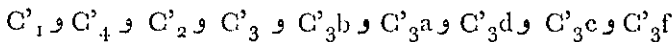


## میزان کمپلمان سرم انسانی و تغییرات آن

### در حالت طبیعی و بیماری

کمپلمان ساده گرمی نافرسانی که بطور طبیعی در سرم تازه انسان و حیوانات وجود دارد و در بسیاری از واکنشهای گوناگون طبیعت نقش مهمی ایفا مینماید از دسته گلبولینها است که از مجموع اجزاء جداگانه‌ای درست شده است که تاکنون توانسته‌اند بوسیله کروماتو-گرافی ستونی (Column Chromatography) نه‌جزء از آن را از هم تفکیک و جدا سازند و تا اندازه‌ای پی بوضع شیمیائی و اندازه ملکولی و اثرشان بعد از پیوست به کمپلکس آنتی ژن - آنتی کر ببرند. این اجزاء عبارتند از:



و بهمین جهت کمپلمان در واکنشهای مختلف ایمونولوژی میتواند شرکت نماید و یک و یا چند جزء از مجموعه خود را بکار اندازد و بخصوص برآنتی کرها و یاسایر عوامل حساس شده سائند زیر پیوست یابد.

کمپلمان بعضی باکتریها و پروتوزئرها را مستعد را می‌کشد، گلبولهای حساس را لیز میدهد، ترپونهارا لیز می‌کند، سبب چسب ایمنی (Immune - Adherence) میشود و نیز در فاگوسیتوز (بیگانه‌خواری) و همراه عوامل دفاعی بدن و در بعضی از موارد خنثی نمودن ویروسها شرکت دارد. در مطالعات جدید نقش کمپلمان در واکنشهای حساسیت زیاد (آنافیلاکسی و آلرژی) ثابت شده است و خلاصه آنکه در شرایط تجربی اگر کمپلمان حضور داشته باشد بر کمپلکس آنتی ژن - آنتی کر براههای گوناگون چسبیده ایجاد واکنش مینماید مثلاً گویچه‌های سرخ حساس شده را لیز میدهد اما اگر مقدار همولیزین آنتی کریکه بسبب ایمنی در بدن پیدا میشود کافی باشد در غیاب کمپلمان هم میتواند بگویچه‌های سرخ پیوست یابد در اینصورت فقط موجب آگلوتیناسیون گویچه‌های سرخ Hemagglutination میشود و از لیز گلبولی خبری نخواهد بود.

مطالعات جدید و تجارب گوناگونی که بر باکتریولیز و همولیز اختصاصی شد زمینه را

فراهم کرد تا نقش کمپلمان را در ایمنی هوموری (Humoral) و ایمنی سلولی (Cellular) با ثبات برسد و بعنوان نمونه دخالت کمپلمان در بعضی واکنشهای آلرژی است. مسائل غامضی که امروز به مراتب بیشتر از سابق درباره کمپلمان وجود دارد مربوط به پیچیدگی ترکیب کمپلمان است زیرا کمپلمان یک ماده واحدی نیست و حالت و اثر هر یک از اجزاء آن در مراحل واکنش هنوز کاملاً واضح نشده است. منشاء پیدایش کمپلمان سلولهای رتیکولو آندوتلیال و برخی سلولهای کبدی است که بطور کلی مواد پروتئینی را میسازند. کمپلمان در سرم جنین نایاب و یا بسیار کم بوده و در نوزادان مقدار آن تا هفت ماهگی رو افزایش میروند. کمپلمان در سرم خون و لنف ترشحات التهابی بدن یافت میشود ولی در سایر مایعات و یا ترشحات که بویژه بعلت فشار مکانیکی در بدن حاصل میشود وجود ندارد. کمپلمان در سرم حیوانات نیز یافت میشود ولی ممکنست مجموع اجزاء آن با کمپلمان انسانی فرق داشته و یا بعضی اجزاء را نداشته باشد. اندازه کمپلمان در انسان تحت شرایط بیماری و یا بدی غذائی تغییر یافته و گاه سبب تشخیص بیماری سعین و یا راهنمای درمان میشود. بنابراین نخست طرز اندازه گیری کمپلمان و بعد تغییر میزان آن را در بیماریهای گوناگون شرح میدهم.

### تعیین میزان کمپلمان سرم انسانی بر روش کواپینسکی (Kwapinski)

#### مواد لازم:

- ۱- لوله های آزمایش  $۷۵ \times ۱۲$  میلی متر.
- ۲- سرم فیزیولوژی  $۰/۸\%$  تا سه پونیه فسفات ه PH برابر  $۷$  ( $PH = 7$ ،  $15 MPO^+$ ،  $0/005M Mg^{++}$ ).
- ۳- کمپلمان (سرم) خوکچه هندی.
- ۴- سوسپانسیون  $۴\%$  گویچه سرخ گوسفند که قبلاً سه بار با سرم فیزیولوژی شسته شده باشد.
- ۵- سرم همولیتیک برضاد گویچه سرخ گوسفند که از خرگوش تهیه شده است و پیش از بکار بردن عیار آنرا سنجیده باشند.
- ۶- سرم بیماری را که بلافاصله پس از تهیه بایستی در یخچال نگهداشت و در ظرف  $۲۴$  ساعت امتحان نمود. میتوان سرم را در منتهای  $۳۵$  درجه سانتی گراد تا زمان آزمایش نگهداشت.

#### سنجش عیار همولیزین ضد گویچه سرخ گوسفند

نخست سوسپانسیون  $۴\%$  گویچه سرخ گوسفند را در سرم فیزیولوژی بدن نسبت برابر مخلوط مینمایند تا سوسپانسیون  $۲\%$  حاصل شود و بعد محلولهای مختلف سرم همولیتیک را بدن نسبت

۱/۳۵ تا ۱/۱۶۰۰۰ در سرم فیزیولوژی تهیه سینمایند و بروش جدول زیر عیار همولیزین را تعیین میکنند

جدول ۱- سنجش عیار سرم همولیتیک

لوله ها	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
رقت محلولهای همولیزین	۲۵۰	۵۰۰	۱۰۰۰	۲۰۰۰	۴۰۰۰	۸۰۰۰	۱۶۰۰۰	شاهد
مقدار بر حسب سانتی متر مکعب	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲	.
سرم فیزیولوژی تامپونه	۰/۱	۰/۱	۰/۱	۰/۱	۰/۱	۰/۱	۰/۱	۰/۳
محلول ۱ کمپلمان	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲	۰/۲
مدت ۴۵ دقیقه در گرما به ۳۷ درجه سانتی گراد قرار میدهند								
سوسپانسیون ۲٪ گویچه سرخ گوسفند	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵
حجم نهائی بر حسب سانتی متر مکعب	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
مدت ۵ تا ۳ دقیقه در گرما به ۳۷ درجه سانتی گراد قرار میدهند								

عیار همولیزین رقیق ترین محلول سرم همولیتیک است که همولیز کامل داده باشد و در آزمایش پنج برابر آنرا بکار میبرند.

**حساس نمودن گویچه های سرخ گوسفند:** پیش از تیتراژ کمپلمان از سوسپانسیون ۴٪ گویچه سرخ گوسفند بقدر احتیاج به نسبت برابر با محلول سرم همولیتیکی که دارای ۱ برابر عیار همولیزین است مخلوط مینمایند و در اتو ۳۷ درجه سانتی گراد مدت ده دقیقه میگذارند بماند بطوریکه بتوان در هر لوله آزمایش ۰/۵ سانتی متر مکعب از این سوسپانسیون کلیولی حساس شده بریزند.

**روش آزمایش:** برای تعیین عیار کمپلمان بدقت بترتیب جدول صفحه مقابل عمل می کنند: سپس از انجام لوله ها را از گرما به بیرون آورده نتیجه همولیز را میخوانند. لوله دهم شاهد است و نایستی همولیزی نشان دهد. آخرین لوله سمت راست که حاوی کمترین مقدار سرم بیمار است و همولیز کامل داده است لوله مطلوب بوده حجم سرم فیزیولوژی آنرا یادداشت مینمایند و چند درصد کمپلمان آنرا بقدمول زیر محاسبه می کنند:

$$100 \times \frac{\text{حجم سرم فیزیولوژی در لوله مطلوب}}{\text{حجم سرم فیزیولوژی در لوله شاهد}} = \text{چند درصد کمپلمان}$$

برای مثال اگر پنج لوله اول همولیز کامل و لوله ششم همولیز ناقص و بقیه لوله ها عدم

جدول ۲- تیراژ کمپلمان

لوله ها	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
سرم انسانی برحسب سانتی متر مکعب	۰/۵	۰/۴	۰/۳	۰/۲	۰/۱	۰/۰	۰/۰۳	۰/۰۲	۰/۰۱	۰
سرم فیزیولوژی تامپونه	۰	۰/۱	۰/۲	۰/۳	۰/۴	۰/۴۵	۰/۴۷	۰/۴۸	۰/۴۹	۰/۵
موسپانسیون ۰/۲	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۵
گویچه سرخ حساس شده گوسفند	۰	۲۰	۴۰	۶۰	۸۰	۹۰	۹۴	۹۶	۹۸	شاهد
چند درصد کمپلمان	۰	۲۰	۴۰	۶۰	۸۰	۹۰	۹۴	۹۶	۹۸	شاهد
بطور دقیق مدت ۳ دقیقه در گریابه ۳۷ درجه سانتی گراد قرار میدهند										

همولیز باشد. لوله مطلوب لوله پنجم است که حاوی ۰/۴ سانتی متر مکعب سرم فیزیولوژی است و چون لوله شاهد ۰/۵ سانتی متر مکعب سرم فیزیولوژی دارد بنابراین چند درصد کمپلمان خواهد شد :

$$\text{کمپلمان درصد} = \frac{۰/۴}{۰/۵} \times ۱۰۰ = ۸۰\%$$

**نتیجه آزمایش :** میزان کمپلمان بطور طبیعی بین ۹۰ تا ۹۴٪ است و مقادیر پائین تر و یا بالاتر از آن غیر طبیعی محسوب میشود.

**تغییرات کمپلمان انسانی :** شواهدات و اندازه گیریهای که با دقت زیاد توسط کارشناسان مختلف بر میزان کمپلمان سرم انسانی در جریان بیماریهای متفاوت و با بطور تجربی در حیوانات انجام شده بدین نتیجه میرسد که در بعضی بیماریها کمپلمان سرم افزایش یافته و در برخی دیگر کاهش این ماده مشهود است. بکمک این روش میتوان تشخیص علت این بیماریها را مشخص نمود.

**افزایش میزان کمپلمان :** افزایش میزان کمپلمان در سرم مبتلایان بباد سرخ و مخماک و نیز در کسانیکه تحت درمان با اشعه X قرار گرفته اند و نیز در ۷۰٪ سرطانیها مشاهده شده است.

آرتريت رماتويد غالباً با بالا رفتن کمپلمان سرم که از صفات اختصاصی آنست مشخص میشود و این نظیر افزایش سدیماناسیون گلبولی دال بر فعالیت این بیماری نیست. بویژه که

دراثر درسان با A. C. T. H. و کورتیزون و سالیسیلاتها میزان کمپلمان در بسیاری از موارد پائین میآید. سابقاً تصور میکردند که بیشترین میزان افزایش کمپلمان در دوره حاد این بیماری دیده میشود ولی رسیدگیهای بعدی ثابت کرد که افزایش کمپلمان منحصر بیک بیماری نبوده بلکه در مراحل حاد آنفراکتوس سیوکارد و سایر واکنشهای انتهایی (آنفلاماتوار) نظیر تپهای روماتیسمی، نارسائی قلبی، عفونتهای حاد گوناگون فعالیت کمپلمان انسانی اغلب بیش از میزان طبیعی میرسد و بنظرفیشل (Fishel) یکی دیگر از پدیدههای دوره حاد (Acute phase) افزایش کمپلمان است که در جریان آنفلاماسیون بطور متداول وجود دارد و در عوارض عفونتها و ناخوشیها نیز ممکنست افزایش کمپلمان دیده شود. بالاترین عیار کمپلمان را بطور تجربی هم در سگهایی که طحال و یا کلیهشان را برداشته و یا پیوند Homotransplantation نموده اند دیده شده است و در انسان نیز پس از طحال برداری افزایش کمپلمان مشاهده شده است.

در بیماران میاستنی گراو (Myasthenia gravis) بطور غیر معمولی میزان کمپلمان بالا میروید و نشان داده اند که پروتئین پلاسمائی در سرم این بیماران روی ماهیچه ها قرار میگیرد و کمپلمان را بخود جذب می کند.

بنابراین افزایش میزان کمپلمان علل مختلفی دارد که لازمت بین علل ممکنه این تغییرات فرق بگذاریم و این وقتی میسر است که بتوان باروشهای ساده و پسنده ای که در دسترس باشد برای اندازه گیری اجزاء کمپلمان و تغییرات آن در هر شخصی آزمایش نمائیم مثلاً بکمک ژل دیفریون نشان داده بودند که بالاترین میزان فعالیت همولیتیک کمپلمان در اوایل آرتریت روماتوئید مربوط به افزایش  $C_1$  است اما جالب است که تعیین شود آیا این ازدیاد تنها منحصر بانست و یا در واکنشهای دیگر هم که مورد توجه قرار نگرفته است وجود دارد. اگرچه کروماتوگرافی ستونی و ایمونوالکتروفورز بسیاری از مشکلات را حل نموده است اما استفاده از آنها در کارهای روزانه هنوز جنبه عملی ندارد.

### کاهش میزان کمپلمان: کاهش میزان کمپلمان سرم در بیماریهای گوناگون دیده

شده است که بنظر میرسد بیشتر اختصاصی باشد و چون علت و مکانیسم آن هنوز بخوبی شناخته نشده است میتوان لااقل چهار علت را برای بوجود آمدن آن مطرح کرد:

- ۱- جذب کامل بر کمپلکس آنتی ژن - آنتی کریا ذرات توده شده Aggregate گاما گلوبولین است که کاهش کمپلمان بسبب افزایش مصرف آن است.
- ۲- افزایش تجزیه و یانابود شدن کمپلمان که مثلاً از راه ادرا منجر بکاهش آن میشود.

۳- نقصان تشکیل شدن يکک و يا چنبد جزء کمپلمان است ولی چون اطلاعات ما درباره تشکیل شدن و ساخته شدن کمپلمان کم است این فرضيه نمیتواند علت منحصر بفرد باشد.

۴- پيدایش ماده جلو گیرنده (Inhibitor) برای کمپلمان که ممکنست بعلت واکنش بين کمپلمان و مواد آنتی کمپلمانتر سرم باشد. تغييرات فعاليت کمپلمان در اثر واکنشهای آنتی ژن - آنتی کر در بدن *In vivo* مطالعه شده است و بطور تجربی میشود با تزریق کمپلکس آنتی ژن - آنتی کر بحیوانات کاهش کمپلمان را نشان داد و یا مثلاً در بیماری سرم که بطور تجربی ایجاد شده باشد عيار کمپلمان کاهش می یابد اگرچه پیشرفت ضایعات بستگی مستقیم با کم شدن فعاليت کمپلمان ندارد. در گلوپرونفریت تجربی جذب شدن کمپلمان را برغشاء بازال گلوپرولی نشان داده اند. بنابراین بیشترین احتمال کاهش کمپلمان در دو بیماری زیر است: گلوپرونفریت حاد (Acute glomerulonephritis) و لوپوس اريتماتوزیستمیک (Systemic lupus erythematosus) که ممکنست فرض شود علت آن بواسطه واکنش بين آنتی ژن و آنتی کر است که در داخل بدن پیش می آید و کمپلمان را جذب می کند اما سایر مکانیسمهای ممکنه دیگر را هم نمیتوان رد کرد.

کاهش کمپلمان در بیماریهای کلیه غالباً منحصر بگلوپرونفریت حاد است زیرا در گلوپرونفریت در جریان مراحل فعال زودرس وحاد نفریت سيزان کمپلمان بوضوح کاسته میشود ووقتی کمپلمان بسوی طبیعی میگردید که بیمار شنا یافته باشد. افزایش عيار کمپلمان نشانه بهبودی است که از خصوصیات مرحله تحت حاد بیماری بشمار میرود ولی دوام کاهش آن پیش آگهی بسیار بدی را میسراند که بازوال سریع اعمال کلیوی و سرگ پایان می یابد.

در گلوپرونفریت مزمن سيزان کمپلمان طبیعی است. در آنوری ویا الیگوری و نیز در پروتئین اوری این کاهش بطور ملایم گاهی وجود دارد ولی در سایر سندرمهای نفروتیک دیده نمیشود.

و نیز در هماتوریهای که شبیه گلوپرونفریت حاد هستند کمپلمان کم نمیشود و از همین رو تشخیص افتراقی بین آنها داده میشود. در ۸ درصد مواردیکه نفروز تنها وخالص وجود دارد کاهش کمپلمان دیده شده است اما هیچوقت سيزان گلوپرونفریت حاد کاسته نخواهد شد.

در گلوپرونفریت حاد کم شدن فعاليت کمپلمان بستگی بکاهش  $C_2$  و  $C_4$  دارد زیرا در قسمت مدولر کلیه جمع شدن آونیاک هنگام فعاليت گلو تا اینماز سبب مساعد شدن نسج کایه برای عفونت گشته و عصاره های آنتی کمپلمان تری موجب تشبیت و تخریب  $C_4$  در نسج کلیه شده و در نتیجه جلوگیری از سکانیسم دفاعی بیمار میشود. همچنین کمپلمان قدرت ترکیب با آنتی کرهای گلبولینی که مختص نسج کلیه اند دارد و به همین سبب ضایعه نسج را زیاد تر میکند

و این روش فعالیت کمپلمان وقتی اهمیت واضح پیدا می کند که با تخریب آنتی ژنهای استرپتوکوکی در گلوبروول کلیه های انسانی سبب برطرف کردن گلوبروولونفریت بیماران می شود. در موارد فعال لوپوس اریتماتوز میزان کمپلمان سرم پائین می آید و با درمان با استروئید باهستگی رو به طبیعی شدن می رود و همیشه قبل از طبیعی شدن کمپلمان علائم بالینی بیماری و وجود سلولهای LE در فروتی ها از بین می روند.

هر گاه پدیده لوپوسی در جریان آرتریت روماتوئید تظاهر نماید همراه میزان کمپلمان بالا و یا طبیعی خواهد بود و از همین رو می شود این بیماری را با لوپوس اریتماتوز تشخیص افتراقی دارد.

بعقیده بیشتر کارشناسان کاهش کمپلمان در لوپوس اریتماتوز دلیل بزرگی است که در این بیماری واکنش آنتی ژن - آنتی کر نقش عمده ای را بازی می کند زیرا اتوآنتی کرها سبب این بیماری می شوند. البته بعضی کارشناسان کاهش کمپلمان را بعلمت تخریب و یا بکار رفتن آن در عمل ساختن و تشکیل سلول لوپوسی که بکمپلمان احتیاج دارد میدانند. کم شدن میزان کمپلمان در بیماریهای عفونی متفاوت بوده است. در مننژیت اپیدیمیک و آندوکاردیت باکتریائی تحت حاد پائین آمدن عیار کمپلمان باثبات رسیده است. کاهش کمپلمان بطور معتدل در غالب موارد تب روماتیسمی بچه ها و تقریباً بطور حتم در شدت این بیماری مشاهده می شود که بتدریج در مرحله بهبودی عیار آن افزایش می یابد. همچنین در موارد فیبرینولیز و پروتئولیز که مکمل روی گلوبولینهای غیر طبیعی تثبیت می شود کاهش آن دیده شده است.

در مواردیکه سرم فاقد مکمل است (Acomplémentaire) و یا سرم بتوسط مواد آنتی کمپلمانتر خود مکمل را جذب می کند کاهش واضح میزان کمپلمان وجود دارد. در بیماران آگاما گلوبولینمی (Agammaglobulinemia) میزان کمپلمان و یا اجزاء آن تغییر واضحی نمی کند.

**اختلالات و فقر تغذیه ای:** نقش رژیم کافی در نگهداری کمپلمان بعیزان طبیعی مورد تأیید کارشناسان است و فقر غذایی مقدار آنرا می کاهش دهد زیرا میزان کمپلمان در موشهائی که تحت رژیم غذایی بدون نیاسین، تربیتوفان، پیریدوگسین، ریبوفلاوین بترتیب قرار گرفته اند کاهش می یابد و نیز در موشهائی سفیدی که مدت چهارماه تحت رژیم بدون پروتئین بوده اند این کاهش دیده می شود.

در بیماری کبدی (سیروز - هپاتیت) ممکنست کمبود کمپلمان در اثر اختلالات زیاد در

سینتوز پروتئینی باشد.

در انسان بطور طبیعی ویا در اثر مالاریا مقدار کمپلمان کم میشود که ارزش تشخیصی چندانی ندارد. بطور خلاصه در جریان بیماریهای گوناگون تخریب کمپلمان دیده شده است و همینطور بین وجود طحالهای بزرگ و سواد آنتی کمپلمانتر که از مغز استخوان در بیماریهای مختلف در سرم پیدا میشود ارتباط وجود دارد و نیز اگر تجویز طولانی آنتی بیوتیکهای مختلف سبب از بین رفتن اشیریشیا کولی (E. coli) در روده ها بشود که در نتیجه آن ویتامین K نقصان یابد اثر کاهش دهنده ای بر میزان کمپلمان بعلت نبودن ویتامین خواهد داشت. مقدار کامل سرم هم چنین بر حسب مقدار امید آسکوربیک تغییر می کند و در آبستنی نیز بعلت اثر استروژنها نقصان می یابد.

**خلاصه:** اندازه کمپلمان سرم در جریان بیماریهای گوناگون تغییرات متفاوتی مینماید. افزایش میزان کمپلمان در سواق التهاب و آنفلازاسیون نظیر آرتریتریت روماتوئید، آنفارکتوس حاد سیکارد و در بعضی عفونتهای حاد چون سرخک و میخملک و نیز در اثر پرتوتابی اشعه X و در غالب سرطانها دیده میشود.

کاهش میزان کمپلمان در دو بیماری گلوبرولونفریت حاد و لوپوس اریتماتوز سیستمیک بطور اختصاصی وجود دارد. در نارسائیهای کبدی و اختلال سنتز پروتئینها و فقر غذایی و بودن سواد ضد کمپلمانی در سرم نیز کاهش کمپلمان مشاهده شده است.

برای تعیین عیار کمپلمان و روشن ساختن تشخیص و علل بیماری مربوطه از روش ذکر شده در متن مقاله میتوان استفاده کرد و برای تحقیق در اجزاء کمپلمان و خصوصیت هر یک از آنها در بیماریهای مختلف میتوان از کروماتوگرافی ستونی و ایمونوالکتروفورز که هنوز جنبه عملی در کارهای روزانه را ندارد کمک گرفت.

## REFERENCES

- 1) Kozo Inous and Rabert, A. Nelson, Jr. The Journal of Immunology, V. 96, N. 3. P. 386, March 1966.
- 2) Le Complément. Bulletin de l'Inst. Pasteur, t. 64, N. 5, p. 1430 - 1438, 1966.
- 3) Dodin, A. Arch. Inst. Pasteur Madagascar, t. 34, P. 105 - 107, 1965.
- 4) Kabat, E. A. and Mayer's M. M. Experimental Immuno - Chemistry Second edition, P. 133-135, 232-234. 1964, Thomas, C. Illinois, U. S. A.



- 5) Campbell, H. Dan. *Methods in Immunology*, P. 184, 1964, Benjamin, W. A. New York, Amsterdam.
- 6) Taliaferro, W. H., Humphrey, J. H. *Advances in Immunology*, V.1. p. 176-180, 1961, Academic Press, New York, London,
- 7) Carpenter, Phillip, L., *Immunology and Serology*. p. 213 215, 233 - 239. 1960, Saunders, W. B., Philadelphia, London.
- 8) Cushing, E. John and Campbell, H. Dan. *Principles of Immunology*, p. 289 - 293, 1957, McGraw - Hill, New York, London.
- 9) Bennett, W. C., *Clinical Serology*, p. 219 - 224, 1964. Thomas, C. Illinois, U. S. A.