الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة المنارة – كلية الصيدلة

التطور العلاجي في التهاب المفاصل الرثياني

دراسة أعدت لنيل الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

بإشراف

الدكتورة ربا سلمان

إعداد الطالبة :

لجين محمد مبارك

٢٠٢٢-٢٠٢٣

الفهرس

قائمة الاختصارات III

قائمة الأشكال V

قائمة الجداول VI

الملخص VII

1. المقدمة.....1

1.1. أسباب التهاب المفاصل الرثياني 3

2.1. عوامل الخطورة المتعلقة بالمرض 4

3.1. مراحل تطور التهاب المفاصل الرثياني 5

4.1. الأعراض والعلامات السريرية لالتهاب المفاصل الرثياني 6

5.1. الاختلاطات المتعلقة بالمرض 10

6.1. تشخيص التهاب المفاصل الرثياني 12

1.6.1. معايير لتشخيص التهاب المفاصل الرثياني 16

7.1. تصنيف التهاب المفاصل الرثياني 18

2. سبل علاج التهاب المفاصل الرثياني.....19

1.2. العلاج الدوائي 20

1.1.2. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية 20

2.1.2. القشرانيات السكرية 20

3.1.2. الأدوية المضادة للداء الرثياني والمعدلة لسير المرض .21

1.3.1.2. DMARDs الاصطناعية التقليدية.....21

2.3.1.2. DMARDs الاصطناعية المستهدفة.....23

3.3.1.2. DMARDs الاصطناعية البيولوجية..... 25

4.1.2. المسكنات 26

٢.٢. العلاج غير الدوائي 27

١.٢.٢. التحفيز الكهربائي 27

٢.٢.٢. المعالجة المائية 28

٣.٢.٢. التمارين الرياضية 29

٤.٢.٢. العلاج بالإبر الصينية 31

٥.٢.٢. العلاج بالزيوت العطرية 32

٧.٢.٢. العلاج بالحمية الغذائية 34

٨.٢.٢. التدخل الجراحي 38

٩.٢.٢. العلاج باستخدام الخلايا الجذعية 40

3. المبدأ التوجيهي لعلاج التهاب المفاصل الرثياني..... 44

4. الاستنتاجات والتوصيات..... 45

٥. المراجع 46

List of Abbreviations قائمة الاختصارات

الاختصار	المعنى
RA	Rheumatoid arthritis
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drugs
DC	Dendritic Cell
JIA	Juvenile idiopathic arthritis
HLA	Human leukocyte antigen
PDUS	Power Doppler ultrasonography
BMI	Body mass index
TNF-α	Tumour necrosis factor α
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
CRP	C-reactive protein
RF	Rheumatoid factor
Anti-CCP	Anti-cyclic Citrullinated Peptide
ACPA	Anti-citrullinated protein antibodies
CBC	Complete Blood Count
MRI	Magnetic resonance imaging
ACR-EULAR	American College of Rheumatology-European League against Rheumatism
PGE2	prostaglandin E2

PGD2	**Prostaglandin D2**
PGF2α	**Prostaglandin F2α**
MTX	**Methotrexate**
JAK-STAT	**Janus Kinase and Signal Transducer and Activator of Transcription**
IL-6	**Interleukin 6**
IL-2	**Interleukin 2**
IL-15	**Interleukin 15**
GM-CSF	**Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor**
JAK1	**Janus kinase 1**
JAK2	**Janus kinase 2**
JAK3	**Janus kinase 3**
TNF	**Tumour necrosis factor**
TENS	**transcutaneous electrical nerve stimulation**
MSCs	**Mesenchymal stem cells**
C II	**collagen type II**
IFN-γ	**Interferon gamma**
CD4+	**Cluster of differentiation 4**
CD8+	**Cluster of differentiation 8**
IL-1β	**Interleukin 1β**
IL-8	**Interleukin 8**
Th17	**type 17 helper T cells**

قائمة الأشكال List of Figures

الشكل	وصف الشكل	رقم الصفحة
1	الأعراض والعلامات السريرية عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني	6
2	المفاصل الأكثر إصابة في التهاب المفاصل الرثياني	7
3	تشوه عنق الإوزة	8
4	تشوه عروة الزر	9
5	تشوه بشكل الحرف Z في الإبهام	9
6	تشكل الإصبع القافز	10
7	الفرق بين الإيجابية المصلية والسلبية المصلية لمريض مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني	14
8	كيفية حساب النقاط لمعرفة متى يتم تشخيص التهاب المفاصل الرثياني وفقاً لمعايير تصنيف ACR-EULARلعام 2010	17
9	نظرة عامة على استراتيجيات العلاج المتاحة لمرضى التهاب المفاصل الرثياني	19
10	طريقة العمل الجزيئي لمثبطات JAK	24
11	جهاز تحفيز الأعصاب الكهربائي TENS	28
12	شكل الركبة المصابة قبل وبعد الجراحة	٣٩
13	ميزات الخلايا الجذعية	٤٠
14	تصنيف الخلايا الجذعية حسب قدرتها على التمايز	٤١
15	المبدأ التوضيحي لعلاج التهاب المفاصل الرثياني	٤٤

قائمة الجداول

الجدول	وصف الجدول	رقم الصفحة
1	تصنيف التهاب المفاصل الرثياني بناءً على وظيفة المريض عند قيامه بنشاطاته اليومية	18

الملخص

التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis (RA) هو مرض مناعي ذاتي مزمن يصيب المفاصل بشكل أساسي وخاصةً مفاصل اليدين والقدمين ويعتبر من الأمراض المنتشرة بشكل كبير في العالم عند النساء بشكل أكبر من الرجال. تم التطرق لمسببات وعوامل خطورة هذا المرض ومراحل تطوره بالإضافة لذكر طرق تشخيصه وعلاجه حتى أوائل التسعينيات كانت استراتيجية العلاج الشائعة لـ RA تعتمد على هرم علاجي يتكون من الراحة في الفراش وإعطاء العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) والأدوية المضادة للداء الرثياني والمعدلة لسير المرض Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) والقشرانيات السكرية المثبطة للمناعة والمسكنات. يتم استكمال العلاج عادةً بعلاج غير دوائي والذي يتضمن التمارين الرياضية للحفاظ على حركة المفاصل والتحفيز الكهربائي والمعالجة المائية والعلاج بالإبر الصينية والعلاج بالزيوت العطرية وأيضاً العلاج بالحمية الغذائية. يتم اللجوء للجراحة كحل نهائي عند فشل جميع المحاولات. بينما كانت الاستراتيجيات الجديدة في ظل هذه التطورات تعتمد على تحسين علاج التهاب المفاصل الرثياني في نماذج حيوانات التجربة عن طريق العلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة التي تعتبر من أحدث طرق العلاج والتي لاتزال قيد الدراسة إلى الآن.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease that primarily affects the joints, especially the joints of the hands and feet. It is considered one of the most common diseases in the world in women more than men. The etiology, risk factors, and stages of development of this disease were addressed in addition to its diagnosis and treatment methods. Until the early 1990s, the common treatment strategy for RA was based on a treatment pyramid consisting of bed rest, administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD), immunosuppressive glucocorticoids and analgesic. Treatment is usually complemented by non-pharmacological treatment, which includes Exercise to maintain joint mobility and electrical stimulation, hydrotherapy, Chinese acupuncture, aromatherapy and diet therapy. Surgery is used as a last resort when all attempts have failed. While the new strategies in light of these developments were based on improving the treatment of RA in experimental animal models through the treatment of mesenchymal stem cells, which is one of the latest treatment methods and is still being studied until now.

1.المقدمة

يصنّف التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis (RA)على أنه مرض مناعي ذاتي مزمن يصيب المفاصل بشكل أساسي وخاصةً مفاصل اليدين والقدمين.

يتجلى التهاب المفاصل الرثياني بشكل مرضي على أنه تسلل للخلايا المناعية وتضخم في البطانة الزليليّة وتدمير الغضروف المفصلي والعظام (1,2).

تتم الآلية الإمراضية عن طريق حدوث تدمير أنسجة المناعة الذاتية على شكل التهاب الغشاء المفصلي وهو التهاب في كبسولة المفصل التي تتكون من الغشاء الزليلي (Synovial membrane) والسائل الزليلي (Synovial fluid) والعظام.

يبدأ التهاب المفصل هذا ويستمر من خلال تفاعل معقد بين أنواع فرعية مختلفة من الخلايا المتغصنة Dendritic Cell (DC) والخلايا التائية والخلايا البائية والبالعات (phagocytes) والعدلات (Neutrophils) والخلايا الليفية (Fibroblasts) وخلايا العظم.

نظراً لأن المستضدات الذاتية الخاصة بـ RA الموجودة في كل مكان لا يمكن إزالتها تماماً، يسبب هذا التفعيل المستمر للخلايا المناعية حالة التهابية مزمنة ومستمرة في المفصل وتورم الغشاء الزليلي الذي يستدل عليه المرضى المصابون بوجود ألم وتورم في المفاصل.

تؤدي هذه البيئة الالتهابية المزمنة في المفصل الملتهب بدورها إلى تنمي الغشاء الزليلي الذي يُطلق عليه اسم سَبَل (Pannus) والذي يغزو العظم حول المفصل عند تقاطع الغضروف مع العظم، مما يؤدي إلى تآكل العظام وتدهور الغضروف.

يحدث التهاب المفاصل الرثياني عند ما يقارب 0.5 ٪ إلى 1.0 ٪ من السكان في جميع أنحاء العالم (3) وتكون الإناث أكثر عرضة للإصابة بالمرض (مرتين إلى ثلاث مرات من الذكور) على وجه الخصوص (4).

يعاني مرضى التهاب المفاصل الرثياني عادةً من يبوسة صباحية إذا تُركت دون علاج يمكن أن تظهر نخراً بؤرياً صغيراً والتصاق الحبيبات والأنسجة الليفية على السطح المفصلي، مما يؤدي إلى خلل مفصلي تدريجي وتدمير وتشوهات وعجز (5).

تبين حسب الإحصائيات أن حالات التهاب المفاصل هي 3 لكل 10000 شخص من السكان سنوياً وترتفع الحالات مع التقدم في العمر حتى سن ال 80.

وضعت العديد من الفرضيات لشرح سبب إصابة النساء بالتهاب المفاصل أكثر من الرجال، لا يوجد حتى الآن سبب قاطع، إلا أن هناك شكوكاً حول أن الهرمونات الأنثوية لها تأثير على الجهاز المناعي ولذلك يهيمن التهاب المفاصل على النساء حيث أن إفراز هرمون الأستروجين في فترة الطمث عند النساء يزيد المناعة ولكن بعد انتهاء فترة الطمث يعود الجهاز المناعي إلى ما كان عليه ويصبح معرض لالتهاب المفاصل (6).

يحصل التهاب المفاصل الرثياني عند الأطفال وعندها يدعى بالتهاب المفاصل الرثياني اليفعاني (Juvenile idiopathic arthritis) JIA الذي يعتبر أكثر أسباب التهاب المفاصل المزمن شيوعاً عند الأطفال ويُعرف بأنه تورم مفصلي مستمر (مدته أكثر من 6 أسابيع) يحدث قبل سن الـ 16 سنة مع غياب وجود إنتان أو أي سبب محدد آخر.

يوجد على الأقل 6 أنواع فرعية مختلفة من JIA يتم تصنيفها سريرياً بالاعتماد على عدد المفاصل التي تأثرت في الأشهر الستة الأولى وهي:

1-التهاب المَفاصِل اليفعاني مجهول السبب القليل المَفاصِل oligoarticular JIA.

2-التهاب المَفاصِل اليفعاني مجهول السبب المُتعدِّد المَفاصِل Polyarticular JIA.

3-التهاب المَفاصِل المرتبط بالتهاب الارتكاز enthesitis-related arthritis.

4-التهاب المَفاصِل اليفعاني مجهول السبب بالصَّدفيَّة psoriatic JIA.

5-التهاب المَفاصِل اليفعاني مجهول السبب غير المُحدَّد undifferentiated JIA.

6-التهاب المَفاصِل اليفعاني مجهول السبب الجهازيّ systemic JIA.

حيث يعتبر JIA مرض جهازي يترافق مع حمى وطفح جلدي، تتميز القصة السريرية بوجود التصلب بعد فترات الراحة وتيبس وألم مفاصل صباحي، كما يتظاهر على هيئة عرج متقطع أو تدهور في السلوك والمزاج بدلا من الشكوى من الألم.

في الأشكال الأكثر شيوعاً معظم الاستقصاءات البدئية تكون طبيعية في المراحل المبكرة (الكريات البيض والمشعرات الالتهابية والعامل الرثياني والمظاهر الشعاعية) لذلك يكون التشخيص صعباً.

كما نلاحظ أن الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني اليفعاني على المدى الطويل لديهم استمرار غير مضبوط لنشاط المرض وقد يكون هناك تمدد عظمي من فرط النمو والذي قد يسبب تشوه في الركبة أو إطالة في الساق، أو تناقض في طول أصابيع اليدين، أو تقدم العمر العظمي في المعصم وفي حال وجود إصابة جهازية يجب التفكير في الإنتان والسرطان دائماً (7).

1.1. أسباب التهاب المفاصل الرثياني Causes of rheumatoid arthritis

سبب التهاب المفاصل الرثياني غير مفهوم تماماً على الرغم من أنه يُعرف طبياً بشكل عام بأنه ثمة استجابة غير طبيعية للجهاز المناعي أدت دوراً في التهاب المفاصل وتلفها. وسبب هذا الخلل في الاستجابة غير معلوم، إلا أن هناك أدلة علمية على أن الجينات الوراثية والهرمونات والعوامل البيئية تمثل عاملاً رئيساً.

بالإضافة لذلك، يشير الباحثون إلى وجود عوامل أخرى مثل:
الالتهابات البكتيرية أو الفيروسية، السمنة المفرطة، استجابة الجسم للأحداث المجهدة مثل: الصدمات الجسدية أو العاطفية والتعرض لدخان السجائر أو تلوث الهواء بالمبيدات الحشرية وغيرها والتعرض للمعادن والسيليكا (8).

2.1. عوامل الخطورة المتعلقة بالمرض Risk factors related to disease

تتضمَّن العوامل التي قد تزيد من خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني ما يلي:

- الجنس: النساء أكثر عرضةً من الرجال للإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني، على الرغم من أن الفرق بين الجنسين يكون أقل وضوحاً في المرضى الأكبر سناً.
- العمر: رغم أن التهاب المفاصل الرثياني يمكن أن يبدأ في أي عمر، لكن الاحتمال يزداد مع تقدم العمر.
- التاريخ المرضي للعائلة:يزداد خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني إذا كان أحد أفراد العائلة مصاباً به، حيث أن بعض الأشخاص لديهم جينات معينة تجعلهم أكثر عرضة للإصابة، هذه الجينات التي تسمى الأنماط الجينية من الفئة الثانية لمستضد كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) Human leukocyte antigen، التي يمكن أن تجعل التهاب المفاصل أسوأ، يوجد أنماط معينة من HLA التي تترافق مع التهاب المفاصل وهي HLA-DRB1
- التدخين: يزيد تدخين السجائر من خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني، خاصةً إذا كان الشخص مستعدّاً وراثيّاً للإصابة بالمرض ويبدو أيضاً أن للتدخين علاقة بزيادة شدة المرض، حيث يزيد تدخين السجائر الحالي والسابق من خطر الإصابة بـ RA.
- الحمل: غالباً ما يتسبب الحمل في زيادة خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني، على الأرجح بسبب التحمل المناعي وتقل احتمالية تشخيص التهاب المفاصل الرثياني عند النساء اللواتي أنجبن حديثاً مقارنة بالنساء اللواتي لم ينجبن بعد.
- الوزن: تزيد السمنة من خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني، حيث وجدت الدراسات أنه كلما زاد وزن الشخص، زاد خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الرثياني (8).

3.1. مراحل تطور التهاب المفاصل الرثياني

Stages of development of rheumatoid arthritis

التهاب المفاصل الرثياني له أربع مراحل تشير إلى شدة المرض:

■ المرحلة الأولى: أعراض خفيفة أو مبكرة

في هذه المرحلة، يوجد دليل على تورم المفاصل وتيبسها ولكن لا توجد تشوهات وتشير الأشعة السينية إلى عدم وجود تلف أساسي في العظام.

■ المرحلة الثانية: تطور المرض المعتدل

في هذه المرحلة، قد تكون هناك علامات تصوير إشعاعي دقيقة لإصابات المفاصل مثل فقدان الغضروف أو تغيرات العظام المبكرة، يصبح التورم متقدماً لدرجة أنه يبدأ في إعاقة مرونة المفصل ولكن لا يوجد حتى الآن تشوه.

■ المرحلة الثالثة: تطور المرض المتقدم

يتطور تورم في المفاصل مع تشوه في المفصل و تحدد بحركة المفاصل و فقدان الغضروف .

■ المرحلة الرابعة: المرحلة النهائية

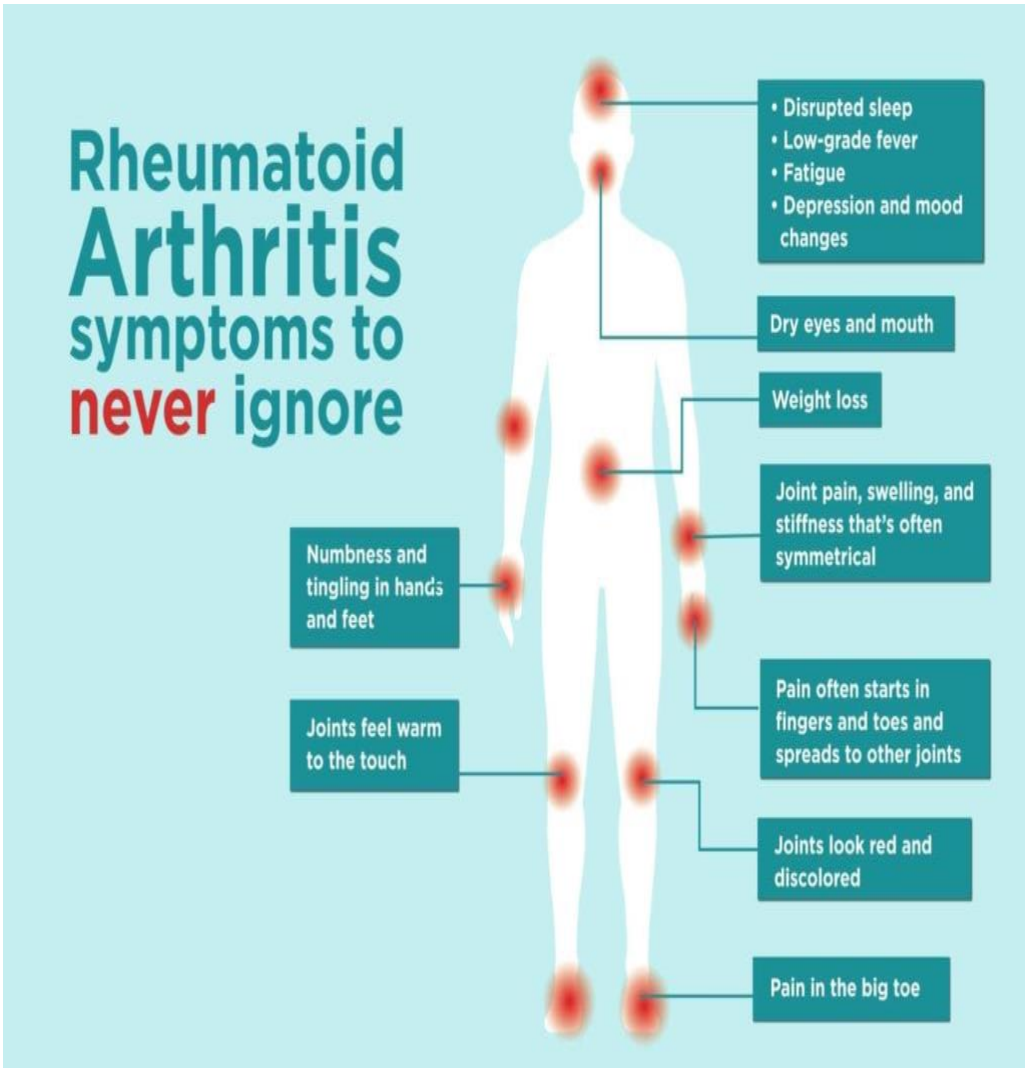
يحدث تخرب في المفصل بشكل كامل تتظاهر سريرياً ب ألم ويبوسة مع تشوه بالمفصل وفقدان الوظيفة مع تصلب بالمفصل دون تورم . (9,10,11).

4.1. الأعراض والعلامات السريرية لالتهاب المفاصل الرثياني

Symptoms and clinical signs of rheumatoid arthritis

قد تشمل أعراض وعلامات التهاب المفاصل الرثياني ما يلي:

إيلام ودفء وتورم المفاصل وجفاف العينين والفم وتيبّس المفاصل الذي يتفاقم عادةً في الصباح وبعد فترة من عدم النشاط، التعب والحُمَّى وفقدان الشهية والعديد من الأعراض الأخرى (13)، كما في الشكل (1).



الشكل (1) يوضح الأعراض والعلامات السريرية عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني (12).

يصيب التهاب المفاصل الرثياني في مراحله الأولى عادة المفاصل الصغيرة وخاصةً المفاصل التي تَصِل بين أصابع اليدين وبين أصابع القدمين (13).

ومع تفاقم المرض، تنتشر الأعراض غالباً إلى مفصلَي الرسغ والركبة والكاحل والمرفق والفخذ والكتف وفي معظم الحالات تظهر الأعراض على المفاصل نفسها في كلا جانبي الجسم كما في الشكل (2).

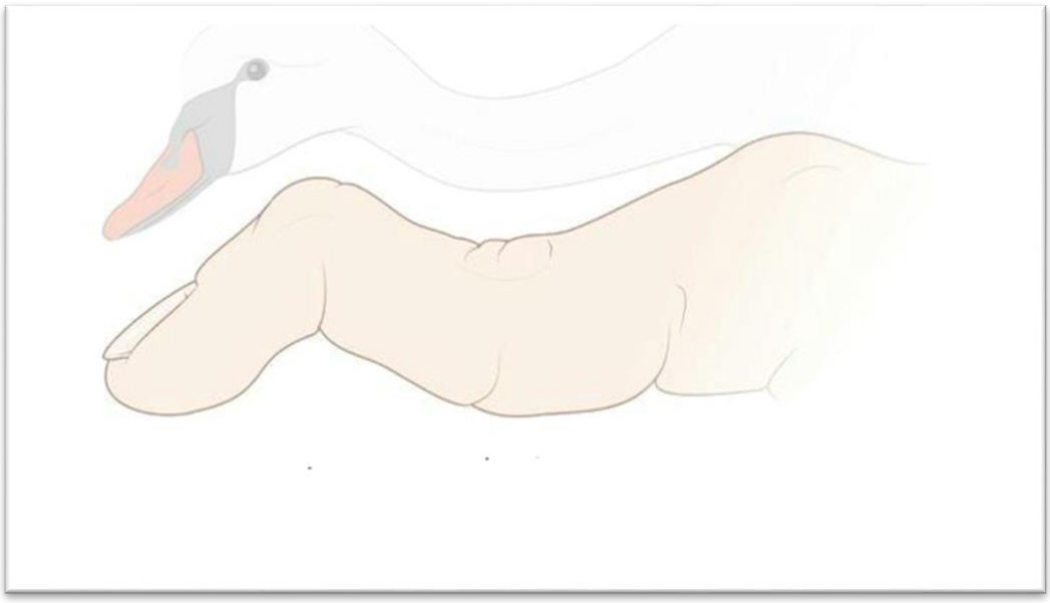
الشكل(2) يوضح المفاصل الأكثر إصابة في التهاب المفاصل الرثياني (14).

يواجه نحو 40% من الأشخاص المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني أيضاً علامات وأعراض تظهر في مناطق أخرى غير المفاصل وتشمل تلك المناطق ما يلي: (الجلد،

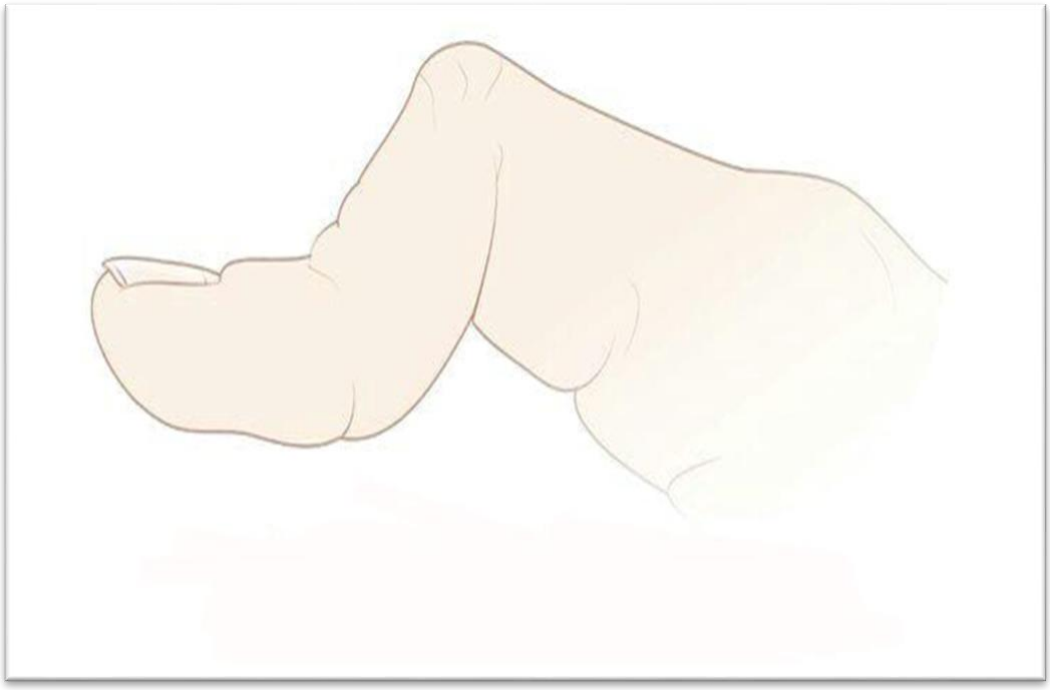
العينان، الرئتان، القلب، الكلى، الغدد اللعابية، النسيج العصبي، نخاع العظم، الأوعية الدموية).

بالإضافة لذلك فقد تتباين شدة علامات وأعراض التهاب المفاصل الرثياني، حيث قد يظهر المرض ويختفي بين الحين والآخر، حيث تتناوب فترات تزايد نشاط المرض التي تُدعى فترات التأجُّج، مع فترات التعافي النسبي عندما يقل التورُّم والألم أو يختفيان (13).

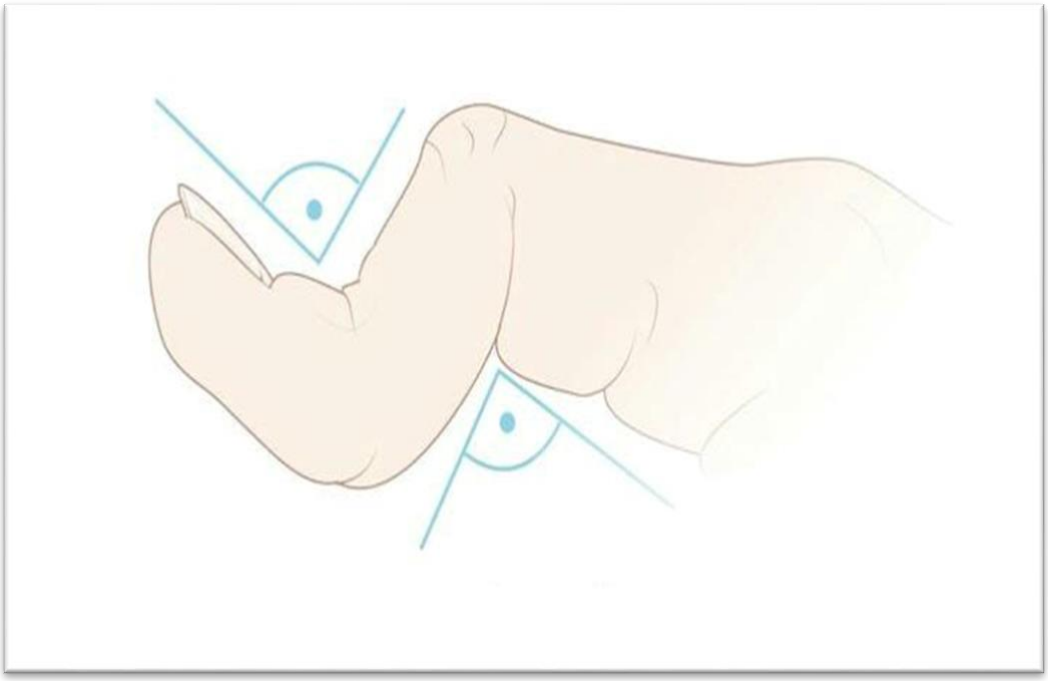
قد يتسبَّب التهاب المفاصل الرثياني مع مرور الوقت في تشوُّه المفاصل وتغيُّر مكانها، تشمل التشوهات المفصلية تشوه عنق الإوزة (swan-neck deformity) كما في الشكل (3)، تشوه عروة الزر (boutonnière deformity) كما في الشكل (4)، تشوه بشكل الحرف Z في الإبهام (Z deformity of the thumb) كما في الشكل (5).



الشكل (3) يوضح تشوه عنق الإوزة (15).

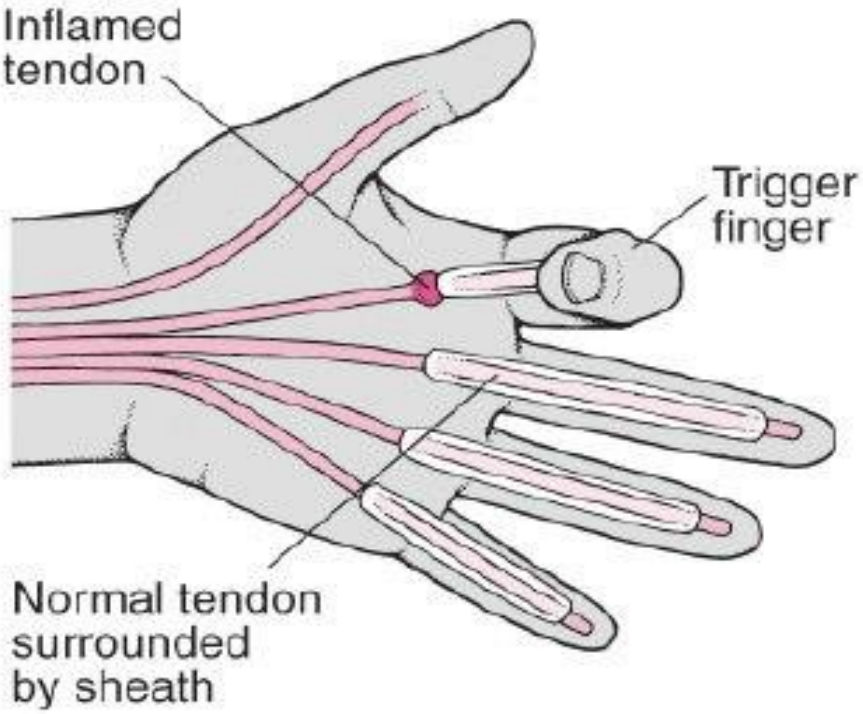


الشكل (4) يوضح تشوه عروة الزر (15).



الشكل (5) يوضح تشوه بشكل الحرف Z في الإبهام (15).

كما يمكن أن يحدث تشكل الإصبع القافز (trigger finger) بسبب تشكل عقيدات في غمد الأوتار كما في الشكل (6).



الشكل (6) يوضح تشكل الإصبع القافز (16).

لكن أصبحت تشوهات اليد في الوقت الحالي أقل شيوعاً بسبب اللجوء إلى التشخيص والعلاج بوقت مبكر (17).

5.1. الاختلاطات المتعلقة بالمرض Complications related to the disease

يزيد التهاب المفاصل الرثياني على المدى الطويل من خطر الإصابة ب:

- هشاشة العظام: يمكن أن يزيد التهاب المفاصل الرثياني نفسه، بالإضافة إلى بعض الأدوية المستخدمة لعلاج التهاب المفاصل الرثياني من خطر الإصابة بهشاشة العظام وهي حالة تُضعف العظام وتجعلها أكثر عرضة للكسر.

- العقد الرثيانية (Rheumatic nodes): تتشكل هذه النتوءات الصلبة من النسيج غالباً حول مواضع الارتكاز مثل المِرفَقين ومع ذلك يمكن أن تتشكل هذه العقيدات في أي مكان بالجسم، بما في ذلك القلب والرئتان.
- جفاف العينين والفم: يتعرض المصابون بالتهاب المفاصل الرثياني بشكل أكبر للإصابة بمتلازمة شوغرن (Sjögren's syndrome) وهي اضطراب يقلل من مستوى الرطوبة في العينين والفم.
- حالات العدوى الإنتانية: يمكن لالتهاب المفاصل الرثياني نفسه والعديد من الأدوية المستخدمة لمكافحته إضعاف الجهاز المناعي مما يؤدي إلى زيادة حالات العدوى لذلك يجب أخذ التطعيمات للوقاية من العديد من الأمراض مثل الإنفلونزا والتهاب الرئة والهربس النطاقي ومرض فيروس كورونا المستجد (covid_19).
- اضطراب مشعر الكتلة العضلية BMI (Body mass index): غالباً ما تكون نسبة الدهون إلى الكتلة العضلية أعلى لدى المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني.
- متلازمة النفق الرسغي (Tarsal tunnel syndrome): عند المصاب بالتهاب المفاصل الرثياني في الرسغين، قد يضغط الالتهاب على العصب المسؤول عن معظم وظائف اليد والأصابع.
- مشاكل القلب: يمكن أن يزيد التهاب المفاصل الرثياني من خطورة الشرايين المتصلبة والمسدودة وكذلك التهاب الشغاف.
- أمراض الرئة: يتعرض الأشخاص المصابون بالتهاب المفاصل الرثياني بشكل أكبر لخطر الالتهاب والندوب في أنسجة الرئتين، مما قد يؤدي إلى ظهور ضيق تدريجي في النفَس.
- سرطان الغدد اللمفاوية (Lymphoma): يزيد التهاب المفاصل الرثياني من خطر الإصابة بسرطان الغدد اللمفاوية وهي مجموعة من سرطانات الدم التي تتطور في الجهاز اللمفي (18).

6.1. تشخيص التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis diagnosis

يؤدي التشخيص المبكر للمرض إلى منع أو إبطاء تطور المرض بشكل كبير وتلف المفاصل الذي لا يمكن إصلاحه فيما يصل إلى 90٪ من مرضى RA.

يتم تشخيص RA عادةً عن طريق الجمع بين الأعراض ونتائج الفحوصات الطبيبة وتقييم عوامل الخطر والتاريخ العائلي وتقييم المفاصل عن طريق التصوير الشعاعي وتقييم العلامات المخبرية (19) بالتالي فإن تشخيص RA يتم كما يلي:

1. إجراء فحص طبي للمفاصل ومعرفة سبب التورم والاحمرار والسخونة.

2. فحرص ردود الفعل وقوة العضلات.

3. الاختبارات المخبرية: يتم تقسيمها إلى ثلاث فئات وتتضمن:

i. علامات الالتهاب (inflammation Markers) –يتم التحقق من سرعة تثفل كرات الدم الحمراء erythrocyte sedimentation rate (ESR) أو البروتين التفاعلي C C-reactive protein([1]CRP)

حيث ترتبط مستويات CRP بشكل إيجابي مع كل من نشاط المرض والتغيرات النسيجية في الغشاء الزليلي والتقدم الإشعاعي والأعراض السريرية مثل اليبوسة الصباحية والألم والتعب وقوة القبضة والعجز (20,21,22,23).

وجد أن CRP علامة مفيدة في تشخيص التهاب المفاصل الرثياني وكذلك مراقبة تطور المرض وتشخيص تلف المفاصل (24,25,26).

يعتبر ESR اختبار معياري واسع الاستخدام يحدد السرعة التي تستقر بها كريات الدم الحمراء داخل أنبوب اختبار يحتوي على عينة الدم.

[1] CRP: هو متفاعل طور حاد، يتكون من خمس وحدات فرعية 23-كيلو دالتون تنتمي إلى عائلة بروتين البنتراكسين. يمكن أن يزيد تركيزه في المصل بثلاث خطوات أو أكثر، إما في حالة وجود عدوى أو التهاب أو إصابة الأنسجة.

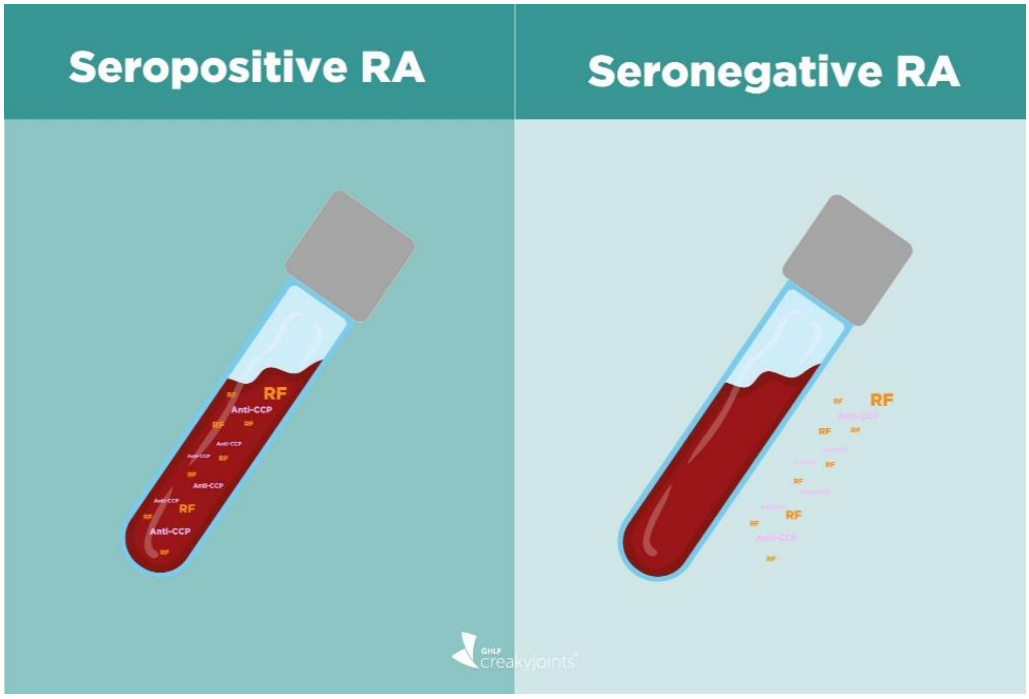
في هذه العملية، تشكل كريات الدم الحمراء مكدسات تسمى "rouleaux" والتي تستقر بشكل أسرع في أنبوب الاختبار بسبب كثافتها المتزايدة (27,28).

ii. الواسمات المناعية (Immunologic parameters) – تتضمن البحث عن إيجابية العامل الرثياني (rheumatoid factor) RF أو عن طريق البحث عن أضداد الببتيد المضاد للحلقات السيترولينية Anti-CCP (Anti-cyclic Citrullinated Peptide)
أوما يسمى ACPA (Anti-citrullinated protein antibodies)

يُعرَّف العامل الرثياني (RF) على أنَّه مجموعة من البروتينات ينتجها الجهاز المناعيّ في الجسم عندما يُهاجم الأنسجة السليمة فيه، قد تكون نتائج هذا التحليل مرتفعة بالرغم من عدم الإصابة بالمرض، إلا أنَّ هناك نسبة 70–90% من الأشخاص المصابين بالمرض، تكون نسبة العامل الرثياني مرتفعة لديهم.
تُعَدُّ النسبة الطبيعيّة للعامل الرثياني بالدم من 0–20 وحدة لكلِّ ملليلتر من الدم، بينما النسبة المرتفعة تزيد عن 20 وحدة لكلِّ ملليلتر من الدم.
أما اختبار ACPA فإنه يعتبر أكثر حساسيّة من تحليلRF وقد يكشف عن الإصابة المُبكِّرة بالمرض وتُعَدُّ النسبة الطبيعيّة له في الجسم أقلّ من 20 وحدة لكلِّ ملليلتر من الدم (29).

لذلك تم تصنيف المرضى لنوعين حسب تواجد الأضداد وقلة أو عدم تواجدها حسب هذه الواسمات المناعية كما في الشكل (7) إلى:

- الإيجابية المصلية لالتهاب المفاصل الرثياني (Seropositive RA) تشير إلى وجود أجسام مضادة لـ RF و / أو ACPA عند الشخص المصاب بـ RA.
- السلبية المصلية لالتهاب المفاصل الرثياني (Seronegative RA) تشير إلى الحالة التي لا يرتفع فيها كلا الأجسام المضادة (30).



الشكل (7) يوضح الفرق بين الإيجابية المصلية والسلبية المصلية لمريض مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني (30).

iii. الواسمات الدموية (Hematologic parameters) – يوضح تعداد الدم الكامل Complete Blood Count (CBC) بشكل عام فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة ويرتبط بنشاط المرض ويتحسن بالعلاج الناجح.

بالإضافة لذلك، تكون كثرة الصفيحات (Thrombocytosis) شائعة وترتبط أيضاً بنشاط المرض، بينما قد تكون قلة الصفيحات (Thrombocytopenia) حدثاً عكسياً نادراً للعلاج (31).

4. التصوير الشعاعي Radiography

يُطلب التصوير الشعاعي إذا كان التقييم السريري للمريض والاختبارات المخبرية لا توفر معلومات كافية لتشخيص التهاب المفاصل الرثياني أو استبعاده حيث يسمح التصوير بمعرفة انتشار وشدة المرض، حيث يوجد تقنيات عديدة للتصوير ومنها:

- الموجات فوق الصوتية (Ultrasound): تُستخدم تقنية التصوير هذه للكشف عن التهاب النسيج الزليلي الدقيق الذي يغلف بعض المفاصل والأوتار، هذا الالتهاب المسمى التهاب الغشاء المفصلي، هو السمة المميزة لأعراض التهاب المفاصل الرثياني بالإضافة لذلك، يمكن أن تكشف الموجات فوق الصوتية أيضاً عن التهاب غمد الوتر في الإصبع، الذي يعد علامة مبكرة لالتهاب المفاصل الرثياني.

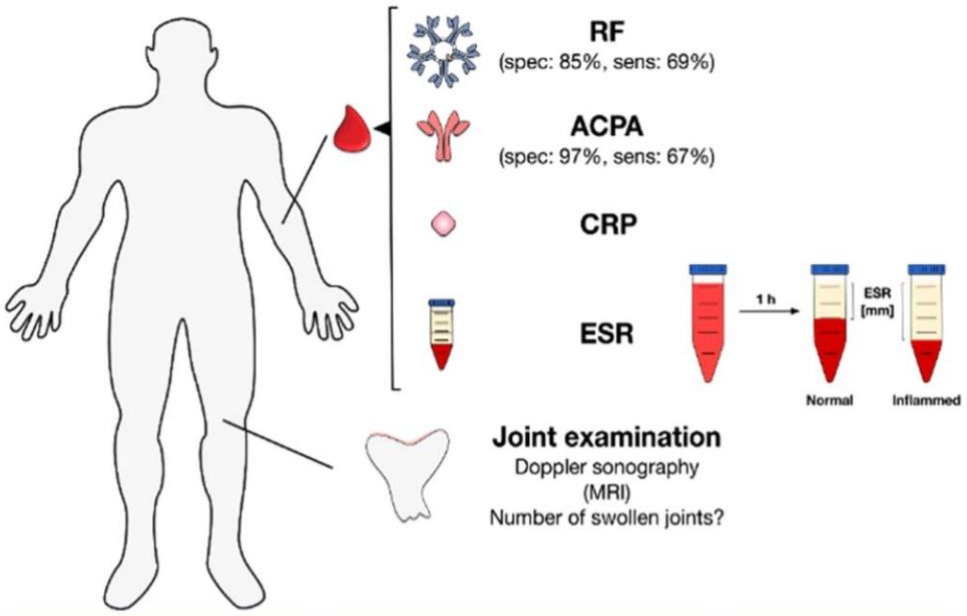
- الأشعة السينية (X-Ray): لا تستخدم في المراحل المبكرة من التهاب المفاصل الرثياني لأن المريض قد يعاني من تورم في الأنسجة الرخوة، الأمر الذي لا يمكن اكتشافه بالأشعة السينية، لذلك تستخدم الأشعة السينية في المراحل المتقدمة للمرض حيث يمكن أن تساعد في الكشف عن تلف العظام (التآكل) الذي يحدث نتيجة لالتهاب المفاصل الرثياني طويل الأمد، يمكن أيضاً اكتشاف تضييق مساحة المفاصل الذي يحدث عندما يتدهور الغضروف وتقترب العظام في المفصل من بعضها البعض.

- التصوير بالرنين المغناطيسي MRI (Magnetic resonance imaging): يمكن للتصوير بالرنين المغناطيسي اكتشاف الالتهاب والتغيرات الأخرى في الأنسجة الرخوة للمفصل قبل حدوث تآكل العظام.

يعيب التصوير بالرنين المغناطيسي أنه يستغرق وقتاً أطول وتكلفة أكثر من التصوير بالأمواج فوق الصوتية والأشعة السينية، يعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي ضرورياً ويوصى به فقط عندما تكون الأشعة السينية والموجات فوق الصوتية غير فعالة (32).

1.6.1. معايير لتشخيص التهاب المفاصل الرثياني

يمكن استخدام معايير ACR-EULAR (American College of Rheumatology-European League against Rheumatism) لعام 2010 لتشخيص التهاب المفاصل الرثياني، حيث تتضمن هذه المعايير جميع المعلمات التشخيصية التي تمت مناقشتها أعلاه ويوضح الشكل (8) هذه المعايير.



Criteria		Points
Joint involvement:	1 large 2 – 10 large 1 – 3 small 4 – 10 small > 10 (at least 1 small)	**0** **1** **2** **3** **5**
Serology:	Negative RF and ACPA Low positive RF/ACPA High positive RF/ACPA	**0** **2** **3**
Acute phase reactants:	Normal CRP/ESR Abnormal CRP/ESR	**0** **1**
Symptom duration:	< 6 weeks > 6 weeks	**0** **1**
		∑ = overall score

الشكل (8) يوضح كيفية حساب النقاط لمعرفة متى يتم تشخيص التهاب المفاصل الرثياني وفقاً لمعايير تصنيف ACR-EULAR لعام 2010 (33).

بالتالي وفقاً لمعايير تصنيف ACR-EULAR لعام 2010، يتم إجراء تشخيص RA إذا كانت النتيجة الإجمالية أكبر من ستة مع إمكانية استبعاد الأسباب الأخرى لالتهاب الغشاء المفصلي (34,35).

7.1. تصنيف التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis classification

يمكن تصنيف التهاب المفاصل الرثياني بناءً على وظيفة المريض عند قيامه بنشاطاته اليومية على النحو التالي:

- الفئة الأولى: يمكن للمرضى أداء جميع الأنشطة اليومية بشكل طبيعي.

- الفئة الثانية: يمكن للمرضى أداء أنشطة الرعاية الذاتية والأنشطة المتعلقة بالعمل بشكل طبيعي، لكن قد تكون الأنشطة الترفيهية محدودة.

- الفئة الثالثة: يمكن للمرضى أداء أنشطة الرعاية الذاتية، لكن قد تكون الأنشطة المتعلقة بالعمل والأنشطة الترفيهية محدودة.

- الفئة الرابعة: يكون لدى المرضى قدرة محدودة على أداء جميع الأنشطة اليومية (36).

التصنيف	الفئة الأولى	الفئة الثانية	الفئة الثالثة	الفئة الرابعة
أنشطة الرعاية الذاتية	✓	✓	✓	✗
الأنشطة المتعلقة بالعمل	✓	✓	✗	✗
الأنشطة الترفيهية	✓	✗	✗	✗

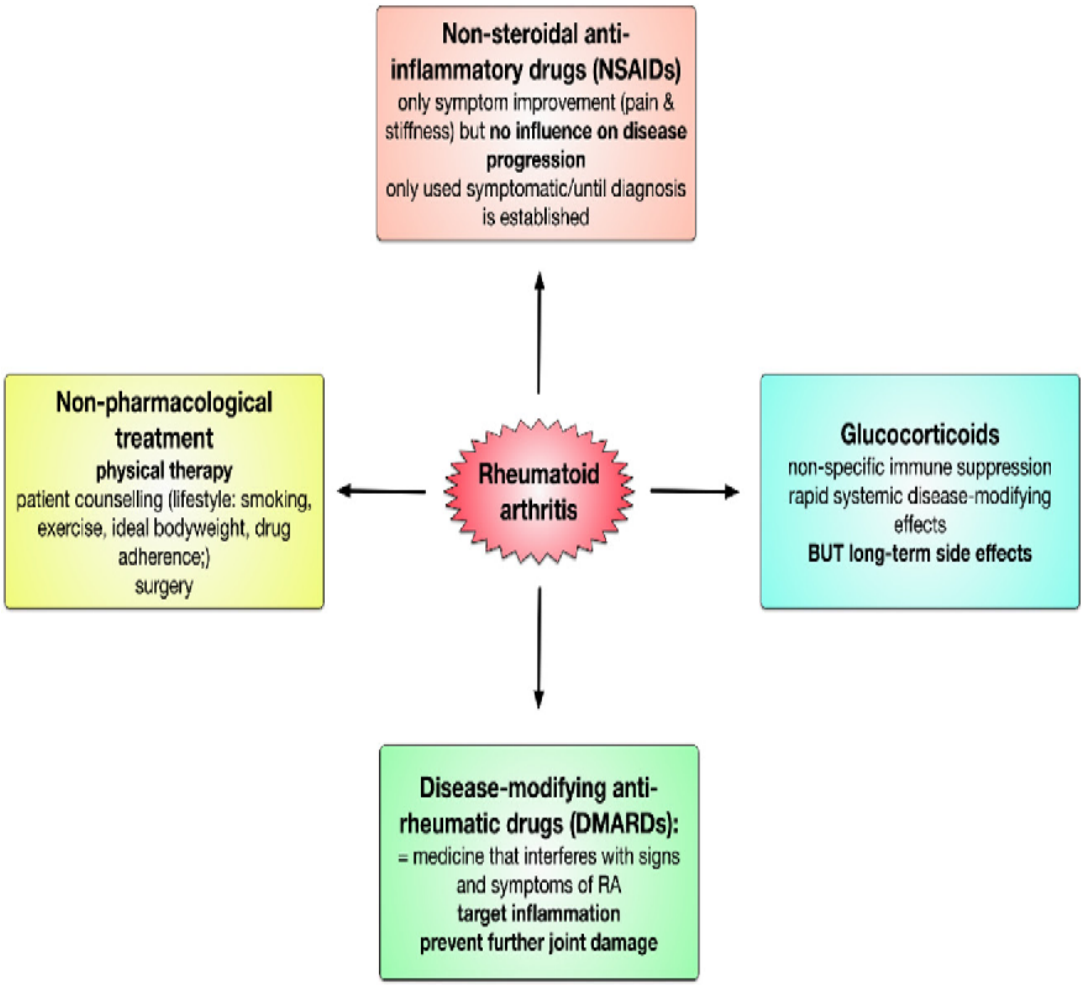
الجدول (١) يوضح تصنيف التهاب المفاصل الرثياني بناءً على وظيفة المريض عند قيامه بنشاطاته اليومية (٣٦).

٢. سبل علاج التهاب المفاصل الرثياني

Rheumatoid arthritis treatment methods

بمجرد تشخيص التهاب المفاصل الرثياني، فإن الهدف العام للعلاج هو إما الوصول إلى الشفاء التام أو على الأقل تقليل نشاط المرض بشكل ملحوظ خلال فترة تقارب 6 أشهر من أجل منع تلف المفاصل والعجز والحد من المظاهر الجهازية لـ RA (37).

يتم التأكيد على أهمية العلاج السريع والهادف لـ RA من خلال حقيقة أن 80٪ من المرضى الذين لا يتلقون العلاج الكافي سيكون لديهم مفاصل منحرفة وأن 40٪ من المرضى لن يكونوا قادرين على العمل في غضون 10 سنوات من بداية المرض (38,39).



الشكل(9) يوضح نظرة عامة على استراتيجيات العلاج المتاحة لمرضى التهاب المفاصل الرثياني (33).

يعتمد العلاج على سبل عديدة وهي:

1.2. العلاج الدوائي Pharmacological treatment:

حتى أوائل التسعينيات، كانت استراتيجية العلاج الشائعة لـ RA تعتمد على هرم علاجي يتكون من الراحة في الفراش وإعطاء زمر متعددة من الأدوية كما في الشكل (9) والتي يمكن تصنيفها إلى:

1.1.2. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
(NSAIDs) Nonsteroidal anti-inflammatory drug

مثل Aspirin، Diclofenac، Ibuprofen تقلل بشكل فعال من الألم والتورم وتحسن وظيفة المفاصل ولكنها لا تعدل المرض لأنها لا تمنع تلف المفاصل (40).

سريرياً، يمكن أن تُعزى الخصائص المضادة للالتهاب لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أساساً إلى تثبيط التخليق الحيوي للبروستانويد prostanoid (41).

البروستانويدات مثل Prostaglandin D2, (PGE2) prostaglandin E2 ,(PGD2) Prostaglandin F2α ,prostacyclin, thromboxane A2 (PG F2α) التي تعتبر رُسُل ثانوية تتفاعل وتفعِّل مستقبلات البروتين G المعبر عنها وبالتالي تعدل العديد من الوظائف الخلوية مع تقليل أعراض التهاب المفاصل الرثياني بشكل فعال، إن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كثيراً ما يكون مصحوباً بآثار جانبية كلوية وكبدية وجهازية ومعوية وأمراض القلب والأوعية الدموية (42).

2.1.2. القشرانيات السكرية Glucocorticoids:

مثل البريدنيزولون Prednisolone هي أدوية فعالة للغاية لها خواص مضادة للالتهاب تعمل على تأخير الأعراض المفصلية في مراحل المرض المبكرة عن طريق التثبيط العام للتعبير الجيني.

على الرغم من هذه الآثار المفيدة للقشرانيات السكرية إلا أنه تم وصف التأثيرات المعدلة للمرض على أنها ضئيلة، كما أن تطبيقها على المدى الطويل يعوقه الآثار الجانبية مثل النزيف المعدي المعوي وهشاشة العظام وتشكل القرحة (43,44,45).

3.1.2. الأدوية المضادة للداء الرثياني والمعدلة لسير المرض:

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

هي عبارة عن أدوية تستهدف الالتهاب الرثياني وبالتالي تمنع تفاقم تلف المفاصل وتعتبر الأدوية المُعدّلة لسير المرض عقاقير تتداخل مع علامات وأعراض التهاب المفاصل الرثياني وتحسن الوظيفة البدنية وتمنع تقدم تلف المفاصل الهيكلي على عكس الأدوية التي لا تمنع تطور المرض (مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو مسكنات الألم).

يتم تقسيم DMARDs المتاحة إلى ثلاثة أقسام وهي:

1.3.1.2. DMARDs الاصطناعية التقليدية:

تشتمل فئة DMARDs الاصطناعية التقليدية حالياً بشكل أساسي على الأدوية الثلاثة الأكثر استخداماً: Methotrexate وHydrochloroquine وSulfasalazine التي تم تطويرها تجريبياً ولا تزال الآليات النهائية لعمل هذه الأدوية الثلاثة غير معروفة (40).

1. الميثوتريكسات Methotrexate (MTX)

هو العلاج المقترح للخط الأول لمرض التهاب المفاصل الرثياني. لكن تعتبر آلية عمله النهائية غير معروفة حالياً، فقد تم اقتراح العديد من الآليات للمساهمة في الخصائص المضادة للالتهاب، فمن الناحية الهيكلية يعتبر الميثوتريكسات نظير لحمض الفوليك الذي يتداخل مع نشاط اختزال ثنائي هيدروفولات وبالتالي تثبيط النيوكليوتيد وعملية اصطناع واستقلاب البيورين.

من خلال هذه التأثيرات، يتم إنتاج وإطلاق الأدينوزين والذي ثبت أن له خصائص مباشرة مضادة للالتهاب (46,47,48).

من الجدير بالذكر أن العديد من الآثار الجانبية للميثوتريكسات مثل تساقط الشعر والتهاب الفم والغثيان وسميته الكبدية ناتجة بشكل مباشر عن الاختلال في استقلاب الفولات folate ويمكن منع حدوثها عن طريق الإعطاء الوقائي للفولات folate (بشكل أساسي مثل حمض الفوليك) للمرضى المعالجين بالميثوتريكسات (49).

2. السلفاسالازين Sulfasalazine

هو دواء يتم استقلابه في الجسم الحي بواسطة البكتيريا المعوية إلى مكونين نشطين هما سلفابيريدين Sulfapyridine وحمض أمينوساليسيليك Amino Salicylic Acid (50,51).

في حين أن آلية عمله الدقيقة غير معروفة، فقد ثبت أن كل من حمض السلفابيريدين وحمض 5–أمينوساليسيليك لهما خصائص مضادة للالتهاب ومُعدلة للمناعة ومضادات حيوية ومع ذلك من المقترح أن السلفابيريدين هو المكون العلاجي الرئيسي للسلفاسالازين (52,53).

تشمل الآثار الجانبية النموذجية للسلفاسالازين التعب والغثيان وآلام البطن (عسر الهضم) والإسهال وتفاعلات فرط الحساسية مع قلة العدلات ونقص الصفيحات ونقص السكر في الدم (54).

3. الهيدروكلوروكين Hydrochloroquine

كلوروكين Chloroquine وهيدروكسي كلوروكين hydroxychloroquine (هيدروكلوروكينHydrochloroquine) المستخدمان بشكل أساسي كأدوية مضادة للملاريا يبديان أيضاً خصائص مضادة للالتهاب ومعدلة للمناعة مما يجعل هذه الأدوية

مناسبة لعلاج الحالات الخفيفة من التهاب المفاصل الرثياني. من الجدير بالذكر أن للدواء تأثيرات هيكلية محدودة فقط على تلف المفاصل (55).

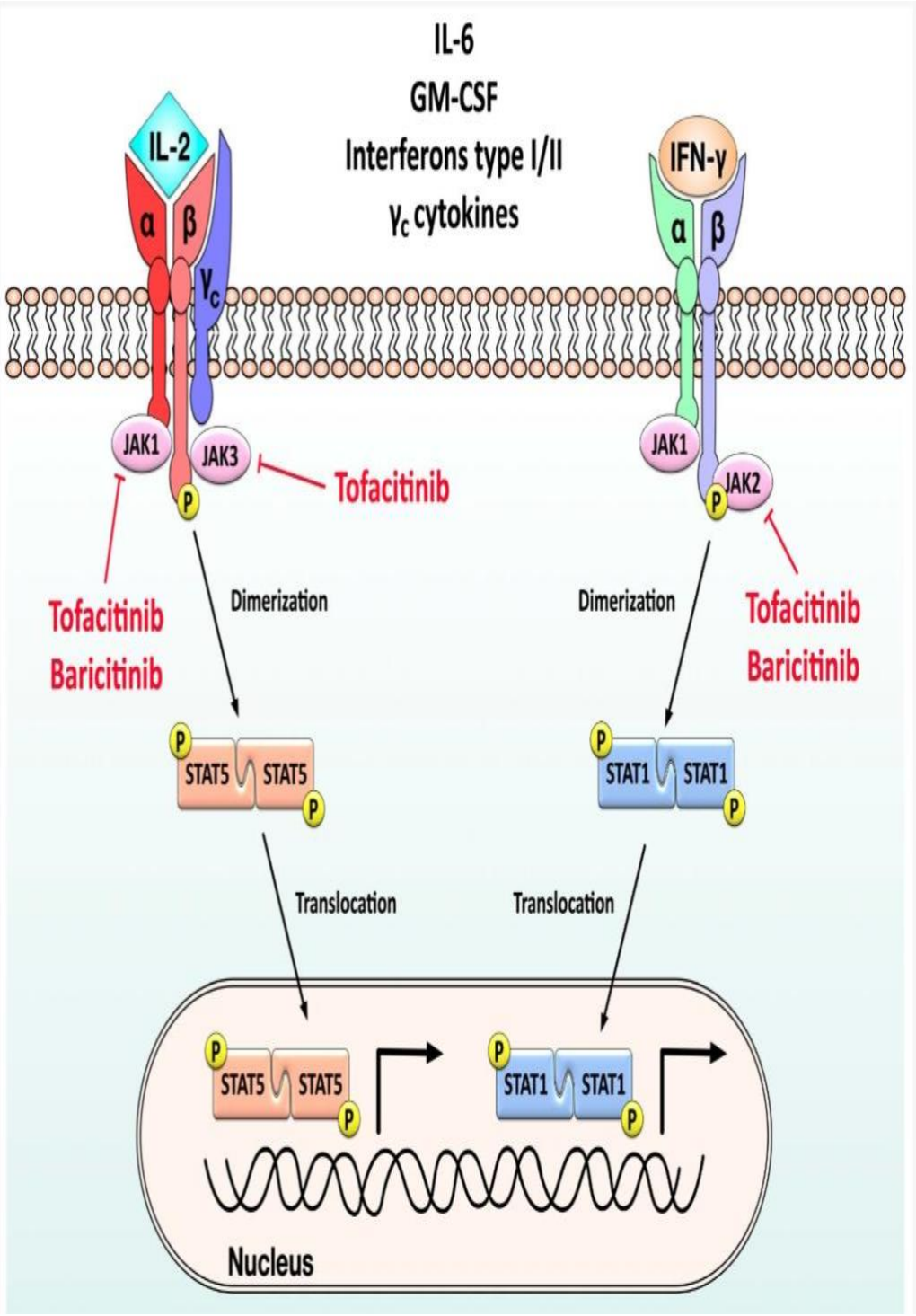
تعتبر السمية العينية من أهم التأثيرات الجانبية بعد العلاج بالكلوروكين أو هيدروكسي كلوروكين (56,57).

- **DMARDs الاصطناعية المستهدفة:**

على النقيض من DMARDs الاصطناعية التقليدية المذكورة أعلاه، تم تطوير DMARDs الاصطناعية المستهدفة خصيصاً لاستهداف الخطوة الرئيسية في تحريض الاستجابات الالتهابية بوساطة السيتوكين، أي مسار JAK-STAT (Janus Kinase and Signal Transducer and Activator of Transcription).

حيث تبين أن ربط السيتوكينات المؤيدة للالتهابات (على سبيل المثال: Interleukin 6 (IL-6)، سلسلة γ الشائعة التي تحتوي على السيتوكينات مثل Interleukin 2 (IL−2) أو Interleukin 15 (IL-15)، النوع الأول والثاني من الإنترفيرون أو عامل تحفيز مستعمرة الخلايا الحبيبية Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) مع مستقبلاتها الخاصة الموجودة على سطح الخلايا المناعية إلى توجيه JAKs إلى مستقبلات السيتوكينات ذات الصلة وفسفرة الأجزاء داخل الهيولى من هذه المستقبلات بواسطة JAKs. تؤدي هذا الفسفرة بدورها لاحقاً إلى فسفرة STATs المختلفة.

تخضع STATs المفسفرة بعد ذلك لعملية Homodimerization التي تؤدي إلى إزاحتها لنواة الخلية المعنية لتعزز التعبير عن العديد من الجينات المؤيدة للالتهابات التي يمكن أن تبدأ وتحافظ على التهاب المفاصل وتلف الأنسجة، كما في الشكل (10).



الشكل(10) يوضح طريقة العمل الجزيئي لمثبطات (JAK) (٣٣).

على مدى السنوات الماضية، كانت الأدوية المختلفة التي تثبط JAKs تبدي تحسناً كبيراً في علاج RA (33).

يعتبر Tofacitinib أول مثبط لـ JAK تمت الموافقة عليه في العديد من البلدان، هو مثبط pan-JAK الذي يمنع توظيف وتفعيل Janus kinase 1 (JAK1) و Janus kinase2 (JAK2) و Janus kinase 3 (JAK3) (على الرغم من وجود نشاط مثبط أعلى تجاه JAK 1/2 من JAK3) وبالتالي تنشيط STAT1 و STAT5 (58).

على النقيض من هذا، فإن baricitinib هو مثبط JAK 1/2 محدد.

نظراً لأن جميع مثبطات JAK تستهدف بشكل أساسي جزيئات مختلفة تنتمي إلى نفس المسار، فمن المفهوم أن جميع هذه الأدوية لها نفس الفعالية العلاجية والآثار الجانبية في مرضى التهاب المفاصل الرثياني (59).

سريرياً، يمكن استخدام كل من tofacitinib وbaricitinib كعلاج وحيد أو تطبيق مشترك في وقت واحد مع الميثوتريكسات اعتماداً على استجابة المريض الفردية للعلاج (58,60)

- **DMARDs البيولوجية:**

تحتوي DMARDs البيولوجية المعتمدة حالياً على نمطين للعمل وهي:

1) مثبطات TNF-α (Tumour necrosis factor α)

تنقسم مثبطات TNF-α إلى:

■ الأجسام المضادة أحادية النسيلة المعادلة Neutralizing monoclonal antibodies

(afelimomab, infliximab, certolizumab, adalimumab, golimumab)

■ بقايا الجسم المضاد Antibody fragments

(certolizumab pegol)

■ تركيبات مستقبلات عامل نخر الورم القابلة للذوبان

(onercept, etanercept)

حيث تمت الموافقة على مثبطات TNF-α من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية

US Food and Drug Administration لعلاج RA (35) بالترتيب التالي: etanercept (1998) و infliximab (1999) و adalimumab (2002) و certolizumab pegol (2009) و golimumab (2009).

من خلال تثبيط TNF-α والعمليات الالتهابية التي يسببها هذا السيتوكين، تعمل هذه المواد بشكل فعال على قمع التهاب المفاصل وإيقاف تلف الغضروف والعظام.

يمكن استخدام مثبطات TNF-α مع الميثوتريكسات أو غيره من الأدوية المضادة للداء الرثياني المُعدلة لسير المرض وكثيراً ما تُستخدم أيضاً كخط علاجي ثاني أو بديل عندما يفشل المرضى في الاستجابة للعلاج DMARDs الأحادي المركب (61).

2) عوامل غير TNF (Non−TNF agents)

مثال الريتوكسيماب Rituximab، الذي يستخدم غالباً مع الميتوتريكسات، لقد ثبت أنه فعال في تقليل العلامات والأعراض لدى المرضى البالغين الذين يعانون من التهاب المفاصل الرثياني النشط بشكل معتدل إلى شديد والذين لديهم استجابة غير كافية للعلاج بواحد أو أكثر من مثبطات TNF.

بالإضافة للعديد من الأدوية الأخرى (62,63,64)، على سبيل المثال: (Anakinra، Abatacept، Tocilizumab، Sarilumab)

4.1.2. المسكنات Analgesics:

يمكن أيضاً استخدام المسكنات مثل Acetaminophen وTramadol وCodeine وMethyl Salicylate والمواد الأفيونية والعديد من الأدوية المسكنة الأخرى لتقليل الألم. هذه العوامل لا تؤثر على علاج التورم أو تخفيف تدمير المفاصل (65).

2.2. العلاج غير الدوائي Non-pharmacological treatment

يستخدم العلاج غير الدوائي كعلاج مكمل للعلاج الدوائي أو عند فشله في علاج RA أو عند الوصول إلى مرحلة متقدمة من المرض لا يمكن معالجتها بالأدوية المتاحة، نذكر هنا أهم العلاجات غير الدوائية المستخدمة وهي:

١.٢.٢. التحفيز الكهربائي Electrical stimulation:

يستخدم التحفيز الكهربائي لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني لتخفيف الألم.

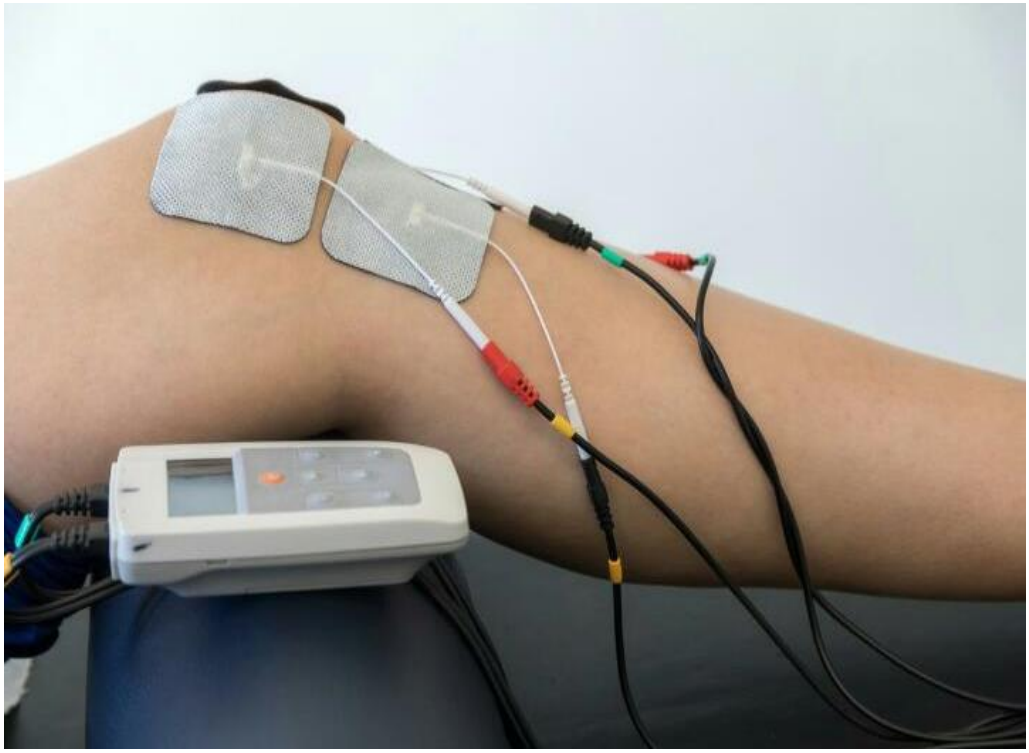
يعد علاج التحفيز الكهربائي للأعصاب عبر الجلد transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) الطريقة الأكثر استخداماً.

قام مانهايمر وكارلسون (66) بتطبيق التحفيز الكهربائي للعصب عن طريق الجلد على ترددات مختلفة وذكر أن أعلى تردد TENS كان الأكثر فائدة، مع تسكين استمر حتى 18 ساعة (67). الشكل (11)

كما لوحظ انخفاض في السائل الزليلي والإفرازات الالتهابية بعد تطبيق التحفيز الكهربائي للعصب عن طريق الجلد في التهاب المفاصل الحاد (68) واقترح أن تخفيف الألم يمكن تفسيره جزئياً بهذا السبب.

يقلل العلاج بالتحفيز الكهربائي للعصب عبر الجلد من الحاجة إلى الأدوية المسكنة والإقامة في المشفى.

ومع ذلك، فإنه يعتبر علاج قصير المفعول (6–24 ساعة)، والتردد الأكثر فائدة هو 70 هرتز. كما أن له تأثيراً وهمياً عالياً.



الشكل (11) يوضح جهاز التحفيز الكهربائي للأعصاب عبر الجلد TENS (68).

٢.٢.٢. المعالجة المائية Hydrotherapy:

هي استخدام الماء في معالجة بعض الأمراض والمحافظة على الصحة والاسترخاء، تم استخدام المعالجة المائية بشكل واسع النطاق من قبل المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الرثياني منذ العصور القديمة (69).

لذلك، تم إيجاد بعض الاقتراحات التي تفيد بأن علم التهاب المفاصل الرثياني قد تم تطويره فيما يخص العلاج بالمياه المعدنية. في السنوات الأخيرة كان العلاج بالمياه المعدنية أحد البدائل العلاجية للأمراض التنكسية المزمنة.

بعد ذلك، أصبح العلاج بالمياه المعدنية موضوع متنازع عليه في علاج التهاب المفاصل. حيث أبلغ العالم أوهير وزملاؤه (70) عن زيادة في إدرار البول وتخفيف لزوجة الدم

وانخفاض مستويات العامل الرثياني وفي المقابل، أرجع بيكر (71) التأثير الرئيسي إلى انخفاض تحميل المفصل والاسترخاء وزيادة التكييف البدني العام. لا ترتبط فعالية العلاج بالماء الساخن فقط ولكن أيضاً بالمعادن الموجودة في الماء.

للماء آليات عمل ميكانيكية وكيميائية وفيزيائية، يحدث تأثيره الميكانيكي أثناء الاستحمام عندما ينخفض وزن الجسم بنسبة 50٪ إلى 90٪ حسب نوع الحمام. حيث أظهرت دراسات مختلفة أنه يؤدي إلى استرخاء كل من العضلات والأوتار والأربطة والشعور بالراحة (72).

بالإضافة إلى ذلك تقليل حس الألم عن طريق زيادة عتبات الألم عند النهايات العصبية الحرة وتخفيف تشنج العضلات عن طريق التأثير على الألياف العضلية وتوسع الأوعية المحيطية، بالإضافة إلى التأثير المهدئ عن طريق زيادة إفراز الأستيل كولين من الجهاز العصبي المركزي من خلال تنشيط الجهاز العصبي نظير الودي (73,74).

على الرغم من عدم توضيح آثار العلاج بالمياه المعدنية حالياً، إلا أنه علاج ملطف عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني من خلال تخفيف الألم والتشنج والشعور بالراحة عبر آليات مختلفة تم توضيح بعضها بينما الدراسات الحالية تعمل على اكتشاف الآليات الأخرى.

٣.٢.٢. التمارين الرياضية Exercise:

بغض النظر عن الآثار العامة للتمرينات الرياضية لكافة الناس، فقد تبين أن التمارين الرياضية لها فوائد صحية محددة لدى الأشخاص المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني.

تشمل هذه الفوائد: تحسين اللياقة وصحة القلب والأوعية الدموية وزيادة كتلة العضلات وانخفاض السمنة وتحسين القوة والأداء البدني وكل ذلك يتحقق دون تفاقم نشاط المرض أو تلف المفاصل (75,76)، ومن هذه التمارين التي أثبتت فوائد عديدة للمصابين بالتهاب المفاصل الرثياني لدينا:

- الأنشطة الهوائية: مثل المشي والجري وركوب الدراجة والسباحة والرقص.

المشي هو وسيلة جيدة للتمرين لأنه غير مكلف ولا يتطلب مهارات خاصة، آمن ويمكن أداؤه في الداخل والخارج. يحسن المشي السريع المنتظم اللياقة البدنية ويقلل من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى البالغين الأصحاء (77).

يعد ركوب الدراجة أيضاً طريقة ممتازة للنشاط الهوائي الذي يعمل على تشغيل مجموعات العضلات الكبيرة في الأطراف السفلية، يحسن ركوب الدراجة القدرة الهوائية وقوة العضلات وحركة المفاصل (بنسبة 17٪ و17٪ و16٪ على التوالي) (78) مع عدم تفاقم نشاط المرض.

أما بالنسبة للسباحة في التهاب المفاصل الرثياني، فقد اثبتت الدراسات أنها فعالة للغاية، حيث أن جلستين لمدة 30 دقيقة لمدة أسبوع تقلل بشكل كبير من إيلام المفاصل وتحسن نطاق حركة الركبة والحالة النفسية (79).

الرقص هو شكل آخر من أشكال التمارين الهوائية التي أبلغت عن تحسن في القوة البدنية (80).

■ تدريب المقاومة: مع فقدان كتلة العضلات وما تلاه من قصور وظيفي وعجز متنامي بسبب المرض، يجب تشجيع مرضى RA على أداء التمارين التي تؤدي إلى تضخم العضلات وتقويتها.

أظهرت العديد من الدراسات الآثار المفيدة لمرضى RA من أداء تمارين تقوية العضلات، تشمل هذه التحسينات زيادة في كتلة العضلات وتقليل كتلة الدهون وتحسينات جوهرية في الوظيفة البدنية (75,81,82) وثبت أن تمارين العضلات الكبيرة للأطراف العلوية والسفلية وتمارين تقوية اليد تساعد على التحسّن بشكل كبير (75, 83).

أظهرت تأثيرات تدريب القوة الديناميكي لمدة عامين لدى RA المبكر (79) تحسينات كبيرة في قوة العضلات (19–59٪) جنباً إلى جنب مع انخفاض في الالتهاب الجهازي والألم وتيبس الصباح ونشاط المرض.

تشير هذه النتائج إلى أن تدريب القوة الديناميكي طويل المدى يمكن أن يحسن بشكل كبير القوة البدنية لمرضى RA دون تفاقم نشاط المرض.

يجب أن يتم الإشراف على برامج التمرين لمرضى RA في البداية من قبل متخصص تمرين ذو خبرة حتى يمكن تصميم البرنامج وفقاً للحالات الفردية ونشاط المرض وعيوب المفاصل والأعراض (84).

٤.٢.٢. العلاج بالإبر الصينية Chinese acupuncture:

يتم استخدام الوخز بالإبر الصينية Chinese needles كعلاج مساعد لعلاج أعراض التهاب المفاصل الرثياني (RA). الوخز بالإبر هو دواء صيني تقليدي يتم فيه إدخال إبر رفيعة في نقاط محددة موثقة يعتقد أنها تمثل مراكز لطاقات الجسم. في بعض الحالات يتم إضافة نبضة كهربائية صغيرة إلى الإبر.

بمجرد إدخال الإبر في النقاط المناسبة، يتم إطلاق مواد شبيهة بالمورفين عند المريض، مما يؤدي إلى تسكين موضعي أو عام (تخفيف الألم)، على الرغم من الاستخدام الواسع للوخز بالإبر من قبل المرضى المصابين بأمراض التهاب المفاصل، إلا أن هناك شكوكاً حول فعاليته الحقيقية في السيطرة على الأعراض وتقليل شدة الالتهاب.

عوامل متعددة تساهم في هذا الشك، يمكن أن يكون التهاب المفاصل من أنواع مختلفة، وبالتالي فإن التشخيص الصحيح ضروري لتقييم النتائج النهائية (85,86,87).

٥.٢.٢. العلاج بالزيوت العطرية Aromatherapy:

يتم استخدام العلاج بالزيوت العطرية في مرض التهاب المفاصل الرثياني عن طريق استنشاق الزيوت العطرية أو استعمالها بالتدليك من قبل مختص.

ليس من الواضح ما إذا كان العلاج العطري يعمل على تخفيف الالتهاب بسبب قلة الأبحاث التي أجريت عليه. لكن تشير الدلائل إلى أنه يخفف من الألم والإرهاق ويحسن المزاج (88).

تتمتع الزيوت العطرية المستخدمة عموماً برائحة لطيفة وهي مشتقة من الأعشاب والزهور والفواكه ونباتات أخرى وتستخدم كعلاج تكميلي يُعرف باسم العلاج بالروائح العطرية (يُسمى أيضاً العلاج بالزيت الأساسي Essential oil therapy).

يجب مزج الزيوت الأساسية المستخدمة مع زيت ناقل للتخفيف من تركيزها وتجنب المضاعفات التي قد تحدث من استخدام الزيت لوحده.

يمكن أن تأتي الزيوت العطرية من العديد من النباتات المختلفة، بما في ذلك:

1. اللافندر Lavender:

يساعد زيت اللافندر على التخفيف من الشعور بالألم الناتج عن التهاب المفاصل، نظراً لاحتوائه على مواد مضادة للالتهابات، كما أنه يساعد في تهدئة الأعصاب والتخلص من التوتر والاضطرابات العصبية، لذلك فإنه يدخل في تركيب الكثير من المستحضرات الطبية.

2. الروزماري Primrose:

يحتوي زيت الروزماري أو كما يطلق عليه زيت إكليل الجبل على خصائص مسكنة تعمل على تخفيف الشعور بالألم، كما أنه يحتوي على مواد مضادة للأكسدة تساعد في علاج الالتهابات بفعالية.

3. البابونج Chamomile:

يساعد زيت البابونج في تقليل الشعور بالألم، كما يساعد في علاج التهابات المفاصل، فضلاً عن ذلك فإنه يعمل على الاسترخاء وتهدئة الأعصاب، علماً بأنه يمكن تناول أوراق البابونج كمنقوع للتخفيف من الألم وعلاج ارتفاع درجة حرارة الجسم.

4. النعناع Peppermint:

يحتوي زيت النعناع على مادة Menthol التي تعمل على التقليل من حدة الألم وتسكينه بشكل فعال، حيث يمكن تطبيق الزيت موضعياً على مكان الألم في الركبتين للتقليل من التهابات المفاصل.

بالإضافة إلى العديد من النباتات الأخرى مثل:

الأفوكادو Avocado، بذور الكتان Flaxseed، البخور Frankincense، الريحان المقدس Holy basil، البرتقال Orange، كركم Turmeric (88).

٦.٢.٢. العلاج بالحمية الغذائية Diet therapy:

لا يمكن للنظام الغذائي أن يعالج التهاب المفاصل الرثياني ولكن يمكن أن تساعد الخيارات الغذائية الصحيحة أن توفر العناصر الغذائية التي يحتاجها الجسم ويساعد في الحفاظ على وزن صحي.

تعود هذه الأهمية لأن الوزن الزائد يزيد الضغط على المفاصل، هذا يجعل بعض الأدوية قليلة الفعالية. علاوة على ذلك، تنتج دهون الجسم بروتينات تسمى السيتوكينات تقوم بتعزيز الالتهاب (89).

تشير الدراسات إلى أن نظام البحر الأبيض المتوسط الغذائي، مع الكثير من الفواكه والخضروات والحبوب الكاملة والدهون الصحية يعتبر خيار جيد للأشخاص المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني. ومن أهم هذه الأغذية:

1. الفواكه والخضروات Fruits and vegetables:

هذه الأغذية غنية بمضادات الأكسدة والتي تساعد على استقرار الجزيئات التي تسمى الجذور الحرة التي يمكن أن تؤدي إلى الالتهاب وتلف الخلايا، كما أنها غنية بالفيتامينات والمعادن التي يحتاجها الجسم وكلها قد تساعد في خفض بروتين التفاعلي C.

2. البازلاء والفول Peas and beans:

تعتبر هذه البقوليات مصدراً مهماً للبروتين الضروري لصحة العضلات والأشخاص المصابون بالتهاب المفاصل الرثياني معرضون لفقدان العضلات.

بالإضافة إلى أن هذه البقوليات خالية من الدهون وتحتوي على مضادات الأكسدة وبعضها غني بحمض الفوليك والمغنيسيوم والحديد والزنك والبوتاسيوم وكلها معروفة بفوائدها للقلب والجهاز المناعي.

3. الحبوب الكاملة Whole grains:

يقلل الشوفان والقمح الكامل والأرز البني والحبوب الكاملة الأخرى من مستويات بروتين التفاعلي C (CRP) ويقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب التي ترتفع عند الأشخاص المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني.

4. السمك Fish:

سمك السلمون والتونة والسردين وغيرها من أسماك المياه الباردة غنية بأحماض omega−3 والتي قد تساعد في السيطرة على الالتهاب.

5. زيت الزيتون Olive oil:

يحتوي زيت الزيتون على مركب يسمى oleocanthal الذي يقلل الالتهاب ويعمل مثل ibuprofen في تخفيف الألم. لكن يجب تناولها باعتدال كما هو الحال مع جميع الزيوت، فهي دهون يمكن أن تؤدي إلى زيادة الوزن (90).

6. الشاي الأخضر Green tea:

يحتوي على مواد غنية بمضادات الأكسدة والتي يمكن أن تساعد في تقليل الالتهاب وحماية المفاصل وإحداث تغييرات في الاستجابة المناعية التي من شأنها أن تخفف من حدة التهاب المفاصل (91).

7. الكركم Turmeric:

الحاوي على الكركمين curcumin وهو عامل تلوين أصفر موجود في الكركم الذي استخدم لعدة قرون كتوابل في شبه القارة الهندية (92).

تم توثيق الكركمين في الأيورفيدا، وهو نظام طبي هندي، كعامل مضاد للالتهاب. تشير العديد من الأدلة، سواء في المختبر أو في الجسم الحي إلى أن الكركمين قد يكون له فعالية ضد التهاب المفاصل (93).

8. الزنجبيل Ginger:

من النباتات المفضلة في معالجة الداء الرثياني حيث يعمل كمضاد للالتهاب.

9. القرفة Cinnamon:

لها تأثير موسع للأوعية ومسكن كما تحتوي على مواد مضاد للفيروسات والبكتيريا وتعمل كمقوي للأعصاب (94،٩٥).

مثلما هناك أغذية تقلل الالتهاب وتساعد في الحفاظ على الوزن وتعزز من صحة الأنسجة وتسرّع في الشفاء. يوجد أيضاً أدوية تزيد الالتهاب، لذلك يجب على مريض التهاب المفاصل الرثياني اختيار غذائه بشكل صحيح، حيث تلعب بعض الأغذية دوراً في زيادة مستوى الالتهاب ويتسبب بعضها في السمنة التي ترهق المفاصل وتزيد من الألم.

بعض الأمثلة لأبرز الأغذية الممنوعة لمرضى التهاب المفاصل الرثياني:

1. أحماض Omega-6:

فهي تحفز الالتهاب وتزيد من خطر الإصابة بالسمنة، تتواجد أحماض omega-6 في المصادر الغذائية التالية:

زيت الذرة، زيت عباد الشمس، فول الصويا، الأطعمة الخفيفة مثل: المقرمشات، والبسكويت.

2. الأطعمة الغنية بالسكر Foods rich in sugar:

تعد هذه الاطعمة من الأغذية الممنوعة لمرضى التهاب المفاصل الرثياني، فهي تساهم في زيادة إطلاق السيتوكينات (Cytokines) المشاركة في العمليات الالتهابية، كما أنها تزيد من خطر السمنة.

ويتواجد السكر بكمية كبيرة في :

الحلويات، المعجنات، العصائر، المشروبات الغازية.

3. الزيوت المهدرجة Hydrogenated oils:

هي تساهم في رفع مستوى الكوليسترول السيء بالدم، كما تحفز العمليات الالتهابية، توجد الزيوت المهدرجة في الأطعمة المقلية في المطاعم والسمنة الصناعية وغيرها.

4. منتجات القمح الأبيض white wheat products:

قد تتسبب منتجات القمح، مثل: المعكرونة والخبز في تفاقم الأعراض بسبب احتوائها على بروتين الغلوتين المهيج للالتهاب، خصوصاً لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني(٩٥).

٧.٢.٢. التدخل الجراحي Surgical intervention:

يتم اللجوء لإجراء العمليات الجراحية في حالة فشل العلاج بالأدوية على منع مضاعفات تيبس وتصلب المفاصل ويتم اللجوء للجراحة لإصلاح تلف المفصل أو استبداله، كما تساعد الجراحة في التقليل من الألم والتحسين من وظيفة المفصل.

تتعلق العمليات الجراحية بعدة عوامل منها:

1. عمر المريض
2. مرحلة المرض
3. مستوى العجز
4. موقع المفاصل المصابة

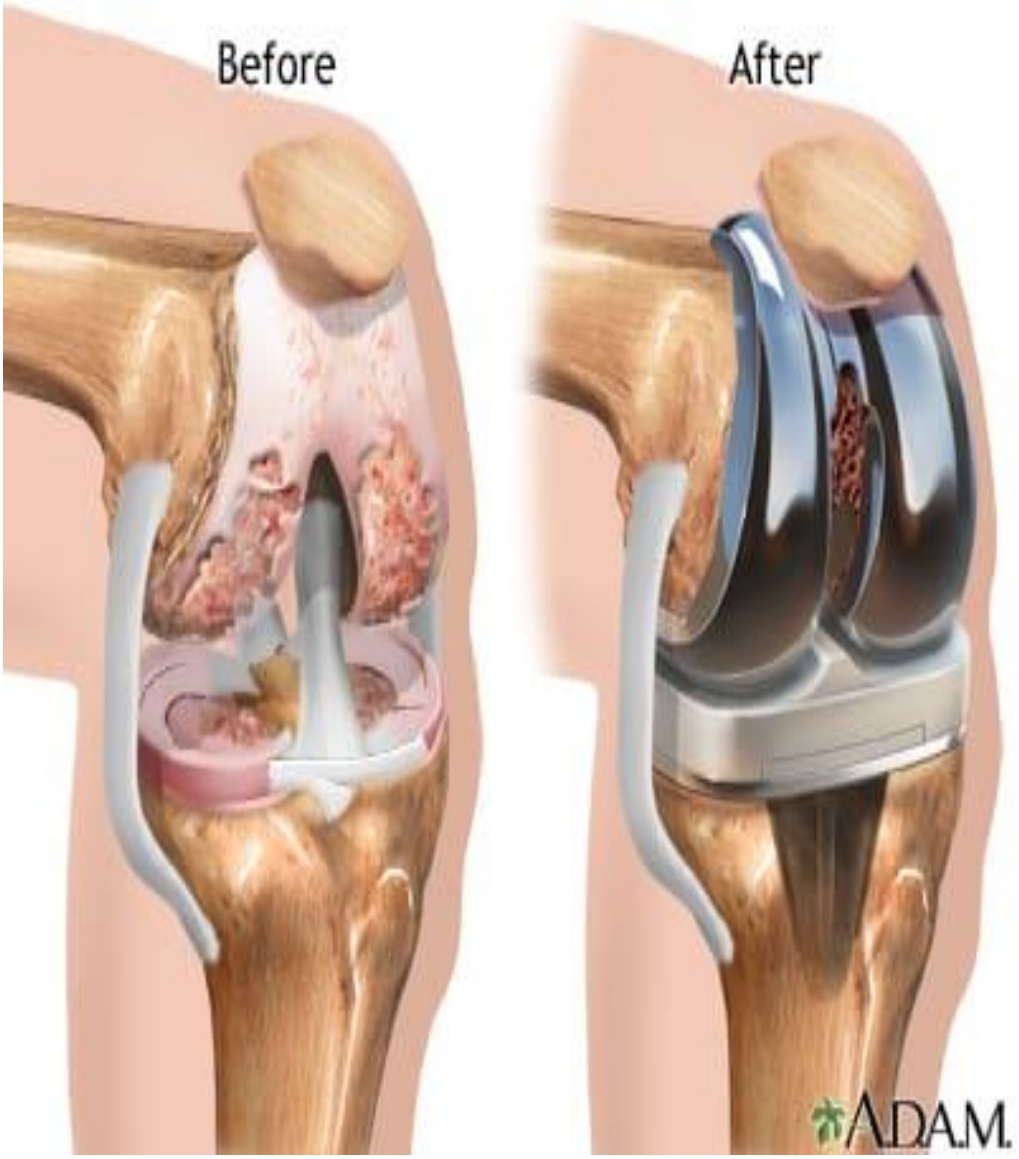
كما أن الجراحة المبكرة لها أهمية كبيرة في المحافظة على عدم تطور المرض.

ومن ضمن الجراحات المجراة في اليد والمعصم:

1. استئصال الغشاء المفصلي Synovectomy
2. استئصال الزليل Tenosynovectomy
3. إعادة محاذاة الأوتار Tendon realignment
4. الجراحة الترميمية أو تقويم المفاصل Reconstructive surgery or arthroplasty

الهدف من هذه الإجراءات: تخفيف الألم وتصحيح التشوه والتحسين الوظيفي (٩٦).

على سبيل المثال؛ الجراحة على مستوى مفصل الركبة، حيث يمكن أن تساعد جراحة استبدال مفصل الركبة المعروفة أيضاً برأب مفصل الركبة على تخفيف الألم واستعادة الوظيفية في مفاصل الركبة المتأذية بشكل شديد. يتضمن ذلك الإجراء اقتطاع العظم والغضروف التالفين من عظمة الفخذ وعظمة الظنبوب ورضفة عظمة رأس الركبة واستبدالها بمفصل صناعي مصنوع من الألومنيوم المعدني والبلاستيك وبوليمرات جيدة النوعية، كما في الشكل (12).



الشكل (12) يوضح شكل الركبة المصابة قبل وبعد الجراحة (٩٧).

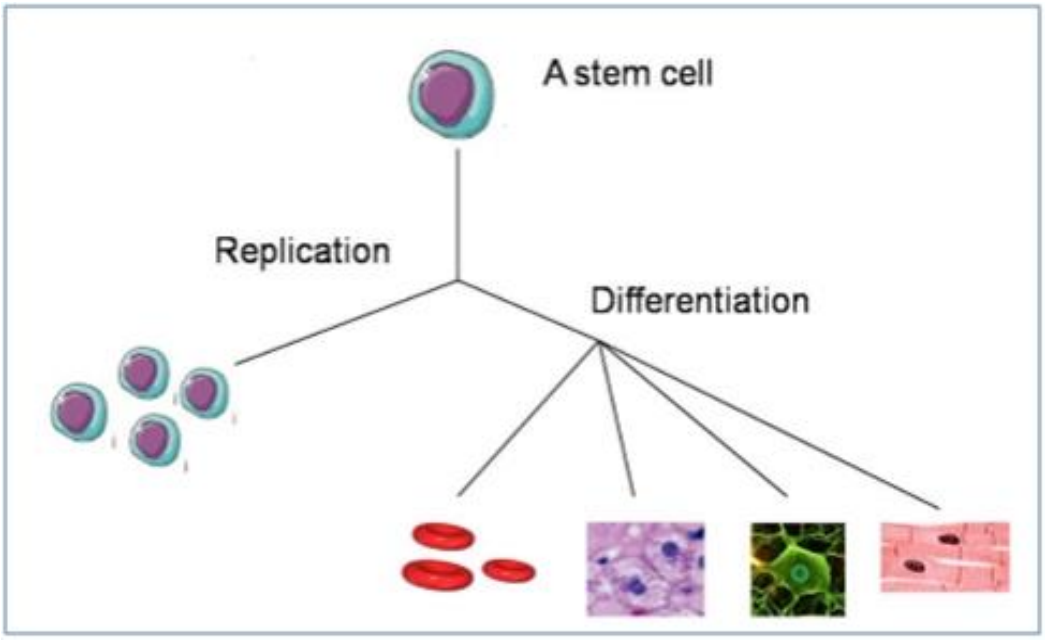
لكن يعد فشل المفصل الاصطناعي من المخاطر الأخرى لجراحة استبدال الركبة. حيث يرتفع خطر فشل المفصل في حالة إجهاد المفصل بالأنشطة الشاقة أو الوزن الزائد (٩٨).

٨.٢.٢. العلاج باستخدام الخلايا الجذعية stem cell based therapy:

الخلايا الجذعية هي عبارة عن خلايا أولية غير متخصصة متعددة الإمكانيات، يمكن أن تتولد منها جميع الخلايا الأخرى ذات الوظائف المتمايزة. تتكاثر هذه الخلايا بالانقسام في الجسم الحي أو في المختبر لتشكل المزيد من الخلايا والتي تدعى بالخلايا الوليدة.

تصبح هذه الخلايا الوليدة إما خلايا جذعية جديدة (تتجدد ذاتياً) أو تصبح خلايا متخصصة (متمايزة) بوظيفة محددة، مثل خلايا الدم أو خلايا الدماغ أو خلايا عضلة القلب أو خلايا العظام (٩٩,١٠٠).

ومنه نجد، أن ميزات الخلايا الجذعية هي التكاثر والتمايز، كما في الشكل (13):

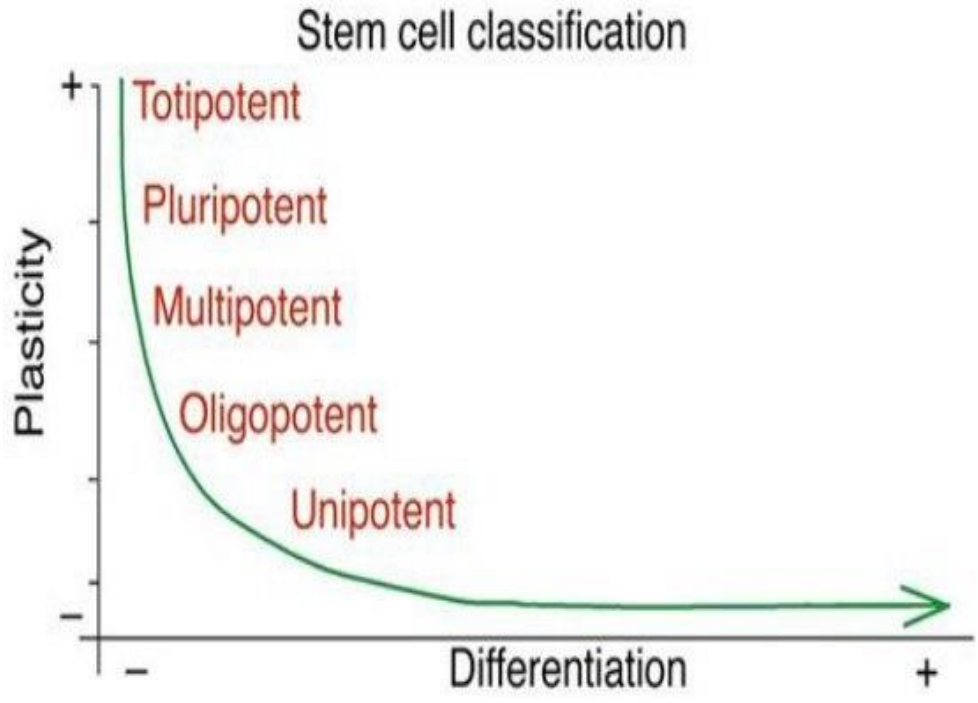


الشكل (13) ميزات الخلايا الجذعية (١٠١).

بالإضافة لذلك، فإن لهذه الخلايا الجذعية وظيفة مهمة، حيث أنها تحل محل الخلايا التالفة في كل نسيج من أنسجة الجسم، تتواجد هذه الخلايا في أجسام جميع الكائنات الحية في المرحلة المبكرة من التطور الجنيني بعد 5–7 أيام بعد الإخصاب وحتى نهاية حياة الإنسان وتتناقص مع التقدم بالعمر.

ومن خلال مسار التمايز، يمكن تصنيف الخلايا الجذعية كما في الشكل (14) إلى:

- كاملة القدرات [Totipotent]: قادرة على التحول إلى جميع أنواع الخلايا وتكون حصرية بالبيضة الملقحة.
- وافرة القدرات [Pluripotent]: قادرة على التحول إلى مجموعة كبيرة من الخلايا ولكن بعدد أقل من الخلايا كاملة القدرات.
- متعددة القدرات [Multipotent]: قادرة على التحول إلى مجموعة فرعية من سلالات الخلية.
- قليلة القدرات [Oligopotent]: قادرة على التحول إلى مجموعة فرعية مقيدة من سلالات الخلية.
- وحيدة القدرة [Unipotent]: قادرة على التحول إلى نوع خلية واحدة ناضجة فقط (١٠٢).



الشكل (14) تصنيف الخلايا الجذعية حسب قدرتها على التمايز (١٠٢).

إذاً أصبح بالإمكان القول أن هناك العديد من الآمال التي تبنى على الخلايا الجذعية وإمكانية استخدامها في علاج العديد من الأمراض ومنها RA.

حالياً يتم التحقيق في العديد من الاستراتيجيات لتحسين علاج التهاب المفاصل الرثياني في نماذج حيوانات التجربة. حيث تم استعمال نوع من أنواع الخلايا الجذعية والتي تدعى بالخلايا الجذعية الوسيطية Mesenchymal stem cells.

تعرّف الخلايا الجذعية الوسيطة Mesenchymal stem cells (MSCs) على أنها خلايا انسجة متعددة القدرات، قادرة على التمايز إلى أنسجة اللحمة المتوسطة Mesenchymal tissue مثل العظام والغضاريف والتي ثبت أيضاً أنها تتمتع بقدرات مثبطة للمناعة عن طريق تثبيط تنشيط الخلايا التائية في المختبر (١٠٣,١٠٤,١٠٥،١٠٦).

قام Zheng وزملاؤه بتحفيز الخلايا التائية، التي تم جمعها إما من الدم المحيطي أو السائل الزليلي لمرضى RA، مع الخلايا الجذعية الوسيطية لاستكشاف إمكاناتها العلاجية. حيث قمعت MSCs بشكل كبير كلاً من تكاثر وتنشيط الخلايا التائية.

بالإضافة إلى ذلك، تمنع الخلايا الجذعية الوسيطية إفراز IFN-γ (Interferon gamma) و TNF-α من كل من CD4+ (Cluster of differentiation 4) و CD8+ (Cluster of differentiation 8) من الخلايا T (العوامل المؤدية للالتهاب) والتي تزامنت مع زيادة إنتاج السيتوكينات المضادة للالتهاب مثل IL-10 (Interleukin 10) وإفراز IL-4 (Interleukin 4) (١٠٧).

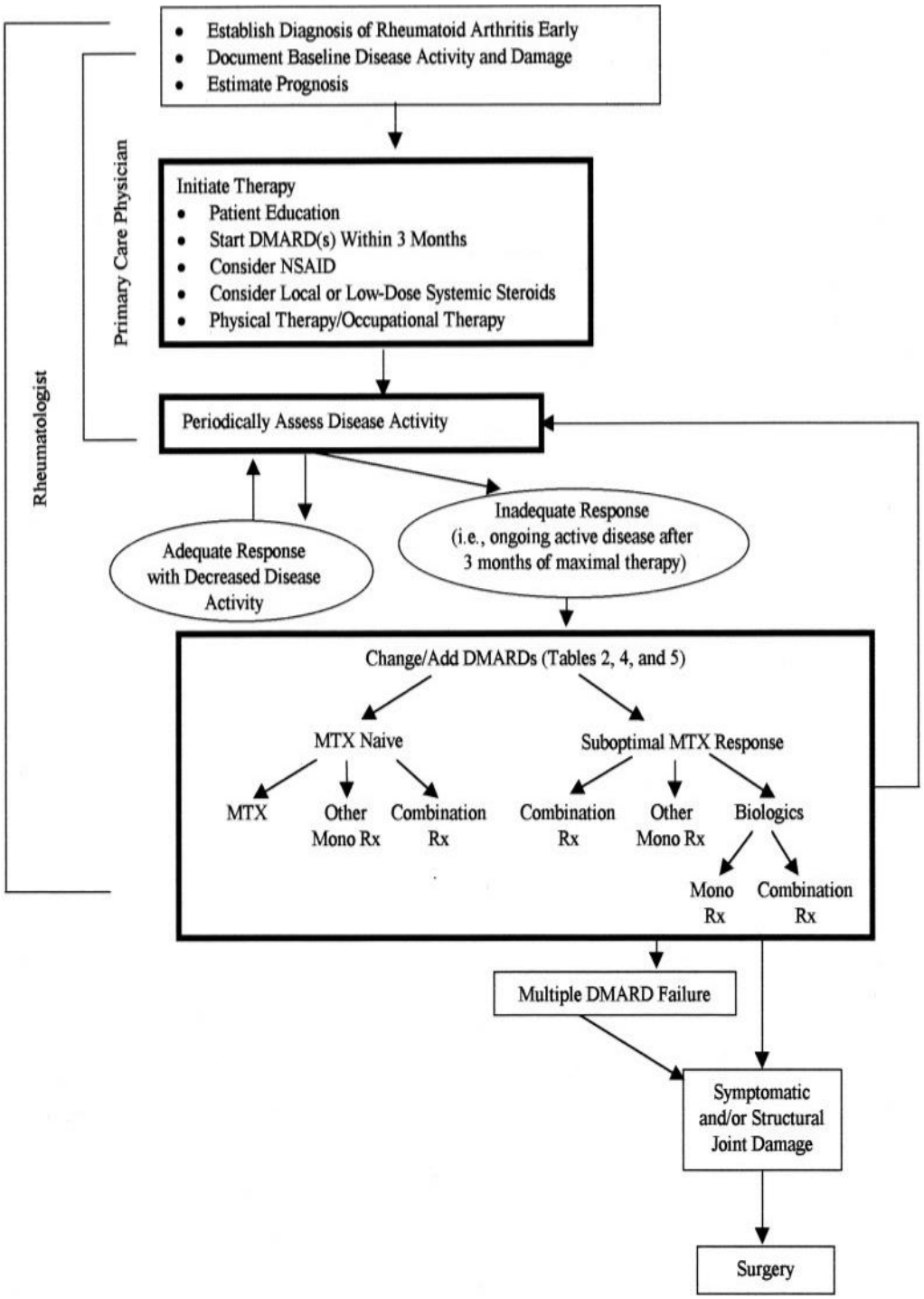
أشارت دراسة أجريت في الجسم الحي إلى أن العلاج باستخدام MSCs الذي تم الحصول عليه من مصادر مختلفة (نخاع العظم، الحبل السري أو الأسنان اللبنية المتقشرة للإنسان) في نموذج لفأر مصاب بالتهاب المفاصل أدى إلى تحسن كبير، تزامن هذا التحسن في

الأعراض السريرية مع انخفاض مستويات السيتوكينات المؤيدة للالتهابات TNF-α و (Interleukin 1β) IL-1β في كل من المصل والمفاصل (١٠٨).

بدأت دراستان سريريتان أوليتان في تقييم سلامة وإمكانات الخلايا الجذعية الوسيطية المشتقة من دم الحبل السري على مرضى RA، حيث لم تتم ملاحظة أي أحداث سلبية بعد التسريب الوريدي لـ MSCs، بينما أظهر المرضى الذين عولجوا بـ MSC ميلاً نحو تقليل عدد Th17 (type 17 helper T cells) وانخفاض مستويات IL-1β وIL-6 (Interleukin 6) وIL-8 (Interleukin 8) وTNF−α في الدم المحيطي (١٠٩).

ومع ذلك، لم تتحسن مؤشرات نتائج المرض مثل CRP أو RF أو ESR بشكل ملحوظ سواء بعد 6 أو 12 شهراً من علاج MSCs، لذلك كان لابد من الاستمرار بالتجارب للوصول إلى النتيجة المرجوة (١١٠).

3. المبدأ التوجيهي لعلاج التهاب المفاصل الرثياني
Guideline for treating rheumatoid arthritis



الشكل (15) يوضح المبدأ التوضيحي لعلاج التهاب المفاصل الرثياني (١١١).

4. الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations.

التهاب المفاصل الرثياني هو حالة تستمر مدى الحياة وتزداد سوءاً بشكل تدريجي إذا لم يتم تدبيرها بشكل صحيح، لذلك يجب التصرف بسرعة للحد من تلف المفصل في المراحل المبكرة، وإلا فقد تتحول هذه الحالة إلى عجز تام.

يمكن أن يشتد الألم والتصلب والتورم في المفاصل لدرجة الوصول لصعوبة في التحرك وأداء المهام الأساسية. لذلك يجب الحصول على تقييم الحالة عند أول علامة على التهاب المفاصل الرثياني عبر تشخيصها بالطرق المذكورة سابقاً، بدلاً من انتظار تفاقم الأعراض. لأنه من غير المحتمل أن يحقق العلاج نتائج مرضية بمجرد تلف المفاصل بشدة.

لذلك تم اللجوء لعلاجات عديدة منها المعالجة الدوائية التي تعد أكثر علاج كان ولايزال يستعمل إلى الآن، بالإضافة للمعالجة المائية التي لها فوائد عديدة حيث تحسن الشعور بالراحة والاسترخاء مع الشعور بالتحسن من المرض، أما بالنسبة للعلاج الطبيعي الذي يشمل استخدام الزيوت العطرية فقد حصل على اهتمام كبير من قبل كبار السن بسبب اهتمامهن بالعادات والتقاليد القديمة المتبعة سابقة من قبل الأجداد في علاج هذا المرض أو الأمراض الالتهابية كافة.

بينما كان العلاج بالتحفيز الكهربائي والإبر الصينية من العلاجات الأقل رواج في بلدنا بالرغم من الفوائد الكبيرة لهذه العلاجات إلا أنها تحتاج لأخصائيين وأيدي ماهرة للعمل بها، بالإضافة للعلاجات السابقة كان لابد من إضافة بعض التمارين الرياضية لتليين المفاصل مع أتباع حمية غنية بالمواد الغذائية لإنقاص الوزن وتخفيف الحمل على المفصل والابتعاد عن جميع العوامل المسببة للمرض كإيقاف التدخين والابتعاد عن جميع مصادر التلوث.

وأخيراً، كان العلاج بالخلايا الجذعية الوسيطية MSCs أحدث علاج في مجال الطب التجديدي، بالإضافة إلى أنه قد يكون الحل النهائي لمرض التهاب المفاصل الرثياني ولكن هذه الطريقة لا تزال قيد الدراسة وتحتاج المزيد من التجارب للوصول إلى النتيجة المرجوة.

المراجع

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. . Rheumatoid Arthritis. Nat Rev Dis Primers (2018) 4:18001. 10.1038/nrdp.2018.1 [PubMed] [CrossRef]

2. Szekanecz Z, Koch AE, Tak PP. Chemokine and Chemokine Receptor Blockade in Arthritis, a Prototype of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. Netherlands J Med (2011) 69(9):356–66. [PubMed] [Google Scholar]

3. Firestein GS. Evolving Concepts of Rheumatoid Arthritis. Nature (2003) 423(6937):356–61. 10.1038/nature01661 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

4.Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender Differences in Autoimmune Disease. Front Neuroendocrinol (2014) 35(3):347–69. 10.1016/j.yfrne.2014.04.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-Articular Disease Manifestations in Rheumatoid Arthritis: Incidence Trends and Risk Factors Over 46 Years. Ann Rheum Dis (2003) 62(8):722–7. 10.1136/ard.62.8.722 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6.D Sugiyama et al. Ann Rheum Dis. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. 2010 Jan.

7. Innes, J., n.d. Davidson's essentials of medicine. 2nd ed. london: elsiver, pp.585.

8. David Zelman, MD. (June 16, 2020). Rheumatoid Arthritis (RA) Causes and Risk Factors .webmd.

9. Harris ED Jr (1990) Rheumatoid arthritis: patho-physiology and implicationsfor therapy. N Engl J

Med 322:1277–1289

10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an Ame-rican College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 69:1580–1588.

11. Brown JH, Deluca SA (1995) the radiology of rheu-matoid arthritis. Am Fam Physician 52:1372–1380

12. Beth W. (February, 2019). Rheumatoid Arthritis Symptoms: 15 Clues You Might Be Ignoring. CreakyJoints.

13. Aletaha D, et al. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. JAMA. 2018;320:1360.

14. David Lans. (2021). Signs of Rheumatoid Arthritis and Treatment Options. eMediHealth.

15. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. Am J Ophthalmol. 2000; 130 (4): p.469-476. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00710-8 . QxMD

16. David R. Steinberg. Trigger finger. Last full review/revision May 2020| Content last modified May 2020.

17. Innes, J., n.d. Davidson's essentials of medicine. 2nd ed. london: elsiver, pp.582

18. Innes, J., n.d. Davidson's essentials of medicine. 2nd ed. london: elsiver, pp.583.

19. Aletaha, D.; Ramiro, S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA* **2018**, *320*, 1360–1372.

20. Mallya, R.K.; De Beer, F.C.; Berry, H.; Hamilton, E.D.; Mace, B.; Pepys, M.B. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. J. Rheumatol. 1982, 9, 224–228.

21. Matsuno, H.; Yudoh, K.; Nakazawa, F.; Koizumi, F. Relationship between histological findings and clinical f indings in rheumatoid arthritis. Pathol. Int. 2002, 52, 527–533.

22. Wolfe, F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 1997, 24, 1477–1485.

23. VanLeeuwen, M. VanDerHeijde, D.M. VanRijswijk, M.H.; Houtman,P.M.; VanRiel,P.L.; VanDePutte,L.B.; Limburg, P.C. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. Acomparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. J. Rheumatol. 1994, 21, 425–429.

24. Rhodes, B.; Fürnrohr, B.G.; Vyse, T. C-reactive protein in rheumatology: Biology and genetics. Nat. Rev. Rheumatol. 2011, 7, 282–289.

25. Jansen, L.E.; Van Der Horst-Bru, I.; Van Schaardenburg, D.; Bezemer, P.D.; Dijkmans, B.A.C. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2001, 60, 924–927.

26. Devlin, J.; Gough, A.; Huissoon, A.; Perkins, P.; Holder, R.; Reece, R.; Arthur, V.; Emery, P. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. J. Rheumatol. 1997, 24, 9–13.

27. Isiksacan, Z.; Elbuken, C.; Erel, O. A portable microfluidic system for rapid measurement of the erythrocyte sedimentation rate. Lab. A Chip 2016, 16, 4682–4690.

28. Ramsay, E.S.; Lerman, M.A. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. Arch. Dis. Child. Educ. Pr. Ed. 2014, 100, 30–36.

29. David Zelman, MD. (June 03, 2020). Blood Tests for RA and Other Autoimmune Conditions .WebMD .

30. Barbara,B. (2020, june 3). The Number of People with Rheumatoid Arthritis Is Staying Steady, But More People Have the Seronegative Kind. CreakyJoints.org.

31. Howard R Smith, MD. How is RA Diagnosed? • History, Symptoms, Exam • Blood tests • Rheumatoid factor, anti-CCP, anti-MCV • Inflammatory markers – ESR, CRP Medscape.com

32. Judith Frank, MD. (2016, August 26). Rheumatoid Arthritis (RA) Diagnosis. Arthritis-health.

33. Y Lin, M Anzaghe, S Schülke. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. MDPI.

34. Aletaha, D.; Neogi, T.; Silman, A.J.; Funovits, J.; Felson, D.; Bingham, C.O.; Birnbaum, N.S.; Burmester, G.; Bykerk, V.; Cohen, M.D.; et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis. 2010, 69, 1580–1588.

35. Radner, H.; Neogi, T.; Smolen, J.S.; Aletaha, D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Ann. Rheum. Dis. 2013, 73, 114–123. [CrossRef].

36. Divya Jacob, Pharm. D, et al. 2020, June 10. What Are the Four Stages of Rheumatoid Arthritis? Causes. MedicineNet.

37. Burmester, G.; Pope, J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. Lancet 2017, 389, 2338–2348.

38. Sokka, T.; Kautiainen, H.; Möttönen, T.; Hannonen, P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. J. Rheumatol. 1999, 26, 1681–1685.

39. Wolfe, F. The natural history of rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. Suppl. 1996, 44, 13–22.

40. Smolen, J.S.; Aletaha, D.; McInnes, I.B. Rheumatoid arthritis. Lancet Lond. Engl. 2016, 388, 2023–2038.

41. Brune, K.; Patrignani, P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. J. Pain Res. 2015, 8, 105–118.

42. Crofford, L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. Arthritis Res. Ther. 2013, 15, S2.

43. Littlejohn, E.A.; Monrad, S. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Prim. Care: Clin. Off. Pr. 2018, 45, 237–255.

44. Van Everdingen, A.A.; Jacobs, J.W.; Van Reesema, D.R.S.; Bijlsma, J.W. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: Clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Ann. Intern. Med. 2002, 136, 1–12.

45. Silverstein, F.E.; Faich, G.; Goldstein, J.L.; Simon, L.S.; Pincus, T.; Whelton, A.; Makuch, R.; Eisen, G.; Agrawal,N.M.; Stenson,W.F.; et al. Gastrointestinal Toxicity with Celecoxib vs. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. JAMA 2000, 284, 1247.

46. Cronstein, B.N.; Naime, D.; Ostad, E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J. Clin. Investig.* **1993**, *92*, 2675–2682.

47. Rajagopalan, P.T.R.; Zhang, Z.; McCourt, L.; Dwyer, M.; Benkovic, S.J.; Hammes, G.G. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: Ensemble and single-molecule kinetics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 13481–13486.

48. Borchers, A.T.; Keen, C.L.; Cheema, G.S.; Gershwin, M.E. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **2004**, *34*, 465–483.

49. Van Ede, A.E.; Laan, R.F.J.M.; Rood, M.J.; Huizinga, T.W.J.; Van De Laar, M.A.F.J.; Van Denderen, C.J.; Westgeest, T.A.A.; Romme, T.C.; De Rooij, D.-J.R.A.M.; Jacobs, M.J.M.; et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* **2001**, *44*, 1515–1524.

50. Plosker, G.L.; Croom, K.F. Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* **2005**, *65*, 1825–1849.

51. Sousa, T.; Yadav, V.; Zann, V.; Borde, A.; Abrahamsson, B.; Basit, A.W. On the Colonic Bacterial Metabolism of Azo-Bonded Prodrugsof 5-Aminosalicylic Acid. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 3171–3175.

52. Situnayake, R.D.; McConkey, B. Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* **1985**, *291*, 138.

53. Kumar, P.; Banik, S. Pharmacotherapy Options in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Med. Insights: Arthritis Musculoskelet. Disord.* **2013**, *6*, 35–43.

54. Lenz, T.L.; Deutsch, A.; Han, B.; Hu, X.; Okada, Y.; Eyre, S.; Knapp, M.; Zhernakova, A.; Huizinga, T.W.; Abecasis, G.; et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat. Genet.* **2015**, *47*, 1085–1090.

55. Alamanos, Y.; Voulgari, P.V.; Drosos, A.A. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin. Arthritis Rheum.* **2006**, *36*, 182–188.

56. Shinjo, S.K.; Júnior, O.O.M.; Tizziani, V.A.P.; Morita, C.; Kochen, J.A.L.; Takahashi, W.Y.; Laurindo, I.M.M. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: Related to disease duration? *Clin. Rheumatol.* **2007**, *26*, 1248–1253.

57. Finbloom, D.S.; Silver, K.; Newsome, D.A.; Gunkel, R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J. Rheumatol.* **1985**, *12*, 692–694.

58. Damsky, W.; King, B. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017, *76*, 736–744.

59. Taylor, P.C. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019, *58*, i17–i26.

60. Burmester, G.; Pope, J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017, *389*, 2338–2348.

61. Charles, P.; Elliott, M.J.; Davis, D.; Potter, A.; Kalden, J.; Antoni, C.; Breedveld, F.C.; Smolen, J.S.; Eberl, G.; DeWoody, K.; et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J. Immunol.* **1999**, *163*, 1521–1528.

62. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR. Efficacy of B-cell-targeted therapy with

rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004 Jun 17. 350(25):2572-81. [Medline].

63. Peterfy C, Emery P, Tak PP, Østergaard M, DiCarlo J, Otsa K, et al. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. Ann Rheum Dis. 2016 Jan. 75 (1):170-7. [Medline].

64. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. Ann Rheum Dis. 2015 Jun. 74(6):979-84. [Medline].

65. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Butorphanol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 16: 473–505, 1978.

66. Mannheimer C, Carlsson CA. The analgesic effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in patients with rheumatoid arthritis. A comparative study of different pulse patterns. Pain. 1979; 6: 329-334.

67. Mannheimer C, Lund S, Carlsson CA. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TNS) on joint pain in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1978; 7: 13-16.

68. Levy A, Dalith M, Abramovici A, Pinkhas J, Weinberger A. TENS in experimental acute arthritis. Arch Phys Med Rehabil. 1987; 68: 75-78.

69. Fam AG. Spa treatment in arthritis: a rheumatologist's view (editorial). Br J Rheumatol. 1993; 23: 771-773. [Google Scholar].

70. O'Hare JP, Haywood A, Summerhayes C, et al. Observations on the effect of immersion in bath spa water. BMJ. 1985; 291: 1747-1751. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

71. Becker BE. The biologic aspects of hydrotherapy. J Back Musculoskel Rehabil. 1994; 4: 255-264. [PubMed] [Google Scholar].

72. Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. Rheumatol Int. 2002; 22: 56-59.

73. Van Tubergen A, Boonen A, Landewe R, et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum. 2002; 47: 459-467.

74. Strauss-Blasche G, Ekmekcioglu C, Klammer N, Marktl W. The change of well being associated with spa therapy. Forsh Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2000; 7: 269-274.

75. A. B. Lemmey, S. M. Marcora, K. Chester, S. Wilson, F. Casanova, and P. J. Maddison, "Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial," Arthritis Care and Research.

76. C. H. M. Van Den Ende, J. M. W. Hazes, S. Le Cessie et al., "Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomised clinical trial," Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 55, no. 11, pp. 798–805, 1996.

77. C. H. M. Van Den Ende, F. C. Breedveld, S. Le Cessie, B. A. C. Dijkmans, A. W. De Mug, and J. M. W. Hazes, "Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial," Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 59, no. 8, pp. 615–621, 2000. [Publisher Site] [Google Scholar].

78. L. Noreau, H. Martineau, L. Roy, and M. Belzile, "Effects of a modified dance-based exercise on cardiorespiratory fitness, psychological state and health status of persons with rheumatoid

arthritis," American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, vol. 74, no. 1, pp. 19–27, 1995.

79. A. Häkkinen, T. Sokka, A. Kotaniemi, and P. Hannonen, "A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis," Arthritis and Rheumatism, vol. 44, no. 3, pp. 515–522, 2001.

80. S. M. Marcora, A. B. Lemmey, and P. J. Maddison, "Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study," Journal of Rheumatology, vol. 32, no. 6, pp. 1031–1039, 2005. [Google Scholar]

81. A. Häkkinen, A. Pakarinen, P. Hannonen et al., "Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls," Clinical and Experimental Rheumatology, vol. 23, no. 4, pp. 505–512, 2005.

82. Z. De Jong and T. P. M. Vliet Vlieland, "Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis," Current Opinion in Rheumatology, vol. 17, no. 2, pp. 177–182, 2005.

83. S. Brorsson, M. Hilliges, C. Sollerman, and A. Nilsdotter, "A six-week hand exercise programme improves strength and hand function in patients with rheumatoid arthritis," Journal of Rehabilitation Medicine, vol. 41, no. 5, pp. 338–342, 2009.

84. M. Murphy, A. Nevill, C. Neville, S. Biddle, and A. Hardman, "Accumulating brisk walking for fitness, cardiovascular risk, and psychological health," Medicine and Science in Sports and Exercise, vol. 34, no. 9, pp. 1468–1474, 2002.

85. Manheimer E, Wieland S, Kimbrough E, et al. Evidence from the Cochrane Collaboration for Traditional Chinese Medicine therapies. J Altern Complement Med 2009;15(9):1001-14 .

86. Efthimiou P, Kukar M. Complementary and alternative medicine use in rheumatoid arthritis: proposed mechanism of action and efficacy of commonly used modalities. Rheumatol Int 2010;30(5):571-86.

87. Amezaga Urruela M, Suarez-Almazor ME. Acupuncture in the treatment of rheumatic diseases. Curr Rheumatol Rep 2012;14(6):589-97.

88. Charles Patrick Davis, MD, PhD. (11 march,2020). What Is Rheumatoid Arthritis (RA)?. [MedicineNet].

89. Melinda Ratini, DO, MS. on April 28, 2021. Essential Oils for RA. [WebMD].

90. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology (Oxford). 2009 Apr. 48(4):436-9. [Medline].

91. Zoology Department, Faculty of Science, Ain Shams University, Cairo, Egypt .Molecular Biology Department, Genetic Engineering and Biotechnology Research Institute (GEBRI), Sadat City University, Sadat City, Egypt.

92. Aggarwal BB, Shishodia S, Surh Y-J: The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. New York: Springer Publishers; 2006.

93. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC: Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. Anticancer Res 2003, 23:363-398.

94. Dosoky, N.S.; Setzer, W.N. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of Curcuma Species. Nutrients 2018.

95. Dhilip Kumar, S.; Houreld, N.N.; Abrahamse, H. Therapeutic Potential and Recent Advances of Curcumin in theTreatment of Aging-Associated Diseases. Molecules 2018, 23, 835.

96. Nayana Ambardekar, MD. on March 07, 2020The Best and Worst Foods for Rheumatoid Arthritis (RA). [WebMD].

97. C. Benjamin Ma. (2020). Knee joint replacement. MedlinePlus.

98. Weisman MH, et al. Total joint replacement for severe rheumatoid arthritis. https://www.uptodate.com/contents/search. Accessed Dec. 31, 2018.

99. Sieburg HB, Muller-Sieburg CE (2004). "Classification of short kinetics by shape". In Silico Biol. 4 (2): 209–17. PMID .

100. Nijnik A, Woodbine L, Marchetti C, Dawson S, Lambe T, Liu C, Rodrigues NP, Crockford TL, Cabuy E, Vindigni A, Enver T, Bell JI, Slijepcevic P, Goodnow CC, Jeggo PA, Cornall RJ (2007). "DNA repair is limiting for haematopoietic stem cells during ageing". Nature. 447 (7145): 686–90. PMID .

101. Kalra K, Tomar P. Stem cell: basics, classification and applications. American journal of phytomedicine and clinical therapeutics. 2014;4(6):919–930.

102. Godfrey KJ, Mathew B, Bulman JC, Shah O, Clement S, Gallicano GI. Stem cell-based treatments for Type 1 diabetes mellitus: bone marrow, embryonic, hepatic, pancreatic and induced pluripotent stem cells. Diabet Med. 2012;29:14–23.

103. Klontzas, M.E.; Kenanidis, E.I.; Heliotis, M.; Tsiridis, E.; Mantalaris, A. Bone and cartilage regeneration with the use of umbilical cord mesenchymal stem cells. Expert Opin. Boil. Ther. 2015, 15, 1541–1552. [Google Scholar] [CrossRef]

104. Di Nicola, M.; Carlo-Stella, C.; Magni, M.; Milanesi, M.; Longoni, P.D.; Matteucci, P.; Grisanti, S.; Gianni, A.M. Human bone

marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. Blood 2002, 99, 3838–3843. [Google Scholar] [CrossRef]

105. Krampera, M.; Glennie, S.; Dyson, J.; Scott, D.; Laylor, R.; Simpson, E.; Dazzi, F. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. Blood 2003, 101, 3722–3729. [Google Scholar] [CrossRef]

106. Aggarwal, S.; Pittenger, M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood 2005, 105, 1815–1822. [Google Scholar] [CrossRef]

107. Zheng, Z.H.; Li, X.Y.; Ding, J.; Jia, J.F.; Zhu, P. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T cells in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008, 47, 22–30. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

108. Zhang, Q.; Li, Q.; Zhu, J.; Guo, H.; Zhai, Q.; Li, B.; Jin, Y.; He, X.; Jin, F. Comparison of therapeutic effects of different mesenchymal stem cells on rheumatoid arthritis in mice. PeerJ 2019, 7, e7023. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

109. Park, E.H.; Lim, H.-S.; Lee, S.; Roh, K.; Seo, K.-W.; Kang, K.-S.; Shin, K. Intravenous Infusion of Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells in Rheumatoid Arthritis: A Phase Ia Clinical Trial. Stem Cells Transl. Med. 2018, 7, 636–642.

110. Ghoryani, M.; Shariati-Sarabi, Z.; Afshari, J.T.; Ghasemi, A.; Poursamimi, J.; Mohammadi, M. Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A successful clinical trial in Iran. Biomed. Pharmacother. 2018, 109, 1834–1840.

111. Wiley-Liss, Inc. (February 2002). Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. pp 328–346.