



Contemporary International Scientific Forum
for Educational, Social, Human, Administrative and Natural Sciences
"Present Vs Future Outlook"

الملتقى العلمي الدولي المعاصر
للعلوم التربوية والاجتماعية والانسانية والادارية والطبيعية

"نظرة بين الحاضر والمستقبل"

30 - 31 ديسمبر - 2019 - اسطنبول - تركيا

<http://kmshare.net/isac2019/>

Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis in Mosul City

Ahlam H. S. Youns^a, Dr. Adeb Y. Shareef^b

^{ab} College of Science/ Biology Dept./ University of Mosul

Abstract: This study includes some serological and investigations for patients with Rheumatoid arthritis in Tellafar General Hospital and Ibn Sina Teaching Hospital over the period starting from November 2004 – till August 2005. The study sample included (101) blood samples from patients aged between (5-75) years of both sexes, also it includes (35) blood samples from healthy persons of similar age groups as a control group. The diagnostic investigations revealed that (57.4%) of patients exhibited positive result for rheumatoid factor compared to the control group where the positive results were (2.9%), and female patients denoted (82.8%) positive result whereas male patients showed (17.2%). A direct proportional relationship between the C- reactive protein results with rheumatoid factor results, was also noted. The antinuclear antibodies were detected by using latex agglutination test and demonstrated the presence of antinuclear antibodies (8.9%) compared with control group (0%), which is matched by ELISA test and revealed the same results and it is presence linked with the positive results of rheumatoid factors. The exploration of presence of antibodies that involved dsDNA, Histone protein, nuclear extracts as SSA, SSB, sm and sm/RNP demonstrated that (24.8%) of patients showed positive results for Histone protein and (5%) for each of SSA, SSB. The results showed no evidence of antibodies for dsDNA, sm and sm/RNP in patients' serum. The Chi Square Test revealed no significant relationship between the variables and presence of rheumatoid factors.

Keywords: Rheumatoid arthritis, dsDNA, Histone protein



التشخيص المصلي لالتهاب المفاصل الرثواني في مدينة الموصل

*احلام حسين صالح
د. اديبة يونس شريف
كلية العلوم / قسم علوم الحياة / جامعة الموصل

الملخص

تضمنت هذه الدراسة اجراء بعض الفحوصات المصلية لمرضى التهاب المفاصل الرثواني Rheumatoid arthritis الوافدين الى مستشفيات تلعفر وابن سينا التعليمي ما بين تشرين الثاني 2004 – آب 2005 ، جمعت (101) عينة دم من المرضى وباعمار تراوحت بين (5-75) سنة ومن كلا الجنسين ، كما تم جمع (35) عينة دم للاصحاء وباعمار مقاربة لمجموعة المرضى بوصفها مجموعة سيطرة. فأوضحت الدراسة ان (57.4%) من المرضى اظهروا نتيجة موجبة لفحص العامل الرثوي مقارنة بعينات السيطرة ، اذ بلغت نسبة العينات الموجبة (2.9%). واطهرت النتائج وجود علاقة طردية بين نتيجة فحص البروتين التفاعلي C مع فحص العامل الرثوي . تم الكشف عن الاجسام المضادة للنواة باستخدام فحص تلازن اللاتكس واوضحت النتائج وجود هذه الاجسام المضادة بنسبة (8.9%) مقارنة مع مجموعة السيطرة التي كانت النسبة فيها (0%) ، والذي تم التأكد منه بفحص الاليزا وأعطى النتيجة نفسها وان وجودها كان مرتبطا مع النتيجة الموجبة للعامل الرثوي . كما تم التحري عن وجود الاجسام المضادة والتي شملت dsDNA وبروتين الهستون ولمستخلصات النواة SSA و SSB و sm/RNP في مصول المرضى ، واطهرت النتيجة ان 24.8% من المرضى اظهروا نتيجة موجبة لفحص



بروتين المستون و 5% لكل من SSA و SSB ولم يتبين وجود الاجسام المضادة ل dsDNA و sm و sm/RNP في مصول المرضى . وقد اظهر اختبار مربع كاي عدم وجود علاقة معنوية بين هذه المتغيرات مع وجود العامل الرثوي .

المقدمة

يعد مرض التهاب المفاصل الرثواني احد امراض المناعة الذاتية ، وهو من الامراض الالتهابية الجهازية المزمنة ، يؤثر بشكل رئيس على المفاصل الزليلية Synovial Joints ويؤدي الى تآكل وتشوه وتدمير المفصل ، وفقدان وظيفته في كثير من الاحيان ., Gupta et al., 2005 ; Haslett et al., 2002; Robbins et al ., 2001; Klippel et al (2001) وقد قسم بعض الخبراء المرض الى نوعين :

النوع الاول ، التهاب المفصل الواحد (Oligoarthritis) (وهو الاقل شيوعا) ، ويبقى لشهور قليلة يحدث الشفاء بعدها بدون عجز دائمي .

النوع الثاني ، التهاب المفاصل المتعدد (Polyarthritis) (وهو النوع المزمن) ، اذ يبقى سنين عدّة، وقد يستمر مدى الحياة (Kasper et al., 2005; Mercy Medical Center, 2005; University of Meryland) (Medical Center, 2004).

ويعد المرض من الامراض الجهازية اذ قد تصاب اعضاء اخرى من الجسم في المراحل المتقدمة مثل الاصابات الوعائية والتي قد ينتج عنها تكوين العقد الرثوانية (Kasper et al., 2005; van Boekel et al ., 2001) وبتقدم المرض يتكون Rheumatoid Pannus الذي هو عبارة عن نسيج حبيبي التهابي ينتشر في العظم ويغطي الغضروف والذي يؤدي بالنتيجة الى تآكل الغضروف المفصلي والعظم المجاور (Haslett et al., 2002; Klippel et al ., 2001) ولم تتمكن آليات المناعة الخلطية والخلوية من تحديد بداية المرض والية تقدمه ، وان ظهور الاجسام المضادة الذاتية في مصول المرضى يعكس دور المناعة الذاتية في المرض (Bessiere et al., 2001; Neuhauser et al ., 1999) وان ظهور العامل الرثوي في مصول مرضى التهاب المفاصل الرثواني يعد من المعايير المستخدمة في تشخيص المرض (Arnett et al ., 1988) ، ووصفت انواع مختلفة من الاجسام المضادة الذاتية في مصول المرضى منها ، الاجسام

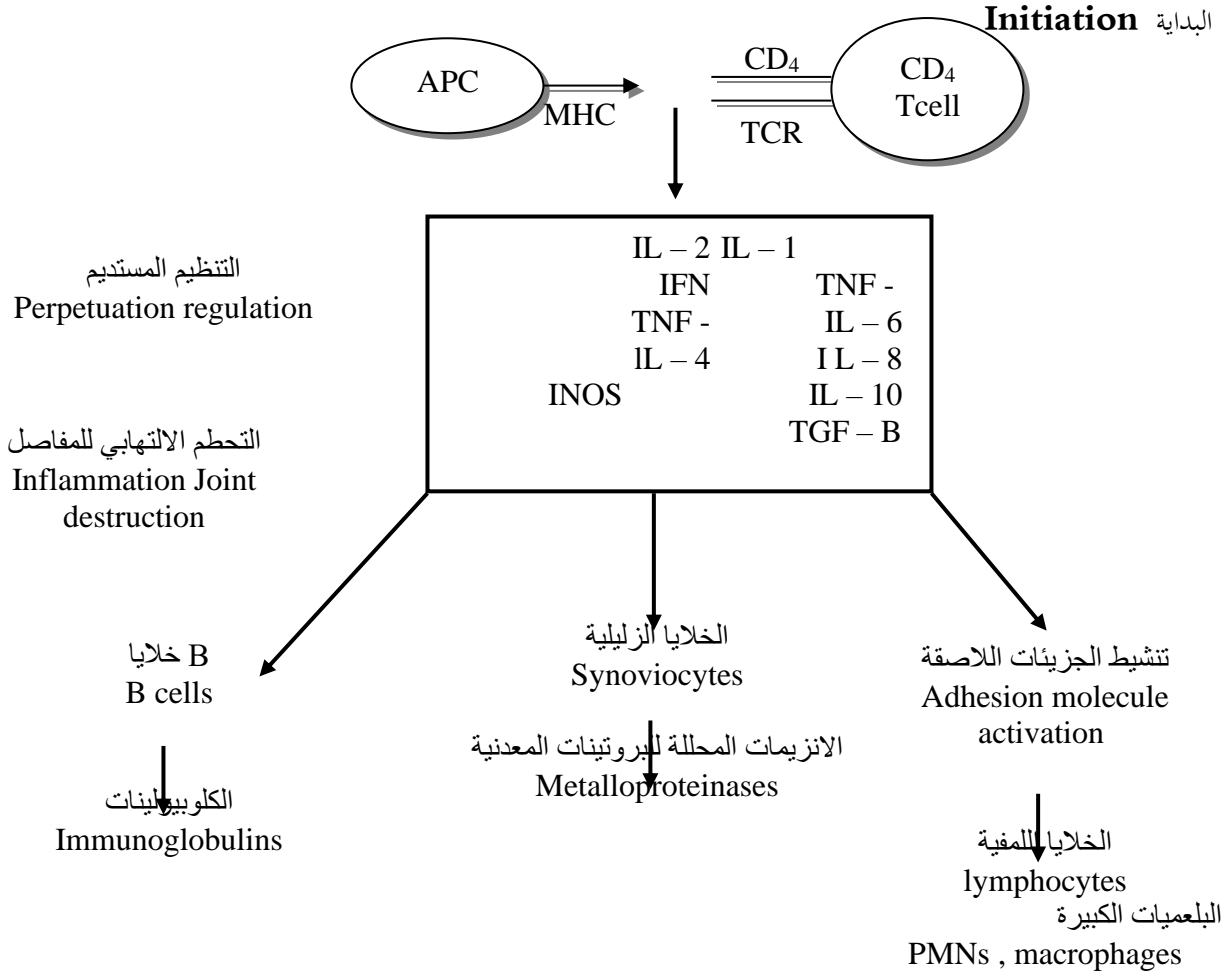


المضادة للنواة والاجسام المضادة للخلايا الغضروفية والاجسام المضادة للغشاء الزليلي (Neuhauser et al., 1999)
توجد في امراض اخرى (Mageed, 2002; Steiner and Smolen., 2002; van Boekel et al., 2002; Steiner et al., 1994; Bang et al., 1992) وان هذه الاجسام المضادة بضمنها العامل الرثوي يمكن ان
وعلى الرغم من ذلك ، يبقى العامل الرثوي المؤشر المصلي المستخدم بشكل واسع لتشخيص المرض (Vossenaar, 1996)
(Despres et al., 2004; et al., 1994).

ينتج التهاب المفاصل الرثواني عن تفاعلات معقدة وكما هو موضح في الشكل (1) اذ ينشأ عن تفاعل الخلايا المقدمة
للمستضد والتي تربط المستضد مع مستضدات التوافق النسيجي النمط الثاني على سطحها مع خلايا T من نوع CD4 إذ
يرتبط هذا المستضد مع مستقبلات خاصة على سطح خلايا T مما يتسبب في تحفيز انقسام خلايا T وهذا بدوره يحفز
البلعمات الزليلية لإفراز السايٲوكينات ما قبل الالتهابية مثل إنترلوكين I - IL وعامل نخر الورم النوع ألفا TNF- α
(Robbins et al ., 2001; Arend and Dayer, 1995) .

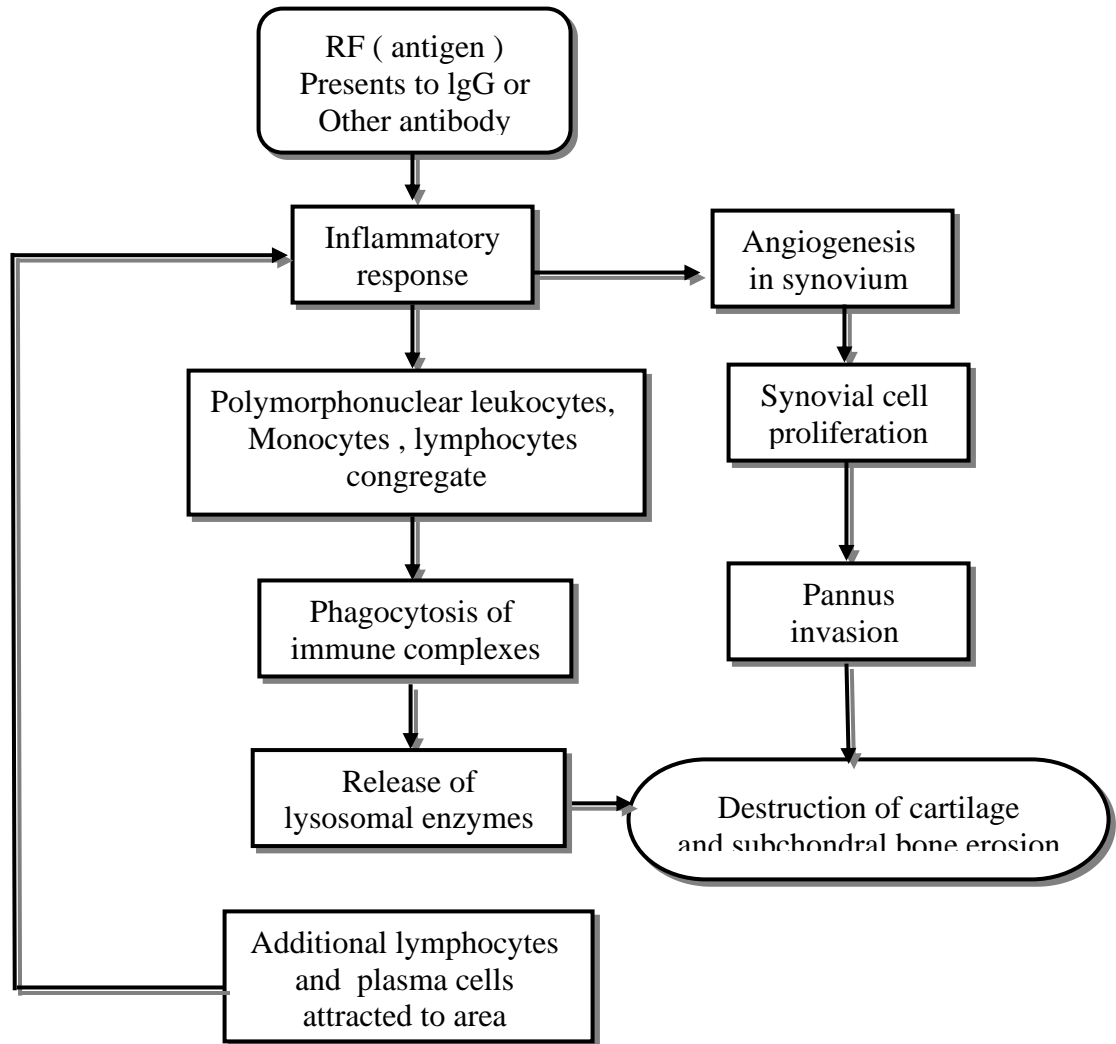
إن الضرر المفصلي ينتج عن تكاثر الطبقة الزليلية شكل (2) إذ تنمو بشكل مفرط وتغزو الغضروف المجاور والعظم وتبين أشعة
أكس فقدان فراغ المفصل وتآكل العظم المجاور للمفصل وتشكل خلايا الأرومة اللمفية والبلعميات الكبيرة الخلايا السائدة في
منطقة النسيج الحبيبي الالتهابي (Pannus) المنتشر وأن تحطم المكونات الخارج خلوية الناتج عن التوسع الزليلي يتسبب
عن أنواع متعددة من الانزيمات منها انزيمات محللة لبروتينات السيرين Serine Protease والكاثبسين Cathepsins
وانزيمات محللة للبروتينات المعدنية والتي تكون من العوامل الأكثر اهمية في تحطم النسيج (Robbins et al ., 2001)

يعتمد تشخيص المرض على الاعراض السريرية والفحوص المختبرية والشعاعية وان العديد من هذه المعايير حددت من جهة
كلية الامراض الرثوية الامريكية عام 1987 لتصنيف المرض . ولا توجد صفة سريرية مفردة او فحص مختبري يثبت التشخيص
وان العامل الرثوي وجد في 80 % من مرض التهاب المفاصل الرثواني وان تركيزه يرتبط بشدة المرض وظهور الاعراض الخارج
مفصلية (Ruddy et al., 2005; Rubin's et al., 2001) .



APC = الخلايا المحضرة للمستضد ، MHC = معقد التوافق النسيجي
 TCR = مستقبل خلية IL ، T = انتروكين ، TNF = عامل نخر الورم
 IFN = انترفيرون ، TGF = عامل نمو التحول
 PMNs = خلايا متعددة النوى

الشكل (1) يوضح التفاعلات الالتهابية المتوسطة المناعة في التهاب المفاصل الرثواني
 (Moreland et al ., 1997)



الشكل (2) عملية تقدم المرض في التهاب المفاصل الرثواني

(Porth , 1998)



- الفحوصات المخبرية المستخدمة لتشخيص التهاب المفاصل الرثواني:
- 1- البروتين التفاعلي (C-reactive protein (CRP (C-
 - 2- العامل الرثواني (Rheumatoid Factor (RF
 - 3- الاجسام المضادة للنواة (ANA (Anti-nuclear antibody)
 - 4- الاجسام المضادة للحامض النووي منقوص الاوكسجين مزدوج الشريط Anti-double stranded DNA
 - 5- الاجسام المضادة لبروتينات الهستون (Anti-histone (H
 - 6- الاجسام المضادة لمستخلصات النواة Anti-Extractable nuclear antigen
 - 7- الاجسام المضادة للمستضد (sm) Smith
 - 8- الاجسام المضادة للاحماض النووية الرايبوزية البروتينية الصغيرة (Anti-smRNP) Anti-Small Ribonucleoprotein
 - 9- الاجسام المضادة الذاتية للمستضد SSA/Ro
 - 10- الاجسام المضادة الذاتية للمستضد SS-B/La

المواد وطرائق العمل **Materials and Methods**

تهدف الدراسة الحالية الى دراسة بعض الفحوصات المناعية ومقارنة نتائج فحص العامل الرثواني مع نتائج فحوصات مصلية اخرى منها التحري عن وجود الاجسام المضادة للنواة وللحامض النووي منقوص الاوكسجين مزدوج الشريط ولبروتين الهستون ومستخلصات النواة SSA, SSB, sm, RNP, sm/ .

جمعت (101) عينة دم من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثواني ، شخصها أطباء اختصاصيون في العيادات الاستشارية لمستشفى ابن سينا وتلغفر للمدة ما بين تشرين الثاني 2004 - آب 2005 وبأعمار تراوحت ما بين (5-75) سنة،



وجمعت (35) عينة من أشخاص أصحاء من كلا الجنسين (عينات السيطرة) . أجريت على عينات المصل الفحوصات الأتية :

(Determiation of rheumatoid factors (RF : الكشف عن العامل الرثواني

استخدم في هذا الاختبار عدة فحص مجهزة من شركة (Linear) الاسبانية واشتمل على نوعين من الاختبارات : الاختبار النوعي والاختبار شبه الكمي ، اجري الاختبار حسب تعليمات عدة الفحص.

قياس تركيز البروتين التفاعلي (CRP (C-Determiation of C-reactive protein

يعتمد الاختبار على إجراء تفاعل سريع للتقدير المباشر وشبه الكمي للبروتين

التفاعلي C ، الذي تم بحدوث تلاقز معلق اللاتكس المغطى بأجسام مضادة مع البروتين التفاعلي C في العينة ، تم الفحص حسب تعليمات شركة (Linear) الاسبانية.

قياس تركيز الاجسام المضادة للنواة :

استخدمت عدة الفحص من شركة (Standard) واجري الفحص حسب تعليمات الشركة وبنوعين : الاختبار النوعي والاختبار شبه الكمي .

التقدير الكمي للأجسام المضادة الذاتية بطريقة الاليزا :

قياس الأجسام المضادة للنواة (ANA) :

يعتمد الاختبار على التقدير الكمي للأجسام المضادة لمستضد مستخلص النواة بطريقة الاليزا (ELISA) وذلك باستخدام

صفيحة بولي ستايرين الحاوية على حفر صغيرة مثبت على سطحها مستضدات عالية النقاوة ، والتي تشمل :

Histones , sm /RNP , sm , SS-B , SS-A , RNP-70 , Sci-70 , centromer - B و 1-Jo وفحص Anti dsDNA.

واستخدمت لاجراء هذا الاختبار عدة مجهزة من قبل شركة (Biomaghreb) حسب توصيات الشركة.

Results and Discussion النتائج والمناقشة

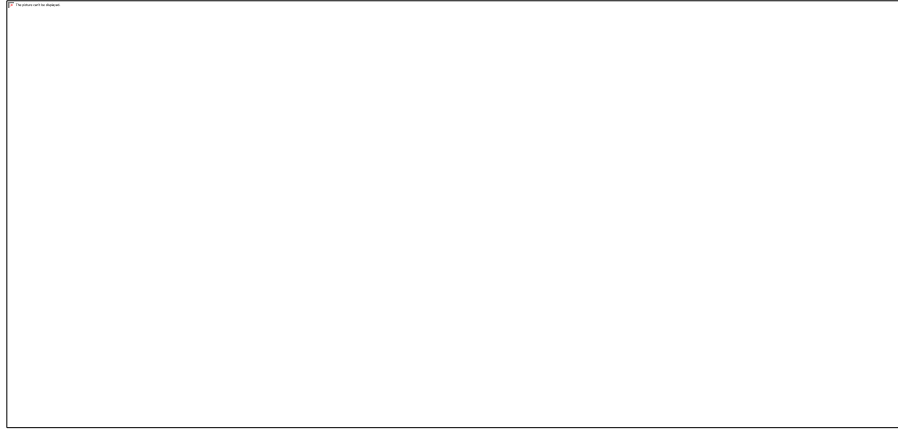
تبين النتائج الموضحة في الشكل (3) النسبة المئوية للمصابين بالتهاب المفاصل الرثواني اللذين اعطوا نتيجة موجبة لوجود

العامل الرثوي في امصالمهم اذ بلغت النسبة (57.4 %) وان هذه النتيجة كانت مقارنة لدراسات (Shojania., 2000

Tsou et al.,) اذ بلغت 60 % وأوضحت دراسات كل من (Lichtenstein and Pincus ,. 1991)



2005; Rubin's et al., 2005; Burmester and Pezzutto., 2003; Steiner and Smolen, 2002) ان النسبة الموجبة للفحص تراوحت بين 60-80 % ومن الممكن الكشف عنه في امصال اقارب المصابين بالتهاب المفاصل الرثواني ، وان وجوده لا يعد مشخصا للمرض وتشير التراكيز العالية منه الى شدة المرض وتقدمه وترتبط النتيجة الموجبة لهذا الفحص مع ظهور الاعراض الخارج مفصلية وتكوين العقد الرثوية (Rubin's et al., 2005; Robbins et al , 2001).
وبتقدم المرض قد يُظهر المرضى سالي فحص العامل الرثوي نتيجة موجبة للفحص (Ward et al , 1993) وبذلك يعد هذا الفحص من المعايير المهمة في التشخيص.



الشكل (3) النسبة المثوية للنتيجة الموجبة لفحص العامل الرثوي عند المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثواني

ويبين الجدول (1) ان نسبة (57.4 %) من مرضى التهاب المفاصل الرثواني اظهر الفحص المصلي لديهم نتيجة موجبة لوجود العامل الرثواني مقارنة بنسبة 2.9 % عند الاصحاء وكانت الفروقات معنوية عند مستوى $P > 0.001$ وهذه



النتيجة مقارنة لما ذكره van Boekel وجماعته عام 2001 ، وسجلت دراسة Cathcart و O'sullivan عام 1970 وجوده بنسبة 1-2 % في الاصحاء وبينت دراسات كل من Kasper وجماعته عام 2005 و Tsou وجماعته عام 2005 وجوده بنسبة تصل الى 5 % عند الاصحاء وان 20 % من الاشخاص بعمر اكثر من 65 سنة يمتلكون هذا العامل (Lipsky et al , 2005; Kasper et al., 1998) وقد يوجد ايضا في امصال الاصحاء بعمر فوق 50 سنة وبشكل خاص عند المدخنين (Robbins et al , 2001).

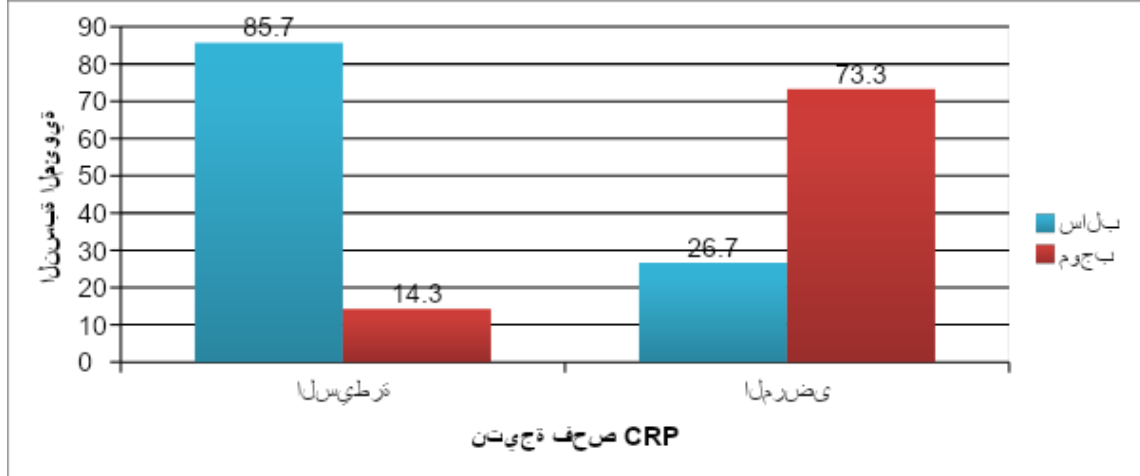
الجدول (1) نتائج فحص العامل الرثوي RF عند مجموعتي المرضى والسيطرة .

مستوى المعنوية	السيطرة		المرضى		المجموع
	%	العدد	%	العدد	
< 0.001	2.9	1	57.4	58	موجب
	97.1	34	42.6	43	سالب
	100	35	100	101	المجموع

اظهرت النتائج المبينة في الشكل (4) ان النسبة المئوية للنتائج الموجبة للبروتين التفاعلي C للمرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثواني بلغت (73.3 %) في حين كانت (14.3 %) عند مجموعة السيطرة وان الفرق كان معنويا بين المجموعتين عند مستوى ($P > 0.001$) . اشارت دراسات عديدة الى ارتفاع مستوى البروتين التفاعلي C في مصول المرضى المصابين بالمرض وان الزيادة في تركيزه ترتبط مع شدة المرض (الشعاوي (Robbins et al , 2006 ; Mahon and Tice , 2001) ، وكذلك يرتبط الفحص بالتقدم الشعاوي (van der Heide et al , 2000 ; Scott , 2001 ; Combe et al., 1995) .



(، ولذلك يعد التقدير الكمي لهذا البروتين احد المعايير المستخدمة في التشخيص وفي مراقبة تأثير العلاج والكشف المبكر لحالات ارتداد المرض (Husain and kim , 2002) ، يزداد مستوى هذا النوع من البروتين في العديد من الحالات المرضية مثل الامراض المعدية والعمليات الجراحية والاورام الخبيثة وغيرها (Foglar and Lindsey , 2002 ; Husain and Kim , 1998) وان مستواه يرتفع بشكل سريع ويعود على حالته الطبيعية ببطء . (Haslett et al., 2002)



الشكل (4) النسبة المئوية لنتيجة فحص البروتين التفاعلي C- عند مجموعتي السيطرة والمرضى

وتوضح النتائج المبينة في الجدول (2) ان تركيز البروتين التفاعلي C عند مجموعة السيطرة كانت ضمن الحد الطبيعي اذ بلغ 6 ملغم/لتر (Foglar and Lindsey, 1998) ، بينما ارتفع تركيزه الى 96 ملغم/ لتر لدى بعض المرضى وان زيادة تركيزه في المصل يعود لفعالية الخلايا الكبدية المحفزة بواسطة الساييتوكينات انترلوكين 1-IL و 6-IL وعامل نخر الورم نوع الفا TNF- α عند وجود حالة التهابية في الجسم اذ يقوم هذا البروتين بعمل مشابه لعمل الاجسام المضادة في تنشيط الفعالية البلعمية وتحفيز عملية البلعمة للبكتريا والطفيليات والمعقدات المناعية ، كما يعمل على تنشيط المسار التقليدي للمتمم بارتباطه مع الجزء C1q من المتمم (Arvidson, 2003 ; Burtis and Ashwood, 1999) .



الجدول (2) توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى حسب تركيز البروتين التفاعلي C -

مستوى المعنوية	السيطرة		المرضى		المجموع تركيز CRP ملغم/لتر
	%	العدد	%	العدد	
< 0.001	85.7	30	26.7	27	-
	14.3	5	5.9	6	6
	0.0	0	11.9	12	12
	0.0	0	9.9	10	24
	0.0	0	9.9	10	48
	0.0	0	35.6	36	96
	100	35	100	101	المجموع

- تمثل نتيجة سالبة لفحص البروتين التفاعلي C

اما الجدول (3) فيبين تركيز البروتين التفاعلي C وعلاقته بالنتيجة الموجبة للكشف عن العامل الرثوي ، اذ يوضح الجدول ان زيادة تركيز البروتين التفاعلي C يرتبط ارتباطا معنويا مع النتيجة الموجبة لفحص العامل الرثوي وتركيزه اشارت الدراسات ان التراكيز العالية للعامل الرثوي ترتبط بشدة المرض ووجود العقد والاعراض الخارج مفصلية وكذلك مع تطور تآكل المفاصل (Harris, 2000 ; Ward et al ,.Harris, 1993) وان التراكيز العالية للبروتين التفاعلي C تعكس ايضا شدة الالتهاب وتطور فقدان العظم في التهاب المفاصل الرثواني (Gough et al ,.Mahon and Tice, 2006 ; 1994) . اما انخفاض مستواه عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثواني فيعد اول اشارة للاستجابة للعلاج بالادوية المحورة للمرض (Emery and Lugmani , 1993) .



الجدول (3) نتيجة فحص البروتين التفاعلي C - وعلاقته بالعامل الرثوي RF

مستوى المعنوية	الكلي		سالب		موجب		العامل الرثوي
	%	العدد	%	العدد	%	العدد	
< 0.001	26.7	27	44.2	19	13.8	8	-
غير معنوي	5.9	6	9.3	4	3.4	2	6
غير معنوي	11.9	12	18.6	8	6.9	4	12
غير معنوي	9.9	10	11.6	5	8.6	5	24
غير معنوي	9.9	10	7.0	3	12.1	7	48
< 0.001	35.7	36	9.3	4	55.1	32	96
	100	101	100	43	100	58	المجموع

- تمثل النتيجة السالبة لفحص البروتين التفاعلي C

شملت الدراسة أيضاً التحري عن وجود الأجسام المضادة للنواة في مصول مرضى التهاب المفاصل الرثواني ومصول مجموعة السيطرة إذ تم إجراء الفحص بطريقتين فحص تالزن اللاتكس وباستخدام اختبار اليزا كما موضح في الجدول (4) ان النسبة المئوية للنتيجة الموجبة لهذا النوع من الاجسام المضادة بلغ 8.9% في مصول المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثواني في حين لم يتم الكشف عنها في امصال عينات السيطرة وقد اشارت عدد من الدراسات الى وجود هذه الاجسام المضادة في امصال مرضى التهاب المفاصل الرثواني بنسبة تتراوح بين 20-50% (Callen, Tierney et al., 2004 ; Hyde ; Bowman, 2002 ; 2002, 2000) ، بينما لم تتمكن دراسة (Ruddy et al., 2001) الكشف عن وجودها عند مرضى التهاب المفاصل الرثواني وهي تعد من الاجسام المضادة الذاتية الموجهة ضد مكونات مختلفة للانوية الخلوية وتلعب دورا مهما في امراض المناعة الذاتية ويرتبط وجودها مع عدد من الحالات التي تسبب تحطيمها وبذلك تكون نتيجة الفحص موجبة ومن هذه الحالات الاصابة بداء الذأب الاحمراري الجهازى وتصلد الجلد ومتلازمة شوكرن والالتهاب العضلي المتعدد (Robbins et al., 2001) وهناك بعض الادوية التي تحفز النتائج الموجبة لهذا الفحص منها Procarnamide, cilantin, hydralazin (Procansr) (Barland and Lipstein, 1996 ; Hilliquin, 1995 ; Slater et al., 1996) .



وقد يعطي الفحص نتيجة موجبة كاذبة في حالات التهاب المفاصل الرثواني والتهاب شغاف القلب البكتيري تحت الحاد ومرضى الكبد وعند النساء الحوامل والمتقدمين بالعمر (Lane and Gravel, 2002 ; Thomas and Paraskevas and Foerster,1999; kavanaugh) ، وبينت دراسات كل من (Robinson, 1993) ، و (et al., 2000) ان وجود هذا النوع من الاجسام المضادة وتراكيزها لا يرتبط بفعالية المرض وعند وجود هذا النوع من الاجسام المضادة مع الاعراض السريرية للمرض يتم اجراء فحوصات اخرى اكثر تخصصا (von Muhlen and Tan , 1995) والتي تشمل الاجسام المضادة للحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين مزدوج الشريط dsDNA والاجسام المضادة لبروتينات الهستون والاجسام المضادة ل SS-A والاجسام المضادة ل SS-B والاجسام المضادة ضد البروتينات المرتبطة مع الاحماض النووية الصغيرة sm والاجسام المضادة ل sm/RNA .

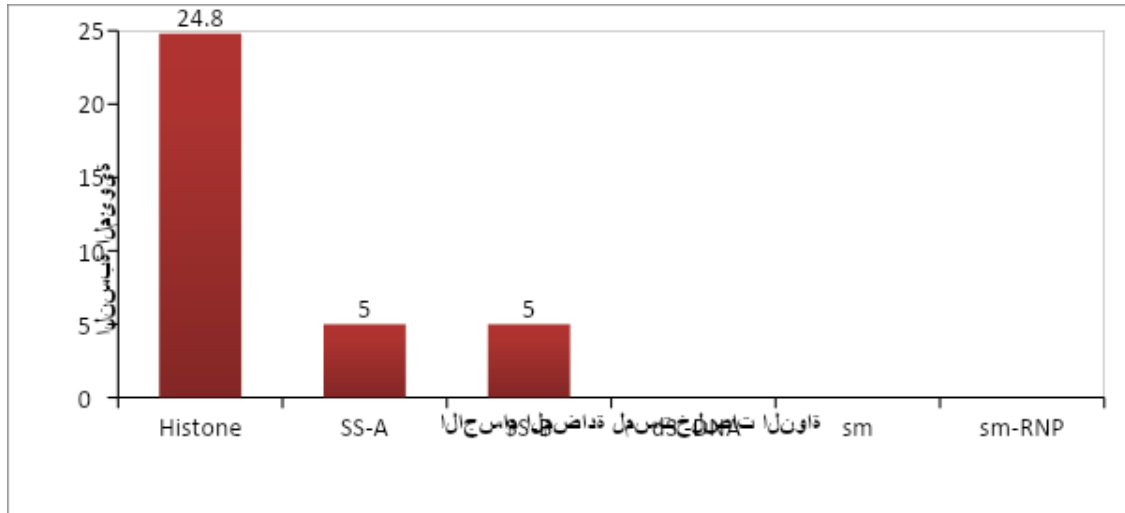
الجدول (4) نتائج فحص الاجسام المضادة للنواة عند مجموعتي السيطرة والمرضى
(بطريقة اللاتكس والاليزا)

مستوى المعنوية	سيطرة		مرضى		المجموع
	%	العدد	%	العدد	
غير معنوي	0.0	0	8.9	9	موجب
	100	35	91.1	92	سالب
	100	35	100	101	المجموع

يوضح الشكل (5) النسبة المئوية للاجسام المضادة لمستخلصات النواة لدى مرضى التهاب المفاصل الرثواني اذ يلاحظ ان نسبة الاجسام المضادة للهستون بلغت (24.8%) وقد اشارت دراسات كل من (Gompertz et al., 1990 ; Welb و Cohen دراسة 1989 عام الى وجود نسبة (10-15%) وأوضححت دراسة Gioud et al., 1982) الى وجوده بنسب قليلة عند مرضى التهاب المفاصل الرثواني . وان هذه الاجسام المضادة توجد في امراض اخرى مثل مرض داء الذأب الاحمراري الجهازية بنسبة 50% وقد تزداد الى 83% في الحالة الفعالة للمرض (Gioud et al., 1982) وان الاجسام المضادة للبروتين الهستون تلعب دورا مهما في تشخيص LE المحفز بالادوية عندما تكون نتيجة الكشف عن الاجسام



المضادة للحمض النووي منقوص الاوكسجين مزدوج الشريط dsDNA سالبة وهي توجد في 95% من هذه الحالات وتوجد الاجسام المضادة لبروتين الهستون في امراض اخرى مثل التصلب الجهازى والتهاب المفاصل المزمن في الاطفال وامراض النسيج الرابط والتهاب الكبد المناعي المزمن (Gompertz et al., 1990 ; Gioud et al., 1982 ; Cohen) ولم تسجل دراسة Robbins وجماعته 2001 وجود هذه الاجسام المضادة لدى مرضى التهاب المفاصل الرثواني ، اذ قد يرتبط ظهوره مع النتيجة الموجبة لفحص العامل الرثوي .



الشكل (5) النسبة المئوية للأجسام المضادة لمستخلصات النواة لدى مرضى التهاب المفاصل الرثواني

اما الاجسام المضادة ل SSA و SSB فقد سجلت بنسبة 5% في مصول مرضى التهاب المفاصل الرثواني قيد الدراسة وهذه النتيجة جاءت متطابقة مع نتيجة Robbins وجماعته عام 2001 وان ظهور هذا النوع من الاجسام المضادة قد يرتبط مع متلازمة شوكرن وفي هذه الحالة قد تظهر نتيجة موجبة للاجسام المضادة ل SSA/Ro او Steiner SSB/La (Bowman 2002 , and Smolen, 2002) وقد تظهر هذه الاجسام المضادة SSA/Ro لدى مرضى التهاب المفاصل الرثواني خاصة الذين يعانون من متلازمة شوكرن الثانوي (Via et al , Charles et al., 2000 ; Bowman 2001 ,) ويظهر الشكل نفسه ان نسبة الاجسام المضادة ل SSB/La بلغت 5% ايضا وقد يظهر في حالة اصابة المريض بمتلازمة



شوكرن (Bowman, 2002) اذ قد يصاب 15-20% من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثواني بمتلازمة شوكرن المرتبط مع حالة التهاب القرنية المتقرن (Lipsky, 2005 ; Kasper, 2005 , Kerato Conjunctivitis (1998) . ولم تسجل الدراسة وجود الاجسام المضادة للحامض النووي منقوص الاوكسجين مزدوج الشريط dsDNA والاجسام المضادة للبروتينات المرتبطة مع الاحماض النووية الصغيرة والاجسام المضادة للـ sm/RNP وهذا يتفق مع ما ذكره Robbins وجماعته عام 2001 .

ولدراسة العلاقة بين نتيجة فحص العامل الرثوي ووجود الاجسام المضادة للنواة تبين نتائج الجدول (5) عدم امتلاك مرضى التهاب المفاصل الرثواني موجي وسالي فحص العامل الرثوي للاجسام المضادة لمستخلصات النواة من نوع dsDNA و sm و sm/RNP وهذا يتفق مع دراسة (Mansky et al., 2000) للتعين الاول والثاني اما النوع الثالث فقد سجل بنسبة 4% في الاشخاص موجي فحص RF وان هذه النسبة تعد قليلة وقد ترتبط مع وجود حالات مرضية اخرى. ومن هذا يتضح عدم وجود علاقة بين هذه الاجسام المضادة والعامل الرثوي .

اما بالنسبة الى مستضدات SSA و SSB فيبين الجدول نفسه ان الاجسام المضادة لهذه المستضدات توجد بتركيز قليلة وينسب أعلى لدى المرضى موجي فحص العامل الرثوي اذ بلغت نسبتها (6.9%) مقارنة مع المرضى سالي الفحص اذ كانت النسبة (2.3%) وسجلت دراسة Mansky وجماعته عام 2000 وجود الاجسام المضادة من نوع SSA بنسبة (7%) عند المرضى موجي العامل الرثوي وبنسبة 6% عند المرضى سالي الفحص ، اما الاجسام المضادة من نوع SSB فقد سجلت بنسبة (3%) عند كلتا المجموعتين مما تقدم يتضح ان وجود الاجسام المضادة لمستخلصات النواة SSA و SSB وبتركيز قليلة يرتبط مع وجود العامل الرثوي والذي قد يكون مرتبنا مع تقدم المرض والتي قد ترتبط مع حالات مرضية اخرى كمتلازمة شوكرن . اما نسبة الاجسام المضادة لبروتين هستون فقد ظهرت بنسبة (25.9%) و (23.3%) ، على التوالي لدى المرضى موجي وسالي الفحص للعامل الرثوي وقد اظهرت نتائج دراسات (Gussin et al., 1980 ; Agnello et al., 1980 ; Rubbin, 1999 ; et al., 2000 , 1981) . وجود الاجسام المضادة لبروتين هستون بنسب تراوحت بين 11-80% وباستخدام فحص الاليزا وان هذه النتيجة قد تعزى الى احتمالية حدوث التفاعل المتصالب بين العامل الرثوي والبروتين هستون . وان تمييز انواع مختلفة من الاجسام المضادة للنواة يعود الى الية الامراضية نتيجة للاضطرابات الالتهابية للنسيج الرابط في التهاب المفاصل الرثواني (Frank et al., 1995 ; Moll, 1987) .



الجدول (5) العلاقة بين نتائج فحص الاجسام المضادة لمستخلصات النواة والعامل الرثوي في مجموعة المرضى .

مستوى المعنوية	سالِب		موجب		العدد الكلي	العامل الرثوي RF
	%	العدد	%	العدد		الاجسام المضادة لمستخلصات النواة
						Histone
غير معنوي	23.3	10	25.9	15	25	موجب
	76.7	33	74.1	43	76	سالِب
						SS-A
غير معنوي	2.3	1	6.9	4	5	موجب
	97.7	42	93.1	54	96	سالِب
						SS-B
غير معنوي	2.3	1	6.9	4	5	موجب
	97.7	42	93.1	54	96	سالِب
						dsDNA
غير معنوي	0.0	0	0.0	0	0	موجب
	100	43	100	58	101	سالِب
						sm
غير معنوي	0.0	0	0.0	0	0	موجب
	100	43	100	58	101	سالِب
						sm/RNP
غير معنوي	0.0	0	0.0	0	0	موجب
	100	43	100	58	101	سالِب

المراجع : References

Agnello, V.; Arbetter, A.; Ibanez de kasep G.; powell, R.; Tan, E.M. And Joslin, F. (1980) Evidence for a subset of rheumatoid factors that cross-react with DNA- histone and have a distinct cross-idiotype. J. Exp. Med. 151: 1514-1527.



- Arend, W.P. and Dayer, J.M. (1995). Inhibition of the production and effects of interleukin -1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 38: 151-60.
- Arnett, F.C.; Edworthy, S.M. and Bloch, D.A. (1988). The American Rheumatoid Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31: 315-324.
- Arvidson, N.G. (2003). Disease activity in rheumatoid arthritis, studies in interleukin - 6, tumor necrosis factor alpha, monocyte activity, acute phase markers, glucocorticoids and disability universitetstryckeriet, Ekonomikum Uppsala, Sweden. pp. 11-25.
- Bang, H. J. Mollenhauer, A. ; Schulmeister, C. ; Nager, W. ; van Eden, A. ; Wand-Württenberger, S.H.E.; Kaufmann, K. and Brune. (1994). Isolation and characterization of a cartilage-specific membrane antigen (CH65): Comparison with cytokeratins and heat-shock proteins. *Immun.* 81: 322.
- Barland, P. and Lipstein, E. (1996). Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am. J. Med.* 100 suppl. 2A: 16s-23s.
- Bessiere, C. M. ; Sebbag, M. ; Neuhauser, E. G. ; Nogueira, L. ; Vincent, C. Senshu, T. and Serre G. (2001). The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the α and β -chains of fibrin. *J. Immun.* 166: 4177-4184.
- Bowman, S. (2002). Hematological manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Scand.J. Rheumatol.* 31(5): 251-259.
- Burmester, G.R. and pezzutto, A. (2003) . *Color Atlas of Immunology.* Georg Thieme verlag. Stuttgart. Germany. 166 - 172.
- Burtis, C.A. and Ashwood, E.R.(1999). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.*3th ed. W.B. Saunders company. London, 493.
- Callen, J.P. (2002). Neutrophilic dermatoses. *Dermatol. Clin.* 20(3): 409-419.
- Cathcart, E.S. and O'sullivan, J.B. (1970). Rheumatoid arthritis in a new England town. A prevalence study in Sudbury, Massachusetts. *N. Engl. J. Med.* 282:421-424.
- Cohen, M. G. and Welb, J. (1989). Anti histone antibodies in Rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Arthr. Rheum.* 32(10).



- Combe, B. ; Dougados, M. ; Goupille, P. ; Cantagrel, A. ; Eliaou, J. F. and Sibila, J. (2001) prognostic factor for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: A multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.* 44: 1736-1743.
- Despres, N. ; Borie, G. ; Lopez, L. F. and Menard, H. A. (1994). The Sa system : a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 21: 1027-1033.
- Emery, P. And Luqmani, R. (1993). The validity of surrogate markers in rheumatoid disease. *Br. J. Rheumatol.*, 32 (suppl3) : 3-8.
- Foglar, C. and Lindsey, R. W. (1998). C-reactive protein in orthopedics. *Orthopedics.* 21 (6): 687-691.
- Frank. M. M. ; Austen, K. F. ; Claman, H. N. and Unanue, E. R. (1995). *Samter's Immunologic Diseases : Vol. 11, 5th ed., Little, Brown and Company, Boston, pp: 694-701.*
- Gioud, M. ; Aitkaci, M. and Monier, J. C. (1982). Histone antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.* 25: 407-413.
- Gompertz, N. R.; Isenberg, D. A. and Turner, B. M. (1990). Correlation between clinical features of systemic lupus erythematosus and levels of anti-histone antibodies of the IgG, IgA and IgM isotypes. *Ann. Rheum. Dis.* 49: 524-527.
- Gough, A. K. S. ; Lilley, J. ; Eyre, S. and Emery, P. (1994). Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lacenet.* 344: 23-27.
- Gupta, K. ; Nicholas, J. J. and Klein, M. J. (2005). Rheumatoid arthritis. *Medicine. com. Inc* 1-4.
- Gussin, H. A. E. ; Russo, K. L. and Teodorescu, M. (2000). Effect of circulating immune complexes on the binding of rheumatoid factor to histones. *Ann. Rheum. Dis. U.S.A.* 59: 351-358.
- Hannestad, K. ; Rekvig O. P. and Husebekk, A. (1981). Cross-reacting rheumatoid factors and lupus erythematosus (LE)-factors. *Springer Seminars in Immunopathology.* 4: 133-160.
- Harris, E. D. (2000). Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy, S., Harris, E. D. And Sledge, C. B. *Kelley's textbook of rheumatology.* 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company, 967 - 1000



- Haslett, C. ; Chilvers, E. R. ; Boon, N. A. ; Colledge, N. R. and Hunter, J. A. A. (2002). Davidson's principles and Practice of medicine. 19th ed. Churchill Livingstone : Edinburgh, 963. 1002-7.
- Hilliquin, P. (1995). Biological Markers in inflammatory rheumatic disease. *Cell. Mol. Boil.* 41(8): 993-1006.
- Husain, T. M. and Kim, D. H. (2002). C-reactive protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Orthopedics, TriPter Army Medical center, Honolulu, HI. 15: 1- 2.
- Hyde, R. M. (2000). Immunology. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins. 130-131.
- Kasper, D. L. ; Fauci, A. S. ; Longo, D. L. ; Braunwad, E. ; Hauser, S. and Jameson, j. L (2005). Harrison's principles of Internal Medicine. Mc Graw- Hill companies, Inc. USA. 16thed V.2, 1972- 1975.
- Kavanaugh, A. ; Tomar, R. ; Reveille, J. ; Solomon, D. H. and Homburger, H. A. (2000). Guide lines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific auto- antibodies to nuclear antigens. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 124: 71 – 81.
- Klippel, J. H. ; Crofford, L. J. ; Stone, J. H. and Weyand, C. M. (2001). Primer on the Rheumatic Disease. 12th ed., Arthritis Foundation Atlanta, pp. 134-6. 209-214.
- Lane, S. K. and Gravel, J. W. (2002). Clinical utility of common serum rheumatologic tests. *Am. Academy of Fam. Physcians.* pp. 2-7
- Lichtenstein, M. J. and Pincus T. (1991). Rheumatoid Athritis identified in population-based cross sectional studies: low prevalence of rheumatoid factor. *J. Rheumatol.* 18: 989-93.
- Lipsky, P. E. (1998). Harrison's Principles of internal medicine 14th ed. MC Grow-Hill. 1-16.
- Mageed, R. A. (1996). The RF antigen. In : van Venrooij, W. J. ; Maini, R. N., editor. In manual biological markers of disease. Section B.1.1 Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers. 1-27.
- Mahon, C. R. and Tice, D. (2006). Clinical laboratory Immunology. Pearson Education, Inc., New Jersey, 147-151.
- Mansky, R. G. ; Lee, J. McCoy, A. ; Hoxworth, J. ; Yarboro, C. ; Smolen, J. S. ; Steiner, G. ; Rosen, A. ; Zhang, C. ; Menard, H. A. ; Zhou, Z. J. ; Palosuo, T. ; van venrooij, W. J. ; Wilder,



- R. L. ; Klippel, J. H. ; Schumacher, H. R. and El-Gabalawy, H. S. (2000). *Arthritis Res.* 2(3): 236-243.
- Mercy Medical Center (2005). Report of Rheumatoid Arthritis, 10-13.
- Moreland, W. M. ; Scott, W. ; Baumgartner, M. D. ; Schiff, M. H. ; Tindall, E. A. and Fleishman, R. M. (1997). Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis Factor (P 75) Fc Fusion Protein. *N Engl. J. Med.* 337: 141- 7.
- Neuhauser E. G. ; Durieux, J. J. ; Arnaud, M. ; Dalbon, P. ; Sebbag, M. Vincent, C. ; Simon, M. ; Senshu, T. ; Bessiere, C. M. ; Reynaud, C. J. Jolivet, M. and Serre, G. (1999). The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (Pro) filaggrin by deimination of arginine residues. *J. Immun.* 162: 585-594.
- Paraskevas, F. and Foerster, J. (1999). Immunodiagnosis. In : Lee, G. R., Foerster, J. ; Lukens, J. ; Paraskevas, F. ; Greer, J. P. and Rodgers, G. M. Editors. *Wintrob's Clinical hematology.* 10th. Ed. New York: Lippincott, Williams and Wilkins, Inc. p. 36-55.
- Porth, C. M. (1998). *Pathophysiology.* 5th ed., Lippincott. 1123-1125.
- Robbins, L. ; Burckhardt, C. S.; Hannan, M. T. and Dehoratius, P. J. (2001). Clinical care in the rheumatic disease. 2nd ed., American college of Rheumatology. Georgia. 38-41, 89-95.
- Rubbin, R. L. (1999). Antihistone antibodies. In: Lahita, R. G., ed. *Systemic lupus erythematosus.* San. Diego: Academic Press, 227-245.
- Rubin's, E. ; Gorstein, F. ; Schwarting, R. ; Rubin, R. and Strayer, D. (2005). *Rubin's pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine,* Lippincott Williams and Wilkins. U.S.A. 4th ed., 1366-1369.
- Ruddy, S. ; Harris, E. D. ; Sledge, C. B. ; Budd, R. C. and Sergent, J. S. (2001). *Kelley's text book of Rheumatology.* 6th ed. W.B. Saunders Company, U.S.A. pp. 921-973.
- Scott, D. L. (2000). Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 39: 24-9.
- Shojania, K. (2000). *Rheumatology: 2.* What laboratory tests are needed, *C. M. A. G.* 162(8): 1-5.



- Slater, C. A. ;Davis, R. B. and Shmerling, R. H. (1996). Antinuclear antibody tsetting: a study of clinical utility. *Arch.Intern. Med.*,156(13):1421-5.
- Steiner, G. ; Harmuth, K. ; Skriner, K. ; Maurer-Fogy, I. Sinski, A. ; Thalmann, E. ; Hassfeld, W. ; Barta, A. and Smolen, J. S. (1992). Purification and Partial sequencing of the nuclear autoantigen RA33 shows that it is indistinguishable from the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. *J. Clin. Invest.* 90: 1061.
- Steiner, G. and Smolen, J (2002). Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Bio. Med. Central. Ltd.. Arthritis Res.* 4 (suppl 2) :S1-S5.
- Thomas, C. and Robinson, J. A. (1993). The antinuclear antibody test. When is a positive result clinically relevant. *Postgrad. Med.* 94 (2): 55-58.
- Tierney, L. M. ; McPhee, S. J. and Papadakis, M. A. (2004). *Current Medical Diagnosis and Treatment.* McGraw – Hill companies, Inc., U.S.A. In. ed. 797-800.
- Tsou, I. Y. Y. ; Peh, W. C. G. ; Gentili, A. ; Coombs. B. D. ; Steinbaeh, L. S. ; Krasny, R. M. and Chew, F. S. (2005). *Rheumatoid Arthritis, Hands. emedicine. com. Inc.* 2-4.
- University of Maryland Medical Center (2004). *Report of Rheumatoid Arthritis. UMMS.*
- van Boekel, M. A. ; Vossenaar, E. R. ; van den Hoogen, F. H. and van Venrooij, W. J. (2002). Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res.* 4(2): 87-93.
- van Boekel, M. A. M. ; Vossenaar, E. R., Vanden Hoogen, F. H. and Venrooij, V. (2001). Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Bio. Med. Central Ltd.* 2- 11.
- van der Heide, A. ; Remme, C. A. ; Hofman, D. M. ; Jacobs, J. W. G. and Bijlsma, J. W. J. (1995). Prediction of progression of radiological damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 38: 1466-1474.
- van der Heijde D. M. F. M. ; van't Hof M. A. ; van Reil P. L. C. M. ; van Leeuwen, M. A. ; van Rijswijk, M. H. and van de putte L. B. A. (1992). A comparison of validity of single variables



Global Proceedings Repository

American Research Foundation

ISSN 2476-017X

Available online at <http://proceedings.sriweb.org>

شبكة المؤتمرات العربية

<http://arab.kmshare.net/>

and composed indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*
51: 177-81.

Via, C. S. ; shustov, A. ; Rus, V. ; Lang, T. ; Nguyen, P. and Finkelman, F. D (2001). In vivo
neutralization of TNF-alpha promotes humoral autoimmunity by preventing the induction of
CTL. *J. Immunol.* 167:6821-6826.

von Muhlen, C. A. and Tan, E. M. (1995). Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic
disease. *Semin Arthritis Rheum.* 24: 323-358.

Vossenaar, E. R.; Despres, N. ; Lapointe, E. ; van der Heijden, A. ; Lora, M. ; Senshu, T. ; van
venrooij, W. J. and Menard, H. A. (2004). *Arthritis Res. Ther.*, 6(2): R142-R150.

Ward, M. M ; Leigh, J. P. and fries, J. F. (1993). Progression of functional disability in patient with
rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. *Arch. Int. Med.* 153:
2229-2237.