

داود آقاوردیزاده، کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، شبکه بهداشت و درمان مشکین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
حسین شریفی، دکترای حرفه پزشکی عمومی، شبکه بهداشت و درمان مشکین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
سعید شیرین زاده، کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز آموزشی و درمانی دکتر فاطمی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
سمیه آذری فر، کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز آموزشی و درمانی دکتر فاطمی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

## مروری کوتاه بر آرتریت روماتوئید

سیتروکاینه پیش می‌برد. سلول‌های T تراوش شده در غشای سینوویال می‌تواند با تماس سلول-سلول و فعال کردن با سایتوکاین‌های مختلف مثل  $TNF-\alpha$ ،  $IFN-\gamma$  و  $IL-17$ ، منوسیت‌ها، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌های سینوویال را فعال می‌کند. این سلول‌ها سپس سایتوکاین‌های پیش‌التهابی به ویژه  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1$  و  $IL-6$  را تولید می‌کنند. با پیشرفت بیماری شبکه‌های سایتوکاین چندگانه وارد مرحله فعال شدن پایدار می‌شوند که سبب تولید متالوپروتئینازهای ماتریکسی شده و سرانجام منجر به آسیب غیرقابل برگشت استخوان و غضروف می‌شوند. از میان چندین آنزیم دخیل در فرآیند بیماری، متالوپروتئینازهای ماتریکسی (MMPs) نقش مهمی در تهاجم بافت سینوویال به غضروف، تخریب غضروف و شکل‌گیری فرسایش استخوان دارند. غلظت سینوویالی متالوپروتئینازهای ماتریکسی و آنزیم‌های تجزیه‌کننده

آرتریت روماتوئید (RA) شایع‌ترین فرم آرتریت‌های التهابی است. آرتریت روماتوئید بیماری خودایمنی التهابی و سیستمیک پیش‌رونده‌ای است که تاثیر آن پوشش سینوویال مفاصل محیطی است و با التهاب منجر به پلی‌آرتریت متقارن تخریبی می‌شود و دارای طیف وسیعی از ویژگی‌های غیرمفصلی است. این آرتریت بیشتر از مفاصل کوچک دست‌ها و پاها آغاز شده و سپس به مفاصل بزرگ گسترش می‌یابد. پوشش ملتهب مفصل، با گسترش سینوویوم و سپس سایش غضروف و استخوان مفصلی، سبب بدشکلی مفصل و ناتوانی پیش‌رونده فیزیکی می‌شود. ویژگی‌های غیرمفصلی شامل ندول‌ها، پریکاردیت، فیبروز ریه، نوروپاتی محیطی و آمیلوئیدوز است. شیوع بیماری با افزایش سن افزایش می‌یابد.

### زمینه سازان آرتریت روماتوئید

- ♦ استعداد ژنتیکی
- ♦ فاکتورهای زمینه ساز، همانند ضعف کنترل‌های تنظیم ایمنی، نقص در سلول‌های T سرکوبگر، تحریک پلی‌کلونال سلول‌های B مقاوم به کنترل
- ♦ عوامل محیطی مانند عفونت‌های میکروبی خاص
- ♦ مکانیسم‌های برآمده از آنتی‌ژن، که باعث کاهش تولرانس ایمنی خودی را در سیستم ایمنی به‌ظاهر طبیعی، می‌شود.

### پاتوفیزیولوژی بیماری

از نظر پاتولوژیکی، آرتریت روماتوئید به وسیله التهاب مزمن و تغییرات پرولیفراتیو در غشای سینوویال همراه با نشانگان التهابی در فضای مفصلی و فرسایش تخریبی غضروف مفصل و قشر استخوان مجاور، مشخص می‌شود. فضای مفصلی ممکن است محو شود و انتهای استخوان با فیبروز یکی شده یا با استخوان جوش بخورد. رویدادهای آغازین در آرتریت روماتوئید می‌تواند فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی باشد که پاسخ سلول T را به سمت پروتئین‌های





ماتریکسی به طور مستقیم مسئول تخریب مفصل هستند.

### پاتوژن سیستم ایمنی

توانایی تشخیص خودی از غیرخودی در ذات سیستم ایمنی وجود دارد، که موجودات زنده را از عوامل بیماری‌زا محافظت و از تخریب سلول‌های خودی جلوگیری می‌کند. کاستی در این مکانیسم مایه‌ی واکنش‌های خودایمنی می‌شود، که بیشتر به بیماری بالینی می‌انجامد. زمینه‌ی ژنتیکی، همچنین برانگیزاننده‌های محیطی در ایجاد بیماری نقش دارند. شناسایی شایع‌ترین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی که خودایمنی را تغییر می‌دهند، می‌تواند منجر به فهم بهتر پاتوژن بیماری شود و بهترین امید برای بهبودی داروها و سرانجام راهکاری برای درمان بیماری شود. همسان شیوه‌ی واکنش‌های افزایش حساسیت به آنتی‌ژن‌های برون‌زاد که آسیب بافتی و التهاب را شروع می‌کنند، آنتی‌بادی خودی، کمپلکس ایمنی (IC) یا واکنش‌های وابسته‌ی سلولی به آنتی‌ژن‌های خودی، نیز می‌توانند منجر به آسیب بافتی و التهاب در نتیجه بیماری خودایمنی شود. آرتریت روماتوئید بزرگسالان بیشتر با گروه خاصی از اتوآنتی‌بادی‌های ضد IgG بنام فاکتورهای روماتوئید مرتبط است که بیشتر به کلاس‌های IgM یا IgG وابسته است و به بخش FC دیگر مولکول‌های IgG اتصال یافته و

کمپلکس‌های IgG-آنتی IgG را در جریان خون یا مایع مفصلی تشکیل می‌دهد. RFها در سرم حدود ۸۰٪ بیماران بزرگسال مبتلا به آرتریت روماتوئید شناسایی شده و اغلب در آزمون‌های تکرار شده نیز تیترا بالایی دارد، باین‌حال RFها برای RA اختصاصی نیستند و در دیگر CTDها مثل سندرم شوگرن، در بیماری‌های عفونی مزمن مثل اندوکاردیت عفونی، سل و هپاتیت B نیز رخ می‌دهد.

در RA پیشرفته، پلاسموسیت‌ها و ماکروفاژها به گونه‌ی انبوهی به غشای سینوویال تراوش می‌شود و بر روی مفصل به شکل غشا گسترده شده و پانوس روماتوئید نامیده می‌شود و غضروف مفصلی زیرین را ساییده و جایگزین می‌شود. سلول‌های T کمکی و نوع فعال شده آن‌ها، فراوان‌ترین سلول‌ها در غشای سینوویال روماتوئیدی هستند. بسیاری از ماکروفاژهای فعال، سینوویست‌های شبه‌ماکروفاژ و سلول‌های شبکه‌ای درهم‌تنیده با سلول‌های T و B فراخوانی شده در هم آمیخته می‌شود. از میان چندین سایتوکاین التهابی آزاد شده با ماکروفاژهای فعال، TNF-آلفا و IL-1 هستند که به‌عنوان میانجی‌های التهاب مفصل در RA در نظر گرفته می‌شوند. روش بالینی امروزه در درمان RA فعال شامل استفاده از کلاس‌های جدید داروهای تنظیم‌کننده ایمنی است، که فعالیت این سایتوکاین‌های التهابی را مهار می‌کنند،

برای نمونه این داروها به TNF-آلفا اتصال یافته و میانکش TNF-آلفا با گیرنده‌های سطح سلولی‌اش را مسدود می‌کنند.

### مکانیسم مولکولی التهاب ایجادشده به واسطه کمپلکس ایمنی

FCγRها نقش‌های آغازگر بیماری به علت آنتی‌بادی‌ها دارند. FCγRS اعضای از ابرخانواده ژن ایمنوگلوبولین هستند که به دومین پیوند به FC ایمنوگلوبولین IgG پیوست می‌شوند و به‌طور وسیعی در سیستم خون‌ساز بیان می‌شوند. امروزه دو گروه از FCγRS بر روی سلول‌های سیستم ایمنی انسان شناخته شده است؛ گیرنده FCγRI با گرایش بالا که به IgG پیوند می‌شود و گیرنده‌های با گرایش پایین FCγRII و FCγRIII که بیشتر به IgG کمپلکس پیوند می‌شوند. FCγRهای با تمایل پایین در چندین فرم وجود دارند؛ FCγRIIA (CD۳۲) و FCγRIIIB، FCγRIIIA یا (CD۱۶).

رده بندی FCγRها به گونه ی

فعال یا مهارى نیز رده‌بندی

می‌شوند. پیام‌های این

گیرنده‌ها به ترتیب از راه

گیرنده ایمنی فعال‌شونده

برپایه تیروزین (ITAM) یا

گیرنده ایمنی مهارشونده

برپایه تیروزین (ITIM) انتقال

می‌یابند. FCγRI، FCγRIIA و

FCγRIIIA گیرنده‌های فعالی هستند

و ITAM در دومین سیتوپلاسمی زیرواحد

α (FCγRIIA) یا در زنجیره γ۷ پیام دهی کمکی

(FCγRI و FCγRIII) قرار دارد که با زیرواحد α در ارتباط

است. در ارتباط متقابل گیرنده‌ها با ICها، ریشه‌های تیروزین

در موتیف‌های ITAM به‌وسیله تیروزین کینازهای خانواده

src فسفریله می‌شوند که آبخاری از وقایع پیام‌رسانی را

شروع می‌کنند. به جز FCγRIIIB که به بخش خارجی غشای

پلاسمایی نوتروفیل از طریق پل گلیکوزیل فسفاتیدیل

اینوزیتول متصل می‌شود و فاقد آداپتورهای محتوی ITAMs

بوده و با آن‌ها میان‌کنش نیز ندارد، و به احتمال زیاد به وسیله

ارتباط با FCγRIIA و گیرنده ۳ کمپلمان ایتگرین (Mac-1)

پیام‌رسانی می‌کند که به‌عنوان شریک‌های پیام‌رسانی عمل

می‌کنند. موتیف ITIM در دومین سیتوپلاسمی FCγRIIB

مهارى تک‌زنجیره‌ای قرار دارد. پیوستن گیرنده‌های فعالی و مهارى بر روی همان سلول با ICها، فعال شدن ITAM را مهار کرده و بنابراین آستانه بالایی برای فعال شدن سلول‌ها فراهم می‌کند.

### نقش کمپلمان‌ها در پاسخ‌های ایجادشده به واسطه

#### کمپلکس‌های ایمنی (IC)

افزون بر نیاز فراوان برای FCγRS، کمپلمان برای التهاب القاشده با IC و آسیب اندام انتهایی متعاقب آن موردنیاز است. سه مسیر اصلی فعال‌سازی کمپلمان وجود دارد؛ فعال شدن به‌وسیله ICهای متشکل از ایزوتیپ‌های خاص آنتی‌بادی، مسیر آلترناتیو که با سطوح سلولی میکروبی شروع می‌شود و مسیر لکتین که با لکتین پلاسما فعال می‌شود و به ریشه‌های مانوز موجود بر روی میکروب‌ها متصل می‌شود.

کمپلمان فعال‌شده با هر سه مسیر، کارایی

یکسانی دارد.

رخداد مرکزی تولید پروتئین

کمپلمانی C3 است که سپس

با کانورتاز C3 به C3a و C3b

شکسته می‌شود، همچنین

پیوستن C3b به کانورتاز C3

منجر به تشکیل کانورتاز C5

می‌شود که C5 را به C5a می‌شکند

و مراحل انتهایی فعال شدن کمپلمان را

شروع می‌کند. C3b به‌طور کوالان به سطوح

سلول‌ها پیوند شده و بدین سان کمپلمان برای هدف

آن‌ها برای فاگوسیتوز با ماکروفاژها فعال می‌شود. فرآورده

های کمپلمان C3a و C5a آنافیلاتوکسین‌های قدرتمندی

هستند که زمان درازی ماندگارند و پایه ی نخستى هستند که

با آن‌ها IgG و ICها التهاب را ایجاد می‌کنند. تعامل گیرنده C5a

بر روی ماست‌سل‌ها و ماکروفاژها بیان FCγRهای فعال‌کننده

را افزایش و بیان FCγRIIB مهارى را سرکوب می‌کند، بنابراین،

C5a که جاذب شیمیایی نهفته است می‌تواند نقش وسیع‌تری

در تنظیم مقادیر نسبی FCγRهای مهارى و فعال‌کننده بر روی

سلول‌های مقیم بافت داشته باشد. رخداد پروکسیمال در مسیر

کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان، اتصال جزء C1q از کمپلمان

C1 به ناحیه FC، IgG یا IgM کمپلکس است که در نتیجه برش





C4 و C2 برای تشکیل کمپلکس آنزیمی حاصل می‌شود که به‌عنوان C3 کانورتاز عمل کرده و C3 را برش می‌دهد.

### سایتوکاین‌ها و آرتريت روماتويد

جمعیت عمومی بیشتر در بیماران آرتريت روماتويدی مثبت از نظر فاکتور روماتويد است که بیشتر با مرگ‌های قلبی عروقی و تنفسی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. خطر آنفارکتوس و سکته قلبی در بیماران دارای آرتريت روماتويد افزایش می‌یابد. افزایش ابتلا به لگوما و بیماری لنفوپروليفراتيو بدخیم با فعالیت آرتريت روماتويد ارتباط دارد. سرطان ریه نیز به علت افزایش کشیدن سیگار در بیماران آرتريت روماتويد، افزایش می‌یابد، علاوه بر این خطر سرطان‌های پوست ملانوتیک و غیرملانوتیک نیز افزایش می‌یابد.

### درمان آرتريت روماتويد

هدف اصلی درمان، کنترل درد و التهاب مفصل، کاهش یا توقف پیشرفت تخریب مفصل، بهبود یا حفظ وضعیت عملکردی و در نتیجه بهبود کیفیت زندگی است. درمان آرتريت روماتويد رویکرد چندوجهی است و دربرگیرنده درمان‌های فارماکولوژیکی و غیرفارماکولوژیکی است. رویکردهای درمانی سنتی برپایه ی مسکن، ضدالتهابی یا سرکوب ایمنی هستند که غیراختصاصی بوده و نامرتبط با آنتی‌ژن‌های دخیل در پاتوژنز بیماری هستند. روش‌های درمانی بسیار اختصاصی‌تر از رژیم‌های سرکوب ایمنی امروزه جهت درمان بیماری خودایمنی در دسترس هستند. این نوع درمان‌ها تا حد زیادی غیرانتخابی بوده و دارای عوارض جانبی قابل توجهی است. نوترالیزاسیون اختصاصی سلول FCγRهای انسانی یا شریک‌های پایین دستی سیگنال، اختصاصیت خاصی را برای پتانسیل درمانی فراهم می‌کند. امروزه داروهای مورد استفاده برای RA شامل داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، داروهای ضدروماتیسمی اصلاح‌کننده بیماری (DMARDs)، اصلاح‌کننده‌های پاسخ بیولوژیکی و کورتیکواستروئیدها هستند. اخیراً بر روی درمان تهاجمی در اوایل دوره بیماری تأکید شده است. هدف نهایی حصول بهبودی کامل بیماری است اگرچه این هدف به‌ندرت دست‌یافتنی است. اهداف دارویی دیگر شامل کنترل فعالیت بیماری و درد مفصل،

اگرچه بهبودی بالینی حتی با درمان ضدسایتوکاین‌ها دشوار است، اما این داروها دارای توان نهفته ای برای کاهش فعالیت بیماری را داشته و می‌توانند کیفیت زندگی را در اکثر بیماران RA بهبود می‌بخشند. ترکیبی از درمان‌های بیولوژیکی ممکن است منجر به بهبود بیماری شود. گروه اول پیش‌التهابی شامل اینترلوکین-1 (IL-1)، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF-α)، IL-8، IL-12، IL-15، IL-17 و IL-18 هستند. گروه دوم، سایتوکاین‌های ضدالتهابی هستند که به‌وسیله فاکتورهای محلول و کاهش‌دهنده التهاب به نام‌های IL-4، IL-10، IL-11 و IL-13 و پروتئین‌های محلول مثل آنتاگونیست گیرنده IL-1 (IL-1Ra)، گیرنده‌های محلول برای TNF و IL-1 و پروتئین اتصالی به IL-18 نشان داده می‌شوند. عدم تعادل بین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی نقش مهمی در شدت بیماری و آسیب مفصلی RA بازی می‌کنند. کاربرد تکنیک‌های بیولوژی مولکولی جهت طراحی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، گیرنده‌های محلول یا آنتاگونیست‌های گیرنده به‌عنوان عوامل درمانی بیولوژیکی، تنظیم سیگنال‌های سایتوکاینی برای درمان بیماری‌های مقاوم به داروهای مرسوم را امکان‌پذیر ساخته است. مطالعات فرآیند التهابی در سینوویوم ملتهب بیماران RA، شبکه پیچیده‌ای از مولکول‌های دخیل در شروع، تداوم و تنظیم آن را نشان می‌دهد که فرایندهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی را متعادل می‌کنند. این سیستم از طریق فعالیت سایتوکاین‌های ضدالتهابی و پیش‌التهابی، آنتاگونیست‌های گیرنده سایتوکاین و آنتی‌بادی‌های طبیعی، سایتوکاین‌های خود را تنظیم می‌کند. سینوویت التهابی در RA به علت عدم تعادل شبکه سایتوکاینی همراه با تولید اضافی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی یا عدم کفایت مکانیسم‌های طبیعی ضدالتهابی رخ می‌دهد. با استفاده از این دانش سه محصول بسیار نویدبخش با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه TNF-α، گیرنده‌های محلول TNF-α و آنتاگونیست گیرنده IL-1 ظهور یافته اند.

### عوارض غیرمفصلی آرتريت روماتويد

گسترش شکاف مرگ‌ومیر بین بیماران آرتريت روماتويد و

9. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, Crowson CS, Davis JM, Therneau TM. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1009-14.

10. Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaevebeke T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:673-9

11. Khurana R, Wolf R, Berney S, Caldito G, Hayat S, Berney SM. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. *J Rheumatol*. 2008;35:1704-8

12. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2005;32:2130-5

13. Firestein GS, Zvaifler NJ. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? T cell-independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum*. 2002;46:298-308.

14. Bombara MP, Webb DL, Conrad P, Marlor CW, Sarr T, Ranges GE et al. Cell contact between T cells and synovial fibroblasts causes induction of adhesion molecules and cytokines. *J Leukoc Biol*. 1993;54(5):399-406

15. Dayer JM, Graham R, Russell G, Krane SM. Collagenase production by rheumatoid synovial cells: stimulation by a human lymphocyte factor. *Sci*. 1977;195:181-3.

16. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*. 2006;1(11):529-43.

17. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc gamma receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:34-47

18. Shushakova N, Skokowa J, Schulman J, Baumann U, Zwiner J, Schmidt RE et al. C5a anaphylatoxin is a major regulator of activating versus inhibitory Fc gammaRs in immune complex-induced lung disease. *J Clin Invest*. 2002;110:1823-30.

19. Agarwal V, Malaviya AN. Cytokine network and its manipulation in rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc*. 2005;13:86-91

حفظ توانایی در انجام فعالیت‌های روزانه یا کار، بهبود کیفیت زندگی و کاهش تغییرات تخریبی مفصل هستند. استراحت، درمان حرفه‌ای، درمان فیزیکی، استفاده از وسایل کمکی، کاهش وزن و جراحی مفیدترین انواع درمان‌های غیرفارماکولوژیکی مورداستفاده در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید هستند.

#### منابع:

1. Solai Sophia, Mudigere Maligaiah Ramesha: An updated overview of immune complex mediated rheumatoid arthritis. *International Journal of Research in Medical Sciences* Sophia S et al. *Int J Res Med Sci May*; (2): 2014

2. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatoid conditions in the united states. part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):26-35

3. Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ*. 2008;8(Suppl 2):S49-60

4. Connelly LB, Woolf A, Brooks P. Cost effectiveness of interventions for musculoskeletal conditions. In: Jamison DT, Bremen JG, Measham AR, eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006: 963-980.

5. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatol (Oxford)*. 2002;41:793-800

6. Jordan K, Clarke AM, Symmons DP, Fleming D, Porcheret M, Kadam UT et al. Measuring disease prevalence: a comparison of musculoskeletal disease using four general practice consultation databases. *Br J Gen Pract*. 2007;57(534):7-14.

7. Rodriguez LA, Tolosa LB, Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:173-7.

8. Choy E, Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med*. 2001;344(12):907-15

## استخدام

یک شرکت بازرگانی فعال در زمینه واردات تجهیزات و اقلام آزمایشگاهی نیاز به یک نفر کارشناس فروش با سابقه مفید کار مرتبط دارد.  
ارسال رزومه:

info@pasargodwl.com