

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکتری داروسازی

موضوع :

بررسی شکنندگی اسموتیک ریتروسیت‌ها در مبتلایان به

لوپوس اریتما تو سیستمیک

براهنمایی اساتید ارجمند :

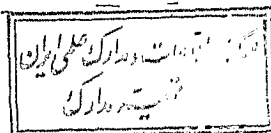
جناب آقای دکتر احمد مسعود - جناب آقای دکتر محمود اکبریان

نگارش :

حسن طوسی

شماره پایان نامه : ۳۰۸۲

سال تحصیلی : ۱۳۷۱-۷۲



۱۷۰۳۹

با تشکر فراوان از استاد بسیار عزیز و بزرگوارم جناب آقای
دکتر احمد مسعود مدیر محترم گروه ایمونولوژی دانشکده
پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران که همواره از راهنمایی و
های علمی گرانقدر و نصایح اخلاقی ارزنده ایشان
بهره‌مند بوده‌ام.

با تشکر از مساعدت‌های بی دریغ و رهنمودهای ارزشمند علمی،
استاد ارجمند جناب آقای دکتر محمود اکبری‌ان دانشیار
مرکز تحقیقاتی روما تولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
که بدون یاری ایشان این کار قابل انجام نبود.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

که زبان از بیان و صفشان قاصد و قلم از نوشتن
قدرشان عاجز است، آنان که با تلاش انسانی خویش
طریق زندگی را به من آموختند و با صداقت شیوه
پایداری را...

تقدیم بہ ہمسرفدا کا رومہربا نم

کہ درگسترہ خیال ہمیشہ ہمچو اورا می جستہ ام، او کہ

ہمہ سختی ہا ونا ملایمات زا بہ جان خریدد .

تقدیم بہ :

خواهران و برادران عزیزم حسین، مریم،
حمید، فاطمہ و ما در بزرگ . کہ ا ز صمیم قلب
دوستشان دارم . .

با سپاس فراوان از پرسنل زحمتکش گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، سرکار خانم شوقی، سرکار خانم مصطفوی، سرکار خانم کوچکیان، سرکار خانم شمعدانی، سرکار خانم سلیمیان، سرکار خانم نصاری و کلیه پرسنل گروه کوه صمیمانه با من همکاری نمودند.

و با قدردانی از آقای علیزاده و سرکار خانم خدا دادی پرسنل کلینیک کلاژنوز بیما رستان شریعتی که هر یک به نحوی مرا یاری دادند.

.... و با تشکر از سرکار خانم سلامی که زحمت تایپ این پایان نامه را متقبل شدند.

فہرست مطالب

صفحہ	عنوان
فصل اول	
۱	مقدمہ
۳	تاریخچہ
۳	اپیدمیولوژی
۴	اتیولوژی
۸	آسیب شناسی
۱۲	تظاهرات بالینی
۱۷	آرتھریٹ و آرترالژی
۱۸	تسب
۱۹	خستگی
۱۹	کاهش وزن
۲۰	علائم پیوستہ
۲۲	عوارض کلیوی
۲۶	تظاهرات عروقی
۲۶	تظاهرات گوارشی
۲۷	عوارض کبد و طحال
۲۸	تظاهرات چشمی
۴۸	عوارض عصبی
۲۹	گرفتاری قلب
۳۱	ضایعات و اسکولر
۳۱	عوارض ریوی

صفحه	عنوان
۳۲	عوارض انعقادی
۳۳	اختلالات کیفی پلاکتها در لوپوس
۳۴	نشانه‌های خونی
۳۶	ایمونولوژی لوپوس
۳۶	آنتیژن‌ها و آنتی‌کرهای سرم
۴۰	کرایوگلوبولین‌ها
۴۱	آنتی‌کرهای ضد غشاء سلولی
۴۴	کمبود اجزاء کمپلمان
۴۴	لوپوس با نندتست
۴۵	تشخیص و تشخیص افتراقی
۴۶	درمیان
۴۸	پلاسما فرزیس یا تعویض پلاسما
۴۹	لوپوس داروئی
۵۳	لوپوس و حاملگی
۵۴	لوپوس و نوزادان
۵۵	لوپوس دیسکوئید
۵۶	لوپوس در افراد مسن
فصل دوم	
۵۷	تست شکنندگی اسموتیک اریتروسیت‌ها
۵۸	ساختمان غشاء گلبول قرمز
۵۹	شاخص‌های آنتی‌ژنیک گلبول قرمز

صفحه	عنوان
۶۰	اشکال غیرطبیعی گویچه سرخ
۶۲	آنتیبادیهای ضدگلبول قرمز
۶۳	آنتیبادیهای گرم
۶۷	کم‌خونی ایمونوهمولیتیک ثانویه به داروها
۶۹	آنتیبادیهای سرد
۷۰	مواد پرورشها
۷۱	تکنیک
۷۳	کار عملی
۷۵	نتایج و محاسبات آماری
۸۰	بحث
۱۰۳	خلاصه
۱۰۵	منابع

مقدمه:

لوپوس اریتما توزسیستمیک در صدر بیماریهای خودایمنی جای دارد، که در آن آنتی بادیهای گوناگونی بر علیه ترکیبات مختلف بدن بوجود می آید. اتیولوژی لوپوس کاملاً شناخته نشده است. در واقع آنچه که امروزه بعنوان SLE نامیده میشود ممکن است بیان کننده یک مکانیسم مشترک پاتولوژیک توسط عوامل مختلف باشد. ^{۲۴} زمینۀ ژنتیکی و فامیلیال، عوامل محیطی نظیر عفونت های ویروسی، میکروبی و انگلی، عوامل هورمونی، داروئی و غذاها، نورخورشید، مسائل روانی و فیزیکی همگی در پدید آمدن و یا شعله ور شدن بیماری نقش دارند. ^{۲۱} نام لوپوس از تظاهرات پوستی این بیماری گرفته شده که در حدود ۷۰ درصد بیماران بر روی بینی و گونه ها واجب است. این تظاهرات پوستی شبیه به یک پروانه است که دوبال آن بر روی دو گونه بیماران روتنه پروانه بر روی بینی قرار دارد. بیشتر مبتلایان به لوپوس رازنان جوان تشکیل می دهند ولی مردها و کودکان هم مبتلامی گردند. لوپوس میتواند اعضاء و دستگا ههای مختلف بدن را گرفتار سازد از جمله پوست، مفاصل، کلیه، سلسله اعصاب، قلب و عروق، ریه، دستگا ه گوارش، کبد، چشم و خون و اصولاً "به همین سبب است که نام سیستمیک بر آن نهاده شده است". ^{۲۷}

جنبه های مختلف در بیماری لوپوس تا کنون تحت مطالعات وسیعی قرار گرفته است. در این پایان نامه سعی

نموده ایم تا بر روی یکی از فاکتورها یعنی که تا کنون به هیچ وجه مورد بررسی قرار نگرفته تحقیق نماییم و آن مسئله میزان شکنندگی اسموتیک اریتروسیت هاست .

لذا مطالعه روی تعدادی از بیماران لوپوسی، افراد سالم و سایر بیماریهای بافت کلاژن بعنوان شاهد بیمارانجام پذیرفت که نتایج آن بطور مشروح در این پایان نامه منعکس شده است . با شد که قدمی هر چند کوچک برای التیام آلام این بیماران دردمند برداشته باشیم .

تاریخچه :

در تاریخ پزشکی نخستین بار در سال ۱۳۴۰ میلادی به‌واژه لوپوس
 برمی‌خوریم. لوپوس لغتی است یونانی بمعنی گرگ و بعلت شبا هست
 ضایعات قرمز رنگ صورت بیماران به‌سیمای گرگ به آن اطلاق می‌شود.
 در سال ۱۸۵۱ م Cazenave اصطلاح لوپوس اریتماتوز را بکار
 برد زیرا ضایعات پوستی قرمز رنگ هستند. در سال ۱۸۷۲ م
 به‌سیستمیک بودن بیماری اشاره کرده‌هیمین محقق است که تغییر رنگ
 متماثل به قرمز در صورت این بیماران را به‌بال پروانه (butterfly)
 تشبیه کرد. در ۱۸۹۲ osler^{۲۴} ضمن تاکید بر سیستمیک بودن بیماری
 یادآور شد که تغییرات پوستی در همه بیماران قابل مشاهده نیست
 و ممکن است لوپوس بدون نشانه‌های جلدی باشد.^{۲۱} Sacks و
 Libman در ۱۹۲۴ م به‌وجود آندوکاردیت در این بیماری اشاره کردند.
 Hargraves در ۱۹۴۰ تغییرات خاصی را در بعضی از گویچه‌های سفیدایسین
 بیماران دیده به‌پدیده LE-Cell معروف گشت و بعدها بنام
 خودا ونا می‌دهد. سرانجام Stignam^{۲۱} و دیگران به‌وجود پادتن‌های
 ضد هسته‌ای در خون این بیماران پی بردند و تست ANF^{۲۱} را پیشنهاد
 کردند.^{۲۴}

اپیدمیولوژی :

در ۹۰٪ موارد زنان جوان را مبتلامی‌کنندولی کودکان در سنین رشد
 و مردان هم ممکن است تحت‌تأثیر قرار گیرند. در ایران نسبت زنان
 بیمار به‌مردان مبتلا ۴ به ۱ است.^{۲۱} در بین سیاه‌پوستان شایع‌تر از

سفیدپوستان است و اسپانیا، آسیای ها و زردپوستان به آن حساس هستند. زنان بیش از مردان مبتلایند زیرا استروژن باعث افزایش تستوسترون باعث کاهش پاسخ آنتی بادیها می شود.^{۲۳} شایعترین سن ابتلاء بین ۱۵ تا ۲۵ سالگی است و در همه جای دنیا دیده می شود.^{۲۱} این بیماری در طایفه هندوها بیشتر از سایر طوایف گزارش شده است.^{۲۴} شیوع آن بین ۶ تا ۱۰ درصد در هر یکصد هزار نفر متغیر است ولی در افرادی که خانواده به نسبت حداقل ۱ درصد مشاهده میشود.^{۱۳}

اتیولوژی :

اتیولوژی لوپوس منتشر هنوز کاملاً شناخته نشده است. زیرا SLE یک بیماری ساده نیست بلکه مجموعه ای از نشانه‌ها است که توسط عوامل مختلف در بیماران مبتلایان ملاحظه می شود. هر تظاهرات کلینیکی مشترک خاص می شود. با یستی توجه داشت که هر ایتیولوژی که در مورد این بیماری در نظر گرفته شود را بطن پیچیده ای یا میزبان و عوامل بیماریزا و محیط زندگی دارد.^{۲۴} نا هنجاری عمده در لوپوس ناشی از تولید آنتی بادیها است. پاتوژنیک و ایمنی کمپلکسها است. البته تمام آنتی بادیها و کمپلکسهای ایمنی بیماریزا نیستند و این مسئله به ویژگی آنتی ژنی که بر علیتهای آن آنتی بادی ساخته شده بستگی دارد.^{۱۳} بطور کلی عواملی همچون عفونتهای ویروسی، ژنتیک، عوامل محیطی و تاثیرات هورمونی را موثر می دانند که در مورد آنها بحث خواهیم نمود.

۲۴ عفونتهای ویروسی :

امکان دخالت عوامل ویروسی به دنبال آزمایشات انجام شده با میکروسکوپ الکترونی بر روی انکلوژیون های آندوتلیال عروقی بدست آمده زبافت کلیه مبتلایان به گلوبولونفریت لوپوسی، مطرح گردیده است. مشابه این انکلوژیون ها در پوست، آندوتلیوم عروق و لنفوسیت ها نیز شنیده شده ولی مختص لوپوس نیست. در بسیاری از مطالعات عیار آنتی کر ضد ویروسی سرخک و سرخچه در نمونه های سرم بیماران مبتلابه SLE با لایوده و در بررسی های مشابه، عیار آنتی کر ضد ویروس پاپا را آنفلوآنزا، اوریون و ویروس ابشتین بار در اغلب موارد افزایش نشان داده است در حالی که آنتی کرهای ضد ویروس آنفلوآنزا، بیماری نیوکاسل و ویروس سن سیتیا ل تنفسی تفاوتی با افراد عادی نداشته است.

در سرم بعضی از پزشکان، کارکنان آزمایشگاه و پرستاران که با بیماران لوپوسی سروکار داشته اند فاکتورهای مختلف ضد هسته دیده شده که میتواند ناشی از ویروسی بودن بیماری باشد. البته احتمال دارد که شخص ابتدا به لوپوس مبتلا شده باشد و بعد ویروس وی را آلوده کرده باشد و یا برعکس، بنابراین نقش ویروسها در اتیولوژی بیماری کاملاً شناخته نشده است.

۱۳ ژنتیک :

با مطالعاتی که روی اجتماع خانوادگی، دوقلوها، مقایسه نژادی، مسائل ایمنولوژیک، گروه های خونی، گروه بندی آنتی ژنهای