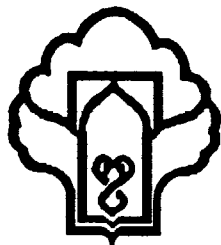


۳۹۳۷۹

۲۰ / ۷ / ۱۳۸۰



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی

شهید صدوقی یزد

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتراى عمومی

موضوع:

بررسی تاثیر گلوکانتیم بر عوامل خونی در

مبتلایان به لیشمانیوزیس جلدى

استاد راهنما:

دکتر جمشید آیت اللهی

نگارش:

حمیدرضا صالحی

علی ایلات

سال تحصیلی ۸۰-۱۳۷۹

شماره ثبت:

013308

۳۶۳۷۶

رئیس هیات مدیران
رئیس هیات مدیران
رئیس هیات مدیران

تقدیم به استاد ارجمند

جناب آقای دکتر جمشید آیت‌اللهی

به پاس زحمات بی‌شائبه و راهنمایی

خردمندانه ایشان که بدون همفکری و

همکاریشان نگارش این مجموعه میسر نبود.

**تقدیم به کلیه اساتید و بزرگوارانی که
دانسته‌هایمان را مدیون زحمات طاقت فرسا
و دلسوزانه ایشان هستیم.
و تقدیم به همهٔ بیمارانی که طب را بر بالین
آنها آموختیم.**

باتشکر و قدردانی از ارشادات و راهنمایی‌های استاد بزرگوار
جناب آقای دکتر محمدرضا شریفی که در سمت استاد مشاور
راهنمایی‌هایشان را از مادریغ نفرمودند.

و باتشکر از راهنمایی‌های مشاور محترم آمار جناب آقای
مهندس امدیه و کمک‌های بی‌دریغ آقای دکتر محسن
عدالتفواه و آقای دکتر امید بیکی که در راه نگارش این
مجموعه کمال همکاری و محبت را مبذول داشتند.

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱.....	خلاصه
	فصل اول - کلیات
۴.....	مقدمه
۵.....	گروه‌بندی و سیکل زندگی
۵.....	گروه بندی
۶.....	سیکل زندگی
۷.....	ویژگیهای ایمونولوژیک
۸.....	فرمهای بالینی
۹.....	لیشمانیا مخاطی
۹.....	لیشمانیای پوستی
۱۰.....	اپیدمیولوژی لیشمانیای جلدی در ایران
۱۲.....	پاتوژنز
۱۳.....	تظاهرات بالینی
۱۴.....	لیشمانیازیس جلدی منتشر
۱۴.....	درمان لیشمانیا
۱۵.....	داروهای ضد لیشمانیا
۱۶.....	خواص شیمیایی
۱۶.....	جذب - توزیع - دفع

۱۷ سمیت دارویی
۱۸ روش‌های تجویز - دوزاژ و مصارف درمانی
۱۸ لیشمانیازیس پوستی
۲۰ لیشمانیازیس مخاطی
۲۰ پیشگیری
۲۲ بیان مسئله و اهمیت موضوع
۲۳ مروری بر مطالعات مشابه
۲۴ هدف اصلی
۲۴ اهداف ویژه
۲۴ اهداف کاربردی
۲۵ فرضیه
۲۵ تعریف واژه‌ها

فصل دوم - روش کار

۲۸ نوع و روش تحقیق
۲۸ جامعه مورد بررسی
۲۸ محل انجام تحقیق
۲۸ تعداد نمونه
۲۸ روش انجام کار
۲۹ مشکلات تحقیق
۲۹ متغیرها

۲۹ روش و ابزار اخذ اطلاعات

فصل سوم - نتایج

۳۱ نتایج

۳۴ جداول

فصل چهارم - بحث

۳۹ بحث

۴۱ پیشنهادات

۴۳ خلاصه انگلیسی

۴۴ منابع

۴۶ پرسشنامه

خلاصه

بیماری لیشمانیوزیس پوستی یکی از بیماریهای شایع انگلی درجهان و بخصوص ایران می باشد. درمان انتخابی در اکثریت منابع داروی گلوکانتیم می باشد، که دارای عوارض مختلفی از جمله عوارض گوارشی، نارسائی کلیه، تغییرات ECG، پانکراتیت و عوارض کبدی می باشد. اما عوارض خونی بطور کامل بررسی نشده است. به همین خاطر ما برآن شدیم تا تأثیر داروئی گلوکانتیم را براندکسهای خونی بررسی نمائیم.

به همین منظور این تحقیق در افراد مبتلا به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به درمانگاه نیکوپور در سال ۱۳۸۰ انجام گرفت. پژوهش حاضر به روش کارآزمائی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد (Before and after treatment) پس از اثبات بیماری سالک با آزمایش لام مستقیم از زخم صورت گرفت. متغیرهای مورد نظر در این پژوهش سن و جنس و اندکسهای خونی بیماران بوده است. درابتدای تحقیق افرادی که بیماری شناخته شده ای از قبیل دیابت، بیماریهای عفونی همزمان، سابقه مصرف اخیر کورتن و بیماریهای شناخته شده خونی داشته اند از مطالعه حذف شده اند. سپس از کلیه بیماران آزمایش خون CBC diff جهت تعیین اندکس های خونی شامل WBC, Hct, Hb, RBC، درصد لنفوسیتها، منوسیتها، پلی مورفونوکلوتر، Eosinophil MCHC, PLT, MCV, MCH انجام شد. سپس به هر فرد مبتلا به تعداد ۲۰ mg/kg/day از ماده مؤثره گلوکانتیم و بمدت ۲۰ روز بصورت عضلانی تجویز گردید و در روز آخر درمان مجدداً آزمایش خون جهت بررسی اندکسهای اشاره شده در بالا انجام شد و نتایج در پرسشنامه ثبت گردید و تغییرات اندکسهای خونی با آزمایش Paired-T-Test مقایسه شدند.

نتایج بررسی نشان می دهند که مصرف گلوکانتیم موجب کاهش WBC، PLT، RBC، منوسیتها، HB و Hct می گردد که از لحاظ آماری معنی دار بوده، همچنین موجب افزایش Lymph شده است که آن

نیز از نظر آماری معنی دار است. (P.Value < ۰/۰۵)

همچنین در بررسی میزان PMN ، MCH کاهش نشان می‌دهد که از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد و میزان MCV و $MCHC$ و اتوزینوفیل نیز افزایش نشان می‌دهد که آن نیز از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. همچنین سن و جنس بیماران مطالعه شده تأثیر معنی‌داری در نتیجه آزمایش نداشته است. با توجه به نتایج بدست آمده از بررسی توصیه می‌شود آزمایش $CBC\ diff$ برای بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی قبل از مصرف داروی گلوکانتیم انجام گردد و در صورت مشاهده بیماری خونی در فرد مبتلا اقدامات درمانی مطمئن‌تری از قبیل کرایوتراپی و گرما درمانی انجام گردد. بعلاوه بهتر است بدلیل عدم امکان ارزیابی صحیح در بیماران دیابتی، بیماران مبتلا به بیماریهای عفونی همزمان و بیماران با مصرف اخیر کورتن نیز روشهای درمانی دیگری تجربه شود.

فصل اول

مقدمه و کلیات

✓

لیشمانیا به طیفی از بیماری‌های ایجاد شده توسط گونه‌های لیشمانیا، که پروتوزایی از گروه کینتوپلاستیدها می‌باشد اشاره دارد. لیشمانیا در داخل ماکروفاژها بصورت آماسیتگوت داخل سلولی در انسان و سایر پستانداران میزبان و بصورت پروماستیگوت خارج سلولی در روده ناقلین آنها، پشه خاکی وجود دارد، بیماری بجز استرالیا در سایر نقاط آندمیک است ایمنی با واسطه سلولی، مسئول کنترل عفونت لیشمانیا می‌باشد. تظاهرات بالینی لیشمانیا به مداخله مجموعه‌ای از تهاجم انگل، محیط، پاتوزنیسیه و ایمنی تعیین شده بواسطه ژنتیک میزبان بستگی دارد. (۱۲)

در کلینیک لیشمانیا به نوع احشایی جلدی و جلدی مخاطی طبقه بندی می‌شود. یک گونه منفرد لیشمانیا می‌تواند سندرم‌های بالینی متفاوت و هر سندرم می‌تواند ناشی از دخالت بیش از یک گونه باشد. گونه‌های لیشمانیا که انسان را آلوده می‌سازد توزیع جغرافیایی و سندرم بالینی ناشی از آنها در جدول A خلاصه شده است. (۱۲)

تعدادی از عفونت‌های لیشمانیا بدون علامت هستند و خودبخود برطرف می‌شوند. بعضی دیگر محدود به پوست هستند که به آن لیشمانیوز جلدی اطلاق می‌شود. بعضی مخاط بینی، دهان و حلق دهانی را درگیر می‌کند که به آنها لیشمانیازیس مخاطی گفته می‌شود که خصوصاً در آمریکای جنوبی دیده می‌شود. در لیشمانیازیس احشایی انگل‌ها در فاگوسیت‌های تک هسته‌ای در سیستم رتیکولواندوتلیال منتشر می‌شوند. تخمین زده می‌شود که حدود ۳۵۰ میلیون نفر از مردم جهان در مناطقی زندگی می‌کنند که ریسک عفونت وجود دارد. میزان بروز لیشمانیوزیس جلدی حدود ۱ تا ۱/۵ میلیون مورد در سال است. لیشمانیازیس جلدی خطر بالقوه‌ای برای مهاجران، کشاورزان، نظامیان، تبعیدشدگان، کارگران و افرادی هستند که به مناطق اندمیک سفر می‌کنند. (۱۰)

TABLE 265-1 Leishmaniasis*

Clinical Syndromes	Leishmania Spp.	Location
Visceral leishmaniasis (kala-azar): generalized involvement of the reticuloendothelial system (spleen, bone marrow, liver and so on)	<i>L. (Leishmania) donovani</i>	Indian subcontinent, northern and eastern China, Pakistan, Nepal, eastern Africa
	<i>L. (L.) infantum</i>	Middle East, Mediterranean littoral, Balkans, central and southwestern Asia, northern and western China, North and sub-Saharan Africa
	<i>L. (L.) spp.</i>	Kenya, Ethiopia, Sudan, Somalia
	<i>L. (L.) chagasi</i>	Latin America
	<i>L. (L.) amazonensis</i> <i>L. (L.) tropica</i> (rare)	Brazil (Bahia state) Middle East, Saudi Arabia (U.S. troops), India, North Africa, Pakistan, Mediterranean littoral, central and western Asia
Post-kala-azar dermal leishmaniasis	<i>L. (L.) donovani</i>	Indian subcontinent
Old World cutaneous leishmaniasis: Single or limited number of skin lesions	<i>L. (L.) spp.</i> <i>L. (L.) major</i>	Kenya, Ethiopia, and Somalia Middle East, India, Pakistan, Africa, central and western Asia, northern and western China
	<i>L. (L.) tropica</i>	Mediterranean littoral, Middle East, North Africa, India, Pakistan, central and western Asia
	<i>L. (L.) aethiopicus</i> <i>L. (L.) infantum</i> (rare)	Ethiopian highlands, Kenya, Yemen Middle East, Mediterranean littoral, central Asia, northern and western China, North and sub-Saharan Africa
	<i>L. (L.) donovani</i> <i>L. (L.) spp.</i> <i>L. (L.) aethiopicus</i> <i>L. (L.) mexicana</i> (chiclé ulcers)	East Africa Kenya, Ethiopia, Somalia Ethiopian highlands, Kenya, Yemen Central and South America, Texas
	<i>L. (L.) amazonensis</i>	Amazon Basin, neighboring areas, Bahia and other states of Brazil
Diffuse cutaneous leishmaniasis New World cutaneous leishmaniasis: single or limited number of skin lesions	<i>L. (L.) pifanoi</i>	Venezuela
	<i>L. (L.) garnhami</i>	Venezuela
	<i>L. (L.) venezuelensis</i>	Venezuela
	<i>L. (Viannia) braziliensis</i>	Central and South America
	<i>L. (V.) guyanensis</i> (forest yaws)	Guyana, Surinam, northern Amazon Basin
	<i>L. (V.) peruviana</i> (uta)	Peru (western Andes)
	<i>L. (V.) panamensis</i>	Argentinian highlands
	<i>L. (V.) colombiense</i>	Panama, Costa Rica, Colombia
	<i>L. (L.) chagasi</i>	Colombia and Panama
	<i>L. (L.) amazonensis</i>	Central and South America Amazon Basin, neighboring areas, Bahia and other states of Brazil
Diffuse cutaneous leishmaniasis	<i>L. (L.) pifanoi</i>	Venezuela
	<i>L. (L.) mexicana</i>	Central and South America, Texas
	<i>L. (L.) spp.</i>	Dominican Republic
	<i>L. (V.) braziliensis</i> (espundia)	Central and South America
	Other <i>Leishmania</i> spp. (rare)	Worldwide

A

گروه‌بندی و سیکل زندگی :

گروه بندی: Shaw و Lesson لیسمانیاها را به ۲ زیر گروه طبقه‌بندی کردند: Viania و

Leshmana که اساس آن بر مراحل تکامل در پشه‌خاکی می‌باشد.

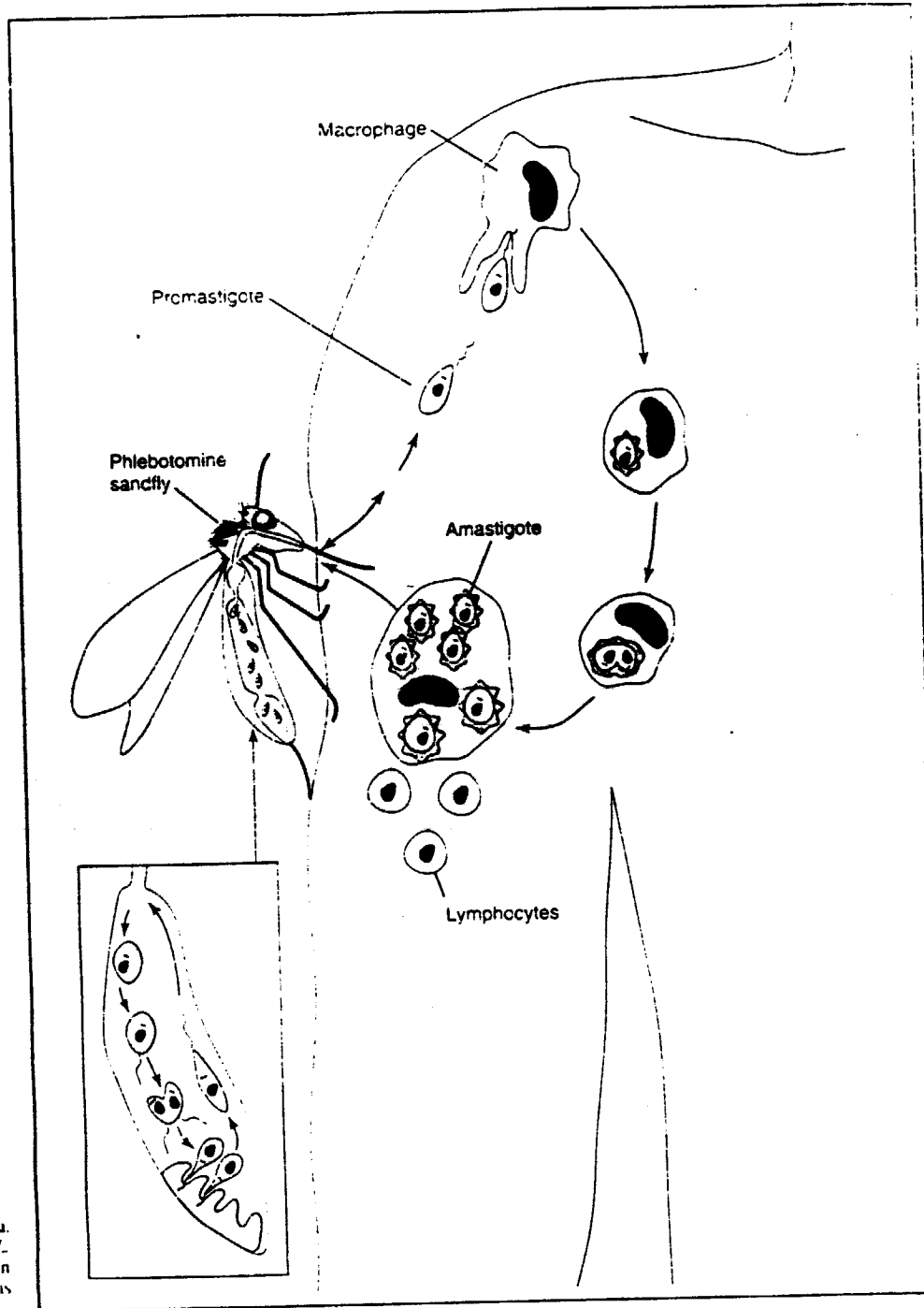
زیر گروه *Viania* شامل گونه‌هایی است که در *hind-gut* پشه‌خاکی قبل از مهاجرت به *midgut* و *Forgut* تکامل می‌یابند. زیر گروه *Leshmania* گونه‌هایی اند که تنها در *midgut* و *Forgut* پشه‌خاکی تکامل می‌یابند. طبقه‌بندی هر زیر گروه نیز بر اساس فاکتورهای متعدد می‌باشد. امروزه راه‌های متعددی جهت جداسازی لیشمانیاها موجود می‌باشد. که شامل آنالیز ایزوآنزیم در آزمایشگاه‌های وابسته به WHO، استفاده از آنتی‌بادیهای مونوکلونال مخصوص گونه، آنالیز DNA کینتوپلاست و PCR که در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی در دسترس است. PCR بعنوان روش انتخابی تشخیص و تعیین گونه در آینده مطرح می‌باشد. (۱۲)

سیکل زندگی: در انسان و سایر پستانداران لیشمانیا در فاگوسیت‌های تک هسته‌ای بصورت آماستیگوت داخل هسته‌ای بصورت بیضوی یا گرد با قطر ۲ تا ۳ میکرومتر دیده می‌شوند. آماستیگوت‌ها بزرگ و هسته حاشیه‌ای دارند. فلاژل داخل سلولی و میتوکندری استوانه‌ای شکل است (کینتوپلاست). اینها به درجه حرارت بدن پستانداران وفق می‌یابند و در داخل ماکروفاژها تکثیر می‌یابند. (۱۰)

پشه‌های ماده از گونه *Lutzomyia* در آمریکای لاتین و گونه‌های فلپوتوم در بقیه نقاط جهان بعنوان ناقل عمل می‌کنند. بعضی از آنها اهلی هستند و در زباله‌های اطراف خانه‌ها یا ساختمانهای مزارع زندگی می‌کنند. تعدادی دیگر در مناطق جنگلی و بین سبزیهای ضخیم زندگی می‌کنند. پشه‌های ماده حین خوردن یک وعده خون ماکروفاژهای حاوی آماستیگوت را بلعیده، پس لیشمانیا در روده پشه به فرم پروماستیگوت که فلاژل دار و خارج سلولی است تبدیل می‌شود. (۱۲)

پروماستیگوت‌ها ۱۵ تا ۲۶ میکرومتر طول و ۲ تا ۳ میکرومتر عرض دارند. آنها در درجه حرارت ۲۲ تا ۲۶ درجه تکثیر حاصل می‌کنند و چند مرحله را پشت سر می‌گذارند تا سرانجام به فرم پروماستیگوت متاسیکلیک که فرم عفونی است تبدیل شوند این فرم به غدد بزاقی پشه منتقل شده تا در حین خونخواری مجدد این فرم توسط ماکروفاژهای پوست گرفته شده و به صورت آماستیگوت

(۱۲)
تبدیل می‌شوند.



■ Life cycle of leishmania. Humans serve as the reservoir for *L. donovani* in India as depicted here. In most settings leishmaniasis is a zoonosis with rodents or canines as reservoirs.

ویژگیهای ایمونولوژیک : سرانجام عفونت لیشمانیایی بستگی به پاسخ ایمنی وابسته به سلول