جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية/كلية العلوم
قسم علوم الحياة

العنوان/ تأثير التهاب المفاصل على بعض معايير الدم

بحث مقدم إلى

مجلس كلية العلوم/ جامعة القادسية وهي جزء من متطلبات نيل درجة البكلوريوس

في العلوم/ علوم الحياة

من قبل الطالب

حيدر كريم مهاوش

أشراف

الاستاذ المساعد الدكتورة

وجدان ثامر مهدي التميمي

شوال / 1440هـ **حزيران / 2019**

بسم الله الرحمن الرحيم

أولم ير الإنسان أنا خلقناه من
نطفة فإذا هو خصيم مبين ۝
وضرب لنا مثلا ونسي خلقه قال
من يحي العظام وهي رميم ۝
قل يحييها الذي أنشأها أول مرة
وهو بكل خلق عليم ۝ صدق

الله العلي العظيم سورة يس (77 – 79)

الإهداء

إلى الصادق الأمين .....محمد واله الطاهرين

إلى الخيمة..... التي احتوتنا أنا وأخوتي (والدي)

إلى نبع الحنان التي تفيض بحبها لنا(والدتي)

الى الغالية التي تمدني بلقوة دوما والحنان والحب(امي)

إلى نبع الوفاء وسندي بحياتي..... , (إخوتي واخواتي)

الى رقية حياتي العزيزه عروبة

الى كل من ساعدني وساندني في فترة الدراسة من

زملائي الاعزاء

الشكر والتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على خاتم الانبياء والمرسلين وعلى اله وصحبه الطيبين الطاهرين

اتقدم بجزيل الشكر الى الاستاذ المساعد الدكتورة وجدان ثامر التميمي لتوجيهها السديد ومتابعتها المتواصلة خلال مرحلة البحث .

وبدافع مما يقتضيه واجب الوفاء والعرفان بالجميل اتقدم بالشكر والتقدير الى الدكتور حبيب وسيل شبر لما ابداه من مساعدة لي خلال مراحل الدرسة .

كما اتوجه بشكري الجزيل الى رئاسة قسم علوم الحياة في كلية العلوم والى السادة التدريسيين فيه والى زملائي الاعزاء في مرحلة الدراسة.

وفيض من وافر الشكر والامتنان لعائلتي لما بذلوه من عون ومساعدة داعية المولى ان يجزيهم عني خير جزاء .

وشكري وتقديري موصول الى كل من كانوا معي في مشواري الدراسي والذين تعجز الكلمات عن التعبير عن مدى شكري وتقديري لهم داعية الله ان يجزيهم اضعافاً مضاعفة عما قدموه لي .

والله ولي التوفيق

حيدر

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية لمعرفة تأثير التهاب المفاصل في بعض المعايير الدموية في النساء وقد أجريت هذه الدراسة في مستشفى الديوانية التعليمي في محافظة الديوانية إذ تم فحص (20) عينة من دم النساء اللواتي يعانين من التهاب المفاصل. كشفت التحاليل الإحصائية لنتائج هذه الدراسة وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في التعداد الكلي لخلايا الدم البيض, كذلك وجد أن هناك ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في التعداد الكلي للصفيحات الدموية ومعدل ترسيب كريات الدم الحمر بلمقارنة مع مجموعة السيطرة, وقد لوحظ بأن المعايير أعلاه يزداد ارتفاعها بزيادة تقدم مدة الاصابة ويكون الارتفاع اعلاه في المدة من 16 سنة فما فوق واقله في المدة من 1-5 سنوات.كما اظهرت الدراسة وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيزخضاب الدم .

1-المقدمة *Introduction*

يصاب الكثير من الاشخاص بالتهاب المفاصل المزمن الذي ينتج عن عدد من الاسباب التي قد تكون تغيرات كيمياوية في الغضاريف المغطية للعظام او تغيرات فيزيائية كحدوث ضربة شديدة بالمفصل او حمل ثقل معين او اسباب مناعية او فسلجيه والمهم والاخطر من كل هذه التغيرات هو حدوث اصابة ميكروبية تؤدي الى خمج المفاصل المزمن في كثير من الحالات،(Sibilia & Limbach, 2002) وهو يتخذ أشكالا متعددة ويتطور بشكل سريع ويصيب كلا الجنسين بأعمار مختلفة , وتوجد منه أنواع مختلفة، ويظهر في أماكن مختلفة من الجسم منها الفك والركبتين والذراع, وينتشر بشكل كبير في العالم إذ يعد مرضا شائعا في كثير من الدول, ويصيب النســـاء أكثر من الرجـــــــال في معظـــــم هذه الـدول (Puttick ,2001 ; Sack ,1999).

توجد العديد من التأثيرات الكبيرة التي يحدثها هذا المرض في أجهزة الجسم متمثلة بالجهاز العضلي والدموي واللمفي فضلاً عن تأثيره في العين والقلب والأوعية الدموية والجهاز التنفسي والكلى وإحداثه اعتلال بالأعصاب التي تمر بالقرب من المفاصل الملتهبة (Hueber *et al.,*2003 ; Schumacher,1995) وفي العراق أصبح المرض الآن احد أهم الأمراض الخطرة والأكثر إصابة من بين الأمراض الأخرى, وتبين أن نسبة انتشاره تقارب 1% وهذه النسبة هي مماثلة لنسبة انتشاره في الدول الأوروبية وأمريكا ودول عديدة أخرى (AL-Rawei *et al.,*1998) يكون مرض التهاب المفاصل بأنواع متعددة ويشمل التهاب المفاصل العظمي, التهاب المفاصل الرثوي, التهاب المفاصل الصديدي, التهاب الفقار لقسطي الرثياني, التهاب المفاصل الصدفي, داء ستل (التهاب المفاصل الشبابي) وتتباين خطورة المرض بحسب شدته (Baker & Schumacher , 1993).الهدف من الدراسة :-

قياس المعايير الدموية التي شملت الآتي:-

1-التعداد الكلي لخلايا الدم البيض Total leucocytes.

2- تقدير تركيز خضاب الدم Hemoglobin Estimation

3- قياس معدل ترسيب كريات الدم الحمر Erythrocyte Sedimentation Rate Measurement

4- التعداد الكلي للصفيحات الدموية Total Platelet Count

الفصل الثاني

استعراض المراجع

2- استعراض المراجع *Review of Literatures*

2-1 التهاب المفاصل *Arthritis*

هو التهاب يصيب المفصل وغالباً ما يرافقه تحطم المفصل، مصحوب بألم وورم وتثخن ينتج من اصابة ميكروبية وصدمة تحدث للمفصل وتغيرات تمزقيه واختلالات ايضية او اسباب مناعية ذاتية او اسباب اخرى (Austin, 2005).,ويعد مرض التهاب المفاصل احد أكثر المشاكل الطبية شيوعا فهو يمكن أن يحدث في أي مرحلة عمرية.(Sibilia & Limbach , 2002)

يتسبب هذا المرض في حدوث درجات متفاوتة من الألم والالتهاب وتقيد حركة المريض , إذ يكون له تأثير كبير على الأنشطة الطبيعية التي يقوم بها الشخص (Lehtonen *et al.*,1994). وهو مرضاً خطيراً ويجب النظر إليه بجدية , إذ أنه يصيب كلا الجنسين ولكنه يظهر في النساء خصوصا (75% من الحالات), وهذا المرض ليس مميتا ولكنه يؤدي إلى العجز الصحي في حال لم يتم علاجه بالطريقة المناسبة , وكما يدل اسمه فهو يترافق مع آلام متعددة .(Lehtonen, *et al.,*1994).ويتميز هذا المرض بأنه مؤلم جدا , وهو مضن نفسيا , ويتخذ أشكالا متعددة تختلف حسب المرضى المصابين وهو يتطور بشكل سريع مما يسبب العجز الصحي ولكنه لا يؤثر على المؤهلات الفكرية للفرد (Austin,2005).

ويظهر التهاب المفاصل في الفك, والأكتاف , والركبتين , والذراع , والمعصم والكاحل وذلك إذا لم تحدث أي إصابات أو حالات غير اعتيادية في هذه المفاصل وفي الغالب تؤثر هذه الحالة على الأجزاء الآتية كما أشار (Lehtonen, *et al.*,1994):-

1 - يمكن أن تحدث حالة تضخم في مفاصل الأصابع في بداية ظهور المرض ,ويحدث الم وتيبس وضعف في المفاصل ولكن بعد حوالي عامين من حدوث المرض لايظهر أي الم ولكن قد يحدث بروز في عظام المفصل.

2-العمود الفقري: يحدث خلل في اسطوانات العمود الفقري بين العظام بطول العمود الفقري ويؤدي إلى تيبس في الظهر والرقبة.

3-المفاصل التي يرتكز عليها الجسم :الفخذ, الركبة , والقدم هي الأجزاء التي تتحمل الوزن الكامل للجسم وهي أكثر عرضة للإصابة بخشونة المفاصل حيث أن الغضاريف تضعف ببطء على مر السنين.

2-2 نبـذة تاريخيــة عـن المـرض ***Background disease about***

يعود تاريخ اكتشاف مرض التهاب المفاصل إلى سنة 4500 قبل الميلاد , اكتشفت أول ملاحظة لهذا المرض في الديناصورات وبعد ذلك اكتشف وجود المرض في الانسان, وذكرت التقارير القديمة بأن مرض التهاب المفاصل كان شائعا ما قبل التاريخ , حيث لوحظ وجوده في بقايا الهياكل العظمية للأنسان الأمريكي الأصلي الذي وجدت آثاره في مدينة Tennesse وأجزاء من مدينة Olath المعروفة حاليا بكنساس (Bridges,1992). وفي حوالي سنة 400 سنة قبل الميلاد وصف الطبيب الإغريقي Hippocrates مرض النقرس (Pillinger *et al.*,2007).). ذكر Dieppe(1988) ذكر Dieppe(1988)بأن الباحث Galen قد وصف مرض الفقار القسطي الرثياني الذي يمثل احد أنواع التهاب المفاصل ووجد أنه يختلف عن مرض التهاب المفاصل الرثياني في القرن الثاني بعد الميلاد. فقد اكتشف هذا المرض لأول مرة في الهيكل العظمي المتحجر لمومياء مصرية يقدر عمرها بـ500 سنة , حيث لوحظ فيها ما يسمى بـ(bamboo spine) أو ما يعرف بالسيساء الخيزرانية أو تصلب العمود الفقري نتيجة الإصابة بالتهاب الفقار القسطي الرثياني (Calin,1985). أما التهاب المفاصل الرثوي كان اول وصف له في سنة 1800 حيث تم وصفه من قبل الطبيب الفرنسي Augustin Jacob Landre Beauvis ويعتقد أن مرض التهاب المفاصل الرثوي أنتقل إلى أوروبا بعد اكتشاف Colombes للعالم الجديد , (Silman & Pearson,2002). ومنذ سنة 1858أطلق عليه الباحث Garrod أسم التهاب المفاصل الرثوي. يعرف RAعلى أنه مرض مناعي ذاتي(ziff,1990)

3-2 وبائية مرض التهاب المفاصل *Epidemiology of Arthritis*

يُعد التهاب المفاصل احد أكثر المشاكل الطبية شيوعا في العالم , وهو يصيب واحدا من كل سبعة أشخاص وتختلف وبائيته باختلاف أنواعه , حيث ذكرت الدراسات أن مرض التهاب المفاصل العظمي يصيب مايقارب 40 مليون شخصاً في الولايات المتحدة الاميريكية (Hoaglund & Steinbach,2001). وأن نسبة حدوث هذا النوع تكون مرتفعة في الذكور الاميريكين والأوروبيين البيض أكثر من الصينيين والأفريقيين والهنود (Lawrence *et al.*,1999 ; Mukhopadhaya & Barooah ,1975 Solomon *et al.*,1975). وأن 80% من الأشخاص هم فوق سن 65 سنة الذين تحدث لديهم تغيرات مرضية في المفاصل ولكن 60% منهم فقط يعانون من أعراضه والبقية لايشعرون بشيء (Green ,2001).

اما التهاب المفاصل الرثوي يقدر معدل انتشاره في العالم بنسبة (0.5-1%) على اختلاف الأعراق والأصول الاوربيه أو الأسيوية وهذا ما يحدده عامل البيئة والاستعداد الوراثي للمرض (Alamanos and Drosos ,2005) وهنالك فروق على مستوى الشعوب مثلا في إفريقيا هناك انتشار اقل للمرض في المناطق الريفية مقارنة مع أبناء المدن (Beighton *et al.*,1975). اما في العراق فإن RA أصبح مرض غير نادر كما متوقع بالسابق اذ تقدر نسبة انتشاره بالبالغين 1% وهذه النسبة متفقة مع ما موجود اماكن اخرى من العالم كأوربا وأمريكا الشمالية وغيرها من البلدان كما إن نسبة إصابة الرجال الى النساء 1-3.4 وهذا يشير الى النسبة الاعلى للنساء كما في البلدان الأخرى (AL-Rawi *et al.*,1999).). ويصيب مرض النقرس 1% من سكان المناطق الغربية في وقت ما من حياتهم ويزداد في الأنتشار (Chen & Schumacher ,2008) حيث يزداد بنسبة 2% في الرجال الذين تكون أعمارهم أكثر من 30 سنة وفي النساء التي تكون أعمارهن أكثر من 50 سنة (Winzenberg & Buchbinder ,2009). أما بالنسبة لمرض التهاب الفقار القسطي الرثياني فإنه يكون شائعا في الذكور أكثر من الأناث أما نسبة شيوعه الكلية فهي 0.25% (Tiwana *et al.*,2001 ; Ebringer *et al.*,1978).

ولقد ذكر Hohlerوجماعته(2001) أن مرض التهاب المفاصل الصدافي يصيب المرضى الذين لديهم داء الصدفية وتظهر الأعراض بعد ما يقارب 20 سنة من ظهور الإصابة الجلدية لديهم وتكون نسبة الإصابة بهذا النوع متساوية لدى الرجال والنساء .

أما بالنسبة لمرض التهاب المفاصل الشبابي وداء ستل فيظهر في أعمار تتراوح بين 1-3 سنوات وبين 8-12 سنة وتكون نسبة ظهورهم في الأناث أكثر بمرتين من الذكور (Burnham (Luthi *et al.*,2002 ; *et al.*,2008

4-2 أنواع التهاب المفاصل *Types of Arthritis*

1-4-2 التهاب المفاصل العظمي (الفصال العظمي) ***Osteoarthriti* s** هو- التهاب المفاصل العظمي **(Osteoarthritis)**

هو مرض مزمن يؤثر على المفاصل السلسة او الانزلاقية (Synovial joints) ولاسيما في المفاصل الكبيرة، وهو من الامراض الشائعة في كبار السن لكن يمكن ان يحدث في الشباب او يكون وراثياً او قد يحدث نتيجة حدوث صدمة سابقة للمفصل .(Stitik *et al.*, 2004)

(1-2) يد مصابة بالتهاب المفاصل العظمي (Banks, *et al.,*1998)

2-4-2 التهاب المفاصل الرثوي (Rheumatoid arthritis)

هو مرض التهابي مزمن يؤثر على المفاصل والانسجة المحيطة بها وكذلك يمكن ان يؤثر على الاجهزة الجسمية الاخرى، اسبابه غير معروفة بالرغم من انه يتطلب مهاجمة الخلايا المناعية للجسم ويسمى مرض مناعي ذاتي (Autoimmune disease)، وهناك حالات مختلفة ذات اسباب مختلفة قد تكون خمجية (Infectious) او عوامل وراثية او هرمونية. يشخص هذا الالتهاب بتمزق المفصل ويقترح وجود بروتين الـ Ostopontin الذي له دور في الاستجابة المناعية التي تسهل هذا التحطم (Yamamoto, 2003)

صورة(2-2) يد مصابة بالتهاب المفاصل الرثوي(Banks, *et al.*,1998)

2-4-3 التهاب المفاصل الصديدي ***Septic Arthritis***

هو إصابة متقيحة للمفصل تنتج نتيجة إصابته بعوامل ممرضة ينتج عنها التهاب للمفاصل (Geirsson ,2008).تحدث الإصابة بهذا النوع نتيجة عدوى وتشتمل العوامل المعدية على بكتريا وفطريات وفايروسات (Ytterberg,1999 ; Cuellar *et al.*,1992) وأن من شأنها أن تنجم عن مضاعفات لأمراض متناقلة جنسيا (Carton & Ramzi,2005).

صورة(2-3) تمثل يد مصابة بالتهاب المفاصل الصديدي(Banks, *et al.*,1998)

2-4-4 النقـــــــرس *Gout*

ويسمى أيضا بمرض الملوك , وهو التهاب يحدث في جسم الانسان بسبب تجمع وتركز حامض البوليك (اليوريك) في أجزاء معينة من الجسم وخاصة المفاصل (Chen &Schumacher.,2008).ينتج مرض النقرس عن قصور في الصفات الوراثية للأنسان , أو استعمال بعض العقاقير المدررة للبول أو بسبب قصور في وظائف الكلى (Tausche *et al.*,2009).وثبت أن الإفراط في أكل اللحوم والدجاج المشوي والكبد من البقر والطيور وبعض البقوليات يسبب النقرس ولذلك يسمى مرض الملوك (Choi *et al* ,2004 a) وينتشر مرض النقرس عند الرجال أكثر من النساء ويكون غالبا مرتبطاً بزيادة الوزن أو الإفراط في شرب الكحوليات (Choi *et al*,2004b ; Choi& Curhan,2008).

صورة (2-4) قدم مصابة بالنقرسwww.hakeem.com

2-4-5 التهاب المفاصل الشبابي *Juvenile Idiopathic Arthritis* (JIA)

هو التهاب مفاصل رثوي مبكر يبدأ قبل عمر 16 سنة وهو مشابه لالتهاب المفاصل الرثوي (Merck ,2008), وسمي بالشبابي لأنه يصيب المريض مابين عمر 8-12 سنة وهو مرض مزمن (Falcini & Cimaz ,2000).يبدأ المرض بألم في أسفل الظهر في الفقرات القطنية وفضلا عن الورك ويهاجم الرقبة ومنتصف الظهر ,ويؤدي إلى تعب عام وخمول ونسبة الإصابة به هي 1% وهو وراثي يهاجم المفصل ويعمل على إتلاف أربطة المفصل وغضاريفه (Førre & Smerdel,2002 ; Phelan & Thompson,2006).

صورة (2-5) طفل مصاب بالتهاب المفاصل الشبابي(Banks, *et al.*,1998)

6-4-2 داء ستـــــل ***Still Disease***

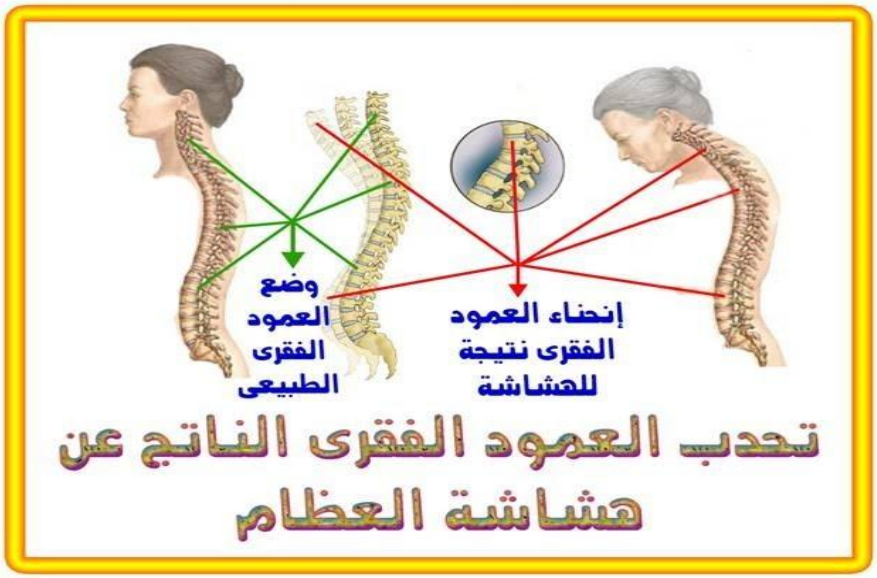
هو شكل من أشكال التهاب المفاصل الرثوي الذي شخصه Bywaters سنة 1971 . وسمي باسم (داء ستل) نسبة إلى الطبيب الأنكليزي Sir George Frederic Still(Luthi *et al.*,2002). ولا يعتمد تشخيص المرض على الفحوص السيرولوجية (Efthimiou *et al.*,2007), أن هذا المرض يصيب الأشخاص من عمر 1-3 سنة ويكون مصحوبا بألم مفصلي ويكون لدى هؤلاء المرضى فحص العامل الروماتيزمي RF سالب ,يؤدي هذا النوع

إلى إعياء شديد وأنتفاخ في العقد اللمفاوية وتجمع للسوائل في الرئتين والقلب (Luthi *et al.*,2002).

صورة (2-6) يد مصابة بداء ستل (Banks, *et al.*,1998)

2-4-7 التهاب الفقار القسطي الرثياني *Ankylosing Spondylitis*

ويسمى أيضا بالتهاب الفقاري المفصلي , وهو التهاب يصيب المفاصل بين فقرات العمود الفقري فضلا عن المفاصل الأخرى (Jimenez & Mintz ,1993).وهو مرض روماتيزمي يسبب التهابا مزمنا في المفاصل ويكون عادة مصحوبا بالتهاب في الأوتار وخاصة في أماكن التصاقها بالعظام , وفي معظم الحالات ترتكز الإصابة في مفاصل العمود الفقري والحوض والأطراف السفلية ,مسببة الآما في هذه الأماكن(Luong & Salonen,2000).



صورة (2-7) التهاب الفقار القسطي www.hakeem.com

2-4-8 التهاب المفاصل الصدافي *Psoriatic Arthritis*

هو التهاب المفاصل سلبي المصل يصيب 15-30% من الأشخاص المصابين بالصداف يصيب المرض جميع الأعمار ولكن عادة ما تظهر الأعراض خلال 10 سنوات بعد بداية صداف الجلد ولكن من كل 7 حالات هناك حالة تبدأ فيها أعراض المفاصل قبل الأعراض الجلدية للصداف (Mader & Gladman ,1993). صورة (2-8).

صورة (2-8) أقدام مصابة بالتهاب المفاصل الصدافي(Banks, *et al.*,1998)

2-5 الأعراض السريرية لالتهاب المفاصل *Symptoms of Arthritis Clinical*

يعتمد تشخيص مرض التهاب المفاصل على بعض الصفات والعلامات التي وضعت بوساطة الكلية الاميريكية للروماتيزم في سنة 1987 (Kelly,1997) والتي تشمل :

1 -تورم في مفصل واحد أو أكثر.

2 -تيبس صباحي متواصل.

3 -الم متكرر في احد المفاصل.

4 -عجز عن تحريك المفصل بشكل طبيعي .

5 - احمرار واضح ودفء في المفصل .

6 - ترافق الآم المفصل بحالات غير مبررة من ارتفاع درجة الحرارة أو أنخفاض في الوزن أو الضعف.

وتمثل الأعراض التي ذكرت سابقا أعراضا مشتركة لجميع الأنواع لكنَّ هناك صفات مميزة أخرى تختلف باختلاف نوع الالتهاب.

6-2 امراضية التهاب المفاصل الرثوي

لمرض التهاب المفاصل تأثيرات كبيرة على أجهزة الجسم الأخرى بمعنى آخر انها تكون غير مفصلية وتتضمن:

1 - الجهاز العضلي الهيكلي متمثل بضمور العضلات التي تعمل على المفاصل المصابة (Gough, *et al* .,1994).

2 - الجهاز الدموي متمثلة بفقر الدم سواء تلك المصاحبة للأمراض المزمنة أو الناتجة من نقص الحديد (Porter, *et al.*,1994).

3 - الجهاز الليمفاوي متمثل بتضخم الطحال (Braunwald, *et al.*,2001).

4 - العقد تحت الجلدية : وتتكون في المرضى ايجابي العامل الروماتويدي وهي إما متحركة وإما لينة أو صلبة وثابتة في مكانها (Hedfors, *et al.*,2000).

5 - العين وتتضمن التهاب نسيج العين الخارجي والنسيج الضام فوقها وتحدث متلازمة Sjogrens وفيها يصاحب الالتهاب الروماتويدي بجفاف العين الذي يوحي للمريض بوجود جسم غريب داخل عينه فيكثر من حكها مما قد يسبب تقرحها ويصاحبه جفاف في الفم مما يدفع المريض لشرب كميات كبيرة من السوائل (Tessler,1999).

6 - القلب والأوعية الدموية : ويتضمن التهاب الطبقات الثلاثة للقلب (التامور وعضلة القلب وبطانة القلب مع ارتجاع الصمام الابهر). ويسبب اعتلال عضلة القلب سكتة قلبية فضلا عن أنه قد يؤثر على الشرايين التاجية والتهابها فيسبب ضيقها أو أنسدادها بالكامل فينتج عنه في النهاية قلة الدم الواصل للقلب وما يعقبه من احتشاء قلبي

(Wolfe, *et al.*,1994).

7 -الجهاز التنفسي : أن التهاب المفصل الحلقي يسبب آلاماً في الحنجرة وحشرجة الصوت وكذلك الم عند البلع ,ويحدث التهاب الغشاء المصلي المحيط بالرئة وتجمع للسوائل وقد يحدث تليف في فصوص الرئة (Braunwald, *et al.*,2001).

8 -الكلى : قد يسبب حدوث الداء النشواني الكلوي Amyloidosis مما يسبب اعتلال وظائفها أو ينتهي بفشل كلوي (de Groot,2007).

9 -اعتلال الأعصاب التي تمر بالقرب من المفاصل الملتهبة المتورمة (Braunwald, *et al.*,2001)

10- وقد يؤثر على الكبد مما يقوم بزيادة أنتاج البروتين الفعال C وزيادة أنزيمات الكبد (Ballou & Kushner ,1992).

7-2 علاج مرض التهاب المفاصل *Treatment of Arthritis disease*

يعد التشخيص والعلاج المبكر للمرض من أهم الخطوات التي تحول دون تطور المرض وتآكل المفاصل وتلفها وتتباين خيارات العلاج بالاعتماد على نوع التهاب المفاصل ولكنه بصورة عامة ينقسم إلى:

1 -توعية المريض بماهية المرض وأسبابه ومضاعفاته المحتملة حيث يُعد مرض التهاب المفاصل من الأمراض التي تتطلب فترات طويلة من الاستمرار على العلاج لتحقيق الأهداف المرجوة منه.

2 -العلاج الطبيعي (الفيزيائي): ومن أشكاله حمامات البخار, وحمامات الشمع, وحمامات المياه الدافئة, التي تساعد على التخفيف من حدة آلام المفاصل وتمكن المريض من تحريك مفاصله بشكل أفضل مما يحول دون تلفها وإعاقتها.(Ettinger *et al.*,1997).

3 -تغيير نمط المعيشة بما فيها القيام بالتمارين والمحافظة على الوزن وتعديل النظام الغذائي عن طريق إجراء حمية غذائية (Choi & Curhan ,2007).

4 -العلاج الدوائي : ويتضمن مجموعة من الأدوية التي تستعمل في حالات الالتهاب والغرض منها تخفيف الألم وتقليل الالتهاب والتيبس ولكنها لاتمنع تلف المفاصل أو تطور المرض ومن أمثلة هذه الأدوية هي :

- ❖ المضادات غير الستيرويدية مثل الاسبرين والأندوميثاسين (Sliverstein *et al.*,2000).

- ❖ الاستيرويدات (مشتقات الكورتيزون) مثل بريدنيزون و بريدنيزلون (Man *et al.*,2007).
- ❖ الأدوية المضادة للروماتويد المعدلة للمرض (DMARDS) مثل سيكلوسبورين وغيرها (Kremer ,2001).

5- العلاج الجراحي : لايتم التدخل الجراحي إلا في المراحل النهائية للمرض عندما تفشل طرائق العلاج الأخرى في تخفيف أعراض المرض كالآلام الحادة وكذلك عند تلف المفصل بصورة تامة (Hangody *et al.*,2001).

8-2 تأثير التهاب المفاصل على الدم *Effect of arthritis on blood*

يعد الدم المكون المهم في الجسم الذي يحدث ارتباطا وثيقا بينه وبين جميع الأمراض ولقد وجد العديد من الباحثين تاثير كبير لالتهاب المفاصل على بعض المعايير الدموية فقد ذكر Norberg وجماعته (2005) أن أعداد خلايا الدم البيض ترتفع في السائل المفصلي لدى مرضى التهاب المفاصل الرثوي ,كما لوحظ أن هجرة الخلايا العدلة والوحيدة الى السائل المفصلي تزداد نتيجة تاثير المكمل والانترلوكين-1 وعامل تنخر الورم (Peveri *et al.*,1988).

ذكر Bear وجماعته (1987) أن فقر الدم ظاهرة مرتبطة بالتهاب المفاصل وخاصة التهاب المفاصل الرثوي حيث وجد أن هذه الحالة تظهر في 30-60% من المرضى.وقد أشار Farr وجماعته (1983) أن التعداد الكلي للصفيحات الدموية قد يزداد لدى مرضى التهاب المفاصل الرثوي وان هذه الزيادة تكون مرتبطة بشدة مع زيادة فعالية المرض. ولوحظ ان معدل ترسيب كريات الدم الحمر يزداد بدرجة كبيرة اذ يعد فحص معدل ترسيب كريات الدم الحمر مهما لتحديد وجود الالتهاب في المفاصل ويتاثر بالعمر والكلوبيولينات المناعية غير الطبيعية (Banks, *et al.*,1998).

الفصل الثالث

طرائق العمل

3- طرائق العمل

3-1 الأجهزة المستخدمة Instruments

استعملت الأجهزة المدرجة في الجدول(3-1) لإنجاز خطوات البحث :

جدول (3-1) يوضح الأجهزة المستعملة لإجراء الدراسة

ت	نوع الجهاز	الشركة المصنعة
1	حمام مائي	Karkole – West – Germany
2	مجهر مركب	Olympus , Japan
3	عداد خلايا الدم	Neubaure improved double – Germany
4	جهاز الطرد المركزي الدقيق	Nuve , Germany
5	جهاز مقياس خضاب الدم	Optima . Japan
6	جهاز رج الأنابيب	Deneley , England
7	حاضنة كهربائية	Memmert , Germany
8	جهاز الحمام المائي	Memmert , Germany
9	جهاز الطرد المركزي	Hettich , Germany
10	استعمال زجاجيات مختلفة الأحجام والأشكال	مناشئ مختلفة

3-2: عينة الدراسة

أجريت هذه الدراسة في مستشفى الديوانيه التعليمي في محافظة الديوانيه منذ بداية ديسمبر 2018 وحتى بداية شهر مارس 2019 وقد شملت الدراسة متابعة (20)حالة من الاشخاص المصابين بمرض التهاب المفاصل المراجعين للمستشفى بعد التأكد من حالتهم الصحية وأنهم لا يعانين من أية حالة مرضية كالسمنة وأمراض القلب والشرايين وضغط الدم وأمراض الكبد مع 20 حالة من السيطرة...

3-3- : جمع عينات الدم Collection of Blood samples

تم سحب عينات من الدم الوريدي وباستعمال محاقن طبية معقمة سعة 5 مل من الدم ، نقلت العينات إلى أنابيب حاوية على مادة مانع تخثر لغرض قياس المعايير الفسلجية.....

4-3 : طرائق العمل Method

1-4-3:حساب خلايا الدم البيض Estimation of leucocytes count

التعداد الكلي لخلايا الدم البيض Total leucocytes count

استعملت طريقة عداد خلايا الدم ومحلول التخفيف (Turks Fluid). لحساب عدد خلايا الدم البيض الكلي (Brown, 1976) .

محلول التعداد الكلي لخلايا الدم البيض

محلول الترك (Turkes Fluid) : تم تحضير هذا المحلول بمزج (2) مل من حامض الخليك الثلجي مع (98) مل من الماء المقطر ، ثم زيادة قطرة واحدة من ازرق المثيلين بوصفه دليلاً لونيا (Sood, 1996).

تمت عملية الفحص حسب الخطوات الآتية:

وضعت (0.4) مل من محلول ترك في أنبوبة اختبار نظيفة ثم زيد فيها (0.02) مل من الدم المسحوب . ورج المزيج جيدا ثم نقلت قطرة من المزيج إلى عداد الخلايا وبعد وضع غطاء الشريحة وتركها لمدة دقيقتين لكي تستقر الخلايا ثم نقل عداد الخلايا إلى المجهر وفحصت تحت قوى التكبير الصغرى (10x) , وتم حساب عدد خلايا الدم البيض في المربعات الكبيرة الأربع في زوايا عداد خلايا الدم وتحسب :

$$W.B.C\backslash mm^3 = \text{Number cells counted} \times 50$$

2-4-3- تقدير تركيز خضاب الدم Hemoglobin Estimation

تم استعمال جهاز مقياس خضاب الدم (Hemoglobin Meter) ومحلول درابكن. بوصفه محلول تخفيف لتقدير تركيز خضاب الدم في عينة الدم (Sood, 1996).

محلول تقدير تركيز خضاب الدم:

محلول درابكن (Drabkins solution) : تم تحضير هذا المحلول بإذابة (1) غم من بيكاربونات الصوديوم (Sodium Bicarbonate) و (0.05) غم من سيانيد البوتاسيوم (Potassium cyanide) و (0.2) غم سيانيد البوتاسيوم الحديديكي (Potassium ferric cyanide) في لتر من الماء المقطر (Brown, 1976) .

تمت عملية الفحص حسب الخطوات الآتية:

وضع (5) مل من محلول درابكن في أنبوبة اختبار نظيفة ثم زيد فيها(0.02) مل من الدم المسحوب , رجت الأنبوبة جيدا ثم تركت بعدها لمدة 10 دقائق ثم تم تصفير مقياس خضاب الدم Hemoglobin Meter بالماء المقطر , ثم وضعت الأنبوبة في الجهاز إذ ظهرت قيمة (Hb) على شاش

3-4- 3قياس معدل ترسيب كريات الدم الحمر Erythrocyte sedimentation rate Measurement

استعملت طريقة وستر كرين (Westergreens method) لتقدير معدل ترسيب كريات الدم الحمر (Brown, 1976).

محلول قياس معدل ترسيب كريات الدم الحمر

محلول سترات الصوديوم الثلاثية (Trisodium citrate): تم تحضير هذا المحلول بإذابة (38) غم من مسحوق سترات الصوديوم في لتر من الماء المقطر (Sood, 1996).

تمت عملية الفحص حسب الخطوات الآتية:

وضعت (0.05) مل من محلول التخفيف في أنبوبة زجاجية ثم زيد فيها (2) مل من الدم ومزجت جيدا ثم سحب من المحلول المنتج بواسطة ماصة وستر كرين (Westergreens Pipette) وعلقت بوضع عمودي قائم لمدة ساعة بعدها قرئت قيمة (E.S.R) وسجلت بوحدات (ملم\ساعة).

4-4-3:التعداد الكلي للصفيحات الدموية Total platelets count

استعملت طريقة عداد خلايا الدم ومحلول اكسالات الامونيوم.بوصفه محلول التخفيف لحساب عدد الصفيحات الدموية الكلـــــــي(Sood, 1996).

محلول اكسالات الامونيوم (Ammonium oxalate) : تم تحضير هذا المحلول بإذابة (1) غم من مسحوق اكسالات الامونيوم في100 مل من الماء المقطر (Sood, 1996).

تمت عملية الفحص حسب الخطوات الآتية:

وضعت (0.38) مل من محلول اكسالات الامونيوم في أنبوبة اختبار نظيفة ثم زيد فيها (0.02) مل من الدم المسحوب . ورج المزيج جيدا ثم نقلت قطرة من المزيج إلى عداد الخلايا وبعد وضع غطاء الشريحة وتركها لمدة ربع ساعة لكي تستقر الخلايا ثم نقل عداد الخلايا إلى المجهر وفحصت تحت قوى التكبير الكبرى (40x) , ثم حسبت عدد الصفيحات الدموية في خمس مربعات صغيرة في المربع الكبير الوسطي.

وتحسب:

platelet \mm^3 = Number of cells counted × 100 الجهاز بوحدات (g\dl).

الفصل الرابع

النتائج و المناقشة

4- النتائج والمناقشة:-

4-1 النتائج:- تأثير شدة الاصابة حسب المعايير الدموية التالية...

يظهر من الجدول (4-1) حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في التعداد الكلي لخلايا الدم البيض لمجموعة المرضى(11290±2221.68) مقارنة مع مجموعة السيطرة (4750±790.56).
وحدوث انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز خضاب الدم لمجموعة المرضى (10.88±1.150) مقارنة مع مجموعة السيطرة (14.83±0.520), بينما أظهرت نتائج الصفيحات الدموية في الجدول ا ارتفاعا معنويا ($P<0.05$) لمجموعة المرضى (334000±78993.6) مقارنة مع مجموعة السيطرة (134500±23473.3) بينما أظهرت النتائج المشار إليها في الجدول نفسة ارتفاعا معنويا ($P<0.05$)في معدل ترسيب كريات الدم الحمر لمجموعة المرضى(35.2±11.646) مقارنة مع مجموعة السيطرة (7.4±4.0606).

الجذول (4-1) تأثير شدة الاصابة حسب المعايير الدموية التالية في النساء المصابات بالتهاب المفاصل.

Groups	المعدل± الخطأ القياسي	
	patient	Control
التعداد الكلي لخلايا الدم البيض W.B.C cell\mm^3	*2221.68±11290	790.569±4750
تركيز خضاب الدم g\dl	* **1.150 ± 10.88**	0.520± 14.83
ESR(mm\hour)	***11.646 ± 35.2**	4.0606 ± 7.4
التعداد الكلي للصفيحات الدموية cell\mm^3	*78993.6±334000	**23473.3 ± 134500**

*** فرق معنوي $P<0.05$ عن مجموعة السيطرة**

4-2 المناقشة *Discussion*

4-2-1 تـأثير شدة الإصابة ونوع الالتهاب في بعض المعايير الدموية:-

4-2-2 **التعداد الكلي لخلايا الدم البيض**:- أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود زيادة معنوية ($P<0.05$) في التعداد الكلي لخلايا الدم البيض وفي معدل ترسيب خلايا الدم الحمر لدى مرضى التهاب المفاصل وهذا يمكن أن يعزى إلى زيادة مادة الانترليوكين-1 (IL-1) التي تفرز من الخلايا البلعمية حيث تعمل هذه المادة على زيادة ترشيح خلايا الدم البيض من مفاصل العظام إلى مجرى الدم وبالنتيجة زيادة تراكمها وأعدادها وقد اتفقت هذه النتيجة مع ماأشار إليه (Vaes,1980 ; Willoughby *et al* ,1986).

وقد وجد Norbreg *et al.*(,2005) أن الزيادة في أعداد خلايا الدم البيض في الدم ترتبط مع الزيادة في أعدادها داخل السائل المفصلي وهذه الزيادة لها علاقة وثيقة بشدة المرض والعامل الروماتيزمي ومعدل ترسيب كريات الدم الحمر E.S.R. وقد ذكر (Bank *et al.*,(1998 أن البروتين الفعال C (CRP) يعمل على تحفيز إنتاج الانترلوكين-1 الذي يسبب زيادة أعداد خلايا الدم البيض كما يعمل البروتين الفعال C على تحفيز إنتاج عامل تنخر الورم والفايبرونوجين الذي يؤدي إلى ارتفاع معدل ترسيب كريات الدم .وقد جاءت هذه النتائج مطابقة لما توصلت إليه نتائج الدراسة الحالية من وجود علاقة بين شدة المرض ونوع الالتهاب مع معدل ترسيب كريات الدم الحمر,,بينت نتائج الدراسة الحالية انخفاضا معنويا ($P<0.05$) في معدل تركيز خضاب الدم الكلي وهذا يمكن أن يعزى إلى انخفاض مستوى هرمون الارثروبويتين erythropoietin من قبل الكلية , علما إن هرمون الارثروبويتين هو عبارة عن بروتين سكري تفرزه الكلية يسيطر على إنتاج كريات الدم الحمر ونتيجة لانخفاض كريات الدم الحمر التي تعد الحامل الرئيسي لخضاب الدم يحصل انخفاض في تركيز خضاب الدم الكلي لدى مرضى التهاب المفاصل .

ويعزى سبب انخفاض مستوى هرمون الارثروبويتين إلى زيادة مستوى السايتوكينات الالتهابية المتمثلة بالانترلوكين-1 وعامل تنخر الورم التي تثبط من إنتاج هرمون الاريثروبوتين وهذا ما أشار إليه (Mean *et al.*,1993 ; Voulgaria *et al*,1999 ; Mean.,1999 ; Maury.,1989 ; Mean *et al.*,1992) . أما علاقة انخفاض تركيز خضاب الدم مع شدة الالتهاب فقد بينتها العديد من البحوث والتي أكدت بان شدة التهاب المفاصل ترتبط ارتباطا وثيقا

مع فقر الدم وجاء هذا مطابقا لما وجدته نتائج الدراسة الحالية(Peeters *et al.*,1996 ; NAAC,2002).

واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع بعض الدراسات التي أكدت أن شدة المرض ترتبط مع حدوث نوع من فقر الدم والذي يدعى بفقر الدم المزمن Chronic anemia (Peeters *et al.*,1996).

وقد يعود سبب انخفاض تركيز خضاب الدم إلى احتباس الحديد من قبل الجهاز البلعمي للخلايا وحيدة النواة مما يسبب التقليل من أمهات خلايا الدم الحمرErythroblasts (Roester *et al.*,1980) وأشارت نتائج الدراسة الحالية إلى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في معدل التعداد الكلي للصفيحات الدموية وقد يعزى ذلك إلى وجود الانترلوكين-6 (IL-6) الذي يمثل احد أنواع السايتوكينات التي لها أثر كبير في الاستجابة المناعية وتنظيم مراحل التفاعلات الحادة من الإصابة حيث يعمل الانترلوكين-6 على إنضاج الخلايا المولدة للصفيحات وبالتالي تحفيز زيادة إنتاجها وهذا ما أشار إليه (Ishibashi *et al.*,1989).

ويعتقد أن مايحث زيادة إنتاج الصفيحات الدموية هو زيادة تحطم الصفيحات الدموية أو استهلاكها نتيجة إجهاد العظم وعزل الصفيحات في الغشاء المفصلي الملتهب حيث أوضح Garg *et al* (1971) أن عملية تعويض مرحلة تحلل الصفيحات الدموية ترافقها زيادة في نضوج الخلايا المكونة للصفيحات الدموية, ويعتقد أن سبب زيادة الصفيحات الدموية هو الهرمون Thrombopoietin الذي له علاقة كيميائية مع هرمون الارثروبويتين لدى مرضى التهاب المفاصل حيث أوضح(1972) Pitney أن نقصان هرمون الارثروبويتين يؤدي بالنتيجة إلى زيادة الصفيحات الدموية وهذا جاء مطابقا لما جاءت به نتائج الدراسة الحالية.

ومما يتفق مع نتائج الدراسة الحالية ما أشار إليه (Rantapaa *et al.*,2005) في وجود علاقة بين تقدم مدة الإصابة بالمرض مع معدل ترسيب كريات الدم الحمر وزيادة الصفيحات الدموية.

,

الاستنتاجات *Conclusions*

في ضوء الدراسة الحالية نستنتج ما يأتي :

1 - اثر التهاب المفاصل في الجهاز المناعي وذلك نتيجة الزيادة في التعداد الكلي لخلايا الدم البيض.

2 - تبين وجود علاقة بين مرض التهاب المفاصل وفقر الدم متمثلا بانخفاض تركيز الهيموغلوبين .

3 - استنتجت الدراسة وجود علاقة بين فقر الدم وزيادة التعداد الكلي للصفيحات الدموية.

4 - وجد أن هناك علاقة بين شدة المرض وبعض معايير الدراسة وهذا نتيجة لزيادة قيمة معدل ترسيب كريات الدم الحمر.

التوصيات **Recommendations**

1-اجراء دراسة مفصلة لتأثير مرض التهاب المفاصل في الرجال.

2-اجراء دراسة مناعية لأنواع من الانترلوكينات لما لها علاقة وثيقة مع المرض.

3- مراعاة اضافة فحوصات اخرى لمرضى التهاب المفاصل في المختبرات الطبية. للمستشفيات مثل فحص الصفيحات الدموية ومحتوى الدهون وانزيمات الكبد وذلك للأخذ بها بنظر الاعتبار من قبل الاطباء.

4-اجراء دراسة لبيان تأثير العمر في المرض.

5-دراسة تأثير انواع مختلفة من العقاقير المستعملة لعلاج هذا المرض في معايير الدراسة المختلفة.

Al-Rawi, Z.S.; Azzawi, A.J. and AL - Ajili,F.M.(1998). RA in population. samples in Iraq . Ann Rheum Dis.; 37: 73-5.

Austin, G.E.(2005). Elimination of Arthritis pain and Inflammation forover Two years with a Single 90 minute, Topical 14% Gallium Nitrate Treatment: Case reports and review of actions of gallium III. Medical hypothesis. Med. J., *65* (6): 1136-1141.

Baker ,D.G. and Schumacher, H.R.(1993). Acute Monoarthritis .Engle J.Med 239:1013.

Banks, R.E.; Whicher, J.T.; Thompson, D. and Bird, H.A.(1998). Acut Phase response in Oxpford Text Book of Rheumatology, Oxford University Press. London, 2nd Edition.pp 623-631.

Braunwald, E.; Fauci, A.S. and Kasper, D.L.(2001). In Harrison's principles of internal medicine 15th ed. Mc Group-Hill CO. pp: 1928-1937.

Bridges, P.S. (1992). "Prehistoric Arthritis in the Americas". *Annual Review of Anthropology* **21**: 67–91.

Burnham, J.M.; Shults, J.; Dubner, S.E.; Sembhi, H.; Zemel, B.S. and Leonard, M.B.(2008). "Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits". *Arthritis Rheum.* **58** (8): 2518–27.

Carton ,M. and Ramzi, S.(2005). Robbins and Carton pathologic basis of disease. St. Louis, Mo:Elsevier Saunders.pp.1310.

Chen ,L.X.;Micheal,S and Theodor,B.(2004). Update on identification of pathogenic crystals in joints fluid. *Curr Rheumatol Rep* 6:217.

Chen, L.X. and Schumacher, H.R. (2008). "Gout: an evidence-based review". *J Clin Rheumatol* **14** (5 Suppl): S55–62.

Falcini, F. and Cimaz, R.(2000): Juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*.12-415.

Garg, S.K.; Amorosi, E.L. and Karpatkin ,S.(1971). Use of the megathrombocyte as an index of megakaryocyte number. *N Engl J Med.* Jan 7;284(1):11–17.

Geirsson, A.J.(2008)."Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections". *Ann. Rheum. Dis*. 67(5):638-43.

Green, G.A. (2001). "Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2". *Clin Cornerstone* **3** (5): 50–60.

Hoaglund, F.T. and Steinbach,L.S.(2001). Primary osteoarthritis of the hip:Etiology and Epidemiology. J Am Acad Orthop Surg .9(5):320.

Hueber ,W.Dana,L. and Sandy,D.(2003). Autoantibodies in early arthritis :Advances in diagnosis and prognostication .*Clin Exp* Rheumatol.21:59.

Ishibashi,T.; Kimura, H.; Shikama, Y.; Uchida, T.; Kariyone, S.; Hirano, T.;Kishimoto, T.; Takatsuki, F. and Akiyama, Y.:(1989). Interleukin 6 is a potent thrompoietic factor in vivo in mice**.** *Blood,* **74:**1241-1244.

Kelly, M.(1997): Text Book of Rheumatology. Churchill Livingstone.7th ed. London (UK).

Lawrence, R.c.; Fernand,J and Sandy,L.(1999). Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 42(2):396.

Lehtonen, L.; Kortekangas, P.; Oksmon, P.; Eerola, E.; Aro, H. & Toivanen, A. (1994). Synovial fluid Muramic Acid inAacute Inflammatory Arthritis. British J. Rheumatol., *33* (12): 1127-1130.

Luong, A.A. and Salonen, D.C.(2000).Imaging of the seronegative spondyloarthropathies . *Curr Rheumatol Rep*.2(4):288.

Luthi, F.; Zufferey, P.; Hofer, M.F.; and So, A..K. (2002). "Adolescent-onset Still's disease": characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease". *Clin. Exp. Rheumatol.* **20** (3): 427–30.

Mader, R. & Gladman,D.(1993). Psoriatic arthritis:Making the diagnosis and treating early. J Musculoskel Med 10-18.

Mean ,R.T.; Kraniz ,S.B. and Boroz ,L.G.(1991). Inhibition of human erythroid colony- forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin .*Blood*.78:2564-7.

Peeters, H.R.; Jongen-Lavrencic, M.; Raja, A.N. and *et al*.(1996). Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis.*;55:162-168.

Pillinger, M.H.; Rosenthal, P. and Abeles, A.M. (2007). "Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment". *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* **65** (3): 215–221.

Pitney, W. R. (1972). 'Disorders of platelets' in 'Haematology', ed. A. V. Hoffbrand and S. M. Lewis, p. 594.Heinemann, London

Puttick ,M.P.(2001). Evalution of the patient with pain all over Can Med Assoc J.164:223

Rantapaa-D., S.; Wallberg-Jonsson, S.and Dahlen, G. (1999). Lipoprotein(a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 50:366–8.

Roester ,H.P.; Jacob ,A. and Worwood ,M.(1980). Iron metabolism in inflammation and malignant disease, *Iron in biochemistry and medicine. London, Academic Press* 605:40

Sack ,K.E.(1999). Joint aspiration and injection :A how- to guide.J Musculoskel Med.16:419.

Schumacher ,H.R.(1995). Arthritis of recent onset :A guide to evaluation and initial therapy for primary care physicians. Postgard Med 52:97.

Sibilia,J. and Limbach, F.X.(2002). Reactive Arthritis or Chronic Infectious Arthritis? *Ann. Rheum. Dis*.16:580-587.

Silman, A.J. and Pearson, J.E.(2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*(Suppl 3):265-272.

Sood , R. (1996) . Haematology for students and pratitions . 4th ed. , Jay pee Brothers , New Delhi , India .

Stitik, T.; Foye, P.M.; Faaem, F.; Slipman, C.; Talavera, F.; Sacido, R.; Allen, KL. & Campagnoto, DI. (2004). Osteoarthritis. Medicine, Com. Inc.

Sutton, B.;Anderson,X. and Russo,Q.(2001). The structure and origin of rheumatoid factors. Immunol Today. 21-177.

Tiwana, H.; Natt, R.; Benitez-Brito, R.; Shah, S.; Wilson, C.; Bridger, S.; Harbord, M.; Sarner, M. and Ebringer, A. (2001). "Correlation between the immune responses to collagens type I, III, IV and V and Klebsiella pneumoniae in patients with Crohn's disease and ankylosing spondylitis". *Rheumatology (Oxford)* **40** (1): 15–23.

Vaes, G. (1980) Agents Actions 10, 474-485

Winzenberg, T. and Buchbinder, R. (2009). "Cochrane Musculoskeletal Group review: acute gout. Steroids or NSAIDs? Let this overview from the Cochrane Group help you decide what's best for your patient". *J Fam Pract* **58** (7): E1–4

Ziff, M.(1990). The rheumatoid nodule. Arthritis and Rheum .**33**, 761-767.