مجلهٔ دانشکده پزشکی تهران
شمارهٔ چهارم ـ دی ۱۳۵۱ - صفحه ۱۱۳

سموم جدید ویبریون وبا و اثرات بیماری زائی آنها

دکتر کیهان بانو لشکری*

با وجودیکه اثرات زیان آور سم داخلی ویبریون وبا برروی جدار روده از زمانهای خیلی قدیم توسط کخ وسایر کارشناسان معلوم گردیده است[۱] ولی مکانیسم عمل این سم و همچنین وجود وخواص سایر سموم این دسته از ویبریونها تا سالهای اخیر ناشناخته بود. مطالعات دراین زمینه درچندسال اخیر شروع گردیده است و کارشناسان توانسته‌اند وبای حیوانی راکه شباهت زیادی به وبای انسانی دارد درحیوانات آزمایشگاه ایجاد نمایند وسموم مختلف آنرا بطور خالص تهیه نمایند. وهمچنین عامل ایجادکننده اسهال وآنزیم‌های آنرا مورد مطالعه قراردهند.

عامل تولیدکنندهٔ اسهال که امروزه توانسته‌اند بطور خالص بدست آورند بنام کلراژن (Choleragen) فاکتورقابل نفوذ دهندهٔ واسکولر (Vascular Permeability Factor)[۲] توکسین نوع ۲ کلرا (Type 2 Cholera Toxin)، آنتروتوکسین یا اگزوتوکسین خوانده میشود. روشهای مختلفی برای تهیه وجداکردن این مواد ازیکدیگر بکاررفته‌است ولی درهرصورت آنتروتوکسین یا اگزوتوکسین عامل ایجادکنندهٔ علائم بالینی وبا است.

خواص آنتروتوکسین:

در سالهای اخیر انتروتوکسین را بطور خالص تهیه نموده وتوانسته‌اند ترکیبات آنرا بطور دقیق ازنظرشیمیائی بررسی نمایند [۳] . تمام آنها دارای قدرت ایجاد کننده اسهال میباشند ودرحرارت ۵۶ درجه سانتیگراد بعضی ازخواص خود را ازدست میدهند، بوسیله Pronase بی‌اثر میشوند ونیز تریپسین برروی آنها بی‌اثر است.

ضمناً دارای خاصیت آنتی‌ژنیک است وپس‌از تزریق به حیوانات آزمایشگاه آنتی‌کورهای خنثی‌کننده ایجاد مینماید و علاوه برآن تزریق‌زیرجلدی آن بحیوانات باعث ازدیادقابلیت نفوذ مویرگهای پوستی وازدست دادن مقدار زیادی مایع‌از بدن میگردد. اگر ویبریونهای جدا شده از بیماران راکشت دهند وبعد صاف نمایند وصاف‌شدهٔ آنها را به‌بچه خرگوش تزریق‌کنند وبائی شبیه به وبای انسانی بااسهالهای شدید تولید مینماید. این‌آزمایش‌توسط Sack و Carpenter درسگ هم انجام شده است وباعث ایجاد اسهال‌شدید و ازدست‌رفتن مایعات درحیوان مزبور گردیده است[۴].

پس از نتیجه گیری از حیوانات آزمایشگاه ، مطالعات درمورد افراد انسانی‌انجام شده‌است:

ـ ویبریوکلرای نوع «Inaba 569 B» را کشت داده آنتروتوکسین آنرا جدا نموده ودر افراد داوطلب امتحان نمودندکلیهٔ آنها به اسهالهای‌وبائی دچارشدند.

ـ عده‌ای از کارشناسان از جمله Panse و Dutta نشان دادندکه مایع‌صاف شده وجداشده ازمدفوع افرادمبتلی به وبا دارای فاکتوریست‌که دربرابر حرارت مقاوم است وبا سرم افرادیکه ازبیماری وبا بهبودی حاصل‌نموده‌اند خنثی میشود وخواص اسهال‌زائی و سایر فعالیت‌های بیولوژیکی آنتروتوکسین را دارد وبعلاوه تزریق این‌ماده به حیوانات آزمایشگاه از قبیل سگ، حیوان را دربرابر بیماری ایمن مینماید ودرجهٔ ایمنی‌بامقدارآنتی‌توکسین بوجود آمده‌بستگی دارد.

* گروه میکروب شناسی وایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

روشهای تهیه آنتروتوکسین

پس از آنکه وجود آنتروتوکسین درمایعات صاف شده برای اولین‌مرتبه توسط De نشان داده‌شد کارشناسان برای تهیه‌آن مطالعات دامنداری‌را شروع نمودند و میکروب‌را روی‌محیط پپتن‌نمکدار (Peptone _ Saline) کشت دادند. اغلب انواع ویبریون وبا تولید آنتروتوکسین مینمایند ولی مقدار آنتروتوکسین ایجاد شده خیلی کم میباشد. این مقدارناچیز دربدن علائم و با را توأم‌با اسهالهای شدید ایجاد مینماید. نوعی‌که بیش‌از انواع دیگر در خارج از بدن تولیدآنتروتوکسین میکند نوع Inaba 569 B میباشد.

این‌سوش در خارج از بدن‌بمقدار خیلی‌زیاد تولید آنتروتوکسین می‌نماید.

با تغییردادن‌ترکیبات محیط‌کشت مقدار آنتروتوکسین تولید شده متفاوت میباشد.

Finkelstein وLo Spalluto [۵] نشان دادندکه سوش Inaba 569 B درمحیطی‌که دارای اسیدکازامینو،سوکروز و املاح مختلف باشد مقدار قابل‌توجهی آنتروتوکسین تولید مینماید ودر محیطهای دیگر ازقبیل محیطهای‌غذائی‌که‌دارای اسیدآمینه وعصارهٔ لوولزباشد تاحدی میتواند آنتروتوکسین تولیدکند.درجه حرارت و PH محیط در ترشح‌آن اثر زیادی دارد. درحرارتهای‌پائین ازقبیل ۲۰تا۳۰ درجه بمقداربیشتر میتواند آنتروتوکسین ایجادکند وبهترین PH جهت تولید آن ۷تا ۷/۸ میباشد.[۶]

محل تولید آنتروتوکسین در ویبریونها بطور دقیق معلوم‌نیست ممکن‌است‌ازسل‌وال یا داخل‌سلول‌باشد. همچنین روشن نشده‌است‌که چه‌موادی باعث‌تحریك سلول میگردندکه ایجاد انتروتوکسین نماید ولی باید دانست‌که آنتروتوکسین جزء مواد اصلی‌سلول است.

اگر سلولها را قبل ازرسیدن به‌مرحله‌توقف رشد خود لیز نمایند مقدار آنتروتوکسین درآنهاکم یاهیچ‌میشود.اگر درجهٔ حرارت‌کشت را در مرحلهٔ لگاریتمی پائین بیاوریم تا در رشدآن‌تأخیری‌حاصل گردد، بهمان‌نسبت ازمقدارآنتروتوکسین کاسته میشود.[۷]

چنین بنظر میرسدکه آزادشدن آنتروتوکسین از داخل سلول در دومرحله انجام‌میشود یکی در شروع‌مرحله رشد لگاریتمی‌که‌بعلت‌کمی‌سلولها مقدارآن خیلی‌کم است ودیگری در انتهای این مرحله است‌که مقدار آن فوق‌العاده زیاد میباشد.

آنتروتوکسین را امروزه توانسته‌اند بطورخالص‌بدست آورند. جهت‌خالص‌کردن‌آن‌ازروشهای‌مختلفی‌استفاده‌می‌کنند ازقبیل‌صاف‌کردن‌مایع محیط‌کشت‌بدون‌سلول‌ازفیلترهای‌بامنافذ درجه‌بندی‌شده متفاوت که‌بعداًمایع‌بدست‌آمده‌راتوسط‌سفادکس کروماتوگرافی نموده‌اند ویا بالاخره آنتروتوکسین را بوسیلهٔ سولفات دکستران وسولفات آلومینیوم رسوب داده وتوسط دی‌اتیل‌امینواتیل سفادکس کروماتوگرافی و جدا نموده‌اند.[۱۶]

باوجودیکه روشهای مختلفی جهت‌تهیهٔ آنتروتوکسین بکار رفته است ولی برای تهیهٔ آنتروتوکسین بمقدار زیاد به منظور تهیه واکسن، نمیتوان از این روشها استفاده‌کرد زیرا تهیهٔ‌مقدارزیادتوکسوئیدازیك‌طرف‌احتیاج‌به‌موادشیمیائی‌زیادو تکنیسین‌های متخصص دارد[۱۵]واز طرف‌دیگر جلوگیری از آلودگی آن خیلی‌دشوار است وفقط بمقدارکم میتوان‌باروش سادهٔ زیر آنرا تهیه‌نمود.

این روش عبارت‌است ازجذب آنتروتوکسین بداخل‌ژل آلومینیوم‌که بعداً ژل‌را سانتریفوژ نموده وآنتروتوکسین را جدا مینمایند. [۸]

آنتروتوکسینی‌که با این‌ترتیب بطورخالص بدست‌آمده است دارای۸۵ تا۹۲ درصد پروتئین ویك درصد موادلیپیدی بوده‌وبدون‌هیدرات‌دوکربن‌میباشد. وزن‌مولکولی‌آن درحدود ۶۱۰۰۰ پیشنهاد شده‌بود واخیراً وزن مولکولی‌آنرا۹۰۰۰۰ تخمین زده‌اند [۹].دارای خاصیت سمی بسیار شدید بوده، تزریق داخل‌جلدی (10^{-9} mg) آن باعث تغییر قابلیت نفوذمویرگهای‌پوستی‌شده‌وتزریق‌مقدار۰/۴میکروگرم‌آن‌در خرگوش‌باعث‌جمع‌شدن‌مایع‌بمقدارزیاد در روده‌می‌شود[۱۰]. آنتروتوکسین خالص‌دارای خاصیت آنتی‌ژنیك بوده [۱۱] و آنتی‌توکسین بدست‌آمده‌از فعالیت‌آن جلوگیری نموده‌خاصیت اسهال‌زائی‌آنرا خنثی مینمایدواگر آنرا بافرمالین مجاورنمایند تبدیل به‌آناتوکسین میشودکه ممکن است‌در درمان بیماران مبتلی به‌وبا دارای ارزش‌زیادباشد.

آزمایشاتی‌که دراین‌زمینه درحیوانات‌آزمایشگاه انجام

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

شده نتایج بسیار درخشانی داشته‌است[۱۲]. بااین‌روش شاید درآتیه بتوان انسان‌را درمقابل بیماری ایمن‌نمود.

واکسن‌هائیکه‌درحال‌حاضربکار میبرند مدت‌ایمنی کوتاهی دارند وفعلا برطبق‌پیشنهاد سازمان بهداشت جهانی‌اگر به واکسن‌ها توکسوئید اضافه‌نمایند قدرت ایمونیته واکسن‌زیاد خواهد شد.[۱۳و۱۴]

REFERENCES

1- Koch R., *Arbt. Kaiser. Ges.* 3: 155. 1887.

2- G.F. Grady and M.C. Chang. *J. Infect. Dis.*, 121: 92, 1970.

3- Coleman W.H.,J. Kaur, M.E. Iwert, and W. Burrows. *J. Bact.* 96: 1137-1143, 1968.

4- Sack, R.B., and C.C.J. Carpenter. *J. Infect. Dis.* 119: 150-157. 1967.

5- Finkelstein, R.A. and R.C. Hollingsworth. *J. Immun.*, I: 468-473, 1970.

6_ Kusama, H., and J.P., Graig, *J. Immun.*, I: 80-87, 1970.

7- Richardson, S.H. *J. Bact*, 100: 27-34, 1970

8- P. Talbot, and G.F. Grady. *J. Infec, Dis.*, 121: 185, 1970.

9- Heckly and H. Wolochow, *J. Inlect. Dis.*, 121: 180, 1970.

10- Field, M, G. R. Plotkin, and W. Silen. *Nature*, 217: 469-471, 1968.

11- Purce and et al. *J. Infect. Dis.*, 121: 231-235, 1970.

12- Feeley, J C., and C.O. Roberts. *Tex, Rep. Biol, Med*, 27: 213_226, 1969.

13_ Berky. Bull. *W.H.O.* 4: 512, 1969.

14- Field., Bull. *W.H.O.* 14: 414, 1969.

15- Andrée O., *Presse. Med.* 11: 151, 1970.

16- Purce., *Presse. Med.*, 6: 30, 1969.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]