

"بنام خدا"

۱۰۱۷۹

دانشگاه تهران

دانشکده بهداشت

پایان نامه

برای دریافت فوق لیسانس ( کارشناسی ارشد )

علوم بهداشتی ( M . S . P . H. )

در رشته میکروبی شناسی

موضوع

مطالعه کموتاکسی در مننژیت - سپتی سمی - عفونت مکرر باکتریال

در کودکان

براهتمائشی

آقای دکتر ابوالحسن فرهودی

نگارش

آنا عیسائی - ان خونگی

سال تحصیلی ۶۷ - ۱۳۶۶

۱۰۱۷۹

تقدیم به پدروماد رگرامیم و براد روخواهرمهریانم

آنان که امیدبخش زندگانیم هستند و با زحمات طاقت فرسای خود  
همیشه مشوق من در تحصیل ، همواره پناه من در مشکلات و یساور و  
راهنمائی در تمامی امور بوده و هستند .

تقدیم به استاد ارجمند جناب آقای دکتر فرهودی

که با راهنماییهای ارزنده خود مرا در انجام رساندن این پایان نامه

یاری نموده و همواره از الطاف و نظریات گرانقدرشان بهره مند بوده‌ام.

باسپاس بی پایان و تشکر راز:

- آقای اعرابی مسئول محترم گروه آمار سازمان انتقال خون که نهایت  
مرحمت و مساعدت خود را در انجام رساندن اطلاعات آماری مبذول  
داشته اند .
- مسئولین کتابخانه در تهیه و گردآوری رفرانسها و منابع مرایاری کرد هاند .

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول
۱	۱-۱-۱- مقدمه
۵	۱-۲- سلولهای فاگوسیتوز
۶	۱-۳- تکامل نوتروفیلها
۱۴	۱-۴- کلیات فاگوسیتوز
۱۴	۱-۵- کموتاکسی
۱۷	۱-۶- اپسونیزاسیون
۲۰	۱-۷- مرحله بلع
۲۲	۱-۸- پدیده انفجار تنفسی
۲۵	۱-۹- دگرانولاسیون
۲۷	۱-۱۰- مرحله تخریب و کشتن
۲۸	۱-۱۱- سیستم های وابسته به اکسیژن
۳۱	۱-۱۲- سیستم های غیروابسته به اکسیژن
۳۷	۱-۱۳- اتوزینوفیل
۳۹	۱-۱۴- بازوفیل
۴۰	۱-۱۵- منوسیت
۴۲	۱-۱۶- ماکروفاژهای سیستم رتیکیوآند وتلیال

۴۵	۱-۱۷- اصطلاحات مربوط به انواع حرکت
۴۸	۱-۱۸- تاریخچه مطالعه کموتاکسی
۵۳	۱-۱۹- فاکتورهای کموتاکتیک
۵۵	۱-۲۰- عوامل خارجی
۵۹	۱-۲۱- عوامل داخلی
۷۱	۱-۲۲- مکانیزم سلولار کموتاکسی
۷۱	۱-۲۳- مکانیزمهای شناسائی
۷۳	۱-۲۴- مکانیزمهای انتقال یونی به ما میران سلولی
۷۵	۱-۲۵- مکانیزمهای موثر در حرکت سلولی
۷۹	۱-۲۶- عوامل و مهارکننده های سرمی
۸۳	۱-۲۷- فاکتورهای کموتاکتیک و مهارکننده های باکتریال
۸۵	۱-۲۸- اختلالات و نارسائی کموتاکسی نوتروفیل
۸۶	۱-۲۹- نقص سلولار
۹۹	۱-۳۰- نقص های هومورال
۱۰۲	۱-۳۱- اثر داروها بر روی حرکت لکوسیت ها
	۱-۳۲- فصل دوم:
۱۰۵	۲-۱- روشهای آزمایشگاهی متداول جهت مطالعه کموتاکسی
۱۰۶	۲-۲- روش میکروویورفیلتر
۱۰۷	۲-۳- روش زیر آگاروز

۱۰۹	۲-۴- روش مطالعه حرکت لکوسیت با مواد رادیواکتیو
۱۱۰	۲-۵- روش تعبیه اطاقک پوستی در بدن
۱۱۱	۲-۶- کمولومنیسانس
۱۱۳	۲-۷- عوامل موثر در آزمایش
۱۱۵	۲-۸- روش انتخاب شده جهت بررسی بیماران
	۲-۹- فصل سوم
۱۲۲	۳-۱- هدف کلی
۱۲۷	۳-۲- نتایج و بحث
۱۲۶	۳-۳- نمودار ۱ - تعداد بیماران در هر گروه بیماری
۱۳۱	۳-۴- هیستوگرام ۱ مربوط به گروه عفونت های مکرر
۱۳۳- ۴	۳-۵- هیستوگرام ۲ و ۳ مربوط به گروه حساسیت
۱۳۸- ۹	۳-۶- هیستوگرام ۴ و ۵ مربوط به گروه سپتی سمی
۱۴۱-۱۴۲	۳-۷- هیستوگرام ۶ و ۷ مربوط به گروه هیپر IGE
۱۴۴	۳-۸- هیستوگرام ۸ و ۹ مربوط به گروه اختلال ایمنی
۱۴۷	۳-۹- هیستوگرام ۱۰ و ۱۱ مربوط به گروه بیماران ریکتز
	۳-۱۰- نمودار ۲ - مربوط به حرکت تحریک شده و غیر تحریک شده
۱۵۱	در گروه های بیماران تحت مطالعه
۱۵۲	۳-۱۱- جدول ۱ مربوط به یافته های غیر ایمونولوژیکی بیماران



صفحه  
—————

عنوان  
—————

۱۵۲	جدول ۱ — یافته‌های غیرایمونولوژیکی — علائم بیماری و تشخیص اصلی در بیماران
۱۶۷	جدول ۲ — یافته‌های ایمونولوژیکی در بیماران تحت مطالعه
	فصل چهارم
۲۸۰	— خلاصه فارسی
۱۸۵	— خلاصه انگلیسی
۱۹۰	— منابع و ماخذ

## « فصل اول »

### « مقدمه »

مطالعه گام به گام ایمنولوژی با میکروبیولوژی در بیماریهای عفونی بسیار ضروری میباشد . از قدیم الایام مقاومت بدن در برابر عفونت را ایمنی می گفتند . می دانیم که در اطراف بدن با عناصر میکروبی ، ویروسی و قارچهای قرار دارند که هر لحظه زندگی را تهدید می کند ولی بدن بطور طبیعی وسایل دفاعی دارد که از نفوذ دخالت آنها جلوگیری می نماید .

پوست و مخاطات بدن سد دفاعی مکانیکی محکمی می باشند و با شکستن و پاره شدن آنها ورود عوامل پاتوژن بسهولت انجام میشود .

وجود آنتی بادیهای غیر اختصاصی ، گلبولهای سفید ، انترفرون ، پروبردیگن و بسیاری از عوامل دیگر ، دارای خاصیت دفاعی ضد میکروبی هستند .

امر دفاعی بدن توسط ۴ سیستم بزرگ بشرح زیر انجام میشود . ( ۴۹ )

#### ۱- ایمنی هومورال :

در این سیستم با ورود آنتی ژن در بدن مواد پروتئینی بنام آنتی بادی توسط

B Cell ساخته میشود . بنابراین آنتی بادیها یکی از عوامل دفاعی موجود

زنده در برابر میکروارگانیسم ها می باشند . و جهت ایفای نقش خود به کمک نیاز

دارند و به تنهایی قادر به انجام این وظیفه نمی باشند .

#### ۲- ایمنی سلولی :

لنفوسیت های T ۸۰-۷۰٪ لنفوسیت های وابسته به تیموس را تشکیل

می دهند ، دفاع سلولی بدن را به عهده دارند .

### ۳- سیستم کمپلمان :

که بدون کمک آن ، آنتی بادیها و فاگوسیت ها قادر به انجام وظیفه نمی باشند

### ۴- فاگوسیتوز :

فاگوسیت ها سلولهای هستند که عمل بیگانه خواری عوامل بیماریزایی که وارد بدن میزبان شده اند بعهده دارند . دخالت سلولهای فاگوسیت در امر دفاعی بدن از سالها پیش مورد قبول دانشمندان بوده است . ازلیخ در سال ۱۸۹۱ مهمترین وظیفه دفاعی را در خون محیطی به نوتروفیل ها نسبت داد و مهاجرت نوتروفیل ها در محل بافت آسیب دیده یکی از اولین دفاع مهم ضد باکتریال میزبان می باشد . و با پیشرفتهای ۱۵ سال گذشته محققین و دانشمندان بخوبی نشان داده اند که چگونه در اثر اختلال سلولهای فاگوسیت دفاع میزبان به خطر می افتد و ابتلا به عفونت های مکرر افزایش می یابد . ( ۶۳ )

کموتاکسی که مهارت است ، قابلیت حرکت PMN در یک جهت معین نسبت به گراد یانتهی از غلظت عوامل کموتاکتیک می باشد نقش موثری در دفاع طیه هجوم باکتریها دارد .

بیمارانی که نقص کموتاکسی نوتروفیل دارند معمولا " در معرض عفونت با طیف وسیعی از میکروارگانیزم ها قرار می گیرند و علت آن تاخیر در حرکت و تجمع لکوسیت ذکر شده است .

گزارشات متعددی در ارتباط با نقص کموتاکسی و عفونت مکرر ذکر گردیده است

( Miller 1971 ) ( Hill 1974 ) عفونت مکرر گوش میانی در بچه ها و نقص کموتاکسی را گزارش کرد. McCall. و همکارانش در این ارتباط گزارشاتمی داده اند معمولا" در نقص کموتاکسی ، عفونت های مکرر قانون این نقص است و عفونت ها طولانی شده و نسبت به آنتی بیوتیک ها پاسخ ضعیفی می دهند یا اصلا" پاسخی نمی دهد . در این بیماران به مرور زمان سوشهای مقاوم به آنتی بیوتیک های تجویز شده بوجود می آید که از نظر پراکندگی واپید میولوژی دارای اهمیت فراوانی است ( ۲۳ ) .

از میان میکروارگانیسرها که غالبا" در محل عفونت وجود دارند می توان از — استاف طلائی ، باکتریهای آنتریک گرم منفی و بخصوص استاف اپیدرمیس را در عفونتها<sup>ی</sup> طولانی و مکرر نام برد .

امروزه با پیدایش روشهای آزمایشگاهی جهت مطالعه فاگوسیتوز مانند اذله گیری حرکت نوتروفیلها و سنتز واكتشافات تازه بر روی مواد خالص شده که توسط لکوسیتها ساخته میشود دارای خاصیت تحریک کموتاکسی برای لکوسیت هامیباشد . سبب شده اند تشخیص و بررسی هیوب و ارزیابی اعمال فاگوسیتوز در بیماران و افراد یکه عفونت مکرر پیدا می کنند با بهترین وجه شناخته شود . ( ۴۳ )

باتوجه به مطالبی که ذکر گردید و اهمیت شناخت وضعیت سیستم دفاعی بیماران در عفونت مکرر بخصوص مننژیت و سپتی سمی و همچنین معمول نمودن آزمایشها<sup>ی</sup> قابل انجام در این مورد با راهنمایی استاد ارجمند آقای دکتر فرهودی بر آن شدم که تحقیق خود را اختصاص به بررسی و مطالعه کموتاکسی در بیماران سپتی سمی

و مننژیت و غونت مکرر باکتریال در کودکان داده‌ام و در این رساله همچنین سعی شده است مختصری راجع به عوامل کموتاکتیک و مهارکننده‌های آن، ماهیت بیوشیمیائی تحریک کموتاکسی، عوامل داروشی که باعث تغییراتی در حرکت نوتروفیلها می‌گردد و نیز چند حالت بیماری که در ارتباط بانقص کموتاکسی میباشد بحث و توضیح داده شود.

سلول‌هایی که در بدن عهده دار فاگوسیتوز هستند به ۲ گروه تقسیم نموده اند .

### ۱- گروه متحرک

سلول‌هایی هستند که در خون محیطی در حال گردش هستند و به طرف محل التهاب حرکت می کنند و شامل پلی مرفونوکلئول‌های ، نوتروفیل ، ائوزینوفیل ، بازوفیلها و منوسیت ها .

### ۲- سلول‌های ثابت

سلول‌هایی ثابت که در شبکه سیستم ریتکو آندوتلیال در تمام بدن پراکنده هستند و در هر نقطه شکل و نام بخصوصی دارد . آنها در سراسر بافت پیوندی و در روی ممبران پایه Basement membrane ، رگ‌های کوچک و همچنین در ریه بنام ماکروفاژهای آکوئولر ، در کبد کوپفرسل ، در غدد لنفاوی و بالاخره در صفاق ، در مغز و اعصاب سلول گلیال ، استئوکلاست در استخوان و سلول‌های مسزانشیال گومرول های کلیه عهده دار عمل بیگانه خواری میباشند . ( ۴۹ - ۴۰ ) ( جدول ۱ )

Table 1. Cells of the mononuclear phagocyte system in normal and inflamed tissues.\*

Cells	Localization
Stem cells (committed) ↓	Bone marrow
Monoblasts ↓	Bone marrow
Promonocytes ↓	Bone marrow
Monocytes ↓	Bone marrow
Macrophages	Tissues
Normal state	
Histiocytes	Connective tissues
Alveolar macrophages	Lung
Kupffer cells	Liver
Pleural and peritoneal macrophages	Serous cavities
Osteoclasts	Bone
Microglial cells	Nervous system
Synovial type A cells	Joints
Free and fixed tissue macrophages	Spleen, lymph nodes, bone marrow, and other tissues
Inflammation	
Exudate macrophages	Any tissue
Activated macrophages	Any tissue
Elicited macrophages	Any tissue
Epithelioid cells	Any tissue
Multinucleated giant cells (Langerhans types and foreign body type)	Any tissue

" تکامل نوتروفیل ها "

منشاء " گرانولوسیت ها یا پلی مرفونوکلترها و سیستم نونوکلتر در مغز استخوان

Pluripotential Stem cell

از سلولهای بنیادی چند قوه ای

میشود .

مراحل تکامل نوتروفیل از میلوپلاست اولیه تا نوتروفیل بالغ در مغز استخوان

صورت میگیرد . ( شکل ۱ )

اولین سلولی که از نظر مرفولوژیکی باسانی در مغز استخوان قابل شناسایی است

میلوپلاست می باشد که دارای قطری حدود میکرون ۱۰ است و هسته نسبتاً بزرگی

دارد و ۳ الی ۵ هستک نیز دارد و سیتوپلاسم کم و هیچ گرانولی ندارد . میلوپلاست