

کسی که بر رنج تعلیم صبر نکند بناچار باید بر رنج جهالت تحمل داشته باشد.
" افلاطون "

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis)

آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری مزمن کمپلکس ایمنی موضعی و جزء بیماریهای خودایمنی محسوب می شود. در بیماری آرتریت روماتوئید، بیشتر مفاصل انتهایی بدن، نظیر انگشتان دست و پا درگیر می شود و در صورت درمان نشدن، مفاصل بزرگتر بدن نیز مبتلا خواهند شد، و حتی در مراحل پیشرفته بیماری، احتمال بی حرکت شدن بدن شخص (immobilize) نیز وجود دارد.

میزان شیوع بیماری (Prevalence) آرتریت روماتوئید در میان جمعیت انسانی، یک در صد می باشد. این بیماری در زنها، ۳ برابر بیشتر از مردان، مشاهده می شود که علت آن، تفاوت الگوی هورمونی در زنها نسبت به مردان می باشد. در میان زنها نیز، ابتلا به این بیماری، بیشتر در دهه های سوم و چهارم (سنین ۳۰ و ۴۰ سالگی) زندگی اتفاق می افتد. این بیماری، جزء بیماریهای افزایش حساسیت تیپ ۳ (Type III) طبقه بندی می شود. در این بیماری، کمپلکس IgG و اتوآنتی بادی ضد آن (IgM) در سینوویوم (Synovium) مفاصل، رسوب کرده و با فعال کردن سیستم کمپلمان و به طبع آن ارتشاح (Infiltration) سلولهای التهابی، بخصوص نوتروفیلها و لنفوسیت های T و B به محل، ضایعاتی را در مفاصل بوجود می آورد.

علائم بالینی

علائم بالینی بیماری آرتریت روماتوئید، شامل التهاب (Inflammation)، تورم (Swelling)، سفت شدن (Stiffness) و تجمع مایع در مفاصل و تخریب غضروف مفاصل می باشد.

اتیولوژی (علت شناسی)

تاکنون علت واقعی بیماری آرتریت روماتوئید شناخته نشده است. دانشمندان نظریه های مختلفی در مورد علت و چگونگی بوجود آمدن این بیماری ارائه کرده اند. در این میان، دو تا از نظریاتی که بیشتر مورد توجه قرار گرفته است، عبارتند از:

(۱) **عفونت های باکتریایی:** برخی از دانشمندان بیماری آرتریت روماتوئید را پیامد عفونت با برخی از باکتریها می دانند، به این ترتیب که آنها معتقدند، اگر چه باکتری ها، از لحاظ مورفولوژی و ساختار، با سلولهای غضروف بدن اختلاف زیادی دارند ولی برخی از آنها دارای یکسری شاخص های آنتی ژنی مشابه با شاخص های آنتی ژنی موجود بر روی

سلولهای غضروف مفاصل می باشند. در نتیجه متعاقب عفونت با چنین باکتری‌هایی و بالطبع پاسخ آنتی بادی میزبان علیه عامل باکتریایی، آنتی بادی‌هایی که در اصل علیه عامل عفونت ساخته شده اند، به علت تشابه آنتی ژنیکی که بین عامل باکتریایی و غضروف مفاصل وجود دارد، قادر هستند به غضروف موجود در مفاصل نیز اتصال یابند (واکنش دهی متقاطع یا Cross Reactivity). متعاقب اتصال آنتی بادی به آنتی ژنهای غضروف مفاصل، سیستم کمپلمان از مسیر کلاسیک فعال می شود. پیامد فعال شدن سیستم کمپلمان، تشکیل کمپلکس حمله به غشاء (MAC: membrane attack complex) و ایجاد فاکتورهای کموتاکتیک نظیر C3a، C4a و C5a می باشد. فاکتورهای کموتاکتیک، موجب فراخوانی و جلب سلولهای التهابی مختلف، بخصوص نوتروفیلها به محل (مفاصل) می شوند. حضور سلولهای التهابی همچون نوتروفیلها، با ترشح آنزیم های پرتولیتیک نظیر کلاژناز و استرونولایزین، سبب تخریب غضروف مفاصل می شود. همچنین نقش سایتوکاینهای پیش التهابی (Pro-inflammatory) اینترلوکین یک، اینترلوکین شش و تی ان اف آلفا (TNF α)، در این بیماری به اثبات رسیده است.

۲) خود ایمنی بودن بیماری RA: از آنجا که در سرم ۸۰ درصد افراد مبتلا به بیماری آرتریت روماتوئید، وجود یک اتوآنتی بادی از کلاس IgM به اثبات رسیده است، امروزه بسیاری از دانشمندان بر خودایمنی (Auto immune) بودن این بیماری تاکید دارند. تحقیقات نشان می دهد در سرم ۸۰ درصد افراد مبتلا به این بیماری، یک اتوآنتی بادی از کلاس IgM علیه قسمت Fc آنتی بادی IgG خود شخص، یافت می شود، که به آن، فاکتور روماتوئیدی (RF: Rheumatoid Factor) می گویند. کمپلکس RF و IgG می تواند در عروق بسیار ریز سینوویوم مفاصل، به دام افتاده و باعث فعال شدن کمپلمان و ایجاد فاکتورهای کموتاکتیک C3a، C4a و C5a، ارتشاح سلولهای التهابی و در نهایت التهاب و تخریب غضروف و یا حتی استخوان مفاصل گردد.

بیمارانی که در سرم آنها، RF وجود داشته باشد، اصطلاحاً سرم مثبت (Sero positive) نامیده می شوند. بررسی وجود یا عدم وجود فاکتور روماتوئیدی در سرم افراد، که به وسیله روشهای متداول آزمایشگاهی تشخیص داده می شود، مبنای تشخیص بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید می باشد.

از آنجا که در ۲۰ درصد بیماران RA مقادیر قابل جستجوی RF وجود ندارد، آن گروه از بیماران که RF دارند تمایل به ایجاد بیماری شدیدتر دارند و در هنگام بهبود، مقادیر RF کاهش می یابد RF می تواند به عنوان شاخص فعالیت بیماری عنوان شود.

عوامل مستعد کننده

(۱) **عامل ژنتیک:** افرادی که دارای آنتی ژن سازگاری بافتی HLA-DR4 می باشند استعداد بیشتری در ابتلا به این بیماری دارند. بعلاوه مبتلایان به آرتریت روماتوئید که دارای این آنتی ژنهای سازگاری بافتی می باشند، در مقایسه با مبتلایانی که فاقد این آنتی ژنها هستند به شکل شدیدتری از به بیماری مبتلا می شوند. و همچنین بیشتر افراد مذکری که بعد از سن هشت سالگی مبتلا به آرتریت روماتوئید می شوند، دارای HLA-B27 می باشند.

(۲) **عامل هورمونی:** این بیماری به نسبت ۳ به ۱ در زنان، به علت وجود هورمونهای استروژنی، بیشتر از مردان، و بخصوص در سنین ۴۵-۳۵ سالگی بروز می کند.

(۳) **عامل ویروسی:** ویروس ابشتاین بار (EBV: Epstein-Barr virus) که در سطح لنفوسیت های B به طور طبیعی دارای گیرنده ای به نام CR2 یا CD21 می باشد، برای لنفوسیت های B خاصیت میتوژنی دارد و به عبارت دیگر، موجب تحریک پلی کلونال این سلول ها می شود. ویروس EBV قادر است که در محیط کشت ، سلول های لنفوسیت B را وادار به ترشح فاکتور روماتوئیدی (RF) نماید. به نظر می رسد که در افراد طبیعی، سلولهای لنفوسیت T کمکی (Th)، با ترشح اینترفرون گاما، از فعالیت ویروس جلوگیری می کنند، ولی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، به علت نقصی که در این دسته از سلول ها می باشد، اینترفرون گاما ترشح نشده و در نتیجه EBV لنفوسیت B را وادار به ترشح RF می کند. همچنین EBV باعث می شود که سلولهای B افسار گسیخته تکثیر پیدا کنند، که این خود، منجر به جهش ژنتیکی در سلولهای B جدید و ایجاد لنفوما می شود.

(۴) **عوامل تغذیه ای:** بررسی های انجام شده، نشان داده است که تظاهرات بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با خوردن روغن ماهی تخفیف می یابد. روغن ماهی احتمالاً تولید پروستا گلاندینها را کاهش می دهد (به خصوص PGE₂). پروستا گلاندینها و لوکوترینهای مترشح از سلول های التهابی، نقش عمده ای در ایجاد التهاب دارند. همچنین اخیراً با تغذیه کلاژن نوع دو مرغ، در کاهش ضایعات آرتریت روماتوئید استفاده می شود. کلاژن تیپ دو ماده اصلی غضروف را تشکیل می دهد و بعلاوه در سینوویوم مفاصل نیز وجود دارد. حدود ۵۰ درصد مبتلایان به آرتریت روماتوئید، در مایع مفصلی دارای پلاسموسیت های تولید کننده آنتی بادی ضد کلاژن تیپ دو می باشند. به نظر می رسد در صورتی که مقدار و دفعات تغذیه با کلاژن تیپ دو درست انجام شود، سبب افزایش سلول های مهار کننده (T Suppressor) Ts شده و با

تغذیه از طریق دهان، نسبت به کلاژن دو، ایجاد تحمل می شود. حکمای قدیم ایران نیز احتمالاً خوردن سوپ پای مرغ را به همین اساس برای درمان بیماری های مفاصل، تجویز می کردند.

درمان

درمان بیماری آرتریت روماتوئید، بیشتر با تجویز داروهای ضد التهابی نظیر کورتیکواستروئیدها صورت می گیرد. در این میان، شاید جالب ترین پیشرفت در درمان بیماری آرتریت روماتوئید، استفاده بالینی از داروهای مهار کننده TNF-a، به عنوان روش درمانی باشد. دو حالت مختلف با موفقیت مورد آزمایش قرار گرفته اند یکی از آنها، استفاده از آنتی بادیهای ضد TNF-a کایمیریک موش و انسان، و دیگری پذیرنده محلول TNF است که به صورت ژنتیکی به قسمت Fc ی IgG انسانی متصل می شود. باید توجه داشت که این مهار کننده ها، رسپتورهای محلولی هستند که با مهندسی ژنتیک تولید می شوند. همچنین نوع دیگری از این رسپتورهای محلول، برای مهار IL-1 ساخته شده است.

آزمایش های متداول برای تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید

۱- ظهور اتو آنتی بادی فاکتور روماتوئیدی RF

۲- اندازه گیری سرعت رسوب RBC که در این بیماران تقریباً با وخامت بیماری افزایش می یابد.

۳- ظهور و افزایش پروتئین C-reactive protein

۴- تغییرات مقدار اجزای کمپلمان (C_4, C_3)

۵- ظهور اتو آنتی بادیهای ضد هسته

تست RF به روش آگلوتیناسیون

اساس آزمایش RF تعیین وجود یا عدم وجود RF (آنتی بادی IgM) در سرم بیماران می باشد. برای انجام آزمایش مذکور، می توان از کیتی که بدین منظور، توسط شرکت های مختلف تجاری ساخته می شود، استفاده کرد. همانطور که قبلاً گفته شد، اساس تمام آزمایش های سرولوژی، واکنش آنتی بادی و آنتی ژن می باشد. بالطبع آزمایش RF نیز از این قاعده مستثنی نیست. همانطور که در تعریف RF گفته شد، RF یک اتو آنتی بادی از کلاس IgM علیه قسمت Fc آنتی بادی IgG خود شخص می باشد. بنابر این با استفاده از آنتی بادی IgG می توان به جستجوی فاکتور روماتوئیدی در سرم بیماران پرداخت. اما باید توجه داشت که، واکنش IgG با RF کمپلکس قابل رویتی را ایجاد نمی کند. برای قابل رویت شدن کمپلکس و ایجاد واکنش آگلوتیناسیون، باید آنتی ژن (در اینجا آنتی بادی IgG) به یک ماده نامحلول متصل شود که این ماده نامحلول در گذشته، گلبول قرمز گوسفند بود، که به این روش، آزمایش روز - والر

(Roze-waaler) می گفتند. ولی از آنجا که گلبول های قرمز، عمر کوتاهی دارند، امروزه روش دیگری متداول است به نام R.A-Latex که در آن ذره نامحلول مورد استفاده، ذرات لاتکس می باشد. این ذره نامحلول همچنین می تواند زغال و بنتونایت و... باشد که لاتکس از همه آنها هم، ارزانتر است و هم قابل دسترس تر .

نکته ها

۱) روش R.A-latex نسبت به روش Rose-waaler حساسیت بیشتری به RF دارد. به عبارت دیگر روش روز-والر بیشتر در بیماری آرتریت روماتوئید مثبت می شود، و مثبت کاذب کمتری دارد، ولی روش لاتکس ممکن است در بیماری های دیگر (RF با تیتراژ کمتر) نیز مثبت شود.

۲) اساس آزمایش RA-latex آگلوتیناسیون پاسیو معکوس (Reversed Passive Agglutination) می باشد.

آزمایش R.A-latex

نمونه های مورد آزمایش:

- از سرم تازه و شفاف استفاده شود.
- پلاسما غیر قابل استفاده است.
- سرمهای لیپمیک یا آلودگی های میکروبی ممکن است باعث جوابهای غلط شوند.
- نمونه ها را می توان تا ۲۴ ساعت در یخچال و برای مدت های طولانی در فریزر (C -۲۰) نگهداری نمود.

معرفهای موجود در کیت R.A-latex

معرف شماره ۱: تامپون برای رقیق کردن سرم (به جای تامپون می توان از سرم فیزیولوژی استفاده کرد)

معرف شماره ۲: ذرات لاتکس که بر روی آنها IgG انسانی و یا خرگوشی سوار شده است.

معرف شماره ۳: کنترل مثبت

معرف شماره ۴: کنترل منفی

آزمایش در دو مرحله کیفی و کمی انجام می شود کیفی برای وجود RF و کمی برای تعیین تیتراژ آن در سرم.

روش انجام آزمایش

الف) روش کیفی:

- ۱- یک میلی لیتر از تامپون را در لوله آزمایش ریخته و به آن ۵۰ میکرولیتر نمونه سرمی اضافه کنید. (رقت ۱ به ۲۰)
- کنترل های مثبت و منفی نیاز به رقیق کردن ندارند.

- ۲- ۵۰ میکرولیتر از نمونه سرمی رقیق شده و یک قطره از کنترل های مثبت و منفی را بطور جداگانه در وسط دایره های ۱، ۲ و ۳ی اسلاید (اسلاید زمینه سیاه) قرار داده و یک قطره از سوسپانسیون لانتکس را در کنار آنها بچکانید.
- ۳- با استفاده از همزن پلاستیکی، قطرات را مخلوط نموده و در سطح دایره ها پخش نمایید.
- ۴- اسلاید را بطور دورانی در دست یا با استفاده از روتاتور به مدت ۲ دقیقه حرکت دهید.
- ۵- میزان آگلوتیناسیون را به این صورت گزارش کنید.

آگلوتیناسیون درشت +++	RF مثبت
آگلوتیناسیون متوسط ++	RF مثبت متوسط
آگلوتیناسیون ریز +	RF مثبت ضعیف
بدون آگلوتیناسیون (سوسپانسیون یکنواخت	RF منفی

ب) روش کمی

- ۱- برای هر نمونه سرمی شش عدد لوله آزمایش را با شماره های ۱ تا ۶ علامت گذاری کنید.
- ۲- به همه لوله ها ۵۰ لاندا (میکرولیتر) تامپون یا سرم فیزیولوژی می ریزیم (بسته به نوع کیت این مقدار متغیر است).
- ۳- به لوله شماره ۱، ۵۰ لاندا سرم بیمار را اضافه کنید. (غلظت ۱/۲)
- ۴- ۵۰ لاندا از محلول لوله شماره ۱ را به لوله شماره ۲ اضافه کنید و بعد از مخلوط کردن این عمل را برای لوله های دیگر بطور سریال تکرار نمائید. (۲ به ۳ و...).
- ۵- در آخر ۵۰ لاندا از لوله ی ۶ را بیرون بریزید.
- با این روش غلظتهای مختلف از سرم (۱/۲ و ۱/۴ و ۱/۸ و ۱/۱۶ و ...) تهیه می شود.
- ۶- هر کدام از نمونه های دقیق شده را براساس روش کیفی بررسی کنید
- ۷- آخرین رقتی از سرم که واکنش آگلوتیناسیون در آن قابل مشاهده است به عنوان تیترا فاکتور روماتوئیدی (RF) گزارش می شود.

مطالب این قسمت با همکاری خانمها رضوان حسن آبادی و مریم زهره مرادی شهرابک تهیه شده است.