

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 بیوشی تعلق می‌گیرد.

## آرتريت راکتیو یا آرتريت عفونی مزمن

نویسندگان: بی تابخشی<sup>۱</sup>، دکتر محمد رضا خرمی زاده<sup>۲</sup>،

دکتر ناصر بادامی<sup>۳</sup>، دکتر محمد پزشکی<sup>۴</sup>،

دکتر فرناز صفوی فر<sup>۵</sup>، آذربهرمه، مهدی نوروزی<sup>۶</sup>

### چکیده:

میکروبیها یا به طور مستقیم از طریق یک باکتری می 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 میکروبیها 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:** آرتريت راکتیو، آرتريت عفونی، بیماری میکروبی مزمن

### تاریخچه میکروبیولوژیکی آرتريت راکتیو: از میکروسکوپی تا بیولوژی ملکولی

مطالعه تاریخچه میکروبیولوژیکی ReA<sup>۱</sup> از آن جهت اهمیت دارد که بخوبی تأثیر پیشرفتهای تکنولوژیکی و بویژه تأثیر بیولوژی ملکولی را بر نگاه کلینیکال و فیزیولوژیکی نشان می دهد.

در دهه ۱۹۷۰ اولین مطالعات صورت گرفته وجود انکلوژن های درون سلولی میکروسکوپی را در بافت های سینوویال نشان داد که می توانست مربوط به کلامیدیا تراکوماتیس، عمده ترین میکروب آرتريتوزن، باشد (۲). البته به دلیل مشکلات تکنیکی که کشت میکروب را در نمونه های سینوویال دشوار یا غیر ممکن می سازد، تأیید 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 ردیابی باکتریایی 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 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 میکروبیها می توانند به تعداد کم در فضای مفصلی باقی بمانند (جدول ۱). در مطالعه ای که توسط Wukjubsib و همکاران بر روی بیماران

ReA<sup>۱</sup> = Reactive Arthritis

۱- دانشجوی دوره دکترای میکروب شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
 ۲- استادیار گروه پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران  
 ۳- دانشیار میکروب شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
 ۴- دانشیار ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
 ۵- پزشک عمده 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

آسپتيک در ارتباط باشد (۹، ۸). اما در بررسی ديگری DNA باکتری در مایع سينوويال بیماران مبتلا به آرتروپاتی ایجاد شده در اثر تزریق BCG نیز ردیابی شده است (۱۰). از طرف ديگر تظاهرات مفصل التهابی، بیان کننده آرتريت راکتيو 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 کلاميديا تراکوماتيس (بالا PCR) در نمونه های سينوويال داوطلبان سالم و بیماران مبتلا به استئوآرتريت 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 SRNA ۱۶ 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 سينوويال 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 سويه های مختلفی از باکتریها را در نمونه های کلینیکی بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید، آرتريت نامشخص (unexplained) و استئوآرتريت 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 باکترایی در مایع سينوويال بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید و استئو آرتريت شناسایی گردید. تنها ۶ گونه Streptococcus

مبتلا به آرتريت راکتيو صورت گرفته بیانگر نوعی ارتباط بین آرتريت راکتيو و عفونت کلاميديایی می باشد (۱۸). این پدیده از سال ۱۹۹۵ با کشف DNA بسیاری از ديگر عوامل کلاسیک آرتريتوژنیک در نمونه های سينوويال بیماران مبتلا به ReA گسترش پیدا کرد (۱۱).

اگرچه نتایج بدست آمده در مورد کلاميديا تراکوماتيس اطمینان بخش هستند ولی این نتایج در مورد اتروباکتریها 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 سينوويال 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 سينوويوم باشد که منجر به نتایج منفی کاذب می شوند.

لیست عوامل آرتريتوژن سال به سال افزایش می یابد با وجود این در مورد بسیاری از آنها دلایل مطمئنی مبنی بر حضور داخل سينوويالی وجود ندارد. (جدول ۲) بعنوان مثال گزارشاتی مبنی بر ارتباط ردیابی Chlamydia pneumoniae و Borrelia burgdorferi با مواردی از منوآرتريت و پلی آرتريت، ReA در دسترس می باشد (۳۲). همچنین با مشاهده شیوع بالای عفونت های B. burgdorferi در اروپای مرکزی، جای این سوال است که آیا روماتيسم اسپيروکتی از اولین علل آرتريت می باشد یا خیر؟

اخیراً Propionibacterium 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 ديگری اشاره گردیده Mycobacterium bovis ای که در BCG (Bacille Calmette Guerin) بکار میرود، احتمالاً می تواند با اولیگو آرتريت یا پلی آرتريت

بر اساس تحقیقات صورت گرفته، می توان با تکنیک PCR مقادیر بسیار کم DNA میکوبلاسمها را هم ردیابی کرد که از این بدیده می شود در تشخیص آرتريت راکتیو میکوبلاسمایی بهره گرفت (۲۸).

### مکانیسم های پاتوژنیک آرتريت راکتیو:

اکثر مشاهدات میکروبیولوژیکی که در بخش قبل

جدول ۱ عمده ترین میکروبیهای قابل ردیابی در آرتريت راکتیو و آرتريت ماشاحه از سردهای مختلف مشخص

	antigens	DNA	RNA	Culture
<i>C. trachomatis</i>	+	+	+	+
<i>S. enterocolitica</i>	-	-	ND	-
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	+	-	-	-
<i>S. flexneri</i> and some	-	-	ND	-
<i>S. typhimurium</i> and enteritidis	-	-	ND	-
<i>C. jejuni</i>	-	-	ND	-
<i>U. urealyticum</i>	+	-	-	+
<i>C. pneumoniae</i>	+	+	-	+
<i>B. burgdorferi</i>	-	+	ND	+
<i>L. whippelli</i>	-	-	ND	-

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

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

در مطالعات دیگر نشان 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 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

*Leptospira, Methylobacterium, Corynebacterium, Eschenchia, Pseudomonas*) منحصراً در آرتريت روماتوئید ردیابی شده است، اگرچه اثبات نقش پاتوژنیک آنها مورد بحث بوده است. این نتایج جالب توجه که ظاهراً با متدهای قابل اطمینان هم بااست 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 مشتق می شوند کلنیزه گردد.

اخیراً در یک گزارش میکروبیهای آرتريتوژن 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. pneumoniae* و *C. trachomatis* در مایع سینوویال به ترتیب ۳۰٪ و ۱۵٪ بیماران مبتلا به پلی آرتريت روماتوئید ردیابی شده اند (۱۵). مشاهدات مشابهی در مورد *M. Fermentans* و *M. Pneumoniae* وجود دارد (۱۷-۱۶). همچنان که با مطالعه RT-PCR مشخص شده، گاهی، 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. burgdorferi* در نمونه های سینوویال بیماران مبتلا به اسیوندیلوآرتروپاتی، آرتريت ناشناخته (un explained) و حتی آرتريت 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 آرتريت روماتوئید، ۸ مورد آرتريت التهابی دیگر، و ۳۱ استئوآرتريت) تحت شرایط استریل مورد آنالیز PCR برای ژنهای ۱۶S *S23s* و ۵S RNA *23S* *16S* *5S* RNA ریپوزومال قرار گرفته و همگی نتایج منفی داشته اند.

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 می‌گریزد. یک مثال این مطلب لایم بورلیوزیس است. نشان داده شد که یک اپی توپ دو مینانت پروتئین OSPA باکتری *B.burgdorferi* (که معمولاً به همراه HLA-DRB۱۰۴۰۱ عرضه می‌شود) همولوژی سکانسی بالایی با LFA-I اینترگرینی که در سطح لنفوسیتها و گرانولوسیتها پدی نوکلئومونوسیتها بیان می‌شود) دارد (۲۳). در نتیجه OSPA می‌تواند به ملکول چسبان ICAM-I لیگاند LFA-۱ که توسط سینوویوسیتها بیان می‌شود، بچسبد. این کار باکتری را قادر می‌سازد 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 رانیز ایجاد کند.

#### نقش اینتراکشن با ویژگیهای ایمنوزنیک میزبان:

برای بهبودی یک عفونت، بویژه در مورد باکتریهای درون سلولی، سایتوکاینهایی نظیر IFN- $\gamma$  که توسط سلولهای T تولید می‌شوند، نقش عمده ای دارند (۲۴). نشان داده شده که در آرتریت راکتیو، پاسخهای سایتوکاینی Th-۱، Th-۲، تولید IFN- $\gamma$ ، IL-۲، IL-۲۱، به نفع پاسخ (IL-۴، IL-۱۰) Th۲ تخریب می‌شوند (۱). بنابراین در غیاب یک پاسخ آنتی میکروبی و بیان "مناسب" میکروبا قادر به بقاء (حفظ ادامه حیات) خواهند بود. درباره پاتوژن تعادل Th۱Th۲ اطلاع زیادی در دست نیست ولی احتمالاً 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 می‌رسد که میکروساتلایت های G۲۱-۱۰-IL ناحیه پروموتورژن IL-۱۰ در مقابل پیدایش ReA محافظت ایجاد می‌کنند. در یک مطالعه ای که در آلمان صورت گرفته، مشخص شده که در هنگام شروع بیماری، میزان TNF ترشح شده توسط سلولهای T

تحت تاثیر قرار می‌دهد *B.burgdorferi*. نیز می‌تواند 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 می‌کند و بیان پروتئین OSPC را افزایش می‌دهد و این امکان را پیدامی‌کند 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 میکروارگانسیم‌ها (بویژه ویروسها) با قرارگیری در سلولهای غیر لنفوئیدی، از سیستم ایمنی میزبان می‌گریزند (پاپیلوما ویروسها در کراتینوسیتها و ویروس E-B در سلولهای اپی تلیال) (۲۲). متشابهاً، باکتریهای آرتریتورژن ویژه ای می‌توانند به داخل سینوویوسیتها (یا سایر 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 می‌افتد (۱). به عبارتی با وجود آنتی بیوتیک درمانی، باکتریهای آرتریتورژن می‌توانند در سینوویوسیتها باقی بمانند.

در مورد اتروباکتریاسه وضعیت پیچیده تر است و در مورد هر میکروب فرق می‌کند *Yersinia* و *Solmonella* قادرند که مخاط روده و گانگلیونهای دایجستو را آلوده کنند ولی قادر به آلوده کردن سینوویوم نیستند. این میکروبا در داخل مونوسیتها نیز باقی می‌مانند 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 می‌کنند (۱). برعکس، شیکلا تنها سلولهای اپی تلیال دایجستو را آلوده می‌کند و نمی‌تواند 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)

اشکال ویژه ای از ReA. در واقع آرتریت های عفونی مزمنی هستند که توسط ارگانیزم های دیررشدی که کشت و تشخیص آنها با مندهای 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 میکروبهها، از طریق یک باکتری می 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 میکروبهها ویرولانسی ضعیفی دارند. بنابراین چنین فرمهایی از ReA مربوط به عفونت های داخل سینوویال Slow هستند، شرایطی که "آرتریت عفونی آهسته" یا "آرتریت راکتیو عفونی"

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 آرتریتورژن نظیر یرسینیا و سالمونلا می توانند HLA-B27 را (با تغییر اسپلاسینگ mRNA و با تغییر پپتید) و احتمالاً پاسخ لنفوسیتی را تغییر دهد. این تاخلات، 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:

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

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

باقی می مانند (۱). این نوع آرتریت را که توسط آنتی ژنهای باکتریایی 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<sup>۲</sup> 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 پلاسמידی دارند که حاوی ژنی است که یک سکانس پپتیدی را کد میکند و همولوگ ملکول HLA-B27 میباشد. بدین ترتیب خصوصیات آرتریتوژنیک را بدست می آورد (۲۹). سویه های آرتریتوژن یرسیینیا نیز فاکتورهای ویرولانس کروموزومی و پلاسמידی 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 HLAB27 نیز نقش مهمی بعهدده 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-B27 به عنوان یک لیگاند برای اتصال به سلولهای فضای سینوویال استفاده می کنند. همچنین در بعضی از افراد مستعد HLA-B27 به طور طبیعی قادر به حذف ماکروفاژهای آلوده نیست و بنابراین می تواند ادامه حیات

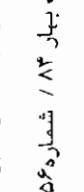
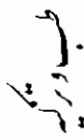
نیز نامیده می شود. امروزه مشابه چنین مکانیسمی نیز بیانگر علت بیماری ویپل می باشد، در حالیکه برای مدت های مدیدی مشخص کردن باکشت این ارگانیسم های کند رشد ممکن نبوده است (۱).

### ۲- آرتریت راکتیو از نوع آرتریت آسپتیک 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 گاهی این امکان وجود داشته که بتوان DNA باکتریایی را ردیابی کرد (۱-۶-۴-۵) 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 لگناتیک 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 لوکوسیت های 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 لیگاند های 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 اسیدنوکلئیک



ماکروفاژی قدرتمندی هستند که از طریق فعال سازی رسپتورهای شبه CD14-T11 باعث تحریک تولید سایتوکاینهای پیش التهابی (IL-6, IL-1, TNF) 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 آرتروژن در آرتريت 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	$\beta$ -Haemolytic streptococci
Shigella flexneri and sonnei	Borrelia burgdorferi
Campylobacter jejuni	Brucella abortus and mellitensis
Clostridium difficile	

میکروب را در داخل مفصل تسهیل کند (سالمونلا) (۱). اخیراً گروه Colbert's یک تئوری جالب درباره نقش HLA-B27 در ReA داده است. این تیم نشان داده که در خلال فرآوری آنتی ژن و حرکت آن به سمت شبکه اندوپلاسمی، HLA-B27، حتی بدون کمبود B2m یا پپتید، تمایل به Folding نامناسب دارد. این نامناسب بیانگر ارتباط بین HLA-B27 و آرتروژنیسیته است. نامناسب منجر به پاسخ استرس می شود که به

آنتی ژنهای باکتریایی چه توسط باکتری زنده در داخل سینوویال تولید شوند، چه توسط مونوسیتها به فضای معصلی آورده شوند، نقش ایمونواستیمولیتوری (تحریک کنندگی برای سیستم ایمنی) دارند. این آنتی ژنها احتمالاً یا بصورت جسیده به ماتریکس خارج سلولی یا در داخل سلولهای عرضه کننده آنتی ژن باقی می ماند. با مکانیسم های مختلفی یک واکنش لنفوسیتی را راه اندازی می کنند که احتمالاً مسئول ایجاد آرتريت 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؛

نوبه خود باعث افزایش تولید سایتوکاینهای پیش التهابی از طریق فعال سازی NF-KB می شود. علاوه بر این تجمع زنجیرهای سنگین HLA-B27 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 آرتريت راکتیو ارتباطی به HLA-B27 ندارند ولی احتمالاً به فاکتورهای ایمونوزنیک دیگری ارتباط پیدا می کنند (۲۹-۳۰) (جدول ۳).

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

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

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

تثوری 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 آرتریت 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 باکتری می و چه به طور غیر مستقیم از طریق انتقال در داخل سلولهای لنفونیدی 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 اسپینک 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

● یا بعضی از آنتی ژنها عملکردی مانند سوپراآنتی ژنها دارند و باعث تحریک تمام خانواده های لنفوسیت های 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 مسازد که از حذف شدن بگریزد. اگرچه این تشابه میتواند یکسری واکنشهای التهابی اتوایمون 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-B\*27 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-۱ / 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 گونه ای 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 تثوری 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). تثوری این است که DNA باکتری می تواند مستقیماً باعث التهاب سینوویال گردد. هر چند که اثبات این





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 ارگانسیم عامل عفونت ایجاد شده باشد. باید گفت که احتمالاً این دسته از بیماران اولیگوآرتیتری بدون ارتباط با عفونت بورلیا یا کلاسیدیا داشته اند و سپس در مدت کوتاهی قبل از آسپیراسیون مایع مفصل در معرض عفونت با یکی از این ارگانسیم ها قرار گرفته اند. ممکن است کلینزاسیون و انتشار عفونت بدون علامت و از لحاظ ایمنولوژیکی غیر قابل ردیابی، قبلاً در بیماران رخ داده و جذب ارگانسیم 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).

بامیربان خود تطابق یافته اند و در طی تکامل گونه های انسانی و باکتریها، انتخاب شده اند. این همزیستی در نتیجه تعادل بین سیستم ایمنی سیزبان و ویرو لانس 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. اگرچه در این رابطه هنوز پرسشهای بسیاری وجود دارند. (۳۲)

### چشم انداز تشخیصی میکروبهای آرتريتوزن 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 ارگانسیم C. Trachomatis و B. burgdorferi 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 ارگانسیم 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 ارگانسیم 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 پارتيکل 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 همورال

## References:

- 1- S Sibia and F-X Limbach. Reactive or chronic Infectious Arthritis? *Annals of the Reumatic Diseases* 2002; 61: 280-285.
- 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, Byrne GI. Persistent chlamydiae: 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* in 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 diseases. I. Screening of synovial fluid samples of patients with spondylarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 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- Schaeferbeke 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- Schaeferbeke T, Sibia 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- Kempell KE, Cox CJ, Hurler 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 chlamydia DNA in synovial fluid of patients with arthritis and undifferentiated seronegative oligoarthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1005-13.
- 15- Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994; 58: 686-99.
- 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- Schaeferbeke T, Gilroy CB, Bebear C, Dehais J, Taylor-Robinson D. *Mycoplasma fermentans* in joints of patients with rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. *Lancet* 1996; 347: 1418.

ط  
ب  
و  
ر  
م  
ن

۸۰

شماره ۸۴ / بهار ۵۶

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 trachomatis 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, Backnstedt 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- Zinkernagel RM. Immunology taught by viruses. *Science* 1996; 271: 173-8.

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 trachomatis infection. *Infect Immun* 1998; 66: 5457-61.

25- Braun J, Yin Z, Spiller I, Siegert S, Rudwaleit M, Liu L, 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 inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol* 2001; 166: 4650-7.

28- Shaefferbeke 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 associated 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 arthritogenicity of bacterial cell wall? A study on Eubacterium cell wall-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 274-82.

32- Bakhshi B, Badami N, Khorramzadeh 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.

## سؤالات باز آموزی

- ۱- در بیماری آرتریت راکتیو، عمده ترین میکروب آرتروژن 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 لنفونیدی  
 ج- سینوویوسیتها  
 د- هیچکدام
- ۴- باکتری B. burgdorferi با کدامیک از پروتئینهای زیر همولوژی سکانشی دارد؟  
 الف) LFA-۱  
 ب) IL۱۰  
 ج) ICAM-۱  
 د) ایمنوگلوبولینها
- ۵- در بیماری آرتریت راکتیو کدامیک از پاسخهای سایتوکایینی تقویت می شوند؟  
 الف) ADCC  
 ب) Hypersensitivity  
 ج) Th۱  
 د) Th۲
- ۶- در بیماری آرتریت راکتیو میزان کدامیک از سایتوکایینی 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) Particular Form  
 د) هیچکدام
- ۸- نقش منوسیتها در بقای میکروبهایی نظیر سالمونلا و یرسینیا چیست؟  
 الف- منوسیتها به عنوان مخزن آنها عمل می کنند.  
 ب- منوسیتها به عنوان حاملین آنها به داخل مفصل عمل می کنند.

د-هیچکدام

ج-هر دو مورد

- ۹- مکانیسم عمل LPS باکتریایی در ایجاد سینووتیس در آرتریت راکتیو چیست؟  
الف- تغییر یاسخ 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 پلی U  
ب-ترادف های پلی G  
ج-مورد الف و ب  
د-ترادف های CpG متیله نشده

- ۱۲- درپاتوژنز آرتریت لایم کدامیک از مکانیسم های زیر دخالت دارند؟  
الف-همولوژی سکansı بین OSPA, LFA-۱  
ب-همولوژی سکansı بین CD۴ و اپی توپی از باکتری  
ج-همولوژی سکansı 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**

**Reactive Arthritis or chronic infectious arthritis**

**Authors:** Bakhshi, B.<sup>1</sup>; Khorramizadeh, M.R.<sup>2</sup>; Badami, N.<sup>3</sup>; Pezeshki, M.<sup>4</sup>; Safavifar, f.<sup>5</sup>; Norouzi, M<sup>6</sup> |

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 Medical Sciences.