



جامعة كربلاء

كلية العلوم

قسم علوم الحياة

التحري عن بعض المؤشرات المناعية والدمية لمرضى داء الذئبة الاحمراري

رسالة

مقدمة الى مجلس كلية العلوم / جامعة كربلاء

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

من قبل

حوراء سمير الموزاني

بإشراف

ا.د.م ساجدة فليح حسن

2023 م

1444 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

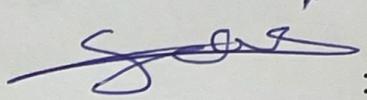
(اللَّهُ نُورُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ مِثْلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ
الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ
مُبْرَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ
تَمْسَسْهُ نَارٌ نُورٌ عَلَى نُورٍ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَنْ يَشَاءُ وَيَضْرِبُ اللَّهُ
الْأَمْثَلَ لِلنَّاسِ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ)

صدق الله العلي العظيم

النور (35)

توصية الاستاذ المشرف

نشهد بأن إعداد الرسالة الموسومة "التحري عن بعض المؤشرات المناعية والدمية لمرضى داء الذئبة الاحمراري" قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة كربلاء / وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير علوم في علوم الحياة.

التوقيع: 

الاسم: د. ساجدة فليح حسن

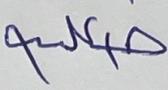
المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية العلوم / جامعة كربلاء

التاريخ: / / 2023

توصية رئيس القسم

إشارة إلى التوصية أعلاه المقدمة من قبل الاستاذ المشرف تحال هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع: 

الاسم: د. خالد علي حسين

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

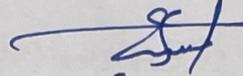
العنوان: كلية العلوم / جامعة كربلاء

التاريخ: / / 2023

إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة ، نشهد باننا قد اطلعنا على هذه الرسالة الموسومة (التحري عن بعض المؤشرات المناعية والدمية لمرضى داء الذئبة الاحمراري) وقد ناقشنا الطالبة (حوراء سمير رحمة) في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتاريخ 22 / 10 / 2023 ونرى انه جدير لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة .

رئيس اللجنة المناقشة

التوقيع : 

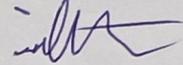
الاسم : ا.د حيدر هاشم محمد علي

المرتبة العلمية : استاذ

مكان العمل : كلية العلوم / جامعة كربلاء

التاريخ : 2023/ /

عضو اللجنة

التوقيع : 

الاسم : ا.م.د ابتسام عباس ناصر

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

مكان العمل : كلية العلوم / جامعة كربلاء

التاريخ : 2023 / /

عضو اللجنة

التوقيع : 

الاسم : ا.دحازمة موسى خليل

المرتبة العلمية : استاذ

مكان العمل : كلية التربية ابن الهيثم /جامعة بغداد

التاريخ : 2023 / /

عضو اللجنة (مشرف)

التوقيع : 

الاسم : ا.د.م ساجدة فليح حسن

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

مكان العمل : كلية العلوم / جامعة كربلاء

التاريخ : 2023 / /

مصادقة عميد كلية العلوم / جامعة كربلاء

التوقيع : 

الاسم : ا.د حسن جميل جواد الفتلاوي

المرتبة العلمية : استاذ

التاريخ : 2022 / 11 / 30

الإهداء

إلى سيدة نساء العالمين مولاتي فاطمة وابيها ونزوجها وبنيتها (عليهم السلام)

إلى صاحب العصر والزمان متقدنا (عجل الله فرجه)

إلى مصدر العطاء والحب الغالي والدي (حفظه الله) السيد د. سمير المونراني

إلى من جعل الله بدعائها توفيقني والدتي الغالية

إلى نزوجي الغالي ((حيدمر))

إلى اخواتي الغاليات ((سجود وعذراء))

إلى شهداء العراق كلهم

إلى كل من وقف معي وساندني

اهدي جهدي المتواضع هذا

فكر وفكر

الحمد لله والشكر والثناء له والصلاة والسلام على اشرف خلقه محمد وأهل بيته اجمعين . اتقدم بخالص الشكر الى مشرفتي

الدكتورة الفاضلة (ساجدة فليح حسن) على كل المساعدات والدعم والنصائح والمعلومات التي قدمتها . كما اتقدم بخالص شكري

وامتناني الى عمادة كلية العلوم وعميد كلية العلوم الاستاذ الدكتور جاسم حنون هاشم والى الدكتور خالد علي حسين في جامعة

كربلاء . جزيل الشكر والامتنان الى الدكتور طالب عبد الله حسن/كلية العلوم للبنات/ جامعة بغداد . كما اوجه شكري لجميع

كادر قسم علوم الحياة في كلية العلوم/ جامعة كربلاء وبالأخص الدكتور حامد جهاد حميد و الدكتورة الفاضلة كوكب عبد الله

و الدكتورة القديرة ابتسام عباس ناصر ولكل الذين ساعدوني بمعلومة او نصيحة . كما أود ان اشكر طاقم مدينة الطب مستشفى

بغداد التعليمي شعبة المفاصل ومستشفى الامامين الكاظمين (عليها السلام) الذين ساعدوني في جمع العينات . كما اشكر

زملائي طلاب الماجستير من قسم علوم الحياة و كل من ساعدني بمعلومة او نصيحة حبا

بالله

الباحثة حوراء سمير الموزاني

الخلاصة:

داء الذئبة الجهازية هو مرض مناعي ذاتي يؤثر على أعضاء وأنسجة وخلايا الجسم ويمكن ان يصيب الجلد، الدماغ، الاوعية الدموية والاربطة. هنالك عدة أسباب لظهور المرض قد تكون مناعية، وراثية، هرمونية، او بيئية. تهدف الدراسة الحالية لمعرفة مستويات بعض المؤشرات الدمية والمناعية لمرضى داء الذئبة الجهازية ومدى اهمية هذه المؤشرات سواء بتشخيص المرض او بتحديد شدة المرض. تضمنت الدراسة الحالية 100 عينة من النساء قسمت الى مجموعتين، مجموعة مرضى داء الذئبة الجهازية وعددهم (54 عينة) ومجموعة الاصحاء وكان عددهم (46عينة). جمعت العينات من مدينة الطب / مستشفى بغداد التعليمي ومستشفى مدينة الامامين الكاظمين (عليهما السلام) في محافظة بغداد خلال المدة ما بين كانون الثاني 2022 الى تموز 2022 وقد شخّصت جميع الحالات المرضية من قبل أطباء الاختصاص واجري التشخيص السريري في جميع الحالات المرضية وفقا للمعايير المعتمدة من قبل الكلية الامريكية لامراض الروماتيزم من حيث توافر أربعة مؤشرات للمرض على الأقل من اصل احدى عشر مؤشرا.

أظهرت الدراسة الحالية وجود فروق بين الفئات العمرية الأربعة مع IL-17a اما باقي المؤشرات المناعية (C3,C4,IL-6) لم يلاحظ فروق معنوية مع الفئات العمرية وعند ($P \leq 0.05$) ، اما حسب التاريخ العائلي للمرض كانت هناك فروق عالية المعنوية بالنسبة ان المرض غير وراثي حسب عينات المرضى قيد الدراسة عند ($P \leq 0.05$). و كما لوحظ عدم وجود فروق معنوية في مستوى ضغط الدم. اما بالنسبة للمؤشرات الدموية لوحظ فروق واضحة المعنوية في نسبة ارتفاع كريات الدم البيضاء لمجموعة المرضى مقارنة مع الاصحاء على التوالي عند ($P \leq 0.05$). كما ظهرت فروق معنوية في تركيز مستوى الهيموغلوبين لمجموعة المرضى والاصحاء عند ($P \leq 0.01$). اما بالنسبة لمعدل ترسيب كريات الدم الحمراء لوحظ فروق عالية المعنوية بين مجاميع المرضى والاصحاء على التوالي عند ($P \leq 0.05$). اما بالنسبة كريات الدم الحمر والصفائح الدموية لاتوجد هناك فروق معنوية بين مجموعة المرضى ومجموعة الاصحاء.

بالنسبة لمستويات أجزاء بروتينات المكمل (المكمل C3، المكمل C4) فقد كانت مستويات المكمل C3 ذات فروق بين مجاميع المرضى والاصحاء ، اما مستويات C4 فكانت ذات فروق عالية

المعنوية عند ($P \leq 0.01$). كما أظهرت النتائج وجود فروق واضحة المعنوية في الانترلوكين 6- للمرضى والاصحاء عند ($P \leq 0.05$). اما في ما يخص انترلوكين 17a فكانت الفروق غير معنوية بين المرضى والاصحاء اما نتائج شريط الاجسام المضادة الدنا المزدوج للمرضى والاصحاء كانت ذات فروق واضحة المعنوية ($P \leq 0.01$). اما بالنسبة لحالة نشاط المرض فقد قسمت مجاميع المرضى الى نشط ، معتدل ، غير نشط اذ بلغت النسبة المئوية على التوالي (16.67% ، 31.48% ، 51.85%) عند ($P \leq 0.01$). بالنسبة لأجزاء المكمل الثالث فلم تسجل فروق معنوية فيما يخص نشاط المرض، اما المكمل الرابع لوحظ فروق عالية المعنوية وانخفاض في تركيزه من الأعلى الى الأدنى وحسب حالة نشاط المرض عند ($P \leq 0.01$). اما نتائج شريط الجسم المضاد الذاتي الدنا المزدوج لوحظت فروق واضحة المعنوية وزيادة في تركيزه من الأعلى الى الأدنى عند $P \leq 0.05$ ، اما بالنسبة IL-6 فقد لوحظت فروق معنوية زيادة في تركيزه وكان المتوسط من نشط ، معتدل ، غير نشط بالترتيب (9.802 ، 4.045 ، 3.725) عند ($P \leq 0.01$) اما IL-17a لوحظت فروق واضحة المعنوية بين مجاميع حالة المرضى وزيادة في تركيزه اذ بلغ المتوسط من الأعلى الى الأدنى عند $P \leq 0.05$.

من نتائج الدراسة الحالية يمكن استنتاج ان الأجسام المضادة لـ dsDNA هي أفضل مؤشر لوجود مرض الذئبة الحمراء، ويمكن أيضاً دعم تشخيص المرض عندما يكون هناك انخفاض في مستويات المصل من C3 و C4. علاوة على ذلك ، يمكن أن تكون dsDNA و IL-6 و IL-17a أكثر المؤشرات فعالية لنشاط المرض.

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	المحتويات	التسلسل
II	الخلاصة	
VIII	قائمة الجداول	
IX	قائمة الاشكال	
XI	قائمة الصور	
XII	قائمة المختصرات	
	الفصل الاول	
1	المقدمة وإستعراض المراجع	
1	المقدمة	1
	الفصل الثاني	
4	إستعراض المراجع	2
4	نبذة تاريخية	1.2
5	داء الذئبة الاحمرارية	2.2
5	تعريف المرض	1.2.2
9	التشخيص المختبري للمرض	3.2.2
10	مؤشرات التشخيص المناعية	4.2.2
11	الاختبارات الدموية	5.2.2
12	فعالية المرض	6.2.2
15	وبائية المرض	7.2.2

15	الامراضية	8.2.2
17	نظام المتمم	3.2
19	الحركيات الخلوية	4.2
22	تنشيط الجهاز المناعي في مرضى داء الذئبة الاحمراري	5.2
الفصل الثالث		
24	المواد وطرائق العمل	3
24	المواد و الاجهزة المستخدمة	1.3
24	الأجهزة المستخدمة	1.1.3
25	المعدات المستخدمة	2.1.3
27	طرائق العمل	2.3
28	جمع العينات	1.2.3
28	دراسة نشاط المرض	2.2.3
28	جمع الدم	3.2.3
29	المعايير الدموية التي تم قياسها في الدراسة	1.3.2.3
29	معدل ترسيب كريات الدم الحمراء	1.1.3.2.3
29	عد مكونات الدم	2.1.3.2.3
29	المعايير المصلية التي تم قياسها في الدراسة	2.3.2.3
29	قياس مستوى بروتينات المتمم C3,C4 في المصل	1.2.3.2.3
33	قياس مستوى (IL-17a) .	2.4.2.3
34	قياس مستوى (IL-6) .	3.4.2.3
36	قياس dsDNA في المصل	4.4.2.3

الفصل الرابع		
39	النتائج والمناقشة	4
40	توزيع عينات الدراسة	1.4
40	توزيع عينات الدراسة حسب الفئات العمرية والمؤشرات المناعية	1.1.4
41	توزيع عينات الدراسة حسب تاريخ المرض	2.1.4
42	توزيع عينات الدراسة حسب تاريخ العائلي للمرض	3.1.4
43	توزيع العينات حسب مستوى الضغط	4.1.4
44	مكونات الدم	2.4
44	نتائج العدد الكلي لخلايا الدم البيض	1.2.4
45	نتائج قياس تركيز الهيموغلوبين في الدم	2.2.4
46	نتائج العدد الكلي لكريات الدم الحمر	3.2.4
47	نتائج عدد الصفائح الدموية	4.2.4
48	معدل ترسيب كريات الدم الحمر	5.2.4
49	مستويات جزء المكمل الثالث والمكمل الرابع في مجاميع الدراسة	3.4
51	مستويات السيتوكينات في مجاميع المرضى والأصحاء	4.4
51	انترلوكين (6)	4.4.1
53	انترلوكين (17-a)	4.4.2
55	مستوى اضرار شريط الدنا المزدوج	5.4
56	حالة المرض	6.4

57	نشاط المرض مع مجاميع المرضى بالنسبة انترلوكين 6 وانترلوكين (17)	1.6.4
58	نتائج نشاط المرض مع مستوى الاجسام المضادة الذاتية (Anti dsDNA والمكملات : C3 , C4)	2.4.6
59	نتائج نشاط المرض مع مكونات الدم	3.4.6
60	الاستنتاجات	1
61	التوصيات	2
62	المصادر	

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الجدول	التسلسل
8	معايير تشخيص SLE على مدى 55 سنة	1-2
14	يوضح معايير احتساب نشاط مرض داء الذئبة الجهازية	2-2
24	الاجهزة المستخدمة في الدراسة	1-3
26	المعدات المستخدمة في الدراسة	2-3
32	Human Complement (C3 or C4) ELISA Kit مكونات عدة قياس بروتينات المتمم	3-3
33	المحاليل القياسية المخففة في عدة قياس بروتين المتمم المصلي .	4-3
34	IL-6 مكونات عدة الانترلوكين	5-3
40	توزيع عينات الدراسة حسب الفئات العمرية والمؤشرات المناعية	1-4

51	مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء في مكونات الدم	2-4
52	مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء في مستويات المتمم	3-4
54	مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء في (انترلوكين 6) و (انترلوكين 17)	4-4
56	مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء في شريط الاجسام المضادة الدنا المزدوج .	5-4
57	توزيع العينات حسب نشاط المرض	6-4
57	IL-6 and IL-17a نتائج نشاط المرض مع مجاميع المرضى	7-4
58	نتائج نشاط المرض مع الاجسام المضادة الذاتية وأجزاء المكمل C3,C4	8-4
59	نشاط المرض مع مكونات الدم	9-4

قائمة الاشكال والصور

رقم الصفحة	الشكل او الصورة	التسلسل
5	الطفح الجلدي في وجه مريضة مصابة بداء الذئبة الاحمراري	1-2
7	معايير تصنيف داء الذئبة الاحمراري	2-2
10	الاعراض التشخيصية الرئيسية لداء الذئبة الاحمراري	3-2
17	العوامل المحفزة لانتاج بروتينات المناعة في مرض داء الذئبة الجهازية	4-2
27	يوضح الشكل طريقة عمل البحث	1-3
30	مكونات عدة قياس بروتين المتمم المصلي	2-3
32	C3 المنحني القياسي لجزء المتمم الثالث	3-3

33	المنحني القياسي الانترلوكين 17	4-3
36	المنحني القياسي الانترلوكين 6	5-3
42	توزيع العينات حسب تاريخ المرض	1-4
43	توزيع العينات حسب التاريخ العائلي	2-4
44	توزيع العينات حسب مستوى ضغط الدم	3-4
45	يوضح مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة كريات الدم البيضاء	4-4
46	يوضح مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة تركيز (HB) الهيموغلوبين	5-4
47	يوضح مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة كريات الدم الحمر	6-4
48	مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة للصفائح الدموية	7-4
50	يوضح مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة أجزاء المكمل C3	8-4
52	يوضح مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة (IL-6)	9-4

الملاحق

رقم الصفحة	الملحق	التسلسل
90	الاستبانة الخاصة بالمرضى والاصحاء	1

قائمة المختصرات

Ab	Anti body
Ag	Antigen
ACR	American College of Rheumatology
Anti-dsDNA	Anti double strand Deoxyribonucleic Acid
ANA	Anti nucleic acid
BILAG	The British Isles Lupus Assessment Group
BSA	Bovine serum albumin
CBC	Count blood cells
C	Complement
DCs	Dendritic cells
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ECLAM	The European Consensus Lupus Activity Measurement
EDTA	Ethylene-Diamine Tetracetic Acid
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HRP	Horseradish peroxidase conjugates
IL	Interleukin
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
KDa	kilo Dalton
LE	Lupus Erythematosus
ML	Micro litter

O.D	Optical Density
PC	Plasm cell
RBC	Red blood cells
SLEDAI	The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
Th	T helper cell
TNF- α	Tumor Necrotic Factor – α
TMB	3,3',5,5'-Tetramethyl-benzidine
WBC	white blood cells

الفصل الأول

المقدمة

الفصل الاول

المقدمة

1.1 المقدمة :

الذئبة الاحمراري الجهازى SLE (Systemic Lupus Erythematosus): هي أحد أمراض المناعة الذاتية التي تؤثر على القلب والأوعية الدموية والجهاز الهضمي والجلد والجهاز العضلي والجهاز العصبي والرئوي والكليوي والجهاز التناسلي (Lam *et al.*, 2023). وهناك عدة أصناف ثانوية تشمل التهاب الكلية Nephritis، والتهاب الجلدي Dermatitis والتهاب الاعصاب Neuritis والتهاب المفاصل Arthritis (Sprow *et al.*, 2022).

ان مرض داء الذئبة الجهازى يصيب النساء اكثر من الرجال بنسبة 9:1 (Ma *et al.*, 2023) حيث تلعب الهرمونات الجنسية دورا هاما. كما ان للبيئة علاقة قوية في زيادة امراض المناعة الذاتية وخصوصا في المدن الصناعية والتي ربما يحصل فيها بعض التغيرات البيئية (Woo *et al.*, 2022). وبالتالي العوامل البيئية والهرمونية والوراثية ممكن ان تؤثر على الاستجابة المناعية وظهور الاجسام المضادة الذاتية ومن أهمها وأكثرها شيوعا هي الاجسام المضادة للانوية antinuclear antibody (ANA) حيث تؤدي هذه الاجسام المضادة الى الالتهاب وهي موجودة في كل حالات المرض ويستخدم الجسم المضاد للحمض النووي منقوص الاوكسجين المزدوج Anti dsDNA (Anti Double Strand Deoxyribonucleic Acid) الذي يكون اكثر دقة في الكشف داء الذئبة الجهازى اذ يعد وجود هذه الاضداد في المصل دليلا تشخيصيا للمرض (Fasano *etal.*,2023; Poulsen, 2016).

فضلا عن ذلك يتم الاعتماد في التشخيص وفق معايير عالمية والاكثر اعتمادا هي تلك التي وضعتها الكلية الامريكية لامراض الروماتزم American College of Rheumatology (ACR) وهي احد عشر مؤشر تشخيصي للمرض حيث يعد ظهور اربعة من هذه المؤشرات بشكل متسلسل ووقت واحد دلالة تشخيصية للمرض . ومن خلال معايير تشخيص داء الذئبة الجهازى هذه والتي تعطي لكل مؤشر درجة معينة حسب اهميته في تشخيص المرض وجمع الارقام لكل المؤشرات للمريض المشكوك بأصابته بالمرض يتم تشخيصه كمصاب بمرض داء الذئبة (Aringer *et al.*, 2019). يصنف حالة المرض من خلال تصنيف نشاط المرض الى ادنى مستوى moderate او معتدل mild او عالي الفعالية active ويتم وضع هذه المعايير من قبل عدة

باحثين في عدة مراكز على مستوى العالم للوصول للمؤشرات الاعلى تحسنا لنشاط المرض، لذا فهم الدور الاساسي للحركيات الخلوية في مرض داء الذئبة لا يعزز فقط مفهوم المرض ولكن ايضا يطبق مفاهيم جديدة لتوضيح المؤشرات الحيوية والعوامل العلاجية ونشاط المرض وقد اثبتت الدراسات مؤخرا ان هناك انواعا مختلفة من جينات اليبين ابيضاضيات Interleukins لها علاقة في الية التحفيز المناعي لدى مرضى داء الذئبة الجهازية مثل IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-12 حيث تكون مرتبطة ارتباطا وثيقا في التسبب بداء الذئبة الجهازية او في مدى نشاطه (Thanou *et al.*, 2021). كذلك مستوى أجزاء المكمل البروتيني لها دور في العمليات الالتهابية والاضطرابات المناعية الذاتية، ومن مؤشرات الدم التشخيصية للمرض هو معدل ترسيب خلايا الدم الحمراء ESR الذي يستخدم لتقييم الاستجابات الالتهابية للمرض، ويعد مؤشرا غير نوعي وغير مباشر للمراحل الحادة للمرض. ويتأثر معدل ترسيب الكريات الحمراء بتركيز البروتين في المصل وعدد خلايا الدم الحمراء Erythrocytes (Xu *et al.*, 2023 ; Jung *et al.*, 2022).

يعد هذا المرض من امراض المناعة الذاتية الجهازية المتعددة Multisystemic autoimmune اي انه يمكن ان يسبب ضررا لاكثر من جهاز من اجهزة الجسم وفي المراحل المتقدمة يتمركز تأثير المرض على الكلى مسببا التهاب الكلى الذي يؤدي الى زيادة في معدلات الوفيات (Mortality Muhammad *et al.*, 2021). يصعب التشخيص المبكر للمرض وتأكيد حدوث الإصابة بسبب عدم ظهور المؤشرات المميزة للمرض في كثير من الحالات (Huang *et al.*, 2022). كما يعد وجود الاضداد في المصل دليلا تشخيصيا للمرض وخاصة للمراحل المتقدمة للمرض .

ينتشر هذا المرض في جميع انحاء العالم ويصيب كلا الجنسين ونسبة انتشاره تختلف نتيجة الاختلافات العرقية والجغرافية والعمرية والجنس حيث لوحظت معدلات اعلى عند النساء وخاصة في مرحلة الانجاب من (15-35) وكذلك تؤدي بعض انواع العدوى Infection دورا في ظهور المرض حيث تكون الإصابة الفيروسية او البكتيرية محفزة لتطور او تفاقم داء الذئبة فضلا عن الاستعداد الوراثي للإصابة حيث اشارت بعض الدراسات ان بعض انواع الالتهابات مثل (التهاب الرئوي، التهاب المسالك البولية، التهاب النسيج الخلوي، السل التي قد تكون ناتجة عن عيوب وراثية ومناعية) تؤدي الى حالات اكثر عرضة لظهور اعراض مرض داء الذئبة .

الفصل الأول المقدمة

فضلا عن التدخين، المواد الكيماوية، الادوية، الإصابات الفيروسية والتعرض للاشعاع (UV) والتي تؤدي الى تحفيز ظهور المرض . كما ان الافراط في تعاطي الادوية يمكن ان يؤدي الى التسبب في المرض عند الاشخاص الذين لديهم استعداد وراثي للاصابة بالمرض كما يعد هذا المرض من الامراض المزمنة (Chronic Disease) التي تصيب النساء مقارنة بالرجال (Steiger *et al.*, 2022).

2.1 هدف الدراسة:

تهدف الدراسة الحالية الى تحديد مستوى بعض المؤشرات الدمية والمناعية لدى مرضى داء الذئبة الحمامية والذي له القابلية على أتلانف الجلد والرتنين والمفاصل والدماغ والكلى وأعضاء أخرى ومقارنة مستوياتها في مصل دم الاصحاء وبالتالي تهدف الدراسة الى تحديد اهمية المؤشرات الدمية والمناعية سواء في تشخيص المرض او تحديد شدة المرض.

خطوات انجاز الهدف :

- 1- دراسة بعض المؤشرات الدمية التي تشمل (كريات الدم البيض ، كريات الدم الحمراء ، تركيز الهيموغلوبين ، معدل ترسيب كريات الدم الحمراء ، الصفائح الدموية)
- 2- دراسة بعض المؤشرات المناعية التي لها علاقة بالمرض (C3 ، C4 ، IL-6 ، IL-17a ، dsDNA) .
- 3- دراسة نشاط المرض وعلاقته بالمؤشرات الدمية والمناعية .

الفصل الثاني

استعراض المراجع

الفصل الثاني

2-استعراض المراجع :

1-2 نبذة تاريخية :

يعد مرض داء الذئبة الأحمراي (Lupus Erythematosus) من امراض المناعية الذاتية التي تصيب الانسان وتعني كلمة (Lupus) باللغة اللاتينية الذئب في حين (Erthematosus) تعني الاحمرار (Redness). ان اول من استخدم مصطلح الذئبة الاحمراي وذلك في العام 1846، كان العالم والطبيب النمساوي Ferdinand vonHebra حيث انه وصف الطفح الوجني (Malar Rash) الظاهر على الانف والممتد الى الوجنتين واطلق عليه اسم الفراشة كما موضح في الشكل (1-2) وكذلك يعد اول من وضع الرسوم التوضيحية في كتابه اطلس الامراض الجلدية في عام 1856. اما العالم (Moriz Kaposi) يعد اول من وصف المرض بانه من الامراض الجهازية (Systemic Disease) وبعده قام عدة علماء باستخدام مصطلح الجهازية لكون المرض يصيب أجهزة الجسم المختلفة، وفي عام 1941 قام Klemperer وزملائه بوصف مرض الذئبة الحمراء بانه أحد امراض النسيج الضام (Bertsias *et al.*, connective tissue disease) (2010).

منذ ان تم اكتشاف خلية الذئبة lupus erythematosus (LE) cells عام 1946 من قبل العالم Hargraves كانت تستعمل كصفة تشخيصية للاصابة بالمرض وهي عبارة عن خلية مناعية بلعمية او عدلة Macrophage or Neutrophil تقوم بمهاجمة انوية خلايا جسمية اخرى وان تكونها ناتج من تفاعل عوامل مناعية مع الخلايا المتعددة الانوية الطبيعية في الجسم وهذه تبلعم بواسطة خلايا متعددة الانوية اخرى مؤدية لتكوين LE cell ، وعلى الرغم من افتقار هذا المؤشر للحساسية الكافية للتشخيص الا ان وجود هذه الخلايا كان يعد مفتاح تشخيصي للاصابة بالمرض في المعايير الاولية لتصنيف هذا المرض من قبل الجمعية الامريكية للروماتيزم American College of Rheumatology المنشورة في عام 1971 ثم اضيف لها فحص بعض الاضداد المناعية في المعايير المنشورة عام 1982 تضمنت المعايير المنقحة الأجسام المضادة للحمض النووي ومستضد Smith (D'Andréa *et al.*, 2018). في مابعد قامت لجنة المعايير التشخيصية والعلاجية التابعة للكلية الامريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) بتحديث المعايير في عام 1997 وتضمنت الغاء اعتبار وجود هذه الخلايا المناعية (macrophage or neutrophil) كصفة تشخيصية للمرض واعتماد

الفصل الثاني استعراض المراجع

الفحوصات المناعية وفحص الازداد كمؤشر تشخيصي وذلك بسبب قلة حساسيتها للمرض حيث يمكن تواجدها كذلك في بعض امراض النسيج الضام فضلا عن لبعض انواع الاورام وغيرها ولا تزال هذه المعايير التشخيصية لداء الذئبة تتحدث كل عدد من السنين (Aringer et al., 2019) .



الشكل 2-1: معالجة الطفح الجلدي الاحمر في وجه مريضه مصابة بداء الذئبة الاحمراري (Kosboth et al., 2007).

2-2 داء الذئبة الاحمرارية (Lupus Erythematosus) :

1-2-2 تعريف المرض :

يعد داء الذئبة الاحمرارية من الامراض المناعية الذاتية التي تصيب النساء مقارنة بالرجال بنسبة 9 : 1 كما يعد من الامراض المزمنة (Chronic Disease) حيث يؤدي الجهاز المناعي للشخص المريض دورا عكسيا حيث تعمل الازداد التي ينتجها الجهاز المناعي على مهاجمة الخلايا والانسجة السليمة بدلا من المصابة. وتترسب تلك المعقدات المناعية وتهاجم الأعضاء الداخلية المختلفة للجسم كالرئة، والقلب، والمفاصل، والدم، والكلى، والدماغ، والجلد، والاعوية الدموية (Mage et al., 2019). كما ان العوامل البيئية والهرمونية والوراثية ممكن ان تؤثر على الاستجابة المناعية وظهور الاجسام المضادة الذاتية ومن أهمها وأكثرها شيوعا

الفصل الثاني استعراض المراجع

هي الاجسام المضادة للانوية (ANA) Anti-Nuclear Antibody تؤدي هذه الاجسام المضادة الى الالتهاب وهي موجودة في كل حالات المرض (Bartels, 2015; LisneVskaia *et al.*, 2014). ويعد داء الذئبة الاحمراري مرضا رثويا Rheumatic disease لتسببه اوجاعا والما وتصلبا في المفاصل والعضلات والعظام هذا وتزداد ضراوة المرض عندما يكون لبعض الاشخاص الاستعداد الوراثي للاصابة بالمرض هذا فضلا عن العوامل التي تساعد في تقدم المرض كالعوامل البيئية مثل الاشعة فوق البنفسجية والسليكا التي تسبب الاجهاد التاكسدي (oxidative Stress) (Farhat *et al.*, 2011). كما ان الافراط في تعاطي الادوية يمكن ان يؤدي الى التسبب في المرض عند الاشخاص الذين لديهم استعداد وراثي للاصابة بالمرض (Richardson, 2007).

ومن المميزات السيئة المصاحبة للمرض هو ان الاضداد الذاتية المنشأ يمكنها التفاعل مع عضيات الخلية المختلفة مثل المايتوكوندريا والجسيمات الصغيرة مثل الرايبوسومات والنواة والدنا والهستونات ملحقة ضررا بالغا بهذه العضيات (Lawrence *et al.*, 1996).

2-2-2 التشخيص الاولي للمرض :

يصعب التشخيص المبكر للمرض وتأكيد حدوث الإصابة بسبب عدم ظهور المؤشرات المميزة للمرض في كثير من الحالات (Danchenko, 2006). ويعتمد في التشخيص معايير عالمية يتم تحديثها كل بضع سنين وفق الدراسات العالمية والاكثر اعتمادا هي تلك التي وضعتها الكلية الامريكية لامراض الروماتزم (ACR) ليتم تعديلها لاحقا في سنة 2012 الى احد عشر مؤشر تشخيصي للمرض حيث يعد ظهور اربعة من هذه المؤشرات بشكل متسلسل ووقت واحد دلالة تشخيصية للمرض. يوضح المخطط 2-2 معايير تشخيص داء الذئبة الاحمراري والذي يعطي لكل مؤشر درجة معينة حسب اهميته في تشخيص المرض وجمع الارقام لكل المؤشرات للمريض المشكوك بأصابته بالمرض يتم تشخيصه كمصاب بمرض داء الذئبة (Aringer *et al.*, 2019). وكذلك الجدول (1-2) يبين معايير تشخيص داء الذئبة الجهازية على مدى نصف قرن.

الفصل الثاني استعراض المراجع

Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria			
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously.			
Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score.			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
Hematologic		Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	Complement proteins	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
Neuropsychiatric		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	SLE-specific antibodies	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5g/24h$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

المخطط 2-2: معايير تصنيف داء الذئبة الاحمراري (Aringer et al., 2019)

الفصل الثاني استعراض المراجع

جدول 1-2: معايير تشخيص SLE على مدى 55 سنة

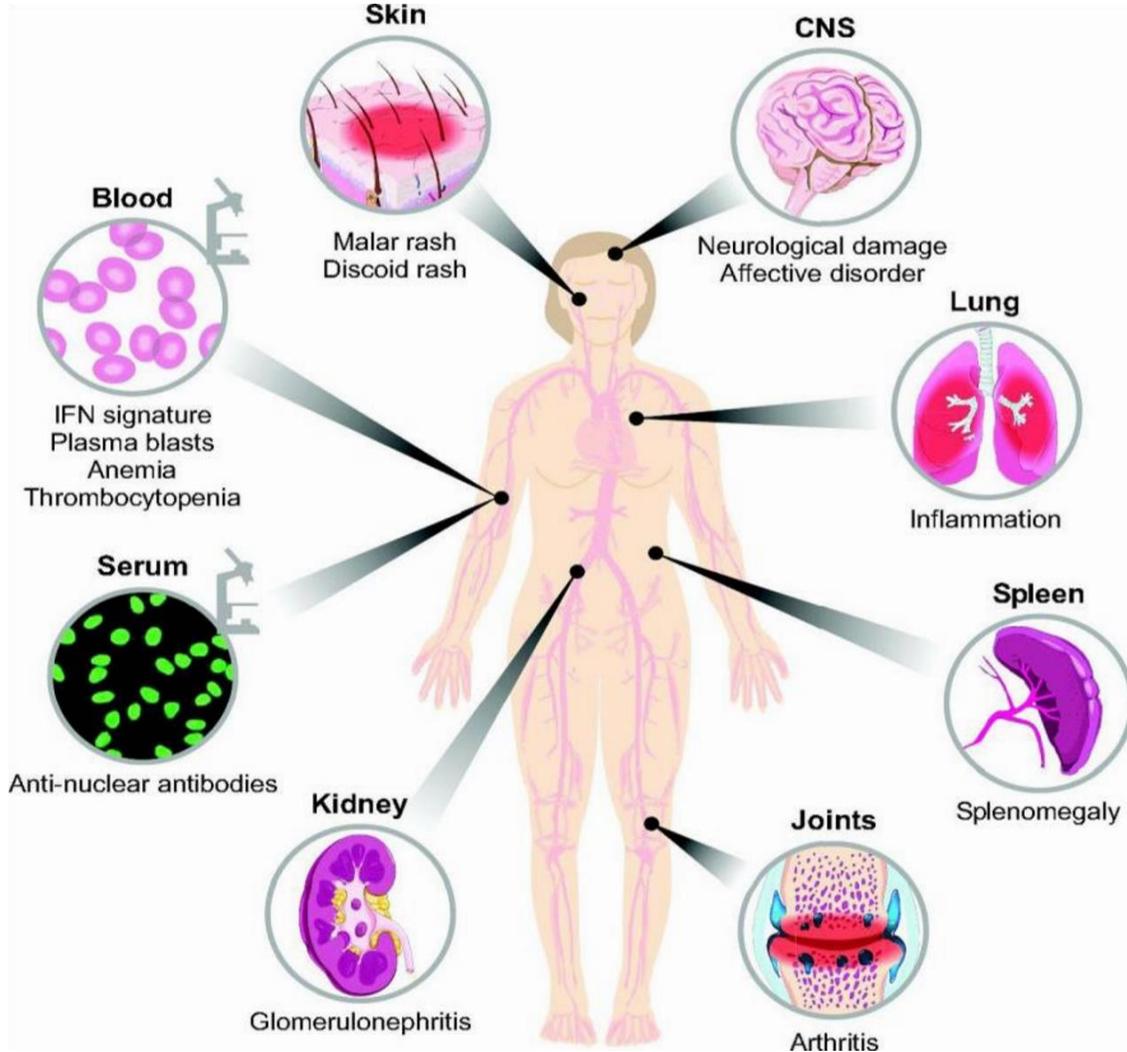
S	1971 ACR	1982 ACR	1997 ACR	2012 SLICC
Cutaneous manifestation	6 items Facial erythema (butterfly rash) Discoid rash Raynaud's phenomenon Nasopharyngeal Ulceration	4 items Malar rash DLE lesion Photosensitivity Oral ulcers	4 items Malar rash Discoid rash Photosensitivity Oral ulcers	4 items ACLE/SCLE CCLE Oral ulcers Nonscarring alopecia
Joints	1 item Arthritis without deformity one peripheral joint, characterized by pain, tenderness or swelling	1 item Nonerosive arthritis 2 peripheral joints, characterized by pain, tenderness or swelling	1 item Nonerosive arthritis 2 peripheral joints, characterized by pain, tenderness or swelling	1 item Synovitis 2 peripheral joints, characterized by pain, tenderness, swelling or morning stiffness 30min
Serositis	1 item Serositis (any of the following): pleuritis, rub, history, evidence of both pleural thickening and fluid, pericarditis, EKG	1 item Serositis (any of the following): pleuritis, pericarditis	1 item Serositis (any of the following): pleuritis rub, evidence of pleural effusion, pericarditis, EKG	1 item Serositis (any of the following): pleuritis, typical pleurisy > 1day, history, rub, evidence of pleural effusion, pericarditis, typical pericardial pain >1day, EKG evidence of pericardial fusion
Renal disorder	2 items Proteinuria 3.5g/day Cellular casts	1 item Renal disorder (any of the following): proteinuria > 0.5g/ day, cellular casts	1 item Renal disorder (any of the following): proteinuria >0.5g/ day, cellular casts	1 item Renal disorder (Any of the following): urine protein/creatinine ratio or urinary protein concentration of 0.5 g of protein/24 h, Red blood cell casts
Hematologic disorder	1 item Hematologic disorder (any of the following): hemolytic anemia, leukopenia (<4000/mm ³) 2 occasions, thrombocytopenia (<100,000/mm ³)	1 item Hematologic disorder (any of the following): hemolytic anemia, leukopenia (<4000/mm ³), thrombocytopenia (<100,000/mm ³)	1 item Hematologic disorder (any of the following): hemolytic anemia with elevated reticulocytes, leukopenia <4000/mm ³ on 2 occasions, lymphopenia < 1500/mm ³ or 2 occasions, thrombocytopenia <100,000/mm ³	3 items Hemolytic anemia Leukopenia or lymphopenia (<4000/mm ³ , <1000/mm ³ separately at least once) Thrombocytopenia (<100,000/mm ³) at least once

الفصل الثاني استعراض المراجع

Immunologic abnormal	2 items LE cells Chronic false-positive serological test for syphilis	2 items Positive lupus erythematosus preparation, anti-dsDNA and anti-Sm and false-positive for syphilis serological test Positive ANA	2 items Positive anti-dsDNA, anti-Sm or antiphospholipid antibodies Positive ANA (by immunofluorescence or an equivalent assay)	6 items Positive ANA Positive anti-dsDNA (except ELISA) on 2 occasions Anti-Sm Antiphospholipid antibody (including lupus anticoagulant, false-positive RPR, anticardiolipin, anti-b2 glycoprotein 1) Low complement (C3 and C4)
Diagnosis	Satisfy 4 or more items	Satisfy 4 or more items	Satisfy 4 or more items	Satisfy 4 items (with one having to be a clinical item and one having to be an immunologic item), e.g. lupus nephritis, in the presence of at least one of the immunologic variables

3-2-2 التشخيص المختبري للمرض:

يتم التشخيص المرضي بالاعتماد على المؤشرات السريرية والاعراض التي ترافق المريض فضلا عن عدد من الفحوصات المختبرية التشخيصية والتي لا يمكن الاعتماد على واحد منها فقط لتأكيد الإصابة، بل باجتماع عدة فحوصات ونتائج يتم تشخيص الإصابة بداء الذئبة الاحمراري من قبل الطبيب. وكما موضح في الشكل 3-2 (James *et al.*, 2019).



الشكل 2-3 : الاعراض الرئيسية لداء الذئبة الاحمراري (James et al., 2019).

4-2-2 مؤشرات التشخيص المناعية

1- الاضداد النووية Anti Nuclear Antibodies :

تمثل الاضداد النووية ANAs السمة المصلية المميزة في تشخيص الامراض الروماتزمية Rheumatic Diseases وامراض المناعة الذاتية الجهازية Systemic Autoimmune Diseases مثل داء الذئبة الاحمراري والتصلب الجهازية ومتلازمة سوكرن او التهاب العضلات (Su et al., 2022). وتكون هذه الاضداد النووية الذاتية موجهة عادة ضد محتويات نواة الخلية، وقد وجد انها تكون اعلى معيارية في

الفصل الثاني استعراض المراجع

الأشخاص المصابين بأمراض المناعة الذاتية مقارنة بالافراد الاصحاء وان الكشف عن هذه الاضداد في المصل يعد مؤشرا للاصابة بهذا المرض فضلا عن غيره من امراض المناعة الذاتية (Muralidharan and Rao ، 2023).

2-اضداد الدنا Anti DNA Antibodies :

اكتشفت اضداد الدنا مزدوجة الخيط dsDNA في مصول مرضى داء الذئبة الاحمراري في عام 1957 وقد لوحظ ان هذه الاضداد تكون موجودة بشكل طبيعي لدى الاشخاص الاصحاء الا ان الفتها ضعيفة للحوامض النووية، وفي حالة حدوث بعض الطفرات الجسمية يمكن ان تتحول هذه الاضداد الى اضداد ذات الفة عالية للحوامض النووية وتستخدم اضداد الدنا مزدوجة الخيط في الكشف عن الكثير من امراض المناعة الذاتية ومنها داء الذئبة الاحمراري (Poulsen, 2016). اذ يعد وجود هذه الاضداد في المصل دليلا تشخيصيا للمرض وخاصة للمراحل المتقدمة للمرض التي تؤدي الى حدوث مضاعفات جانبية مثل التهاب الكلى Nephritis وذلك لارتباطها بالدنا الموجود في الخلايا لتتكون معقدات مناعية تترسب في مجرى الدم وبالتالي استقرارها في الكلية عند قاعدة الغشاء الكبيبي مما يؤدي الى تنشيط نظام المتمم وتحرير بروتين البييلة وحدث النزف الدموي احيانا عند المرضى (Compagno *etal.*,2015).

2-2-5 الاختبارات الدموية Hematological Test finding :

تتباين مؤشرات الدم المختلفة لدى مرضى داء الذئبة الاحمراري وقد تكون مضطربة منذ المراحل الاولى للاصابة وقد تكون خاصة ومميزة للمرض او تكون متداخلة مع امراض اخرى (Karpouzas, 2019) . كمرض فقر الدم الذي يصيب 50% من مرضى داء الذئبة الاحمراري وكما يلاحظ في تعداد الدم الكامل Complete Blood Count (CBC) لدى مرضى داء الذئبة وتبعاً لفاعلية المرض والعلاجات الماخوذة وجود بعض المؤشرات الاخرى مثل فقر الدم الانحلالي، تغيير في العدد الطبيعي للصفائح، نقص كريات الدم البيض، نقص خلايا لمفوية وكذلك يلاحظ لدى المرضى نقص الحديد و احيانا فقر الدم التحلي المناعي الذاتي (Santacruz *etal.*,2022) .

ويرافق الاصابة بداء الذئبة الاحمراري حدوث نقص في اعداد الصفائح الدموية Thrombocytopenia بمعدل 30 % . (Karpouzas, 2019) وهناك ابحاث تشير لزيادة اعداد الصفائح الدموية (Bannoudi *et al.*, 2022) . كما ويعاني المرضى من نقص في اعداد كريات الدم

الفصل الثاني استعراض المراجع

البيضاء Leukopenia الذي يحدث في 50% من الحالات وينقص العدد بنسبة اكبر في حالات الاصابة الشديدة (Yavuz *etal.*, 2020).

ومن مؤشرات الدم التشخيصية الاخرى هو معدل ترسيب خلايا الدم الحمراء Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) الذي يستخدم لتقييم الاستجابات الالتهابية للمرض، ويعد مؤشرا نوعياً غير مباشر للمراحل الحادة للمرض ، ويتأثر معدل ترسيب الكريات الحمراء بتركيز البروتين في المصل وعدد خلايا الدم الحمراء فضلا عن مكونات الدم الاخرى من البروتينات المناعية وكذلك مستوى الالبومين في الدم ومستوى الكولسترول ويكون ارتفاع معدلاته شائعا لدى مرضى داء الذئبة الاحمراري والمتمثل بتفاقم الاعراض التي تؤثر على وظائف اجهزة الجسم المتعددة مثل الجلد والكلى والمفاصل والقلب والاعوية الدموية والجهاز العصبي (Mbonu *etal.*,2019). كما يمكن مشاهدة ارتفاع او انخفاض معدل ترسيب كريات الدم الحمراء بسبب اعراض وامراض اخرى تصيب المريض فضلا عن لداء الذئبة لذلك يتطلب اجراء الاختبارات المصلية والدموية الأخرى لكونه غير دقيق (Aringer,2020).

6-2-2 فعالية المرض Disease activity

يمكن تعريف نشاط المرض في داء الذئبة بأنه الاعراض السريرية والمؤشرات المخبرية القابلة للتغير التي تبين مدى تأثير الجهاز المناعي وباقي الاعضاء في مدة محددة من الزمن (Tofighi *etal.*,2021). يستخدم اختبار فعالية المرض لقياس شدة المرض ونشاطه وهو عبارة عن مجموعة من المؤشرات العالمية التي وضعت واعتمد عليها وتحقق من صحتها منذ سبعينيات القرن الماضي و تستخدم لتقييم نشاط المرض في المريضات المصابات بداء الذئبة الاحمراري وتشمل بنود محده من اجل تقييم مظاهر المرض اذ يتضمن 24 مؤشر. وتستخدم على نطاق واسع في التجارب السريرية ومن قبل الاطباء ويعد وسيلة سهلة ومهمة لاداء ونشاط المرض الذي يرتبط الى حد كبير بتشخيص الطبيب للمرض وحالة المريض ويتم من خلاله تصنيف نشاط المرض الى ادنى مستوى No flare او Mild flare معتدل او عالي الفعالية High flare ويتم وضع هذه المعايير من قبل عدة باحثين في عدة مراكز على مستوى العالم للوصول للمؤشرات الاعلى تحسنا لنشاط المرض فهناك المعايير الموضوعة من قبل الجمعية الاوربية The European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)، وكذلك المعايير الموضوعة من قبل المجموعة البريطانية لتقييم مرض الذئبة (BILAG) The British Isles Lupus Assessment Group، الا ان المعايير الموضوعة من قبل الجمعية الامريكية للروماتيزم هي الاكثر اعتمادا من قبل الاطباء في المستشفيات حول العالم كما •

الفصل الثاني استعراض المراجع

(Carvalho *et al.*, 2020). استخدم هذا المقياس في رصد المريضات المصابات بداء الذئبة الذي يشترك في بعض الخصائص السريرية مع التهاب المفاصل الرثوي (Salaffi *et al.*, 2014).

يعد مؤشر فعالية مرض الذئبة الاحمراري Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) المبين في الجدول 2-2 محور الابحاث السريرية المختصة بقياس فعالية المرض ويستخدم لتقييم النتائج السريرية اذ يتم من خلاله مقارنة الاختلافات ذات المغزى الاساس لتشخيص المرض بين مجاميع مرضى داء الذئبة الاحمراري ويتم تقييم نشاط وفعالية المرض من خلال العديد من الفقرات التي يمكن الاعتماد عليها والتحقق من صحتها كتقييم موحد لنشاط المرض وتستخدم كوسيلة لمتابعة تحسن المرض او تفاقم حالته. وضع هذا الاختبار من قبل مجموعة من اكثر اطباء الروماتزم خبرة في هذا المرض وفي اكثر من دولة وفق دراسات لاكثر من 1400 مصاب بالمرض وتم وضع نسخة اولية تتضمن 37 مؤشر ثم طورت الى 24 مؤشر لاعراض تصيب اكثر من 9 اجهزة واعضاء في جسم المريض (Gladman *et al.*, 2002).

الفصل الثاني استعراض المراجع

الجدول 2-2: معايير احتساب نشاط مرض داء الذئبة الاحمراري (Gladman *et al.*, 2002)
Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)

SLEDAI-2K (30 DAYS) DATA COLLECTION SHEET

Study No.: _____ Patient Name: _____ Visit Date: _____ d _____ m _____ yr

(Enter weight in SLEDAI-2K Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 30 days)

Weight	SCORE	Descriptor	Definition
8	<input type="checkbox"/>	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infections, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	<input type="checkbox"/>	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	<input type="checkbox"/>	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	<input type="checkbox"/>	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	<input type="checkbox"/>	Arthritis	≥2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling, or effusion).
4	<input type="checkbox"/>	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	<input type="checkbox"/>	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	<input type="checkbox"/>	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours.
4	<input type="checkbox"/>	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	<input type="checkbox"/>	Rash	Inflammatory type rash.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	<input type="checkbox"/>	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	<input type="checkbox"/>	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion or pleural thickening.
2	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	<input type="checkbox"/>	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	<input type="checkbox"/>	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	<input type="checkbox"/>	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/ $\times 10^9/L$, exclude drug causes.
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3000 white blood cells/ $\times 10^9/L$, exclude drug causes.

الفصل الثاني استعراض المراجع

8-2-2 وبائية المرض Epidemiology :

يعد داء الذئبة الاحمراري من الامراض المناعية الذاتية الجهازية، ينتشر في جميع انحاء العالم يصيب كلا الجنسين وحددت نسبة حدوثه عالميا تتراوح بين 14 الى 172 حالة من كل 100,000 نسمة وهذا الاختلاف بنسبة الاصابة ناتج بسبب تأثير نسبة انتشاره بالمتغيرات العرقية والجغرافية والعمرية والجنس حيث لوحظت معدلات اعلى عند النساء وخاصة في مرحلة الانجاب من (15-35) (Fatoye *etal.*,2022) . في دراسة لانتشار المرض في سكان الولايات المتحدة كان معدل حدوث SLE السنوي حسب العمر والجنس لكل 100,000 نسمة 4.77 وكان معدل الإصابة اعلى بين النساء (7.58) منه بين الرجال (1.89) (Duarte *etal.*, 2022) . معدل الإصابة اعلى مرتين الى ثلاث مرات من معدل الوفيات بين عامة الناس كما لاحظ في المناطق الحضرية أكثر زيادة في انتشاره مقارنة بالمناطق الريفية (Assunção *etal.*,2022) .

قُدّر انتشار داء الذئبة الاحمراري في العراق بمعدل مريض واحد لكل 1867 من السكان، ومريضة واحدة لكل 1127 من إجمالي السكان الإناث، وبالنسبة للنساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 10 و 49 عامًا كان معدل انتشار المرض بنسبة انثى واحدة مصابة لكل 616 انثى سليمة (Muhammed *et al.*, 2019).

9-2-2 الامراضية Etiopathogenesis :

يحدث مرض داء الذئبة عندما يهاجم جهاز المناعة الانسجة السليمة داخل جسم المريض ولا تزال الآليات المرضية الدقيقة والاسباب المؤدية لمرض الذئبة الحمراء بعيدة المنال، من المحتمل انه ينتج عن مجموعة من العوامل الوراثية والبيئية والفلسجية الموضحة في الشكل 2-4 حيث اوضحت الدراسات ان العامل الوراثي يظهر بوضوح في البيانات التي سجلت وان خطر الإصابة بمرض الذئبة للاقارب اعلى بحوالي 20 مرة. وكذلك النسبة تكون اعلى في التوائم أمتماثلة بنسبة من 24% الى 58% مقارنة بنسبة خطر اصابة اقل من 3 الى 10% في التوائم المختلفة (Chang *etal.* , 2022).

وكذلك تؤدي العوامل البيئية دورا مهما في حدوث المرض ونشاطه ومدى تأثيراته في اعضاء الجسم

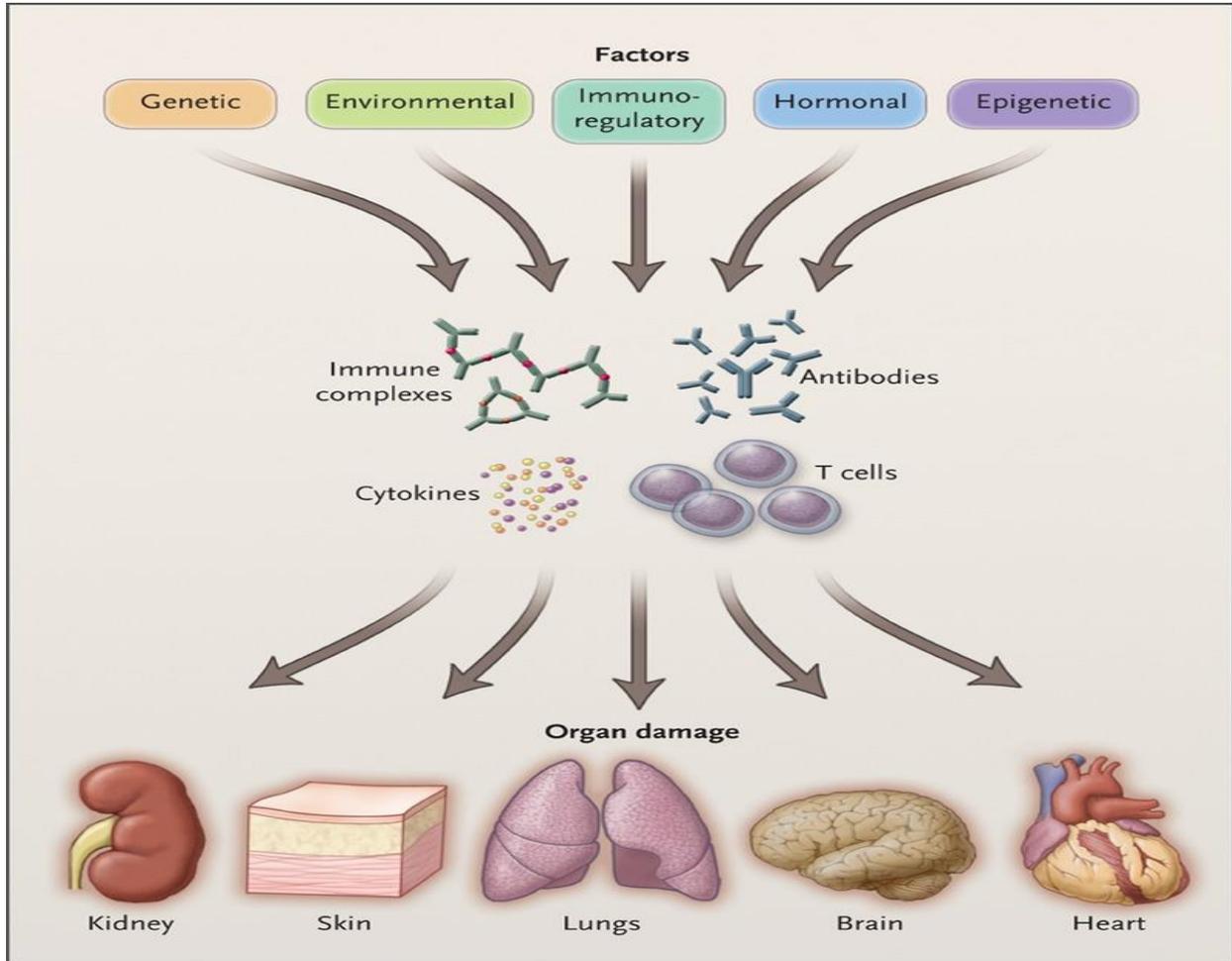
المختلفة ومن هذه العوامل هي التعرض للأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet Light Exposure حيث تسبب الاشعة فوق البنفسجية الضرر وتدمير للمادة الوراثية DNA وتحث الخلايا للموت المبرمج (Apoptosis) مما يؤدي الى تركيز الاحماض النووية والبروتينات المرتبطة داخل الخلية. يلاحظ وجود المستضدات الذاتية على أغشية الخلايا المتعرضة للأشعة فوق البنفسجية في حوالي 70% من المرضى .

الفصل الثاني استعراض المراجع

(Barbhaiya *et al.*,2023) وكذلك تؤدي بعض انواع العدوى Infection دورا في ظهور المرض حيث تكون الإصابة الفيروسية او البكتيرية محفزة لتطور او تفاقم داء الذئبة فضلا عن الى الاستعداد الوراثي للإصابة حيث اشارت بعض الدراسات ان بعض انواع الالتهابات مثل (الالتهاب الرئوي، التهاب المسالك البولية، التهاب النسيج الخلوي، السل، والالتهابات الانتهازية التي قد تكون ناتجة عن عيوب وراثية ومناعية) تؤدي الى حالات اكثر عرضة لظهور اعراض مرض داء الذئبة. (Iwata and Tanaka, 2022).
: (Chen *et al.*,2022).

وبعض الادوية تسبب في حدوث مرض الذئبة وهذا النوع المتسبب من الادوية يكون وقتي غالبا وتزول اعراضه عند التوقف عن اخذ الدواء بعد ستة اشهر تقريبا مثل Procainamide و Phenytoin الذي قد يعمل في بعض اثاره الجانبية على ان يغير الحمض النووي او يجعله ينتج الاجسام المضادة الذاتية وعوامل أخرى تحفز على تفاعل ذاتي للخلايا اللمفاوية البائية والتائية (McNamara *et al.*,2020)

كما اشارت البحوث ان بعض من المواد السامة Toxic Substance تسبب زيادة مخاطر الإصابة بمرض الذئبة مثل التدخين، صبغات الشعر، ومبيدات الافات، والمذيبات وغيرها كذلك اشارت الكثير من الدراسات التي تتناول داء الذئبة وتأثير الهرمونات الجنسية على زيادة الإصابة في الاناث اكثر من الذكور والتي قد تصل الى 10 اضعاف (Rodrigues *et al.*,2023 .: Palaniappan *et al.*,2023)



الشكل 2-4: العوامل المحفزة لإنتاج بروتينات المناعة الذاتية في مرضى داء الذئب الاحمراري.
(Tsokos, 2011)

3-2 نظام المتمم Complement System :

يعد نظام المتمم من الأنظمة الدفاعية ذات الأهمية العالية في اكمال وظائف الجهاز المناعي وتؤدي دور مهم في السيطرة على التفاعلات الالتهابية وتنظيم الاستجابة المناعية (Liu *et al.*, 2022). يتكون نظام المتمم من مجموعة من البروتينات المتأثرة بالحرارة العالية والتي تتوافر في مصل الدم وسوائل الجسم المختلفة او تكون بهيئة بروتينات مرتبطة بالأغشية ويرمز لها بالرمز C وتعمل هذه المتممات بعدة وظائف اهمها اتمام التفاعل الحاصل بين الجسم المضاد والمستضد والتحلل والبلعمة (Phagocytosis) ويكون لها اهمية في تكوين معقدات مهاجمة تقوم بتحليل مباشر للخلايا ويطلق على هذه العملية ب Immune Complex

الفصل الثاني استعراض المراجع

Clearness التنظيف المناعي للمعقدات و عملية الابسنة او الاستساغة Oponization وكذلك البدء بالتفاعلات المناعية الالتهابية بواسطه Anaphylatoxins وتقوم ايضا بتنظيم الاستجابة المناعية الخلوية.

ويتكون نظام المتمم من اكثر من 30 نوع من البروتينات المتوافرة في مصل الدم على شكل سلسلة من البروتينات السكرية Glycoproteins تؤدي دورا اساسيا في المناعة الخلطية. حيث تدخل في تفاعلات الجسم المضاد مع المستضد حين يتشكل المعقد المناعي فيحطم المعقد المناعي عن طريق الفعاليات البيولوجية التي تشمل ايضا الانجذاب الكيميائي Chemotaxis لجزيئات المتمم الاخرى وتنسيق بين الاستجابة المناعة الذاتية والمكتسبة وتنشيط الخلايا البائية B Cell وفرط الحساسية (Rossini et al., 2023).

ويتم تنشيط نظام المتمم بواسطة ثلاثة مسارات كيميائية مختلفة تشمل مسار المتمم التقليدي او الكلاسيكي classical pathway ومسار اللكتين المرتبط بالمانوز mannose binding lectin pathway ومسار المتمم البديل alternative pathway وقد اشار Kaufmann et al., 2011. ان كل طرق التنشيط الثلاثة تشترك في خطوات عامة رئيسة تتضمن تنشيط المكون الرئيسي للنظام وهو بروتين المتمم C3. كما موضح في الشكل 2-5.

كما اشار (Gros et al., 2008). ان هذا النظام له دور في المناعة التكميلية وفي ازالة حطام الخلية المتضررة والدفاع ضد الممرضات لذا يعد هذا النظام من الانظمة الدفاعية ذات الاهمية العالية في اكمال دور الجهاز المناعي ومن اهم البروتينات التي يتكون منها النظام هي بروتينات جزئ المتمم الثالث والرابع (C3, C4) و يكون بروتين المتمم من نوع (C3) 70% من بروتينات النظام ويقل تركيزه في حالات الالتهابات والاصابات الميكروبية المتكررة (Acosta et al., 2004). اما المتمم الرابع C4 الذي يكون وزنه الجزيئي اكبر من الوزن الجزيئي ال C3 وينشطر بواسطة انزيم الاستريز C1S الى جزئين هما ال C4a والذي هو عبارة عن سلسلة ببتيديية صغيرة يبرز دورها في الانجذاب الكيميائي لجزيئات البروتينات المتممة وجزيئة ال C4b الذي يمتلك موضع الارتباط غير المستقر مع الغشاء الخلوي (Coss et al., 2022) وبذلك يكون لهذا المتمم دور في تنشيط نظام المتمم ويترافق مع نقصه العديد من الاضطرابات المناعية الذاتية.

4-2 الحركيات الخلوية Cytokines :

عبارة عن مواد كيميائية تفرز من أنواع مختلفة من الخلايا المناعية لها وظيفة ناقلة في جميع جوانب الاستجابة المناعية الفطرية (Innate Immune Response) والاستجابة المناعية التكيفية Adaptive Immune Response في مراحل النمو الخلوي والتمايز والاصلاح. وتظهر كمستضدات تشارك في مجموعة واسعة من الانشطة البايولوجية مثل الانجذاب الكيميائي Chemotaxis والانشطة الخاصة بالتغيرات الفسلجية وتنشيط خلايا محددة. هناك عدد من الحركيات الخلوية التي لها دور كبير في نشوء الخلايا للمفاوية وتنظيم عملها وتحديد نوع الاستجابة المناعية لدى ظهور مؤثرات خارجية معينة تفرز السيتوكينات مباشرة عند التعرض لمؤثر (عند الحاجة) ولا تخزن السيتوكينات في الخلايا ويكون افرازها بإحدى الطرق التي اما ان تكون Autocrine حيث تؤثر على نفس الخلية المنتجة للسيتوكاين او الافراز بطريقة paracrine حيث تؤثر السيتوكينات هنا على خلايا بعيدة عن طريق دوران الدم او يكون تأثير السيتوكاين على خلية قريبة منها Endocrine (de Zoeten et al., 2023).

وتعمل الحركيات الخلوية كوسائل دفاعية لمختلف الخلايا المناعية في اثناء التمايز differentiation والنضج Maturation والتفعيل activation (Sim et al., 2022). ولذا فان فهم الدور الاساس للحركيات الخلوية في مرض داء الذئبة لا يعزز فقط مفهوم المرض ولكن ايضا يطبق مفاهيم جديدة لتوضيح المؤثرات الحيوية والعوامل العلاجية وقد اثبتت الدراسات مؤخرا ان هناك انواعا مختلفة من جينات الانترلوكينات Interleukins لها علاقة في الاستجابة لمرض داء الذئبة الاحمراري مثل IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17a, IL-12 حيث تكون مرتبطة ارتباطا وثيقا في التسبب بداء الذئبة الاحمراري او في مدى نشاط (Dammati et al., 2023).

من بين هذه السيتوكاينات هو IL-6 و IL-17a حيث ان الانترلوكين نوع IL-6 عبارة عن ببتيد رباعي الحلزون Four-Helical Glycopeptide ذو وزن جزيئي مساوي 26 KDa متكون من 212 حامض اميني. تم تعريفه منذ بداية اكتشافه على انه سيتوكاين مشتق من الخلايا التائية T cell له القدرة على تحفيز تمايز الخلايا البائية B lymphocyte differentiation ويحولها الى خلايا منتجة للجسام المضادة واطلقوا عليه اسم العامل المحفز الثاني للخلية البائية (B cell stimulatory factor 2) حيث يقوم ايضا على تنشيط افرازها للكلوبيولينات المناعية IgM, IgG and IgA وغالبا ما يستعمل كعلامة على حدوث الالتهاب proinflammatory Marker of Inflammation (Schett, 2018). وهو سيتوكاين باديء الالتهاب

الفصل الثاني استعراض المراجع

cytokine ينتج من قبل العديد من الخلايا مثل (T and B lymphocytes, fibroblasts, monocytes,) وينظم العديد من العمليات الفسيولوجية بما في ذلك الاستجابة الحادة، الالتهاب، الاستجابة المناعية، ميكانيكية الدفاع في الجسم، وتكوين الدم والنمو الخلوي. حيث انه يحفز عدد من بروتينات الطور الحاد الموجبة مثل (amyloid) واستمراره من خلال تسهيل انتقال خلايا Neutrophil الى موقع الالتهاب وهذا يؤدي الى انتاج عدد من الوسائط الالتهابية منها (cytokine, prostaglandins, reactive oxygen species and proteases) وكذلك يقوم بتنظيم تنشيط وتمايز خلايا التائية (Barnabas *et al.*,2023) .

تم التعرف على IL-6 في عام 1987 ليكون المحفز الرئيس لاستجابة المرحلة الحادة الكبدية. يلعب IL-6 دوراً رئيساً في الالتهاب الجهازى والمناعة يتم تصنيعه وإطلاقه بسرعة بواسطة الخلايا النخاعية استجابة لإشارات الخطر المختلفة والسيتوكينات مثل IL-1 و TNF- α من موقع الالتهاب، يستطيع IL-6 الوصول إلى الأعضاء الرئيسية من خلال مجرى الدم ويحفز استجابات جهازية. يشار إلى هذه العملية باسم استجابة المرحلة الحادة مع السيتوكينات الأخرى، يعمل IL-6 بشكل تآزري للحث على الاستجابات الجهازية الالتهابية ومع ذلك يبدو أن IL-6 المعروف أيضاً باسم عامل تحفيز الخلايا الكبدية له تأثيرات أقوى وأوسع نطاقاً، خاصة على خلايا الكبد. تشمل البروتينات الإيجابية في المرحلة الحادة البروتين التفاعلي (CRP)، والعوامل التكميلية زيادة في مجرى الدم يسهل القضاء على مسببات الأمراض والخلايا التالفة. يعد وجوده كعلامة حيوية للالتهاب، وكذلك يشارك في تكلمة التنشيط (Topolyanskaya,2021) .

يعمل IL-6 كوسيط للتعرف على مسببات الأمراض أو الخلايا التالفة. فضلاً عن تعزيز الالتهاب، يحتوي IL-6 على خصائص مضادة للالتهابات. والجدير بالذكر أنه يحفز إنتاج مضادات IL-1 و TNF- α مثل IL-1Ra و p55 القابل للذوبان. يوجد مسارين لنقل الإشارة IL-6 هو مسار كلاكسي (Classic IL-6 Signalling Pathway) في الطريقة الكلاسيكية يتم تفعيل الإشارة على وجود المستقبل على غشاء الخلايا، اما المسار المتحرك او المتنقل (Trans IL-6 Signalling pathway) تكون المستقبلات ذائبة ممكن ان تتحرك بمجرى الدم لنقل الإشارة. قليل من الخلايا تتخذ مسار المتحرك منها (خلايا الكبد ، وبعض الخلايا الظهارية وبعض الكريات البيض)(Jarlborg, 2022) .

الفصل الثاني استعراض المراجع

اما IL-17a فيتكون من 155 حامض اميني وهو عبارة عن الساييتوكاين الاله في عائلة IL-17 التي تحوي ستة انترلوكينات IL-17A to IL-17F وهو يعد pro-inflammatory مهم في العديد من العمليات بما في ذلك دفاع الجسم host defense واصلاح الانسجة وامراضية الامراض الالتهابية والسرطان وغيرها ينتج من الخلايا التائية النشطة (Li et al., 2019).

2-5 تنشيط الجهاز المناعي في مرضى داء الذئبة :

تشير الدراسات الأخيرة الى إمكانية حدوث الطفرات في جينات المتممات البروتينية في مرضى داء الذئبة (Java et al., 2023). وكذلك وجد لديهم ان نظام المتمم يكون نشط بشكل قوي. وفي دراسة أجريت على الانسجة المتضررة في مرضى داء الذئبة عند اخذ خزعة منها لوحظ ترسب بروتينات المتمم نوع C3,C4 وكذلك بروتينات متمم اخرى وقد أشار Cai et al., 2022 الى ان الاجسام المضادة الموجودة في امصال داء الذئبة الاحمراري هي التي تحدث تفعيل نظام المتمم.

ان داء الذئبة الاحمراري هو مرض مناعي ذاتي ناجم عن فقدان التحميل المناعي Immune tolerance الخلايا البائية B cell tolerance فيؤدي هذا الفقدان الى التعرف على المستضدات الذاتية الجسمية من قبل الخلايا البائية وتصبح ذاتية التفاعل معها (Dema and Charles, 2016). أثناء مراحل تطور الخلايا البائية، تنتج pre-B cells لتصبح خلايا بلازما فارزة للأجسام المضادة antibody-secreting plasma cells (PC) وتتلقى إشارات إيجابية وسلبية متعددة لتحديد تنشيطها أو حذفها (Parodis et al., 2022).

على الرغم من أن الانتقاء المركزي يقلل من التفاعل التلقائي، فإن عددًا كبيرًا من الخلايا البائية غير الناضجة (40%) تكون ذاتية التفاعل وتوجد عادةً في الدم المحيطي للأفراد الأصحاء. ومع ذلك في ظل الظروف العادية تتم إزالة هذه الخلايا البائية غير الناضجة من ذخيرة نخاع العظمي أثناء الانتقال إلى الخلايا البائية الناضجة في المحيط (Manolakou et al., 2022). يمكن للعوامل الوراثية أن تؤثر بشكل مباشر أو غير مباشر على خطوات الاختيار هذه، والتي تؤدي في مرض الذئبة الحمراء إلى تراكم الخلايا البائية الناضجة النشطة ذاتيًا. يمكن أن تؤثر المؤثرات الذاتية للخلايا البائية مثل الكينازات والفوسفاتازات وعوامل النسخ على بقاء الخلية البائية وخطوات التمايز والاختيار، يكشف مرضى داء الذئبة الاحمراري ونماذج الفئران التي تشبه مرض الذئبة عن العديد من الأمثلة على التشوهات الجينية التي تؤثر على نقاط السيطرة

الفصل الثاني استعراض المراجع

المختلفة للتحمل الذاتي (Self-Tolerance Checkpoints) مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الأجسام المضادة الذاتية (Pan *etal.*,2019).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

1.3 المواد والاجهزة المستخدمة :

1.1.3 الاجهزة المستخدمة :

تم استعمال عدد من الاجهزة في الدراسة الحالية والمبينة في الجدول (1-3) الذي يوضح اسماء هذه الاجهزة والشركة المنتجة وبلد المنشأ لكل منها.

جدول 1-3: الاجهزة المستخدمة في الدراسة.

Company	Origin	The device name
Sigma	المانيا	جهاز الطرد المركزي Centrifuge
LIEBHERR deep freeze-20° C	المانيا	مجمدة Deep freezer
ASYS	استراليا	جهاز الاليزا ELISA apparatus
Concord	فرنسا	ثلاجة Refrigerator
Human	المانيا	حاضنة Incubator
SYSMEX	الولايات المتحدة	Automated CBC analyzer

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

2.1.3: Instruments المستخدمة

تم استخدام عدد من المعدات في الدراسة الحالية والجدول (2-3) يوضح اسماءها وبلد المنشأ والشركة المنتجة لها.

جدول 2-3: المعدات المستخدمة في الدراسة.

المعدات المستخدمة	بلد المنشأ	الشركة المصنعة
صندوق التبريد Cool box	الصين	VB
الانابيب المانعة للتخثر EDTA tubes 5ml	الاردن	AFCO
انابيب ايندروف Eppendorf tubes 1.5ml	الأردن	AFCO
حامل انابيب ايندروف Eppendorf tubes rack	الاردن	AFCO
انابيب هلامية Gel-clot activator tubes (10ml)	الاردن	AFCO
حامل الانابيب Gel tubes rack	الاردن	AFCO
زجاجيات Glass wares	المانيا	Dagra
محاقن طبية Medical syringes 10 ml, 5ml	الامارات	MEDECO
ماصة متعددة multi-channel pipette	المانيا	SIAMED

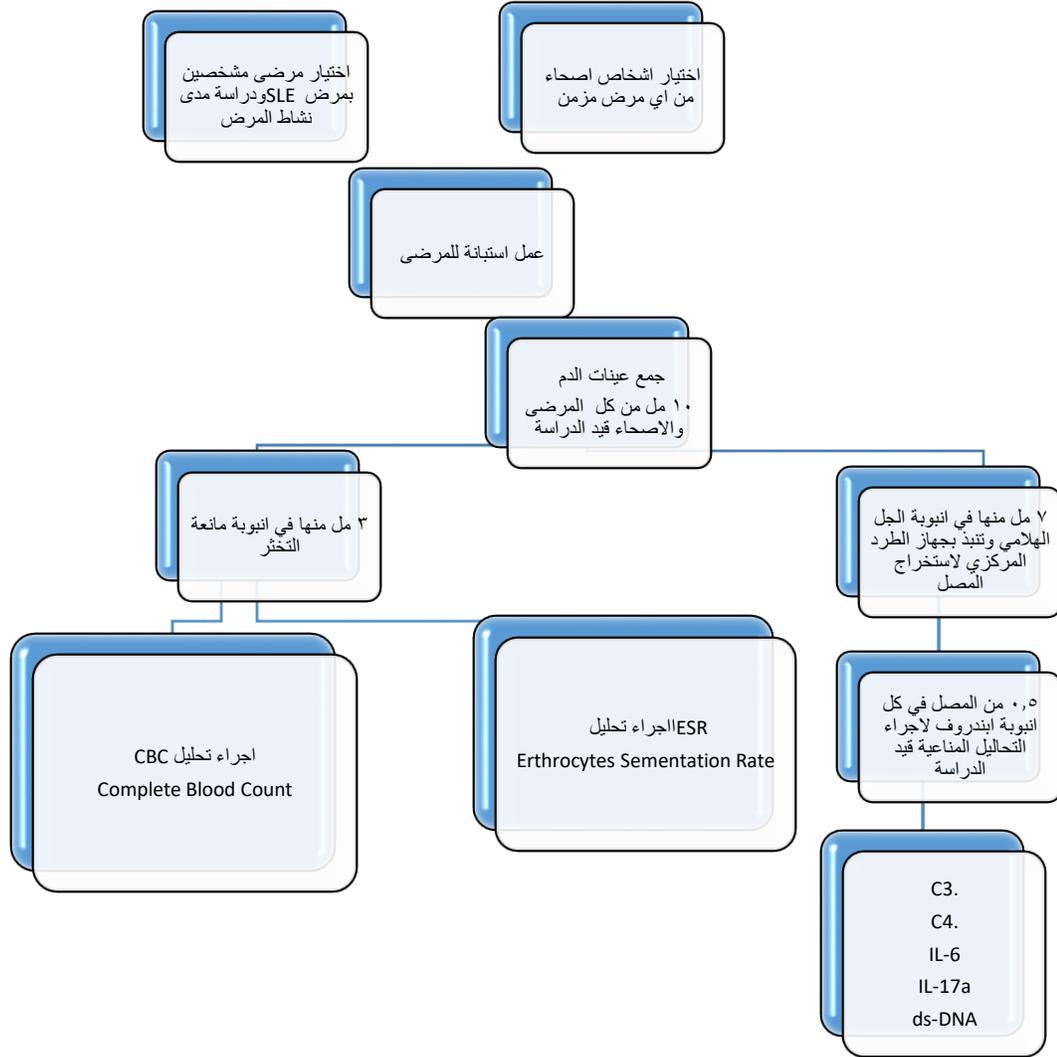
الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

AFCO	الاردن	Plane tube 10 ml انابيب
SIAMED	المانيا	ماصة دقيقة (20,50,100,1000 μ l) Precision Micro pipette
Thakur Scientific	الهند	Westergren tubes Stand
Citotest	الصين	Yellow and blue pipette tips

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

2.3 طرائق العمل Methods:

تم اجراء خطة البحث كما موضح في المخطط (1-3)



المخطط (1-3) يوضح مخطط طريقة عمل البحث.

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

1.2.3 جمع العينات Subjects collection :

تضمنت الدراسة جمع 100 عينة من المرضى والاصحاء تراوح معدلهم العمري من 15-51 سنة. جمعت العينات من مدينة الطب مستشفى بغداد التعليمي شعبة المفاصل ومستشفى الامامين الكاظمين (ع) في محافظة بغداد للفترة مابين كانون الثاني /2022 الى تموز/2022. تمت المصادقة على هذه الدراسة من قبل مجلس كلية العلوم في جامعة كربلاء بكتابهم المرقم 6.73 في 9.1.2022. شخّصت جميع الحالات المرضية من قبل الأطباء الاختصاص واجري التشخيص السريري في جميع الحالات المرضية وفقا للمعايير المعتمدة من قبل الكلية الامريكية لامراض الروماتيزم المخطط (2-2) من حيث توافر أربعة مؤشرات للمرض على الأقل من اصل احدى عشر مؤشرا من الطفح الوجيه والطفح القرصي والالتهابات المصلية والحساسية للضوء والقرحة الفموية والاجسام المضادة ضد النووية والاضداد ضد DNA المزدوج.

سجلت جميع المعلومات الخاصة بالمرضى المراجعين على وفق الاستبانة الموضحة في الملحق (1) وقد تضمنت مؤشرات صحية واجتماعية مثل الاسم والعمر والسكن والتحصيل الدراسي وتاريخ المرض ومدة إصابة المرض كما تضمنت الدراسة مجموعة من الأشخاص الاصحاء (عينات السيطرة) لا يعانون من أي حالة مرضية مزمنة او امراض مناعية ذاتية.

2.2.3 دراسة نشاط المرض: Study Disease Activity:

تم دراسة فعالية المرض Disease activity وذلك باستخدام اختبار فعالية المرض لقياس شدة المرض ونشاطه وهو عبارة عن مجموعة من المؤشرات العالمية SLEDAI المبينة في الجدول 2-2 لتقييم نشاط المرض في المريضات المصابات بداء الذئبة الاحمراري وتشمل بنود محده من اجل تقييم مظاهر المرض اذ يتضمن 24 مؤشر. وتم من خلاله تصنيف نشاط المرض الى ادنى مستوى no flare او معتدل mild flare او عالي الفعالية high flare والمعايير المعتمدة هي الموضوعه من قبل الجمعية الامريكية للروماتيزم American College of Rheumatology (ACR) (Touma et al., 2012). وقد تم قياس فعالية المرض من قبل أطباء متخصصين لكل عينات المرضى قيد الدراسة .

3.2.3 جمع الدم Blood collection :

تم جمع الدم الوريدي (10 مل) من مجموعة السيطرة (الاصحاء) والمرضى باستخدام محاقن طبية ذات الاستعمال الواحد بحجم (10 مل) بعد تعقيم منطقة السحب بكحول الإيثانول 70%. تم توزيع عينات الدم في

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

أنابيب الاختبار على النحو التالي: 3 مل في أنبوب مانع التخثر لقياس معدل ترسيب كريات الدم الحمراء (ESR) ومعرفة صورة الدم كاملة (CBC) بالجهاز الآلي (Automated CBC analyzer). ماتبقى من الدم (7 مل) ترك لمدة 15 دقيقة ليتخثر وبعدها تم عزل المصل في جهاز الطرد المركزي بعد وضعه في أنبوب هلامي وتشغيل جهاز الطرد المركزي بسرعة (3000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق) تم توزيع المصل المعزول في أنابيب دقيقة ابندروف 0.5 مل تم وضعها في المجمدة بدرجة (-20) سيلزية لغرض قياس تراكيز المعايير المناعية المتضمنة في للدراسة.

1.3.2.3 المعايير الدموية التي تم قياسها في هذه الدراسة :

1.1.3.2.3 معدل ترسيب كريات الدم الحمراء Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) :

تم قياس معدل ترسيب كريات الدم الحمراء في عينات الدم المجموعة من خلال طريقة Westergren وفق الطريقة القياسية لقياس نسبة معدل ترسب كريات الدم الحمراء حيث يتم مزج 0.2 مل من 3.8% محلول سترات الصوديوم Sodium Citrate Solution مع 1.8 مل من الدم في انبوبة Westergren حتى تصل لعلامة الصفر في الانبوب ويوضع بالمقلوب في حامل خاص بالأنبوب ويقرأ معدل الترسيب للكريات الحمر بعد 60 دقيقة بوحدة مل /الدقيقة.

2.1.3.2.3 عد مكونات الدم الكاملة (CBC) Complete Blood Count :

الاختبار تم في مختبرات المستشفى حيث تم قياس عدد كريات الدم البيضاء والكريات الحمراء والصفائح الدموية ومستوى الهيموكلوبين (WBC, RBC, PLT, HGB) بعد وضع الدم بسعة 1.2 مل في انابيب مانعه للتخثر الحاوية على مادة EDTA ثم يتم ادخاله في جهاز تحليل صورة مكونات الدم الرقمي Automated CBC analyzer ليتم قراءة النتيجة.

2.3.2.3 المعايير المصلية التي تم قياسها في هذه الدراسة (Serological parameters measured in this study)

1.2.3.2.3 قياس مستوى بروتينات المتمم C3,C4 في المصل (Measurement of the level of complement C3 and C4 proteins in serum)

تم قياس مستوى بروتينات أجزاء المتمم C3,C4 في مصل الدم وذلك باستعمال العدة المصنعة من قبل شركة Shanghai YL Biont / China والحاوية على المواد الموضحة في الجدول (3-4) والشكل (2-3) لكل منهما و اساسيات الاختبار Principles of Assay التي تستند على اساسيات تقنية - Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay حيث تحتوي العدة على صفيحة تحتوي 96 حفرة مغطاة مسبقا بالاجسام المضادة للبروتينات قيد الدراسة وبعد اضافة المصل وبعده خطوات مبينة ادناه، وبعد اضافة biotin conjugated anti- (C3 orC4) antibody تستعمل كاجسام مضادة كاشفة. عينات المصل والاجسام المضادة الكاشفة المرتبطة بالبايوتين وكذلك standards تضاف الى الحفر بالترتيب وتغسل باستعمال محلول الغسل الدارى wash buffer ثم يضاف HRP-Streptavidin الذي يرتبط مع Conjugates ثم يتخلص من المادة غير المرتبطة بالغسل بعدها تستعمل مادة (3,3',5,5'-Tetramethyl-benzidine) TMB لكي تجعل التفاعل الانزيمي واضحا ومرئيا Visualize HRP Enzymatic Reaction حيث ينتج لون ازرق يتحول الى اللون الاصفر بعد اضافة محلول ايقاف التفاعل Acidic Stop Solution. ان مقدار شدة اللون الاصفر مرتبطة بمقدار البروتين المطلوب الفحص عنه في عينات المصل ويتم قياسها بواسطة قياس مستوى الامتصاصية (O.D.) The absorbance Optical Density في طول موجي 450 نانوميتر ومن ثم يحسب تركيز البروتينات من خلاله.

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

الجدول 3-4: مكونات عدة قياس بروتينات المتمم Human Complement (C3 or C4) ELISA Kit

Reagents	Quantity	Reagents	Quantity
Coated ELISA plate	12-Well * 8Tubes	Washing concentrate (30X)	20ml
Standard dilution	3ml	Instruction	1
Chromogen solution A	6ml	Seal plate membrane	2
Chromogen solution B	6ml	Hermetic bag	1
Streptavidin-HRP	6ml	Stop solution	6ml
Standard solution(5600ug/ml)	0.5ml	Anti C3 orC4 antibodies labeled with Biotin	1ml

طريقة العمل :

1. تم تخفيف محاليل المعايير حيث تحتوي هذه العدة التركيز الأصلي للمحاليل القياسية تخفف في انابيب صغيرة حسب التعليمات المبينة بالجدول (3-5).

الجدول 3-5: المحاليل القياسية المخففة في عدة قياس بروتين المتمم المصلي .

2800ug/ml	Standard No.5	120µl Original Standard+120µl Standard diluents
1400ug/ml	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard diluents
700ug/ml	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard diluent
350ug/ml	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard diluent

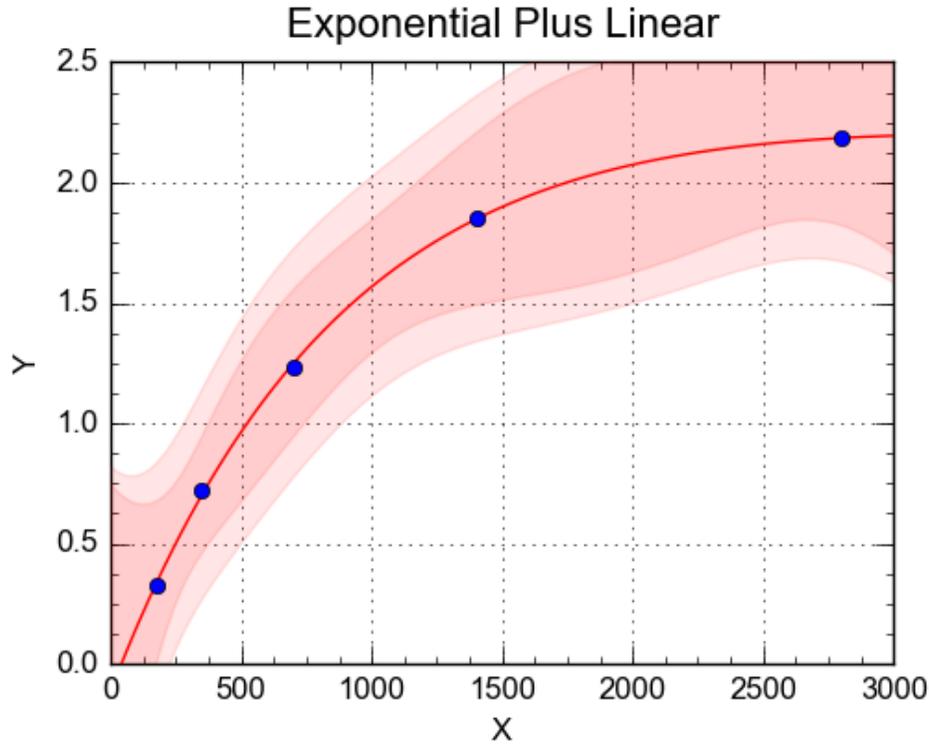
الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

175ug/ml	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard diluent				
Stock standard						
Tube	Standard	S5	S4	S3	S2	S1
ug/ml	5600	2800	1400	700	350	175

2. تم وضع المحاليل القياسية في الحفر التي تبدأ من رقم 2 وتركت اول حفرة فارغة BLANK .
3. تمت الاضافات للحفر في حفرة BLANK (اضفنا فقط محلول الكروموجين A+B وبعدها اضفنا محلول التوقف فقط) وفي حفر المحاليل القياسية تمت اضافة 50 مايكروليتر وكذلك 50µl من streptavidin-HRP كما تمت إضافة في الحفر المتبقية، المصل للعينات المراد فحصها بمقدار 40 مايكروليتر ثم يتم اضافة 10 مايكروليتر من الاجسام المضادة للمنتج الرابع C4 (او الاجسام المضادة للمنتج الثالث C3 في حالة العدة الفاحص للمنتج الثالث) تمت إضافة 50 مايكروليتر من streptavidin-HRP وغطيت الصفيحة بغطاء متوفر ضمن مكونات العدة وتم هز الصفيحة برفق لمزج المكونات وتم حضنها في الحاضنة لمدة 60 دقيقة وعند درجة حرارة 37°C.
4. حضرت محاليل الغسل: وخفف محلول الغسل المركز (X30) مع الماء المقطر حيث استعمل في الخطوات اللاحقة.
5. خطوة الغسل: تمت ازالة غطاء الصفيحة والتخلص من السائل الموجود بالحفر ثم اضيف لكل حفرة باستخدام الماصة المتعددة محلول الغسل السابق التحضير حيث يترك 30 ثانية ثم نتخلص منه ايضا وكررت هذه الخطوة 5 مرات.
6. الظهور اللوني: تمت إضافة 50 مايكروليتر من محلول كروموجين A (E) chromogen solution اولاً لكل حفرة ثم اضيف 50 مايكروليتر من محلول الكروموجين B (E) chromogen solution لكل حفرة ايضا وتم رجها بلطف لمزج المكونات وضرورة تغطيتها بالغطاء الخاص بها ليتم الحضانة لمدة 10 دقائق في الحاضنة 37°C وبالظلام ليتم التفاعل والظهور اللوني (الازرق).

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

7. الايقاف: اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف (E) Stop Solution لكل حفرة لكي نوقف التفاعل حيث تحول اللون الازرق الى اللون الاصفر في نفس اللحظة.
8. اجراء الفحص : تم قياس الامتصاصية (OD) على طول موجي 450nm لكل حفرة بجهاز ELISA بعد مرور 10 دقائق من اضافة محلول التوقف. وحسب تركيز المحاليل القياسية المعروفة مسبقا ومطابقتها ومقارنتها مع قيمة OD المفحوصة بالجهاز تم احتساب المعادلة الخطية للمنحني القياسي standard curve الموضح في الاشكال 2-3 و3-3 و تم حسب قيمة OD لكل عينة تحسب قيمة تركيز داخل العينة وهذه الخطوة تمت داخل الجهاز.



الشكل 3-3: المنحني القياسي لجزء المتمم الثالث (C3.)

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

2.4.2.3 قياس مستوى Human Interleukin 17A(IL-17A)

تم اجراء هذا الفحص على نفس الطريقة المذكورة انفا في (1-2-3-2-3) ونفس المحتويات المذكورة في الجدول (4-3) الا ان الكت يكون حاوي على الاجسام المضادة الخاصة به IL-17A .

3.4.2.3 قياس مستوى الانترلوكين (IL-6) Human Interleukin 6

تم قياس مستوى IL-6 في مصل الدم وذلك باستعمال عدة المصنع من قبل شركة Elabscience / USA والحاوية على المواد الموضحة في الجدول (6-3) و اساسيات هذا الاختبار تستند على اساسيات تقنية شطيرة الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay حيث تحتوي العدة على صفيحة تحتوي 96 حفرة مغطاة مسبقا بالاجسام المضادة antibody (IL-6) ثم وبعد اضافة المصل وبعده خطوات مبينة ادناه، وبعد اضافة conjugated anti- (IL-6) antibody biotin تستعمل كاجسام مضادة كاشفة. عينات المصل والاجسام المضادة الكاشفة المرتبطة بالبايوتين وكذلك standards تضاف الى الحفر بالترتيب وتغسل باستعمال محلول الغسل الدارى wash buffer ثم يضاف HRP-Avidin Horseradish Peroxidase conjugates وبعدها يتم التخلص من المادة غير المرتبطة بمقدار ذلك بالغسل، ويحدث بعدها تغيير لوني ويتم ايقاف التفاعل. ان مقدار شدة اللون الاصفر مرتبطة بمقدار البروتين المطلوب الفحص عنه في عينات المصل ويتم قياسها بواسطة قياس مستوى الامتصاصية The absorbance (O.D.) في طول موجي 450 نانوميتر يحسب تركيز البروتينات من خلاله.

جدول 3- 6: مكونات عدة الانترلوكين IL-6

Item	Specifications	Storage
Micro ELISA Plate (Dismountable)	96T:8wells×12strips	-20°C, 6 months
Reference Standard	96T: 2 vials	
Concentrated Biotinylated Detection Ab (100×)	96T: 1 vial, 120 µL	
Concentrated HRP Conjugate (100×)	96T: 1 vial, 120 µL	-20°C (Protect from light) 6 months
Reference Standard & Sample Diluent	96T: 1 vial, 20 mL	2-8°C, 6 months

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

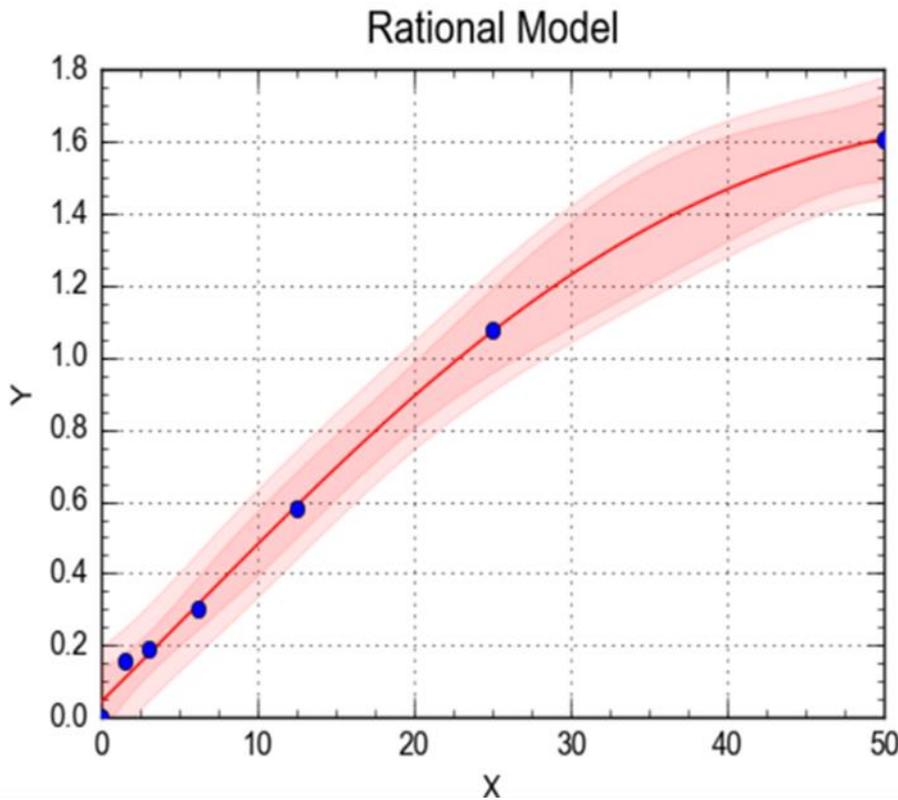
Biotinylated Detection Ab Diluent	96T: 1 vial, 14 mL	
HRP Conjugate Diluent	96T: 1 vial, 14 mL	
Concentrated Wash Buffer (25×)	96T: 1 vial, 30 mL	
Substrate Reagent	96T: 1 vial, 10 mL	2-8°C (Protect from light)
Stop Solution	96T: 1 vial, 10 mL	2-8°C
Plate Sealer	96T: 5 pieces	
Product Description	1 copy	
Certificate of Analysis	1 copy	

طريقة العمل:

- 1- تم تحديد الحفر التي يوضع فيها المحاليل القياسية وحفرة blank وحفر العينات المصلية. تم اضافة 100 مايكروليتر من المصل للحفر و كذلك من محاليل القياسية وبعدها تمت التغطية الصفيحة باستخدام غطاء الصفيحة الموجود في المجموعة. وتم وضعه في الحاضنه لمدة 90 دقيقة عند 37م.
- 2- تم التخلص من السائل من كل الحفر، ولا تغسل في هذه الخطوة فقط تمت اضافة 100 ميكروليتر من محلول Biotinylated Detection Ab لكل الحفر. وتمت بتغطية الصفيحة باستخدام مادة مانعة للتسرب جديدة. ونحضنها لمدة 1 ساعة عند 37°C.
- 3- تم التخلص من السائل من كل الحفر واضيف 350 مايكروليتر من محلول الغسيل إلى كل الحفر. وتركت لمدة دقيقة واحدة بعدها تم التخلص من السائل في كل الحفر وترك قليلا على ورق ترشيح نظيف. كررت خطوة الغسيل 3 مرات.
- 4- أضيف 100 مايكروليتر من محلول HRP المقترن إلى كل حفرة وغطيت الصفيحة باستخدام مادة مانعة للتسرب جديدة. وحضنت لمدة 30 دقيقة عند 37 درجة مئوية.
- 5- تم التخلص من السائل من كل الحفر، وكررت عملية الغسيل 5 مرات كما تم إجراؤها في الخطوة 3.

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

- 6- أضيف 90 μL من Substrate Reagent إلى كل حفرة. وغطيت الصفيحة باستخدام مادة مانعة للتسرب جديدة وحضنت لمدة 15 دقيقة عند 37 درجة مئوية. وهذه الخطوة تتم بعيدا عن الضوء وقمنا أيضا بتدفئة قارئ لوحة Microplate لمدة 15 دقيقة تقريبًا قبل قياس OD.
- 7- أضيف 50 μL من محلول الإيقاف لكل حفرة.
- 8- حددت الكثافة البصرية (قيمة OD) لكل حفرة مرة واحدة باستخدام قارئ لوحة ميكروية مضبوطة على 450 نانومتر وقورنت بالمنحني القياسي الموضح في الشكل (3-6).



$$y = \frac{a + bx}{1 + cx + dx^2}$$

الشكل 3-6: المنحني القياسي للانترلوكين 6.

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

4.4.2.3 قياس ds-DNA في المصل :

يتم قياس الاجسام المضادة لل ds-DNA في هذا الاختبار الذي يتكون من عدة مكونات موضحة في الصورة (2-3).

1. صفيحة تحتوي 12 شريط يحتوي كل منهم على 8 حفر.
2. المحاليل القياسية (Calibrator A-F 6x 1.5 ml (0, 12.5, 25, 50, 100, 200 U/ml). وعلبة حاوية (serum/buffer matrix (PBS, BSA, detergent, NaN₃ 0.09% صفراء جاهزة للاستعمال.
3. انابيب السيطرة (Control positive and negative) وتكون حاوية على الاجسام المضادة ومادة a serum/buffer matrix (PBS, BSA, detergent, NaN₃ 0.09%) صفراء جاهزة للاستعمال.
4. محلول التخفيف للعينات والذي يحوي 0.09% NaN₃ preservative, BSA, detergent, PBS, 5x conc.
5. محلول التفاعل الانزيمي 15 ml Enzyme Conjugate يحوي (الاجسام المضادة IgG, IgA and IgM, HRP labelled; PBS, BSA, detergent, preservative ProClin 300 and 0.05%) ولونه احمر فاتح وجاهز للاستعمال.
6. المادة الاساس 15 مل يحوي 5,5'-Tetramethylbenzidin, 3,3' جاهز للاستعمال وبدون لون.
7. محلول ايقاف التفاعل جاهز للاستعمال وحاوي على حامض.
8. محلول الغسل بتركيز 50x 20 ml Wash Buffer يحتوي على (Tris, detergent,) (50 x conc NaN₃ 0.09%; preservative).

طريقة العمل :

- 1- نضع 100 µl من calibrators وعينات المصل التي خففناها مسبقا في الحفر.
- 2- حضنت الصفيحة لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة (20-28 °C).
- 3- تم التخلص من السائل الموجود في الحفر وغسلناها لثلاث مرات مع 300 µl من سائل الغسل.

الفصل الثالث مواد وطرائق العمل

- 4- تمت إضافة 100 µl of enzyme conjugate في كل حفرة.
- 5- حضنت الصفيحة لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة الغرفة.
- 6- تم التخلص من السائل الموجود في الحفر وغسلناها لثلاث مرات مع 300 µl من سائل الغسل.
- 7- اضيف 100 µl TMB substrate في كل حفرة.
- 8- حضنت لمدة 15 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة.
- 9- تم إضافة 100 µl stop solution في كل حفرة حضنت لمدة 5 دقائق في درجة حرارة الغرفة وقرأت the optical density at 450 الكثافة البصرية على الطول الموجي 450 نانومتر خلال 30 دقيقة.

3-3 التحليل الاحصائي : The Statistical Analysis

تم استخدام برنامج نظام التحليل الإحصائي (2018) - SAS للكشف عن تأثير عوامل الاختلاف في معاملات الدراسة. تم استخدام اختبار T والفرق الأقل أهمية (اختبار LSD) وتحليل التباين ANOVA للمقارنة المعنوية بين المتوسطات. تم استخدام اختبار Chi-square للمقارنة المعنوية بين الاعداد. مستويات الاحتمالية في هذه الدراسة كانت 0.05 و 0.01. حيث كانت الإشارة (*) تعني معنوي تحت او مساوي 0.05 (P≤0.05)، (** تعني عالي المعنوية (P≤0.01) اما Non-Significant (NS) فتعني غير معنوي.

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

4-النتائج والمناقشة :

تضمنت الدراسة الحالية دراسة لبعض المتغيرات المناعية والدمية لاناث يعانون من مرض داء الذئبة الجهازى. اذ تم جمع 100 عينة شملت مجموعتين المجموعة الأولى مجموعة المرضى وتضمنت 54 مصابا والمجموعة الثانية 46 فردا من الاصحاء . جمعت عينات المريضات المصابات بداء الذئبة الحمراء من شعبة المفاصل للامراض المزمنة في مدينة الطب مستشفى بغداد التعليمى ومستشفى الامامين الكاظمين (عليهما السلام).

تم التشخيص من قبل الأطباء الاستشاريين في المستشفيات المذكورين وقد أظهرت الدراسة ان معظم المريضات يعانين من التهاب المفاصل، الطفح الجلدي، قرحة الفم والتي كانت اكثر انتشارا مقارنة ببقية المعايير. كان التهاب المفاصل هو المعيار السريري الأكثر شيوعا لل ACR في تشخيص مرض SLE وكانت هذه النتيجة مشابهة لما وجدته (Alghanim *et al.*,2021).

فضلا عن هذه المعايير كانت هنالك عدة اعراض شائعة في مرضى داء الذئبة بما ذلك الحمى، ألم المفاصل، التعب، فقدان الوزن وهذه النتيجة موافقة لنتائج بعض الدراسات (Kini *et al.*,2020). كما هو معروف فان مرض SLE هو مرض مناعى ذاتى من امراض المناعة الذاتية الجهازية تؤثر في أجهزة وأعضاء وانسجة الجسم لذلك ممكن تصيب الاربطة، الجلد، الدماغ، الرئة، الاوعية الدموية وهناك أصناف ثانوية تشمل التهاب الكلية Nephritis والتهاب الجلد Dermatitis والتهاب الاعصاب Neuritis والتهاب المفاصل Arthritis (Wang *et al.*, 2021).

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

1.4 توزيع عينات الدراسة :

1.1.4: توزيع العينات حسب الفئات العمرية والمؤشرات المناعية :

وزعت عينات الدراسة الى اربع فئات الفئة الأولى من (15-24) والفئة الثانية (25-34) والفئة الثالثة (35-44) والفئة الرابعة ≤ 45 اذ لوحظ عدم وجود فروق معنوية بين الفئات العمرية والمؤشرات المناعية (IL-6، C3، C4، dsDNA). اما بالنسبة (IL-17a) لاحظ فروق بين الفئة العمرية الاولى مع باقي الفئات العمرية اذ بلغ المتوسط بالترتيب من الفئة الأولى الى الرابعة بالتوالي (40.69 ، 19.76 ، 16.42 ، 18.86) وكانت قيمة $P\text{-value} = 0.0410$. كما موضح بالجدول (1-4) .

جدول (1-4) توزيع العينات حسب الفئات العمرية والمؤشرات المناعية .

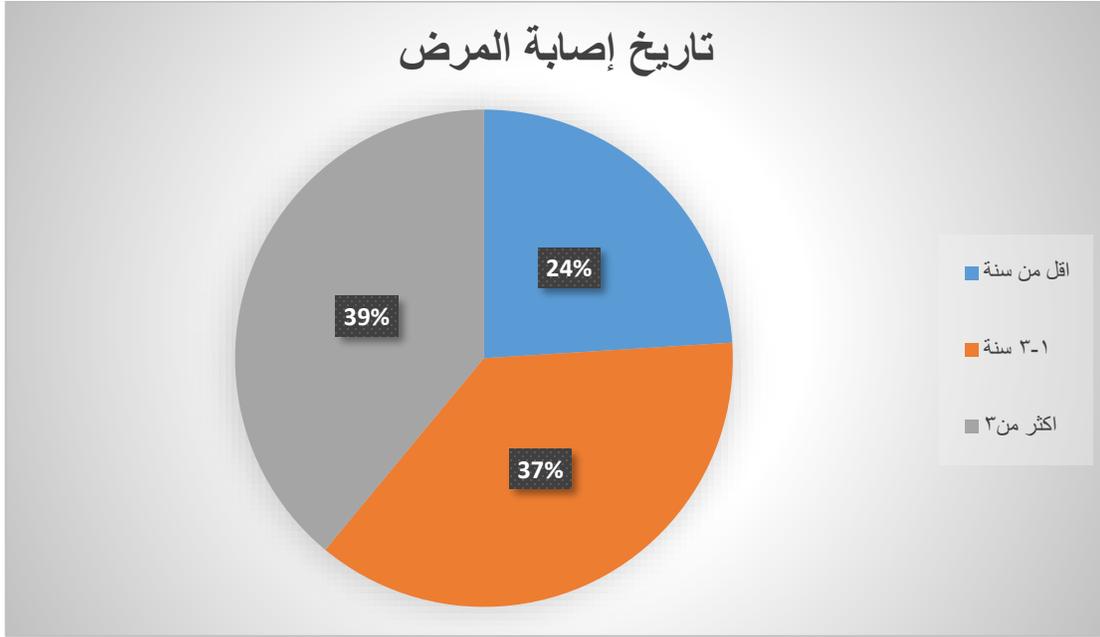
Age group (year)	Mean \pm SE				
	IL-6 (ng/dL)	IL-17 a (ng/dL)	C3 (mg/ml)	C4 (mg/ml)	dsDNA (u/ml)
15-24	4.07 \pm 1.06	40.69 \pm 19.31 a	125.79 \pm 12.35	0.0322 \pm 0.004	94.01 \pm 36.84
25-34	5.45 \pm 1.71	19.76 \pm 2.21 b	113.28 \pm 7.21	0.0284 \pm 0.001	74.29 \pm 21.17
35-44	3.42 \pm 0.95	16.42 \pm 0.76 b	101.96 \pm 4.68	0.0253 \pm 0.002	55.62 \pm 9.13
≥ 45	6.93 \pm 1.77	18.86 \pm 1.49 b	110.31 \pm 8.89	0.0263 \pm 0.003	84.67 \pm 43.20
LSD	4.882 NS	17.193 *	24.375 NS	0.0167 NS	41.559 NS
P-value	0.507	0.0410	0.278	0.204	0.617

Means having with the different letters in same column differed significantly.
* ($P \leq 0.05$), NS: Non-Significant.

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

1.2.4: توزيع عينات الدراسة حسب تاريخ المرض :

وزعت عينات الدراسة (المرضى) حسب تاريخ المرض الى ثلاث مجاميع المجموعة الأولى اقل من سنة تليها مجموعة من (1-3) سنة والمجموعة الأخيرة اكثر من 3 سنوات وجاءت النسب على التوالي (24%)، (37%)، (39%) وكانت الفروق غير معنوية. كما مبين في الشكل (1-4).



الشكل (1-4) توزيع عينات الدراسة حسب تاريخ إصابة المرض.

وجاءت هذه النتيجة مقارنة لما جاءت به العزاوي، 2017 والتي اجرت دراستها على مجموعة من المريضات المصابات بداء الذئبة الجهازية في بغداد حيث اشارت ان اكثر نسبة انتشار للمرض في النساء بعمر الانجاب وأشار (Kita et al.,2020). ان اول مظاهر داء الذئب الجهازية تظهر من 15-55 ويكون اكثر انتشارا بين النساء بعمر الانجاب ويعود ذلك لارتباط ظهور اعراض المرض بالهرمونات وزيادة افرازها في عمر معين لدى النساء، ان الهرمونات الجنسية مثل البروجسترون وهرمون الحليب (البرولاكتين) لها اثر مباشر وغير مباشر في تغيير التحمل المناعي للخلايا البائية والتي تؤدي لزيادة افرازها للجسام المضادة الذاتية والتي تعد الميزة الأساسية لزيادة الإصابة وشدتها في مرض SLE، وهذا مشابه لما ذكره (Bolouri et al.,2022). من تأثير الهرمونات على خلايا B و T. وهذه النتيجة من نسبة توزيع المرضى بهذه الاعمار تتوافق مع العديد من الدراسات في العراق ودول أخرى، Abd

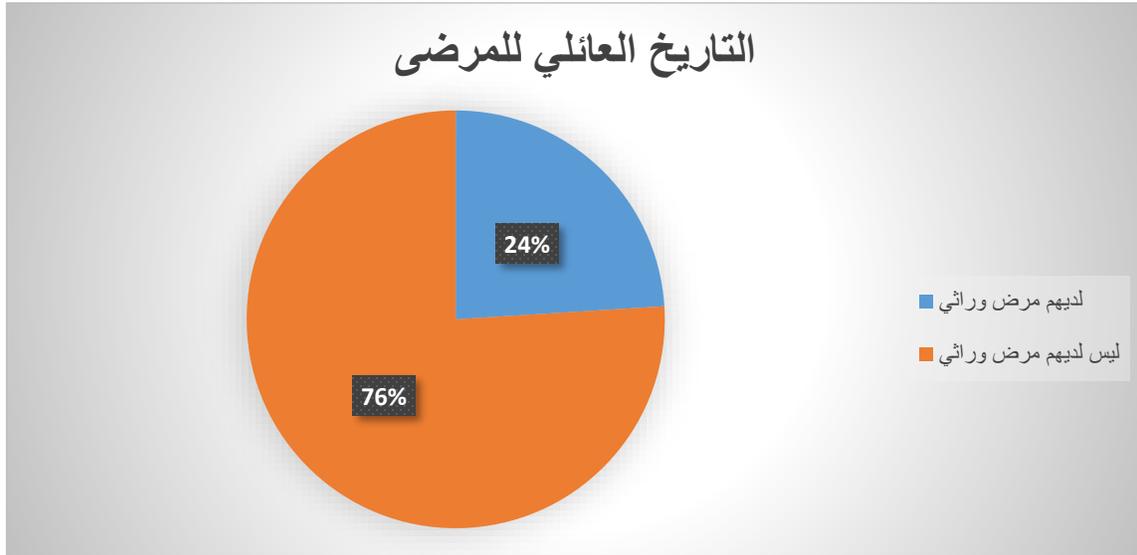
الفصل الرابع النتائج والمناقشة

Kamil Abdulridha : *etal.*,2022 Gorial *etal.*, 2021; Ul-Flaleem *etal.*, 2019) .(,2022 ; Ismael,2023 ;

ان مرض SLE يمكن ان يحدث في أي عمر وأشارت الدراسات ان متوسط العمر يتراوح بين (25-45) عاما (Angum *etal.*,2020) . يتبين من خلال النتائج ان الفئة العمرية من (15-24) هي اعلى بالنسبة للتركيز انترلوكين (17) يلعب الدور الهرموني ونشاط المرض في ارتفاع تركيز انترلوكين 17 وهذه توافقت مع دراسات عربية وعالمية منها (Sonmez *etal.*,2018, Sippl *etal.*,2021) , (Hammad *etal.*,2016) .

3.1.4 توزيع عينات الدراسة حسب تاريخ العائلي للمرض :

تضمنت الدراسة مجاميع المرضى حسب التاريخ العائلي للمرضى اذا تبين انه غير وراثي حسب عينات الدراسة وكانت نسبته (76%) ونسبة (24%) وراثي .



شكل(4-2) يوضح التاريخ العائلي للمرض .

مرض SLE يعتمد بشكل كبير على الجنس ويؤثر على النساء 9 مرات اكثر من الرجال حيث اشارت دراسة مرض SLE ان الحساسية الوراثية والعوامل البيئية المختلفة يمكن ان تسبب تطور المرض لدى الافراد الحساسين وراثيا (Raymond *et al.*, 2019) . وفي دراسة أخرى تابعت التاريخ العائلي

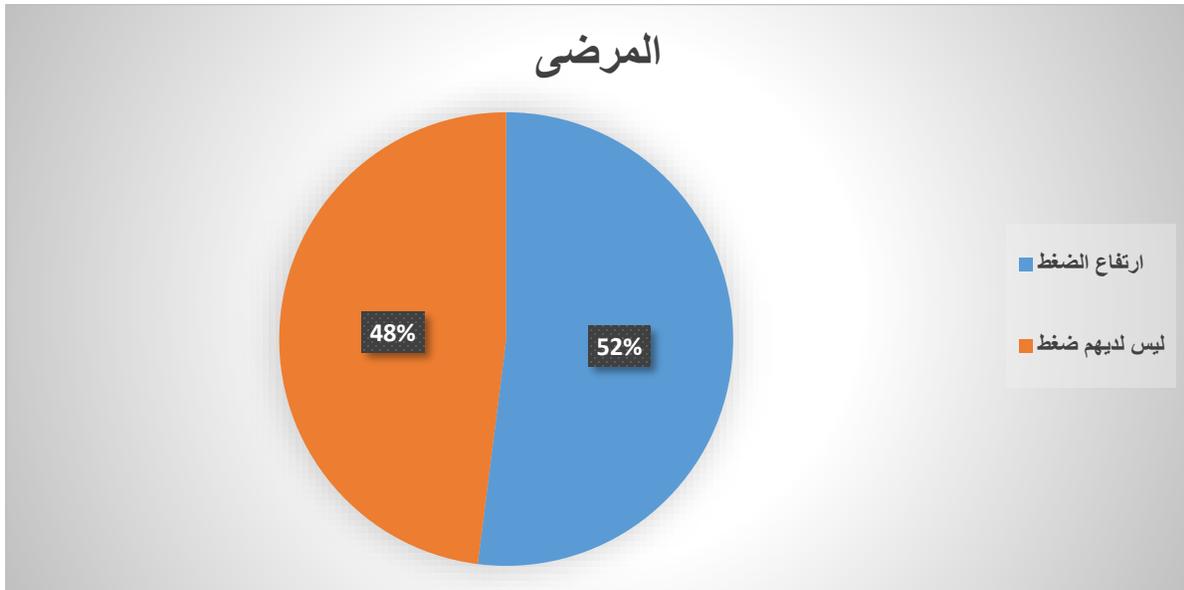
الفصل الرابع النتائج والمناقشة

للمرضى المصابين ب SLE وجدت لديهم التهاب المفاصل و مرض السكري من النوع الأول (Franjić, 2022). من ناحية اخرى قد يعزى لسبب غير وراثي حيث أشارت الدراسات الوبائية وجود علاقة بين زيادة الامراض المناعة الذاتية وخصوصا في المدن الصناعية والتي ربما حصل فيها تغيرات بيئية أدت الى ظهور المرض (Schork *et al.*,2022).

يعبر عن SLE بمرض متعدد الأسباب ومنها قد يحصل بفعل عدة عوامل جينية وبيئية تشمل العوامل الجينية عدة مواقع جينية حيث ثبت ان مرضى SLE لهم استعداد للإصابة ومن الأمثلة على ذلك نقص بعض أجزاء المكمل والتي تشمل جزء المكمل الأول C1 وكذلك جزء المكمل الثاني C2 وجزء المكمل الرابع C4 والتي تسبب طفرات او حذف والذي يحصل في حوالي 90% من مرضى SLE Lundtoft *et al.*,2022).

4.1.4 توزيع عينات الدراسة حسب مستوى ضغط الدم:

تم توزيع مجاميع المرضى حسب ارتفاع ضغط الدم الى مجموعتين (مجموعة يعانون من ارتفاع ضغط الدم ومجموعة لا يعانون من ارتفاع الضغط) وتبين لايوجد فروق معنوية كما مبين في الشكل (3-4).



الفصل الرابع النتائج والمناقشة

الشكل (3-4) يوضح عينات المرضى حسب مستوى ضغط الدم.

أشارت الدراسة الى ان الأشخاص الذين يعانون من مرض الذئبة الحمراء معرضون لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بنحو 10 أضعاف من الأشخاص الاصحاء، كما أن خطر الإصابة بنوبة قلبية لدى النساء يزيد إلى خمسين ضعفاً، تظل هذه الامراض احد أسباب الوفاة لدى الأشخاص المصابين بمرض الذئبة الحمراء، هناك العديد من الفرضيات التي تحاول تفسيرها، منها الدور الرئيس لاضطرابات تنظيم المناعة، بما في ذلك العمل التآزري للجينات المشاركة في بدء وتطور تصلب الشرايين والجينات المشاركة في استجابة المناعة الذاتية. يشير بعض الباحثين إلى وجود علاقة بين نشاط العملية الالتهابية ووجود أجسام مضادة معينة مع تصلب الشرايين المبكر بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم، والذي يحدث في كثير من الأحيان أكثر من عامة السكان، قد يكون موجوداً في ما يصل إلى 60 ٪ من مرضى الذئبة الحمراء (Poliwcz et al., 2022). كما توافقت هذه الدراسة مع دراسة عراقية لم يلاحظ فروق معنوية في ارتفاع وانخفاض الضغط لدى مرضى داء الذئبة الجهازى (Tawfeq et al., 2020).

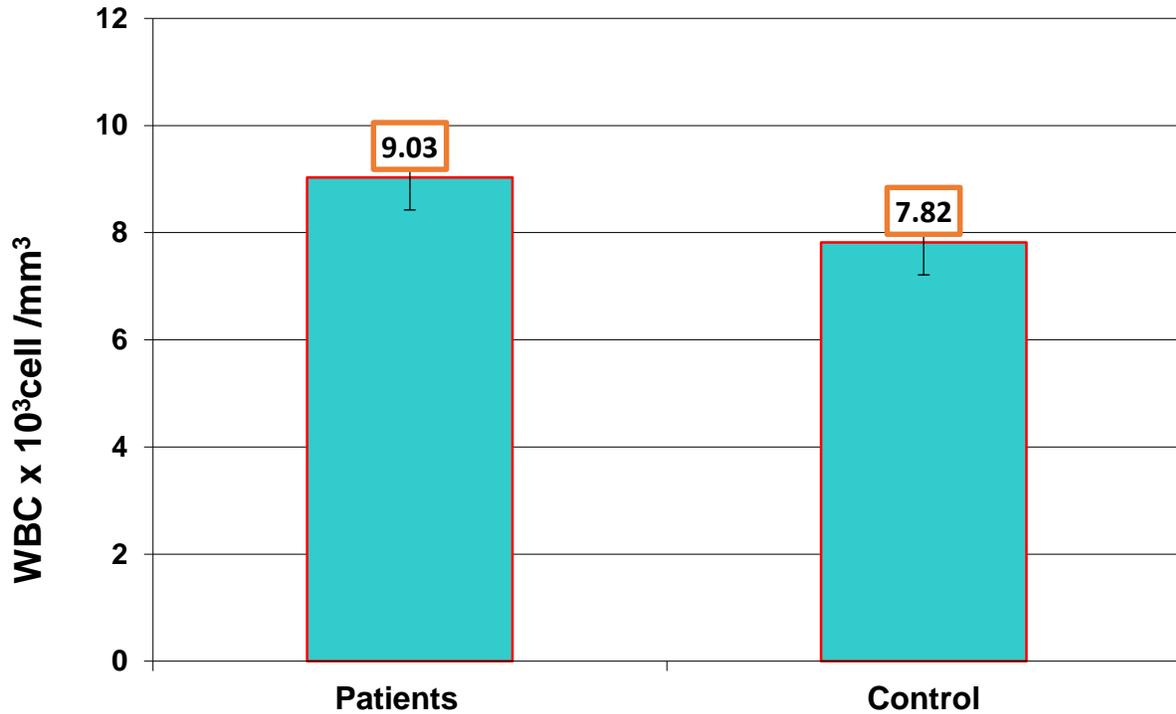
2-4 مكونات الدم :

1.2.4 العدد الكلي لخلايا الدم البيض :

يظهر من خلال الشكل 4-4 وجود زيادة بأعداد خلايا الدم البيض في مجموعة المرضى حيث بلغ معدل اعداد خلايا الدم البيض الكلي $9.03 \times 10^3 / \mu l$ count من الدم في حين بلغ معدلها في دم مجموعة الاصحاء $7.82 \times 10^3 / \mu l$ count حيث لوحظ هناك فروق واضحة المعنوية في عدد كريات الدم البيض بين المجموعتين عند $P\text{-value} = 0.0365$. ان من وظائف الجهاز المناعي بشكل عام تخليص الجسم من الاضرار الناتجة من المسببات المرضية التي قد تكون خارجية مثل البكتريا، الفايروسات والطفيليات او داخلية مثل الخلايا السرطانية وغيرها، وعلى وفق هذا المبدأ فان الجهاز المناعي يستعمل طرائق و وسائل عديدة لتخليص الجسم من الفعاليات الضارة المحدثة بمختلف المستضادات (Tamang et al., 2022).

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

من هذه الوسائل هي خلايا الدم البيض التي تعمل على الدفاع ضد هذه المسببات بعملية البلعمة (phagocytosis) ومن ثم يزداد عددها او ينقص تبعاً لذلك وهذه النتيجة توافقت مع ما وجدته العزواي، 2017، والتي لاحظت فروق معنوية بين مجاميع المرضى والاصحاء لخلايا الدم البيض حيث تتأثر اعداد خلايا تأثيراً كبيراً بشدة المرض. وحيث ان مرضى SLE يتعاطون الادوية المثبطة للمناعة ومن هذه الادوية Antimalarial Drug وCorticosteroid وجد ان اعداد خلايا تتخفض لتصل الى مستواها الطبيعي بعد تعاطي الادوية المثبطة للمناعة (Vianna et al., 2022). و تناقضت هذه النتائج مع نتائج الباحثين (Jung et al., 2022; Mohamed et al., 2020). حيث كان هناك انخفاض بمستوى كريات الدم البيض.



شكل (4-4) مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة لتركيز كريات الدم البيض

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

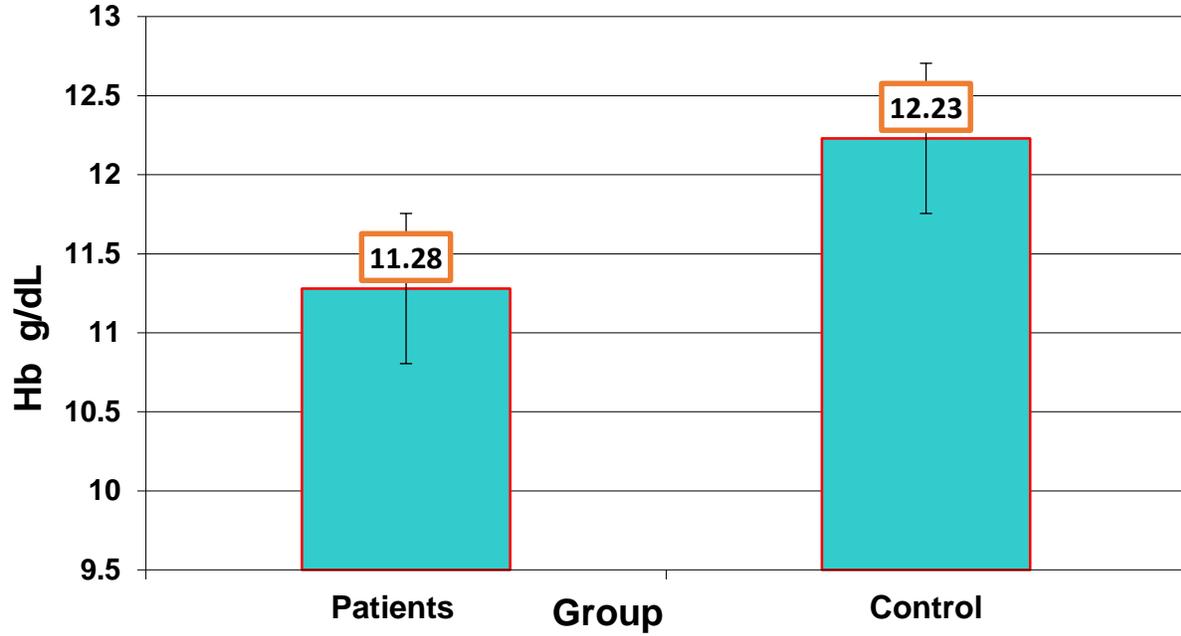
2.2.4 تركيز الهيموغلوبين في الدم Hb

يتضح من خلال الجدول 4-5 بان معدل تركيز الهيموغلوبين في دم مجموعة المرضى 11.28 g/dl في حين بلغ معدل تركيزه في دم مجموعة الاصحاء 12.23 g/dl (أظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود فروق معنوية بين مجموعتي المرضى والاصحاء $P=0.0017$). وكما موضح بالشكل (4-5).

كان معدل Hb منخفض في المريضات المصابات ب SLE وهذه النتيجة توافقت مع العزاوي، 2017، اذا يعد نقص Hb من المؤشرات الخاصة بنشاط المرض بسبب نقص في الخلايا الدموية توافقت نتائج الدراسة ايضا مع ما توصل له الباحث (Alaanzy *etal.*,2020). ان السبب في انخفاض تركيز Hb قد يكون عائد الى النقص الحاد في عدد خلايا الدم الحمر بسبب استهدافها من قبل الاجسام المضادة التي ينتجها الجهاز المناعي ضد الخلايا في المرض (Winikajtis-Burzyńska *etal.*,2023).

انخفاض نسبة الهيموغلبين في الدم قيد الدراسة قد يعزى الى الخلل الحاصل في انتاج كريات الدم الحمراء من نخاع العظم فضلا عن الى تدخل هرموني الذي يؤدي الى انخفاض مس توى Hb في الدم او قد يعود السبب الى تحطم كريات الدم الحمراء نتيجة لوجود الاجسام المضادة الذاتية مسببة حالة يطلق عليها Hemolytic anemia (Bernardoff *etal.*,2022).

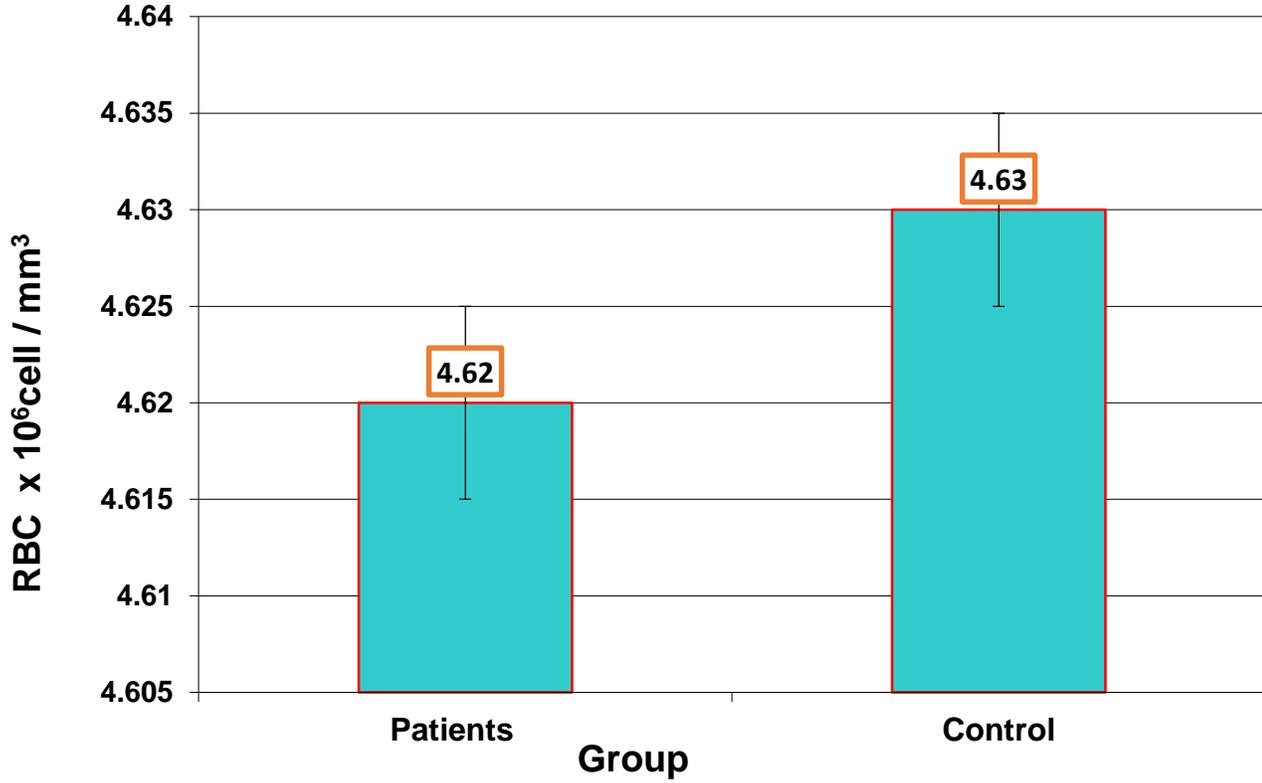
الفصل الرابع النتائج والمناقشة



شكل (5-4) : مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة تركيز الهيموغلبين (HB) .

3.2.4 العدد الكلي لكريات الدم الحمر:

يتضح من خلال الشكل (4-6) بان معدل اعداد كريات الدم الحمر كان متقاربا بين مجموعتي المرضى والاصحاء حيث بلغ $4.62 \times 10^6/\mu\text{l}$ count من الدم مقارنة بمعدلاتها لدى مجموعة الاصحاء والتي بلغت $4.63 \times 10^6/\mu\text{l}$ count وظهر نتائج التحليل الاحصائي عدم وجود فروق معنوية بين مجموعة المرضى والاصحاء حيث كانت قيمة $P=0.686$. تناقضت هذه النتيجة مع (Mohamed *et al.*, 2020). حيث لاحظ وجود فروق معنوية بارتفاع مستوى خلايا الدم الحمر عندما تكون حالة المرض (نشط) مقابل المرضى (غير نشط). ان ارتفاع عدد خلايا الدم الحمر مرتبطة بنشاط المرض والذي يمكن استخدامه كمؤشر محتمل لتقييم نشاط المرض ومن الجدير بالذكر ان بعض المرضى يعانون فقر الدم ومجموعة أخرى لا يعانون من فقر الدم حيث يرتبط ذلك بعدة عوامل منها علاجية حيث ان بعض المرضى تكون لديهم استجابة مناعية اقل للعلاج في حالة كون المرض نشط (Hao *etal.*, 2022).



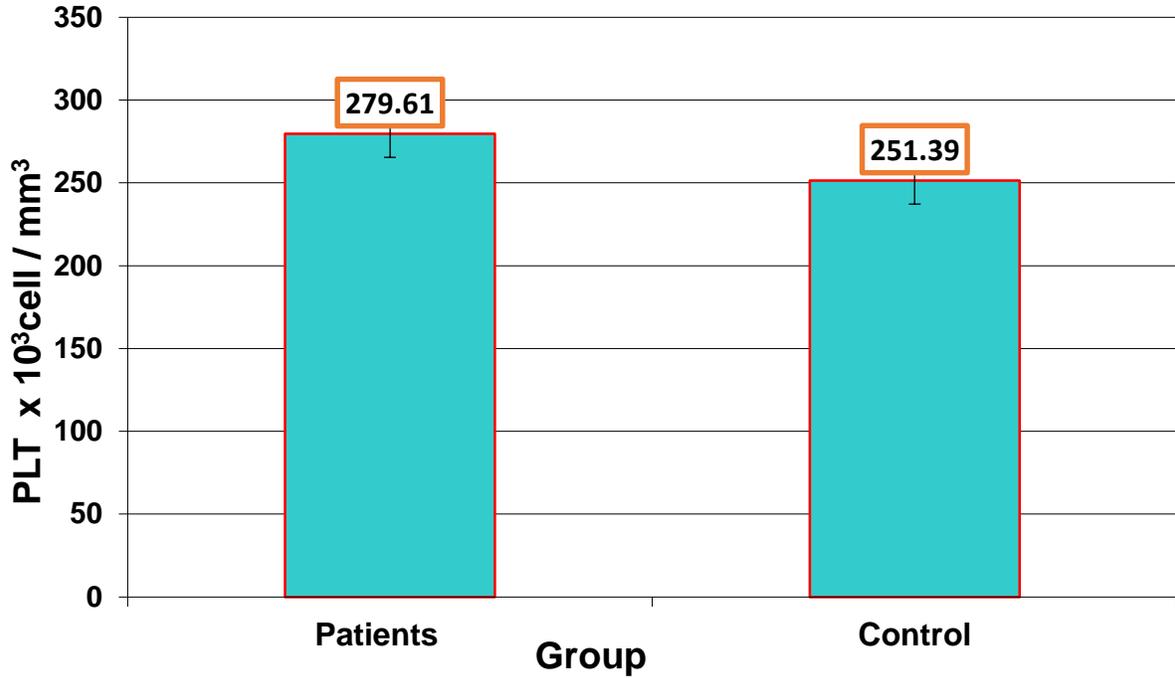
شكل (4-6) مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء لتعداد كريات الدم الحمر.

4.2.4 عدد الصفائح الدموية:

يتضح من الشكل (4-7) بان معدل عدد الأقرص الدموية ازداد في مجموعة المرضى مقارنة بمعدلاته في مجموعة الاصحاء حي بلغ معدله $279.61 \times 10^3 / \mu l$ count من الدم في حين بلغت اعداده في مجموعة الاصحاء $251.39 \times 10^3 / \mu l$ count من الدم . ولم يلاحظ أي فروق معنوية حيث بلغت قيمة $P=0.0648$. في دراسة تناولت قلة الصفائح الدموية مع ظهور تقرحات في الفم تكون مؤلمة مليئة بسوائل الالتهاب ولكن بعد إعطاء العلاج لدى المرضى (الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids) اختفت تقرحات الفم كما أظهرت النتائج فروق معنوية في تعداد الصفائح الدموية اذا تنخفض عن مستواه الطبيعي لدى مرضى SLE (Abdulridha *etal.*,2022).

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

يعزى نقص الصفائح الدموية في حالة الإصابة بداء الذئبة الجهازية الى وجود اجسام مضادة ذاتية ترتبط معها وتؤدي الى تحطيمها إضافة الى تاثير العلاج الكابح للمناعة على انتاجها من نخاع العظم (Liang *et al.*,2022). وهذه الدراسة لم تتوافق مع النتائج التي حصلنا عليها.



شكل (4-7) مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة للصفائح الدموية

5.2.4 معدل ترسيب كريات الدم الحمراء:

ان معدل ترسيب كريات الدم الحمراء ازداد في مجموعة المرضى حيث بلغ معدله 40.05 mm/h في حين بلغ معدله 15.06mm/hr في مجموعة الاصحاء واطهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود فروق معنوية عالية بين مجموعتي المرضى والاصحاء وعند احتمالية ($P \leq 0.01$). كما مبين في الجدول (4-2) ان هذه الزيادة في معدل ترسيب كريات الدم الحمراء ترجع الى الالتهاب الحاصل بسبب داء الذئبة الحمراء وتركيز الهيموغلوبين، ويعتبر تحليل ESR غير خاص بمرض SLE الا انه يستعمل للدلالة على مدى نشاط المرض ومدى الاستجابة للعلاج، حيث انه تحليل كمي لكريات الدم

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

الحمراء حيث ترتب في الانبوبة في وقت محدد يعتمد على تركيز البروتين في المصل، حيث يتفاعل مع كريات الدم الحمراء ويؤدي الى ارتفاع معدل ترسيبها (Bruera *etal.*,2022). كما ان زيادة انتاج بروتينات الحالة الحادة نتيجة الالتهاب الحاصل بالجسم يؤدي الى زيادة سرعة ترسيب كريات الدم الحمراء نتيجة لزيادة لزوجة الدم.

جدول(4-2) : مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء في مكونات الدم.

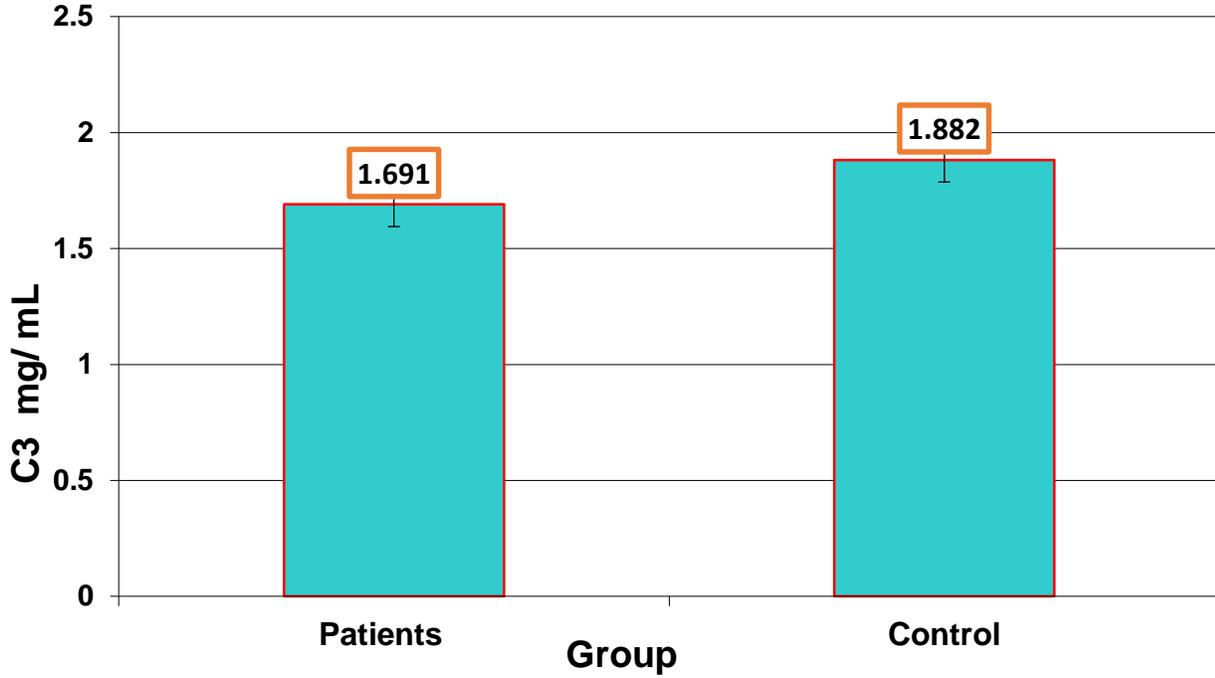
Group	Mean ± SE				
	ESR (mm/h)	Hb(g/dl)	RBC count (x 10 ⁶ /μl)	WBC count (×10 ³ / μl)	PLT count (×10 ³ / μl)
Patients	40.05 ±3.41	11.28 ±0.23	4.62 ±0.08	9.03 ±0.45	279.61 ±11.90
Control	15.06 ±0.91	12.23 ±0.16	4.63 ±0.09	7.82 ±0.31	251.39 ±8.5
T-test	7.508 **	0.583 **	0.250 NS	1.135 *	29.981 NS
P-value	0.0001	0.0017	0.686	0.0365	0.0648

* (P≤0.05), ** (P≤0.01), NS= Non-Significant.

3.4 مستويات جزء المكمل الثالث (C3) والمكمل الرابع (C4) في مجاميع الدراسة:

ان مستويات الجزء المكمل الثالث في مجاميع المرضى بلغت معدلاته 111.57 mg/ml مقارنة بمعدلاته في مجموعة الاصحاء والتي بلغت 126.08 mg/ml ووجود فروق معنوية حيث بلغت قيمة P=0.0201. اما بالنسبة جزء المكمل الرابع (C4) فقد بلغ معدلاته في مجاميع المرضى والاصحاء على التوالي 0.0278، 0.0489 mg/ml ولوحظ وجود فروق معنوية وبلغت قيمة P=0.0001. كما موضح في الجدول 3-4 والشكل 4-8.

الفصل الرابع النتائج والمناقشة



شكل (8-4) مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة لتركيز جزء المكمل (C3).

جدول (3-4) مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء في مستويات المتمم.

Group	Mean \pm SE	
	C3 (mg/ml)	C4 (mg/ml)
Patients	111.57 \pm 4.01	0.0278 \pm 0.001
Control	126.08 \pm 4.49	0.0489 \pm 0.003
T-test	12.174 *	0.0053 **
P-value	0.0201	0.0001
** (P \leq 0.01), NS: Non-Significant.		

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

يتكون نظام المكمل من مستقبلات وبروتينات تعمل على تحسين قدرة الجسم المضاد والبلعمة لقتل مسببات الامراض كما انه يحارب الامراض المعدية من خلال التحكم في الاستجابة الالتهابية عن طريق انتاج المركبات المناعية في العديد من الانسجة، تدور العديد من بروتينات المكمل بشكل غير نشط ويمكن تشغيلها على ثلاثة مسارات هي المسار الكلاسيكي، المسار البديل، وطريق اللاكتين، ثم تكوين معقد الغشاء (MAC) والتي تهدف الى انشاء مجمع هجوم الغشاء وتلعب أجزاء C3b التي لها مستقبلات على سطح خلية B دورا مهما في تطوير المستضدات التي تتفاعل مع المستقبلات التكميلية تقوم C4b, C1q بتنشيط الخلايا البائية وهذا يؤدي لانتاج الاجسام المضادة وتكاثرها ثم يدعم المسار للإزالة بواسطة مجمع الهجوم الغشائي لتسهيل ابتلاع الخلايا الميتة من خلال نظام البلعمة, He *et al.*, (Böröcz *et al.*, 2021: 2018). أفادت بعض الأبحاث التي أجريت على مرض الذئبة الحمراء النشطة عن انخفاض في البروتينات (Al-Mughales., 2022 Hubbard *et al.*, 2022 ;).

كما يلعب نظام المتمم دورا مركزيا في مرض الذئبة حيث يتم تنشيطه بواسطة المعقدات المناعية، مؤديا الى الاستجابة للالتهابات في النسيج المستهدف حيث ان الحطام او التلف الحاصل يعتمد بشكل كبير على المتمم، وجود المتمم في الانسجة بمثابة اداة تشخيصية، يلاحظ انخفاض تركيز مكونات المتمم في المصل (C3, C4) يمكن يدل كعلامات لنشاط المرض مع بقية المؤشرات الأخرى (Haroon *et al.*, 2023). لوحظ هنالك علاقة بين انخفاض مكون المكمل مع نشاط المرض في دراسات انسجة الخزعة الكلوية من المصابين بالمرض، وبالتالي زيادة نشاط المكمل اثناء نشاط المرض يؤدي الى استهلاك بروتينات المتمم. لوحظ C4 ربما يكون منخفض بصورة مستمرة ولا علاقة لها بالمرض لانه بعض الافراد يعانون من انخفاض نسخ جين C4 لذلك يكون منخفض باستمرار في المصل. لذا فان اعتماد الأطباء على انخفاض مستويات مكونات المتمم C3 , C4 كمقياس رئيس للإشارة الى نشاط المرض سوف يعزز قدرة الأطباء على تقييم نشاط المرض بسهولة (Kim *et al.*, 2019).

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج اخرى اشارت الى انخفاض مستويات المتمم الثالث C3 Ayano and Tang *et al.*, 2020 : (Ayano ,2023). اما في العراق فقد توافقت النتائج حول انخفاض مستويات المتمم الثالث والرابع مع المرض (Dahham and Haddad, 2022).

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

4.4 مستويات السيتوكينات في مجاميع المرضى والاصحاء:

4.4.1 انترلوكين (6) IL-6 :

يظهر من خلال الشكل (4-9) وجود فروق في مستويات الانترلوكين 6 بين المرضى مقارنة مع مجموعة الاصحاء اذ بلغ معدل مستواه في مصل المرضى 4.84 (ng/L) في حين بلغ معدل مستواه في الاصحاء 2.75 (ng/L) بلغت قيمت $P=0.0433$.

السيتوكينات هي بروتينات سكرية يتم تصنيعها واطلاقها بواسطة مجموعة متنوعة من الخلايا استجابة لمحفزات مختلفة ولها تأثير على تفاعلات وحركة بعض الخلايا . وهي مهمة في ارسال الإشارات الخلوية ويؤثر اطلاقها على سلوك الخلايا من حولها (Suzuki , 2018).

هنالك نوعان من السيتوكينات ، السيتوكينات البادئة للالتهابات والسيتوكينات المضادة للالتهابات (Karsten) *et al.*, 2018). تشارك السيتوكينات في الالتهاب الجهازى وتعديل الجهاز المناعي، لذا فهي تلعب ادورا مهمة في الامراض الالتهابية، والامراض المعدية ومكافحة السرطان والامراض الأخرى (Akdis *et al.*, 2011).

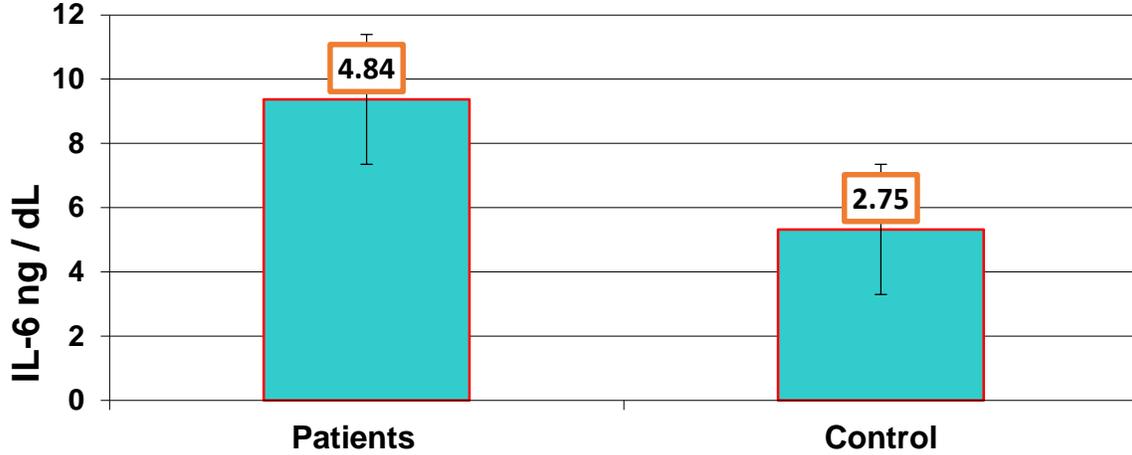
ان IL-6 يعد واحدا من السيتوكينات التي تحتوي على العديد من الخصائص المضادة للالتهابات والشبيه بالهرمونات وله تأثير كبير على الخلايا المناعية وأنواع الخلايا الأخرى (Hunter and Jones, 2015).

يلعب IL-6 دورا حيويا في التفريق بين اليات الدفاع للمضيف مثل تكوين الدم والاستجابة المناعية المسؤولة عن تكوين بروتينات المرحلة الحادة من خلال تأثيره على خلايا الكبد، كذلك له تأثير على انتاج العدلات، ونمو الخلايا البائية وله نشاط مضاد للخلايا التائية المنظمة (Tang *et al.*, 2019). تناولت الكثير من الدراسات في العراق IL-6 وفيها لوحظ ارتفاع بمستوى انترلوكين (6) في مرضى داء الذئبة منهم (Shlash, 2017) و (Abdul-Hussein Al-Husseini, 2020).

كما تناولت الدراسات العالمية ارتفاع مستوى انترلوكين (6) في المرضى منهم Aliyu *et al.*, 2022 و Jarlborg, and Gabay 2022 ويعزى سبب ارتفاعه في المريضات المصابات بداء الذئبة الى كونه سيتوكين متعدد الوظائف يقوم بدور بادئ للالتهاب (proinflammatory cytokines)

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

ودور مضاد للالتهاب (anti-inflammatory cytokines) في المناعة الذاتية innate immunity (Rose et al.,) (2017).



شكل (9-4) مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء بالنسبة الى تركيز (IL-6).

4.4.2 انترلوكين (17) IL-17a :

ويظهر في الجدول (3-4) ان معدل مستوى انترلوكين (17 a) ng/L بلغ في المرضى 22.13 ng /L في حين بلغ مستواه في الاصحاء 23.98 لا توجد فروق معنوية P=0.662 .

جدول (3-4) مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء في انترلوكين 6 و انترلوكين 17.

Group	Mean ± SE	
	IL-6 (ng/dL)	IL-17 a (ng/dL)
Patients	4.84 ±0.79	22.13 ±3.39
Control	2.75 ±0.25	23.98 ±5.71
T-test	1.996 *	8.424 NS
P-value	0.0403	0.662

** (P≤0.01), NS: Non-Significant.

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

IL-17a هو سيتوكين مؤيد للالتهابات يشارك في التسبب في العديد من أمراض المناعة الذاتية والالتهاب. IL-17a له دور كبير في التنظيم المناعي من خلال حث انتاج حركيات خلوية مؤيدة للالتهاب وجوانب كيميائية (chemokines) التي تجذب خلايا العدلة والخلايا البلعمة الى موقع الالتهاب. كما اكد ان IL-17a يتوسط وظيفيا التفاعلات المؤيدة للالتهابات مع وجود اختلافات تعتمد على نوع وموقع بعض الالتهاب. كما اشارت دراسة ان IL-17a حركي خلوي مؤيد للالتهاب يتم قدحه من خلال IL-23 وان وظيفة خلايا Th17 في امراضية العديد من اضطرابات المناعة الذاتية في الانسان وفي بعض الحيوانات المختبرية تم دراستها. تشير الدلائل المتزايدة إلى أن الخلايا المنتجة لـ انترلوكين 17 متورطة أيضاً في الذئبة الجهازية وهو مرض معقد تتورط فيه العديد من العوامل المؤثرة في الجهاز المناعي، تلعب الخلايا التائية والخلايا البائية والسيتوكينات والنظام المكمل أيضاً دوراً في التسبب في مرض الذئبة الحمراء وقد يكون مسؤولاً عن مجموعة متنوعة من المظاهر السريرية وعدم تجانس المرض، يواجه علاج مرض الذئبة الحمراء تحديات، وغالباً ما تكون تجارب مرض الذئبة الحمراء مخيبة للأمل. يتمثل أحد خيارات التحسين في تطوير الطب التشخيصي الذي يعتمد على التقسيم لمرضى الذئبة الحمراء، ثم تحديد مستويات IL-17 النشاط بيولوجيا باستخدام استراتيجية مماثلة حالياً لالتهاب المفاصل الروماتويدي حيث أظهرت مثبطات IL-17 نتائج متضاربة، على الرغم من وجود دليل على دور IL-17 في التسبب في التهاب المفاصل الروماتويدي في بعض المرضى في مرحلة معينة من المرض، ارتبط IL-17 بتدمير الغضاريف والعظام والتدهور العام للأنسجة. تشمل التأثيرات الجهازية بواسطة IL-17 التأثيرات على نظام القلب والأوعية الدموية حيث يتسبب IL-17A في حدوث تجلط الدم والتخثر و موت الخلايا المبرمج في عضلة القلب، مما يؤدي إلى تصلب الشرايين وارتفاع ضغط الدم واعتلال عضلة القلب، يتسبب IL-17A بمفرده أو مع عامل نخر الورم، في حدوث الالتهاب وتجنيد الخلايا المناعية والتليف في الكبد ومع ذلك تظهر دراسات أخرى عدم وجود زيادة في مستويات IL-17 أو عدم وجود علاقة مع نشاط المرض لأسباب كثيرة بما في ذلك الطرق التي يتم من خلالها اكتشاف IL-17، يتم اكتشاف بروتين IL-17 بشكل شائع باستخدام تقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم ELISA، لكنه لا يقدم دليلاً على أن IL-17 نشط بيولوجياً، كما ان IL-17a هو جزء من شبكة السيتوكينات حيث توجد تفاعلات تآزرية أو سلبية قد يشارك هذا في تباين الارتباطات بين التعبير عن المرض وتركيزات مصلى IL-17 باستخدام ELISA قد يكون قياس النشاط الحيوي الناتج لـ IL-17 نهجاً مثيراً للاهتمام لتقدير وظيفة IL-17 (Robert and Miossec,2020).

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

ظهر من دراسة الباحث (Alaanzy et al., 2020). زيادة الانترلوكين 17 بفروق معنوية عالية اما C3 و C4 فكانت الفروق غير معنوية. كما لاحظ الباحث Radwan et al., 2021 وجود فروق معنوية ولكن ليس لها علاقة بنشاط المرض حسب الدراسة.

5.4 مستوى اضداد شريط الدنا المزدوج (Anti ds-DNA) :

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي في الجدول 4-4 والذي يمثل مستويات اضداد الدنا المزدوج في مجاميع المرضى والاصحاء وجود فروق معنوية مستويات في مجموعة المرضى والتي بلغت (70.62) u/ml مقارنة بمجاميع الاصحاء والتي بلغت (27.22) u/ml حيث كانت قيمته $P=0.0433$. يمكن رؤية الأجسام المضادة للنواة في جميع أنواع الأمراض الروماتيزية. (Emad et al., 2018) إن علامات الأجسام المضادة المعترف بها حاليًا لتشخيص مرض الذئبة الحمراء هي أجسام مضادة للحمض النووي المزدوج (Anti ds-DNA)، لأن التركيزات العالية من الأجسام المضادة لـ ds-DNA موجودة بشكل حصري تقريبًا في مرضى الذئبة الحمراء، تعد الاصابة في مرض الذئبة الحمراء وأسبابها المعقدة مثل البيئة والوراثة والهرمونات، احد هذه الهرمونات هو الإستروجين الذي يحفز تنظيم المناعة في الجسم. (parikh et al., 2020) ان الأجسام المضادة لـ ds-DNA، والمكملات C3 و C4 المرتبطة بـ SLE هي مؤشرات مهمة لتشخيص مرض الذئبة، في دراسة شملت 194 مريضًا مصابًا اشارت إلى أن الكشف عن الأجسام المضادة للنواة يفتقر إلى الخصوصية وأن الأجسام المضادة للنواة قد تكون موجودة أيضًا في أمراض النسيج الضام الأخرى إلى جانب الذئبة الحمراء. لذلك فإن الكشف عن الأجسام المضادة للنواة في تشخيص مرض الذئبة الحمراء هو فقط ذو قيمة للفحص عندما تكون الأجسام المضادة للنواة إيجابية وتكون السمات السريرية لـ SLE موجودة، يمكن استخدام اكتشاف ANA كتشخيص محدد لمرض الذئبة الحمراء، أظهرت هذه الدراسة أن حساسية ونوعية الكشف عن الأجسام المضادة لـ ds-DNA في مرض الذئبة الحمراء كانت 67.01% و 98.23% على التوالي. كانت الحساسية ضعيفة، لكن النوعية كانت أعلى، أظهرت أن الجسم المضاد لـ dsDNA يمكن استخدامه كعلامة لتشخيص مرض الذئبة الحمراء هذا يؤكد أيضًا على الخصوصية العالية للأجسام المضادة لـ ds-DNA فضلًا عن إلى ذلك، يمكن أن يصبح ds-DNA سالبًا بعد تحسن المرض بالعلاج، لذلك يمكن أن يوفر الجسم المضاد لـ ds-DNA أساسًا لمراقبة العلاج. تختلف حساسية وخصوصية اكتشاف الأجسام المضادة باختلاف المجموعات السكانية ومستويات نشاط المرض، لذلك لا يمكن تشخيص المرض بمؤشر واحد فقط (Rekviq, 2019). كما ان هذا الاستنتاج متفقًا مع (Allawi et al., 2018).

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

جدول (4-4) : مقارنة بين مجاميع المرضى والاصحاء في شريط الاجسام المضادة الدنا المزدوج.

Group	Mean ± SE
	dsDNA(u/ml)
Patients	70.62 ±12.96
Control	27.22 ±3.23
T-test	42.956 *
P-value	0.0433
* (P≤0.05), NS: Non-Significant.	

6.4 حالة المرض:

يبين الجدول 4-5 والذي يمثل حالة المرض لدى مريضات داء الذئبة ، حيث بلغت عدد الحالات وبنسب مئوية، 9 مريضات حالة فعالة (16.67%) و 17 مريضة حالة معتدلة (31.48%) و 28 حالة غير فعالة من المريضات (51.85%).

جدول 4-5: توزيع العينات حسب نشاط المرض.

Group	No	Mild No. (%)	Active No. (%)	Inactive No. (%)
Patients	54	17 (31.48%)	9 (16.67%)	28 (51.85%)
P-value	--	0.006 **		
** (P≤0.01).				

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

1.6.4 نتائج نشاط المرض مع مجاميع المرضى بالنسبة انترلوكين 6 وانترلوكين 17

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود فروق حيث بلغت قيمة $P=0.0161$ للانترلوكين 6 حسب الجدول (4-6) الذي قسم مجاميع المرض تبعا لحالة المرض الى نشط، غير نشط ومعتدل اذا بلغ في المتوسط (9.802) و(4.045) و(3.725) على التوالي. بلغت قيمة $P=0.0479$ لانترلوكين 17a بلغ متوسطه في مجاميع المريضات على التوالي (معتدل، نشط، غير نشط) (20.74 ، 40.31 ، 17.12).

جدول 4-6: علاقة بين نشاط المرض في مجاميع المرضى مع (IL-6 and IL-17a).

Disease activity	Mean \pm SE	
	IL-6 (ng/dL)	IL-17 a (ng/dL)
Mild	4.045 \pm 0.79 b	20.74 \pm 2.92 b
Active	9.802 \pm 3.88 a	40.31 \pm 19.26 a
Inactive	3.725 \pm 0.59 b	17.12 \pm 0.58 b
LSD value	4.058 *	17.820 *
P-value	0.0161	0.0479

Means having with the different letters in same column differed significantly. * ($P\leq 0.05$), ** ($P\leq 0.01$).

2.4.6 نتائج نشاط المرض على مستوى الاجسام المضادة الذاتية (Anti dsDNA) والمكملات : C3 , C4

يبين الجدول 4-7 نتائج المكملات (C3) ، (C4) اذا بلغ المتوسط ل C3 على التوالي (inactive, active, mild) (114.98 ، 116.34 ، 107.97) مع عدم وجود فروق معنوية. اما بالنسبة C4 فكان (0.0274 ، 0.0349 ، 0.0258) كما لوحظ وجود فروق معنوية $p=0.010$ اما بالنسبة ds-DNA بلغ معدلاته في مجاميع المرض 4.045 ، 9.802 ، 3.725 مع ملاحظة وجود فروق معنوية .

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

جدول 4-7: تأثير نشاط المرض على مستوى الاجسام المضادة الذاتية (Anti dsDNA) والمكملات C3 وC4 .

Disease activity	Mean ± SE		
	C3 (mg/ml)	C4 (mg/ml)	dsDNA (u/ml)
Mild	114.98 ±10.33	0.0274 ±0.002 b	4.045 ±0.79 b
Active	116.34 ±7.87	0.0349 ±0.003 a	9.802 ±3.88 a
Inactive	107.97 ±3.92	0.0258 ±0.001 b	3.725 ±0.59 b
LSD value	22.116 NS	0.0056 **	4.058 *
P-value	0.651	0.010	0.0161
Means having with the different letters in same column differed significantly. * (P≤0.05), ** (P≤0.01).			

3.6.4 نتائج تأثير نشاط المرض على مستوى مكونات الدم :

يوضح الجدول 4-8 نتائج مكونات الدم وعلاقتها مع نشاط المرض (نشط ، معتدل ، غير نشط) على التوالي، معدل ترسيب كريات الدم الحمراء اذا بلغ المتوسط (44.56 ، 34.76 ، 41.82) اما بالنسبة هيموغلبين اذ بلغ المتوسط (10.95 ، 11.48 ، 11.27) اما بالنسبة خلايا الدم الحمراء بلغ المتوسط (4.79 ، 4.73 ، 4.51) كذلك كريات الدم البيض بلغ المتوسط (9.29 ، 9.11 ، 8.89) وأخيرا صفائح الدموية كان المتوسط (274.98 ، 257.71 ، 294.43) لا توجد فروق معنوية بين مجاميع نشاط المرض ومكونات الدم.

في دراسة تناولت علاقة حالة نشاط امراض الروماتيزم المناعية الذاتية الجهازية في مرضى عددهم 250 من البالغين (100 داء الذئبة الجهازية، 100 التهاب المفاصل، 50 تصلب الجلد) لوحظ هناك زيادة في مستوى الصفائح الدموية وكريات الدم الحمر وانخفاض في تركيز الهيموغلبين في الامراض المدروسة على مستوى نشاط المرض مقارنة مع الاصحاء، عادة يتم استخدام مستويات WBC ، ESR ، CRP ، والمؤشرات الأخرى لتعبر عن نشاط المرض في الامراض المناعية الذاتية، مع ذلك لا تستبعد

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

المستويات الطبيعية من هذه المؤشرات باستمرار نشاط المرض، لذا الباحثون يبحثون عن معايير أخرى تعكس نشاط المرض بسبب أوجه القصور في تفاعلات المرحلة الحادة (Taha et al., 2022).

جدول 4-8: العلاقة بين نشاط المرض مع مكونات الدم.

Disease activity	Mean ± SE				
	ESR(mm/h)	Hb(g/dl)	RBC count (x 10 ⁶ /μl)	WBC count (×10 ³ / μl)	PLT count (×10 ³ / μl)
Mild	34.76 ±4.84	11.48 ±0.39	4.73 ±0.13	9.11 ±0.72	257.71 ±13.91
Active	44.56 ±8.39	10.95 ±0.61	4.79 ±0.26	9.29 ±1.26	274.89 ±15.21
Inactive	41.82 ±5.26	11.27 ±0.32	4.51 ±0.10	8.89 ±0.66	294.43 ±20.61
LSD value	18.736 NS	1.276 NS	0.445 NS	2.527 NS	65.06 NS
P-value	0.559	0.762	0.331	0.947	0.394
NS: Non-Significant.					

قد يؤدي الظهور المبكر لمرض الذئبة الجهازية عند المرضى إلى ارتفاع أو انخفاض في درجة الحرارة لمدة طويلة، وألم ووجع في المفاصل وإرهاق عام بعد بذل مجهود، يلاحظ أعراض البرد أيضاً، فإن المرضى الذين يعانون من تفاقم المرض يعانون من نزيف منقط، أو تقرحات أو حتى تآكل الغشاء المخاطي للفم، يمكن للمرض تنشيط الجهاز المناعي المعقد والمكمل، والاندماج مع المستضدات لتشكيل المعقدات المناعية، مع تقدم المرض يلاحظ ضرر على مستوى الانسجة والأعضاء مما يتسبب في حدوث تغيرات التهابية حادة أو مزمنة في الجسم مما يتسبب في أضرار وظيفية متعددة للأعضاء، عملية المرض لها تأثير كبير على إنتاج الأجسام المضادة الذاتية وكمية الإنترلوكين، لا توجد خطة محددة لعلاج مرض الذئبة الحمراء ينظم الناس بشكل أساسي من خلال العلاج، ويتطلب التأثير العلاجي

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

الرئيس مضادات الالتهاب وتخفيف النوبات الحادة وتحسين الأعراض، في الدراسة الحالية تبين وجود فروق معنوية في ارتفاع انترلوكين (6) لدى المرضى في حالة المرض نشط ومقارنة مع حالات المرض الاخرى يكون اقل (غير نشط، معتدل) ومقارنة مع الاصحاء مستوى الانترلوكين يكون الأقل بين كل المجاميع. لذا الكشف عن انترلوكين 6 في مصل الدم في مرضى داء الذئبة زاد بشكل كبير وكان مرتبط بشكل إيجابي بنشاط المرض ومستوى الاجسام المضادة في مصل الدم Jin *et al.*, (2021). كما بين (Badr and Elsayed, 2023). في جامعة عين شمس في دراسته شملت 150 شخص مصاب ب SLE قسمت الى مجموعتين مجموعة 100 كانت أعمارهم في مرحلة الشباب من الذكور والاناث وان اعلى معدل كان للإناث مقارنة مع الذكور والمجموعة الثانية 50 لديهم داء الذئبة الكلوي (متضرر الجهاز) تم قياس مستويات مجموعة من العلامات الحيوية ومقارنتها مع المجموعتين اذا تبين استهلاك المكملات (C3,C4) لدى مجاميع يكون في حالة النشاط ولاحظ وجود فروق معنوية وهذا يرتبط بإيجابية مع الاجسام المضادة الذاتية (ANA, dsDNA) اما المجاميع التي تكون غير نشط او معتدل تظهر مستويات المكمل والاجسام المضادة مقارنة الى الطبيعي نتيجة الالتزام بمواعيد المتابعة مع الطبيب واخذ العلاجات المثبطة للمناعة وكذلك دور الهرمونات الجنسية وهذا توافق مع نتائج دراستنا. في دراسة لمرضى SLE قسمت مجاميع المرضى الى (SA (serological activity) ، AD (active disease) ، CR(complete remission) لوحظ ارتفاع IL-6 وجود فروق معنوية اما بقية المجاميع LDAS (low-disease activity) state و SLE with treatment steroid لوحظ انخفاض مستويات IL-6 حيث بلغ مستواه الطبيعي (Moreno-Torres *et al.*, 2022). كما توافقت نتائج بعض الدراسات على مستوى العالم والوطن العربي مع نتائج دراستنا Yuan *et al.*, (2019; Zakeri *et al.*, 2023; Seaman *et al.*, 2022).

في دراسة شملت توازن خلايا Th17 وخلايا Treg لاحظ زيادة نسبة خلايا Th17 نسبة الى خلايا Treg في المرضى البالغين النشط مقارنة مع غير نشط والاصحاء وهذه الخلايا Th 17 مسؤولة عن افراز انترلوكين 17 أي يحث على الاستجابة المناعية الالتهابية وبالعكس خلايا T reg تكبح الاستجابة المناعة والتحميل المناعي الذاتي في هذه الدراسة يمكن استخدام هذه النسبة كمؤشر على نشاط المرض (Maher *et al.*, 2019).

يتسبب الوقت الأطول للمرض لل SLE الى زيادة شدته ويؤدي الى حدوث امراض الجلد والجهاز العضلي الهيكلي واصابة الأعضاء الداخلية مثل الدماغ، القلب، الرئة، الكلى، ومضاعفات

الفصل الرابع النتائج والمناقشة

أخرى (Njoroge, 2016). على الرغم من ان مرض SLE يصيب الاناث بمعدلات اكثر بكثير من الذكور مع ذلك تكون حدة المرض لدى الذكور اعلى منه من الاناث.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

1. ان مستوى IL-17a كان في الفئة العمرية فترة الانجاب يكون بادئ للالتهاب اظهر فروق معنوية زيادة في تركيزه مقارنة مع بقية الفئات العمرية هذا له علاقة ربما بدور الهرمونات .
2. تحديد مستويات بروتينات المتمم (C3 و C4) اظهر انخفاضا في المرضى مقارنة بالاصحاء كما ان مستويات هذه البروتينات ارتبطت مع شدة المرض فيما يتعلق ب C4 فقط وربما هذا يعطي اهمية لل C4 في تحديد نشاط المرض.
3. بالنسبة للساييتوكينات فكان تأثير IL-6 واضحا في مجموعة المرضى مقارنة بالاصحاء. زيادة مستويات IL-6 و IL-17a وارتباطها بشدة المرض قد يعطي امكانية للاستفادة من قياس مستويات هذه السيتوكينات في تحديد شدة المرض وبالتالي بالامكان تحديد خيارات العلاج او الرعاية الصحية المثلى. نستنتج ان انترلوكين (6) كان بادئ للالتهاب اذ لوحظ ارتفاعه في مجموعة نشاط المرض مقارنة مع باقي المجاميع.

التوصيات:

- توصي الدراسة الحالية بإجراء المزيد من الدراسات حول مرض داء الذئبة الجهازى والتي تشمل:
1. قياس مستوى بعض الهرمونات الجنسية (الاستروجين، البروجسترون ...) لدى نساء مرضى داء الذئبة الجهازى.
 2. دراسة مستوى بعض السيتوكينات التي لها علاقة بالمرض مثل انترلوكين 23.
 3. دراسة علاقة معقد التوافق النسيجي للمرض ومعرفة الضرر على مستوى الخلايا والانسجة.
 4. قياس مستويات بعض الفيتامينات او المعادن مثلا فيتامين D3 والزنك وعلاقتها بالمرض.
 5. دراسة علاقة البيئة الصناعية والتغيرات البيئية واصباغ الشعر ومستحضرات التجميل على ظهور المرض.
 6. دراسة مقارنة بين أنواع داء الذئبة على مستوى الذئبة الكلوي والرئوي والجلدي.

المصادر

المصادر العربية

1- العزاوي، وسن عبد اللطيف (2017). التحري عن المؤشرات المناعية والتباين الوراثي في جين البين ابيضاضي -10 في عينة من المرضى العراقيين المصابين بداء الذئب الجهازى.رسالة ماجستير.قسم علوم الحياة.كلية التربية للعلوم الصرفة. جامعة ديالى.

المصادر الاجنبية

Abd Elhamid A . & Ibrahem, S. E. G. (2023). Effect of Gender on Clinical Presentation of SLE in Assiut University Hospitals. The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 90(2), 2265-2269.

Abd Ul-Flaleem E ., Al Kazzaz, A., & Al-Saadi, A. H. (2019). Hormonal Assessment for Patients with Systemic Lupus Erythematosus Disease in Babylon Province. Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, 27(1), 478-488.

Abdul-Hussein Al-Husseini R. (2020). The association between genetic polymorphisms of II-6 gene and susceptibility of systemic lupus erythematosus in Iraqi population. EurAsian Journal of Biosciences, 14(2).

Abdulridha R ., Saud, A. M., & Alosami, M. H. (2022). Evaluation of Interferon Alpha (IFN- α) in Women with Systemic Lupus Erythematosus in Iraq. Iraqi Journal of Science, 4225-4233.

- Abdulridha R .,** Saud, A. M., & Alosami, M. H. (2023). Assessment of miR-146a Gene Polymorphisms in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Iraqi Journal of Science*, 573-582.
- Acosta J.,** Qin, X., & Halperin, J. (2004). Complement and complement regulatory proteins as potential molecular targets for vascular diseases. *Current pharmaceutical design*, 10(2), 203-211.
- Akdis M.,** Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., ... & Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of allergy and clinical immunology*, 127(3), 701-721.
- Al Geboury A .,** Al-Bahrani, M. H., & Alsayhood, N. M. (2023). Recent Advances in Clinical Diagnosis and Pharmacotherapy Options of Membranous Nephropathy in Iraqi Patients.
- Alaanzy et al.,**2020, M. T., Alsaffar, J. M., & AbdulBari, A. (2020). Measurement of Interleukin 17a and Transforming Growth Factor-B1 and Its Relation to Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(2).
- Alaanzy et al.,**2020, M. T., Alsaffar, J. M., & Bari, A. A. (2020). Evaluate the Correlation Between Antioxidant Capacity and Interferon Γ Level with the Disease Activity of Sle Patients in Iraqi Woman. *EXECUTIVE EDITOR*, 11(01), 1278.
- Alarcón G .,** McGwin, G., Bertoli, A. M., Fessler, B. J., Calvo-Alén, J., Bastian, H. M., ... & Reveille, J. D. (2007). Effect of

hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Annals of the rheumatic diseases*, 66(9), 1168-1172.

Alghanim K ., Gasmelseed, B. G., Abdulhameed, R. S., Alrayes, H. A., Jebakumar, A. Z., & Abozaid, H. S. (2021). Clinical and serological features of patients with systemic lupus erythematosus in the eastern province of Saudi Arabia: A prospective cohort study. *Annals of Rheumatology and Autoimmunity*, 1(1), 7.

Ali H ., Alubaidi, G. T., Gorial, F. I., & Jasim, I. A. (2022). Disturbance in serum levels of IL-17 and TGF- β 1 and in gene expression of ROR- γ t and FOX-P3 is associated with pathogenicity of systematic lupus erythematosus. *Prague Medical Report*, 123(3), 166-180.

Aliyu M., Zohora, F. T., Anka, A. U., Ali, K., Maleknia, S., Saffarioun, M., & Azizi, G. (2022). Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. *International Immunopharmacology*, 111, 109130.

Allawe Q ., Abdullah, H. N., & Abed, M. Q. Association between IL-23R rs11209026 Gene polymorphism and soluble interleukin 23 receptor (Δ 9) in Iraqi patients with and without lupus nephritis: A promising therapeutic target.

Allawi, A ., Alwan, T. S., Albedri, K., & Altemim, H. A. (2018). Role of Anti-Nucleosome Antibodies in Diagnosis and Evaluation of both Disease Activity and Response to Therapy in Lupus Nephritis. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(2), 425-430.

Al-Mousawi N ., & Muhammed, H. Q. (2021). Serum Level Of IL-1 β , IL-35 And IL-17A In Systemic Lupus Erythematosus. NVEO-NATURAL VOLATILES & ESSENTIAL OILS Journal| NVEO, 11-17.

Al-Mughales, J. (2022). Anti-Nuclear Antibodies Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Their Correlation With Other Diagnostic Immunological Parameters. *Frontiers in Immunology*, 13.

Al-Rayahi I ., & Al-timari, U. S. (2021). Correlation between C3, C4 and stat-4 gene in Iraqi pediatric SLE patients. *Turkish Journal of Field Crops*, 26(2), 313-317.

Al-Rayahi A. Assessments of Biochemical, Immunological and Hematological Parameters in Iraqi Pediatrics SLE patient's Compared to Healthy Controls.

Amarilyo G., Lourenço, E. V., Shi, F. D., & La Cava, A. (2014). IL-17 promotes murine lupus. *The Journal of Immunology*, 193(2), 540-543.

Ameer M ., Chaudhry, H., Mushtaq, J., Khan, O. S., Babar, M., Hashim, T., ... & Khan, O. S. (2022). An overview of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis, classification, and management. *Cureus*, 14(10).

Angum F., Khan, T., Kaler, J., Siddiqui, L., & Hussain, A. (2020). The prevalence of autoimmune disorders in women: a narrative review. *Cureus*, 12(5).

- Arango Duque G.,** & Descoteaux, A. (2014). Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers in immunology*, 5, 491.
- Aringer M.,** Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., ... & Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology*, 71(9), 1400-1412.
- Aringer M.** (2020). Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *Journal of autoimmunity*, 110, 102374.
- Assunção H.,** Rodrigues, M., Prata, A. R., Luís, M., da Silva, J. A., & Inês, L. (2022). Predictors of hospitalization in patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year cohort study. *Clinical Rheumatology*, 41(10), 2977-2986.
- Ataie-Kachoie P.,** Pourgholami, M. H., Richardson, D. R., & Morris, D. L. (2014). Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6). *Journal of clinical pathology*, 67(11), 932-937.
- Atkinson J .,** & Yu, C. Y. (2016). The complement system in systemic lupus erythematosus. In *Systemic lupus erythematosus* (pp. 81-112). Academic Press.
- Awadh N.,** Gorial, F., Hammadi, R., Ibrahim, M., Majeed, S., & Mohammed, M. (2022). Mean platelet volume to lymphocyte ratio and platelet distribution width to lymphocyte ratio in Iraqi patients

diagnosed with systemic lupus erythematosus.
Reumatologia/Rheumatology, 60(3), 173-182.

Ayano M., & Horiuchi, T. (2023). Complement as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, 13(2), 367.

Badr F., & Elsayed, M. (2023). Late Onset Systemic Lupus Erythematosus: Different Clinical, Serological Presentations and Damage Compared to Adult Lupus in Egypt. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 90(1), 71-78.

Bannoudi H., Cornwell, M., Luttrell-Williams, E., Engel, A., Rolling, C., Barrett, T. J., ... & Berger, J. S. (2022). Platelet LGALS3BP Induces Myeloid Inflammation In Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*.

Barbhaiya M., Hart, J. E., Malspeis, S., Tedeschi, S. K., VoPham, T., Sparks, J. A., ... & Costenbader, K. H. (2023). Association of Ultraviolet B Radiation and Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care & Research*.

Barnabas M., Awakan, O. J., Rotimi, D. E., Akanji, M. A., & Adeyemi, O. S. (2023). Exploring redox imbalance and inflammation for asthma therapy. *Molecular Biology Reports*, 1-15.

Bartels, Christie.(2015). "Systemic Lupus Erythematosus". *Medscape*. Retrieved 7 February.

Bernardoff I., Picq, A., Loiseau, P., Foret, T., Dufrost, V., Moulinet, T., ... & Zuily, S. (2022). Antiphospholipid antibodies and the risk of

autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 21(1), 102913.

Bertsias G ., Ioannidis, J. P. A., Aringer, M., Bollen, E., Bombardieri, S., Bruce, I. N., ... & Boumpas, D. T. (2010). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(12), 2074-2082.

Bolouri N., Akhtari, M., Farhadi, E., Mansouri, R., Faezi, S. T., Jamshidi, A., & Mahmoudi, M. (2022). Role of the innate and adaptive immune responses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Inflammation Research*, 1-18.

Boone B., Lazaroff, S. M., Wheless, L., Wolfe, R. M., & Barnado, A. (2022, December). Rates of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and prophylaxis prescribing patterns in a large electronic health record cohort of patients with systemic lupus erythematosus. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 57, p. 152106). WB Saunders.

Böröcz K., Simon, D., Erdő-Bonyár, S., Kovács, K. T., Tuba, É., Czirják, L., ... & Berki, T. (2021). Relationship between natural and infection-induced antibodies in systemic autoimmune diseases (SAD): SLE, SSc and RA. *Clinical & Experimental Immunology*, 203(1), 32-40.

Bruera S., Ventura, M. J., Agarwal, S. K., Krause, K. J., & Lopez-Olivo, M. A. (2022). The utility of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive

- protein, and procalcitonin in detecting infections in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*, 31(10), 1163-1174.
- Cai Y .,** Deng, J., Chen, Z. L., Mei, H., Tang, L., Luo, S. S., & Hu, Y. (2022). Brief report on the relation between complement C3a and anti dsDNA antibody in systemic lupus erythematosus. *Scientific Reports*, 12(1), 7098.
- Carvalho T.,** Zimmermann, M., Radstake, T. R. D. J., & Marut, W. (2020). Novel insights into dendritic cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology*, 201(1), 25-33.
- Chang L .,** Huang, P. Y., Kuo, H. C., Tu, Y. K., Tseng, P. T., Liang, C. S., & Hsu, C. W. (2022). Diagnostic accuracy of the American College of Rheumatology-1997, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012, and the European League Against Rheumatism-2019 criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 103144.
- Chen Y.,** Lin, J., Xiao, L., Zhang, X., Zhao, L., Wang, M., & Li, L. (2022). Gut microbiota in systemic lupus erythematosus: A fuse and a solution. *Journal of Autoimmunity*, 132, 102867.
- Cohen-Solal J .,** Jeganathan, V., Hill, L., Kawabata, D., Pinto-Rodriguez, D., Grimaldi, C., & Diamond, B. (2008). Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 17(6), 528-532.
- Compagno M.,** Rekvig, O. P., Bengtsson, A. A., Sturfelt, G., Heegaard, N. H., Jönsen, A., ... & Jacobsen, S. (2014). Clinical phenotype

associations with various types of anti-dsDNA antibodies in patients with recent onset of rheumatic symptoms. Results from a multicentre observational study. *Lupus science & medicine*, 1(1), e000007.

Coss S ., Zhou, D., Chua, G. T., Aziz, R. A., Hoffman, R. P., Wu, Y. L., ... & Yu, C. Y. (2022). The complement system and human autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, 102979.

Cui J., Malspeis, S., Choi, M. Y., Lu, B., Sparks, J. A., Yoshida, K., & Costenbader, K. H. (2023, February). Risk prediction models for incident systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' health study cohorts using genetics, family history, and lifestyle and environmental factors. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 58, p. 152143). WB Saunders.

D'Andréa A., Peillet, D. L., Serratrice, C., Petignat, P. A., Prendki, V., Reny, J. L., & Serratrice, J. (2018). Diagnosis of systemic lupus erythematosus by presence of Hargraves cells in eosinophilic pleural effusion: case report. *Medicine*, 97(42).

Dahham Z ., & Haddad, N. I. (2022). Circulating Levels of Interferon Regulatory Factor-5 Correlates with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Iraqi Patients. *Journal of Contemporary Medical Sciences*, 8(6).

Dahham Z ., & Haddad, N. I. (2023). Correlation Between Gene Expression of Interferon Regulatory Factor-5 and Disease Activity Index in Systemic Lupus Erythematosus Iraqi Patients. *Iraqi Journal of Science*, 605-619.

- Damiati L .,** Denetiu, I., Bahlas, S., Damiati, S., & Pushparaj, P. N. (2023). Immunoprofiling of cytokines, chemokines, and growth factors in female patients with systemic lupus erythematosus—a pilot study. *BMC immunology*, 24(1), 13.
- Damoiseaux, J. (2022). Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *Journal of Translational Autoimmunity*, 5, 100139.
- Danchenko N.,** Satia, J. A., & Anthony, M. S. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15(5), 308-318.
- de Zoeten E .,** & Fuss, I. J. (2023). Cytokines and inflammatory bowel disease. In *Pediatric Inflammatory Bowel Disease* (pp. 33-48). Cham: Springer International Publishing.
- Dema B.,** & Charles, N. (2016). Autoantibodies in SLE: specificities, isotypes and receptors. *Antibodies*, 5(1), 2.
- Duarte-García A.,** Hocaoglu, M., Valenzuela-Almada, M., Osei-Onomah, S. A., Dabit, J. Y., Sanchez-Rodriguez, A., ... & Crowson, C. S. (2022). Rising incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a population-based study over four decades. *Annals of the rheumatic diseases*, 81(9), 1260-1266.
- Durcan L.,** & Petri, M. (2020, October). The clinical and serological associations of hypocomplementemia in a longitudinal sle cohort. In

Seminars in arthritis and rheumatism (Vol. 50, No. 5, pp. 1081-1086).
WB Saunders.

Elbagir S., Mohammed, N. A., Oke, V., Zickert, A., Svanqvist, A., Westerberg, C. M., ... & Rönnelid, J. (2023). LP-016 Anti-histone and anti-nucleosome antibodies, rather than anti-dsDNA antibodies are associated with interferon-induced biomarkers in Sudanese and Swedish SLE patients.

Emad Y, Gheita T, Darweesh H, Klooster P, Gamal R, Fathi H, El-Shaarawy N, Gamil M, Hawass M, El-Refai RM, Al-Hanafi H. Antibodies to extractable nuclear antigens (ENAS) in systemic lupus erythematosus patients: correlations with clinical manifestations and disease activity. *Reumatismo*. 2018 Jul 6:85-91.

Farhat S ., Silva, C. A., Orione, M. A. M., Campos, L. M., Sallum, A. M., & Braga, A. L. (2011). Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Autoimmunity reviews*, 11(1), 14-21.

Fasano S., Milone, A., Nicoletti, G. F., Isenberg, D. A., & Ciccia, F. (2023). Precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 1-12.

Fathy F ., Thabet, R. N., Elgendy, A., & Abo El Magd, N. M. (2023). Circulating IL 6 and IL 23 Levels in Systemic Lupus Erythematosus Patients and Association with Disease Activity. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*, 32(1), 169-178.

- Fatoye F.,** Gebrye, T., & Mbada, C. (2022). Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 42(12), 2097-2107.
- Fernández M.,** Alarcón, G. S., Apte, M., Andrade, R. M., Vilá, L. M., & Reveille, J. D. (2007). Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 56(2), 614-621.
- Feuer G.,** & de la Iglesia, F. A. (2020). *Molecular Biochemistry of Human Diseases (Vol. 3)*. CRC Press.
- Franjić S.** (2022). Systemic Lupus Erythematosus in Gynecology. *Current Research in Medical Sciences*, 1(1), 7-13.
- Giannouli S.,** Voulgarelis, M., Ziakas, P. D., & Tzioufas, A. G. (2006). Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(2), 144-148.
- Gladman D .,** Ibanez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology*, 29(2), 288-291.
- Goldman L.,** & Ausiello, D. A. (2007). *Cecil Medicine*. 23rd Indian Reprint ed., Vol. 2.
- Goldspy R .,** Kindt, T.J. and Osborne, B.A.(2000). *Kuby immunology*, 4th edition. Pub. Freeman, New York. 398-9.

- Gorial F .,** Ali, H. O., Naema, S. J., & Hussain, S. A. (2021). Association between red cell distribution width to platelet ratio and disease activity among iraqi patients with systemic lupus erythematosus. *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences (ISSN: 2789-3219)*, 1, 118-123.
- Gros P.,** Milder, F. J., & Janssen, B. J. (2008). Complement driven by conformational changes. *Nature Reviews Immunology*, 8(1), 48-58.
- Hameed R .,** Abed, S. G., & Mahmood, M. F. (2023). Pulmonary Manifestation of Systemic Lupus Erthymatosus Sle. *Texas Journal of Medical Science*, 18, 102-108.
- Hao X.,** Zhang, H., Liu, R., Che, J., Zhang, D., Liang, J., & Sun, L. (2022). Red blood cell membrane functionalized biomimetic nanoparticles for systemic lupus erythematosus treatment. *Materials Today Advances*, 16, 100294.
- Haroon M .,** Hegazy, G. A., Hassanien, M. A., Shaker, O., & Hussein, W. H. (2023). Significance of Interleukin 23 in Systemic Lupus Patients: Relation to Disease Activity and Damage Indices. *Biologics: Targets and Therapy*, 1-9.
- He Y .,** Pappworth, I. Y., Rossbach, A., Paulin, J., Mavimba, T., Hayes, C., ... & Marchbank, K. J. (2018). A novel C3d-containing oligomeric vaccine provides insight into the viability of testing human C3d-based vaccines in mice. *Immunobiology*, 223(1), 125-134.
- Hristova M.,** Kamenarska, Z., Dzhebir, G., Nikolova, S., Hristova, R., Mihova, K., ... & Dourmishev, L. (2021). The role of IL-17 rs2275913,

IL-17RC rs708567 and TGFB1 rs1800469 SNPs and IL-17A serum levels in patients with lupus nephritis. *Rheumatology International*, 41(12), 2205-2213.

Huang X., Zhang, Q., Zhang, H., & Lu, Q. (2022). A contemporary update on the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 63(3), 311-329.

Hubbard E ., Pisetsky, D. S., & Lipsky, P. E. (2022). Anti-RNP antibodies are associated with the interferon gene signature but not decreased complement levels in SLE. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(5), 632-643.

Hunter C ., & Jones, S. A. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature immunology*, 16(5), 448-457.

Hammad, A., Mosaad, Y. M., Hammad, E. M., Elhanbly, S., El-Bassiony, S. R., Al-Harrass, M. F., ... & Fawzy, I. M. (2016). Interleukin-17A rs2275913, Interleukin-17F rs763780 and rs2397084 gene polymorphisms as possible risk factors in Juvenile lupus and lupus related nephritis. *Autoimmunity*, 49(1), 31-40.

Infantino M., Nagy, E., Bizzaro, N., Fischer, K., Bossuyt, X., &

Ismael Anwar Khalil (2023). Evaluation of Some Immunological and Genetic Parameters in Iraqi Patients with Systemic Lupus Erythematosus . A Dissertation Submitted to the council of College of Education for Pure Sciences -Ibn Al-Haitham/ University of Baghdad .

- Iwata S., & Tanaka, Y.** (2022). Association of viral infection with the development and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Medicine*, 9, 849120.
- James WD, Elston DM, McMahon PJ.** *Andrews' diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 13th ed. Edinburgh: Elsevier; 2019. 1100-1107.).
- Jarlborg M., & Gabay, C.** (2022). Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints. *Cytokine*, 149, 155742.
- Java A., & Kim, A. H.** (2023). The role of complement in autoimmune disease-associated thrombotic microangiopathy and the potential for therapeutics. *The Journal of Rheumatology*, 50(6), 730-740.
- Jin S., Yu, C., & Yu, B.** (2021). Changes of serum IL-6, IL-10 and TNF- α levels in patients with systemic lupus erythematosus and their clinical value. *American Journal of Translational Research*, 13(4), 2867.
- Jin W., & Dong, C.** (2013). IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerging microbes & infections*, 2(1), 1-5.
- Jung J., Lee, H. Y., Lee, E., Kim, H. A., Yoon, D., & Suh, C. H.** (2022). Three Clinical Clusters Identified through Hierarchical Cluster Analysis Using Initial Laboratory Findings in Korean Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2406.
- Kamil , Mohammed Amir** (2022) . Study of Some Immunological and Hematological Parameters of Systemic Lupus Erythematosus in Iraqi Women . A Thesis Submitted to the Council of the College of Education for Pure Science (Ibn Al-Haitham), University of Baghdad .

- Karpouzas G .** (2019). Hematologic and lymphoid abnormalities in SLE. In Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (pp. 473-485). Elsevier.
- Karsten E.,** Breen, E., & Herbert, B. R. (2018). Red blood cells are dynamic reservoirs of cytokines. *Scientific reports*, 8(1), 3101.
- Kaufmann S .,** Rouse, B.T. and Sacks, D.L.(2011). The Immune Response to Infection. ASM Press; 17: 85-93.
- Kim A .,** Strand, V., Sen, D. P., Fu, Q., Mathis, N. L., Schmidt, M. J., ... & Atkinson, J. P. (2019). Association of blood concentrations of complement split product iC 3b and serum C3 with systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis & Rheumatology*, 71(3), 420-430.
- Kini S.,** Bhat, R., Thunga, C., Shashidhara, S., & Anand, A. (2020). Clinical and immunological spectrum of systemic lupus erythematosus in children. *Journal of Nepal Paediatric Society*, 40(1), 14-20.
- Kisaoglu H.,** Baba, O., & Kalyoncu, M. (2022). Hematologic manifestations of juvenile systemic lupus erythematosus: an emphasis on anemia. *Lupus*, 31(6), 730-736.
- KITA K.,** ASANO, R., & HOUNOKI, H. (2020). Late-onset Systemic Lupus Erythematosus in a 77-Year-Old Man with Acute Pleuritis. *Toyama Medical Journal*, 30(1), 26-29.

- Klemperer P.**, Pollack, A.D. & Baehr, G.(1941). Pathology of disseminated lupus erythematosus. Arch pathol (Chicago). 32:569631. Cited by Abd, A.A.(2010).
- Kosboth M.**, Chin-Loy, A., Lyons, R., Wesson, S. K., & Reeves, W. H. (2007). Malar rash caused by metal allergy in a patient with systemic lupus erythematosus. Nature Clinical Practice Rheumatology, 3(4), 240-245.
- Lam N.**, Brown, J. A., & Sharma, R. (2023). Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. American Family Physician, 107(4), 383-395.
- Lawrence MT.**, Stephen, J.M and Maxine A.P.(1996).Current Medical Diagnosis and Treatment. 35th Ed.Appleton & langg , Stanford,
- Li X.**, Bechara, R., Zhao, J., McGeachy, M. J., & Gaffen, S. L. (2019). IL-17 receptor–based signaling and implications for disease. Nature immunology, 20(12), 1594-1602.
- Li W.**, Sivakumar, R., Titov, A. A., Choi, S. C., & Morel, L. (2016). Metabolic factors that contribute to lupus pathogenesis. Critical Reviews™ in Immunology, 36(1).
- Lian L.**, Wang, K., & Xu, S. (2023). Systemic lupus erythematosus associated with multiple myeloma: Two case reports and a literature review. Immunity, Inflammation and Disease, 11(1), e755.
- Liang S .**, Zheng, Q. Y., Li, M. S., Lv, M. Y., Chen, W. T., & Yang, Y. (2022). Response to belimumab in thrombotic thrombocytopenic

purpura associated with systemic lupus erythematosus: a case-based review. *Clinical Rheumatology*, 41(8), 2561-2569.

Lisnevskaja L ., Murphy, G.; Isenberg, D.(22 November 2014). "Systemic lupus erythematosus.". 384(9957):1878-88.

Liu Y., Yu, X., Zhang, W., Zhang, X., Wang, M., & Ji, F. (2022). Mechanistic insight into premature atherosclerosis and cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 102863.

Lundtoft C., Sjöwall, C., Rantapää-Dahlqvist, S., Bengtsson, A. A., Jönsen, A., Pucholt, P., ... & Rönnblom, L. (2022). Strong association of combined genetic deficiencies in the classical complement pathway with risk of systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 74(11), 1842-1850.

Ma Y ., Lin, J. G., Lin, C. C., Li, C. I., Cheng, H. M., & Li, T. C. (2023). Traditional Chinese Formulas Reduce Hospitalization for Infection Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus in Taiwan. *Journal of Herbal Medicine*, 100704.

Mage R ., Esteves, P. J., & Rader, C. (2019). Rabbit models of human diseases for diagnostics and therapeutics development. *Developmental & Comparative Immunology*, 92, 99-104.

Maher S ., Taha, H. A., Hozayn, W. G., Okasha, A. M., Ahmed, A., Shata, M. A., & Abdel-Naem, E. (2019). Study of balance between T-helper

17/T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity. *Curr Pediatr Res*, 23, 49-55.

Manolakou T., Nikolopoulos, D., Gkikas, D., Filia, A., Samiotaki, M., Stamatakis, G., ... & Boumpas, D. T. (2022). ATR-mediated DNA damage responses underlie aberrant B cell activity in systemic lupus erythematosus. *Science Advances*, 8(43), eabo5840.

Mbonu I., Sossou, C., Nnaoma, C. B., Sun, X., Schleicher, L., & Xiong, W. (2019). A case of systemic lupus erythematosus presenting as autoimmune myelofibrosis. *The American Journal of Case Reports*, 20, 937.

McNamara K., Hughes, O. B., & Strowd, L. C. (2020). Cutaneous drug eruptions including serum sickness-like reaction, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, and drug-induced lupus. *Clinics in Dermatology*, 38(6), 641-647.

Mohamed O ., Azmy, G. J., & Elfadl, E. M. A. (2020). Clinical significance of red blood cell distribution width in systemic lupus erythematosus patients. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 47, 1-8.

Moreno-Torres V., Castejón, R., Martínez-Urbistondo, M., Gutiérrez-Rojas, Á., Vázquez-Comendador, J., Tutor, P., ... & Vargas-Núñez, J. A. (2022). Serum cytokines to predict systemic lupus erythematosus clinical and serological activity. *Clinical and Translational Science*, 15(7), 1676-1686.

- Muhammad O.**, Jindal, H., Sharath, M., Khan, A. M., & Choi, S. (2021). Systemic lupus erythematosus with multi-organ involvement in a young female: lymphadenopathy, lupus cerebritis, lupus nephritis, and cardiac manifestations. *Cureus*, 13(6).
- Muhammed A.**, Hazim, A., & Jassim, N. A. (2019). Survey of Pap Smear in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Iraqi Postgraduate Medical Journal*, 18(3).
- Muralidharan K.**, & Rao, R. (2023). Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Dermatology Review*, 7(2), 120-123.
- Niebel D.**, de Vos, L., Fetter, T., Brägelmann, C., & Wenzel, J. (2023). Cutaneous lupus erythematosus: an update on pathogenesis and future therapeutic directions. *American Journal of Clinical Dermatology*, 1-20.
- Njoroge J.** (2016). Haematological parameters in systemic lupus erythematosus patients at Kenyatta National Hospital, Nairobi (Doctoral dissertation, University of Nairobi).
- Nordin F.**, Shaharir, S. S., Abdul Wahab, A., Mustafar, R., Abdul Gafor, A. H., Mohamed Said, M. S., ... & Shah, S. A. (2019). Serum and urine interleukin-17A levels as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *International journal of rheumatic diseases*, 22(8), 1419-1426.

- Palaniappan V.,** Karthikeyan, K., & Anusuya, S. (2023). Dermatological adverse effects of hair dye use: A narrative review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 1-17.
- Pan Q.,** Chen, J., Guo, L., Lu, X., Liao, S., Zhao, C., ... & Liu, H. (2019). Mechanistic insights into environmental and genetic risk factors for systemic lupus erythematosus. *American journal of translational research*, 11(3), 1241.
- Parikh SV,** Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020 Mar 24.
- Parodis I.,** Gatto, M., & Sjöwall, C. (2022). B cells in systemic lupus erythematosus: Targets of new therapies and surveillance tools. *Frontiers in Medicine*, 9, 952304.
- Poliwczak A .,** Dworniak, K., Waszczykowska, E., & Irzmański, R. (2022). Disturbances of circadian profile and blood pressure control in patients with systemic lupus erythematosus without overt heart disease. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 39(3), 524.
- Poulsen N .,** Pedersen, M. E., Østergaard, J., Petersen, N. J., Nielsen, C. T., Heegaard, N. H., & Jensen, H. (2016). Flow-induced dispersion analysis for probing anti-dsDNA antibody binding heterogeneity in systemic lupus erythematosus patients: toward a new approach for diagnosis and patient stratification. *Analytical chemistry*, 88(18), 9056-9061.

- Radin M.**, Crisafulli, F., Cecchi, I., Klumb, E., De Jesùs, G., Saavedra, M. A., ... & Sciascia, S. (2022). op0002 low complement levels in the first trimester predict disease flare in sle pregnancy: a network meta-analysis on 532 patients.
- Radwan N.**, Hamza, M. T., El Ghareeb, I. M., & Ezzat, M. H. (2021). Serum interleukin-17 expression in a group of Egyptian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology (The)*, 19(2), 97-103.
- Radwan N.**, Hamza, M. T., El Ghareeb, I. M., & Ezzat, M. H. (2021). Serum interleukin-17 expression in a group of Egyptian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology (The)*, 19(2), 97-103.
- Rahman A.** & Isenberg, D.A. (2008). Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl. J. Med.*, 358 (9): 929-939.
- Raj N.**, & Waters, B. (2016). Can Cell Bound Complement Activation Products Predict Inherited Complement Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus?. *Case Reports in Rheumatology*, 2016.
- Rao V .**, Kurian, N. K., & Rao, K. A. (2023). Cytokines, NK cells and regulatory T cell functions in normal pregnancy and reproductive failures. *American Journal of Reproductive Immunology*, 89(2), e13667.

- Raymond W.**, Eilertsen, G. Ø., & Nossent, J. (2019). Principal component analysis reveals disconnect between regulatory cytokines and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Cytokine*, 114, 67-73.
- Rekvig O.** (2019). The dsDNA, anti-dsDNA antibody, and lupus nephritis: what we agree on, what must be done, and what the best strategy forward could be. *Frontiers in immunology*, 10, 1104.
- Richardson B.** (2007). Primer: epigenetics of autoimmunity. *Nature clinical practice Rheumatology*, 3(9), 521-527.
- Robert M.**, & Miossec, P. (2020). Interleukin-17 and lupus: enough to be a target? For which patients?. *Lupus*, 29(1), 6-14.
- Robert M** Miossec P. Interleukin-17 and lupus: enough to be a target? For which patients? *Lupus*. 2020;29(1):6-14.
- Rodrigues L.**, Ferraz, D. L. F., de Oliveira, C. R. G., Evangelista, K., Silva, M. A. G., Silva, F. P. Y., & de Freitas Silva, B. S. (2023). Risk and prevalence of oral cancer in patients with different types of lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*.
- Rose-John S.**, Winthrop, K., & Calabrese, L. (2017). The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(7), 399-409.
- Rossini L.**, De Santis, D., Cecchini, E., Cagnoli, C., Maderna, E., Cartelli, D., ... & Garbelli, R. (2023). Dendritic spine loss in epileptogenic Type

II focal cortical dysplasia: Role of enhanced classical complement pathway activation. *Brain Pathology*, 33(3), e13141.

Rubtsov A ., Rubtsova, K., Kappler, J. W., & Marrack, P. (2010). Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 9(7), 494-498.

Sabbatini A., Bombardieri, S., & Migliorini, P. (1993). Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA I. *European journal of immunology*, 23(5), 1146-1152.

Salaffi F., Ciapetti, A., Carotti, M., Gasparini, S., & Gutierrez, M. (2014). Disease activity in psoriatic arthritis: comparison of the discriminative capacity and construct validity of six composite indices in a real world. *BioMed research international*, 2014.

Santacruz J ., Mantilla, M. J., Rueda, I., Pulido, S., Rodriguez-Salas, G., Londono, J., ... & Pulido Sr, S. (2022). A practical perspective of the hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Cureus*, 14(3).

Sarangi S., Nahak, S. K., Rupashree, A., Panigrahi, J., & Panda, A. K. (2023). Prevalence of migraine in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus*, 09612033231182202.

SAS. 2018. *Statistical Analysis System, User's Guide*. Statistical. Version 9.6th ed. SAS. Inst. Inc. Cary. N.C. USA

- Schett G.** (2018). Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology*, 57(suppl_2), ii43-ii50.
- Schork I .,** Manzo, I. A., De Oliveira, M. R. B., Costa, F. V., Palme, R., Young, R. J., & De Azevedo, C. S. (2022). How environmental conditions affect sleep? An investigation in domestic dogs (*Canis lupus familiaris*). *Behavioural Processes*, 199, 104662.
- Seaman A.,** Andalucia, C., Pérez-Isidro, A., Ruiz-Ortiz, E., Ballús, J., Ríos-Garcés, R., ... & Mahler, M. (2022). PO. 2.32 Disease activity correlation of anti-dsdna, anti-sm and anti-ribo-p autoantibodies in systemic lupus erythematosus using the novel pmat technology.
- Shlash R.** (2017). Association between interleukin-6 and hyperferritinemia in systemic lupus erythematosus patients. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(8), 1329.
- Sim T .,** Ong, S. J., Mak, A., & Tay, S. H. (2022). Type I interferons in systemic lupus erythematosus: a journey from bench to bedside. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2505.
- Sipl, N.,** Faustini, F., Rönnelid, J., Turcinov, S., Chemin, K., Gunnarsson, I., & Malmström, V. (2021). Arthritis in systemic lupus erythematosus is characterized by local IL-17A and IL-6 expression in synovial fluid. *Clinical & Experimental Immunology*, 205(1), 44-52.
- Sonmez, C.,** Yucel, A. A., Yesil, T. H., Kucuk, H., Sezgin, B., Mercan, R., ... & Demirel, G. Y. (2018). Correlation between IL-17A/F, IL-23, IL-35 and IL-12/-23 (p40) levels in peripheral blood lymphocyte cultures

and disease activity in Behcet's patients. *Clinical rheumatology*, 37, 2797-2804.

Sprow G., Afarideh, M., Dan, J., Hedberg, M. L., & Werth, V. P. (2022). Bullous systemic lupus erythematosus in females. *International Journal of Women's Dermatology*, 8(3), e034.

Steiger S., Ehreiser, L., Anders, J., & Anders, H. J. (2022). Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials. *Frontiers in Immunology*, 13, 999704.

Su M., Zhao, C., & Luo, S. (2022). Therapeutic potential of chimeric antigen receptor based therapies in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 21(1), 102931.

Summers S ., Odobasic, D., Khouri, M. B., Steinmetz, O. M., Yang, Y., Holdsworth, S. R., & Kitching, A. R. (2014). Endogenous interleukin (IL)-17A promotes pristane-induced systemic autoimmunity and lupus nephritis induced by pristane. *Clinical & Experimental Immunology*, 176(3), 341-350.

Suzuki K. (2018). Cytokine response to exercise and its modulation. *Antioxidants*, 7(1), 17.

Taha S ., Samaan, S. F., Ibrahim, R. A., Moustafa, N. M., El-Sehsah, E. M., & Youssef, M. K. (2022). Can complete blood count picture tell us more about the activity of rheumatological diseases?. *Clinical Medicine*

Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders, 15, 11795441221089182.

Tamang T., Baral, S., & Paing, M. P. (2022). Classification of White Blood Cells: A Comprehensive Study Using Transfer Learning Based on Convolutional Neural Networks. *Diagnostics*, 12(12), 2903.

Tang N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4), 844-847.

Tang Y., Tao, H., Gong, Y., Chen, F., Li, C., & Yang, X. (2019). Changes of serum IL-6, IL-17, and complements in systemic lupus erythematosus patients. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 39(7), 410-415.

Tawfeq A., Al-Rubaye, A. F., & AL-Murshidi, M. M. H. (2020). Cross Sectional Study of the Correlation between ESR, RBCS and WBCs with Disease Duration in Iraqi Patients with Systemic Lupus Erythematosus Disease (SLE). *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(3), 2579-2583.

Thanou A., Jupe, E., Purushothaman, M., Niewold, T. B., & Munroe, M. E. (2021). Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *Journal of autoimmunity*, 119, 102615.

Tofighi T., Morand, E. F., & Touma, Z. (2021). Systemic lupus erythematosus outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials. *Rheumatic Disease Clinics*, 47(3), 415-426.

Topolyanskaya S . (2021). Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *The Clinician*, 14(3-4), 10-17.

Tsokos, G. (2011): Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.*, 365: 2110-2121.

Van de Veen W., Stanic, B., Wirz, O. F., Jansen, K., Globinska, A., and Akdis, M. (2016). Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(3) :654-665.

VIANNA A ., CASTRO RODRIGUEZ, I. C., DE MATOS, L. E. A. N. D. R. O., & ESPÍNDOLA SANTOS, A. S. (2022). Systemic Lupus Erythematosus and Occupational Exposure to Solvents: A Case Report. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*, 11(4).

Wang GS, Zhang M, Li XP, Zhang H, Chen W, Kan M, et al. Ultraviolet B exposure of peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus inhibits DNA methylation. *Lupus*. 2009;18(12):1037–44.

Wang Y-F, Zhang Y, Lin Z, Zhang H, Wang T-Y, Cao Y, et al. Identification of 38 novel loci for systemic lupus erythematosus and genetic heterogeneity between ancestral groups. *Nat Commun*. 2021;12(1):1–13.

Wei L ., Sivakumar, R.; Titov, A.; Choi, S. and Morel, L .(2016)

Winikajtis-Burzyńska, A., Brzosko, M., & Przepiera-Będzak, H. (2023). Increased Serum Interleukin 10 Levels Are Associated with Increased

- Disease Activity and Increased Risk of Anti-SS-A/Ro Antibody Positivity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, 13(6), 974.
- Woo J .**, Parks, C. G., Jacobsen, S., Costenbader, K. H., & Bernatsky, S. (2022). The role of environmental exposures and gene–environment interactions in the etiology of systemic lupus erythematosus. *Journal of Internal Medicine*, 291(6), 755-778.
- Xu J.**, & Wang, S. (2023). Successful complementary therapy with Chinese herbal medicine in a patient with refractory symptoms from systemic lupus erythematosus: A case report. *EXPLORE*.
- Yavuz S.**, Cansu, D. U., Nikolopoulos, D., Crisafulli, F., Antunes, A. M., Adamichou, C., ... & Rönnblom, L. (2020, December). Lymphopenia as a risk factor for neurologic involvement and organ damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: a multi-center observational study. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 50, No. 6, pp. 1387-1393). WB Saunders.
- Yuan W.**, Cao, H., Wan, P., Shi, R., Zhou, S., & Zheng, J. (2019). Clinical evaluation of total and high-avidity anti-dsDNA antibody assays for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 28(12), 1387-1396.
- Yuliasih Y.**, Rahmawati, L. D., Nisa, N., & Prastayudha, C. (2022). The Association of Complements, TGF- β , and IL-6 with Disease Activity, Renal Damage, and Hematological Activity in Patients with Naïve SLE. *International Journal of Inflammation*, 2022.

Zakeri M., Marhamati, S., Tajari, V., & Joshaghani, H. (2023). Evaluation of Anti-Nuclear Antibodies and Anti-dsDNA Serum Levels in Patients with Suspected Systemic Lupus Erythematosus. *Medical Laboratory Journal*, 17(2), 14-19.

الملاحق

الملاحق

ملحق رقم (1) : الاستبانة الخاصة بالمرضى الاصحاء

رقم العينة ()

		الاسم
		العمر
انثى	ذكر	الجنس
		عنوان الوظيفة
		عنوان السكن
		التاريخ العائلي للمرض
		فترة المرض
		امراض المزمدة قبل التشخيص وبعد التشخيص
		قياس مستوى الضغط

نتيجة التحاليل الدورية في يوم اخذ العينة

	ESR
WBC	CBC
RBC	
PLT	
HB	
	تحاليل أخرى ذات نتائج طبيعية
	تحاليل أخرى بنتائج غير طبيعية

ملاحظات

--

Summary

Summary:

Systemic lupus is an autoimmune disease that affects the organs, tissues and cells of the body and can affect the skin, brain, blood vessels and ligament. There are several reasons for the onset of the disease that may be immune, genetic, hormonal, or environmental. The current study aims to determine the levels of some immune indicators of systemic lupus patients and the importance of these indicators both by diagnosing the disease and by determining the severity of the disease. The current study included 100 samples of women divided into two groups, the systemic lupus patients' group of 54 and the healthy group of 46. Samples were collected from Medical City/Baghdad Teaching Hospital and Al-Amamin Al-Kadhimin Hospital in Baghdad governorate between January 2022 and July 2022. All pathological cases were diagnosed by specialist doctors and clinical diagnosis was performed in all pathological cases in accordance with the criteria approved by the American College of Rheumatology in terms of the availability of at least four indicators of the disease out of eleven indicators.

The current study showed differences between the four age groups in IL-17a, the rest of the immune indicators (C_3 , C_4 , IL-6) did not show significant differences with the age groups and at $P \leq 0.05$). According to the family history of the disease, there were high significant differences in relation to the non-hereditary disease depending on the patients' samples under study at $P \leq 0.05$. There were also no significant differences in the level of blood pressure. As for the blood indicators, clear statistical differences were observed in the high

Summary

rate of leukocytes for the patients group compared with the healthy respectively at ($P \leq 0.05$). significant differences have also emerged in the concentration of hemoglobin level for the patients' group and healthy at ($P \leq 0.01$). For the erythrocyte sedimentation rate, high-significant differences were observed between patients and healthy groups respectively at ($P \leq 0.05$). For red blood pellets and platelets, there are no statistical differences between the patient group and the healthy group.

For levels of complement proteins parts (C_3, C_4) C_3 complement levels had differences between patients and healthy, and C_4 levels had high significant differences at ($P \leq 0.01$). The results also showed significant differences in interleukin-6 for patients and healthy at $P \leq 0.05$. In the case of interleukin-17a, the differences between patients and healthy controls were non-significant, and the results of the double DNA antibody bar were a high concentration in patients compared to healthy with clear statistical differences at ($P \leq 0.01$). As for the condition of the disease activity, the patients were divided into active, moderate, inactive groups with the percentage respectively (16.67%, 31.48%, 51.85%). For the third complement part, there were no significant differences in the activity of the disease. The fourth complement appears with high statistical differences and a decrease in its concentration from top to bottom depending on the state of the disease's activity, as for IL-6, significant differences were observed and increase in its concentration and the average was active, moderate, inactive in order (9.802, 4.045, 3.725) at $P \leq 0.01$. The results of the double strand DNA auto-antibodies were significantly differentiated and increased in its concentration from top to bottom at $P \leq 0.05$,

Summary

Significant differences in IL-17a were observed between the totals of the disease's groups.

From the results of the current study, it can be concluded that dsDNA antibodies are the best indicator of the presence of lupus erythematosus and can also support the diagnosis of the disease when there is a decrease in serum levels of C₃ and C₄. Moreover, dsDNA, IL-6 and IL-17a can be the most effective indicators of disease activity.



University of Kerbala

College of Science

Department of Biology

Investigation of some immunological and hematological parameters in systemic Lupus Erythematosus patients

By

Submitted to the council of College of Science /University of Kerbala in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Biology

By

Howra seamer almozany

Supervised By

Assist. Prof. Dr. Sajidah Falyyih Hasan

2023 A.D

1444 A.H

