

مشاور

شماره پایان نامه: ۲۱۸۳

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

موضوع

تفییرات کمپلمان در گلو مریولونفریت حاد کودکان

براهنمائی

جناب آقای دکتر حسین سعادت زاده

نگارش

بتول ابوترابی

سال تحصیلی ۵۸-۱۳۵۷

۱۴۴۳۳

سپاسگزاری :

بدینوسیله از خدمات ارزنده استاد ارجمند جناب آقای
دکتر حسین سماعت زاده که برای گذراندن -
پایان نامه با این جانب همکاری نموده اند ، تشکر می کنم .

۱۴۴۳۲

سپاسگزاری :

از کلیه کسانی که با راهنماییها و کمک های ارزنده خود
در بیشتر رسانیدن این پایان نامه مرایاری نمود ه اند بویژه
خانم پریوش مصطفوی (بخش ایمونولوژی دانشکده پزشکی)
تشکر می کنم .

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
	فصل اول :
۲	تعریف گلومرولونفریت
۳	استریتوکوک ها
۵	استریتوکوک پیوژن گروه
۹	گلومرولونفریت حاد هموراژیک
	فصل دوم :
۱۰	تعریف کمپلمان و تاریخچه
۱۱	۱-۲- کمپلمان سرم حیوانات
۱۲	۱-۳- کمپلمان انسان و اجزای آن
۱۴	فیزیویاتولوژی کمپلمان
۲۰	۱-۵- تولید کمپلمان در بدن
۲۰	سنتز اجزای کمپلمان در بدن
۲۳	۱-۶- نقش بیولوژی کمپلمان

صفحه
ســـ

عنوان
ســـ

فصل سوم :

۲۶ کمپلمان در بیماریهای انسان

۳۱ طبقه بندی فرعی نقش کمپلمان در بیماریهای انسان

۳۲ گلو مرولونفریت حاد

فصل چهارم :

۳۴ مطالعات آزمایشگاهی

۳۶ روش کار

۳۷ روش آزمایش

۴۲ نتیجه و بحث

۴۷ خلاصه

۵۲ ماخذ

مقدمه

کمپلمان ماده پروتئینی سرم است که در پدیده های ایموپولوژی چه در بدن و چه در آزمایشگاه نقش بسزائی دارد . و از آن در بسیاری از تشخیص های بالینی استفاده میشود . یکو از این پدیده ها جذب کمپلمان برکپلکس آنتی-ژن آنتی کوز در سطح سلولها بدن و ایجاد واکنشهای آزارنده است که مخصوصاً در بیماری گلو مرولو نفویت ها بویژه بعد از آنتیبن های استرپتوکوکوی پدیدار میگردد . بنابراین با اندازه گیری کمپلمان در زمان و مراحل مختلف این بیماری می توان سیر مرضی و پیش آگهی آن اظهار نظر نماید . بهمین جهت موضوع پایان نامه خود را درباره (تغییرات کمپلمان در گلو مرولو-نفريت حاد کودکان) انتخاب نموده تا بتوانم خدمتی در دسترس پژوهشگران نهاده باشم بدین منظور مدت یکفترم در بخش نفرولوژی مرکز طبیبی کودکان روی طرح تحقیقاتی تعیین میزان C_3 و C_4 در این کودکان به بررسی ادامه داده ولی چون این طرح ناتمام ماند مدت دو ترم روی تیراژ کمپلمان در آزمایشگاه سرم شناسی دنبال نمودم . و مطالعات خود را بر روی سرم بیمارانی که مبتلا به - گلو مرولو نفريت حاد استرپتوکوکوسی بودند در مقایسه با میزان کمپلمان خون افراد سالم انجام دادم که نتیجه کلی آن در بخش های بعد یادداشت گردیده است باشد که مورد توجه همکاران قرارگیرد .

تعریف گلومرولونفریت - بیماریهای کلیوی حاد و مزمن و و طرّفه ، غیرچرکی
یا استحاله ای که با پروتئینی اوری - سلیندراوری ، هماتوری همراهند -
گلومرولونفریت گویند .

طبقه بندی گلومرولونفریت ها :

الف- نفریت حاد خونریز دهنده خوش خیم که عامل آن ویروسی است .
بد گلومرولونفریت مزمن که متعاقب گلومرولونفریت حاد پدید آمده یا ناشی
از بیماریهای عمومی است .

ج- نفروز واقعی که علتش نامعلوم یا واکنشی در برابر اروهاستولی در بین -
کودکان در ایران شایع تر است و بهمین جهت مورد توجه کارشناسان و بررسی
های آزمایشگاهی بویژه از نظر تغییرات کمپلمان سرم قرار گرفته است و در این
پایان نامه نیز شرح بیشتری از انواع آن داده شده است .

د- گلومرولونفریت حاد استرپتوکوکی ، یا پنوموکوکی ، خیلی نادرتر است .
گلومرولونفریت حاد :

عامل : استرپتوکوک ، پنوموکوک و میکروپهاجی

علائم بالینی : خیز سف ، چشمان سرخ ، کوفتگی ، فشارخون ، عظم قلب ،
کم خونی ، کم شدن حجم ادرار ، هماتوری ، آلبومین اوری از نشانه های این بیماری
است .

درمان : استراحت مطلق ، رژیم بدن نمک ، محدود کردن مالیات
و برطرف کردن عفونت اساس درمان را تشکیل میدهد .

گلوپروولو نفریت مزمن :

علت : گاهی متعاقب گلوپروولو نفریت حاد و گاهی عفونت ناشناخته‌ای عامل
بیماری است .

نشانه‌بالینی : مراحل مختلفه ای دارد ، گاهی علائم شدت گرفته و گاهی
مرحله سندرم نفریتیک با علائم نلیر خیز فراوان ، اکبومین اوری شدید ،
هیپر کلسترولی ، هیپو آلبومینی و تظاهر می نماید و در مراحل پیشرفته
با نشانه‌های زیر برخورد داریم :

هیپرتانسیون : بزرگی قلب ، خون ریزی داخل شبکیه ، هیپرازتمی -

استفراغ ، حالت خواب‌آلودگی ، خیز ، آلبومین اوری ، پریکاردیت

درمان : درمان بخصوصی ندارد ، فقط درمان نشانه‌ای است (۵)

استریتوگگنها

تعریف : استریتوگگنها میکروبهای هستند که شرح و تقسیم بندی و مطالعات -

بیوشیمیک آنها کم و بیش پیچیده است . مولفین انگلیسی زبان استریتوگگنها را در

فامیل لاکتوباکتریاسه شرح میدهند . با جور خلاصه امروز انتروکک وینوموکک را

جزء همین گروه می دانند . این میکروبها هوازی و بی هوازی اختیاری هستند

(استریتوککهای بی هوازی مطلق نیز وجود دارند که مادر اینجا آنها را شرح نمی دهیم) . مرفولوژی همه آنها کم و بیش بهم شبیه است و بصورت -

کوکسیهای گرام مثبت و بصورت زنجیره می باشد . استریتوککها همه کاتالاز -

Catalase منفی هستند (فرق آن با استافیلوکوک) . ولی -

صفای دیگر بخصوصی خواص آنتی ژنیک آنها با هم تفاوت دارد .

محلی میکروب - این میکروبها خارج از بدن بیمار در طبیعت خیلی منتشر بوده و بصورت ساپروفیت نزد شخص سالم (در دهان ، گلو ، بینی ، دستگاه گوارش ، واژن ، جلد) دیده میشود . علاوه بر این معمولا " در عفونتهای گوناگون انسان و حیوان نیز وجود دارند . این میکروبها در خاک و آب و هوا و شیر میتوان یافت . در گلو وجود استریتوکوک گروه A را بایستی پاتولژیک محسوب داشت ؟

(با توجه باینکه ناقلین سالم استریتوکوک گروه A نیز وجود دارند) .

تقسیم بندی کنونی - امروز دیگر تقسیم بندی از روی صفات بیوشیمیک و همولیز - معمول نیست پس از مطالعات لانسفیلد Lancefield روی آنتی ژن - پلی ساکارید استریتوکوک ، از روی این خاصیت آنها به گروههای Q تا A تقسیم کردند . ولی مشاهده شده که استریتوککهای تقسیم شده Non.Groupable

می گویند . آنچه که امروزه در لابراتوارهای معمولی میتوان انجام داد .

روش همولیز و روش تشخیصی نوآنتی ژن استریتوکوک میباشد .

تشخیصی گروه استریتوکوک - برای اینکار بایستی آنتی ژن پلی ساکارید استریتوکوک

راکه در هرگروه فرق می کنند بدست آورده با سرمهای اختصاصی از راه راکسیون

پرسی پتیاسیون Freeipitation مطالعه کرد . روشهای گوناگونی

برای بدست آنتی ژن e استریتوکوک متداول است که مهمترین آنها عبارتند از

متد لانسفیلد^d Lancefiel ، متد فولر Fulerr و متد ماکستد

Maxted استریتوکوک پیوژن گروه^g (Str. Pyogenes
Groupe A)

این گروه فقط شامل یک نوع استریتوکوک است . وجود این میکروب را در گلو -

نبایستی عادت تلقی کرد .

مرفولوژی Morphology استریتوکوکها کوکسیهای گرام مثبت ومدوریا

بیضی شکل هستند بقطار ۱ تا ۶ / . میکرون که بطور معمول بصورت زنجیر یا مانند

دانه های تسبیح بطور متدالی قرار میگیرند . طول زنجیر در محیط های مایع

زیاد است . ولی در محیط های جامد و در چرک کوتاه میباشد . شکلهای کپسول^d

گاهی در اوائل کشف مشاهده شده است . و این کپسول از جنس اسید هیالورونیک

می باشد . گاهی استریتوکوک با سیلی شکل میشود . بخصوص فرمهای با سیلی

شکل موقت راهنگان در مان با ۲۴ انتی بیوتیکها می توان دید .

قدرت بیماریزایی طبیعی - میکروبی است که می تواند ضایعات پاتولژیک -
 گوناگون در انسان ایجاد نماید . انسان نسبت به این ژرم از سایر حیوانات
 حاسر تر است . ۹۰ درصد عفونتهای استرپتوککی نزد انسان مربوط به
 استرپتوکک گروه A است . بطور کلی بیماریهای حاصله از استرپتوکک A
 نزد انسان بدورسته تقسیم میشوند .

۱- فرم ضایعات چرکی و سپتی سمی ها که در نتیجه اثر مستقیم باکتری بوجود

میآیند ، مانند انواع بارسرخ Erysipèle آبسه ، فلگمون -

Flegmon مننژیت ، اتیت ، سینوزیت ، پلورزی ، درماتیت ، زردوزخم

Impotigo برنگو پنومونی ، کنزرتکیتویت ، ارتریت انواع سپتی سمی ح

حاد مانند تب نفاسی¹ Fievre Puerpera و غیره نکته قابل تذکر اینست که

در انسان سنین پائین تر یزیرش بیشتری نسبت بابتلاء به این نوع ضایعات -

استرپتوککی نشان میدهد .

۲- فرمهای آنژین یا فارتژیت هائیکه در تعقیب آنها تظاهرات آلژریک نزد انسان

ظاهر میشود . مانند روماتیسم ، نفریت اریتم نودولر^{ive} Erytheme Nodala

در ضایعات مذکور نه تنها استرپتوکک مشاهده نمیشود . بلکه هنوز پاتوژنی آنها

بخوبی روشن نیست. اما در بیماری مخمك توکسین *Toxino-erythrogene dedick*

مسئول ایجاد قرمزی پوست می باشد. در نزد حیوان استریتوکک بندرت - بیماری ایجاد می نماید. و معمولاً " منشاء " سرایت انسان است.

صفات کشت *Culture* میکروبی هوازی و بی هوازی اختیاری است.

روی محیط های معمولی (ژلوزیا آگوشت معمولی) بخوبی رشد نمی کند و بایستی

مایعات بیولوژیک مخصوصی برای رشد بعضی از موشهای (لیوفیلیزه)

به محیط اضافه کرد. درجه حرارت کشت بین ۲۰ و ۴۰ درجه می باشد.

آنتی ژنهای آزاد شده در محیط کشت عبارتند از:

۱- توکسین ارتیروژن *(Toxine erythrogene)* - ۲- همولیزین ها *Hemolysine*

استریتوکیناز *Streptokine* استریتو درنائه *Streptodorena* پروتیناز

proteïnase هیالورونیه از *Hyaluronidase* فسفوپیریدین

نوکلئوتیداز *D.P.N.ase* لیپوپروتئیناز *Lipoproteinase*

گلیکورونیداز *Glycuronidase*

موادی که خاصیت آنتی ژنیک ندارند بقرار زیرند ۱- همولیزین ۲- سید هیالورونیک

مصونیت : با وجودی که پس از ابتدا ۴۰ به عفونت های استریتوککی آنتی کوردهای

متعدد بوجود می آید با این حال مصونیت فقط در برابر تیپ استریتوکک می باشد

و چون تعداد این تیپ ها زیاد است (۴۲ تیپ در گروه وجود دارد) .

عفونت های استریتوککی مربوط به آنها یکی پس از دیگری ظاهر میشود .

آنتی کور های که تجسس آنها کمک به تشخیص بالینی می کنند عبارتند از - آنتی -

استریتولیزین ۰ الرژی

درمان - درمان عفونتهای مومعی استریتوکک که در آن میکروب وجود دارد -

پنی سیلین با مقدار ۱-۲ میلیون واحد در روز است . اما در عفونت های متعاقب

استریتوکک *Poste streptococcique* عضو ملتهب ، هر چه باشد مفصل

قلب ، اعصاب ، کلیه ها و جلد درمان ضد میکروبی با پنی سیلین گرچه فوق العاده

لازم است ولی کافی نیست و باید از داروهای ضد التهاب (کورتیکوئید ها

استفاده کرد) استثناء در مورد گلر مور و لوفنریت خونریزی دهنده که ابتلاء کلیه

عدم تجویز هرمنهای غده فوق کلیوی را ایجاب می نماید .) استریتوککهای

گروه A همگی به پنی سیلین حاسمی باشند و مالمات سالهای اخیر نشان -

داده است که در درمان و پیشگیری از عود بیماری نزد روماتیسمی ها مصرف پنی سیلین

در زمانهای طولانی موشهای *souehes* مقاوم ایجاد نکرده است .

بعلاقت پیشگیری ها و همچنین موثر بودن آنتی بوتیکها تعداد مبتلایان به

بیماریهای استریتوکک نسبت به سابق خیلی کمتر شده است . بعنوان مثال در -

سال ۱۹۵۵ در بیمارستان شهر بوستون Boston eityttos pitie در بین

۹۷۴ نمونه مثبت ۵۸۰ مورد استافیلوکوک رشد کرده است فقط چهار مورد

استریتوکوک پیوژن مثبت داشته باشد .

گلمرولونفریت حاد همورائیک : یکو د یگراز عوارض عفونت استریتوکوک است

که غالباً پس از فارنژیت ظاهر میشود . در اینجانب نیز یک فاصله زمانی در حدود

دو هفته بین عفونت اولیه استریتوکوک و ظهور گلمرولونفریت حاد همورائیک

وجود دارد که دلیل برد خالت مکانیسم آرژن در برقراری آن است .

از لحاظ بالینی شروع بیمار ممکن است ناگهانی همراه سردرد و کمردرد یا برعکس

خفیف باشد . ولی بزودن خیز iedene سفید و نرم غالباً در صورت

ویا پشت دستها ظاهر میشود . گاهی کمی افزایش فشارخون واره وجود

دارد که این افزایش ارزش زیادن برای تشخیصی نزدیکان و نوجوانان دارد .

دلائل اسرولوزی و اهدید میدلوزی نشان میدهد که عامل اصلی گلمرولونفریت

حاد همورائیک استریتوکوک همان گروه هم است . از لحاظ سرولوزی باید

دانست که هنگام گلمرولونفریت حاد و خونریزی دهند ه غالباً آنتی استر-

پتولیزین مقدارش بیشتر از ۰.۰۴ واحد است . از نظر اپید میدلوزی مطالعات

عمیقی سربازان ارتش آمریکا انجام شده که بیمار خلاصه ثابت می کند که -

استریتوکک گروه B عامل اصلی بیماری است و بخصوص در ۸۴٪ موارد تیپ های ۱۲ مسئول اند. پس از آن بترتیب ۴۹۱ و ۲۵۹۱۸ مسئول بوده و بعضی تیپهای دیگری را نیز ذکر کرده اند. (۶)

۱-۲-۱- تعریف کمپلمان و تاریخچه

کمپلمان از مجموعه پروتئینهایی از دسته گلوبولین ها تشکیل شده که بطور طبیعی در خون حیوانات و انسان وجود دارد، اولین بار شخصی بنام الکسین توانستند آنرا از سرم جدا کنند. در غالب پدیده های ایمنی حضورش ضروری بوده و در واکنشهای گوناگون سرمی شرکت می نماید (۲)

در سال ۱۸۸۹ بوخنر Buchener نشان داد که خون اثر منهدم کننده ای در برابر میکروبیهای گرم منفی مثل شیگلا Schigells و اشریشیاکلی Eecol دارد. ولی اگر سرم را در ۵۶ درجه سانتیگراد بمدت ۲۰ دقیقه حرارت دهیم این فعالیت از بین میرود. بعداً دانشمندان بنام پفیفر مشاهده کرد که کوچک شدن مصون و پیسز یون کلراهی توان میکروبیژنده و بار را در صفای خود بداندها ریز تبدیل نموده لیز کند. این عمل با سرم تازه همان کوبیها قابل انجام بود ولی با سرم کهنه با حرارت دیده (حدود نیمساعت درین ماری ۵۶ درجه سانتیگراد) میکروبیهاک و بالیز پیدانمی کردند.