

بنام خدا

مطالعه آنتی با دی ضدترپونم در بیماران مبتلا به دیابت

*دکتر شهرزاد رفیعی

سزوگرن (۱۱، ۱۰، ۱۱، ۲۱، ۲۶) گزارش شده بود ما در صدد برآمدیم که این تستها را در بیماران دیابتیک نیز مورد بررسی قرار دهیم . در این مطالعه ابتداء از تستهای سرولوژیکی کلاسیک تشخیص سیفلیس مانند فیکارسیون کمپلمان (۲۰) و VDRL (۲۲) General Disease Research Laboratory و در صورت منفی بودن از روشهای اختصاصی مانند Fluorescent treponemal Antibody (۲۵) و (۱۲) استفاده شد . وجود موارد مثبت این دو تست بخصوص FTA_{ABS} میتواند نمودار وجود اختلالات ایمونولوژیکی ویدیموده اتوایمون در بیماران دیابتیک باشد . برای اطلاع بیشتر خوانندگانی که آشنایی کمتری نسبت با این روشهای دارند لازم است توضیحات زیر داده شود : پیدا کردن روشهای حساس اختصاصی برای سیفلیس سالهای است که موّلفین را بخود مشغول کرده است . روشهای کلاسیک مانند فیکارسیون کمپلمان و سپس VDRL که در آن از آنتی سیفلیس (STS) Serological Test for Syphilis از سالها پیش در پارهای از بیماران اتوایمون مانند لوپوس سیستمیک ، آرتربیت روماتوئید ، تیروئیدیت هاشیمتوسوندرم فراوان ، چه در افراد سالم و چه در مبتلایان به عفونت و

مقدمه : دیابت اختلال متابولیک مزمن و زنرالیزه ایست که عده‌ای از موّلفین بدلاعیل زیر آنرا جزء گروه بیماریهای اتوایمین قرار میدهند (۱۹، ۱۸، ۱۶) : - تواهم بودن دیابت با سایر اختلالات اتوایمون غدد مترشحه داخلی مانند تیروئیدیت ها شمتو ، آتروفی سورنال آنمی بینی سیوز Poly endocrinopathy (۱) و (۲۸) .

- وجود اتوایمینی بادی ضد پذیرنده های سلولی انسولین که این آنتی بادیها هم مانع از اتصال انسولین به راپذیرنده های میشوند و هم عمل انسولین را تقلید میکنند (۶، ۸) . - وجود آنتی بادی ضد سلولهای لانگرهانس (۲۰) و (۱۲) .

- ارتباط دیابت با نوع خاصی از آنتی ژنهای سیستم سازگاری نسجی HLA DR₄ (۲۲ و ۲) . - پیدا کردن اختلال در سیستم ایمنی سلولی مانند کاهش سلولهای سوبرسور در بیماران دیابتیک (۲۴) . از آنجا که موارد مثبت تستهای سرولوژیک برای سیفلیس (STS) Serological Test for Syphilis از سالها پیش در پارهای از بیماران اتوایمون مانند لوپوس سیستمیک ، آرتربیت روماتوئید ، تیروئیدیت هاشیمتوسوندرم

* - گروه میکروبیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران .

(۲۷) (Veneral Disease Research Laboratory)

(۲۰) Modified Complement Fixation و روش test

روی سرم کلیه بیماران و افراد شاهد انجام گرفت و در صورت منفی بودن ابتداء آزمایش FTA_{200} (۵) و سپس روی موارد مثبت این آزمایش، تست FTA_{ABS} (۱۲) انجام گردید.

نتایج:

نتیجه بدست آمده از آزمایش‌های فوق در جداول زیر نشان داده شده است.

نتایج بدست آمده نشان میدهد که درصد موارد مثبت FTA_{200} در بیماران دیابتیک بیش از اشخاص عادی است و این اختلاف از نظر آماری قابل توجیح می‌باشد (۰.۰۵ P). پس از جذب سرم بیماران با آنتی زن رایتر (آزمایش FTA_{ABS}) درصد مثبت آزمایش نسبت به افراد طبیعی کاملاً قابل تشخیص آماری می‌باشد (۲۵/۶٪ در مقابل صفر٪) و این رقم ضمن مقایسه روش‌های FTA_{ABS} و FTA_{200} نیز قابل تفسیر و بررسی است (P < ۰.۰۵).

بنابراین روش FTA_{ABS} با توجه به اختصاصی بودن آن در تشخیص بیماری سیفیلیس روش مناسبی جهت مطالعه عوامل ناشاخصه در بیماران دیابتیک که موجب این پدیده شده است، می‌باشد.

علاوه بر آن طبق جدول شماره ۲ نسبت موارد مثبت در بیماران زن بالاتر از بیماران مرد می‌باشد (۴/۴٪ در مقابل ۸۵/۱٪ موارد FTA_{ABS})

بحث:

نتایج بدست آمده در این مطالعه نشان میدهد که آزمایش FTA_{200} در ۶۵/۱۶٪ بیماران دیابتیک مثبت بوده است در مقایسه با گروه کنترل که ۳/۵٪ مثبت بوده‌اند.

پس از جذب سرم بیماران با عصارهٔ تربونم رایتر یعنی در آزمایش FTA_{ABS} تعدادی از این موارد حذف شده اند ولی ۲۵/۶٪ از بیماران دیابتیک همچنان مثبت باقی ماندند در حالیکه گروه کنترل به صفر٪ رسید.

از آنجاکه بیماران از نظر سابقهٔ ابتلاء به سیفیلیس دقیقاً "مورد بررسی قرار گرفته" علاوه ابتداء آزمایش‌های

اختلالات مختلف که آنها را False Positive BFP Biological

(۱۱) مینامند، باعث شد که روش‌های دیگر بکار گرفته شود با استفاده از روش فلئورسانس و تربونم پالیدوم که از تلقیح آن در بیضه خرگوش بدست می‌آید روش FTA متداول گردید و بعلت مشیت شدن آن در پاره‌ای از موارد از رقت‌های پائین سرم بیماران استفاده گردید که این روش سپس بنام FTA_{200} مشهور شد. اما هنوز بعلت شباخت آنتی زنیک موجود بین تربونمهای سایروفت در بدن افراد و تربونم پالیدوم این روش نیز گاهی تواهم با موارد مثبت گزارش می‌شود. در نتیجه روش $FTAAABS$ که در آن ابتداء سرم بیماران را با تربونم رایتر مجاور می‌کنند که آنتی بادی‌های غیر اختصاصی موجود در سرم جذب آن گردد و سپس تست $FTAA$ با سرم انجام می‌گیرد، جانشین روش‌های قبل گردید.

پایه‌های عمده تشخیص بیماری سیفیلیس شناخته شده است (۱۲).

موارد و روش‌های بکار گرفته شده:

گروه بیماران - ۴۸ بیمار دیابتیک در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته اند که ۲۵ نفر شان مرد و ۲۳ نفر زن بودند سن متوسط بیماران ۴۴ سال (بین ۲۳ تا ۶۵ سال) بود. همه بیماران تحت درمان بروشهای مختلف (دارو، رژیم غذایی، تزریق انسولین) بودند و صرفنظر از نوع بیماری دیابت و نوع درمان همگی از نظر سوابق ابتلاء به سیفیلیس مورد بررسی قرار گرفتند. و هیچیک مبتلا به سیفیلیس نبودند.

گروه کنترل - ۵۶ نفر از جهت بیولوژیک مورد دقت و مطالعه قرار گرفته‌اند و گروه کنترل انتخاب شدند. سابقه ابتلاء به سیفیلیس در مورد آنها نیز جستجو شد و هیچیک مبتلا به سیفیلیس و بیماری خاص دیگری نبودند. سن متوسط تقریبی گروه کنترل نیز به بیماران نزدیک بود. از این ۵۶ نفر ۳۴ مرد و ۲۲ زن بودند.

سرم: نمونه‌های سرم بطور ناشتا از بیماران گرفته شد.

روشها:

دو روش کلاسیک تشخیص سیفیلیس VDRL

Fusillo و Hughes این نتایج با مطالعات مطابقت دارد (۹). وجود موارد مثبت FTA₂₀₀ را میتوان به وجود آنتی زنگنهای مشترک بین تریونم بالیدوم و ترپونزیم Zulzerae و Microdentium درصد قابل ملاحظه‌ای از موارد مثبت FTA₂₀₀ پس از انجام آزمایش ABS_{FTA} (از ۱۶/۶۵% به ۲۵/۶%) میتواند برلم این فرضیه باشد. ولی برای توجیه موارد مثبت ABS_{FTA} در بیماران

کلاسیک تشخیص سیفیلیس مانند MCF و فیکراسیون کمپلمان در مورد آنها انجام شده و در صورت منفی بودن سایر روشها بکار گرفته شده است، میتوان احتمال ابتلاء بیماران دیابتیک را به سیفیلیس کنار گذاشت. علاوه بر آن بیماران و گروه کنترل تقریباً از یک طبقه اجتماعی بوده و حدود متوسط سن آنها بهم نزدیک میباشد و احتمال ابتلاء به سیفیلیس در هر دو گروه تقریباً یکسان است ولی با توجه به نتایج حاصله دیده میشود، که موارد مثبت بیماران دیابتیک بسیار بالاتر از گروه کنترل میباشد (۲۵/۶% در مقابل صفر%).

جدول شماره ۱— مقایسه تعداد و درصد موارد مثبت FTA_{ABS} و FTA₂₀₀ در بیماران دیابتیک و افراد سالم.

گروههای مورد آزمایش	بیماران دیابتیک		افراد طبیعی		
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	درصد
نمونه های مورد آزمایش	۴۸	۱۰۰	۵۶	۱۰۰	۱۰۰
FTA ₂₀₀	۸	۱۶/۶۵	۲	۳/۵	۳/۵
FTA _{ABS}	۳	۶/۲۵	۰	۰	۰

جدول شماره ۲— مقایسه تعداد درصد موارد مثبت FTA_{BAS} و FTA₂₀₀ در بیماران دیابتیک بر حسب جنس.

بیماران بر حسب جنس	زن		مرد		جمع کل	
	تعداد	٪	تعداد	٪	تعداد	٪
FTA ₂₀₀	۵ (۱۰/۴۱)	۱۲%	۳ (۶/۲۴)	۱۲%	۸ (۱۶/۶۵%)	۱۶%
FTA _{ABS}	۲ (%۴/۴)	۵۰%	۱ (%۱/۸۵)	۱۲%	۳ (%۶/۲۵)	۶%

دربیماران دیابتیک میتواند چنین باشد، پیدایش اختلالات ایمونولوژیکی خواه سلولی و خواه هومورال درین این بیماران منجر به ایجاد ایمن گلوبولینهای میگردد که این ایمن گلوبولین ها بر ضد اجزاء خودی بیمار ایجاد شده اند و بعلت شباهت آنتی زنیک موجود بین تریپونم پالیدوم و این آتوآنتی زنهاست که واکنش مثبت FTA_{ABS} را در بیماران دیابتیک بوجود می آورد. مطالعات آینده گره گشای این امر خواهد بود.

خلاصه

۴۸ بیمار دیابتی و ۵۶ شخص سالم از نظر تستهای سیفیلیسی مورد بررسی قرار گرفتند. موارد مثبت آزمایش FTA_{ABS} به نسبت قابل ملاحظه ای در بیماران بیش از افراد طبیعی بود. سرمهای FTA_{ABS} مثبت با عصاره تریپونم را بر جذب شده اند (آزمایش FTA_{ABS}) و بیشتر موارد مثبت حذف شدند ولی هنوز تعدادی از بیماران مثبت باقی ماندند.

وجود آنتی زنهای مشترک بین تریپونم های ساپروفیت و تریپونم مولد سیفیلیس را میتوان عامل مثبت شمیدن آنتی FTA_{ABS} و پیدایش فاکتورهای ایمونولوژیکی در جریان بیماری دیابت را عامل ایجاد FTA_{ABS} مثبت دانست.

دیابتیک میتوان به نظریاتی که درباره سایر بیماریهای اتوایمون یعنی لوپوس اریتماتو- رتریت روماتوئید بیان شده است اشاره کرد (۲۳) مطابق این نظریات وجود موارد مثبت تستهای سیفیلیس در بیماریهای اتوایمون ناشی از پیدایش ماکرو گلوبولین (ایمن گلوبولین M) میباشد که این ایمن - گلوبولین با تریپونم کشت شده در بیضه خرگوش واکنش ایجاد میکند.

تواءم بودن بیماری دیابت با گروهی از اختلالات آندوگرینی که جزء بیماریهای اتوایمون با اختصاص عضوی Organ Specific هستند مانند تیروئیدیت، بیماری آدیسون و گاه تواءم بودن آن حتی با لوپوس سیستمیک (۲۵)، وجود آنتی بادیهای ضد پذیرنده های سلولی انسولین، ضد سلولهای کناری معده (۲۶) ارتباط با HLADR₄ همه میتواند دال برآ اتوایمون بودن حداقل گروهی از بیماران دیابتیک باشد (۱۴، ۱۶، ۱۸) علاوه بر آن در مطالعه ما نسبت بالاتر موارد مثبت در زنان نسبت به مردان بیمار (۴/۴% در مقابل ۱/۸۵%) نیز میتواند دلیلی بر لام نظریه فوق باشد. (۱۹) ولی در بررسیهای که توسط محققین شده است نوع ایمونو گلوبولین حاصل در بیماری دیابت بیشتر IgG است (۲۵، ۱۵). بهرحال توجیه موارد مثبت

Resumee

Nous avons étudie 48 malades diabetiques au-point de Vue des differents tests serologiques en Comparaison avec 56 sujets normale. Les resultats etaint les suivants:

La positivite de FTA(Fluorescent Treponema Antibody) Chez les malades en Comparaison avec les Sujets normale et aient statistiquement Significative(P 0.05) et en meme temps la majorite de serum FTA Positive chez les malades

devenue negative apres absorption avec extrait du treponeme Reiter(FTA_{ABS}). Il semble que ces resultats sont due au fait qu'il ya une antigenicite Commun entre les treponemes saprophytes et le treponema pallidum et aussi que l'apparition des facteur(s) immunologiques chez les Sujets diabetiques peuvent etre la cause de FTA_{ABS} Positive. Ces Problemes sont le Sujet pour une recherche suivante.

References

- 1) Ballazo G.F. (1974), Islet Cell antibodies with auto-immune Polyendocrine deficiencies.
Lancet, 2:1279-83
- 2) Barbosa J. (1982), Islet Cell antibodies and histocompatibility antigen in diabetes.
Diabetes, 31: 585-8.
- 3) Bradford L. (1967), Fluorescent Treponemal Absorption and Treponema Pallidum Immobilization test in syphilitic patients and Biological False Positive reaction.
Amer.J.Clin.Path. 47:523-32
- 4) Deacon W.E. (1962), Treponemal Antigens as related to identification and syphilis serology.
Proc. Soc.Exp.Biol.Med. 110: 352-6.
- 5) Deacon W.E. (1960), Fluorescent Treponemal Antibody Test Modification based on quantitation(FTA200).
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 103:827-9
- 6) De Pirro R. (1984), Evidence for multiple population of Insulin receptor antibodies.
Diabetes, 33:301-4.
- 7) Fife E.H. (1964), Influence of macroglobulines on the specificity of Fluorescent Treponemal Antibody(FTA) test for Syphilis.
Proc.World Forum on syphilis U.S.PUBLIC Health Serv. 997:254-7.
- 8) Flier J.S. (1979), Receptors antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance.
New Eng. J. Med. 300:413
- 9) Fussio H. Hughes M.K. (1970), Positive Fluorescent Treponemal Antibody reaction in diabetes.
App. Micro. 19:425-8.
- 10) Gemmerich W. (1922), The present state of the Lupus Erythematosus.
Arch.Fur Derm. und Syphilis
- 11) Harvey A.M. (1962), Autoimmune disease and the choronic Biological False Positive test for syphilis.
J.A.M.A. 182:513-8.
- 12) Hinter E.F. (1964), An improved test for syphilis, the absorption procedure(FTA ABS).
Pub. Health Rep. 79:410-12.
- 13) Howard C.F. (1984), Islet Cell cytoplasmic antibodies in Macaca Nigra.
Diabetes, 33: 219-23.
- 14) Ichihara K. (1977), Mechanism of Hypoglycemia observed in a patient with Insulin Autoimmune Syndrome.
Diabetes, 26: 5
- 15) Kanatsuma T. (1983), Immunoglobulin from, Insulin dependent diabetic children inhibits glucose induced insulin release.
Diabetes, 32:520-24.
- 16) MacCuish A.C. (1976), Autoimmunity and Diabetes.
Br.J.Clin.Pract. 30(6):131-5.
- 17) MacKey D.M. (1964), Specificity of

- the FTA ABS test for syphilis.
J.A.M.A., 207:1683-5.
- 18) Mac Laren N.K. (1975), Insulin Dependent Diabetes, a disease of auto aggression.
Science, 192: 64-6
- 19) Mathews M.B. (1983), Myositis auto- antibody inhibits histidyl-tRNA Synthetase, A model for auto immun- ity.
Nature, 304/5922:177-9
- 20a) Mirdamadi H.A. (1959), Rapid Method of Complement Fixation test for syphilis.
Acta Medica Iranica III:3-16
- 20b) Mirdamadi H.A. (1960), Influence de quelques Facteurs sur la Reaction de Fixation de Complement de la Syphilis.
Acta Medica Iranica Vol III:49
- 21) Montgomery H. (1949), Disseminated Lupus Erythematosus.
Arch.Derm.6:350
- 22) Nebllett T.R. (1966), Treponemal antibodies in non syphilitic posi- tive antinuclear factor sera.
J.Invest. Derm. 48:84-90
- 23) Platz et al(1981), HLA D and Dr, and Dr, antigens in genetic analy- sis of insulin dependent Diabetes.
Diabetologia, 21:108
- 24) Pozzilli P.O. (1983), Monoclonal antibo- dies defiend abnormalities of T. Lymphocyte in type I (Insulin Dep- endent Diabetes).
Diabetes, 32:91
- 25) Tardella L.(1983), Circulating anti insulin receptor antibodies in a patient suffering from Lupus nephritis.
J.Clin.Lab.Immunol.12(3):159-65
- 26) Shulman L.E. (1964), Hashimoto's thyroiditis in chronic False Posi- tive reaction to the test for syp- hilis.
Amer.J.Med.36:174-7
- 27) U.S.PUBLIC Health Service (1962), Laboratory Procedures for modern syphilis serology.
U.S.Government Printing Office Washington
- 28) Volpe R.(1977), The role of auto immunity in Hypoendocrine and Hyperendocrine function.
ANN. Intern. Med.87(1):86-94.