الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطـب البشــري

قسـم الأمراض الباطنة

دراسة إمكانية اعتبار نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات و العدلات إلى اللمفاويات كمشعرات لفعالية المرض عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في أمراض الجهاز الحركي

إعداد طالبة الدراسات العليا

مرح إبراهيم المنجد

إشراف

الأستاذ الدكتور ماجد عبود

عام 2024

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث و الأطروحة هو ملكية فكرية و مالية بالتشارك مع جامعة دمشق , وإنّني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دون نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).
2. إنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

إلى قدوتي وصاحب القلب الحنون وذي الفضل..... أبي

إلى روحي وغاليتي ومن منحتني الأمل بغدٍ..... أمي

إلى حبيبي وشريكي في الحياة وسندي..... عمر

إلى حبيبتي التي لا أكون مكتملة بغيابها..... أختي

إلى قوتي في الحياة ودرعي..... أخي

إلى أهل زوجي و أصدقائي وأحبّائي وزملائي الذين كانوا مصدراً للتفاؤل والنجاح.....

وأخيراً إلى أساتذتي الكرام الذين لهم الفضل كلّه .....

فهرس المحتويات

الجزء التمهيدي.....1

المقدمة.....1

المشكلة البحثية والتساؤلات.....1

هدف البحث وأهميته.....2

حدود البحث.....2

الدراسات السابقة.....2

مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل.....3

مكونات البحث.....4

القسم النظري.....5

مقدمة عن الداء الروماتوئيدي.....5

الأسباب والالبة الإمراضية للداء الروماتوئيدي.....5

وبائيات الداء الروماتوئيدي.....12

التظاهرات السريرية للداء الروماتوئيدي.....12

تشخيص الداء الروماتوئيدي.....14

تقييم فعالية الداء الروماتوئيدي.....15

علاج الداء الروماتوئيدي.....17

نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات والعدلات إلى اللمفاويات.....19

علاقة PLRو NLR مع الأمراض المناعية الذاتية.....20

علاقة PLRو NLR مع الداء الروماتوئيدي.....20

مراجعة مفصّلة للدراسات السابقة حول الموضوع.....21

القسم العملي.....24

هدف البحث وطريقة إجرائه.....24

النتائج.....29

الإحصاء الوصفي.....29

الإحصاء الاستدلالي.....32

مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية.....52

الخلاصة والمقترحات.....54

المحددات والمعوقات.....54

المراجع.....55

الملخص باللغة الانكليزية.....62

فهرس الجداول:

الجدول رقم(1): معايير الجمعية الأوروبية ضد الروماتيزم والكلية الأمريكية لأمراض المفاصل لتصنيف الداء الروماتوئيدي لعام 2010 25

الجدول رقم(2): توزع عينة المرضى حسب الجنس.....29

الجدول رقم(3): توزع عينة المرضى حسب العمر.....29

الجدول رقم(4): توزع عينة المرضى حسب الكريات البيض.....30

الجدول رقم(5): توزع عينة المرضى حسب تعداد الصفيحات.....30

الجدول رقم(6): توزع عينة المرضى حسب PLRو NLR.....30

الجدول رقم(7): توزع عينة المرضى حسب CRP.....31

الجدول رقم(8): توزع عينة المرضى حسب ESR.....31

الجدول رقم(9): توزع عينة المرضى حسب DAS-28.....31

الجدول رقم(10): توزع عينة المرضى حسب فعالية المرض.....31

الجدول رقم(11): الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث تعداد الكريات البيض.....32

الجدول رقم(12): الفرق في تعداد الكريات البيض حسب الفعالية.....33

الجدول رقم(13): الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث نسبة العدلات 33

الجدول رقم(14): الفرق في نسبة العدلات حسب الفعالية.....34

الجدول رقم(15): الفرق بين مجموعتي العجوع والفعالية من حيث نسبة اللمفاويات 34

الجدول رقم(16): الفرق في نسبة اللمفاويات حسب الفعالية.....35

الجدول رقم(17): الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث تعداد الصفيحات 35

الجدول رقم(18): الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات.....36

الجدول رقم(19): الفرق بين مجموعتي العجوع والفعالية من حيث العدلات إلى اللمفاويات.....37

الجدول رقم(20): الفرق في NLR حسب الفعالية.....37

الجدول رقم(21): القيمة الحديّة للنسبة PLR 38

الجدول رقم(22): القيمة الحديّة للنسبة NLR 43

الجدول رقم(23): القيمة الحديّة ل CRP 46

الجدول رقم(24): القيمة الحديّة ل ESR 49

فهرس الأشكال

الشكل رقم(1): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث.....27

الشكل رقم (2): نموذج الاستمارة المستخدمة في البحث.....28

الشكل رقم(3): منحنى روك لدراسة PLR 38

الشكل رقم(4): منحنى روك لدراسة NLR 42

الشكل رقم(5): منحنى روك لدراسة CRP.....45

الشكل رقم(6): منحنى روك لدراسة ESR.....49

قائمة المصطلحات والاختصارات باللغتين العربية والانكليزية:

Anti-CCP: Anti Cyclic Citrullinated Protein	أضداد البروتين السيترولين الحلقي
bDMARDS: Biologic DMARDs	الأدوية البيولوجية المعدلة لسير المرض
CRP: C-Reactive Protein	C-البروتين الارتكاسي
CsDMARDs: Conventional synthetic DMARDs	الأدوية التقليدية المعدلة
DAS-28: Disease Activity Score 28 joints	مشعر فعالية المرض
DMARDs: Drug Modifying Anti Rheumatic Drugs	الأدوية المعدلة لسير المرض
ESR: Erythrocyte sedimentation rate	سرعة التثفل
JAKi: Janus Kinase Inhibitors	مثبطات الجانوس كيناز
NETs:Neutroplil Extracelluler Traps	شبكات العدلات خارج خلوية
RA: Rheumatoid arthritis	الداء الروماتوئيدي
RF: Rheumatoid Factor	العامل الروماتوئيدي
TsDMARDs: Target synthetic DMARDs	الأدوية الموجهة نحو الهدف

الملخص:

خلفية البحث: أظهرت دراسات حديثة عدّة وجود علاقة بين فعالية العديد من الأمراض الالتهابية المزمنة بما فيها الداء الروماتوئيدي وبين نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات ونسبة العدلات إلى اللمفاويات .

كما تبين في دراسات عدّة وجود علاقة طردية بين درجة فعالية الداء الروماتوئيدي و ارتفاع كلّ من نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات ونسبة العدلات إلى اللمفاويات .

هدف البحث: اعتبار نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات (Platelet-lymphocyte ratio) ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (Neutrophil-lymphocyte ratio) بوصفها مشعرات جديدة لتحديد فعالية الداء الروماتوئيدي (Rheumatoid Arthritis) .

المواد وطرائق البحث: دُرس 100 مريض التهاب مفصل روماتوئيدي من الذين يراجعون مستشفى المواساة الجامعي و مستشفى الأسد الجامعي , ضمن نمط دراسة مقطعية مستعرضة (cross sectional,مع حساب فعالية المرض لديهم حسب مشعر فعالية المرض (Disease Activity Score 28 joints) وتقسيمهم إلى أربع مجموعات حسب قيمة المشعر.

وأُجري تحليل تعداد الصفيحات, ونسبة العدلات, وأيضاً نسبة اللمفاويات في الدم المحيطي ومقارنة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات ونسبة العدلات إلى اللمفاويات بين مجموعات المرضى.

وقد حُللت البيانات باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS) النسخة رقم (24) واعتبار المتغير ذا أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة (P-Value) أصغر من (0.05).

النتائج: أظهرت دراستنا وجود ارتفاع بقيم كل من نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات والعدلات إلى اللمفاويات عند مرضى الداء الروماتوئيدي .

وعند مقارنة قيم النسب مع مشعر الداء الروماتوئيدي تبيّن أن نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات لا قيمة لها في الكشف عن فعالية المرض بقيمة غير مهمة إحصائياً, في حين نسبة العدلات إلى اللمفاويات هي مشعر مقبول في الكشف عن فعالية المرض بقيمة هامة إحصائياً.

الخلاصة: إنّ قيم كل من نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات والعدلات إلى اللمفاويات تكون مرتفعة عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي .ومن الممكن استخدام نسبة العدلات إلى اللمفاويات بوصفها مشعراً للتّنبّؤ بفعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي , في حين قيمة الصفيحات إلى اللمفاويات لاتفيد في التنبؤ بالفعالية.

الكلمات المفتاحية: نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات , نسبة العدلات إلى اللمفاويات , التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

الجزء التمهيدي:

المقدمة:

يعد التهاب المفاصل الروماتوئيدي من أشيع الأمراض الالتهابية المناعية الذاتية الجهازية التي تصيب المفاصل الزليلية والعديد من الأعضاء والأنسجة الأخرى.

كما يعد تعداد كل من الصفيحات والعدلات واللمفاويات جزءاً من تحليل تعداد الدم الكامل (CBC) الذي يُطلب في أغلب المراجعات الروتينية للمرضى الذين لديهم داء روماتوئيدي .

إن تقدير شدة التهاب المفاصل يُعدّ من الأمور المهمة التي توجه الطبيب لنوع العلاج وكيفية مراقبة الاستجابة و من ثم تعديل الجرعات العلاجية, وقد تطورت العديد من المقاييس المستخدمة لتقييم فعالية الداء الروماتوئيدي, إذ اعتمد بعضها على تقدير المريض لشدة مرضه في حين يعتمد بعضها على تقدير الفاحص لشدة المرض, كما تتضمن معظم مقاييس الفعالية أحد المشعرات الالتهابية كسرعة التّثفّل أو البروتين الارتكاسي C .

وقد أظهرت العديد من الدراسات الحديثة وجود علاقة بين ارتفاع كل من نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات ونسبة العدلات إلى اللمفاويات, وبين فعالية العديد من الأمراض الالتهابية والمناعية الذاتية بما فيها الداء الروماتوئيدي, وبناء على هذه العلاقة فقد اقترحت دراسات عدّة إمكانية استخدام هذه النسب بوصفها مشعرات لفعالية الداء الروماتوئيدي.

المشكلة البحثية:

لقد أظهرت دراسات عالمية عدّة أثراً واعداً لهذه المشعرات في تقييم فعالية الداء الروماتوئيدي والتنبؤ بالحدثية الالتهابية كما أنها تُجرى ضمن تحليل سريع ومنخفض التكلفة, وقد أوصت معظم الدراسات بإجراء دراسات وأبحاث أخرى تشمل الأعراق المختلفة وذلك بسبب وجود احتمال اختلاف النتائج بين الأعراق, وبناءً على ما سبق فقد صُممت هذه الدراسة لتقييم وجود علاقة بين نسبة كل من الصفيحات إلى اللمفاويات والعدلات إلى اللمفاويات وبين فعاليّة الداء الروماتوئيدي عند عينة من المرضى السوريين, ما يمكن في حال إثبات وجود هذا الترابط من استخدام هذه المشعرات بوصفها وسيلة إضافيّة سهلة وسريعة للتنبؤ بفعالية المرض.

التساؤلات:

هل تختلف كل من نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات والعدلات إلى اللمفاويات بين مرضى الداء الروماتوئيدي و الأشخاص الأصحاء؟ وهل يوجد علاقة بين هذه النسب وفعالية الداء الروماتوئيدي؟ وما نوع هذه العلاقة إن وجدت؟ وهل يمكن استخدامها كمشعر مخبري للتنبؤ بفعالية المرض؟

هدف البحث وأهميته:

يهدف هذا البحث إلى مقارنة قيم PLR و NLR مع مشعر الفعالية DAS-28 عند مرضى الداء الروماتوئيدي في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.

وتكمن أهمّيّة هذه الدّراسة في كونها أوّل دراسة يتمّ إجراؤها في سورية حول هذا الموضوع، وفي حال إثبات العلاقة بينPLR وNLR وّفعاليّة المرض فقد يكون من الممكن استخدام هذه النسب كمشعر متوفّر وغير مكلّف وسريع الإجراء للتنبؤ بفعالية المرض.

حدود البحث:

لم تُدرس العلاقة عند عدد كاف من المرضى الّذين لم يتلقّوا أيّ علاج معدّل لسير المرض ومن ثمّ لا يمكننا تحييد دور الأدوية الّذي قد يؤثر في عدد الكريات البيض أو الصفيحات .

الدراسات السابقة:

لقد دُرست العلاقة بين الداء الروماتوئيدي وفعاليته و قيمة كل من (PLR) و (NLR) في دراسات عدّة بالسنوات السابقة.

هناك دراسة أجراها الطبيب Gian Luca وزملاؤه في إيطاليا في مدينة ساساري عام 2018 أظهرت أنّ القيم (NLR) و(PLR) مرتبطة ارتباطاً مهماً مع وجود الداء الروماتوئيدي.(صفحة21)

وفي دراسة أجراها الطبيبQiang chen وزملاؤه عام 2019 في الصين في مدينة شانغ دونغ أظهرت إمكانية اعتبار (PLR) مؤشراً جديداً للتنبؤ بفعالية الداء الروماتوئيدي ولتصنيف المرضى مع إصابة رئوية خلالية (ILD) عن المرضى دون إصابة رئوية .(صفحة21)

وفي دراسة أجراها الطبيب Mei li وزملاؤه في الصين في مدينة هينغ يانغ عام 2021 أظهرت أن القيم (NLR) و(PLR) هي عوامل مستقلة تتأثر بفعالية الداء الروماتوئيدي وتستطيع تقييم الفعالية والسير سيراً جيداً.(صفحة 21)

وفي دراسة أجراها الطبيب Masoodi Ahmad وزملاؤه في الهند في مدينة بانغالور عام 2017 أظهرت أنّ قيمة (NLR) هي أحد المقاييس الحساسة المنظمة للالتهاب في الداء الروماتوئيدي .(صفحة 22)

كما يوجد أيضاً الدراسة التي أجراها الطبيب Zihan jin وزملاؤه عام 2020 في الصين في مدينة شانكزو وأظهرت إمكانية اعتبار (NLR) مؤشراً تشخيصياً متمماً وليس مستقل لتشخيص داء الروماتوئيدي, في حين كانت (PLR) غير مرتبطة بالتشخيص.(صفحة 22)

ودراسة مخالفة أخرى أجراها الطبيب Wang lijuan وزملاؤه عام 2021 في الصين في مدينة يبين أظهرت أن (NLR) و (PLR) ليست ذو فائدة تشخيصية مستقلة أو حتى مشعر فعالية متمم لداء الروماتوئيدي.(صفحة 22)

مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل:

جُمعت العيّنات بين عامي 2021 و 2022 في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيّين وذلك بتدوين بيانات المرضى اللّازمة وفق استبيان خاصّ بدراستنا المقطعيّة المستعرضة ، وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المشاركين.

وقد شملت الدراسة100 مريض مشخّص لهم التهاب مفاصل روماتوئيديّ سابقاً أو عند الدّخول في الدراسة بغضّ النّظر عن مدّة المرض و العلاجات المستخدمة وذلك وفقاً لمعايير التّصنيف لالتهاب المفاصل الرّوماتوئيدي حسب الجامعة الأمريكيّة لأمراض المفاصل والجمعيّة الأوروبيّة لأمراض الروماتيزم في عام 2010.(1)

استُبعِد المرضى الحوامل أو في المدّة بعد الولادة و المرضى الّذين لديهم مرض التهابيّ مناعيّ ذاتيّ آخر أو داء سكريّ معروف أو إنتانات حادة أو مزمنة أو خباثات أو اضطرابات نزفية أو قصور كلويّ أومرض كبديّ مزمن أو مرض دمويّ معروف أو الّذين نقل لهم مشتقّات دمويّة خلال الستّة أشهر السّابقة.

وقد خضع المرضى المشاركين جميعهم في البحث لتقييم سريريّ ومخبريّ:

التّقييم السّريريّ : شمل قصة سريرية مفصّلة وتوثيق المعلومات التّالية :العمر والجنس والشّكوى المفصليّة الحاليّة.

كما أُجري فحص سريريّ عام وفحص دقيق للجهاز المفصليّ وتوثيق عدد المفاصل المؤلمة وعدد المفاصل المتورّمة وتقييم المريض الذّاتي لحالة صحّته.

التّقييم المخبريّ : إذ سُحِب دم وريدي و إجراء التحاليل (CBC, ESR,CRP) للمرضى جميعهم, وإجراء CBC فقط للشواهد الأصحاء وذلك عن طريق الأجهزة الموجودة في مخبريّ مشفيي الأسد و المواساة الجامعيّين.

إنّ قيمة الصفيحات الطّبيعيّة بين (150-450صفيحة /ميكروليتر) ونسبة العدلات الطبيعية بين(40-70%) ونسبة اللمفاويات الطبيعية بين (20-40%)حسب مخبر مشفى الأسد ومشفى المواساة.

وبعد الانتهاء من الخطوات السّابقة قُسّم المرضى إلى أربعة مجموعات حسب مشعرDAS28 كالتّالي : مجموعة المرضى ذوو الفعاليّة المرتفعة (DAS28>5.1) و مجموعة المرضى ذوو الفعاليّة المتوسّطة (

(DAS28>3.2 to 5.1) ومجموعة المرضى ذوو الفعاليّة الخفيفة (DAS28 from 2.6 to 3.2) ومجموعة المرضى الهاجعين (DAS28<2.6).

و تمّ مقارنة النسب السابقة مع درجة فعاليّة المرض (أي قيمة DAS28), وبعد الانتهاء من البيانات جميعها أُدخِلَت إلى الحاسب و حُللت باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 24) و كذلك برنامج (Excel 2016) وقد عُدّت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value <0.05) هامّةً إحصائياً.

مكونات البحث :

يتكوّن من قسمين :

القسم الأوّل : وهو القسم النّظريّ الّذي يتضمّن المعلومات الأساسيّة لموضوع دراستنا و التّعاريف الأساسيّة لكافّة المصطلحات الواردة في الدّراسة العمليّة، ويتضمّن:

- أولاً: ويتضمّن مقدّمة عن التهاب المفاصل الرّوماتوئيدي و الأسباب والآليّة الإمراضيّة للدّاء الرّوماتوئيدي بشكل مختصر بالإضافة إلى وبائيّات الدّاء الرّوماتوئيدي.
- ثانياً: يتضمّن التّظاهرات السّريريّة للدّاء الرّوماتوئيدي وطريقة تشخيصه والطّرق المستخدمة في تقييم الفعاليّة بالإضافة إلى العلاج.
- ثالثاً: يتضمّن الحديث عن قيمة نسبة كلّ من الصفيحات إلى اللمفاويات و العدلات إلى اللمفاويات وعلاقتها مع الأمراض المناعيّة الذّاتيّة فضلاً عن علاقتها مع الدّاء الرّوماتوئيدي مراجعة مفصّلة للدّراسات السابقة حول الموضوع.

القسم الثّاني : يتضمّن الدّراسة العمليّة بدايةً من طريقة جمع العيّنة وصولاً إلى النّتائج ومناقشتها ويتضمّن:

- أولاً: هدف البحث وطريقة إجرائه.
- ثانياً: نتائج البحث.
- ثالثاً: مناقشة النّتائج الّتي تمّ التوصّل إليها ومقارنة نتائج دراستنا مع الدّراسات العالميّة المشابهة فضلاً عن المحدّدات والمعوّقات الّتي واجهت الدّراسة وأخيراً الخاتمة والمقترحات.

القسم النظري:

أولاً:

مقدمة عن التهاب المفاصل الروماتوئيدي:

الدّاء الرّوماتوئيدي هو مرض مزمن التهابيّ جهازيّ مناعي ذاتي يصيب 1% - 0.5 من البالغين في البلدان الغربية أي ما يقارب مليون ونصف شخص سنويّاً. يكون المرض أشيع عند النّساء و يمكن أن يبدأ بأي عمر لكن تكون ذروة الوقوع في العمر بين 60 - 50 سنة، كما أظهرت الدّراسات زيادة تواتر الوقوع من الجنوب إلى الشّمال و في المناطق الحضريّة أكثر من المناطق الرّيفيّة.(2)

إنّ التظاهر السريري الأكثر حدوثاً هو التهاب المفاصل العديد المتناظر الّذي يصيب المفاصل الصغيرة خاصّةً، ويمكن في بعض الأحيان أن يتظاهر بالتهاب مفصل وحيد أو التهاب مفاصل قليل، كما تحدث في المراحل المتقدّمة التّظاهرات السريريّة خارج المفصليّة مثل: انصباب الجنب وأدواء الرّئة الخلاليّة والتهاب التامور والتهاب الملتحمة والصلبة والتّصلّب العصيديّ و غيرها.(2)

يُعدّ الرّوماتوئيد متلازمة سريريّة تشمل وجوهاً عدّة للمرض، كلّ منها يتميّز بخلل في التّنظيم المناعيّ وفي حال لم يُعالج يؤدي إلى التهاب مزمن و أذيّة مفاصل و أعضاء غير عكوسة.(2)

يكون تشخيص الدّاء الروماتوئيدي سريريّاً بالاعتماد على الأعراض السّريريّة والفحص السريريّ فضلاً عن التحاليل المخبريّة والصور الشّعاعيّة مع العلم أنّ الأضداد المناعيّة الذّاتيّة المرتبطة بالرّوماتوئيد كالعامل الرّوماتوئيدي(RF) و أضداد بروتين السيترولين الحلقي (ACPA) قد تكون سلبيّة عند ثلث المرضى. (2)

في السابق كان هذا المرض يحمل إنذاراً سيّئاً بسبب قصر مدّة البقية و سوء نوعيّة الحياة بسبب العجزالوظيفي المحدث بالمرض، ولكن حاليّاً بآخر عقدين تحسّن الإنذار تحسناً ملحوظاً بسبب التشخيص الباكر والبدء الباكر بالعلاج فضلاً عن تطوير علاجات حديثة منها: العلاج البيولوجيّ والعلاجات الهدفيّة المعدّلة لسير المرض.(3)

الأسباب والآلية الإمراضية للداء الروماتوئيدي:

أدّت العديد من الدّراسات الحديثة التي أجريت لفهم إمراضيات الدّاء الروماتوئيدي ولاسيّما الدراسات الجينية و فوق الجينية إلى المزيد من الفرضيات حول الآليات الإمراضية التي تشرح شرحاً جزئيّاً آلية حدوث المرض، كما أنَّ الدراسات على المستويات الجزيئية و الخلوية وضّحت المزيد من الآليات التي تنظم خلايا مختلفة تابعة للمناعة المتأصّلة وأخرى لمفاويّة تابعة للمناعة المكتسبة، ما سمح بتحديد أهداف أكثر دقّة للعلاجات الحديثة المعدّلة لسير المرض.(4)

يتأثر الداء الروماتوئيدي بعوامل بيئية و جينية و فوق جينيّة (epigenetics)عدّة؛ إذ تمّ بالسنوات الأخيرة تركيز الاهتمام على العديد من الجينات متعدّدة الأشكال التي تترافق مع الاستعداد للمرض، كما تزايد الاهتمام بالعوامل البيئيّة و نمط الحياة و النّظام الغذائي بوصفهل عناصر لها أثر مهمّ في إمراضيّة الداء الروماتوئيدي. (4)

-النواحي الجينية :

يُعدّ الدّاء الروماتوئيدي مرضاً متعدّد الجينات وموروثاً بنسبة تقدّر بحوالي 60 بالمئة وحوالي 30 بالمئة منها يعود إلى جينات تنتمي إلى عائلة مستضدات الكريات البيض البشريّة النمط الثاني (HLA class II). (5)

تشكّل أليلات (HLA-DRB1) المحدّد الجينيّ الأكثر ارتباطا بالدّاء الروماتوئيدي، كما أنّ الأليلات المرتبطة بحدوث المرض تتميز بوجود الإيبيتوب المشترك (Shared Epitope) وهو تسلسل محفوظ من خمسة حموض أمينيّة و تقترح نظريّة الإيبيتوب المشترك أنّ وجود هذا التسلسل من الحموض الأمينية له أثر مهمّ في الإمراضية بالسّماح بتقديم المستضدّات الذّاتية عبر الخلايا المقدّمة للمستضدّ إلى الخلايا التّائيّة و حدوث استجابة مناعيّة ذاتيّة، كما يرتبط وجوده بشدّة المرض وحدوث تظاهرات خارج مفصليّة.(5)

أظهرت دراسات أخرى لتحديد العوامل الوراثية المؤهّبة للمرض خارج منطقة الإيبيتوب المشترك وجود مواقع أخرى لها ارتباط بوراثة المرض ومنهاPTPN22,CTLA4,PADI4) ، إذ تعتبر مورثة (PTPN22) أكثر المورثات ارتباطاً بالمرض خارج مواقع (HLA-DRB1) ، كما أظهرت دراسات أنّ التعدّد الشّكلي للنوكليوتيد

المفرد (SPN) نمط (rs3761847) متعلّق بالمناطق الجينية (TRAF1/C5) التي تترافق مع خطر أعلى للدّاء الروماتوئيدي إيجابيّ (ACPA) عند الأوروبيين ،أمّا النمط rs10818488 ( ) فيترافق مع خطر حدوث الروماتوئيد عند الأوروبيين والأفارقة والآسيويين.(5)

وبالمقابل بينت تحاليل تلويّة حديثة وجود أليلات مرتبطة بالمرض عند المرضى الذين ليس لديهم (-HLA DR4)، ومثال على ذلك(HLA-DRB1*01 ، HLA-DRB1*10:01) التي تترافق مع استعداد أعلى للمرض وكذلك العديد من الألّيلات الأخرى التي تختلف حسب الأعراق.(5)

ومن ناحية أخرى تبيّن وجود علاقة بين المتغيّرات الجينيّة والاستجابة للعلاجات المعدلة لسير المرض، فعلى سبيل المثال تبيّن أنّ وجود الأليل (ATIC C) يترافق مع استجابة جيّدة للعلاج بالميثوتريكسات عند مرضى الروماتوئيد.(5)

-النواحي ما فوق الجينية:

هي تعديلات غير موروثة و عكوسة في الحمض الريبي النّووي منقوص الأكسجين(DNA) والكروماتين تنظم تعبيريّة الجين دون تغيير تسلسل الحمض النوويّ. (5)

تتضمّن الآليّات ما فوق الجينيّة: مثيلة الحمض الريبي النوويّ منقوص الأكسجين (DNA Methylation) وتعديلات بروتينات الهيستون و تغييرات تعبيريّة الجين عبر الحمض الريبي النوويّ الدّقيق (Micro RNA) وغيره من الحموض الريبية النووية غير المرمّزة(non coding RNA) . (5)

إنّ الحمض الريبي النووي الدّقيق هو جزيء صغير غير مرمّز يتدخّل بتعبيرية الجين بعد النّسخ ومن ثمّ يكون قادراً على إنقاص تعبيرية الجين بوساطة الارتباط بموقع محدّد على الحمض الريبيّ النوويّ المرسال الهدف وينتج عن ذلك عدم حدوث ترجمة و عدم تشكّل البروتينات .وكنتيجة لذلك تمّ تسليط الضّوء على علاقة الحمض الريبيّ النوويّ الدّقيق المعدّل بفعالية وحدوث المرض حيث أظهرت الدّراسات أنّ مستويات تعبيرية كلّ من (miR-5571-3p) و (miR-135b-5p) ترتبط ارتباطاً إيجابيّاً مع الالتهاب وفعالية المرض، وأظهرت دراسات أخرى وجود (mi RNA) يتدخّل في عمليات ائتكال العظم و تخرّب المفصل بوساطة تنظيم مستويات بروتينات ميتالوبروتيناز المطرق (MMP) , بالمقابل فقد يؤدّي الحمض النوويّ الريبيّ الدّقيق(mi RNA) دوراً وقائياً عبر إنقاص بروتينات الالتهاب ومثال على ذلك (miR-613) ا لّذي يثبط التخرب المفصليّ وقد وجد أنّ مستويات(miR-613) منخفضة عند مرضى الروماتوئيد. (5)

-النواحي البيئية:

يعتقد بأنّ عوامل البيئة بما فيها من إنتانات ونظام غذائي وتدخين وتلوث هواء وبدانة تحرّض حدوث الدّاء الروماتوئيدي عند المرضى المؤهّبين وراثياً. إذ يُعد التدخين العامل البيئيّ الأساسيّ الذي له علاقة بتطور وشدّة الروماتوئيد.؛ إذ يحرّض تدخين السّجائر إنتاج العامل الرثياني و أضداد بروتين السّيترولين المرتبطة بالأذيّة المفصليّة وفقد العظم الباكر وذلك بآليّة معقدة تشمل الالتهاب الجهازيّ وزيادة الشّدة التّأكسدية وأذيّة الطرق التّنفسيّة . (6,7)

فضلاً عن التدخين فإنّ تلوث الهواء و العوامل المهنيّة تؤدّي دوراً في الإمراضية بالعناصر الخلويّة في السّبيل التّنفسي التي تقوم بمعالجة وتقديم الجزيئات الموجودة في الهواء كمستضدات تحرّض استجابة مناعيّة مكتسبة . كذلك يحمل التعرّض للجزيئات غير العضوية كالأسبستوز والسّيليكا خطراً عالياً لحدوث الدّاء الروماتوئيدي إيجابيّ وسلبيّ المصل وفي ذات السّياق فإنّ الجزيئات العضويّة كالأقمشة وغبار الحيوانات قد تترافق مع المرض. (8)

وفي ذات السّياق فقد أظهرت دراسات عدّة حالة-شاهد حديثة وجود علاقة قوية بين الدّاء الروماتوئيدي والربو القصبيّ وخاصّة الشّكل إيجابيّ أضداد بروتين السّيترولين و بصرف النظر عن وجود عوامل خلط كالتّدخين. (9)

وفي سياق آخر فإنّ الفيروسات والجراثيم يمكن أن تحرّض عمليات إضافة السّيترولين وتشكيل الأضداد ومن أكثر الجراثيم المتّهمة وحيدات الخلية البورفيرينية اللّثوية (porphyromonas gingivalis) . (10)

وقد وجدت في أمعاء المرضى في المرحلة قبل السّريرية أنماط من الميكروبيوتا (microbiota) ومنها صنف (fecal prevotella) ولم تثبت الدراسات علاقة الإنتان بالملويّة البوابيّة بحدوث وتطور الروماتوئيد.(11,12)

كما أظهرت أبحاث حديثة وجود دور للبكتريا داخل الخلوية كأشباه المتفطرات في تطور المرض عبر تحريض خلل تنظيم البالعات الكبيرة وآليات التّشابه الجزيئيّ . وفي السّياق نفسه بينت عدّة دراسات رقابية وجود علاقة للفيروسات كالرئويات والتّاجية و أشباه الانفلونزا بحدوث المرض.(4)

وفي ختام الحديث عن العوامل البيئية لابدّ من الحديث عن دور البدانة و نمط الحياة في حدوث الروماتوئيد وسيره، فقد أشارت دراسات عدّة إلى كون زيادة النشاط الفيزيائيّ تقلّل خطر حدوث المرض بصورة مستقلّة عن باقي عوامل الخطر بما فيها مشعر كتلة الجسم و لكن بالمقابل فقد بينت دراسات عدّة أنّ هذا التّأثير الوقائيّ مرتبط بانخفاض مشعر كتلة الجسم.(4)

وفي تحليل تلويّ حديث تبين وجود زيادة في خطر حدوث الروماتوئيد و سوء الاستجابة للعلاج عند المرضى زائدي الوزن. (4)

-العوامل الهرمونيّة:

يعدّ الدّاء الروماتوئيدي أحد الأمراض المناعيّة الذّاتيّة التّي تشيع عند الإناث أكثر من الذّكور بنسبة2:1 حتّى 3:1ولكنّ الآليّات النوعيّة المسؤولة عن سيطرة الإصابة عند الإناث لاتزال غير مفهومة فهماً كاملاً؛ إذ أظهرت بعض الدّراسات أنّ الهرمونات الجنسيّة ولا سيّما الأستروجين يمكن أن تفسّر كون شدّة المرض أعلى عند الإناث، كما أظهرت أنّ الهرمونات الجّنسيّة يمكن أن تعدّل الوظيفة المناعيّة، ومثالاً على ذلك تبيّن كنتيجة لدراسات عدّة أنّ الخلايا البائيّة المنتجة للأضداد الذّاتيّة التّي تعرّضت للأستروجين كانت أكثر مقاومة للموت الخلويّ المبرمج ومن ثمّ كانت قادرة على الهروب من آليّة التّحمّل المناعيّ .(13)

وفي السّياق نفسه وجد أنّ الحمل يترافق مع هجوع المرض في الثّلث الحمليّ الأخير و حوالي ثلاثة أرباع الحوامل المصابات بالروماتوئيد يحدث لديهنّ تحسّن في الثّلثين الأوّل والثّاني ولكنّ حوالي % 90 من هؤلاء المريضات يحدث لديهنّ زيادة فعاليّة المرض في الأسابيع أو الأشهر الأولى التّالية للولادة. إنّ الآليّة المسؤولة عن هجوع المرض خلال الحمل لاتزال غير معروفة ولكن يقترح كتفسير لذلك سيطرة السّيتوكين المثبّط للالتهاب (إنترلوكين 10) بالحمل و إفراز الألفا فيتو بروتين (AFP) .(13)

الالية المناعية للداء الروماتوئيدي:

إنّ التهاب المفاصل يبدأ و يستمرّ بوساطة تأثر أنماط عدّة من الخلايا المتغصّنة و الخلايا التّائيّة و

البالعات الكبيرة و العدلات و الأورمات اللّيفيّة و كاسرات العظم؛ إذ إنّ المستضدّات الذّاتيّة النّوعيّة للدّاء الروماتوئيدي لا يمكن التّخلّص منها تخلصاً كاملاً ممّا يسبّب تفعيل مستمر للخلايا المناعيّة و التهاب المفصل المزمن مع تورّم الغشاء الزّليل وتوسّعه ليشكّل ما يسمّى السّبل (Pannus) الّذي يغزوالعظم حول المفصل ومنطقة اتّصال العظم مع الغضروف ما يسبّب ائتكالات عظميّة وتخرّب غضروفيّ.

بداية تتفعّل الاستجابة المناعيّة بوساطة تفعيل الخلايا المقدّمة للمستضد الّتي تتضمّن الخلايا المتغصّنة والبالعة وذلك بمحرّضات خارجيّة أو مستضدّات ذاتيّة للبروتينات الحاوية على السّيترولين، وبدورها الخلايا المقدّمة للمستضد تقدّم المستضدّات المحرّضة لالتهاب المفاصل إلى الخلايا التّائيّة ولا تتفعّل الخلايا التّائيّة إلا بوجود الإشارة الثّانية(ارتباط جزيئة CD28 الموجودة على سطح الخليّة التّائيّة مع جزيئة CD80/86 الموجودة على سطح الخليّة المقدّمة للمستضد .) وبعد تفعيلها تتمايز إلى خلايا تائيّة مساعدة نمط (Th1) تفرز السّيتوكينات

الالتهابيّة (الإنترلوكين 2 و الإنترلوكين 6 والإنترفيرون غامّا و العامل المنخّر الورميّ)،كما تتمايز إلى خلايا تائيّة مساعدة نمط (Th17) التي تفرز الإنترلوكين17 .

نتيجةً لإفراز هذه السّيتوكينات الالتهابيّة دون وجود مثبّطات لها كالإنترلوكين 4 المفرز من الخلايا التّائيّة المساعدة (Th2) الّتي تكون قليلة لدى مرضى الرّوماتوئيد بالإضافة لفعالية التّائيّات المنظّمة المحدودة يحدث تفعيل البالعات الكبيرة الّتي تنتج السيتوكينات الالتهابيّة IL1-IL6-TNF ( ) وتسبّب زيادة تعبيريّة جزيئات (HLAعلى سطحها.

تحرّض التّائيّات المفعّلة تكاثر وتمايز الخلايا البائيّة إلى خلايا منتجة للأضداد وأهمّها العامل الرّوماتوئيديّ وضدّ الببتيد المضاف إليه السّيترولين (ACPA) , ونتيجةً لتشكّل الأضداد تتشكّل المعقّدات المناعيّة وتؤدّي إلى تفعيل شلّال المتمّمة وتضخيم الحدثيّة الالتهابيّة ومن ثمّ تفعيل وجذب العدلات وتفعيل الخلايا البطانيّة في الأوعية عن طريق زيادة جزيئات الالتصاق على سطحها (Selectin-Integrin)وبعدها يحدث تسرّب وهجرة العدلات إلى المفصل بمساعدة الهيستامين المفرز من الخلايا البدينة المرتشحة في الزّليل والبروستاغلاندين E2 المفرز موضعيّاً.

وحالما تصل العدلات إلى السّائل المفصليّ تبدأ ببلعمة المعقّدات المناعية المتشكّلة وانتاج الجذور الأكسجينيّة الحرّة والوسائط الالتهابيّة الأخرى. ويحدث التخرّب المفصليّ عن طريق الإنترلوكينات IL1-TNF اللّذان يفعّلان الخلايا الموجودة في السّبل (PANNUS) وهو عبارة عن غشاء زليليّ متضخّم حاو على نسيج التهابيّ حبيبومي وخلايا زليليّة شبيهة بالأورمات اللّيفيّة ووحيدات نوى موعّى بشدّة ينتج كميّات كبيرة من الأنزيمات المخرّبة كالكولّاجيناز والبروتياز الّتي تسبّب التخرّب العظميّ . كما تفعّل السيتوكينات الالتهابيّة السّابقة الخلايا الغضروفيّة لتنتج الأنزيمات الحالّة الّتي تخرّب الغضروف المفصليّ ، وتسهم مع الإنترلوكين 6 في نزع تمعدن العظم المجاور عن طريق تفعيل كاسرات العظم.

إنّ الخلايا المتغصّنة (Dendritic Cells) لها أثر أساسيّ في تنظيم الاستجابة المناعيّة بوساطة التقاط المستضدّات و تقديمها إلى الخلايا التّائية السّاذجة (Naïve T Cells) كما أنّها تؤدّي أثراً مهماً في الآليّة الإمراضية للروماتوئيد عبر تفعيل الخلايا التّائيّة المساعدة Th17 .

وفي المفصل تقوم الخلايا المتغصّنة النّاضجة بإنتاج السّيتوكينات الالتهابيّة التالية :الإنترلوكين 12 و الإنترلوكين 23 الّتي تحفّز استجابة الخلايا التّائيّة المساعدة(Th17) ، فيحدث عدم توازن بين استجابة الخلايا التّائيّة المساعدة (Th17-Th1-Th2) تؤدّي الخلايا المتغصّنة شبيهة البلازمية (PDCs) أثراً مهماً في الالتهاب بوساطة إنتاج الإنترلوكين 18 و23 و إنتاج الإنتيرفيرون ألفا و بيتا . وقد أظهرت دراسات أنّ المرضى إيجابيّ أضداد البروتين الحاوي على السيترولين لديهم عدد أكبر من الخلايا المتغصّنة شبيهة البلازميّة.

إنّ بدء الالتهاب يكون في الخلايا الظّهاريّة في الغشاء الزّليل و في الخلايا المقدّمة للمستضدّ في العقد اللّمفية و الأنسجة الأخرى؛ إذ تهاجر الخلايا التّائيّة المفعّلة إلى الزليل لتتفاعل مع البالعات الكبيرة والخلايا المتغصّنة و الخلايا الزّليليّة وكاسرات العظم. (14)

إنّ تفعيل الخلايا التّائيّة إيجابيّة (CD4) هو عمليّة تتم على مرحلتين؛ إذ يتمّ بدايةً تعرّف مستقبل الخلايا التّائيّة على الببتيدات بالاقتران مع معقّد التوافق النسيجي النمط الثاني MHC II على سطح الخلايا المقدّمة للمستضدّ(APCs) ، ويتلو ذلك إشارة التّحفيز الثانويّ المشترك القادمة من ارتباط (CD28) المعبّر عنها على الخلايا التّائيّة مع جزيئات (CD80/86) على الخلايا المقدّمة للمستضد (APCs) . ومن الملاحظ أنّ تعبيريّة

(CD80/86) تكون قليلة على الخلايا البائيّة غير المفعّلة لكنّها تزداد عند تفعيلها ما يزيد تفعيل الخلايا التائيّة ولاستقبالها إشارات الخلايا التّائيّة المساعدة. (15)

تقوم الخلايا التّائيّة المساعدة Th1 بإفراز الإنترلوكين 2 و الإنتيرفيرون غامّا و العامل المنخّر للورم بيتّا TNF-βما يسبّب تفعيل الخلايا البالعة الكبيرة والخلايا البائيّة و حدوث الالتهاب في النسيج الزّليل، وبالإضافة إلى ذلك فإنّ الخلايا التّائيّة المساعدة Th17 الّتي تتحرّض بالسيّتوكينات الالتهابيّة-IL6-IL21) (IL23-IL1β-TGFβالها أثر مهمّ في تجنيد العدلات و تفعيل البائيّات و تحريض كاسرات العظم.(14)

وتقترح الدّراسات أنّ الحدثيّة الالتهابيّة تنجم عن خلل وظيفة الخلايا التّائيّة المنظّمة Treg ممّا يمنع تحكّمها بالخلايا التّائيّة ذاتيّة الاستجابة يضاف إلى ذلك تمايز الخلايا التّائيّة المنظّمة إلى خلايا تائيّة مرضيّة. (14)

ولا بدّ من الحديث عن السّيتوكينات الالتهابيّة الّتي لها أثر مهمّ في الالتهاب عند مرضى الرّوماتوئيد وأكثرها تأثيراً (TNFα-IL17A-IFNy-RANK-L) ؛ إذ يُعدّ العامل المنخّر للورم ألفا (TNFα) الّذي يفرز من البالعات الكبيرة و الخلايا البائيّة و القاتلة الطّبيعيّة (NK cells) السيتوكين الأكثر أهميّة؛ إذ يحرّض تخرّب الغضروف و ارتشاف العظم كما يعزّز إفراز (RANK-L) من الخلايا العظميّة، ويضاف إلى ذلك قدرته

على تحريض إفراز السيتوكينات المحرّضة للالتهاب مثل (IL6-IL1β) الّتي تجذب الكريّات البيض إلى منطقة الالتهاب.(14)

الإنترلوكين 17 المفرز من الخلايا التّائيّة Th17 يحرّض إفراز السيتوكينات المحرّضة للالتهاب IL6-IL8و GM-CSFمن الخلايا الظّهاريّة و البطانيّة و الأورمات اللّيفيّة، كما يحرّض تحبّب العدلات ويسهم بإحداث الائتكالات العظميّة وتخرّب الغضروف عبر تحريض إفراز ميتالوبروتيناز المطرق الخلوي(MMP1) من الخلايا الرّليليّة، فضلاً عن تشكّل الأوعية الدّمويّة الجديدة عبر تحريض إنتاج عامل نموّ البطانة الوعائيّة (VEGFمن الأورمات الليفيّة الزليليّة.(14)

وقد أظهرت الدّراسات أنّ مستويات الإنترفيرون غاما (IFNy) لدى مرضى الرّوماتوئيد تكون مرتفعة في البلازما و السائل الزليليّ و النّسيج الزليليّ؛ إذ ينتج الإنترفيرون من الخلايا التّائيّة والبائيّة والقاتلة الطّبيعيّة والبالعات الكبيرة و الخلايا المتغصّنة و العدلات المحبّبة، ويعزّز تقديم المستضدّات وتفعيل البالعات الكبيرة التي تنتج بدورها الكيموكين (CXCL10) الّذي يحرّض تمايز كاسرات العظم.(14)

على الرّغم من أثر الإنترفيرون في الالتهاب في المرحلة الباكرة من الرّوماتوئيد فإنّ له أثراً واقياً للأنسجة في المراحل المتقدّمة من المرض عبر تثبيط كسر العظم وتثبيط تدفق العدلات وتثبيط فرط تكاثر الخلايا الزليليّة وكذلك تثبيط تحرر البروستاغلاندين E2 و الأنزيمات المخرّبة.(14)

كما تجدر الإشارة إلى (RANK-L) الّذي يُعدّ منظّماً لإعادة تشكّل العظم وتقولبه والّذي يرتبط مع RANK) (ويحرّض هدم العظم. في الحالة الفيزيولوجيّة للجسم ينتج (RANK-L)من الخلايا البانية للعظم، لكن في حالة الروماتوئيد فإنّ الخلايا التّائيّة المساعدة 17 و البالعات الكبيرة والخلايا المتغصنة و الأورمات اللّيفيّة المشابهة للخلايا الزّليليّة تصبح مصدراً أساسيّاً له.(14)

ولا بدّ من ذكر دور الأورمات اللّيفيّة الزّليليّة المفعّلة الّتي تنتج RANK-L و MMPs و تهاجر بين المفاصل لتحرّض الالتهاب في المفاصل المجاورة و يفسّر ذلك التظاهر السريريّ للمرض بشكل متناظر.(14)

كما يدخل بالآليّة المناعيّة للمرض تشكّل الأضداد النّاجمة عن التّفعيل الشّاذ للخلايا البائيّة ذاتيّة الاستجابة والّذي يؤدّي بدوره إلى تشكّل المعقّدات مناعيّة و ما يتبعه من تفعيل سبيل المتمّمة. إنّ الأضداد الرئيسيّة هي العامل الروماتوئيدي (RF)وأضداد البروتين الحاوي على السيترولين(ACPA)؛ إذ يُعدّ وجودها مترافقاً مع شدّة أعراض و سير المرض.(14)

إنّ الأضداد الذّاتيّة للعامل الروماتوئيدي هي من نمط الغلوبيولين المناعي IgM ترتبط مع الجزء الثابت FC من الغلوبيولين المناعي البشري IgG وتشاهد بنسبة % 69 من المرضى ولكن قد تشاهد لدى الأصحّاء أو المرضى الّذين لديهم إنتانات أو خباثات أو غيرها.(14)

أمّا أضداد البروتين الحاوي على السيترولين (ACPAs) فقد تكون من النّمط IgM أو IgG أو IgA حيث ترتبط هذه الأضداد مع عدّة بروتينات ذاتيّة كالكولّاجين النّمط الثّاني والهيستون والفيبرينوجين والفيبرونكتين

وغيرها، وتكون نسبة وجود هذه الأضداد لدى مرضى الرّوماتوئيد بين % 80 - 60 كما قد تشاهد في مصل المرضى في المرحلة ماقبل السريريّة بما يقدّر عشر سنوات قبل بدء الأعراض السريريّة. وتؤدّي هذه الأضداد دوراً مهمّاً في إمراضية الروماتوئيد بتفعيل البالعات الكبيرة و الخلايا الكاسرة للعظم عبر تشكيل معقّدات مناعيّة أو مباشرةً عبر الارتباط بالفيمنتين المضاف إليه السيترولين في أغشية العظم، كما تؤدّي أثراً في إحداث الألم عبر تفعيل وتمايز الخلايا الكاسرة للعظم المعتمدة على الإنترلوكين 8 . (14)

ولا بدّ من الإشارة إلى كون الآليّات الالتهابيّة في المفاصل تترافق مع تشكّل أوعية دمويّة جديدة و فرط تنسج الخلايا الزّليليّة؛ إذ إنّ تعرّض الخلايا الزّليليّة تعرضاً مستمراً للحدثيّة الالتهابيّة في المفصل الملتهب يؤدّي إلى تشكّل نمط ظاهري شبيه بالخلايا السرطانيّة يتميّز بفرط تكاثر غير مسيطر عليه ونقص حساسيّة الخلايا للموت الخلوي المبرمج وفي ظلّ هذه المعلومات فقد تكون المراحل المتقدّمة من المرض معنّدة على العلاج المناعي.(16)

وبائيات الداء الروماتوئدي:

قدّرت الدّراسات نسبة انتشار الدّاء الرّوماتوئيدي في أكثر الدّول تطوراً بحوالي1% - 0.5 ، ولوحظت أعلى معدّلات الوقوع عند الأمريكيّين الأصليّين.(17)

إنّ وبائيّات المرض في الشّرق الأوسط وشمال إفريقيا لاتزال غير مفهومة بشكل جيّد وقد قدّرت نسبة انتشاره في هذه المنطقة بحوالي % 0.16 حسب دراسات عالميّة حديثة.(18)

ثانياً:

التظاهرات السريرية للداء الروماتوئيدي:

المرحلة ماقبل السريرية:

تستمرّ هذه المرحلة عدّة سنوات قبل بدء الأعراض السّريريّة للمرض؛ إذ يمكن كشف الأضداد الذّاتيّة كالعامل الروماتوئيدي و أضداد البروتين الحاوي على السيترولين وغيرها

في مصل المرضى قبل تظاهرهم سريريّاً .كما يحدث في هذه المرحلة ارتفاع في البروتين الارتكاسي C و السيتوكينات ماقبل الالتهابيّة .ويحدث في نهاية هذه المرحلة عند العديد من المرضى بدء الآلام المفصليّة التي تسبق حدوث التهاب المفاصل الزّليليّ.(19)

التظاهرات السريرية الباكرة:

يكون بدء الروماتوئيد عادةً بأعراض مفصليّة تشمل الألم والتّورّم و اليبوسة الصّباحيّة في مفاصل اليدين والقدمين الصغيرة وبشكل متناظر يشمل المفاصل السّنعيّة السّلاميّة والمفاصل بين السّلاميّة الدّانية والمفاصل

المشطيّة السّلاميّة، بالإضافة للأعراض الجهازيّة الخفيفة كالتّعب العام والحمّى منخفضة الدّرجة ونقص الوزن، في حين تشاهد الأعراض خارج المفصليّة مشاهدةً متأخّرةً وفي بعض الأحيان قد تسبق الإصابة المفصلية.

يوجد أنماط عدّة لبدء المرض نذكر منها:البدء المخاتل والبدء الحادّ والبدء غير النّموذجي والشكل النّاكس؛ إذ يحدث البدء المخاتل عند حوالي % 65 - 55 من المرضى و يبدأ بإصابة المفاصل الصغيرة في اليدين والقدمين و الرّسغين إصابةً متناظرةً مع يبوسة صباحيّة مديدة ولكن قد يبدأ بشكل أقلّ شيوعاً في مفصل واحد أو عدد قليل من المفاصل وخاصّة المفاصل الكبيرة كالرّكبة والورك والمرفق .في حين يحدث البدء الحادّ عند حوالي % 15 - 6من المرضى ويكون شديداً يحدّد حركة المريض وخاصّةً عند المسنّين .ولا بدّ من الإشارة إلى النّمط غير النموذجي النّادر الّذي يتظاهر بالتهاب جراب أو التهاب وتر ويتكامل لاحقاً، يضاف إلى ذلك نمط الروماتيزم النّاكس الّذي يتميز بهجمات وحيدة المفصل عادةً تستمر ساعات لأيّام و يكون المريض غير عرضيّ خارج أوقات الهجمة .(20)

التظاهرات السريرية:

التظاهرات المفصلية: بدايةً تصاب المفاصل بين السّلاميّة الدّانية والمفاصل السّنعيّة السّلاميّة و المشطيّة السّلاميّة في اليدين والقدمين إصابةً متناظرةً ثمّ المفاصل المتوسّطة كالرسغ والكاحل والمرفق ثمّ المفاصل الكبيرة كالكتف والورك والعمود الرّقبيّ وفي المراحل المتقدّمة قد يصاب المفصل الفكّيّ الصّدغيّ و القصّيّ التّرقويّ ويعفّ عادةً عن المفاصل بين السّلاميّات القاصية و العمود القطني والصّدريّ.

تشاهد العديد من التشوّهات المفصليّة في اليدين كعروة الزّر و عنق الإوزّة و الانحراف الزنديّ، كما قد يحدث التهاب غمد الوتر الزّليليّ للأوتار العاطفة للأصابع ما يسبّب ضعفاً باليدين، أمّا القدمان فقد يحدث تحت خلوع أخمصيّة في المفاصل المشطيّة السلاميّة كما يمكن أن تتشكّل كيسات و أثفان على الوجه الأخمصي للقدمين خاصّةً تحت رؤوس الأمشاط. أمّا إصابة العمود الرقبيّ فأشيعها تحت خلع المفصل بين الفقرة الرّقبيّة الأولى والثّانية. (21)

التظاهرات خارج المفصلية:

تشاهد عند حوالي % 50 من المرضى وتترافق مع إنذار سيّء وزيادة في المراضة والوفيّات .بدايةً فإنّ إصابة الجلد والمخاطيّات تحدث بنسبة % 40 - 30 من المرضى ولاسيّما إيجابيّي المصل وتحدث بالتّرافق مع فعاليّة المرض و تشمل العقيدات تحت الجلد الّتي تظهر على السّطوح الباسطة ومناطق الضّغط لاسيّما السّاعدين ووتر أشيل و الأصابع.

أمّا التّظاهرات العينيّة فتحدث عند حوالي % 1 من المرضى . وتشمل متلازمة الجفاف والتهاب الصّلبة ومافوق الصّلبة .

وتشمل التظاهرات العظمية فقد العظم و الائتكال العظمي فضلاً عن زيادة خطر حدوث هشاشة العظم.

التظاهرات الدمويّة تشمل فقر دم خفيف سويّ الحجم سويّ الصّباغ وترتبط شدّته مع فعاليّة المرض، يضاف إلى ذلك فرط الصفيحات الدّمويّة الذي يرتبط بفعاليّة المرض السريريّة و المخبريّة . كما قد تشاهد متلازمة فلتي وتشمل نقص العدلات وضخامة الطّحال و نقص المتمّمة فضلاً عن متلازمة اللّمفاويات المحبّبة الكبيرة (Large Granular Lymphocytes Syndrome).

من الملاحظ أنّ خطر حدوث الخباثات لدى مرضى الرّوماتوئيد أعلى بحوالي % 10 من باقي الجمهرة؛ إذ تُعَدّ اللّمفوما بنوعيها هودجكن و لاهودجكن فضلاً عن سرطانات الرّئة والجلد أكثر الخباثات حدوثاً.

تحدث الإصابة الرّئويّة المتمثّلة بانصباب الجنب عند حوالي 5% من مرضى الرّوماتوئيد وقد يكون غزيراً يسبّب زلّة تنفسيّة ، يضاف إلى ذلك الإصابة الرئويّة الخلاليّة لاسيّما عند المسنّين والذّكور والمدخنين وايجابيي الأضداد، و الداء الرئوي الانسداديّ والعقيدات الرّئويّة.

ومن التظاهرات المهمّة أيضاً الإصابة القلبية الوعائيّة الّتي تُعدّ السّبب الأوّل للوفيّات عند مرضى الرّوماتوئيد؛ إذ يزداد خطر التّصلّب العصيديّ و قد يحدث التهاب تامور و نادراً التهاب عضلة قلبيّة أو اضطراب ناقليّة القلب.

وفي النّهاية تجدر الإشارة إلى التهاب الأوعية في سياق الروماتوئيد الّذي يمكن أن يصيب الأوعية المتوسّطة والصّغيرة ،و يكون أشيع عند الرّجال والمرضى إيجابيّ العامل الرّوماتوئيدي والمدخّنين والّذين لديهم مرض طويل الأمد و أذيّة شعاعيّة .و يتظاهر التهاب الأوعية بأشكال عدّة كفرفريّة جلديّة مجسوسة أو احتشاءات صغيرة في سرير الظّفر أو حمامى عقدة متقرّحة أو التهاب أوعية إكليليّة أو التهاب عصب وحيد متعدّد، كما يترافق مصليّا مع انخفاض مستويات المتمّمة و تواجد الغلوبيولينات القريّة أحياناً .(21)

تشخيص الداء الروماتوئيدي:

للتّشخيص الباكر والدّقيق أهميّة كبيرة في علاج المرض، حيث إنّ العلاج الباكر يساعد في إيقاف المرض عند العديد من المرضى ويمنع ترقّي المرض وحدوث الأذيّة المفصليّة غير العكوسة والعجز عند نسبة عالية من المرضى تصل إلى 90% .(22)

يُشخّص المرض بناءً على أعراض المريض وفحص الطّبيب والتّقييم الكامل لعوامل الخطورة والقصّة العائليّة بالإضافة إلى التّقييم المخبريّ الّذي يشمل سرعة التثفّل والبروتين الارتكاسي C وكشف الأضداد المصلية النّوعيّة للمرض، فضلاً عن استخدام الأمواج فوق الصّوتيّة والرّنين المغناطيسيّ.

تستخدم حديثاً الأمواج فوق الصّوتيّة لتقييم الالتهاب المفصليّ ؛ إذ تظهر فرط تكاثر الغشاء الزليليّ و الالتهاب الزليليّ تحت السّريريّ و الائتكالات العظمية قبل ظهورها على الأشعة البسيطة، وتتميّز الأمواج فوق الصّوتيّة بتكلفتها المنخفضة وتوفّرها الواسع وغياب وجود مضادّ استطباب لها، في حين يُعدّ اعتماد النّتائج على الفاحص إحدى سلبيّاتها.

وفي الوقت نفسه يمكن استخدام الرّنين المغناطيسيّ (MRI) وسيلةً تشخيصيّةً و تقييميّةً ؛ إذ يُعدّ حسّاساً جدّاً بكشف فرط التصنّع الزليليّ وتشكّل السّبل (pannus) قبل حدوث الائتكال العظميّ، لكن يعيق استخدامه تكلفته العالية وعدم إمكانيّة تصوير عدد كبير من المفاصل في جلسة واحدة.

يستخدم كلّ من سرعة التثفّل والبروتين الارتكاسي C في تقييم الحالة الالتهابيّة؛ إذ يرتفع البروتين الارتكاسي Cبوجود التهاب أو إنتان أو أذيّة نسيجيّة، يُنتج إنتاجاً أساسياً من الخلايا الكبديّة وبصورة أقلّ من الخلايا العضليّة الملساء الوعائيّة والوحيدات واللّمفاويّات والخلايا الشحميّة والعصبونات وذلك بتحريض من الإنترلوكينات (IL6-IL1β) والعامل المنخّر للورم ألفا . يتأثر البروتين الارتكاسيّ C بعوامل عدّة؛ إذ يرتبط ارتباطاً إيجابيّاً مع فعاليّة المرض والتّبدّلات النسيجيّة في الزليل والتّقدّم الشّعاعي ومعايير الفعالية السّريريّة من يبوسة

صباحيّة وألم وقوّة قبضة اليد، في حين لا يتأثّر بالعمر أو الجنس أو اضطرابات الكريّات الحمر أو بروتينات المصل.

كما تستخدم استخداماً واسعاً سرعة التثفّل بوصفها مشعراً للفعاليّة؛ إذ ترتفع في حالة الالتهاب و المرض المناعيّ ولكنّها ترتفع كذلك في حالة الإنتان و الحمل وفقر الدم وأمراض الكلية وبعض السّرطانات.

من المعروف أنّ المعايير التّي وضعت عام 2010 من قبل الجمعية الأوروبيّة ضد الرّوماتيزم والكلّيّة الأمريكيّة للأمراض الروماتيزميّة (ACR/EULAR) قد طوّرت من أجل تصنيف المرضى في الدّراسات السريريّة إلّا أنّ العديد من الأطباء يستخدمونها للتّشخيص؛ إذ تشمل المعايير التّصنيفيّة عدد المفاصل المصابة ونوعها واضطراب سرعة التثفّل و البروتين الارتكاسيّ C ووجود الأضداد الذّاتية النوعيّة للرّوماتوئيد ومدّة الأعراض؛ إذ يأخذ نوع وعدد المفاصل المصابة من 5 - 0 نقاط و يأخذ وجود وتركيز الأضداد الذّاتيّة (العامل الروماتوئيدي وأضداد البروتين الحاوي على السيترولين) عدداً من النّقاط يتراوح بين 3 - 0 نقاط، ويأخذ كلّ من ارتفاع سرعة التثفّل أو إيجابيّة البروتين الا رتكاسي C و مدّة الأعراض أكثر من ستّة أسابيع نقطة واحدة لكلّ منهما, هذا التصنيف يسمح بإعطاء عشر نقاط كمجموع أعظميّ و يُشخّص الروماتوئيد بوجود مجموع أكثر من ست نقاط بعد نفي الأسباب الأخرى لالتهاب المفاصل. وتكون حساسيّة هذه المعايير % 82 ونوعيّتها حوالي 61%. (14)

تقييم فّعالية المرض:

إنّ حصيلة المرض من حيث الوظيفة الفيزيائيّة ونوعيّة الحياة والوصول إلى فعاليّة منخفضة للمرض أو هجوع تام تحسّنت بشكل ملحوظ نتيجة استخدام العلاجات المتطوّرة و البدء الباكر للعلاج فضلاً عن العلاج نحو الهدف الّذي يعتمد على مقاييس فعاليّة المرض .(23)

اقتُرح العديد من المقاييس لتقييم فعاليّة الدّاء الّروماتوئيدي؛ إذ تُعدّ جميعها مقاييس مركّبة تتضمّن معلومات مأخوذة من المريض و من الفحص السّريريّ للمفاصل و من التّقييم الذاتيّ للمريض و من تقييم الطبيب

بالإضافة إلى المقاييس المخبريّة للالتهاب مثل سرعة التثفّل والبروتين الارتكاسي C , وقد وضعت الكليّة الأمريكيّة للأمراض الروماتيزميّة (ACR) لائحة من المقاييس التي ترتبط بحصيلة المرض .إنّ مقاييس الفعاليّة جميعها لها عوامل قوّة وعوامل ضعف حيث يعتمد بعضها على بيانات مأخوذة من المريض فقط في حين يحتاج بعضها إلى فحص مفصليّ سريريّ دقيق من الطبيب وإجراء تحاليل مخبريّة ، ويوجد ترابط بين هذه المقاييس فمن المهم استخدام أحد المقاييس لتقييم فعاليّة المرض وليس مهماً ما هو المقياس المستخدم للقياس. (24)

وحسب الكليّة الأمريكيّة للروماتيزم (ACR) فقد تمّت الموافقة على أحد عشر مقياساً لفعاليّة المرض وتمّت التوصية بخمسة مقاييس هي : (23)

1-Disease Activity Score in 28 joints with Erythrocyte Sedimentation Rate or C-Reactive Protein Level (DAS28-ESR or DAS28-CRP).

2-Clinical Disease Activity Index (CDAI).

3-Simplified Disease Activity Index (SDAI).

4-Routine Assessment of Patient Data 3 (RAPID3).

5- Patient Activity Scale-II (PAS-II).

بدايةً فإنّ مقياس DAS28 يعتمد على تقييم 28 مفصلاً دون إعطاء درجة محددة لكلّ مفصل؛ إذ يُدخل عدد المفاصل المؤلمة و عدد المفاصل المتورّمة فضلاً عن رقم سرعة التثفّل أو البروتين الإرتكاسي C ، والّتقييم العامّ من قبل المريض Patient Global Assessment)) في معادلة رياضيّة. ويقسّم المرضى حسب النتيجة إلى فعاليّة شديدة عندما يكون DAS28 أكبر من 5.1 وفعاليّة متوسّطة عندما يكون أكبر من 3.2 وأصغر من 5.1 وفعاليّة منخفضة عندما يكون أكبر أو يساوي 2.6 وأصغر أو يساوي 3.2 في حين يعتبر هاجعاً عندما DAS28 أقل من 2.6 , ويُعدّ هذا المقياس من المقاييس سهلة الحساب ويمكن استخدامه في التجارب السريريّة والممارسة السريريّة.

ومن المقاييس المستخدمة (SDAI) الّذي ينتج من مجموع عدد المفاصل المتورّمة وعدد المفاصل المؤلمة من أصل 28 مفصلاً والتّقييم العام من قبل المريض (PtGA) أو التّقييم العام من قبل الطبيب) Provider Global Assessment) وقيمة البروتين الارتكاسي C . فهو لا يحتاج إلى معادلة حسابيّة ويكون سهل التّطبيق ويعتبر أكثر المقاييس حساسيّة ونوعيّة لتعديل خطّة العلاج . وأُحدثت أداة لتقييم الفعاليّة مشتقة من (SDAI)يمكن استخدامها للتقييم في أيّ وقت هي (CDAI) وهي تماثل (SDAI) لكنّها لا تتضمّن قيمة البروتين الارتكاسيC .

وأخيراً يُعدّ مقياس (PASII) و (RAPID3) أسهل المقاييس تطبيقاً كونهما لا يحتاجان تقييم عدد المفاصل المؤلمة أو المتورّمة ويمكن إتمامهما من المريض في غرفة الانتظار أو الكترونياً عن بعد ما يجعلهما أكثر عمليّة . ولكلّ منهما ثلاثة مكوّنات منها مكونين مشتركين هما مقياس الألم Visual Analog Scale) (Patient Pain Score ومقياس تقييم الحالة العامّة (Patient Global Assessment) أمّا الثالث فهو أداة تقييم الوظيفة وهي (Health Assessment Questionnaire II) في (PASII) و (Multidimensional HAQ) في (RAPID3) . (25)

علاج الداء الروماتوئيدي:

عندما يُشخّص الداء الرّوماتوئيدي فإنّ هدف العلاج هو الوصول إلى الهجوع أو على الأقلّ الوصول إلى فعاليّة منخفضة للمرض وذلك بستّة أشهر من بدء العلاج من أجل منع حدوث الأذيّة المفصليّة والعجز والتظاهرات الجهازيّة.(14)

حاليّاً يوجد العديد من الخطوط الدوائيّة المتوفّرة للعلاج تشمل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والستيروئيدات السكريّة والأدوية المعدّلة لسير المرض وكابتات المناعة، كما يُدعم العلاج الدوائي بعلاج غير دوائي مثل العلاج الفيزيائيّ للحفاظ على حركيّة المفاصل.(14)

إنّ العلاج بمضادّات الالتهاب غير الستيروئيديّة يُعدّ غير معدّل لسير المرض ويتمّ في المراحل الباكرة لتخفيف الأعراض وقبل تأكيد التشخيص.(26)

وحسب التوصيات الحديثة للكليّة الأمريكية للروماتيزم 2021 فإنّ القرار العلاجيّ يجب أن يكون مشتركاً بين الطبيب والمريض كما يجب أن يقيم العلاج خلال ثلاثة أشهر من بدئه، وتقيّم فعاليّة المرض باستخدام أحد مقاييس (ACR) الموصى بها.(26)

إنّ العلاجات الموصى بها هي الأدوية المعدّلة لسير المرض التّقليديّة (csDMARDs) وتشمل الهيدروكسي كلوروكين والليفلونوميد والسّلفاسالازين والميثوتركسات، والأدوية البيولوجيّة المعدّلة لسير المرض (bDMARDsوتشمل مثبطات العامل المنخّر للورم (TNF inhibitors) ومثبّطات مستقبلات الإنترلوكين6 (IL6Receptor inhibitor) والأضداد الموجهة ضدّ (CD20) كالريتوكسيماب، ومثبطات التّنبيه المشترك للخلايا التّائيّة كالأباتاسيبت,

وأخيراً الأدوية المعدّلة لسير المرض الموجّهة نحو الهدف (tsDMARDs) كمثبطات الجانوس كيناز (JAKiوتشمل التوفاسيتينيب و الأوباداسيتينيب و الباريسيتينيب.(26)

يوصى بقوّة بالبدء بالعلاج الأحاديّ بالميثوتركسات عند المرضى المشخصّين حديثاً الّذين لديهم فعاليّة متوسّطة إلى عالية، كما يوصى بقوّة بالبدء بالعلاج المعدّل لسير المرض دون علاج طويل الأمد(أكثر أو يساوي ثلاثة

أشهر) بالستيروئيدات السّكريّة . ويوصى شرطيّاً في حالة الفعاليّة المنخفضة بالبدء بالهيدروكسي كلوروكين ثمّ السّلفاسالازين ثمّ الميثوتركسات ثمّ الليفلونوميد.(26)

يُعدّ الميثوتركسات أكثر الأدوية استخداماً في العلاج؛ إذ يوصى شرطيّاً باستخدامه فمويّاً أكثر من استخدامه تحت الجلد، ويوصى برفع الجرعة حتى 15 ملغ أسبوعياً خلال 6 - 4 أسابيع من بدء العلاج، وفي حال حدوث أعراض عدم تحمّل للعلاج يوصى بتقسيم الجرعة على 24 ساعة أو تحويل طريق الإعطاء إلى تحت الجلد أو رفع جرعة الفوليك أسيد أو الفولينيك أسيد، كما يوصى شرطيّاً بالتحويل إلى الطريق تحت الجلد قبل إضافة دواء آخر معدّل لسير المرض في حال لم يصل المريض إلى الهدف وهو على العلاج الفمويّ . أمّا المرضى الّذين لم يُضبط المرض لديهم على الجرعة العظمى من الميثوتركسات فيوصى عندهم بالعلاج البيولوجيّ أو الأدوية المعدّلة للمرض الموجّهة نحو الهدف، وفي حال لم يُضبط المرض يوصى بالتّبديل بصنف آخر من الأدوية البيولوجيّة وليس بدواء آخر من الصنف نفسه .كما يوصى شرطيّاً بإضافة وتعديل الأدوية المعدّلة لسير المرض أكثر من الاستمرار بالستيروئيدات للبقاء على الهدف العلاجيّ. (26)

أمّا بالنسبة لخفض أو إيقاف الأدوية فإنّ (ACR) توصي بالاستمرار بالعلاج بنفس الجرعات وعدم التّخفيض إلّا بعد مرور 6 أشهر على الأقلّ والمرض بحالة هجوع أو فعاليّة منخفضة، كما توصي بخفض الجرعات بدون الإيقاف، وفي حال كان المرض بحالة هجوع أو فعاليّة منخفضة عند مريض يأخذ علاجاً بيولوجياً أو هدفياً مع الميثوتريكسات فيوصى بالإيقاف التّدريجيّ للميثوتركسات دون إيقاف العلاج البيولوجيّ أو الهدفيّ.(26)

تُعالج العقيدات الرّثيانيّة تحت الجلد بالميثوتركسات في حال فعاليّة المرض متوسّطة أو شديدة ،ويوصى بتحويل العلاج إلى دواء آخر معدّل لسير المرض في حال ترقي العقيدات الرثيانيّة خلال العلاج بالميثوتركسات.(26)

أمّا الإصابة الرئويّة فيوصى بالعلاج بالميثوتركسات للمرض متوسط إلى عالي الفعاليّة في حال كانت الإصابة الرئويّة خفيفة سواءً بالطرق الهوائيّة أو البرانشيم الرئوي . (26)

في حين أنّ علاج المرضى الّذين لديهم قصور قلب احتقانيّ مع زلّة تنفسية درجة ثالثة أو رابعة حسب سلّم NYHA وفعاليّة متوسطة أو عالية رغم العلاج بالأدوية التقليديّة المعدّلة لسير المرض يتمّ بأحد الأدوية البيولوجيّة غير مضادات العامل المنخر للورم .(26)

أمّا المرضى الّذين لديهم قصّة أمراض لمفاويّة تكاثريّة فيفضّل عندهم العلاج بالريتوكسيماب .وبالنّسبة للأمراض الكبديّة كتشحّم الكبد غير الكحولي الّذين لديهم أنزيمات كبديّة طبيعية ووظائف كبد طبيعيّة مع فعاليّة متوسطة أو عالية للرّوماتوئيد فيوصى عندهم بالعلاج بالميثوتركسات.(26)

وفي حالة وجود سوابق إنتانات خطيرة خلال 12 شهر السابق يوصى بالعلاج بأحد الأدوية التقليدية المعدّلة لسير المرض وفي حالة عدم الاستجابة للعلاج بالأدوية التقليدية يوصى بالأباتاسيبت علاجاً مفضّلاً بين الأدوية البيولوجيّة. (26)

ثالثاً:

نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات (PLR) ونسبة العدلات إلى اللمفاويات(NLR):

إنّ النسب (NLR) و(PLR) تعدّ مشعرات بسيطة للالتهاب الجهازي كما تعدّ مقاييس ذو حساسية عالية في الأورام (27) والأمراض القلبية (28) والداء السكري (29) والإنتانات(30).

إنّ العدلات تشير إلى الاستجابة البدئية للجهاز المناعي الدفاعي وإنتاج الأنزيمات الحالة والسايتوكينات الالتهابية, واللمفاويات تشير إلى التلاؤم والاستجابة المتكيفة للالتهاب , وللصفيحات تأثيرات تنظيمية للجهاز المناعي و أثر فعال في الفعالية الالتهابية وإنتاج السايتوكينات (30,31) وبالتالي فإن قيمة النسبة (NLR) تمثل جزئين من جهاز المناعة؛ إذ تعكس التوازن بين العدلات (كمفعلات للالتهاب) واللمفاويات (كضابطات للالتهاب) (32) ومن ثمّ فإن ارتفاع قيمتها يرتبط مع شدة التهابية أكبر (32).

و قيمة النسبة (PLR) تُظهر التوازن بين الحالة الخثارية والاستجابة الالتهابية (33).

وفي عام 2019 أجريت دراسة مقطعية اسمها (Tabari study) في إيران هدفها إيجاد المجال المرجعي الطبيعي لكلّ من (PLR) و (NLR) بين الأشخاص الأصحاء , ضمت حوالي 2212 شخص من المناطق المدنية و الريفية تتراوح أعمارهم بين 35_70 سنة ليس لديهم أي من الأمراض التالية : داء سكري, وارتفاع توتر شرياني, وصدمة بأنواعها, واحتشاء عضلة قلبية أو نقص تروية قلبية, وربو, والتهاب كبد فيروسي B أو C, واضطرابات درق,و أمراض مناعية ذاتية, واضطرابات عصبية, واضطرابات كلوية, والخباثات, والتدخين.

فكانت نتائج الدراسة أنّ القيم المرجعية ل (NLR) و (PLR) هي (1,7 0,7±) و (117 47±) على التوالي. (34)

تستطيع قيمة كلّ من (ESR) و(CRP) توقع شدة الأمراض المناعية ولكن من الصعب أن تتوقع التأثير العلاجي (35), وهي تتأثر بعوامل مختلفة لا تتعلق بالالتهاب مثل الجنس والعمر والحمل وفقر الدم , لذلك فهي معقدة وأكثر تكلفة مقارنةً مع قياس التعداد بالدم المحيطي الذي أُستخدم في تقييم درجة الالتهاب والتنبؤ بفعالية العلاج في أمراض كثيرة مثل أمراض القلب والأوعية وأمراض الجهاز التنفسي والأورام وبعض أمراض المناعة الذاتية. (35,36)

علاقة النسب (NLR) و(PLR) مع الأمراض المناعية الذاتية:

جذبت العلاقة بين (NLR,PLR) والأمراض غير الدّمويّة المزيد من الاهتمام بالسّنوات الأخيرة ؛ إذ أظهر الدّليل الطبّي أنّ قيمتها ترتفع في أمراض مناعيّة ذاتيّة عدّة وقد يترافق ارتفاعها مع فعاليّة المرض واختلاطاته. وحسب هذه الدّراسات المتزايدة فقد يكون من الممكن استخدام(NLR,PLR) مشعراً جيّداً لتقدير فعاليّة المرض في العديد من الأمراض المناعيّة الذّاتيّة وذلك رغم وجود العديد من الواسمات الحيويّة لتقدير فعاليّة المرض كسرعة التثفل ESRو البروتين الارتكاسي C ، لكنّ (NLR,PLR) تتميّز بنقاط إيجابيّة عدّة وهي كونها متوفّرة بسهولة عبر تحليل الدّم الرّوتينيّ دون تكلفة إضافيّة كما يتميّز بأنها تظهر التوازن بين جزئين من جهاز المناعة (العدلات كمفعلات للالتهاب واللمفاويات كضابطة للالتهاب) (32) ,كما تظهر أثرالصفيحات في الاستجابة المناعية (33).

وقد أظهرت العديد من الدّراسات وجود ترابط إيجابيّ بين (NLR,PLR) والواسمات الالتهابيّة ESR,CRP الّتي تستخدم عادةً لتقدير فعاليّة المرض المناعي الذّاتي وبالتّالي فمن المنطقيّ التّحقّق من إمكانيّة استخدام (NLR,PLR) مشعراً لتقدير فعاليّة المرض .وفي هذا السّياق أجريت دراسات عدّة أظهرت وجود ارتفاع في قيم النسب السابقة عند مرضى الأمراض المناعية الذاتية كالتهاب الغضاريف العديد الناكس (37), والالام العضلية الروماتيزمية (38).

علاقة النسب(NLR) و(PLR) بالداء الروماتوئيدي(RA):

إنّ تقييم شدة الفعالية الالتهابية لدى مرضى RA لا يزال يمثل تحدياً (39) , لأنّ بعض المرضى لا يطورون أعراضاً نموذجية مما يزيد من صعوبة التشخيص والمراقبة (40).

وبإلقاء نظرة إلى الآلية الالتهابية عند الفعالية وتقدم المرض في RA تم ملاحظة أثر كلّ من واللمفاويات والعدلات والصفيحات في الاستجابة المناعية ؛ إذ أنّ الفعالية الشديدة للداء الروماتوئيدي تؤدي إلى التهاب جهازي عبر السايتوكينات المُفرزة التي تؤدي إلى ارتفاع قيمة PLRو NLR (41). كما أنّ آلية الداء الروماتوئيدي تعتمد اعتماداً كبيراً على اضطراب عمل كل من الخلايا اللمفاوية B و T, وتمايز الخلايا البلاسمية مع إنتاج الأضداد الذاتية؛ إذ الخلايا B الفعّالة تدعم تمايز الخلايا T المُفعلة وإنتاج السايتوكينات ماقبل الالتهابية(42).

ولوحظ أيضاً ازدياد ارتشاح اللمفاويات وتراكمها في السائل المفصلي (41) , وزيادة الموت الخلوي المبرمج تجاه اللمفاويات ما يؤدي إلى انخفاض اللمفاويات في الدم المحيطي ومن ثمّ ارتفاع كل من PLR و NLR(43) , كما يؤدي إلى استمرار الاستجابة الالتهابية (44)

أما بالنسبة للعدلات فهي تُعدّ المفتاح في الآلية الإمراضية للداء الروماتوئيدي (45)؛ إذ تشارك في تفعيل الخلايا المقدمة للمستضد وإنتاج المواد المؤكسدة والأنزيمات الحالة ضمن جوف المفصل (46), وتسهم أيضاً في

إحداث الاضطراب في الاستجابة التكيّفيّة للجهاز المناعي بشبكاتها خارج الخلوية Neutrophil Extracelluler Traps(NETs) الحاوية على بروتينات السيترولين بكميات كبيرة (47,48).

أما أثر الصفيحات في الداء الروماتوئيدي فهو موضع جدل (49) ؛ إذ أنّ الطبيب Zamora وزملاءه أشاروا إلى أن أثر الصفيحات المضاد للالتهاب يتم بواسطة ارتباطها بالكريات البيضاء من لمفاويات ووحيدات وبالعات أي عبر تفعيل الخلايا لبعضها (cell-to-cell) عبر P selectin وبروتين سكري صفيحي Iba و CD40L (50) , وعلى العكس من ذلك فقد أشار الطبيب Boilard وزملاؤه إلى أثر الصفيحات في الداء الروماتوئيدي في تحفيز الالتهاب بتجنيد الكريات البيضاء في الأوعية الزليلية ضمن المفصل (51).

كما يوجد المزيد من الدراسات حول العلاقة بين (NLR,PLR) والدّاء الروماتوئيدي وفعاليّته سيتمّ التفصيل بها حالياً ومقارنتها لاحقاً مع نتائج دراستنا:

إذ هناك دراسة تحليلية أجريت في إيطاليا في مدينة ساساري عام 2018 هدفها دراسة قيمة العلاقة بين (NLR,PLR) و الداء الروماتوئيدي, وقامت على دراسات تقارن (NLR,PLR) بين مرضى لديهم داء روماتوئيدي وبين أشخاص أصحاء ؛ إذ كانت 13 دراسة عن NLR (تضم 1550 مريض داء روماتوئيدي و 1128 شخص سليم) و 8 دراسات عن PLR (تضم 380 مريض داء روماتوئيدي و 305 شخص سليم) كانت هذه الدراسات قد أُجريت بين عامي 2015 و 2017 فكانت النتائج أنّ قيم كلّ من (NLRوPLR) مرتفعة ارتفاعاً مهمّاً عند مرضى الداء الروماتوئيدي بالمقارنة مع الأصحاء (SMD=0,79 , P<0,001 , 95% CI 0,55-1,03) و(SMD=0,6 , P<0,001 , 95% CI 0,43-0,88)على التوالي , أي أن (NLR,PLR) مرتبطة ارتباطاً إيجابياً مهماً مع وجود الداء الروماتوئيدي.(52)

وفي دراسة مقطعية أجريت في الصين في مدينة شانغ دونغ عام 2019 هدفها تقييم (NLR,PLR) بوصفها قيماً تشخيصيةً ومؤشرات للفعالية عند مرضى الداء الروماتوئيدي و مرضى داء روماتوئيدي مع إصابة رئوية خلالية (RA-ILD) ؛ إذ شملت الدراسة 198 مريض داء روماتوئيدي و 103 مريض داء روماتوئيدي مع إصابة رئوية خلالية و 290 شخص من الأصحاء وبعد تقسيمهم حسب الجنس والعمر وتقييم الاختلافات في NLR, PLR فكانت النتائج كالتالي: كانت القيم الأخفض ل NLR,PLR في مجموعة الأصحاء ثم ملحقة بمجموعة الداء الروماتوئيدي و مجموعة الداء الروماتوئيدي مع إصابة رئوية خلالية (RA-ILD) بقيمة مستوى دلالة (P<0,05), كما أظهرت علاقة إيجابية هامة بين قيمة PLR وقيمة DAS28 بمستوى دلالة(P<0,001), ونتيجة هذه الدراسة أُعتبرت النسبة PLR مؤشر جديد للتنبؤ وللتشخيص للداء الروماتوئيديRA و الداء الروماتوئيدي مع إصابة رئوية خلالية RA-ILD.(53)

وفي دراسة راجعة أجريت في جنوب الصين في مدينة هينغ يانغ عام 2021 هدفها إيجاد دور للنسب (NLR,PLR) في تقييم فعالية وسير المرض في الداء الروماتوئيدي ؛ إذ شملت الدراسة 132 مريض لديه داء روماتوئيدي مشخصين حديثاً وتم إيجاد النسب (PLR,NLR) وقيمة مشعر DAS28 لديهم ثم قُسّموا إلى مجموعتين هجوع وفعالية , وبعد تقديم العلاج القاعدي البدئي تم إعادة تقسيمهم إلى مجموعة مستجيبة على

العلاج و أخرى غير مستجيبة ثم قورنت القيم في الحالتين ,فكانت النتائج أن النسب(NLR,PLR) في المجموعة الفعّالة أعلى من قيمتها في المجموعة الهاجعة بقيمة مستوى دلالة (P<0,05) كما كانت (NLR,PLR) في المجموعة المستجيبة على العلاج أقل من قيمتها في المجموعة غير المستجيبة على العلاج بقيمة مستوى دلالة (P<0,05), لذلك تم التوصل إلى أنّ قيمة كلّ من (NLR,PLR) هي عوامل مستقلة تتأثر بفعالية المرض في الداء الروماتوئيدي ويُمكن عدّها مشعرات للفعالية وسير المرض في الداء الروماتوئيدي.(54)

وفي دراسة مقطعية أجريت في الهند في مدينة بانغالور عام 2017 هدفها وصف العلاقة بين NLR والعلامات الالتهابية من (ESR,CRP) ومشعر الفعالية DAS28 عند 489 مريض داء روماتوئيدي خضعوا لإجراء تعداد دم وصيغة و ESR و CRP في الدم المحيطي مع إجراء فحص سريري وإيجاد قيمة DAS28 ثم مقارنة النتائج؛ إذ تبين بالمقارنة مع المشعرات الالتهابية التقليدية إمكانية اعتبار القيمة NLR مشعر فعال وغير مكلف لتقيم فعالية الداء الروماتوئيدي بنسب حساسية ونوعية 24% و 90% على التوالي مشابهة لCRP وأعلى من ESR.(55)

وهناك دراسة راجعة أجريت في الصين في مدينة شانكزو عام 2020 هدفها دراسة النسب (NLR,PLR) كأدوات تشخيصية متممة للداء الروماتوئيدي حيث شملت 1009 مريض داء روماتوئيدي و 170 مريض بأمراض روماتيزمية أخرى و 245 شخص من الأصحاء في 4 مراكز صحية وجُمِعت معلومات تتضمن تعداد دم وصيغة و CRP و ESR و العامل الروماتوئيدي RF والنتائج أظهرت أن NLR و PLR كانت مرتفعة ارتفاعاً مهماً في مجموعة الداء الروماتوئيدي عن المجموعات الاخرى بقيمة مستوى دلالة (P<0,05) كما تبين وجود ترابط إيجابي بين NLR من جهة و RF بقيمة مستوى دلالة (P<0,01 , r=0,167) و أيضاً ترابط إيجابي مع CRP بقيمة مستوى دلالة (P<0,01 , r=0,280), وترابط أقل أهمية مع ESR بقيمة مستوى دلالة (P<0,05 , r=0,100) , أما عن النسبة PLR فأظهرت النتائج ترابط إيجابي بينها وبين RF بقيمة مستوى دلالة (P<0,1 , r=0,139) و بينها وبين CRP بقيمة مستوى دلالة (, P<0,01 r=0,297) وبينها وبين ESR بقيمة مستوى دلالة (P<0,05 , r=0,262), وكنتيجة لهذه الدراسة فإن النسبة NLR أقل فعالية من CRP و RF ولكنها متفوقة على ESR في تشخيص الداء الروماتوئيدي , ومن ثمّ يمكن استخدام NLR كمؤشر تشخيصي متمم في تشخيص الداء الروماتوئيدي بينما كانت PLR غير مرتبطة بالتشخيص. فقد أظهر التحليل البياني أن العامل RF لا يزال أفضل مؤشر تشخيصي مخبري للداء الروماتوئيدي مع حساسية 87,5% ونوعية 91% ودقة 89% , و CRP حساسية 77% و نوعية 89% و دقة 82% ,أما NLR فكانت ذات حساسية ونوعية و دقة 76,7% و75,9% و 76,4% على التوالي وهي كلّها أقل من القيم المقابلة ل RF وCRP ولكنها أعلى من تلك الخاصة ب ESR التي كانت حساسية74% ونوعية 73% و دقة 73%. ومن ثمّ تشير النتائج أن NLR أقل قيمة من RF و CRP لتشخيص الداء الروماتوئيدي وأعلى قيمة من ESR , ومن ثمّ يمكن عدّ NLR كمؤشر تشخيصي متمم وليس مستقل لتشخيص الداء الروماتوئيدي.(56)

وفي دراسة مقطعية أجريت في الصين في مدينة ييبين عام 2021 هدفها تقييم النسب NLR و PLR بوصفها مؤشرات لفعالية المرض لدى مرضى الداء الروماتوئيدي ؛ إذ شملت الدراسة 547 مريض بالغ لديه داء روماتوئيدي قسّموا إلى مجموعتين حسب فعالية المرض (مجموعة هجوع ومجموعة فعالية) وفق مشعر DAS28 وقورِنت الاختلافات في NLR و PLR بين المجموعتين فكانت النتائج تتضمن NLR(بقيم وسطية 3,2±4,2 لمجموعة الفعالية و بقيم وسطية 2,4±3,4 لمجموعة الهجوع وبقيمة مستوى دلالة P=0,034) , و PLR (بقيم وسطية 136,4±224,3 لمجموعة الفعالية وبقيم وسطية 89,8±176,9 لمجموعة الهجوع وبقيمة مستوى دلالة P=0,006) , كما أظهرت النتائج ارتباطاً ضعيفاً بين النسب NLRو PLR وبين CRPو ESR والمشعر DAS28 ,بقيم حساسية ونوعية لNLR (31,8% و77,8% على التوالي) و ل PLR (57,3% و63,9% على التوالي) و ل ESR (67,2% و 91,7% على التوالي) و ل CRP (76,2% و 91,7% على التوالي) ومن ثمّ فالنتيجة هي أنّ النسب NLR و PLR ربما ليست ذات فائدة تشخيصية مستقلة أو حتى مشعر فعالية متمم للداء الروماتوئيدي.(57)

القسم العملي:

أولاً: هدف البحث وطريقة إجرائه

-هدف آلبحث:

دراسة وجود علاقة ارتباط بين قيمة كل من PLRو NLR و درجة فعاليّة المرض في عيّنة مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيّين.

-مواد وطرائق الدراسة:

نمط الدراسة: مقطعية مستعرضة(Cross Sectional)

مكان الدراسة: مشفى الأسد الجامعيّ و مشفى المواساة الجامعيّ بدمشق.

زمان ومدة الدراسة: بدءاً من شهر كانون الثاني عام 2021 ميلاديّة حتّى شهر كانون الثاني عام 2024 ميلاديّة.

حجم العينة: وكانت100مريضاً تم اختيارهم من المرضى المراجعين للمشفيين .

معايير الاشتمال:المرضى الّذين لديهم داء روماتوئيدي مشخّص سابقاً أو حاليّاً حسب معايير

التّصنيف لالتهاب المفاصل الرّوماتوئيدي حسب الكلّيّة الأمريكيّة لأمراض المفاصل والجمعيّة

الأوروبيّة ضدّ الروماتيزم لعام 2010 , فضلاً عن مجموعة شواهد أصحاء بالاستجواب والفحص السريري.

معايير الاستبعاد: المرضى الحوامل أو في الفترة بعد الولادة و المرضى الّذين لديهم مرض التهابيّ مناعيّ ذاتيّ آخر أو داء سكريّ معروف أو إنتانات حادة أو مزمنة أو خباثات أو اضطرابات نزفية أو قصور كلويّ أومرض كبديّ مزمن أو مرض دمويّ معروف أو الّذين نقل لهم مشتقّات دمويّة بالستّة أشهر السّابقة.

أدوات الدراسة:

1-المعايير التّصنيفيّة لالتهاب المفاصل الرّوماتوئيدي حسب الكلّيّة الأمريكيّة لأمراض المفاصل

والجمعيّة الأوروبيّة ضدّ الروماتيزم لعام2010 .(1)

2-مشعر فعاليّة التهاب المفاصل الرّوماتوئيدي (DAS28) .(23)

3- تعداد الصفيحات (PLT) و العدلات (Neut), و اللمفاويات (Lymph) في الدم المحيطي عن طريق المحلّل الآليّ في مخبريي مشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعي ثم حساب قيمة كل من نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) ونسبة الصفيحات إلى اللمفاويات(PLR).

معايير الجمعية الأوروبية ضدّ الروماتيزم و الكلية الأمريكية لأمراض المفاصل لعام 2010: (1)

		عدد النقاط
1-عدد المفاصل المصابة	مفصل كبير واحد	0
	10-2 مفاصل كبيرة	1
	3-1 مفاصل صغيرة	2
	10-4 مفاصل صغيرة	3
	أكثر من 10 مفاصل بينها واحد صغير على الأقل	5
2-المناعيات	سلبية العامل الرثياني وسلبية ACPA	0
	إيجابية منخفضة لأحدهما	2
	إيجابية عالية لأحدهما	3
3-بروتينات الطور الحاد	CRPو ESR طبيعيان	0
	CRPأو ESR غير طبيعية	1
4-مدة الأعراض	أقل من 6 أسابيع	0
	أكثر أو يساوي 6 أسابيع	1

تشخيص الدّاء الرّوماتوئيدي يكون مؤكّداً عندما يكون عدد النّقاط أكثر أو يساوي 6 نقاط من أصل 10 نقاط. (1)

تمت مقارنة قيمةPLR و NLR بين المرضى الهاجعين وذوي الفعاليّة المنخفضة والمتوسّطة و الشّديدة لتحديد نوع العلاقة بين PLR وNLR ومشعر فعاليّة المرضDAS28 .

وأُخذت الموافقة المستنيرة من المشاركين بالبحث جميعهم وعددهم100 شخصاً.

وقد خضع المرضى المشاركين جميعهم في البحث لتقييم سريريّ ومخبريّ وقد تمّ تدوين النّتائج ضمن استبيان.

التقييم السريري: شّمل أخذ قصة سريرية مفصّلة وتوثيق المعلومات التّالية :العمر والجنس والشّكوى المفصليّة الحاليّة كما تمّ إجراء فحص سريري دقيق للجهاز المفصلي وتوثيق عدد المفاصل المؤلمة وعدد المفاصل المتورّمة وتقييم المريض الذّاتي لحالة صحّته العامّة

التقييم المخبري: سُحِبَ دم وريدي وأُجريت تحاليل (CRP-ESR-CBC) للمرضى جميعهم وذلك عن طريق الأجهزة الموجودة في مخبريّ مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين.

إنّ قيمة الصفيحات الطّبيعيّة بين (150-450صفيحة /ميكروليتر) ونسبة العدلات الطبيعية بين(40-70%) ونسبة اللمفاويات الطبيعية بين (20-40%)حسب مخبر مشفى الأسد ومشفى المواساة.

وبعد الانتهاء من الخطوات السّابقة قُسّم المرضى إلى أربعة مجموعات حسب مشعرDAS28 كالتّالي : مجموعة المرضى ذوو الفعاليّة المرتفعة (DAS28>5.1) و مجموعة المرضى ذوو الفعاليّة المتوسّطة (DAS28>3.2 to 5.1) ومجموعة المرضى ذوو الفعاليّة الخفيفة (DAS28 from 2.6 to 3.2) ومجموعة المرضى الهاجعين (DAS28<2.6).

-الطرق الإحصائية المتبعة :أجري التّحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة24) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2016.وقد عُدّت القيمة التنبؤية الأقل من 0,05 (Pvalue<0,05) مهم إحصائياً .

أ-الإحصاء الوصفي(Description Statistical) :

للمتغيرات الفئوية :قمنا بالاعتماد على النسب المئوية.

للمتغيرات المتواصلة : استخدمت مقاييس النّزعة المركزيّة(المتوسّط الحسابيّ والانحراف المعياري.)

- الموافقة المستنيرة:

سيتم إجراء دراسة عن العلاقة بين نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات ونسبة العدلات إلى اللمفاويات و بين فعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي في مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي في دمشق .

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث وسيتم سحب عينة دم من أجل معايرة الصفيحات واللمفاويات والعدلات و المعلومات ضرورية من أجل متابعة حالتكم الصحية , وهذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها , سيُرمّز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء), كما أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو غير قصد .

أود أن أشير أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي , كما أنّ رفض المشاركة ليس له أية تبعات , وسينال المريض حقه من العناية الطبية اللازمة , لذا المشاركة ليست الزامية , ولكم الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها , ولكم حق الانسحاب متى شئتم , فمن رغب بالمشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل الاستمارة.

الموافقة على المشاركة:

لقد تمت قراءة هذه الاستمارة , وأوافق طوعا على اشتراكي في هذا البحث مشاركاً , وأدرك أنّني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة ,كما أملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء , وأنّ ذلك لن يعرضني لأي ضرر , وعليه أوقع .

الرقم المتسلسل للمشارك: الاسم والتوقيع: التاريخ:

الشكل رقم (1):نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث.

-استمارة استبيان البحث :

العنوان : NLR و PLR مؤشراً لفعالية المرض عند مرضى الداء الروماتوئيدي .

استمارة استبيان المرضى المصابين بالداء الروماتوئيدي :

الرقم: الاسم: العمر: الجنس:

قيمة ال DAS-28 :

فعالية المرض :

CRP :

ESR:

Plt:

Lymph :

Neut :

نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات PLR :

نسبة العدلات إلى اللمفاويات NLR :

الشكل رقم (2): نموذج الاستمارة المستخدمة في البحث.

-الاعتبارات الأخلاقية :تقتضي أخلاقيات البحث العلميّ احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أم المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامّة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية بعملية البحث وفي بحثنا هذا سيتمّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثّقة والالتزام بسريّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلّات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم

.

الإحصاء الوصفي:

بلغ عدد عينة المرضى 100

توزع عينة المرضى حسب الجنس:

بلغ عدد المرضى الذكور 24 مريض و عدد المرضى النساء 76 مريضة. جدول رقم(2):

	العدد	الذكور	الإناث
المرضى	100	%24	%76

توزع عينة المرضى حسب العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى 12.04±47.09 سنة، وتراوحت الأعمار بين 17 و65 سنة. جدول رقم (3):

العمر	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
	100	47.09	12.04	17	65

توزع عينة المرضى حسب تعداد الكريات البيض:

بلغ متوسط تعداد الكريات البيض عند المرضى2845.70±8341.80 ، وتراوحت الأعداد بين 3800 و16600

بلغ متوسط نسبة العدلات عند المرضى9%±64.31%، وتراوحت النسب بين 45% و 85%

بلغ متوسط نسبة اللمفاويات عند المرضى8.14%±28.20% ، وتراوحت النسب بين 9و46%. جدول رقم (4):

	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
WBC	100	8341.80	2845.70	3800	16600
NEUT	100	64.31%	9.00%	45%	85%
LYMPH	100	28.20%	8.14%	9%	46%

توزع عينة المرضى حسب تعداد الصفيحات:

بلغ متوسط تعداد الصفيحات عند المرضى 297090±85985.68 ، وتراوحت الأعداد بين 174000 و641000 . جدول رقم (5):

PLT	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
	100	297090	85985.68	174000	641000

توزع عينة المرضى حسب PLR و NLR:

بلغ متوسط PLR عند المرضى 146.01±59.10 ، وتراوحت القيم بين 49 و 344.7

وبلغ متوسط NLR عند المرضى 2.60±1.30 ، وتراوحت القيم بين 1 و 9.4 . جدول رقم (6):

	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
PLR	100	146.01	59.10	49	344.7
NLR	100	2.60	1.30	1	9.4

توزع عينة المرضى حسب CRP:

بلغ متوسط CRP عند المرضى 15.48±14.34 ، وتراوحت القيم بين 0.3 و72 . جدول رقم (7):

	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
CRP	100	14.34	15.48	0.3	72

توزع عينة المرضى حسب ESR:

بلغ متوسط ESR عند المرضى 16.27±43.10 ، وتراوحت القيم بين 12 و80. جدول رقم (8):

	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
ESR	100	43.10	16.27	12	80

توزع عينة المرضى حسب مشعر فعالية المرض DAS28:

بلغ متوسط DAS28 عند المرضى 1.52±4.34 ، وتراوحت القيم بين 1.20 و 7.50 . جدول رقم (9):

	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
DAS28	100	4.34	1.52	1.20	7.50

توزع عينة المرضى حسب فعالية المرض:

بلغ عدد حالات الهجوع 14 حالة بنسبة 14% وحالات الفعالية 86 حالة بنسبة 86%، وتوزعت حالات الفعالية هذه حسب شدتها كما يلي , جدول رقم (10):

الفعالية	العدد	النسبة
غير فعال	14	14%
فعالية خفيفة	14	14%
فعالية متوسطة	38	38%
فعالية شديدة	34	34%
المجموع	100	100%

الإحصاء الاستدلالي:

دراسة الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث تعداد الكريات البيض:

كان متوسط WBC عند مجموعة المرض الفعال (8607.33) أكبر منه عند مجموعة الهجوع (6710.70)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-test, جدول رقم 11

	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	6710.71	1392.31
فعال	86	8607.33	2936.97

p-value = 0.000<0.05

ومن ثمّ يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين في تعداد الكريات البيض، أي يوجد علاقة مهمة بين تعداد الكريات البيض وفعالية المرض، حيث تكون أكبر عندما يكون المرض فعالاً

Odd ratio (with 95% CI) = 1.38 (1.04 – 1.81)

أي مع كلّ زيادة في تعداد الكريات البيض ألف كرية يزداد رجحان تحول المرض من الهجوع إلى الفعالية بمقدار 1.38 مرة، وبقيمة هامة إحصائياً

دراسة الفرق في تعداد الكريات البيض حسب تطور فعالية المرض:

كان متوسط WBCأكبر عند مجموعة الفعالية الخفيفة يليه الشديدة ثم المتوسطة ثم الهجوع

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق بين المجوعات تم إجراء اختبار One Way ANOVA, جدول رقم (12):

WBC	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	6710.71	1392.31
فعالية خفيفة	14	9250.00	2705.76
فعالية متوسطة	38	8210.00	2427.87
فعالية شديدة	34	8786.76	3512.078

p-value = 0.004<0.05

كانت القيم التنبؤية بين مجموعات الفعالية ذات قيمة احصائية هامة وبالتالي يوجد فرق مهم إحصائياً في تعداد الكريات البيض حسب تطور فعالية المرض

دراسة الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث نسبة العدلات:

كان متوسط NEU عند مجموعة المرض الفعال (65.15%) أكبر منه عند مجموعة الهجوع (59.14%)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجريَ اختبار Independent Samples T-test, جدول رقم (13):

NEUT	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	59.14%	8.08%
فعال	86	65.15%	8.90%

p-value = 0.02<0.05

ومن ثمّ يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين في نسبة العدلات، أي يوجد علاقة مهمة بين نسبة العدلات وفعالية المرض؛ إذ تكون أكبر عندما يكون المرض فعالاً

Odd ratio (with 95% CI) = 1.09 (1.01 – 1.17)

أي مع كلّ زيادة درجة واحدة في نسبة العدلات يزداد رجحان تحول المرض من الهجوع إلى الفعالية بمقدار 1.09 مرة، وبقيمة مهمة إحصائياً.

دراسة الفرق في نسبة العدلات حسب تطور فعالية المرض:

كان متوسط NEUT أكبر عند مجموعة الفعالية الشديدة يليه الخفيفة ثم المتوسطة ثم الهجوع

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق بين المجوعات أُجريَ اختبار One Way ANOVA , جدول رقم (14):

NEUT	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	59.14%	8.08%
فعالية خفيفة	14	64.93%	8.91%
فعالية متوسطة	38	64.82%	8.88%
فعالية شديدة	34	65.62%	9.17%

p-value = 0.137>0.05

وكانت القيم التنبؤية بين مجموعات الفعالية غير هامة احصائيا وبالتالي لا يوجد فرق مهم إحصائياً في نسبة العدلات حسب تطور فعالية المرض

دراسة الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث نسبة اللمفاويات:

كان متوسط LYMPH عند مجموعة المرض الفعال (27.31%) أصغر منه عند مجموعة الهجوع (33.64%)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أجريَ اختبار Independent Samples T-test, جدول رقم (15):

LYMPH	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	33.64%	7.31%
فعال	86	27.31%	7.96%

p-value = 0.006<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين في نسبة اللمفاويات، أي يوجد علاقة مهمة بين نسبة اللمفاويات وفعالية المرض؛ إذ تكون أصغر عندما يكون المرض فعالاً

Odd ratio (with 95% CI) = 0.90 (0.84 – 0.98)

أي مع كلّ زيادة درجة واحدة في نسبة اللمفاويات ينقص رجحان تحول المرض من الهجوع إلى الفعالية بمقدار 0.90 مرة، وبقيمة هامة إحصائياً

دراسة الفرق في نسبة اللمفاويات حسب تطور فعالية المرض:

كان متوسط LYMPH أصغر عند مجموعة الفعالية الشديدة يليه المتوسطة ثم الخفيفة ثم الهجوع

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق بين المجوعات أجريَ اختبار One Way ANOVA, جدول رقم (16):

LYMPH	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	33.64%	7.31%
فعالية خفيفة	14	28.07%	8.36%
فعالية متوسطة	38	27.92%	7.67%
فعالية شديدة	34	26.32%	8.23%

p-value = 0.041<0.05

كانت القيم التنبؤية بين مجموعات الفعالية هامة احصائيا وبالتالي يوجد فرق مهم إحصائياً في نسبة اللمفاويات حسب تطور فعالية المرض

دراسة الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث تعداد الصفيحات:

كان متوسط PLT عند مجموعة المرض الفعال (300802.33) أكبر منه عند مجموعة الهجوع (274285.7)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجريَ اختبار Independent Samples T-test, جدول رقم (17):

PLT	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	274285.71	72807.89
فعال	86	300802.33	87755.12

p-value = 0.287>0.05

ومن ثمّ لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين في تعداد الصفيحات، أي لا يوجد علاقة هامة بين تعداد الصفيحات وفعالية المرض

Odd ratio (with 95% CI) = 1.004 (0.996 – 1.012)

أي مع كل زيادة في تعداد الصفيحات ألف صفيحة يزداد رجحان تحول المرض من الهجوع إلى الفعالية بمقدار 1.004 مرة، لكن بقيمة غير هامة إحصائياً

دراسة الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث PLR:

كان متوسط PLR عند مجموعة المرض الفعال (148.20) أكبر منه عند مجموعة الهجوع (132.57)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أجريَ اختبار Independent Samples T-test, جدول رقم (18):

PLR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	132.57	54.95
فعال	86	148.20	59.77

p-value = 0.362>0.05

وكانت القيم التنبؤية لمجموعات الفعالية غير هامة احصائيا وبالتالي لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين في PLR، أي لا يوجد علاقة مهمة بين PLR وفعالية المرض

Odd ratio (with 95% CI) = 1.005 (0.994 – 1.016)

أي مع كلّ زيادة درجة واحدة في PLR يزداد رجحان تحول المرض من الهجوع إلى الفعالية بمقدار 1.005 مرة، لكن بقيمة غير مهمة إحصائياً

دراسة الفرق بين مجموعتي الهجوع والفعالية من حيث NLR:

كان متوسط NLR عند مجموعة المرض الفعال (2.71) أكبر منه عند مجموعة الهجوع (1.95)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجريَ اختبار Independent Samples T-test, جدول رقم (19):

NLR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	1.95	1.09
فعال	86	2.71	1.31

p-value = 0.043<0.05

ومن ثمّ يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين في NLR، أي يوجد علاقة مهمة بين NLR وفعالية المرض، حيث تكون أكبر عندما يكون المرض فعالاً

Odd ratio (with 95% CI) = 2.33 (1.04 – 5.20)

أي مع كل زيادة درجة واحدة في NLR يزداد رجحان تحول المرض من الهجوع إلى الفعالية بمقدار 2.33 مرة، وبقيمة هامة إحصائياً

دراسة الفرق فيNLR حسب تطور فعالية المرض:

كان متوسط NLRأكبر عند مجموعة الفعالية الشديدة يليه الخفيفة ثم المتوسطة ثم الهجوع

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق بين المجوعات أجريَ اختبار One Way ANOVA, جدول رقم (20):

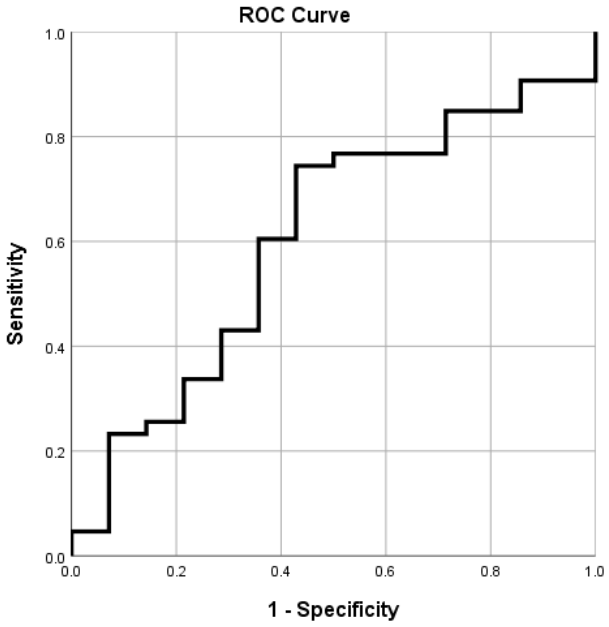
NLR	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
هجوع	14	1.95	1.09
فعالية خفيفة	14	2.84	2.12
فعالية متوسطة	38	2.53	0.83
فعالية شديدة	34	2.85	1.35

p-value = 0.140>0.05

وكانت القيم التنبؤية بين مجموعات الفعالية غير هامة احصائيا وبالتالي لا يوجد فرق مهم إحصائياً في NLR حسب تطور فعالية المرض

دراسة نسبة PLR بوصفها مشعراً إنذارياً للتنبؤ عن فعالية المرض:

باختبار منحني روك:



الشكل رقم (3): منحنى روك لدراسة PLR كمشعر إنذاري

المساحة تحت المنحنيArea under the curve:

AUC(with 95% CI) =0.605(0.446-0.763) →poor test

p-value=0.211>0.05

ومن ثمّ PLR مشعر ضعيف في الكشف عن فعالية المرض، وبقيمة غير مهمة إحصائياً

حساب القيمة الحدية, جدول رقم (21):

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): PLR

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 – Specificity
48.0000	1.000	1.000
49.2000	.988	1.000
53.0000	.977	1.000
67.3000	.965	1.000
78.4500	.953	1.000
79.1000	.942	1.000
79.8500	.930	1.000
81.9500	.919	1.000
84.4500	.907	1.000
86.0000	.907	.929
86.8500	.907	.857
87.8500	.895	.857
88.6500	.884	.857
89.6500	.872	.857
90.7500	.860	.857
92.8500	.849	.857
95.2500	.849	.714
96.5000	.837	.714
97.9500	.826	.714
98.8500	.814	.714
99.5500	.791	.714
100.2000	.779	.714
100.8000	.767	.714
101.2500	.767	.643
101.3500	.767	.500
102.5500	.756	.500
104.3500	.744	.500

105.2500	.744	.429
105.7500	.733	.429
106.5000	**.721**	**.429**
107.3000	.709	.429
108.6000	.698	.429
112.0000	.686	.429
114.8000	.674	.429
116.4000	.663	.429
117.7500	.651	.429
118.7500	.640	.429
121.6500	.628	.429
123.8500	.616	.429
124.2000	.605	.429
124.7000	.605	.357
125.2000	.593	.357
126.4500	.581	.357
128.7500	.558	.357
130.5000	.547	.357
131.1250	.535	.357
132.7750	.523	.357
134.9000	.512	.357
136.3500	.500	.357
138.5500	.488	.357
141.3000	.477	.357
142.7500	.465	.357
142.8500	.453	.357
143.7000	.442	.357
146.7500	.430	.357
149.2000	.430	.286
150.3500	.419	.286

151.9000	.407	.286
153.3500	.395	.286
154.7500	.384	.286
158.1500	.372	.286
162.2500	.360	.286
164.1500	.349	.286
164.9000	.337	.286
166.0500	.337	.214
168.4500	.326	.214
172.5000	.314	.214
175.5500	.302	.214
177.4000	.291	.214
179.1500	.279	.214
179.8000	.256	.214
181.5500	.256	.143
183.2000	.244	.143
185.2500	.233	.143
189.0000	.233	.071
192.0000	.221	.071
193.1500	.198	.071
195.5500	.174	.071
199.1000	.163	.071
201.1500	.151	.071
203.1500	.140	.071
204.5000	.128	.071
208.3000	.116	.071
214.6500	.105	.071
218.6500	.093	.071
222.0000	.081	.071
227.6000	.070	.071

235.1000	.058	.071
259.5000	.047	.071
284.8000	.047	.000
310.7000	.035	.000
334.2500	.023	.000
340.7000	.012	.000
345.7000	.000	.000

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية106.5 تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً

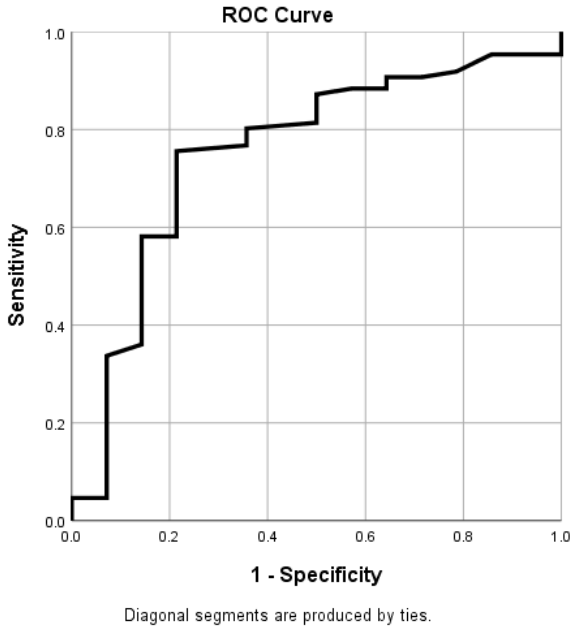
أي إذا كانت قيمة PLR أكبر أو يساوي 106.5 تكون الحساسية والنوعية لها في الكشف عن فعالية المرض:

الحساسية Sensitivity = 72.1%

النوعية Specificity = 57.1%

دراسة نسبة NLR بوصفها مشعراً إنذارياً للتنبؤ عن فعالية المرض:

باختبار منحني روك:



الشكل رقم (4): منحنى روك لدراسة NLR كمشعر إنذاري

المساحة تحت المنحنيArea under the curve:

AUC(with 95% CI) =0.753(0.609-0.896) →fair test

p-value=0.002<0.05

ومن ثمّ NLR مشعر مقبول في الكشف عن فعالية المرض، وبقيمة مهمة إحصائياً

حساب القيمة الحدية, جدول رقم (22):

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): NLR

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 – Specificity
.0000	1.000	1.000
1.0100	.988	1.000
1.0400	.977	1.000

1.1300	.965	1.000
1.2250	.953	1.000
1.2750	.953	.857
1.3350	.919	.786
1.3750	.907	.714
1.3900	.907	.643
1.4250	.884	.643
1.4750	.884	.571
1.5400	.872	.500
1.6200	.860	.500
1.6700	.837	.500
1.6900	.814	.500
1.7500	.802	.357
1.8150	.779	.357
1.8650	.767	.357
1.9500	**.756**	**.214**
2.0150	.686	.214
2.0650	.640	.214
2.1350	.593	.214
2.2350	.581	.214
2.3500	.581	.143
2.4100	.500	.143
2.4350	.488	.143
2.4750	.477	.143
2.5500	.442	.143
2.6500	.407	.143
2.7300	.384	.143
2.7800	.372	.143
2.8500	.360	.143
2.9250	.337	.071

2.9750	.326	.071
3.0200	.256	.071
3.0700	.244	.071
3.1500	.221	.071
3.2350	.209	.071
3.3850	.198	.071
3.5500	.186	.071
3.7000	.163	.071
3.8500	.140	.071
4.0000	.128	.071
4.1500	.116	.071
4.6000	.081	.071
5.2000	.047	.071
5.4500	.047	.000
5.9000	.023	.000
7.8500	.012	.000
10.4000	.000	.000

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية1.95 تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً

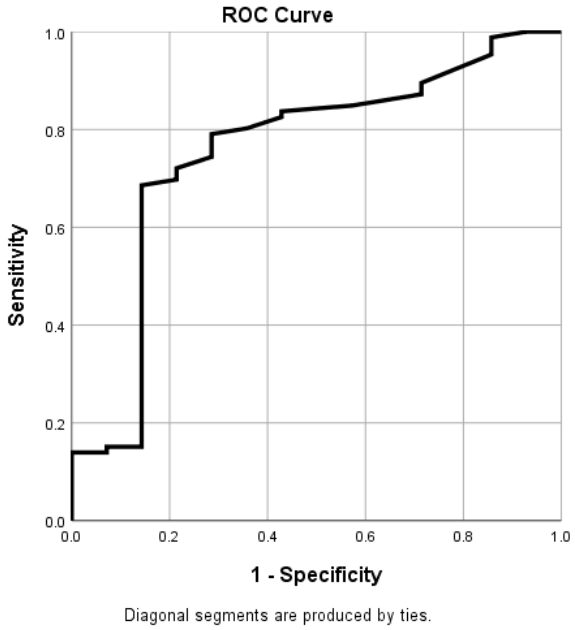
أي إذا كانت قيمة NLR أكبر أو يساوي 1.95 تكون الحساسية والنوعية لها في الكشف عن فعالية المرض:

الحساسية Sensitivity = 75.6%

النوعية Specificity = 78.6%

دراسة CRP بوصفه مشعراً إنذارياً للتنبؤ عن فعالية المرض:

باختبار منحني روك:



الشكل رقم(5): منحى روك لدراسة CRP كمشعرإنذاري

المساحة تحت المنحنيArea under the curve:

AUC(with 95% CI) =0.755(0.608-0.908) →fair test

p-value=0.002<0.05

ومن ثمّ CRP مشعر مقبول في الكشف عن فعالية المرض، وبقيمة مهمة إحصائياً

حساب القيمة الحدية, جدول رقم (23):

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): CRP

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 – Specificity
-.700	1.000	1.000
.400	1.000	.929
.650	.988	.857
.850	.977	.857

.950	.953	.857
1.050	.895	.714
1.150	.884	.714
1.250	.872	.714
1.350	.860	.643
1.450	.849	.571
1.600	.837	.429
1.850	.826	.429
2.150	.802	.357
3.150	.791	.286
4.150	.779	.286
4.650	.767	.286
5.500	.744	.286
6.100	**.721**	**.214**
6.250	.709	.214
6.650	.698	.214
7.150	.686	.143
7.650	.674	.143
8.150	.640	.143
8.450	.628	.143
8.750	.616	.143
8.950	.605	.143
9.250	.581	.143
9.750	.558	.143
10.200	.500	.143
10.700	.477	.143
11.150	.419	.143
11.900	.395	.143
13.250	.372	.143
14.400	.360	.143

14.900	.349	.143
15.200	.337	.143
16.700	.326	.143
18.450	.314	.143
19.450	.302	.143
20.500	.256	.143
21.500	.221	.143
23.000	.209	.143
24.500	.198	.143
25.500	.186	.143
27.000	.174	.143
28.500	.151	.143
29.500	.151	.071
30.500	.140	.071
34.500	.140	.000
38.500	.128	.000
39.500	.105	.000
40.500	.081	.000
43.000	.070	.000
50.500	.058	.000
57.500	.035	.000
60.000	.023	.000
66.500	.012	.000
73.000	.000	.000

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية6.1 تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً

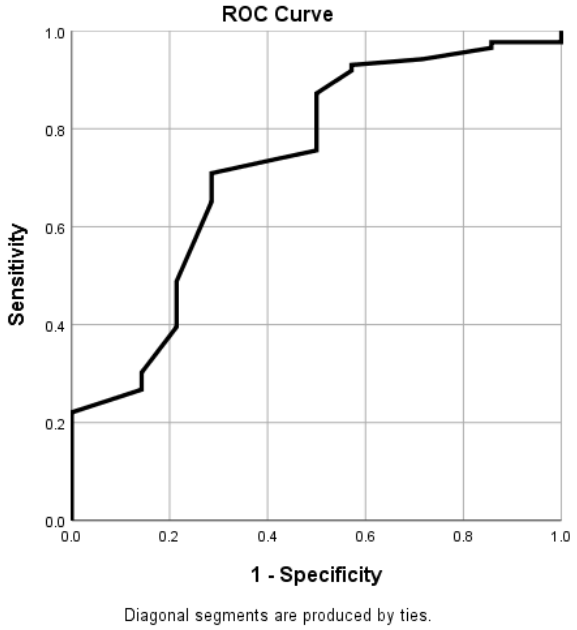
أي إذا كانت قيمة CRP أكبر أو يساوي 6.1 تكون الحساسية والنوعية لها في الكشف عن فعالية المرض:

الحساسية Sensitivity = 72.1%

النوعية Specificity = 78.6%

دراسة ESR بوصفها مشعراً إنذارياً للتنبؤ عن فعالية المرض:

باختبار منحني روك:



الشكل رقم(6): منحى روك لدراسة ESR كمشعر إنذاري

المساحة تحت المنحنيArea under the curve:

AUC(with 95% CI) =0.731(0.583-0.879) →fair test

p-value=0.006<0.05

ومن ثمّ ESR مشعر مقبول في الكشف عن فعالية المرض، وبقيمة مهمة إحصائياً

حساب القيمة الحدية, جدول رقم (24):

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): ESR

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 – Specificity
11.00	1.000	1.000
13.00	.988	1.000
14.50	.977	1.000
16.50	.977	.857
19.00	.965	.857
21.00	.942	.714
22.50	.930	.571
24.00	.919	.571
26.50	.872	.500
29.00	.837	.500
30.50	.779	.500
32.50	.767	.500
34.50	.756	.500
35.50	**.709**	**.286**
37.00	.686	.286
38.50	.663	.286
39.50	.651	.286
41.50	.488	.214
43.50	.477	.214
44.50	.465	.214
46.50	.419	.214
49.00	.395	.214
52.50	.302	.143
55.50	.279	.143
58.00	.267	.143

60.50	.221	.000
61.50	.186	.000
62.50	.174	.000
64.00	.140	.000
66.50	.070	.000
69.50	.058	.000
72.50	.047	.000
74.50	.035	.000
77.50	.023	.000
81.00	.000	.000

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية35.5 تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً

أي إذا كانت قيمة ESR أكبر أو يساوي 35.5 تكون الحساسية والنوعية لها في الكشف عن فعالية المرض:

الحساسية Sensitivity = 70.9%

النوعية Specificity = 71.4%

المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

إنّ نسبة NLR تُظهر التوازن بين العدلات (كمفعلات للالتهاب) واللمفاويات (كضابطات للالتهاب) (32), كما إنّ نسبة PLR تعكس الحالة الخثارية والاستجابة الالتهابية (33)ومن ثمّ فإنّ ارتفاع قيمة النسبتين السابقتين تترافق مع الالتهاب الجهازي؛ لذلك كانت موقع اهتمام الدراسات العالمية في السنوات الأخيرة مشعراً سهلاً وسريعاً ومنخفض التّكلفة للالتهاب.

وفي دراستنا الّتي استمرّت على مدى سنة وشملت100 مصاباً بالتهاب المفاصل الروماتوئيديّ في كلّ من مشفيي الأسد و المواساة بدمشق ,كان توزع المرضى حسب الجنس 24% ذكور و 76% لإناث وقد بلغ متوسط عمر المرضى(47±12 سنة) وتراوحت الأعمار بين 17 و 65 سنة , وقد بلغ متوسط تعداد الكريات البيض عند المرضى8341.80±2845.70 ، وتراوحت الأعداد بين 3800 و16600

متوسط نسبة العدلات 64.31%±9%، وتراوحت النسب بين 45% و 85% و متوسط نسبة اللمفاويات عند المرضى28.20%±8.14% ، وتراوحت النسب بين 9و46%.و بلغ متوسط تعداد الصفيحات 297090±85985.68 ، وتراوحت الأعداد بين 174000 و641000.

وكان 14% منهم هاجع و 14% لديه فعالية خفيفة و 38% لديه فعالية متوسطة و 34% لديه فعالية شديدة ؛

كان متوسط WBC عند مجموعة المرض الفعال (8607.33) أكبر منه عند مجموعة الهجوع (6710.70) بقيمة هامة احصائيا p-value = 0.000<0.05 أي يوجد علاقة هامة بين تعداد الكريات البيض وفعالية المرض حيث تكون أكبر عندما يكون المرض فعالا, وعند ايجاد القيم التنبؤية بين مجموعات الفعالية (الخفيفة والمتوسطة والشديدة) كانت هامة احصائيا وبالتالي يوجد فرق هام احصائيا في تعداد الكريات البيض حسب تطور الفعالية.

و متوسط NEU عند مجموعة المرض الفعال (65.15%) أكبر منه عند مجموعة الهجوع (59.14%) بقيمة هامة احصائيا p-value = 0.02<0.05 أي يوجد علاقة هامة بين نسبة العدلات وفعالية المرض حيث تكون

أكبر عندما يكون المرض فعالا, وعند ايجاد القيم التنبؤية بين مجموعات الفعالية كانت غير هامة احصائيا وبالتالي لا يوجد فرق هام في تعداد العدلات حسب تطور الفعالية.

كان متوسط LYMPH عند مجموعة المرض الفعال (27.31%) أصغر منه عند مجموعة الهجوع (33.64%) بقيمة هامة احصائيا p-value = 0.006<0.05 أي يوجد علاقة هامة بين نسبة اللمفاويات وفعالية المرض، حيث تكون أصغر عندما يكون المرض فعالا, كان متوسط LYMPH أصغر عند مجموعة الفعالية الشديدة يليه المتوسطة ثم الخفيفة ثم الهجوع بقيم هامة احصائيا وبالتالي يوجد فرق هام في نسبة اللمفاويات حسب تطور فعالية المر ض.

كان متوسط PLT عند مجموعة المرض الفعال (300802.33) أكبر منه عند مجموعة الهجوع (274285.7) بقيمة p-value = 0.287>0.05 أي لا يوجد علاقة هامة بين تعداد الصفيحات وفعالية المر ض.

كان متوسط NLR عند مجموعة المرض الفعال (2.71) أكبر منه عند مجموعة الهجوع (1.95) بقيمة هامة احصائيا p-value = 0.043<0.05 أي يوجد علاقة هامة بين NLR وفعالية المرض، حيث تكون أكبر عندما يكون المرض فعالا, وعند ايجاد القيم التنبؤية بين مجموعات الفعالية كانت غير هامة احصائيا وبالتالي الفرق غير هام في NLR حسب تطورالفعالية.

,وبعد مقارنة PLR و NLR مع مشعر الداء الروماتوئيدي DAS28 تبيّن أن PLR لا قيمة لها في الكشف عن فعالية المرض بقيمة غير هامة إحصائياً(P value=0,211) , بينما NLR هي مشعر مقبول في الكشف عن فعالية المرض بقيمة هامة إحصائياً(P value=0,002).

كما توصلنا وفق دراستنا المطروحة إلى أن:

_ NLR(ذات حساسية 75,6% ونوعية 78,6%)هي مشعر فعالية أفضل من PLR(ذات حساسية 72,1% و نوعية 57,1%) و ESR(بحساسية 70,9% ونوعية 71,4%) , وبأهمية قريبة من أثر CRP(بحساسية 72,1% ونوعية 78,6%) لذلك قد تشكّل مشعراً جيّداً وسهلاً وغير مكلّف لفعاليّة المرض.

_ إنّ قيم كل من نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات والعدلات إلى اللمفاويات تكون مرتفعة عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي .ومن الممكن استخدام نسبة العدلات إلى اللمفاويات بوصفها مشعراً للتّنبّؤ بفعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي , في حين قيمة الصفيحات إلى اللمفاويات لاتفيد في التنبؤ بالفعالية.

ولا بد من مقارنة دراستنا مع دراسات عالمية عدّة أجريت في هذا السياق , ففي دراسة إيطالية قام بها Gian بيّنت أن قيمة كل من(PLR و NLR) ترتفع بشكل هام عند مرضى الداء الروماتوئيدي دون ذكر علاقتها بالفعالية.(52)

و دراسة صينية أجراها Qiang بيّنت وجود علاقة إيجابية مهمة بين PLR وقيمة DAS28 فعُدّت مؤشر جديد للتنبؤ وللتشخيص في الداء الروماتوئيدي.(53)

ودراسة صينية قام بها Mei قد بيّنت ارتفاع مهم للقيم (PLR و NLR) عند مرضى الداء الروماتوئيدي كما بيّنت أيضاً وجود علاقة إيجابية مهمة بين النسب السابقة و بين مشعر الفعالية DAS28 فتم اعتبارها مشعرات للفعالية وسير المرض في الداء الروماتوئيدي.(54)

ودراسة هندية قام بها Masoodi بيّنت وجود علاقة إيجابية هامة بين NLR و مشعر الفعالية DAS28 فعُدّت مشعر فعال وغير مكلف لتقييم فعالية الداء الروماتوئيدي بأهمية مشابهة ل CRP و أعلى من ESR أيضاً.(55)

ودراسة صينية قام بها Zihan بيّنت وجود علاقة إيجابية هامة بين NLR وبين الداء الروماتوئيدي فقط دون ذكر ارتباطها بالفعالية ,بينما كانت PLR غير مرتبطة بوجود المرض.(56)

وأخيراً دراسة صينية قام بها Wang بيّنت أنه لا توجد علاقة بين (PLRو NLR) وبين الداء الروماتوئيدي فعُدّت بلا قيمة تشخيصية و بعيدة عن كونها مشعر فعالية في الداء الروماتوئيدي.(57)

الخلاصة والمقترحات:

إنّ قيمةNLR تكون مرتفعة عند مرضى الدّاء الرّوماتوئيدي وتزداد قيمتها مع ازدياد الفعالية من الهجوع إلى الفعالية الشديدة، ومن الممكن استخدامها مشعراً للتّنبّؤ بفعاليّة الدّاء الرّوماتوئيدي , في حين قيمة PLR لاتفيد في التنبؤ بالفعالية .

ونتوقع أن الاختلاف في النتائج بين الدراسات العالمية ناتج عن اختلاف العلاج المتلقى من قبل المرضى أو اختلاف حجم العينة بين الدراسات

لذلك نوصي ب :

_المزيد من الدراسات الشاملة للأعراق المختلفة من أجل تعميم النتائج .

_امكانية استخدام NLR كمشعر التهابي سهل وسريع الاجراء لتقييم درجة فعالية الداء الروماتوئيدي.

المحددات والمعوقات :

لم تُدرس العلاقة عند عدد كاف من المرضى الّذين لم يتلقّوا أيّ علاج معدّل لسير المرض ومن ثمّ لا يمكننا تحييد أثر الأدوية الّذي قد يؤثر في عدد الكريات البيض أو الصفيحات .

المراجع:

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-2581.
2. Sparks JA.Rheumatoid Arthritis**.Ann Intern Med.**2019 Jan 1;170(1):ITC1-ITC16.
3. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M.Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing themortality gap. **Ann Rheum Dis.** 2017;76:1057-1063.
4. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol.** 2020 May-Jun;38(3):387-397. Epub 2020 Apr 23.
5. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**. 2020 Oct 1;59(10):2661-2670
6. Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboskis et al.: Smoking is associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: a longitudinal study controlling for time-varying covariates**. J Rheumatol** 2019; 46: 370-75.
7. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M et al.:Shared epitope defines distinct associationsof cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor .**Ann Rheum Dis** 2019; 78: 1480-87.
8. Ilar A, Gustavsson P, Wiebert P, Alfredssonl: Occupational exposure to organic dusts and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. **RMD Open** 2019; 5: e001049.
9. Zaccardelli A, Liu X, Ford Ja et al.:Asthma and elevation of anti-citrullinated protein antibodies prior to the onset of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther** 2019; 21:246.
10. Reichert S, Jurianz E, Natalie P et al.:Is periodontitis a prognostic factor in order to indicate antibodies against citrullinated peptides in patients with rheumatoid arthritis?**Clin Exp Rheumatol** 2020; 38; 227-38.

11. Alpizar-Rodriguez D, Lesker Tr, Gronow A et al.: Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 2019; 78: 590-93.
12. Jeong Y, Kim Jw, You Hj et al.: Gut microbial composition and function are altered in patients with early rheumatoid arthritis. J Clin Med 2019; 8(5).
13. Gary S. Firestein. Etiology of Rheumatoid Arthritis**.Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier,** 2021.p1187-1188.
14. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. **Cells2020**; 9(4):880.
15. Finnegan A, Ashaye S, Hamel KM. B effector cells in rheumatoid arthritis and experimental arthritis. **Autoimmunity** 2012;45(5):353-363
16. Coutant, F.; Miossec, P. Evolving concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis with focus on the early and late stages. **Curr. Opin. Rheumatol.** 2020, 32, 57–63
17. Bryant R. England and Ted R. Mikuls. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. **Firestein & Kelley'S Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier,** 2021.p1236
18. Dargham SR, Zahirovic S, Hammoudeh M, Al Emadi S, Masri BK, et al. (2019) Correction: Epidemiology and treatment patterns of rheumatoid arthritis in a large cohort of Arab patients. **PLOS ONE** 14(3): e0214258.
19. Bryant R. england and Ted R. Mikuls. Clinical Features of Rheumatoid **Arthritis.Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier**, 2021.p1236
20. Bryant R. england and Ted R. Mikuls. Clinical Features of Rheumatoid **Arthritis.Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier,** 2021.p1238-1239.
21. Bryant R. England, Ted R. Mikuls.Clinical Features of Rheumatoid Arthritis.**Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier,**2021.p1242-1252

22. Aletaha, D.; Ramiro, S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. **JAMA** 2018, 320, 1360–1372.
23. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, O'Dell JR, Ranganath VK, Limanni A, Suter LG, Michaud K. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. **Arthritis Care Res (Hoboken).** 2019 Dec;71(12):1540-1555.
24. James R. O'Dell. Treatment of Rheumatoid Arthritis.**Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Elsevier,** 2021.p1259
25. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. 2012;64(5):640-647.
26. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, etal. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheumatol.** 2021 Jul;73(7):1108-1123.
27. Zhang Y, Lu JJ, Du YP, et al. Prognostic value of neutrophil-tolymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. Medicine (Baltimore) 2018;97:e0144.
28. Chen J, Chen MH, Li S, et al. Usefulness of the neutrophil- to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a gensini score assessment. J Atheroscler Thromb 2014;21:1271–82.
29. Baris , Afsar . The relationship between neutrophil lymphocyte ratio with urinary protein and albumin excretion in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. Am J Med Sci 2014;347:217–20.
30. Bekdas M, Goksugur SB, Sarac EG, et al. Neutrophil/lymphocyte and Creactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children. Saudi Med J 2014;35:442–7.

31. G€Kmen F, Akbal A, Re€Orlu H, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio connected to treatment options and inflammation markers of ankylosing spondylitis. J Clin Lab Anal 2015;29:294–8.
32. Ku JY, Roh JL, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in older patients with head and neck cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(3):417-422.
33. Peng YF, Cao L, Zeng YH, et al. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Open Med*. 2015;10(1):249-253.
34. Moosazadeh M, Maleki, Alizadeh-Navaei R, et al. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari Cohort. Caspian J Intern Med. 2019;10(3):320-325.
35. D. Aletaha and J. S. Smolen, “Diagnosis and management of rheumatoid arthritis,” *Journal of the American Medical Association*,vol. 320, no. 13, pp. 1360–1372, 2018.
36. N. K¨ose, T. Yıldırım, F. Akın, S. E. Yıldırım, and I. Altun,“Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism,” *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, vol. 20, no. 2, pp. 248–253, 2020.
37. Cao, Zhao M, Li H, et al. Three new inflammatory markers C reactive protein to albumin ratio, neutrophil to lymphocyte ratio, and platelet to lymphocyte ratio correlated with relapsing polychondritis disease activity index.Clin Rheumatol. 2021;40(11):4685-4691.
38. Jung Jy, Lee E, Suh CH, Kim HA. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and Platelet-to-Lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica. J Clin Lab Anal. 2019;33(9):e23000.
39. Coutant F, Miossec P. Evolving concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis with focus on the early and late stages. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):57-63.

40. Yu X, Li Z, Ren M, Xi J, Wu J, Ji Y. Superb microvascular imaging (SMI) for evaluating hand joint lesions in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Rheumatol Int*. 2018;38(10):1885-1890.

41. Sağ S, Sağ MS, Tekeoğlu I et al: Relationship of hematologic markers with IL-17 and IL-1 beta in patients with rheumatoid arthritis. J Back Musculoskelet Rehabil, 2018; 31(4): 703–7.

42. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-2038.

43. Firestein GS: The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol, 1991; 3(3): 398–406.

44. Serhan CN, Savill J: Resolution of inflammation: The beginning programs the end. Nat Immunol, 2005; 6(12): 1191–97.

45. Rosas EC, Correa LB, das Graças Henriques M. Neutrophils in Rheumatoid Arthritis: A target for discovering new therapies based on natural products. In: *Role of Neutrophils in Disease Pathogenesis Maitham Abbas Khajah*. London, UK: IntechOpen;2017. https://www.intechopen.com/books/role-of-neutrophils-indisease-pathogenesis/neutrophils-in-rheumatoid-arthritis-a-targetfor-discovering-new-therapies-based-on-natural-products.Accessed February 17, 2018.

46. Cross A, Bucknall RC, Cassatella MA, Edwards SW, Moots RJ.Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis.*Arthritis Rheum*. 2003;48:2796-2806.

47. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al.NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5:178ra40.
48. Corsiero E, Pratesi F, Prediletto E, Bombardieri M, Migliorini P. NETosis as source of autoantigens in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2016;7:485.
49. Andia I. Rheumatoid arthritis: the ins and outs of platelets in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:262-264.
50. Zamora C, Cantó E, Nieto JC, et al. Functional consequences of platelet binding to T lymphocytes in inflammation. *J Leukoc Biol*. 2013;94:521-529.
51. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*. 2010;327:580-583.
52. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Invest. 2019;49(1):e13037.
53. Chen Q, Chen Dy, Xu Xz, Liu Yy, Yin TT, Li D. Platelet/ Lymphocyte, Lymphocyte/ Monocyte, and Neutrophil/ Lymphocyte Ratios as Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial lung disease. Med Sci Monit. 2019;25:6474-6481.
54. Li M, Xie L. Correlation between NLR, PLR, and LMR and Disease Activity, Efficacy Assessment in Rheumatoid Arthritis. Evid Based Complement Alternat Med. 2021;2021:4433141.
55. Chandrashekara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama KR, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2017;20(10):1457-1467.
56. Jin Z, Cai G, Zhang P, et al. The value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as complementary diagnostic

tools in the diagnosis of rheumatoid arthritis: A multicenter retrospective study. J Clin Lab Anal. 2021;35(1):e23569.

57. Lijuan W, Yuting Z, Chaoyangl, Ju Y. Neutrophil-Lymphocyte, Platelet-Lymphocyte and Lymphocyte-Monocyte ratios may not be useful markers to assess disease activity in rheumatoid arthritis: A STROBE-compliant article. Medicine (Baltimore). 2021;100(45):e27631.

Abstract

Background: Several recent studies have shown a correlation between the activity of several chronic inflammatory diseases including rheumatoid disease and Platelet-Lymphocyte ratio (PLR), and Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR), We conducted this cross-sectional observational study to review the available evidence regarding the associations between peripheral blood (NLR) and (PLR) and the presence and activity of rheumatoid arthritis (RA).

Aim of the study: to study the relationship between (PLR),(NLR) and disease activity in a sample of rheumatoid arthritis patients in University Hospitals in Damascus and to compare it with a healthy cohort.

Materials and methods: a cross-sectional study was conducted of 100 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, from the University Hospitals in Damascus, and the value of (PLR) and (NLR) in patients were also compared with disease activity after dividing them by using (DAS28) into four groups: remission, mild, moderate, and severe disease activity. The data was analyzed using the statistical analysis program(SPSS) version (24) and the variable was considered statistically significant when the P-Value is less than (0.05).

Results:. In addition, PLR was worthless in predicting activity of rheumatoid arthritis (RA) . Based on the ROC curves,
the NLR (sensitivity 75,6%, specificity 78,6%) and PLR (sensitivity 72,1%, specificity 57,1%).

Conclusion: (PLR)and (NLR) are higher in rheumatoid arthritis patients, and it is possible to use (NLR) as a disease activity predictor in rheumatoid arthritis. On the other hand, it is not enough to use (PLR) as a disease activity predictor in (RA). In contrast to the traditional markers, (NLR) may serve as a less expensive and effective measure of inflammation in(RA). Its efficacy is comparable to that of (CRP) and its better than (PLR) and (ESR).

Keywords: Rheumatoid Arthritis(RA), Platelet-Lymphocyte ratio (PLR), and Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR).



Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of medicine
Internal Medicine Department

Platelet-lymphocyte Ratio and Neutrophil-lymphocyte Ratio as Disease Activity Parameters for Patients with Rheumatoid Arthritis

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Rheumatology

By

Marah Al Monajed

Supervisor

Prof.Majed Aboud

2024 AD