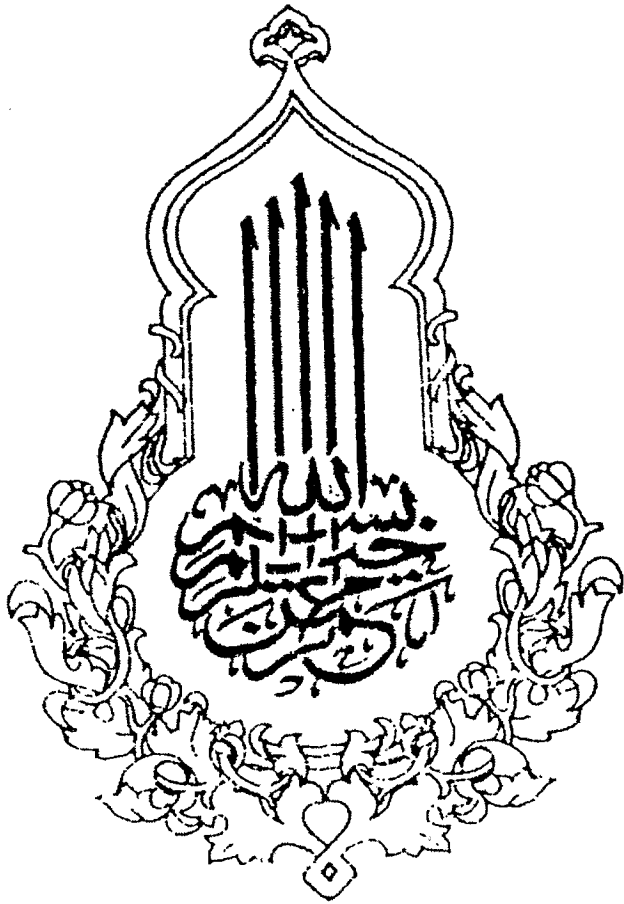


۸۷/۱/۱۰۶۴۸۳
۸۷/۲/۱۹





۸۷/۱۱/۹۴۸۳
۸۷/۱۲/۱۹

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه :
جهت دریافت درجه دکتراي دندانپزشکی

موضوع :

مقایسه ی کمی کلونی های کانیدیدا کشت شده از نمونه های دهانی افراد
شیمی درمانی و افراد سالم.

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر محمد حسن اخوان کرباسی

استاد راهنما دوم:

جناب آقای دکتر سید محمد رضا مرتضوی زاده

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر عباسعلی جعفری

نگارش :

سید وحید موسوی نسب

۱۳۸۷ / ۱۲ / ۵

دی ماه ۱۳۸۷

شماره پایان نامه: ۳۲۳

۱۰۹۰۶۶

اور اسپاس می گویم کہ یاریم کرد زمانی کہ کسی راتوان یاریم نبود

,

آرامشم داد زمانی کہ کسی راتوان آرامشم نبود

تپاس از تمام کسانی کہ دوستان دارم

,

کسانی کہ در پی نمودن راه دشوار تحصیل یاریم نمودند

تقدیم بہ پدر و مادر

آن دو اسطوره افسانہ زندگی ام

کہ مہربانی و فداکار یہاں شان مرا بہ سگفت و امیدارد

کہ چہ بی ریا و صادقانہ می بخشند محبتی را کہ نواز شکر وجود من است

و چہ خالصانہ می بخشند ہر آنچہ را کہ دیگران از من دریغ کردند

تقدیم بہ خواہر و برادر عزیزم کہ وجودشان آرامش بخش درون من است

بمسکرت از اساتید محترم:

جناب آقای دکتر محمد حسن کرباسی

جناب آقای دکتر محمد رضا مرتضوی زاده

جناب آقای دکتر عباسعلی جعفری

که با کمک های فراوانشان مراد نگارش پایان نامه یاری نمودند

تقدیم به تمامی دوستان عزیزم که بدون درکنار آنها در این سالها از سختی غربت کاست.

باشکراز

خانم ها: درو دیباف، سردار، حکیمیان، خضری، موسوی، عزیزیان، کهدونی،

خواهران ایرودی، عباسی نژاد، دهنقان، مالکی

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

چکیده

فصل اول: کلیات Introduction

۲.....مقدمه

۴.....بیان مسئله و اهمیت موضوع

۴.....عوارض داروهای شیمی درمانی

۶.....عوارض دهانی داروهای شیمی درمانی

۸.....عفونت های کاندیدیایی

۸.....عوامل مستعدکننده عفونتهای کاندیدائی

۹.....انواع کاندیدا

۱۰.....کاندیدیاژیس حاد با غشای کاذب

۱۰.....کاندیدیاژیس حاد آتروفیک

۱۱.....کاندیدیاژیس هیپرپلاستیک مزمن

۱۱.....استوماتیت ناشی از پروتز

۱۱.....التهاب لوزی شکل زبان (Median Promboid Glositis)

۱۲.....شقاق گوشه لب (Angular Chilitis)

۱۲.....انواع دیگر کاندیدیاژیس

۱۲.....کاندیدیاژیس در ارتباط با ایدز

۱۳.....کاندیدیاژیس پوستی مخاطی مزمن

- ۱۲..... کاندیدیازیس در ارتباط با ایدز.
- ۱۳..... کاندیدیازیس پوستی مخاطی مزمن.
- ۱۳..... مکانیسم بیماریزایی قارچ ها.
- ۱۴..... تشخیص آزمایشگاهی
- ۱۶..... کشت کاندیدا.
- ۱۷..... ایجاد لوله زایا.
- ۱۸..... درمان کاندیدیازیس دهانی.
- ۱۸..... داروهای ضد قارچ سیستمیک برای عفونتهای سیستمیک.
- ۱۸..... آمفوتر پسین B.
- ۱۹..... فارموکوتیک آمفوتر پسین B.
- ۱۹..... عوارض جانبی آمفوتر پسین B.
- ۱۹..... سمیت مربوط به انفوزیون آمفوتر پسین B.
- ۱۹..... سمیت آهسته تر آمفوتر پسین B.
- ۲۰..... فلوسیتوزین.
- ۲۰..... آزول ها.
- ۲۱..... کتوکونازول.
- ۲۱..... ایتراکونازول.
- ۲۲..... فلوکونازول.
- ۲۲..... وریکونازول.
- ۲۲..... درمان ضد قارچ موضعی.
- ۲۲..... نیستاتین.

فهرست

۳۰	هدف اصلی طرح.....
۳۰	اهداف فرعی طرح.....
۳۰	اهداف کاربردی طرح.....
۳۰	سوالات و فرضیات.....
فصل دوم: مواد و روش کار	
۳۲	روش کار.....
۳۲	جامعه مورد بررسی.....
۳۲	خصوصیات افراد مورد مطالعه.....
۳۲	طرح تحقیق.....
۳۲	روش اخذ اطلاعات.....
۳۲	روش تجزیه و تحلیل داده ها.....
۳۳	روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه.....
۳۳	متغیرهای پژوهشی.....
۳۴	روش انجام کار.....
۳۵	مشکلات اجرای طرح.....
فصل سوم : نتایج Results	
۳۷	نتایج.....
فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری Discussion and Conclusion	
۴۱	بحث.....
۵۱	نتیجه گیری و پیشنهادات.....
۵۲	(Abstract).....
۵۴	منابع (Reference).....

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۳۴.....	جدول ۲-۱..... متغیرهای پژوهشی
۳۹.....	جدول ۳-۱..... توزیع فراوانی کلونی کاندیدا در افراد سالم و افراد تحت شیمی درمانی.
۳۹.....	جدول ۳-۲..... میانگین تعداد کلونی کاندیدا در افراد سالم و افراد تحت شیمی درمانی.
۳۹.....	جدول ۳-۳..... توزیع فراوانی وجود کلونی کاندیدا بر حسب جنس.

مقدمه:

شیمی درمانی یکی از مهمترین عواملی است که خطر ابتلا به عفونت های فرصت طلب را افزایش میدهد. بطوریکه مشخص شده، کاندیدیازیس دهانی یکی از عفونت های فرصت طلب شایع در بیماران تحت شیمی درمانی است.

از این رو در این مطالعه، تلاش شده است که به شمارش کلونی کاندیدایی دهانی در بیماران شیمی درمانی در مقایسه با افراد سالمی که از لحاظ سن و جنس با گروه مورد مطالعه یکسان سازی شده، پرداخته شود.

مواد و روش ها:

این مطالعه که به روش case-control انجام شد بر روی ۸۰ نفر بود که از لحاظ سنی و جنسی یکسان سازی شده بودند. گروه مورد مطالعه شامل ۴۰ نفر بیمار سرطانی تحت شیمی درمانی مراجعه کننده به مطب انکولوژیست بودند و گروه کنترل هم شامل ۴۰ نفر از افراد سالم مراجعه کننده به بخش تشخیص دانشکده دندانپزشکی بودند.

نمونه گیری از بزاق در هر گروه انجام شد. در افراد شیمی درمانی، نمونه گیری از بزاق ۲۱ روز بعد از دریافت اولین دوز شیمی درمانی انجام شد. نمونه ها پس از کشت، برای شمارش کلونی کاندیدا به آزمایشگاه فرستاده شد و با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون های T TEST و تست دقیق fisher نتایج، بررسی و تحلیل شد.

نتایج:

۳۰٪ افراد تحت شیمی درمانی (۱۲ نفر) و ۱۵٪ افراد سالم (۶ نفر) از لحاظ حضور

کلونی کاندیدا در محیط کشت مثبت بودند که از لحاظ آماری معنادار نشد. ($p=0/1$) میانگین تعداد کلونی در افراد تحت شیمی درمانی 315 cfu/ml و در افراد سالم 160 cfu/ml بود. که از لحاظ آماری معنادار نشد. ($p=0/08$) توزیع فراوانی وجود کلونی کاندیدا در زنان $26/1\%$ و در مردان $18/4\%$ بود. اختلاف توزیع فراوانی وجود کلونی کاندیدا در زنان و مردان از نظر آماری معنی دار نبود. ($p=0/4$)

نتیجه گیری:

بر پایه ی نتایج این بررسی ، تفاوت معناداری در شمارش کلونی کاندیدا ، بین افراد شیمی درمانی و افراد سالم یافت نشد . نیازی به تجویز پروتکل ضد قارچ وجود ندارد.

واژه های کلیدی : شیمی درمانی ، شمارش کلونی کاندیدای دهانی

فصل اول

کلیات

Introduction

مقدمه :

سرطان یکی از بیماریهای رو به افزایش در دنیای امروز می باشد؛ و سالانه موجب مرگ و میر بسیاری در سرتاسر جهان می شود. در حال حاضر روشهای موجود برای درمان، جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی می باشد. در صورتیکه تومور محدود باشد و ارگانهای دیگر بدن را درگیر نکرده باشد روشهای جراحی و پرتودرمانی مؤثر می باشد. در غیر این صورت یک برخورد سیستمیک همانند شیمی درمانی جهت معالجهی مؤثر سرطان لازم خواهد بود. در حال حاضر حدود ۵۰٪ بیماران دچار سرطان را می توان بهبود بخشید که شیمی درمانی در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد مؤثر می باشد.

شیمی درمانی یا استفادهی گروهی از داروهای شیمی درمانی برای نابودی سلولهای سرطانی علی رغم اینکه بعنوان یک تکیه گاه برای درمان بدخیمیها محسوب می شود ولی معمولاً همراه با عوارض ناخواسته برای بیماران است که روند درمان و کیفیت زندگی بیمار را به خطر می اندازد. از جملهی این عوارض، مشکلات دهانی مانند التهاب مخاط- دهان، خشکی دهان و عفونتهای گوناگون است.

بیماران شیمی درمانی به شدت مستعد عفونت هستند و ۷۰٪ به همین علت می میرند، که از جملهی این عفونتها، عفونتهای دهانی می باشد.

حفرهی دهان برای اینگونه افراد محل بسیار مناسبی برای رشد میکروارگانیزمها و قارچهاست خصوص در بیمارانی که سیستم ایمنی ضعیف شدهای دارند.

عفونتهای قارچی مشکلات بسیاری را در حین درمان برای بیمار به وجود می آورد؛ مانند درد و سوزش و تداخل با غذا خوردن بیمار.

با توجه به مطالعات متعدد موجود در رابطه با شیوع بالای عفونتهای قارچی در این بیماران در مقایسه با افراد سالم، در این تحقیق بر آن شدیم تا وجود عفونتهای قارچی در دهان بیماران شیمی درمانی را با افراد سالم مقایسه کنیم تا در صورت لزوم پروتکل مناسب جهت پیشگیری و درمان این عفونتها تجویز شود.

بیان مسئله و اهمیت موضوع :

سرطان به عنوان عاملی شایع در مرگ و میر و ناتوانی بشر در جوامع گوناگون از جنبه‌های مختلف مورد تحقیق قرار گرفته است. درمانهای سرطان شامل جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی می‌باشد. شیمی‌درمانی به معنای استفاده از داروهای ضد سرطانی برای کمک در کنترل یا جلوگیری از رشد تومورهای سرطانی محسوب می‌شود.

بر خلاف جراحی و رادیوتراپی که محدود به تومورهای لوکالیزه هستند، داروهای شیمی‌درمانی از طریق سیستم خونرسانی به تمام بافت‌های سرطانی در سر تا سر بدن دسترسی پیدا می‌کنند و برای درمان تومورهای سرطانی متاستاتیک مؤثراند.

علی‌رغم این مزیت‌ها، داروهای شیمی‌درمانی باعث بروز اتفاقاتی ناخواسته در بدن هم می‌شوند که به آن عوارض جانبی شیمی‌درمانی گفته می‌شود. داروهای شیمی‌درمانی نه تنها برای سلولهای سرطانی، بلکه برای سلولهای سالم هم سمی و زیان‌بار هستند. این داروها مانع رشد سلولهایی می‌شوند که بطور سریع تکثیر می‌یابند که شامل سلولهای سرطانی و سلولهای سالم می‌شود و شرایط را برای ترمیم بافت‌ها دشوار می‌کند. بعنوان مثال، فولیکهای مو، پوست و سلولهای با رشد سریع هستند و نسبت به داروهای شیمی‌درمانی حساس‌ترند، این دلیل ایجاد ریزش و از دست دادن مو و اسهال در این بیماران می‌باشد. (۱)

عوارض داروهای شیمی‌درمانی:

عوارض مربوط به داروهای شیمی‌درمانی معمولاً به چند فاکتور بستگی دارد که شامل نوع داروهایی که بیمار مصرف می‌کند، مقدار دارو و مدت زمان درمان است. بعضی از بیماران ممکن

است هیچ عوارضی را تجربه نکند ولی بیشتر بیماران با مشکلاتی مواجه می‌شوند. به معنای دیگر، افراد واکنش مشابهی در مقابل اثرات شیمی‌درمانی ندارند.

بعضی از عوارض شیمی‌درمانی شامل :

(۱) تهوع و استفراغ

(۲) اسهال

(۳) یبوست

(۴) سمیت داروها برای کلیه و مجاری ادراری

(۵) واکنش‌های پوستی

(۶) ناباروری

(۷) مشکلات قلبی دائمی

(۸) کاهش اشتها

(۹) عدم حس در دست یا پاها

(۱۰) سیاه و شکننده یا ترک‌خوردگی ناخن‌ها

(۱۱) احتباس مایعات

(۱۲) علائمی شبیه آنفولانزا^(۲)

(۱۳) ترومبوسیتوپنی : تعداد نرمال پلاکت‌ها ۱۵۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰ در هر میلی‌لیتر است.

ترومبوسیتوپنی معمولاً به دنبال شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی رخ می‌دهد. تعداد پلاکت کمتر از

۲۰۰۰۰ منجر به خونریزی از بینی، لثه، مجاری ادراری و گوارش می‌شود. زمان معمول برای

ایجاد ترومبوسیتوپنی ۱۰ تا ۲۱ روز است.

۱۴) نوتروپنی: در طی تخریب سلولهای سرطانی، داروهای شیمی درمانی می تواند باعث تخریب سلولهای مغز استخوان شود. به کاهش فعالیت مغز استخوان، myelosuppression گفته می شود. WBCها به علت عمر کوتاهشان بیشتر تحت تأثیر قرار می گیرند؛ که همراه با کاهش شمارش این سلولها، احتمال عفونت بالا می رود. کمترین شمارش WBCها معمولاً ۱۰ تا ۱۴ روز بعد از شیمی درمانی حادث می شود.

۱۵) آنمی: خود سرطان و داروهای شیمی درمانی و رادیوتراپی می توانند شمارش گلبولهای قرمز را کاهش دهند. (۳)

عوارض دهانی داروهای شیمی درمانی:

بعضی از عوارض شیمی درمانی در دهان رخ می دهد از آنجائیکه شیمی درمانی مستقیماً تقسیم سلولی لایه غشاء پایه سلولهای اپی تلیوم را مختل می کند. ترمیم مخاط دهان دچار اختلال می شود و بستری را برای بروز مشکلات دهانی فراهم می کند.

عوارض دهانی شدید می تواند ادامه روند درمانی را مختل کند. برای مثال کاهش مقدار دارو یا تغییرات برنامه درمانی ممکن است برای ترمیم ضایعات دهانی لازم و ضروری باشد.

بعضی از عوارض دهانی شایع حین روند شیمی درمانی عبارتند از:

۱- موکوزیت (التهاب مخاط دهان):

۲- تغییر عملکرد غدد بزاقی

۳- Neurotoxicity

۴- مشکلات دندانی و استخوانی

۵- عفونتهای پالپ و پری اپیکال

۶- عفونتهای پریودنتال^(۴)

۷- عفونتها: عفونتها عامل مرگ و میر ۷۰٪ از بیماران تحت شیمی درمانی محسوب می شود؛ که شامل عفونتهای قارچی، باکتریایی و ویروسی می باشد. یکی از این عفونتها، عفونتهای قارچی است. دهان بطور نرمال شامل قارچهایی است که بدون ایجاد هیچگونه مشکلی در دهان یافت می شود. رشد بیش از حد این قارچها، به هر دلیلی می تواند خطرناک باشد و نیاز به درمان را ایجاد کند. در بیماران شیمی درمانی که مقادیر گلبولهای سفید پائین می آید احتیاج به آنتی بیوتیک و داروهای استروئید الزامی می شود. این داروها تعادل بین فلور باکتریها را در دهان دچار اختلال می کند و این باعث می شود که رشد قارچها سریعتر رخ دهد. از سوی دیگر داروهای شیمی درمانی به علت تضعیف سیستم ایمنی سبب تغییرات عمیق در فلور دهان بیمار می گردد که زمینه را برای رشد قارچهایی فرصت طلب از جمله کاندیدا را فراهم می کند.

کاندیدیاژیس از عفونتهای شایع دهانی است.^(۵) که انتشار آن هیچ علامت و نشانهی مشخصی ندارد به همین علت در یک بیمار با مشاهده تب که با آنتی بیوتیک تراپی بهبود نمی یابد، احتمال کاندیدیای سیستمیک (Candidima) با یا بدون وجود هرگونه ضایعه دهانی باید در نظر گرفت. یافتههای دیگری که در هنگام وجود کاندیدای سیستمیک بروز می کند شامل

تاکی کاردی، تاکی پنه، افت فشار خون و بدتر شدن تدریجی شرایط بالینی بیمار است.^(۴)

کاندیدیای حلقی - دهانی یک عفونت شایع در بیماران با سیستم ایمنی ضعیف و بطور خاص در بیماران تحت شیمی درمانی است این عفونت بر اساس وجود پلاک سفید بر روی مخاط

باکال، زبان که دردناک با سطح زخمی و قابل برداشته شدن است دیده می شود.^(۴)

مکانهای شایع کاندیدای دهانی غیر از زبان و مخاط پالاتال و باکال و لثه، شکافهای لب نیز هست. تظاهر بالینی کاندیدا متغیر است ولی بطور کلی مرکز ضایعه سفید مایل به زرد با درجات مختلفی از حاشیه قرمز رنگ است خونریزی اغلب اوقات در بستر ضایعه وجود دارد.^(۴)

عفونتهای کاندیدیائی :

عفونتهای کاندیدیائی شایعترین عفونتهای دهانی هستند. عوامل بسیاری می توانند سبب ایجاد تغییراتی در دهان بیمار گردند که زمینه بروز عفونتهای کاندیدیائی را فراهم آورد. در دهه‌ی اخیر افزایش نگران کننده‌ای در میزان شیوع عفونتهای قارچی دهان اتفاق افتاده است که می تواند به علت ظهور بیماری ایدز، افزایش مواد شیمی درمانی و کاربرد روزافزون آنتی بیوتیک‌ها، داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، شیوع دیابت و بدخیمی‌ها در جمعیت باشد.^(۷)

عوامل مستعدکننده عفونتهای کاندیدیائی :

به علت قدرت اندک بیماریزائی کاندیدا به ندرت ممکن است در غیاب عوامل مستعدکننده کاندیدیازیس این بیماری ایجاد شود از این رو شناخت عوامل در پیشگیری و درمان مشکل نقش اساسی دارد :

۱- سن

۲- تغییرات فیزیولوژیک مانند حاملگی

۳- استفاده طولانی مدت از آنتی بیوتیک‌ها و کورتیکواستروئیدها : مصرف داروهای پادزیست بویژه از نوع وسیع الطیف، باعث کاهش تغییر فلور باکتریهای دهان می شود.

۴- معلولیت عمومی و بیماریهای ناتوان کننده