دانشکده دامپزشکی

پایان نامه دکتری عمومی دامپزشکی

عنوان

بررسی اثر عصاره هیدروالکلی دانه جوز هندی بر روماتیسم مفصلی تجربی در رت

نگارش

اسدی رادعلی

دکتر حسین نجف زاده ورزی

(استادیار دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز) **استاد راهنما**

دکتر صالح اسماعیل زاده

(دانشیار دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز) **استاد راهنما**

دکتر مسعود قربانپور

(دانشیار دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز) **استاد مشاور**

دکتر احمد فرج زاده شیخ

(دانشیار دانشکده پزشکی، دانشگاه جندی شاپور اهواز) **استاد مشاور**

دکتر احمدعلی پاپهن

دانشگاه شهید چمران اهواز) **داور،(دانشیار دانشکده دامپزشکی**

دکتر بابک محمدیان

(دانشیار دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز) **داور**

دکتر فریدون صابری افشار

ناظر تحصیلات (دانشیار دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز)

تکمیلی

دی ماه۱۳۸۸

بسم الله الرحمن الرحيم

بسمه تعالی

دانشگاه شهید چمران اهواز

دانشکده دامپزشکی

پایان نامه دوره دکتری حرفه ای

(نتیجه ارزشیابی پایان نامه دکترای حرفه ای دامپزشکی)

بدینوسیله گواهی می شود پایان نامه آقای علی اسدی راد دانشجوی دکترای عمومی دامپزشکی بـه شماره دانشجویی **۸۲۵۸۰۲** تحت عنوان :

» بررسی اثر عصاره هیدروالکلی دانه جوز هندی بر روماتیسم مفصلی تجربی در رت«

جهت اخذ درجه دکترای دامپزشکی در تاریخ **۱۰/۱۶/ ۸۸** توسط هیات داوران مورد ارزشیابی قرار گرفت و با **درجه عالی** تصویب گردید.

۱- اعضاء هیات داوران	مرتبه علمی	امضاء
االف- استاد راهنما اول: دکتر حسین نجف زاده ورزی	استادیار	.....
ب- استادراهنمای دوم: دکتر صالح اسماعیل زاده	دانشیار	.....
ج- استاد مشاور : دکتر مسعود قربانپور	دانشیار	.....
د- استاد مشاور : دکتر احمد فرج زاده	دانشیار	.....
ه- داور اول : دکتر احمدعلی پاپهن	دانشیار	.....
و- داور دوم : دکتر بابک محمدیان	دانشیار	.....
ز- نماینده تحصیلات تکمیلی دانشگاه (استاد ناظر) :		
دکتر فریدون صابری افشار	دانشیار	.....
۲- مدیر گروه علوم درمانگاهی :		
دکتر فریدون صابری افشار	دانشیار	.....
۳- معاون پژوهشی و نماینده تحصیلات تکمیلی دانشکده :		
دکتر سید رضا فاطمی طباطبایی	استادیار	.....
۴- معاون تحصیلات تکمیلی دانشگاه :		
دکتر رحیم پیغان	استاد	.....

فهرست

عنوان | صفحه

فصل اول: مقدمه و هدف ---------- ۱

فصل دوم: مروری بر منابع ---------- ٤

الف- آشنایی با ساختار طبیعی مفصل ---- -- ---------- ۵

الف- ۱- آناتومی ---------- ۵

الف- ۲- بافت شناسی مفاصل سینوویال ---------- ۷

ب- روماتسیم مفصلی ---------- ۹

ب-۱- تعریف ---------- ۹

ب-۲- سبب شناسی ---------- ۱۰

ب- ۳ – پاتوفیزیولوژی ---------- ۱۱

ب-۴- پاتوژنز ---------- ۱۴

ب- ۵- پاتولوژی ---------- ۱۶

ب- ۶ – درمان روماتیسم مفصلی ---------- ۱۷

ب-۷- ایجاد روماتسیم مفصلی به روش تجربی ---------- ۱۸

ج- جوز هندی ---------- ۱۹

ج-۱-اطلاعات اولیه‌ی گیاه‌شناسی ---------- ۱۹

ج -۲- خصوصیات گیاه‌شناسی ---------- ۲۰

ج-۳- روش تهیه‌ی دانه‌ی جوزهندی ---------- ۲۲

ج-۴ - ترکیبات بدست آمده از دانه‌ی جوزهندی ---------- ۲۲

ج-۵- خواص درمانی و موارد مصرف ---------- ۲۳

ج- ۶ – مسمومیت ---------- ۲۳

د– فلو نیکسین مگلومین ---------- ۲۴

د-۱- ساختمان شیمیایی ---------- ۲۴

د- ۲- فارماکولوژی ---------- ۲۴

د-۳- فارماکوکینتیک ---------- ۲۴

د-۴- موارد مصرف ---------- ۲۵

د-۵- موارد منع مصرف---------- ۲۵
د-۶- واکنش های ناخواسته---------- ۲۶
فصل سوم: مواد و روش کار ---------- ۲۷
الف- مواد و وسایل مورد استفاده ---------- ۲۸
الف-۱- مواد---------- ۲۸
الف-۲- وسایل---------- ۳۱
الف-۳- کیت---------- ۳۲
الف-۴- نرم‌افزار رایانه‌ای---------- ۳۲
ب- روش کار---------- ۳۲
ب-۱- عصاره گیری و تعیین ترکیبات عصاره---------- ۳۲
ب-۱-۱-تهیه‌ی عصاره---------- ۳۳
ب-۱-۲- تعیین ماده ی خشک عصاره---------- ۳۳
ب-۱-۳- تعیین ترکیبات موجود در عصاره---------- ۳۴
ب-۱-۳-۱-کروماتوگرافی لایه ی نازک---------- ۳۴
ب-۱-۳-۱-۱- انجام TLC---------- ۳۴
ب-۱-۳-۲-استفاده از معرف های پاشیدنی ---------- ۳۴
ب۱-۳-۲-۱- معرف NP ---------- ۳۵
ب۱-۳-۲-۲- معرف دراژندروف---------- ۳۵
ب-۱-۳-۲-۳- معرف وانیلین سولفوریک اسید---------- ۳۵
ب-۲- ایجاد روماتیسم و تجویز داروها---------- ۳۶
ب -۲-۱- بررسی عصاره‌ی جوزهندی بر روی رت‌ها---------- ۳۶
ب-۲-۲-گروه‌ها---------- ۳۶
ب-۳ – اندازه گیری میزان TNFα سرم---------- ۳۸
ب- ۳-۱-جمع آوری سرم ---------- ۳۸
ب -۳-۲- اندازه گیری میزان TNFα به روش الایزا---------- ۳۸
ب-۴- بررسی پاتولوژیک---------- ۴۰
فصل چهارم : نتایج ۴۲
الف - نتایج بررسی فیتوشیمیایی گیاه ---------- ۴۳
ب - نتایج بررسی وزن ---------- ۴۳

ج- نتایج بررسی سرمی---------- ۴۴
د- نتایج مطالعات پاتولوژی---------- ۴۴
د -۱ – گروه اول---------- ۴۶
د -۲- گروه دوم (کنترل مثبت)---------- ۴۷
د-۲-۱- روز دوازدهم---------- ۴۷
د-۲-۲- روز بیست و یکم---------- ۵۰
د-۳-گروه سوم (فلونیکسین مگلومین با دوز ۲ میلی گرم به ازائ هر کیلوگرم)---------- ۵۲
د-۳-۱- روز دوازدهم---------- ۵۲
د-۳-۲- روز بیست و یکم---------- ۵۳
د-۴-گروه چهارم (جوز هندی با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازائ هر کیلوگرم)---------- ۵۴
د-۴-۱- روز دوازدهم---------- ۵۴
د-۴-۲- روز بیست و یکم---------- ۵۵
د-۵-گروه پنجم(جوز هندی با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازائ هر کیلوگرم)---------- ۵۵
د-۵-۱-روز دوازدهم---------- ۵۵
د-۵-۲- روز بیست و یکم---------- ۵۷
د-۶-گروه ششم(جوز هندی با دوز ۳۰۰ میلی گرم به ازائ هر کیلوگرم)---------- ۵۸
د-۶-۱-روز دوازدهم---------- ۵۸
د-۶-۲- روز بیست و یکم---------- ۵۹
د-۷- مقایسه‌ی روزهای دوازدهم در گروه‌های مختلف با روز دوازدهم گروه دوم(کنترل مثبت)---------- ۶۰
د-۸- مقایسه‌ی روزهای بیست‌ویکم در گروه‌های مختلف با روز بیست و یکم گروه دوم(کنترل مثبت)-------- ۶۱
فصل پنجم- بحث و نتیجه‌گیری ۶۳
پیشنهادات ۷۴
منابع ۷۵
چکیده‌ی انگلیسی ۸۱

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول شماره ۴-۱: ضایعات پاتولوژی در گروه‌های شش گانه ----------	۴۵

فهرست نمودارها

عنوان	صفحه

نمودار ۴-۱ – میانگین وزن رت‌ها در گروه‌های مختلف تحت مطالعه ---------- ۴۳

نمودار ۴-۲– میانگین + خطای استاندارد مقدار TNFα سرمی در گروه‌های مختلف تحت مطالعه--- ۴۴

فهرست اشکال

عنوان	صفحه

تصویر ۱-۱ : مفصل مچ پایی سمت راست در نمای جانبی ---------- ۶

تصویر۲-۲: درخت جوزهندی و میوه‌های جوزهندی بر روی آن---------- ۲۱

تصویر۲-۳: دانه‌ی جوزهندی---------- ۲۲

تصویر۴-۱: نمای میکروسکوپیک سطح مفصلی گروه کنترل منفی(اول).---------- ---------- ۴۶
تصویر ۴-۲: غشائ سینوویال در گروه کنترل منفی ---------- ۴۶
تصویر۴-۳: نمای میکروسکوپیک مفصل و فضای اطراف آن در گروه دوم ---------- ۴۸
تصویر۴-۴: نمای میکروسکوپیک سطوح مفصل و فضای مفصلی در گروه دوم ---------- ۴۸
تصویر۴-۵: نمای میکروسکوپیک فضای مفصلی و سینوویوم در گروه دوم ---------- ۴۹
تصویر۴-۶: نمای میکروسکوپیک سینوویوم در گروه دوم ---------- ۴۹
تصویر۴-۷: نمای میکروسکوپیک سینوویوم در گروه دوم---------- ۵۱
تصویر۴-۸: نمای میکروسکوپیک فضای مفصلی در گروه دوم---------- ۵۱
تصویر۴-۹: نمای میکروسکوپیک فضای مفصلی در گروه سوم---------- ۵۳
تصویر۴-۱۰: نمای میکروسکوپیک فضای مفصل و اطراف مفصلی در گروه پنجم---------- ۵۶
تصویر۴-۱۱: نمای میکروسکوپیک فضای مفصلی در گروه پنجم---------- ۵۶
تصویر۴-۱۲: نمای میکروسکوپیک فضای مفصلی و اطراف مفصل در گروه پنجم---------- ۵۷
تصویر۴-۱۳: نمای میکروسکوپیک فضای مفصلی در گروه ششم---------- ۵۸
تصویر۴-۱۴: نمای میکروسکوپیک فضای مفصل و اطراف مفصل در گروه ششم---------- ۵۹

چکیده‌ی پایان‌نامه

نام خانوادگی: اسدی راد	**نام:** علی
عنوان پایان‌نامه: بررسی اثر عصاره هیدروالکلی دانه جوز هندی بر روماتیسم مفصلی تجربی در رت(موش صحرایی)	
اساتید راهنما: دکتر حسین نجف‌زاده، دکتر صالح اسماعیل‌زاده	
درجه تحصیلی: دکتری حرفه‌ای	**رشته:** دامپزشکی
دانشگاه: شهید چمران اهواز	
دانشکده: دامپزشکی	
تاریخ فارغ التحصیلی :	**تعداد صفحه:**
واژه‌های کلیدی: جوزهندی، فلونیکسین مگلومین، آرتریت روماتوئید، TNF-α، هیستوپاتولوژی مفصل مچ پا، رت	

در برخی بررسی‌ها جوز هندی(*میریستیکا فراگرانس*) دارای اثرات ضد التهابی بوده است. در این بررسی تجربی تاثیر عصاره‌ی آبی دانه‌ی جوزهندی بر روماتیسم مفصلی ایجاد شده با ادجوان در رت در مقایسه با فلونیکسین مگلومین بررسی گردید. بررسی بر روی ۶ گروه ۸ تایی از رت‌های نژاد ویستار انجام شد. در گروه اول که به‌عنوان گروه کنترل منفی می‌باشد، رت‌ها با شرایط یکسان با سایر گروه‌ها نگهداری شدند. رت‌های سایر گروه‌ها با میزان ۰/۱ میلی‌گرم ادجوان کامل فروند به روش تزریق در زیر پوست کف پایی چپ، دچار روماتیسم مفصلی شدند. گروه دوم که به عنوان گروه کنترل مثبت بود، بدون تزریق داروی خاصی نگهداری شد. گروه سوم فلونیکسین مگلومین را با دوز ۲ میلی‌گرم به ازاء هر گیلوگرم وزن بدن روزانه به‌مدت ۱۲ روز بصورت داخل صفاقی دریافت کرد. گروه‌های ۴ تا ۶ به ترتیب عصاره‌ی جوز هندی را با دوز ۱۰۰، ۲۰۰و ۳۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۱۲ روز بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.۴ رت از هر گروه در روز ۱۲ بیهوش شد و خون رت‌ها برای بررسی میزان سرمی TNF-α جمع‌آوری شد، سپس رت‌ها آسان‌کشی شدند و مفصل مچ پای چپ به‌منظور بررسی‌های هیستوپاتولوژی جمع‌آوری شد. رت‌های باقی مانده در هر گروه تا روز ۲۱ نگهداری شدند، سپس سرم و مفصل مچ پایی آن‌ها بررسی گردید. میزان سرمی TNF-α به‌وسیله‌ی کیت الایزا بررسی گردید. میزان سرمی TNF-α در گروه دوم بصورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل منفی افزایش یافت($P<0.05$). در گروه های درمان با عصاره‌ی جوزهندی این میزان، کاهش یافت،این کاهش در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم معنی‌دار بود($P<0.05$). فلونیکسین مگلومین میزان سرمی TNF-α را بصورت معنی‌دار کاهش نداد. در بررسی هیستوپاتولوژیک مفصل سینوویال در گروه دوم، نفوذ سلولی، هیپرپلازی سینوویال و تشکیل پانوس شدید، در فضای مفصلی در مقایسه با گروه اول دیده شد. ضایعات پاتولوژیک در مفصل مچ پایی در گروه‌های درمان شده با عصاره نسبت به گروه کنترل مثبت کاهش یافت. فلونیکسین تاثیر خاصی بر ضایعات پاتولوژیک در مقایسه با گروه کنترل مثبت نداشت. بنابراین جوزهندی می‌تواند به‌صورت وابسته به دوز، از مفاصل در مقابل عوارض روماتیسم مفصلی محافظت کند.

فصل اول

مقدمـــــــــه و هـــــــــدف

روماتسیم مفصلی یکی از بیماری های مزمن، شایع و خود ایمن می‌باشد که در پزشکی و دامپزشکی مطرح است. روماتیسم مفصلی از بیماری‌های عمومی خودایمن است که با آماس غشای سینوویال و استئوآرتریت و تحلیل غضروف مفصلی همراه است و به دنبال آن درد، تورم، سفتی مفاصل و خستگی را به دنبال دارد. در برخی بیماران، بافت‌های دیگری از جمله خون، قلب و ریه علاوه برمفاصل دچار عارضه می‌شوند. درمان ناکامل و درازمدت روماتیسم همواره جستجوی داروهایی با کیفیت بهتر و موثرتر را ایجاب کرده است.

در بررسی حاضر به نقش عصاره‌ی دانه‌ی جوزهندی(***Myristica fragrans***) در بهبود روماتیسم مفصلی تجربی در مدل رت(موش صحرایی) پرداخته می‌شود. منشاء جوزهندی از شرق اندونزی و شرق هند در جزایر ملوک است و در آن مناطق یکی از پایه‌های اقتصاد به شمار می‌رود. از جوزهندی در این مناطق به صورت خشک شده و بیشتر برای چاشنی غذا استفاده می‌شود. در واقع باید گفت پوسته‌ی خشک شده‌ی اطراف دانه در جوزهندی به عنوان لذیذترین چاشنی برای غذا به کار می‌رود که البته مقادیر زیاد آن موجب ایجاد حالت رخوت و سستی و سپس اعتیاد به مواد آلکالوئیدی آن می‌شود.

تاثیرات ایمنومدولاتوری،آنتی اکسیدان، آرامش بخشی ،محافظت در برابر اشعه در گیاه جوزهندی از اثراتی است که تا کنون کشف شده و به اثبات رسیده است ولی تا کنون تحقیق قابل استنادی در رابطه با اثرات این گیاه در درمان روماتیسم مفصلی صورت نگرفته است .

با توجه به اثرات ضد التهابی و ایمنومدولاتوری گیاه جوز هندی ممکن است که جوز هندی بتواند با ازدیاد فعالیت سلول‌های ایمنی مقابله کند. همچنین احتمال دارد با توجه به ترکیبات موجود در گیاه این عصاره بتواند با مسیرهای شیمیایی و فارماکلوژیکی که شامل مسیرهای سلولی ومولکولی است تا حدی با بیماری‌های خود ایمنی به خصوص روماتیسم مفصلی مقابله کند. باتوجه به این فرضیات مطالعه‌ی حاضر صورت گرفت.

هدف از این بررسی، مطالعه اثر پیشگیری کننده عصاره‌ی دانه‌ی جوزهندی بر روماتیسم مفصلی تجربی ومقایسه آن بافلونیکسین مگلومین می‌باشد.

فصل دوم

مروری
بر
منابع

الف- آشنایی با ساختار طبیعی مفصل

الف- ۱- آناتومی

استخوان‌ها به وسیله‌ی ساختمان‌هایی از بافت‌های همبند به نام مفاصل، که درجاتی از حرکت بین استخوان‌های هم‌جوار را امکان‌پذیر می‌سازند، به یکدیگر متصل شده‌اند(۳). مفاصل از لحاظ حرکت به سه نوع مختلف فیبروزی[۱]، غضروفی[۲] و سینوویال[۳] تقسیم می‌شوند. مفاصل فیبروزی وغضروفی، ثابت یا کم تحرک هستند، ولی نوع سینوویال حرکت آزادانه‌ی دو استخوان مجاور را امکان‌پذیر می‌سازد(۴۱).

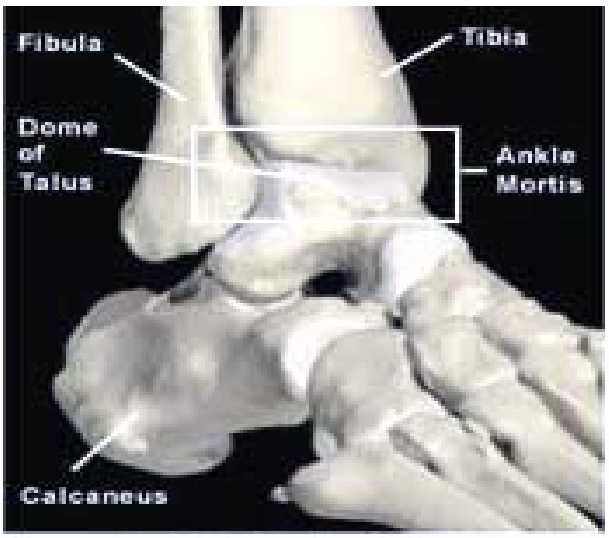
مفاصل فیبروزی مثل مفاصل بین استخوان‌های جمجمه بی‌حرکت بوده و توسط لایه‌ی نازکی از بافت‌همبند به یکدیگر اتصال می‌یابند(۴۱،۳). مفاصل غضروفی مثل مفاصل مهره‌های ستون فقرات قابلیت حرکت اندکی دارند. در این نوع مفاصل، مهره‌های متوالی به وسیله‌ی بافت رشته‌ای متراکم و غضروف به یکدیگر اتصال می‌یابند(۴۱،۳). در مفاصل سینوویال، کپسول مفصلی، که خود ادامه‌ی ضریع‌استخوانی است، استخوان‌های شرکت کننده درمفصل را احاطه می‌کند(۴۱). در این مفصل‌ها استخوان‌ها تا مرز حفره‌ی مفصلی گسترش یافته و بر روی هر کدام یک کلاهک از غضروف مفصلی قرار می‌گیرد که این ساختار به‌وسیله ی مایعات سینوویال لیز و لزج[۴] می‌شود(۴۱).

مفصل مچ پایی[۵] یکی از مفاصل متحرک بدن است که از سه استخوان تشکیل شده است. اولین استخوان درشت نی[۶] است که در قسمت داخلی مچ پایی قرار گرفته است. استخوان دوم، استخوان نازک نی[۷] است که در قسمت خارجی مچ پا قرار گرفته است. سومین استخوان که دو استخوان دیگر را به هم متصل می‌کند استخوان قاب[۸] است. این سه

---

1. Fibrous
2. Cartilaginous
3. Synovial
4. Lubricating
5. Ankle joint
6. Tibia
7. Fibula
8. Talus

استخوان توسط رباط‌ها[9]، زردپی‌ها[10] و ماهیچه‌ها به هم متصل شده‌اند(۱۳). در مفصل مچ پا غضروف مفصلی، انتهای استخوان درشت نی و برآمدگی استخوان قاب وقسمت کوچکی از استخوان نازک نی را می پوشاند و این امکان را به مفصل می‌دهد که به سهولت در جهت بالا و پایین تحرک داشته باشد. مفصل مچ پایی یکی از مفاصلی است که بصورت معمول در روماتیسم مفصلی دچار عارضه می‌شود(۱۳).



تصویر ۱-۱ : مفصل مچ پایی سمت راست در نمای جانبی(تصویر برگرفته از سایت **www.footpaininfo.com/ankleanatomy** می‌باشد)

الف- ۲- بافت شناسی مفاصل سینوویال

در مفصل سینوویال یک حفره وجود دارد که به آن حفره سینوویال [11] گویند(۳).استخوان‌های مفصلی در قسمت انتهایی به‌وسیله‌ی بافت فیبروکلاژن به صورت محکمی به هم اتصال می یابد که به این ساختار کپسول مفصلی[12] گویند(۵۴). درون کپسول مفصلی، دو استخوان، توسط مایع لزجی به نام مایع سینوویال[13] از یکدیگر جداشده‌اند(۵۴). دو سطح استخوان که در درون مفصل قرار دارند توسط غضروف شفاف[14] که باعث جلوگیری از ساییدگی و تسهیل در حرکت می‌شود، پوشیده شده‌اند(۱۳).غضروف شفاف ازمولکول‌های کلاژن نوع Π تشکیل شده است. مانند بسیاری از غضروف‌های بدن، غضروف‌های مفصلی نیز حاوی عروق خونی نیستند. عقیده عمومی بر این است که این مفصل به‌وسیله ی انتشار از طریق مایع سینوویال و بافت‌های اطراف تغذیه می‌شوند(۳).

---

[9]. Tendons

[10]. Ligaments

[11]. Synovial cavity

[12]. Synovial capsule

[13]. Synovial flouid

[14]. Hyaline cartilage

اکثر کپسول‌های مفصلی از دو لایه‌ی کاملا متمایز تشکیل گردیده‌اند. لایه‌ی خارجی که از بافت رشته‌ای متراکم تشکیل شده و لایه‌ی فیبروزی نامیده می‌شود. لایه‌ی داخلی(لایه‌ی سینوویال) از فشردگی کمتری برخوردار بوده و ترشح مایع مفصلی را بر عهده دارد. به این اپی‌تلیوم ترشحی که تولید مایع سینوویال را برعهده دارد، بافت سینوویوم[15] نیز گفته می‌شود (۳،۵۴). سطوح مفصلی در مفاصل سینوویال به‌وسیله‌ی غضروف شفاف پوشیده شده‌است. البته در صورت وارد شدن فشار زیاد، غضروف فیبروزی جایگزین غضروف شفاف می شود. ازجمله این مناطق می توان به حاشیه‌ی شیار گلونوییدی[16] در مفصل شانه و استابولوم در مفصل لگن اشاره کرد(۴۱). پایین‌ترین لایه‌ی غضروف مفصلی که دقیقا در بالای استخوان قرار دارد، آهکی شده است(۴۱). سطح خارجی غضروف مفصلی از پری‌کندریوم[17] پوشیده نشده‌است و جایگزینی بافت‌ها با تکثیر میتوز از لایه‌های عمقی صورت می‌گیرد(۴۱).

غشای سینوویال غشایی نازک و عروقی است. عروق بزرگ موجود در این غشای ازمجموعه‌ی مویرگ‌های پیچ‌خورده‌ای که در حاشیه‌ی غضروف قرار دارند، شکل می‌گیرد(۴۱). در لایه‌های عمقی‌تر کپسول مفصلی، بافت همبند سست و چربی دیده می‌شود(۴۱). سلول‌های لایه‌ی سینوویال از یک تا سه لایه از سلول‌های مکعبی و یا سنگفرشی تشکیل شده‌اند. این سلول‌ها منشاء مزانشیمی داشته و به‌وسیله‌ی بافت همبند نازکی از دیگر ساختارها فاصله می‌گیرند(۴۱). غشای پایه در زیر این لایه برای ایجاد فاصله با دیگر ساختارها وجود ندارد، بنابراین نمی‌توان برای آن مرزی در حفره‌ی سینوویال در نظر گرفت(۴۱).

در مشاهده با میکروسکوپ الکترونی دو نوع سلول مختلف از لحاظ عملکردی در غشای سینوویال شناسایی شده است. سلول های نوع a یا m که سلولی شدیداً فاگوسیت‌کننده و دارای سیتوپلاسمی با دستگاه‌های گلژی برجسته، میتوکندری‌های فراوان، لیزوزوم، وزیکول‌های پینوسیتیک ومیزان کمی شبکه‌ی رتیکولواندوپلاسمی خشن است(۴۱).در سلول‌های نوع b یا f سیتوپلاسم غنی از شبکه‌ی آندوپلاسمی خشن بوده و بسیار شبیه به سلول‌های فیبروبلاست هستند(۴۱). سلول b از لحاظ الکترونی چگالتر از سلول a می‌باشد(۴۱).

لایه‌ی سینوویال گاهی دارای چین‌خوردگی‌هایی می‌باشد که ممکن است تا عمق زیادی در داخل حفره‌ی مفصلی بر آمده‌باشند.گاهی چین خوردگی‌های بزرگی بوجود می‌آید که دارای عروق خونی نیز هستند. در موارد

---

15. Synoviom

16. Glonoid fossa

17. Perichondrium

دیگری، دو لایه‌ی کپسول مفصلی ممکن است با همدیگر جوش بخورند و یا اینکه ممکن است لایه‌ی سینوویال مستقیما بر روی عضله یا بافت چربی یا ضریع خارجی قرارگرفته باشد(۳).

ب- روماتسیم مفصلی[۱۸]

ب-۱- تعریف

روماتسیم مفصلی یکی از بیماری‌های مزمن و دارای تظاهرات عمومی شدید است. وجه مشخصه‌ی آن سینوویت[۱۹] پایداری است،که به‌صورت متقارن در مفاصل بدن بروز می‌یابد. شدت علائم این بیماری به مرور زمان دستخوش تغییر می‌شود. واکنش‌های آماسی در این بیماری عمدتا(ولی نه منحصراً) در مفصل دیده می‌شود(۱). درگیری مفاصل در این بیماری، به شکل خاصی است؛ به طوری که سینوویت ابتدا از مفاصل کوچک دست و پا شروع شده و به سمت مفاصل مرکزی بدن پیشرفت می‌کند. مفاصل در جریان این تغییرات دچار تغییرشکل نیز می‌شوند(۱). ضایعات غیرمفصلی در جریان این بیماری معمولاً به شکل خاصی بروز می‌کند و غالباً توان فعالیت‌های عادی از بیمار سلب می‌شود. این ضایعات عبارتند از: واسکولیت، تحلیل رفتن پوست وعضله، ندول‌های زیرپوستی،آدنوپاتی لنفاوی[۲۰]، بزرگ شدن طحال و کاهش گویچه‌های سفید خون(۲). روماتیسم مفصلی در دام‌های اهلی به‌خصوص در سگ‌ها دیده می شود. سگ های مبتلا علاوه بر لنگش، افسردگی، بی اشتهایی،تب، خستگی صبحگاهی را نیز نشان می‌دهند(۴).

ب-۲- سبب‌شناسی

علت روماتیسم مفصلی ناشناخته است ولی مهمترین عامل احتمالی واکنش میزبان مستعد به یک عامل عفونی است. مایکوپلاسما، ویروس اپشتن‌بار[۲۱]، ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی[۲۲]، پارووویروس و ویروس سرخجه از عوامل احتمالی پیشنهاد شده در انسان هستند(۱). احتمالا طیفی از محرک‌های مختلف بخصوص عوامل عفونی، بیماری را در

---

18. Arthritis rheumatoid
19. Synovitis
20. Lymphadenopathy
21. Epeshtain bar virus
22. Choriomeningitis lymphocytic virus

حیوانات حساس آغاز می‌کنند. در پستانداران اهلی *مایکوپلاسما هیورینیس*[۲۳]، *اریزیپلوتریکس روزیوپاتیه*[۲۴] و *برلیا بورگدورفری*[۲۵] آرتریت غیرچرکی مزمن،که مانند روماتیسم مفصلی در انسان است، را ایجاد می‌کنند(۴).

فرایندهای احتمالی که موجب آرتریت مزمن می‌شوند شامل موارد زیر می‌باشند:

۱- عفونت مداوم ساختار مفصلی یا احتباس فراورده‌های میکروبی در مفصل

۲- القای پاسخ ایمنی نسبت به اجزای تغییریافته مفصلی در اثر میکروارگانیسم

۳- وجود شاخص‌های آنتی‌ژنی دارای واکنش‌متقاطع در مفصل

۴- وجود سوپرآنتی‌ژن‌های[۲۶] ناشی از برخی میکروارگانیسم ها مثل استافیلوکوک‌ها ، استرپتوکوک‌ها و *مایکوپلاسما آرترایتیدیس*[۲۷] (۱).

هنوز معلوم نیست که چه آنتی‌ژنی موجب تحریک دستگاه ایمنی و آماس متعاقب آن می‌گردد. شمار قابل توجهی از بیماران دارای HLA^{28} DR4 می‌باشند. ممکن است این ژن‌ها یا سایر فاکتورهای ژنتیکی توان مقابله موثر با یک عامل محیطی نظیر ویروس را از بیمار بربایند و آن عامل موجب بروز بیماری شود(۲).

مطالعات اخیر نشان داده‌است که در سگ‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی میزان آنتی بادی ضد عامل دیستمپر در مایع سینوویال به طور معنی‌داری بیش از حد طبیعی می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها در سگ‌های مبتلا به استئوآرتریت وجود ندارد.کمپلکس‌های ایمنی را می توان از مایع سینوویال سگ‌های مبتلا به روماتیسم مفصلی جدا کرد. تجزیه و تحلیل این کمپلکس ها به روش وسترن بلاتینگ[۲۹]، حضور آنتی‌ژن‌های ویروس دیستمپر سگ را نشان داد. بر اساس این نتایج در سگ‌ها، ویروس دیستمپر ممکن است در مفاصل روماتیسمی وجود داشته باشد و احتمالا، نقشی در پاتوژنز بیماری ایفا می‌کند(۴).

ب- ۳ – پاتوفیزیولوژی

---

23. *Mycoplasma hyorhinis*
24. *Erysiplothrix rhusiopathaie*
25. *Borrelia burgorferi*
26. Superantigens
27. *Mycoplasma arthritidis*
28. Human leukocyte antigen
29. Western blotting

سایتوکاین‌های متعددی از جمله اینترلوکین یک[30]، اینترلوکین هشت، فاکتور نکروزکننده‌ی تومور[31] و انترفرون گاما[32] در مایع سینوویال مفاصل مبتلا یافت شده است. احتمالاً واسطه‌هایی مثل، فاکتور نکروزکننده توموری با فعال‌کردن سلول‌های موجود در غشای سینوویال و تولیدآنزیم‌های پروتئولیتیک مثل کلاژناز، باعث تخریب غضروف، رباط‌ها و زردپی‌های مفاصل می‌شود(۲،۶). بسیاری از سایتوکاین‌هایی که در آغاز تخریب مفصل نقش دارند، عمدتا از ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T فعال شده ترشح می‌شوند(۲،۶).

در خون بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی اغلب ایمنوگلوبولین‌هایی[33] از نوع IgG و یا IgM وجود دارد، که با قسمت ثابت[34] مولکول‌های IgG خودی واکنش می‌دهند. این اتوآنتی‌بادی‌ها[35]، فاکتور روماتویید[36] نامیده می‌شوند. فاکتور مزبور ممکن است در تشکیل کمپلکس‌های ایمنی شرکت‌کند، ولی هنوز نقش پاتولوژیک آن مشخص نیست(۲،۶).

به‌نظر می‌رسد که یک آنتی‌ژن موجب پیدایش IgG غیر عادی می‌شود. این IgG نیز دستگاه ایمنی را در جهت تولید فاکتور روماتویید تحریک می‌کند. IgG غیرعادی تولید شده، توسط لنفوسیت‌های موجود در بافت سینوویال برای بدن یک مولکول بیگانه است و سلول های ایمنی موجود در مفصل را جهت تولید آنتی‌ایمنوگلوبولین تحریک می‌نماید. این آنتی‌ایمنوگلوبولین‌هاکه از جنس IgG با ضریب سانتریفیوژ IgM،7s با ضریب سانتریفیوژ 7s و یا IgM با ضریب سانتریفیوژ 19s می‌باشند، فاکتور روماتویید هستند(۲).

کمپلکس‌های ایمنی[37] تشکیل‌شده از فاکتور روماتویید و IgG غیرعادی قادر به فعال کردن سیستم مکمل[38] از مسیر کلاسیک[39] می‌باشد. البته ترکیبات حاصل از شکسته شدن پروتئین‌های سیستم مکمل، در مفصل انباشته شده و قادر به فعال‌کردن سیستم مزبور از مسیر آلترناتیو[40] نیز می‌باشد. به‌دنبال فعال‌شدن سیستم مکمل و فعال‌شدن برخی سلول‌های آماسی، رهاسازی هیستامین، فراخوانی سلول‌های آماسی، صدمات غشایی و انهدام سلولی صورت می‌گیرد. به‌دنبال این تغییرات، نفوذ شمار قابل توجهی از گویچه‌های سفید به بافت سینوویال دیده می‌شود(۲). پروستاگلندین‌ها و

---

30. Interleukin-1
31. Tumor necrosing factor
32. Interferon γ
33. Immunoglobulins
34. Fragment of crystallization
35. Autoantibody
36. Rheumatoid factor
37. Immune complex
38. Complement system
39. Classic pathway
40. Alternative pathway

لکوترین‌های ترشح شده از سلول‌های آماسی نقش بسیار تعیین‌کننده‌ای در ایجاد آماس دارند. از سوی دیگر لیزوزیم‌ها وآنزیم‌های فعالی که ازگویچه‌های سفید به درون بافت‌های سینوویال رها می‌شوند، موجب تشدید تکثیر سلول‌ها و واکنش‌های آماسی در سینوویوم می‌گردند(۲).

از طرفی‌دیگر مکانیسم دیگری که از آن به عنوان فاگوسیتوز ناکام[۴۱] نام می برند، موجب تخریب بیش از پیش سلول‌ها و ساختار مفصل می‌شود(۵۶). مکانیسم‌های اولیه‌ای که به‌وسیله‌ی آن‌ها سلول‌های فاگوسیتیک مواد شیمیایی را به بافت و محل‌های آماس ترشح می‌کنند، شناسایی شده‌اند، این مکانیسم‌ها شامل خودکشی‌لیزوزومی[۴۲]، استفراغ در طول بلعیدن[۴۳] و مکانیسم سوم فاگوسیتوز ناکام می‌باشد(۵۶).

فاگوسیتوز ناکام به دنبال تلاش برای بلع اجسام بزرگ و خارج ازظرفیت بلعیدن سلول فاگوسیت‌کننده ایجاد می‌شود(۵۶). از این ساختارها می‌توان به باکتری‌های به‌دام افتاده در شبکه‌ی فیبرینی و یا کمپلکس‌های ایمنی گیرکرده در غشای‌پایه یا سطوح مفصلی اشاره‌کرد(۵۶). در این مکانیسم سلول فاگوسیت‌کننده علی رغم پاسخ به محرک‌های فاگوسیتوز و به علت بزرگ‌بودن محرک، توانایی بلع آن و تشکیل فاگوزوم را ندارند(۵۶). با این حال سلسله رخدادهای غشایی مسئول تشکیل فاگوزوم و حتی الحاق با لیزوزوم‌ها نظیر فرآیند معمولی فاگوسیتوز انجام می‌شوند. از آن‌جایی که فاگوزوم به علت غیرقابل فاگوسیتوز بودن محرک، هرگز شکل‌نمی‌گیرد، اتصال لیزوزوم به غشای سلول و به‌دنبال آن تخلیه‌ی محتویات لیزوزوم، منجر به وارد شدن آسیب به بافت‌های مجاور خواهد شد(۵۶). این رخ‌داد در سایر بیماری‌های وابسته به ایمنی مانند گلومرولونفریت هم رخ داده و یکی از علل تخریب بافتی می‌باشد(۵۶).

نفوذ سلول‌های تک‌هسته‌ای در بافت سینوویوم به‌شکلی خاص انجام می‌پذیرد. بدین‌گونه که لنفوسیت‌های T کمکی[۴۴] در اطراف و لنفوسیت‌های T سرکوبگر[۴۵]، لنفوسیت‌های B، لنفوبلاست‌ها، پلاسماسل‌ها و ماکروفاژها در نسج بینابینی تجمع یافته و واکنش بین این سلول‌ها از طریق تولید برخی سایتوکاین‌ها به افزایش شمار ماکروفاژها در سینوویوم ملتهب کمک می‌نماید(۲). این واکنش‌ها همچنین موجب تداوم تولید ایمنوگلوبولین‌ها و فاکتورهای روماتویید می‌شود. سلول‌های پلی‌مورفونوکلئر[۴۶] که در جریان تشکیل کمپلکس ایمنی در سطح غضروف مفصلی به این محل کشیده‌می‌شوند، از طریق آزاد نمودن پروتئازها وکلاژنازها موجب تخریب غضروف مفصل می‌شوند(۲).

---

41. Frustrated Phagocytosis
42. Lysosomal Suicide
43. Regurgitation during feeding
44. T helper
45. T suppressor
46. Polymorphnuclear