

۲۸۴۱

شماره پایان نامه ۲۰۴۵

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

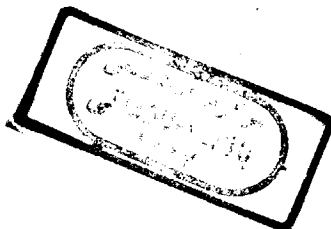
موضوع: مطالعات خالص سازی آلرژنهای دانه گرده

ATRIPLEX CANUM

استاد راهنما: جناب آقای دکتر علی شفیعی

نگارش: سمیده السادات اردیبیشت

سال تحصیلی ۳۶-۲۰۳۵



۲۸۴۱

باسپاس و تشکرفراوان از استاد ارجمند جناب آقای
دکتر طی شفیعی که در تدوین این پایان نامه مرا
راهنمایی و ارشاد فرمودند .

۲۸۴۱

فهرست مطالب

شماره صفحه

عنوان

	I - مقدمه
۳ - ۱	تب یونجه
۳	ارثی بودن حساسیتها
۴	مطالعات ایمنولوژیکی در آلرژیها
۷ - ۵	مکانیسم آلرژیها و واکنشهای آن
۸ - ۷	ایمونوگلوبولین ها و نقش آنها در آلرژی
۸	مکانیسم آلرژیهای زود رس
۹ - ۸	انواع واکنشهای آلرژیک
۱۱ - ۱۰	راههای تشخیص آلرژی در انسان
۱۱	واکنش سه گانه سوئیس
۱۱	تست PK
۱۲	درمان آلرژی
۱۲	۱- عدم برخورد با آلرژن
۱۴ - ۱۲	۲- درمان اختصاصی و مکانیسم آن
۱۴	۳- درمان غیر اختصاصی
۱۷ - ۱۵	II - منظور از تحقیق
۱۷	III - چگونگی پراکندگی دانه گرده <i>Atriplex Canum</i> در ایران

فهرست مطالب

<u>شماره صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۴۳-۴۲	۴) کروماتوگرافی روی سیوژل
۴۳	۱۵) الکتروفورز
۵۱-۴۳	دیسک الکتروفورز
۵۴-۵۲	الکتروفورز روی نوار سلولز استات
۷۵-۵۵	VI- چگونگی جدا کردن آلرژن دانه گرده
۹۶-۷۶	VII- نتایج آزمایشهای انجام شده و تفسیر آنها
۹۸-۹۶	VIII- خلاصه نتایج
۹۹	IX- پیشنهادات
۱۰۳-۱۰۰	X- خلاصه
-۱۰۴	XI- وسایل و مواد مورد مصرف
	XII- منابع و مآخذ

.....

تب یونجه

بامطالعاتی که در کشورهای مختلف دنیا به عمل آمده است ، بیش از ۱۵ درصد مردم به بیماریهای آلرژیک مبتلا هستند . تب یونجه از انواع آلرژیهای زود رس میباشد که به صورت قرمزی و آبریزش و خارش چشم و عطسه و آلتهاپ و خارش مخاط بینی و در عده ای از بیماران خارش دهان و انتهای گود دیده میشود . برخلاف مفهوم نام تب یونجه عوارض آن باتب توام نیست بلکه منثور از نامش دوره ای بودن بیماری میباشد .

John Bostock اولین کسی بود که در مورد بیماریهای آلرژی مطالعه کرد . به عقیده او اگر حساسیت شدید باشد ، ممکن است علاوه بر عوارض ظاهری بیماری تب یونجه علائم آسم نیز ظاهر شود و بیمار بتدریج مبتلا به آسم گردد .

پس از او سایر دانشمندان در مورد آلرژی بخصوص حساسیت فصلی مقالاتی را به چاپ رساندند . ابتدا تصور میکردند که علل رگها موجب حساسیت میشود برای اولین بار John Elliotson نظر خود را مبنی بر اینکه تب یونجه در اثر دانه گسبرده گیاهان ایجاد میگردد پیشنهاد کرد ، او متوجه شد که در ماتیت های پوستی در اثر تماس با گلهها و طفلهها ایجاد میگردد .

Charles Harinson Blackly در مورد تب یونجه مطالعه و تحقیق کرده

است و دانه گرده را عامل اصلی بریز تب یونجه میدانند و تعداد دانه های گرده گیاهان را که در فضا پراکنده هستند در يك حد معینی محدود میکنند تا قادر باشند اثرات آلرژی را ظاهر سازند . روش شمارش دانه های گرده که امروزه متداول است توسط اوینیان نهاده شد .

او در تجربیات خود از تست های پوستی استفاده کرد ، البته دانه گرده خشک را بکار میبرد که در اثر تماس با شخص حساس بآن دانه گرده در پوستش تاول ایجاد میشود که ابتدا $\frac{1}{4}$ اینچ و سپس قطر آن به سه چهارم و در ۶ ساعت اول به ماکزیمم اندازه خود میرسد و پس از ۸ ساعت کاهش یافته پس از ۸

ساعت از بین میرود و این روش امروزه برای تشخیص بیماری آلرژیک بکار میرود .

W.P. Dunbar اولین بار از عصاره دانه گرده در تست های پوستی

استفاده کرد و عصاره رقیق شده را برای تست های داخل پوستی و حتی

تست چشمی بکار برد و سپس تست داخل بینی هم بکار برده شد . در واقع

بحث آلرژی از سال ۱۸۷۶ شروع شد ، در این سالها پزشکان متوجه شدند

که تزریق بعضی از داروهای بعضی از بیماران موجب بریز شوک آنافیلاکسی

ومرگ میشود . ماده ای که ضمن تزریق دارو وارد بدن میگردد و این علامت را

ایجاد میکند آلرژن نام نهادند . سپس متوجه شدند که آلرژنها مانند

آنتی ژنها اغلب از نوع پروتئین میباشد .

ازاین ببعد تحقیقات بر مبنای تست های پوستی ادامه یافت و امروزه

باروشهای پیشرفته تر و وسایل دقیق تر در زمینه آلرژی تحقیقات وسیعی

انجام گرفته است . (۲)

ارشی بودن حساسیتها Atopy :

در سال ۱۹۱۶ Cooke و Vander Veer در مقاله ای که به

چاپ رساندند اظهار داشتند که ۷۵ درصد بچه هاییکه در خانواده آنها

سابقه آلرژی وجود دارد ، علائم حساسیت را نشان میدهند ولی در اطفالی که

سابقه آلرژی در خانواده ندارند ، این درصد کم است .

اگر پدر و مادر هر دو مبتلا به آلرژی باشند ، علائم حساسیت در ۳۵٪

بچه ها در اوایل سال پنجم زندگی شروع میشود ، اگر فقط پدر یا مادر یکی از

آنها حساس باشند علائم از ۱ سالگی آغاز میگردد ، ولی در افرادی که

پدر و مادر حساس نیستند علائم آلرژی اگر حساس باشند از ۳۰ سالگی

شروع میشود . امروزه اغلب پزشکان ازدواج دو فرد حساس را صلاح نمیدانند
(۳)

مباحث ایمنولوژیکی در آلرژیها :

در سالهای اخیر مورد مگانیم ایمنولوژیکی آلرژی مطالعاتی انجام شده است ، در سال ۱۹۲۷ Thomas Lewis پزشك بزرگ انگلیسی اظهار داشت كه ادم و التهاب موضعی (Wheal & flare) در بعضی افراد فقط در اثر يك تماس ساده بوجرد میآید و این مربوط است به آزاد شدن هیستامین كه موجب افزایش خاصیت نفوذ پذیری مویرگها میگردد ، سپس Doer نظریه Thomas Lewis را تأیید كرد و بافتی را كه در آن واكنش آنتی ژن آنتی بادی اتفاق میافتد را به نام بافت شوك نامید .

Murray Peshkin در ادامه تحقیقات خود ثابت كرد كه گاهی يك آنتی ژن ، مثلاً يك نوع غذا موجب كهیر ، اگزما یا آسم میشود و لسی غذای دیگر موجب ناراحتی در ستگاه گوارش میگردد و به عبارت دیگر بافت شوك برای آلرژنهاى مختلف متفاوت است .

Coca و همسرش Ella Greve در سرم افراد atopic آنتی بادی تازه ای به نام رآژین پیدا كردند و ثابت نمودند افراد حساس به دانه گرده (تب یونجه) دارای این رآژین در سرم خونشان هستند (۴) .

مکانیسم آلرژی و واکنشهای آن :

هایتن : K. Land Steinner اولین کسی بود که هایتن را تمرین

کرد ، به عقیده او هایتن يك آنتی ژن ناقص است که در بدن به پروتئین ملحق

میشود و موجب بریز عوارض آلرژی میگردد و آنتی بادید بدن برضد آن ساخته

میشود که فقط به هایتن اختصاص دارد و به پروتئین اختصاص ندارد . پس

از مطالعات بسیاری ثابت شد که در اثر تشکیل کمپلکس آنتی ژن آنتی بادی

هیستامین آزاد میشود و تزریق methoxy Phenethyl methylamine

و فرم آلدهید به نسبت $\frac{48}{8}$ موجب آزاد شدن هیستامین و بریز عوارض شبیه

تست پوستی با عصاره آلرژن میگردد .

در سال ۱۹۵۲-۱۹۵۳ F.Riley و G.B.west ثابت

کردند که محل تشکیل کمپلکس آنتی ژن - آنتی بادی و آزاد شدن هیستامین

mast cell ها هستند ، برای این منظور يك درز هیستامین فلورسانت

را به يك خرگوش تزریق کردند و متوجه شدند که در حاست سل ها فلورسانس

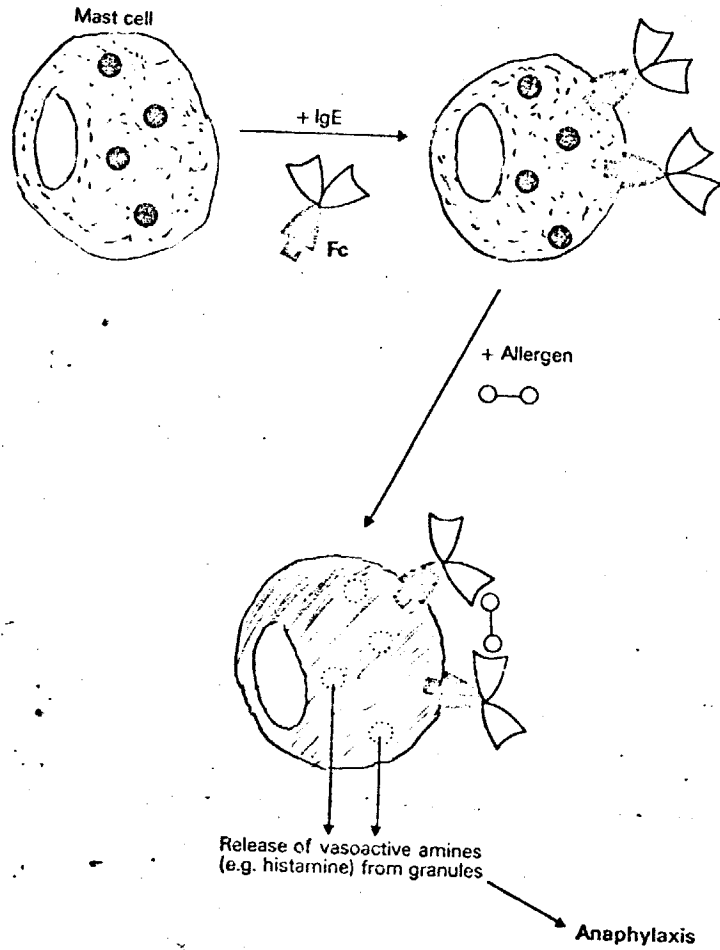
دیده میشود .

در سال ۱۹۵۰ W.T. Beraldo در خون سگی که در حال شوک

آنافیلاکسی بود برادری کینین را پیدا کرد ، در این مورد مطالعات و تحقیقات

زیادی بعمل آمده است ولی هنوز دلیل قطعی در مورد نقش برادی کینین

در واکنش‌های آلرژی در انسان بدست نیامده است .



Type I—Anaphylactic-type hypersensitivity. Mast-cell degranulation following interaction of antigen with bound homocytotropic (reaginic) antibodies. Slow reacting substance A (SRS-A) is released during anaphylaxis, but its origin is unknown.

حضور Slow Reaction substance (SRS) دریافت

شده
شش اولین بار توسط Trethewie, Kellaway در سال ۱۹۴۰ پیدا

آنها مشاهده کردند که در ریافت ریه کوچکه هندی حساس در یک حمام
 فیزیولوژی در مجاری آنتی ژن مخصوص خود SRS آزاد میشود و این ماده
 در ریافت شش انسان توسط W.T. Brock ^t p.echurs هم پیدا شده است.
 البته هنوز رل SRS در آنافیلاکسی معلوم نیست. (۴)

R. Keller متوجه آزار شدن سروتونین از ماست سل ها شد و
 معتقد بود که برخورد آنتی ژن و آنتی کور موجب ترشح این ماده از این سلولها
 میگردد و آنرا در ریه انسان پیدا کرد که امروزه آنرا عامل مهمی در حساسیتها
 نمیدانند (۵) و (۴) .

ایمونوگلوبولین ها و نقش آنها در آلرژی :

در سال ۱۹۷۲ B.B. Levin و همکارانش در مورد سیستم ژنتیک
 آنتی ژن بررسی میکردند . به عقیده او قدرت تشخیص یک آلرژن در یک فرد
 حساس از سایر مواد و سرانجام تظاهرات علائم آلرژی در رابطه عهده ژن میباشد
 مطالعاتی که در سال ۱۹۶۴ توسط King انجام شد ، نشان
 میدهد که آنتی ژن E و R که از Ragweed جدا شده اند فعال —

ترین آلرژنها هستند و به دنبال این نتایج در سال ۱۹۶۶ Ishizaka

گزارش داد آنتی ژن E با ایمونوگلوبولین E. globulin واکنش
 میدهد و این آنتیبادیها IgG و IgA و IgM متفاوت است و آنرا
 IgE نام نهادند .

در سال ۱۹۶۸ پس از تحقیقات زیاد متوجه شدند که آنتی بادی
 IgE موجب آگوتینه شدن الیتروسیت های پوشیده از آلرژن Ragweed
 میشود . در مطالعاتی که با IgE رادیو اکتیو به عمل آمده است معلوم شد
 که IgE در سطح بازوفیل ها قرار دارد و واکنش آنتی آلرژن در سطح ایسین
 سلولها انجام میشود و موجب آزاد شدن هیستامین میگردد (۵) و (۴) .

مکانیسم آلرژیهای زود رس :

Ishizaka خوشبختانه مسئله مکانیسم آلرژیهای پس از مطالعات
 واضح است ، بطور کلی واکنشهای حاصل از آلرژی زود رس که منجر به آزاد شدن
 مدیاتورهای شیمیایی میشود در چندین مرحله صورت میگیرد :

- ۱- ثابت شدن ایمونوگلوبولین در ظرفیتی روی سلولهای هدف .
- ۲- برخورد و تولید پیوند بین ایمونوگلوبولین با آنتی ژنهای چند ظرفیتی
- ۳- فعال شدن یک یا چند سیستم تولید اثرژی برای واکنشهای بعدی

۴- آزاد شدن مدیاتورهای شیمیایی . (۶)

انواع واکنشهای آلرژیک:

Gell و Coombs چهارنوع واکنش آلرژی را بصورت زیر طبقه بندی

کرده اند :

۱- نوع زود رس که علائم آن در مدت ۲۰ دقیقه ظاهر میشود و در اثر

آزاد شدن مدیاتورهای فارماکولوژیکی مثل هیستامین بوجود میآید و در انسان

عامل ایجاد آن IgE است .

۲- Cytotoxic Hypersensitivity که همواره میباشد و در اثر

برخورد آنتی ژن با آنتی بادی در سلولهای بافتی مثل کلیه ضایعاتی بوجود

میآید . عامل آن در انسان IgG و IgM میباشد .

۳- Arthus Reaction که در اثر تشکیل کمپلکس آنتی ژن

آنتی بادی در سرم اتفاق میافتد و ضایعات آن در سلولهای مختلف بدن

ممکن است ایجاد شود و عامل ایجاد آن IgM میباشد .

۴- واکنش دیررس که در این مورد T-Cell ها فعالیت میکنند و سیستم

ایمنی سلولی وارد عمل میشود . حساسیت دانه گرده اغلب از نوع اول است

که البته در بعضی بیماران ممکنست بعلمت وجود آنتی کورهای مختلف واکنش دیررس

در تستهای پوستی مشاهده شود (۴) .

راههای تشخیص آلرژی در انسان :

در تست های پوستی که به صورت خراشی و داخل جلدی عصاره مساده آلرژی زا وارد بدن میشود ، اگر جواب مثبت باشد ، واکنش Lewis ظاهر میگردد .

در تست های استنشاقی از راه تحریک بینی عوارض رینیت حاصل میشود که جواب مثبت است . تست چشمی باریختن عصاره استریل ماده آلرژی زا داخل چشم صورت میگیرد که التهاب و قرمزی چشم نشانه مثبت بودن واکنش است .

از روشهای Invitro برای تشخیص آلرژی استفاده میشود ، امروزه این روشها بسیار متداول است .

باتست رادیو آلرگوزورینت RAST میتوان ایمونو گلوبولین^{سبب} E را محاسبه و حساسیت شخص را آزمایش کرد . باتستهای پوستی مقایسه نمود (۷) و (۸) در بیماران حساس مبتلا به آسم و رینیت واگزمای اتوپیک IGE سرم زیاد است که توسط آزمایش RAST میتوان آنها را تعیین مقدار کرد (۹) و