

تعیین حداکثر تیتراژ نرمال آنتی استرپتولیزین O در کودکان زیر ۱۵ سال زنجان، سال ۷۵-۱۳۷۴

دکتر علی کوشا، متخصص کودکان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان
دکتر محمدحسین اسدی، متخصص میکروبیولوژی پزشکی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان

خلاصه:

در این مطالعه آینده‌نگر کاربردی، از نیمه آبان ماه سال ۷۴ تا نیمه شهریور سال ۷۵، جمعاً ۳۱۸ کودک زیر ۱۵ سال که بعلل مختلف در بیمارستان دکتر بهشتی زنجان بستری و سابقه‌ای از عفونتهای مختلف استرپتوکوک بر اساس شرح حال نداشتند؛ جهت تعیین بالاترین عیار نرمال آنتی استرپتولیزین O، با روش ماکرومتد با کیت شرکت بیومریو بررسی شدند. عیارهای آنتی استرپتولیزین O این کیت ۸۰۰ - ۴۰۰ - ۲۰۰ - ۱۰۰ - ۵۰ می‌باشد که بالاترین عیار نرمال بدست آمده در ۹۷٪ - ۸۲٪ کودکان مورد مطالعه، ۱۰۰ واحد تود بوده و عیار بالاتر یا مساوی ۴۰۰ واحد تود، در کلیه کودکان زیر ۱۵ سال بدون توجه به جنس و سن آنان را میتوان افزایش یافته یا غیر طبیعی تلقی نمود.

واژه‌های کلیدی

ایران، زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، حداکثر تیتراژ نرمال آنتی استرپتولیزین، کودکان زیر ۱۵ سال

مقدمه

گروه A نزد انسان به دو دسته تقسیم می‌شود:
الف - ضایعات چرکی: این ضایعات بصورت حاد بوده، معمولاً منجر به ایجاد چرک می‌شوند، شایع ترین این عفونت‌ها آنژین و زرد زخم می‌باشد. استرپتوکوک می‌تواند تورم لوزه، سلولیت، بادرخ، لنفانژیت، تب نفاسی، اندوکاردیت، سپتی سمی، عفونت مجاری ادرار، آبسه‌ها، فلگمون، مننژیت، سینوزیت، پلورزی، پنومونی، برنکو پنومونی و کنژنکتیویت و... را ایجاد نماید (۳).

آنژین: یکی از شایعترین عفونتهای استرپتوکوکی است که بعلت انتشار مستقیم به بافتها و حفرات لوزه ایجاد می‌شود، (۳-۱). در ماههای زمستان و اوایل بهار حداقل ۵۰٪ گلو درد بچه‌های

استرپتوکوک کوکسی، گرم مثبت و فلور طبیعی نازوفارنگس می‌باشد که تعداد آن در نازوفارنگس توسط رابطه رقابتی بین سایر باکتریهای موجود در این قسمت و مکانیسم دفاع غیر اختصاصی کنترل می‌شود. اما در موقع فقدان این دو سیستم، این باکتری ایجاد بیماری خواهد نمود. بیماری‌زایی استرپتوکوک گروه A بوسیله انواع مولکولهای ساختمانی و توکسینهای ساخته شده توسط باکتری ایجاد می‌شود که پروتئین M و اسید لیپوتیکوئیک نقش مهمی در تثبیت عفونت دارند و علائم بالینی می‌توانند مستقیماً مربوط به مولکولهایی چون سم اریترورژن یا استرپتولیزین باشند (۱۱-۹).

بطور کلی بیماری‌زایی حاصل از استرپتوکوک

استخوان ماستوئید بوجود می‌آید که اگر کنده شده و وارد جریان خون گردند سپتی کوپوهمی بوجود می‌آورد. بروز پنومونی در نتیجه این باکتری، متداول نمی‌باشد اما اگر عفونت ویروسی مانند آنفلوآنزا یا سرخک موجود باشد این عارضه بروز میکند. (۱-۲-۳)

ب - بیماریهای غیر چرکی:

مهمترین این بیماریها عبارتند از: روماتیسم، گلودرولونفریت، اریتم نودولر. باید توجه نمود که در مخملک، استرپتوکوک در گلو ایجاد آنژین نموده و توکسین آن پس از انتشار از راه خون و رسیدن به جلد قرمزی تولید می‌نماید. (۳)

تب روماتیسمی: این بیماری با تغییرات التهابی بافت مزانشیم قلب، عروق خونی، و بافتهای زیرجلدی مشخص میشود. آسیب مزمن و پیش رونده می‌تواند در دریچه‌های قلبی ایجاد شود. مکانیسم اختصاصی این آسیب نا معلوم است (۸)، اما تئوریهای متعددی ارائه گردیده است:

(۱) تخریب مستقیم بافت توسط ارگانیسم یا آنزیم استرپتوکوکی، استرپتولایزین (۹).

(۲) بیماری شبیه به بیماری سرم که در نتیجه تشکیل کمپلکس آنتی ژن، آنتی بادی ایجاد می‌شود.

(۳) بروز واکنشهای اتوایمیون. تب روماتیسمی به واسطه سروتایپهای خاصی از استرپتوکوک A که در عفونتهای دستگاه تنفسی فوقانی جایگزین شده‌اند بروز می‌کند (۸-۹).

گلودرولونفریت حاد: با التهاب حاد گلودرولهای کلیه همراه با ادم، هیپرتانسیون، هماتوری و نارسایی کلیه مشخص میشود. عامل

۱۵-۵ سال بعلت استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروپ A می‌باشد، در حالیکه در سنین دیگر ۱۰-۵٪ موارد گلو درد بعلت این ژرم می‌باشد (۵). دوره کمون بیماری دوازده ساعت تا چهار روز طول می‌کشد شروع آن ناگهانی است. علایم زودرس شامل گلو درد، تب و سردرد می‌باشد. گلو درد با عمل بلع افزایش یافته و گاهی با حرکت دادن سر نیز درد پیدا می‌شود، احساس سرما، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ کوفتگی و گاهی گوش درد و خونریزی از بینی از علائم دیگر می‌باشند. در معاینه، اوروفارنکس، ادم، قرمزی زبان کوچک و کام نرم، تورم و قرمزی بافت لوزه‌ها و قسمت خلفی حلق دیده میشود که ممکن است از موکوس غلیظ پوشیده شده باشد. عفونت استرپتوکوکی مجرای تنفسی در تمام بیماران دارای علائم مشخص نمی‌باشد، در ۲۰ درصد موارد ممکن است هیچ علامتی وجود نداشته باشد و در ۲۰ درصد موارد دیگر نیز با علایم خفیف همراه است که امکان دارد مورد توجه قرار نگیرد. دوره فارنژیت استرپتوکوکی در بیماران درمان نشده و بدون عارضه کوتاه بوده و ۵ تا ۷ روز طول می‌کشد. ولی درد گلو ممکن است مدت طولانی تری باقی بماند. پس از درمان ضد میکروبی مناسب، کلیه علایم بیماری پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت تخفیف می‌یابد. استرپتوکوکهای همولیتیک تمایل به رگها، غده‌ها و بافت لنفاوی دارند بهمین دلیل ممکن است از گلو به غده‌های لنفی زاویه فک برسند و در آنجا چرک تولید نمایند. گاهی اوقات نیز استرپتوکوک گلو از راه شیپور استاش به گوش می‌رسد و گوش درد چرکی، ماستوئیدیت بوجود می‌آورد. گاهی نیز لخته هائی در داخل حفره

تنها بیمارستان شهید دکتر بهشتی دارای بخش کودکان شهر زنجان بوده که مرکز آموزشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان و تربیت رزیدنت کودکان نیز می باشد.

روش اجرای تحقیق

روش انتخاب نمونه جهت آزمایش: آنچه در تحقیق اهمیت داشت انتخاب صحیح بیماران واجد شرایط برای آزمایش بود. لذا در صورت بیان هر یک از مطالب ذیل و یا شک به آنها، بیمار از تحقیق حذف گردید:

۱- اگر در موقع مراجعه شرح حالی از بیماری گلودرد، گوش درد، پنومونی، مخملک، باد سرخ، عفونت ادراری، سپتی سمی، مننژیت، آرتریت و بیماری قلبی با طول مدت بیش از ۵ روز برای کودک مطرح می شد.

۲- اگر در سابقه بیمار علائمی از بیماریهای فوق در دو ماهه اخیر بیان می شد.

۳- اگر عوارضی مثل روماتیسم حاد مفصلی، قلبی، کمره، گلو مریونفریت در شرح حال بیمار بدست می آمد.

لازم به توضیح است که کلیه این مسائل بصورت تذکرات مهم و بیان واژه ها در فرم پرسش نامه آمده بود.

اصول کار برای اندازه گیری ASO با کیت

شرکت biomerieux

روش کار بصورت macromethod طبق جدول

شماره ۱ انجام گرفت.

روش رقیق کردن نمونه های سرم:

* $\frac{1}{5}$ یعنی ۰/۱ میلی لیتر از سرم را برداشته و

بیماری، نژادهای نفریتوزن استرپتوکوکی گروه A هستند. برخی نیز معتقدند که مجموعه آنتی ژن - آنتی بادی روی مامبران بازال گلو مریولهای کلیه رسوب می کند و در نتیجه فعال شدن C3 و C5 کمپلمان، آسیب بافتی رخ میدهد (۸-۹).

بطور کلی تشخیص بیماریهای استرپتوکوکی با یافتن آن توسط کشت یا بررسی های سرولژیک می باشد. بطوریکه یکی از ملاکهای تشخیص روماتیسم حاد مفصلی یافتن ردپایی از استرپتوکوک بصورت کشت حلق مثبت و یا پاسخ ایمنولژیکی بدن در مقابل آن است (۸).

تست معمول سرولژیک آن، تعیین عیار آنتی بادی بر علیه استرپتولیزین O می باشد.

برای تعیین تیتراژ آنتی استرپتولیزین O بایستی ۲ نمونه خون فرد بیمار را در مرحله حاد و نقاهت بیماری آزمایش نمود که افزایش تیتراژ آن در مرحله نقاهت دال بر عفونت استرپتوکوکی اخیر است (۶). ولی در عمل، این آزمایش معمولاً یکبار انجام گرفته و نتیجه آنرا با مقدار پایه (baseline) مقایسه، عیار بالاتر از ۲ رقت را نسبت به حداکثر تیتراژ پایه غیر طبیعی تلقی و نشانه ای از عفونت استرپتوکوکی اخیر می دانند. (۴) لذا ما تصمیم گرفتیم که حداکثر تیتراژ طبیعی آنتی استرپتولیزین O را در کودکان کمتر از ۱۵ سال شهر زنجان تعیین و در موارد لزوم عفونت استرپتوکوکی با یکبار آزمایش قضاوت نمائیم.

شهر زنجان حدود ۵۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت دارد که سن ۳٪ آنان کمتر از یکسال، ۱۵٪ افراد آن زیر ۵ سال و ۴۵٪ آنان در سنین ۱۵-۵ سال قرار دارند.

با ۴/۹ بافر ASO مخلوط کردیم. با ۲ میلی لیتر بافر ASO مخلوط کردیم.

*** $\frac{1}{150}$ یعنی مخلوط ۱ میلی لیتر از رقت قبلی

جدول شماره ۱: تیتراسیون ASO به روش ماکرومتد

شماره لوله‌ها	۱	۲	۴	۶	۸	۱۰	۳	۶	۷	۹	۱۱	۱۲
رقت سرم	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{800}$	$\frac{1}{1600}$	$\frac{1}{150}$	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{1200}$	گلول قرمز کنترل	استرپتولیزین کنترل
IU/ML	۵۰	۱۰۰	۲۰۰	۴۰۰	۸۰۰	۱۶۰۰	۱۵۰	۳۰۰	۶۰۰	۱۲۰۰	گلول قرمز کنترل	استرپتولیزین کنترل
$\frac{1}{50}$ سرم	۱	۱	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\frac{1}{150}$ سرم	-	-	-	-	-	-	۱	۱	۱	۱	۱	۱
بافر ASO	-	۱	۱	۱	۱	۱	-	۱	۱	۱	۱/۵	۱
رقیق کردن	-	۱	۱	۱	۱	۱	-	۱	۱	۱	-	-
استرپتوپرین	/۵	/۵	/۵	/۵	/۵	/۵	/۵	/۵	/۵	/۵	-	/۵

آزمایش بیمار گزارش می‌گردد.

قابل ذکر است که کلیه آزمایشات این طرح

بامتد فوق توسط یک نفر انجام گردید.

نتایج:

در این تحقیق که از آبان ماه سال ۱۳۷۴ تا

اواسط شهریور سال ۷۵ بطول انجامید، تیترا

آنتی استرپتولیزین O (ASO) ۳۱۸ کودک بستری

در بیمارستان دکتر بهشتی تعیین گردید.

در جدول شماره ۲، تشخیص‌های مطرح

شده کودکانی که تیترا ASO آنها ۱۰۰ می‌باشد

ارائه شده است.

در جدول شماره ۳، نتایج کلی بررسی به

تفکیک تیترا ASO برای جنس آورده شده است.

لازم به تذکر است که در ضمن بستری، برای دو

کودک با تیتراهای ۸۰۰ و ۴۰۰ تشخیص تب

رماتیسمال بر اساس ملاک جونز داده شد.

بعد از انجام اعمال ذکر شده در جدول

شماره ۱ تمام لوله‌ها را در حمام ماری ۳۷ درجه

سانتی گراد بمدت ۱۵ دقیقه قرار دادیم بعد از

این مدت، ۵cc از خون ۵٪ خرگوش یا خون

O+ به هر کدام از لوله‌ها اضافه کرده و ۴۵

دقیقه در حرارت ۳۷ درجه سانتی گراد قرار

دادیم بعد از این مدت تمام لوله‌ها را در دور

۵۰۰ بمدت دو دقیقه سانتریفوژ کردیم.

طرز خواندن:

۱- لوله کنترل که دارای گلول قرمز است

نباید همولیزی باشد اگر همولیز در آن مشاهده

شود اصول کار درست نبوده و آزمایش مجدداً

باید تکرار شود.

۲- در لوله‌ای که استرپتولیزین ریخته شده

است باید همولیز کامل مشاهده گردد.

۳- در مورد تیترا سرم بیماران، آخرین

لوله‌ای که همولیز نداده باشد بعنوان نتیجه

جدول ۲: اکثر تشخیص های مطرح برای تیتراژ ۱۰۰ آنتی استرپتولیزین O

کل	۵-۱۵ سال		کمتر از ۵ سال		سن بیماری/جنس
	پسر	دختر	پسر	دختر	
۸۱	۲۶	۱۹	۱۶	۲۰	تب و تشنج، تشنج
۵	۴	۱	-	-	مننژیت
۲	۱	۱	-	-	آنسفالیت
۵۳	۸	۳	۲۴	۱۸	تنگی نفس، برونشولیت، پنومونی کروپ، پلورال افیوژن
۱۱	۴	۲	۴	۱	آلرژی، آسم، اگزما، حساسیت
۱۴	۳	۴	۳	۴	مسمومیت
۳	۲	-	-	۱	سلولیت، آبسه
۱۶	۱۰	۴	-	۲	بیماریهای خونریزی دهنده، ITP، آنمی، هموفیلی
۳	-	۲	۱	-	آرتریت سپتیک
۱	-	۱	-	-	کلاژن واسکولر (JRA - SLE)
۲۵	۷	۱۱	۷	-	اسهال و استفراغ، دیسانتری
۱	۱	-	-	-	بیماریهای کبدی
۳	۱	۱	-	۱	بیماریهای کلیوی
۷	۷	-	-	-	اوریون
۴	۲	۲	-	-	دیابت
۲	۲	-	-	-	آنتراکس
۵	۴	-	-	۱	آتاکسی، فلج مغزی
۲۳	۱۱	۳	۶	۳	منقره (هیستری، ریگنر، بروسلوز میوای، ادم، آسیت و Floppy baby)

جدول شماره ۳- نتایج تیتراژ آنتی استرپتولیزین O بر اساس جنس

جمع کل			بیشتر از ۵ سال			کمتر از ۵ سال			Aso
جمع	دختر	پسر	جمع	دختر	پسر	جمع	دختر	پسر	
۲۴	۸	۱۶	۱۱	۷	۴	۱۳	۱	۱۲	50
۲۶۳	۱۰۶	۱۵۷	۱۵۰	۵۵	۹۵	۱۱۳	۵۱	۶۲	100
۲۰	۱۰	۱۰	۱۵	۷	۸	۵	۳	۲	400
۱۱	۶	۵	۱۱	۶	۵	-	-	-	800
۳۱۸	۱۳۰	۱۸۸	۱۸۷	۷۵	۱۱۲	۱۳۱	۵۵	۷۶	جمع کل

بحث:

آنتی استرپتولیزین O آنتی بادی می باشد که بر ضد توکسین استرپتولیزین O، استرپتوکوک ترشح می کند. تیترا Aso با شیوع و شدت عفونت استرپتوکوک رابطه دارد (۱۰).

تیترا بالا یا افزایش یابنده آنتی استرپتولیزین O که در جریان عفونت استرپتوکوکی یا ابتلا جدید به آن دیده می شود، ارزش تشخیصی مستقیم در مخملک، باد سرخ، مننژیت، تونسیلیت و ارزش تشخیصی غیر مستقیم در تب رماتیسمی و گلودرولونفریت دارد. این آنتی بادی یک هفته پس از عفونت استرپتوکوک، شروع به افزایش نموده و سریعاً در ظرف ۳-۴ هفته افزایش یافته و بعد سریعاً پائین می آید و برای ماهها بالا باقی می ماند (۷). البته مقادیر مثبت کاذب در سل، بیماری کبدی مثل هپاتیت ویروسی و آلودگی میکروبی

(bacterial contamination) هم دیده می شود (۷). همه معتقدند که چون کودکان در سنین مدرسه در معرض استرپتوکوک قرار می گیرند تیترا آنها بالاتر است و همچنین میزان آن در سنین کمتر از یکسال نسبت به سنین ۴-۱ سال بعلا انتقال آن از جفت بالاتر می باشد (۶).

میزان آنرا در سنین قبل از مدرسه کمتر از ۸۵ (۷) یا ۱۰۰، (۶)، در سنین مدرسه کمتر از ۱۷۰، (۷)، یا حدود ۱۶۶، (۶)، واحد تود ذکر کرده اند. در بالغین میزان آن نظیر سنین قبل از مدرسه می باشد.

آنتی استرپتولیزین O در ۳۰-۴۰٪ بیماران با پیودرمی استرپتوکوکی، در ۵۰٪ بیماران مبتلا به

جدول شماره ۴: درصد تجمعی تیترا Aso برحسب سن و جنس

Aso		زیر ۵ سال		بالای ۵ سال	
		پسر	دختر	پسر	دختر
۵۰		۱۵/۷	۱۸/۲	۳/۵	۹/۴
۱۰۰		۹۷/۳	۹۴/۵	۸۸/۴	۸۲/۷

گلودرولونفریت استرپتوکوکی و تا ۸۰٪ مبتلایان به تب رماتیسمال افزایش می یابد، (۸-۷). آنتی بادی DNase-B در این شرایط حساس ترین آزمایش است و چون ماهها مقدار آن در گردش خون بالا می ماند در کره سیدنهام ارزش تشخیصی دارد اندازه گیری آن در تستهای روتین کمتر معمول است (۷).

هدف از انتخاب کودکان بیمار در این تحقیق به خاطر این بوده است که معمولاً تعیین تیترا آنتی استرپتولیزین O در افراد سالم انجام نمی شود، بلکه در افراد بیمار به منظور ردیابی عفونت استرپتوکوکی و یا اثبات آن انجام می گیرد. لذا مانیز این تحقیق را روی بیماران بستری در بخش اطفال بیمارستان دکتر بهشتی زنجان که شرایط لازم تحقیق را داشتند انجام دادیم با علم به این موضوع که تیترا Aso آنان حتی کمتر از کودکان سالم خواهد بود (۶).

حداکثر تیترا پایه یا تیترا نرمال، بالاترین تیترا است که در ۸۰٪ یا ۸۵٪ افراد مورد بررسی دیده می شود (۴-۶) و با سن (۴-۶)، منطقه جغرافیائی (۴) و فصل مطالعه، فرق می کند، که البته بیشترین تغییرات آن در رابطه با سن می باشد (۶). بر همین اساس بالاترین تیترا بدست آمده در ۹۴/۵٪ دختران و ۹۷/۳٪ پسران زیر ۵ سال و ۸۲/۷٪ دختران و ۸۸/۴٪ پسران ۵-۱۵ سال مورد بررسی ۱۰۰ واحد تود می باشد. جدول ۴ و دو تیترا بالاتر از آن یعنی ۴۰۰ واحد را دو انحراف معیار غیر طبیعی تلقی خواهیم نمود.

پیشنهادهات:

خریداری و در آزمایشگاه دانشکده پزشکی زنجان کلیه آزمایشات انجام گیرد ولی متأسفانه در زمان شروع تحقیق، تاریخ انقضای کیت های سال ۹۵ رو به اتمام و کیت های جدید بقیمت ارزیابی شده در بازار موجود نبود لذا با آقای دکتر کلاتری مسئول آزمایشگاه بوعلی مذاکره و ایشان با قیمت پیش بینی طرح، انجام آزمایشات را با کیت های قابل اعتبار قبول نمودند.

طبق پیشنهاد شرکت سازنده کیت عیار مساوی یا بالاتر از ۲۰۰ غیر طبیعی می باشد ولی براساس تحقیق، پیشنهاد میشود عیار مساوی یا بالاتر از ۴۰۰ را برای تمام سنین زیر ۱۵ سال بدون در نظر گرفتن جنس و سن آنان غیر طبیعی و افزایش یافته تلقی نمائیم.

مشکلات تحقیق:

در ابتدا قرار بود که کیت آنتی استرپتولیزین O

تشکر از:

- ۱- معاونت و شورای محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان.
- ۲- آقای دکتر صدرالدین کلاتری.
- ۳- آقای دکتر وحیدی رزیدنت اطفال که انتخاب بیماران و تکمیل پرسشنامه ها و قسمتی از نمونه گیری کودکان را با دقت فراوان به پایان رساندند.
- ۴- خانم توانا کلیه آزمایشات آنتی استرپتولیزین O را انجام دادند.

منابع و مأخذ

- ۱) ادیب فر، پرویز: میکروب شناسی پزشکی، ناشر مؤلف، چاپ اول، مهرماه ۱۳۶۷، صفحه ۱۱۰-۱۰۹.
- ۲) ناظم، محمد: باکتری شناسی پزشکی، انتشارات آستان قدس رضوی، چاپ چهارم، ۱۳۷۱، صفحه ۱۹.
- ۳) همتی، یحیی: باکتریهای بیماری زا در انسان، انتشارات جهاد دانشگاهی، چاپ سوم، ۱۳۷۰، صفحه ۸۳.
- 4) A.Hossain : Tests for streptolysin O antibodies in the health and suspected streptococcal infection in SAUDI ARABIA; Journal of tropical medicine and hygiene. 1987 , 90 , 111-115
- 5) D.T. Durack : The streptococci in : M.schaechter , G.medoff, D.schlessinger : mechanism of microbial disease, 1989, Williams & Wilkins, P: 205-217
- 6) George C.Klein ; Carolyn N. Baker and Wallis L. Jones "upper limits of normal" antistreptolysin O and antideoxy ribonuclease B Titers ; Applied and the microbiology , June 1971 , p:999-1001
- 7) Jacques Wallch , m.d. : Interpretation of the diagnostic tests . 5th editionn . 1992 . Little brown handbook P: 24-77-78

- 8) James Todd: streptococcal infections in Behrman Nelson : Textbook of Pediatrics, 15th edition, 1996, Saunders. P: 750-9
- 9)MURRAY , DREW . KOBAYSAHI , Medical microbiology, first edition, Mosby, 1990 ,P:74-6.
- 10)R.Karoui , H.A. Majeed , A.M.Yousof , etal : Hemolytic streptococcal and streoptococcal antibodies in normal school children in KUWAIT. American Journal of epidemiology , 1982 , Vol 116 ; NO.4 , P: 702-720
- 11)Samuel Baron , medical microbiology third edition, Chirchillivingston, 1991, p:221

دنیای علم

از دنیای دین و اخلاق و معنویت جدایی ندارد.

مقام معظم رهبری
حضرت آیت‌الله خامنه‌ای