بررسی سوپرآنتی‌ژن‌ها در بافت پولیپ بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن در مقایسه با گروه کنترل: *گزارش کوتاه*

محمد فرهادی[۱]، آذردخت طباطبایی[۲*]
مهدی شکرآبی[۳]، ثمیله نوربخش[۴]
شیما جوادی‌نیا[۵]، یاسر قوامی[۶]

۱- گروه گوش و حلق و بینی، مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی و سر و گردن، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، ۲- کارشناس ارشد علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات عفونی کودکان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) ۳- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی ۴- گروه عفونی اطفال، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) ۵- رزیدنت داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، ۶- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، مجتمع آموزشی رسول اکرم (ص)، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان
تلفن: ۶۶۵۱۶۰۴۹-۰۲۱
E-mail: cpidir@gmail.com

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۰/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۳/۲۲

زمینه و هدف: *استافیلوکوک اورئوس* سوپرآنتی‌ژن‌های زیادی ترشح می‌کند که در التهاب مخاط سینوس‌ها و ایجاد رینوسینوزیت مزمن نقش دارند. هدف این مطالعه، بررسی وجود این سوپرآنتی‌ژن‌ها در بافت پولیپ بینی مبتلایان به رینوسینوزیت مزمن و مقایسه آن با گروه کنترل بود.

روش بررسی: آنالیز بافت پولیپ بینی در ۳۸ بیمار و نمونه مخاطی ۱۴ کنترل از نظر وجود سوپرآنتی‌ژن‌های اگزوتوکسین A، B، C، D و TSST1 با روش RT-PCR و ELISA انجام شد.

یافته‌ها: در بررسی RT-PCR در ۸۸/۲٪ بیماران و ۴۵/۵٪ گروه کنترل حداقل یک سوپرآنتی‌ژن شناسایی شد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری دارد (P=۰/۰۳). در بررسی کلی از نظر سوپرآنتی‌ژن‌ها با روش ELISA در ۱۰۰٪ بیماران و ۳۵/۵٪ گروه کنترل حداقل یک سوپرآنتی‌ژن شناسایی شد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: نشان داده شد که بین سوپرآنتی‌ژن‌های استافیلوکوکی و پولیپ بینی و احتمال دخالت آن‌ها با پاتوژنز پولیپوز بینی ارتباط وجود دارد.

کلمات کلیدی: سوپرآنتی‌ژن، RT-PCR، ELISA.

مقدمه

پولیپ بینی (Nasal polyp) یک توده خوش‌خیم از مخاط بینی یا سینوس‌هاست که در ۴-۱٪ افراد دیده می‌شود. پولیپ بینی در بیماری سیستیک فیبروزیس، آسم و افزایش حساسیت به آسپیرین دیده می‌شود، ولی علت آن مشخص نیست.[۱-۳] عوامل ایجاد پولیپ بینی شامل عفونت‌ها، التهاب یا به‌هم خوردن موازنه مسیرهای متابولیک و یک‌سری مسایل ایمونولوژیک (و نه لزوماً آلرژی) می‌باشند.[۴و۵] پولیپ بینی بیماری مزمن مجاری تنفسی فوقانی است که بیش‌تر با سینوزیت مزمن همراه است و افزایش توده‌های مخاطی در این بیماران در پی آسیب اولیه مخاطی و تجمع لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها در بافت پولیپ است.[۶] سایتوکین‌های التهابی در فراخوانی لنفوسیت‌ها و افزایش بیان مولکول‌های چسبان در این بیماری حایز اهمیت می‌باشند. محققین اعتقاد دارند که سوپرآنتی‌ژن‌ها در فراخوانی و فعالیت لنفوسیت‌های تجمع‌یافته نقش دارد.[۷و۸]

روش بررسی

بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه ENT، پس از معاینه و انجام آزمایشات کلینیکی با تشخیص پولیپ در بخش بستری شده و پیش از عمل برداشتن پولیپ از بیماران پرسش‌نامه تهیه می‌شود. بافت پولیپ توسط جراح برداشته و در سرم فیزیولوژی در ۸۶ °C-

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-16]

نگـه‌داری مـی‌شـود. بعـد از همـوژنیزه کـردن نمونـه‌هـا، میـزان اگزوتوکسین‌ها با روش الایزا و ژن‌های بیان‌کننده اگزوتوکسین‌هـا بـا روش RT-PCR بررسی می‌شـوند. جهـت گـروه کنتـرل از ترشـحات موکوس سینوسی افراد مبتلا به رینوسینوزیت مزمن استفاده می‌شود.

استخراج RNA و انجام RT-PCR: ابتـدا پـنج تـا ۱۰ میلـی‌گـرم از بافت وزن شده و سپس RNA با اسـتفاده از کیـت اسـتخراج (Roche Co., Germany) جدا می‌شـود. RNA مربوطـه تـا زمـان انجـام تـست مراحل بعدی در حرارت ۷۰- نگه‌داری می‌شود. سپس به‌میزان ۵-۰/۱ میکروگرم RNA، یک میکرولیتر از پرایمر الگو اضافه شده و به آن آب دیونیزه، بافر واکنش‌دهنده، ممانعت‌کننـده، dNTP و آنـزیم M-MULV اضافه می‌شود. سپس با انجام زمان‌های انکوباسیون لازمه، cDNA تهیه و برای انجام PCR مورد استفاده قرار می‌گیرد.

انجام تست الایزا: مقدار معینی بافت را وزن کرده و با بافر PBS (PH:۷/۴) به‌وسیله دستگاه Ultra-Turrax T25 ساخت آلمان هموژنه می‌شود. سپس از نمونه هموژنه، میزان توکسین‌ها با استفاده از کیت (BioPharma Co., Germany) الایزا مورد سنجش قرار گرفت. جهت گزارش توصیفی داده‌ها از شاخص‌های فراوانی نسبی، میانگین، میانه و از شاخص‌های پراکندگی (طیف و انحراف‌معیار) استفاده شده است. جهت تحلیل داده‌ها، برای مقایسه متغیرهای کیفی، از آزمون χ^2 استفاده شد.

یافته‌ها

۱۹ فرد کنترل و ۲۸ بیمار مبتلا به رینوسینوزیت مزمن بـا پولیـپ در این مطالعه بررسی شدند. متوسط سن بیماران ۳۶/۴ (انحراف‌معیار ۱۲/۸) و افراد سالم ۳۹/۹ (انحراف‌معیار ۱۷/۱) بود. در گروه بیمـاران ۱۷ نفر (۶۱ درصد) و در گروه کنترل هشت نفـر (۴۲ درصـد) مـذکر بودند.

سابقه آلرژی و پولیپ در گروه بیماران به‌ترتیب ۶۵٪ و ۵۲٪ و در گـروه افـراد کنتـرل بـه‌ترتیـب ۳۹٪ و ۳۷٪ بـود. نتـایج بررسـی سوپرآنتی‌ژن‌ها با آزمایش نمونـه بافـت توسـط روش PCR در گـروه بیماران و گروه کنترل در جدول- ۱ آمده است. هم‌چنین نتایج بررسی سوپرآنتی‌ژن‌ها با آزمایش نمونه بافت توسط روش ELISA در ایـن دو گروه در جدول- ۲ ذکر شده است.

جدول- ۱: درصد بیان ژن‌های سوپرآنتی‌ژن‌های استافیلوکوک در بافت پولیپ بیماران و مقایسه با بافت مخاط بینی گروه کنترل

	اگزوتوکسین A	اگزوتوکسین B	اگزوتوکسین C	اگزوتوکسین D	TSST1	تمام سوپرآنتی‌ژن‌ها
بیمار	٪۵۶/۳۰	٪۵۰	٪۷۶/۵۰	۰	٪۶۲/۵۰	٪۸۸/۲
کنترل	٪۴۳/۸۰	۰	٪۳۶/۴۰	۰	٪۹/۱۰	٪۴۵/۵
P*	۰/۲۴	۰/۰۲	۰/۰۵		۰/۰۰۸	۰/۰۳

* آزمون آماری: χ^2 و مقادیر P<۰/۰۵ با ارزش تلقی گردید. توکسین سندرم شوک توکسیک نوع ۱= TSST1

جدول- ۲: درصد وجود سوپرآنتی‌ژن در بافت پولیپ بیماران و مقایسه با گروه کنترل

	اگزوتوکسین A	اگزوتوکسین B	اگزوتوکسین C	اگزوتوکسین D	TSST1	تمام سوپرآنتی‌ژن‌ها
بیمار	٪۴۲/۹	٪۶۰/۷	٪۵۵/۶	٪۲۰/۸	٪۵۹/۳	٪۱۰۰
کنترل	٪۲۳/۵	٪۵/۹	٪۲۳/۵	٪۵/۹	٪۱۲/۵	٪۳۵/۳
P*	۰/۱۹	۰/۰۰۱	۰/۰۴	۰/۳۷	۰/۰۰۳	۰/۰۰۱

* آزمون آماری: χ^2 و مقادیر P<۰/۰۵ با ارزش تلقی گردید. توکسین سندرم شوک توکسیک نوع ۱= TSST1

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-16]

بحث

سوپرآنتی‌ژن‌ها پروتیین‌های مشتق‌شده از بسیاری از باکتری‌ها، ویروس‌ها و سایر میکروارگانیسم‌ها هستند که بعد از آزادسازی قادرند حتی تا ۳۰٪ کلون‌های لنفوسیتی را در بدن فعال سازند و با اتصال متقابل قطعات غیرپلی‌مورفیک HLA و زنجیره TCR-β لنفوسیت‌ها را به‌طور غیراختصاصی فعال نموده و با ترشح آبشاری سایتوکین‌ها، التهاب ژنرالیزه در بدن ایجاد می‌نمایند. نشان داده شده است سوپرآنتی‌ژن‌های استافیلوکوکی به‌طور ویژه موجب افزایش ترشح TNF-α و اینترلوکین چهار و پنج می‌شود. استافیلوکوک طلایی مکرراً از مجاری تنفسی فوقانی بیماران مبتلا به رینوسینوزیت و مبتلا به پولیپوز جدا شده و حدوداً ۵۰ تا ۶۰٪ این باکتری‌ها سم‌زا هستند.[۹و۱۰]

در مطالعه‌ی اخیر، ارتباط بسیار قوی بین بروز پولیپ در زمینه رینوسینوزیت مشاهده گردید که با مطالعات Bachert، Bernstein، Wang هم‌خوانی دارد.[۸و۱۱و۱۲]

Wang نشان داد علاوه بر این‌که انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی و TSST-1 در بافت پولیپ افزایش دارند، درصد لنفوسیت‌های T Vβ در بافت پولیپ در مواردی که آزمایش الایزا برای سوپرآنتی‌ژن‌ها در فراخوانی لنفوسیت‌های T در بافت پولیپ نقش موثر داشته باشند و به‌طور غیرمستقیم فرضیه دخالت سوپرآنتی‌ژن‌ها در پاتوژنز پولیپ را اثبات می‌نماید که در تحقیق اخیر نیز افزایش ابراز ژن سوپرآنتی‌ژن‌های A، B، C و TSST-1 در بافت پولیپ اثبات گردیده و غلظت سوپرآنتی‌ژن‌های مذکور نیز در بافت پولیپ در مقایسه با بافت مخاطی افزایش نشان می‌دهد. در روش RT-PCR در بافت RNA انتروتوکسین D قابل تفکیک نبوده و میزان این توکسین در بافت نیز قابل تشخیص نبود.[۱۲]

در مطالعه قبلی Farhadi ابراز سایتوکین‌های تیپ دو در القای واکنش پولیپی اثبات شده است.[۱۳]

یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که سوپرآنتی‌ژن‌های آزاد شده علاوه بر تخریب اولیه بافتی موجب ترغیب گرایش سایتوکینی از TH2 به TH1 در سلول‌های منتشرشده در بافت شده و چون سلول‌های T به‌صورت پلی‌کلونال فعال گردیده و بنابراین تجمع سلول‌های TH2 در بافت پولیپ موجب افزایش ترشح IL-2، IL-5، IL-4 و کاهش ترشح IFN-γ، IL-10 و TGF-β خواهد شد. بنابراین دور از انتظار نخواهد بود که انتشار ائوزینوفیل‌ها و افزایش سنتز IgE نیز در مخاط ها بافت پولیپ ملاحظه گردد که مجدداً تئوری ارتباط متقابل ترشح سایتوکین‌های التهابی با زمینه آلرژی در بروز پولیپ به گونه دیگری اثبات می‌گردد.[۱۳]

Van Zele نشان داد که سنتز موضعی آنتی‌بادی IgE، IgA و IgG در بافت هموژنه شده، پولیپ به‌طور قابل توجهی افزایش داشته و IgE ضد انتروتوکسینی یا استافیلوکوکی نیز افزایش می‌یابد، در حالی که این تغییرات در سرم بیماران اثبات نگردیده است که این یافته نیز تغییرات سلولی TH2 که سلول موثر برای تولید IL-6 و IL-5 و در نهایت سنتز IgE در بافت می‌باشد را نیز به اثبات می‌رساند. بنابراین سوپرآنتی‌ژن‌ها را می‌توان به‌عنوان یکی از عوامل القاکننده واکنش التهابی آبشاری که منتهی به سینوزیت هیپرپلاستیک و تشکیل توده‌های پولیپی گردد معرفی نمود.[۱۴] واکنش‌های التهابی و فراخوانی لکوسیتی و عملکرد سوپرآنتی‌ژن‌ها پدیده‌ای موضعی در بافت است. عدم افزایش ابراز ژن انتروتوکسین D و عدم افزایش غلظت آن در بافت نیاز به مطالعات بیش‌تری دارد.

فرضیه سوپرآنتی‌ژنی چنین بیان می‌شود که اگزوتوکسین‌های استافیلوکوک موجب فراخوانی لکوسیت‌های بافتی شده و در نهایت با ترشح کموکاین‌های مختلف موجب جلب ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های TH و لنفوسیت‌های B خواهد شد. چنان‌چه در بافت پولیپ تولید IgE اختصاصی بر علیه توکسین‌های استافیلوکوک و انتشار سلول‌های T با توالی خاصی از Vβ اثبات گردیده است.

در مطالعه Bernstae در مخاط بینی افراد مستعد به پولیپ در ۷۵٪ موارد استافیلوکوک طلایی جدا شده در حالی که شیوع کلونیزاسیون این باکتری در جمعیت سالم حدود ۲۵٪ است. غالب استافیلوکوک‌های جداشده در بیماران در شرایط آزمایشگاهی تولید سوپرآنتی‌ژن می‌نمایند. بنابراین مطالعه اخیر یک‌بار دیگر شواهد قوی‌تری برای ارتباط سوپرآنتی‌ژن‌های استافیلوکوکی با بروز پولیپ و یا تشدید التهاب ناشی که در نهایت منجر به پرولیفراسیون مخاط بینی را ارایه می‌دهد.[۹]

سپاسگزاری: این مقاله حاصل تلاش همکاران در مرکز تحقیقات گوش، حلق و بینی و سر و گردن و مرکز تحقیقات عفونی کودکان در مجتمع آموزشی رسول اکرم (ص) می‌باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-16]

References

1. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of inflammation and impact of Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol* 2006;20(4):445-50.
2. Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimarães RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75(6):806-13.
3. Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, et al. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(8):1270-5.
4. Van Cauwenberge P, Van Zele T, Bachert C. Chronic rhinonsinusitis and nasal polyposis: the etiopathogenesis revealed? *Verh K Acad Geneeskd Belg* 2008;70(5-6):305-22.
5. Takeno S, Hirakawa K, Ueda T, Furukido K, Osada R, Yajin K. Nuclear factor-kappa B activation in the nasal polyp epithelium: relationship to local cytokine gene expression. *Laryngoscope* 2002;112(1):53-8.
6. Deutsch E, Kaufman M, Nisman B, Barak V. Cytokine evaluation in throat infections. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(8):713-6.
7. Lee CH, Rhee CS, Min YG. Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(8):665-70.
8. Bachert C, van Zele T, Gevaert P, De Schrijver L, Van Cauwenberge P. Superantigens and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3(6):523-31.
9. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13(1):39-44.
10. Bernstein JM, Ballow M, Schlievert PM, Rich G, Allen C, Dryja D. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2003;17(6):321-6. Erratum in: *Am J Rhinol* 2004;18(1):62.
11. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(1):34-8.
12. Wang M, Shi P, Chen B, Zhang H, Jian J, Chen X, et al. The role of superantigens in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70(2):97-103.
13. Farhadi M, Tabatabaee A, Shekarabi M, Noorbaksh S, Khatib M, Javadinia Sh. The comparison of TH1 and TH2 cytokines gene expression in allergic and non-allergic patients with nasal polyps by PCR. *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2011;69(9):576-80.
14. Van Zele T, Vaneechoutte M, Holtappels G, Gevaert P, van Cauwenberge P, Bachert C. Detection of enterotoxin DNA in Staphylococcus aureus strains obtained from the middle meatus in controls and nasal polyp patients. *Am J Rhinol* 2008;22(3):223-7.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-16]

TUMJ monthly Tehran University Medical Journal
Tehran University Medical Journal, October 2012; Vol. 70, No. 7: 452-456 *Brief Report*

Superantigens in polyp tissue of patients with chronic rhino-sinusitis, a comparative study: *a brief report*

Mohammad Farhadi M.D.[1]
Azardokht Tabatabaee M.Sc.[2*]
Mehdi Shekarabi Ph.D.[3]
Samileh Noorbakhsh M.D.[4]
Shima Javadi Nia M.D.[5]
Yaser Ghavami M.D.[6]

1- Department of ENT Research Center, Hazrat-e-Rasoul Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- M.Sc. in Laboratory Science, Instructor and Faculty member, Research Institute for Pediatric Infectious Diseases, Hazrat-e-Rasoul Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.
4- Department of Pediatric Infectious Disease, Research Institute for Pediatric Infectious Diseases, Hazrat-e- Rasoul Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5- Internal Medicine Resident, Hazrat-e-Rasoul Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6- General Practitioner, ENT Research Center, Hazrat-e-Rasoul Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Niayesh St., Sattarkhan St., Hazrat-e-Rasoul Training Medical Complex, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66516049
E-mail: cpidir@gmail.com

Abstract

Received: January 11, 2012 Accepted: June 11, 2012

Background: *Staphylococcus aureus* secretes numerous superantigenes which trigger the inflammatory mechanisms of sinus mucosa and cause chronic rhino-sinusitis. This study was designed to evaluate the role of *staphylococcus aureus* superantigens in polyp tissues of patients with chronic rhino-sinusitis in comparison with a control group.

Methods: Polyp tissue samples of 28 patients and mucosal specimens of 19 healthy individuals were evaluated for *staphylococcus aureus* bacterium superantigens, exotoxins A, B, C and D and TSST-1 with RT-PCR and ELISA methods Rasoul Akram Hospital during 2 years.

Results: Polymerase chain reaction (PCR) results revealed that 88.2% of the patients and 45.5% of the controls had at least one type of superantigen (P=0.03). Evaluation of superantigens using ELISA method showed presence of at least one type of superantigen in the nasal samples of all patients and in 35.3% of the controls (P<0.001).

Conclusion: A relationship between staphylococcal superantigens and nasal polyps is concluded from this study which indicates the probable role of these superantigens in the pathogenesis of nasal polyposis.

Keywords: ELISA, RT-PCR, superantigens.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-16]