

## بیماری مزمن گرانولوماتو و اختلال ایودیناسیون

در گویچه‌های سفید \*

مجله علمی نظام پزشکی

سال ۲، شماره ۱-۲، صفحه ۹۴، ۱۳۵۰

دکتر فردریک علمین \*\*

در سال ۱۹۵۷، Berendes و همکارانش در عده‌ای از کودکان و جوانان بیمار موفق به تشریح یک نوع بیماری عفونی عودکننده شدند، که با وجود درمان شدید با آنتی‌بیوتیک، منجر به مرگ بیماران مذکور میشد.

این بیماری که اکثراً در جنس مذکر دیده میشود اثری است و بیماری مزمن گرانولوماتوی دوران بچگی (Chronic Granulomatous Disease of Childhood نامیده میشود. در سالهای اخیر نزد جنس مؤنث نیز کسالتی شبیه این بیماری شرح داده شده است و چنین بنظر میرسد که عوامل متعدد اثری و کوروموزومی در بروز این بیماری دخالت دارند (۱)

علت کمی مقاومت این بیماران در مقابل بعضی عفونت‌ها تا مدتی معلوم نبود تا اینکه در سال ۱۹۶۷ Holmes و همکارانش نشان دادند که در این بیماران، لوکوسیت‌ها بعلت وجود اختلال در ساختمان آن‌ها قادر نیستند بعضی از میکروبها را از بین ببرند (۲). به بیان دیگر لوکوسیت‌های این بیماران فقط بعضی از میکروبها را فاگوسیت و نابود میکنند. بطور مثال گویچه‌های سفید شخص مبتلا به بیماری مزمن گرانولوماتو میتواند فقط استرپتوکوک‌ها را، مانند گویچه‌های سفید شخص طبیعی، فاگوسیت بکنند.

بعقیده دانشمندان چون Quie و همکارانش، فاگوسیتوز در گویچه‌های سفید این بیماران مختل نیست و بنظر آنان لوکوسیت‌های این بیماران تمام میکروبها را بطور طبیعی فاگوسیت میکنند، منتهی بعضی از میکروبها بعد از فاگوسیت شدن مدت طولانی و غیر طبیعی در داخل گویچه‌های سفید زنده میمانند (Prolonged Intracellular Survival) (۳). از طرف دیگر در داخل لوکوسیت‌های این بیماران یک یا چند

مکانیسم مربوط به نابود کردن میکروبها دچار اختلال میشود. مکانیسم نابود شدن میکروبها در لکوسیت‌های چند هسته‌ای شخص طبیعی بطور کامل معلوم و شناخته نشده است. بعد از اینکه میکروب فاگوسیت شده در داخل لوکوسیت، در اطراف میکروب، واکوئل تشکیل میشود و گرانول‌های موجود در لوکوسیت گرداگرد آن واکوئل را فرامیگیرند (۴). این گرانولها از عوامل مختلف ضد میکروبی مانند لیزوزیم Lysozyme، میلوپراکسیداز Myeloperoxidase و ذراتی که دارای پروتئین‌های کاتیونیک میباشد تشکیل شده است (۵). بعد از فاگوسیتوز، PH لوکوسیت مخصوصاً در اطراف میکروب فاگوسیت شده پائین می‌آید و Hydrogen Peroxide ایجاد میشود (۶). در حالت طبیعی نتیجه این فعل و انفعالات منجر به از بین رفتن میکروب میشود.

گویچه‌های سفید شخص مبتلا به بیماری مزمن گرانولوماتو بمقدار طبیعی دارای لیزوزیم، پراکسیداز و فاگوسیتین میباشد. فاگوسیتین اصطلاحی است که Hirsch به ترکیبات ضد میکروبی ذرات کاتیونیک داده است (۷). از آنجا که خاصیت ضد میکروبی فاگوسیتین نسبت به هر نوع میکروب اختصاصی میباشد چنین بنظر میرسد که در بیماری مزمن گرانولوماتو یک نوع کمبود خاصیت ضد میکروبی انتخابی در ذرات کاتیونیک (فاگوسیتین) نسبت به بعضی میکروبها وجود دارد.

یک عده از محققین در داخل گویچه‌های سفید این بیماران اختلال در پراکندگی گرانول (Degranulation) بعد از هضم جسم خارجی مشاهده کرده‌اند، در صورتیکه دیگران قادر به نشان دادن این اختلال نشده‌اند (۸).

گویچه‌های سفید بیماران مبتلا به بیماری مزمن گرانولوماتو کمتر از طبیعی اکسیژن مصرف میکنند، اکسیداسیون گلوکز و همچنین مقدار

\* تلخیص و ترجمه و نگارش

\*\* دانشکده پزشکی دانشگاه تهران - مرکز پزشکی پهلوی.

مبتلا به بیماری مزمن گرانولوماتو مختل شده است. سؤالی است بجا، چه پس از مطالعات کافی ثابت شده است که مقدار پراکسیداز در گویچه‌های سفید بیماران مذکور در حد طبیعی است، و با وجودیکه بعضی از دانشمندان عقیده داشتند که بعلت کمبود میلوپراکسیداز عمل Iodination مختل شده است ولی همانطوریکه در بالا اشاره شد این کمبود وجود ندارد. گویچه‌های سفید این بیماران بعد از فاگوسیت‌کردن باکتری، کمتر از طبیعی هیدروژن پراکسید تولید میکنند و این نارسائی در تولید ممکن است علت اختلال در ایودیناسیون باشد و بهترین شاعر برای این ادعا آزمایش با لاکتوباسیل اسیدوفیل است. از آنجائیکه این باکتری خود سازنده هیدروژن پراکسید میباشد، پس از فاگوسیت شدن، عمل ایودیناسیون در داخل گویچه‌های سفید بیماران بطور طبیعی انجام میگردد و این رونابود شدن این باکتری عا در گویچه‌های سفید بیماران بطور طبیعی صورت می‌پذیرد. (۱۲) - متیمازول (Methimazole) که دارویی ضد تیروئید است در گویچه‌های سفید، هم از Iodination جلوگیری میکند و هم مانع اثر ضد میکروبی سیستم واسطه‌ای میلوپراکسیداز میشود (۱۰) - این مطلب وقتی اهمیت پیدا میکند که مجبور به تجویز متیمازول در بیماران مبتلا به بیماری مزمن گرانولوماتو بشویم زیرا بطور واضح مانع نابودی باکتری میشود. بالاخره از احتمال دیگری نیز میتوان صحبت کرد که عبارتست از وجود دستگاه‌های ضد میکروبی متعدد نوتروفیلها، و بوسیله همین دستگاه‌ها گلبول سفید طبیعی قادر به انهدام میکربها میباشد ولی وقتیکه لطمه‌ای به این دستگاه‌ها وارد بشود مثلا در مبتلایان به بیماری مزمن گرانولوماتوی دوران بچگی، اثر ضد میکروبی تابع فعالیت دستگاه‌های دیگری که سالم میباشند میگردند. دستگاه واسطه‌ای میلوپراکسیداز (Myeloperoxidase Dependent System) در تشکیل دستگاه‌های ضد میکروبی نقش مهمی ایفا میکند و بدین جهت بنظر میرسد که علت اصلی در بیماری مزمن گرانولوماتو، وجود اختلال در دستگاه واسطه‌ای میلوپراکسیداز و ایودیناسیون باشد.

خلاصه: نوتروفیل‌های بیماران مبتلا به بیماری مزمن گرانولوماتو، برعکس نوتروفیل‌های طبیعی، قادر به ثابت کردن یدور بعد از هضم لاکتوباسیل اسیدوفیلی که بوسیله حرارت مرده اند نمیشود. میکربهاییکه خود سازنده هیدروژن پراکسید باشند بوسیله لوکوسیت‌های این بیماران فاگوسیت و نابود میشوند. این حقیقت نشانه آنست که در گویچه‌های سفید بیماران مبتلا به بیماری مزمن گرانولوماتو، نارسائی در دستگاه واسطه‌ای میلوپراکسیداز وجود دارد.

تشکیل هیدروژن پراکسید در داخل لکوسیت‌ها مختل میشود. البته این اختلالات پس از فاگوسیت‌کردن جسم خارجی قابل رویت میباشد (۹). برعکس لکوسیت‌های طبیعی، گویچه‌های سفید این بیماران در ضمن فاگوسیت‌کردن جسم خارجی، در عمل احیاء کردن تترازلیوم نارسائی نشان میدهند (Nitroblue tetrazolium). میلوپراکسیداز وقتیکه با هیدروژن پراکسید و یک ترکیب مناسب قابل اکسید شدن مانند تیوسیانات، یون کلرور، یدور، بر مور، توأم گردد، اثر ضد میکروبی از خود نشان میدهد و اگر این ترکیب مناسب قابل اکسید شدن، یدور باشد آنرا ایودیناسیون می‌نامند. اثر ضد میکروبی دستگاه وابسته به ید (Iodide dependent System) بعلت Iodination باکتری است. ایودیناسیون در نوتروفیل سالم بعد از هضم باکتری بوجود میآید و میتوان یدور ثابت (فیکسه) شده را همراه باکتری در داخل سیتوپلاسم گویچه‌های سفید مشاهده کرد. (۱۰) Iodination بوسیله مکانیسمی به شرح زیر انجام میگردد: بعد از فاگوسیتوز، محتویات گرانول‌های موجود در داخل نوتروفیلها که شامل میلوپراکسیداز میباشد، و اکوئل تشکیل شده اطراف جسم خارجی را فرا میگيرند. هیدروژن پراکسید یا بوسیله لکوسیت ساخته میشود و با تحت شرایط خاصی بوسیله جسم خارجی هضم شده بوجود میآید. بطور تجربی وقتیکه پراکسیداز، هیدروژن پراکسید و یدرادیاکتیو با نفاق در اطراف باکتری فاگوسیت‌شده جمع بشوند Iodination انجام میگردد که قابل بررسی میباشد. ترکیباتی مانند کاتالاز و احیاء کننده‌های مخصوصی که ممکن است بوسیله باکتری یا لکوسیت بوجود آید، در عمل Iodination مؤثر میباشد. (۱۱) ناگفته نماند که در بعضی از موارد فقط درجه Iodination در افراد مبتلا به بیماری مزمن گرانولوماتو تغییر کرده و نسبت به شخص سالم کمتر است. Klebanoff و White در سال ۱۹۶۹ یک مورد از بیماری مزمن گرانولوماتو در پسر بچه‌ای شرح دادند که مادر این بیمار نیز دارای دو گروه لکوسیت بوده است. گروه اول لکوسیت‌هایی بودند که عمل ایودیناسیون در آنها بطور طبیعی و کامل انجام میگرفت، دسته دوم شامل گویچه‌های سفیدی بودند که عمل Iodination در آنها پس از فاگوسیت‌کردن لاکتوباسیل اسیدوفیل که بوسیله حرارت مرده بودند، انجام نمی‌گرفت. این مورد با فرضیه Lyon که بیماری را مخصوص جنس مذکر میدانست مغایرت داشت. قبلا Windhorst و همکارانش نیز دو دسته لکوسیت در افراد ناقل که همگی از جنس مونث بودند شرح دادند. دسته اول لکوسیت‌هایی بودند که بعد از فاگوسیت‌کردن باکتری، عمل احیاء Nitroblue tetrazolium را انجام میدادند، دسته دوم فاقد این عمل بودند. و اما عمل ایودیناسیون چرا در افراد

## REFERENCES :

- 1- Azimi P. Bodenbender J. G, 1968. Lancet. Chronic granulomatous disease in three sisters, L; 208
- 2- Holmes B and Good, R-A. 1967. J. Clin Investigation. In Vitro bactericidal Capacity of human Polymorphonuclear Leucocytes: Diminished activity in Chronic granulomatous disease of Childhood. 46: 668-679.
- 3) Quie P G. White J.G., 1966. Lancet. Fatal granulomatous disease of Childhood. Inborn abnormality of phagocytic function. 1: 1225-1228.
- 4- Hirsch J.G. and Cohn Z.A. 1966. J. Exper. Med., Degranulation of Polymorphonuclear Leucocytes following phagocytosis of microorganisms, 116: 827-854.
- 5- Mitsui T, 1962- J. Biophys. and biochem. Cytol. Application of electron microscope to cytochemical peroxidase reaction in Salamander Leucocytes, 7: 251-260.
- 6- Paul B. and Sbarra A.J. 1968. Biochemi. et Biophys. Acta, Role of Phagocyte in host-parasite Interactions. 156. 168-178,
- 7- Hirsch J.G. 1960. J. Exper. Med. Further Studies on Preparation and Properties of phagocytin 111: 323-337,
- 8- Kander E. and Partin J.C: 1968, J.Clin Investigation. Leucocyte degranulation and Vacuole formation in patients with Chronic granulomatous disease of Childhood 47: 1753-1762
- 9- Baehner R.L, and Nathan D.B. 1968, New Eng, J. Med, Quantitative nitroblus tetrazolium test in Chronic granulomatous disease. 278; 971-976.
- 10- Klebanoff S.J. 1967. J. Exper. Med. Iodination of bacteria: Bactericidal mechanism, 126: 1063-1078
- 11- Idem, 1968, J. Bac, Myeloperoxidase - halide - hydrogen peroxide antibacterial system, 95: 2131 - 2137
- 12- Kaplao E,L. and Quie P,G, 1968. Pediatrics. Bactericidal Capacity for Streptococci 41: 591-599,