

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری  
در رشته داروسازی

موضوع:

بررسی گاسترو آنتریت حاد و بررسی اطفال

در شهرستان شوشتر

استاد راهنما:

دکتر پرویز مالک نژاد

نگارش:

محمد جواد نجاتیان

۱۹۹۸۵

۲۰۱۰

شماره پایان نامه ۲۰۲۵

سال تحصیلی ۱۳۷۱-۱۳۷۰

بنام آنکه هستی نام از او یافت

تقدیم به همه کسانی که به من آموختند

تقدیم به خانواده ام و دوستانم

تقدیم به هیئت محترم قضات

## " فهرست مطالب "

صفحه	عنوان
------	-------

### فصل اول - " کلیات "

۱	- مقدمه
۱	- تعریف اسهال
۲	- فیزیوپاتولوژی اسهال
۳	- علائم بالینی
۴	- اصول کلی درمان
۶	- عوامل عفونی ایجادکننده گاستروانتریت
۶	- عوامل ویروسی مولد اسهال

### فصل دوم - " خصوصیات کلی ویروسها "

۱۰	- تعریف
۱۱	- خاستگاه تکاملی ویروسها
۱۱	- اصول ساختمانی ویروس
۱۲	- سنجش اندازه ویروسها
۱۴	- آسیب‌زایی بیماری‌های ویروسی
۱۴	- پاسخ ایمنی میزبان
۱۶	- اثرسن میزبان
۱۶	- رئوویروسها

### فصل سوم - " روتاویروسها "

۲۰	- تاریخچه
۲۱	- اهمیت روتاویروسها

۲۳	- اپیدمیولوژی روتا ویروسها
۲۴	- خصوصیات روتا ویروسها
۲۸	- بررسی پایداری ویروس در برابر عوامل فیزیکوشیمیایی
۲۹	- بررسی خصوصیات زیرگیروههای یک ودو روتا ویروسها
۳۰	- تغییرات آنتی ژنیک
۳۰	- مکانیسم ایجاد اسهال روتا ویروسی
۳۲	- نشانه های بالینی
۳۳	- بررسی دفاع بدن درمقابل روتا ویروسها
۳۳	- پیشگیری، کنترل، درمان
۳۷	- روشهای تشخیص
۳۹	- مزایای روش LA درتشخیص سریع روتا ویروسها
۴۰	- اصول کلی آگلوتیناسیون لاتکس
۴۱	- مراحل تهیه وانجام تست LA
۴۶	- مقایسه روش LA با سایر روشهای تشخیص روتا ویروسها
۵۱	- مقایسه Slidex RotaKit با سایرکیت های تجارتي L.A

### فصل چهارم - " روش کار ونتایج "

۵۲	توصیف منطقه مورد مطالعه
۵۲	- بخش عملی
۵۴	- وسایل مورد نیاز
۵۵	- روش کار
۵۶	- جد اول

---

۶۰	- نتایج
۶۱	- بحث و نتیجه‌گیری
۶۴	- خلاصه
۶۶	- منابع لاتین
۷۱	- منابع فارسی

## ( فصل اول )

## کلیات

مقدمه :

گاستروانتریت حاد یکی از بیماریهای شایع دوران کودکی است که در خلال سه سال اول زندگی، کودک یک تا سه بار دچار چنین حملاتی می شود ( ۲ ) مطالعات اخیر نشان داده است که ویروسها عامل مهم اسهال حاد کودکان در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. تاکنون روتا ویروس و نورواکویروس دو عامل مهم تبیولوژیک گاستروانتریت انسانی شناخته شده اند. ( ۷ ) شناخت گسترش گاستروانتریت ناشی از روتا ویروسها، عوامل انتقال آنها، تهیه واکسن، ازگامهای مهم در کاهش شیوع بیماری فوق است. مصرف آنتی بیوتیکها بدون مشخص شدن عامل بیماری گاستروانتریت، با شناخت شیوع این ویروس، میتواند کاهش یابد.

تعریف اسهال : افزایش تعداد دفعات اجابت مزاج، آبکی بودن مدفوع و افزایش حجم مدفوع را اسهال می گویند. ذکر این نکته بجا است در فرادیکه ۳ وعده غذا در روز می خورند، حدود ۲ لیتر مایع خورده می شود و حدود ۷ لیتر مایع بدخل لوله گوارش ترشح می شود اکثر این مایعات در ژوژونوم و ایلیوم جذب شده و حدود ۶۰۰ میلی لیتر آن وارد کولون می شود ۴۵۰ میلی لیتر دیگر از این مایعات در کولون جذب می شود و ۱۵۰ میلی لیتر مایع جذب نشده باقی می ماند. در صورتیکه میزان مدفوع از ۲۰۰ گرم در روز بیشتر باشد، غیرعادی تلقی می شود بدین ترتیب افزایش کمی در میزان ترشح یا کاهش جذب می تواند منجر به اسهال شود.

## فیزیوپا تولوژی اسهال :

بطور کلی اسهال می‌تواند نتیجه یکی یا بیشتر از این عوامل باشد :

۱- افزایش ترشح مایع ، ۲- کاهش جذب مایع ، ۳- برهم خوردن

حرکات روده .

افزایش ترشح مایع ممکن است بصورت انفعالی و ناشی از افزایش فشار هیدرواستاتیک بافتها مثلاً "درنا رسایی احتقانی قلب یا انسداد در مسیر تخلیه لنف باشد افزایش ترشح فعال زمانی روی می‌دهد که سیستم آنزیمات سیکلاز - حلقوی در سلولهای مخاط روده بوسیله موادی از قبیل آنزیم توکسین باکتریها ، پروستاگلاندین ها پلی پپتیدها و اکتیوردهای و برخی ملین ها فعال شود. ترشح فعال همچنین ممکن است بعلت ضایعات مخاطی ایجاد شود. ضایعات مخاطی ممکن است ناشی از باکتریها ( شیگلا یا اشرشیاکلی مهاجم ) ، کولیت اولسروزویا بیماری ایسکمیک روده باشند .

کاهش جذب مایع زمانی اتفاق می‌افتد که در جذب محلولهای فعال از نظرا سموتیک ، ناتوانی وجود داشته باشد و عذم جذب این مواد باعث نگهداری در لومن روده می‌شود بدین ترتیب ، اسهال اسموتیک ممکن است بعلت مصرف مواد اسموتیکی که جذب ضعیفی دارند یا بوسیله کاهش هضم یا جذب مواد غذایی فعال از نظرا سموتیک ایجاد گردد. بدین ترتیب اسهال ممکن است بعلت حالاتی از قبیل بی کفایتی لوزالمعده ، کمبود لاکتاز و نمکهای صفراوی و بیماری منتشر مخاطی ایجاد شود البته کاهش پا تولوژیک یا برداشت جراحی سطح جذب روده نیز ممکن است با کاهش جذب مایع همراه باشد .

بنظر میرسد که برهم خوردن حرکات روده در سندروم روده تحریک پذیر

و آنزیماتی دیا بتی ممکن است منجر به تکرار شود که ممکن است همراه با افزایش محتوای آب مدفوع بوده و یا با آن همراه نباشد. اسهال همراه

با تغییرات فعالیت حرکتی روده ممکن است بوسیله اشرفیشیا کلی مولسکند  
انتروتوکسین، سم وبا و پروستاگلاندین ها ایجاد شود .  
بوضوح، اسهال ممکن است علل بسیاری داشته باشد و هر جا که امکان  
داشته باشد با دیدرمان اختصاصی بیماریارزمینه ای ایجاد شود. اسهال جـاـد  
اغلب خود بخود محدود می شود و طبق تعریف بیشتر از ۲ تا ۳ هفته طول نمی کشد .  
البته زمانی که شدید باشد می تواند منجر به ازدست دادن آب بدن یا اختلالات  
الکترولیتی بخصوص کمی پتاسیم خون شود چنین مواردی بخصوص در اطفال بسیار  
وسالمندان می تواند کشنده باشد . (۴۷) .

#### علائم بالینی :

از نظر بالینی صرف نظر از علت، حملات اسهال حاد با مدفوع آبکی و شل  
با یا بدون خون و موکوس و نفعات مکرر دفع مشخص می شود و اکثرا "همراه درد شکم،  
استفراغ و گاه علائم خارج روده ای می باشد این علائم در نوزادان و یا بچه های  
مبتلابه بیماری مزمن شدیدتر بوده و این بچه ها با کم آبی و محدودیت غذایی  
اکثرا "به مخاطره می افتند (۴۹) مدفوع اسهالی ممکن است فقط دارای مقدار  
زیادی آب و ملاح باشد و یا مواد غذایی هضم نشده، خون، چرک و بلغم نیز داشته  
باشد. اسهال ممکن است به اشکال خفیف تا بسیار شدید و همچنین بصورت  
حاد و شدید معمولاً موجب دهیدراسیون و کاهش الکترولیت بخصوص سدیم  
و پتاسیم بدن می گردد. اسهال مزمن معمولاً "موجب سوء جذب و سوء تغذیه  
در کودک می شود. (۵۰) .



## اصول کلی درمان :

گا ستروآنتریت ویروسی در اکثر موارد خودبخود بهبود یافته و بندرت به درمان طبی نیاز خواهد بود بهبود وضع تغذیه و بهداشت در کشورهای در حال توسعه راه حلی طولانی مدت برای جلوگیری از مرگ در اثر گاستروآنتریت دوران کودکی است. تا هنگام رسیدن به این هدف، جایگزینی مایعات بدن بطریقه خوراکی در درمان اسهال ویروسی موثر است (۳۶). امروزه استفاده از محلولهای دهیدراتاسیون خوراکی (ORS) در بسیاری از کشورها رایج شده است. این محلولها تعداد مرگ و میر ناشی از اسهالها را بطور موثر کاهش میدهد درمان وریدی فقط در مواردی که بیمار در شوک ناشی از دهیدراتاسیون شدید باشد و یا استفراغ غیرقابل کنترل داشته باشد، انجام گیرد در سایر موارد استفاده از محلولهای دهیدراتاسیون خوراکی میتواند مورد توجه قرار گیرد.

اجزاء محلول دهیدراتاسیون خوراکی که توسط بخش کنترل اسهال سازمان

بهداشت جهانی تهیه شده است، بدین شرح است :

سدیم ۹۰، پتاسیم ۲۰، کلر ۸۰، بیکربنات ۳۰، گلوکز ۱۱۱ (mmol/l.i.t)

در ایران بر اساس همین فرمولاسیون، پودر ORS تهیه و به بازار عرضه

میشود. علاوه بر فرمول WHO فرمولهای دیگری نیز تهیه شده است که مقید

الکترولیتهای آن بمراتب کمتر میباشد. مصرف گلوکز بر سایر زردا یمن

فرمولاسیونها ارجحیت دارد زیرا در غلظتهای بالا، تسهیلاتی را برای جذب سدیم

در لوله گوارش فراهم میکند. مقدار ORS تجویزی برای دهیدراتاسیون خفیف

۵۰ ml با ۴ هر کیلوگرم وزن، هر ۴ ساعت و در دهیدراتاسیون متوسط ۱۰۰ ml

به ازای هر کیلوگرم وزن هر ۶ ساعت میباشد. در بیماران که اسهال تداوم دارد

یا دهیدراتاسیون بطور کامل ظاهر نمیشود، باید مقدار مایعات درمانی را افزود و

برعکس در بیماران که علائم دهیدراتاسیون سریعتر از آنچه انتظار میرود، ظاهر

شده است، با مقدار ORS تجویزی را کاهش داد. استفراغ ممکن است در طی ۲ ساعت اول تجویز گردد در صورت وجود استفراغ شدید، درمان وریدی با یدمورد توجه قرار گیرد، بهبود وضع بیمار با ید بطور متناوب کنترل شود چنانچه، ریه‌ها را سیون کامل شد، درمان نگهدارنده را با ید شروع کرد. ادا مه درمان مبتلایان به دهیدراسیون خفیف را می‌توان در منزل انجام داد برای این منظور ORS به مقدار ۱۰۰ ml به ازای هر کیلوگرم وزن در روز، تا توقف کامل اسهال توصیه می‌شود علاوه بر آن تغذیه با شیرما درویا شیر خشک ۱/۴ رقیق شده را می‌توان در این مرحله توصیه کرد برای ادا مه درمان بیماران مبتلا به دهیدراسیون متوسط، لازم است که بیمار در یک مرکز درمانی تحت نظر باقی بماند. مقدار ORS تجویزی در این مرحله معادل حجم مدفوع می‌باشد و اگر نتوان حجم مدفوع را تعیین نمود، ۱۰ تا ۱۵ میلی لیتر ORS به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر ساعت تجویز می‌شود. استفراغ زفرمول پیشنهادی WHO بطور کامل قابل قبول نمی‌باشد زیرا غلظت سدیم بالای آن باعث بیپرنا ترمیه های زیادی در آمریکا شده است در حالیکه مصرف گسترده ORS در کشورهای در حال توسعه، چنین موضوعی را نشان نمی‌دهد. استفراغ از این محلولهای غلیظ در درمان نگهدارنده‌ها شاهد دلیل پدید آمدن چنین بیپرنا ترمیه‌ها می‌باشد (۲).

در هر صورت شایسته است که WHO استفراغ را از محلول ORS (دارای ۹۰ میلی مول سدیم) را بطور گسترده برای درمان بیماران دهیدرا ته تبلیغ کننده‌ها اینک بعنوان محلولی که بطور عمومی وبه هر روش بدون کنترلی در مورد هر بیماران مبتلا به اسهال مصرف شود و مسلماً " این امر به تربیت مراقبین بهداشت عمومی در آسیای صحیح دهیدراسیون احتیاج خواهد داشت برای درمان نگهدارنده، محلول حاوی مقدار کم سدیم مورد احتیاج است که بدین منظور شیرما درویا ORS رقیق شده توصیه می‌شود.

مصرف داروهای ضد اسهال نظر ترکیبات آنتروپین و دیفنوکسیلات در درمان اسهال حا دکودکان موثر نمی باشد و بدلیل عوارض سمی که دارند، مصرف آنها در کودکان منع شده است مصرف آنتی بیوتیکها فقط معدود موارد خاص چون وبا، شیگللا، دیسانتری آمیبی و یا ژیا ردیوز می باشد و در مواردی دیگر نقشی در درمان ندارند چون عامل ایجادگاستروآنتریت حاد در بیشتر موارد روتا ویروسها می باشد که به درمان آنتی بیوتیکی جواب نمی دهند.

#### عوامل عفونی ایجادکننده گاستروآنتریت :

علت اسهال حا دکودکان ، اغلب عفونتهای لوله گوارش یعنی گاسترو آنتریتها ی عفونی است اما همیا طوریکه در فیزیوپاتولوژی اسهال نیسز ذکر شد، علل دیگر از قبیل اختلالات تغذیه ای، عدم تحمل نسبت به بعضی مواد غذایی، کمبود گذران آنزیمهای روده ای مثل لاکتاز و عفونتهای خارج لوله گوارش از قبیل عفونتهای اداری و اوتیت میانی و مصرف آنتی بیوتیکها نیز موجب اسهال حاد می گردد که در هر مورد خاص با یستی این علل را نیز در نظر داشت بهر حال مهمترین عوامل عفونی که می توانند موجب اسهال شوند عبارتند از:

- ۱- ویروسها : Norwalk Virus , Human Rotavirus
- ۲- باکتریها : Salmonella , shigella , Ecoli
- ۳- انگلها ( تک یافته ها ) : Entamoeba histolytica, Giardia  
Lambelia

#### عوامل ویروسی مولد اسهال:

- ۱- (Human Rotavirus) : این ویروس مهمترین عامل

ایجاد اسهال حاد در شیرخواران است. در این زمینه، توضیحات تفصیلی در فصول بعدی آورده شده است.

۲- ویروس نورواک ( Norwalk Uirus ) : ویروس نورواک بعنوان عامل پاتوژن برای پیدمیه‌های گاستروانتریت معرفی شده است. پیدمیه‌های گاستروانتریت غیربakterial دارای مشخصات زیر می‌باشند: ۱- عدم وجود باکتری پاتوژن. ۲- گاستروانتریت با شروع و بهبودی سریع همراه با علائم سیستمیک نسبتاً "ضعیف". ۳- الگوهای اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که بیماری خیلی سریع بدون تماایل به یک دوره سنی و یا محل خاص شیوع می‌یابد.

اگرچه در گزارش‌ها از اپیدمیهای مختلف بر حسب برتری یکی از تابلو-های بیماری، از اصطلاحات مختلفی نظیر گاستروانتریت و ویروسی، بیماری استفرانگزمستانی، اسهال و استفراغ اپیدمیک استفاده شده است ولی بررسیهای انجام شده بر روی اپیدمیها و افرادیکه بطوردا و طلبانه آلوده شده بودند، بیشتر بیانگر آن بود که این سندرمهای متمایز ممکن است تظاهرات مختلفی از عفونت با یک عامل ویروسی باشند. طی اپیدمی نورواک اوها یووهمچنین اپیدمیهای دیگر، در مدفوع بیماران که دچار گاستروانتریت حاد شده بودند بوسیله ایمون الکترون میکوسکوپی، ویروسهایی با قطر ۲۷ نانومتر تشخیص داده شدند و ویروسها را که دارای سهروتیپ بودند، نوراک نامیدند. ویروسهای نورواک در محیطهای سلولی تکثیر نمی‌یابند. این مسئله شاید دلیل عدم شناخت کافی از مشخصات بیوشیمیایی آنها باشد. درآینده این احتمال وجود دارد که آنها جزء کالسی ویروسها قرار گیرند. دورهٔ کمون بیماری ۱۶ تا ۴۸ ساعت می‌باشد. شروع آن سریع و علائم کلینیکی آن هم ۲۴ تا ۴۸ ساعت ادامه می‌یابد. علائم بیماری شامل اسهال، تهوع، استفراغ، تب با درجه حرارت کم، کرامپهای شکمی، سردرد و ضعف است. بستری شدن بندرت لازم می‌شود.

سطح پادتنها در طی دوره بیماری افزایش یافته معمولاً " فرد را در مقابل عفونت مجدد، حداقل در یک دوره زمانی کوتاه محافظت می نماید. در حالیکه سطح آنتی بادیهای روتا ویروسی در سنین پائین افزایش می یابد، آنتی بادیهای مربوط به ویروس نورواک در سنین بالاتری بوجود می آیند بطوریکه در دهه پنجم عمر ۵۰٪ بالغین دارای چنین پادتن هایی می باشند. در مان در این بیماری نیز بصورت علامتی انجام می شود.

۳- کالسی ویروسها (Calciwiruses) : کالسی ویروسها مشابه پیکورنا ویروسها (Picornaviruses) هستند ولی اندازه آنها کمی بزرگتر و در حدود ۳۹-۲۵ نانومتر است. آنها دارای یک پروتئین ساختمانی می باشند و تصویر مشخصی را، در زیر میکروسکوپ الکترونی به نمایش می گذارند ثابت شده است که چندین سروتیپ کالسی ویروس انسانی وجود دارد که از لحاظ آنتی ژنتیک هیچ گونه واکنش متقاطع با گونه های حیوانی شناخته شده ندارند. کالسی ویروس انسانی بطور زیاد در گاستروانتریت کودکان بخصوص در آسیای جنوبی، ژاپن، و انگلیس گزارش شده است.

۴- آستروویروسها (Astroviruses) : آستروویروسها در حدود ۳۰ نانومتر قطر دارند و شبیه کالسی ویروسها می باشند و تصویر مشخص را در میکروسکوپ الکترونی بنمایش می گذارند. آنها در مدفوع کودکان، گوساله ها، بخره های مبتلابه سهل نیز دیده شده اند. تاکنون چندین سروتیپ از این ویروس مشخص شده است. آستروویروسها ممکن است در مقابل دیر فوق العاده زیاد در مدفوع یافت شوند ولی مطالعات بر روی دا و طلبان نشان می دهد که ز قدرت پاتوژنیسیته کمی برخوردارند به این دلیل نقش آنها در گاستروانتریت انسانی هنوز بخوبی روشن نشده است.

۵- ویروسهای گرد و کوچک (Small Round Viruses) : خصوصیات

ساختمانی و بیوشیمیایی این ویروسها تا کنون بخوبی مشخص نشده است .  
 اهمیت پیدمیولوژیک آنها بیشتر در حالت های اسپورا دیک اسهال حا د کودکان  
 مطرح می باشد . بعضی از محققین این ویروسها را عضوا صلی خانواده جدید Small  
 Round می دانند ولی شباهتهایی نیز با پارو ویروسها ( Paruoviruses )  
 دارند در هر حال نتیجه گیری در این مورد احتیاج به اطلاعات بیشتری دارد .

۶- آدنو ویروسها ( Adenoviruses ) : ویروسهایی با اندازه متوسط  
 ( ۷۰-۹۰ نانومتر ) میباشند . بسیاری از آدنو ویروسها در سلولهای روده تکثیر  
 می یابند و در مدفوع هم وجود دارند ولی این تیپهای معمولی ارتباط با گاسترو  
 آنتریت ندارند ولی انواع جدید که شامل تیپهای ۴۰ و ۴۱ میباشند از لحاظ  
 ایولوژیک با گاسترو آنتریت نوزادان ارتباط دارند .

۷- اکو ویروسها ( Echoviruses ) : اسهال شیرخواران ممکن است  
 توسط برخی از تیپهای اکو ویروسها نیز ایجاد شود . سایر ویروسها مانند کوکساکسی  
 ( Coxsakie ) هر چند که در لوله گوارش یافت میشوند ولی تولید گاسترو آنتریت  
 نمیکنند بلکه به سایر اعضای بدن نظیر سیستم عصبی و کبد و ... هجوم میبرند . ( ۱۷ )

## ( فصل دوم )

## خصوصیات کلی ویروسها

تعریف :

ویروسها کوچکترین عوامل عفونی هستند و فقط حاوی یک نوع اسید نوکلئیک ( DNA یا RNA ) در ژنوم خود میباشند. اسید نوکلئیک ویروسی توسط پوسته‌ای از جنس پروتئین دربر گرفته می‌شود از سوی دیگر ممکن است در بعضی از ویروسها این پوسته پروتئینی، درون غشایی حاوی لیپید جای گرفته باشد. واحد عفونی کامل ویریون نامیده می‌شود. ویروسها تنها در سلولهای زنده تکثیر می‌یابند. در محیط خارج سلولی غیر فعالند و انگل ژنتیکی می‌باشند. اسید نوکلئیک ویروسی حاوی تمام اطلاعات لازم برای برنامهریزی سلول میزبان برای سنتز تعدادی از ماکرومولکولهای اختصاصی ویروس می‌باشند. این ماکرومولکولها برای تولید ویروسهای جدید ضروری هستند. طی چرخه تکثیر ویروسی، نسخه‌های بیشماری از اسید نوکلئیک ویروسی و پروتئینهای پوششی تولید می‌گردند. سپس این پروتئینهای پوششی گردهم می‌آیند تا کپسید را بوجود آورند. کپسید باعث حفاظت و پایداری اسید نوکلئیک ویروسی در برابر محیط خارج می‌شود در ضمن ممکن است سبب تسهیل اتصال و نفوذ ویروس در سلولهای حساس جدید گردد.

اسید نوکلئیک جدا شده از ویریون هم توسط ریبونوکلئیکاز و هم دزوکسی دیبونوکلئاز هیدرولیز می‌شود در حالی که اسید نوکلئیکی که درون ویروس دست نخورده وجود دارد، توسط این آنزیمها هیدرولیز نمی‌گردد. برعکس، آننتی سرم ویروسی، ویریون را به علت واکنش با آننتی ژنها پروتئینی پوشش، خنثی می‌کند. ما همین آننتی سرم بر روی اسید نوکلئیک عفونی آزاد جدا شده از ویریون اثری ندارد. میزبانها یک ویروس خاص ممکن است کمپایا باشند ویروسها قادرند هم رگانهای تک سلولی نظیر میکوپلازماها و باکتریها و هم جلبکها، به گیاهان و جانوران عالی را آلوده کنند.