

دانشگاه تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع:

تحقیقی درباره تعیین حساسیت باسیلهای مولد دیفتری نسبت به

آنتی بیوتیکها

براهنمائی

استاد ارجمند جناب آقای دکتر پرویز ادیب فر

نگارش

محمد رضا جواهری

شماره پایان نامه ۱۹۲۶

سال تحصیلی ۱۳۵۳-۵۴



فهرست مطالب  
-----

صفحه  
-----

عنوان  
-----

بخش اول :

۱	تاریخچه دیفتری
۵	علت
۵	همه گیرشناسی
۶	تست شیک
۷	پاتوژن
۸	علائم بالینی
۸	دیفتری بخش خلفی حلق
۹	دیفتری نازوفارنکس
۹	دیفتری حنجره
۱۰	دیفتریهای پوست و غیره
۱۰	تشخیص دیفتری
۱۱	تشخیص آزمایشگاهی
۱۱	خواص بیوشیمیک
۱۱ مکرر	خواص آنتی ژنیک
۱۲	تعیین سمیت با سیل دیفتری با تست الک
۱۳	عوارض
۱۴	درمان

۶۶۱

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱۶	پیشگیری
۱۷	فهرست منابع
	بخش دوم :
۱۹	آنتی بیوگرام
۲۰	آزمایش آنتی بیوگرام برای تعیین حساسیت میکروبها
۲۲	عوامل موثر در طریقه دیفوزن تست
۲۸	محیط های کشت کنترل
۲۸	تفسیر نتایج
۳۲	منابع معمولی خطاها در دیفوزن تست
۳۵	تعیین اثرباکتریسیدی و باکتریوستاتیک
۳۶	طریقه رقیق کردن
۳۷	تهیه محلول مادر
۳۸	انتخاب آنتی بیوتیک
۴۱	قوانین جاوت
۴۲	فهرست منابع
	بخش سوم :
۴۴	سویه های جمع آوری شده
	بخش چهارم :
۴۶	تکنیک کار

فهرست مطالب

-----

صفحه

-----

عنوان

-----

بخش پنجم :

۵۲

نتایج بدست آمده و مقایسه آن با کار سایرین

تقدیم بسہ :

پدر و مادر عزیز و مہربانم

تقدیم بسہ :

خواہران گرامم

تقدیم به :

استاد عالیقدر جناب آقای دکتر پرویز ادیب فر

که همواره راهنمای اینجانب بوده اند .

تقدیم به سروران گرامی :

استاد محترم جناب آقای دکتر سعید اعتصامی

استاد محترم جناب آقای دکتر فرسام

استاد محترم جناب آقای دکتر کوشک آبادی

استاد محترم جناب آقای دکتر فرزاد گدان

تقدیم به :

استاد محترم سرکار خانم دکتر لشگری

و

جناب آقای دکتر حسن مهدی

تقدیم به :

تمامی اعضای بخش میکروشناسی کهرامرهون الطاف خویش

قرار داده اند .



تاریخ شناخت و کشف انواع مختلف بالینی و میکروشناسی و آسیب شناسی و درمان د یفتوری بسیار قدیمی است.

از نظر تاریخی اولین مطالعه بالینی این بیماری از قرن دوم میلادی شروع شده که

Arétéé آنرا تحت عنوان " زخم مصری " توصیف نموده است و آن عبارت از تورم گلو با خاصیت انتشار بطرف حنجره میباشد .

از آن تاریخ به بعد تا قرن شانزدهم میلادی هیچ نکته جالبی بشرح بیماری اضافه نگردید .  
مقارن این دوره د یفتوری بشکل همه گیر در اسپانیا و ایتالیا شیوع پیدا کرد . پزشکان اسپانیا بتابلوی بالینی و اشکال مختلف آنزین های د یفتوری و نیز د یفتوری بد خیم را شرح دادند ولی این مدارک تا قرن هیجدهم یعنی زمانی که د یفتوری در برخی کشورهای اروپایی تظاهر نمود در بوته فراموشی گذاشته شد .

وقتی باوایل قرن نوزدهم میرسیم عملاً " تشخیص طبیعت عفونتهای مختلف گلو که در نوشته های پزشکی نام بزده میشود غیر ممکن است . غالب این عفونت ها از جمله مخمک و تمام اشکال گوناگون تونسلیت و تورم چرکی لوزه ها با احتمال طبیعت استریتوککی داشتند .  
درین دوره د یفتوری را با مخمک که تظاهرات حلقی داشت اشتباه میکردند . فرانسیم هوم نام خنای را در تالیفات پزشکی وارد ساخت ولی این نام شامل بر کلیه حملاتی بود که با

تنگی نفس توام بوده و منجر به خفگی و بالاخره مرگ میشد .

امروزه اکثر خناقها مربوط به ویروسهای گروه پارائفلوانزا هستند اما وقتیکه دیفتیری شایع بود معمولیترین فرم کشنده دیفتیری حنجره بود .

مطالعه واضح دیفتیری از نظر بالینی از زمان برتونهو Bretonneau در ۱۸۲۶

آغاز گردید . این دانشمند دریافت که دیفتیری بیماری موضعی است و آنرا از سایر آنتزینهای

بد خیم مجزا ساخت . برتونهو این بیماری را بنام Diphthère نامید . کلمه

(۱)

Diphtherie را تروسو بیان نمود . (دیفتیری بمعنی پرده کاذب میباشد) .

تروسو باییگیری مطالعات و تجربیات استاد خود را محقق ساخت :

در عین حال که دیفتیری یک بیماری موضعی است ولی تظاهرات عمومی نیز دارد . ولی

در حقیقت ویرشو بود که غشا کاذب دیفتیری را از نظر آسیب شناسی مطالعه نمود .

در همین زمان تلقیحات انجام شده روی انسانها نیز مشکل این مساله را حل نکرد .

کوشش تروسو (Trousseau) که غشا کاذب را در پوست و گوی انسانها با

خراش دادن محل آزمایش مینمود با شکست روبرو گردید .

کلیس (Kleps) در سال ۱۸۸۳ در غشا کاذب ذرات دراز شکلی را پیدا

کرد بنا بر توصیه کخ و لفلر (Loeffer) در سال ۱۸۸۴ از کشت غشا کاذب

در سرم منعقد گاو باسیل فلر را جدا کرد .

در کشف این موضوع نقش میکروسکپ را نباید از نظر دور داشت .

در سال ۱۸۸۸ توکسین دیفتری بوسیله رو Roux و یرسین Yersin

کشف گردید و یکسال بعد توانستند فلج تجربی نزد خرگوش ایجاد نمایند .  
( ۱ )

در سال ۱۸۹۰ بهرینگ (Von Bohring) و کیتاساتو خصوصیت ضد سم سرم

حیوانات آزمایشگاهی را که بر علیه دیفتری واکسینه شده بودند اعلام داشتند .

رو و نوکار و مارتن اسبها را مضمون ساختند و این مساله راه عملی برای تهیه سرم در

درمان شناسی باز نمود .

در همان سال رو و یرسن سپس رو و مارتن طریقه تشخیص میکرب شناسی دیفتری را مشخص

ساختند .

بالاخره در سال ۱۸۹۴ رو و مارتن و شاپو سرم ضد دیفتری را تهیه کرد و سره تراپی

را نزد انسان اجرا نمودند .

در سال ۱۹۲۴ رامون (Ramon) آنا توکسین دیفتری را تهیه کرد و این امر مسئله

واکسیناسیون را ممکن ساخت .

شیک (Schick) تست پوستی خود را برای دریافتن درجه آمادگی افراد در سال

۱۹۱۳ ترتیب داد. مصون ساختن اکتیو که نخستین بار توسط اسمیت

(Theobald Smith) و بهرینگ معرفی شده بود هنگامی رواج یافت که رامون در

۱۹۲۴ ثابت کرد که زهرا به فرمالین خورده یعنی آناتوکسین یا توکسوئید یک عامل

مصونیت بخش غیرسمی است ولی از نظر آنتی ژنی موثر است. امروزه بیماری در سراسر جهان

حادث میشود ولی در سالهای اخیر میزان مرگ و میر ناشی از آن تقلیل یافته است. در

ایران هم از وفور دریافتی بعلت توجه به واکسیناسیون و رعایت مسائل بهداشتی بصقدر

قابل توجهی کاسته شده است.

(1)

عامل مسبب ديفتری کورینه باکتریوم ديفتريه باسيل گرم مثبت بی حرکت و بدون اسپر است. معمولاً بشکل گرز و اغلب ظاهری جوانه‌ای دارد. در فروتی‌های رنگ شده طوری در کنار هم قرار میگیرند که منظره الفبای چینی پیدا میکنند.

باسیل ديفتری در محیط های لغلر، سرم منعقد و آگار تلوریت دار بخوبی رشد میکند. باسیلهای زهر آگین ديفتری را از راه ترشح اگزوتوکسین تشخیص میدهند. براساساً

شـدت بیماریـزائی سه تـیپ ازک . ديفتريه

تشخیص داده اند : نوع گراویس (Gravis) نوع میتیس (Mitis)

نوع انترم دیوس (Intermedius) از نظر خاصیت سمی هر سه نوع سم ترشح مینمایند

ولی نوع گراویس در ديفتريه‌های سخت و هنگام اپیدمی بظهور میرسد. نوع میتیس

در اشکال سبک و نوع انترم دیوس دارای وخامت متوسط<sup>ست</sup> میکربهاییکه زهر ترشح

مینمایند دارای بتا فاکتور میباشند. میکرب در غشاء کاذب و محیط کشت ماهها زندگی میکند.

همه گیرشناسی — ک. ديفتريه یک انگل انسانی و انسان تنها مخزن این میکرب

است. باکتریها ممکنست مستقیماً یا غیر مستقیم از شخص بشخص دیگر منتقل شود.

چون محل استقرار مجاری تنفس فوقانی است انتشار از راه قطرات مترشحه شایع

است. گرچه سایر آلودگی‌ها ممکنست رل مهمی دارا باشند.

هجوم با سیل بدن همیشه ایجاد بیماری مشهود نمیکند بلکه اغلب در طبقات مختلف مجاری تنفسی بعدت کم و بیش درازی تکثیر می یابد بی آنکه علائم بیماری را ظاهر سازد .  
 مصونیت در مقابل بیماری آشکار در درجه اول از وجود آنتی توکسین در خون بیمار تبعیت میکند . این پاد زهر در پاسخ تحریک مستقیم توکسین دریافتی تولید شده و دارای مشخصات یک پاد تن واقعی است . بطور طبیعی از خلال جفت بد اخل رحم و بطور مصنوعی در اثر واکسیناسیون ایجاد میشود و بدینسان یک مصونیت پاسیو موقتی بوجود می آید .

تست شیک - تست Schick اطلاعات ارزنده ای در زمینه حالت مصونیت

شخص بدست میدهد .

۱/۰ سی سی زهرابه رقیق دریافتی را در پوست ساعد تزریق و واکنش مثبت با ظاهر شدن سرخی در مدت ۲۲ تا ۱۲۰ ساعت مشخّر میشود که بعد قهوه ای شده و ممکنست تا چند هفته باقی بماند . واکنش مثبت نماینده وجود پاد زهر<sup>عدم</sup> در خون است و نشان میدهد که شخص برای ابتلا به بیماری آمادگی دارد و واکنش منفی دلیل بر اینست که احتمال ابتلا به دریافتی اندک است . برای پی بردن به صحت آزمایش کنترل هم لازم است .

کودکان مادران مصون بهنگام تولد واکنش شیک منفی دارند که از انتقال پاد زهر مادر

از جفت ناشی میشود . این مصونیت پاسیو بسرعت از بین میرود و در ماه ششم در صورت عدم انجام مایه کوبی تمامی نوزادان مستعد ابتلا<sup>۲</sup> به بیماری هستند . چنانکه از واکنش شیک مثبت آنها فهمیده میشود . از این هنگام ببعد تعداد افراد بیکه واکنش شیک منفی دارند رو باز زیاد میرود که نتیجه مصونیت طبیعی در اثر ابتلا<sup>۲</sup> به عفونت های ناآشکارست . در صورت عدم تماس دائمی با باسیل دیفتری عیار پاد زهر بحدی پائین می آید که شخص دوباره نسبت به بیماری مستعد میگردد .

پاتوژنی - محل استقرار معمولی باسیل مجازی تنفسی فوقانی انسان است . در یک فرد مستعد اجرام در سلولهای اپی تلیال سطحی حلق تکثیر می یابد و در اینحال زهرا به خود را تولید میکند . جذب زهرا به توسط سلولهای مجاور ایجاد نکروز نسجی میکند . که محیط را برای رشد میکرب مساعد میسازد و بدینسان میکرب زهرا به بیشتری تولید میکند . با پیشرفت این پدیده واکنش آماسی از طرف بدن بوجود می آید که موجب پیدایش غشا<sup>۳</sup> کاذب میشود . جذب زهرا به در خون انحطاط قوای ایجاد میکند . اگر غشا<sup>۳</sup> کاذب حنجره ونای را بطور اولیه و ثانویه فراگیرد انسداد حنجره ممکنست حاصل و در اثر خفگی بیمار میرد . مگر آنکه بوسیله تراکوتومی فقدان اکسیژن چاره شود . زهرا به محلول بوسیله جریان خون به اعضا<sup>۴</sup> حساس مانند قلب و اعصاب جمجمه ای یا محیطی