

دانشگاه علوم پزشکی تهران
(دانشکده داروسازی))

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکتری داروسازی از دانشگاه تهران

موضوع :

ارزشیابی و بررسی مقاومت دارویی زیاردیا توسط
سه داروی کیناکرین - مترونیدازول و فورازولیدون

براهنمائی:

دکتر مصطفی رضائیان

نگارش:

سید ناصر استاد

شماره پایان نامه: ۲۴۹۲

سال تحصیلی ۶۶ - ۱۳۶۵

۱۰۰۰۶

باتشکر از :

استاد گرانقدر، جناب آقای دکتر مصطفی
رضائیان که اینجانب را در تهیه این پایان نامه
راهنمایی فرمودند.

۱۳۵۵

با تشکر از هیتت محترم قضات

بها تشکراز:

سرکار خانم دکتر کردبچه که درمان بیشتر
بیماران توسط ایشان انجام گرفت .

با تشکر از :

سرکار خانم جوان ، خانم فریبا و جناب آقای
میثاقیان که در کارهای آزمایشگاهی اینجانب
رایاری دادند .

باتشکراز :

از دوست قدیمی و عزیزم آقای منصوررسانی که
در تهیه جداول و اشکال پایان نامه و همچنین
همسر ، در کشیدن بعضی از طرحهای پایان نامه
اینجانب رایاری فرمودند. ضمناً " از زحمات
دوست قدیمی دیگرم آقای مهدیزاده که در تایپ
قسمت انگلیسی ما خذبه اینجانب رایاری رسانند
تشکرمی نمایم .

با قدردانی از زحمات بی شائبه مادر و پدر
عزیزم که همیشه مشوق من در ادامه تحصیل
بوده‌اند.

تقديم به :

تمام كسانيكه در حال وآينده اينپايان نامه
مورد استفاده آنان قرار ميگيرد.

(بسم الله الرحمن الرحيم)

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه گفتاری
۳	مقدمه
۵	تاکسونومی و نامگذاری
۶	توصیف انگل
۹	پاتوژنزا انگل
۱۱	پاتوفیزیولوژی بیماری
۱۲	مرفولوژی دستگاه گوارش
۱۳	نقش pH در زیاردیازیس
۱۳	فاکتورهای احتمالی موثر در بوجود آمدن اسهال راستنا توژه
۱۴	بیوشیمی انگل
۱۵	ایمونولوژی و زیاردیازیس
۱۹	ژنتیک و زیاردیازیس
۲۰	اپیدمیولوژی و شیوع زیاردیازیس در بین افراد
۲۳	کنترل آلودگی به زیاردیا
۲۳	داروهای که در زیاردیازیس مصرف میگردند
۲۴	کیناکرین
۲۷	پاراموما سیپین
۲۸	فورا زولیدون
۲۹	مترونیدازول
۳۳	تسی نی دازول

۳۶	روش آزمایش مدفوع
۳۷	روش مستقیم
۳۸	روش رنگ آمیزی دائم
۳۸	فیکسا تورشودین
۳۹	فیکسا توربوئن
۴۰	مراحل رنگ آمیزی
۴۱	روشهای تغلیظ
۴۱	تکنیک فلوتا سیون
۴۱	تکنیک فرمل اتر
۴۳	لوازم و مواد مورد نیاز
۴۳	خصوصیات تکنیک فرمل اتر
۴۴	نتایج
۵۰	تفسیر و نتیجه گیری
۵۷	خلاصه

(بررسی ارزشیابی کیناکرین، مترونیدازول و فورازولیدین در درمان))
ژیاردیازیس

مقدمه گفتاری :

از دیرباز زمانیکه انسانهای نخستین شروع به نوشتن کردند، همیشه در صدر مطالبی که مورد توجه آنها قرار می گرفت بیماریها و ناراحتی هائی بود که جسمشان را می نرسود. انسانهای دوران نخستین بعلت عدم شناخت علل و سبب ایجاد بروز بیماری، همیشه آنرا بصورت یک نوع جادو و طلسم و یا یک نوع سرنوشت تقدیری می پنداشتند که از سوی خدایان برای آنها مقدر گردیده بود و چون آنرا یک مسئله ما فوق الطبیعه می انگاشتند تا مدت ها سعی ننمودند که علت مادی آنرا جستجو کنند تا اینکه بقراط حکیم بعنوان اولین فردی که به مسائل پزشکی با دیدی علمی برخورد می کرد در یونان باستان ظهور نمود و بدنبال آن دانشمندان دنباله کاری را گرفتند. در این میان اگرچه بیماریهای عفونی باکتریال سهم بسزائی در بیماریهای کشنده و فراگیر آن زمان را داشتند و چنانکه در مورد طاعون میگویند " سه بار نصف جمعیت دنیای قدیم را از بین برد"، ولی شاید بتوان گفت که بیماریهای انگلی در اکثر موارد مهمترین عامل کاهش تولید و نیروی کار و ررنج طاقت فرسا و مزمنی بوده اند و غالباً تا پایان عمر میزبان خود را رها نمی کردند.

انگلهابه سبب تکامل، ساختمان نزدیکتری به میزبان خود دارند و اغلب در حفرات روده و دستگاه گوارش میزبان قرار گرفته و لذا تا حدود زیادی از دسترس سیستم ایمنی بدن در امان هستند.

شاید مهمترین انگلهها در این بین تک یا ختهها و کرمها باشند. در بین تک-

یاخته ها ، تک یاخته های روده ای دسته عمده ای را بوجود می آورند . نزدیک ۶۵٪ از اسهال های تابستانی در کشورهای مختلف و بخصوص مناطق حاره از تک یاخته های روده ای میباشند ، دریک بررسی اجمالی می توان پی برد که چیزی نزدیک به ۱۳ - ۸٪ آلودگی ها را در این گروه زیار دیا دارا است و امروزه اغلب ناراحتی های روده ای کلینیکی تحت حاد را زیار دیا زیس تشکیل میدهد . امروزه آلودگی به زیار دیا یکی از مشکلات بهداشتی در اغلب کشورهای جهان میباشد . از ۵٪ آلودگی در کشورهای جهان سوم تا حدود ۱۲٪ در کشورهای پیشرفته متغیر است . در دهه های اخیر داروهای بسیاری جهت درمان وریشه کن کردن این انگل بکار رفته است و هر روز داروهای جدیدتری نیز به بازار می آید و چون اغلب این دارو ها دارای عوارض جانبی متعددی هستند ، معمولاً "بزشکان و اپیدمیولوژیست ها تا حدودی در انتخاب داروی مناسب تردید دارند .

تحقیقات دامنه داری در زمینه مصرف داروهای مختلف صورت گرفته است ، که در این موضوع توضیحات لازم داده خواهد شد . هدف از نگارش این پایان نامه ردیا قبول یک دارو با عناوین تجارتي نیست بلکه سعی شده است نتایج حاصله از تجربیات دیگران را در یک دسته محدود و قابل قبول آماری در کشور خودمان ارزیابی نمائیم زیرا گاه مشاهده شده است که حتی اطلاعات و ارزیابی های موجود در کتابهای معتبر بین المللی نیز ممکن است دریک نقطه خاص مانند کشور ما ، با شرایط اپیدمیولوژیکی و یا ژنتیکی متفاوت کاربردی نداشته است .

۱- Sub acute

مقدمه :

با دیدن تنوع شگرف زندگی و چرخه‌های مربوط به آن جای تعجبی باقی نمی ماند که هر کدام از این صور حیات به گونه‌های متفاوتی تغذیه و ادامه بقاء می‌دهند. البته این روشهای مختلف تغذیه دارای پایه‌های مشترک می‌باشند، لذا غالباً مشکل است که یک مرز مشخص بین آنها کشید. اصطلاحات و توضیحات مختلفی جهت توصیف رابطه بین حیات انواع گیاهان و جانوران، نحوه مصرف و ذخیره غذا توسط آنها داده شده است. چون اغلب این توضیحات بوسیله افراد مختلف بکار برده نمی‌شود، لذا بجای روشن کردن اذهان باعث اغتشاش فکری می‌گردد. ما در اینجا سعی نمودیم که برای تعریف پارازیت و پارازیتسم از اصطلاحات رایج که در بین محققین این رشته مورد قبول واقع شده است، استفاده نمائیم.

گاهی یک موجود زنده جهت تامین غذای خود به یک موجود زنده دیگر حمله می‌کند و قسمتی یا تمام آن موجود را برای رفع نیاز خود مصرف می‌کند، که به این پروسه شکار کردن می‌گویند^۱. حمله کننده را صیاد^۲ و قربانی را صید^۳ می‌گوئیم. گاهی یک حیوان از اجساد حیوانات دیگر جهت تغذیه استفاده می‌کند. به این پروسه تغذیه مردار خواری^۴ می‌گوئیم. بعضی از حیوانات کاملاً در دسته اول و بعضی بطور خالص در دسته دوم واقع می‌باشند بعضی از حیوانات که باز می‌توان آنها را در دسته فوق بنحوی طبقه بندی نمود، اعمالشان چنان تنظیم گردیده که تهیه غذا برایشان بجز با یک رابطه نزدیک و تنگاتنگ با هم حاصل نمی‌آید. این نحوه زندگی را،

۱- Predation ۲- Predator ۳- Prey ۴- Scavengers

سمبیوز^۱ میگویند که از نظر ادبی میتوان آنرا به زندگی با یکدیگر تشبیه کرد. کومنسالیزم^۲ در زبان لاتین به معنی همسفره بودن میباشد که ممکن است یکی مفید حال دیگری بوده یا حداقل هیچ ضرری برای دیگران نداشته باشد. نوع خاصی از آن mutualism است که این نوع همسفرگی به نفع هر دو میباشد. پارازیتیزم برعکس یک نوع زندگی سمبیوتیک است که در آن مهمان باعث ایجاد جراحت و مصرف قسمتی از مواد دوارگانههای ضروری میزبان خود میگردد. در این نوع زندگی نیز یک رابطه تنگاتنگ و چرخه ارتباط بین دو موجود با یکدیگر برقرار باشد و در اثر تماسهای مداوم آنها با هم یکسری تغییرات در پارازیت بوجود آمده که باعث تفاوت آن با غیبر پارازیت شده است.

پارازیتیزم بعنوان یک راه زندگی به دو صورت ممکن است جلوه گر باشد، یا پارازیت میتواند بدون وجود میزبان نیز به حیات خود ادامه دهد که به آن پارازیت اختیاری^۳ میگویند و یا اینکه آنها را " فقط بصورت انگلی میتواند به زندگی ادامه دهد که به آن انگل اجباری^۴ میگویند، که زیاردیارا میتوان از جمله آن دانست.

اولین توصیف از تروفوزوئیت زیاردیاره آنتوان وان لوین هسوک نسبت داده میشود. وی طی نوشتجات خود به یک جانور ذره بینی متحرک در مدفوع اسهالی خودش در سال ۱۶۸۱ میلادی اشاره نمود. گرچه متاسفانه وی از موجودی که دیده بود تصویری تهیه نکرد ولی شرح جزئیات آن مویید این است که وی زیاردیارا انتستینال را مشاهده نموده است. در ضمن

۱- Symbiosis ۲ - Commensalism ۳ - Facultative parasite

۴- Obligate parasite ۵- Anton van Leeuwenhook

نامموی ، اولین نامه‌ای است که زیاردیا را در یک حالت مرضی ذکر کرده است . اولین توصیف از زیاردیا انتستینالیس درپاراگوئه توسط لامبل^۱ در سال ۱۸۵۹ انجام گرفت . گراسی^۲ در سالهای ۱۸۷۹ تا ۱۸۸۱ ثابت کرد که تروفوزوئیت این انگل دارای هسته و تاژک میباشد و اولین فردی بود که به توصیف کیست این انگل پرداخت . در سال ۱۹۱۴ میلادی الکسیف^۳ این پارازیت را تحت نام کلی زیاردیا طبقه بندی نمود . کوفوئید^۴ و کریستیان سن^۵ در سال ۱۹۱۵ نام زیاردیا لامبلیا را به این انگل اطلاق نمودند . جزئیات میکروسکوپیک مشخصه انگل ، در سال ۱۹۲۱ توسط سیمون^۶ انتشار یافت . همچنین این مسئله توسط فیلیس^۷ در سال ۱۹۵۲ کا ملتر گردید . جزئیات توصیف شده توسط فیلیس باعث تکمیل مونوگراف تروفوزوئیت و کیست زیاردیای انسانی شد .

اگرچه گزارشات زیادی در بین سالهای ۱۸۸۱ تا ۱۹۴۰ در باره امکان ارتباط بین زیاردیا و اسهال داده شده بود ولی بعضی از مولفین در آن زمان این موجود را یک انگل کومنسال بدون ضرر انسانی می پنداشتند ، اما این دیده بخصوص در طی جنگ بین الملل دوم در اثر ایجاد یک اپیدمی زیاردیا زیس و تشخیص آن بعنوان یک عامل مولد اسهال در مسافرین تغییر کرد . تاکسونومی و نامگذاری^۸ :

زیاردیا از کلاس *متستیگوفورا* نام عمومی فلاژلاتا در زیر شاخه *دیپلومونادیا*^۹

-
- | | | | |
|------------------------------|-----------------|--------------|-----------|
| ۱- LambI | ۲- Grassi | ۳- Alexeieff | ۴- Kofoid |
| ۵- Christiansen | ۶- Simon | ۷- Filice | |
| ۸- Taxonomy and nomenclature | ۹- Diplomonadia | | |