

مستويات (OPG) المصلية وعلاقتها مع فعالية التهاب المفاصل الروماتويدي لدى مرضى سوريين مشخصين حديثاً

رامة محمد حسين¹، د. ماجد عبود²، د. عماد الدين أبو خميس³

¹ طالبة دكتوراه، قسم أحياء دقيقة ودمويات ومناعيات، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

² رئيس قسم الشعبة المفصلية في مستشفى المواساة، مدرس في كلية الطب البشري، جامعة دمشق.

³ دكتوراه (أستاذ مساعد)، قسم الدمويات والمناعيات، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

الملخص:

خلفية البحث وهدفه: التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) هو مرض التهابي مزمن، يعد التخلخل العظمي والتشوهات المفصلية من أهم مضاعفاته، يلعب سبيل RANKL/RANK/OPG دوراً بارزاً في تفعيل ناقضات العظم. هدفت دراستنا إلى تقييم مستويات الأوستيوبوترغرين (OPG) المصلية، وعلاقتها مع فعالية المرض لدى مجموعة من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي.

مواد البحث وطرائقه: تضمنت الدراسة 88 مشاركاً قسمت إلى مجموعتين ((مجموعة مرضى RA وشملت 58 مريض (47 إناث، 11 ذكور)، ومجموعة الشواهد الأصحاء وتضمنت 30 فرداً (7 ذكور، 23 إناث). تم تشخيص إصابتهم وفقاً لمعايير ACR/EULAR عام 2010. قيست مستويات OPG المصلية بطريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم. قُيِّمت فعالية المرض وفقاً لقياس (DAS28) Disease Activity Score28.

النتائج: أظهرت دراستنا ارتفاعاً في مستويات OPG المصلية لدى مجموعة مرضى RA بالمقارنة مع الأصحاء، فكانت متوسط تراكيزه المصلية على التوالي: (51.76 ± 18.59) (35.67 ± 3.13 Pg/ml , $P=0.000$). كما كانت مستويات OPG المصلية أعلى لدى مجموعة مرضى RA إيجابيي أضداد ACPA بالمقارنة مع مجموعة مرضى RA سلبيي أضداد ACPA (35 ± 11.2 pg/ml , $P=0.001$)، وكذلك لدى مجموعة المرضى الذين لديهم تشوهات مفصلية بالمقارنة مع مجموعة المرضى الذين ليس لديهم هذه التشوهات (45.73 ± 12.1 pg/ml , $P=0.001$)، 60.03 ± 23.2). كما أظهرت دراستنا عدم وجود فرق يعد به إحصائياً في مستويات OPG المصلية بين

تاريخ الإيداع: 2022/1/31

تاريخ القبول: 2022/4/3



حقوق النشر: جامعة دمشق -
سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق
النشر بموجب CC BY-NC-SA

مجموعتي مرضى RA إيجابي أو سلبي أضداد RF فكانت ($P=0.959$). ومن جهة أخرى لم نجد علاقة ارتباط بين مستويات OPG مع كلاً من درجة فعالية المرض DAS28، ACPA، RF، ESR، CRP. عند القيمة 39.91pg/ml حصلنا على حساسية 77.5%، ونوعية 100% للتفريق بين مجموعتي مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي والأصحاء.

الاستنتاج: تعكس المستويات المصلية المرتفعة لـ OPG تغييراً على مستوى الاستقلاب العظمي لدى مرضى RA، وتعد واصماً إنذارياً هاماً جديداً يمكن إضافته، ولكن دون أن ترتبط هذه المستويات مع فعالية التهاب المفاصل الروماتويدي.

كلمات مفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي، الأوستيويرتغرين، أضداد ACPA، DAS28.

Serum (OPG) levels and their relationship with the activity of rheumatoid arthritis in newly diagnosed Syrian patients

Rama hussein¹, Dr.Majed Abbod², Dr.Imad Aldean Abokhamis³

¹ PHD student in Department of Micro-organism, Hematology and Immunology, Faculty of Pharmacy, Damascus University.

² Head in Department of the articular division in Al-Mowasat Hospital, Instructor at the Faculty of Medicine, Damascus University.

³ Assistant Professor, Instructor in Department of Hematology and Immunology, Faculty of Pharmacy, Damascus University.

Abstract:

Background & Aim: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, of which osteoporosis and articular malformations are the most important complications, the RANKL/OPG pathway plays a prominent role in activating osteoclasts. Our study aimed to evaluate the serum osteoprotegerin (OPG) levels, and its relationship with disease activity in a group of rheumatoid arthritis patients.

materials and methods: The study included 88 participants divided into two groups ((RA patients group included 58 patients (47 females, 11 males), and healthy controls group included 30 individuals (7 males, 23 females)). They were diagnosed based on the criteria of ACR/ EULAR 2010. Serum OPG levels were measured by enzyme-linked immunoassay method Disease activity was assessed according to Disease Activity Score28 (DAS28).

Results: Our results showed an increase in the serum OPG levels in the group of RA patients in comparison with the healthy ones, with a mean of serum concentration respectively (51.76 ± 18.59 pg/ml, 35.67 ± 3.13 pg/ml, $P = 0.000$). Also the serum OPG levels were higher in the group of RA patients with ACPA antibodies positive compared to the group of ACPA negative RA patients (52.33 ± 18.51 , 35 ± 11.2 pg/ml, $P = 0.001$) and in the group of patients with joint deformities compared to the group of patients without these deformities (60.03 ± 23.2 , 45.73 ± 12.1 pg/ml, $P = 0.001$). Our study showed that there was no statistically significant difference in OPG levels between the two groups of RF positive or negative RA patients, where the value of ($P = 0.959$). On the other hand we did not find a significant correlation between serum OPG levels with each of the disease activity score DAS28, ACPA, RF, ESR, CRP. At a value of 39.91pg/ml OPG we obtained a sensitivity of 77.5% and a specificity of 100% to differentiate between rheumatoid arthritis patients and healthy ones

Received: 31/1/2022

Accepted: 3/4/2022



Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

Conclusion: High serum levels of OPG may reflect a change in the level of bone metabolism in patients with RA, and is an important new prognostic marker that can be added but their levels do not correlate with the activity of rheumatoid arthritis.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Osteoprotegrin, DAS28, ACPA Antibodies.

المقدمة:

الروماتويدي Rheumatoid factor (RF) المستخدمة كواصمات تشخيصية وإنذارية هامة، بالإضافة إلى بعض معالم الالتهاب غير النوعية التي قد تفيد في تشخيص المرض. حيث أبدت هذه المعايير فائدة كبيرة، وأهمية سريرية لدى مجموعة من مرضى RA، كما أفادت في استعراض المرضى ذوي الخطورة العالية، وضرورة استهدافهم بالمعالجة المكثفة بشكل فردي (Atzeni et al., 2017; Mun et al., 2018). أما سلبية مقاييس هذه الأضداد تعود إلى إخفاء الضوء عن مجموعة من مرضى RA الذين يعانون سريريًا من التهاب مفاصل متناظر في مرحلة مبكرة، ولكن لم تظهر لديهم هذه الأضداد، ولم تكتمل المعايير التشخيصية التي تم الاعتماد عليها من قبل ACR/EULAR، وقد يتم إدراج هذه الفئة من المرضى بشكل خاطئ باسم مرضى التهاب المفاصل اللامتمايز undifferentiated arthritis، دون البدء بالمعالجة النوعية للمرض. كما أظهرت بعض الدراسات أن مرضى RA سلبيو أضداد ACPA، لديهم خطورة عالية لتقدم المرض بالمقارنة مع مرضى RA إيجابيو هذه الأضداد (Lamacchia et al., 2021). وأن حوالي 31% من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي هم سلبيو أضداد RF، وحوالي 33% منهم هم سلبيو أضداد ACPA (Savvateeva et al., 2021). إذ تتراوح حساسية أضداد ACPA ما بين 56-80% لدى مرضى RA المؤكدين، وقد وجدت هذه الأضداد بنسبة 41-81% في المرحلة المبكرة للمرض (إذا كانت الفترة أقل من سنتين) (Savvateeva et al., 2021).

وعلى الرغم من النوعية العالية (95%) التي تبديها أضداد ACPA في هذا المرض، إلا أنها ممكن أن تظهر إيجابية في بعض الحالات المرضية كما في عينات المرضى المصابين بالسل (33% من المرضى)، وحالات تصلب الجلد (6.8%) (Savvateeva et al., 2021).

يعد التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid Arthritis (RA) مرض مناعي ذاتي مزمن، يترافق مع حدوث التهاب زليلي synovitis، وتخرّب غضروفي cartilage damage بالإضافة إلى وجود تآكلات عظمية bone erosions، ومظاهر خارج مفصليّة extra-articular. وتؤدي هذه التظاهرات جميعها إلى ضرر مفصلي متقدم، وخلل وظيفي مع عدم القدرة على الحركة (Centola et al., 2013). ويشكل فقدان العظمي والتشوهات المفصليّة deformities joint الملحوظة لدى مرضى RA مشكلة صحية واجتماعية هامة، قد تخلف اعتلالاً وظيفياً، وآثاراً غير قابلة للعكس، فيما لم يتم التشخيص المبكر للمرض، وضبطه بشكل ملائم. كما أن التخرّب البنيوي الناتج عن التهاب المفاصل الروماتويدي ما يزال معضلة يصعب التنبؤ بها، وعادة ما يتطور خلال السنتين الأولى المبكرة من المرض (Aly Motawa et al., 2020). ومن هنا تأتي أهمية التشخيص المبكر، والبدء بالمعالجة المكثفة كخطوة هامة للسيطرة على تطور المرض، والوصول إلى مرحلة الهدأة remission، أو تحقيق شدة منخفضة للمرض low disease activity (LDA) مما يساهم في منع تقدم المرض، وعدم الوصول إلى التشوهات المفصليّة (Burska et al., 2021; Halabi et al., 2015).

يعتمد تشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي حالياً على عدة معايير هامة، تم الاعتماد عليها من قبل الكلية الأمريكية لطب الروماتيزم Rheumatology (ACR) American College of بالتعاون مع الاتحاد الأوروبي لمكافحة الروماتيزم the European League Against Rheumatism (EULAR) عام 2010.

ومن هذه المعايير المعتمدة حالياً: الأضداد الذاتية الموجهة ضد المستضدات البيبتيدية المسترلة (ACPA) Anti-cyclic citrullinated peptide antibody، وأضداد العامل

كما أن حساسية أصداد RF قد تتراوح بين 60-90%، وتوجد هذه الأصداد بنسبة 15% لدى مجموعة من الأصحاء، كما تبدي ارتفاعاً في أمراض أخرى كما في الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) systemic lupus erythematosus، ومتلازمة جوجرن sjogren syndrome، وقد لوحظت لدى 76% من المرضى المصابين بإنتانات (Othman et al., 2020). يعكس العامل الروماتويدي فعالية المرض، لكنه يعتبر أقل فائدة في التشخيص، لذا لا يمكن اعتباره واصماً نوعياً non-specific عند مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي (Mun et al., 2018). ويضاف إلى ذلك المؤشرات الالتهابية المستخدمة حالياً مثل سرعة تثقل الدم (ESR) sedimentation rate erythrocyte، والبروتين المتفاعل C-Reactive protein (CRP) وهي بمثابة مشعرات التهابية، لكنها تعد غير نوعية لالتهاب المفاصل الروماتويدي (Othman et al., 2020).

والياً لا يوجد معلم سريري أو مخبري واحد لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي قادر على استعراف المرضى الذين سيتطور لديهم عقابيل عظمية أو مفصلية (Salehi et al., 2013). كما أن تقييم فعالية المرض تتم حالياً بالاعتماد على مقياس (DAS28) activity score disease الذي يركز على وجود عدد من المفاصل الممضنة والمفاصل المتورمة، وتقييم الحالة العامة للمريض. وهو مقياس غير دقيق من الناحية العملية خاصة لدى المرضى الذين لديهم أمراض مرافقة كما في الفصال العظمي الثانوي (Othman et al., 2020). ومن هنا تستدعي الحاجة إلى ضرورة البحث عن واصمات حيوية جديدة novel ونوعية ذات صلة بالآلية المرضية في المرض، إذ يمكن توظيفها في التشخيص السريري، ومتابعة المرضى المعرضين لتفاقم الحالة المرضية لديهم، كذلك قد تفيد في إدخال أساليب علاجية جديدة (Carubbi et al., 2019).

ومؤخراً اتجهت الأدبيات الحديثة إلى تسليط الضوء على بعض معالم القلب العظمي، والتي قد تفيد في تقييم فعالية المرض،

ومن أهم هذه المعالم ما يعرف بالأوستيوبوروتغرين (OPG) Osteoprotegerin. يعد OPG أحد سيتوكينات عائلة عامل النخر الورم TNF superfamily (TNFSF)، وهو بروتين سكري يدخل في طريق RANKL/RANK/OPG. وقد أشارت الدراسات إلى تورط هذا المسلك في الآلية المرضية لالتهاب المفاصل الروماتويدي، وذلك من خلال ارتباط بروتين يدعى RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) مع مستقبل يدعى RANK، والذي يتواجد بصورة أساسية على سطح طلائع ناقضات العظم، وناقضات العظم الناضجة. وينجم عن هذا الارتباط تحفيز تشكل ناقضات العظم Osteoclastogenesis، الناتج عن تفعيل عملية تكاثر proliferation، وتمايز differentiation ووظيفة functioning ناقضات العظم، مما يقود إلى تعزيز آلية الارتشاف العظمي، وحدث تآكلات عظمية (González-Alvaro et al., 2007; Perpétuo et al., 2017). كما تلعب السيتوكينات الالتهابية دوراً هاماً في تنشيط هذا الطريق، وتساهم بشكل مباشر في البدء واستدامة الآلية الالتهابية، إذ تتفاعل هذه السيتوكينات مع الخلايا العظمية وتدعم التخرب الغضروفي، والفقدان العظمي (Aly Motawa et al., 2020). تتم معاكسة هذا الطريق من قبل OPG الذي يمنع بدوره تأثير RANKL-RANK، ويرتبط بشكل تنافسي مع RANKL مما يثبط عملية تكون ناقضات العظم (Świerkot et al., 2015). ففي التهاب المفاصل الروماتويدي يتم إنتاج OPG من قبل الخلايا التغصنية، واللمفاويات البائية في المفاصل الملتهبة، إذ يؤدي OPG دوراً هاماً كتأثير محصن في منع التآكلات العظمية في المرض. من جهة أخرى يملك OPG تأثيراً مثبطاً للتكلس الشرياني، إذ يتحرر من قبل الخلايا البطانية كآلية protective محصنة في حالات محددة (Liu et al., 2019). لذا هدفت دراستنا إلى تقييم المستويات المصلية لـ OPG لدى مجموعة من

ومجموعة المرضى الذين يعانون من أمراض انتانية، المرضى قيد المعالجة بأدوية التخلخل العظمي، والمرضى الذين لديهم خبثات عظمية، وجود أمراض أخرى مرافقة (أمراض الكبد وأمراض الكلية المزمن)، حالات ثانوية تسبب التخلخل العظمي مثل (الداء السكري)، مرضى التهاب المفاصل الصدافي أو أي مرض مناعي ذاتي، المريضات اللواتي يتناولن أدوية كورتيكوستيرويدات جهازية.

فُيِّمَت الحالة العامة للمريض سريرياً ومخبرياً من قبل أخصائي المفاصل وتناولت المعايير السريرية كلاً من: عدد المفاصل الممضنة (TJC) tender joint count، وعدد المفاصل المتورمة (Swollen joint count) (SJC)، ونسبة التعب لكل مريض visual analog scale (VAS) وذلك من خلال الاعتماد على تقدير: نسبة التعب: 0 (أفضل حالة)، أما إذا كانت نسبة التعب للمريض: 10 (أسوأ حالة).

فُيِّمَت فعالية المرض ارتكازاً على مقياس DAS28 بالاعتماد على ESR الذي يعطى بالقانون:

$$DAS28-ESR = 0.56\sqrt{(TJC28)} + 0.28\sqrt{(SJC28)} + 0.70 \ln(ESR) + 0.014$$
 وصُنِّفَت مجموعة المرضى إلى أربع مجموعات وفقاً لـ DAS28-ESR:

1. هدأة ($DAS28 < 2.6$)
 2. ($2.6 \text{ to } 3.2$) (فعالية منخفضة low)
 3. ($3.2 \text{ to } 5.1$) (فعالية متوسطة moderate)
 4. (> 5.1) (فعالية شديدة high)
- أُجريت الفحوص المخبرية التالية لجميع المرضى: تعداد دم كامل (CBC) Complete blood count، سرعة تثقل الكريات الحمراء (ESR)، والبروتين المتفاعل (CRP)، العامل الروماتويدي (RF)، أضداد citrullinated Anticyclic peptide antibodies (Anti-CCP).

أُخِذَ 5 مل من عينات الدم الوريدي على أنبوب جاف لكل من مجموعتي المرضى والأصحاء، ثم نُبِذَت عينات الدم بعد

مرضى RA، وعلاقة ارتباط هذه المستويات المصلية مع معالم فعالية التهاب المفاصل الروماتويدي، وبالتالي إمكانية التعويل عليها في تقييم الإنذار والتشخيص المبكر (Mun et al., 2018).

مواد البحث وطرقه:

تتبع دراستنا للدراسات الرصدية observational study من نمط حالة Cross sectional study، وتضمنت الدراسة 88 فرداً تم تقسيمهم إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: مجموعة مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي، وقد شملت 58 مريض (47 أنثى، 11 ذكراً) وكانت متوسط أعمارهم (10.45 ± 48.71) سنة. جرى تشخيص إصابتهم حديثاً وفقاً لمعايير ACR/ EULAR عام 2010، وقد كانوا من المرضى المراجعين للعيادات المفصلية في كل من مستشفى الأبد الجامعي، ومستشفى المواساة الجامعي ومستشفى المجتهد. وقد جُمِعت العينات في الفترة الواقعة ما بين كانون الثاني 2020 إلى نيسان 2021.

المجموعة الثانية: وهي المجموعة الشاهدة، وقد شملت 30 مشاركاً (23 أنثى، 7 ذكور)، متوسط أعمارهم (10.94 ± 46.17)، ولا يعانون من أية آلام مفصلية مزمنة أو أمراض مناعية ذاتية سابقة.

تم الحصول على المعلومات المختلفة المتعلقة بحالة كل مريض من أخصائير مرضى RA المراجعين للعيادة، وقد جُمِعت المعلومات الخاصة بالمرضى المشاركين في الدراسة في استمارة خاصة (استمارة الاستبيان)، وذلك بعد أخذ الموافقة من كل مريض وفق الموافقة المستنيرة.

أما معايير القبول criteria Inclusion فشملت: عمر المريض أكبر من 18 سنة، المرضى المشخصين حديثاً بالتهاب المفاصل الروماتويدي، وغير المعالجين.

معايير الاستبعاد Exclusion criteria: مجموعة المرضى الذين لديهم اضطرابات بالغدة الدرقية (فرط أو قصور درق)،

• دراسة الارتباط: تمت عن طريق ارتباط بيرسون Person للمتغيرات التي تتبع التوزع الطبيعي، وارتباط سبيرمان Sperman عند رفض فرضية التوزع الطبيعي للمتغيرات. واستخدم اختبار Chi-Square Independence Tests من أجل تقييم العلاقة بين متغيرين نوعيين (تقييم الاختلافات النسب). وحُسبت الحساسية والنوعية عن طريق منحنى Receiver operating Curve (ROC) لتحديد القيمة المعيارية للواصم المدروس لتحديد حالة الإصابة بالتهاب المفاصل (مصاب/غير مصاب) في عينة البحث، وحُسبت PPV (positive predictive value) و NPV (negative productive value).

النتائج Results:

يبين الجدول (1) المعالم المخبرية المطلوبة من قبل أخصائيي المفاصل والتي تم جمعها من ملفات المرضى بعد إجراء الفحص السريري.

كما يوضح الجدول (2) توزع مجموعتي المرضى والأصحاء حسب الجنس والفئات العمرية، ومرحلة سن اليأس، وتوزع مجموعة المرضى حسب المشافي التي راجعوا.

الجدول (1): المعالم المخبرية لدى مجموعة مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي.

المتغير المدروس	Mean ± SD	Range (min, max)
العمر (سنوات)	48.71 ± 10.45	43 (24 - 67)
عدد المفاصل الممضة	9.66 ± 4.56	18 (2 - 20)
عدد المفاصل المتورمة	5.43 ± 2.60	12 (0 - 12)
DAS28-ESR	5.39 ± 0.98	4.23 (7.4 - 3.17)
ESR (mm/h)	44.79 ± 16.62	65 (10- 75)
CRP (mg/L)	20.55 ± 22.66	105.8 (0.2 - 106)
VAS (%)	0.67 ± 0.20	0.80 (0.2 - 1.0)
الهيموغلوبين (g/dl)	11.94 ± 1.18	6.1 (8.9 - 15)
عدد الكريات البيضاء (كرية/ملم ³)	8.11 ± 2.09	9.3 (3.5 - 12.8)
فترة ظهور الأعراض (الأشهر)	8.05 ± 3.63	13 (3 - 16)
Calcium (mg/Dl)	8.88 ± 0.74	3.9 (6.10- 10)
RF (IU/ml)	121.47 ± 133.78	706 (4 - 710)
Anti-CCP (U/mL)	375.02 ± 345.75	1316.5 (3.50 - 1320.0)

سحبها مباشرة بسرعة g 1980 لمدة 20 دقيقة، وحُفظت العينات بالتجميد في كلية الصيدلة جامعة دمشق في الدرجة - 80°C إلى حين إجراء المقايسة. قيست المستويات المصلية لOPG بطريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم Enzyme Linked Immune Sorbent Assay (ELISA) باستخدام عتيدة RayBio ® Human Osteoprotegerin المصممة من قبل شركة (RayBiotech، USA) وتمت المقايسة في مشفى الأسد الجامعي بدمشق. رُسم المنحنى العياري من خلال تعيين قيم امتصاص العياريات مقابل تراكيزهم، وحُددت التراكيز المجهولة للعينات باستخدام هذا المنحنى العياري وقد بلغت حساسية الاختبار: 1 pg/ml (أقل كمية يتم تحريها من OPG).

التحليل الإحصائي:

تم الاعتماد على برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS Package for the Social Sciences Statistical Package للنسخة 25 لتحليل البيانات:

• الاحصاءات الوصفية: لمعرفة المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الداخلة في الاختبارات، والنسب المئوية والتكرارات لمتغيرات الدراسة.

• اختبار التوزع الطبيعي: عن طريق اختبار Kolmogorov-Smirnov (حجم العينات أكبر من 50).

• اختبارات الفرق: باستخدام الاختبارات الوسيطية اختبار ستودنت للعينات المستقلة (T-Independent test) لأجل دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة، وبديله اللابسيطي اختبار Mann-Whitney وذلك عند رفض فرضية التوزع الطبيعي لمتغيرات الدراسة، واختبار اللامعلمي Kruskal-Wallis للتحقق من وجود اختلافات ذات دلالة إحصائية في مستويات متغير ما ضمن المجموعة الواحدة.

الجدول (2): وصف المتغيرات الديموغرافية لمجموعتي الدراسة

المتغير	الفئات	مجموعة المرضى (N=58) %	مجموعة الأصحاء (N=30) %
الجنس	ذكر	11 (19%)	7 (23.3%)
	أنثى	47 (81%)	23 (76.7%)
الفئات العمرية	أقل من 40 سنة	9 (15.5%)	6 (20%)
	بين 40-49 سنة	22 (37.9%)	14 (46.7%)
	50 وما فوق	27 (46.6%)	10 (33.3%)
سن اليأس	Pre	31 (65%)	18 (78.3%)
	Post	16 (35%)	5 (21.7%)
المشفى	مشفى المجتهد	30 (51.7%)	-
	مشفى الأسد	11 (19%)	-
	مشفى المواساة	17 (29.3%)	-

الجدول (3): دراسة الفرق في مستويات OPG بين مجموعتي مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي حسب مقياس DAS28

DAS28	مستويات OPG (Pg/ml)		Kruskal-Wallis Test P
	Mean ± SD	Median	
Low (n = 2)	39.93 ± 4.69	39.93	0.483
Moderate (n = 22)	54.59 ± 20.38	45.54	
High (n = 34)	50.62 ± 17.80	42.79	

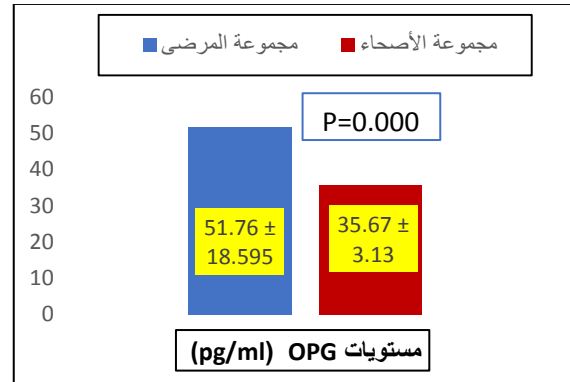
وقد بينت نتائج دراستنا أيضاً أن متوسط مستويات OPG المصلية في مجموعة مرضى RA الذين ظهر لديهم تشوهات كان أعلى من متوسط مستوياته في مجموعة المرضى الذين ليس لديهم تشوهات، حيث وجد فرقاً هاماً يعتد به إحصائياً (جدول 4) (P=0.000).

الجدول (4): دراسة الفرق في مستويات OPG بين مجموعتي مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي من حيث ظهور التشوهات.

الواصف المدروس	مجموعة المرضى RA مع تشوهات N= 15	مجموعة المرضى RA بدون تشوهات N= 43	Mann-Whitney Test P
مستويات OPG (pg/ml)	Mean ± SD	Mean ± SD	0.000
	60.03 ± 23.2	45.73 ± 12.1	
	Median	Median	
	71.67	41.08	

وقد أوضحت دراستنا أن متوسط مستويات OPG في مجموعة مرضى RA سلبية الأضداد Anti-CPP كانت أقل، بالمقارنة مع مجموعة المرضى إيجابيين الأضداد Anti-CPP. وبتطبيق اختبار Mann-Whitney وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً (الشكل 2) (P=0.001).

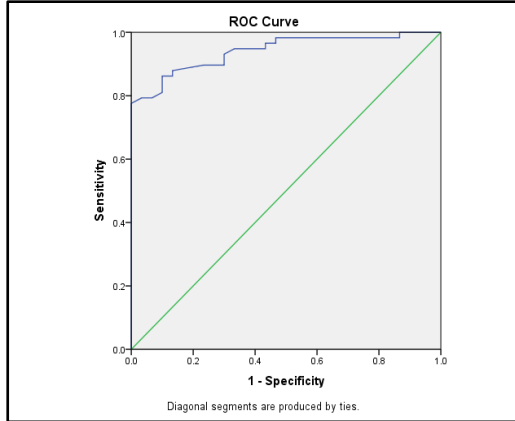
عند دراسة الفرق في مستويات OPG المصلية بين مجموعتي المرضى والأصحاء، تبين أن معنوية اختبار Mann-Whitney (P= 0.000) أصغر من 0.05، حيث كانت مستويات OPG في مجموعة المرضى أعلى من مستوياته المصلية لدى مجموعة الأصحاء (شكل 1)



الشكل (1): المقارنة بين مستويات OPG لدى مجموعة مرضى RA ومجموعة الأصحاء

أما عند دراسة الفرق في مستويات OPG المصلية بين مجموعتي المرضى المقسمة من حيث فعالية المرض، تبين أن معنوية الاختبار 0.483 أكبر من مستوى الدلالة 0.05، أي أنه بثقة 95% لا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية في مستويات OPG بين مجموعتي المرضى حسب شدة المرض.

(جدول 3)



الشكل (3): منحنى ROC لقيم OPG والذي يمثل الحساسية وتمتم النوعية حسب المرضى والأصحاء.

وقد بين الجدول 6 أن منحنى ROC ذو دلالة معنوية لأن معنوية الاختبار 0.000 أصغر من مستوى الدلالة 0.05، وتبين أن منحنى ROC ممتاز الأهمية لأن قيمة المساحة تحت المنحنى 94.1% ولهذا يمكن الأخذ بنتائجه.

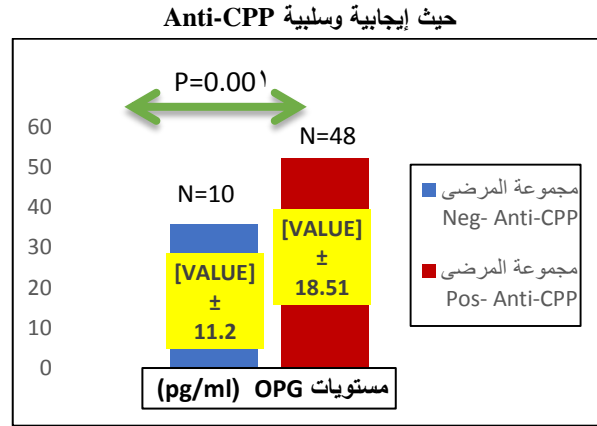
الجدول (6): المساحة تحت المنحنى وقيمة اختبار المعنوية حسب مجموعتي المرضى والأصحاء.

Test Result Variable(s): (pg/ml) OPG				
AUC	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.941	.023	.000	.896	.987

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

ومن الجدول (7) اخترنا قيمة OPG (39.91) pg/ml لأنها تحقق الحساسية والنوعية الأفضل حسب القيم المبينة بالرسم. ومنه نقول إن الأشخاص الذين لديهم قيمة OPG تزيد عن 39.91 pg/ml لديهم احتمالية أكبر بأن يكونوا مصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي، وإن كانت قيمة OPG لديهم تقل عن 39.91 فهم أكثر احتمالية بأن يكونوا سليمين من التهاب المفاصل الروماتويدي.

الشكل (2): المقارنة بين مستويات OPG في مجموعة مرضى RA من



لم تجد دراستنا فارقاً حقيقياً ذات دلالة إحصائية في مستويات OPG بين مجموعة المرضى إيجابيين الأضداد RF، وسليبي الأضداد RF حيث تبين أن معنوية اختبار Mann-Whitney (0.959) أكبر من مستوى الدلالة 0.05 كما يبين الجدول 5.

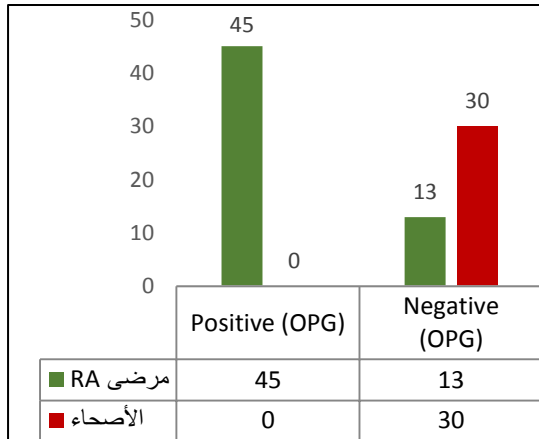
الجدول (5): دراسة الفرق في مستويات OPG بين مجموعتي مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي من حيث إيجابية وسلبية RF

	مجموعة مرضى (RF Neg) N=10	مجموعة مرضى (RF Pos) N=48	Mann-Whitney Test P
مستويات OPG (pg/ml)	Mean ± SD	Mean ± SD	0.959
	56.74 ± 26.61	50.72 ± 16.65	
	Median	Median	
	43.24	43.44	

درسنا حساسية ونوعية OPG في التفريق بين مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي والأصحاء باستخدام منحنى ROC Curve، وحُدَّت النقطة الأقرب من الزاوية اليسارية الشمالية لتكون قيمة القطع Cut-Off والتي تمثل القيمة الأكثر احتمالية التي تفصل بين المرضى والأصحاء كما يظهر الشكل 3.

الجدول (8): جدول التقاطع لتوزع المرضى والأصحاء حسب إيجابية وسلبية OPG وفق أفضل نقطة قطع.

الواصم المدروس	مجموعة مرضى RA	مجموعة الأصحاء	المجموع
Positive (OPG)	45	0	45
Negative (OPG)	13	30	43
المجموع	58	30	88
Cut-Off: 39.91			
Sensitivity: 77.5%			
Specificity: 100%			
Positive Predictive value (PPV): 100%			
Negative Predictive value (NPV): 69.77%			
Chi Square P-value: 0.000			
Odd Ratio (OR) Value & CI95% & P-value: 205.59, (11.8 to 3589.04), P = 0.0003			



الشكل (4): توزع المرضى والأصحاء حسب إيجابية وسلبية OPG

وقد بين الجدول 9 علاقة ارتباط مستويات OPG مع المتغيرات المدروسة، حيث لم نجد علاقة ارتباط بين مستويات OPG مع فعالية المرض في التهاب المفاصل الروماتويدي.

الجدول (7): الجدول المختصر لقيم الحساسية وتمتم النوعية المقابلة لقيم OPG حسب المرضى والأصحاء

Test Result Variable(s): OPG (pg/ml) تركيز		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
22.0516	1	1
27.3603	1	0.967
33.9508	0.983	0.8
34.9408	0.983	0.633
38.7839	0.828	0.1
39.674	0.793	0.033
39.91	0.776	0
40.096	0.741	0

وقد أظهر جدول التقاطع لتوزع المرضى والأصحاء حسب إيجابية وسلبية OPG وفق أفضل قيمة القطع أن 45 شخص تم تشخيص إصابتهم وفق قيمة القطع 39.91 pg/ml لمستويات OPG المصلية كانوا جميعاً حالات موجبة صحيحة ولا يوجد حالات موجبة كاذبة، و 43 حالة سالبة منها 30 حالة سالبة صحيحة و 13 حالة سالبة كاذبة، بمعدل دقة بلغ 100% ويعبر عن نسبة المرضى الذين لديهم إصابة إيجابية وتم تشخيصهم بشكل صحيح، أما القيمة التنبؤية السلبية فبلغت 69.77% وهي تعبر عن نسبة الأصحاء السليبين وتم تشخيص عدم إصابتهم بشكل صحيح. كما تبين نتائج الجدول 8 أن معنوية الاختبار 0.000 لدراسة العلاقة بين إيجابية وسلبية الواصم OPG والإصابة أو عدم الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي أصغر من مستوى الدلالة 0.05، مما يدل على وجود علاقة ارتباط حقيقية ذات دلالة إحصائية بين المتغيرين. وتبين أن نسبة الأرجحية بلغت 205.59 وهي ذات دلالة إحصائية وتعني أن احتمالية إيجابية الواصم OPG تزيد عند الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي (جدول 8، شكل 4).

(2016)(Dhooria et al., 2018). وقد يعود سبب الارتفاع أيضاً إلى تأثير عامل النمو المحدث للاستحالة (TGF-b1) Transforming growth factor المتحرر من العظم المتأذي الذي يؤدي بدوره إلى ارتفاع مستويات OPG (Feuerherm et al., 2001). وهذا ما أكدته عدة دراسات منها دراسة Kurz وزملائه في استراليا عام 2015 التي شملت (64 مريض و 60 فرداً من الأصحاء (Kurz et al., 2015). وكذلك دراسني Próchnicka عام 2016 في بولندا (125 من مرضى RA، و 42 من الشواهد الأصحاء) (RK & PA, 2016)، ودراسة Kolahi وزملائه في إيران عام 2017 التي أجريت على 45 من المرضى و 45 من الأصحاء. (Kolahi et al., 2017). كما أشارت دراسة Peng وزملائه عام 2017 في الصين (561 شواهد أصحاء و 429 مريض RA) أن ارتفاع مستويات OPG لدى هؤلاء المرضى قد يكون إما نتيجة ارتفاع مستويات RANKL، أو لسبب آخر عائد إلى تنشيط بروتين DKK-1 الذي يؤدي إلى ارتفاع مستويات OPG (Gong et al., 2019).

بالمقابل بينت دراستا Xu عام 2012 في الصين التي شملت 64 مريض RA، 60 من الأصحاء {Formatting Citation}، ودراسة Fadda في مصر عام 2014 المتضمنة 50 مريض RA و 20 من الأشخاص الأصحاء (Fadda et al., 2015)، انخفاض مستويات OPG المصلية لدى مرضى RA مقارنة بالأصحاء. وقد يرى الباحثون أن كلاً من OPG، RANKL، يمكن أن يكون سبباً مختلفين، وذلك اعتماداً على الخلايا المنتجة لهما (Xu et al., 2012).

كما لم يوجد فرقاً هاماً في مستويات OPG المصلية بين مجموعتي المرضى والأصحاء في دراسة Çakırca وزملائه عام 2012 في تركيا الذي وجد انخفاضاً في مستويات OPG بين مجموعة من مرضى RA بالمقارنة مع مجموعة من الأصحاء، ويعود سبب التباين عن دراستنا إلى اختلاف

الجدول (9): علاقة ارتباط مستويات OPG مع المتغيرات المدروسة

مستويات OPG المصلية (pg/ml)		
	Spearman's rho	Spearman's rho P
ESR (mm/h)	0.035	0.795
CRP (mg/dl)	0.088	0.513
RF (IU/L)	0.016	0.906
Anti-CCP (U/L)	0.224	0.091
DAS28	0.050	0.711

المناقشة Discussion:

يترافق التهاب المفاصل الروماتويدي مع ظهور تآكلات عظمية وتشوهات مفصليّة غير قابلة للعكس، كما تزداد خطورة الإصابة بالكسور، وفقدان الكثافة العظمية لدى ثلثي هؤلاء المرضى (Gulyás et al., 2020)، وحالياً لا يوجد معلم سريري أو مخبري بمفرده قادر على استعراف المرضى الذين سيتطور لديهم هذه العقابيل الناجمة عن المرض (Dénarié et al., 2014). وقد سلطنا الضوء على أحد مكونات سبيل RANKL/RANK/OPG الذي يلعب دوراً بارزاً في آلية الارتشاف العظمي الالتهابي لدى مرضى RA. إذ يعد OPG بمثابة سيتوكين مناهض لـ RANKL antagonist، ينقص من تفعيل ناقصات العظم وذلك من خلال منافسة RANK وتنشيط ارتباطه مع RANKL.

أظهرت دراستنا ارتفاعاً واضحاً في المستويات المصلية لـ OPG لدى مجموعة من مرضى RA بالمقارنة مع مجموعة الشواهد الأصحاء ($P < 0.001$)، وهذا يعود إلى أن الإنتاج الموضعي لـ OPG يتم من قبل السيتوكينات الالتهابية مثل TNF-a و Interleukin-1، والتي تؤثر على الأرومات الليفية، والخلايا الزليلية، وخلايا الدم المحيطي وحيدة النوى لدى هؤلاء المرضى، وذلك كآلية معاوضة لانعكاس الآليات الالتهابية الفعالة في التهاب المفاصل الروماتويدي (RK & PA, 2016).

المجموعة الشاهدة المدروسة في دراسته حيث كانوا يعانون من حالة تخلخل عظمي (Çakırca, 2012).
وأيضاً دراسة Póltorak وزملائه لم تظهر فارقاً هاماً بين مجموعة مرضى RA (N=50) ومجموعة الأصحاء (N=26)، حيث تضمنت دراسته فقط الإناث المريضات بالتهاب المفاصل الروماتويدي (Jura-Póltorak et al., 2021). وقد يعزى سبب اختلاف نتائج مستويات OPG أيضاً في الدراسات الأدبية إلى تأثير العوامل التي تؤثر على مستويات OPG المصلية. كما لم تبد مستويات OPG المصلية أي تغير في دراسة Vaquero وزملائه عام 2016، وقد يرجع السبب إلى فعالية المرض المنخفضة لدى المرضى المعالجين، إذ أن نسبة 62% من مرضى RA في دراسته كانوا يتلقون أدوية DMARDs دون مشاركة، و15% منهم كانوا قيد المشاركة بأدوية DMARDs، كما أن 72% من المرض كانوا يتناولون جرعات مصاحبة من الأدوية الستيرويدية بجرعة منخفضة، و نسبة منهم 37% قد تلقوا أدوية مضادة للارتشاف العظمي (Gómez-Vaquero et al., 2016).
وقد بينت نتائجنا ارتفاع مستويات OPG المصلية لدى مجموعة مرضى RA الذين لديهم تشوهات مفصلية بالمقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم هذه التشوهات. وقد يكون سبب هذا الارتفاع كآلية معاوضة compensation mechanism تحد من هذه التشوهات (Jura-Póltorak et al., 2021).
بالمقابل لم تجد دراستنا فارقاً في مستويات OPG المصلية بين فئات مرضى RA المقسمة وفقاً لـ DAS28 حيث كانت $P > 0.05$ ، ولم يلاحظ وجود علاقة ارتباط هامة بين مستويات OPG المصلية مع كل من درجة فعالية المرض DAS28، ESR، CRP، RF وعدد المفاصل الممضنة والمتورمة. وهذا ما أكدته مجموعة دراسات أخرى منها دراسة Kurz في استراليا عام 2015 (20 مريض من مريضات RA) التي لم تظهر ارتباطاً هاماً بين مستويات OPG المصلية مع DAS28

(Kurz et al., 2015) وذلك ينسب إلى تلقي مجموعة الدراسة أحد مضادات TNF-a (Kurz et al., 2015) (Adalimumab).
وأكدت دراسة Kolahi وزملائها في إيران أيضاً عام 2017 عدم وجود اختلافات هامة يعتد بها إحصائياً بين مستويات كلاً من OPG مع DAS28 لدى مرضى RA حيث كانت قيمة $(P = 0.525)$ (Kolahi et al., 2017). وبالمثل لم تثبت دراسة Fadda وزملائها في مصر عام 2014 أي ارتباطاً هاماً بين مستويات OPG المصلية مع درجة فعالية المرض DAS28. حيث أن 82% من مجموعة الدراسة كانوا قيد المعالجة بـ MTX، و20% من المرضى كانوا قيد المعالجة Leflunomide (Fadda et al., 2015). بالمقابل لوحظ وجود علاقة ارتباط سلبية بين مستويات OPG المصلية، ودرجة فعالية المرض DAS28 في دراسة أجريت في مصر من قبل Motawa وزملائه عام 2020 فكانت قيمة $r = -0.64$ (Aly Motawa et al., 2020). ومع دراسة A.M. Alkady وزملائه عام 2020 في مصر التي تضمنت 80 مريض (RA)، وأظهرت علاقة ارتباط إيجابية بين مستويات OPG ودرجة فعالية المرض ($r = 0.53, P = 0.001$). وقد يعزى السبب إلى اختلاف مجموعة المرضى المدروسة في دراسة A.M. Alkady إذ كانت قيد المعالجة، ولم تكن حديثة التشخيص كما هو الحال في دراستنا (Kurz et al., 2015).
كما أثبتت دراستنا تزايداً في مستويات OPG المصلية لدى مجموعة مرضى RA إيجابيين أضداد ACPA (N=48) بالمقارنة مع مجموعة مرضى RA سلبيين أضداد ACPA (N=10)، وذلك على الرغم من عدم وجود علاقة ارتباط بين مستويات ACPA ومستويات OPG المصلية ($r = 0.22, P = 0.091$). ويعود ذلك إلى دور هذه الأضداد في تفعيل آلية الارتشاف العظمي، حيث ترتبط مع طلائع ناقضات العظم وتؤدي إلى زيادة عددها من خلال تحفيز إنتاج السيتوكينات الالتهابية وبصورة أساسية (TNF- α) مما يؤثر على مستويات

بالإضافة إلى اختلاف نسبة المرضى إيجابيين هذه الأضداد في الدراسة. كما استنتجت دراستنا أن القيمة القاطعة لـ OPG المثالية لتشخيص مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي، وتمييزهم عن الشواهد الأصحاء كانت 39.91 pg/ml وذلك باستخدام منحنى ROC، ووجد عند هذه القيمة أن الحساسية قد بلغت 77.5% والنوعية 100% وبالتالي مما يقترح أهمية مقايسة المستويات المصلية لـ OPG كواصم إضافي لتأكيد تشخيص المرض في المرحلة المبكرة.

الاستنتاج:

ترتفع المستويات المصلية لـ OPG لدى مرضى RA المشخصين حديثاً، ويعكس ارتفاعها تغيراً على مستوى الاستقلاب العظمي. لارتبط مستويات OPG المرتفعة مع فعالية التهاب المفاصل الروماتويدي لذا لا يمكن اعتبارها مؤشراً على فعالية المرض.

OPG ويؤدي إلى ارتفاعها (Hensvold et al., 2015). وقد دُعمت نتيجة دراستنا من قبل دراسة Burska وزملائه عام 2021 في ظهور ارتفاعاً في مستويات OPG لدى مرضى RA الذين أبدوا إيجابية في أضداد ACPA ($N=53$) وذات دلالة هامة إحصائياً وكانت قيمة $P=0.032$ (Burska et al., 2021). كما لم تظهر دراسة Bruno وزملائه في البرتغال عام 2021 عن علاقة ارتباط هامة بين مستويات OPG وأضداد ACPA (Bruno et al., 2021).

أما بالنسبة لمجموعتي مرضى RA من حيث إيجابية أو سلبية أضداد RF فلم يلاحظ فرقاً يعتد به إحصائياً في مستويات OPG المصلية بين المجموعتين. بالمقابل أثبتت دراسة Raquel Lopez وزملائه عام 2015 في إفريقيا (Lopez- Meijas et al., 2015)، ظهور علاقة ارتباط بين مستويات OPG المصلية مع كلاً من أضداد ACPA، RF إذ شملت دراسته 151 مريض RA، 54 منهم يعاني من أمراض قلبية وعائية ويمكن أن ينسب ذلك لسبب التباين في دراستنا

References:

1. Aly Motawa, I., Ibrahim Aref, M., Sad Abd El-Latif, S., Ahmed Hassieb, A. E.-S., Mohamed Hafez Shrif, H., & Mohamed Saied Al-Shorbagy, A. (2020). **Osteoprotegerin (Opg) and Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (S-Rankl) in Patients With Rheumatoid Arthritis.** *Al-Azhar Medical Journal*, 49(3), 999–1016. <https://doi.org/10.21608/amj.2020.91624>
2. Atzeni, F., Talotta, R., Masala, I. F., Bongiovanni, S., Boccassini, L., & Sarzi-Puttini, P. (2017). **Biomarkers in rheumatoid arthritis.** *Israel Medical Association Journal*, 19(8), 512–516. <https://doi.org/10.7759/cureus.15063>
3. Bruno, D., Fedele, A. L., Tolusso, B., Barini, A., Petricca, L., Di Mario, C., Barini, A., Mirone, L., Ferraccioli, G., Alivernini, S., & Gremese, E. (2021). **Systemic Bone Density at Disease Onset Is Associated With Joint Erosion Progression in Early Naive to Treatment Rheumatoid Arthritis: A Prospective 12-Month Follow-Up Open-Label Study.** *Frontiers in Medicine*, 8(February), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.613889>
4. Burska, A. N., El-Jawhari, J. J., Wu, J., Wakefield, R. J., Marzo-Ortega, H., Conaghan, P. G., Emery, P., Ponchel, F., & Freeston, J. E. (2021). **Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) serum levels are associated with progression to seropositive/negative rheumatoid arthritis.** *Clinical and Experimental Rheumatology*, 39(3), 456–462.
5. Çakırca, G. (2012). **The relationship between bone mineral density and levels of RANKL, osteoprotegerin and cathepsin-K in patients with rheumatoid arthritis.** *Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi*, 39(4), 479–484. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.04.0186>
6. Carubbi, F., Alunno, A., Gerli, R., & Giacomelli, R. (2019). **Post-Translational Modifications of Proteins: Novel Insights in the Autoimmune Response in Rheumatoid Arthritis.** *Cells*, 8(7), 657. <https://doi.org/10.3390/cells8070657>
7. Centola, M., Cavet, G., Shen, Y., Ramanujan, S., Knowlton, N., Swan, K. A., Turner, M., Sutton, C., Smith, D. R., Haney, D. J., Chernoff, D., Hesterberg, L. K., Carulli, J. P., Taylor, P. C., Shadick, N. A., Weinblatt, M. E., & Curtis, J. R. (2013). **Development of a Multi-Biomarker Disease Activity Test for Rheumatoid Arthritis.** *PLoS ONE*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060635>
8. Dénarié, D., Constant, E., Thomas, T., & Marotte, H. (2014). **Could biomarkers of bone, cartilage or synovium turnover be used for relapse prediction in rheumatoid arthritis patients? Mediators of Inflammation, 2014.** <https://doi.org/10.1155/2014/537324>
9. Dhooria, A., Pandurangan, N., Mahesh, K., Sachdev, S., Sharma, A., Sharma, S., Gupta, N., & Dhir, V. (2018). **Circulating levels of osteoprotegerin and sRANKL and the effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.** *Indian Journal of Rheumatology*, 13(2), 90–94. https://doi.org/10.4103/injr.injr_125_17
10. Fadda, S., Hamdy, A., Abulkhair, E., Mahmoud Elsify, H., & Mostafa, A. (2015). **Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with rheumatoid arthritis and their relation to bone mineral density and disease activity.** *Egyptian Rheumatologist*, 37(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2014.06.001>
11. Feuerherm, A. J., Børset, M., Seidel, C., Sundan, A., Leistad, L., Østensen, M., & Faxvaag, A. (2001). **Elevated levels of osteoprotegerin (OPG) and hepatocyte growth factor (HGF) in rheumatoid arthritis.** *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 30(4), 229–234. <https://doi.org/10.1080/030097401316909585>
12. Gómez-Vaquero, C., Martín, I., Loza, E., Carmona, L., Ivorra, J., Narváez, J. A., Hernández-Gañán, J., Alía, P., & Narváez, J. (2016). **Effect of osteoprotegerin and dickkopf-related protein 1 on radiological progression in tightly controlled rheumatoid arthritis.** *PLoS ONE*, 11(12), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166691>
13. Gong, X., Xu, S. Q., Tong, H., Wang, X. R., Zong, H. X., Pan, M. J., Ten, Y. Z., Xu, J. H., & Wei, W. (2019). **Correlation between systemic osteoporosis and local bone erosion with rheumatoid arthritis patients in Chinese population.** *Rheumatology (United Kingdom)*, 58(8), 1443–1452. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez042>
14. González-Alvaro, I., Ortiz, A. M., Tomero, E. G., Balsa, A., Orte, J., Laffon, A., & García-Vicuña, R. (2007). **Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients**

- treated with TNF antagonists.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(12), 1675–1678. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.071910>
15. Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Pusztai, A., Szentpétery, Á., Pethő, Z., Vánca, A., Bodnár, N., Csomor, P., Hamar, A., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Juhász, B., Nagy, Z., Hodosi, K., Karosi, T., FitzGerald, O., Szücs, G., Szekanez, Z., ... Szántó, S. (2020). **Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.** *Clinical Rheumatology*, 39(1), 167–175. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04771-3>
 16. Halabi, H., Alarfaj, A., Alawneh, K., Alballa, S., Alsaeid, K., Badsha, H., Benitha, R., Bouajina, E., Al Emadi, S., El Garf, A., El Hadidi, K., Laatar, A., Makhloufi, C. D., Masri, A. F., Menassa, J., Al Shaikh, A., Swailem, R. Al, & Dougados, M. (2015). **Challenges and opportunities in the early diagnosis and optimal management of rheumatoid arthritis in Africa and the Middle East.** *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18(3), 268–275. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12320>
 17. Hensvold, A. H., Joshua, V., Li, W., Larkin, M., Qureshi, F., Israelsson, L., Padyukov, L., Lundberg, K., Defranoux, N., Saevarsdottir, S., & Catrina, A. I. (2015). **Serum RANKL levels associate with anti-citrullinated protein antibodies in early untreated rheumatoid arthritis and are modulated following methotrexate.** *Arthritis Research and Therapy*, 17(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0760-9>
 18. Jura-Póltorak, A., Szeremeta, A., Olczyk, K., Zoń-Giebel, A., & Komosińska-Vashev, K. (2021). **Bone metabolism and RANKL/OPG ratio in rheumatoid arthritis women treated with TNF- α inhibitors.** *Journal of Clinical Medicine*, 10(13). <https://doi.org/10.3390/jcm10132905>
 19. Kolahi, S., Ghorbanihaghjo, A., Rashtchizadeh, N., Khabbazi, A., Hajjalilo, M., Noshad, H., Boostani, F., & Mokhtarkhani, M. (2017). **Osteoprotegerin (OPG) levels, total soluble receptor activator of nuclear factor-Kappa B ligand (total sRANKL) , and RANKL/OPG ratio in patients with rheumatoid arthritis.** *Rheumatology Research*, 2(1), 23–29. <https://doi.org/10.22631/rr.2017.69997.1013>
 20. Kurz, K., Herold, M., Russe, E., Klotz, W., Weiss, G., & Fuchs, D. (2015). **Effects of Antitumor Necrosis Factor Therapy on Osteoprotegerin, Neopterin, and sRANKL Concentrations in Patients with Rheumatoid Arthritis.** *Disease Markers*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/276969>
 21. Lamacchia, C., Courvoisier, D. S., Jarlborg, M., Bas, S., Roux-Lombard, P., Möller, B., Ciurea, A., Finckh, A., Bentow, C., Martinez-Prat, L., Mahler, M., Gabay, C., & Nissen, M. J. (2021). **Predictive value of anti-CarP and anti-PAD3 antibodies alone or in combination with RF and ACPA for the severity of rheumatoid arthritis.** *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(10), 4598–4608. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab050>
 22. Liu, L. N., Mao, Y. M., Zhao, C. N., Wang, H., Yuan, F. F., Li, X. M., & Pan, H. F. (2019). **Circulating Levels of Osteoprotegerin, Osteocalcin and Osteopontin in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Immunological Investigations*, 48(2), 107–120. <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1510957>
 23. Lopez-Mejias, R., Ubilla, B., Genre, F., Corrales, A., Hernandez, J. L., Ferraz-Amaro, I., Tsang, L., Llorca, J., Blanco, R., Gonzalez-Juanatey, C., Gonzalez-Gay, M. A., & Dessein, P. H. (2015). **Osteoprotegerin concentrations relate independently to established cardiovascular disease in rheumatoid arthritis.** *Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140690>
 24. Mun, S., Lee, J., Lim, M. K., Lee, Y. R., Ihm, C., Lee, S. H., & Kang, H. G. (2018). **Development of a Novel Diagnostic Biomarker Set for Rheumatoid Arthritis Using a Proteomics Approach.** *BioMed Research International*, 2018(Das 28). <https://doi.org/10.1155/2018/7490723>
 25. Othman, M. I., Fahmy, H., Al-shahaly, M. H., Mai, H., & Mohammad, S. (2020). 1 4-3-3. 27(1), 169–175.
 26. Perpétuo, I. P., Caetano-Lopes, J., Rodrigues, A. M., Campanilho-Marques, R., Ponte, C., Canhão, H., Ainola, M., & Fonseca, J. E. (2017). **Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy on Osteoclasts Precursors in Rheumatoid Arthritis.** *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2690402>
 27. RK, P., & PA, G. (2016). **Biologics Treatment Limits Disease Activity and Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis.** *Rheumatology: Current Research*, 06(04), 4–11. <https://doi.org/10.4172/2161-1149.1000209>
 28. Salehi, I., Khazaeli, S., & Khak, M. (2013). Early diagnosis of rheumatoid arthritis: **An introduction to the newly designed Iran Criteria for Rheumatoid Arthritis.** *Rheumatology International*, 33(1), 45–50.

- <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2349-1>
29. Savvateeva, E., Smoldovskaya, O., Feyzkhanova, G., & Rubina, A. (2021). **Multiple biomarker approach for the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis.** *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58(1), 17–28. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1775545>
 30. Świerkot, J., Gruszecka, K., Matuszewska, A., & Wiland, P. (2015). **Assessment of the Effect of Methotrexate Therapy on Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis.** *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 63(5), 397–404. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0338-x>
 31. Xu, S., Wang, Y., Lu, J., & Xu, J. (2012). **Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis.** *Rheumatology International*, 32(11), 3397–3403. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2175-5>

مستويات (OPG) المصلية وعلاقتها مع فعالية التهاب المفاصل الروماتويدي لدى...

حسين ود. عبود ود. أبو خميس
