جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

مشعرات الصفيحات كمؤشر لفعالية المرض عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي

The platelet indices as disease activity parameters for patients with rheumatoid arthritis

بحث علمي أعد لنيل درجة ماجيستير في أمراض الجهاز الحركي

إشراف :

الأستاذ الدكتور ماجد عبود

رئاسة القسم :

الأستاذ الدكتور رائد أبو حرب

إعداد طالبة الدراسات العليا

ليلى منصور مندو

المحتويات

القسم الأول : الدراسة النظرية

الملخص

الداء الروماتوئيدي

معايير التصنيف

التقييم

بنية الصفيحات

دور الصفيحات في الالتهاب

دور الصفيحات في الداء الروماتوئيدي

مشعرات الصفيحات

القسم الثاني : الدراسة العملية

- المبحث الأول : منهج الدراسة
- المبحث الثاني : نتائج الدراسة
- مناقشة النتائج
- المقارنة مع الدراسات العالمية
- الخلاصة
- محددات الدراسة
- التوصيات

المراجع

الملاحق

القسم الأول
الدراسة النظرية

الملخص :

إن الداء الروماتوئيدي أشيع مرض التهابي مفصلي يصيب المفاصل الزليلة ويؤدي إلى حدوث ائتكالات وتشوهات مفصلية .

حيث أنه مرض جهازي لا يوجد مشعر سريري أو مخبري بحد ذاته لمراقبة فعالية المرض وهجوعه ، لذا تهدف هذه الدراسة إلى إثبات دور مشعرات الصفيحات كمشعر التهابي لفعالية الداء الروماتوئيدي إضافةً إلى المشعرات الأخرى الاعتيادية .

وجد أن الصفيحات تلعب دوراً هاماً في الالتهاب إضافةً إلى وظائفها في الإرقاء والخثار ، وأن مشعرات الصفيحات (الحجم الوسطي للصفيحات MPV ، و معدل توزع الصفيحات PDW، والنسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفيحات PCT) قد تعكس فعاليتها بشكل أفضل من التعداد .

تم دراسة ٧٢ مريضاً مصاباً بالداء الروماتوئيدي حسب معايير

ACR-EULAR 2010 وتم تحديد فعالية المرض حسب DAS-28 حسب ESR حيث بلغ العدد ٤٩ مريضاّ فعالاّ بنسبة ٤٠,١٦ % و ٢٣ هاجعاً بنسبة ١٨,٨٥ % وتم مقارنة مشعرات الصفيحات لديهم مع ٥٠ شاهداً بنسبة ٤٠,٩٨ % .

بلغ متوسط العمر للمجموعات الثلاثة ٤٢,٩ سنة دون وجود اختلافات هامة احصائياً بين المجموعات الثلاثة ، أيضاً التوزع حسب الجنس لم يكن هناك فروق هامة احصائياً بين المجموعات الثلاثة مع تعداد اجمالي للإناث ٩٩ بنسبة ٨١,٨% وللذكور ٢٣ بنسبة ١٨,٩ %.

كان تعداد الصفيحات أعلى في مجموعة المرض الفعال ، PDW كان أعلى في مجموعة المرض الفعال ثم الهاجع ثم الشواهد ، بينما MPV

كانت أخفض في مجموعة المرض الفعال ، أما PCT لم يكن هناك علاقة بينها وبين فعالية المرض .

لذا قد يكون هناك دور لمعدل توزع الصفيحات كمشعر التهابي إيجابي يتوافق مع فعالية المرض ، و حجم الصفيحات الوسطي كمشعر التهابي سلبي .

طبعاً النتائج بحاجة إلى دراسات محلية أوسع على عدد مرضى أكبر لتأكيد النتائج .

الداء الروماتوئيدي

- الداء الروماتوئيدي هو مرض مناعي ذاتي (autoimmune) التهابي مزمن يستهدف بشكل أساسي الغشاء الزليل مما يؤدي إلى التهابه وتكاثره ، ثم يحدث خسارةً في الغضاريف المفصلية ، وتتشكل الائتكالات [١]

- يعتبر الداء الروماتوئيدي أشيع مرض التهابي مفصلي ، يصيب (٠.١-١.٩ %) من تعداد السكان [٢] .

- تكون الإصابة أعلى عند الإناث مقارنةً مع الذكور بنسبة ٣ :١ ، ومن الممكن أن يحدث بأي عمر لكنه يكون أشيع في الفئات العمرية بين ٤٥-٦٥ سنة [٣]

- يتظاهر سريرياً بأعراض جهازية : حمى منخفضة الدرجة وتعب مع نقص وزن ، بالإضافة إلى اليبوسة الصباحية التي تعتبر العرض الواسم لالتهاب المفاصل .

- من الممكن أن يصيب الداء الروماتوئيدي أياً من المفاصل الزليلة في الجسم ، يبدأ عادة بشكل أشيع في المفاصل الصغيرة لليدين والقدمين، ويعف عن مفاصل بين السلاميات البعيدة ، ثم يأتي في الدرجة الثانية من حيث الشيوع مفاصل المعصمين ،والركبتين ، والمرفقين ، والكاحلين ، والوركين ، والكتفين .

- في الحالات المتقدمة و بشكل غير شائع قد تصاب مفاصل الفكي الصدغي ، و الحلقي الطرجهالي ، والقصي الترقوي . [٤]

- يصيب الداء الروماتوئيدي الجزء العلوي من العمود الرقبي وبشكل خاص التمفصل بين الفقرة الرقبية الأولى والثانية (C1-C2) . [٥]

- بالإضافة لذلك فإن الداء الروماتوئيدي هو مرض جهازي له العديد من التظاهرات خارج المفصلية (قلبية ورئوية وعصبية ودموية وعينية و العقيدات الرثوية) .

معايير التصنيف:

- يعتمد تصنيف الجمعية الأميركية للأمراض الروماتيزمية ١٩٨٧ على وجود التهاب زليل موضوعي (objective) لمدة ستة أسابيع أو أكثر من أجل استبعاد التهاب المفاصل المحدد لذاته ، وتتضمن باقي المعايير من أجل تصنيف الداء الروماتوئيدي وجود أربعة أو أكثر مما يلي لمدة ستة أسابيع أو أكثر:

- اليبوسة الصباحية : يجب أن تستمر ساعة على الأقل حتى قمة التحسن .
- التهاب مفاصل في ثلاثة مناطق أو أكثر ، تتضمن المناطق : المفاصل بين السلاميات الدانية (proximal interphalangeal) (PIP)، السنعية السلامية (metacarpophalangeal) (MCP)، المعصم ، المرفق ، الركبة ، الكاحل ،المفاصل المشطية السلامية metatarsophalangeal (MTP) .
- التهاب مفاصل في اليدين : يجب على الأقل وجود التهاب في المفاصل بين السلاميات الدانية ، أو المفاصل السنعية السلامية ، أو المعصم .
- التهاب المفاصل المتناظر: إصابة المناطق المفصلية في كلا جانبي الجسم .
- العقيدات الرثوية : عقيدات تحت الجلد على البوارز العظمية أو السطوح الباسطة ، أو بالقرب من المفاصل ، تكتشف من قبل الفاحص .
- إيجابية العامل الروماتوئيدي.
- التبدلات الشعاعية : وجود التبدلات النموذجية للداء الروماتوئيدي على صورة اليد والمعصم الأمامية الخلفية والتي تتضمن الائتكالات أو إزالة التكلس (decalcification) الموضع بالقرب من المفاصل المصابة .

- إن هذه المعايير قليلة الحساسية لتحديد الداء الروماتوئيدي الباكر ، حيث أنها تتضمن معايير تتوافق مع داء طويل الأمد مثل التبدلات الشعاعية ، ووجود العقيدات الرثوية [٦].

- و بسبب أهمية كل من التشخيص والعلاج الباكر للداء الروماتوئيدي وضعت كل من الجمعية الأميركية (ACR) والأوروبية (EULAR) للأمراض الروماتيزمية عام ٢٠١٠ معايير جديدة للتصنيف من أجل تحديد الحالات الباكرة من الداء الروماتوئيدي .

هذه المعايير ذات حساسية عالية ٧٩% لكن النوعية ٥٥ % أقل من معايير ١٩٨٧ حيث أن نوعيتها ٧٦% [٧].

يجب أن يحقق المريض ستة نقاط أو أكثر مما يلي حتى يصنف أنه داء روماتوئيدي :

الإصابة المفصلية : • مفصل واحد متوسط أو كبير • ٢-١٠ مفاصل متوسطة أو كبيرة • ١-٣ مفاصل صغيرة (مع أو بدون اصابة مفاصل كبيرة) • ٤-١٠ مفاصل صغيرة(مع أو بدون إصابة مفاصل كبيرة) • أكبر من ١٠ مفاصل (على الأقل واحد صغير)	٠ ١ ٢ ٣ ٥
التحاليل المصلية (يجب تواجد نتيجة اختبار واحدة على الأقل): • سلبية كل من ACPA, RF • إيجابية ضعيفة ل RF أو ACPA • إيجابية مرتفعة ل RF أو ACPA	٠ ٢ ٣
مشعرات الطور الحاد : (يجب تواجد نتيجة اختبار واحدة على الأقل) : • كل من ESR و CRP طبيعية • CRP أو ESR غير طبيعية	٠ ١
مدة الأعراض : • أقل من ستة أسابيع • ستة أسابيع أو أكثر	٠ ١

التقييم :

- إن المشكلة في الداء الروماتوئيدي عدم وجود مقياس محدد من الممكن استخدامه في العيادة لتحديد فعالية المرض والهجوع عند المرضى ، حيث لا توجد موجودات سريرية معينة أو فحص مخبري واحد لتقييم المرضى.

- حيث أقرت (ACR) قائمة من القياسات لتحديد فعالية المرض لكل من هذه القياسات محاسن وعيوب ، بعضها يعتمد على معلومات فقط من المريض ، بعضها يحتاج إلى الفحص السريري ، والبعض الآخر يتطلب اجراء الفحوص المخبرية .

- ليس من المهم أي مقياس يتم اختياره وإنما المهم أن يتم قياس فعالية المرض [٨] .

- المقاييس المقترحة من قبل (ACR) عام ٢٠١٢ لتقييم فعالية الداء الروماتوئيدي وتحديد الهجوع : [٩]

التقييم	المحتويات	الهجوع	فعالية منخفضة	فعالية متوسطة	فعالية مرتفعة
مجموع فعالية المرض في ٢٨ مفصل Disease) Activity (Score-28) (DAS-28)	المفاصل المتورمة المفاصل الممضة تقييم المريض ESRأو CRP	أقل من ٢.٦	أكثر أو تساوي ٢.٦ وأقل من ٣.٢	أكثر أو تساوي ٣.٢ وأقل أو تساوي ٥.١	أكثر من ٥.١
مؤشر فعالية المرض البسيط (Simplified Disease Activity (Indes (SDAI)	المفاصل المتورمة والممضة تقييم المريض تقييم الطبيب CRP	أقل أو تساوي ٣.٣	أكثر من ٣.٣ وأقل أو تساوي ١١	أكثر من ١١ وأقل أو تساوي ٢٦	أكثر من ٢٦

مؤشر فعالية المرض السريري (Clinical Disease Activity Index) (CDAI)	المفاصل المتورمة المفاصل الممضة تقييم المريض تقييم الطبيب	أقل أو تساوي ٢.٨	أكثر من ٢.٨ وأقل او تساوي ١٠	أكثر من ١٠ وأقل أو تساوي ٢٢	أكثر من ٢٢
مؤشر تقييم المريض الروتيني (Routine Assessment Patient Index (Data (RAPID)	استجواب مقياس الألم تقييم المريض	أقل أو تساوي ١	أكثر من ١وأقل او تساوي ٢	أكثر من٢ وأقل او تساوي ٤	أكثر من ٤
مقياس فعالية المريض (Patient Activity (Scale (PAS)	استجواب مقياس الألم تقييم المريض	أقل أو تساوي ٠.٢٥	أكثر من ٠.٢٥ وأقل أو تساوي ٣.٧	أكثر من ٣.٧ وأقل من ٨	أكثر أو تساوي ٨

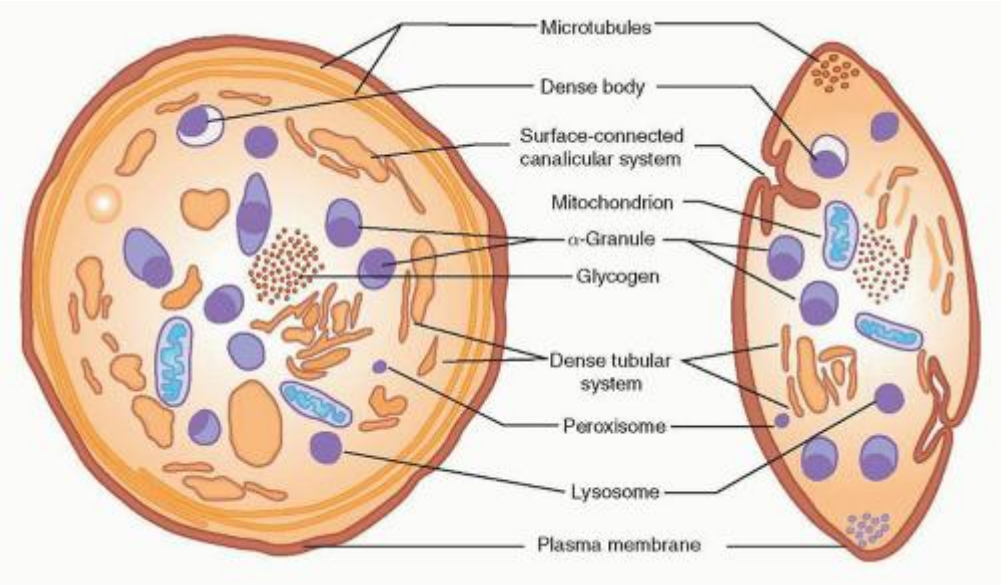
بنية الصفيحات :

- الصفيحات هي أجزاء خلوية تنشأ من خلايا النواءات (megakaryocyte) في نقي العظام ، تأخذ شكل القرص غير المنتظم ، ونتيجةً لشكلها وحجمها الصغير فإنها تدفع باستمرار من قبل الجريان الدموي نحو حواف الأوعية الدموية لتلاحظ أذية البطانة الوعائية.

-إن الهيكل الخلوي للصفيحات ضروري في الحفاظ على شكلها حيث يحتوي على بروتين السبكترين من الجهة الداخلية للغشاء السيتوبلازمي، بالإضافة إلى الأكتين الذي يشكل البروتين الأكثر وفرةً في الصفيحات ويوجد أنيبيبات (microtubules) تلتف على كامل محيط الخلية ، أما الغشاء السيتوبلازمي فيتألف من فوسفولبيدات ، وعلى سطحه يوجد قنيات وانغلافات تدعى النظام الشعري المفتوح (open canicular system) (OCS) حيث يزيد من سطح تماس الصفيحات مع الوسط المحيط ويساعد

على تحرير العوامل المخزنة بالصفيحات ، وبالعكس يساعد على إدخال بعض المواد إليها مثل السيروتونين والفيبرينوجين [١٠].

كما يتبين بالشكل التالي [١١]:



- تساعد بنية الصفيحات على القيام بوظائفها في الخثار والالتهاب حيث تحوي ضمن السيتوبلاسما على عضيات صغيرة (small organelle) والتي تتضمن ثلاثة انماط أساسية من الحبيبات (granule) المفرزة :

حبيبات α (α granule) ، و الأجسام الكثيفة (dense bodies) أو حبيبات δ (δ granule) ، والليزوزومات .

- تشكل حبيبات α العضيات الأكثر وفرةً في الصفيحات تكون بين ٤٠ - ٨٠ ضمن الصفيحة ، مدورة أو بيضوية الشكل تقيس بين ٢٠٠ -٥٠٠ نانومتر ، وتحوي على بروتينات غشائية أو ضمن اللمعة هي : عامل فون ويلبرايند (vWF) ، السلكتين (P-selectin) ، عامل التخثر الخامس (V coagulation factor) ، الفيبرينوجين ، عامل الصفيحات -٤ (platelet factor- 4) والذي يعرف (CXCL-4) ، وعوامل النمو مثل عامل النمو المشتق من الصفيحات (platelet – derived growth factor) (PDGF) ،و عامل النمو التحويلي (transforming growth factor - β) (TGF-β) .

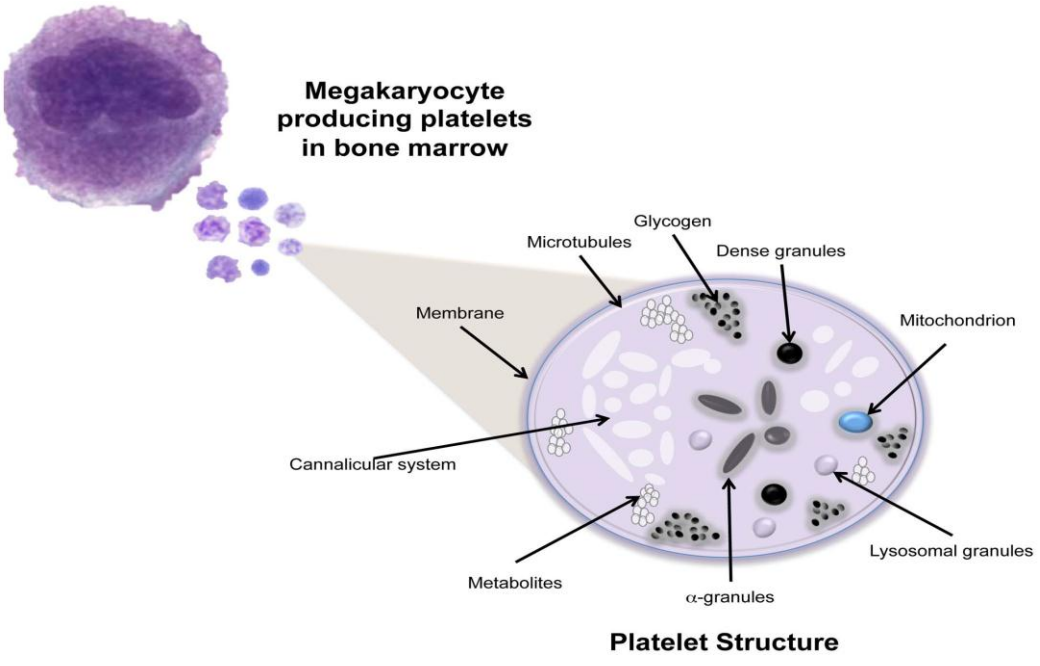
- في حين أن الأجسام الكثيفة تكون أصغر من جسيمات α وأقل بالعدد بين ٤ -٨ في الصفيحة ، لكنها تحوي العوامل التي تساعد بتفعيل الصفيحات مثل الكالسيوم والمغنيزيوم والأدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP) والأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) والسيروتونين و الهيستامين .

إن السيروتونين والكالسيوم هما المسؤولان عن عتامة الأجسام الكثيفة على المجهر الالكتروني .

- وتحوي الصفيحات أيضاً على واحد من الليزوزوم التي تفرز البروتياز وغليكوزيداز و الأنزيمات القاتلة للجراثيم (bactericidal enzymes) مثل إيلاستاز والكولجيناز [١٢] .

- ويوجد ضمن الصفيحات متقدرات (mitochondria) حوالي ٤-٧ في الصفيحة وتلعب دوراً في إنتاج الطاقة وتفعيل الصفيحات [١٣]

يوضح الشكل التالي بنية الصفيحات : [١٤]



دور الصفيحات في الالتهاب :

- من المعروف دور الصفيحات الأساسي كوسائط في الخثار والإرقاء ، لكن تبين أنها مثل الكريات البيض تمتلك وظائف متعددة في الالتهاب والاستجابة المناعية ، تقوم بهذا الدور من خلال المستقبلات النوعية على سطحها وجزيئات الالتصاق بالإضافة إلى الوسائط التي تفرزها وتمكنها من التفاعل مع مختلف الخلايا في الجهاز المناعي .

وعلى الرغم من أن الصفيحات لا تمتلك نواة ، فهي تستطيع الحصول على الجزيئات المختلفة بطرق متعددة مثل امتصاصها من البلازما أو تكون موروثة من خلايا النواءات ، والبعض الأخر تكونه الصفيحات بنفسها حيث أنها تمتلك RNA وتستطيع أن تترجمه إلى بروتينات أو تقوم بنقل RNA إلى الخلايا المستهدفة ليقوم بتعديل وظائفها . [١٥]

سنتحدث قليلاً عن دور الصفيحات كخلايا مناعية :

جزيئات الالتصاق :

- تملك الصفيحات تأثيراً على الخلايا المناعية خارج الأوعية من خلال وجود جزيئات الالتصاق ، حيث أن جزيئات السلكتين (P-selectin) الموجودة على الصفيحات تتفاعل مع (P-selectin glycoprotein ligand-1) الموجودة على الكريات البيض وخاصة اللمفاويات مما يؤدي إلى نقص إنتاج (INF-γ) و (IL-17) ويصبح تكاثرها أقل مقارنةً مع اللمفاويات غير المرتبطة بالصفيحات .[١٦]

CD40L :

- تمتلك الصفيحات (CD40L) وهو عبارة عن بروتين غشائي من عائلة مستقبلات عامل النخر الورمي (TNF) ، يُمكّن الصفيحات من تعديل الاستجابة المناعية والمشاركة في العملية الالتهابية من خلال ارتباطه مع (CD40) الموجود على سطح البالعات والخلايا التغصنية والخلايا البطانية

ينتج عن هذا الارتباط زيادةً في التعبير عن جزيئات الالتصاق بين الخلايا (ICAM-1) (intercellular adhesion molecule-1) وجزيئات التصاق الخلايا الوعائية (vascular cell adhesion molecule-1) (VCAM-1) ويزداد تحرر (CCL2) (chemokine ligand 2) من الخلايا البطانية مما يعزز التصاق الكريات البيض وانسلالها لخارج الأوعية الدموية، و يتم تفعيل الخلايا التغصنية فينقص إنتاجها من (TNF-α) ويزداد إنترلوكن ١٠ (IL-10).

- أيضاً يعزز (CD40L) المشتق من الصفيحات تمايز اللمفاويات البائية والتبديل بين أصناف الغلوبيولينات المناعية.

- كذلك فإن محور (CD-40) و(CD40L) يساهم في الربط بين عملية الخثار والالتهاب ، حيث أنه عند تفعيل الصفيحات تقوم بإطلاق (CD40) إلى الدوران الدموي ليصبح بالشكل المنحل (soluble) (sCD40L)، وعندما يتعرض للخلايا التي تعبر على سطحها عن (CD40) فإنه يتفاعل معها ويؤدي ذلك إلى زيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق السلكتين على الصفيحات (P- selectin) والخلايا البطانية (E-selecin) فتبدأ بتحرير العامل النسيجي وانتروكن ٦ (IL-6).

ويكون معظم (sCD40L) في الدوران مشتق من الصفيحات ، لذا فإن مستوياته البلازمية تتوافق مع عملية تفعيل الصفيحات . [١٧]

(Toll –like receptors) :

- كذلك تساهم الصفيحات في الاستجابة المناعية الخلقية حيث أنها تعبر أيضاً عن (Toll –like receptors) (TLRs) وهي جزء من عائلة مستقبلات تميز الجزئيات الأساسية المشتركة بين العضويات الممرضة أو العوامل المؤذية في حالات الالتهاب العقيمة ، تتواجد (TLRs) بشكل أساسي على البالعات والعدلات والخلايا المتغصنة ، وهي هامة جداً من أجل تفعيل المناعة الخلقية .

- تبين مؤخراً أن الصفيحات تملك (1-9) TLRs عندما يتم تفعيلها خاصة (TLR4) من قبل ليبو بولي سكاريد الجراثيم فإن ذلك يؤدي إلى التفاعل مع العدلات حيث تتفعل وتقوم بتحرير الأفخاخ خارج الخلوية (neutrophil extra-cellular traps) (NETs)[١٨].

معقد التوافق النسيجي الأعظمي :

تمتلك الصفيحات على سطحها معقدات التوافق النسيجي من النمط الأول (Major Histocompatibility complex) (MHC-I) والتي من خلالها تستطيع أن تشارك في الاستجابة المناعية المكتسبة .

فعند تفعيل الصفيحات تتمكن من خلال (MHC-I) من تقديم المستضدات للخلايا التائية (+CD8) [١٩].

السيتوكينات والوسائط الالتهابية :

- تشارك الصفيحات أيضاً بالالتهاب بطرق أخرى غير المستقبلات السطحية وجزيئات الالتصاق وذلك عبر الوسائط (mediators) التي تفرزها وتستطيع أن تعدل وظيفة الكريات البيض ، نذكر منها :

- عامل النمو المشتق من الصفيحات (Platelet derived growth factor) (PDGF) وهو عامل جذب كيمائي لكل من الخلايا العضلية الملساء ، والأورمات الليفية ، والبالعات ، وله دوراً أساسياً في شفاء الجروح .

- عامل النمو التحويلي B (Transforming growth factor B)

(TGF-B) يقوم بجذب كيمائي للكريات البيض ، ودوره الأساسي في تثبيط الالتهاب من خلال تعديل إنتاج (IFN-γ) و (IL-17)، وهو ضروري من أجل تطور الخلايا التائية المنظمة (regulatory T cells) (Treg)

،وتكاثر الخلايا التائية (CD4+) وزيادة إنتاجه تؤدي إلى حدوث التكاثر الليفي في الاستجابة الالتهابية المزمنة . [٢٠]

- الكيموكين (PLT factor 4) (PF4) يثبط تكاثر الخلايا التائية غير المنظمة ويعزز تمايز الخلايا التائية المنظمة (regulatory) (Treg) وإنتاج (IL-10) ، ويثبط الموت الخلوي المبرمج (apoptosis) للعدلات ويساعد على تحرير محتويات حبيباتها .

- أيضا الصفيحات تقوم باصطناع وافراز انترلوكن ١ بيتا (IL-1B) ، وتوفر مصدراً للبروستاغلاندينات التي تساهم في التهاب الغشاء الزليل ،

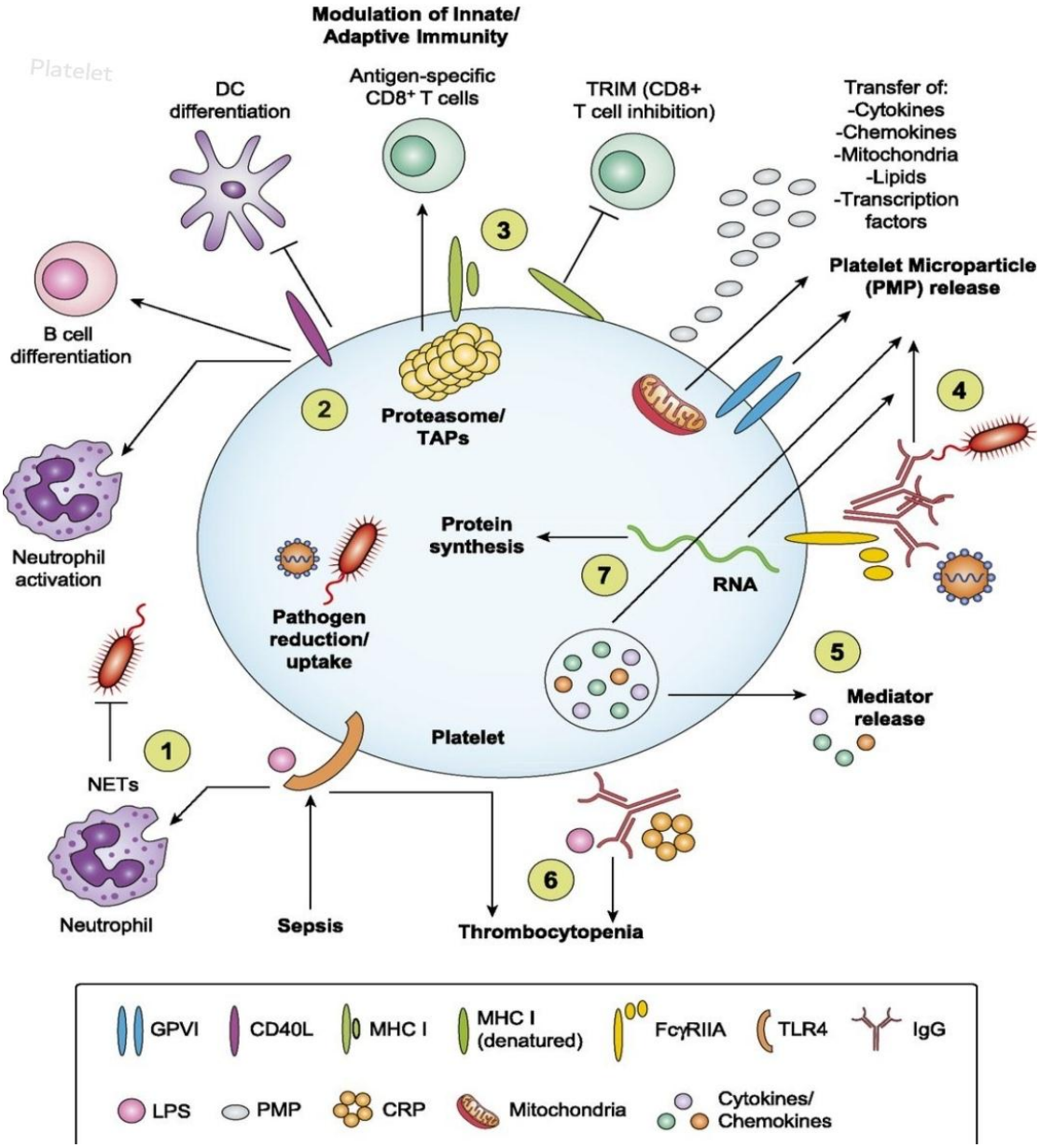
وكذلك فإن السيروتونين المفرز من الصفيحات يساعد في زيادة النفوذية الوعائية في الغشاء الزليل [٢١].

الجسيمات الدقيقة Platelet- derived microparticle (PMP) :

هي حويصلات غشائية تقيس حوالي (١٠٠-١٠٠٠ نانومتر) يتم إنتاجها عند تفعيل مستقبلات الصفيحات المختلفة، حيث أنه في الأخماج تنتج عندما يتم تفعيل (TLR-4) من قبل ليبو بولي سكاريد الجراثيم ، أما في الداء الروماتوئيدي يتم التحريض على إنتاجها عند تفعيل مستقبلات غليكوبروتين VI (GPVI).[٢٢]

و تتحرر إلى الدوران عند تفعيل الصفيحات لتساهم في نقل الإشارات الالتهابية إلى الخلايا المستهدفة ، وذلك حسب محتوياتها .

فقد تتضمن سيتوكينات التهابية مثل (IL-1) ، أو وسائط شحمية مثل ثرومبوكسان A2 أو أنزيمات وظيفية أو مستقبلات سطحية مثل (CD40L) أو حموض نووية (RNA) أو مستضدات مثل الفيبرينوجين المسترل (citrullinated) .



يوضح الشكل دور الصفيحات في تنظيم الاستجابة الالتهابية : [٢٣]

١- تستطيع الصفيحات من خلال التعبير عن TLR أن تفعل العدلات وتحرر NETs .

٢- تعبير الصفيحات عن CD40L يمكنها من التفاعل مع مختلف الخلايا في النظام المناعي وإما تفعيلها أو كبحها .

٣- تستطيع الصفيحات من خلال جزيئات MHC-I التفاعل مع الخلايا التائية (+CD8) .

٤- تطلق الصفيحات الجسيمات الدقيقة في ظروف الشدة والتي تحمل وسائط مختلفة إلى باقي الخلايا في مواقع الالتهاب .

٥- تحتوي الصفيحات على سيتوكينات وكيموكينات تطلقها إلى الوسط خارج الخلوي خلال تفعيلها .

٦- التفاعل المناعي مع الصفيحات يمكن أن يؤدي إلى نقص تعداد الصفيحات كما في حالات الأخماج (sepsis) .

٧- الصفيحات تحتوي عدة أنماط من RNA وتستطيع أن تخرجها عبر الجسيمات الدقيقة أويتم ترجمة mRNA من أجل اصطناع البروتينات .

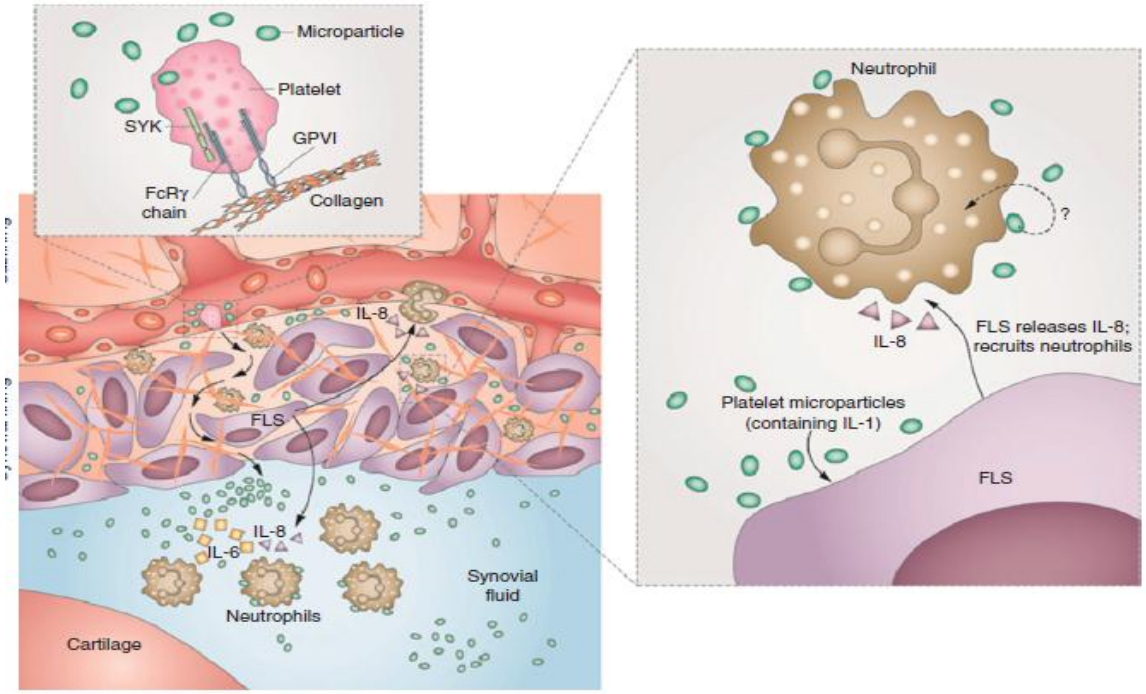
دور الصفيحات في الداء الروماتوئيدي :

- في الداء الروماتوئيدي يزداد تعداد الصفيحات عندما يكون الداء فعالاً بتأثير السيتوكينات الالتهابية (IL-1, IL-6, TNF-α)، وتظهر علامات تدل على تفعيل الصفيحات في كل من الدم المحيطي والسائل الزليل ، حيث تزداد كلاً من جزيئات الالتصاق (P-selectin) المنحلة ، و (CD40L) المنحلة ، كذلك زيادة الجسيمات الدقيقة (PMP) مقارنةً مع الأشخاص الأسوياء .
يتم إنتاج الجسيمات الدقيقة الغنية ب IL-1 من خلال تفاعل غليكوبروتين VI (GPVI)على الصفيحات مع (GPVI ligands) على الكولاجين أو لامنين (laminin) .

إن زيادة أعداد الجسيمات الدقيقة في السائل الزليل الالتهابي ، يُمكنها من التفاعل مع الكريات البيض و مع الخلايا الزليلة الشبيهة بمولدة الليف

(FLS)(fibroblast – like synoviocyte) مما يؤدي إلى زيادة إنتاج خلايا (FLS) لكل من (IL-1) و (IL-8) وغيرها من العوامل المسؤولة عن الانجذاب الكيماوي للكريات البيض إلى المفصل ، وترتبط كذلك (PMP) مع العدلات مما يعزز وظائفها ، وتقوم أيضاً بتحفيز الخلايا الزليلة من خلال انترلوكن١ (IL-1)، والنتيجة زيادة التهاب الغشاء الزليل (synovitis) [٢٤].

- بعض من هذه الجسيمات الدقيقة (PMP) تستطيع أن تعرض (display) الببتيدات التي تعرضت لعملية السترلة (citrullination) مثل بروتينات فيبرينوجين والفيمتين مما يؤدي إلى زيادة كلاً من الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة الممرضة [٢٥].



يوضح الشكل دور الصفيحات في تعزيز الالتهاب في الداء الروماتوئيدي [٢٦] .

مشعرات الصفيحات :

- هي علامات بيولوجية (biomarkers) لتفعيل الصفيحات حيث أنها تعكس وظيفة الصفيحات بشكل أفضل من التعداد ، تجرى مخبرياً بشكل روتيني مع تعداد الدم الكامل لذا من الممكن استخدامها عند مرضى الداء الروماتوئيدي كقيمة تشخيصية وإنذارية دون الحاجة لتكلفة إضافية .

- هذه المشعرات هي حجم الصفيحات الوسطي (mean platelet volume) (MPV) ، ومعدل توزع الصفيحات (platelet distribution width) (PDW) ، والنسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفيحات (plateletcrit) (PCT) .

- يتراوح حجم الصفيحات الوسطي (MPV) بين (٧.٢ -١١.٧) فيمتوليتر عند الأسوياء ، حيث أن حجم الصفيحات يتعلق بتعداد الصفيحات فعندما ينقص التعداد بسبب تخرب الصفيحات في المحيط تتحرض خلايا النواءات بتأثير هرمون ثرمبوبيوتين مما يؤدي إلى إنتاج صفيحات أكبر حجماً ، وبالتالي ارتفاع قيمة MPV ، أما في حال كان نقص التعداد ناتجاً عن نقص الإنتاج فتكون قيمة MPV طبيعية أو ناقصة .

- في الحالات الالتهابية الجهازية مثل الداء الروماتوئيدي يتعلق حجم الصفيحات الجوالة في الدوران مع شدة الاستجابة الالتهابية فعند تفعيل الصفيحات تتحول من الشكل القرصي مقعر الوجهين إلى الشكل الكروي مع تشكل أرجل كاذبة مما يؤثر على قيمة (MPV) وفقاً لذلك ، لذا من الممكن اتخاذه كعلامة لمعدل إنتاج الصفيحات ولتفعيل الصفيحات [٢٧] .

- إن معدل توزع الصفيحات (PDW) هو مؤشر للاختلاف في قياس حجم الصفيحات في الدم المحيطي الذي يتغير في حال تفعيلها ، حيث يزداد (PDW) في حال وجود تفاوت بأشكال الصفيحات (anisocytosis) .

- في الحالات الفيزيولوجية توجد علاقة مباشرة بين (MPV) و (PDW) حيث يتغيران في الاتجاه نفسه ، ففي حال الارتفاع يدل على زيادة نشاط نقي العظام . [٢٨]

- إن plateletcrit (PCT) هو الحجم المشغول بالصفيحات في الدم كنسبة مئوية ، ويحسب من خلال حاصل ضرب تعداد الصفيحات مع قيمة (MPV) ثم يقسم الناتج على ١٠٠٠٠ (PCT= platelet count* MPV /10000) ، وتتراوح القيمة الطبيعية بين (٠.٢٢ -٠.٢٤%) .

هو يعبر عن كتلة الصفيحات في الدم ، وتبقى قيمته ثابتة في الحالة الطبيعية حيث أن مقدار الصفيحات يكون بحالة توازن بين التجديد والإزالة ، على العكس من الحجم الوسطي الذي يختلف حسب تغير التعداد ، و في حال نقص قيمة PCT فإن ذلك يدل على استهلاك شديد للصفيحات. [٢٩]

- نظراً لدور الصفيحات في العملية الالتهابية ، أجريت العديد من الدراسات لإثبات دور مشعرات الصفيحات كمشعرات التهابية في العديد من المتلازمات الالتهابية الجهازية ، وعلاقتها مع فعالية المرض :

- حيث نشرت دراسة تركية سنة ٢٠١٥ درست MPV كمشعر التهابي عند مرضى :

التهاب المفاصل الروماتوئيدي (٢٦١ مريضاً)، التهاب الفقار المقسط (٨٥ مريضاً)، حمى البحر الأبيض المتوسط (٥٦ مريضاً) ، و ١٩٤مريضاً من (داء بهجت ، التهاب المفاصل الصدافي، الذئبة الحمامية الجهازية ، صلابة الجلد الجهازية ، داء النسيج الضام المختلط)،

وكانت النتائج توافقاً عكسياً بين قيم MPV وبين كل من ESR , CRP ، وفعالية المرض حيث أن مستوى MPV المنخفض يعكس حالة التهابية فعالة و/ أو مزمنة في الجسم ، ومن الممكن استخدام MPV كمشعر طور التهابي حاد سلبي [٣٠] .

- وأجريت دراسة في سنة ٢٠١٤ تركية عند ٤٤ مريضاً بالذئبة الحمامية الجهازية مع التهاب مفاصل فعال حيث تم حساب MPV لديهم ،ثم إعادة حسابه لديهم بعد هجوع التهاب المفاصل ، و تم حسابه أيضا لدى ٤٤ شاهداً، كانت قيم MPV أخفض عند المرضى مع التهاب مفاصل مقارنة مع قيمها عند المرضى نفسهم بعد هجوع التهاب المفاصل والشواهد [[٣١]]

- وفي سنة ٢٠٠٨ أجريت دراسة تركية استخدمت MPV كمشعر التهابي عند مرضى التهاب الفقار المقسط (٣٠مريض) و التهاب المفاصل الروماتوئيدي (٣٢ مريض)، وتم اجراء MPV عند مجموعة من الشواهد تتألف من ٢٦ مصاباً بالداء التنكسي و ٢٩ شخصاً من الأسوياء ،فكانت النتائج أنMPV أقل عند المرضى بطور المرض الفعال مقارنةً مع الشواهد وبعد العلاج والسيطرة على المرض ارتفعت قيم MPV عند كل من مرضى الداء الروماتوئيدي والتهاب الفقار المقسط . [[٣٢]]

أما بالنسبة للداء الروماتوئيدي فقد أجريت الدراسات التالية :

١- دراسة في تركيا عام ٢٠١٤ على ١٢٠ مريضاً مع ٦٠ شاهداً حيث تم حساب مشعرات الصفيحات PDW , PCT , MPV و تم تقسيم مرضى الداء الروماتوئيدي الى مجموعتين الداء الهاجع (٤٨ مريضاً) والفعال (٧٢ مريضاً) حسب DAS-28 بالإضافة الى مجموعة الشواهد ، حيث استخلصت أن PCT أعلى عند مجموعة المرض الفعال ، بينما MPV PDW, كانت أخفض عند المرض الفعال . [[٣٣]]

٢- في سنة ٢٠١٠ أجريت دراسة تركية عند ٩٧مريضاً مصاباً بالتهاب المفاصل الروماتوئيدي من أجل معرفة تأثير كل من العلاج التقليدي والعلاج البيولوجي بمضادات TNF-a على مشعرات الصفيحات وتمت

مقارنتها مع ٣٠ شاهداً ، واستخلصت الدراسة أن قيم MPV ترتفع بشكل متوافق مع فعالية المرض، وكل من العلاج التقليدي والبيولوجي ينقص قيم MPV ، وبالتالي MPV ممكن أن يعكس كل من فعالية المرض والاستجابة للعلاج [٣٤].

٣- وفي سنة ٢٠١٧ تم اجراء دراسة في الهند على ٨٠ مريضاً مصاباً بالداء الروماتوئيدي ، حيث تم حساب كل من DAS -28 و تعداد الصفيحات و MPV و خضاب الدم ،واستخلصت الدراسة أن قيم الخضاب أخفض عند المرضى مع فعالية مرتفعة للمرض بينما تعداد الصفيحات وقيم MPV كانت مرتفعة عند مرضى ذوي الفعالية المرتفعة مقارنةً مع مرضى ذو الفعالية المنخفضة أو المتوسطة [٣٥] .

٤- أجريت دراسة بريطانية سنة ٢٠١٠ شملت ٤٠٠ مريضاً بالداء الروماتوئيدي و ٣٦٠ شاهداً تم إجراء MPV وتعداد الصفيحات ، واستخلصت الدارسة أن MPV كانت أعلى عند مرضى الداء الروماتوئيدي مقارنةً مع الشواهد ،وأيضاً عند مرضى الداء الروماتوئيدي مع ارتفاع بالتوتر الشرياني أكثر من ٩٠/١٤٠ ملم زئبقي كانت قيم MPV أعلى ، لذا قد يكون هناك دور للMPV كمشعر لتفعيل الصفيحات ودورها في الخطورة القلبية الوعائية . [٣٦]

٥- أيضاً في بريطانية سنة ٢٠١٠ تم دراسة ٢١ مريضاً بالداء الروماتوئيدي من أجل معرفة تأثير مضادات (TNF-α) على قيمة MPV خلال ثلاثة شهور ، حيث تم تقييم المرضى سريرياً ومخبرياً بإجراءMPV في بداية الدراسة ثم بعد أسبوعين ثم بعد ١٢ أسبوع من المعالجة بمضادات (TNF-α) ، واستخلصت الدراسة أن قيم MPV أخفض بطور المرض الفعال مع ارتفاع قيمها بشكل تدريجي مع نهاية

الدراسة وبشكل متعاكس مع انخفاض كل من ESR، CRP ، DAS-28 ، لذا من الممكن استخدام الحجم الوسطي للصفيحات من أجل مراقبة فعالية العلاج [٣٧] .

٦- وفي سنة ٢٠١٦ تم تقييم العلاقة بين RDW , MPV عند ١٠٠ مريضاً مصاباً بالداء الروماتوئيدي ومقارنتهم مع ١٠٠ شاهد ، وتم تقييم فعالية المرض حسب DAS-28 عند المرضى ، وكانت النتيجة أن قيم كل من RDW , MPV أعلى عند مرضى الداء الروماتوئيدي من الشواهد ، وقيمة RDW تتوافق مع فعالية المرض ، بينما لم يكن هناك علاقة بين MPV وفعالية المرض . [٣٨]

٧- أجريت دراسة إيرانية عام ٢٠١٧ تضمنت ٦٠ مريضاً مصاباً بالداء الروماتوئيدي وتم تقييم فعالية المرض لديهم حسب DAS-28 عند القبول أول مرة ، ثم بعد شهرين ، ثم بعد أربعة أشهر من بدء المعالجة بالأدوية المعدلة لسير المرض (كل المرضى تلقوا جرعات مختلفة من الميثوتريكسات والهيدروكسي كلوركين والستيروئيدات)، وتم اجراء MPV في كل مرة ، كانت النتائج انخفاض في DAS-28 خلال أربع شهور من المعالجة ، لكن لم يكن هناك علاقة بين MPV وفعالية المرض خلال المدة المذكورة [٣٩].

القسم الثاني
الدراسة العملية

المبحث الأول

منهج الدراسة

عنوان الرسالة Title of study :

مشعرات الصفيحات كمؤشر لفعالية المرض عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

The platelet indices as disease activity parameters for patients with rheumatoid arthritis

خلفية الدراسة Background :

- تلعب الصفيحات عند تفعيلها دوراً أساسياً في الآلية الإمراضية لحدوث كل من الالتهاب والخثار.

وتستخدم مشعرات الصفيحات (Platelet indices) من أجل حساب المقدار الكلي للصفيحات في الدم، وشكل الصفيحات، وتتضمن :

تعداد الصفيحات Plt ،حجم الصفيحات الوسطي Mean platelet volume (MPV) ، النسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفيحات plateletcrit (PCT) ، ومعدل توزع الصفيحات (PDW) Platelet distribution width.

حيث أن :

MPV : هو متوسط حجم الصفيحات ، حيث يكون أعلى عندما يكون هناك زيادة في تقلب الصفيحات (turnover).

PCT : هو مؤشر يحسب النسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفيحات ،وهو أداة مسح فعالة من أجل تحديد الاضطرابات الكمية

للصفيحات ، يحسب من خلال ناتج ضرب التعداد الكلي للصفيحات مع الحجم الوسطي للصفيحات .

PDW : هو الاختلاف في حجم الصفيحات ، حيث يعطي فكرة عن كمية الصفيحات الفعالة .

- ويعكس حجم الصفيحات الوسطي MPV الحالة الالتهابية في الجسم ، حيث أن السيتوكينات الالتهابية (IL-6, IL-1 , IL-3) تلعب دوراً مع هرمون ثرمبوبيوتين في تنظيم عملية إنتاج الصفيحات .

حيث أن مستويات هرمون ثرمبوبيوتين تتأثر في الحالة السوية بالجنس فتكون (أعلى لدى الذكور)، وتتأثر أيضا بتعداد الصفيحات (حيث تكون أعلى في حال نقص تعداد الصفيحات الكلي) ، ولا تتأثر قيمة MPV .

أما في حالات الالتهاب ترتفع مستويات (IL-6) مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات هرمون ثرمبوبيوتين المفرز من الكبد وبالتالي ارتفاع تعداد الصفيحات وزيادة فعاليتها ، مما يؤدي لتغير شكل الصفيحات وبالتالي تغير قيمة MPV .

- لذا يلعب MPV دور هام كواسم لفعالية العديد من الأمراض الالتهابية ومنها:

(التهاب المفاصل الروماتوئيدي ، الذئبة الحمامية الجهازية ، حمى البحر الأبيض المتوسط ، أدواء الأمعاء الالتهابية) [٤].

حيث ينخفض MPV في حالات الالتهاب الشديد وبعد السيطرة على الالتهاب وتحقيق الهجوع بالعلاج المناسب تعود مستويات MPV للارتفاع .

- بما أن الداء الروماتوئيدي هو التهاب مفاصل عديد متناظر ،يصيب بشكل أساسي المفاصل الصغيرة لليدين والقدمين ، ويحدث تخرب بالغضاريف وائتكالات عظمية ، لذا هدف العلاج في الداء الروماتوئيدي

هو السيطرة على الالتهاب وتحقيق الهجوع باكراً ، لأنه في حال عدم السيطرة على التهاب الزليل قد تحدث تشوهات شديدة بالمفاصل .

- ويتم تقييم فعالية الداء الروماتوئيدي بشكل دوري من أجل الوصول للهدف العلاجي باستخدام مشعرات تعتمد في معظمها على القصة السريرية والفحص السريري بالإضافة إلى معايرة ESR أو CRP [٤١]، فعندما تكون قيم هذه المشعرات طبيعية رغم وجود التهاب مفصلي قد يحدث نقص بتقييم درجة الفعالية .

- لذا تهدف هذه الدراسة إلى استخدام مشعرات الصفيحات كمشعر جديد إضافي لفعالية المرض ، حيث أنها مشعرات رخيصة ومتوفرة بشكل واسع في الممارسة السريرية حيث يتم طلبها بشكل روتيني في العيادة المفصلية مع تعداد الدم الكامل.

هدف الدراسة Aim of study :

اختبار مشعرات الصفيحات عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي كمشعرات جديدة للطور الالتهابي الحاد.

المواد والطرائق Materials and Methods :

تصميم الدراسة Design :

رقابية من النمط المستعرض .

مكان الدراسة Setting :

مشافي جامعة دمشق : مشفى الأسد الجامعي .

فترة الدراسة Duration :

عام كامل من تشرين الأول ٢٠١٧ إلى تشرين الأول ٢٠١٨ .

المشاركون في الدراسة Participants :

شملت عينة الدراسة مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي المقبولين في المشفى أو المراجعين للعيادات الخارجية و الشواهد من المرضى المراجعين للعيادة المفصلية بشكاية ألم ميكانيكي مع تحاليل طبيعية و وافقوا على الدخول في الدراسة .

حجم العينة Sample size :

تم حسابه من موقع :
http://www.raosoft.com/samplesize.html

حيث هامش الخطأ ٥% و مستوى الثقة ٩٥%

وكانت **80**

معايير الاشتمال Inclusion criteria**:**

المرضى المشخصين التهاب مفاصل روماتوئيدي حسب معايير **ACR, EULAR 2010** ولم يحققوا أياً من معايير الاستبعاد ، وبعد أخذ موافقتهم المستنيرة على المشاركة بالدراسة.

معايير الاستبعاد Exclusion criteria**:**

١) وجود إنتانات حادة أو مزمنة

٢) الخباثات

٣) الاضطرابات النزفية

٤) وجود خثار شرياني أو وريدي

٥) ارتفاع التوتر الشرياني

٦) الداء السكري

٧) قصور الكلية المزمن

فرضية الدراسة Study hypothesis :

إن مشعرات الصفيحات تختلف بشكل هام بحسب فعالية الداء الروماتوئيدي ، لذا من الممكن استخدامها كمشعرات التهابية إضافةً للمشعرات المعتادة .

جمع البيانات Data collection :

اعتمد في جمع البيانات المطلوبة لإنجاز هذه الدراسة على المصادر التالية **:**

مراجعة أدبيات الدراسة : تم الاعتماد على المعلومات المتاحة و التي تتعلق بموضوع الدراسة من دراسات وأبحاث وتقارير و مراجعات منشورة في المجلات العلمية المتخصصة ، بالإضافة للنصوص الطبية في الكتب المنشورة .

بيانات استبيان الدراسة : تم الحصول على بيانات المرضى وفق نموذج الاستبيان المخصص لهذه الدراسة .

طريقة العمل :

١ – أخذت الموافقات التسلسلية اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم الأمراض الباطنة ، و كلية الطب البشري ، و جامعة دمشق .

٢- أخذت موافقة المرضى الطوعية للدخول في الدراسة ، و ضبط تحقيقهم لمعايير الاشتمال و الاستبعاد .

٣ – تم ملء الاستبيان المخصص للدراسة لكل مريض من قبل الطبيب الدارس.

٤ – طريقة العمل عند الإدخال في الدراسة :

إجراء استجواب طبي و فحص سريري مع الإطلاع على نتائج الاستقصاءات المجراة (التحاليل المخبرية)، حيث تم سحب عينات دم وريدي من المرضى والشواهد على أنابيب تحوي EDTA واجراء تعداد الدم الكامل باستخدام جهاز Abbott .

تم حساب فعالية المرض عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي المقبولين في المشفيين أو المراجعين للعيادات الخارجية بالاعتماد على **(DAS-28)** حسب ESR وتقسيمهم إلى مجموعتين :

المجموعة الأولى : **(DAS-28)** أكبر أو يساوي **2.6** حيث يعتبر المرض فعالاً .

المجموعة الثانية : **(DAS-28)** أصغر من **2.6** حيث المرض هاجعاً .

وتمت مقارنة مشعرات الصفيحات للمرضى مع مجموعة الشواهد التي تم اختيارها من مرضى المراجعين للعيادة المفصلية بشكاية ألم ميكانيكي مع تحاليل طبيعية .

٥ – تحليل البيانات و استخلاص النتائج .

تحليل البيانات Data analysis **:**

تم إجراء الدراسة الإحصائية بعد جمع البيانات و ترميزها و إدخالها إلى الحاسب من خلال برنامج **IBM-SPSS** .
تم التعبير عن المتغيرات المستمرة عن طريق حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري بينما تم التعبير عن المتغيرات غير المستمرة كنسبة مئوية .
تم استخدام اختبار (**T-test**) لمقارنة المتغيرات الكمية و تم استخدام اختبار **(Chi square test)** لمقارنة المتغيرات الكيفية و تم استخدام اختبار **(One-way ANOVA test)** لمقارنة المجموعات المتعددة .

تم تحليل الارتباط للمتغيرات المستمرة باستخدام معامل الارتباط **Pearson** .

تم اعتبار قيمة مستوى الدلالة **P value** الأقل أو تساوي ٠.٠٥ ذات أهمية إحصائية عند مستوى الثقة ٩٥ % .

القضايا الأخلاقية Ethical issues :

لم تتضمن الدراسة توجيه أيّة أسئلة حساسة ، و لم تحمل طريقة العمل خطراً على المريض .

استخدمت البيانات في الدراسة بشكل مرمّز مما يغفل الإشارة إلى هوية المريض .

كانت نتائج الاستقصاءات متوافرة لطاقم الدراسة و للمريض المشارك في الدراسة .

كانت تؤخذ موافقة المريض وفقاً للنموذج الموجود في ملحق الدراسة .

نموذج الموفقة المستنيرة

عنوان البحث : مشعرات الصفيحات كمؤشر لفعالية المرض عند مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيدي .

اسم الباحث : طالبة الدراسات العليا ليلى مندو .

تفسير الإجراءات : سيتم جمع المعطيات من المريض و الاستقصاءات المجراة للمريض بسياق علاجه .

المخاطر : لا وجود لأيّة مخاطر أو محاذير للمرضى المشاركين بالبحث .

الانسحاب من البحث : إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب دون أن يترتب على ذلك أي نقص بالرعاية الطبية للمريض .

السرية : كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية و لن يطلع عليها إلا القائمون على البحث .

الكلفة : لا توجد أي تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث و لا توجد مكافآت مادية للمشاركين أو ذويهم .

الموافقة : بعد الإطلاع على ما سبق فإن التوقيع أدناه هو إقرار بالموافقة على المشاركة بالبحث .

التاريخ

اسم المشترك أو من ينوب عنه و توقيعه **اسم الباحث و توقيعه**

استبيان الدراسة

استمارة استبيان المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتوئيدي:

الرقم : الاسم: العمر: الجنس: رقم كرت العيادة:

DAS-28 :

فعالية المرض :

Esr :

Plt:

PDW:

MPV:

PCT:

استمارة استبيان من أجل الشواهد :

الرقم : الاسم : العمر: الجنس:

Esr :

Plt :

PDW :

MPV :

PCT :

المبحث الثاني

نتائج الدراسة

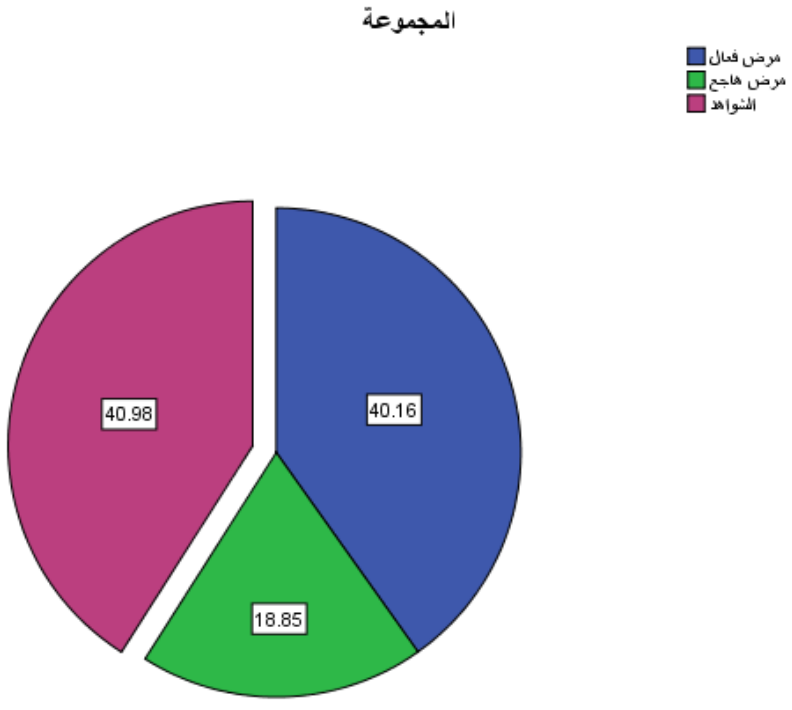
توزع عينة الدراسة :

بلغ حجم عينة الدراسة ٧٢ مريضاً بالإضافة ل ٥٠ شاهداً تم التقسيم إلى ثلاث مجموعات .

المجموعة الأولى : المرضى الذين كان لديهم الداء الروماتوئيدي فعالاً (عددهم ٤٩ مريض) .

المجموعة الثانية : المرضى الذين كان لديهم الداء الروماتوئيدي هاجعاً (عددهم ٢٣ مريض) .

المجموعة الثالثة : الشواهد (عددهم ٥٠).



يوضح الشكل النسب المئوية للمرضى و الشواهد في الدراسة

بيانات عامة :

عمر المرضى :

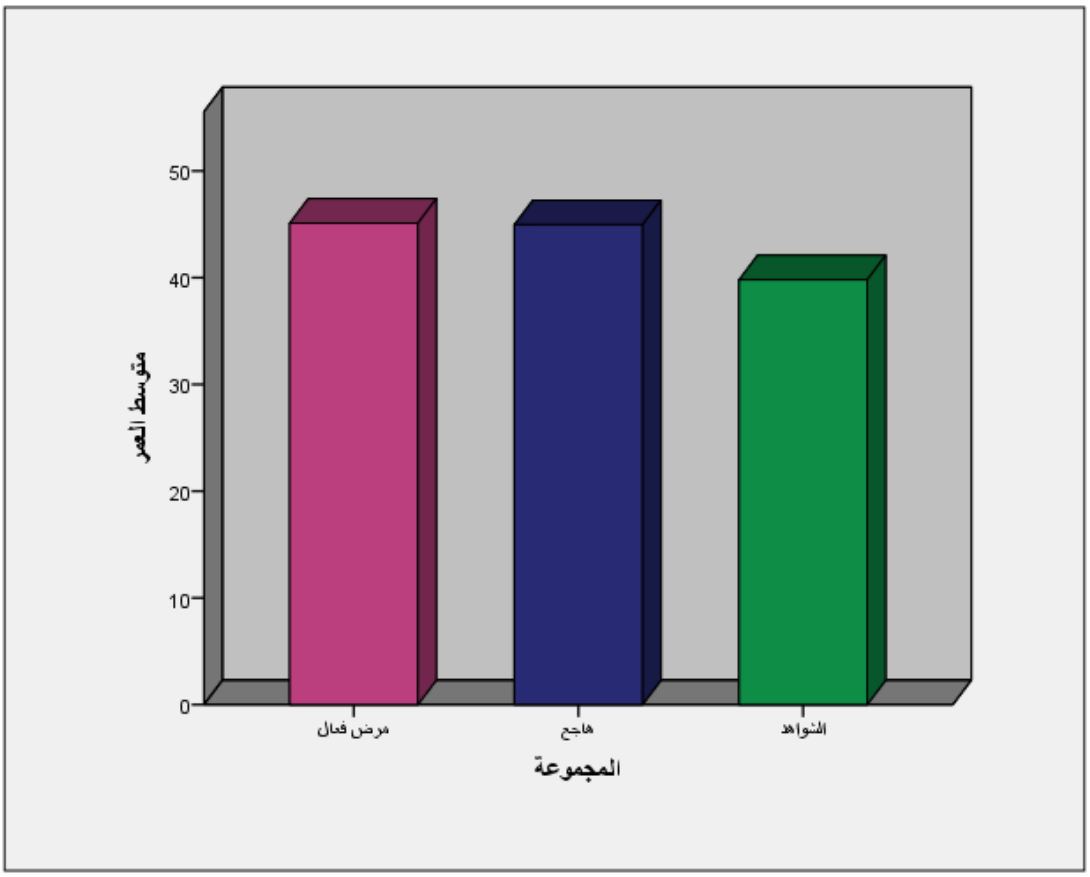
كان المتوسط الحسابي لعمر المرضى في عينة الدراسة ٤٢.٩ سنة مع انحراف معياري ١٣.٣ و كانت أكبر قيمة ٧٣ سنة بينما كانت أصغر قيمة ١٨ سنة .

بالنسبة لكل مجموعة كان المتوسط الحسابي كما هو موضح في الجدول التالي :

المجموعة	العدد	المتوسط الحسابي	أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري
مرض فعال	٤٩	٤٥.١	٧٢	١٨	١٤.٤
مرض هاجع	٢٣	٤٤.٩	٧٣	١٨	١٣.٧
الشواهد	٥٠	٣٩.٨	٦٦	١٩	١١.٦

لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين أعمار المجموعات الثلاث (قيمة P ٠.١) .

يوضح الشكل التالي مقارنة بين المتوسطات للمجموعات الثلاث .


50
40
30
20
10
0
متوسط العمر
مرض فعال
هاجع
الشواهد
المجموعة

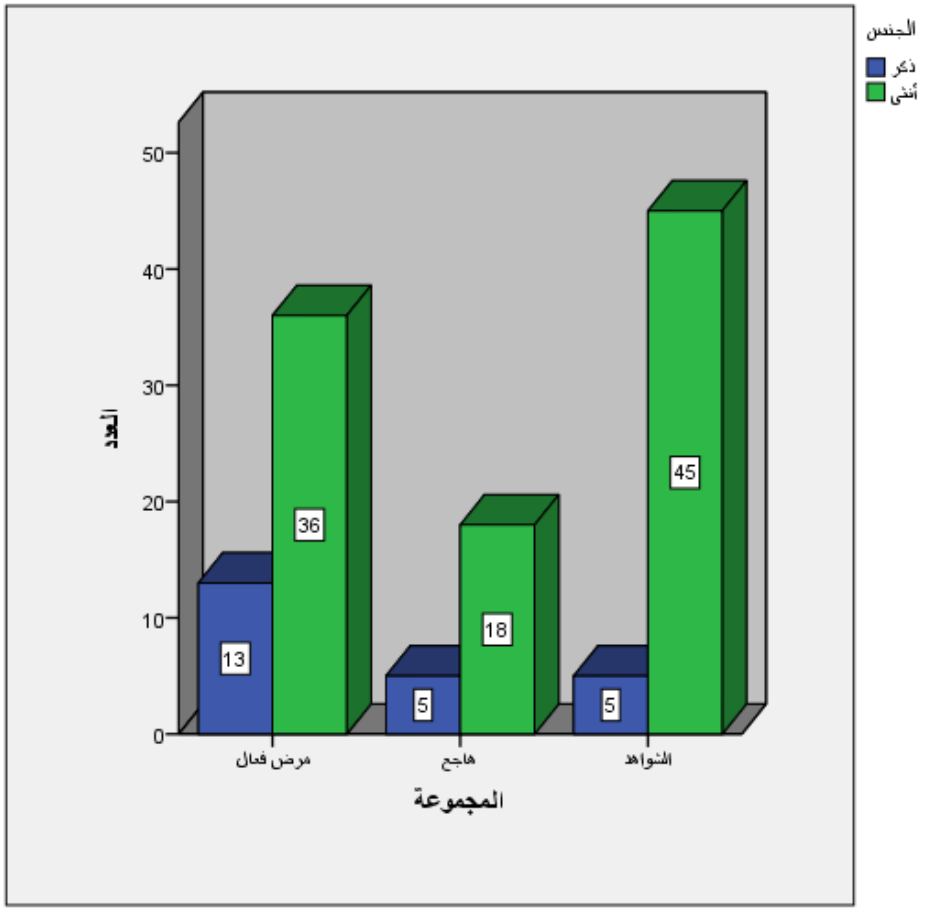
جنس المرضى :

يوضح الجدول التالي توزع المرضى حسب الجنس .

المجموعة	العدد	ذكور	إناث
مرض فعال	٤٩	١٣(٢٦.٥%)	٣٦(٧٣.٥%)
مرض هاجع	٢٣	٥(٢١.٧%)	١٨(٧٨.٣%)
الشواهد	٥٠	٥(١٠%)	٤٥(٩٠%)
العدد الكلي	١٢٢	٢٣ (١٨.٩%)	٩٩(٨١.١%)

لم يكن هنالك فروق هامة إحصائياً بين المجموعات (قيمة P ٠.١ أكبر من ٠.٠٥) .

يوضح الشكل التالي التوزع حسب الجنس للمجموعات الثلاث .



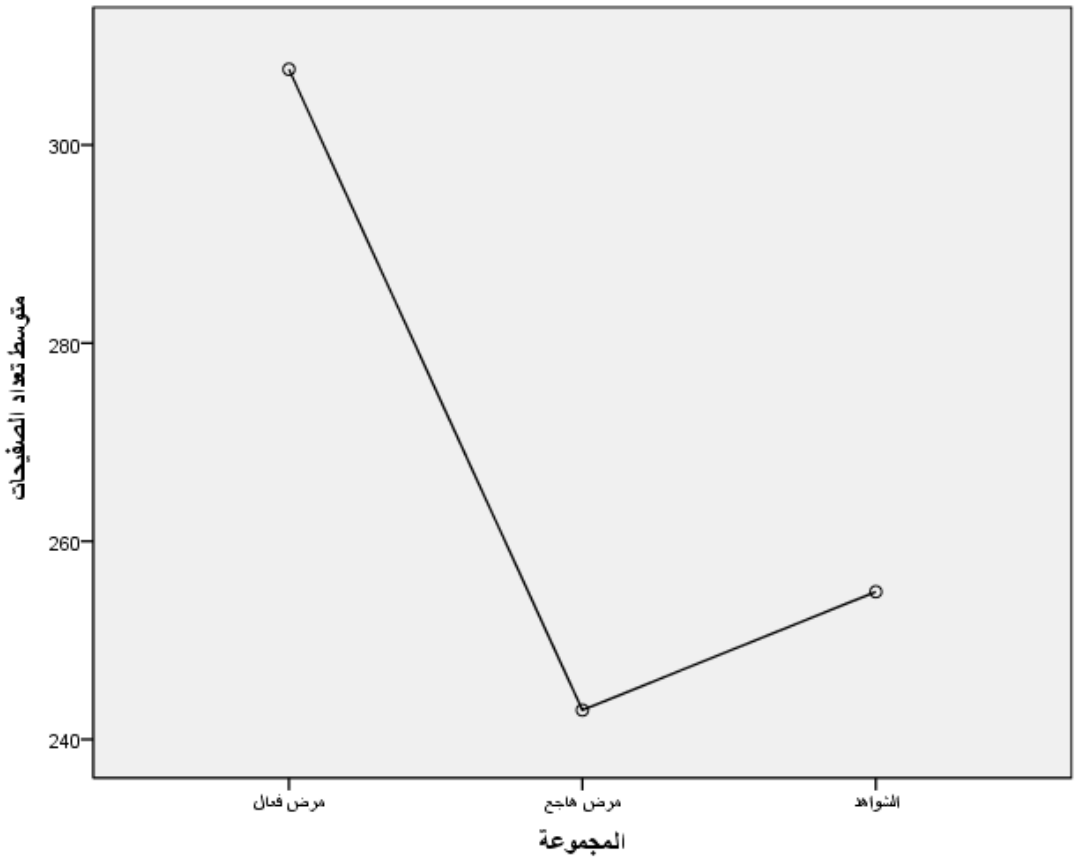
بيانات الاستقصاءات المخبرية:

تعداد الصفيحات :

كان المتوسط الحسابي لتعداد الصفيحات للمجموعات الثلاث كما يلي :

المجموعة	تعداد الصفيحات
مرض فعال	٣٠٧.٦ ±٨٥.٩
مرض هاجع	٢٤٢.٩ ± ٥٣
الشواهد	٢٥٤ ± ٨٢.١

يوضح الشكل مقارنة بين متوسطات تعداد الصفيحات :



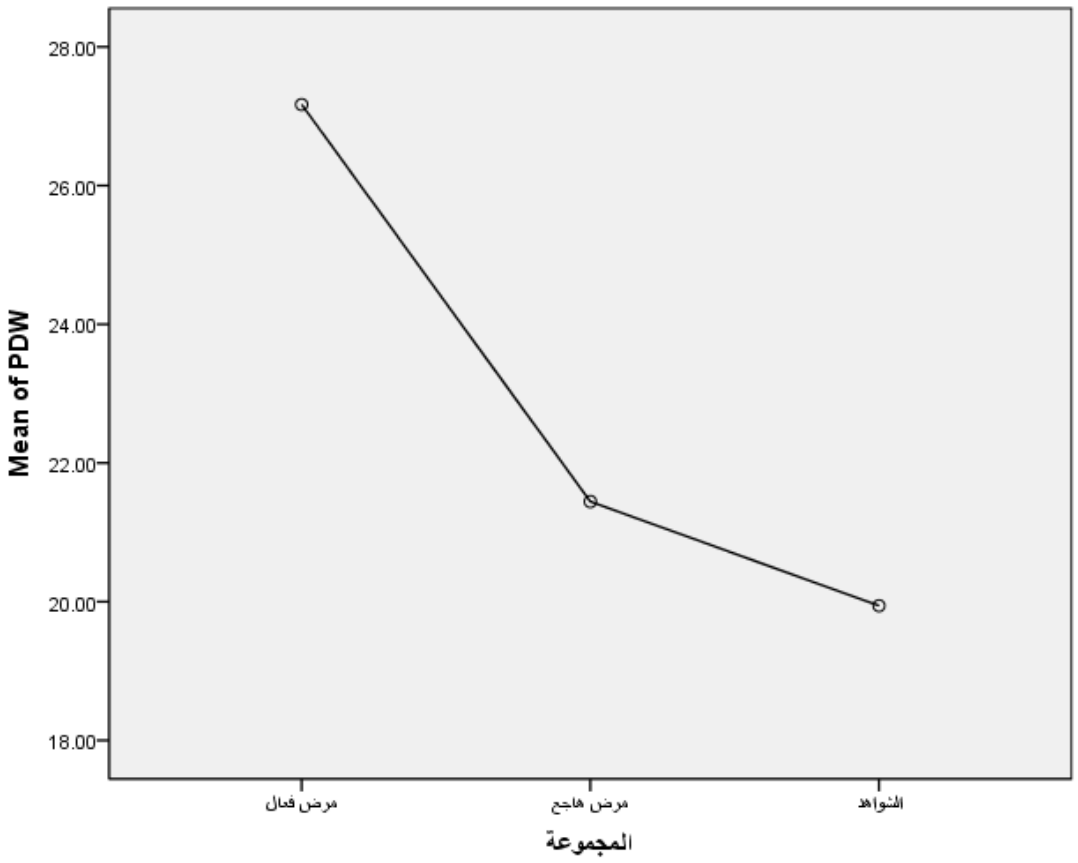
كان هنالك فروق هامة إحصائياً بين المتوسطات الحسابية لتعداد الصفيحات بين المجموعات ككل (قيمة P ٠.٠٠١) و كان تعداد الصفيحات الأعلى في مجموعة المرض الفعال (قيمة P ٠.٠٠٢ بالنسبة لمجموعة المرض الهاجع و قيمة P ٠.٠٠١ بالنسبة لمجموعة الشواهد) بينما لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في تعداد الصفيحات بين مجموعة المرض الهاجع و مجموعة الشواهد (قيمة P ٠.٥).

معدل توزع الصفيحات PDW :

كان المتوسط الحسابي لقيم ال PDW للمجموعات الثلاث كما يلي :

المجموعة	PDW
مرض فعال	٢٧.١ ±١١.٦
مرض هاجع	٢١.٤ ± ١٠.٧
الشواهد	١٩.٩ ± ١١.٩

يوضح الشكل مقارنة بين متوسطات ال PDW :



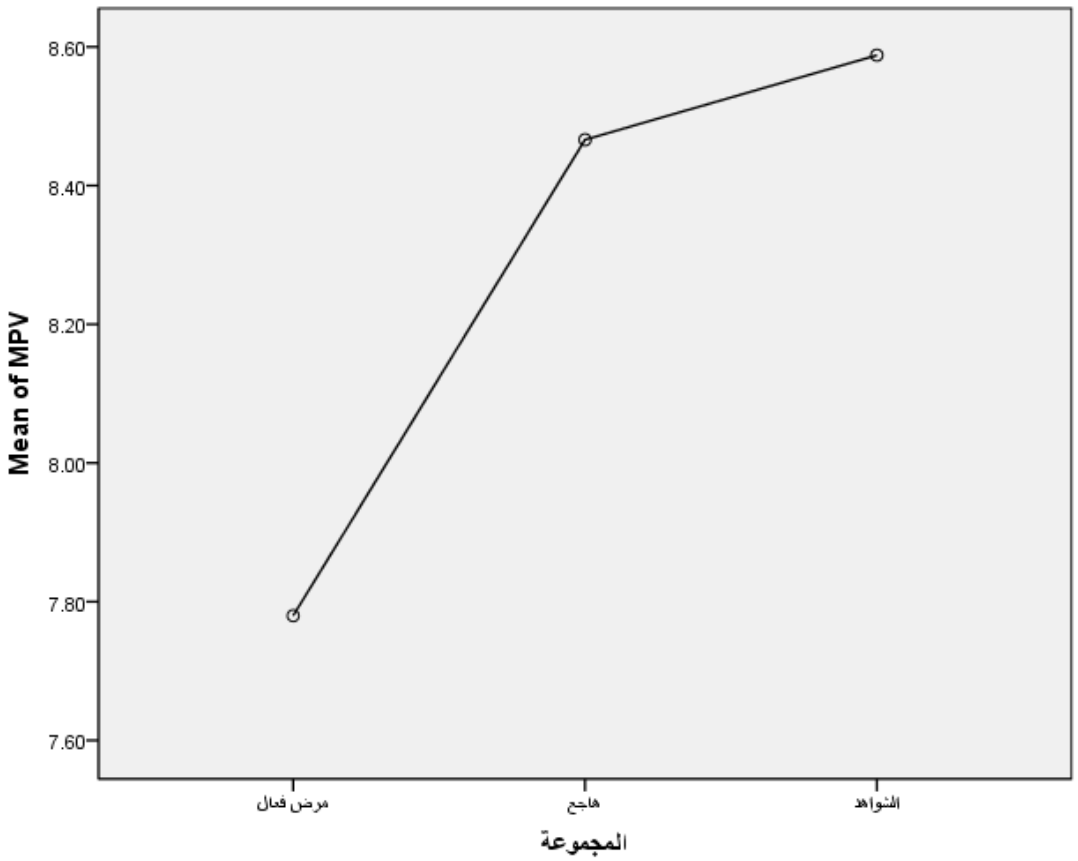
كان هنالك فروق هامة إحصائياً بين المتوسطات الحسابية لقيم ال PDW بين المجموعات (قيمة P ٠.٠٠٧) و كانت قيمة ال PDW الأعلى في مجموعة المرض الفعال ثم مجموعة المرض الهاجع ثم مجموعة الشواهد.

الحجم الوسطي للصفيحات MPV :

كان المتوسط الحسابي لقيم الحجم الوسطي للصفيحات MPV للمجموعات الثلاث كما يلي :

المجموعة	MPV
مرض فعال	٧.٧ ±١.٤
مرض هاجع	٨.٤ ± ١.٥
الشواهد	٨.٥ ± ١.٣

يوضح الشكل مقارنة بين متوسطات ال MPV :



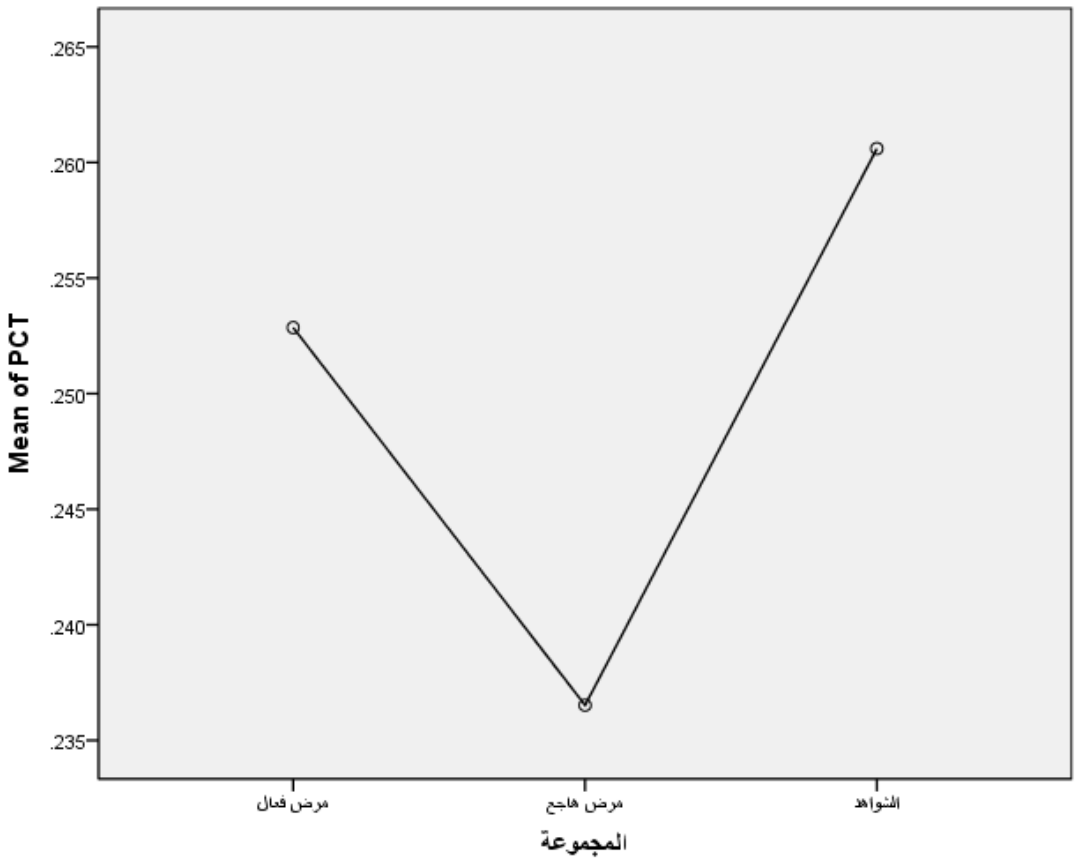
كان هنالك فروق هامة إحصائياً بين المتوسطات الحسابية لقيم ال MPV بين المجموعات (قيمة P ٠.٠١) و كانت قيمة MPV الأعلى في مجموعة الشواهد ثم مجموعة المرض الهاجع ثم مجموعة المرض الفعال.

النسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفيحات PCT :

كان المتوسط الحسابي لقيم ال **PCT** للمجموعات الثلاث كما يلي :

المجموعة	**PCT**
مرض فعال	٠.٢٥ ±٠.١٦
مرض هاجع	٠.٢٣ ± ٠.١١
الشواهد	٠.٢٦ ± ٠.١٤

يوضح الشكل مقارنة بين متوسطات ال **PCT**:



لم يكن هنالك فروق هامة إحصائياً بين المتوسطات الحسابية لقيم ال PCT بين المجموعات (قيمة P ٠.٨ و هي أكبر من ٠.٠٥) .

مناقشة النتائج Discussion :

- تم تقسيم مرضى الدراسة الحالية و الشواهد إلى ٣ مجموعات كما يلي:
المجموعة الأولى : المرضى الذين كان لديهم الداء الروماتوئيدي فعالاً وذلك عندما (**DAS-28**) أكبر أو تساوي ٢,٦حيث بلغ عددهم ٤٩ مريضاً (٤٠.١٦%) .

المجموعة الثانية : المرضى الذين كان لديهم الداء الروماتوئيدي هاجعاً عندما (**DAS-28**) أصغر من ٢,٦ حيث بلغ عددهم ٢٣ مريضاً (١٨.٨٥%).

المجموعة الثالثة : الشواهد عددهم ٥٠ (٤٠.٩٨%) .

- تراوحت أعمار المرضى الذين شملتهم الدراسة (١٨ إلى ٧٣ سنة) مع متوسط ٤٢.٩ سنة .
- بالنسبة لتوزع العينة حسب الجنس فقد بلغ عدد الذكور ٢٣ بنسبة (١٨.٩ %) و الإناث ٩٩ بنسبة (٨١.١ %) من مرضى الدراسة والشواهد دون فروق هامة احصائياً بين المجموعات الثلاثة .

- بالنسبة للدراسة المخبرية:

تعداد الصفيحات :

- كان هنالك فروق هامة إحصائياً بين المتوسطات الحسابية لتعداد الصفيحات بين المجموعات ككل (قيمة P ٠.٠٠١) و كان تعداد الصفيحات الأعلى في مجموعة المرض الفعال (قيمة P ٠.٠٠٢ بالنسبة لمجموعة المرض الهاجع و قيمة P ٠.٠٠١ بالنسبة لمجموعة الشواهد) بينما لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في تعداد الصفيحات بين مجموعة

المرض الهاجع و مجموعة الشواهد (قيمة P ٠.٥) ، مما يشير إلى أن تعداد الصفيحات كانت أعلى في طور المرض الفعال .

معدل توزع الصفيحات (PDW):

- كان هنالك فروق هامة إحصائياً بين المتوسطات الحسابية لقيم ال PDW بين المجموعات (قيمة P ٠.٠٠٧) و كانت قيمة ال PDW الأعلى في مجموعة المرض الفعال ثم مجموعة المرض الهاجع ثم مجموعة الشواهد، مما يشير إلى أن معدل توزع الصفيحات تتوافق مع فعالية المرض حسب (DAS-28 –ESR) .

الحجم الوسطي للصفيحات (MPV) :

- كان هنالك فروق هامة إحصائياً بين المتوسطات الحسابية لقيم ال MPV بين المجموعات (قيمة P ٠.٠١) و كانت قيمة MPV الأعلى في مجموعة الشواهد ثم مجموعة المرض الهاجع ثم مجموعة المرض الفعال ، مما يشير إلى أن حجم الصفيحات الوسطي يتوافق بشكل عكسي مع فعالية الداء الروماتوئيدي حسب (DAS-28-ESR) .

النسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفيحات (PCT):

- لم يكن هنالك فروق هامة إحصائياً بين المتوسطات الحسابية لقيم ال PCT بين المجموعات (قيمة P ٠.٨ و هي أكبر من ٠.٠٥) ، لذا لا يمكن اعتماده كمؤشر التهابي لتحديد فعالية المرض .

المقارنة مع الدراسات العالمية :

أجريت العديد من الدراسات العالمية لإثبات دور مشعرات الصفيحات كمشعر التهابي في الداء الروماتوئيدي :

الدراسة	عدد المرضى	النتائج	المقارنة مع الدراسة الحالية	المرجع
- دراسة تركية سنة٢٠١٤	١٢٠ مريض : ٤٨ هاجع ٧٢ فعال ٦٠ شاهد	قيم كل من PDW , MPV أخفض بطور المرض الفعال بينما قيم PCT أعلى عندما المرض فعالاً	تتفقان من ناحية أنMPV أخفض في مجموعة المرض الفعال ، في حين أن PDW يكون أعلى في مجموعة المرض الفعال ، و PCT لم يكن هناك اختلاف بين المجموعات الثلاثة	٣٣
- دراسة تركية سنة٢٠١٠	٩٧ مريض ٣٠ شاهد	قيم MPV أعلى عندما يكون المرض فعالاً	MPV كانت أخفض عند يكون المرض فعالاً	٣٤
- دراسة هندية سنة ٢٠١٧	٨٠ مريض	ارتفاع MPV بطور المرض الفعال	MPV كانت الأخفض في مجموعة المرض الفعال	٣٥
- دراسة بريطانية سنة ٢٠١٠	٤٠٠ مريض ٣٦٠ شاهد	ارتفاع MPVعند المرضى مقارنة مع الشواهد	MPV كانت أخفض في مجموعة المرضى مقارنة بالشواهد	٣٦

- دراسة بريطانية ٢٠١٠	٢١ مريض	MPV منخفضة بطور المرض الفعال وارتفعت مع المعالجة	MPV منخفضة بطور المرض الفعال	٣٧
- دراسة سنة ٢٠١٦	١٠٠ مريض ١٠٠ شاهد	لم يكن هناك علاقة بين قيم MPV وبين الفعالية	قيم MPV أقل في مجموعة المرض الفعال	٣٨
- دراسة إيرانية سنة ٢٠١٧	٦٠ مريض	لاتوجد علاقة بين MPV والفعالية	MPV تتوافق بشكل عكسي مع فعالية المرض	٣٩

الخلاصة Conclusion :

- بينت الدراسة أنه يوجد اختلاف هام في قيم معدل توزع الصفيحات (PDW) بين مرضى الداء الروماتوئيدي الهاجع والفعال ، حيث تتوافق قيمة (PDW) مع فعالية المرض فتكون أعلى لدى المرض الفعال ، وكذلك يوجد اختلاف في حجم الصفيحات الوسطي (MPV) بين مجموعة المرضى الهاجع والفعال و كانت العلاقة عكسية مع فعالية المرض ، حيث أنها أخفض في المرض الفعال .
- بينما أظهرت الدراسة أن النسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفيحات (PCT) لم تختلف بشكل هام احصائياً بين المرض الفعال و المرض الهاجع .
- لذا قد يكون هنالك دور لمعدل توزع الصفيحات كمشعر التهابي إيجابي ، و حجم الصفيحات الوسطي كمشعر إلتهابي سلبي عند مرضى الداء الروماتوئيدي إضافةً إلى المشعرات الأخرى المتعارف عليها .
وبالمقابل لا يمكن الاعتماد على (PCT) كمشعر التهابي .

محددات الدراسة Limitations :

- لم يتم في هذه الدراسة متابعة المرضى لمعرفة اختلاف هذه المشعرات بعد هجوع المرض وتأثير العلاج عليها عند المريض نفسه.

- إن علاجات الداء الروماتوئيدي المستخدمة لدى المرضى قد تؤثر على قيمة مشعرات الصفيحات .

- إن قيمة مشعرات الصفيحات ممكن أن تتأثر بالعديد من العوامل .

- صغر حجم العينة .

التوصيات :

- إجراء دراسات أوسع مع مقارنة النتائج عند المرضى نفسهم قبل وبعد الهجوع .

- إجراء دراسات محلية على عينة أكبر من المرضى من أجل تأكيد وجود علاقة بين مشعرات الصفيحات وفعالية المرض .

- دراسة تأثير العلاجات الاعتيادية للداء الروماتوئيدي على مشعرات الصفيحات .

المراجع

1 Imboden, John B., David ann, and John H. Stone. Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology.(p 2974). McGraw Hill Professional, 2013. B. Hellm

2 Firestein, Gary S., et al. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book.(p 1167). Elsevier Health Sciences, 2017.

3 Clunie, Gavin, et al., eds. Oxford Handbook of Rheumatology.(p 2974). Oxford University Press, 2018.

4 Imboden, John B., David B. Hellmann, and John H. Stone. Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology.(p 140). McGraw Hill Professional, 2013

[5] Joaquim AF, Appenzeller S: Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis—a systematic review. *Autoimmun Rev* 13(12):1195– 1202, 2014

[6] Berglin E, Dahlqvist SR: Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 42(5):362–
368, 2013

[7] Kennish L, Labitigan M, Budoff S, et al: Utility of the new rheumatoid arthritis 2010 ACR/EULAR classification criteria in routine clinical care. *BMJ Open* 2(5):e001117, 2012.

[8] Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, et al: Rheumatoid arthritis disease activity measures: a description and analysis of selected measurement tools. Arthritis Care Res 64:640–647, 2012.

[9] Singh, Jasvinder A., et al. "2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis." Arthritis & rheumatology 68.1 (2016): 1-26.

10 Firestein, Gary S., et al. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book.(p 264). Elsevier Health Sciences, 2017.

11 Smyth, S. S. "Platelet structure and function in hemostasis and thrombosis." Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business (2014): 389-410.

12 White JG: Platelet structure. In Michelson AD, editor: Platelets, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 117–144.

13 Choo HJ, Saafir TB, Mkumba L, et al: Mitochondrial calcium and reactive oxygen species regulate agonist-initiated platelet phosphatidylserine exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2946–2955,
2012.

[14] Blair P, Flaumenhaft R (2009) Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. Blood Rev 23: 177–189.

15 Kapur, Rick, et al. "Nouvelle cuisine: platelets served with inflammation." The Journal of Immunology 194.12 (2015): 5579-5587.

[16] Zamora, Carlos, et al. "Binding of platelets to lymphocytes: a potential anti-inflammatory therapy in rheumatoid arthritis." The Journal of Immunology 198.8 (2017): 3099-3108.

[17] Firestein, Gary S., et al. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book.(p 268). Elsevier Health Sciences, 2017.

[18] Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med* 20:511–517, 2014.

[19] Zufferey, A., D. Schvartz, S. Nolli, J. L. Reny, J. C. Sanchez, and P. Fontana. 2014 .Characterization of the platelet granule proteome: evidence of the presence of MHC1 in alpha-granules. J. Proteomics 101: 130–140.

[20] Semple JW, Italiano JE, Freedman J: Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 11:264–274, 2011.

[21] Boilard, Eric, Patrick Blanco, and Peter A. Nigrovic. "Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE." Nature Reviews Rheumatology 8.9 (2012): 534.

22 Brown, G. T., and T. M. McIntyre. 2011. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: kinase cascades stimulate platelet shedding of proinflammatory IL-1brich microparticles. J. Immunol. 186: 5489–5496.

[23] Kapur, Rick, et al. "Nouvelle cuisine: platelets served with inflammation." The Journal of Immunology 194.12 (2015): 5579-5587.

[24] Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al: Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. Science 327:580–583, 2010

[25] Cloutier N, Tan S, Boudreau LH, et al: The exposure of autoantigens by microparticles underlies the formation of potent inflammatory components: the microparticle-associated immune complexes.EMBO Mol Med 5:235–249, 2013

[26] From Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA: Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. Nat Rev Rheumatol 8:534–542, 2012. Reprinted with permission from Nature Publishing Group.

[27] Moghimi, Jamileh, et al. "Association between mean platelet volume and severity of rheumatoid arthritis." The Pan African medical journal 27 (2017).

28 Kawthalkar, Shirish M. Essentials of haematology. JP Medical Ltd, 2012.

29 Budak, Yasemin Ustundag, Murat Polat, and Kagan Huysal. "The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review." Biochemia medica: Biochemia medica 26.2 (2016): 178-193.

30 Can Mean Platelet Volume Be Marker of Inflammation in Rheumatic Diseases ؟ Authors: A Sahin, A Yetisgin, M Sahin , Y Durmaz , AK Cengizlssue: Vol 65 ,Issue1:

31 Association between mean platelet volume levels and inflammation in SLE patients presented with arthritis Safak S1,Uslu AU2, Serdal K2, Turker T1,Soner S3, Lutfi A4

32 Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Kisacik B1, Tufan A, Kalyoncu U ,Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S, Ertenli

33 Işık M, Şahin H, Hüseyin E. New platelet indices as inflammatory parameters for patients with rheumatoid arthritis. Eur J Rheumatol. 2014;1(4):144-146.

34 The SPlatelet indices in patients with rheumatoid arthritis : Mean platelet volume reflects disease activity. S.Yazici M,B,Erer ,Y. Calik,H.Ozhan & show allpages 122-125 Received 13 Sep 2009, Accepted 09Nov 2009 ,published online

35 Talukdar, Manas, et al. "A study on association between common haematological parameters and disease activity in rheumatoid arthritis." Journal of clinical and diagnostic research: JCDR 11.1 (2017): EC01.

[36] Gasparyan, Armen Y., et al. "Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis." Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy) 9.1 (2010): 45-50.

37 Gasparyan, Armen Yuri, et al. "Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy." Rheumatology international 30.8 (2010): 1125-1129.

38 Tecer, Duygu, et al. "Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthritis?." Biomarkers in medicine 10.9 (2016): 967-974.

39 Moghimi, Jamileh, et al. "Association between mean platelet volume and severity of rheumatoid arthritis." The Pan African medical journal 27 (2017.(

[40] Curr Pharm Des.2011;17(1):47-58. Mean Platelet volume : alink between thrombosis and inflammation?

[41] Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations

الملاحق :

Megakaryocyte	خلية نواءة
open canicular system (OCS)	النظام الشعري المفتوح
Platelet factor -4 (PF-4)	عامل الصفيحات – ٤
Platelet –derived growth factor (PDGF)	عامل النمو المشتق من الصفيحات
Transforming growth factor- β (TGF-β)	عامل النمو التحويلي بيتا
ADP	الأدينوزين ثنائي الفوسفات
ATP	الأدينوزين ثلاثي الفوسفات
Mitochondria	متقدرات
INF-γ	انترفرون غاما
Tumor necrosis factor (TNF)	عامل النخر الورمي
Intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1)	جزيئات الالتصاق بين الخلايا -١
Vascular cell adhesion molecule -1 (VCAM-1)	جزيئات التصاق الخلايا الوعائية-١
Toll like- receptors (TLRs)	المستقبلات الشبيهة بالرسوم
Neutrophil extra-cellular traps (NETs)	أفخاخ العدلات خارج الخلوية
Major histocompatibility complex (MHC)	معقد التوافق النسيجي الأعظمي
Regulatory T cells (Treg)	الخلايا التائية المنظمة
Apoptosis	الموت الخلوي المبرمج
Fibroblast like synoviocyte (FLS)	الخلية الأرومة الليفية الشبيهة بالخلية الزليلة
Platelet –derived microparticles (PMPs)	الجسيمات الدقيقة المشتقة من الصفيحات
Mean platelet volume (MPV)	الحجم الصفيحات الوسطي
Platelet distribution width (PDW)	معدل توزع الصفيحات
Plateletcrit (PCT)	النسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفيحات