

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

بنام خداوند بخشنده مهربان

۹۲۴۷۵

۷۴/۳/۱۶

۷۴/۳/۱۶



# دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## دانشکده پزشکی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترا تخصصی میکروبیولوژی

موضوع:

بررسی انواع آندوکاردیت های استرپتوکوکی در بیماران بستری  
در بیمارستانهای دانشگاهی تهران

استاد راهنما:

دکتر یحیی همتی بریوانلو

پژوهش: دکتر گیتا اسلامی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
کتابخانه

۱۳۸۵ / ۱۰ / ۱۵

۱۳۷۳

سال تمصیلی:

۷۰۳۴

شماره پایان نامه:

۹۲ ۴۷۵

با سپاس و قدردانی از:

استاد عالیقدر و ارجمند جناب آقای دکتر یحیی همتی که همواره  
از محضرشان کسب علم و معرفت نموده و از محبت‌های فراوان  
و راهنمایی ارزنده ایشان در تمامی مراحل این پژوهش برخوردار بودم

با قدردانی از زحمات دلسوزانه جناب آقای دکتر مسعود اسلامی که در تمام مراحل این رساله مرا همراهی و مساعدت نمودند.

با تشکر از راهنمائیهای جناب آقای دکتر علی اکبر سلیمانی رهبر استادیار بخش میکروب شناسی دانشکده پزشکی

با تشکر از راهنمائیهای جناب آقای دکتر جلیل وند یوسفی

با تشکر از آقای دکتر رامین فرزام و آقای دکتر سعید صادقیان

با سپاس فراوان از

جناب آقای ناصر ولایی مدیر معاونت پژوهشی دانشگاه شهید بهشتی  
جناب آقای مجید حاجی فرجی

که در تدوین این تحقیق مرا یاری نمودند.

با سپاس فراوان از

کلیه اعضای هیئت علمی بخش میکروب شناسی  
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

همکاران محترم بخش میکروب شناسی و جناب آقای عبدالجواد مؤید

جناب آقای مقدم - مسئول سمعی و بصری  
دانشکده پزشکی شهید بهشتی

تقدیم به

پدر عارف و دانشمندم که نام نیکش موجب افتخار و پرتو وجودش  
همواره روشنگر راه زندگیم بوده است

مادر عزیزم که دامن پرمهرش آرام بخش لحظات دشوار عمرم بوده است

خواهر خوبم رؤیا و دوست عزیزم مریم

و برادران بزرگوار و گرامیم سعید و مسعود

تقدیرم به:

علیرضا نازنینم که صبورانه تمامی این مراحل سخت را تحمل نموده  
و در رنجهایم سهیم بوده است.



## مقدمه

### زمینه های نظری موضوع تحقیق

آندوکاردیت عفونی در اثر کلنی یزاسیون باکتریها بروی سطح آندوکارد قلب ایجاد می شوند و غالباً بر روی دریچه های آسیب دیده ناشی از بیماری های مادرزاد قلب یا بروی دریچه های مصنوعی بوجود می آید تحقیقات نشان داده است که در کشورهای غربی آندوکاردیت استرپتوکوکی ۶۵٪ موارد آندوکاردیتهای غیر دریچه ای مصنوعی و ۵٪ آندوکاردیت دریچه مصنوعی و ۳۵٪ آندوکاردیت دیررس دریچه مصنوعی و ۱۵٪ آندوکاردیت معتادان تزریقی را تشکیل می دهند بیماری رماتیسمال قلب بعنوان ضایعه زمینه آندوکاردیت سابقاً ۳۷ تا ۷۵٪ موارد بیماری را تشکیل می داد ولی این درصد در جوامع متمدنی ۴۲٪ تا ۲۱٪ و بطور متوسط ۲۰٪ کاهش یافته و بدلیل درمانهای جدید و جراحی طول عمر بیماران افزایش یافته است. بطوریکه تعداد بیماران آندوکاردیتی بالای ۶۰ سال از ۲۳ تا ۶۰٪ کل مبتلایان گزارش شده است. اما در کشور ما این بیماران از سنین پایین تری برخوردار هستند و علت این امر شیوع بالای رماتیسم قلبی در کشور ما می باشد.

تشخیص قطعی انواع استرپتوکوک و درمان مناسب بر اساس یافته های آزمایشگاهی از نمونه های کشت خون بیماران خواهد بود و در غیر این صورت عدم پاسخ به درمان و عوارضی مانند عود بیماری، آمبولی، نارسایی قلبی و درنهایت مرگ افزایش می یابد. با شناخت انواع استرپتوکوکهای مسئول آندوکاردیت عفونی می توان از ایجاد عوارض احتمالی و درنهایت مهلک آندوکاردیت و هم چنین عوارض ناشی از مصرف نامناسب داروها و از هزینه گزاف درمانی جلوگیری نمود.

## خلاصه پژوهش:

این پژوهش از اردیبهشت ماه ۱۳۷۲ تا مهر ۱۳۷۳ انجام گرفته است موضوع پژوهش بررسی انواع آندوکاردیت استرپتوکوکی در بیماران بستری در بیمارستانهای دانشگاهی تهران می باشد. در این تحقیق ۹۷ بیمار مشکوک به آندوکاردیت عفونی مورد آزمایش قرار گرفتند.

کشت خون یکی از مهمترین روشهای شناسائی در آندوکاردیت عفونی می باشد. بیماران بعد از معاینه بالینی توسط پزشک، مورد نمونه برداری قرار می گرفتند. نمونه های خون درون محیط کشت (آبگوشت تریپتی کیز) ریخته می شد و در داخل انکوباتور قرار می گرفت و سپس از ۲۴ ساعت از محیط های TSB بروی محیط ژلز خوندار (خون گوسفند به میزان ۵٪) کشت داده و سپس پلیت ها را در شرایط ۵ تا ۱۰٪  $CO_2$  و در اتو و در حرارت  $37^0$  سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت نگهداری می کردیم در صورت عدم رشد در محیط کشت محیط ها برای مدت طولانی تر نگهداری میشدند تا امکان رشد برای میکروارگانیسمها فراهم گردد. از کلنی ها گسترش تهیه کرده رنگ آمیزی گرم بعمل می آمد و همچنین با استفاده از رشد موجود در TSB تست کاتالاز انجام می شد.

پس از رویت همولیز کلنی ها و تعیین نوع آن دوباره کشت مجدد داده می شده از دیسکهای باسیتراسین و اپتوشین و وانکومايسين برای تعیین حساسیت و یا مقاومت میکروارگانیسم استفاده می شد و هم چنین از آنتی سرمها برای تعیین گروه، هیدرولیزاسکولین و هیپورات و رشد در حضور ۶/۵٪ کلرورسدیم و تخمیر کربوهیدراتها مانند رافینوز، مانیتول، ائیبولین، سوربیتول) و تولید پلیمرهای با وزن مولکولی زیاد از سوکروز در تشخیص انواع استرپتوکوکها مورد استفاده قرار می گرفت.

نتایج بدست آمده نشان دهنده شیوع آندوکاردیت استرپتوکوکی 30/9% در بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی می باشد و استرپتوکوکها سانگیس، موتانس، می تیس فکالیس، پنومونیه، سالیواریوس، بویس، اکینوس از عوامل مهم در آندوکاردیتهای استرپتوکوکی می باشند.

## Summary

This research has been carried out from Apr 1992 until Oct 1994.

The aim of this research was to identify different types of streptococcal endocarditis in university hospitals of Tehran.

In this research 97 patients suspected to have infective endocarditis were studied.

Blood culture is the most important step in the diagnosis of endocarditis for this reason blood sampling was carried out after clinical examination by physician.

The samples were transferred into the culture bottles.

The blood cultures were sent to the lab and were placed in the incubator for 24 hours.

One droplet of broth was subcultured in a 5% sheep blood agar medium. Then the medium was incubated at 5% to 10% CO<sub>2</sub> and 37 for 24 hours.

If no growth was seen, the mediums were incubated for longer periods.

Several smears were prepared from colonies and stained for Gram stain.

After observing hemolysis by colonies and subculturing in blood agar.

The sensitivity of colonies to bacitracin and optochin was determined.

The groups of each colony were identified by antisera and the species of the colonies were determined by their ability to ferment carbohydrates, hydrolyse Hippurate, and esculin, grow in the presence of 6.5% NaCl in trypticase soy broth, and produce dextran and levan.

The prevalence of streptococcal agents was as follows: *S. sanguis* 1 %30-

s.sanguis II %20 - S mutant %10 Salivarius %6/6 bovis %6/6 mitis %10 -  
faecalis %6/6, equinus %3/3

So as holl 30/9 % the etiology of Infective endocarditis was due to  
streptococcas.

## تاریخچه:

Lancisi در سال ۱۷۰۶ و Morgani در سال ۱۷۶۱ و Riviere در سال ۱۸۴۶ بیماران فوت شده را در اثر آندوکاردیت گزارش نمودند.

Bouiloud نخستین بار کلمه آندوکاردیت را در بین سالهای ۱۸۲۴ و ۱۸۳۵ برای اولین بار بکار برد. Virchow و Winge و Heiberg باکتری را دروژتاسیون یافتند. Osler و Lenharz و Harbitz و Schottmuller تحقیق بروی این بیماری را انجام دادند در سال ۱۹۵۵ Kerr دانسته های خود را بصورت خلاصه ای در زمینه آندوکاردیت عفونی تحت حاد انتشار داد اولین بیماری که درمان پنی سیلین را دریافت کرد مبتلا به آندوکاردیت استرپتوکوکی بود که توسط Dawson در دانشگاه کلمبیای نیویورک در سال ۱۹۴۰ درمان شد و Flory و همکارانش بعد از چند ماه از پنی سیلین بعنوان درمان آندوکاردیت استفاده نمودند.

## فهرست

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	آندوکاردیت عفونی
۱	پاتوژنز
۳	عوامل مساعد کننده آندوکاردیت
۴	آندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریال
۵	پاتوفیزیولوژی
۶	آندوکاردیت عفونی کودکان
۶	آندوکاردیت عفونی بالغین
۷	حاملگی
۸	آندوکاردیت معتادان
۸-۹	آندوکاردیت درجه طبیعی
۹	آندوکاردیت درجه های مصنوعی
۹	آندوکاردیت با شروع زودرس
۱۰	تشخیص آندوکاردیت
۱۰	اکوکاردیوگرافی
۱۱	علائم آزمایشگاهی
	علائم اختصاصی اعضاء مختلف
۱۲	پوست و مخاط
۱۲	پتشی
۱۲	ندولهای اسلر
۱۳	ضایعات ژان وی
۱۳	روزاسپارت
۱۳	کلدیننگ
۱۳	علائم عصبی
۱۴	علائم تنفسی
۱۴	علائم گوارشی
۱۴	علائم دستگاه ادراری
۱۴	علائم چشمی
۱۵-۱۶	میکروبیولوژی آندوکاردیت

## ادامه فهرست

۱۷	علائم کلینیکی آندوکاردیت
۱۸	علائم قلبی عروقی
۱۹	علائم آمبولیک و عروقی
۲۰	استرپتوکوک
۲۱	استرپتوکوک گروه A
۲۲	صفات کشت
۲۲	شناسایی آزمایشگاهی
۲۳	صفات بیوشیمیک
۲۳	ساختمان آنتی ژنی
۲۴	پروتئین ها
	عوامل مؤثر در بیماریزایی
۲۵	اسید لیپوتکوئیک
۲۵-۲۶	تب روماتیسمی حاد
۲۶	استرپتوکوک گروه B
۲۷	استرپتوکوک گروه C
۲۸	استرپتوکوک گروه D
۲۹	بیماریزایی
۳۰	گروه G
۳۰-۳۲	استرپتوکوک ویریدانس
۳۲	استرپتوکوک پنومونیه
۳۳	شناسایی پنوموکک
۳۳-۳۴	تفاوت استرپتوکوک های ویریدانس با پنوموکک
۳۴	جنسهای وابسته به فامیل استرپتوکوکاسیه
۳۵	کشت خون
۳۶-۳۸	کشت خون منفی
۳۸-۴۰	پیشگیری از آندوکاردیت
۴۰-۴۱	درمان
۴۲-۴۴	روشهای کشت و تشخیص
۴۵	تشخیص استرپتوکوک گروه A
۴۵-۴۶	تشخیص استرپتوکوک گروه B
۴۶-۴۸	تشخیص استرپتوکوک گروه D

### ادامه فهرست

۴۸-۴۹	تشخیص استرپتوکوک ویریدانس
۵۰-۵۱	تشخیص استرپتوکوک پنومونیه
۵۱	کواگلوتیناسیون بر روی لام
۵۱	آگلوتیناسیون لاتکس
۵۲	سیستم API20 STREP

### فصل دوم

۵۳-۵۵	بررسی پژوهشهای قبل
-------	--------------------

### فصل سوم

۵۶	مطالعات قبل از تحقیق
۵۶	متغیرها
۵۷-۵۸	روش تحقیق و کارهای عملی

### فصل چهارم

۵۹	ارائه نتایج
۵۹	بیماری مادرزادی قلب
۶۰	تغییرات آزمایشگاهی
۶۰	بیماری روماتیسمی قلبی
۶۰	آندوکاردیت دریچه مصنوعی
۶۱	تظاهرات و علائم بالینی
۶۲	نتیجه گیری



## فهرست جداول و نمودارها

صفحه	جداول
۶۲	جدول ۱
۶۳	جدول ۲
۶۴	جدول ۳
۶۴	جدول ۴
۶۵	جدول ۵
۶۵	جدول ۶
۶۲A	نمودار ۱
۶۳A	نمودار ۲
۶۴A	نمودار ۳
۶۴B	نمودار ۴
۶۵A	نمودار ۵
۶۵B	نمودار ۶
۶۵C	نمودار ۷
۶۶	پیشنهادات
۶۷-۷۱	منابع

## فصل اوّل

## آندوکاردیت عفونی:

آندوکاردیت در اثر کلنی یزاسیون باکتریها بروی سطح آندوکارد ایجاد میشود این بیماری در صورت عدم درمان تقریباً همیشه کشنده است معمولاً یک دریچه قلب گرفتار می شود اما ممکن است عفونت بر روی یک نقص دیواره ای یا آندوکارد جداری mural endocardium باشد عفونت شانت شریان -وریدی یا کوارکتاسیون آئورت آرتریت نامیده می شود که باعث سندرم کلینیکی مشابه با آندوکاردیت عفونی می باشد(۴) آندوکاردیت عفونی را به انواع حاد و تحت حاد تقسیم می نمایند.

آندوکاردیت حاد در اثر میکروارگانسیم های باویرولانیت بیشتر مثل استافیلوکوک ارتوس و هموفیلوس آنفلونزا و گاهی پنوموкок ممکن است دریچه های سالم را مبتلا سازد و باعث تخریب دریچه شود و تولید کانونهای متاستاتیک نماید و در صورت عدم درمان مرگ پس از ۶ هفته فرا خواهد رسید در نوع تحت حاد میکروارگانسیمهای با حدت کمتر مانند استرپتوکوک ویریدانس دیده می شود کانونهای متاستاتیک ایجاد کرده و در صورت عدم درمان پیش از ۶ هفته و حتی گاه تا یکسال طول می کشد تا فرد را از پای در آورد.

## پاتوژنز:

وژتاسیون ضایعه مشخص آندوکاردیت واقع بر روی دریچه ها و یا نقاط دیگر بر روی آندوکارد می باشد میکروارگانسیم ها معمولاً در اثر بیماری ثانویه بر روی وژتاسیون استریل مستقر می گردند وژتاسیون استریل بر روی نواحی صدمه دیده اندوتلیوم، در نواحی دچار آشفستگی جریان بر روی اسکارها و یا در بیماران دچار بیماری تحلیل برنده بویژه بدخیمی تشکیل میشوند.

نحوه ایجاد وژتاسیون بدین ترتیب است در اثر عواملی مانند سرعت زیاد جریان خون و نقص در دیواره قلب که ایجاد گرادیان فشار می کند و جریان خون با فشار زیاد از یک ناحیه با فشار زیاد به یک ناحیه با فشار کم رفته در نواحی که جریان غیر طبیعی خون به آندوتلیوم برخورد نموده

و باعث کنده شدن آندوتلیوم می گردد بافت کلاژن در معرض جریان خون قرار گرفته و محرکی بسیار قوی برای تجمع پلاکتها و تشکیل لخته و فیبرین می باشد. وژتاسیون استریل هنگامی بیشترین احتمال عفونت را دارد که باکتری با نوعی از باکتری روی دهد که به سهولت به پلاکتها فیبرین و فیبرونکتین Fibronectin متصل گردد سپس وژتاسیون آندوکاردیت عفونی در نتیجه رسوب پلاکت و فیبرین بروی باکتری به وجود آید (۳) استرپتوکوک ویریدانس، با تولید دکستران که از ساکارز ایجاد می شود به وژتاسیون متصل شده و در داخل آن از آسیب آنتی بادی ها، کمپلیمان و عوامل ضد باکتریایی جلوگیری می شود در این مکان تکثیر میکروارگانیسم به آهستگی انجام می گیرد و این عمل باعث کاهش اثر مواد آنتی بیوتیکی می گردد.

باکتری می مداوم باعث تحریک سیستم همورال می گردد و در نتیجه تولید آنتی بادی غیر اختصاصی افزایش یافته آنتی بادی IgM و IgG و IgA و کمپلیمان ثابت کننده ماکروگلوبولین در سرم خون افزایش می یابد.

ایمون کمپلکس با رسوب خود بر روی ممبران بازال گلومرولی یا نواحی مزانشیال رسوب می کند و منجر به گلومرونفریت می شود در مبتلایان به گلومرونفریت ناشی از آندوکاردیت میزان کمپلیمان سرم قبل از شروع درمان پایین بوده و در جریان درمان با آنتی بیوتیک به حد طبیعی افزایش می یابد تقریباً ۵۰٪ از مبتلایان به آندوکاردیت عفونی تحت حاد فاکتور روماتوئید مثبت می گردد بعد از درمان در بسیاری از بیماران فاکتور روماتوئید به نحو فاحشی کاهش می یابد از عواملی که باعث مثبت شدن فاکتور روماتوئید می باشد طول مدت درمان، میزان کمی IgG سرم می باشد سایر عفونتهای مزمن که ممکن است روماتوئید فاکتور در آن مثبت شود عبارتند از سیفلیس، جذام، هپاتیت مزمن، سل و لارو مهاجر احشائی می باشد.

سطح ایمون کمپلکس سرم در بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی از بیماران مبتلا به باکتری می بدون آندوکاردیت بالاتر است در آندوکاردیت باکتریایی ایمون کمپلکس های گردش کننده در خون در واقع همیشه بالا بوده و باطول بیماری تظاهرات خارج درجه بیماری و کاهش کمپلیمان سرم رابطه دارد.