

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده بهداشت

پایان نامه :

برای دریافت درجه فوق لیسانس

علوم بهداشتی (M.S.P.H.)

رشته قارچ شناسی

موضوع :

بررسی فلور نرمال مخمری دهان شیرخواران

براهنمائی :

استاد محترم خانم دکتر پریش کردبچه

نگارش :

فاطمه مافی

۱۳۶۵-۶۶

سال تحصیلی

۹۹۲۳

تقدیم: به حاملان نور و راهیان طور

به عارفان شب‌زنده‌دار و شیران روزبیدار

به لاله‌های سرخ کربلای سرتاسرخونین ایران

به آنان که با سلاح الله اکبر و حربیه شهادت بی‌سَر

استکبار جهانی یورش می‌برند.

به آنان که آوای حق را لبیک گفته و بردشمن تاختند.

و به آنان که در میدان عشق به وصال معشوق رسیدند.

تقدیم به :

خانواده محترم که همواره مشوق من
در راه علم بوده و هستند و سراسر زندگی
را به آنان مرهون هستم .

تقدیم به :

استاد راهنمای خوبم

تقديم به :

هیئت محترم قضات

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از استاد محترم خانم دکتر پریش کردبچه برای راهنمایی در امر تدوین این پایان نامه کمال قدردانی را داشته و نیز از راهنمایان خانم دکتر مهین مقدمی سپاسگذاری نموده و همچنین از مساعده‌های بیدریغ آقای دکتر نصره‌الله عشق‌یارو خانم دکتر مهناز صاحب‌جمعی تشکر و قدردانی مینمایم.

در خاتمه لازم است که از آقای دکتر هدایت، مدیر بخش واکنش‌های اکسیناسیون انستیتو پاستور و پرسنل آن بخش که در تهیه نمونه‌ها و کسب اطلاعات مورد نظر از مراجعین آن مرکز بهره‌گرفته‌ام کمال تشکر را بینمایم.

" فهرست مطالب "

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	فصل اول : مقدمه
۲	- اهمیت موضوع و هدف
۶	- تاریخچه
۹	- مروری بر مقالات
۱۴	فصل دوم : مخمرهای دهان
۱۸	- مخمرهای فلور نرمال بدن
۲۰	- کاندیدیا زیس
۲۱	- علائم بالینی کاندیدیا زیس دهان
۲۵	- شرایط مساعد کننده کاندیدیا زیس دهان
۳۶	- مکانیزم‌های بیماری‌زایی کاندیدا آلبی کنس
۴۱	- مکانیزم‌های دفاعی علیه کاندیدا آلبی کنس
۴۷	فصل سوم : تغذیه با شیر مادر و خواص آن
۴۹	- ترکیبات شیر مادر
۵۶	- عوامل ایمنی بخش شیر مادر
۶۲	- نقش شیر مادر در درگیری از بعضی بیماریها
۶۵	فصل چهارم : روش کار و چگونگی آزمایشها
۷۲	- نتایج
۷۶	- جدولها
۸۴	- بحث
۹۰	- تصاویر ضمیمه
۹۴	- خلاصه فارسی
۹۶	- خلاصه انگلیسی
۹۸	- پرسشنامه ضمیمه
۹۹	- منابع فارسی
۱۰۰	- منابع انگلیسی

" فصل اول "

مقدمه :

قارچها بعنوان عوامل مولد عفونت، تخریب بافتها و ایجاد بیماری در انسان حیوانات و گیاهان در علم پزشکی مطرح شده و از نظر علم اقتصا د، کشا و رزی و صنعت نیز با اهمیت تلقی می شوند .

و فوروزا فزون بیماریهای قارچی در عصر حاضر اهمیت تشخیصی آنها و نقش این موجودات در ایجاد بعضی امراض جلدی، مخاطی و سیستمیک (احشایی) موجب شده که در اغلب کشورهای پیشرفته جهان مطالعات و تحقیقات فراوانی توسط محققین و دانش پژوهان پیرامون مسائل ناشناخته این ارگانیزمها بعمل آید .

قارچها انواع بسیار مختلفی دارند. عده ای از آنها خوراکی بوده و گروهی از آنها مصارف صنعتی دارند. برخی از آنها حساسیت زا و بعضی سمی هستند. عده ای از قارچها با توژن حقیقی بوده و بعضی دیگر فرصت طلب (پا توژن اختیاری) می باشند. بطور کلی قارچها را از نظر شکل میکروسکپی به دو دسته تقسیم می کنند، گروه اول: قارچهای رشته ای و گروه دوم: قارچهای مخمری و شبه مخمرها. مخمرها و شبه مخمرها از لحاظ شرایط کشت و نوع کلنی مشابه بوده و روی محیط های جامد کلنی های خامه ای سفید، کرم، زرد، نارنجی، قرمز و یا قهوه ای ایجاد می کنند. مخمرها تک سلولی بوده و عموماً "از طریق جوانه زدن تکثیر می نمایند اما شبه مخمرها می توانند رشته های کاذب و یا حقیقی ایجاد نمایند. تاکنون حدود ۱۰۰۰ گونه مخمر و شبه مخمر شنا سایی شده اند که اکثر آنها اسپورهای ایجاد می کنند که می توانند از طریق هوا به جای دیگر انتقال یا بند و لذا بعنوان آلودگی ممکن است به کرات از پوست، خلط، مدفوع و یا سایر نمونه های کلینیکی جدا شوند. از آنجا که اینگونه مخمرها همگی جزو فلور نرمال انسان و حیوانات محسوب می شوند بیماری های مربوط بدانها نیز یک عفونت های فرصت طلب تلقی می شوند.

با آنکه تعداد مخمرها و شبه مخمرها بسیار زیاد است ولی معمولاً ایسین مخمرها از نمونه‌های بالینی جدا می‌شوند: انواع کاندیدا^۱، ژئوتریکوم^۲ کریپتوکوکوس^۳، تورولوپسیس^۴، هانسولاه^۵، ساکاروما^۶، رودوتورولا^۷ و تریکوسپرون^۸.

سابقاً "تنها کریپتوکوکوس نتوفرمنس^۹ و کاندیدا آلبی کنس^{۱۰} با توژن تلقی می‌شدند ولی امروزه علاوه بر افزایش چشمگیر در میزان عفونتهای ایجاد شده توسط این دو عامل، نقش سایر مخمرهایی نیز که سابقاً "همگی غیرپاتوژن محسوب می‌شدند در ایجاد بسیاری از بیماریهای احشایی مشخص گردیده و موارد روزافزونی از چنین عفونتهایی هرروزه در گروه و کنا ردنیا گزارش می‌شوند. برای مقابله با عفونتهای ایجاد شده توسط قارچهای فرصت طلب لازم است که سه عامل دفاع سلولی، فیزیولوژی و فلورنرمال میزبان حفظ شود زیرا هرگونه اختلال و تغییر در هر یک از این سه عامل می‌تواند به جایگزینی قارچ و عفونت منجر شود. (۷۴)

شایعترین مخمرها کاندیدا آلبی کنس می‌باشد که ویرولانسان از سایر مخمرها بیشتر است و عفونتهای ایجاد شده توسط آن دارای تظاهرات کلینیکی بسیار متنوعی هستند. انواع دیگر کاندیداها بویژه کاندیدا تروپیکالیس^{۱۱} در بعضی موارد از ضایعات جدا می‌شود ولی در اینگونه موارد می‌باید قوای بدنسی بیمار بقدری ضعیف باشد که به این گونه‌های کمتری ویرولان نیز از جازه آنها جسم بدهد.

-
- | | |
|-------------------|------------------|
| ۱- Candida | ۲- Geotrichum |
| ۳- Cryptococcus | ۴- Torulopsis |
| ۵- Hansenula | ۶- Saccharomyces |
| ۷- Rhodotorula | ۸- Trichosporon |
| ۹- C. neoformans | ۱۰- C. albicans |
| ۱۱- C. tropicalis | |

نوزادان و افراد پیروسال خورده که هر دو دارای مکانیزمهای دفاعی (سلولی و هومورال) ناقصی هستند، به کاندیدیا زیس حساس تر از دیگران می باشند. انواع کاندیدیا زیس شایعترین عفونتهای قارچی انسان محسوب میشوند ولی بیماریهای ایجاد شده توسط انواع کریپتوکوکوس و رودوتورولا کمتر از کاندیدیا زیس مشاهده می شوند.

" اهمیت موضوع وهدف "

کا ندیدایک پا توژن اختیاری است و قدرت بیما ریزی آن به تعداد میکروارگانیزمهای موجود و آزاد شدن توکسین ها از مخمر ویا لایحه توانایی و قدرت میزبان در کاهش تعداد مخمرهایی که در آن محل تجمع کرده اند ، بستگی دارد .

کا ندیدیا زیس یک عفونت حاد ، تحت حاد ویا مزمن است که می تواند بصورت اولیه ویا ثانویه ظاهر شود . کا ندیدیا زیس دهان به دو شکل حاد و مزمن دیده می شود . کا ندیدوز حاد و نوع است ؛ برفک و کا ندیدیا زیس حاد آتروفیک^۱ و فرم مزمن آن به دو نوع آتروفیک و هیپرپلاستیک تقسیم می شود . از انواع مزمن کا ندیدیا زیس می توان استوماتیت ناشی از پروتوزوکی لی تیس^۲ گوشه لب را نام برد که از ضایعات آتروفیک دهان هستند و بعضی از ضایعات هایپرپلاستیک مزمن آن که ممکن است فقط به دهان محدود شوند و بعضی دیگر همراه با اختلالات اندوکراین بوده و تنها گوشه ای از تظاهرات آن در دهان مشاهده می شوند ، (مانند کا ندیدوز جلدی مخاطی مزمن که ممکن است ارثی بوده و یا بر اثر اختلالات غدد داخلی بروز نماید) . (۵۳)

به غیر از بیما ریه ای مذکور که کا ندیدیا ها بعنوان عاملی اولیه یا ثانویه در آنها دخالت می نمایند ، این ارگانیزمها از یک سوم موجب پرولیفراسیون اپی تلیالی شده و از سوی دیگر در بعضی ضایعات بدخیم دهان تنها جم آنها به نسج اپی تلیال نیز بخوبی مشاهده شده و در اینگونه بدخیمی ها کا ندیدیا فاکتوری کمک کننده محسوب می شود ، بعلاوه مشاهده می شود که در عفونتهای مزمن و منتشره^۶ کا ندیدیا یی مثل استوماتیت ناشی از پروتوزوگرا نولی یا کا ندیدوز جلدی مخاطی مزمن مکانیزمهای دفاعی سلولی علیه کا ندیدیا مختل شده (مثلا) واکنشهای افزایش حساسیت دیررس بسیار ضعیف می باشد) که پس از درمان ضد کا ندیدیا یی

۱ - acute atrophic candidiasis

۲ - cheilitis

برگشت کرده و طبیعی می شود. پس حضور کا ندیدا می تواند موجب سرکوب مکانیزمهای دفاعی میزبان گردد. (۱۱)

بنا بر دلایل فوق وجود کا ندیدا در دهان مسئله ای جالب بوده و در سالهای اخیر توجه فراوانی به آن سیدانسیس کا ندیدا و سایر مخمرهای دهان معطوف شده است. مطالعاتی بر روی گروههای مختلف افراد کا ملا" طبیعی ویا آنها که به بیماریهای مزمن از قبیل بیماری قند و سایر اختلالات اندوکرینی مبتلا هستند ویا کسانی که از دندان مصنوعی استفاده می کنند، بیماری را نی که تحت درمان با اشعه، مواد ایمنوسا پرسینو ویا کورتیکواستروئیدها هستند، انجام شده و به این ترتیب بعضی از عواملی که بر آن سیدانسیس مخمرهای دهان تأثیر می گذارند مثل: سن، کمبود ویتامین ها و املاح، بیماری قند، مصرف آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، استفاده دائمی از دندان مصنوعی (بخصوص اگر فرم نامناسبی داشته ویا سایر فاکتورهای مساعده کننده که ندیدوزدهان نیز وجود داشته باشند) سیگار و یا لاکره استفاده از پستانک در شیرخواران به عنوان فاکتورهای مساعده کننده شناخته شده است.

اما در مورد فلور مخمری نرمال دهان شیرخواران و عوامل موثر بر این فلور تا جایی که مدارک و شواهد نشان می دهند تا کنون تحقیقی صورت نگرفته است و بخصوص در کشور ما اولین بار است که شیوع مخمرهای نرمال دهان مورد بررسی قرار می گیرد.

این مطالعه پراکندگی مخمرهای دهان اطفالی که شیر مادر دریاقت می کنند و آنها که بوسیله شیشه تغذیه می شوند و کودکانی را که تغذیه ای تمام داند را بررسی کرده و فاکتورهای را که بر این فلور تأثیر می نمایند مشخص می کند.

" تاریخچه "

بقراط در کتاب اپیدمیگز^۱ خود آفت^۲ یا تراش^۳ را در بیماران ضعیف و ناتوان شرح داده است. این موضوع نشان می دهد که بیماری مزبور از قرنها پیش شناخته شده است . .

کلمه تراش احتمالا^۴ ریشه آنگلساکسون دارد، در زبان فرانسوی هم آنرا موگه^۵ می گویند .

برای اولین بار روزن فون روزنشتاین^۶ در ۱۷۷۱ و پس از وی آندروود^۷ به سال ۱۷۸۴ از آن بعنوان بیماری کودکان در کتاب پزشکی اطفال نام بردند. (۷۴) ارتباط برفک با ضایعه قنذاقی شیرخواران^۸ (ضایعه ای که گاه در نواحی تماس پوشک با بدن نوزاد ایجاد می شود) نیز در سال ۱۷۷۱ توسط روزنشتاین شناخته شد. در سال ۱۸۳۵ ورون^۹ اظهار داشت نوزاد بهنگام عبور از واژن (در حین وضع حمل) عفونت را از مادر کسب می کند. وی اولین مورد کا ندیدیا زیست مری را نیز تشریح کرد. لاکن بک^{۱۰} در ۱۸۳۹ یک عامل قارچی را در برفک کشف کرد اما فکر می کرد که آن میکروارگانیسم با یدعا مل تیفوس باشد، تا اینکه برگ^{۱۱} در ۱۸۴۱ و بنت^{۱۲} در ۱۸۴۴ وجود عامل قارچی را در برفک مشخص کردند .

برگ توانست این بیماری را در نوزادان سالم توسط تلقیح مواد ناشی از غشاء برفکی ایجاد نماید که یکی از این اطفال براثر برنشیت و نومونیسی^{۱۳} کا ندیدایی جان سپرد. وی در سال ۱۸۴۲ عامل مولد برفک را در جنس اسپرو-تریکوم^{۱۴} قرار داد . .

۱ - Epidemics

۷ - Diaper rash

۲ - Aphtha

۸ - Vron

۳ - Thrush

۹ - Lagenbeck

۴ - le muguet

۱۰ - Berg

۵ - Rosenstein.R.V.

۱۱ - Bennett

۶ - Underwood

۱۲ - Sporotrichum

ضعف قوای بدنی بعنوان مهمترین عامل ایجاد عفونت کا ندیدایی توسط بنت در ۱۸۴۴ و رابین^۱ در ۱۸۵۳ شناخته شده است. در سال ۱۸۵۳ رابین اظهار نمود که قارچ عامل برفک می تواند مثل سایر بیماریها، در بدن منتشر شده و سبب مرگ بیمار گردد. وی نام این قارچ را اویدیم آلبی کنس^۲ نهاد. ساکا رومایس آلبی کنس نیز یکی دیگر از اسامی قدیمی آن است. (۷۴)

همراهی واژینیت کا ندیدایی و برفک نوزادان توسط هوس من^۳ در ۱۸۷۵ مشخص گردید. وی انتقال قارچ را از ضایعات برفکی واژن به دهان نوزاد نشان داد. همچنین توانست در یک زن حامله سالم بوسیله تلقیح کا ندیدایه واژن واژینیت کا ندیدایی ایجاد نماید.

به سال ۱۸۷۷ بودکه گراوتیز^۴ وجود حالت دوشکلی^۵ را در مورد این قارچ کشف کرد و در سال ۱۸۸۷، اودری^۶ بیان کرد که تغییر شکل مخمر به میسلیم و اکنش آن در مقابل تغییرات شرایط محیطی است. (۷۴)

کا ندیدوز جلدی مخاطی مزمن هم اولین بار در سال ۱۹۰۹ توسط فریزز^۷ تشریح شد.

تا اوایل سال ۱۹۴۰ اشکال متنوع بیماریهایی که توسط کا ندیدایه آلبی کنس ایجاد می شوند شناخته شدند. قبل از آن تاریخ اینطور تصور می شد که اگرچه این مخمر عامل شایع بیماریهای پوست، مخاط و واژن است ولی ندرتاً "سبب بیماریهای سیستمیک می شود. اما از سال ۱۹۴۰ به بعد، به دلیل مصرف آنتی بیوتیک های ضدباکتریایی بویژه انواع وسیع الطیف آنها، این بیماریهای صعبالعلاج بیش از پیش مشاهده می شوند. کا ندیدایه جزئی از یک اکوسیستم

۱ - Robin

۶ - Audrey

۲ - Oidium albicans

۷ - Forbes

۳ - Haussmann

۴ - Grawitz

۵ - dimorphism

ظریف و پیچیده‌ای است که بسیاری از موارد گذشته آن برادر هم ریختن تسوا زن
این اکوسیستم بوجود می آید. (۷۴)

در سال ۱۹۴۰ همراهی کا ندیدیا زیس و درمان با داروهای ایمنوسا پرسیو،
کورتیکواستروئیدها و مواد سیتوتوکسیک ، کمبودهای ایمنی و تزریقات مکرر
(درمورد معتادان یا بیماران بستری در بیمارستان) روشن شد. در حال حاضر
نیز کا ندیدا را بعنوان یکی از شایعترین قارچهای فرصت طلب و نیز را یجترین
عامل بیماریهای صعب‌العلاج قارچی تلقی می نمایند. (۷۴)