

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان مرکزی - اراک

« دانشکده پزشکی »

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای عمومی

موضوع :

هرپس چشمی و عوارض آن

استاد راهنما :

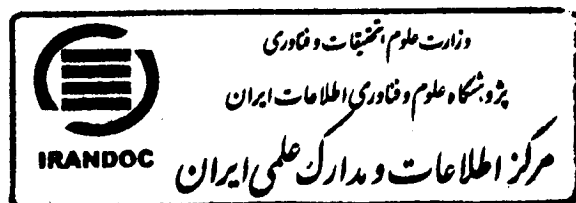
جناب آقای دکتر حمیدرضا فیک بین

نگارش :

محمد ابراهیمی

سال تحصیلی :

۱۳۷۴ - ۱۳۷۳



۱۵۰۳۸۰

۱۳۸۹/۱۰/۲۲

IN THE NAME OF GOD



ARAK UNIVERSITY

1995

MUHAMMAD EBRAHIMI

تقدیم ہے :

پدمہربان و مادر فداکارم

کہ محبت بی دریغشان در تمام مراحل زندگی مشتمل بودہ است

تقدیم به استاد ارجمند
جناب آقای دکتر حمیدرضا نیک‌بین

که با کرمی و صمیمیت برای من استاد علم و اخلاق بود.

بسیار از

همکاری صیانه گروه منعم چشم پزشکی جناب آقای دکتر فلاحی و جناب

آقای دکتر مرشد و همچنین پرسنل زحمتکش بخش حرا و چشم بیمارستان

امیرکبیر خصوصاً سرکار خانم مادی و کلیه کسان که راهنمای اینجانب در

تنظیم این رساله بوده اند از جمله اعضای محترم شورای پایان نامه ها و همچنین

سرکار خانم سلیمی، سرکار خانم صاف و سرکار خانم رضایی.

تقدیم و سپاس از :

جناب آقای دکتر بحرینی و جناب آقای دکتر قدیمی که زیاست

و معاونت آموزشی دانشکده پزشکی آراک را در بدو تأسیس بر عهده

داشته اند و در زمان مسئولیتشان از هیچ همکاری و هدیه فرگذار

نموده اند. و همچنین از جناب آقای توکلی و سرکار خانم مهالین که

همکاری صمیمانه ای با اینجانب داشته اند.

مقدمه نگارنده :

بدون شک دانش فعلی بشری حاصل تلاش هزاران ساله هزاران انسان باهوش و تلاشگر می‌باشد. بنابراین علم بشری حاصل جمع‌ذره، ذره اطلاعات بدست آمده در گوشه‌گوشه دنیا در طی سالیان دراز می‌باشد. پس هر بررسی و تفحص در هر زمینه ممکن است راه‌گشای معماهای بسیار مهم باشد یا اینکه تاثیری بسزا در راحتی، آسایش و یا امکان ادامه زندگی بشر داشته باشد. شاید وقتی اولین انسان نخستین کشف کرد که باکاشتن دانه گیاه مورد نظر در زمین و برداشت محصول آن می‌تواند غذای بیشتری را برای اطرافیانش بدست آورد هرگز تصور نمی‌کرد که این کشف بظاهر ساده باعث شود که ادامه زندگی بشر در روی زمین تا بحال ممکن باشد.

بنابراین هر تلاشی، هر تفکری، و هر اقدامی در جهت پیش برد دانش بشری سزاوار توجه، دقت و تقدیر است. امید است این رساله بینش تازه و جامع در مورد بیماری تب‌حال چشمی راه تشخیص و درمان صحیح آن را به خواننده بدهد. و با توجه به عوارض این بیماری که نتیجه اش کاهش سطح بینایی در فردی است که بدرستی درمان نشده است و با توجه به اهمیت چشم در زندگی انسان، حتی اگر اطلاعات موجود در این نوشته بتواند فقط از یک مورد کاهش سطح بینایی ناشی از این بیماری جلوگیری کند از تلاشی که برای گردآوری و تهیه و تنظیم آن نموده‌ام راضی و خرسند خواهم بود.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول :
۱	۱-۱- مقدمه
۱	۲-۱- تاریخچه
۲	۳-۱- ویروس شناسی
۳	۴-۱- اپیدمیولوژی
۴	۵-۱- دوره نهجنتگی و فعالیت مجدد
۷	۶-۱- عفونت اولیه
۸	۷-۱- تشخیص عفونت اولیه
۹	۸-۱- هرپس ثانویه یا راجعه
۱۰	۱-۸-۱- بلغاریت
۱۰	۲-۸-۱- کونژنکتیویت
۱۱	۳-۸-۱- بیماری قرنیه ای هرپسی
۱۱	۱-۳-۸-۱- کراتیت اپیتلیالی
۱۳	۲-۳-۸-۱- بیماری استرومال
۱۷	۳-۳-۸-۱- اسکرو کراتیت
۱۷	۴-۸-۱- یوئیس
۱۷	۴-۸-۱- الف- کراتویو ایتیس
۱۸	۴-۸-۱- ب- اندوتلیت
۱۹	۹-۱- تشخیص
۲۰	۱۰-۱- فارماکولوژی داروهای ضد ویروسی
۲۰	۱۰-۱- الف- داروهای ضد ویروسی
۲۴	۱۰-۱- ب- کورتیکو سترئوئیدها
۲۵	۱۱-۱- درمانهای اختصاصی
۲۵	۱-۱۱-۱- کراتیت اپیتلیالی راجعه بدون گرفتاری استروما
۲۷	۲-۱۱-۱- لیمبایتیس

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۷	۱-۱۱-۳- کراتیت دیسکی فرم
۲۸	۱-۱۱-۴- دیفکت اپلی تلایالی پایدار
۲۹	۱-۱۱-۵- اولسراستروما بدون انفیلتراسیون
۲۹	۱-۱۱-۶- اولسراستروما همراه با انفیلتراسیون
۳۰	۱-۱۱-۷- کراتیت بینابینی
۳۱	۱-۱۱-۸- اندوتلیالییت
۳۱	۱-۱۱-۹- یوایتیس
۳۲	۱-۱۲- پیشگیری از عود
۳۲	۱-۱۳- کدورت های قرنیه
۳۳	۱-۱۴- درمان جراحی
۳۴	۱-۱۵- اهداف و فرضیه ها
فصل دوم :	
۳۶	۳- ۱ - متدولوژی
فصل سوم :	
۳۸	۳-۱- یافته ها و تجزیه تحلیل اطلاعات
۴۲	۳-۲- جداول و نمودارها
فصل چهارم :	
۵۴	۴-۱- بحث و نتیجه گیری
۵۶	۴-۲- خلاصه فارسی
۵۸	۴-۳- خلاصه انگلیسی
۶۰	۴-۴- رفرانس ها

فصل اول

۱ - ۱ - مقدمه :

عفونت چشمی هرپس سیمپلکس یک بیماری خطیر چشمی است که باعث مراجعه‌های مکرر بیمار به درمانگاه چشم بعلت عودهای مکرر آن در طول زندگی می‌شود. همچنین دارای علائم ناراحت کننده مثل درد و سوزش و اشکریزش است و از همه مهمتر عوارض متعددی ایجاد می‌کند که نتیجه این عوارض کاهش سطح بینایی و کوری است (۲). مسئله مهم در این بیماری این است که براحتهای با درمان مناسب ضد ویروسی قابل درمان بوده و عوارض متعدد آن تا حد زیادی قابل پیشگیری است و با درمان نامناسب و مصرف کورتیکواستروئیدها در اکثر موارد بشکل عفونتی که به سختی قابل کنترل است در می‌آید که حداقل آن ایجاد یک لکه وسیع قرینه است که باعث اختلال بینایی می‌شود (۷). بر طبق مطالعات انجام شده بیش از ۹۰٪ جمعیت مبتلا به عفونت ویروس هرپس سیمپلکس یا HSV می‌شوند که درصد بسیار کمی از این افراد دچار عفونت چشمی می‌شوند اما همین تعداد رقم بسیار بزرگی را تشکیل می‌دهد، طوری که تنها بعد از انواع تروماها و تراخم شایعترین علت کوری عفونت چشمی هرپس ویروس می‌باشد (۲).

۱ - ۲ - تاریخچه :

در حدود سال ۱۸۷۹ آقای Kipp چشم پزشک امریکایی گزارشی در باره تعداد زیادی از یکنوع کراتیت خاص

را شرح داد که بلا فاصله پس از حمله‌های مالاریا بروز می‌کند . در بسیاری از بیمارانش ضایعه چشمی توام با بثورات پوستی بصورت وزیکرلهای تب خالی در اطراف لب و سوارخ بینی بوده است . قبل از آن هم دکتر Horner در سال ۱۸۷۱ چنین کراتیتی را گزارش کرده بود . در سال ۱۸۸۴ دو چشم پزشک اروپایی یکی Hansen grut از سوئد و دیگری Emert در آلمان مستقلاً از یک ضایعه زخمی شده آماسی قرنیه‌ای گزارشی دادند و grut اولین بار اصطلاح کراتیت دندریتیکی *Keratitis dendritica* را بکار برد . تا اینجا کسی بدرستی علت آنرا نمی‌دانست و علل گوناگون را به آن نسبت می‌دادند و درمانی هم برای آن نمی‌شناختند . در اپیدمی ۱۸۹۱ آنفلانزا موارد خیلی زیادی از کراتیت دندریتیکی بدنبال آنفلانزا رویت شد . در سال ۱۹۲۲ لوسین رینود ارتباط یک کراتیت زخمی سطحی *superficial ulceros.k* را با تب خال صورت شرح می‌دهد . و احتمال عامل ویروسی را برای اولین بار مطرح می‌کند . رینود در مورد احتمال ارتباط این بیماری با مالاریا می‌گوید ، احتمالاً " بیماری مالاریا در ضعیف کردن میزبان و ایجاد شرایط مساعد برای ویروس تب خال برای بروز بیماری نقش دارد (۲) .

۱ - ۳ - ویروس شناسی :

ویروس هرپس سیمپلکس جزء خانواده هرپس ویریده‌ها (*Herpes viridas*) است دیگر اعضاء این دسته شامل سایتو مگالوویروسها و واریسلازوستر (*VZV*) و ابشتن بار

ویروس (EBV) می‌باشند دیگر نام‌های هرپس سیمپلکس و ویروس Herpes virus Hominis , Simplex, HSV است. این ویروس از کور (core) DNA و کپسید پروتئینی با ۱۶۲ کپسومر استوانه‌ای تشکیل شده است. این نوکلئوکپسید توسط یک پوشش گلیکو پروتئینی ، لیپیدی ، و کربوهیدراتی احاطه شده است . ویروس گیرنده‌های (Receptor) اختصاصی خودش روی سطح سلولهای انسانی واکنش می‌دهد و با پدیده پینوسیتوز بداخل سلول وارد می‌شود و DNA ویروسی تولید آنزیمهای اختصاصی هر دو ، میزبان و ویروسی را توسط سلول القاء می‌کند .

تصور می‌شود که اجسام انکلوزیونی ذرات ویروسی باشند که در داخل سلولهای آلوده تجمع یافته‌اند این اجسام انکلوزیونی بنام اجسام Lipschütz داخل سلولهای ایپیتلیایی که باید برای تشخیص آنها از رنگ آمیزی پاپانیکولا استفاده شود وجود دارند (۶) .

۱ - ۴ - اپیدمیولوژی :

انسان تنها میزبان طبیعی هرپس سیمپلکس ویروس HSV می‌باشد . بیش از ۹۷% افراد در طول زندگی آلوده به این ویروس می‌شود (۷) . ۷۰% جمعیت ناسن ۱۵ تا ۲۵ سالگی مبتلا می‌شوند ، این امر با اندازه‌گیری تیتر آنتی‌بادی مربوطه تشخیص داده شده است (۵) . عفونت اولیه در ۸۵ تا ۹۹% موارد ساب‌کلینیکال است (۵) . اما این بیماران ناقل بیماری می‌شوند و تقریباً ۱% عفونت اولیه بسمت

یک بیماری شدید سیستمیک پیش می‌رود (۵). عفونت اولیه چشمی هرپسی علامت دار معمولاً بصورت یک کونژنکتیویت فولیکولار حاد همراه با لنف آدنیت موضعی اتفاق می‌افتد و معمولاً با بلغاریت و زیکولر اولسراتیو نیز توأم است اکثر بیماران همچنین دچار یک کراتیت اپیتلیالی می‌باشند که از نظر زمانی بیش از کونژنکتیویت طول می‌کشد. در عفونت هرپسی مسئله مهم همین گرفتاری قرنیه است عفونت هرپسی شایعترین علت کوری قرنیه ای در کشورهای پیشرفته است. کراتیت هرپسی در ۰/۵ تا ۱/۵ در ۱۰۰۰ نفر جمعیت رخ می‌دهد (۵). گرفتاری هر دو چشم در ۱۲% و عفونت همزمان ۲ چشم نادر و ریت عود بسته به طول مدت پیگیری بین ۲۴% تا ۷۱% در تحقیقات مختلف متفاوت است (۵). در یک مطالعه ۳ ساله میزان عود در یکسال اول ۱۰% طی سال دوم ۲۳% و ۶۳% در طی ۲ سال بودند زمان بین‌عودها هم از چند هفته تا دهها سال متفاوت است تقریباً $\frac{1}{6}$ بیماران با کراتیت هرپسی دچار یک کاهش مشخص در سطح بینایی خواهند شد که معمولاً بعد از حملات متعدد بعد از ۳ تا ۱۵ سال می‌باشد (۵).

ویروس می‌تواند از ترشحات دهان و بینی یا ادرار در ۲۰% بیماران کوچکتر از ۲ سال و از اشک و بزاق در ۲% تا ۷% از بیماران بدست‌آید (۶).

۱ - ۵ - دوره نهفتگی و فعالیت مجدد :

ویروس‌های خانواده هرپس ویریده‌ها هر کدام در محلی بصورت نهفته باقی می‌مانند ، و HSV در گانگلیونهای حسی

و اتونومیک (شایعترین محل در عصب تری ژیمویازوج ۵) عفونت نهفته HSV در اتوپسی کانگلیون عصب تری ژیمو ۵۰% تا ۶۵% افراد مشخص شده است (۵). مکانیزمی که در آن ویروس بحالت نهفته باقی می ماند و اینکه چطور بصورت بیماری راجعه تغییر می کند ناشناخته است. محرکهای مختلف زیادی یافته شده که قادرند عود را تحریک کنند، شامل بیماریهای تبادار، استرس های فیزیکی و عصبی، قاعدگی، تروماها، نور خورشید و گرما. ویروس بصورت نهفته در کانگلیون وجود دارد و بین میزبان و ویروس یک حالت تعادل برقرار است که بعلت هر یک از تحریکات بالا این تعادل بهم خورده و بیماری بروز می کند. (۸). معمولاً عودهای بیماری در محل قبلی رخ می دهد. (۵) ویروس HSV دارای ۲ سروتیپ مجزا از نظر ویروس شناسی و ایمنولوژی است. تیپ I و تیپ II. HSV.2 عموماً سبب عفونت نیمه تحتانی بدن و HSV.1 عامل عفونت نیمه فوقانی بدن می باشد، بنابراین HSV.2 اصولاً از دستگاه تناسلی جدا می شود اما همچنین سبب عفونت سیستمیک، ضایعه پوستی موضعی، منتزیت آسپتیک و درگیری نرولوژیک مزمن در نوزادان می شود (۷).

تیپ I عامل اکثر آسیب های لبی و چشمی و دهانی می باشد و شایعترین فرم انتقال این ویروس وقتی است که نوزادان یا کودکان یا فرد توسط افراد مبتلایی که ممکن است حتی ضایعات وزیکولی فعال هم نداشته باشند (ناقلین سالم) بوسیده شوند (۳). انتقال نوع II که معمولاً ضایعات تناسلی می دهد معمولاً از طریق تماسهای جنسی رخ

می‌دهد. در نوزادان انتقال نوع II معمولاً از طریق عبور از کانال زایمانی آلوده است. احتمال اینکه انتقال آن توسط جفت نیز در مواردی که در بدو تولد بیماری وجود داشته باشد قطعی بنظر می‌رسد، درگیری دهانی و چشمی بوسیله ویروس تیپ II در موارد انحراف جنسی و همچنین عبور از کانال زایمانی آلوده و بهمین ترتیب درگیری تناسلی با تیپ I در فعالیت دهانی، تناسلی دیده می‌شود. این مهم است که بدانیم تقریباً تمام هرپس‌های چشمی که بعد از دوران نوزادی رخ می‌دهد بعلت ویروس تیپ I می‌باشد و گرفتاری چشمی یک بیماری جنسی نمی‌باشد (۵ و ۷).

درگیری با این ویروس به ۲ نوع اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود که از نظر علائم و بروز حالات بیماری تفاوتی دارند. عفونت اولیه به اولین تماس شخص با ویروس اطلاق می‌شود، که عمدتاً بی علامت است. این ویروس با ایجاد ویرمی بهنگام عفونت اولیه خود را به CNS رسانده و وارد فاز نهفته می‌شود (تیپ I معمولاً در شاخه حسی عمصب زوج ۵ و تیپ II در گانگلیون شوکی لوکالیره می‌شود) حملات مکرر ظاهراً وقتی اتفاق می‌افتد که این فاز نهفته فعال می‌شود و ویروس از طریق اعصاب حسی گانگلیون، خود را به بافت هدف که یکی از آنها می‌تواند چشم باشد برساند (۷).

تشخیص عفونت نوع I از نوع II بوسیله آزمایشات سرولوژیک و ایمونولوژیک از قبیل تست آنتی بادی‌های خنثی کننده Neutralizing و تست ثبوت مکمل قابل انجام است (۲).

۱ - ۶ - عفونت اولیه :

بیماری مشخص کلینیکی یک استوماتیت آفتوس است، یعنی عفونت اولیه خارج حفره دهانی ناشایع است، اما می‌تواند در سایر غشاءهای موکوسی نظیر کونژنکتیوا (ملتحمه) ایجاد شود. لازم بذکر است که عفونت اولیه اغلب بعلت ساب‌کلینیکال بودن تشخیص داده نمی‌شود، اما می‌تواند بیماری شدیدی ایجاد کند دوره کمون بین ۳ تا ۱۲ روز است و شایعترین تظاهرات عفونت چشمی اولیه HSV یک کونژ-کتیویت حاد همراه با احساس خستگی و بی‌حالی و لنف‌آدنوپاتی است و ممکن است همراه ضایعات وزیکولی پوستی باشد کونژکتیویت اولیه ممکن است شدید بوده و به فرم مامبرانو (غشائی) یا واکنش فولیکولی باشد، در تکرار کونژکتیویت هرپسی مامبران مشاهده نمی‌شود اما واکنش فولیکولر احتمالاً " بارز است. یک غده لنفی پره اوربیکولار (اطراف گوشی) کوچک در عفونت اولیه قابل لمس است. در اسکرابه‌های ملتحمه اجسام انکلوزیونی داخل هسته‌ای با رنگ آمیزی پاپانیکولا دیده می‌شود. واکنش سلولی در کونژنکتیویت فولیکولار تک هسته‌ای و در نوع مامبرانوس سلولهای پلی‌مورفو نوکلئئر می‌باشد. همچنین HSV از اسکرابه‌های ملتحمه‌ای جدا می‌شود (۵ و ۶).

درگیری کونژنکتیوا یا ملتحمه معمولاً " به‌راه بثورات جلدی وزیکولی در اطراف پلک است و بثورات وزیکولی شدید هرپسی برار ایشن و اریسلی فرم کاپوزی دلالت دارد که اغلب در بیماران با یک نقص ایمنی ایجاد می‌شود.

کراتیت همراه با کونژکتیویت در $\frac{1}{3}$ تا $\frac{1}{4}$ بیماران رخ می‌دهد و ممکن است بصورت یک زخم دندریتیکی یا زخم استرومال بروز کند . پیشرفت بطرف جنرالیزه شدن یا آنسفالیت ندرتا " اتفاق می‌افتد . گرفتاری مجرای اشکی می‌تواند تنگی پایدار و اشکریزش بدهد (۵) .

دوره بلفارو کونژکتیویت هرپسی حدود ۲ هفته است اما کراتیت آن می‌تواند بیشتر طول بکشد (۱) .

۱ - ۷ - تشخیص عفونت اولیه هرپسی :

تشخیص مثبتی میشود بر ۱ - شرح حال ۲ - مشاهدات کلینکی ۳ - مشخصات سیتولوژیک ۴ - جدا کردن ویروس ۵ - یافته‌های سرولوژیک .

در شرح حال یک منشاء یا تماس با هرپس لبی مشخص میشود بعلاوه فقدان سابقه بیماری هرپس قبلی . در مشاهدات کلینکی با یک کودک با کونژکتیویت فولیکولار حاد یا پسود- و مامیرانو احتمالاً " بر هرپس اولیه دلالت دارد ، گرچه اشتراق آن از کراتوکونژنکتیویت اپیدمیک ، واکسینیا ، کلامیدیا و هرپس زوستر می‌تواند مشکل باشد اما وجود ضایعات وزیکولی روی پلک می‌تواند به تشخیص کمک کند لازم بذکر است که حدود ۹۰% عفونتهای اولیه بی‌علامت هستند متدهای تشخیصی آزمایشگاهی بعداً " بحث میشود .

درمان : بیماری بلفارو کونژکتیویت اولیه خود محدود شونده است . اما استفاده از داروهای ضد ویروسی ممکن است دوره بیماری را کوتاه کند و احتمال عوارض قرنیه ای

را کاهش دهد . برای این کار (Trifluro Timidin) TFT
 ۰.۱٪ / ۴ بار در روز و پماد چشمی اسایکوویر ۳٪ / ۴ بار در
 روز بمدت ۱۰ روز برای درمان کراتیت یا پماد یدوکسوریدین
 ۴ بار در روز بمدت ۱۰ - ۷ روز استعمال میشود (۶) .

گاهی اوقات دبیریدمان و استفاده همزمان از عوامل ضد
 ویروسی جهت جلوگیری از آسیب لایه بومن بکار می رود
 استفاده از سیکلوپلزی برای تسکین درد ممکن است ضروری
 شود (۷) .

باید بخاطر داشت که استفاده از کورتیکواستروئیدها
 باعث تشدید عفونت کنتراندیکه است (۶) .

۱ - ۸ - هرپس ثانویه یا راجعه Recurrent Herpes :

یک طبقه بندی کلی برای عفونت هرپسی راجعه با گرفتاری
 چشمی بقرار زیر است :

۱ - ضایعه وزیکولی پلکی

۲ - کونژنکتیویت فولیکولار

۳ - ضایعات قرنیه

الف - کراتیت اپیتلیالی

- کراتیت دندریتیکی

- کراتیت جغرافیایی (یا آمیبی شکل)

- کراتیت حاشیه ای (لیمبالی)

ب - زخم Indolent : (عفونت که بنظر خاموش است ولی در
 حال فعالیت و گسترش می باشد) .

ج - کراتیت استرومال

- کراتیت دیسکیفرم

- کراتیت اولسراتیو نکروز دهنده

- کراتیت بینابینی Inteistitial

- اسکار استرومال

د - اسکروکراتیت

ه - التهاب اندوتلیال Endothelitis

۴ - یوئیت Uveitis

الف - اندوتلیت

ب - ایریتیس Iritis

ج - التهاب کروئید مولتی فوکال (چند کانونی)

Multifocal choroiditis

ضایعات راجعه معمولا " موضعی ، سطحی و خود محدود شونده هستند . کاهش سطح بینایی عموما " از اثر مضاعف عودهای متعدد اتفاق می افتد ، هر حمله اوپاسیتی ، واسکولاریزاسیون و نازک شدن قرنیه ای مضاعفی ایجاد میکند (۵) .

۱ - ۸ - ۱ - بلناریت : هرپس پلکی یکی فرم ناشایع از بیماری راجعه است که بصورت یک وزیکول یا یک گروه وزیکولی ظاهر شود (۵) .

۱ - ۸ - ۲ - کونژکتیویت : بندرت کونژکتیویت هرپسی راجعه می تواند رخ دهد بدون ضایعات قرنیه ای یا فقط با SPK یا کراتیت ساب اپیتلیال . تظاهر کلینیکی این نوع از کونژکتیویت های ادنو ویروسی می تواند غیر قابل افتراق باشد . بنابراین مهم است که در موارد کونژکتیویت فولیکولار حاد خصوصا " بیماران با بیماری راجعه ، خصوصا "