

۲۸۲۹

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا

موضوع

آلرژی گرد و خاک

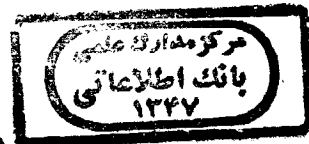
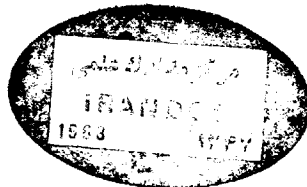
براهنمایی

استاد ارجمند جناب آقای دکتر علی شفیعی

نگارش

همایون عاقلی

شماره پایان نامه ۱۹۵۱ سال تحصیلی ۵۳-۵۴



۲۸۲۹

تقدیم به ریاست محترم دانشکده داربندی دانشگاه تهران

شماره
54153

باسپاس فراوان از جناب آقای دکتر علی شفیعی

که در تدوین این پایان نامه مرا راهنمائید

فرموده اند .

۲۸۲۹

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۲	کلیات و اصطلاحات
۲	آنتی ژن
۳	آنتی بادی
۳	واکنش های آلرژیک
۶	انواع آلرژن
۷	آلرژی گرد و خاک
۱۲	هییره ها (Mites)
۱۶	اهمیت مطالعه آلرژن گرد و خاک در ایران
۱۸	روش های تحقیق
۱۸	تعیین ازت پروتئین بروش میکرو کجلدال
۲۳	روش یبوره
۲۴	وزن خشک
۲۴	تهیه عصاره های الرژنیک
۲۴	جمع آوری گرد و خاک
۲۵	تهیه عصاره گرد و خاک
۲۶	تهیه عصاره مایت
۲۷	تهیه محیط های کشت میکروبی

بقیه فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۳۰	روش های خالص سازی آلرژن ها
۳۰	کروماتوگرافی ژل دکستران سفادکس
۳۱	کروماتوگرافی تعویض یونی
۳۳	تخمین وزن مولکولی
۳۴	دیسک الکتروفورز
۴۰	تغلیظ کردن
۴۱	مطالعات ایمونولوژیکی
۴۱	روش ایمونو دیفوزیون
۴۱	تهیه آنتی سرم
۴۲	روش های جستجوی مایت
۴۲	روش ماکفادین
۴۲	روش (Floation)
۴۵	انتخاب بیماران
۴۵	تست های پوستی
۴۸	نتایج
۶۱	بحث و پیشنهادات
۶۴	خلاصه
۶۷	وسایل و مواد مورد نیاز
۷۰	رفرانس

اصطلاح آلرژی یا حساسیت برای اولین بار در سال ۱۹۰۶ میلادی توسط

دانشمند آلمانی بنام Von Pirquet (۱) بکاربرده شد.

وی آلرژی را تفسیرد روانش های طبیعی بدن تعریف و بعدها چنین تفسیر شد که وقتی شخصی با برخورد بماده ای از خود واکنش های غیرطبیعی نظیر آسم ، تب یونجه ، اگزما و غیره نشان میدهد که در اشخاص دیگر بوجود نمی آید چنین شخصی را حساس (Allergic) بآن ماده و عوامل مسبب موجود در ماده مزبور آلرژن نامند (۲) .

مواد نظیر دانه گرده گیاهان ، اسپور قارچها ، گرد و خاک منازل از مهمترین عوامل آلرژی زا بخصوص آلرژی زودرس در اشخاص حساس بوده و مواد ی مانند غذاها ، داروها ، زهر حشرات و غیره نیز در بوجود آوردن این نوع آلرژی دارای اهمیت زیادی میباشد .

مطالعات زیادی بمنظور شناسائی آلرژن های موجود در مواد مختلف —

انجام گرفته و در مورد بعضی از مواد آلرژن ها کاملاً شناسائی شده اند .

کلیات واصطلاحات

آنتی ژن :

آنتی ژن ها موادی هستند که باعث ایجاد پاسخ ایمنولوژیکی اختصاصی در انسان و حیوانات می شوند آنچه باعث ویژگی آنتی ژن میشود وجود ساختار شیمیایی ویژه ای است که ممکن است جزئی از مولکول بزرگی را تشکیل دهد . بنابراین لازم نیست آنتی ژن ویژه همیشه از یک مولکول واحدی تشکیل شود بلکه اگر چند مولکول بزرگ با ساختمان شیمیایی مختلف دارای قسمت های — همانند باشند همه آنها ممکن است مسبب واکنش ایمنولوژیکی مشترکی بشوند . آنتی ژن ها معمولا " پروتئین بوده و وزن مولکولی) یا بیشتر دارند . آنتی ژن هائیکه در پاسخ های آلرژیک نوع زودرس دخالت دارند آلرژن — (Allergen) نامیده شده که می توانند کامل باشند یعنی باعث تحریک سیستم ایمنی و تولید آنتی کرگرددند و یا غیرکامل یا هاپتن بوده که نمیتوانند بتنفهائی باعث ایجاد آنتی کرگرددند مگر اینکه با پروتئین های بدن ترکیب و در — نتیجه آلرژن موثر کمپلکس هاپتن — پروتئین خواهد بود مانند بسیاری از داروها . البته مواد دیگری مانند پلی ساکارید ها ، لیپیدها و غیره نیز میتوانند بصورت یک آنتی ژن کامل عمل نمایند .

آنتی بادی ها :

آنتی بادی ها موادی هست ندکه در نتیجه تحريك سيستم های ایمنی بدن

بوسیله آنتی ژن ها بوجود می آیند .

آنتی بادی ها عبارتند از ایمونوگلوبولین ها Immunoglobulins

که از گاما گلوبولین ها تشکیل یافته اند . تاکنون پنج نوع ایمونوگلوبولین شناخته

شده است .

۱ - ایمونوگلوبولین G یا IgG

۲ - ایمونوگلوبولین A یا IgA

۳ - ایمونوگلوبولین M یا IgM

۴ - ایمونوگلوبولین D یا IgD

۵ - ایمونوگلوبولین E یا IgE

واکنش های آلرژیک :

واکنش های آلرژیک با مکانیسم های گوناگون تولید اختلالات و بیماریهای

متعددی می کنند مکانیسم این واکنش ها و پدیده های حاصله چه از نظر بالینی

و چه از نظر شیمیائی و سلولی متفاوت است .

طبقه بندی کومبز و جل که در سال ۱۹۶۳ (۳) ارائه گردید اکنون بیش

از همه مورد قبول قرار گرفته در این طبقه بندی واکنش های الرژیک به چهار تیپ

(Type) تقسیم شده اند :

۱ - واکنش تیپ ۱ یا واکنش آنافیلاکتیک (آلرژی زود رس) .

واکنشی است سریع که بین ۵ تا ۲۰ دقیقه پس از برخورد مجدد مشخص با

آلرژن ظاهر میگردد و پس از ۲-۳ ساعت از بین میرود .

در این نوع واکنش کملمان نقشی نداشته و آنتی بادی روی جدار سلول مثلا "

بازوفیل ها چسبیده (شکل ۱) و آلرژن در عمان محل یعنی روی سلول

بآنها می پیوندند و ایجاد کمپلکس آنتی بادی - آلرژن نموده که منجر به آزاد شدن

موادی تاثیر میستامین ، برادیکنین ، سروتونین ، SRS-A

و نوعی (slow-reacting substance of Anaphylaxis) و نوعی

پروستاگلاندین و غیره میگردد این مواد پرمابیلیته جدار عروق را زیاد کرده باعث

وازد دیلاتاسیون آرتریول ها و انقباضی عضلات صاف گردیده و باعث تفریاتی

در بیمار گردیده که ممکن است بصورت موضعی یا عمومی ویا کهیر و انقباضی برونشها

و آسم باشد .

واکنش های عمومی و شدید آنافیلاکسی که گاهی کشنده اند در همین زمره اند

که هنگام ورود مجدد ماده خارجی در بدن ممکن است پیدا شوند . بین تزریق اول و تزریق بعدی باید فاصله‌ای باشد تا در این مدت آنتی بادی تشکیل شود ، آنتی بادی سبب در این نوع آلرژی بیشتر از نوع IGE بوده ولی ممکن است IGG نیز

نقشی داشته باشد . (شکل ۱)

۲- واکنش تیپ ۲ (سیتوتوکسیک)

در این نوع واکنش آنتی ژن در جدار سلول قرار داشته و ممکن است جزئی از ساختمان جدار سلولی باشد و یا آنکه بصورت هایپن باشد که به غشاء سلول پیوستگی پیدا می‌کند . آنتی بادی روی جدار سلول با آنتی ژن ترکیب شده و وجود کمپلمان لازم است .

این واکنش سیتوتوکسیک روی سلول داشته و نمونه این واکنش ها عبارتند از :

واکنش های ترانسفوزیون و واکنش های دارویی پور پورا .

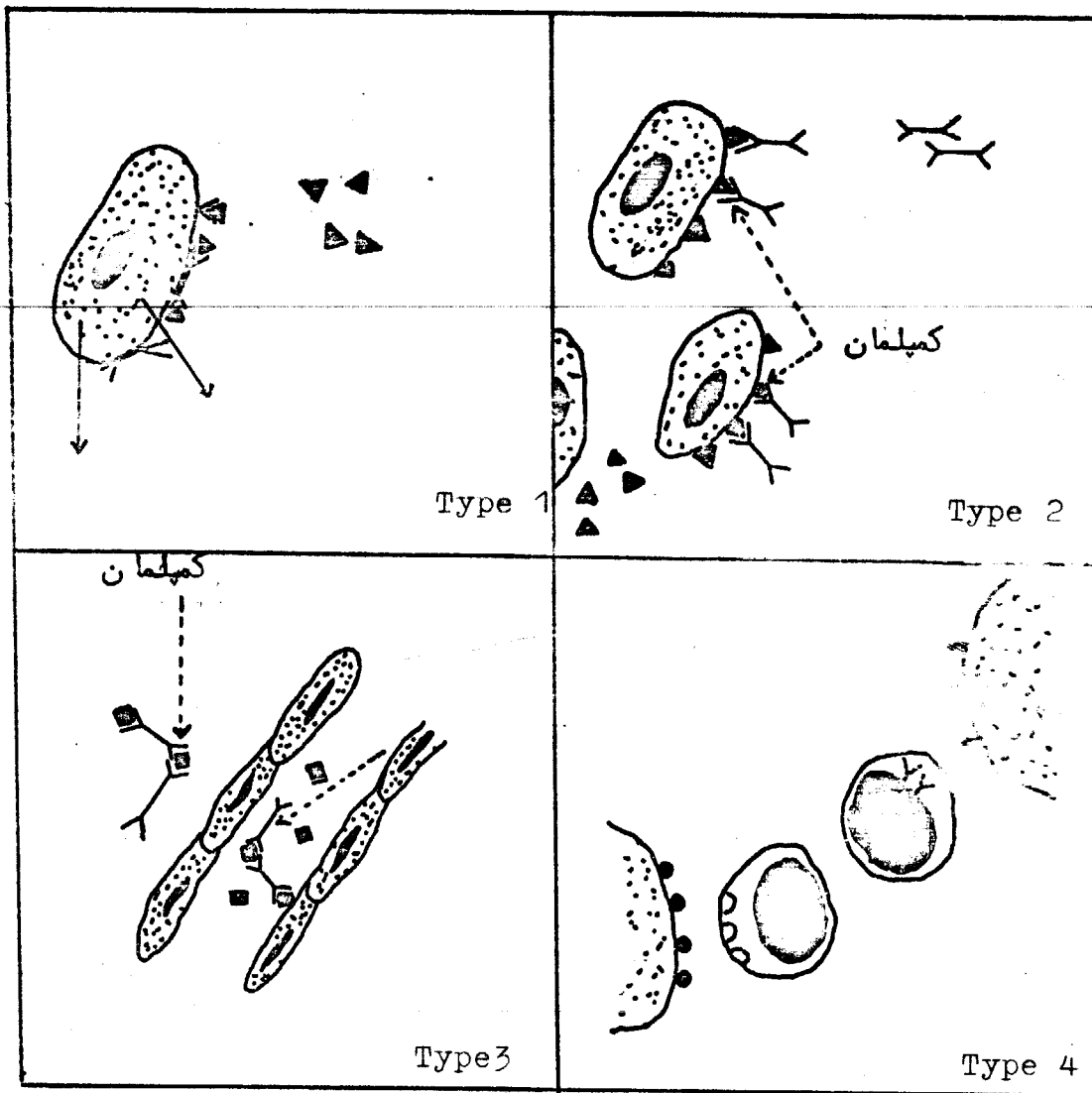
۳ - واکنش تیپ ۳ با واکنش نوع (Arthus)

در این واکنش آنتی ژن در فضای سلولی با آنتی بادی ترکیب میشود و کمپلکس

حاصل در داخل عروق کوچک و اطراف آن رسوب کرده در نتیجه داخل عروق

انسداد ایجاد شده و سلولها بعلت نرسیدن خون تورم و آسیب می بینند .

این پدیده چند ساعت پس از برخورد با آنتی ژن صورت گرفته و پس از ۲ ساعت از



- ▲ ■ آنتی ژن
- جهت آزاد شدن هیستامین و سایر مدياتسورها
- ><><> آنتی بادی
- > محل اثر کپلمان

شکل ۱

بین سرود . (شکل ۱) . نمونه‌هایی از بیماری‌هایی که واکنش تیپ ۴ در آن -

داخلت دارند عبارتند از :

بیماری سرم ، لوپوس اریتماتوز .

۴ - واکنش تیپ ۴ با واکنش تاخیری (Delayed Reaction)

در این نوع واکنش آنتی‌بادی‌ها داخلتی نداشته بلکه واکنش‌ها از طریق

سلول‌ها اعمال می‌گردند سلول‌هایی که قبلاً " با آنتی ژن ویژه برخورد کرده اند

به محل آنتی ژن روی آورده و در آن ناحیه نفوذی می‌کند . این نوع واکنش پس از

۲۴ - ۷۲ ساعت ظاهر شده و چند روز یا چند هفته به طول می‌انجامد

نمونه آن واکنش توپرکولین است (شکل ۱)

انواع آلرژی ها :

مواد آلرژی زا بر حسب راه ورود آن به بدن به دست‌جات زیرتقسیم می‌گردند :

۱- آلرژن های استثنائی (Inbalant Allergens) که

در هوا موجود بوده و در اثر استنشاق با بافت پوششی تنفسی تماس حاصل

می‌کنند ، نظیر دانه های گروه گیاهان ، اسپر قارچ ، گرد و خاک .

۲ - آلرژن های خوراکی (Ingestant Allergens) -

آلرژن های موجود در غذاهای نظیر تخم مرغ و شیر .

۳ - آلرژن های تزریقی (Injectant Allergens) مانند

آلرژن هایی که در اثر تزریق داروها یا نیش حشرات وارد بدن می شوند .

۴ - آلرژن های تماسی (contactant Allergens) آلرژن هایی

که با پوشش خارجی بدن تماس حاصل کرده مانند پیچک سمی .

آلرژی گرد و خاک :

بیش از نیم قرن است که منشأ آلرژن ویژه گرد و خاک مورد بحث آلرژیست ها

قرار دارد و آلرژی بگرد و خاک را یکی از مهمترین علل آسم و رینیت های آلرژیک

تشخیص داده اند . اولین مرتبه در سال ۱۹۲۰ Kern و Cooke (۴)

تحت عنوان الرژی های گرد و خاک منازل واکنش های الرژیک نوع زود رس حاصل

از تزریق زیر جلدی عصاره های گرد و خاک منازل را مورد بررسی و تفسیر قرار دادند .

این مطالعات بعدها توسط محققین ادامه داده شد .

سالها از دیدگاه آلرژیست ها گرد و خاک مخلوط پیچیده ای از موادی

نظیر قارچ ها ، جلبک ها ، پر ، گرده گیاهان ، شوره انسان و حیوانات

، ذرات غذایی ، نوعی الیاف بخصوص پنبه بوده است .

بعلت وجود این مواد پراکنده و منتشر در گرد و خاک آلرژن مهم گرد و خاک

معلوم نشده بود و از آنجائیکه قدرت آلرژمی زای گرد و خاک با ذخیره کردن آن

بمدت چندین ماه افزایش می یافت .

لذا وجود يك عامل زنده بعنوان آلرژن مهم گرد و خاك مورد تردید بود -
معدالك وجود سایر عوامل را نمیشد نادیده گرفت.

یکی از عواملی که بعنوان تولید کننده آلرژن گرد و خاك مورد تردید قسرار

داشت شوره حیوانات بود که در خیلی از نمونه های گرد و خاك وجود دارد و لسی
نمیتوان جزه آلرژن گرد و خاك بحساب آورد زیرا واکنش های الرژیک نزد افرادی
که در منازل خود از حیوانات نگهداری نمی کنند نیز دیده میشود . ولی در
مورد شوره انسان مسئله قدری مشکل تر میگردد زیرا افرادی که به گرد و خاك
حساسیت نشان میدهند معمولاً " نسبت به شوره انسان نیز واکنشی ضعیف -
نشان میدهند .

Spiekma دانشمند هلندی واکنش های حاصله از گرد و خاك و شوره

انسان را با یکدیگر مقایسه و ملاحظه کرد که در افرادی که واکنش های قسوی
نسبت به گرد و خاك نشان میدهند .

حد اکثر ظهور علائم بیماری آنها از شهر بیرور تا آبان است . و نتیجه گرفت

که الرژن شوره انسان و گرد و خاك متفاوت است . بهر حال شوره را باید بعنوان
عامل مهمی مورد توجه قرار داشت .

از آنجائیکه بیمارانی که در خانه های قدیمی و کهنه و یا خانه های در
مجاور رود خانه بنا شده اند زندگی می کنند علائم آسم گرد و خاك ظاهر میساختند .

و چون چنین شرایطی مرطوب جهت يك عامل بیولوژیکی مناسبند —
 میسرید بنابراین مسبب بودن قارچ ها بعنوان آلرژن مهم گرد و خاک مورد توجه
 قرار گرفت زیرا حساسیت به قارچ هایی که پراکندگی زیاد دارند نظیر —

Allernaria و *Aspergillus, penicillium, Streptomycetes*

مشاهده میگردید. (۴) .

بدین مناسبت عصاره های از قارچ ها تهیه و وسیله آزمایش روی افراد آلرژیک
 به گرد و خاک نشان دادند که واکنش حاصل از قارچ ها و گرد و خاک مشابه نیستند ،
 فرنی اینکه قارچ ها مسبب الرژی گرد و خاک می باشند گردد شناخته شد بخاور
 کلی قارچ ها ، شوره حیوانات ، الیاف گیاهی الرژن های قوی هستند ولی
 واکنش های آنها قارچی برابر با واکنش های حاصل از عصاره گرد و خاک نمیدهند .
 و همیشه در گرد و خاک وجود ندارند بخلاف تخییرات فصلی در محتویات الرژن —
 گرد و خاک که در فصل پاییز بعد اکثر میرسند پیشنهاد می کند که الرژن مهم
 گرد و خاک باید عوامل بیولوژیکی دیگری باشد که تحت شرایط مرطوب رشد میکند .
 از بین عوامل بیولوژیکی حشرات از دسته آرتروپودها (بند پایان) بعلت
 پراکندگی وسیعی که داشتند توجه الرژیست ها بخود جلب کردند بخصوص
 آرتروپودهایی که در فصل پاییز تعداد شان زیاد میشد بنابراین مطالعه و تحقیق
 روی آرتروپودها آغاز گردید .

بدین منافع عصاره هائی از آرتروپود هائمانایرگس ها ، پشه ها ، پروانه ها ، عنکبوتها تهیه و بعنوان آنتیژن ویژه گرد و خاک نشان داد که این ارگانسیم ها نیز نمیتوانند بعنوان منبع بزرگ آلرژن در گرد و خاک مورد بررسی قرار گیرند فقط عصاره هائی که از مایت ها (Mites) تهیه شده بودند واکنشها

پوستی قانع کننده ای در افراد حساس به گرد و خاک نشان میدادند .

لذا مایتها بعنوان منبع مهم آلرژن گرد و خاک پیشنهاد گردیدند بطوری که در سال ۱۹۲۳ وجود يك آسم اپید میک را در ۲۱ کارگر غله ایتالیائی گزارش شد که این آسم بحالت مایت بود (۵) .

Mansuelli و همکارانش (۶) نیز مایت را بعنوان مهمترین علل آسم در

آلمان بررسی و بر اساس آن مطالعات و تحقیقات بیشتری روی مایت گرد و خاک در جهت شناخت و تشخیص آن و اینکه آیا مایت ها منبع مهمی از آلرژن گرد و خاک هستند که باعث بیماریهای آلرژیک میگردد متمرکز گردید .

در سال ۱۹۶۴ Voorhdst و spieksma (۷) -

دانشمندان هلندی الرژن مهم گرد و خاک را بحالت يك نوع مایتی بنام

spieksma و Dermathophagoides pteronyssimus دانستند و

آنها را " مایت گرد و خاک " نامید .