



۳۱۷۲۹

مرکز اطلاع رسانی و کتابخانه تخصصی ایران
تعمیرات و بازسازی



۱۳۷۹ / ۹ / ۱۶

دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای پزشکی

موضوع:

بررسی و ارزیابی ایمنی سلولی با انجام تست
PPD در افراد تالاسمی مراجعه کننده به
بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان
تیرماه ۱۳۷۷

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر سید محمد تقی حسینی طباطبایی

فوق تخصص نفرولوژی اطفال

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر صانعی

۰۸۸۲۸

نگارش:

سید رضا هاشمی

شماره پایان نامه: ۴۲۵

سال تحصیلی ۷۷-۱۳۷۶

۳۱۷۲۶

بنام آنکه تنهاتر ز تنهاست و این تنهائیش بسیار زیباست

بارالها : به من توفیق بده که در درگاه تو گام بردارم راضی به رضای تو باشم زمان در اختیارم بگذار تا جبران نمایم فداکاری‌های عزیزانی را که در حق من به نمایش گذاشته‌اند.

سرانجام نهالی را که ۷ سال پیش در باغچه کلبه مان کاشتیم به ثمر نشست و وقت آن رسید که دسته‌ای از شکوفه هایش را چیده و تقدیم کنم.

تقدیم به :

روح بلند حضرت امام (ره) که چگونه زیستن را آموخت .

به روح پاک شهدای عزیز از بدو اسلام تا کنون ، همسنگران عزیزم که پر کشیدند و سلاح شان را بدستم سپردند و من اینک آن سلاح را به قلم تبدیل کرده و خون پاکشان را پاس می‌دارم .

به تمامی جانبازان و آزادگان گرامی که رشادتشان ضامن امنیت میهن اسلامی گردید.

با سپاس و تشکر فراوان از:

استاد کرامی جناب آقای دکتر سید محمد تقی حسینی طباطبایی که
با راهنمودهای استادانه و راهنماییانه خویش مراد انجام این پژوهش یاری
نمودید. آرزو میکنم با حضورتان زینت بخش مسئولیت‌های جامعه باشید.

با تشکر و سپاس فراوان:

از استاد محترم جناب آقای دکتر صانعی که در محضر ایشان صبر، استقامت و صمیمیت را آموختم آرزو میکنم ثابت قدم و سر بلند باشید.

با تشکر و سپاس فراوان:

از استاد ارجمندم سرکار خانم دکتر رخشانی که یکپارچه شور و تلاش و با دنیایی از معنویت انسانی، اسلامی مرا شیفته خدمت به هموعان نمود.
آرزو میکنم به درجات عالیه انسانیت و علوم دست یابید.

تقدیم به روح پاک پدر و مادر بزرگوارم که اسوه عشق و عاطفه بودند. بهترین‌هایی که خیلی زود پیمانۀ عمرشان لبریز شد و اینک نیستند تا نظاره‌گر فرزندشان باشند اما من همیشه بیادشان بوده و هستم.

تقدیم به :

همسر فداکارم که معنی صبوری و قناعت است، همسری شکیبا بوده برایم و با سکوت، سختیهای سالهای طولانی تحصیل را بجان خرید.

تقدیم به فرزندان دل‌بندم:

هانیه سادات و هدی سادات عزیزانی که ساعات متعلق به آنها را وقت مطالعه و آموختن کردم تا مرهمی بر آلام و زخم کودکان معصوم بیمار گردد.

تقدیم به :

برادران و خواهران عزیزم که همیشه در این راه مشوقم بودند و مدیون زحمات بی شائبه شان هستم.

تقدیم به :

پدر و مادر همسرم که پر می نمودند جای خالی پدر و مادرم را.
برادران و خواهران همسرم
دلسوزانی که پشت و پناهم بودند.

تقدیم به :

بیماران گرامی که بر بالین دردمندشان مطلبها آموختم.
به دانش آموزان عزیز در مدرسه راهنمایی پسرانه شهید مفتاح، پسرانه شهید مدنی، دخترانه سیرجانی، دخترانه هامون، دبستان دخترانه ۱۷ شهریور، دبستان پسرانه مالک اشتر که دستان کوچک ولی پر از مهرشان آمپول دردناک تحقیقات را با لبخند لذت بخش پاسخ دادند.
و با تشکر و سپاس از مسئولین محترم آموزش و پرورش شهرستان زاهدان و مربیان مدارس که در این کار همکاری کامل مبذول داشتند.

تقدیم به :

تمامی دوستان عزیزی که شیرین ترین خاطرات دوران زندگیم را رقم زدند.

فهرست

- ۱ خلاصه
- ۲ فصل اوّل : تالاسمی THALASSEMIA
- ۳ ☆ مقدمه
- ۳ ☆ طبقه بندی تالاسمی
- ۴ ☆ بتا تالاسمی ماژور
- ۶ ☆ تظاهرات بالینی
- ۸ ☆ پاتوفیزیولوژی افزایش آهن
- ۹ ☆ یافته‌های آزمایشگاهی
- ۱۰ ☆ مروری بر مقالات
- ۱۲ ☆ فصل دوّم : CELL - MEDIATED IMMUNITY
- ۱۳ ☆ تعریف
- ۱۴ ☆ سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن APC
- ۱۵ ☆ سیستم توکسیسیتی سیستم سلولی
- ۱۶ ☆ نقش اساسی ماکروفاژها
- ۱۷ ☆ لنفوکین‌ها
- ۱۷ ☆ روش‌های تشخیصی ایمنی سلولی
- ۱۸ ☆ پاسخ ایمنی در سل
- ۱۸ ☆ مکانیسم مؤثر
- ۱۹ ☆ اختلال ایمنی سلولی در سل

۲۰ (Purified Protein Derivative) PPD : فصل سوّم •

۲۱ ☆ تعریف

۲۱ ☆ تست پوستی نوع توبرکولینی

۲۲ ☆ مکانیسم اثر PPD

۲۳ ☆ روشهای انجام توبرکولین

۲۴ ☆ تست تمبر توبرکولین

۲۴ ☆ تست هیف

۲۴ ☆ تفسیر نتایج PPD

۲۵ ☆ موارد منفی کاذب PPD

۲۸ ☆ فصل چهارم : گزارش و تحقیق

۲۹ ☆ مقدمه

۳۰ ☆ متدولوژی و تحقیق

۳۲ ☆ یافته های تحقیق

۳۳ ☆ بحث و نتیجه گیری

خلاصه:

جهت بررسی ایمنی سلولار در افراد بتا تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان تخصصی اطفال حضرت علی اصغر (ع) زاهدان در تیر ماه ۱۳۷۷، ۱۰۰ نفر بیمار تالاسمی مراجعه کننده به این مرکز و همزمان ۱۰۰ نفر بعنوان گروه شاهد در مقطع دبستان و راهنمایی در سه گروه سنی کمتر از ۱ سال، ۱۰-۱۳ سال و بیشتر از ۱۳ سال در دو گروه جنسی پسر و دختر بصورت تصادفی ساده انتخاب گردید. برای کلیه افراد پذیرش شده تست PPD انجام شد و در فاصله ۷۲-۴۸ ساعت بعد تغییرات PPD از نظر سفتی ثبت گردید و نتایج زیر بدست آمد:

ارتباط آماری معنی داری بین دو متغیر جنس و وضعیت طحال و همچنین بین دو متغیر سن زمان تشخیص بیماری و جنس بیماران مشاهده نشد. اندازه سفتی محل PPD در گروه مورد با میانگین $PPD = 7/6mm$ و انحراف معیار $2/6$ و در گروه شاهد با میانگین $PPD = 8/1mm$ و انحراف معیار $4/3$ بدست آمد ولی از نظر آماری ارتباط معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

در افراد بیماری که وضعیت طحال طبیعی داشتند با میانگین $PPD = 6/8mm$ و افرادی که طحال غیر طبیعی داشتند با میانگین $PPD = 8mm$ با $(P < 0/02)$ از نظر آماری ارتباط معنی داری مشاهده گردید و همچنین بین سن زمان تشخیص بیماری با اندازه PPD و بین اندازه PPD با وجود یا عدم وجود پمپ دسفرال از نظر آماری ارتباط معنی داری مشاهده شد. اما بین اندازه سفتی محل PPD با دفعات دریافت خون با میانگین $PPD = 7/6mm$ نیز ارتباط معنی داری مشاهده نشد.

فصل اوّل

THALASEMIA

مقدمه :

اولین بار اصطلاح تالاسمی به آنمی‌هایی اطلاق شد که با فراوانی در ساکنین مراحل ایتالیا - یونان و جزایر مجاور مشاهده گردید. در حال حاضر این اصطلاح به اختلالات اکتسابی بیوسنتز زنجیره گلوبین اطلاق می‌گردد.

تالاسمی‌ها یک گروه هتروژن از آنمی‌های هیپوکرومیک ارثی هستند که دارای شدتهای متفاوتی می‌باشند، نقص ژنتیکی اصلی شامل حذف کامل یا ناقص ژنهای مربوطه به سنتز رشته گلوبین و نیز جایگزینی، حذف و یا افزایش نوکلئوتیدها می‌باشد. نتیجه این تغییرات کاهش یا فقدان mRNA جهت سنتز یک یا چند رشته گلوبین و یا تشکیل mRNA است که از نظر عملکرد ناقص است. نتیجه این امر کاهش یا وقفه کامل سنتز رشته پلی‌پپتیدی هموگلوبین می‌باشد. تقریباً ۱۰۰ موتاسیون مشخص شناخته شده که قادر به ایجاد فنوتیپ تالاسمی هستند. بسیاری از این موتاسیونها منحصر به نقاط جغرافیایی خاص می‌باشند. بطور کلی رشته‌های گلوبینی که در گلوبول قرمز بیماران تالاسمیک ساخته می‌شوند از نظر ساختمانی طبیعی هستند. در اشکال شدید آلفا تالاسمی، هموگلوبین‌های دی‌هوموترامر غیر طبیعی (γ4β4) ساخته می‌شوند. ولی ساختمان رشته‌های پلی‌پپتیدی گلوبین تشکیل دهنده آنها طبیعی است. بر عکس بعضی از انواع هموگلوبین‌های غیر طبیعی نیز تغییرات هماتولوژیکی شبیه تالاسمی ایجاد می‌کنند. ژن‌های تالاسمی بسیار گسترده بوده و اعتقاد بر این است که تالاسمی شایعترین بیماری ژنتیکی انسان است. سندرم‌های تالاسمی تقریباً در هر نقطه جغرافیائی یافت می‌شوند اما بیشترین شیوع آن در اطراف دریای مدیترانه و نواحی استوایی و نزدیک استوایی آسیا و آفریقا است. «کمر بند تالاسمی» در طول سواحل دریای مدیترانه و سراسر شبه قاره عربستان، ترکیه، ایران، هند، جنوب شرق آسیا مخصوصاً تایلند، کامبوج و جنوب چین امتداد می‌یابد.

طبقه بندی تالاسمی :

سندرم‌های تالاسمی بر اساس رشته گلوبینی که سنتز آن دچار اشکال است نامگذاری شده‌اند. بنابر

این در α -تالاسمی سنتز رشته α گلوبین کاهش یافته و در β -تالاسمی سنتز رشته β گلوبین دچار نقص می‌باشد. در بعضی موارد بسته به اینکه سنتز رشته گلوبین کاملاً مختل است یا بطور ناقص دچار اشکال می‌باشد β تالاسمی را به زیر گروه‌هایی تقسیم کرده‌اند که به ترتیب:

β^0 -thalassemia, β^+ -thalassemia نامیده می‌شوند، از آنجائیکه ژن‌های α گلوبین بر روی کروموزوم ۱۶ دو برابر شده‌اند، هر سلول دیپلوئید انسان حاوی ۴ نسخه از میان α گلوبین است. بسته به اینکه نقص مولکول در یک، دو، سه یا چهار ژن آلفا تالاسمی ایجاد گردد. ۴ سندرم بالینی ایجاد می‌گردد که به ترتیب عبارتند از: ۱- حامل خاموش ۲- صفت آلفا تالاسمی ۳- بیماری HbH ۴- هیدرپس فتالیس

بتا تالاسمی نیز شامل چهار سندرم بالینی است که به ترتیب در آنها شدت بیماری افزایش می‌یابد. این چهار سندرم عبارتند از ۱- حامل خاموش ۲- صفت بتا تالاسمی ۳- تالاسمی اینترمدیا ۴- تالاسمی ماژور

بتا تالاسمی ماژور:

شاه علامت بیوشیمیایی β تالاسمی کاهش بیوسنتز رشته گلوبین بتای HbA_2 می‌باشد در β تالاسمی هتروزیگوت سنتز رشته بتا گلوبین تقریباً نصف میزان نرمال است. در β تالاسمی هموزیگوت که یک دوم بیماران را شامل می‌شود، رشته بتا گلوبین سنتز نمی‌شود. سنتز رشته β گلوبین در بیماران مبتلا به β^+ تالاسمی هموزیگوت یا β^0/β^+ تالاسمی هتروزیگوت مرکب بین ۵۰-۳۰ درصد نرمال است که مجموعاً دو سوم موارد تالاسمی را شامل می‌شوند.

از آنجائیکه سنتز HbA به میزان قابل توجهی در این بیماران کاهش یافته یا اصولاً ساخته نمی‌شود و گلبول‌های قرمز هیپوکروم و میکروسیت می‌باشند، سنتز رشته γ تشدید نشده بطوری که Hb این بیماران بطور نسبی شامل مقادیر زیادی HbF می‌باشد اما این رشته‌های γ از نظر کیفی جهت جایگزینی تولید رشته β کافی نمی‌باشند.

از افرادی که دو آلل بتا تالاسمی را به ارث می‌برند اختلال در تولید رشته β شدیدتر است در این

بیماران HbA تولید نشده یا مقدار آن بسیار کم خواهد بود، مهمتر اینکه عدم تعادل تولید رشته α و β شدیدتر است. ظرفیت محدود گلبولهای قرمز جهت پروتولیز رشته‌های α گلوبین اضافی در بیماران هموزیگوت دچار اختلال می‌گردد. رشته α اضافی انباشتگی یافته و رسوب می‌نماید و آنکلوزیون بادی‌ها را تشکیل می‌دهد، که در طی فرایند رسوب به راحتی اکسیده شده و با اسپکترین غشاء RBC بصورت کووالانسی پیوند می‌یابد. این آنکلوزیون‌ها موجب آسیب به غشاء سلولی و تخریب اریتروبلستهای نارس در داخل مغز استخوان می‌گردند. در نتیجه تعداد کمی از پرواریتروبلستها شروع به بالغ شدن نموده و آنقدر نمو می‌یابند که بصورت اریتروسیت وارد گردش خون محیطی می‌گردند. اریتروسیت‌هایی که باقی می‌مانند دارای انباشتگی‌هایی از اجسام آنکلوزیونی هستند. این سلولهای غیر طبیعی توسط طحال، کبد و سلول‌های رتیکولو آندوتلیال مغز استخوان برداشته شده و ایجاد آنمی همولیتیک می‌کنند. نقص در سنتز رشته β حداقل سه اثر مرتبط بر روی ظرفیت حمل اکسیژن خون محیطی می‌گذارد.

۱- خونسازی غیر مؤثر که تولید RBC جدید را مختل می‌سازد.

۲- آنمی همولیتیک که از طول عمر گلبول‌های قرمز تولید شده می‌کاهد.

۳- هیپوکرومی و میکروسیتوز که ظرفیت حمل اکسیژن گلبولهای قرمزی را که باقی می‌مانند کاهش می‌دهد. در شدیدترین اشکال بیماری این سه عامل دست در دست یکدیگر داده تا آنمی شدیدی ایجاد کنند که بوسیله عوارض وخیم همولیز تشدید می‌گردد.

نقص شدید در ظرفیت حمل اکسیژن خون، تولید مقادیر زیاد اریتروپوئین را در تلاشی جهت افزایش هیپرپلازی جبرانی رده اریتروئید تحریک می‌کند. متأسفانه توانایی مغز استخوان جهت پاسخ به افزایش اریتروپوئین با خونسازی غیر مؤثر مغز استخوان خنثی می‌گردد. اتساع شدید مغز استخوان رخ میدهد ولی تعداد اندکی RBC وارد گردش خون محیطی می‌گردند. BM از پیش‌سازهای نارس رده اریتروئید انباشته می‌شود که به علت انباشتگی رشته‌های α قبل از رسیدن به مرحله رتیکولوسیت می‌میرند آنمی شدید باقی می‌ماند و هیپرپلازی رده اریتروئید تشدید می‌گردد. در بعضی موارد خونسازی آنقدر شدید

است که بافت خونساز اکسترامدولاری در داخل شکم و لگن تشکیل می‌گردد.

اتساع شدید مغز استخوان اثرات سوء متعددی بر روی رشد و نمو و عملکرد اعضای حیاتی بدن می‌گذارد. در این افراد به جهت هیپرپلازی غیر مؤثر رده اریثروئید منجر به ضعف، حساسیت در برابر عفونت‌ها و در موارد درمان نشده مرگ در طی چند دهه اول زندگی می‌گردد.

تظاهرات بالینی:

بیماران مبتلا به β تالاسمی ماژور معمولاً بین ۶ ماهگی تا ۲ سالگی تشخیص داده می‌شوند. تولید رشته γ معمولاً در رحم طبیعی بوده و بنابر این تنها هنگامیکه RBC جنینی با گلبولهای بالغ که عمدتاً حاوی HbA هستند جایگزین می‌شوند، نقص در سنتز رشته β ظاهر می‌گردد. گاهی اوقات بیماری تا سن ۳ تا ۵ سالگی تشخیص داده نمی‌شود زیرا شیرخوار قادر است تا حدودی عدم توانای مغز استخوان در تولید HbA را با ادامه تولید HbA جبران نماید.

ظاهر شدن علائم این بیماری بصورت رنگ پریدگی pallor، عقب ماندگی رشد و نمو و بزرگی شکم است تغییرات رادیولوژیک ممکن است در ۶ ماه اول زندگی در استخوان‌های کوچک دست و پا الگوی تراپیکولار خشن مشخص شود، که باعث تغییر شکلهای عمومی می‌شود. در استخوان‌های بلند اندام‌ها کورتکس نازک شده و حفره مغز استخوان متسع می‌شود و مستعد شکستگیهای پاتولوژیک می‌شوند. استخوان جمجمه بطور مشخص در تالاسمی در گیر می‌شود. فضای دیپلوئیک پهن و نظم تراپیکولها در ردیف‌های vertex بهم می‌خورد و ظاهر haionend در گرافی جمجمه دیده می‌شود. سایر تغییرات رادیولوژی در جمجمه شامل pneumatization سینوسهای ماگیلاری، رشد بیش از حد فک فوقانی Maxila است. اتساع شدید مغز استخوان‌های صورت و جمجمه ایجاد قیافه خاص chipmunk facia می‌نماید. سایر تغییرات استخوانی شامل پهن شدن دنده‌ها و توسعه بافت خونساز خارج مغز استخوان میباشد. مهره‌ها با تراپیکولاسینوسهای خشن بصورت چهار گوش در می‌آیند. بسته شدن زودرس یک قسمت از اپی‌فیز (Proximol) استخوان بازو یا distal فمور نسبتاً شایع است.

علت اصلی مرگ و میر در این بیماران رسوب آهن در میوکارد است که قبل از ایجاد بیماری تغییر