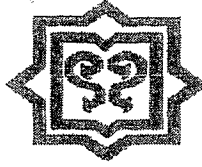


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۲۷۸۴



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور

پایان نامه جهت دریافت دکترای پزشکی

عنوان:

بررسی ارتباط تظاهرات آلرژیک در بیماران مبتلا به آسم و سرولوژی توکسوکارا

اساتید راهنما:

سرکار خانم دکتر نسرین بازرگان

جناب آقای دکتر مجید فصیحی هرندی

۱۳۸۸ / ۹ / ۴

نگارش و پژوهش:

آزاده نصری لاری

دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تیم مدیریت

بهار ۱۳۸۸

۱۲۷۵۳۶



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحصیلی خانم دکتر آزاده نصری لاری

در تاریخ ۸۸/۲/۸ با حضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوری دفاع و با میانگین نمره ۱۹/۸۴
مورد تایید قرار گرفت.

استاد یا اساتید راهنما

سمت

خانم دکتر بازرگان

آقای دکتر فصیحی هرندی

دکتر نسیرین بازرگان

متخصص کودکان و نوزادان
لرزه تخصصی آسم، آلرژی و بیماریهای کمپوز ایتسی
ن.ب ۱۳۶۴۱۰

استاد یلادکتر مجید فصیحی هرندی

متخصص انگل شناسی پزشکی
ن.ب : ۱۵۵۲ - ۲
M. Fashi Harandi, PhD
Medical Parasitologist

مهر و امضای دبیر کمیته بررسی پایان نامه

تذکر:

این فرم می بایست با توجه به نمرات دفاع تکمیل و پس از تأیید توسط استاد یا اساتید راهنما و دبیر کمیته پایان نامه ها به تعداد نسخه های پایان نامه
تکثیر و در کلیه پایان نامه ها در زمان صحافی درج گردد.

بہ پاس از محض راستید بزرگو اورم

سرکار خانم دکتر نسیرین بازرگان
جناب آقای دکتر محمد فصیحی ہندی

بہ پاس دانش عظیم و مہر استادانہ فراوانشان

تقدیم به آنان که تمامی آموخته‌هایم تنها بر تویی از وجود پر فروغشان است:

گرامی پدرم

صبور مردی که در سایه سار استوارش آسودم و در پناه محبت‌های بی‌درینش رسیدن به ساحل مقصود برایم آسان گشت.

مهربان مادرم

او که بهترین بهانه بودن و بالیدن است و روشنی‌بخاشش، گرمی کلامش و دستان نوازشگرش سرمایه‌های جاویدان زندگی‌ام است.

برادر و خواهران عزیزم:

هدی، مریم، شیما

به پاس همراهی و مهر فراوانشان و تجلی‌گاه آرزوهایم آینده روشن آنهاست.

وجود پر افتخارشان زینتی است بر فراز قله‌های موفقیت‌م

و...

دکتر محمد تقائی

به پاس همه خویها و محبتهایش

تقدیم بہ وطنم ایران، ہمد فرہنگ جاویدان

وہم وطنم ایرانی، خلاق، سرزندہ ہی متعالی انسان

و معلمان ارجمندم و استادان کراتقدم

کہ بہ من آموختند:

می روئیم و می میریم و آنچه باقی می ماند زندگی است با خاطراتی از اندیشہ ما و رفتار ما

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱.....	خلاصه فارسی.....
۴.....	خلاصه انگلیسی.....
۷.....	مقدمه و اهمیت موضوع.....
۱۱.....	بررسی متون.....
۱۲.....	روش اجرا.....
۱۵.....	اهداف و فرضیات.....
۱۷.....	نتایج.....
۱۸.....	جداول.....
۲۳.....	بحث و نتیجه گیری.....
۲۶.....	پرسشنامه.....
۲۷.....	منابع.....

خلاصه

زمینه و هدف: آسم یک بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است که از نظر بالینی به وسیله حملات تنگی نفس، سرفه و خس خس مشخص می گردد. آسم یک بیماری پلی ژنیک است و به وسیله عوامل محیطی از جمله عفونتها (ویروسها، قارچ ها، باکتریها و انگلها) تحت تأثیر قرار می گیرد. از بین عوامل انگلی می توان به انگل توکسوکارا اشاره کرد که یک لار و مهاجر احشایی است و با افزایش تحرک پذیری در مجاری هوایی علائم بیماری آسم را ایجاد می نماید. در این مطالعه ارتباط بین سرولوژی مثبت توکسوکارا و تظاهرات آلرژیک در بیماران آسمی در کرمان بررسی شده است.

روش کار: مطالعه فوق بر روی دو گروه ۱۲۴ نفره بیماران آسمی و کنترل می باشد. اطلاعات هر فرد توسط پرسش نامه هایی جمع آوری گردید. تا حد امکان هر دو گروه مورد مطالعه از لحاظ سنی همسان گشتند و سپس سرم جدا شده از نمونه خون هر کدام از افراد مورد مطالعه از نظر سرولوژی توکسوکارا با استفاده از تست الیزا مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: در این مطالعه ۱۲۴ نفر در گروه بیمار و ۱۲۴ نفر در گروه کنترل قرار داشتند که میانگین سنی افراد در گروه بیمار ۳۱/۰۱ و در گروه کنترل ۲۹/۶۵ به دست آمد. درصد سرولوژی مثبت توکسوکارا را در گروه بیمار ۱۵/۳٪ و در گروه کنترل ۹/۷٪ و در کل جمعیت مورد مطالعه ۱۲/۵ درصد می باشد. و با توجه به $P=0/249$ ، ارتباط معناداری بین آسم و سرولوژی توکسوکارا وجود ندارد.

همچنین ارتباط معناداری بین سن، جنسیت و سطح تحصیلات با سرولوژی توکسوکارا بدست نیامد. در

بین بیماران آسمی با سرولوژی مثبت توکسوکارا، ارتباط معناداری بین سطح سواد و شدت تظاهرات آلرژیک وجود ندارد اما در بین بیماران با سرولوژی منفی توکسوکارا، بین سطح سواد و شدت تظاهرات آلرژیک با احتساب $P < 0.020$ ارتباط معناداری به دست آمد.

در بین بیماران آسمی با سرولوژی مثبت توکسوکارا بین سن و شدت تظاهرات آلرژیک ارتباط معناداری با بدست آوردن $p < 0.044$ یافته شد به این صورت که با افزایش سن، شدت تظاهرات آلرژیک در این افراد افزایش می یابد.

بحث و نتیجه گیری: انگل توکسوکارا کانیس، بک لارو مهاجر احشائی است که می تواند با ورود به

بافت ریه و افزایش تحریک پذیری در مجاری هوائی علائم بسیاری آسم را ایجاد نماید (۷)

طبق بررسی فوق در کرمان، ارتباط معناداری بین آسم و تظاهرات آلرژیک ناشی از آن و سرولوژی توکسوکارا بدست نیامد. همچنین ارتباطی بین سن، جنسیت، سطح سواد با سرولوژی توکسوکارا نیست. اما در افراد با سرولوژی مثبت توکسوکارا، شدت تظاهرات آلرژیک ناشی از آسم با افزایش سن بدتر می شود.

همچنین در افراد با سرولوژی مثبت توکسوکارا، ارتباط معناداری بین سطح سواد و شدت تظاهرات آلرژیک دیده نشد. اما در افراد با سرولوژی منفی توکسوکارا، ارتباط معناداری بین دو متغیر گفته شده بدست آمد به این صورت که تظاهرات آلرژیک در افراد با سطح سواد بالاتر کمتر می باشد که شاید دلیل این مسئله پذیرش بهتر درمان از جانب افراد با تحصیلات بالاتر می باشد و همچنین تأثیر بهتر درمان

در افراد با سرولوژی منفی توکسوکارا و شاید لازم به اضافه کردن درمانهای خاص جهت کنترل آسم در افراد با سرولوژی مثبت توکسوکارا باشیم و با توجه به اینکه هنوز در ایران مطالعه ای در رابطه با این موضوع انجام نگرفته پیشنهاد به بررسی این مسئله در نقاط مختلف کشور به خصوص مناطق با شیوع بالاتر توکسوکاریازیس می شود.

واژگان کلیدی: آسم - توکسوکارا - سرولوژی - تست الیزا

Abstract

Introduction: Asthma is an airway chronic inflammatory disease that is identified by attack of dyspnea , cough and wheezing. Asthma is a polygenic disease and affected by environmental factors such as infection (viral, fungal, bacterial, or parasite agents).

Of the parasite agents Toxocara can be stated as a visceral migrating larva causing the asthma symptoms by hypersensitivity in airways. In this study the relation between positive serology of Toxocara and allergic manifestations of asthmatic patients in Kerman has been investigated.

Method: this study has been carried out on two groups of asthmatic patients and control group, consisting of 124 subjects. demographic information of each person is recorded in questionnaire. Both groups were selected of the same age people as it was possible. Then the serum sample of each person was evaluated according to Toxocara serology applying ELIZA test.

Results: in this study 124 subjects in the patient's group and 124 individuals in the control group.

The average age of the patient group was 31.01 and for the control group was 29.65 years. The sero_ positive rate were 15.3 % , 9.7% and 12.5% for the patient's group,

control group and altogether, respectively. There was no significant relation between asthma and *Toxocara* serology ($p=0/249$). Also there were no significant relation between age, sex and education with *Toxocara* serology, nor there was a significant relation between education and severity of allergic manifestations in the asthmatic patient with positive serology. However, in the patients with negative serology a significant relation was observed between education and severity of allergic manifestations ($p<0/02$). In the patients with positive *Toxocara*, there was a significant relation between age and severity of allergic manifestation ($p<0/044$) that is with increasing age the severity of allergic manifestation in these patients increased.

Conclusion & Discussion: *Toxocara canis* is a visceral migratory larva which can lead to symptoms of asthma by entering the lung tissue and increasing the irritability in airway. According to the foregoing study in Kerman no significant relation was obtained between asthma and the resulting allergic manifestations. Also there is no relation between age, sex and education and *Toxocara* serology. But in the patients with positive serology the severity of allergic manifestations caused by asthma increases with age. Also in patients with positive serology no significant relation between education and the severity of allergic manifestations was observed. But in patients with negative

Toxocara serology, there was a relation between these two parameters such that allergic manifestations are lower in educated patients. This is possibly due to the fact that patients with higher education, accept the treatment better. Moreover in negative Toxocara serology the treatment is more effective and may be it is necessary to add special treatments for positive Toxocara serology patients.

As there has been no investigation regarding this subject in Iran yet, it is recommended that further research works shall be conducted in different places of the country particularly in the regions with higher prevalence of toxocariasis.

Key words: *Asthma _ Toxocara _ serology _ ELISAtest.*

مقدمه و اهمیت موضوع

آسم یک بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است که با افزایش پاسخدهی درخت تراکتوبرونکیال به انواعی از محرکها مشخص می گردد. تظاهر فیزیولوژیک آسم بصورت باریک شدن منتشر راههای هوایی است که ممکن است بطور خود بخودی و یا در نتیجه درمان بهبود یابد. و از نظر بالینی به وسیله حملات تنگی نفس، سرفه و خس خس مشخص می گردد (۱)

معاینه بالینی ممکن است نرمال باشد و یا شواهدی از ویزینگ را نشان دهد. تشخیص آسم محتاج اثبات بیش فعای و انسداد قابل برگشت راه هوایی در برابر جریان هواست. تاریخچه دقیق معمولاً برای برآورد این موضوع کفایت می کند. چرا که بیشتر بیماران از دوره های تکرار شونده، اما قابل برگشت ویزینگ شکایت می کنند. محدودیت جریان هوا در صورت وجود، به سادگی توسط اسپرومتری تشخیص داده می شود (۲)

آسم بسیار شایع است و اثرات اجتماعی وسیعی دارد. شیوع آسم در بسیاری از نقاط دنیا رو به افزایش است. تخمین زده می شود که ۷ درصد از جمعیت ایالت متحده آمریکا دچار آسم می باشند. (۱)

برخلاف فهم بهتر علل آن و نمادهای پاتوفیزیولوژیک و پیشرفت داروهای جدید با فعالیت برونکودیلاتوری شیوع آسم تا ۷۵ درصد بین سالهای ۱۹۶۰ تا ۱۹۹۴ افزایش یافته است. و در طی این دوره ویزیت پزشکان برای آسم ۲ برابر شده است. (۲)

در ایالت متحده آمریکا، حدوداً ۱۱-۱۰ میلیون نفر در سال ۱۹۹۸ دچار حملات حاد آسم شدند. ۱۳/۹

میلیون مراجعه سرپایی، ۲ میلیون مورد نیاز به مراقبت فوری و ۴۲۳ هزار مورد بستری نیز گزارش شده است و بیش از ۶ میلیارد دلار هزینه در بر داشته است. (۱)

در سال ۲۰۰۴ در استرالیا ۱۶-۱۴ درصد از کودکان زیر ۱۲ سال به آسم مبتلا بودند. در حال حاضر بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در دنیا به آسم مبتلا می باشند که طبق پیش بینی ها تا سال ۲۰۲۰ این آمار به بیش از ۴۵۰ میلیون نفر خواهد رسید. در حال حاضر مرگ و میر ناشی از آسم بطور متوسط ۱/۳ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر در آمریکا گزارش شده است. (۳)

طبق آخرین آماری که در سال ۱۳۸۷ گردآوری شده است، شیوع آسم در ایران بین ۱۲-۸ و بطور میانگین ۱۰ درصد گزارش شده است که بیشترین آمار مربوط به شهرهای پر ترافیک و شلوغ می باشد. از جمله در تهران از هر ۳ نفر، ۱ نفر مبتلا به آسم می باشد که با توجه به جوان بودن جمعیت ایران و الگوی نامناسب توسعه، شیوع آسم در کشورمان رو به افزایش است. (۴)

بطور متوسط ۴ روز غیبت از مدرسه و کار در هر ۶ ماه برای هر فرد آسمی محاسبه شده است. (۳) به نظر می رسد، آسم یک بیماری پلی ژنیک باشد که به وسیله عوامل محیطی تحت تأثیر قرار می گیرد و از بین این عوامل محیطی که برای آسم آورده شده است. و هر روز رو به افزایش است. می توان به عفونتها اشاره کرد (۲) که شامل ویروسها، قارچ ها، باکتریها و انگلهاست.

از بین اتیولوژی های انگلی می توان به انگل توکسو کاراکانیس اشاره کرد که یکی از لاروهای مهاجر احشائی است و در واقع یک نماتود شایع سگها در سراسر جهان می باشد. انسان به عنوان میزبان انتقالی

انگلی بوده و انگل در بدن انسان تکامل نمی یابد ولیکن سبب عوارض متنوع عصبی، چشمی و احشائی می گردد. (۵)

علائم بیماری ناشی از این لار و مهاجر احشائی می تواند از اشکال بدون علامت تا عفونتهای برق آسا و حتی مرگ متغیر باشد. مشخصه های اصلی این سندرم شامل هیپرائوزینوفیلی، تب، علائم درگیری کبد و ریه است. (۶)

این انگل بعد از ورود به بافت ریه با افزایش تحریک پذیری در مجاری هوایی علائم بیماری آسم را ایجاد می نماید. از طرفی این انگل با ایجاد یک ائوزینوفیلی مداوم بیش از ۲۰ درصد و افزایش گلوبولین ها سرم می تواند حالت آتوپی را تقلید کند و حملات آسماتیک به دنبال داشته باشد (۷)

آلودگی سگها به این انگل در نقاط مختلف دنیا متفاوت بوده است. شیوع آلودگی سگها در اسپانیا ۳۰ درصد (۸)، در آلمان ۲۵/۵ درصد (۹) و در ایتالیا ۲۲/۱ درصد (۱۰) بدست آمده است.

در ایران درصد آلودگی از سگها به این انگل ها از ۶۷٪ در بعضی از نقاط شمالی ایران تا ۵٪ در مناطق مرکزی متغیر می باشد. (۱۱)

از جمله در مطالعه آقای دکتر صهبا در سا ۱۳۶۵ ، ۶۶/۶ درصد از سگهای اتوپیسی شده در تهران مبتلا به این انگل بوده اند (۷)

در مطالعه ای که در سال ۱۳۷۳ در کرمان انجام گرفته است، از ۷۴ قلاده سگ مورد مطالعه، یک عدد (۱/۴٪) به توکسوکارا آلوده بوده است. (۱۳)

طبق بررسی که در سال ۱۳۸۴ در کرج به انجام رسید، از مجموع ۶۹ سگ ولگرد اتوپسی شده، ۷ سگ (۱۰/۱٪) آلوده به انگل توکسوکاراکانیس بودند. همچنین در بررسی ۱۰۳ نمونه خاک از پارکهای شهرستان کرج نشان داد که در مجموع ۱۰ نمونه خاک (۹/۷٪) آلودگی به تخم توکسوکاراکانیس داشتند. (۱۳)

همچنین در مطالعه ای که در سال ۱۳۸۷ در بین کودکان ۱۲-۲ ساله منطقه ماهیدشت استان کرمانشاه به انجام رسید. شیوع توتال توکسوکاریازیس ۸/۴۶ درصد گزارش شده است (۱۴) و در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۰ در شیراز در میان کودکان دبستانی انجام گرفته است، شیوع توکسوکاریازیس ۲۵/۶ درصد می باشد. (۱۵)

همان طور که ذکر شد، آسم عوارض جدی جسمی و روحی به دنبال دارد و جهت کاهش این عوارض و همچنین جلوگیری از به هدر رفتن هزینه های کلان و نیروی مفید انسانی در جامعه لازم است که این بیماری به موقع تشخیص و درمان شود تا از عودهای مکرر جلوگیری گردد. پس بایستی به عوامل مسبب غیرشایع نیز که در بروز این بیماری می توانند نقش داشته باشند توجه داشت. از جمله می توان به اتیولوژی های انگلی آسم اشاره کرد که هنوز در ایران مطالعه ای در این رابطه انجام نشده است. به همین دلیل ما بر آن شدیم، ارتباط بین تظاهرات آلرژیک ناشی از آسم و سرولوژی مثبت توکسوکارا را بررسی نماییم.

بررسی متون

طبق مطالعه ای که در سال ۱۹۹۷ در مدارس ابتدایی انگلیس توسط Buijse و همکاران به انجام رسیده است، حدود ۸ درصد از کودکان مورد مطالعه دارای آنتی بادی ضد توکسوکارا بودند که به طور قابل توجهی در دختران نسبت به پسران کمتر بود. همچنین بین تظاهرات آلرژیک ناشی از آسم و سرولوژی + توکسوکارا ارتباط معناداری بدست آمد. (۱۶)

در مطالعه دیگری که در مالزی، توسط Potrick و همکاران به انجام رسیده است، سرولوژی مثبت توکسوکارا در بچه های با آسم تنفسی نسبت به گروه کنترل بیشتر گزارش شد، اما ارتباطی بین سن، جنسیت با سرولوژی توکسوکارا وجود نداشت. (۱۷)

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۰ توسط Duhlinska و همکاران در کشور نیجریه انجام شده است، از میان ۱۰۴ فرد مورد مطالعه ۳۱ مورد (۲۹/۸٪) سرولوژی + توکسوکارا را نشان دادند. اما ارتباط معنی داری بین سن و جنسیت و تظاهرات آلرژیک با سرولوژی + توکسوکارا وجود نداشت. (۱۸)

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۱ توسط شرقی و همکاران در آمریکا بر روی افراد ۱۵-۲ ساله انجام گرفت، ارتباط قابل توجهی بین ابتلا به آسم و سرولوژی + توکسوکارا وجود نداشت. همچنین سرولوژی توکسوکارا با سن و جنسیت رابطه معناداری نداشت. (۱۹)

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ در ترکیه توسط Kustimer در بین بالغین انجام گرفت، اختلاف بارزی بین گروه کنترل و بیماران آسمی از نظر IgG ضد توکسوکارا مشاهده نشد (۲۰)

در مطالعه ای که توسط سجادی و همکاران در سال ۲۰۰۰ و در شیراز به انجام رسید، شیوع توکسوکاربازیس در بین کودکان دبستانی ۲۵/۶٪ گزارش شد. اما ارتباطی بین جنسیت و سرولوژی + توکسوکارا وجود نداشت. (۱۵)

روش اجرا

مطالعه فوق یک بررسی Cross- Sectional می باشد که بر روی دو گروه ۱۲۴ نفره بیمار و کنترل انجام گرفت. گروه کنترل شامل افرادی می شدند که جهت انجام آزمایشات روتین به آزمایشگاه های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمان مراجعه می کردند و سابقه هیچگونه آلرژی تنفسی، پوستی و ... را ذکر نمی کردند.

گروه بیمار شامل افرادی می شدند که با تشخیص آسم در درمانگاه های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمان پرونده و سوابق پزشکی داشتند و در موارد مشکوک تشخیص آسم با انجام اسپرومتری و وجود FEV₁ کمتر از ۸۰ درصد و پاسخ همزمان مناسب به برونکودیلاتور در این افراد تأیید می گردید. اطلاعات هر دو گروه شامل نام و نام خانوادگی، سن، جنسیت، محل زندگی، تحصیلات و در مورد گروه بیمار مدت زمان ابتلا به آسم و میزان تظاهرات آلرژیک بیماری با استفاده از پرسش نامه های جمع آوری گردید.

مبنای سنجش تظاهرات آلرژیک بر پایه شدت آسم و در ۴ گروه تقسیم بندی شد:

دسته اول = خفیف متناوب که با علائم روزانه کمتر از ۲ بار در هفته و علائم شبانه کمتر از ۲ بار در ماه مشخص می گردند. بیمار در بین حملات بدون علامت می باشد و طبق اسپرومتری، $FEV_1 < 80\%$ برای بیمار مورد انتظار است.

دسته دوم = خفیف پایدار که بیمار علائم روزانه بیش از ۲ بار در هفته، ولی کمتر از ۱ بار در روز و علائم شبانه بیش از ۲ بار در ماه را ذکر می کند. برای این بیماران نیز $FEV_1 < 80\%$ مورد انتظار است.

دسته سوم = متوسط پایدار که بیمار تقریباً هر روز علامتدار می باشد و علائم شبانه بیش از ۱ بار در هفته