

### فهرست مطالب

۶۱	سندرم گود پاسچر	۲	مقدمه
۶۱	سارکونیدوز	۳	تحمیل ایمنونولوژیک
۶۲	بیماری های عصب عضله	۵	مکانیسم خود ایمنی
۶۲	میاستنی گراویس	۸	واکنش های ازدیاد حساسیت
۶۳	مالتیپل اسکلروزیس	۱۱	بیماری های اتوالیون
		۱۳	بیماری های روماتیسمی
		۱۴	SLE
		۲۲	آرتریت روماتوئید
		۲۵	سندرم شوگرن
		۲۶	اسکارودرما
		۲۷	بیماری بهجت
		۲۷	AS
		۲۸	سندرم رایتر
		۲۸	بیماری های مزه داخلی
		۲۹	هالشیموئو
		۳۱	گرنوز
		۳۸	دیابت تیپ I
		۴۱	بیماری های خون
		۴۱	آنمی همولیتیک اتوالیون
		۴۳	ITP
		۴۴	سندرم آنمی منغولید
		۴۶	واسکولیت
		۵۰	بیماری های گوارش
		۵۰	آنشروپاتی گلوته
		۵۲	IBD
		۵۴	آنمی پرئنسپوز
		۵۵	هیپاتیت اتوالیون
		۶۱	بیماری های کلیه

## مقدمه :

بیماری‌های اتوایمیون و روماتیسمی یکی از بیماری‌های جامعه مدرن امروزی است و داشتن اطلاعات لازم در مورد پدیده خود ایمنی و بیماری‌های مربوط به آن و همچنین تست‌های آزمایشگاهی تشخیص این بیماری‌ها برای جامعه پزشکی و پیرایش‌شناسی بویژه مسئولین فنی و سوبپروانیزهای آزمایشگاه‌های تشخیص طبی ضروری به نظر می‌رسد.

در این جزوه سعی شده است پس از بررسی مطالب پایه‌ای (Basic) در مورد پدیده خود ایمنی (Autoimmunity) و بررسی مطالب بالینی (Clinical) در مورد بیماری‌های خود ایمنی، اصول و تفسیر تست‌های آزمایشگاهی مربوط به این بیماری‌ها به طور خلاصه و مفید بررسی شود.

## تحمل ایمنولوژیک (Tolerance) :

تولرانس به معنی بی‌پاسخی نسبت به آنتی‌ژن است. هنگامی که لنفوسیت‌های اختصاصی با آنتی‌ژن‌ها برخورد کنند یا فعال می‌شوند و پاسخ ایمنی را بوجود می‌آورند یا غیرفعال می‌شوند و تحمل ایمنولوژیک را برقرار می‌کنند. سیستم ایمنی به طور طبیعی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی تولرانس دارد و هرگونه اختلال در سیستم تولرانس موجب بروز بیماری‌های خودایمنی (Autoimmune) می‌شود. تحمل در نتیجه شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در طی دوران جنینی و یوفزادی ایجاد می‌شود. پدیده تحمل نسبت به آنتی‌ژن اختصاصی و منحصراً به لنفوسیت‌های T و B می‌باشد.

تحمل بردونوع است: تحمل مرکزی و تحمل محیطی  
تحمل به خود اگر در اندام‌های لنفاوی اولیه مانند تیموس و مغز استخوان ایجاد شود تحمل مرکزی نام دارد و تحمل به خود اگر در اندام‌های لنفاوی ثانویه مانند غدد لنفاوی، طحال و بافت لنفاوی (MALT) ایجاد شود تحمل محیطی نام دارد.

مکانیسم اصلی تحمل مرکزی حذف کلونی (clonal deletion) است یعنی سلول‌های T و B خودواکنشگر در صورت واکنش با آنتی‌ژن‌های خودی دچار آپوپتوز شده و از بین می‌روند.  
مکانیسم اصلی تحمل محیطی بی‌پاسخی (Anergy) است یعنی سلول‌های T و B خودواکنشگر در صورت برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی از بین نمی‌روند ولی نسبت به آن آنتی‌ژن بی‌پاسخ می‌شوند.

## تحمل مرکزی :

الف) تحمل مرکزی لنفوسیت B : اگر لنفوسیت B نابالغ ( $IgM^+ IgD^+$ ) در مغز استخوان با آنتی‌ژن‌های خودی برخورد کند ابتدا در آنجایی ویرایش گیرنده ( $Receptor editing$ ) صورت می‌گیرد به این معنی که ژن‌های به نام RAG 1 و 2 در آن فعال شده و گیرنده سطحی آن ( $BCR$ ) تغییر می‌کند. اگر ویرایش

گیرنده شکست بخورد، لنفوسیت B نابالغ دچار آپوپتوز و مرگ می شوند و لذا لنفوسیت های که با آنتی ژن خودی واکنش ندارند بالغ شده و گزینش می شوند که اصطلاحاً به آن گزینش منفی (Negative Selection) می گویند.

پ) بقعه مرکزی لنفوسیت های T: شامل دو مرحله گزینش مثبت و گزینش منفی است. ابتدا در کورکس تی موس سلول های T نابالغ با مولکول های MHC خودی برخورد می کنند و در مرحله ای که بتوانند مولکول های MHC خودی را شناسایی کنند گزینش می شوند و در مرحله ای که نتوانند مولکول های MHC خودی را شناسایی کنند حذف می گردند. لذا به این مرحله گزینش مثبت (positive selection) می گویند. در مرحله بعد در مدولای تی موس سلول های T نابالغ که می توانند MHC خودی را شناسایی کنند با آنتی ژن های خودی برخورد می کنند که در مرحله واکنش ندهند گزینش می شوند لذا به این مرحله گزینش منفی (Negative selection) می گویند و در نهایت سلول های T بالغ که از تی موس فرج می شوند می توانند آنتی ژن های بیگانه را در کنار MHC خودی شناسایی کنند.

## تخله گیطی:

- الف) تخله گیطی لنفوسیت B:
- ۱- شناسایی آنتی ژن های خودی در غیاب سلول های Th موجب Anergy می شوند.
  - ۲- برخورد مکرر B سلول با آنتی ژن ها خودی موجب حذف آن می شود.

- ب) تخله گیطی لنفوسیت T:
- ۱- اگر سلول های T آنتی ژن را بدون کمک مکرر مانند B7 در سطح سلول های عرضه کننده آنتی ژن شناسایی کنند دچار آپوپتوز می شوند.
  - ۲- واکنش B7 در سطح سلول عرضه کننده آنتی ژن (APC)



- ۱- CTLA-4 (CD152) در سطح سلولهای T موجب آنژی  
می‌شود.  
۲- اگر سلولهای T به شکل دیگر توسط آنزیم‌ها تحریک شوند دچار  
آپوپتوز می‌گردند.  
۳- پاسخهای ایمنی توسط سلولهای Treg سرکوب می‌شوند.

## مکانیسم خود ایمنی (Autoimmunity):

پاسخ سیستم ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی، خود ایمنی نام دارد.  
عوامل موثر در خود ایمنی عبارتند از:  
۱- آنتی‌ژن‌های پنهان یا ذخیره‌ای:  
میانچه آنتی‌ژن‌ها از ابتدای دوران جنینی از مرفه‌ها با سیستم ایمنی  
دور می‌مانند در مقابل آن هیچ نوع تولراتانس ایمنولوژیک ایجاد نمی‌شود  
شد، لذا هرگونه جراحت بافتی که باعث آزاد شدن این آنتی‌ژن‌ها در مراحل  
نقصی زندگی شود باعث ایجاد پاسخ ایمنی می‌گردد. این آنتی‌ژن‌ها  
عبارتند از:

پروتئین‌های عین چشم (Lens)	
پروتئین‌های قرنیه چشم (cornea)	
آنتی‌ژن‌های اسیرما توژوئیدها در بقیه‌ها	(testis)
آنتی‌ژن‌های کاندروسیت در غضروف	(Cartilage)
بافت مغز (Brain)	

۲- آنتی‌ژن‌های تغیرشده یا فاسده:  
آنتی‌ژن‌ها می‌توانند که بر اثر تغییرات شیمیایی، فیزیکی یا  
بیولوژیک سلول‌های جدید آنتی‌ژن‌ها در آن بروز می‌کند.

۳- عفونت‌های میکروبی:  
الف- عفونت‌های میکروبی می‌توانند با آلفا، بتا، باعث بروز مولکول‌ها  
کمک‌ها که تحریک می‌تواند B-7 در بافت‌هایی که در حالت طبیعی این

موکلها را بروز نمی دهند .  
ب- ممکن است بعلت تشابه آنتی ژن  $P_n$  بین آنتی ژن های میکروبی یا  
آنتی ژن های بدن ، پاسخ ایمنی علیه این عفونت ها موجب پاسخ  
علیه آنتی ژن های خودی گردد .

۴- موتاسیون :  
موتاسیون در  $P_n$  نیزند آنتی ژن لنفوسیت B (BCR) و لنفوسیت T  
(TCR) ممکن است به جای واکنش این سلولها با آنتی ژن های  
بیگانه ، به سمت واکنش با سلولهای خودی سوق داده شود .

۵- نرنهایی که در خود ایمنی دارند :  
الف- نرنهای MHC : در بین تمام نرنهایی که با خود ایمنی ارتباط  
دارند قویترین ارتباط با نرن های MHC بویژه کلاس II است .  
زیرا موکل های کلاس II در انتخاب و فعال کردن سلولهای  $CD4^+$  T  
شرکت دارند . بیان یک نرن HLA خاص به خودی خود علت بیماری  
خود ایمنی نیست ، بلکه به عنوان یکی از چند فاکتور دخیل در  
خود ایمنی محسوب می شود . زمانی که گفته می شود برخی آلرژی  
MHC با بیماری ارتباط دارند منظور آن است که آن آلرژی  
می تواند یک پپتید خودی خاص را عرضه کرده و سلولهای T را  
فعال کند .

ب- نرنهای غیر از MHC که در خود ایمنی نقش دارند :  
-  $IL_2$  -  $IL_{10}$  -  $TGF\beta$  -  $CTLA_4$  -  $Fas$   
-  $FasL$  -  $C_2$  -  $C_4$  -  $FC\gamma R$  -  $ILB$   
 $FOXP3$  ( فاکتور سنفه برداری سلولهای Treg )  
 $AIRE$  ( فاکتور موثر در تحمل مرکزی )  
اگر فاکتورهای فوق به خوبی موجب هماهنگی سیستم ایمنی می شوند و  
موتاسیون در نرن آنها واکنشهای خود ایمنی را فعال می کند .

## ارتباط MHC با بعضی از بیماری‌های اتوایمیون

بیماری	HLA مرتبط
آرتریت روماتوئید	DR4
آرتریت هوانالی	B27
اسپوندیلیت آنکیلوزان	B27
بیماری رایتز	B27
آرتریت واگنشی	B27
لوپوس (SLE)	DR2 - DR3
سندرم شوگر	DR3
سندرم بهجت	B5
مالیسل اسکروزیس (MS)	DR2 - DR5
سندرم گودیا سیر	DR2
میاستن گرافنس	DR3 - B8
بیماری هاشیموتو	DR5
بیماری گریوز	DR3
ریابت وابسته به انسولین	DR3 - DR4 - DR3
انسوریاتی حساس به گلوتن	DR3
یسوریاتیس	B13 - B17 - B37
هموکروماتوز ارثی	A3

## واکنشهای ازدیاد حساسیت (Hypersensitivity Reactions)

واکنشهای تشدید سیستم ایمنی که موجب آسیبهای بافتی می شود از دید حساسیت ناگه دار که شامل ۴ نوع می باشد:

۱) ازدیاد حساسیت تیپ I (واکنش فوری) (آلرژی) (آنافیلاکسی):

اگر آنتی بادی وارد بدن شود و در برابر آن  $IgE$  تولید گردد، این  $IgE$  بر روی بازوفیل ها و ماست سل ها می نشیند و ورود مجدد همان آنتی ژن به بدن و انتقال آن به  $IgE$  سطح بازوفیل و ماست سل موجب تحریک این سلول ها و آزاد شدن هستامین و مواد فعال کننده عروق می شود. در نتیجه  $H_1$  ها دقیقاً بعد علائمی مانند اذیت کفیر و هارش دیده می شود که به آن ازدیاد حساسیت تیپ I یا آلرژی می گویند. مثال: بیماری های آلرژیک ارثی (Atopy) مانند آسم و تب یونجه.

۲) ازدیاد حساسیت تیپ II (واکنش cytotoxic):  
اگر به دلایلی آنتی بادی بر علیه یکی از سلول های بدن ایجاد شود، آن سلول ممکن است از طریق فعال شدن سیستم کمپلمان یا با مکانیسم ADCC (کشتن سلول های هدف توسط سلول  $NK$  و با واسطه  $IgG$  آنتی بادی) تخریب شود. در این صورت همپوگلوبین و آنتی بادی ایجاد می شود که آنرا ازدیاد حساسیت تیپ II می نامند. آنتی بادی دخیل در این تیپ  $IgG$  یا  $IgM$  است. مثال:

- ۱- واکنش انتقال خون ناسازگار (HTR)
- ۲- واکنش ناسازگار با خونین مادر و جنین (HDN)
- ۳- آنتی بادی همولیتیک اتوآنتی بون باشد pCH
- ۴- بیماری های واسکولیتو که در آن آنتی بادی ضد آنتی ژن های میکروبزوها سلول های تیروئید ایجاد می شوند.



- ۵- بیماری میاستینی گراویس که در آن آنتی بادی ضد گیرنده استیل کولین در عضلات ساخته می شود.
- ۶- سندرم گود یاسر که در آن آنتی بادی ضد عشاء پایه گلوبولین در بافت کلیه ایجاد می شود.
- ۷- ریفتیگوس و لگاریس که در آن آنتی بادی ضد دسموگلین (دیوتئین) ایجاد می شود.
- ۸- تب بروما تسمی هاد (ARF) که در آن بعلت سیاحت M-protein استرپتوکوک تهاجمی یک گروه A با آنتی پنهان های قلبی و آنتی بادی ضد میوکارد قلب ساخته می شود.
- ۹- آنتی پرنیسیوز که در آن آنتی بادی ضد سلول های پاریتال معده یا آنتی بادی ضد فاکتور داخلی (IF) ساخته می شوند.
- ۱۰- ریابت غیر وابسته به انسولین (ریابت قند تیپ II) که در آن آنتی بادی ضد رستورهای انسولین ساخته می شوند.
- ۱۱- ITP (ایمیون ترومبوسیتوپنیک پوریوز) که در آن آنتی بادی ضد مونوکل B $\gamma$ /III عشاء پلاکت ساخته می شود.

### ۳) ازدیاد حساسیت تیپ III (واکنش کمپلکس ایمنی) :

تشکیل و رسوب کمپلکسهای ایمنی به دلیل مختلف (نقاط مختلف بدن) موجب فعال شدن سیستم کمپلکس در آن ناحیه و سپس جذب فاکتورهای به مکان واکنش می شود. تخلیه گرانول های فاکتورهای در زمان فاکتورهای کمپلکسهای ایمنی در ناحیه واکنش موجب آسیب های شدید بافتی می شود که به آن ازدیاد حساسیت تیپ III می گویند. آنتی بادی موثر در این تیپ نیز IgG یا IgM است.

مثال :

- ۱- بیماری لوپوس (LE) که در آن کمپلکسهای ایمنی (کمپلکس آنتی بادی آنتی جین های مختلف هسته ای) در بافت های مختلف



تسکيل می شود.

۲- بهای گاو و گاوچه و گاوچه

۳- بهای پل و آبریز

به علت تولید آفتی بای

اینها در مفاصل و غیر

۳- بیماری پلی آرتریت نودوزا که در مریان بیماری هیالین B  
به علت تولید آنتی بادی بر علیه HBs Ag و رسوب گلیکوپروتئین  
ایمن در مفاصل و عروق ایجاد می شود.

برخلاف تیپ‌های قبلی در این نوع از دیان حساسیت آن‌ها به دخالت ندارد. در این تیپ فعالیت مفاصل پس از هفت سلولهای  $Th_1$  که استرومون گاما ( $IFN\gamma$ ) ترشح می‌کنند و با سلولهای  $Th_{17}$  که  $IL_{17}$  ترشح کرده و به وسیله ترشرون‌ها می‌شوند منایعای در بافت ایجاد می‌شوند که تیپ - IV نامیده می‌شود.

۲- مالتیل اند کلورزیس (MS) که در آن واکنش‌های بی‌نظمی در اعصاب مرکزی و پراکنده در آن واکنش‌ها  
علائق مشخص یافت می‌شود.  
۳- دیابت و استم به استولین (ریابت قند تیپ I) که در آن واکنش‌های  
بر عصب حواس پنجگانه اجازت می‌شود.

علاقہ میں باہت غلط افہامی سہوں۔  
 ۵۔ دیابت و اسٹیم بہ اسٹولین (ریابت قند گائیپ I) کہ درآن واگسہی  
 برعلیہ جزایر لا نگرہاشن اگادہی سہوں۔  
 ۶۔ بیماری آلزایمر رودہ (IBD) ماتہ کرون - کولیت اولسراتو

د۔ میوگاریتے اتوالیو در عفونت با ویروس کوکساکی B

## ۵) ازبید حساسیت تیپ V (ازبید حساسیت تمریکی)

این واکنش مانی ایجاد می شود که آنتی بادی بایک گیرنده هورمون  
واکنش داده و موجب فعالیت سلول و ترشح هورمون شود. مانند  
بیمای گریوز که در آن آنتی بادی هائس از نوع TSH موجب  
تحریک گیرنده های TSH بر سطح تیروئید و در نتیجه افزایش  
تولید هورمون های تیروئیدی و بزرگاری تیروئید می گردند.

## بیماری های اتوایمیون

### ۱) بیماری های روماتیسمی :

لویوس آریماتوس سیستمیک (SLE)  
آرتریت روماتوئید (RA)  
سندرم شوگرن - اسکروز سیستمیک پیش رونده (SS)  
لی میوزیت درماتومیوزیت (DM) - بیماری بهجت  
اسپوندیلیت آنکیلوزان (AS) - سندرم رایتز

### ۲) بیماری های غده داخلی :

بیمای هاشیموتو - تیروئیدیت اتروفیک - بیماری گریوز  
دیابت قندی نوع I

### ۳) بیماری‌های خون :

آنمی همولیتیک اتوایمیون (AIHA) گرم و سرد

پوریورای ترومبوسیتوپنیک ایمیون (ITP)  
سندرم آنمی منفولیتیک

### ۴) بیماری‌های عروق :

گرانولوماتوز وگنر - پلی‌انتریت میکروسکوپی  
سندرم برگ اشتراوس - پلی‌آرتریت ندوزا

### ۵) بیماری‌های گوارش :

آنتریت کولون (بیماری سلیاک)  
بیماری کرون - کولیت اولسراتیو  
آنمی پرنیسیوز

### ۶) بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی :

هپاتیت اتوایمیون - سیروز صفراوی اولیه

### ۷) بیماری‌های کلیه و ریه :

سندرم گودپاسچر - سارکوئیدوز

موضوع: نلسترهای اتوایمنی  
مدرس: دکتر بابک بلبل  
صفحه: ۱۳



واحد آموزش انجمن علمی  
دکترای علوم آزمایشگاهی  
تشخیص طبی ایران

۸ بیماری‌های عصب و عضله :

مالتیپل اسکلروزیس (MS) - میاستنی گروس (MG)

بیماری‌های روماتیسمی

لوپوس اریتماتوس سیستمیک (SLE)  
آرتریت روماتوئید (RA)  
سندرم شوگرن (S.S.)  
اسکلروز سیستمیک پیشرونده (SSS)  
پلی میوزیت درمانومیوزیت (PM)  
بیماری بهجت  
اسپیوندیلیت آنکیلوزان (AS)  
سندرم رتر

## لوپوس اریتماتوس سیستمیک (SLE)

### (systemic Lupus Erythematosus)

۱) SLE یک بیماری خود ایمنی مزمن از نوع ازدیاد حساسیت تیپ III است که با واسطه کساده کمیکسهای ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌گردد. آنتی‌بادی‌های داخل‌دراین بیماری عبارتند از:  
آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA) - آنتی‌بادی ضد DNA دو رشته‌ای (anti dsDNA) - آنتی‌بادی ضد DNA تک رشته‌ای (anti ssDNA) - آنتی‌بادی ضد ریبونوکلوئوپروتئین (anti RNP) - آنتی‌اسمیت (anti Smith) - آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (AHA) همچنین آنتی‌بادی‌های ضد گلبول قرمز و پلاکت نیز در این بیماری دیده می‌شوند که به ترتیب موجب آنفولیسیتیک و ترومبوسیتوپنی می‌گردند.

۲) تظاهرات بالینی بیماری شامل موارد زیر است:  
رashes پوستی اغلب به شکل راش پروانه‌ای در صورت  
پس‌آرترا آرتری یا آرتریت سابقه‌دار علامت بیماری است.  
گلوپرولوپری - واسکولیت - ضایعات هیمن - درگیری CNS  
درگیری کلیه موجب همپوریک پروتئینوری و سندرم نفروتیک می‌گردد  
۳) نسبت آنزیم‌ها زن به مرد در این بیماری ۱۰ به ۱ است.

۴) فاکتورهای محیطی مانند استرس و آلودگی نقش (۷۵٪) که موجب مرگ  
آپوپتوتیک سلول‌ها و آزادسازی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌گردد  
در پاتوژنز بیماری داخل هستند.

۵) فاکتورهای ژنتیکی مهم در پاتوژنز بیماری عبارتند از:  
الف - آلل‌های DR2 و DR3 HLA  
ب - نقایص ژنتیکی در مسیر کلاسیک کمپلکس B۲۰ - C۲ - C۴ - C۱۹  
ج - پلی‌مورفیسم در ژن گیرنده FCγR۱B : این گیرنده



لست‌های در فعال‌سازی لنفوسیتی B دارد ویلی مورفسم در آن  
مویک‌کنترل ناکافی فعالیت سلولهای B و افزایش پلاسماهای التهابی  
می‌شود.

### یافته‌های آزمایشگاهی:

- ۱) آنژی‌سایترین یافتن هماتولوژیک است به طوری که ۸۰ درصد بیماران  
دیگر آنزیم‌های کرم نورموسیتیک هستند.
- ۲) نفوذی از لوبولوسی‌ها دیگر آنزیم‌های کرموسیتیک هستند.
- ۳) لکوسین و ترنومبوسیتوزی از علائم شایع است.
- ۴) تقریباً در تمام بیماران لوبولوسی ESR بالا است و CRP مثبت است.
- ۵) یافته‌های احتمالی ادراری عبارتند از: هماتوری - پروتئینوری -  
RBC Cast و WBC Cast
- ۶) میزان کمپلکس‌ها (C3 و C4) پایین است.
- ۷) آنتی‌ژن‌ها در SLE از نوع ترانژنوس با سمارتس WBC  
زیر ۱۰۰/۱۰۰ با اکثریت لنفوسیتی است.
- ۸) آزمایش LE cell ممکن است مثبت باشد. این آزمایش  
دارای حساسیت پایین است.
- ۹) آزمایش VDRL ممکن است مثبت باشد.

### تشخیص ایمونولوژیک:

① آزمایش ANA (Anti nuclear antibody) :

۱- اتو آنتی بادی های ضد اجزاء هسته گروه متغی از آنتی بادی ها هستند که با آنتی ژن های هسته و هسته و شامل نوکلئیک اسید، هستون، کروماتین و غیره واکنش می دهند.

۲- آزمایش ANA با روش های الیزا و الیمنوفلورسانس صورت می گیرد که در صورت اخیر به آن FANA (Fluorescent ANA) می گویند.

۳- در بیماران مبتلا به لوپوس تست ANA با حساسیت ۹۵-۹۳٪ و اختصاصیت ۹۵٪ مثبت می شود. لذا از این آزمایش معمولاً به عنوان غربالگری بیماران مشکوک به SLE استفاده می شود. اگر ANA منفی باشد بیمار احتمالاً به SLE مبتلا نباشد و در صورت مثبت بودن سایر تست های تأییدی انجام می شود. آزمایش ANA در حدود ۵٪ از مبتلایان به SLE منفی می شود.

۴- برای آزمایش ANA روش الیمنوفلورسانس اختصاصی است زیرا علاوه بر سنجش عیار ANA الگوی مشخصی از آنتی بادی های ضد هسته ای را که مرتبط با بیماری است ارائه می دهد. جهت انجام آزمایش به طور معمول از رده سلولی Hep-2 (که از سرطان ملق گرفته شده) به عنوان منبع آنتی ژن های هسته ای استفاده می شود. واکنش مثبت فلوئورسینس الگوی خاص فلوئورسانس در هسته سلول می گردد که با استفاده از میکروسکوپ فلوئورسانس قابل مشاهده است.

این الگوها شامل موارد زیر است:

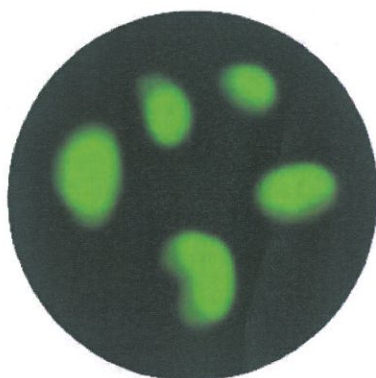
الف) طرح محیطی (rim) (outline) (peripheral) یا حلقوی (shaggy) & این طرح وابسته به وجود آنتی بادی های ضد DNA دوبرشته ای (dsDNA) بوده و از خصوصیات مرحله فعال بیماری SLE می باشد.

ب) طرح یکنواخت یا منتشر (Diffuse) (Homogenous) & این طرح وابسته به وجود آنتی بادی های ضد هستونی بوده و در SLE - لوپوس دارونی - MCTD (Mixed Connective Tissue disease) دیده می شود.

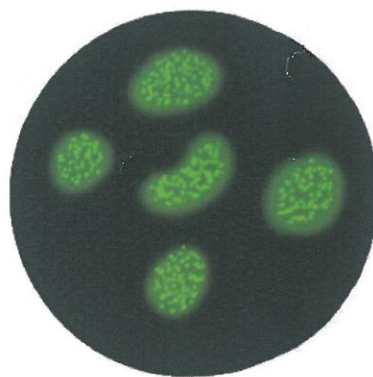
(ج) طرح منقوط یا نقطه‌ای (speckled) : این طرح  
 وابسته به وجود آنتی‌بادی‌های ضد مولد از هسته غیر از DNA  
 می‌باشد. این طرح در Sclero derma - SLE -  
 آرتریت روماتوئید - MCTD - سندروم شوگرن -  
 پلی‌میوزیت ریده می‌شود.

(د) طرح هسته‌ای (Nuclear) : این طرح وابسته به آنتی‌بادی‌ها  
 ضد آنتی‌ژن ریبونوکلوئید است و در  
 اسکلروderما و پلی‌میوزیت ریده می‌شود.

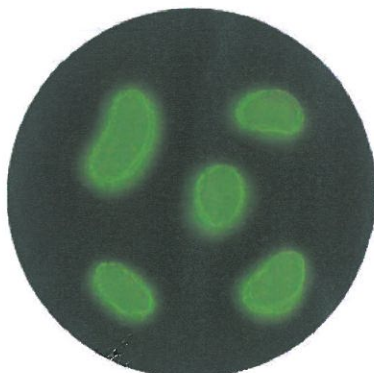
### Antinuclear Antibody Test Fluorescence Patterns + Intensity



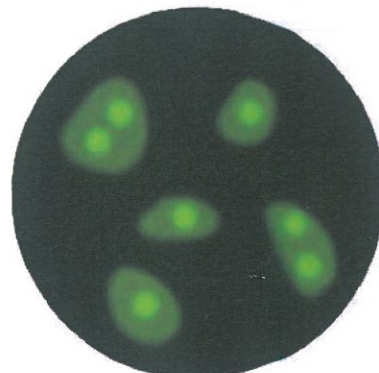
Homogenous



Speckled



Peripheral



Nucleolar



۵- آزمایش ANA ممکن است در موارد زیر مثبت شود:  
لویوس دارویی - MCTD - اسکلرودرما - سندرم شوگرن -  
آرتريت روماتوئید - هیاستیز مزمن اتوایمون - واسکولیت نکروزان -  
بیماری های عفونی مانند سل و هیاستیز مزمن فعال و HIV -  
ریاستیز نوع ۱ - MS - مصرف بعضی داروها مانند:  
Lithium carbonate, chlorpromazine, captopril  
Sulfonamides

## ۷) آزمایش Anti-dsDNA

۱- در سرم بیماران مبتلای به SLE سه نوع آنتی بادی ضد DNA وجود دارد:  
آنتی بادی ضد DNA تک رشته ای (Anti ssDNA)  
یا Denatured DNA - آنتی بادی ضد DNA دو رشته ای  
(Anti dsDNA) یا Native DNA

آنتی بادی ضد هر دو  
تیتربالای Anti dsDNA در SLE دیده می شود اما  
آنتی بادی های Anti ssDNA اختصاصی نبوده و در سایر  
بیماری های اتوایمون مانند آرتريت روماتوئید و هیاستیز مزمن  
فعال و سایر عفونی اولیه و لویوس دارویی نیز دیده می شوند.

۲- آزمایش Anti dsDNA یکی از مهم ترین ضعیف و قوی  
بیماری SLE می باشد به طوری که حساسیت آن در SLE ۹۷٪  
و اختصاصیت آن ۹۷٪ است یعنی اختصاصیت بسیار بالایی  
دارد اما تالین وجود در سایر بیماری های روماتسمی و با هیاستیز  
فعال مزمن احتمال افزایش حقیقت آن وجود دارد.

۳- Anti dsDNA با افتاد بودن بیماری SLE در ارتباط است

و کمپلکس ایمن آن میل زیادی برای رسوب در عشاء و یایه گلو مریه و ایجاد گلو مریه لوفریته دارد.

ع - درمان موفقیت آمیز بیماری موجب کاهش تست  $Anti\ dsDNA$  شده و وضعیت پسین بیماری بویژه با آغاز گلو مریه لوفریته لویوسی موجب افزایش آن می گردد.

د - تست پسین تست در بیماری که علائم بالینی لویوس را دارد و تشخیص را تأیید می کند به عنوان اگر تست  $anti-Sm$  هم مثبت باشد.

ه - در حال حاضر از روشها الیزا و  $IF$  برای آغاز آزمایش  $Anti\ dsDNA$  استفاده می شوند. در روش  $IF$  از آنتی پل کریپتیا لوسیدیا که یک تک یاخته تاشکدار است استفاده می شوند. این تک یاخته دارای اینلکس به نام کیتویلاست است که به طور خالص از  $DNA$  دو رشته ای تشکیل شده است.

### (۳) آنتی باری ضد نوکلئوزوم ( $Anti-NCS$ ) :

آنتی باری ضد نوکلئوزوم (آنتی کروماتین) نفسی کلیدی در پاتوژنز  $SLE$  باری می کند. تقریباً تمام مبتلایان به  $SLE$  دارای آنتی باری ضد نوکلئوزوم می باشند.  $Anti-NCS$  برای تشخیص  $SLE$  از حساسیت ۱۰۰٪ و اختصاصیت ۹۷٪ برخوردار است. همچنین آنتی باری های ضد نوکلئوزوم ارتباط تنگاتنگی با آسیب کلیوی (گلو مریه لوفریته و پروتئینوری) دارند.



#### ۴) آنتی بادی ضد هیستون (AHA) :

این آنتی بادی در ۵۰-۷۰ درصد موارد SLE و ۹۵-۱۰۰ درصد موارد لوپوس دارویی مثبت است و لذا به تشخیص بیماران که علائم لوپوس دارند و داروهای مانند پروکاسین آمید و کینیدین و این سیلایمن و هیدرالازین و متیلدونیا و اینترناتید مصرف کرده اند کمک می کند.

#### ۵) آنتی بادی ریبوزوم P (Ribosome P Antibodies) :

این آنتی بادی برای SLE بسیار اختصاصی است و در مبتلایان درگیری سیستم عصبی مرکزی (CNS) یعنی سائیکوز لوپوسی گزارش شده است.

#### ۶) آزمایش ENA (Extractable Nuclear Antibodies)

آنتی بادی های ENA انواع آنتی بادی ها ضد هسته ای می باشند که علیه آنتی جین ها هستند ای خاص متشکل از RNA و پروتئین ساخته می شوند. در واقع ENA یک پانل است که شامل تست های زیر می باشد:

Anti-U(RNP) , Anti-Ribonucleoprotein : Anti-RNP  
Anti-Smith Antibody : Anti-Sm  
Anti-Sjögren's Syndrome A : Anti-SS-A (Ro)  
Anti-Sjögren's Syndrome B : Anti-SS-B (La)  
Scleroderma Antibodies & anti topoisomerase : Scl - 70  
Antihistidyl Transfer RNA synthase Ab : Anti-Jo-1

آزمایشات پانل ENA معمولاً برای بیماران که نتیجه تست ANA در آنها مثبت شده و علائم بیماری های اتوآنتیبادی نشان می دهند انجام می شود.

تفسیر نتایج پانل ENA به این صورت است :  
Anti-RNP : در ۹۵-۱۰۰ درصد بیماران MCTD مثبت

- است. ممکن است در SLE و اسکرودرما هم مثبت باشد.
- ۷- Anti-Sm : در ۳۰ درصد بیماران SLE مثبت است اما برای SLE اختصاصیت آن بسیار بالا است
- ۸- Anti-SS-A : در ۷۵ درصد مبتلایان به سندرم شوگرن مثبت است. ممکن است در SLE و اسکرودرما هم مثبت باشد.
- ۹- Anti-SS-B : در ۶۰ درصد مبتلایان به سندرم شوگرن مثبت است. ممکن است در SLE و اسکرودرما هم مثبت باشد.
- ۱۰- Scl-70 : در ۶۰ درصد مبتلایان به اسکرودرما مثبت است.
- ۱۱- Anti-Jo-1 : در پولی میوزیت و فیبروز پولمونری ممکن است مثبت شود.

## آرتریت روماتوئید (روماتیسم مفصلی) (RA) (Rheumatoid arthritis)

۱) آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی است که مفاصل بزرگ و کوچک اندامها را درگیر می کند. مکانیسم بیماری از یاد حساسیت تیپ III و IV است.

بر اساس مکانیسم از یاد حساسیت تیپ III در این بیماری آنتی بادی های به نام فاکتور روماتوئید (RF) معمولاً از کلاس IgM و IgG علیه بخش FC مولکول IgG خودی ساخته شده به IgG متصل شده و کمپلکس ایمن تشکیل می دهند که پس از رسوب در مفاصل و فعال کردن سیستم گشیکان موجب واکنش های التهابی و آسیب به مفاصل می گردد.  
بر اساس مکانیسم از یاد حساسیت تیپ IV سلولهای Th1 و Th17 و سایر توکالین های آنها مانند IFN $\gamma$  و IL17 در مفاصل مفصلی افزایش یافته و از طریق افزایش جذب لکوسیتها و فعال سازی سلولهای سینه ویال برای تولید آنتی بادی پروتئولیتیک مانند کلاژیناز موجب آسیب بافتی می شوند.  
در این بیماران سلولهای آ فعال لیگاند RANK را بیان می کنند که با اتصال به RANK بر سطح استئوکلاستها موجب تمان آنها و در نهایت تخریب استخوانها می شوند.

در این بیماری هنوز دو نوع آنتی بادی به اثبات رسیده است:  
الف - فاکتور روماتوئید (RF): یک اتوالیمنی از کلاس IgM و گاهی IgG علیه بخش FC (و گاهی Fab) خودی است.

ب - anti-ccp (anti cyclic citrullinated peptide):  
در شرایط التهابی برخی از ریشه های آرتری بن پروتئینها به سیترولین تبدیل می گردد. سیترولین اسید آمینه ای است که به طور طبیعی در پروتئینهای بدن وجود ندارد و توسط DNA مزه های بنی شون در این بیماران بر علیه سیترولین آنتی بادی تولید می شوند که anti-ccp نام دارد.

۲) تظاهرات بالینی بیماری شامل موارد زیر است:  
شروع بیماری اگرچه در سنین ۴۰-۵۰ سالگی و اکثراً با تظاهرات مفصلی  
اصورت خشکی و در مفاصل است - تظاهرات غیر مفصلی شامل:  
ننول‌های زیر پوستی، درگیری ریه و قلب، واسکولیت، اختلالات عصبی و  
سندرم شوگرن (خشکی دهان)، سندرم فلیت (آرتروپاتولوژی)  
همراه با اسیدوتمیک و نوتروفیلی  
عوارض سیستمیک بیماری ناشی از واکنش‌های III می باشد.

۳) فاکتورهای همپلی مایندسیگار و فاکتورهای ژنتیکی مانند HLA-DR4  
ویلی مورفسم در آنتریم PTPN22 (که در سیکنال‌دهی سلولهای  
B و T در توارش نقش دارد) در پاتوژنز بیماری اهمیت دارند.

### یافته‌های آزمایشگاهی:

۱) در دوران فعالیت بیماری آنفی نوروکرم نوروپاتی و ترومبوسیتوز  
شایع است.

۲) ESR بالا است و سرعت افزایش آن با شدت فعالیت بیماری ارتباط دارد.  
۳) مایع سینوویال حالت التهابی دارد به طوریکه پیوستگی آن از ۲ تا  
۹/۵۰۰/۳ متغیر و تعداد گلبولهای سفید  $10^4/10^6 \times (20-50)$  است.  
۴) گلبولهای سفید را نوتروفیل تسکیده می‌دهند.

### تست‌های ایمونولوژیک:

① آزمایش RF

۱- یک آزمایش سرولوژی جهت مثبت‌جوی فاکتور روماتوئید در سرم یا مایع



- ۱- مفصلی بیمار آن مبتلا به آرتریت روماتوئید است. روشن‌های سرمی متعددی برای تشخیص RF وجود دارد. در گذشته روشهای آگلوتیناسیون با گلبول قرمز گوسفند و یا روش Latex متداول بود اما امروزه اندازه‌گیری کمی و دقیق آن توسط نفلوتری صورت می‌گیرد.
- ۲- حدود ۵ درصد افراد مبتلا به روماتسم مفصلی Seronegative هستند یعنی آزمایش RF آنها منفی است زیرا RF از جنس غیر از IgM می‌باشد و لذا RF منفی تشخیص RA را رد نمی‌کند.
- ۳- آزمایش RF علاوه بر RA ممکن است به طور کاذب در بعضی موارد مثبت شود مانند SLE - اسکرویدرم - پلی میوزیت - MCTD - سندرم شوگرن - آسم - سیروز کبدی - مونونوکلئوز عفونی - سل - سیفیلیس
- ۴- در تعداد کمی از افراد سالم RF مثبت است

## ۲) آزمایش anti-CCP :

- ۱- یک روش تشخیصی با استفاده از تکنیک الیزا است که هنوز اتوانایی بالایی علیه پپتیدهای سیتروکلمین را نشان می‌دهد.
- ۲- این آنتی بادی در اوایل سیر RA ظاهر می‌شود و در خون بیمارین بیمار آن وجود دارد. در حدود ۴۰-۵۰ درصد بیماران که در آغاز ابتلا به RA هستند افزایش RF مشاهده نمی‌شود که در صورت مثبت بودن anti CCP تشخیص بیماری داده می‌شود.
- ۳- حساسیت و اختصاصیت Anti CCP برای تشخیص بیماری RA به ترتیب ۹۹٫۳٪ و ۹۹٫۳٪ است و در حالی که حساسیت و اختصاصیت RF برای تشخیص بیماری RA به ترتیب ۸۲٫۱٪ و ۹۹٫۱٪ می‌باشد و چنانچه با هم استفاده شوند اختصاصیت تشخیصی به ۹۹٫۱٪ می‌رسد.
- ۴- Anti CCP به عنوان مارکری برای پیشرفت بیماری به شمار می‌رود بیمارین RA با anti CCP مثبت مفاصل متورم‌تر دارند و در بررسی رادیولوژیکی مفاصلشان تحریک بیشتری نشان می‌دهد.

### (۳) آزمایش anti MCV

(anti mutated citrullinated vimentin)

آزمایش مشابه anticcp در تشخیص RA می باشد.  
Vimentin پروتئینی سیترولین شده است که در خون و مایع مفصلی  
بیماران مبتلا به RA وجود دارد. آزمایش anti MCV  
با روش الیزا انجام شده و دارای حساسیت و اختصاصیت بسیار  
بالا برای تشخیص اتوآنتی بادی های ضد Vimentin سیترولین  
شده می باشد. اهمیت این آزمایش در این است که ظهور اولیه این  
آنتی بادی ها تسهیل زودرس RA را امکان پذیر می کند و زمینه  
ساز درمان سریع و زودهنگام آن قبل از بروز علائم بیماری می شود.

### سایر بیماری های روماتیسمی

### (۱) سندرم شوگرن (Sjogren's syndrome)

۱- سندرم شوگرن یا سندرم سیکا (Sicca Syndrome) یا  
کراتوکونژوکتیویت سیکاگنیک بیماری اتوایمیون است که بر اثر واکنش  
سیستم ایمن بدن علیه بافت های غده ای که مایعات آبی تولید می کنند  
مانند غده اشک و بزاقی ایجاد می شود. لذا با علائم خشکی و سوزش  
دهان، چشم و بینی همراه است. بیماری به تدریج سیستمیک شده  
و بافت ها و اندام های دیگر از جمله کلیه، مفاصل و عوارض رادیکس می کند.

۲- این بیماری می تواند به صورت اولیه یا همراه با سایر بیماری های اتوالیفون باشد SLE ، RA ، اسکرودرما دیده شود که در این صورت به آن بازوین گویند.

۳- در سندرم شوگرن اولیه و سندرم شوگرن به همراه SLE شیوع HLA-DR3 و HLA-B8 بیش از حد عادی است.

ع- از سه آنتی بادی ضد هسته ای به نام های  
Anti-SS-A یا anti-Ro  
Anti-SS-B یا anti-La  
Anti-SS-C یا آنتی بادی های شوگرن

برای تشخیص سندرم شوگرن استفاده می شود.  
این آنتی بادی های ضد هسته ای در آزمایش FANA طرح نقطه ای (speckled) ایجاد می کنند.

۵- anti SSA در ۷۰-۹۰ درصد و anti SSB در ۶۰-۸۰ درصد مبتلایان به سندرم شوگرن اولیه وجود دارند و اگر هر دو با هم مثبت باشند سندرم شوگرن را می توان به زحمت تشخیص داد.

۶- anti SSB فقط در سندرم شوگرن اولیه وجود دارد.  
anti SSC در حدود ۷۵ درصد مبتلایان به RA همراه با علائم شوگرن  
ant SSA در حدود ۲۵ درصد مبتلایان به SLE همراه با علائم شوگرن دیده می شود.

② اسکرودرما (Scleroderma) یا اسکروز سیستمیک پیش رونده (PSS: progressive systemic Sclerosis)

۱- PSS اختلالی است که چندین دستگاه بدن را مبتلا می سازد و مشخصه آن التهاب و سپس فیبروز عروق خفونی کوچک پوست و اندام های اجزایی مانند قلب و ریه و کلیه و گوارش است. در این بیماری مایه های شبیه به کلاژن در بافت ها رسوب می کنند.

• 51 - 11 97 • Y • •



بیماران مذکور و بیماری معمولاً در دهه نهم یا سوم زندگی بروز می‌کند.  
فاکتور روماتوئیدی آنتی‌بادی‌های ضد گسترده در AS منفی است.  
بیماران دارای آلفا ۲ فنیف بوده و ESR افزایش دارد.  
۹۰ درصد از مبتلایان دارای HLA-B27 مثبت هستند.

## ⑥ سندروم رایتز (Reiter's syndrome):

این سندروم از نظر بالینی عبارت است از کینتریت‌های بالینی متشکله از  
آرتریت - اورتریت - کنژوکتیویت  
معمولاً در مردان دیده می‌شود. ۸۰ درصد از مبتلایان HLA B27  
مثبت دارند.

## بیماری‌های عمده داخلی

① هاشیموتو  
تیروئیدیت اتوفاک

② گریوز

③ دیابت مندی تیپ I

# ① هیپوتیروئیدیسم اتوایمیون

## (Autoimmune Hypothyroidism)

۱) اتوایمیونتی مسئول پس از ۹ درصد هیپوتیروئیدی غیردماندار (nontrogonic hypothyroidism) در کشورهای با تیغ کافی است.

۲) میزان بروز متوسط سالانه هیپوتیروئیدی اتوایمیون حدود ۴ مورد از هر ۱۰۰۰ زن و یک مورد از هر ۱۰۰۰ مرد است.

۳) بیمای در همه سنین دیده می شود اگرچه بین ۵۰-۶۰ سالگی شایعتر است.

۴) هیپوتیروئیدی اتوایمیون ممکن است همراه با گواتر باشد (بیمای هاشیموتو) یا در مراحل دیرتر بیماری مقدار کمی از بافت تیروئید باقی بماند (تیروئیدیت آتروفیک).

در پاتوفیزیولوژی این بیماری به نظر می رسد سلولهای تیروئیدی به طور اولیه توسط لنفوسیت های T سیتوتوکسیک ( $CD8^{+}$ ) تخریب می شوند و اما تولید موثری تسلیتوگاین های مانند  $TNF$ ،  $IL-1$  و  $IFN-\gamma$  که از سلولهای ارتشاهی الیتری ترشح می شوند منجر به حساسیت بیشتر سلولهای تیروئیدی به ایولیتوز می گردند. آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین ( $TG$  Ab) و ضد تیروپروکسیداز ( $TPO$  Ab) نیز در پاتوفیزیولوژی نقش دارند و با فعال کردن گشای مولب آسیب بافتی می شوند علاوه بر  $TG$  Ab و  $TPO$  Ab حدود ۲۰ درصد بیماران به هیپوتیروئید اتوایمیون دارای آنتی بادی هایی به ضد گیرنده  $TSH$  ( $TSHR$ ) هستند که برخلاف  $TSI$  گیرنده را تخریب نمی کنند اما از اتصال  $TSH$  جلوگیری می کنند و خود موجب هیپوتیروئید می گردند. عموماً این آنتی بادی ها از حقیقت می تواند هیپوتیروئیدی گذرای نفعی ایجاد کند.

در تیروئیدیت هاشیموتو ارتشاح لنفوسیتی شدید در غده تیروئید همراه با تشکیل مراکز زایا و آتروفی فولیکولهای تیروئید و فقدان کوللوئید و فیبروز خفیف تا متوسط دیده می شود.

در تیروئیدیت آتروفیک وسعت فیبروز بسیار بیشتر است و نسبت ارتشاح لنفوسیتی کمتر است و فولیکولهای تیروئید تقریباً به طور کامل از بین

فته اند و معمولاً تیروئیدیت آترونیفیک نمایانتر مرحله انتهایی تیروئیدیت  
هاشیموتو است و اختلال جداگانه ای نیست.  
بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو ممکن است به علت گواتر مراجعه کنند  
و متوجه علائم هیپوتیروئیدی نباشند. در این بیماران گواتر ممکن است  
بزرگ نباشد ولی معمولاً نامنظم بوده و قوام سفتی دارد.  
بیماران مبتلا به تیروئیدیت آترونیفیک یا مرحله انتهایی تیروئیدیت هاشیموتو  
با نشانه های علائم هیپوتیروئیدی مراجعه می کنند.

۵) همانند اکثر اختلالات خودایمنی، استعداد ابتلا به هیپوتیروئیدی خودایمنی  
به وسیله کمپلکس های از عوامل ژنتیکی و فاکتورهای تعیین می شوند و احتمال بروز  
هیپوتیروئیدی خودایمنی در میان خواهر و برادران افراد مبتلا افزایش  
پیدا می کنند. پس مورفسم های HLA-DR و HLA-DQ3 و  
HLA DR4 و HLA DR5 بهترین عوامل خطر ساز ژنتیکی هستند  
و یکی ارتباط ضعیف نیز میان چندشکله های CTLA-4 (تکثیرکننده)  
تنظیم کننده در TCE و هیپوتیروئیدی خودایمنی وجود دارد.

۶) هیپوتیروئیدی خودایمنی ممکن است با علائم یا نشانه های سایر بیماری های  
خودایمنی مانند ویسلیگوف آلفا بدخیم، آریسون و دیابت شیرین تیپ I  
همراه باشد.

## ۲) بیماری گریوز (Grave's disease):

### \* اپیدمیولوژی:

- ۱) بیماری گریوز مسئول ۸۰-۹۰٪ موارد تیروتوکسیکوز است.
- ۲) میزان شیوع آن در میان جمعیتی که یکسان نیست که نقش عوامل ژنتیکی و میزان مصرف یُد را نشان می‌دهد. (مصرف یُد با افزایش میزان شیوع این بیماری همراه است)
- ۳) بیماری گریوز در حدود ۲٪ زنها رخ میدهد ولی شیوع آن در مردها یک دهم میزان فوق است.

### \* پاتوژنز:

- ۱) هیپر تیروئیدیسم در بیماری گریوز به دلیل وجود اتوآنتی بادی‌های رخ می‌دهد که در غده تیروئید مغز استخوان و غده لنفاوی ساخته می‌شوند به همان گیرنده‌های غشایی TSH بر سطح فولیکولهای غده تیروئید متصل می‌شوند و عمل TSH را تقلید کرده غده تیروئید را تحریک می‌کند. این آنتی بادیها را TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulins) یا TSAbs (Thyroid Stimulating Antibodies) می‌نامند و چون اثر تحریک کننده اثر تیروئید می‌کنند غده تیروئید طولانی است (بر خلاف اثر TSH که اندکی بیش از ۱۲ ساعت طول می‌کشد اثر آن تا ۱۲ ساعت طول می‌کشد) به LATs (Long Acting Thyroid stimulator) نیز معروفند. ترشح زیاد هورمون‌های تیروئید ناشی از TSI تولیدی ترشح TSH توسط هیپوفیز قدامی را مهار می‌کند. سطح بالایی از TSI می‌تواند از حفته عبور کند و سبب تیروتوکسیکوز تغذیه‌ای شود.

- ۲) سایر پاسخ‌های خود ایمنی تیروئید همانند آنچه در هیپرتیروئیدی خود ایمنی وجود دارد هورمون در بیماران مبتلای به گریوز نیز رخ می‌دهند به ویژه Tg Ab و Tpo Ab. قریب به ۸۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند.



۱۳) همانند هیپوتیروئید فوایدی که عوامل گپتی و رتیک  
در ابتلا به بیماری گریوز نقش دارند  
الف - مبد سگس های  $HLA\ DR$ ، رتیک تنظیم کننده  $CTLA4$   
 $CD25$ ،  $PTPN22$ ،  $CD226$ ،  $FCRL3$   
پ - رتیک که گیرنده  $TSH$  را گمی کند

ج - استرس یک عامل گپس مهم در این رابطه است و احتمالاً از طریق  
اثرات نورواندوکرین بر سیستم ایمنی عمل می کند  
د - سیگار یک عامل خطر ساز برای بیماری گریوز و یک عامل  
خطر ساز اصلی برای بروز افتالموپاتی محسوب می شود  
ه - افزایش ناگهانی مصرف یُد  
و - میزان بروز گریوز در جوان پس از زایمان سه برابر افزایش پیدا  
می کند

۱۴) به نظر می رسد که سائتوگالین ها نقش عمده ای در بروز افتالموپاتی ناشی  
از بیماری تیروئید باکمی می کنند. سائتوگالین های مانند  $IFN\gamma$ ،  $TNF\alpha$  و  
 $IL1$  سبب فعال شدن فیبروبلاست ها و افزایش سنتز گلیکوزامینو گلیکان  
می شوند که آب را در خود حبس کرده و منجر به تورم عضلانی مژه ها در این  
حالت می شوند. افزایش هر یک از دیگر دلایل افزایش حجم  
بافت پشت کره چشم است.

\* بافت شناسی :

در بیماری گریوز تمام غده تیروئید به طور بازمی دچار هیپرپلازی می شود.  
اندازه غده به دو تا سه برابر اندازه طبیعی می رسد و گاهی سلول های فولیکولی  
چین خورگی های فوق العاده زیادی بداخل فولیکولها پیدا می کند، به  
طوری که تعداد سلولها چندین بار بیشتر از اندازه غده افزایش می یابد  
هر سلول نیز میزان ترشح خود را چندین برابر افزایش می دهد