الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحماميّة الجهازيّة وعلاقته بفعاليّة المرض ومدّته

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

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. بتول حسني حديد

بإشراف

الأستاذ الدكتورة

ميسون قدسي

2024 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

تصريح بعدم التداول

أنا طالبة الدراسات العليا بتول حسني حديد أقدم هذا البحث لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز الحركي، وأصرح بمسؤوليتي الكاملة عن كل ما أوردته في هذا البحث الذي بين أيديكم بأنه من إنتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى مسندة إلى أصحابها بكل دقة، وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى –إن وجدت-لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس وهي مبينة بوضوح بحصرها بين علامات تنصيص <<>> ومسندة صراحة إلى مصادرها.

الاسم والتوقيع

كلمة شكر

أتوجه بجزيل الشكر إلى كل من ساندني في مسيرتي الدراسية والبحثية

إلى والدي الغالي الغائب جسداً الحاضر روحاً معي في كل خطوة رحمه الله، ووالدتي الغالية حفظها الله

وإخوتي وأزواجهم وأبنائهم وجدي وأعمامي وعماتي وأخوالي وخالتي وأصدقائي وزملائي، وكل المحبين الذين كانوا عوناً لي ودعموني أشد الدعم وأخص بالشكر الأستاذة الدكتورة ميسون قدسي التي أمدتني بالنصح والإرشاد طيلة فترة الإعداد، والأستاذ الدكتور سامح عيسى.

فهرس المحتويات

الملخص 1

الباب الأول: القسم التمهيدي.....2

المقدمة 2

المشكلة البحثية 2

التساؤلات.....2

هدف البحث وأهميته 3

حدود البحث 3

الدراسات السابقة 3

مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل 4

مكونات البحث 5

الباب الثاني: القسم النظري 7

الفصل الأول: مقدمة عن الذئبة الحمامية الجهازية 7

١-١-مقدّمة 7

٢-١-وبائيات الذئبة الحمامية الجهازية 8

٣-١-الفيزيولوجيا المرضية والمسببات 8

٣-١-١-الآليات المناعية المحتملة 9

٣-١-٢-دور الوراثة 10

٣-١-٣-المحرّضات الإنتانية 11

٣-١-٤-العوامل الهرمونية 11

٣-١-٥-العوامل البيئية 12

الفصل الثاني: التظاهر السريري والتشخيص 14

٢-١-التظاهر السريري.....14

٢-٢-التشخيص 18

٢-٢-١-معايير التصنيف.....19

٢-٣-الواسمات الحيوية.....21

٣-٢-١-أضداد النوى.....21

٣-٢-٢-بروتينات المتممة C3 و C4.....21

٣-٢-٣-أضداد dsDNA 21
٣-٢-٤-أضداد Smith..... 22
٣-٢-٥-أضداد(Ro (SSA وأضداد La (SSB) 22
الفصل الثالث: تحديد الفعالية والعلاج 23
١-٣-فعالية الذئبة الحمامية الجهازية 23
١-٣-١-مشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI) 23
٢-٣-علاج الذئبة الحمامية الجهازية 26
٢-٣-١-هدف العلاج 26
٢-٣-٢-الأدوية العلاجية 26
٢-٣-٣-الأضداد وحيدة النسيلة 27
٢-٣-٤-خيارات العلاج الإضافية 28
٢-٣-٥-المرحلة الأولية والصيانة لعلاج SLE غير الكلوية 28
٢-٣-٦-علاج الذئبة الحمامية الجهازية غير الكلوية المعندة..... 29
٢-٣-٧-علاج التهاب الكلية الذئبي 29
الفصل الثالث: اعتلال الشبكية والذئبة الحمامية الجهازية 30
التظاهرات السريرية لاعتلال الشبكية الذئبي 30
الباب الثالث: القسم العملي 33
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه..... 33
الفصل الثاني: نتائج البحث 38
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية 46
الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، التوصيات 49
المراجع 52
الملاحق 59

قائمة الجداول:

الجدول (1): تبدلات الهرمونات الجنسية في الذئبة الحمامية الجهازية 12

الجدول (2): التظاهرات السريرية الأكثر انتشاراً للذئبة الحمامية الجهازية 15

الجدول (3): معايير ومجالات EULAR\ACR السريرية ل SLE 19

الجدول (4): معايير ومجالات EULAR\ACR المناعية ل SLE 20

الجدول (5): مشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية(SLEDAI) 24

الجدول (6): خصائص اعتلال الشبكية 40

الجدول (7): المظاهر السريرية والموجودات المخبرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في كلا المجموعتين 41

الجدول (8): متوسط قيم SLEDAI في كلا المجموعتين مع وبدون اعتلال الشبكية 42

الجدول (9): العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية والعمر 43

الجدول (10): العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية والجنس 43

الجدول (11): العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية ومدة المرض 44

الجدول (12): العلاقة الخطية بين وجود اعتلال الشبكية وموجودات SLEDAI.....45

الجدول (13): مقارنة بين نتائج الدراسة الحالية ونتائج بعض من الدراسات العالمية..... 48

قائمة الأشكال:

الشكل (1): العوامل المسهمة في إمراضيّة الذئبة الحماميّة الجهازيّة.....9

الشكل (2): العوامل البيئية المساهمة في تحريض حدوث الذئبة الحمامية الجهازية.....12

الشكل (3): توزع الجنس في العينة.....38

الشكل (4): عدد سنوات الإصابة 39

الشكل (5): قيم مشعر SLEDAI 39

الشكل (6): انتشار اعتلال الشبكية 40

الشكل (7): عدد سنوات الإصابة لدى كامل العينة ومجموعتي البحث 44

قائمة المصطلحات:

الاختصار	الجملة/الكلمة باللغة الإنجليزية	الترجمة العربية
ANA	antinuclear antibodies	أضَّدادُ النَّوى
Anti-dsDNA	Anti double-stranded DNA	أضدَّادُ الحمضِ النَّووي المزدوجِ
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index	مشعرُ فعاليَّةِ المرضِ في الذئبةِ الحماميَّةِ الجهازيَّةِ
CBC	Complete blood cunt	تعداد الدم الكامل
EULAR	European League Against Rheumatism	الرَّابطةُ الأوروبيَّةُ لمكافحةِ الرُّوماتيزم
ACR	American College of Rheumatology	الكليَّةُ الأمريكيَّةُ لأمراضِ الرُّوماتيزم
HLA	human leukocyte antigen	مستضد كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ البشريَّةِ
UV	ultraviolet light	الأشعَّةُ فوقُ البنفسجيَّةِ
PTPN22	Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22	بروتين تيروزين فوسفاتاز غير المستقبل من النوع 22
TNFSF4	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4	العضو رقم (4) من عائلة العامل المنخر للورم
EBV	Epstein-Barr virus	فيروس إبشتاين بار
PL	preclinical lupus	الذَئبةُ ما قبل السَّريريَّةِ
CRP	C-reactive protein	البروتين التفاعلي-C
AIHA	Autoimmune hemolytic anemia	فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	فرفرية نقص الصفيحات الخثرية
ITP	Immune thrombocytopenic purpura	فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Centers	مراكزُ التَّعاون الدولي للذِّئبةِ الجهازيَّةِ
SLE	systemic lupus erythematosus	الذَئبةُ الحماميَّةُ الجهازيَّةُ
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	مضَّادَّاتُ الالتهابِ غيرِ السِّتيروئيديَّةِ
LR	lupus retinopathy	اعتلال الشبكية الذئبي
PL	Purtscher-like retinopathy	اعتلال الشبكية الشبيه لبورتشر

Apl	Antiphospholipid antibodies	الأجسام المضادة للفوسفوليبيد
ESR	erythrocyte sedimentation rate	معدَّلُ تثفُّلِ كريَّاتِ الدَّمِ الحمراء
aCL	anticardiolipin antibody	أضداد الكارديوليبين
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	برنامج الحزمة الإحصائيَّة للعلوم الاجتماعية

الملخص:

خلفية البحث:

يعد اعتلال الشبكية الذئبي ثاني أكثر التظاهرات العينية شيوعًا في الذئبة الحمامية الجهازية، ويرتبط بتدهور بصري كبير وعامل إنذار سلبي معروف للبقاء على قيد الحياة، تتراوح المظاهر العينية في مرض الذئبة الحمامية الجهازية، المتعلقة بالشبكية، من إصابة الأوعية الدموية بدون أعراض إلى انسداد الأوعية الدموية المهدد للرؤية. نظراً لأهمية اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وكونه قد يكون غير عرضي في المراحل الباكرة وعلاجه أكثر فعالية في البدء، سيتم إجراء هذا البحث.

الهدف:

تقصي نسبة حدوث اعتلال الشبكية في الذئبة الحمامية الجهازية وتوضيح علاقتها بالمظاهر السريرية وفعالية المرض.

المواد والطرائق:

أجريت هذه الدراسة المقطعية المستعرضة في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق، حيث اشتملت ٥٠ مريض مشخص لديهم ذئبة حمامية جهازية، تم حساب قيمة مشعر SLEDAI لديهم وتعبئة استمارة شملت (العمر، الجنس، عدد سنوات الإصابة، المتغيرات المخبرية لمشعر SLEDAI، الموجودات السريرية لمشعر SLEDAI، نتيجة فحص قعر العين)، وقد قام نفس طبيب العيون الخبير بفحص قعر العين لمرضى الذئبة دون أي معلومات عن حالتهم المرضية.

النتائج:

وجد اعتلال الشبكية لدى 6\50 (12%) من المرضى، حيث كان لدى مريضين (4%) نزوف شبكية، ومريضين (4%) نتحات ناعمة، ومريضين (4%) وذمة حليمة عصب بصري، وجميعها تعكس أذية الأوعية الدموية.

تم العثور على علاقة بين اعتلال الشبكية ومشعر فعالية المرض (P = 0.006). كان هناك ارتباط ذو دلالة إحصائية بين اعتلال الشبكية وانخفاض مستوى المتممة في المصل (p = 0.021)، في حين لم يكن هناك ارتباط ذو دلالة إحصائية بين اعتلال الشبكية وعمر المرضى والجنس ومدة المرض والمظاهر السريرية المختلفة وإيجابية أضداد ds-DNA. لم يكن هناك مرضى في العينة يعانون من الذهان، أو متلازمة الدماغ العضوية، أو الحوادث الوعائية الدماغية، أو إصابة الأعصاب القحفية، أو صداع ذئبي.

الخلاصة:

كان معدل حدوث اعتلال الشبكية في مرض الذئبة الحمامية الجهازية مشابهًا لما ورد في التقارير السابقة وقد يعكس اعتلال الأوعية الدقيقة في الأنسجة، وخاصة المرتبط بانخفاض مستوى المتممة في المصل.

الكلمات المفتاحية:

الذئبة الحمامية الجهازية، اعتلال الشبكية، نزوف شبكية، وذمة حليمة العصب البصري

الباب الأول: القسم التمهيدي:

أولاً: المقدمة:

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض مناعي ذاتي مزمن من أمراض النسيج الضام يصيب العديد من أعضاء الجسم، يتصف سير المرض بفترات من الهجوع والفعالية، يسمى بمرض النساء لأن 90% من الأفراد المصابين هم من النساء[1].

قد تسبق التظاهرات العينية تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية بعدة أشهر، أو تتظاهر عند التشخيص أو تتطور لاحقاً خلال سير المرض[3]. وتعد التغيرات في شبكية العين من أكثر التظاهرات العينية شيوعاً وغالباً ما تستخدم كمعايير سريرية لفعالية المرض حتى و إن كانت معزولة [4]. كما تظهر الدراسات وجود اعتلال الشبكية عند حوالي 29% من مرضى الذئبة الفعالة[٤].

بالإضافة إلى ذلك تبين وجود انخفاض في معدل البقيا لدى مرضى الذئبة الحمامية المصابين باعتلال الشبكية مقارنة مع مرضى الذئبة الحمامية غير المصابين باعتلال الشبكية مما يعطي أهمية سريرية لوجود اعتلال الشبكية سواء على الرؤية وعلى الإنذار[1].

نظراً لأهمية اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وكونه قد يكون غير عرضي في المراحل الباكرة وعلاجه أكثر فعالية في البدء، سيتم إجراء هذا البحث لدراسة انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وربطه مع فعالية المرض ومدته.

ثانياً: المشكلة البحثية:

دراسة علاقة اعتلال الشبكية بفعالية الذئبة الحمامية الجهازية ومدة المرض، حيث قد يسبق اعتلال الشبكية تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية أو يرافقه أو يتطور لاحقاً خلال سير المرض، وقد يكون له علاقة مع الفعالية الجهازية للمرض، وذلك لدى عينة من المرضى السوريين.

ثالثاً: التساؤلات:

ما هي نسبة انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية؟ هل اعتلال الشبكية تظاهرة باكرة يجب التحري عنها بإجراء فحص قعر العين عند تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية؟ هل هناك علاقة بين وجود اعتلال شبكية عند التشخيص وشدّة فعالية المرض؟

رابعاً: هدف البحث وأهميته:

دراسة انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية سريرياً وبالتالي الحاجة لإجراء تنظير قعر عين روتينياً للمرضى للتحري عن وجود اعتلال شبكية وعلاقته مع شدة فعالية المرض ومدته.

اعتلال الشبكية شائع لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، ونشر حالات لفقد الرؤية الناتج عن تأخر التشخيص والعلاج، بالإضافة إلى أنه كما عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري قد يكون غير عرضي ويتم كشفه بالتحري عن وجوده بإجراء فحص قعر العين[4].

خامساً: حدود البحث:

إن العينة المدروسة مأخوذة من مشفيين جامعيين في دمشق وهي لا تمثل بالضرورة كل المرضى في سورية.

بسبب المدة المحددة للدراسة لن يتم متابعة المرضى لتحديد الإنذار وتقييم فعالية العلاج بعد التشخيص.

سادساً: الدراسات السابقة:

– بينت دراسة Hamidreza Bashiri وزملاؤه التي نشرت عام 2021 في مجلة BMC Rheumatology وهي دراسة مقطعية مستعرضة أن نسبة انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة المشخصين حديثاً هي15.8%، كان من بينهم 16% غير عرضيين.

كانت أكثر الموجودات في اعتلال الشبكية تواتراً: بقع القطن والصوف والنزوف الشبكية وبقع روث، وجميعها تعكس وجود أذية وعائية.

كان لدى المرضى الذين لديهم اعتلال شبكية مستويات خضاب الدم أقل ونسبة أعلى لحدوث فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، ومستويات أقل من تراكيز C3 C4 ومستويات أعلى من ANA وAnti-dsDNA مما يعكس الآلية الإمراضية المتواسطة بالأضداد لأذية الشبكية [2]

– كما بينت دراسة GauravSeth وزملاؤه المنشورة عام 2018 في مجلة Rheumatology International وهي دراسة مقطعية مستعرضة أن نسبة انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة كانت 10.3%، وكانت أكثر الموجودات في اعتلال الشبكية تواتراً النتحات الناعمة تليها النتحات القاسية والتهاب الأوعية، وبينت أن اعتلال الشبكية بسياق الذئبة هو مؤشر على فعالية المرض حيث قيم مشعر SLEDAI كانت أعلى بشكل واضح لدى المرضى الذين لديهم اعتلال شبكية، بالإضافة إلى ذلك كانت نسبة المرضى الذين لديهم انحلال دم مناعي ذاتي والتهاب مصليات والتهاب

كلية ذأبي واختلاجات أعلى لدى مرضى اعتلال الشبكية، كما كانت نسبة الواسمات المناعية متضمنة الأضداد ضد U1RNPو Smو SS-A Ro-52 و Ribosomal P أعلى لدى مرضى اعتلال الشبكية.[5]

– كما بينت دراسة Prabhat Vinay Nangia وزملاؤه المنشورة عام 2017 في مجلة Open Access Lupus وهي دراسة رجعية أن متوسط مدة المرض الجهازي قبل بدء التظاهرات العينية كان 50 ±40 شهر، وكانت أشيع التظاهرات الجهازية التهاب المفاصل ونقص عناصر الدم تلاها التهاب الكبد والكلية والطفوح الجلدية. شوهد اعتلال الشبكية لدى 77% من المرضى والذي كان على شكل: نتحات قاسية، وبقع القطن والصوف، وبقع روث، ونزوف الشبكية والزجاجي وتحت الزجاجي، ووذمة اللطخة، وتوعّي حديث، وانفصال الشبكية، وانسداد الشريان والوريد الشبكي. تضمنت العلاجات الستيروئيدات الجهازية ومثبطات المناعة والتخثير الضوئي وجراحة الشبكية والجسم الزجاجي.[6]

– كما بينت دراسة Ranju Kharel Sitaula و زملاؤه المنشورة عام 2016 في مجلة Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection وهي دراسة مستقبلية أن وجود اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة هو علامة لسوء الإنذار وانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة، وكانت نسبة انتشار اضطراب وظيفة الكلية 100% لدى المرضى الذين لديهم اعتلال الشبكية مقارنة مع 59.3% من المرضى الذين ليس لديهم اعتلال شبكية مما قد يشير إلى ارتباط مباشر بين اعتلال الشبكية والداء الكلوي أو أن اعتلال الشبكية يحصل لدى المرضى الذين لديهم فعالية شديدة للمرض وبالتالي إصابة كلوية أو عصبية.[1]

سابعاً: مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل:

درس 50 مريض من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المراجعين للعيادة المفصلية والشعبة المفصلية في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق (تم حساب حجم العينة حسب موقع http://www.raosoft.com) ضمن نمط دراسة المراقبة الوصفية المقطعية العرضية، Cross-sectional study.

تم أخذ الموافقة المستنيرة من جميع المرضى المشاركين في البحث و المحققين لمعايير الاشتمال ثم تم أخذ قصة سريرية مفصلة وفحص سريري دقيق وحساب حرز SLEDAI مع إجراء التحاليل المخبرية اللازمة لحسابه: CBC c4،c3، anti ds DNA، فحص بول وراسب، عيار البروتين في بول 24 ساعة)، وإجراء فحص قعر عين في عيادة الشبكية في مشفى المواساة الجامعي.

تم اعتبار المريض لديه اعتلال شبكية في حال وجود أي مما يلي [2]

ضمور العصب البصري، وذمة حليمة العصب البصري، بقع القطن والصوف، نزوف داخل الشبكية، وهن أوعية الشبكية، نتحات لينة، نتحات قاسية.

تم حساب نسبة المرضى الذين لديهم اعتلال شبكية من مجمل المرضى الداخلين في الدراسة، ثم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

- مرضى ذئبة حمامية جهازية مع وجود اعتلال شبكية
- مرضى ذئبة حمامية جهازية دون وجود اعتلال شبكية

وحساب مشعر SLEDAI وتقسيم كل مجموعة حسب شدة الفعالية إلى ثلاث أذرع:

١- هجوع أو فعالية خفيفة ($SLEDAI \leq 5$)

٢- فعالية متوسطة ($6 \leq SLEDAI \leq 10$)

٣- فعالية شديدة ($SLEDAI > 10$)

ثم دراسة العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية ودرجة فعالية المرض ومدته.

ثامناً: مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية حتى يكون لدى القارئ الإلمام بكافة المصطلحات الواردة في الدراسة العملية، ويتضمن ثلاثة فصول:

الفصل الأول، مقدمة عن الذئبة الحمامية الجهازية: ويتحدث عن تعريف المرض ووبائياته وسيره السريري بالإضافة إلى الفيزيولوجيا المرضية للذئبة الحمامية الجهازية ومسبباتها.

الفصل الثاني، التظاهر السريري والتشخيص وتحديد الفعالية: يتحدث عن مختلف التظاهرات السريرية للذئبة الحمامية الجهازية (الجلدية والعضلية الهيكلية والهضمية والقلبية الوعائية والدموية والعصبية والرئوية والكلوية)، ويشرح معايير تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية، ويتحدث عن كيفية تحديد فعالية المرض مع جدول باللغة العربية لمشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI).

الفصل الثالث، اعتلال الشبكية والذئبة الحمامية الجهازية، ويتحدث عن التظاهرات السريرية لاعتلال الشبكية الذئبي، والفيزيولوجية المرضية لهذه التظاهرات، وعلاقته بفعالية المرض.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت في أثناء مدة الدراسة للوصول إلى النتائج، ويتكون هذا الجزء من أربع فصول:

الفصل الأول، هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحوي خلفية البحث وأهميته وهدف البحث ومواد وطرائق البحث (تصميم الدراسة، وعينة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتبّعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث).

الفصل الثاني، نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.

الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية: ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات: ويحوي خلاصة نتائج البحث والمقترحات المستقبلية لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتكون هذا الباب من ثلاثة فصول:

١- الفصل الأول: مقدمة عن الذئبة الحمامية الجهازية.
٢- الفصل الثاني: التظاهر السريري والتشخيص.
٣- الفصل الثالث: تحديد الفعالية والعلاج.
٤- الفصل الرابع: اعتلال الشبكية والذئبة الحمامية الجهازية.

الفصل الأول: مقدمة عن الذئبة الحمامية الجهازية:

١-١-مقدّمة:

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض مناعي ذاتي مزمن من أمراض النسيج الضام يصيب العديد من أعضاء الجسم، يتصف سير المرض بفترات من الهجوع والفعالية، يسمى بمرض النساء لأن 90% من الأفراد المصابين هم من النساء.[1]

الأسباب الدقيقة لهذا المرض ليست مفهومة فهماً جيداً. وعلى الرغم من ذلك، فقد ثبت أنّ العوامل البيئية والوراثية تتفاعل لتحفيز استجابات مناعيّة مما يؤدي إلى إنتاج مفرط للأضداد الذاتيّة الممرضة من قبل الخلايا البائية وعدم انتظام للسيتوكينات مما يقود إلى تلف الأنسجة والأعضاء.[7]

هناك العديد من الأضداد التي توجد لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، حيث توجد أضداد النوى ANA لدى 98% من المرضى ولكنها غير نوعية، على عكس أضداد anti ds DNA و anti smith حيث تكون ذات نوعية عالية.[8]

علاوة على ذلك، قد توجد أضداد ذاتية أخرى لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية مثل أضداد anti Scl-70 (الموجودة لدى مرضى صلابة الجلد الجهازية)، وأضداد La و Ro (الموجودة لدى مرضى داء جوغرن)، وأضداد الكارديوليبين، وأضداد الفوسفولبيد، مما يشير إلى وجود ارتباط واسع بين الذئبة الحمامية الجهازية وأمراض المناعة الذاتية الأخرى.[9]

تؤثر الذئبة الحمامية الجهازية على أغلب أجهزة وأعضاء الجسم من الجلد والمفاصل والكلية والجهاز العصبي وغيرها، وتختلف بالشدة حيث تتراوح شدتها من مرض خفيف إلى مرض شديد مميت.[8]

يعتمد تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية على الموجودات السريرية والمخبرية، وتعد معايير التصنيف المحسنة المستخدمة من قبل الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (The European League Rheumatism) (EULAR)

Against والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (American College of Rheumatology) (ACR) المعايير الأكثر دقةً وتقدماً حتى الآن.[10]

تعتمد خوارزمية العلاج على شدة المرض والأعضاء المصابة، حيث قد يختلف سيره بين الأفراد اعتماداً على شدة المرض وعدد الهجمات والهوادة.

قد ينخفض متوسط العمر المتوقّع اعتماداً على إصابة الأعضاء المهمة مثل الكلية والرئتين والقلب، خلاف ذلك، يحقق نحو 80–90% من المرضى متوسط العمر المتوقّع مع المتابعة الحثيثة.[11]

٢–١–وبائيات الذئبة الحمامية الجهازية:

يختلف معدّل حدوث وانتشار الذئبة الحمامية الجهازية على الصعيد العالمي بشكل كبير وفقاً للمنطقة الجغرافية، حيث أعلى معدل حدوث وانتشار في أمريكا الشمالية، وأدنى معدل حدوث في أفريقيا، وأدنى معدل انتشار في أستراليا.[9]

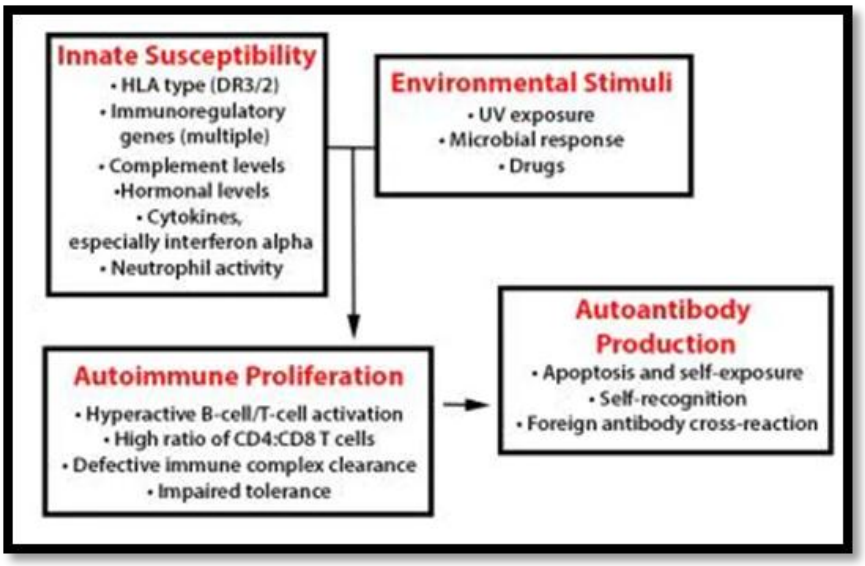
يؤدي العمر والجنس والعرق دوراً مهماً في تحديد النتائج السريرية وتدبير المرض. تعدّ الذئبة الحمامية الجهازية أكثر انتشاراً بين الإناث، ولكن مسارها أكثر خطورةً وسرعةً عند الذكور، وبالتالي إنذارها أسوأ. يمكن أن يعزى هذا التفاوت إلى البيئة المحيطة والاختلافات الجينية[9].

معدّل الحدوث الحالي هو 6.73 حالة لكل 100 ألف شخص سنوياً في الأفراد القوقازيين، و31.4 حالة لكل 100 ألف شخص سنوياً في السكان الأمريكيين من أصل أفريقي. فيما يبلغ معدّل الانتشار بين السكان السود في الولايات المتحدة 517 لكل 100 ألف شخص، بينما هو 134 لكل 100 ألف شخص بين الأفراد القوقازيين والأوروبيين.[12] [9]

تصيب الذئبة النساء في سن الإنجاب بعمر 15 إلى 40 سنة، ومع ذلك قد يحدث المرض في أي عمر، وقد لوحظ أنها تحدث بنسبة 10% بين أفراد العائلة الواحدة، وتكون نسبة الإناث إلى الذكور عند البالغين 9:1 أما الأطفال فتكون الغلبة للذكور.[13]

٣–١–الفيزيولوجيا المرضية والمسببات:

الذئبة الحمامية الجهازية اضطراب مناعي ذاتي يتميز بالتهاب متعدد الأجهزة مع توليد أضداد ذاتية. على الرغم من أن السبب الدقيق للذئبة الحمامية الجهازية غير معروف، إلا أن هنالك العديد من العوامل مرتبطة بتطوّر المرض، بما في ذلك العوامل الوراثية والجينية والعرقية والهرمونية والبيئية والتنظيم المناعي، حيث يحدث عدد من الاضطرابات المناعية البدئية والمكتسبة في الذئبة الحمامية الجهازية.[14] (الشكل 1)



الشكل (1): العوامل المسهمة في إمراضيّة الذئبة الحماميّة الجهازيّة [5]

HLA: (human leukocyte antigen) (مستضد كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ البشريَّةِ)

UV: (ultraviolet light) (الأشعَّةُ فوقُ البنفسجيَّةِ)

٣-١-١-الآليات المناعية المحتملة:

تتضمن إحدى الآليات المقترحة منذ مدة طويلة لتطوّر الأضداد الذاتية خللاً في الموت لخلوي المبرمج (Apoptosis) يسبّب زيادة في موت الخلايا واضطراباً في التحمل المناعي. تؤدي إعادة توزيع المستضدات الخلوية أثناء الموت الخلوي المبرمج إلى عرض المستضدات البلازمية والنووية على سطح الخلايا في شكل جسيمات نوويّة (نيوكليوزومات) (nucleosomes).

بعد ذلك تبدأ اللمفاويات غير المنظمة في استهداف المستضدات داخل الخلويّة التي تكون محميّة حماية طبيعيّة. تسمح الإزالة (clearance) المعيبة لحطام الموت الخلوي المبرمج باستمراريّة إنتاج المستضدات والمعقدات المناعية.[14]

وطالما كان هناك اعتقاد بأنّ الخلايا التائية تؤدي دوراً رئيسياً في إمراضية الذئبة الحمامية الجهازية، حيث تظهر الخلايا التائية لدى مرضى الذئبة عيوباً في كل من وظيفة الإشارة والاستجابة. [15] تفرز هذه الخلايا التائية كميّة أقل من الإنترلوكين-2، ويبدو أن أحد عيوب الإشارة مرتبط بزيادة تدفق الكالسيوم، ربّما بسبب التغيّرات في الوحدات الفرعيّة للإشارة CD3.

يبدو أن العناصر التالية تتأثّر سلباً في الخلايا التائية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية: الخلايا السامة الخلويّة CD8 والخلايا التائية التنظيميّة والخلايا البائية المساعدة والهجرة والالتصاق.[14]

مع ذلك ما تزال الطريقة التي يسهم بها كلّ من هذه العيوب في المتلازمة السريرية الدقيقة غير معروفة. يجري حالياً استكشاف هذه الشذوذات في الخلايا التائية كأهداف للعلاج، كما يتضح من الموافقة الأخيرة على استخدام دواء Belimumab الذي يستهدف مسار الإشارات المحفّزة للخلايا اللمفاوية البائية.[14]

كما يلعب الاستقلاب المناعيّ وسوء وظيفة المتقدّرات واستقلاب الشحوم وإشارة MTOR دوراً في المظاهر المناعية المشاهدة في الذئبة الحمامية الجهازية.[16]

تلعب الخلايا التغصنيّة دوراً في إمراضيّة الذئبة الحماميّة الجهازيّة، حيث يؤدي تفعيلها الشاذ إلى إنتاج وسائط التهابيّة وإنترفيرون من النوع الأول مما يؤدي إلى مناعة مرضيّة والتهاب ذاتيّ، كما يتسبب أيضاً في اختلال التوازن بين العامل الممرض واستجابة الخلايا التائية التنظيميّة والإنتاج المستديم للخلايا البائية مما يؤدي إلى تضخيم إمراضيّة المناعة الذاتيّة بشكل مستمر في الذئبة الحمامية الجهازية.[15]

تتوسّط عدد من المظاهر السريريّة للذئبة الحمامية الجهازية معقدّات مناعيّة دورانيّة تتشكّل مع مستضدّات في أنسجة مختلفة، أو أضداد تؤثر بشكل مباشر على مكونات سطح الخليّة. تتشكّل المعقدّات المناعية في الأوعية الدموية الدقيقة، مما يؤدي إلى تفعيل المتممة والالتهاب. علاوةً على ذلك تترسب معقدّات الضد–مستضد على الأغشية القاعدية للجلد والكلية. تؤكد هذه الحدثيّة من خلال إظهار معقدّات من المستضدّات النووية مثل الحمض النووي (DNA) والغلوبولينات المناعية وبروتينات المتممة في هذه المواقع في المرض الفعّال.[17]

توجد أضداد النوى (Antinuclear antibodies) (ANAs) المصليّة تقريباً في جميع الأفراد المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية وتعدّ أضداد الحمض النووي المزدوج (Double–stranded DNA) (dsDNA) نوعيّة نسبياً لتشخيص الذئبة الحمامية الجهازية.

من غير الواضح فيما إذا كان هناك تفعيل للخلايا البائية متعددة النسيلة أو استجابة لمستضدات محددة، ولكنّ الحدثية المرضية تشمل الخلايا البائية والخلايا التائية والخلايا المتغصنة، حيث تتناقص الخلايا التائية السامة للخلايا والخلايا التائية الكابتة (التي عادةً ما تنظم الاستجابة المناعيّة) وتضطرب فعاليّة اصطناع الخلايا التائية الحالّة للخلايا متعدّدة النسيلة، فيما تزداد الخلايا التائية المساعدة (+CD4). كما لوحظ نقص في التحمّل المناعي في نماذج الذئبة الحيوانية.

تشير التقارير التي تقترح وجود أدوار مهمة لكل من الإنترفيرون ألفا وعوامل النسخ وتغيرات الإشارة أيضاً إلى وجود دور مركزي للعدلات.[18]

٣–١–٢–دور الوراثة:

هناك عنصر وراثي واضح في الذئبة الحمامية الجهازية، إذ يبلغ خطر إصابة الأقارب 8 إلى 29 ضعفاً مقارنةً بعموم السكان، و زيادة 10 أضعاف في توائم المرض لدى التوائم المتطابقة. فضلاً عن ذلك هناك معدل توائم 56%–24 في

التوائم أحادية الزيجوت، مقارنةً مع 5%–2 في التوائم ثنائية الزيجوت.[19] على الرغم من تورّط بعض الجينات المفردة في تأدية دور مسبب في الذئبة الحمامية الجهازية، تشير المعرفة الحالية إلى مشاركة عدد كبير من الجينات في نمط وراثي من النمط متعدد العوامل في معظم المرضى.[20] حيث حددت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم أكثر من 60 موقعاً لخطر الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية.[21]

يرتبط عدد من الجينات المتعلّقة بوظيفة وإشارات الخلايا التائية بالذئبة، بما في ذلك (PTPN22,TNFSF4, IL-10,BCL6,IL16, TYK2, PRL,STST4, RASGRP3)، كذلك جينات معالجة المعقدّات المناعية والمناعة البدئية، بما في ذلك عدد من جينات المتممة (على سبيل المثال C2, C4, C4B).

تكشف دراسات مستضدات الكريات البيض البشرية (HLAs) أنّ كل من HLA–A1 وHLA–B8 و HLA–DR أكثر شيوعاً في الأشخاص المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية مقارنةً بعموم السكان.[20]

٣–١–٣–المحرّضات الإنتانية:

يملك مرضى الذئبة الحمامية الجهازية عياراً أعلى من أضداد فيروس إبشتاين بار (EBV) (Epstein–Barr virus)، وزيادة في الحمل الفيروسي الدوراني لهذا الفيروس، ويصنعون أضداداً للفيروسات القهقرية (Retroviruses)، بما في ذلك الأضداد لمناطق البروتين المتماثلة مع المستضدات النووية. لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية مع خمج بفيروس إبشتاين بار لا تكون الخلايا البائية معيبة في البداية، بدلاً من ذلك يكون هناك خلل في الخلايا التائية، مما يؤدي إلى فشل في التنظيم المناعي الطبيعي لاستجابة الخلايا البائية.

قد تحفّز الفيروسات خلايا معينة في شبكة المناعة، وقد يحفّز الخمج المزمن أضداداً للحمض النووي أو حتى أعراضاً تشبه الذئبة.[17]

٣–١–٤–العوامل الهرمونية:

هناك دليل غير مباشر لدور الهرمونات الجنسية الأنثوية في الذئبة الحمامية الجهازية مع زيادة خطر حدوث الهجمات خلال فترة الحمل تقريباً بنسبة 30%–25 وتناقص حدوث المرض بعد سن اليأس. كما أن نسبة إصابة الإناث إلى الذكور أقل لدى الأطفال منها لدى البالغين خاصة قبل سن البلوغ.

يمكن للهرمونات الجنسية مثل الإستراديول ب–١٧ والتستوستيرون والبروجيسترون والبرولاكتين و ديهيدروابياندوسترون (DHEA) أن تعدّل من حدوث المرض وشدّته. وقد أظهرت تحاليل الهرمونات وجود مستويات عالية من الإستراديول لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية مقارنةً بعموم الناس الأصحاء.[65]

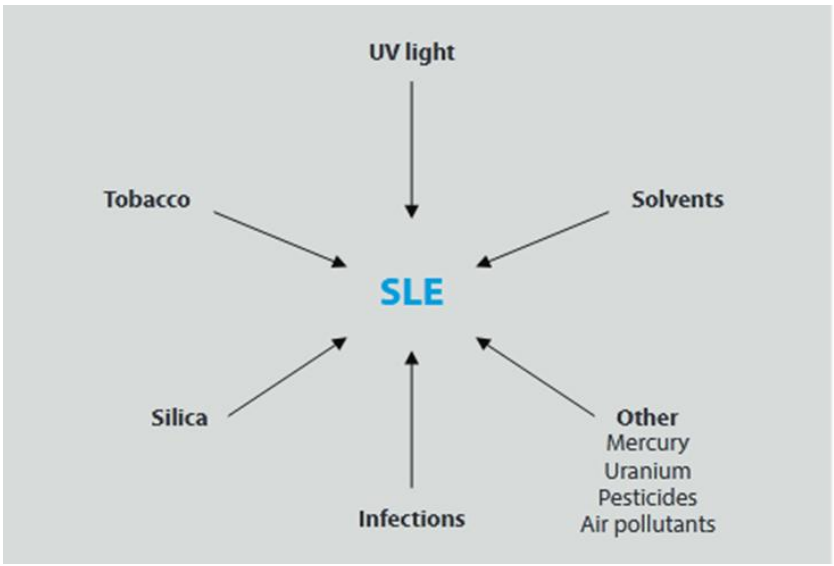
جدول (1): تبدلات الهرمونات الجنسية في الذئبة الحمامية الجهازية. [65]

Hormone	Women	Men
DHEA/DHEAS ↓	↓	Probably ↓
Progesterone ↓	↓	Unknown
Testosterone ↓	↓	Normal
Estradiol (stimulates) ↓	↓	Normal
Prolactin	↑	↑

كما تدعم بعض الدراسات فكرة أن وجود أكثر من جين X يزيد من خطر حدوث الذئبة، حيث يرتبط كل من تثلث الصبغي X ومتلازمة كلاينفلتر (47 XXY) بزيادة خطر حدوث الذئبة الحمامية الجهازية. وعلى العكس من ذلك فإن الارتباط بين متلازمة تورنر (45 XO) وحدوث الذئبة الحمامية الجهازية غير شائع.[65]

٣-١-٥-العوامل البيئية:

يعتقد أن العوامل البيئية تسهم في تحريض حدوث الذئبة الحمامية الجهازية لدى المرضى الذين لديهم استعداد وراثي، لكن لم يحدد أي منها كسبب مباشر للمرض، ومن هذه العوامل: الأشعة فوق البنفسجية والتبغ والسيليكا والمذيبات. (الشكل 2)[22]



الشكل (2): العوامل البيئية المساهمة في تحريض حدوث الذئبة الحمامية الجهازية.[22]

- **الأشعة فوق البنفسجية:**

تشير التقارير إلى زيادة نشاط مرض الذئبة الحمامية الجهازية خلال فصليّ الربيع والصيف، مع ذلك فإن العلاقة بين التعرض للأشعة فوق البنفسجية وحدوث الذئبة الحمامية لا تزال مثيرة للجدل.[22]

تحفّز الأشعة فوق البنفسجية الخلايا الكيراتينيّة، وهذا لا يؤدي فقط إلى فرط في التعبير عن البروتينات النووية الريبيّة على سطحها الخلوي، ولكن أيضاً إلى إفراز السيتوكينات التي تحاكي إنتاج الأضداد الذاتية.[23]

- **التدخين:**

لوحظ وجود علاقة قوة بين التدخين وزيادة خطر حدوث الذئبة الحمامية الجهازية وكذلك زيادة شدة المرض وتواتر إيجابية أضداد ds–DNA، بالإضافة إلى انخفاض الاستجابة لأدوية مضادات الملاريا. في حين لم يعثر على علاقة بين التعرض السلبي لدخان السجائر وزيادة خطر حدوث المرض لدى البالغين.[22]

- **السيليكا:**

إن التعرض للسيليكا هو أحد المظاهر المهنية المنتشرة لدى عمال البناء والتعدين والسيراميك والحجر والبلاط، وقد ارتبطت خطورة هذا التعرض المهني بزيادة مدة التعرض مع زيادة خطر الإصابة بالذئبة.[22]

- **المذيبات:**

تستخدم المذيبات على نطاق واسع في كل من البيئات السكنية والصناعية كالمنظفات والدهانات والعطور، وقد وجد علاقة بين استخدام الدهانات والأصباغ وحتى طلاء الأظافر وحدوث الذئبة.[22]

الفصل الثاني: التظاهر السريري والتشخيص

١ – ٢ –التظاهر السريري:

تبدي الذئبة الحمامية الجهازية مجموعة واسعة من التظاهرات السريرية التي تتراوح من أعراض خفيفة إلى حالات شديدة مهددة للحياة. عادةً ما يتظاهر البالغون الذين يشخصّون قبل سن الخمسين بأعراض جلديّة (طفح جلدي) وشذوذات كلويّة (التهاب الكلية الذئبي)، ويظهرون بقيا أعلى لمدّة عشر سنوات، ويبلّغ عن استخدام العلاج المثبط للمناعة لديهم أكثر من المرضى الذين يشخصون بعد سن الخمسين[24]. تؤثر أيضاً عوامل مختلفة مثل العمر والعرق والجنس والتأهّب الجيني والحالة الاجتماعية والاقتصادية في الإطار الزمني للتظاهر وبدء العلاج[25].

الذئبة ما قبل السريرية (Preclinical Lupus) (PL) هي مرحلة في تطور الذئبة الحمامية الجهازية عندما يكون المريض أكثر عرضة للإصابة بالذئبة ولكنّه غير عرضي عند التظاهر. ومع ذلك يمكن اكتشاف الأضداد الذاتية في الغالب في مصل هؤلاء المرضى[26]. تكون أضداد النوى (ANAs) والاضطرابات الدموية والمناعية والتهاب المفاصل والمظاهر الجلدية من بين أكثر أعراض متلازمة ما قبل الذئبة السريرية، لذلك غالباً ما تنتقل نسبة من مرضى الذئبة ما قبل السريرية (نحو 10–20%) إلى مرض سريري. يلخص الجدول (2) التظاهرات السريرية الأكثر انتشاراً للذئبة الحمامية الجهازية [27].

❋ **الأعراض العامة:**

حوالي 50% من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية لديهم أعراضاً عامة خلال سير المرض، وتتضمن هذه الأعراض: تعباً ووهناً عاماً وحرارة ونقص وزن، يعد التعب الشكاية الأكثر شيوعاً لدى مرضى الذئبة، ويعود ذلك إلى عوامل متعددة منها: فعالية المرض بحد ذاته، واختلاطات المرض (مثل فقر الدم)، وقصور الأعضاء الذي يحدث في سياق المرض (القصور الكلوي)، بالإضافة إلى التأثيرات الجانبية للأدوية المعالجة (مثل الستيروئيدات)، وألم الليف العضلي (Fibromyalgia)، والاكتئاب.

أما الحرارة فتعد شائعة لدى مرضة الذئبة وخاصة في الهجمات والاختلاطات مثل متلازمة تفعيل البالعات. إن التشاخيص التفريقية لمسببات الحرارة لدى مرضى الذئبة هامة جداً وذلك من أجل العلاج الصحيح لأن أهم سببين للحرارة لديهم هما فعالية المرض والإنتان. تكون الحرارة الناجمة عن فعالية المرض غير مصحوبة بعرواءات عادة وهذا مهم لتمييزها عن الإنتان. بأخذ قصة سريرية مفصلة وأرقام بروتين الطور الارتكاسي CRP والبروكالسيتونين كلها تساعد في التفريق بين أسباب الحرارة لدى مرضى الذئبة [28].

الجدول (2): التظاهرات السريرية الأكثر انتشاراً للذئبة الحمامية الجهازية[27].

الجهازُ	التَّظاهرُ السَّريريُّ
الجهازُ العضليُّ الهيكليُّ	اعتلالُ مفصلِ Jaccoud، ألمُ المفاصلِ، التهابُ المفاصلِ، التهابُ الزَّليل، التهابُ غمدِ الوترِ، التهابُ العضلاتِ.
الجهازُ العصبيُّ المركزيُّ والمحيطيُّ	الجهازُ العصبيُّ المركزيُّ: الذِّئبةُ العصبيَّةُ النفسيَّةُ، التهابُ الدِّماغِ الذِّئبي (اختلاج، صداع)، التهابُ السَّحايا العَقيم. الجهازُ العصبيُّ المحيطيُّ: التهابُ النِّخاعِ المُستَعرضِ، التهابُ العصبِ الأحاديُّ المُتعدِّدُ، الاعتلالُ العصبيُّ المحيطيُّ، الاعتلالُ العصبيُّ اللِّيفيُّ الصَّغيرُ، الاعتلالُ العصبيُّ اللَّاإرادي. كذلكَ الهذيانُ (delirium) والذُّهانُ (psychosis) موجودانِ أيضاً.
الجهازُ الهضميُّ	الحبَنُ، التهابُ الصِّفاقِ، تقرُّحاتُ الفَمِ، خللُ حركةِ المري، اعتلالُ الأمعاءِ المضيعُ للبروتين
الجهازُ الدَّمويُّ	فقرُ الدَّمِ، فقرُ الدَّمِ الانحلالي النَّاجمُ عن اعتلالِ الأوعيةِ الدَّقيقةِ، قلَّةُ الصُّفيحاتِ.
الجهازُ الرِّئويُّ	التهابُ الجنبِ، ارتفاعُ التَّوتُّرِ الرِّئوي، مرضُ الرِّئةِ الخلاليُّ، انصبابُ الجنبِ.
الجهازُ القلبيُّ الوعائيُّ	التهابُ الشِّغافِ Libman–sacks، التهابُ التَّامورِ، التهابُ العضلةِ القلبيَّةِ.
الجهازُ الكلويُّ	بيلةٌ بروتينيَّةٌ، بيلةٌ دمويَّةٌ، التهابُ كبب وكلية.

❋ **الجهاز العضلي الهيكلي:**

تشاهد المظاهر العضلية الهيكلية مثل ألم المفاصل والتهاب المفاصل في 80 إلى 90% من مرضى الذئبة. على الرغم من أنّ أي مفصل قد يتأثر، إلا أن هناك إصابة متناظرة للمفاصل الصغيرة مثل اليدين والمعصمين والركبتين، وتسمى هذه الحالة باسم التهاب المفاصل الذئبي (Lupus arthritis).[29] وتعرف أيضاً باسم اعتلال مفصل Jaccoud.

قد يكون لالتهاب المفاصل في الذئبة تظاهر مشابه لالتهاب المفاصل الروماتوئيدي، بما في ذلك الانحراف الزندي والخلع الجزئي للمفاصل السنعية السلامية. نادراً ما يبلغ عن حالات النخر اللاوعائي ثنائي الجانب لمفصل الورك.

يمكن استخدام الرنين المغناطيسي كوسيلة تشخيصية وتقييمية حيث يعد حساساً جداً لكشف فرط التصنع الزليلي وتشكل السبل (Pannus) قبل حدوث الائتكال العظمي، لكن الذي يعيق استخدامه هو التكلفة العالية وعدم إمكانية تصوير عدد كبير من المفاصل في جلسة واحدة.[30]

❋ **التظاهرات الجلدية:**

يعد الجلد ثاني أشيع الأعضاء التي تصاب في الذئبة، حيث توجد التظاهرات الجلدية عند 80–70% من المرضى خلال سير المرض، وتكون العرض الأسبق ظهوراً لدى 25% من المرضى. تصنّف التظاهرات الجلدية في الذئبة الحمامية الجهازية إلى تظاهرات نوعية للذئبة وأخرى غير نوعية للذئبة بناءً على النتائج النسيجية. تتضمن التظاهرات الجلدية النوعية للذئبة: الذئبة الحمامية الجلدية الحادة وتحت الحادة والمزمنة.[31]

يعد الذأب الحمامي القريصي أشيع أنماط الإصابة في الذئبة الحمامية الجلدية المزمنة ويشكل 50% من الحالات، يعد موضعاً في حال اقتصر ظهوره على الرأس والعنق ومعمماً في حال امتدت الإصابة تحت العنق مع ميله لإصابة السطوح الباسطة للطرف العلوي. تشمل التظاهرات الأخرى للذئبة الحمامية الجلدية المزمنة: الذئبة العميقة والذأب القريصي للأغشية المخاطية والذئبة الحمامية الورمية.[31]

تشمل التظاهرات للذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة الآفات الحلقية والحطاطية والتي تتميز بحساسية عالية للضوء وأنها تعف عن الوجه والفروة وأسفل البطن وتزول دون ندبات.

تحدث الذئبة الحمامية الجلدية الحادة في 50–30% من مرضى الذئبة وغالباً ما تترافق مع فعالية المرض، وتصنف إلى تظاهرات موضعية مثل طفح الفراشة، ومعممة مثل الطفح اللطخي الحطاطي أو التهاب الجلد الذئبي الحساسي الضيائي.[31]

❋ **الجهاز القلبي الوعائي:**

قد تتأثر جميع طبقات القلب الثلاثة (التامور، وعضلة القلب، والشغاف) وغالباً الدوران الإكليلي في الذئبة الحمامية الجهازية. تشمل المظاهر الأكثر مشاهدة اعتلال العضلة القلبية وأمراض الصمامات واضطرابات النظم وقصور القلب. المظاهر القلبية الأكثر انتشاراً هي التهاب التامور الثانوي لانصباب التامور النضحي.[32]

❋ **الجهاز التنفسي:**

من أكثر الأعراض الرئوية شيوعاً التهاب الجنب وانصباب الجنب ونقص الأكسجة الحاد العكوس والصمّة الرئوية والداء الرئوي الانسدادي المزمن وأمراض الطرق التنفسية العلوية. يعد ارتفاع التوتر الشرياني الرئوي من الاختلاطات الخطيرة الأخرى للذئبة. تشمل الحالات الرئوية الأخرى المرتبطة بالذئبة الحمامية الجهازية التهاب الرئة الذئبي (lupus pneumonitis)، والداء الرئوي الخلالي والنزف السنخي المنتشر.[33]

❋ الجهاز الهضمي:

تشاهد مجموعة واسعة من أعراض الجهاز الهضمي في الذئبة الحمامية الجهازية، بما في ذلك انتفاخ البطن والإسهال وتشنجات البطن والإقياء الدموي وعلوص الصائم والعفج والتهاب الكولون القرحي المزمن وقرحات الفم ومشاكل عسر حركة المري واعتلال الأمعاء المضيع للبروتين والتهاب الأمعاء الذئبي. علاوة على ذلك فإن خثار الأوعية المساريقية ومتلازمة بود–كياري والداء الانسدادي الوريدي الكبدي تحدث أيضاً ثانوياً للذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة أضداد الفوسفولبيد.[34]

❋ الجهاز الدموي:

تتضمن التظاهرات الدموية في سياق الذئبة الحمامية الجهازية نقص العدلات ونقص اللمفاويات ونقص الصفيحات وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي (AIHA) وفرفرية نقص الصفيحات الخثرية (TTP) ومتلازمة تفعيل البالعات. يجب تمييز حدوث هذه التظاهرات الدموية في سياق الذئبة عن أسباب أخرى مثل استخدام الأدوية المثبطة للمناعة أو وجود مرض دموي مرافق.

عادة يلاحظ نقص اللمفاويات في سياق مرض الذئبة ويكون انخفاض اللمفاويات متوسطاً إلى شديد، كذلك قد تسهم الأدوية مثل الستيروئيدات ومثبطات المناعة في حدوث نقص اللمفاويات.

أما نقص العدلات فيعرف بأنه اخفاض في تعداد العدلات المطلق أكثر من 1000خلية/ ملم٣، ويعتقد أنه ناتج عن الأجسام المضادة الموجهة ضد مستضدات سطح الخلية، النقص الخفيف شائع لدى مرضى الذئبة (20–40%) من المرضى، أما قلة العدلات الحادة فهي نادرة أقل من 5%.

يعرف نقص الصفيحات على أنه انخفاض في تعداد الصفيحات أقل من 100000/ملم٣، ويشاهد لدى مرضى الذئبة بنسبة 10–20%، ويجب ألا يغيب عن بالنا أنها توجد لدى مرضى متلازمة أضداد الفوسفولبيد المترافقة مع ذئبة، وقد يكون نقص الصفيحات ناجماً عن فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب (ITP) وفرفرية نقص الصفيحات الخثارية (TTP) وهؤلاء المرضى لديهم مظاهر سريرية أقل من المرضى الذين لديهم TTP فقط بدون ذئبة ولكن نسبة البقيا لديهم تكون أقل.[35]

يعاني ما بين 18 إلى 80% من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية من فقر الدم، ويعد فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة هو النوع الأكثر انتشاراً لديهم. يلاحظ أيضاً فقر الدم الانحلالي الوعائي المجهري، وفقر الدم بعوز الحديد وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي إيجابي كومبس وفقر الدم اللاتنسجي وفقر الدم الثانوي لمرض الكلية المزمن.[36]

متلازمة تفعيل البالعات (MAS) هي اختلاط نادر ولكن قاتل لمرضى الذئبة، وقد تحدث هذه المتلازمة إما في سياق فعالية المرض أو بشكل ثانوي لإنتان. وتشمل التظاهرات السريرية لمتلازمة تفعيل البالعات الحمى ونقص

الصفيحات ونقص العدلات وضخامة الطحال وزيادة الفيريتين وال CRP وارتفاع البروكاسيتونين حتى في ظل غياب الإنتان وانخفاض سرعة التثفل، بالإضافة إلى قصور الأعضاء المتعدد وتكون نسبة الوفيات عالية فيها.[35]

❋ **الجهاز العصبي:**

كثيراً ما تشاهد إصابة الجهاز العصبي المركزي والمحيطي والأعراض النفسية في الذئبة الحمامية الجهازية. غالباً ما يكون الصداع هو العرض ذو الشيوع الأكبر. فضلاً عن ذلك هناك خطر متزايد للإصابة بالسكتة الدماغية لدى مرضى الذئبة مقارنة بعامة السكان. ويعد الخلل الإدراكي مصدر قلق كبير آخر لدى مرضى الذئبة حيث أظهرت دراسات مختلفة انخفاضاً معرفياً لدى هؤلاء المرضى. ومن المظاهر الأخرى لإصابة الجهاز العصبي المركزي: الاختلاجات والتهاب السحايا العقيم ومتلازمة زوال النخاعين واضطراب الحركة.

تشمل الاختلاطات المرتبطة بالجهاز العصبي المحيطي الاعتلالات العصبية الذاتية والتهاب العصب الوحيد المتعدد واعتلال الأعصاب المحيطية. تشمل الأعراض النفسية القلق والاكتئاب والذهان.[37]

❋ **الجهاز البولي:**

يعد التهاب الكلية الذئبي (lupus nephritis) أحد أكثر التظاهرات السريرية انتشاراً، وهو من التظاهرات المبكرة للذئبة ويحدث لدى نحو 50% من المرضى.[38]

من المظاهر الكلوية الأخرى التهاب الكلية الخلالي والاعتلال الوعائي الخثاري والتي يمكن أن تعزى إلى تأثير السيتوكينات الالتهابية مثل الإنترلوكينات وعامل نخر الورم وسيتوكينات الخلايا التائية المساعدة.[38]

في البداية عادة ما تثير البيلة البروتينية الاشتباه بإصابة الكلية، ومن العلامات والأعراض المهمة كذلك لإصابة الكلية البيلة الدموية وارتفاع الكرياتينين ووذمة الأطراف السفلية والظهور الجديد لارتفاع التوتر الشرياني.[38]

٢ – ٢ –التشخيص:

يتظاهر مرضى الذئبة الحمامية الجهازية بمجموعة واسعة من المظاهر السريرية وملف واسع للأضداد الذاتية. يجعل عدم التجانس السريري والمصلي الوصول إلى تشخيص دقيق تحدياً كبيراً. لذلك تؤدي فطنة الطبيب دوراً محورياً في تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية إذ يجب مراعاة المظاهر السريرية المختلفة والنتائج المصلية وموجودات التصوير والتشريح النسيجي في وقت واحد.

٢-٢-١-معايير التصنيف:

تمت صياغة عدد من معايير التصنيف للذئبة الحمامية الجهازية بهدف أساسي هو تجميع الأفراد للدراسات السريرية. علاوة على ذلك، يمكن أن تكون هذه المعايير بمثابة العمود الفقري للمقاربة التشخيصية لكل مريض[10]. تشمل معايير التصنيف الثلاثة الأكبر قبولاً للذئبة الحمامية الجهازية ما يلي:

- معايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لعام 1997
- معايير مركز التعاون الدولي للذئبة الحمامية الجهازية (Systemic Lupus International Collaborating Centers) (SLICC) لعام 2012
- معايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR)/ الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لعام 2019.

صيغ كل معيار بناءً على المعايير التي تسبقه عن طريق تحسين أو إضافة معلومات جديدة. كان القيد الرئيسي لمعايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لعام 1997 كمعايير تشخيصية هو الحساسية المنخفضة بنسبة 83%. استناداً إلى هذا التصنيف، لن يصنّف واحد من كل ستة مرضى من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية بشكل صحيح، مع انخفاض الحساسية إلى 66% في وقت مبكر من المرض، لأن عناصر المعايير قد تحتاج إلى وقت لتتراكم أثناء المرض. لتصحيح ذلك، قدمت معايير SLICC لعام 2012 بحساسية محسنة تصل إلى 97% وزيادة في الحساسية إلى 84% لتشخيص المرض المبكر. ومع ذلك انخفضت النوعية إلى 84%، بينما كانت نوعية معايير ACR 93%.[39]

صممت معايير EULAR\ACR لعام 2019 للحفاظ على النوعية العالية لمعايير ACR والحساسية العالية لمعايير SLICC. تملك هذه المعايير نوعية 93% وحساسية 96%. تتضمن معايير EULAR\ACR للذئبة اختباراً إيجابياً ل ANA متبوعاً بمعايير مثقّلة إضافية تجمّع في سبعة مجالات سريرية (بنيوية، ودموية، وعضلية هيكلية، وجلدية مخاطية، ومصلية، وكلوية، وعصبية نفسية) وثلاثة مجالات مناعية (أضداد نوعية ل SLE، وأضداد الفوسفوليبيد، وبروتينات المتممة) مثقّلة من 2 إلى10. تلخص تفاصيل معايير EULAR\ACR في الجدول (3) والجدول(4).[27]

الجدول (3): معايير ومجالات EULAR\ACR السريرية ل SLE [27]

المجال	المعيار	نقاط التثقيل
أعراض بنيوية	حمّى	2
مظاهر دموية	نقص كريات بيض	3
	نقص صفيحات	4

	انحلال دم مناعي ذاتي	4
مظاهر عصبية نفسية	هذيان ذهان اختلاج	2 3 5
مظاهر جلدية مخاطية	حاصّة غير ندبية قرحات فموية ذئبة قرصية أو جلدية تحت حادة ذئبة جلدية حادة	2 2 4 6
مظاهر مصلية	انصباب جنب أو تامور التهاب تامور حاد	5 6
مظاهر عضلية هيكلية	إصابة مفصلية	6
مظاهر كلوية	بيلة بروتينية ≤ ٠،٥ غرام / ٢٤ ساعة خزعة كلية: التهاب كلية ذئبي نمط II أو V خزعة كلية: التهاب كلية ذئبي نمط III أو VI	4 8 10

الجدول (4): معايير ومجالات EULAR\ACR المناعية ل SLE.[27]

المجال	المعيار	نقاط التثقيل
أضداد الفوسفولبيد	أضداد الكارديوليبين أو أضداد β2GP1 أو أضداد التخثر الذئبية	2
بروتينات المتممة	C3 منخفض أو C4 منخفض C3 منخفض و C4 منخفض	3 4
أضداد SLE النوعية	أضداد dsDNA أو أضداد Smith	6

يصنف المرضى الذين يحققون ≤ 10 نقاط على أنهم مصابون بالذئبة الحمامية الجهازية. من المهم ملاحظة أن EULAR\ACR يقصدان استخدام هذه المعايير كأداة تصنيف بدلاً من معيار تشخيصي. ومع ذلك، فإنه يظل أداة مفيدة للأطباء عند الشك في تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية.[27]

٣-٢-الواسمات الحيوية:

تؤدي الواسمات الحيوية دوراً هاماً في تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية وتقييم نشاط المرض وتقييم استجابة المرض للتدخّلات العلاجية. ومع ذلك، فإن عدم التجانس السريري والسببية المعقدة للذئبة الحمامية الجهازية تجعل من الصعب على واسم حيوي واحد أن يعكس حالة المرض بدقة. فضلاً عن ذلك، لم يظهر أي واسم حيوي حساسية ونوعية مثالية ل SLE.[27]

٣-٢-١-أضداد النوى (Antinuclear Antibody) (ANA):

عادة ما تشاهد ANA في SLE مثل الأمراض المناعية الأخرى ويمكن استخدامها للمسح والتشخيص والإنذار. إن ANA كواسم حيوي ل SLE لديها حساسية عالية تتراوح من 95% إلى 97% ولكن نوعيتها منخفضة تبلغ 20%. تشاهد المستويات المرتفعة من ANA في عدد من الاضطرابات الأخرى، بالإضافة إلى نسبة كبيرة من الأفراد الأصحاء، لذلك فإن إيجابية ANA لا تؤكد تشخيص SLE، ولكن سلبيتها تجعل التشخيص أقل احتمالية.[40]

٣-٢-٢-بروتينات المتممة C3 وC4:

إن تفعيل المتممة مكون حاسم في إمراضية الذئبة الحمامية الجهازية، ويعد قياس مستويات C3 و C4 مكوناً قياسياً للتقييم المخبري للمساعدة في تحديد فعالية المرض. حيث أن المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من C3 أو C4 إلى جانب إيجابية ANA لديهم نوعية بنسبة 94.3% لتشخيص SLE. بالمقابل المرضى الذين لديهم مستويات C3 و C4 منخفضة في نفس الوقت واختبار ANA إيجابي لديهم نوعية بنسبة 97.6% لتشخيص SLE.[27] ومع ذلك، نظراً إلى النوعية المنخفضة ل C3 وC4 عند استخدامها لوحدها يمكن أن تكون موثوقيتها كواسمات حيوية ل SLE محدودة. [27] تشير الدراسات الحديثة إلى أن المستويات المرتفعة من منتجات انقسام المتممة في البلازما هي واسمات تشخيصية أكثر فائدة وترتبط ارتباطاً وثيقاً بفعالية SLE.[41]

٣-٢-٣-أضداد dsDNA:

تتمتع أضداد dsDNA بنوعية عالية للذئبة الحمامية الجهازية 96% وهي أعلى معيار مثقّل في المجال المناعي لتصنيف EULAR/ACR لعام 2019 (الجدول4). تم ربط وجود أضداد dsDNA بإصابة الكلية، كما يتضح من ترسبها في الكبيبات والغشاء القاعدي ومسراق الكبيبة (mesangium) لمرضى الذئبة المصابين بالتهاب الكلية الفعال، مما يثبت أنه واسم ذو قيمة للتنبؤ بتطور التهاب الكلية الذئبي. ترتبط أضداد dsDNA ارتباطاً وثيقاً بفعالية المرض، ويمكن أن تتقلب مستوياتها بمرور الوقت. لذلك يمكن أن تكون المستويات غير قابلة للكشف أثناء العلاج

وتزداد أثناء الهجمة خاصة في التهاب الكلية الفعال. بسبب هذا المظهر العابر لأضداد dsDNA فإن حساسيتها التشخيصية منخفضة (52 إلى 70%).[42]

٣-٢-٤-أضداد Smith:

يعد وجود أضدادSmith مثل أضداد dsDNA أعلى معيار مثقّل في المجال المناعي لتصنيف EULAR/ACR لعام 2019 (الجدول 4). وهي شديدة النوعية للذئبة الحمامية الجهازية (نوعية 99%).[43] ترتبط أضداد Smith بفعالية الذئبة وتبدي تعبيراً ثابتاً نسبياً في الدم المحيطي على عكس أضداد dsDNA التي تبدي تقلبات في فعالية المرض. ترتبط أضداد Smith بالتهاب الكلية الذئبي وقد حددت كمؤشر على التهاب الكلية الذئبي الصامت وفعالية المرض المرتفعة المتمثلة بقلة اللمفاويات ونقص المتممة في الدم.[27]

٣-٢-٥-أضداد(Ro (SSA وأضداد La (SSB):

تظهر أضداد Ro فيما يصل إلى 50% من حالات الذئبة الحمامية الجهازية، وأضداد La فيما يصل إلى 20%. ترتبط هذه الأضداد ارتباطاً وثيقاً بمتلازمة جوغرن بنوعية 90% ويمكن استخدامها لتقييم متلازمة جوغرن الثانوية في SLE. ومع ذلك فهي مرتبطة أيضاً بالذئبة الجلدية تحت الحادة والحساسية للضياء والذئبة الوليدية.[44]

الفصل الثالث: تحديد الفعالية والعلاج

١-٣-فعالية الذئبة الحمامية الجهازية:

يمكن تعريف فعالية المرض على أنها أحد المظاهر السريرية أو المخبرية العكوسة والتي تعكس المظاهر المناعية والالتهابية لإصابة الأعضاء من الذئبة في نقطة زمنية محددة. إن القدرة على القياس الكمي وتصنيف فعالية المرض سواء في سياق الممارسة السريرية أو في سياق البحث أمر مهم. لهذا الغرض، تم تطوير واعتماد عدد من القياسات والمشعرات لتقييم فعالية الذئبة الحمامية الجهازية، بما في ذلك مشعر فعالية الذئبة (Lupus Activity Index)، ومقياس التوافق الأوروبي لفعالية الذئبة (European Consensus Lupus Activity Measurement)، ومشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI). أظهرت هذه الأدوات أنها مفيدة في الممارسة اليومية.[45]

١-٣-١-مشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI):

SLEDAI هو مشعر عالمي لفعالية الذئبة الحمامية الجهازية، طور في البداية وقدم في عام 1985. تم تصميمه اعتماداً على الخبرة العالمية للأطباء. يقيس SLEDAI فعالية المرض في أثناء الأيام العشرة السابقة، ويستند إلى وجود 24 متغير سريري ومخبري تعكس تسعة أجهزة عضوية تثقّل وفقاً لنمط التظاهر وليس وفقاً للشدة. لذلك فإن التهاب الأوعية يعطي نقاطاً أكثر بكثير من قلّة الصفيحات، ولكن يعطي عدد الصفيحات الذي يبلغ 80 ألف/ملم٣ نفس النقاط التي يعطيها عدد الصفيحات الذي يبلغ 5 آلاف/ملم٣. تتراوح النقاط من 5 وحتى 105 ولكن من النادر أن يتجاوز عدد النقاط 20 نقطة. [46]على خلاف SLEDAI الأصلي، الذي يقيس المظاهر على مدار الأيام العشرة الماضية، قدّم SLEDAI-2K في عام 2002 لاستخدامه في التجارب المعشاة المحكمة لتسجيل المظاهر على مدار 28 إلى 30 يوماً الماضية. مع تحسين التوضيح والإسناد للعناصر الفردية (الجدول 5).[27]

يفسر مجموع النقاط كالتالي: (SLEDAI= 0: لا فعالية)، (SLEDAI=5-1 فعالية خفيفة)، (SLEDAI=-6 10: فعالية متوسطة)، (SLEDAI=19-1: فعالية شديدة)، (SLEDAI≥20: فعالية شديدة جداً). تشير زيادة درجة SLEDAI بمقدار ≤ 3 إلى هجمة للمرض ويشير انخفاض درجة SLEDAI بمقدار ≤ 3 إلى استجابة للعلاج وتحسن في فعالية المرض.[47]

الجدول (5): مشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI)[27]

SLEDAI		المتغير	التعريف
التثقيل	النقاط		
٨		اختلاج	ظهور حديث، يجب استبعاد الأسباب الاستقلابية أو الخمجية أو الدوائية.
٨		ذهان	تغير في القدرة على العمل بنشاط طبيعي بسبب الاضطراب الشديد في تصوّر الواقع. تشمل الإهلاسات والتشوّش وعدم الترابط والمحتوى الفكري الفقير، والتفكير اللامنطقي الملحوظ، والسلوك الغريب أو غير المنظم أو الجامد. يجب استبعاد اليوريميا والأسباب الدوائية.
٨		متلازمة دماغية عضوية	تغير في الوظيفة العقلية مع ضعف التوجّه أو الذاكرة أو غير ذلك من الوظائف الفكرية، مع ظهور سريع ومتقلب في المظاهر السريرية، وعدم القدرة على الحفاظ على الاهتمام بالبيئة، بالإضافة إلى اثنين على الأقل مما يلي: اضراب ادراكي أو كلام غير مترابط أو أرق أو نعاس أثناء النهار أو زيادة أو نقصان في النشاط النفسي الحركي. يجب استبعاد الأسباب الاستقلابية أو الخمجية أو الدوائية.
٨		اضطرابات بصرية	تغيرات في شبكية العين تشمل الأجسام الخلوية، أو نزف الشبكية، أو رشاحة مصلية، أو نزفاً في المشيمية، أو التهاب العصب البصري. يجب استبعاد ارتفاع التوتر الشرياني أو الخمج أو الأسباب الدوائية.
٨		اضطرابات أعصاب قحفية	بدء حديث لاعتلال عصبي حسي أو حركي يشمل الأعصاب القحفية.
٨		صداع ذئبي	صداع شديد ومستمر. قد يكون صداع نصفي، ولكنه يجب أن يكون غير مستجيب لمسكنات الألم المخدرة.
٨		حادث وعائي دماغي	بداية جديدة لحوادث وعائية دماغية. يجب استبعاد التصلب العصيدي الشرياني.

٨		التهاب أوعية	تقرّح أو غرغرينا أو عقيدات إصبعيّة ماضّة أو احتشاء حول الظفر أو نزف شظوي أو خزعة تثبت وجود التهاب أوعية.
٤		التهاب مفصلي	≤ مفصلين مع ألم وعلامات التهاب (إيلام أو تورم أو انصباب).
٤		التهاب عضلي	ألم/ ضعف في العضلات الدانية، مترافق بارتفاع الكرياتين فوسفوكيناز/ألدولاز أو تغيرات بتخطيط العضلات أو خزعة تظهر التهاب عضلات.
٤		قوالب بولية	قوالب خضاب حبيبي أو خلايا الدم الحمراء.
٤		بيلة دموية	> ٥ كريات حمراء/ الساحة. يجب استبعاد الحصيات أو الخمج أو سبب آخر.
٤		بيلة بروتينية	> ٠,٥ غرام/٢٤ ساعة.
٤		بيلة قيحية	> ٥ كريات بيضاء/ الساحة. يجب استبعاد الخمج .
٢		طفح جلدي	طفح بنمط التهابي.
٢		حاصّة	تساقط شعر غير طبيعي بقعي أو منتشر.
٢		قرحات مخاطيّة	تقرّحات فمويّة أو أنفيّة.
٢		التهاب جنب	ألم صدر جني مع احتكاك جنبي أو انصباب أو سماكة جنبيّة.
٢		التهاب تامور	ألم تاموري مع واحد على الأقل مما يلي: احتكاكات أو انصباب أو تأكيد تخطيطي أو صدوي.
٢		انخفاض المتممة	انخفاض CH 50أو C3 أو C4 إلى ما دون الحد الأدنى الطبيعي للمخبر.
٢		زيادة ارتباط DNA	زيادة ارتباط DNA بمقايسة Farr فوق المعدل الطبيعي للمختبر.
١		حمى	> ٣٨ درجة مئوية. يجب استبعاد الخمج.
١		نقص صفيحات	< ١٠٠ ألف/مم^{٣}. يجب استبعاد الأسباب الدوائية.
١		نقص كريات بيض	< ٣٠٠٠/ مم^{٣}. يجب استبعاد الأسباب الدوائية.

٢-٣-علاج الذئبة الحمامية الجهازية:

٢-٣-١-هدف العلاج:

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض بمظاهر غير متجانسة تصيب أعضاء متعددة. لذلك تختلف شدة المرض وإصابة الأعضاء من مريض إلى آخر، مما يشكل تحدياً كبيراً في تدبير المرض ويتطلب مقاربة متعددة التخصصات. يعتمد اختيار الأدوية المستخدمة في علاج المرض على فعالية المرض.

نشرت إرشادات EULAR لتدبير SLE في عام 2008 [48]وحدّثت في عام 2019 بناء على البيانات الجديدة الناشئة.[49] وتجدر الإشارة إلى أن هذه التوصيات تمثل إرشادات فقط وليست تعليمات صارمة[50].

هناك نسبة من المرضى لا يستجيبون على العلاج وخاصة هؤلاء المصابين بالذئبة الكلوية حيث يطور نحو 10- 15% منهم درجات نهائية من القصور الكلوي وبالتالي يصلون إلى التحال[51]. تشمل أهداف العلاج بقاء المريض على قيد الحياة لفترة طويلة، والوقاية من تخرب الأعضاء، وتحسين نوعية الحياة المتعلقة بالصحة. يجب أن يهدف العلاج إلى منع هجمة المرض، وتعزيز الهدأة، ومنع النكس بأقل تكلفة وأقل الآثار الجانبية للأدوية المستخدمة.[49]

٢-٣-٢-الأدوية العلاجية:

هيدروكسي كلوروكين (Hydroxychloroquine) هو الخط الأول من الأدوية المستخدمة في معظم المرضى. الاستجابة لهيدروكسي كلوروكين واعدة، ومع ذلك يتطلب خطر السمية الشبكية المصاحب للعلاج طويل الأمد مراقبة المريض. يزداد الخطر بمجرد أن تزيد مدة العلاج عن خمس سنوات أو تزيد الجرعة عن 100 ملغ يومياً. تعديل الجرعة مطلوب عند وجود مرض كلوي أو شبكي مسبق. تشير أدلة كبيرة من الدراسات أنه يمكن التقليل من خطر الإصابة باعتلال الشبكية إذا كانت الجرعة اليومية أقل من 5 ملغ/كلغ من وزن الجسم.[52]

عادة ما تستخدم القشرانيات السكرية في هجمات المرض، والهدف هو تحقيق هدأة مع تقليل الجرعة واستبدالها بهيدروكسي كلوروكين أو مثبط للمناعة. الحد الأدنى للجرعة التي يمكن تحملها يساوي 7.5 ملغ أو أقل يومياً للحصول على الحد الأدنى من التأثيرات الجانبية. يمكن استخدام جرعات عالية من ميتيل بريدنيزولون وريدياً 250-1000 ملغ/ اليوم لمدة ثلاثة أيام في الإصابة الحادة للأعضاء الانتهائية. يمكن التقليل من هجمات المرض والاستخدام اللاحق للقشرانيات السكرية لضبطها عن طريق الإدخال المبكر لمثبطات المناعة، مع الأخذ في الاعتبار ضعف السيطرة على المرض بمضادات الملاريا وحدها.[53]

مثبطات المناعة هي الأدوية المختارة عندما يعاني المرضى من نكس متكرر بالرغم من استخدام هيدروكسي كلوروكين أوعندما يفشل المرضى في الاستجابة لهيدروكسي كلوروكين ولا تتحسن الأعراض. لمثبطات المناعة دور مهم في هجمات المرض عندما يكون التخفيض السريع للقشرانيات السكرية مطلوباً. ومع ذلك، يعتمد اختيار

مثبطات المناعة على الأعراض والعمر والتخطيط للإنجاب. بعض الأدوية ليست آمنة أثناء الحمل أو قبله، بل يجب إيقافها قبل التخطيط للحمل، مما يتطلب حماية قوية لمنع الحمل.[54]

يجب أخذ ميثوتريكسات وأزاثيوبرين في الاعتبار عندما يفشل المريض في الاستجابة لأقصى جرعة آمنة من القشرانيات السكرية وهيدروكسي كلوروكين. تشمل الأدوية الأخرى: ميكوفينولات الموفيتيل Mycophenolate mofetil و سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide، وعادة ما تستخدم عند تهديد الأعضاء وكعلاج إنقاذي في الحالات المعنّدة.[55]

نظراً إلى استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) drugs) كعوامل مضادة للالتهاب وخافضة للحرارة ومسكنة، حيث أنها تثبط إنزيمات cox، مما يقلل من اصطناع البروستاغلاندينات المسهمة في الحدثية الالتهابية. وهكذا تستخدم NSAIDs في المرضى الذين يعانون من التهاب المصليات والأعراض العضلية الهيكلية. بالإضافة إلى NSAIDs تستخدم جرعة منخفضة من الأسبرين أيضاً للوقاية من الأحداث الخثارية لدى المرضى الذين يحملون أضداد الفوسفوليبيد.[56]

٢-٣-٣-الأضداد وحيدة النسيلة:

بيليموماب Belimumab هو ضد وحيد النسيلة بشري يمنع ارتباط محفز الخلايا اللمفاوية البائية بالمستقبلات الموجودة على الخلايا البائية، وبالتالي يمنع نمو وتكاثر الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية، وبالتالي تقليل التأثير التفاعلي الذاتي. الدواء الآخر المستخدم في هذه الفئة هو ريتوكسيماب (Rituximab)، وهو ضد وحيد النسيلة منظم وراثياً موجه ضد CD20 للخلايا البائية. يمنع تكاثر الخلايا البائية وبالتالي يثبط تمايزها إلى خلايا بلازمية.[57] تعد الأضداد وحيدة النسيلة أيضاً خياراً علاجياً مهماً عندما يكون هناك مظاهر لمرض خارج كلوي مع استجابة غير كافية لعلاجات الخط الأول، بما في ذلك مشاركة هيدروكسي كلوروكين وبريدنيزون مع أو بدون علاج مثبط للمناعة وفشل تحقيق الهدأة بسبب تخفيض القشرانيات السكرية إلى جرعة تساوي أو تقل عن 7.5 ملغ في اليوم. المرشحون المناسبون للأضداد وحيدة النسيلة هم أولئك الذين لديهم فعالية مرتفعة للمرض، مثل درجة SLEDAI التي تزيد عن 10، وجرعة البريدنيزون التي تزيد عن 7.5 ملغ/ يوم، والاكتشاف المصلي لمستويات منخفضة من C3/C4 ومرتفعة من أضداد dsDNA، والمظاهر خارج الكلوية.

حقق Obinutzumab وهو ضد وحيد النسيلة موجه ضد CD20 نمط II بشري تحسناً في الاستجابة الكلوية عند إضافته إلى المعالجة القياسية عند مرضى الإصابة الكلوية.[58] تؤخذ الأضداد وحيدة النسيلة بعين الاعتبار عموماً بعد الفشل في الاستجابة للجرعات القصوى المسموح بها من العلاج المثبط للمناعة.[59] أظهر في الآونة الأخيرة ضد BDCA2 المسمى Litifilimab دوراً مهماً في تقليل تورم وألم المفاصل في SLE في تجارب المرحلة الثانية

لمدة 24 أسبوعاً. ومع ذلك هناك حاجة لدراسات أخرى أكثر شمولاً (مثل تجارب المرحلة الثالثة المعشاة المحكمة) من أجل فهم أفضل لسلامة وفعالية هذا التدخل.[60]

٢-٣-٤-خيارات العلاج الإضافية:

تشمل العلاجات الأخرى المستخدمة في SLE الغلوبولين المناعي الوريدي (Intravenous immunoglobulin) (IVIG) وفصادة البلازما. يعتقد أن IVIG يثبط التمايز المتواسط بالنمط الأول من الإنترفيرون، ويثبط تنشيط الخلايا البائية، ويعادل الأضداد التي تنتجها الخلايا البائية. يستخدم IVIG في الحالات الشديدة التي لا تستجيب للأدوية المثبطة للمناعة في مرضى SLE الفعالة مع خمج مصاحب. يعالج IVIG بشكل فعال الذئبة الحمامية الجهازية الجلدية والعصبية والنفسية.[61]

فصادة البلازما (Plasmapheresis) هي تقنية تنقية يعطي فيها فصل مكونات الدم خارج الجسم منتجات بلازما مفلترة تستخدم لفصل الأضداد الذاتية والمعقدات المناعية، وبالتالي تقليل الضرر الذي يلحق بالأعضاء المستهدفة. تستخدم فصادة البلازما في المرضى الذين يعانون من تظاهرات الذئبة المهددة للحياة مثل الاضطرابات العصبية والنفسية. الاختلاطات والآثار الجانبية لفصادة البلازما مفهومة جيداً حيث أنها استخدمت على مدى عقود لعدد من الأمراض الأخرى، ومع ذلك مازالت الفائدة السريرية وفعالية التكلفة لفصادة البلازما محط تساؤل مقارنة باستخدام مثبطات المناعة والعوامل البيولوجية لأن الأدبيات المتاحة تستند إلى الملاحظات وتقارير الحالة.[62]

٢-٣-٥-المرحلة الأولية والصيانة لعلاج SLE غير الكلوية:

يجب أن يكون الهدف في البداية هو السيطرة على فعالية المرض الفعال. ويعتمد اختيار الأدوية الأولية على شدة المرض والأعضاء المصابة. في حال الإصابة الجلدية الخفيفة، يمكن تجنب أشعة الشمس واستخدام واقي الشمس و القشرانيات السكرية الموضعية و تاكروليموس الموضعي.

يمكن علاج الإصابة المتوسطة للمفاصل وغشاء الجنب بمشاركة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والقشرانيات السكرية في أثناء مرحلة البدء مع التخفيض لاحقاً، مع استبدالها تدريجياً بالعلاج المثبط للمناعة. نظراً إلى أن العلاج المثبط للمناعة يستغرق وقتاً طويلاً لبدء مفعوله، لذلك يجب إعطاؤه في أقرب وقت ممكن في أثناء مرحلة تخفيض الستيروئيدات. يمكن استخدام القشرانيات السكرية الوريدية في الحالات الشديدة كعلاج أولي ثم استبدالها لاحقاً بأدوية بيولوجية أو مثبطة للمناعة.[49]

٢-٣-٦-علاج الذئبة الحمامية الجهازية غير الكلوية المعندة:

بالنسبة للذئبة الحمامية الجهازية غير الكلوية المعندة على العلاج التقليدي فإن الدواء المختار هو Belimumab وهو فعال للغاية في حالة SLE المعندة ولكنه يستغرق وقتاً أطول لعمله. يتطلب الدواء مراقبة مستمرة لفعالية المرض من خلال مشعرات الفعالية المقبولة وللمتطلبات من الستيروئيدات للسيطرة على المرض الفعال. لدواء Belimumab أهمية كبيرة في علاج الحالات المعندة ومع ذلك لا يزال يتطلب موافقة على استخدامه في بلدان مختلفة.[59][57]

٢-٣-٧-علاج التهاب الكلية الذئبي:

تصيب الذئبة الحمامية الجهازية الكلية فيما يقارب 50% من المرضى، ويعرف ذلك بالتهاب الكلية الذئبي، والذي قد يؤدي إلى مرض كلوي مزمن ومرض كلوي في المرحلة النهائية مما يقود في النهاية إلى الوفاة. تكمن المشكلة الرئيسية في التهاب الكلية الذئبي في أنه بحلول الوقت الذي تتضح فيه المشكلة سريرياً تكون الكلية قد أصيبت بالفعل، وبالتالي يعالج المرضى بمضادات الالتهاب الستيروئيدية يتبعها فوراً عامل مثبط للمناعة. عادة ما تمتد مرحلة التحريض (induction phase) من العلاج من ثلاثة إلى ستة أشهر، تليها مرحلة الصيانة (maintenance phase) التي تستمر لمدة ثلاث سنوات.[63] يهدف علاج التهاب الكلية الذئبي إلى إنقاص البيلة البروتينية ومنع حدوث الهجمات الكلوية والحد من القصور الكلوي وإنقاص العجز والوفيات. يعالج التهاب الكلية الذئبي بناء على تصنيف نسيجي اعتماداً على تحديث توصيات EULAR لعلاج الذئبة الكلوية. يهدف العلاج إلى إنقاص البيلة البروتينية بمقدار 25% خلال ثلاثة أشهر وعلى الأقل 50% خلال ستة أشهر مع بروتين بول 24 ساعة أقل من 0.7-0.5 غرام.[64]

الفصل الثالث: اعتلال الشبكية والذئبة الحمامية الجهازية

اعتلال الشبكية الذئبي (lupus retinopathy) (LR) هو عرض عيني لمرض الذئبة الحمامية الجهازية ويمكن أن يكون مهدداً للرؤية. يُعتقد أن الفيزيولوجيا المرضية لاعتلال الشبكية الذئبي يرتبط في المقام الأول بترسب المعقدات المناعية في الأوعية الدموية الدقيقة في شبكية العين، مما يؤدي إلى انسداد الأوعية الدموية والاحتشاءات الدقيقة والتهاب الأوعية الدموية في شبكية العين.[66]

أول من أبلغ عن LR كان Bergmeister وزملاؤه عام 1929، حيث شمل LR بقع القطن والصوف واحتقان القرص البصري، وقبل عصر الستيروئيدات القشرية تم الإبلاغ عن أن ما يصل إلى 50٪ من المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمراء لديهم مظاهر في شبكية العين.[71]

في الوقت الحالي، بسبب استخدام الستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة والأدوية البيولوجية، انخفض معدل الإصابة بالـ LR بشكل كبير. تشير الأدبيات إلى انتشار متنوع لـ LR، يتراوح من 3٪ إلى 29٪، يمكن تبرير فجوة الانتشار هذه بعدة عوامل مثل تعريف LR المستخدم في دراسات مختلفة، وتصميم الدراسة، وعينة المرضى، والاختلافات الجغرافية.[66]

لدى اعتلال الشبكية الذئبي مجموعة واسعة من التظاهرات تتراوح من الحالات الغير عرضية إلى فقدان البصر الشديد[66]، تعد أعراض LR السريرية الأكثر خطورة نادرة وتحدث في أقل من 1٪ من المرضى.[72]

بشكل عام يكون اعتلال الشبكية الذئبي ثنائي الجانب، على الرغم من أنه قد يكون أحادي الجانب أو غير متناظر.[67]

التظاهرات السريرية لاعتلال الشبكية الذئبي:

لاعتلال الشبكية الذئبي تظاهرات سريرية متنوعة: حيث يمكن ملاحظته على أنه اعتلال الأوعية الدقيقة الذئبي، أو انسداد الأوعية الدموية، أو التهاب الأوعية الدموية، أو اعتلال الشبكية الناتج عن ارتفاع ضغط الدم المرتبط بالتهاب الكلية الذئبي، أو اعتلال الشبكية الشبيه لبورتشر Purtscher-like (PL) retinopathy، أو اعتلال الشبكية المناعي الذاتي.[66]

يعد اعتلال الأوعية الدقيقة الذئبي التظاهرة الأشيع، حيث قد يتظاهر على شكل بقع القطن والصوف، أو أمهات دم مجهرية، أو نتحات قاسية، أو نزوف داخل الشبكية أو وذمة شبكية بالإضافة إلى وذمة حليمة العصب البصري. عادة تكون حدة البصر جيدة مالم يكن هناك إصابة ضمن البقعة، وبشكل عام إنذاره على الرؤية جيد.[66][70]

بقع القطن والصوف هي التظاهر السريري للاحتشاءات المجهرية لطبقة الألياف العصبية الشبكية، وهي ناجمة عن انقطاع التدفق المحوري في ألياف العقدة الشبكية، ويعتقد أن هذا يحدث بسبب التهاب أوعية الشبكية الإقفاري الذي

يؤثر في المقام الأول على شرينات الشبكية. على الرغم من أن بعض الأمراض الجهازية الأخرى قد تسبب بقع القطن والصوف مثل ارتفاع الضغط الشرياني الجهازي والداء السكري، إلا ان الشرينات الشبكية في هذه الحالات تضعف وتصبح مسدودة في كثير من الأحيان مما يؤدي إلى نقص تروية أكثر خطورة من مرض الذئبة الحمراء.[66]

تم وصف اعتلال الشبكية لبورتشر في البداية على أنه اعتلال الشبكية الإقفاري المرتبط بالرض، يمكن لبعض الأمراض الأخرى بما فيها الذئبة الحمامية الجهازية أن تتظاهر بمظاهر مماثلة وبالتالي يطلق عليها اسم اعتلال الشبكية المشابه لبورتشر Purtscher–like (PL) retinopath، ويعتقد أن الفيزيولوجيا المرضية ترجع إلى انسداد الأوعية الدموية الدقيقة في شبكية العين، مما يؤدي إلى نقص التروية الشديد. يُظهر تنظير قعر العين مناطق احتشاء في الطبقة الداخلية من شبكية العين و"البقع"، وهي مناطق بيضاء متعددة الأضلاع محددة جيدًا تختلف عن بقع القطن، لأن الأخيرة أكثر سطحية وذات مظهر ريشي وحواف غير واضحة. قد يحدث نزوف ووذمة حليمة العصب البصري. يرتبط اعتلال الشبكية PL بشكل عام بإنذار سيء على الرؤية، حتى مع العلاج المبكر، وقد يكون العرض الأولي أو علامة على إعادة فعالية مرض الذئبة الحمراء.[66]

يحدث انسداد الأوعية الدموية في شبكية العين عندما تكون هناك تغيرات في تدفق الدم في شرايين أو أوردة الشبكية. وهي تظهر على شكل انسداد الوريد الشبكي المركزي، أو انسداد الشريان الشبكي المركزي، أو فروعهما. يمكن أن يحدث انسداد وريدي وشرياني في وقت واحد في إحدى العينين أو كلتيهما. وجد أن انسداد الشرايين أكثر شيوعًا من انسداد الأوردة الشبكية.[66]

وقد لوحظ وجود ارتباط بين وجود الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (aPL) واعتلال الشبكية الذئبي (LR)، مما يعني أنه من المهم إجراء فحص العيون في المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمراء (SLE) وaPL، وكذلك من الضروري التحري عن وجود الأجسام المضادة للفوسفولبيد لدى مرضى اعتلال الشبكية الذئبي[69]. يمكن أن يشبه LR التهاب الشبكية الصباغي لأن الداء الانسدادي الوعائي السابق يؤدي إلى تبقع الشبكية و تشكل كتل كبيرة من الصباغ.[68]

يعد التهاب أوعية الشبكية غير شائع، ويتظاهر بشكل حاد، وقد يكون موضع أو منتشر، ويترافق مع إنذار سيء على الرؤية، حيث يتميز بانسداد شرياني منتشر مع عدم تروي شعري واسع النطاق، مما يؤدي إلى حدوث توعي شبكي حديث.[66]

يرتبط اعتلال الشبكية بفرط ضغط الدم (Hypertensive retinopathy) بشكل عام بالتهاب الكلية الذئبي، الذي يسبب ارتفاع ضغط دم ثانوي، حيث قد يحدث تضيق في الشرينات، وتصالب شرياني وريدي مرضي، وبقع القطن والصوف، ونزوف، ووذمة حليمة عصب بصري، واحتشاءات مشيمية (بقع الشنيغ) (Elschnig’s spots).[66]

هناك تقارير قليلة عن اعتلال الشبكية المناعي الذاتي، ويُعتقد أن الأجسام المضادة الذاتية التي تؤثر على المستقبلات الضوئية يمكن أن تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج لخلايا الشبكية وبالتالي تسبب خللًا في الرؤية.[66]

ترتبط اختلاطات اعتلال الشبكية الذئبي بنقص تروية الشبكية و تشكل توعٍّ حديث، والنزوف، وعتامات الجسم الزجاجي، وانفصال الشبكية الشدّي. كما تذكر التقارير الأخرى انفصال الشبكية المصلي المرتبط باعتلال المشيمية الذئبي وتعرج الأوعية الدموية.[66]

تلعب تغيرات الأوعية الدموية الدقيقة دوراً هاماً للغاية في معدلات المراضة والوفيات لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، حيث قد تعكس إصابة الجزء الخلفي من العين إصابة الأوعية الدموية في الأعضاء الأخرى.[70]

قد تسبق إصابة أوعية الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية ظهور أعراض إصابة الأعضاء الأخرى، وقد تكون مرتبطة بمرحلة فعالية المرض، حيث أن ثمانية وثمانون في المئة من المرضى الذين يعانون من LR لديهم مرض جهازي نشط، مما يشير إلى أن حدوث تغيرات قعر العين، وخاصة اعتلال الشبكية، هو مؤشر محتمل لنشاط المرض.[73] كما وجدت دراسة شيث وزملاؤه أن مرضى الذئبة الحمامية الجهازية الذين لديهم اعتلال شبكية ذئبي لديهم معدلات أعلى من الاضطرابات الكلوية والعصبية النفسية من أولئك الذين ليس لديهم إصابة في الشبكية.[74]

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

١. الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
٢. الفصل الثاني: نتائج البحث
٣. الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة
٤. الفصل الرابع: الخلاصة، المحدّدات، التوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

١-١-هدف البحث:

دراسة انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية سريرياً وبالتالي الحاجة لإجراء تنظير قعر عين روتينياً للمرضى للتحري عن وجود اعتلال شبكية وعلاقته مع شدة فعالية المرض ومدته، وذلك لدى عينة من المرضى السوريين.

٢-١-خلفيّة البحث وأهميته:

الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) هي من أمراض النسيج الضام التي تصيب أعضاء متعددة، يمكن أن تتأثر البنى العينية والمسارات البصرية في الذئبة الحمامية بسبب إصابة العين المرتبطة بالمرض أو سمية الأدوية، يمكن أن تصاب كل أجزاء العين بما في ذلك الأجزاء الخارجية والأمامية التي تسبب مرض جفاف العين، والأجزاء الخلفية (الشبكية) والعصبية البصرية.[79]

يعد اعتلال الشبكية الذئبي ثاني أكثر التظاهرات العينية شيوعًا في الذئبة الحمامية الجهازية (SLE)، ويرتبط بتدهور بصري كبير وعامل إنذار سلبي معروف للبقاء على قيد الحياة. تتراوح المظاهر العينية في مرض الذئبة الحمراء، المتعلقة بالشبكية، من إصابة الأوعية الدموية بدون أعراض إلى انسداد الأوعية الدموية المهدد للرؤية.[70]

نظراً لأهمية اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وكونه قد يكون غير عرضي في المراحل الباكرة وعلاجه أكثر فعالية في البدء، سيتم إجراء هذا البحث لدراسة انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في سوريا وربطه مع فعالية المرض ومدته.

٣-١-منهج البحث وأدواته:

٣-١-١-مكان الدراسة وزمنها:

المكان: مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.

الزمان: في المدة ما بين شهري تشرين الثاني 2022 وتشرين الثاني 2023.

٣-١-٢-تصميم البحث:

دراسة مقطعية مستعرضة (cross sectional study)

٣-١-٣-معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدراسة المرضى من كلا الجنسين الذين تم تشخيصهم بمرض الذئبة الحمامية الجهازية بناءً على معايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR)/الكليَّةِ الأمريكيَّةِ لأمراضِ الروماتيزم (ACR) لعام 2019 من مراجعي مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، وأعمارهم 18≤ سنة، وبعد اخذ موافقتهم المستنيرة على المشاركة بالدراسة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

استبعد المرضى الذين يعانون من أي مما يلي:

- ارتفاع توتر شرياني جهازي
- داء سكري
- فرط الخثار
- المرضى المعالجين بمضادات التخثر

٣-١-٤-حجم عينة الدراسة:

تم حساب حجم العينة باستخدام موقع http://www.raosoft.com، وذلك عند مستوى فاصلة ثقة 95% ونسبة خطأ 5%، وكان 50 مريض.

٣-١-٥-طريقة الدراسة:

أجريت الدراسة على كل من المرضى المقبولين في شعبة أمراض الجهاز الحركي والمرضى المراجعين لعيادة أمراض الجهاز الحركي في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق في أثناء مدة الدراسة المذكورة، كان جميع المرضى في هذه الدراسة على دراية تامة بالدراسة، وقد تم أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقّي المعلومات الكافية.

◎ **تشخيصُ SLE:**

استند تشخيص الذئبة الحماميَّة الجهازيَّة على معايير الرَّابطة الأوروبيَّة لمكافحة الروماتيزم (EULAR)/الكليَّة الأمريكيَّة للروماتيزم (ACR) لعام 2019 الموضَّحةِ في الجدولين 3 و4 من القسمِ النَّظري للبحث.[10]

◎ **تشخيص اعتلال الشبكية:**

تم إجراء فحص قعر العين لجميع المرضى الداخلين في الدراسة في عيادة الشبكية ضمن قسم العينية في مشفى المواساة الجامعي من قبل أخصائي عينية خبير، وتم اعتبار المرضى لديهم اعتلال شبكية في حال وجود أي مما يلي: [2]

- ضمور عصب البصري
- وذمة حليمة عصب بصري
- بقع القطن والصوف
- نزوف داخل الشبكية
- وهن أوعية الشبكية
- نتحات لينة
- نتحات قاسية

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين (أ) المرضى بدون اعتلال شبكية، (ب) المرضى مع اعتلال شبكية.

◎ **قياس فعاليَّةِ SLE:**

قِيسَت درجة مشعر فعاليَّة الذئبة الحماميَّة الجهازيَّة (SLEDAI) [27](الموضَّحِ في الجدول 5 من القسم النّظري للبحث). وقسّمت كل مجموعة حسب قيمة مشعر SLEDAI إلى ثلاثة أذرع:

١- هجوع أو فعالية خفيفة (SLEDAI $\leq$ 5)

٢- فعالية متوسطة ($5<SLEDAI \leq 10$)

٣- فعالية شديدة ($SLEDAI > 10$)

◎ **التحاليل المخبرية:**

تم إجراء التحاليل المخبرية التالية لجميع المرضى: تعداد دم كامل(CBC) (Complete Blood Count)، ومعدَّل تثفّل كريَّات الدَّم الحمراء (erythrocyte sedimentation rate) (ESR)، والبروتين الارتكاسي C-reactive protein (CRP)، وكرياتينين المصل، وفحص بول وراسب، وعيار البروتين في بول 24 ساعة، وأضداد الكارديوليبين anticardiolipin antibody (aCL)، وأضداد النوى anti-nuclear antibody (ANA)، anti-dsDNA antibody، ومعايرة المتممة في المصل C3 و C4.

٣-١-٦-الميزانيّة:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافيّة.

٣-١-٧-المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيّات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الزّملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنّى مبادئ أخلاقيّات البحثِ العلميّ عامّةً قيمتي العمل الإيجابيّ وتجنُّب الضّرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتبارات الأخلاقيَّة في أثناء عمليَّة البحث. وفي بحثنا هذا، سيتمّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقيَّة من المصداقيَّة، والثّقة، والالتزام بِسريَّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلّات المرضى والحصول على النتائج دون إلحاق الأذى بهم.

٣-١-٨-تحليل البيانات:

أُجري التَّحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائيَّة للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) (النسخة 25) وكذلك برنامج Excel 2010. اعتبرت القيمة التَّنبؤيَّة الأقل من 0.05 ($P\ value < 0.05$) مهمَّةً إحصائيَّاً.

- **الإحصاء الوصفي (Description Statistical)**: للمتغيّرات الفئويَّة، اعتمد على التّكرار، والنِّسب المئويّة، والأشكال البيانيّة. للمتغيرات المتواصلة، استخدمت مقاييس النّزعة المركزيّة (المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري، والمجال).

- **الإحصاءُ الاستدلالي (Inferential Statistical)**: بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائيَة بين الخصائص القاعدية استخدمت الأساليب الإحصائيَة التالية:

١- اختبار ت – ستودنت (t–test): لاختبار الفروق القاعديّة في المتغيّرات المرضيّة بين المجموعات (مقارنة بين متوسّطين حسابيّين).

٢- اختبار كاي مربع (X^2–test): لاختبار الفروق القاعديّة في المتغيّرات الفئوية بين المجموعات.

٣- علاقةُ ارتباطِ بيرسون (r) للعلاقةِ الخطيَّةِ بينَ كلٍّ من وجود اعتلال الشبكية وفعالية المرض ومدته وموجودات مشعر SLEDAI.

٣–١–٩–الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

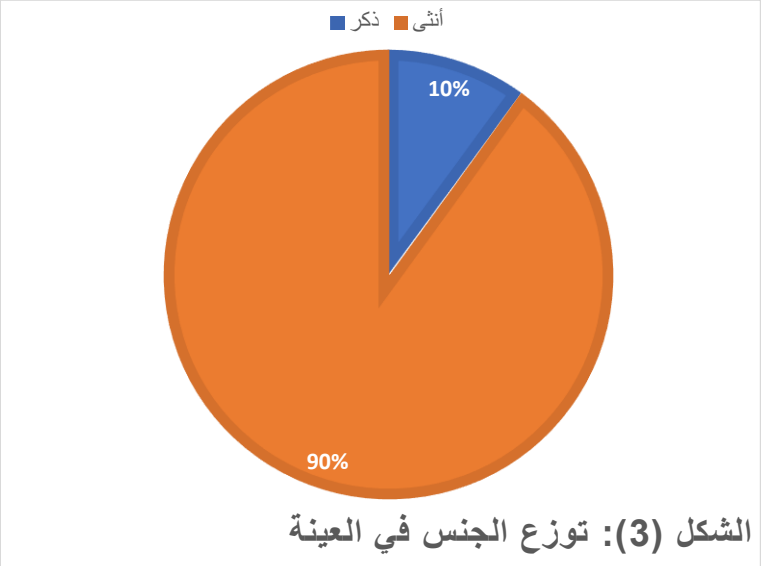
الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

١-٢-البيانات الديموغرافية لكامل العينة:

١-٢-١-الجنس:

بلغ عدد الإناث في مجمل عينة البحث 45 بنسبة 90%.

شكل (3)



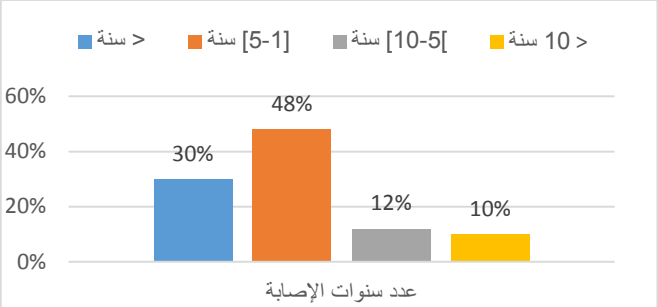
الشكل (3): توزع الجنس في العينة

١-٢-٢-العمر:

بلغ متوسط عمر جميع المرضى في البحث (50 مريض) 30.70 ± 10.12 سنة، وبمجال تراوح بين 18 و56 سنة.

١-٢-٣-عدد سنوات الإصابة بالمرض:

بلغ متوسط عدد سنوات الإصابة بالمرض 4.63±3.48 سنة، وتراوح بين 0 سنة (عند التشخيص) و19 سنة. بلغ عدد المرضى الذين تم تشخيصهم لأول مرة عند عرضهم علينا 15 (30%) مريضاً، وعدد المرضى الذين تتراوح مدة مرضهم من 1 إلى 5 سنوات 24 (48%) مريضاً، وعدد المرضى الذين عدد سنوات الإصابة لديهم من 6 إلى 10 سنوات كان 6 (12%) مريضا، وكان عدد المرضى الذين عدد سنوات الإصابة لديهم أكثر من 10 سنوات 5 (10%) مريضاً. يوضح الشكل (4) عدد سنوات الإصابة لدى كامل العينة

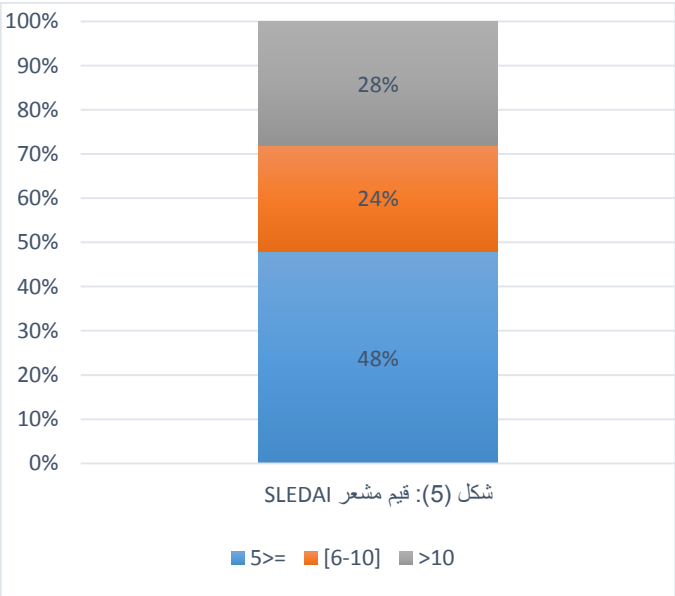


شكل (4): عدد سنوات الإصابة

١-٢-٤-فعالية المرض حسب قيم مشعر SLEDAI:

كان متوسط قيم SLEDAI 8.06±8.07، وتراوح من 0 إلى 28. وكان عدد المرضى الذين في حالة هجوع للمرض مع قيم SLEDAI≤5 24 (48%) مريضاً. وكان عدد المرضى الذين يعانون من نشاط مرض متوسط مع قيم SLEDAI 6–10 12 (24%) مريضاً من إجمالي العينة. وكان عدد المرضى الذين يعانون من نشاط مرض شديد SLEDAI>10 14 (28%) مريضاً من إجمالي العينة. شكل (5)

الشكل (5): قيم مشعر SLEDAI



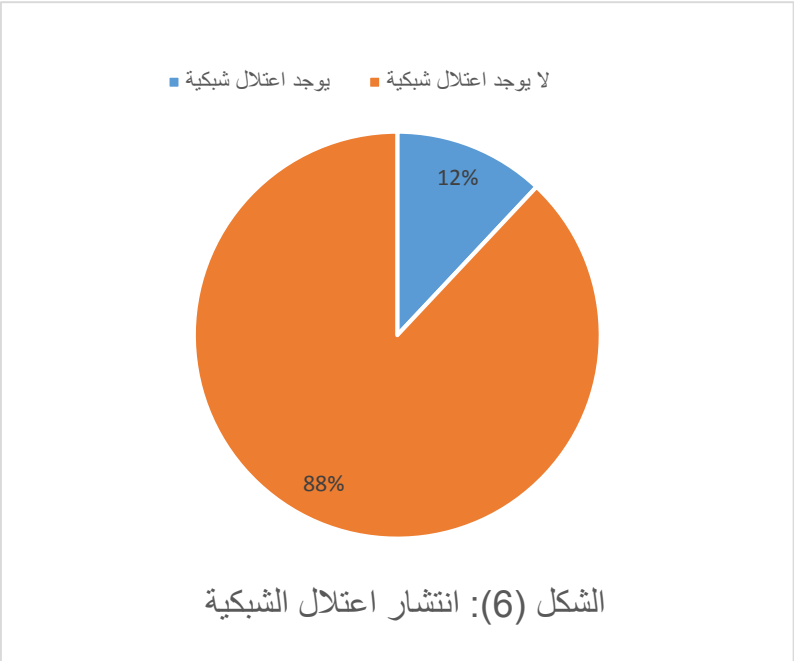
٢-٢-حدوث ومظاهر اعتلال الشبكية:

بلغ عدد المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية 6 (12%) مريضة أنثى (الشكل 6)، حيث كان 2 من المرضى يعانون من نزيف في الشبكية يمثل 4% من العينة، 2 من المرضى يعانون من وذمة حليمة العصب البصري ويمثلون 4% من العينة، وكان لدى 2 من المرضى نتحات ناعمة، وهو ما يمثل 4% من العينة (الجدول 6).

الجدول (6): خصائص اعتلال الشبكية

خصائص اعتلال الشبكية	لا يوجد	٤٤	٨٨%
	نزوف شبكية	٢	٤%
	نتحات ناعمة	٢	٤%
	وذمة خليمة عصب بصري	٢	٤%
	المجموع	٥٠	١٠٠%

الشكل (٦): انتشار اعتلال الشبكية



الشكل (6): انتشار اعتلال الشبكية

٣-٢-المظاهر السريرية والموجودات المخبرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في كلا المجموعتين:

لم يكن هناك مرضى في العينة يعانون من الذهان، أو متلازمة الدماغ العضوية، أو الحوادث الدماغية الوعائية، أو اضطراب الأعصاب القحفية، أو الصداع الذئبي، أو الفشل الكلوي. تظهر المظاهر السريرية لمرض الذئبة الحمامية الجهازية التي تمت مواجهتها في كلا المجموعتين في الجدول (7).

الجدول (7): المظاهر السريرية والموجودات المخبرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في كلا المجموعتين.

الخصائص السريرية للذئبة	مجموعة SLE مع اعتلال الشبكية (6)	مجموعة SLE دون اعتلال شبكية(44)	P-value
ضعف عضلي	1	1	0.091
اختلاجات	0	1	0.709
التهاب أوعية	0	2	0.594
التهاب مفاصل	0	6	0.335
طفح فراشة	2	12	0.272
حاصة	1	6	0.146
قلاعات فموية	2	8	0.050
حرارة	3	4	0.146
التهاب تامور	1	1	0.594
انصباب جنب	2	1	0.241
انخفاض مستوى المتممة	4	15	0.021
إيجابية أضداد Anti-ds DNA	3	13	0.971
نقص بيض	1	5	0.708

نقص صفيحات	1	7	**0.217**
فقر دم احلالي مناعي ذاتي	4	6	**0.050**
موجودات فحص البول			
بيلة دموية	2	9	**0.166**
بيلة قيحية	3	7	**0.384**
بيلة بروتينية >500mg/24h	4	12	**0.314**
أسطوانات	0	4	**0.441**

٤-٢-قيم SLEDAI في كلا المجموعتين مع وبدون اعتلال شبكية:

غالبية المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية 66.66% تم تصنيف SLEDAI لديهم على أنه شديد، وفي الوقت نفسه 52.27% من المرضى الذين لا يعانون من اعتلال الشبكية لديهم SLEDAI خفيف. يظهر الجدول رقم (8) قيمة SLEDAI في كلا المجموعتين مع أو بدون اعتلال الشبكية.

الجدول (8): متوسط قيم SLEDAI في كلا المجموعتين مع وبدون اعتلال الشبكية

SLEDAI	SLE مع اعتلال شبكية (6 مريض)	SLE دون اعتلال شبكية (44 مريض)
خفيف	1 (%16.66)	23 (%52.27)
متوسط	1 (%16.66)	11 (%25)
شديد	4 (%66.66)	10 (%22.72)

٥-٢-الارتباط مع الأجسام المضادة للكارديوليبين (anticardiolipin antibodies):

تم العثور على الأجسام المضادة المضادة للكارديوليبين IgG (IgG aCL) في 3 من 6 (50%) من المرضى المصابين باعتلال الشبكية، وفي 9 من 44 (20.25%) فقط من المرضى الذين لا يعانون من اعتلال الشبكية. وتعرضت امرأتان من المرضى الثلاثة لعمليات إجهاض متكررة.

٦-٢-تحليل البيانات:

٦-٢-١-العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية والعمر:

بلغ متوسط عمر مرضى SLE مع اعتلال شبكية 26±11.36سنة بمجال تراوح بين 18 و47 سنة، ومتوسط عمر مرضى SLE دون اعتلال شبكية 31.34±9.91 سنة بمجال تراوح بين 18 و56 سنة.

لم نجد فرق مهم إحصائياً في متوسط العمر بين مرضى SLE مع اعتلال شبكية ومرضى SLE دون اعتلال شبكية P=0.235. الجدول (9)

المتغيّر	كامل العينة (50 مريض)	SLE دون اعتلال شبكية (44 مريض)	SLE مع اعتلال شبكية (6 مريض)	P-value
العمر (سنة) (متوسط ±انحراف معياري)	30.70 ± 10.12	31.34±9.91	26±11.36	0.235

الجدول (9): العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية والعمر

٦-٢-٢-العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية والجنس:

شكّلت الإناث نسبة 100% من المرضى الذين كان لديهم اعتلال شبكية، ونسبة 88.63% من المرضى الذين ليس لديهم اعتلال شبكية.

لم نجد فرق مهم إحصائياً في توزع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث P=0.384. جدول (10)

الجدول (10): العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية والجنس

الجنس	كامل العينة (50 مريض)	SLE دون اعتلال شبكية (44 مريض)	SLE مع اعتلال شبكية (6 مريض)	P-value
الذكور	5 (%10)	5 (%88.63)	0 (%0)	0.384
الإناث	45 (%90)	39 (%11.35)	6 (%100)	

٦-٢-٣-العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية ومدة المرض:

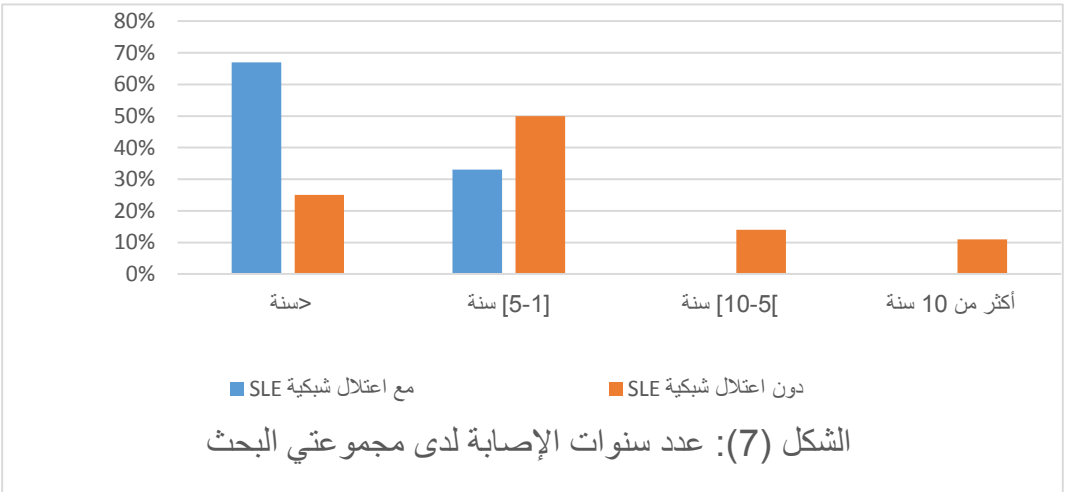
بلغ متوسط عدد سنوات الإصابة بالمرض لدى مرضى SLE مع اعتلال شبكية 0.83±0.5 سنة وتراوح بين 0 سنة (عند التشخيص) و2 سنة. وبلغ متوسط عدد سنوات الإصابة بالمرض لدى مرضى SLE بدون اعتلال شبكية 4.97±3.88 سنة وتراوح بين 0 سنة و19 سنة. يوضح الشكل (7) عدد سنوات الإصابة في كل من مجموعتي البحث.

لم نجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين وجود اعتلال الشبكية ومدة المرض (P = 0.094) (الجدول 11).

الجدول (11): العلاقة بين وجود اعتلال الشبكية ومدة المرض.

المتغيّر	كامل العينة (50 مريض)	SLE دون اعتلال شبكية (44 مريض)	SLE مع اعتلال شبكية (6 مريض)	P-value
عدد سنوات الإصابة (سنة) (متوسط ±انحراف معياري)	4.63±3.48	4.97±3.88	0.83±0.5	0.094

الشكل (٧): عدد سنوات الإصابة لدى مجموعتي البحث



الشكل (7): عدد سنوات الإصابة لدى مجموعتي البحث

٦-٢-٤-العلاقة الخطية بين وجود اعتلال الشبكية وقيمة SLEDAI:

تم استخدام اختبار بيرسون (ارتباط نقطي تسلسلي)، وأظهر وجود ارتباط قوي بين وجود اعتلال الشبكية وشدة فعالية المرض (P = 0.006).

٦-٢-٥-العلاقة الخطية بين وجود اعتلال الشبكية وموجودات SLEDAI:

تم استخدام اختبار بيرسون الذي أظهر وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين وجود اعتلال الشبكية وانخفاض مستوى المتممة في المصل (P = 0.021)، في حين لم نجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين وجود اعتلال الشبكية ووجود كل من البيلة الدموية، والبيلة القيحية، والبيلة البروتينية، والأسطوانات، والتهاب المفاصل، والألم العضلي، وتقرحات الفم، والطفح الجلدي، والحاصة، والحمى، ونقص الكريات البيض، ونقص الصفيحات، وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، والتهاب الجنب، والتهاب التامور، والتهاب الأوعية الدموية، والاختلاجات، وإيجابية anti-ds-DNA antibodies.

على الرغم من أن فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي غير مدرج في SLEDAI، إلا أنه تم تضمينه في دراستنا لأن الدراسات السابقة تشير إلى وجود علاقة بينه وبين اعتلال الشبكية ولأن 88٪ من مرضى اعتلال الشبكية في عينتنا كانوا يعانون من فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي. وكانت قيمة P = 0.052. جدول (12)

الجدول (12): العلاقة الخطية بين وجود اعتلال الشبكية وموجودات SLEDAI

موجودات SLEDAI	P-value	موجودات SLEDAI	P-value
فقر دم انحلالي مناعي	0.052	التهاب أوعية	0.603
بيلة دموية	0.172	التهاب مفاصل	0.345
بيلة قيحية	0.394	طفح فراشة	0.577
بيلة بروتينية	0.324	حاصة	0.152
أسطوانات	0.452	قلاعات فموية	0.052
اعتلال عضلي	0.095	التهاب تامور	0.603
اختلاجات	0.716	التهاب جنب	0.250
انخفاض مستوى المتممة	0.021	إيجابية أضداد Anti-ds DNA	0.971
حرارة	0.152	نقص بيض	0.715
نقص صفيحات	0.225		

٦-٢-٦-العلاقة بين اعتلال الشبكية وأضداد الكارديوليبين (aCL):

وجدت إيجابية أضداد الكارديوليبين من نمط IgG لدى 3 من 6 من المرضى المصابين باعتلال الشبكية بنسبة (50%)، ووجدت IgG aCL في 9 من 44 (20.25%) فقط من المرضى الذين لا يعانون من اعتلال

الشبكية، حيث كان هناك اختلاف واضح بين انتشار إيجابية أضداد الكارديوليبين (aCL) بين المجموعتين وكانت قيمة ($p<0.05$).

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية:

يعد اعتلال الشبكية أحد المظاهر المهمة لمرض الذئبة الحمراء، والذي يتطور بنسبة حدوث تتراوح بين 7– 26%. [2] [75] إن لدى 15.8 إلى 50% من مرضى الذئبة الحمراء الذين تم تشخيصهم حديثًا لديهم دليل على اعتلال الشبكية. [2] وجد اعتلال الشبكية في دراستنا لدى 12% من المرضى المشخص لديهم SLE، كان 67% منهم عند التشخيص و100% خلال أول سنتين مما يشير إلى أن اعتلال الشبكية أذية باكرة في سياق الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية.

يعكس اعتلال الشبكية أذية الأوعية الدموية، مثل التهاب الأوعية والانصمام الخثاري، ويعتقد أن النزوف الشبكية المشاهدة لدى مريضين في دراستنا ناجمة عن التهاب الأوعية أو الانصمام الخثاري. يكشف التشريح المرضي للنتحات الناعمة أو بقع القطن والصوف عن سماكة قرصية في طبقة الألياف العصبية الشبكية. [75] [76]

قد يتسبب التهاب الأوعية الدموية أو الانصمام الدقيق في شرايين الشبكية في تدمير جدران الأوعية الدموية أو الألياف العصبية، أو كليهما، والذي يتجلى في ظهور بقع القطن والصوف والنتحات الناعمة. [75] [77] وجدنا في دراستنا مريضين لديهم نتحات ناعمة.

إن الجمع بين وجود وذمة حليمة العصب البصري واعتلال الشبكية المناعي الذاتي الناجم عن الذئبة الحمامية الجهازية أمر غير شائع. يمكن أن تحدث وذمة حليمة العصب البصري نتيجة أذية الزغابات العنكبوتية المحدثة بسياق فرط الخثار أو الآلية المتواسطة بالأضداد لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية. [2] [78] وجدنا في دراستنا مريضين لديهم وذمة حليمة عصب بصري.

تم الإبلاغ عن التهاب الأوعية الدموية المتواسط بالمناعة في اعتلال الشبكية الذئبي من خلال النتائج النسيجية. [75] [2] كان لدى المرضى الستة في عينتنا المصابين باعتلال الشبكية الذئبي موجودات جهازية مرتبطة بأذية الأوعية الدموية. كما وجدنا أن اعتلال الشبكية لدى مرضانا المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية ارتبط بانخفاض مستوى المتممة في المصل ووجود أضداد الكاردوليبين، والتي ترتبط بدورها بأذية الأوعية الدموية [75].

قد يتطور اعتلال الشبكية في مرض الذئبة الحمامية الجهازية الشديد، وهو ما تدعمه حقيقة أن المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمامية الجهازية المصابين باعتلال الشبكية حصلوا على درجة SLEDAI أعلى من أولئك الذين لا يعانون منه. [75] [2] [67] [79]

من المعروف جيداً أن اعتلال الشبكية يرتبط بمرض فعال شديد وسوء إنذار. [3] [80] لقد وجدنا أن مرضانا الذين يعانون من اعتلال الشبكية لديهم مستوى SLEDAI أعلى بكثير. لم ندرس العلاقة بين اعتلال الشبكية والإنذار، وذلك بسبب تصميم دراستنا.

أظهرت نتائج دراستنا أن 20.25% من المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمامية الجهازية لديهم IgG ACL إيجابي، وهو مشابه لما وجدته الدراسات الأخرى. [75] [83]

من المعتقد أن تغيرات قعر العين الناجمة عن اعتلال الشبكية الذئبي في دراستنا، مثل نزيف الشبكية وبقع القطن والصوف، قد تكون ناجمة عن APL. يشير هذا إلى أنه يجب إضافة APL إلى قائمة عوامل الخطر لاعتلال الشبكية الذئبي. [75]

في دراسة Hamidreza Bashiri وزملاؤه التي أجريت في إيران ونشرت عام 2021، وهي دراسة مقطعية مستعرضة شملت 114 مريض مشخص لديه حديثاً ذئبة حمامية جهازية، كانت نسبة انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة المشخصين حديثاً هي 15.8%، كانت أكثر الموجودات في اعتلال الشبكية تواتراً: بقع القطن والصوف والنزوف الشبكية وبقع روث، وجميعها تعكس وجود أذية وعائية. كان لدى المرضى الذين لديهم اعتلال شبكية مستويات خضاب الدم أقل ونسبة أعلى لحدوث فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، ومستويات أقل من تراكيز C3 C4 ووجود أسطوانات بفحص البول والراسب ومستويات أعلى من ANA و Anti–dsDNA. كان هناك علاقة قوية مع فعالية المرض حسب مشعر SLEDAI، ولم يكن هناك علاقة مع إيجابية أضداد الكارديوليبين. [2]

وفي دراسة GauravSeth وزملاؤه التي أجريت في الهند ونشرت عام 2018، وهي دراسة مقطعية مستعرضة أيضاً شملت على عدد أكبر من المرضى حيث كان عددهم 437 مريضاً مشخص لهم ذئبة حمامية جهازية، كانت نسبة انتشار اعتلال الشبكية 10.3%، وكانت أكثر الموجودات في اعتلال الشبكية تواتراً النتحات الناعمة تليها النتحات القاسية والتهاب الأوعية، وبينت أن اعتلال الشبكية بسياق الذئبة هو مؤشر على فعالية المرض حيث قيم مشعر SLEDAI كانت أعلى بشكل واضح لدى المرضى الذين لديهم اعتلال شبكية، بالإضافة إلى ذلك كانت نسبة المرضى الذين لديهم انحلال دم مناعي ذاتي والتهاب مصليات والتهاب كلية ذأبي واختلاجات أعلى لدى مرضى اعتلال الشبكية، كما كانت نسبة الواسمات المناعية متضمنة الأضداد ضد U1RNP Sm, SS–A, Ro–52 و Ribosomal P أعلى لدى مرضى اعتلال الشبكية. [5]

أجرى كذلك Prabhat Vinay Nangia في الهند دراسة نشرت عام 2017، وكانت دراسة رجعية شملت 20 مريضاً مشخص لديهم ذئبة حمامية جهازية، تبين وجود اعتلال شبكية لدى 9 منهم بنسبة 77% من العينة، والذي كان على شكل: نتحات قاسية، بقع القطن والصوف، بقع روث، نزوف الشبكية والزجاجي وتحت الزجاجي، وذمة اللطخة، توعّي حديث، انفصال الشبكية، انسداد الشريان والوريد الشبكي. وكانت أشيع التظاهرات

الجهازية التهاب المفاصل ونقص عناصر الدم تلاها التهاب الكبب والكلية والطفوح الجلدية. كان هناك إيجابية أضداد الكاريدوليبين لدى مريض واحد، وقيمة حدية لها لدى مريضين، وإيجابية أضداد التخثر الذئبية Lupus anticoagulan لدى مريض واحد.[6]

وهناك دراسة أجراها Ranju Kharel Sitaula وزملاؤه في نبال، نشرت عام 2016، وهي دراسة مستقبلية أجريت على 91 مريض، كانت نسبة انتشار اعتلال الشبكية 12.1%، وشملت موجودات قعر العين: بقع القطن والصوف، ونتحات قاسية، والتهاب أوعية الشبكية، وانسداد شرياني. وكانت نسبة انتشار اضطراب وظيفة الكلية 100% لدى المرضى الذين لديهم اعتلال الشبكية مقارنة مع 59.3% من المرضى الذين ليس لديهم اعتلال شبكية مما قد يشير إلى ارتباط مباشر بين اعتلال الشبكية والداء الكلوي أو أن اعتلال الشبكية يحصل لدى المرضى الذين لديهم فعالية شديدة للمرض وبالتالي إصابة كلوية أو عصبية. وكانت إيجابية أضداد الفوسفوليبيد أعلى لدى مرضى اعتلال الشبكية 18.1% بالمقارنة مع 4.4% من المرضى دون اعتلال شبكية.[1]

الجدول (13): مقارنة بين نتائج الدراسة الحالية ونتائج بعض من الدراسات العالمية.

المتغيرات	الدراسة الحالية	دراسة Hamidreza Bashi (2)	دراسة GauravSeth (5)	دراسة Prabhat Vinay Nangia (6)	دراسة Ranju Kharel Sitaula (1)
زمن الدراسة	2023	2021	2018	2017	2016
مكان الدراسة	سوريا	إيران	الهند	الهند	نبال
طريقة الدراسة	مقطعية مستعرضة	مقطعية مستعرضة	مقطعية مستعرضة	رجعية	مستقبلية
حجم العينة	50 مريض	114 مريض	437 مريض	20 مريض	91 مريض
نسبة انتشار اعتلال الشبكية	%12	%15.8	%10.3	%77	%12.1
موجودات	نزوف شبكية،	بقع القطن والصوف،	نتحات ناعمة،	نتحات قاسية،	بقع القطن

قعر العين	نتحات ناعمة، وذمة حليمة العصب البصري	نزوف شبكية، بقع روث	نتحات قاسية	لن والصوف، بقع نزوف الشبكية والزجاجي وتحت الزجاجي، وذمة اللطخة، توعّي حديث، انفصال الشبكية، انسداد الشريان والوريد الشبكي	والصوف، نتحات قاسية، التهاب أوعية الشبكية، انسداد شرياني
العلاقة مع قيمة SLEDAI	يوجد علاقة قوية P=0.006	يوجد علاقة قوية $P< 0.001$	يوجد علاقة قوية $p < 0.01$	لم تدرس	لم تدرس
العلاقة مع موجودات مشعر SLEDAI	نقص عناصر المتممة	وجود أسطوانات بفحص البول والراسب نقص عناصر المتممة C3 C4 إيجابية Anti-dsDNA فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي	انحلال دم مناعي ذاتي والتهاب مصليات والتهاب كلية ذأبي واختلاجات	لم تدرس	وجود إصابة كلوية، وجود إصابة عصبية
العلاقة مع أضداد الفوسفولبيد	يوجد علاقة مع إيجابية أضداد الكارديوليبين	لا علاقة مع إيجابية أضداد الكارديوليبين	لم تدرس	إيجابية أضداد الكاريدوليبين لدى مريض واحد،	إيجابية أضداد الفوسفولبيد أعلى لدى مرضى

	IgG			وقيمة حدية لها لدى مريضين، إيجابية أضداد التخثر الذئبية Lupus anticoagulant لدى مريض واحد	اعتلال الشبكية 18.1% بالمقارنة مع 4.4% من المرضى دون اعتلال شبكية

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، التوصيات

٤ – ١ –الخلاصة:

لقد وجدنا أن 12% من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية لدينا كانوا يعانون من اعتلال الشبكية. وجد اعتلال الشبكية لدى 67% منهم عند التشخيص والبقية 33% خلال أول سنتين. كان لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية مستويات أقل من المتممة C3 وC4. قد يعكس اعتلال الشبكية الذئبي أذية الأوعية الدموية المرتبط بالتهاب الأوعية الدموية أو أضداد الكارديوليبين ACL ، أو كليهما، ويرتبط بزيادة نشاط المرض.

٤ – ٢ –المحددات:

شملت محددات هذه الدراسة أن العينة المدروسة مأخوذة من مشفيين جامعيين في دمشق وهي لا تمثل بالضرورة كل المرضى في سورية.

لم يتم متابعة المرضى لتحديد الإنذار وتقييم فعالية العلاج بعد التشخيص بسبب نمط الدراسة.

كما أن معدل انتشار اعتلال الشبكية بين المرضى الذين يتم فحصهم في المستشفى قد يكون مختلفًا عن أولئك الذين تتم رؤيتهم في العيادات الخاصة.

٣ – ٤ –التوصيات:

ينبغي إجراء فحص قعر العين دورياً لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية، وخاصة أولئك الذين يعانون من مرض شديد. يوصى بإجراء مزيد من الدراسات متعددة المراكز الأكبر لتقييم هذا الارتباط.

المراجع:

1. Shah DN, Singh DJJooi, infection. Role of lupus retinopathy in systemic lupus erythematosus. 2016;6(1):1-4.
2. Bashiri H, Karimi N, Mostafaei S, Baghdadi A, Nejadhosseinian M, Faezi ST. Retinopathy in newly-diagnosed systemic lupus erythematosus: should we screen for ocular involvement? BMC Rheumatology. 2021;5(1):34.
3. Dammacco R, Procaccio P, Racanelli V, Vacca A, Dammacco FJOI, Inflammation. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus: the experience of two tertiary referral centers. 2018;26: (8).
4. de Andrade F, Guimarães Moreira Balbi G, Bortoloti de Azevedo L, Provenzano Sá G, Vieira de Moraes Junior H, Mendes Klumb E, et al. Neuro-ophthalmologic manifestations in systemic lupus erythematosus. 2017;26(5):522-8
5. Seth, G., Chengappa, K.G., Misra, D.P. *et al.* Lupus retinopathy: a marker of active systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* **38,** 1495–1501 (2018)
6. Nangia P, Viswanathan L, Kharel R, Biswas J. Retinal involvement in systemic lupus erythematosus. Lupus Open Access. 2017;2(1000129):2.
7. Karrar S, Cunninghame Graham DS: Abnormal B cell development in systemic lupus erythematosus: what the genetics tell us. Arthritis Rheumatol. 2018, 70:496-507. DOI: 10.1002/art.40396
8. MARC C. HOCHBERG, ELLEN M. GRAVALLESE , ALAN J. SILMAN et al. .Rheumatology 2019. (p 1104) MARC
9. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, Servettaz A: Autoantibodies associated with connective tissue diseases: what meaning for clinicians?. Front Immunol. 2018, 9:541. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00541
10. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al.: 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019, 71:1400-12. DOI: 10.1002/art.40930
11. Hartmann LT, Alegretti AP, Machado ABMP, et al. Assessment of Mean Platelet Volume in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2018;12:129-138. Published 2018 Aug 31. DOI:10.2174/1874312901812010129
12. Stratta P, Mesiano P, Campo A, et al.: Life expectancy of women with lupus nephritis now approaches that of the general population. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009, 22:1135-41. DOI: 10.1177/039463200902200432

13.I zmirly PM, Wan I, Sahl S, et al.: he incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in New York County (Manhattan), New York: he Manhattan Lupus Surveillance ProgramArthritis Rheumatol 69(10):2006–2017, 2017
14. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwoh CK: Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. Arthritis Rheum. 1995, 38:1260-70. DOI: 10.1002/art.1780380914
15. Crow MK. Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2017. 1329-44
16. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.11.001
17.Weckerle CE, Niewold TB: The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. Clin Rev Allergy Immunol. 2011, 40:42-9. DOI: 10.1007/s12016-009-8192-4
18.Chen PM, Tsokos GC. Mitochondria in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2022;24(4):88-95. doi:10.1007/s11926-022-01063-9
19.Ameer M, Chaudhry H, Mushtaq J, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. Cureus. 2022; 14(10): e30330. DOI: 10.7759/cureus.30330
20. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct. 70(10):1726-32.
21.fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun. 60(6):1733-42
22.Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. Ann Rheum Dis. 2016;75:136-141
23.Bosch X. Systemic lupus erythematosus and the neutrophil. *N Engl J Med*. 2011 Aug 25. 365(8):758-60
24.Ha E, Bae SC, Kim K. Recent advances in understanding the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol*. 2022;44(1):29-46. DOI: 10.1007/s00281-021-00900-w
25.Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W: The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology (Oxford). 2017, 56:1945-61. DOI: 10.1093/rheumatology/kex260

26. Gulati G, Brunner HI. Environmental triggers in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(5):710-717. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.001
27. Kutluturk F, Gul SS, Sahin S, Tasliyurt T. Comparison of Mean Platelet Volume, Platelet Count, Neutrophil/ Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in the Euthyroid, Overt Hypothyroid and Subclinical Hyperthyroid Phases of Papillary Thyroid Carcinoma. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2019;19(6):859-865. doi:10.2174/1871530319666190206125545
28. Laurent Arnaud · Ronald van Vollenhove, Advanced Handbook of Systemic Lupus Erythematosu, 2018(p41).
29. Fawzy M, Edrees A, Okasha H, El Ashmaui A, Ragab G: Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016, 25:1456-62. DOI: 10.1177/0961203316642308
30. Bashal F: Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus . Open Rheumatol J. 2013, 7:87-95. DOI: 10.2174/1874312901307010087
31. Gatto M, Saccon F, Zen M, Iaccarino L, Doria A: Preclinical and early systemic lupus erythematosus . Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019, 33:101422. DOI: 10.1016/j.berh.2019.06.004
32. Merola JF, Bermas B, Lu B, Karlson EW, Massarotti E, Schur PH, Costenbader KH: Clinical manifestations and survival among adults with (SLE) according to age at diagnosis. Lupus. 2014, 23:778-84. DOI:10.1177/0961203314526291
33. Mackay M, Tang CC, Vo A. Advanced neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(3):353-361. DOI:10.1097/WCO.0000000000000822
34. Gu MM, Wang XP, Cheng QY, Zhao YL, Zhang TP, Li BZ, Ye DQ: A meta-analysis of cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. Immunol Invest. 2019, 48:505-20. DOI: 10.1080/08820139.2019.1567534
35. Anum Fayyaz,1,2,3 Ann Igoe ,et al. Haematological manifestations of lupus Lupus Science & Medicine 2015;2:e000078. doi:10.1136/lupus-2014-000078.
36. Liu J, Zhang X, Cao X. Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to therapeutic applications. J Autoimmun. 2022;132:102856. doi:10.1016/j.jaut.2022.102856
37. Grossman JM: Lupus arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009, 23:495-506. DOI: 10.1016/j.berh.2009.04.003
38. Schwartz N, Stock AD, Putterman C: Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. Nat Rev Rheumatol. 2019, 15:137-52. DOI: 10.1038/s41584-018-0156-8
39. Medlin JL, Hansen KE, McCoy SS, Bartels CM: Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: a systematic review and

meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018, 48:198-204. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.010

40. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C: Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primers. 2020, 6:7. DOI: 10.1038/s41572-019-0141-9
41. Chung YK, Ho LY, Lee C, To CH, Mok CC. Validation of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in ANA-positive Chinese patients. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022;14:1759720X221100300. Published 2022 May 27. doi:10.1177/1759720X221100300
42. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL: ANA as an entry criterion for the classification of SLE . Autoimmun Rev. 2019, 18:102400. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102400
43. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ: A review of complement activation in SLE . Curr Rheumatol Rep. 2021, 23:16. DOI:10.1007/s11926-021-00984-1
44. Fu SM, Dai C, Zhao Z, Gaskin F: Anti-dsDNA Antibodies are one of the many autoantibodies in systemic lupus erythematosus. F1000Res. 2015, 4:939. DOI: 10.12688/f1000research.6875.1
45. Khan A, Haider I, Ayub M, Khan S. Mean Platelet Volume (MPV) as an indicator of disease activity and severity in lupus. *F1000Res*. 2017;6:126. DOI:10.12688/f1000research.10763.3
46. Flechsig A, Rose T, Barkhudarova F, et al.: What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus? A comparison with anti-dsDNA antibodies and C3. Clin Exp Rheumatol. 2017, 35:598- 606.
47. Franceschini F, Cavazzana I: Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. Autoimmunity. 2005, 38:55-63. DOI:10.1080/08916930400022954
48. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev*. 2015;14(7):601-608. DOI:10.1016/j.autrev.2015.02.008
49. Arora S, Isenberg DA, Castrejon I: Measures of adult systemic lupus erythematosus: disease activity and damage. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020, 72 Suppl 10:27-46. DOI: 10.1002/acr.24221
50. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing Committee for international clinical studies including therapeutics. Ann Rheum Dis 2008;67:195–205.
51. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;78:736–45.
52. Boumpas DT, Bertsias GK, Fanouriakis A. 2008-2018: a decade of recommendations for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2018;77:1547–8.

53. Jeffrey S. Alderman, Johnathan A. Bernard , Christopher Burns et al . CURRENT Diagnosis & Treatment Rheumatology 2020 (P178).
54. Ponticelli C, Moroni G: Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE) . Expert Opin Drug Saf. 2017, 16:411-9. 10.1080/14740338.2017.1269168
55. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizueta MC, Vivero F, Ruiz-Irastorza G: Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues . J Clin Med. 2020,9 DOI:10.3390/jcm9092709
56. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al.: Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012, 71:1343-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
57. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, Rúa- Figueroa Í: Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013, 65:1775-85. DOI: 10.1002/acr.22035
58. Xiong W, Lahita RG: Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus . Nat Rev Rheumatol. 2014, 10:97-107. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.157
59. Blair HA, Duggan ST: Belimumab: a review in systemic lupus erythematosus . Drugs. 2018, 78:355-66. DOI: 10.1007/s40265-018-0872-z
60. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2022;81(1):100-107. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220920
61. Furie RA, van Vollenhoven RF, Kalunian K, et al.: Trial of Anti-BDCA2 antibody litifilimab for systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2022, 387:894-904. DOI: 10.1056/NEJMoa2118025
62. Su DL, Lu ZM, Shen MN, Li X, Sun LY: Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. J Biomed Biotechnol. 2012, 2012:347141. DOI: 10.1155/2012/347141
63. Mok CC: Therapeutic options for resistant lupus nephritis . Semin Arthritis Rheum. 2006, 36:71-81. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.04.008
64. Jones JV: Plasmapheresis in SLE. Clin Rheum Dis. 1982, 8:243-60. DOI: 10.1016/S0307-742X(21)00211-3
65. W ebb K, Peckham H, Radziszewska A, et al.: Sex and pubertal diferences in the type 1 interferon pathway associate with both X chromosome number and serum sex hormone concentration Front Immunol 9:3167, 2018.
66. Azevedo, Leonardo Gomes Bortoloti de, et al. "Lupus retinopathy: epidemiology and risk factors." *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 84 (2021): 395-401.

67. Kharel Sitaula) R, Shah DN, Singh D. Role of lupus retinopathy in systemic lupus erythematosus. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2016;6(1):15-8
68. de Andrade FA, Balbi GG, de Azevedo LG, Sá GP, Moraes Junior HV, Klumb EM, et al. Neuro-ophthalmologic manifestations in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2017;26(5):522-8
69. Silpa-archa, S, Lee, JL, Foster, CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. Br J Ophthalmol. 2015;100(1):135-41.
70. Mimier-Janczak M, Kaczmarek D, Proc K, Misiuk-Hojło M, Kaczmarek R. Evaluation of Subclinical Retinal Disease in Patients Affected by Systemic Lupus Erythematosus with No Evidence of Ocular Involvement—An Optical Coherence Tomography Angiography Original Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(24):7417. https://doi.org/10.3390/jcm11247417
71. Lanham JG, Barrie T, Kohner EM, Hughes GR. SLE retinopathy: evaluation by fluorescein angiography. Ann Rheum Dis. 1982; 41(5):473-8.
72. Torrente-Nieto A, Gómez-Resa M, Castro-Guardiola A. Purtscher-like retinopathy and systemic lupus ery-thematosus. Retinopatía de Purtscher y lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2018; 151(12):504-5.
73. Wang X, Xie H, Yi Y, Zhou J, Yang H, Li J. Clinical Research of Lupus Retinopathy: Quantitative Analysis of Retinal Vessels by Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Diagnostics*. 2023; 13(20):3222. https://doi.org/10.3390/diagnostics13203222
74. Seth, G.; Chengappa, K.G.; Misra, D.P.; Babu, R.; Belani, P.; Shanoj, K.C.; Kumar, G.; Negi, V.S. Lupus retinopathy: A marker of active systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* **2018**, *38*, 1495–1501.
75. Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, Tada Y, Suzuki N, Ohta A, Oono S, Nagasawa K. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2000 Sep;59(9):705-8. doi: 10.1136/ard.59.9.705. PMID: 10976084; PMCID: PMC1753270
76. Nian S, Lo ACY, Mi Y, Ren K, Yang D. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutical targets. Eye Vis (Lond). 2021 May 1;8(1):15. doi: 10.1186/s40662-021-00239-1. PMID: 33931128; PMCID: PMC8088070
77. Abu El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2009 Oct;16(4):202-18. doi: 10.4103/0974-9233.58423. PMID: 20404987; PMCID: PMC2855661
78. Chen JJ, Kumar N, McEvoy KM, Leavitt JA. Papilloedema and Autoimmune Retinopathy from Systemic Lupus Erythematosus. Neuroophthalmology. 2017 Aug 18;42(2):117-121. doi: 10.1080/01658107.2017.1355395. PMID: 29563958; PMCID: PMC5858861
79. Paola Conigliaro, Massimo Cesareo, Maria Sole Chimenti, Paola Triggianese, Claudia Canofari, Carmen Barbato, Clarissa Giannini, Ada Giorgia Salandri, Carlo Nucci, Roberto Perricone.Take a look at the eyes in

Systemic Lupus Erythematosus: A novel point of view.Autoimmunity Reviews.Volume 18, Issue 3.2019.Pages 247-254.ISSN 1568-9972.https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.011

80. Conigliaro P, Cesareo M, Chimenti MS, Triggianese P, Canofari C, Barbato C, Giannini C, Salandri AG, Nucci C, Perricone R. Take a look at the eyes in Systemic Lupus Erythematosus: A novel point of view. Autoimmun Rev. 2019 Mar;18(3):247-254. doi: 10.1016/j.autrev.2018.09.011. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30639641
81. Soltani Z, Baghdadi A, Nejadhosseinian M, Faezi ST, Shahbazkhani B, Mousavi SA, Kazemi K. Celiac disease in patients with systemic lupus erythematosus. Reumatologia. 2021;59(2):85-89. doi: 10.5114/reum.2021.105416. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33976461; PMCID: PMC8103411

الملاحق:

الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة:

سيتم إجراء دراسة حول نسبة انتشار اعتلال الشبكية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المشخصين حديثاً وعلاقته بفعالية المرض.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث علماً بأن هذه المعلومات ضرورية من أجل متابعة حالتكم الصحية، وهذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم 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 أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال المريض حقه من العناية الطبية اللازمة، لذا المشاركة ليست إلزامية، 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 طوعاً على اشتراكي في هذا البحث كمشارك، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما أملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء، وأن ذلك لن يعرضني لأي ضرر، وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك:	الاسم والتوقيع:	التاريخ:

ملاحظة: بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذ موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلتهم.

الملحق رقم (2): استمارة البحث:

الاسم الثلاثي		العمر	
الجنس		رقم الإضبارة	
المتغيرات المخبرية لمشعر SLEDAI			
WBC		C3	
HB		C4	
ANA		Anti-dsDNA	
بول وراسب		بروتين بول ٢٤ ساعة	
Anti cardiolipine			
قيمة مشعر SLEDAI:			
موجودات مشعر SLEDAI:			
نتيجة فحص قعر العين:			

الملحق رقم (3): استمارة فحص قعر العين

اسم المريض: .....

موجودات فحص قعر العين:

□ بقع القطن والصوف □ نتحات قاسية □ نزوف شبكية

□ تعرج أوعية □ انسدادات وعائية □ وذمة حليمة العصب البصري

□ شحوب العصب لبصري □ انفصال شبكية

ملاحظات أخرى:

تاريخ الفحص: اسم الطبيب الفاحص وتوقيعه:

Abstract

OBJECTIVE: To investigate the incidence of retinopathy in systemic lupus erythematosus and to clarify its relation to the clinical manifestations and the disease activity.

METHODS:A case control study on lupus retinopathy was made in 50 patients with SLE. The same expert ophthalmologist had examined the ocular fundi of the lupus patients without any information of their disease state.

RESULTS: Retinopathy was found in 6/50 (12%) patients, where two(4%) patients had retinal hemorrhages, papilledema in two(4%) patients, and soft exudates in two(4%) patients, all of which were considered to reflect vascular damage. A correlation between retinopathy and disease activity index was found (P= 0.006). There was a statistically significant correlation between retinopathy and decreased complement level (p= 0.021), while there was no statistically significant correlation between retinopathy and age of patients, sex, disease duration and different clinical manifestations and positive anti-ds-DNA antibodies. There were no patients in the sample who had psychosis, organic brain syndrome, cerebrovascular accident, cranial nerve disorder, or lupus headache.

CONCLUSION: Incidence of retinopathy in SLE was similar to that in previous reports and it may reflect tissue microangiopathy, particularly associated with decreased level of complement.

Keywords: SLE, retinopathy, SLEDAI, retinal hemorrhages, papilledema

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department

Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its relation with the disease activity and duration

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in Rheumatology

Graduate student preparation

Dr. Batoul Husni Hadid

Supervisor

Prof. Dr. Maysoun Kudsi

2024 AD