

بررسی رابطه مایکوپلازماها با آرتریت روماتوئید و مقایسه آن با سایر آرتریتها

نویسندگان: دکتر مهناز سیفی^۱، دکتر جلیل وندیوسفی^۲، دکتر عارف امیرخانی^۳، دکتر مهدی آسمار^۴، دکتر صمدآقایی^۵

خلاصه

در بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید عوامل متعددی از جمله زمینه‌های ژنتیکی، پاسخهای ایمنی و انواع عفونت‌های ویروسی و باکتریایی را بعنوان عوامل ایجاد کننده بیماری مطرح نموده‌اند. از میان عوامل باکتریایی مایکوپلازماها نقش بارزی را در ایجاد آرتریت روماتوئید دارا می‌باشند. در حالیکه در مقایسه با سایر آرتریتها مانند آرتریت‌های عفونی و آرتروزها علل و عوامل دیگری مطرح می‌باشند. از اینرو هدف عمده از این تحقیق بررسی رابطه مایکوپلازماها در ایجاد بیماری آرتریت روماتوئید در بیماران مراجعه کننده به تعدادی از بیمارستانهای شهرستان تهران و مقایسه آن با آرتریتها (عفونی و آرتروز) می‌باشد که تاکنون در این خصوص در ایران مطالعه مشابهی صورت نگرفته است. آزمایشات باکتریولوژی از مایع مفصل بر روی ۱۰۰ بیمار آرتریت روماتوئید، ۲۰ بیمار مبتلا به آرتروز و ۳۷ بیمار مبتلا به آرتریت عفونی در طول سال ۷۲-۷۱ انجام گرفت. در ۷٪ از بیماران که دچار آرتریت روماتوئید بودند، کشت مایع مفصل از نظر مایکوپلازما مثبت و گونه‌های جدا شده شامل پنومونیه، فرمنتانس و هومی نیس بودند که در مقایسه در دو گروه دیگر تحت مطالعه هیچگونه مایکوپلازمایی در این تحقیق جدا نشد. ضمناً جهت مطالعات تکمیلی در بیماران فوق الذکر آزمایشات سرولوژیکی شامل فاکتور روماتوئید (RF)، CRP، ESR و آنتی بادیهای سرد انجام شد که بطور کلی اختلاف معنی داری در بیماران کشت مثبت در مقایسه با سایر بیماران پیدا نشد.

کلید واژه: مایکوپلازما، آرتریت روماتوئید، آرتریت

مقدمه:

عنوان آرتریت روماتوئید (RA) اولین بار در سال ۱۸۵۸ توسط کارود پیشنهاد شد. RA یک بیماری مزمن التهابی است که با التهاب قرینه و غیراختصاصی مفاصل محیطی مشخص می‌شود. در سیر بیماری تخریب پیشرونده مفاصل و بافتهای اطراف پیش آمده و ممکن است به درگیرهای سیستمیک نیز منجر گردد (۱). RA از شایعترین بیماریها در جهان است و بدون توجه به موقعیت جغرافیایی و نژادی رقمی برابر یک درصد افراد جامعه را درگیر می‌سازد که نسبت ابتلای خانها به آقایان ۳ به ۱ است و در سنین مختلف این نسبت متفاوت می‌باشد (۲). بدنبال اولین جداسازی مایکوپلازماها از موارد انسانی در سال ۱۹۳۷، پژوهش در زمینه رابطه مایکوپلازماها در RA توسط سابقین در سال ۱۹۳۹ که کار ابتدایی را روی آرتریت مزمن تولید شده توسط این میکروب در موش

۱- محقق، بخش میکروب شناسی، انستیتویستور ایران
 ۲- استادیار، دانشگاه شهید بهشتی
 ۳- استادیار، بخش آمار و اپیدمیولوژی، انستیتویستور ایران
 ۴- دانشیار، معاونت پژوهشی انستیتویستور ایران
 ۵- مربی بخش ب‌ث‌ژ، انستیتویستور ایران

انجام داد، آغاز شد (۲) و منجر به این گردید که حضور مایکوپلازماها در بافت‌های مفصلی را بعنوان یکی از فرضیه‌های رایج و متداول در زمینه بیماری‌زایی RA مطرح کنند (۳).

محققین معتقدند که آرتریت‌های التهابی غیرچرکی (RA) بطور اولیه بیماری ژنتیکی نبوده و دانسته‌های نوین نسبت به حوادث آغازگر این روندها منجر به درک صحیح و در نهایت درمان مناسب بیماران می‌گردد (۴، ۵). تاکنون طبق گزارشات موجود گونه‌های مختلف مایکوپلازماها یعنی *M. arthritis*، *M. fermentance*، *U. urealyticum*، *M. hominis*، *M. pneumoniae* را از مفاصل بیمارانی که دچار آرتریت روماتوئید بوده‌اند، جداسازی کرده‌اند (۵).

از آنجائیکه هدف این تحقیق بررسی نقش مایکوپلازماها بعنوان ایجاد کننده روند التهاب مزمن در آرتریت روماتوئید می‌باشد، سه گروه از بیمارانی که دچار آرتریت روماتوئید، آرتروز و آرتریت عفونی بودند، انتخاب شدند که وجه اشتراک آنها وجود آرتریت یا التهاب مفصل در هر سه گروه است و نقش احتمالی

مایکوپلازماها در ایجاد این التهاب در سه گروه فوق برای اولین بار در ایران مورد مقایسه قرار گرفته است.

روش کار:

در این بررسی از ۱۰۰ نفر بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، ۴۰ بیمار مبتلا به آرتروز و ۳۷ بیمار مبتلا به آرتریت عفونی که به بیمارستانهای شریعتی، لقمان حکیم، بوعلی، دی، مهر و انستیتو پاستور ایران در طول سالهای ۷۱-۷۲ مراجعه کرده‌اند، بر اساس نمونه‌گیری غیراحتمالی نمونه‌گیری بعمل آمد.

نمونه‌گیری: نمونه مایع مفصل جهت انجام کشت باکتریولوژی توسط پزشک متخصص و نمونه خون جهت جستجوی آنتی بادی‌های سرد، فاکتور روماتوئید، CRP و ESR گرفته شد. هنگام نمونه‌گیری از بیماران اطلاعات مورد نیاز این تحقیق جمع‌آوری گردید. لازم به ذکر است که هدف این بررسی یافتن مایکوپلازما در مایع مفصل بیمارانی که آرتریت کشت است که در این راستا بررسی وجود آنتی بادی‌های سرد، CRP، ESR و RF نیز انجام شده است تا کمکی در تفسیر فرضیه مطرح شده در بیماری‌زایی RA

باشد. آزمایشات میکروبیشناسی: کشت مایع مفصل با استفاده از روشهای استاندارد جهت کشت مایکوپلازماها در محیط PPLO آگار و PPLO برات انجام شده است و پس از یک هفته از نظر وجود یا عدم وجود کلنی‌های مایکوپلازما مورد بررسی قرار گرفته‌اند. کلنی‌های این میکروب پس از کشت بر روی محیط PPLO آگار بشکل تخم مرغ نیمرو و یا گرانولر ظاهر می‌شوند. پس از تشخیص کلنی‌ها توسط میکروسکوپ جهت تعیین هویت آنها از تستهای بیوشیمیایی مانند تخمیر گلوکز، همولیز و جذب خونی (گلبولهای قرمز کوچک هندی) استفاده شد (۶، ۷).

آزمایشات سرولوژیک: تست جستجوی آنتی بادهای سرد جهت تشخیص عفونت با مایکوپلازما پنومونیه استفاده می‌شود. البته این آزمایش اختصاصی نبوده و در دیگر بیماریها نیز افزایش می‌یابد. تیترهای بالاتر از ۱:۱۶ از این آنتی بادی قابل ارزش است (۸).

اندازه‌گیری CRP و RF با روش لاتکسن و ESR نیز با استفاده از روشهای متداول انجام شد (۹).

جنس	مرد			زن			جمع		
	کشت مایکوپلازما	مثبت	منفی	کشت مایکوپلازما	مثبت	منفی	کشت مایکوپلازما	مثبت	منفی
آرتریت	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد
تحت مطالعه	درصد	درصد	درصد	درصد	درصد	درصد	درصد	درصد	درصد
آرتریت	۱	۲۷	۲۸	۶	۶۶	۷۲	۷	۹۳	۱۰۰
روماتوئید	۳/۶	۹۶/۴	۱۰۰	۸/۳	۹۱/۷	۱۰۰	۷	۹۳	۱۰۰
آرتروز	-	۱۷	۱۷	-	۲۳	۲۳	-	۴۰	۴۰
آرتریت عفونی	-	۱۰۰	۱۰۰	-	۱۰۰	۱۰۰	-	۱۰۰	۱۰۰
آرتریت	-	۱۶	۱۶	-	۲۱	۲۱	-	۳۷	۳۷
عفونی	-	۱۰۰	۱۰۰	-	۱۰۰	۱۰۰	-	۱۰۰	۱۰۰

جدول شماره یک: توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران تحت مطالعه بر حسب نتایج کشت مایکوپلازما و جنس

نتایج:

با توجه به جدول شماره یک معلوم می شود که تعداد کل نمونه های دریافتی از گروه بیماران آرتریت روماتوئید، آرتروز و آرتریت عفونی به ترتیب ۱۰۰، ۴۰ و ۳۷ نفر بودند که در طول زمان این بررسی به صورت نمونه گیری غیراحتمالی از بیمارستانهای ذکر شده در قسمت

مواد و روش کار جمع آوری شدند. در هر سه گروه مراجعات زنان بیشتر از مردان بوده و به لحاظ نتایج کشت مایکوپلازمایی صرفاً ۷ نفر از بیماران آرتریت روماتوئید از نظر کشت مایکوپلازما مثبت شدند که گونه های جدا شده به ترتیب درصد موارد مثبت عبارتند از: ۴۲/۸٪ پنومونیه، ۲۸/۶٪ هومی نیس و ۲۸/۶٪ فرمنتانس، که در مقایسه با دو گروه دیگر هیچگونه موارد مثبتی یافت نشد.

۸/۳٪ موارد مثبت کشت به زنان و

۳/۶٪ به مردان اختصاص داشت که به کمک آزمون نسبت با ۰/۵ < p اختلاف معنی دار شده و در زنان آلودگی مایکوپلازمایی بیشتر از مردان گزارش می شود که چنین پدیده ای احتمالاً بدلیل تبعیت موارد مثبت از توزیع مراجعات بیشتر زنان نسبت به مردان مبتلا به آرتریت روماتوئید می باشد.

نکته حائز اهمیت در نمونه های مثبت بالا بودن سنین بیماران آرتریت روماتوئید بوده به نحوی ۵۸/۷٪ نمونه های مثبت، دارای سنین بیش از ۴۵ سال بودند.

با توجه به جدول شماره ۲، در هر سه گروه بیماران فاکتورهای آنتی بادهای سرد، CRP، RF و ESR اندازه گیری و مقایسه شدند. بدین مفهوم که فاکتور آنتی بادی سرد با عیار ۱:۱۶ < P در تمامی گروهها با ۰/۵ < P بطور معنی داری کمتر از عیارهای ۱:۱۶ > بوده، در حالیکه

فاکتور CRP مثبت به غیر از بیماران آرتروزی در دو گروه دیگر بطور چشمگیری افزایش داشته است. ضمناً ۷۱/۴٪ موارد مثبت مایکوپلازمایی از نظر CRP در فاز فعال بیماری بوده اند که حائز اهمیت است. از طرف دیگر فاکتور RF مثبت به غیر از بیماران گروه RA در دو گروه دیگر بطور معنی داری (به کمک آزمون

ESR	RF		CRP		آنتی بادی سرد		متغیرها بیماران
	>۶۰	>۶۰	مثبت	منفی	>۱:۱۶	>۱:۱۶	
تعداد درصد	تعداد درصد	تعداد درصد	تعداد درصد	تعداد درصد	تعداد درصد	تعداد درصد	تعداد درصد
۲۹	۷۱	۴۳	۵۸	۲۸	۷۲	۹۵	۵
۲۹	۷۱	۴۲	۵۸	۳۸	۷۲	۹۵	۵
۱۳	۲۷	۳۲	۸	۳۰	۱۰	۳۸	۲
۴۸/۶	۵۱/۴	۸۰	۲۰	۷۵	۲۵	۹۵	۵
۲	۳۵	۳۲	۵	۱۰	۲۷	۳۱	۶
۵/۷	۹۴/۳	۱۶/۵	۱۳/۵	۲۷	۷۳	۸۳/۸	۱۶/۲

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی مطلق و نسبی فاکتورهای سرولوژیک در بیماران تحت مطالعه

همچنین بعلت سیر طولانی و مزمن بیماری RA این بیماران بندرت در مراحل اولیه بیماریشان که محتمل ترین زمان (۴، ۱۴) برای تشخیص مایکوپلازما در مفصل می باشد، مورد مطالعه قرار می گیرند.

در این پژوهش گونه های مختلف مایکوپلازماهای جدا شده از بیماران آرتریت روماتوئید شامل پنومونیه، هومی نیس و فرمنتانس می باشد که به ترتیب نسبت درصد موارد آلودگی مایکوپلازمایی ۴۲/۸، ۲۸/۶، ۲۸/۶ درصد بوده است، که در مطالعات سایر محققین در جوامع مختلف علاوه بر گونه های فوق الذکر، گونه های دیگری مانند آرتریتیدیس وارثوپلازما را از بیماران RA جدا نموده اند (۴، ۷، ۱۰، ۱۱) که این نشان دهنده تنوع گونه های مایکوپلازماها در جوامع مختلف در ایجاد بیماری RA می باشد.

نسبت) کاهش داشته است. فاکتور سدیمان mm/hour < ۶۰ نیز در کلیه گروههای بیماران بیشتر از سدیمان mm/hour > ۶۰ مشاهده گردید.

بحث:

بیماریهای مربوط به روماتولوژی در جهان از جمله ایران از اهمیت خاصی نسبت به سایر بیماریها برخوردارند. از آن میان بیماری آرتریت روماتوئید بعنوان یکی از موارد این گروه در افزایش شیوع این بیماریها مطرح می باشد (۲).

پژوهش در زمینه نقش مایکوپلازماها در ایجاد بیماری آرتریت روماتوئید منجر به ارائه آمار و ارقام متفاوت شده است (۴، ۶، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳).

بر اساس این تحقیق خطر منتسب آرتریت

اندازه گیری این فاکتور چنین نتیجه ای در بیماران کشت مثبت از نظر مایکوپلازما پنومونیه حاصل نشد، بدین مفهوم که اصولاً ایجاد آنتی بادیهای سرد در کلیه بیماران تحت مطالعه کمتر از ۱:۱۶ بوده است. با اندازه گیری فاکتور CRP مشخص گردید که به غیر از بیماران آرتروزی در دو گروه دیگر بویژه در بیماران آرتريت روماتوئیدی مایکوپلازما-مثبت نیز (۷۱/۴٪) افزایش چشمگیری داشته است و چون معمولاً این فاکتور در فاز فعال بیماری مثبت می شود (۲۰)، در این بیماران نیز کماکان حائز اهمیت است. ضمناً فاکتور سدیمان $60 \text{ mm/hour} >$ نیز در هر سه گروه بیماران تحت مطالعه مشاهده گردید که نشان دهنده تغییرات افزایشی سدیمان در این قبیل بیماران است.

به مسائل بهداشتی می باشد (۱۷، ۱۸). اندازه گیری روماتوئید فاکتور (RF) در این تحقیق نشان داد که ۵۸٪ از بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید دارای این فاکتور می باشند و این ارقام در بیماران آرتروزی و آرتريت عفونی به ترتیب ۲۰ و ۱۳/۵ درصد هستند که در مقایسه با نمونه های کشت مثبت از نظر مایکوپلازما (۴۳٪) اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد. بدین مفهوم که لزوماً وجود فاکتور روماتوئید در بیماران آرتريت روماتوئید که مایکوپلازما از آنها جدا شده است نمی تواند در تشدید بیماری مؤثر باشد زیرا وجود فاکتور روماتوئید در سیر بیماری RA اثر تشدید کننده دارد (۱۴). طبق گزارشات موجود (۱۹) در عفونتهای ناشی از مایکوپلازما پنومونیه عیار آنتی بادی سرد $1:16 >$ می باشد اما در بررسی حاضر با

طبق تحقیقات مختلف تاکنون ارتباط مایکوپلازماها در بیماری زائی RA نقش مهمی را پیدا کرده است و این در حالی است که از بین بیماریهای دیگر مربوط به روماتولوژی چنین نقشی را برای مایکوپلازماها قائل نیستند (۱۵، ۱۶). از این رو در این تحقیق نیز به منظور مقایسه دو گروه از بیماران مبتلا به آرتروز و آرتريت عفونی نیز مورد بررسی قرار گرفتند که همانند سایر مطالعات هیچ ارتباطی از مایکوپلازماها را در ایجاد بیماریها فوق الذکر نیافتیم. در مطالعه حاضر موارد ابتلا به آرتريت روماتوئید و درصد موارد مثبت کشت از نظر مایکوپلازما در این بیماران همانند سایر مطالعات بیشتر به زنان و در سنین بیش از ۴۵ سال در مقایسه با مردان اختصاص یافت که احتمالاً بدلیل جنسیت و یا توجهات بیشتر زنان

REFERENCES:

- ۱- فرقانی زاده، ج. اصول مقدماتی بیماریهای روماتیسمی، چاپ اول، تیرماه ۱۳۶۶.
- ۲- Tully J. Whitcomb R. F., *The Mycoplasma*, 1979, pp. 389-395.
- ۳- Ciark H. W., Cokervann M. R., Baile J. S., Brown T., Detection of mycoplasmal antigens in immune complexes from Rheumatoid arthritis synovial fluids, *Ann. Allergy*. 1988, 60: 394-8.
- ۴- Ford D. K., Microbiology will give the real answers to Rheumatoid arthritis, *Br. J. Rheumatology*, 1989, 28: 436-9.
- ۵- Smith C. B., Ward J. R., Chronic infectious arthritis - role of mycoplasma, *J. Ing. Dis.*, 1971, 123(3): 313-5.
- ۶- Bernard D. D., Rentao D., Herman N. E., Harold S. G., *Microbiology*, 4th ed., 1990 pp.707-15.
- 7- Cole J C., Guguid J. P., Fraser A. G., Marnion B. P., Machi and McCarteny, *Practical medical microbiology*, 13th ed., 1989, pp.754-67.
- 8- Louis S. T., Grad Woli's, *Clinical laboratory methods and Diagnosis*, 8th ed., 1980, pp.2328.
- 9- Person D. A., Wihrtworth M. E., Sharp J. T., *Mycoplasmas and Rheumatoid arthritis*, *Arthritis & Rheuma*, 1972, 15(6): 649-50.
- 10- Swinson D. R., Swinburn W. R., *Rheumatology*, 3rd ed., 1980, pp. 34-163.
- 11- Janson E., Elund H., Vainio K., Scanning beam electron microscopy of mycoplasma isolated from reumatoid arthritis, *J. Clin. Path.*, 1971, 24: 808-809.
- 12- Small P., Rheumatoid arthritis an infectious disease?, *Ann. Allergy*, 1988, 60: 377-378.
- 13- Taylor Robinson D., Mycoplasmal arthritis in man, *J. Med. Sci.*, 1981, 17(7): 616-621.
- 14- Cole B. C., Cassell G. H., Mycoplasma infections as models of chronic joint inflammation, *Arthritis & Rheum.*, 1979, 22 (12): 1375-81.
- 15- Fimegold M. S., Baron E. J., *Diagnostic Microbiology*, 8th. ed., Mosby, 1990, pp: 564-568.
- 16- Scatt J. T., Kelly W. N., Harris E. D., Rudys Sledge C. B., *Tectbook of Rheumatology*, 3rd ed., Arthritis Foundation, 1989, pp. 135-138, 905-991.

- ۱۷- مازنز - ترجمه: ناصری. ک. - اصول اپیدمیولوژی - چاپ اول - دانشگاه تهران - جهاد دانشگاهی - ۱۳۶۳.
- ۱۸- مک ماهون - ترجمه: ناصری. ک. - اصول و روشهای اپیدمیولوژی - چاپ اول - دانشگاه تهران - جهاد دانشگاهی - ۱۳۶۳.
- 19- Barons S., *Medical Microbiology*, 3rd ed. Churchill livingstone, 1991, pp: 505-516.
- 20- Wallach G., *Interpretation of Diagnostic tests*, 5th ed., London, Little Brown and Co., 1992, pp: 251.

فَانظُرْ اِلَى اَثَارِ رَحْمَتِ اللّٰهِ كَيْفَ يَحْيِي الْاَرْضَ بَعْدَ مَوْتِهَا اِنَّ ذٰلِكَ لَمُحْيِ الْمَوْتٰى وَ هُوَ عَلٰى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيْرٌ

پس دیده بازکن و آثار رحمت نامنتاهی الهی را مشاهده کن که چگونه زمین را پس از مرگ و دستبرد خزان باززنده می گرداند محققاً همان خداست که مردگان را هم پس از مرگ باززنده می کنند و او به قدرت کامله ذاتی بر همه امور عالم تواناست.

(سوره روم آیه ۵۰)