

# اساس گلومرولو نفریت و سندرم نفر و تیک از نظر

## ایمن شناسی

نگارش

دکتر منوچهر شیدافر

دستیار بخش بیماریهای کودکان

برای اولین بار در سال ۱۹۰۷ شیک پیشنهاد کرد که ممکن است گلومرولو نفریت حاد بعلت عکس العمل آنتی ژن - آنتی کر باشد. از آن بیعد تا کنون مشاهدات بالینی زیادی این مسئله را تأیید نموده است.

همیشه مدت زمانی در حدود ۷ الی ۱۵ روزین شروع گلودرد و پیدایش گلومرولو نفریت حاد وجود دارد که این همان مدت زمانی است که برای تشکیل آنتی کر علیه آنتی ژن استرپتوکک لازم است. اما پس از تحقیقات دقیق و فراوان هنوز استرپتوکک در کلیه این بیماران یافت نشده میتوان تصور نمود استرپتوکک که مانند آنتی ژن عمل میکند باعث ایجاد آنتی کر مربوطه در بدن میگردد که در گلو مرولها منتمرکز گردیده و در عمل ترشحي کلیه مؤثر واقع میگردد.

ادم در گلومرولو نفریت حاد و سندرم نفر و تیک منتشر است و حقیقتاً توضیح آن از طریق عوامل کلیوی بثنهائی غیرمسیر است. مخصوصاً در مرحله نفر و تیک ادم کاملاً شبیه مواردی است که بعلت آلرژی حاد حاصل گردیده مانند بیماری سرم و حساسیت دارویی و تریشینیوز ورم اطراف چشم کاملاً واضح است ورم منتشر موجود است و معمولاً خیلی شدید نیست.

فاصله زمانی بین گلودرد و پیدایش گلومرولو نفریت حاد بین ۷ - ۱۵ روز است در صورتیکه پیدایش عفونت کبد و بفاصله دوز بطور خیلی شدید بیماری را حاصل میکند یعنی بر ابر فاصله زمانی میباشد که برای ایجاد عکس العمل ایمنی فراموش شده یا فنومن ریکال لازم است.

در مرحله نفر و تیک گلومرولو نفریت و نفروز خالص معمولاً فرمول خون بالا بودن تعداد ائوزینوفیل را نشان میدهد که در مراحل خاموشی و مرتفع شدن بیماری بوضع

عادی در آمده ولی در مواقع عود بیماری مجدداً بالا میروند .

در مبتلایان به سندرم نفروتیک تظاهرات آلرژیک بصورت مختلفه خیلی زیادتر از افراد معمولی دیده میشود. مازوگی توانسته است در آزمایشگاه بیماری مشابهی را مصنوعاً در خرگوشها ایجاد نماید که از جهت بالینی، ایمن شناسی و کیفیت مرض کاملاً مانند بیماری در انسان است .

**روش مازوگی:** نسج کلیه خرگوشها را بصورت محلول قابل تزریق در آورده و مکرر به مرغابی تزریق نموده است. پس از حداقل پنج روز علائم و آثار گلومرولو نفریت حاد با تمام علائم و مراحل مشابه در انسان در خرگوشها ظاهر شده است. بعلاوه اینکه سرم متعلق به پرنده (مرغابی) میباشد مکمل وارد جریان آنتی ژن - آنتی کرنیگرده و تخریب نسج ایجاد نمیشود. بهر صورت خون خرگوش در مقابل ورود آنتی ژن، یعنی سرم مرغابی ایجاد آنتی کر مینماید. بمحض اینکه این آنتی کرهای مختلفه حاصل میگردد و در جریان خون خرگوش جاری میشوند عکس آنتی ژن - آنتی کور ایجاد گردیده و آنتی کرهای ضد سرم مرغابی با آنتی ژنهای سرم مرغابی که قبلاً در غشاء گلومرولی متمرکز گردیده بودند تأثیر کرده و در این محل یعنی در بدن خرگوش (پستاندار) مکمل که آنرا مکمل C مینامیم بمقدار زیادی مصرف میگردد و یک گلومرولو نفریت شدید با تخریب فراوان نسج کلیوی حاصل میگردد .

این بیماری صناعی در پستانداری مانند خرگوش میتواند بخوبی نمونه کاملی باشد از جریان بیماری در انسان و عملاً تمام درمانهایی که در بیماری حاصله در انسان مؤثر واقع میگردد در بهبود بیماری حاصله در خرگوش نیز عیناً مؤثر است . مسئله مهم دیگری که ملاحظه شد اینست که در تمام موارد در گلومرولو نفریت حاد و در اکثر موارد در سندروم نفروتیک میزان مکمل C در سرم مبتلایان بمقدار فاحش تنزل نموده است .

بوسیله تجربیاتی که توسط مواد رادیواکتیو و راهنمای درخشان بعمل آمده است معلوم شده که آنتی ژن و آنتی کر میتوانند بدون مکمل C بایکدیگر بیامیزند و اطلاعاتی که تا کنون در دست است بثبوت رسانده که تخریب نسجی فقط در صورت حضور مکمل C انجام میگردد و بدون آن غیر میسر است .

تجربیات ذیقیمت که باز اساس و مبنای ایمن شناسی گلومرولو نفریت را روشن

میکنند توسط ادار انجام گردیده او گلوبولهای سرخ گوسفند را با گاما گلوبولین انسان در گرمخانه نگهداشت و چندین مرتبه سلولها را با محلولهای نمکی شستشو داد تا از تمام گلوبولینهای غیر چسبنده آزاد شود و سپس به آن يك آنتی سرم که حاوی آنتی کرهای ضد گاما گلوبولین انسانی بود علاوه کرد هیچگونه همولیز حاصل نشد و بمحض اضافه کردن از مکمل C همولیز انجام شد.

مقدار مکمل C مورد مصرف در عکس العمل آنتی ژن - آنتی کر مربوط است به سطح آنتی ژن و این در صورتی صادق است که آنتی کر لازم و کافی موجود باشد. و باین ترتیب واضح میگردد که در عفونتهای معمولی میکروبی و یا ویروسی میزان کلی مکمل C تغییر فاحش نخواهد کرد زیرا سطح مجموع میکروبا و یا ویروسهای اشغال کننده بدن بیش از چند سانتیمتر مربع نخواهد بود. در صورتیکه در گلو مرون لوفنریت سطح آنتی ژن (سطح گلو مرنولی) در حدود یکمتر مربع میباشد و در این صورت مقادیر فوق العاده مکمل C مصرف میگردد.

بدن قادر نیست مقادیر زیاد مکمل C از دست رفته را سرعت جبران کند و در نتیجه در این بیماری میزان کلی مکمل پائین میافتد و در این صورت چنانچه مکمل C در بدن از ادر دفع نشود و یا بوسائلی از این نرود و بعلاوه ایجاد آنهم در بدن دچار اختلال نشود میتواند بطور غیر مستقیم وجود و یا عدم عکس العمل آنتی ژن - آنتی کر را در بدن ثابت نماید. البته این در صورتی است که سطح آنتی ژن بقدر کافی وسیع باشد و در بیماران زیادی که آزمایش میشوند عوامل جزئی فوق معمولی حذف میگردد.

در عکس العملهای معمولی آنتی ژن - آنتی کر مقدار آنتی کر کافی است ولیکن آنتی ژن بصورت مقادیر فوق العاده کم وارد بدن شده و بنابراین سطح عمل خیلی کوچک است لذا مقادیر فوق العاده مکمل C را لازم ندارد.

اما در مورد نفریت و نفروز قضیه معکوس است زیرا مقدار آنتی ژن کافی است ولی آنتی کر که کم کم تشکیل میگردد و مجبور است که با سطح فوق العاده زیاد آنتی ژن وارد عمل گردد و بنابراین در گلو مرون لوفنریت حد اعیار مکمل C همیشه پائین خواهد بود. باروشی که ما بکار میبریم مقادیر معمولی آن بین  $\frac{1}{4}$  و ۳ واحد بطور معدل برابر  $\frac{1}{78}$  واحد خواهد بود در صورتی که در بیماران مبتلا به گلو مرون لوفنریت عیار بین صفرویک بایک معدل  $\frac{0}{32}$  واحد خواهد بود.

در کلیه بیماران ما که تعداد آنها ۶۵ نفر است حتی یک نفر هم دیده نشده که مکمل C اوبطور فوق العاده پایین نیامده باشد. لذا عیار مکمل C و تعیین مقدار آن آزمایش بسیار خوبی است برای تعیین تشخیص قطعی علت هماتوری. موقعیکه علائم بالینی و آزمایشگاهی بهبودی را نشان دهند میزان مکمل C نیز بوضع عادی مراجعت خواهد کرد.

چنانکه گلومرولو نفریت حاد بطرف گلومرولو نفریت تحت حاد برود عکس العمل آنتی ژن - آنتی کرباقی خواهد ماند و میزان مکمل C پایین خواهد ماند و بیماری گلومرولی پیشرفت نموده و مرتباً نسج گلو مرولها ضایع خواهد گردید بالاخره بعلت اورمی مرگ حاصل میگردد.

بالعکس با عادی شدن میزان مکمل ممکن است از نظر ایمنی وضع بیمار طبیعی گردد اما در همان حمله اول بیماری ممکن است آنقدر نسوج گلومرولی ضایع بشود که بیش از آن برای بیماری تحمل چنین ضایعه میسر نباشد. یعنی بیمار ضایعات گلومرولی بیشتری را که بعلت اسکروز در مراحل کهولت حاصل میگردد نتواند تحمل کند. نتیجه این خواهد بود که ۲۰ الی ۳۰ سال بعد از ابتلای بیک نفریت حاد بیمار دچار اورمی خفیف و دائمی بشود که بغلط آنرا گلومرولو نفریت مزمن مینامند.

در سندرم نفروتیک بهمین علت است که آسیب حاصل میگردد. نهایت اینکه این آنتی ژن دیگری در کار است و مسئله قدری مبهم و پیچیده تر است.

بوسیله میکروسکوپ الکترونی در سیتوپلاسم سولهای اپیتلیال گلومرول ذرات طاوولی شکلی دیده میشوند. ولی چنانکه سندرم را بوسیله استعمال عصاره های کر تیکو استروئید خاموش کنیم این تغییرات سلولی محو میگردد و دیورز فراوانی حاصل میگردد این دیورز بدون اینکه تغییرات پروتئین خون در ایجاد آن مؤثر باشند حاصل میگردد و در این جا ثابت میشود که کمی فشار اسمتیک سرم علت اساسی ایجاد ادم نمیباشد. بایستی در نظر داشته باشیم که را کسیون آنتی ژن - آنتی کر نه تنها روی عروق شرعیه گلومرولها مؤثر است بلکه روی عروق شرعیه در تمام بدن اثر میکند و باعث از دیاد قابلیت نفوذ عروقی می گردد.

در حالیکه در مرحله ادماتوم میزان مکمل در ۸۰٪ بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک پایین است معهذاً قبل از ایجاد دیورز وضع بیمار بسوی طبیعی میگراید. آیا این عمل

خود بخود صورت میگیرند و یا بعلت استعمال کرتیکو استروئید حاصل میشود بر ما غیر معلوم است.

در سیزده بیمار مبتلا به سندرم نفر وتیک که بهبودی حاصل کردند ملاحظه گردید که بلافاصله قبل از بهبودی میزان مکمل سرم که پایین تر از معمول بود بالا رفته و ۲۴ تا ۷۲ ساعت قبل از بروز دیورز بمیزان طبیعی رسید.

در این بهبودی های خود بخود در ۱۱ مورد از ۱۳ مورد بالا قبل از پیدایش علائم بهبود، بیماران دچار بیماری عفونی گردیدند و ۵ الی ۱۳ مورد بالا قبل از بروز بهبودی بیماران دچار تنبهای شدید شده بودند.

در چهار کودک قبل از بروز حملات تب میزان اتوزینوفیلی کلی بمیزان طبیعی یعنی ۱۰۰-۳۰۰ عدد در میلیمتر مکعب بود و در زمان تب میزان اتوزینوفیلی فوق العاده کم شده بمقدار ۱۱ عدد در میلیمتر مکعب رسید.

در یک کودک میزان ۱۷ ستوستروئید در ادرار تعیین گردید و در مدت ابتلای به تب مقدار این ماده فوق العاده بالا رفته بود. مشاهداتی نظیر جریان فوق بوسیله کلاین و همکارانش گزارش شده است.

باین ترتیب احتمال کلی دارد که بهبودیهای خود بخود غالباً بواسطه پیدایش استرس فوق العاده و ترشح مقادیر معتدله A. C. T. H. باشد. بلافاصله قبل از عود بیماری میزان مکمل مجدداً بمقادیر کمتر از طبیعی پایین میافتد.

طرز عمل A. C. T. H. و کرتیزون در ایجاد بهبودی را میتوان با ملاحظه ایجاد سندرم نفر وتیک بطور صناعی در خرگوشها مطالعه نمود.

کرتیزون باعث میگردد که از ایجاد آنتی کوردیدن خرگوشهای مبتلا جلو گیری شود در صورتیکه میزان ایجاد آنتی کوردیدن خرگوشهای مبتلا که بآنها کرتیزون داده نشده فوق العاده زیاد است.

در جانورانی که بآنها کرتیزون داده میشود آلبومینوری یا اصلاً وجود ندارد و یا خیلی خفیف است میزان اورم خون کمی بالا میرود و بیماری تخفیف کلی پیدا میکند و محو میگردد و یا لاقلاً خیلی خفیف ظاهر میگردد این نتیجه مطالعاتی است که از ۸۳ جانور آزمایشگاهی مورد مطالعه بدست آمده است.

بهمین ترتیب در بیماران بیمارستان که تحت مطالعه قرار گرفتند بعد از آنکه مدت ۸-۱۵ روز بوسیله مقادیر فوق العاده استروئید معالجه میشدند بطور ناگهانی یک دیورز حاصل گردید و میزان مکمل سرم هم بوضع عادی رجعت نمود.

وقتی استعمال استروئید متوقف گشت میزان تهیه آنتی کر بالارفته و بیماری مجدداً در اکثر بیماران عود نمود و باین ترتیب درمان با استروئیدها بطوری که از طرفی از ایجاد آنتی کر جلو گیری کند و از طرف دیگر باعث ایجاد سندرم کوشینگ نگردد تحت مطالعه دقیق قرار گرفت و با مطالعه ایمن شناسی درمان مؤثری جهت بیماری بدست آمد.

پس از اینکه بوسیله استعمال A.C.T.H. دیورز حاصل گردید مقادیر فوق العاده کر تیزون سه روز متوالی از هر هفته تجویز میگردد و ۴ روز مطلقاً داروداده نمیشود و این درمان تا یکسال بایستی ادامه یابد.

در طی شش سال گذشته ۵۱ بیمار با این روش درمان شدند و نتایج درخشانی در بهبود بیماران ملاحظه گردید تنها یک بیمار در گذشت این بیماران بطور متوسط مدت ۳۱ ماه و نیم تحت مطالعه قرار گرفتند و وضع آنها با احصائیه عمر بیمارانی که مبتلا به سندرم نفر وتیک بودند و معالجه نشده بودند مقایسه گردید در بیمارانی که تحت مطالعه بودند با در نظر گرفتن احصائیه مبتلایان بدون درمان بایستی ۱۲/۸ نفر میمیردند ولی چنانکه ذکر گردید تنها یک نفر فوت نمود.

و قتیکه بعوض کر تیکو استروئید خردل داده شد ابتداء بهبودی و سپس عود بیماری ملاحظه گردید.

ما میدانیم شباهتی که بین خردل و کر تیکو استروئید است تنها در کم کردن میزان تهیه آنتی کر میباشد و لذا وجود را کسیون آنتی ژن- آنتی کر با استعمال این ماده در این بیماری باز هم ثابت میشود.

در این اواخر ملورز و ارتگا بوسائل ساده تری وجود فنومن ایمنی را در سندرم نفر وتیک ثابت نمودند اینها آنتی سرم آغشته به فلورسین را به گاما گلوبولین افزوده در آنو پسی بیماران مبتلا با استفاده از این ماده و در نظر داشتن اینکه گاما گلوبولین حامل آنتی کر میباشد ملاحظه نمودند که در غشاء قاعده گلو مریولها این ماده بمقدار فوق العاده تمرکز یافته در حالیکه در کلیه های سالم و با نفر و پاتی های دیگر این وضع ملاحظه نگردید.

پس نتیجه میشود که در گلو مریولو نفریت وسندرم نفر وتیک ما با یک مکانیسم

ایمنی مواجه هستیم ولیکن در سندرم نفر وتیک عامل بیماری زا غیر از استرپتوکوک میباشد. نتیجه: گلو مری و لوفریت حاد و سندرم نفر وتیک با احتمال قوی یک را کسیون اتصالی آنتی ژن - آنتی کر با مکمل میباشد. غشاء گلو مری بوسیله آنتی ژن آغشته میگردد بیمار برای همین آنتی ژن آنتی کر میسازد وقتی این آنتی کرها در جریان عمومی ریختند به آنتی ژن در گلو مری رسیده و برخورد این دو باعث تخریب نسجی شدید میگردد با در نظر داشتن این مسئله ایمنی و اینکه کر تیکو استروئیدها از تشکیل آنتی کر جلوگیری میکنند یک راه درمانی برای بیماری پیدا شده است.

پیدایش این راه درمان باعث گردیده که میزان مرگ و میر را از ۱۲/۸ به یک برساند که این احصایه نتیجه مطالعه ۶ سال میباشد. مطالعات آتی به باز هم مسئله ایمنی را در گلو مری و لوفریت و نفر و زبهرتر و بیشتر روشن خواهد ساخت.

1. Kasper DL, Tenenbaum JB, Braun JE, Fauci AS, Liberman MC, Loscalzo J, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
2. Murray PR, Tenenbaum JB, Tenenbaum JB, et al. Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: W. H. Freeman & Co.; 2003.
3. Murray PR, Tenenbaum JB, Tenenbaum JB, et al. Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: W. H. Freeman & Co.; 2003.
4. Murray PR, Tenenbaum JB, Tenenbaum JB, et al. Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: W. H. Freeman & Co.; 2003.
5. Murray PR, Tenenbaum JB, Tenenbaum JB, et al. Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: W. H. Freeman & Co.; 2003.