

بنام خدا

مطالعه آنتی با دی ضد تریپونم در بیماران مبتلا به دیابت

دکتر شهناز رفیعی *

سژوگرن (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 سیفیلیس مانند فیکاسیون کمپلمان (۲۵) و VDRL Veneral Disease Research Laboratory (۲۷) و در صورت منفی بودن از روشهای اختصاصی مانسند

Fluorescent treponemal Antibody (۷۵) و FTA Absorbed (FTA_{ABS}) (۱۲) استفاده شد.

وجود موارد مثبت این دو تست بخصوص FTA_{ABS} میتواند نمودار وجود اختلالات ایمنولوژیکی ویدیسده اتوایمون در بیماران دیابتیک باشد.

برای اطلاع بیشتر خوانندگانی که آشنائی کمتری نسبت باین روشها دارند لازم است توضیحات زیر داده شود: پیداکردن روشهای حساس اختصاصی برای سیفیلیس سالهاست که مولفین را بخود مشغول کرده است. روشهای کلاسیک مانند فیکزاسیون کمپلمان و سپس VDRL که در آن از آنتی-ژنهای غیر تریپونمی استفاده میشود. بعلت مثبتهای کاذب فراوان، چه در افراد سالم و چه در مبتلایان به عفونست و

مقدمه: دیابت اختلال متابولیک مزمن و ژنرالیزه ایست که عدهای از مولفین بدلائل زیر آنرا جزء گروه بیماریهای اتوایمون قرار میدهند (۱۶، ۱۸، ۱۹):

تواءم بودن دیابت با سایر اختلالات اتوایمون عدد مترشحه داخلی مانند تیروئیدیت ها شمو تو، آتروفی سورنال آنتی پرنی سوز Poly endocrinopathy (۱) و (۲۸).

وجود اتوآنتی بادی ضد پذیرنده های سلولی انسولین که این آنتی بادیها هم مانع از اتصال انسولین به راپذیرنده ها میشوند و هم عمل انسولین را تقلید میکنند (۸۶). وجود آنتی بادی ضد سلولهای لانگرهانس (۲۰۱) و (۱۳).

ارتباط دیابت با نوع خاصی از آنتی ژنهای سیستم سازگاری نسجی HLA DR₄ (۲۳ و ۲۴).

پیدایش اختلال در سیستم ایمنی سلولی مانند کاهش سلولهای سوپرسور در بیماران دیابتیک (۲۴).

از آنجا که موارد مثبت تستهای سرولوژیکی برای سیفیلیس (Serological Test for Syphilis (STS) از سالها پیش در پاره ای از بیماران اتوایمون مانند لوپوس سیستمیک، آرتريت روماتوئید، تیروئیدیت هاشیموتو و سندرم

* گروه میکروشناسی و ایمنولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

(Veneral Disease Reserch Laboratory) (۲۷)

روش Modified Complement Fixation test (۲۰)

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 ($P < 0.05$). پس از جذب سرم بیماران با آنتی ژن رایتر (FTA_{ABS}) درصد مثبت آزمایش نسبت به افراد طبیعی کاملاً قابل تشخیص آماری میباشد (۶/۲۵٪ در مقابل صفر٪) و این رقم ضمن مقایسه روشهای FTA_{200} و FTA_{ABS} نیز قابل تفسیر و بررسی است ($P < 0.05$).

بنابراین روش FTA_{ABS} با توجه به اختصاصی بودن آن در تشخیص بیماری سیفیلیس روش مناسبی جهت مطالعه عوامل ناشناخته 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 ۱/۸۵٪ موارد FTA_{ABS})

بحث:

نتایج بدست آمده در این مطالعه نشان میدهد که آزمایش FTA_{200} در ۱۶/۶۵٪ بیماران دیابتیک مثبت بوده است در مقایسه با گروه کنترل که ۳/۵٪ مثبت بوده اند. پس از جذب سرم بیماران با عصاره تریپوم رایتر یعنی در آزمایش FTA_{ABS} تعدادی از این موارد حذف شده اند ولی ۶/۲۵٪ از بیماران دیابتیک همچنان مثبت باقی ماندند در حالیکه گروه کنترل به صفر٪ رسید.

از آنجاکه بیماران از نظر سابقه ابتلاء به سیفیلیس دقیقاً مورد بررسی قرار گرفته بعلاوه 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 فلوئورسانس و تریپوم پالیدوم که از تلقیح آن در بیضه خرگوش بدست میآید روش FTA متداول گردید و بعلت مثبت شدن آن در پاره‌ای از موارد از رفتهای پائین سرم بیماران استفاده گردید که این روش سپس بنام FTA_{200} مشهور شد. اما هنوز بعلت شباهت آنتی ژنیک موجود بین تریپومهای سایروفیت در بدن افراد و تریپوم پالیدوم این روش نیز گاهی تواءم با موارد مثبت گزارش میشد. در نتیجه روش FTA_{ABS} که در آن ابتداء سرم بیماران را با تریپوم رایتر مجاور میکنند که آنتی بادیهای غیر اختصاصی موجود در سرم جذب آن گردد و سپس تست FTA با سرم انجام میگردد، جانشین روشهای قبل گردید.

FTA_{ABS} روش حساس و اختصاصی است که یکی از پایه های عمده تشخیص بیماری سیفیلیس شناخته شده است (۱۷).

موارد و روشهای بکار گرفته شده:

گروه بیماران ۴۸ بیمار دیابتیک در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته اند که ۲۵ نفرشان 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 صرف نظر از نوع بیماری دیابت و نوع درمان همگی از نظر سوابق ابتلاء به سیفیلیس مورد بررسی قرار گرفتند. و هیچیک مبتلاء به سیفیلیس نبودند.

گروه کنترل - ۵۶ نفر از جهت بیولوژیک مورد دقت و مطالعه قرار گرفتند و بعنوان گروه کنترل انتخاب شدند. سابقه ابتلاء به سیفیلیس در مورد آنها نیز جستجو شد و هیچیک مبتلاء باین بیماری و بیماری خاص دیگری نبودند. سن متوسط تقریبی گروه کنترل نیز به بیماران نزدیک بود. از این ۵۶ نفر ۲۴ مرد و ۳۲ زن بودند.

سرم: نمونه های سرم بطور ناشتا از بیماران گرفته شد.

روشها:

دو روش کلاسیک تشخیص سیفیلیس VDRL

این نتایج با مطالعات Hughes و Fusillo مطابقت دارد (۹).
وجود موارد مثبت FTA_{200} را میتوان به وجود آنتی ژنهای مشترک بین تریونم پالیدوم و تریونوم $Microdentium$ و $Zeulzeriae$ نسبت داد (۴) کاهش درصد قابل ملاحظه‌ای از موارد مثبت FTA_{200} پس از انجام آزمایش FTA_{ABS} (از ۱۶/۶۵% به ۶/۲۵%) میتواند برله این فرضیه باشد.
ولی برای توجیه موارد مثبت FTA_{ABS} در بیماران

کلاسیک تشخیص سیفیلیس مانند MCF و فیکزاسیون کمیلان 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 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 (۶/۲۵% در مقابل صفر%).

جدول شماره ۱- مقایسه تعداد و درصد موارد مثبت FTA_{200} و FTA_{ABS} در بیماران دیابتیک و افراد سالم.

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

جدول شماره ۲- مقایسه تعداد درصد موارد مثبت FTA_{200} و FTA_{BAS} در بیماران دیابتیک برحسب جنس.

بیماران برحسب جنس	جنس	جمع کل	
		مرد	زن
تعداد		۲۵	۲۳
FTA_{200} موارد مثبت		۳ (۶/۲۴%)	۵ (۱۰/۴۱%)
FTA_{ABS} موارد مثبت		۱ (۱/۸۵%)	۲ (۴/۴%)

FTA_{ABS} در بیماران دیابتیک میتواند چنین باشد، پیدایش اختلالات ایمنولوژیکی خواه سلولی و خواه هومورال در بدن 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 ژنیک موجود بین تریونم پالیدوم و این اتوآنتی ژنهاست که واکنش مثبت FTA_{ABS} را در بیماران دیابتیک بوجود میآورد. 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 FTA₂₀₀ به نسبت قابل ملاحظه ای در بیماران بیش از افراد طبیعی بود. سرمهای FTA₂₀₀ مثبت با عصاره تریونم رایتر جذب شده اند (آزمایش FTA_{ABS}) و بیشتر موارد مثبت حذف شدند ولی هنوز تعدادی از بیماران مثبت باقی ماندند.

وجود آنتی ژنهای مشترک بین تریونم های ساپروفیت و تریونم مولد سیفیلیس را میتوان عامل مثبت شسیدن FTA₂₀₀ و پیدایش فاکتورهای ایمنولوژیکی در جریان بیماری دیابت را عامل ایجاد FTA_{ABS} مثبت دانست.

دیابتیک میتوان به نظریاتی که درباره سایر بیماریهای اتوایمون یعنی لوپوس اریتماتوز آرتریت روماتوئید بیان شده است اشاره کرد (۷۳) مطابق این نظریات وجود موارد مثبت تستهای سیفیلیس در بیماریهای اتوایمون ناشی از پیدایش ماکروگلوبولین (ایمن گلوبولین M) میباشد که این ایمن - گلوبولین با تریونم گشت شده در بیضه خرگوش واکنش ایجاد میکند.

توأم بودن بیماری دیابت با گروهی از اختلالات آندوکرینی که جزء بیماریهای اتوایمون با اختصاص عضوی Organ Specific هستند مانند تیروئیدیت، بیماری آدیسون و گاه توأم بودن آن حتی با لوپوس سیستمیک (۲۵)، وجود آنتی بادیهای ضد پذیرنده های سلولسی انسولین، ضد سلولهای کناری معده (۲۲و۸) ارتباط با (۲۳) HLADR₄ همه میتواند دال بر 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 لیه نظریه فوق باشد. (۱۹) ولی در بررسیهایی که توسط محققین شده است نوع ایمنوگلوبولین حاصل در بیماری دیابت بیشتر IgG است (۲۵، ۱۵). بهر حال توجیه موارد مثبت

Resume

Nous avons etudie 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 Sujees normale et-aient statistiquement Significatife (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 Palidom 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 status 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 immunity.
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) Nebblett T.R. (1966), Treponemal antibodies in non syphilitic positive antinuclear factor sera.
J.Invest. Derm. 48:84-90
- 23) Platz et al (1981), HLA D and Dr, and Dr, antigens in genetic analysis of insulin dependent Diabetes.
Diabetologia, 21:108
- 24) Pozzilli O. (1983), Monoclonal antibodies defend abnormalities of T. Lymphocyte in type I (Insulin Dependent 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 Positive reaction to the test for syphilis.
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.