جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

طب و تزکیه: سال چهاردهم- بهار ۱۳۸۴ - صفحه ۷۱ تا ۸۴

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۲ امتیاز بازآموزی به دکترای علوم آزمایشگاهی، دکترای علوم بهداشتی و علوم پایه، پزشکان عمومی و متخصصین بیماریهای عفونی، متخصصین داخلی، جراحی و بیهوشی تعلق می گیرد.

آرتریت راکتیو یا آرتریت عفونی مزمن

نویسندگان: بی تا بخشی[1]، دکتر محمد رضا خرمی زاده[2]،
دکتر ناصر بادامی[3]، دکتر محمد پزشکی[4]،
دکتر فرناز صفوی فر[5]، آذربرهمه، مهدی نوروزی[6]

چکیده:
میکروبها یا به طور مستقیم از طریق یک باکتریمی یا به طور غیر مستقیم در داخل سلولهای لنفوئیدی و مونوسیت ها به حفره سینوویال می رسند. این پدیده سیستم ایمنی را به طور گسترده تحریک می کند و می تواند منجر به ReA (Reactive Arthritis) شود. بعضی از اشکال ReA مربوط به slow infectious Arthritis هستند که در اثر پایداری میکروبها ایجاد می شود و بعضی از اشکال ReA مربوط به infection triggered Arthritis هستند و در ارتباط با یک عفونت خارج مفصلی می باشند.

کلید واژه: آرتریت راکتیو، آرتریت عفونی، بیماری میکربی مزمن

تاریخچه میکروبیولوژیکی آرتریت راکتیو: از میکروسکوپی تا بیولوژی ملکولی

مطالعه تاریخچه میکروبیولوژیکی ReA[1] از آن جهت اهمیت دارد که بخوبی تأثیر پیشرفتهای تکنولوژیکی و بویژه تأثیر بیولوژی ملکولی را بر تکامل چنین مفاهیمی نشان می دهد.

در دهه ۱۹۷۰ اولین مطالعات صورت گرفته وجود انکلوژن های درون سلولی میکروسکوپی را در بافتهای سینوویال نشان داد که می توانست مربوط به کلامیدیا تراکوماتیس، عمده ترین میکروب آرتریتوژن، باشد (۲). البته به دلیل مشکلات تکنیکی که کشت میکروب را در نمونه های سینوویال دشوار یا غیر ممکن می سازد، تائید این مسئله برای سالها به تعویق افتاد (۱).

از آغاز دهه ۱۹۹۰ پیشرفت گسترده تکنیک های جدید بیولوژی باعث ردیابی مقادیر کم DNA کلامیدیا تراکوماتیس (بوسیله PCR) در حفره سینوویال گردید (۱). این یافته ها با در ارتباط با حضور باکتری فعال در مفصل است یا این که مربوط به بقایا یا ردپای باکتریهایی هستند که به طور غیر فعال بوسیله ماکروفاژها به مفصل منتقل شده اند. پاسخ به این سوال با کشف متد RT-PCR و ردیابی RNA ریبوزومال و mRNA ی کلامیدیا تراکوماتیس ممکن گردید (۳). حضور این اسیدهای نوکلئیک ای که نیمه عمر بسیار، کوتاهی در بافت دارند (چند دقیقه)، بیانگر این است که تکثیر فعال باکتری صورت می گیرد. بنابراین این یافته ها نشان می دهد در بعضی از اشکال ReA میکروبها می توانند به تعداد کم در فضای مفصلی باقی بمانند (جدول ۱). در مطالعه ای که توسط Wukjubsib و همکاران بر روی بیماران

۱- دانشجوی دوره دکترای میکرب شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲- استادیار گروه پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- دانشیار میکرب شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴- دانشیار ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۵- پزشک عمومی و محقق مرکز تحقیقات خون و انکولوژی بیمارستان شریعتی
۶- کارشناس آزمایشگاه گروه پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت علوم پزشکی تهران
۷- عضو هیات علمی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

ReA[1]= Reactive Arthritis

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مبتلا به آرتریت راکتیو صورت گرفته بیانگر نوعی ارتباط بین آرتریت راکتیو و عفونت کلامیدیایی می باشد (۱۸).

این پدیده از سال ۱۹۹۵ با کشف DNA بسیاری از دیگر عوامل کلاسیک آرتریتوژنیک در نمونه های سینوویال بیماران مبتلا به ReA گسترش پیدا کرد (۱۱).

اگرچه نتایج بدست آمده در مورد کلامیدیا تراکوماتیس اطمینان بخش هستند ولی این نتایج در مورد انتروباکتریها کمتر اطمینان دهنده هستند. درست است که در بعضی از مطالعات Shigella , Yersinia و یا Campylobacter ردیابی شده ولی این دسته از مطالعات بسیار کم بوده و بیماران کمی را در بر گرفته اند (۱). بر این اساس Ekman et al، DNA ی سالمونلا را از نمونه های سینوویال بدست آورد (۴). ولی نتوانست نتایج اش را تکرار کند. علت این امر ممکن است بخاطر artefact های تکنیکی بوده باشد که منجر به نتایج مثبت کاذب می شوند یا بخاطر مقادیر بسیار کم DNA باکتریال در سینوویوم باشد که منجر به نتایج منفی کاذب می شوند.

لیست عوامل آرتریتوژن سال به سال افزایش می یابد با وجود این در مورد بسیاری از آنها دلایل مطمئنی مبنی بر حضور داخل سینوویالی وجود ندارد. (۱,۶,۵) (جدول ۲) بعنوان مثال گزارشاتی مبنی بر ارتباط ردیابی Chlamydia pneumoniae و Borrelia burgdorferi با مواردی از منوآرتریت و پلی آرتریت و ReA در دسترس می باشد (۳۲). همچنین با مشاهده شیوع بالای عفونت های B.burgdorferi در اروپای مرکزی، جای این سوال است که آیا روماتیسم اسپیروکتی از اولین علل آرتریت می باشد یا خیر؟

اخیراً Propionibacteruim acne، میکروبی که در ارتباط با آکنه های التهابی می باشد، در ارتباط با نمونه های مفصلی بیماران SAPHO مشخص شده و نشان دهنده اساس عفونی این سندرم است که اغلب به عنوان نوعی اسپوندیلو آرتروپاتی در نظر گرفته می شود (۷). و یا در گزارش دیگری اشاره گردیده Mycobacterium bovis ای که در BCG (Bacille Calmette Guerin) بکار میرود، احتمالاً می تواند با اولیگو آرتریت یا پلی آرتریت آسپتیک در ارتباط باشد (۹ , ۸). امّا در بررسی دیگری DNA باکتری در مایع سینوویال بیماران مبتلا به آرتروپاتی ایجاد شده در اثر تزریق BCG نیز ردیابی شده است (۱۰). از طرف دیگر تظاهرات مفصل التهابی، بیان کننده آرتریت راکتیو می باشد (۱). اگرچه در اکثر این موارد اثبات دقیقی وجود ندارد ولی همین مقدار کافی است تا این تئوری در ذهن ایجاد گردد.

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۸ انجام گرفته این مطلب را که مفصل یک بافت استریل نیست، مورد بحث قرار داده چرا که DNA ی کلامیدیا تراکوماتیس (بالا PCR) در نمونه های سینوویال داوطلبان سالم و بیماران مبتلا به استئوآرتریت به ترتیب با میزان های ۹٪ و ۲۰٪ موارد جداسازی گردید (۱۱). در این مطالعه تنها نتایج آزمونهای PCR ای که با پرایمرهای هیبرید شونده با ۱۶ SRNA یا ژنهای پلاسمیدی صورت گرفت مثبت بود، در حالیکه تلاش برای تکثیر ژن MOMP معمولاً با شکست مواجه بوده است. این امر نشان می دهد که باکتریها در یک فرم ویژه (Particular form) باقی می مانند. باید به این نکته توجه کرد که نتایج متغیر PCR می تواند بدلیل تفاوت در حساسیت آزمون در نتیجه تفاوت در Amplification target باشد. متشابهاً استفاده از تکنیک ژنریک تکثیر ژن معروف به "universal"، امکان ردیابی تعداد مشخصی از میکروبهای غیر قابل انتظار در داخل مایع سینوویال را ایجاد کرده است. البته اهمیت پاتوژنیکی این دسته از باکتریها باید مشخص و تائید گردد زیرا در این متد احتمال افزایش یک ژن بی اهمیت یا یک باکتری کامنسال نیز وجود دارد (۱۲).

مطالعات اخیر حضور همزمان RNA سویه های مختلفی از باکتریها را در نمونه های کلینیکی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، آرتریت نامشخص (unexplained) و استئوآرتریت و نه در نمونه هایی که در خلال meniscectomy از افراد سالم گرفته شده، تائید نموده است (۱۳). در این مطالعه که با استفاده از تکنیک RT-PCR صورت گرفته، به ترتیب ۹۲ و ۵۰ گونه مختلف باکتریایی در مایع سینوویال بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و استئو آرتریت شناسایی گردید. تنها ۶ گونه (Streptococcus

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

Leptospira, Methylobactenum, Corynebacterium, Escherichia, Pseudomonas, منحصراً در آرتریت روماتوئید ردیابی شده است، اگرچه اثبات نقش پاتوژنیک آنها مورد بحث بوده است. این نتایج جالب توجه که ظاهراً با متدهای قابل اطمینان هم بدست آمده، مشخص می کند که سینوویوم یک بافت استریل نیست بلکه یک فضای بینابینی (Interfacial Zone) است که می تواند توسط باکتریهای مختلفی که از فلورای اندوژن یا محیط اطراف منشئ می شوند کلنیزه گردد.

اخیراً در یک گزارش میکروبهای آرتریتوژن قابل ردیابی در نمونه های سینوویوم، نه تنها در موارد ReA بلکه در مورد سایر فرمهای روماتیسم التهابی شرح داده شده است (۱-۱۴). در حقیقت C.Trachomatis و C.pneumoniae در مایع سینوویال به ترتیب ۳۰٪ و ۱۵٪ بیماران مبتلا به پلی آرتریت روماتوئید ردیابی شده اند (۱۵). مشاهدات مشابهی در مورد M.Pnumoniae و M.Fermentans وجود دارد (۱۷-۱۶). همچنان که با مطالعه RT-PCR مشخص شده، گاهاً، چندین میکروب مختلف همزمان در یک مفصل دیده شده است (۱۳). این ارتباط غیر معمول در مورد C.trachomatis و C.pneumoniae و نیز در مورد C.trachomatis و B.burgdorfei در نمونه های سینوویال بیماران مبتلا به اسپوندیلوآرتروپاتی، آرتریت ناشناخته (un explained) و حتی ارتریت روماتوئید مشاهده شده است (۱۵). البته بهتر است تا تائید کامل این نتایج بوسیله مطالعات دیگر، در پذیرفتن آنها احتیاط کرد.

بر این اساس، یک گزارش چاپ شده که تنها به صورت خلاصه می باشد، پیشنهاد می کند که حضور DNA باکتریایی در داخل سینوویوم ممکن است یک پدیده استثنایی باشد (۱۹). در این بررسی، مطالعه سینوویوم ۸۱ بیمار (۴۲ آرتریت روماتوئید، ۸ مورد آرتریت التهابی دیگر، و ۳۱ استئوآرتریت) تحت شرایط استریل مورد آنالیز PCR برای ژنهای ۱۶S ۲۳S و ۵S RNA ۲۳S ۱۶S ۵S RNA ریبوزومال قرار گرفته و همگی نتایج منفی داشته اند.

براساس تحقیقات صورت گرفته، می توان با تکنیک PCR مقادیر بسیار کم DNA مایکوبلاسماها را هم ردیابی کرد که از این پدیده می شود در تشخیص آرتریت راکتیو مایکوبلاسمایی بهره گرفت (۲۸).

مکانیسم های پاتوژنیک آرتریت راکتیو:

اکثر مشاهدات میکروبیولوژیکی که در بخش قبل

جدول ۱ عمده ترین میکروبهای قابل ردیابی در آرتریت راکتیو و آرتریت ناشناخته بالغ بر صدهای مختلف تشخیص

	antigens	DNA	RNA	Culture
C. trachomatis	+	+	+	+
Y. enterocolitica	+	+	ND	-
Y. pseudotuberculosis	+	-	+	-
S. flexneri and sonnei	+	+	ND	-
S. typhimurium and enteritides	+	+	ND	-
C. jejuni	-	+	ND	-
U. urealyticum	+	+	-	+
C. pneumoniae	+	+	+	-
B. burgdorferi	+	+	ND	+
T. whipplei	+	+	ND	+

توصیف شد، باعث برانگیختن پرسشهای بسیاری شده که برای درک پاتوژنز آرتریت راکتیو، پاسخ به آنها ضروری است.

چگونه این باکتریها در فضای مفصلی باقی می مانند و از سیستم ایمنی میزبان می گریزند؟

درمطالعات دیگرنشان داده شده که C.trachomatis می تواند در فرم Particular باقی بماند که در این حالت بیان آنتی ژنهای غشایی (MOMP) خود را کاهش ولی سنتز پروتئینهای Immunomodulatory نظیر Heat shock protein ها را ادامه می دهد (۲۰). همچنین نشان داده شده که این modification در in vitro نیز پس از یک دوره طولانی درمان آنتی بیوتیکی، ایجاد می شوند (سیپروفلوکسازین). که این امر به نوبه خود دیگر استراتژیهای درمانی آینده را می تواند

تحت تاثیر قرار می دهد B.burgdorferi . نیز می تواند بیان آنتی ژنهای سطحی خود را تنظیم نماید. این باکتری پس از ورود به بدن میزبان بیان پروتئین A سطح غشای خارجی (OSPA) خود را سرکوب می کند و بیان پروتئین OSPC را افزایش می دهد و این امکان را پیدا می کند که از سیستم ایمنی میزبان بگریزد (۲۱).

نقش جایگزینی باکتری در درون سلول:

همانگونه که توسط Zinkernagel اشاره شده ، شرایط بسیاری وجود دارند که تحت آن شرایط میکروارگانیسم ها (بویژه ویروسها) با قرارگیری در سلولهای غیر لنفوئیدی، از سیستم ایمنی میزبان می گریزند (پاپیلوماویروسها در کراتینوسیتها و ویروس E-B در سلولهای اپی تلیال)(۲۲).

متشابهاً، باکتریهای آرتریتوژن ویژه ای می توانند به داخل سینوویوسیتها (یاسایر سلولها نظیر سلولهای اپی تلیال)وارد شوند و در آنها باقی بمانند. گاهی حتی با وجود مصرف آنتی بیوتیک، همچنان که در مورد C.trachomatis و B.burgdorferi نشان داده شده است، این امر اتفاق می افتد (۱). به عبارتی با وجود آنتی بیوتیک درمانی، باکتریهای آرتریتوژن می توانند در سینوویوسیتها باقی بمانند.

در مورد انتروباکتریاسه وضعیت پیچیده تر است و در مورد هر میکروب فرق می کند Yersinia . و Solmonella قادرند که مخاط روده و گانگلیونهای دایجستیو را آلوده کنند ولی قادر به آلوده کردن سینوویوم نیستند. این میکروبها در داخل مونوسیتها نیز باقی می مانند که در این صورت مونوسیتها به عنوان مخزن آنها و یا مهمتر از همه بعنوان حاملین آنها از محیط خارج مفصلی به داخل مفصل عمل می کنند (۱). برعکس، شیگلا تنها سلولهای اپی تلیال دایجستیو را آلوده می کند و نمی تواند در مونوسیتها باقی بماند و مکانیسم های بقاء و حمل آن نیز ناشناخته است.

نقش تشابه ملکولی:

بعضی از باکتریها ساختارهای ویژه ای دارند که این ساختارها همولوژی بالایی با پروتئینهای میزبان دارند (YOPH) مربوط به Y.pseudotuberculosis و M.fermentans CD۵۴ و.(CD۴ این تشابه ملکولی باعث افزایش تولرانس ایمنولوژیک نسبت به میکروب میشود و بدین ترتیب میکروب از سیستم ایمنی میزبان می گریزد. یک مثال این مطلب لایم بورلیوزیس است. نشان داده شد که یک اپی توپ دومینانت پروتئین OSPA باکتری B.burgdorferi (که معمولاً به همراه HLA-DRB۱۰۴۰۱ عرضه می شود) همولوژی سکانسی بالایی با LFA-I اینتگرینی که در سطح لنفوسیتها و گرانولوسیتهای پلی نوکلئرومونوسیتها بیان می شود) دارد (۲۳). در نتیجه OSPA می تواند به ملکول چسبان ICAM-I لیگاند LFA-۱ که توسط سینوویوسیتها بیان می شود، بچسبد. این کار باکتری را قادر می سازد که در داخل سینوویوم باقی بماند. از طرف دیگر، ممکن است این تشابه توسط میزبان به طور متفاوتی تفسیر شود زیرا همولوژی بین این اجزاء باکتری و آنتی ژن فضای مفصلی قادر است که یک پاسخ اتوایمیون را نیز ایجاد کند.

نقش اینتراکشن با ویژگیهای ایمنوژنیک میزبان:

برای بهبودی یک عفونت، بویژه در مورد باکتریهای درون سلولی، سایتوکاینهایی نظیر IFN-γ که توسط سلولهای T تولید می شوند، نقش عمده ای دارند (۲۴). نشان داده شده که در آرتریت راکتیو، پاسخهای سایتوکاینی Th-۱ ، Th-۲تولید(IFN-γ, IL-۲, IL-۲۱ به نفع پاسخ (IL-۰۱, IL-۴) Th۲ تخریب می شوند (۱). بنابراین در غیاب یک پاسخ آنتی میکربی و بیان "مناسب" میکروبها قادر به بقاء (حفظ ادامه حیات) خواهند بود. درباره پاتوژنز تعادل Th۱/Th۲ اطلاع زیادی در دست نیست ولی احتمالا فاکتورهای ژنتیکی میزبان دخالت دارند. در میان این فاکتورها، پلی مورفیسم ژنهای سایتوکاین ها مد نظر هستند. بعنوان مثال در مطالعه ای که بر روی بیماران فنلاندی صورت گرفته به نظر می رسد که میکروساتلایت های IL-۱۰-G۲۱ ناحیه پروموترژن IL-۱۰ در مقابل پیدایش ReA محافظت ایجاد می کنند. در یک مطالعه ای که در آلمان صورت گرفته، مشخص شده که در هنگام شروع بیماری، میزان TNF ترشح شده توسط سلولهای T

متناسب با طول مدت و شدت بیماری است (۲۵). اگر چه نمی توان ReA را تنها با تولید سایتوکاین و پلی مورفیسم توجیه کرد، بلکه فاکتورهای حساسیت دیگری نیز قطعاً در این بیماری دخالت دارند. یکی از این فاکتورها این است که باکتریهای آرتریتوژن نظیر یرسینیا و سالمونلا می توانند HLA-B۲۷ را (با تغییر اسپلاسینگ mRNA و با تغییر پپتید) و احتمالاً پاسخ لنفوسیتی را تغییر دهد. این تداخلات، بقاء باکتریها را در داخل سلولها یا بافتها تسهیل می کند (۲۶).

چگونه این باکتریها که به نظر می رسد از سیستم ایمنی میزبان می گریزند، ایجاد آرتریت می نمایند؟

آنالیز میکروبیولوژیک و ایمنولوژیک نتایج بدست آمده، بیانگر آنست که دو فرم آرتریت راکتیو وجود دارد:

۱- آرتریت راکتیو از نوع آرتریت عفونی مزمن:

اشکال ویژه ای از ReA، در واقع آرتریت های عفونی مزمنی هستند که توسط ارگانیسم های دیر رشدی که کشت و تشخیص آنها با متدهای میکروبیولوژیکی متداول بسیار دشوار است، ایجاد میشوند. براساس آنچه که تا امروز بدست آمده، چنین فرضیه ای در مورد کلامیدیا، مایکوپلاسما و بورلیا ولی نه در مورد انتروباکتریاسه وجود دارد. این میکروبها، از طریق یک باکتریمی و یا در داخل منوسیتها به فضای مفصلی وارد می شوند و به تعداد کم، در یک وضعیت رویشی احتمالاً به همراه دوره های متناوب همانند سازی، باقی می مانند (۱-۲۰). این مطلب در مورد C.trachomatis که در فرم آتیپیک بصورت رتیکولیت بادی باقی می ماند، بخوبی مشخص شده است.

برخلاف میکروبهای مسئول آرتریت سپتیک، این میکروبها ویرولانس ضعیفی دارند. بنابراین چنین فرمهایی از ReA مربوط به عفونت های داخل سینوویال Slow هستند، شرایطی که "آرتریت عفونی آهسته" یا "آرتریت راکتیو عفونی"

جدول ۲ - لیست عوامل آرتریتوژن کلاسیک و جدید در آرتریت راکتیو

"Classical" candidates	"New" candidates
Chlamydia trachomatis	Chlamydia pneumoniae
Ureaplasma urealyticum	Mycoplasma hominis and fermentans
Yersinia enterocolitica and pseudotuberculosis	Neisseria gonorrhoeae
Shigella flexneri and sonnei	Borrelia burgdorferi
Salmonella typhimurium, enteritidis and others	Clostridium difficile
Campylobacter jejuni	β-Haemolytic streptococci
	Propionibacterium acnes
	Escherichia coli
	Helicobacter pylori
	Brucella abortus
	Calmette-Guerin Bacillus
	Leptospira
	Bartonella
	Trophyrema whippelii
	Gardnerella vaginalis
	Giardia lamblia

نیز نامیده می شود. امروزه مشابه چنین مکانیسمی نیز بیانگر علت بیماری ویپل می باشد، در حالیکه برای مدتهای مدیدی مشخص کردن یا کشت این ارگانیسم های کند رشد ممکن نبوده است (۱).

۲- آرتریت راکتیو از نوع آرتریت آسپتیکی که در اثر عفونت Trigger می شود:

بعضی از اشکال ReA احتمالاً آسپتیک هستند که در این صورت بقاء آنتی ژنهای باکتریال (لیپوپلی ساکاریدها، پروتئینهای شوک حرارتی) است که ظهور واکنش التهابی در سینوویوم را توجیه می کند. این فرضیه بیش از همه در مورد انتروباکتریها بکار می رود (یرسینیا، سالمونلا، . . .) یعنی میکروبهایی که بجز در موارد آرتریت سپتیک حاد (موارد نادر)، در مفصل یافت نمی شوند (۱).

در اشکال مزمن، احتمال اینکه باکتری زنده و فعال در سینوویوم موجود باشد، وجود ندارد. اگرچه گاهگاهی این امکان وجود داشته که بتوان DNA باکتریایی را ردیابی کرد (۱-۶-۵-۴) و حتی اخیراً در یک مورد ReA ایجاد شده در اثر یرسینیا سودوتوبرکولوزیس RNA، باکتریایی نیز ردیابی شده است (۱). متقابلاً، این احتمال وجود دارد که این باکتری ها در محلی در خارج مفصل، بویژه در غشاهای مخاطی سیستم دایجستیو و یا گانگلیونهای لنفاتیک باقی بمانند و بوسیله مونوسیتها به مفصل آورده شوند (۱).

در حمایت از این تئوری، شواهدی وجود دارند که نشان می دهند یک ارتباط تمایلی بین gut و مفصل وجود دارد. مشاهده شده که لوکوسیتهای مخاطی بیماران مبتلا به بیماری bowel التهابی می توانند بخوبی به دیواره های مفصل متصل شوند (۲۷). این لانه گزینی مستلزم فعالیت رسپتورهای بسیار و لیگاندهای آنهاست که بسته به نوع لوکوسیت این رسپتورها و لیگاندها متفاوتند و سلولهای منونوکلئر خون محیطی در این اتصال درگیر نمی شوند. اگرچه این نتایج تنها با توجه به بیماریهای bowel التهابی بدست آمده، ولی احتمالاً این مفاهیم در مورد ReA انتریک نیز صادق اند. پس از لانه گزینی، آنتی ژنهای باکتریال برای مدت طولانی در سینوویوم به فرم "bacterial ghosts" بدون اسید نوکلئیک باقی می مانند (۱). این نوع آرتریت را که توسط آنتی ژنهای باکتریهایی ایجاد میشود و از محلی خارج مفصل مشتق می شوند در حالیکه هیچ گونه میکروب فعال و زنده ای در داخل فضای مفصلی وجود ندارد، "آرتریت راکتیو trigger شده توسط عفونت" میتوان نامید.

چه فاکتورهای باکتریایی و چه فاکتورهای ایمنوژنیک میزبان در ظهور آرتریت اهمیت دارند؟

اگر چه توضیحات گفته شده تصویر ساده ای از دو فرم آرتریت راکتیو است، ولی این احتمال وجود دارد که در آینده حقایق بیشتری آشکار گردد. در هر حال ظهور آرتریت نتیجه تداخل عمل یک باکتری هتروژن و میزبانی است که قبلاً در معرض آن قرار گرفته است. بنابراین کلید معمای ReA در گرو مطالعات گسترده ای است که بر روی اینتراکشن های بین باکتری و میزبان صورت می گیرد.

همه باکتریها پتانسیل آرتریتوژنیک یکسانی ندارند. بعنوان مثال، سویه های ویژه ای از شیگلا فلکسنری پلاسمیدی دارند که حاوی ژنی است که یک سکانس پپتیدی راکد میکند و همولوگ ملکول HLA-B۲۷ میباشد و بدین ترتیب خصوصیات آرتریتوژنیک را بدست می آورد (۲۹). سویه های آرتریتوژن یرسینیا نیز فاکتورهای ویرولانس کروموزومی و پلاسمیدی دارند که پروسه های اتصال و تهاجم سلولی را تنظیم می کنند. مثالهای دیگری از آرتریت وجود دارند که در ارتباط با B.burgdorferi می باشند ولی هنوز فاکتورهای ویرولانس این سویه ها شناخته نشده است (۱).

ویژگیهای ایمنوژنیک میزبان نظیر HLAB۲۷ نیز نقش مهمی بعهده دارند ولی اهمیت آنها مربوط به نقش شان در عرضه آنتی ژن نیست. نشان داده شده که ملکولهای چسبان برخی باکتریها مانند (یرسینیا، سالمونلا) از HLA-B۲۷ به عنوان یک لیگاند برای اتصال به سلولهای فضای سینوویال استفاده می کنند. همچنین در بعضی از افراد مستعد HLA-B۲۷ به طور طبیعی قادر به حذف ماکروفاژهای آلوده نیست و بنابراین می تواند ادامه حیات

مبکروب را در داخل مفصل تسهیل کند (سالمونلا) (۱). اخیراً گروه Colbert's یک تئوری جالب درباره نقش HLA-B۲۷ در ReA داده است. این تیم نشان داده که در خلال فرآوری آنتی ژن و حرکت آن به سمت شبکه اندوپلاسمی، HLA-B۲۷، حتی بدون کمبود B۲m یا پپتید، تمایل به Folding نامناسب دارد. این Folding نامناسب بیانگر ارتباط بین HLA-B۲۷ و آرتروژنیسیته است Folding. نامناسب منجر به پاسخ استرس می شود که به

ماکروفاژی قدرتمندی هستند که از طریق فعال سازی رسپتورهای شبه CD۱۴-T۱۱ باعث تحریک تولید سایتوکاینهای پیش التهابی (TNF ,IL-۱, IL-۶) میشوند. نشان داده شده که این مکانیسم در ReA ای که توسط Chlamydia و Enterobacteria ایجاد میشود دخالت دارد (۳۱ , ۱).

-آنتی ژنهای باکتریایی

جدول ۳ - میکروبهای آرتریتوژن در آرتریت راکتیو : نقش HLA-B27

Arthritogenic bacteria dependent of HLA-B27: the "Classical" candidates	Arthritogenic bacteria independent of HLA- B27: the "new" candidates
Chlamydia trachomatis	Ureaplasma urealyticum
Yersinia enterocolitica and pseudotuberculosis	Neisseria gonorrhoea
Salmonella typhimurium, enteritidis and others	β-Haemolytic streptococci
Shigella flexeneri and sonnei	Borrelia burgdorferi
Campylobacter jejuni	Brucella abortus and mellitensis
Clostridium difficile	

نو به خود باعث افزایش تولید سایتوکاینهای پیش التهابی از طریق فعال سازی NF-KB می شود. علاوه بر این تجمع زنجیرهای سنگین HLA-B۲۷ باعث تحریک تشکیل همودایمرهای غیر نرمال در سطح سلول می شود و بدین ترتیب باعث فعال سازی سیستم ایمنی می گردد. اگرچه بعضی از انواع آرتریت راکتیو ارتباطی به HLA-B۲۷ ندارند ولی احتمالاً به فاکتورهای ایمنوژنیک دیگری ارتباط پیدا می کنند (۳۰-۲۹) (جدول ۳).

چه مکانیسمهایی در خلال آرتریت راکتیو باعث پیدایش سینوویتیس می شود؟

مکانیسم هایی که باعث واکنش التهابی سینوویوم میشوند، در هر دو نوع آرتریت راکتیو اساس مشابهی دارند:

-لیپوپلی ساکاریدهای باکتریایی: (LPS) مکانیسم عمل محصولات باکتریایی، و بویژه (LPS)، استیمولیتورهای

آنتی ژنهای باکتریایی چه توسط باکتری زنده در داخل سینوویال تولید شوند، چه توسط مونوسیتها به فضای مفصلی آورده شوند، نقش ایمنواستیمولیتوری (تحریک کنندگی برای سیستم ایمنی) دارند. این آنتی ژنها احتمالاً یا بصورت چسبیده به ماتریکس خارج سلولی یا در داخل سلولهای عرضه کننده آنتی ژن باقی می مانند و با مکانیسم های مختلفی یک واکنش لنفوسیتی را راه اندازی می کنند که احتمالاً مسئول ایجاد آرتریت است (۳۱-۱). این پرسش همچنان باقی است که چرا این پاسخ آنتی باکتریال در شرایط خاصی از حد نقش (فیزیولوژیک) محافظت کنندگی فراتر می رود و باعث ایجاد سینوویتیس میشود:

● یا آنتی ژنهای باکتریایی فعال کننده های پلی کلونال لنفوسیتها هستند که کلونهای چند گانه B یا T را بصورت غیر اختصاصی تحریک می کنند، مانند آنچه که در مورد Mycoplasma گفته می شود؛

● یا بعضی از آنتی ژنها عملکردی مانند سوپر آنتی ژنها دارند و باعث تحریک تمام خانواده های لنفوسیتهای T ای میشوند که با یک T-receptor ویژه در ارتباط هستند، مانند آنچه که در مورد Yersinia و Mycoplasma وجود دارد.

● یا بعضی از آنتی ژنهای باکتریایی همولوژی بالایی با یک آنتی ژن خودی (Self) دارند (تشابه ملکولی)، که میتواند نوعی تحمل ایجاد کند و بدین ترتیب باکتری را قادر میسازد که از حذف شدن بگریزد. اگرچه این تشابه میتواند یکسری واکنشهای التهابی اتوایمیون را در داخل مفصل در افراد حساس ایجاد نماید. مثالهای بسیاری از این همولوژی میکروبیال شناخته شده اند: بعضی از اپی توپهای Shigella و Ureaplasma همولوژی بالایی با HLA-BV۲ دارند M.fermentans , اپی توپی دارد که همولوژی سکانسی با CD۴ دارد . یکی از بهترین مثالهایی که اخیراً شناسایی شده همولوژی سکانسی بین LFA-۱ و OSPA است که پیش از این توضیح آن داده شده است. این تشابه در افراد مستعد باعث تحریک یک پاسخ لنفوسیتی /OSPA LFA-۱ میشود که این پدیده در پاتوژنز آرتریت لایم دخالت میکند (۲۳). لازم به ذکر است که دلایل بسیاری وجود دارند (تغییر بیان OSPA و تنوع گونه‌ای OSPA) که تصور شود این مکانیسم از اهمیت زیادی برخوردار نیست، ولی ممکن است در بعضی از اشکال مزمن بیماری وجود داشته باشد.

- یک ایمنواستیمولیتور جدید: DNA باکتریال

یک تئوری جدید و بسیار جالب، کاندیدای ایمنواستیمولیتور دیگری را معرفی میکند. این ایمنواستیمولیتور جدید DNA باکتریایی است که بخاطر حضور ترادف های CpG متیله نشده می تواند مونوسیت ها و ماکروفاژها را تحریک کند.

نشان داده شده که تزریق تجربی DNA باکتریال به داخل مفصل (اشریشیاکولای, استافیلوکوکوس اورئوس) یا تزریق ترادف های متیله نشده, CpG برای راه اندازی آرتریت در موش کافی است (۱). تئوری این است که DNA باکتری می تواند مستقیماً باعث التهاب سینوویال گردد. هر چند که اثبات این تئوری نیازمند تحقیقات بیشتر در انسان است.

اهمیت اینتراکشن های بین میزبان و باکتری:

تمام مطالب ذکر شده اهمیت اینتراکشن های بین میزبان و باکتری را در پاتوژنز آرتروپاتی التهابی بخوبی بیان میدارد. نکات مهم را می توان به طور خلاصه بدین ترتیب بیان کرد:

فضای سینوویال، آنطور که قبلاً تصور می شد یک محیط استریل نیست بلکه برای میکروبها چه به طور مستقیم از طریق باکتریمی و چه به طور غیر مستقیم از طریق انتقال در داخل سلولهای لنفوئیدی و مونوسیت ها، قابل دسترسی است. شیوع این عفونتها بیانگر حضور "bystander" اجزاء باکتریایی در نمونه های سینوویال بیماران مبتلا به استئوآرتریت و داوطلبان سالم میباشد. چنین میکروبهای داخل مفصلی بعدها یا حذف می شوند یا یک واکنش التهابی استریل را راه اندازی می کنند و یا یک عفونت سینوویال آهسته را ایجاد می کنند. پیشرفت هر یک از این وقایع، بستگی به خصوصیات میزبان و فاکتورهای مختلفی دارد که محیط داخل سینوویال را کنترل می کنند.

لازم بذکر است که آرتریت آسپیتک ناشی از عفونت قطعاً منجر به آرتریت راکتیو می گردد، حال آنکه آرتریت عفونی آهسته گاهگاهی می تواند با آرتریت راکتیو همراه باشد.

در حال حاضر هنوز اصطلاح ReA بکار میرود ولی باید دقت کافی جهت تمایز فرم عفونی مزمن که مربوط به حضور داخل سینوویال میکروبهای فعال و زنده است از فرم ای که در اثر عفونت خارج مفصلی trigger میشود، بکار برده شود.

نتیجه گیری:

امروزه مفهوم روماتیسم التهابی در حال تغییر است، چراکه با مطالعه باکتریهای کند رشد مشخص شده که آنها قادرند به آسانی وارد بدن میزبان شوند (با اتصال به ملکولهای چسبان مخاطی) و با مخفی شدن در سلولهای ویژه و یا با تحریک تولرانس ایمنی اختصاصی از طریق تشابه مولکولی در بدن میزبان باقی بمانند. احتمالاً این باکتریها "parasite" هایی هستند که به خوبی

با میزبان خود تطابق یافته اند و در طی تکامل گونه های انسانی و باکتریها، انتخاب شده اند. این همزیستی در نتیجه تعادل بین سیستم ایمنی میزبان و ویرولانس باکتری ایجاد شده است. هر گونه تغییر این فاکتور منجر به ظهور آرتروپاتی التهابی از نوع ReA و احتمالاً سایر انواع روماتیسم التهابی محیطی میشود. اگر چه در این رابطه هنوز پرسشهای بسیاری وجود دارند.(۳۲)

چشم انداز تشخیصی میکروبهای آرتریتوژن با استفاده از روشهای ملکولی

(polymerase chain Reaction)

در مطالعه ای که توسط Putschky و همکارانش در سال ۲۰۰۱ انجام گرفت(۳۳)، با استفاده از تکنیک PCR، DNA ی دو ارگانیسم B.burgdorferi و C.Trachomatis از مایع سینوویال بیماران جدا گردید. نکته حائز اهمیت این است که هیچ یک از بیمارانی که نتیجه تست PCR برای حضور DNA باکتریایی در آنها مثبت شده، هیچ گونه شواهد کلینیکی یا سرولوژیکی مبنی بر عفونت با این ارگانیسم ها ندارند. بررسی فوق دو نتیجه کلی در پی داشت: یکی اینکه اگر چه C.trachomatis از مدتها قبل به عنوان یکی از عوامل ایجاد کننده ReA شناخته شده بود ولی B.burgdorferi که قبلاً به عنوان عامل ReA شناخته نشده بود، اکنون در مظان این احتمال قرار دارد. بعلاوه، غیاب هر گونه مارکری مبنی بر حضور عفونت این احتمال را بیان میدارد که هر دوی این ارگانیسم ها قادرند از محل عفونت اولیه بدون علامت حرکت کنند و در سینوویوم قرار گیرند بدون اینکه هیچ گونه اثری از خود نشان دهند. بنابراین احتمالاً سینوویتیس ایجاد شده که در ارتباط با یک پارتیکل عفونی است، نه تنها هیچ گونه شواهد کلینیکی ندارد بلکه عاری از شواهد ایمنولوژیکی عفونت نیز می باشد. در اکثر بیماران مثبت، هیچ گونه پاسخ ایمنی هومورال سیستمیک قابل سنجشی در مقابل پاتوژنی که حضورش با PCR ثابت شده است، وجود ندارد. برای توجیه فقدان آنتی بادی های سرمی در مقابل پاتوژنی که نتیجه PCR آن مثبت شده است توضیحات زیادی وجود دارد. ممکن است عفونتی که باعث سینوویتیس شده، تازه ایجاد شده و پاسخ ایمنی بیمار هنوز ایجاد نگردیده است. اگرچه در مورد تعدادی از بیماران که طول مدت سینوویتیس آنها نسبتاً طولانی است، انتظار می رود که پاسخ ایمنی سیستمیک ای در مقابل ارگانیسم عامل عفونت ایجاد شده باشد. باید گفت که احتمالاً این دسته از بیماران اولیگوآرتریتی بدون ارتباط با عفونت بورلیا یا کلامیدیا داشته اند و سپس در مدت کوتاهی قبل از آسپیراسیون مایع مفصل در معرض عفونت با یکی از این ارگانیسم ها قرار گرفته اند. ممکن است کلنیزاسیون و انتشار عفونت بدون علامت و از لحاظ ایمنولوژیکی غیر قابل ردیابی، قبلاً در بیماران رخ داده و جذب ارگانیسم به داخل سینوویوم ملتهب صورت گرفته است. فرضیه دیگری که در توجیه سرونگاتیو بودن این بیماران وجود دارد این است که آنتی بادیهای این بیماران به صورت کمپلکسهای ایمنی باند شده، در حال گردش هستند و بنابراین با تستهای سرولوژیکی استاندارد قابل ردیابی نیستند. فرضیه دیگری نیز در توضیح این مسئله وجود دارد و آن اینست که احتمالاً این عفونت ها در محلی از بدن رخ می دهند که سیستم ایمنی سیستمیک به آن دسترسی ندارد، به گونه ای که هیچ گونه پاسخ ایمنی سیستمیک قابل اندازه گیری ایجاد نمی شود. عفونت گذرای جلدی یا مخاطی و به دنبال آن حرکت سریع میکروب به داخل محلی که از لحاظ ایمنولوژیکی ایزوله است، می تواند باعث این سینوویتیس و بدون ایجاد شواهد ایمنولوژیکی گردد. بعلاوه، دلایلی وجود دارد که بیان میدارد پاتوژنهایی که در ارتباط با ReA هستند (نظیر کلامیدیا) توسط PBMC ها بلعیده می شوند و در داخل این سلولهای در حال گردش، از محل اولیه خود یعنی سطوح مخاطی به مفصل برده می شوند (۳۲).

Referencess:

1- S Sibilia and F-X Limbach. Reactive or chronic Infectious Arthritis? Annals of the Reumatic Diseases 2002; 61 280-585.

2- Gordon FB, Quan AL, Steinman TI, Philip RN. Chlamydia isolates from Reiter's syndrome. Br J Venereal Dis 1973; 49: 376-9.

3- Beatty WL, Morrison RP, Byme Gl. Persistent chlamydiac: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. Microbiol Rev 1994; 58: 686-99.

4- Eknam P, Nikkari S, Putto Laurila A, Toivanen P, Gronfors K. Detection of Salmonella infantis iný synovial fluid cells in patients with reactive arthritis. J Rheumatol 1999; 26: 2485-8.

5- Braun J, Tuszewski M, Eggens U, Mertz A, Schauer-Petrowskaja C, Doring E, et al. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint deseases. L. Screening of synovial fluid samples of patients with spondylarthropathies and other arthritides. J Rheematol 1997; 24: 1092-100.

6- Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, Hoberle J, Bollow Me Eggens U, et al. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondylarthropathies and other arthritides. J Rheumatol 1997; 24: 1101-5.

7- Schaeverbeke T, Lequen L, de Barbeyrac B, Labbe L, Bebear CM, Morrier Y, et al. Propionibacterium acne isolated from synovial tissue and fluid in a patient with oligoarthritis associated with acne and pustulosis. Arthritis Rheum 1998; 41: 1889-93.

8- Buchs N, Chevrel G, Miossec P. Bacillus Camette-Guerin induced aseptic arthritis. An experimental model of reactive arthritis. J Rheumatol 1998; 25: 1662-5.

9- Rosler DH, Citera G, Anaya JM, Cuellar ML, Espinoza LR. Reactive arthritis following Mycobacterium tuberculosis infection in a post-renal transplant patient. Br J Rheumatol 1994; 33: 692-3.

10- Schaeverbeke T, Sibilia J, Marazanoff V. Molecular detection of BCG therapy for bladder carcinoma [abstract]. Arthritis Rheum 1999; 42 (suppl): S339.

11- Schumacher HR Jr, Arayssi T, Crane M, Lee J, Gerard H, Hudson Ap, et al. Chlamydia trachomatis nucleic acids can be found in the synovium of some asymptomatic subjects. Arthritis Rheum 1999; 42: 1281-4.

12- Wilbrink B, van der Heijden IM, Schouls LM, van Embden JD, Hazes JM, Breedveld FC, et al. Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16S ribosomal RNA primers. Arthritis Rheum 1998; 41: 535-43.

13- Kempsell KE, Cox CJ, Hurle M, Wong A, Wilkie S, Zanders ED, et al. Reverse transcriptase-PCR analysis of bacterial rRNA for detection and Immun 2000; 68: 6012-26.

14- Bas S, Griffais R, Kvien TK, Glennas A, Melby K, Vischer TL, Amplification of plasmid and chromosome chamydia DNA in synovial fluid of patients with arthritis and undifferentiated seronegative oligoarthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 1005-13.

15- Beatty WL, Morrison RP, Byrne Gl. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. Microbiol Rev 1994; 58: 686-99.ÿ

16- Haier J, Nasralla M, Franco AR, Nicolson GL. Detection of mycoplasmal infections in blood of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 1999; 38: 504-9.

17- Schaeverbeke T, Gilroy CB, Bebear C, Dehais J, Taylor-Robinson D. Mycoplasma fermentans in joints of patients with rheumatoid orthritis and other rheumatic disorders. Lancet 1996; 347: 1418.

18- Wukjubsib BZ, Jubgsket GH, Sieper J, Braun J, Ward ME. Lack of correlation between the detection of Chlamydia trachomatis DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response. Arthritis Rheum 1998; 41: 845-54.

19- Chen T, Luukkainen R, Mottonen T. Failure to detect bacterial DNA in synovial tissue from patients with inflammatory arthritis by using RCR with PAN bacterial 23S rRNA and 16S rRNA primers. Ann Rheum Dis 2000; 59 (suppl): Pos-113.

20- Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR Jr, Hudson AP. Synovial Chlamydia trachomotis in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. J Rheumatol 1998; 25: 734-42.

21- Montgomery RR, Malawista SE, Feen KIM, Backcnstedt LK. Direct demonstration of antigenic substitution of Borrelia burgdorferi ex vivo: exploration of the paradox of the early immune response to outer surface proteins A and C in Lyme disease. J Exp Med 1996; 183: 261-9.

22- Zinkernaggel RM. Immunology taught by viruses. Science 1996; 271: 173-8.ÿ

23- Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, Etling C, Ito K, Nagy ZA, et al. Identification of [FA-] as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. Science 1998; 281: 703-6.

24- Lampe MF, Wilson CB, Bevan MJ, Starnbach MN. Gamma interferon production by cytotoxic T lymphocytes is required for resolution of Chlamydia trachomotis infection. Infect Immun 1998; 66: 5457-61.

25- Braun J, Yin Z, Spiller I, Siegert S, Rudwaleit M, LiuL, et al. Low secretion of tumor necrosis factor alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines, by peripheral blood mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42: 2039-44.

26- Kapasi K, Inman RD. MEI epitope of HLA-B27 confers class I-mediated modulation of gram-negative bacterial invasion. J Immunol 1994; 153: 833-40.

27- Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflammed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. J Immunol 2001; 166: 4650-7.

28- Shaeverbeke T, Renaudin H, Clerc M, Lequin L, Vernhes JP, Debarbeyrac B, Bannwarth B, Bebear Ch, and Dehais J. Systemic detection of Mycoplasma by culture and polymerase chain reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. Br. J. of Rheumatol. 1997 36: 310-314.

29- Ringrose JH. HLA B27 assoeiated spondylarthropathy, an autoimmune disease based on crossreactivity between bacteria and HLA-B27 Ann Rheum Dis 1999; 58: 598-610.

30- Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis. Ann Rheum Dis 1999; 58: 737-41.

31- Zhang X, Rimpilainen M, Simelyte E, Toivanen P. What determine arthritigenicity of bacterial cell wall? A study on Eubacterium cell wall-induced arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39: 274-82.

32- Bakhshi B, Badami N, Khorramizadeh MR, Aalizadeh N, Kheradmand S, Aminharati F. Attempts to detect Mycoplasma and Chlamydia by culture in the synovial fluid of patients with arthritis. Iranian J. of Public Health 2002 31(3-4): 111-13.

33- Putschky N, Schnarr S, Wollenhaupt J, Zeidler H, Kuipers JG. Intra-articular co-infection by Borrelia burgdorferi and Chlamydia trachomatis. Ann Rheum Dis. 2001 Jun;60(6):632-4.

سئوالات بازآموزی

۱- در بیماری آرتریت راکتیو، عمده ترین میکروب آرتریتوژن کدام است؟

الف) Mycoplasma
ب) Chlamydia
ج) Borrelia
د- Yersinia

۲- کدام یک از مکانیسم های زیر در پاتوژنز آرتریت راکتیو دخالت ندارند؟

الف- تغییر در میزان بیان آنتی ژنهای مختلف باکتریایی
ب- جایگزینی باکتری در درون سلول
ج- اینتراکشن با سیستم ایمنی میزبان
د- آنتی بیوتیک تراپی

۳- پاپیلوما ویروسها با قرار گیری در کدام نوع از سلولهای زیر، از سیستم ایمنی میزبان می گریزند؟

الف- کراتینوسیتها
ب- سلولهای لنفوئیدی
ج- سینوویوسیتها
د- هیچکدام

۴- باکتری B.burgdorferi با کدامیک از پروتئینهای زیر همولوژی سکانسی دارد؟

الف) LFA-۱
ب) IL۱۰
ج) ICAM-I
د) ایمنوگلوبولینها

۵- در بیماری آرتریت راکتیو کدامیک از پاسخهای سایتوکاینی تقویت می شوند؟

الف) ADCC
ب) Hypersensitivity
ج) Th۱
د) Th۲

۶- در بیماری آرتریت راکتیو میزان کدامیک از سایتوکاینی با طول مدت و شدت بیماری متناسب است؟

الف) TNFB
ب) IL۱۰
ج) TNFX
د) IL۱۲

۷- C.trachomatis در داخل فضای سینوویال به چه شکلی باقی می ماند؟

الف) RB
ب) EB
ج) ParticularForm
د) هیچکدام

۸- نقش منوسیتها در بقای میکروبهایی نظیر سالمونلا و یرسینیا چیست؟

الف- مونوسیتها به عنوان مخزن آنها عمل می کند.
ب- منوسیتها به عنوان حاملین آنها به داخل مفصل عمل می کنند.

ج- هر دو مورد　　د- هیچکدام

۹- مکانیسم عمل LPS باکتریایی در ایجاد سینووتیس در آرتریت راکتیو چیست؟

الف- تغییر پاسخ لنفوسیتی　　ب- مهار تولید سایتوکاینهای پیش التهابی

ج- تحریک تولید سایتوکاینهای پیش التهابی　　د- هیچکدام

۱۰- هدف تکنیک RT-PCR در بررسی میکروبی نمونه های مفصلی چیست؟

الف- جستجوی DNA باکتریایی　　ب- جستجوی آنتی ژنهای باکتریایی

ج- جستجو RNA باکتریایی　　د- هر سه مورد

۱۱- علت ایمنواستیمولیتور بودن DNA باکتریایی چیست؟

الف- ترادف های پلیU　　ب- ترادف های پلیG

ج- مورد الف و ب　　د- ترادف های CpG متیله نشده

۱۲- درپاتوژنز آرتریت لایم کدامیک از مکانیسم های زیر دخالت دارند؟

الف- همولوژی سکانسی بین OSPA, LFA-۱

ب- همولوژی سکانسی بین CD۴ و اپی توپی از باکتری

ج- همولوژی سکانسی بین HLAB۲۷ با اپی توپی از باکتری

د- هیچکدام

۱۳- حضور RNA ریبوزومال و mRNA باکتری در حفره سینوویال علامت چیست؟

الف- حضور قبلی باکتری　　ب- حضور اجزای باکتری

ج- حضور باکتری مرده　　د- حضور و تکثیر فعال باکتری

۱۴- تزریق کدامیک از واکسنهای زیر احتمالاً می تواند با ایجاد آرتریت در ارتباط باشد؟

الف- سه گانه　　ب- BCG

ج- DTP　　د- هر سه

۱۵- نتایج متغیر آزمون PCR در نتیجه چیست؟

الف- تفاوت در حساسیت آزمون　　ب- تفاوت در amplification target

ج- تفاوت در Primer ها　　د- هر سه مورد

Abstract

Reative Arthritis or chronic infectious arthritis

Authors: Bakhshi, B.[1]; Khorramizadeh, M.R.[2]; Badami, N.[3]; Pezeshki, M.[4]; Safavifar, f.[5]; Norouzi, M[6].|

Microbes reach the synovial cavity either directly during bacteraemia or by transport within lymphoid cells or monocytes. This may stimulate the immune system excessively, triggering arthritis. Some forms of ReA correspond to slow infectious orthritis due to the persistence of microbes and some to an infection triggered arthritis linked to an extra-articular site of infection.

1 -Medical Microbiology Ph.D. Student, Isfahan University of Medical Sciences.
2- Assistant Professor, School of Public Health Tehran University of Medical Sciences.
3- Associate Professor, Tehran University of Medical Sciences.
4- Associate Professor, Tehran University of medical Sciences.
5- MD, Horc-BMT, Shariati Hospital.
6- Faculty Member, School of Public Health, Tehran University of Medieal Sciences.