البـروتيـــنات Proteins

البـــروتيـــنات : هي مركبات عضوية تنتشر في جميع الخلايا والانسجة الحية ، فهي تؤلف نصف وزن الجسم الجاف ، تحتل هذه الجزيئات المرتبة الاولى في الجسم لان لها خصائص لا يشابها نوع اخر من المركبات الحيوية ، لذا فهي تستحق اسمها المأخوذ من الكلمة اللاتينية proteios والتي تعني المرتبة الاولى . والبروتينات هي جزيئات عضوية بوليميرية كبيرة مكونة من عدد من الوحدات البنائية الصغيرة تسمى الاحماض الامينية ، اذ ترتبط هذه الوحدات مع بعضها بواسطة اواصر ببتيدية (Peptide bond) .

تؤلف البروتينات عدد من المكونات الحيوية المهمة في الجسم منها الهيموغلوبين ، الالبومين ، الانزيمات ، الهرمونات ومنظمات الجينات ، اذ تقوم بعدة ادوار منها نقل المكونات الى سائر انحاء الجسم من خلال جهاز الدوران ، كذلك تساعد إتمام التفاعلات الحيوية وتنظيمها داخل الجسم ، وتتحكم بأشكال البناء والترميم وتحويل الطاقة . الجدول التالي يوضح عدد من البروتينات ووظائفها الحيوية.

الصنف	الامثلة
الانزيمات	التريبسين ، البيبسين
الهرمونات	الانسولين
البروتينات الخازنة	زلال البيض ، الكازئين
البروتينات الناقلة	الهيموغلوبين
البروتينات المتقلصة	الميوسين
البروتينات الوقائية	الكلوبيولين
السموم	سم الثعبان
البروتينات التركيبية	الكولاجين

بروتينات البلازما plasma proteins

تحوي بلازما الدم العديد من البروتينات المشخصة ذات الوظائف والتراكيب المختلفة ، وتشكل هذه البروتينـــات (٧-٩ %) من مكونات بلازما الدم ، اذ ان القيمة الطبيعية لبروتينات البلازما الكلية (5.7 – 8.0 g/dl) . البروتينات الموجودة في بلازما الدم يمكن ان تصنف بعدة طرق ، منها تصنيفها اعتمادا على الوظيفة (انزيمات ، مثبطات ، هرمونات ، بروتينات ناقلة ، عوامل متممة ، بروتينات مناعية ، عوامل تخثر ، عوامل محللة للفايبرينوجين) ، كذلك تصنف اعتمادا على التركيب الى صنفين أساسيين وتشمل البروتينات البسيطة simple proteins (التي عند تحـللها تعطي مزيـج من الاحماض الامينية فقط) ، البروتينات المقـترنة او المركبـة Conjugated proteins (التي عند

تحللــها تعطي مزيـج من الاحماض الامينيــة مع جزء عضوي او لا عضوي يسمى الجزء المقترن prosthetic group) كما في الهيموغلوبين والسايتوكروم (بروتين مقترن مع ايون الحديدوز Fe^{+2}) ، اوتكون مقترنة مع السكريات مكونة مركبات تعرف بـ Glycoproteins او مقترنة مع الدهون مكونة مركبات الـ Lipoproteins .

في السنـوات الأخيرة وبعد توفر المعلومات الكافية عن التراكيب البنائية للبروتينات ، صنفت اعتمادا على الذائبية ، اذ ان الالبومين Albumin يعتبر بروتين ذائب في الماء ، اما الكلوبيولين Globulin يذوب في المحاليل الملحية المخففة وغير ذائب في الماء النقي ، وهذا الفحص يستخدم بكثرة في المختبرات السريرية لتشخيص الامراض التي تعتمد على التباين بين تركيز الالبومين والكلوبيولين في البلازما .

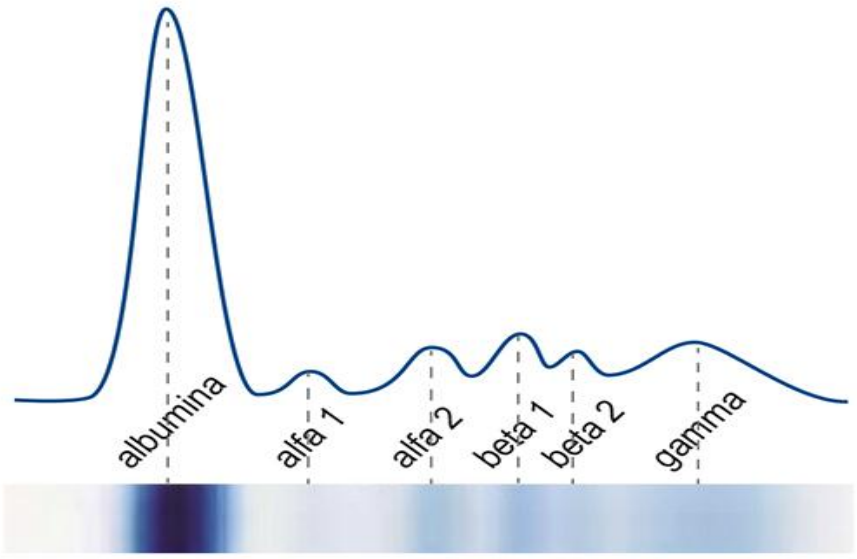
أهم البروتينات الموجودة في البلازما ، بروتين الالبومين Albumin والذي يمثل (٦٠ %) من بروتينات البلازما ، والقيمة الطبيعية له في البلازما (3.5 – 4.5 g/dl) ، يصنع في الكبد ،اذ يصنع الكبد تقريبا ١٢ غرام يوميا ويتميز هذا البروتين بحجمه الصغير ، . يعمل بروتين الالبومين على المحافظة على الضغط الازموزي وتوزيع السوائل حول انسجة الجسم وهذه الوظيفة مهمة جدا في المحافظة على حجم وضغط الدم . يعمل كذلك على نقل الكثير من المكونات في بلازما الدم من خلال الارتباط مع هذه الجزيئات في الدم من اهم المكونات التي تحمل بواسطة بروتين الالبومين (الهرمونات ، الاحماض الامينية ، الاحماض الدهنية ، حوامض الصفراء و الفيتامينات) .

بروتين الكلوبيولين Globulin ويمثل (٣٦ %) من بروتينات البلازما، ويشمل الأنواع (α, β, γ) ، اذ ان النوعين α, β تصنع في الكبد ، وتعمل على نقل الدهون والفيتامينات الذائبة في الدهون ، وكذلك تعمل كعوامل تخثر Clotting factor . امـا النـوع γ – Globulin فتـكون الاجسـام المضـادة Antibodies والتـي تشـمل خمـس أنـــواع (IgA , IgD ,IgE , IgG , IgM)، وان النوع IgG والذي يوجد بقيمة طبيعية تقدر(1.2–1.8 g/dl) والذي يضم اربع أصـناف ثانـويـة أعطيـت ارقام متوافقـة مع تراكيـزها في مصـل الدم وهي : (IgG_1 , IgG_2 , IgG_3 , IgG_4) ويكون هذا البروتين ذو وظيفـة مناعية ، تنتج بواسطة الخلايا اللمفاوية .

الفايبرنوجين Fibrinogen والذي يشكل نسبة (٤%) من البروتينات الكلية للبلازما وينتج هذا البروتين بواسطة الكبد، والذي يظهر في حزمة β للكلوبيولين في فحص الهجرة الكهربائية ، ان Fibrinogen يوجد بكميات عالية في الدم بحدود (200 - 400 mg/dl) وذو دور مهم في عملية تجلط الدم اذ يتحول الى مادة غير ذائبة تسمى الفايبرين Fibrin ، وان المادة السائلة المتكونة بعد تجلط الدم يسمى مصل الدم Serum والذي يخلو من بروتين الفايبرنوجين (البلازما الجزء السائل من الدم الحاوي على بروتين الفايبرنوجين).

فصل بروتينـات بـــلازما الـدم Separation of plasma proteins

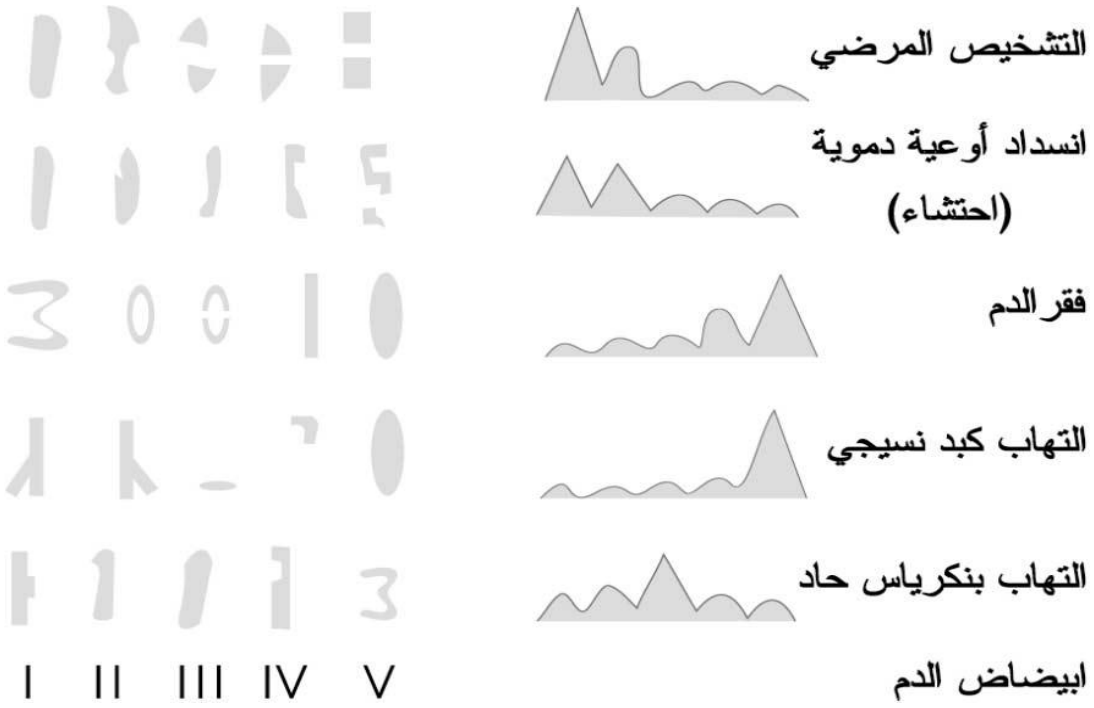
فصل البروتينات الموجودة في بلازما الدم تتم من خلال تقنية الهجرة الكهربائية Electrophoresis ، في هذه التقنية توضع كمية قليلة من البلازما على وسط جيلاتيني ويمرر تيار كهربائي خلال هذا الوسط الموضوع في محلول الكتروليتي ، مما يؤدي الى فصل البروتينات بالاعتماد على الشحنة ، اذ تتحرك البروتينات باتجاه القطب المعاكس لها بالشحنة . اغلب أنواع تقنيات Electrophoresis المستخدمة سريريا تستخدم الوسط المصنع من Polyacrylamide او Cellulose acetate ، وفصل البروتينات يحتاج الى ساعة على الأقل ، خلال هذا الوقت فان البلازما تنقسم الى ٥-٦ حزم يمكن ان تظهر باستخدام محاليل تظهير مركبات البروتينات ، وان عملية التظهير بالصبغات تستخدم في التقدير الكمي لبروتينات البلازما ، كما في الشكل التالي .



Protidogramma elettroforetico

يظهر بروتين الالبومين Alb على شكل حزمة واحدة ، اما الحزم المتعددة فتعود الى بروتين الكلوبيولين Glb ، اذ ان الالبومين يكون اسرع بالحركة في Electrophoresis لأنه صغير الحجم وتشكل هذه الحزمة ٦٠% من البروتينات الكلية في البلازما ، اما الكلوبيولين فيظهر عادتا على شكل ثلاث حزم تتقسم اعتمادا على سرعة مرور البروتين خلال الوسط ، هذه الحزم هي (α , β , γ) ، الا انه اغلب رسومات فصل البروتينات بتقنية Electrophoresis تظهر فيها حزمة α على شكل حزمتين (α١ ، α٢) ، كذلك بعض الأحيان تظهر حزمة β على شكل حزمتين (β١ , β٢) . ان الحزمة γ تظهر على شكل حزمة مفردة وتمثل البروتينات الأساسية في المناعة وتسمى Immunoglobulin وتعرف كذلك بالأجسام المضادة Antibodies .

ان في التحاليل السريرية الروتينية لفصل بروتينات البلازما يمكن ان تستخدم التغير في منحنيات Electrophoresis لتشخيص بعض الحالات المرضية من خلال ملاحظة عدد الحزم وارتفاعها ، وكما تبين الاشكال التالية مخططات فصل بروتينات البلازما بتقنية Electrophoresis لبعض الحالات المرضية .



وظائف بروتينات البلازما Function of plasma proteins

بروتينات البلازما تلعب دور مهم في الجسم وذات عدد كبير من الوظائف المختلفة اعتمادا على تركيبها ، ومن اهم خمس وظائف التي تقوم بها بروتينات البلازما هي :

A. النقل Transport : العديد من البروتينات الموجودة في البلازما تعمل كحامل او ناقل لعدد من المركبات البسيطة او المركبة ، مثل المكونات الغذائية للخلايا والهرمونات مما يوفر طريقة لوصول هذه المكونات الى العضو الهدف ، وتعتبر هذه الطريقة الوحيدة لنقل الكثير من المكونات من خلال ارتباطها مع البروتين الناقل . يرتبط بروتين الالبومين ويحمل العديد من النواتج الايضية الذائبة مثل الحوامض الدهنية ، التربتوفان ، السيستين ، الستيرويدات ، هرمونات الثايروويد ، ايونات Ca2+, Cu2+, Zn2+ ، البليوروبين ،والعديد من الادوية ، كما يوجد عدد من البروتينات الناقلة المتخصصة مثل Transferrin الذي ينقل الحديد ، ceruloplasmin الذي ينقل النحاس ، Retinol-binding protein الذي ينقل فيتامين A cobalamin-binding proteins الذي ينقل فيتامين B12 و Lipoproteins الذي تنقل مركبات الدهون مثل phospholipids, neutral lipids, and cholesterol esters.

B. تنظيم عملية نقل الماء (المحافظة على الضغط الازموزي) : تعمل البروتينات على تنظيم عملية انتقال السوائل من الخلية الى الدم وبالعكس (Intracellular and Extracellular fluid) ، وبالتالي المحافظة على الضغط الازموزي osmotic pressure للجسم . ان بروتين الالبومين هو الذي يقوم بهذه الوظيفة من خلال وزنه الجزيئي القليل وكثافة شحنته السالبة العالية على سطحه ،،اذ ان تقدير كمية الالبومين يمكن ان يعطي فكرة عن كمية السوائل في الجسم . اذ ان المحافظة على تركيز البروتينات ضمن الحدود الطبيعية له دور مهم في المحافظة على توازن السوائل بين الدم والانسجة ، وان قلة البروتين البلازما في الحالات المرضية يؤدي الى خفض الضغط الازموزي للبلازما مما يؤدي الى سحب الماء من الدم الى الانسجة وتراكم السوائل في الانسجة مسبب الحالة التي تسمى Edema or Oedema .

C. تخثـر الـدم Coagulation of blood : البروتينات الموجودة في البلازما تلعب دور أساسي في منع فقدان كميات كبيرة من الدم في حالة حصول الجروح او أي ضرر في الاوعية الدموية ، هذه العملية تسمى تخثر الدم . ان من اهم عوامل تخثر الدم المعروف هو بروتين الفايبرينوجين Fibrinogen والذي يظهر في حزمة β للكلوبيولين في فحص الهجرة الكهربائية ، ان Fibrinogen يوجد بكميات عالية في الدم بحدود (٢٠٠ - ٤٠٠ mg/100 ml) ، الا انه عوامل التخثر الأخرى توجد بتراكيز قليلة جدا ، عندما يحصل التخثر فانه يستخدم Fibrinogen الموجود في البلازما . عندما تسمح البلازما بحصول التخثر يتحول بروتين Fibrinogen الى بوليمر يدعى الفايبرين Fibrin ذو لون اصفر فاتح ، اما السائل المتبقي يسمى المصل Serum .

يوجد عدد من البروتينات ذو علاقة مباشرة بعوامل التخثر وتسمى بمضادات التخثر Fibrinolytic factors ، والتي تعمل على منع تخثر الدم داخل الاوعية الدموية ، وكذلك تعمل على جعل عملية التخثر تحصل في منطقة محدودة لمنطقة الإصابة وعدم الامتداد الى مناطق أخرى في جهاز الدوران ، من اهم هذه العوامل البلازموجين Plasminogen .

D . المناعـة Immunity : تحتوي البلازما على البروتينات المناعية Immunoglobulin ، والتي تكون عدد كبير من الاجسام المضادة التي تنتج بواسطة الخلايا اللمفاوية وتلعب دور أساسي في الدفاع عن الجسم ضد هجمات الاجسام الغريبة ومسببات الامراض ، وتوجد هذه البروتينات ضمن حزمة γ لبروتينات البلازما في فحص الهجرة الكهربائية . وكذلك من خلال بروتينات نظام المتمم complement system ذات الوظيفة الحماية .

E . الالتهابات Inflammation : تحتوي البلازما كذلك على عدد من البروتينات ذات الدور الأساسي في توليد حالة الالتهابات الناتجة من الإصابات (الجروح) ، الحساسية او امراض المناعة الذاتية . اذ ان هذه البروتينات تكون موجودة بصورة غير فعالة في البلازما الا انها تنشط بسرعة بواسطة محفزات كيميائية .

طرق تقدير بروتينات البلازما Determination of plasma proteins

توجد عدة طرق لفصل وتقدير البروتينات من اهم هذه الطرق ما يأتي :

١ .. الهجرة الكهربائية Electrophoresis : تستخدم هذه الطريقة في دراسة التغيرات في تركيز بروتينات مصل الدم حيث يتم فصلها باستخدام ورق الترشيح او خلات السليلوز الى خمس مكونات ، وان وجود تغيرات في تركيز واحد او اكثر من البروتينات يساعد على تشخيص الحالات المرضية ، وتعتبر من احسن طرق تقدير البروتينات اذ تتميز هذه الطريقة بدقة تقدير كل نوع من البروتينات .

٢.. التجزئة بالمحاليل الملحية Fractionation: يمكن فصل وتنقية بروتينات البلازما بتجزئتها وترسيبها Fractionation باستعمال المحاليل الملحية مما يؤدي الى ترسيب الكلوبيولينات وترك الالبومين في المحلول الا انه هناك بعض الاعتراضات على هذه الطريقة نتيجة لوجود العديد من العوامل المؤثرة على دقة النتائج منها تركيز المحلول الملحي . نجاح هذه الطريقة يعتمد على تركيز المحلول الملحي ، طريقة مزج النموذج ، فترة الحضن ، درجة الحرارة و طبيعة البروتينات الأخرى الموجودة في النموذج ، وعليه لايمكن الحصول على ترسيب نوعي كامل لبروتين معين Specific and complete precipitation . بالرغم من الصعوبات في هذه الطريقة الا انها تستعمل على نطاق واسع للأغراض الطبية والسريرية في تقدير بروتينات البلازما .

٣.. التقدير باستخدام كاشف بيوريت Biuret reagent : تعتمد هذه الطريقة في تقدير البروتينات على تفاعل الاواصر البيبتيدية للبروتينات مع كبريتات النحاس القاعدية لكاشف بيوريت وتكوين اللون البنفسجي وقياس الامتصاصية عند الطول الموجي ٥٤٠ nm . نظرا لحساسية الطريقة يتم تقدير البروتينات الكلية في البلازما بعد التخفيف بالماء الى نسبة (١:١٥) ، في حين يتم تقدير الالبومين بعد ترسيب الكلوبيولينات باستخدام محلول كبريتيت الصوديوم بتركيز ٢٨% . ويقدر الفايبرينوجين بعد إعادة تكلس البلازما Recalcification بإضافة كمية من كلوريد الكالسيوم وتجميع الراسب يوغسله ثم اذابته بكاشف بيوريت .

٤.. الطرق المناعية Immuno assay : تستخدم هذه الطريق لتقدير البروتينات المناعية خصوصا من نوع Immunoglobulin ، والتي تمثل الاجسام المضادة (IgA , IgD ,IgE , IgG , IgM) . من خلال التفاعل مع المستضد الخاص لكل نوع من الاجسام المضادة .

أهمية تقدير البروتينات

لتقدير البروتينات أهمية كبيرة من الناحية السريرية ، اذ تقدر البروتينات الكلية في البلازما ، بروتين الالبومين ، بروتينات الكلوبيولين الكلية ، نسبة (الالبومين / الكلوبيولين) وتقدير بروتين الفايبرينوجين وان كل نوع من هذه التقديرات لها معنى سريري مهم :

١ .. البـروتيـن الكلـي Total proteins: تتغير قيمة البروتين الكلي دون تغير نسبة (الالبومين / الكلوبيولين) كما في حالة زيادة حجم البلازما حيث يقل البروتين الكلي في حين تزداد نسبته في حالة الجفاف (تشبه عملية التخفيف ، في حالة التخفيف يقل التركيز ، وبقلة الحجم يزداد التركيز) . ان زيادة مستوى البروتين الكلي تنتج عن زيادة الكلوبيولينات وخاصتا Globulin – γ في حين تكون كمية الالبومين ثابتة او قد تقل أحيانا ، اما نقصان البروتين الكلي فيكون ناتج عن نقص بروتين الالبومين ويبقى مستوى الكلوبيولين كما هو او يزداد قليلا .

٢ .. بروتين الالبومين : بروتين الالبومين من البروتينات ذو الوظائف المتعددة (تنظيم انتشار السوائل خارج الخلية ، مصدر للأحماض الامينية ويشكل ما يسمى Amino acid pool ، ويقوم بنقل العديد من المكونات) . من اهم المظاهر السريرية لتغير مستوى بروتين الالبومين :

زيادة مستوى بروتين الالبومين : ان زيادة مستوى بروتين الالبومين يحصل نتيجة لنقصان حجم البلازما في حالات الجفاف وذلك لفقدان كميات كبيرة من السوائل كما يحصل في حالات التقيؤ والاسهال الشديد ، وكذلك يرتفع مستوى الالبومين في حالات حقن كمية كبيرة من الالبومين عن طريق الوريد .

نقصان مستوى بروتين الالبومين : يحصل نقصان لمستوى بروتين الالبومين لعدة أسباب أهمها :

A .. فقـدان الالبوميـن: في الحالة الطبيعية يحصل فقدان لبروتين الالبومين خلال عملية الترشيح الكبيبي ثم يعاد امتصاصه خلال عملية إعادة الامتصاص ، الا انه قد يحصل فقدان لبروتين الالبومين بكميات كبيرة نتيجة لأمراض الكلى خلال الترشيح بسبب صغر حجمه مقارنة مع البروتينات الأخرى والتي تفقد في حالات التلف الكبير في انسجة الكلية ، مما يؤدي الى قله مستواه في الدم . من الحالات الأخرى لفقدان الالبومين ، الحروق الشاملة بسبب حالة النضح Oozing ، كذلك في حالة النزف الشديد ، وقد يقل بروتين الالبومين نتيجة استهلاكه في حالات الامراض الشديدة المصحوبة بالحمى .

B .. قلة انتاج بروتين الالبومين : يهدم يوميا حوالي ٤% من بروتين الالبومين وبمعدل ثابت ، لذا فان أي تلف او ضعف في تكون بروتين الالبومين يسبب انخفاض نسبته عن القيمة الطبيعية له في الدم ، كما يحصل في حالات امراض الكبد المؤدية الى كسل الكبد المزمن والتي تؤدي الى قلة انتاج بروتين الالبومين .

C .. سوء التغذية وسوء الامتصاص : تؤدي حالة سوء التغذية وسوء الامتصاص الى نقص في الكثير من الاحماض الامينية الداخلة في تركيب البروتينات مما يؤدي الى قله تصنيع البروتينات من ضمنها بروتين الالبومين .

D.. بعض الحالات الولادية : بعض الحالات المتعلقة بعوامل وراثية

٣.. بروتينات الكلوبيولين : يشمل هذا البروتين مجموعة كبيرة من البروتينات التي تقع تحت هذا الاسم وكل بروتين يكون له أهمية سريرية في تشخيص حالات مرضية معينة . النوعين الفا وبيتا كلوبيولين تصنع في الكبد ، اما النوع كاما كلوبيولين الذي يصنع بواسطة الخلايا اللمفاوية ويعتبرهذا النوع المسؤول الأول عن ارتفاع بروتين الكلوبيولين في الدم ، لانه يكون الجزء الأكبر من الكلوبيولينات :

ارتفاع مستوى بروتين الكلوبيولين : يزداد تركيز الكلوبيولين في الدم بالحالات التالية : امراض الكبد والتهاب الكبد الوبائي ، امراض الجهاز اللمفاوي ، امراض الجهاز المناعي والامراض المعدية الحادة والمزمنة ، وكذلك في حالات الإصابة بالبلهارسيا والملاريا .

انخفاض مستوى بروتين الكلوبيولين : يقل مستوى بروتين الكلوبيولين في الدم بالحالات التالية : امراض سوء التغذية ، انخفاض الجاما الكلوبيولين الوراثي ، انخفاض الجاما الكلوبيولين المكتسب ، امراض سرطان الدم .

كما ويبين الجدول ادناه التغير بعدد من بروتينات الكلوبيولين الخاصة .

٤.. بروتين الفايبرنوجين : يصنع بروتين الفايبرنوجين في الكبد ويعتبر من اهم العوامل اللازمة لعملية تخثر الدم

ارتفاع مستوى بروتين الفايبرنوجين : ترتفع نسبة بروتين الفايبرنوجين في الدم في الحالات التالية : امراض والتهاب الكلى ، الامراض المعدية ، الالتهابات الحادة .

انخفاض مستوى بروتين الفايبرنوجين : يقل مستوى بروتين الفايبرنوجين في الدم في حالات التجلط المنتشرة داخل الاوعية الدموية كما في حالات موت الجنين داخل الرحم لفترة اكثر من شهر ، الالتهاب السحائي ، حالات تنخر الكبد الحادة وامراض الكبد المزمنة ، وبعض الحالات الوراثية .

الأنـــواع الخاصـــة من بروتيـــن الكلوبيـــولين			
نوع الكلوبيولين		صفاته	الحالات المرضية
كلوبيولين الفا ١ α1-Globulin	α1- antityrpsin	يمثل نصف كمية الكلوبيولينات الفا	يزداد في حالات الالتهابات والامراض السرطانية
	α-fetoprotein	يوجد بصورة خاصة في بلازما الأطفال الحديثي الولادة ثم يقل تدريجيا لغاية عمر سنتين حيث يثبت تركيزه	يزداد مستوى هذا البروتين عند النساء الحوامل وخاصة المصابات بداء السكر
	α1- acid glycoprotein		يزداد مستواه في البلازما بصورة عامة في المراحل الحادة للالتهابات
كلوبيولين الفا ٢ α2-Globulin	Ceruloplasmin	البروتين الذي يحمل ايونات النحاس	يقل هذا البروتين في البلازما عند الإصابة بمرض ويلسون Wilson
	α2-macroglobulin		يزداد مستواه بصورة خاصة في حالات متزامنة الكلى Nephrotic syndrome ، وكذلك عند النساء الحوامل
	Haptoglobulin	تتحد هذه البروتينات مع الهيموغلوبين عند دخولها البلازما	يستفاد من تقديرها في تشخيص حالات تكسر خلايا الدم
كلوبيولينات بيتا β- globulin	β-Lipoprotein		يقل هذا البروتين او ينعدم في بعض الحالات الوراثية ، كما يزداد عند ارتفاع مستوى الكوليسترول في البلازما نتيجة لنقص وراثي او بعض الامراض مثل داء السكر غير المسيطر عليه Uncontrolled diabetes mellitus ، وبعض حالات التهاب الكلى وكذلك في حالة نقص افراز هرمونات الغدة الدرقية Hypothyroidism .
	Transferrin	البروتين المسؤول عن حمل ايونات الحديد في البلازما	يسبب نقصه بعض حالات فقر الدم
كلوبيولينات كاما -γ Globulin		يشمل هذا البروتين الاجسام المضادة والتي تزداد في حالات الالتهابات المزمنة ويمكن الاستفادة من تقديرها بمعرفة الزيادة في جميع الاجسام المضادة او زيادة نوع معين من الاجسام المضادة في تشخيص الحالة المرضية	تحصل الزيادة في مستوى جميع الاجسام المضادة بسبب الامراض التالية : تشمع الكبد Liver cirrhosis ، الالتهابات المزمنة مثل التهاب الشغاف القلبي البكتيري Bacterial endocarditis ، التهاب المفاصل الروماتزمي Rheumatoid arthritis ، مرض لوباس Systemic Lupus erythematosus