



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
دانشکده پزشکی
پایان نامه جهت اخذ درجه دکتراي حرفه ای رشته پزشکی

ارزیابی مقاومت به فلوکونازول در گونه های کاندیدای جداشده از بیماران دارای نقص

سیستم ایمنی اولیه (PIDs) در سال ۱۴۰۱

نگارش:

سعید ابراهیمی

اساتید راهنما:

دکتر سعیده امانی قیوم

دکتر الهام صفرزاده

اساتید مشاور:

دکتر بهنام محمدی قلعه بین

دکتر رسول ملاطفی نیاری

دی ۱۴۰۲

شماره پایان نامه:

۰۱۰۹۶

تقدیم به:

پدر و مادرم...

این دوتکیه گاه بزرگ زندگیم که هرچه دارم مدیون

همراهی و زحمات بی دریغ آنهاست

و همچنین

اساتید ارجمند...

که همواره با چراغ علمشان روشنی بخش تاریکی

جهل بوده اند....

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۳	فصل اول: مقدمه
۴	۱-۱: مقدمه
۵	۱-۲: بیان مسأله
۷	۱-۳: اهداف و فرضیات طرح
۷	۱-۳-۱: هدف کلی
۷	۱-۳-۲: اهداف اختصاصی
۸	۱-۳-۳: هدف کاربردی
۸	۱-۴: فرضیات یا سوالات طرح
۸	۱-۵: تعریف واژه های اختصاصی
۱۱	فصل دوم: بررسی متون
۱۲	۱-۲: مبانی نظری:
۱۲	۱-۲-۱: آشنایی با کاندیدا و کاندیدیازیس
۱۲	۱-۲-۱-۱: جنس کاندیدا
۱۶	۱-۲-۱-۲: پاتوژنیز کاندیدا
۱۷	۱-۲-۱-۳: کاندیدیازیس
۱۷	۱-۲-۱-۴: تظاهرات بالینی کاندیدیازیس
۱۹	۱-۲-۱-۵: بیولوژی میزبان و کاندیدیازیس
۲۱	۱-۲-۱-۶: جمعیت کودکان در خطر ابتلا به عفونتهای قارچی

- ۲۲..... ۷-۱-۱-۲: اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی کاندیدیازیس در نوزادان به‌عنوان اولین گروه در خطر
- ۲۵..... ۲-۱-۲: کودکان با نقائص ایمنی مادرزادی
- ۲۷..... ۲-۲-۱-۲: کودکان با نقائص ایمنی اکتسابی
- ۲۸..... ۳-۲-۱-۲: کودکان با بیماریهای زمینهای حاد شدید
- ۲۸..... ۴-۲-۱-۲: کودکان با بیماریهای مزمن تنفسی
- ۲۹..... ۵-۲-۱-۲: کودکان سالم بدون بیماریهای زمینهای
- ۲۹..... ۳-۱-۲: عوامل خطر ایجاد کاندیدی در کودکان
- ۲۹..... ۱-۳-۱-۲: نارس بودن و وزن کم تولد
- ۳۰..... ۲-۳-۱-۲: بستری بودن در بخش مراقبتهای ویژه
- ۳۰..... ۳-۳-۱-۲: درمان طولانی مدت با آنتیبیوتیکهای وسیعالطیف
- ۳۱..... ۴-۳-۱-۲: کاتترهای درون رگی (IVC) و کاتترهای ورید مرکزی (CVC)
- ۳۲..... ۵-۳-۱-۲: کلونیزاسیون
- ۳۳..... ۶-۳-۱-۲: استفاده از آنتیاسیدها
- ۳۳..... ۷-۳-۱-۲: اعمال جراحی و خطر کاندیدی
- ۳۳..... ۸-۳-۱-۲: تغذیه تزریقی کامل (TPN)
- ۳۴..... ۹-۳-۱-۲: تنفس مکانیکی
- ۳۴..... ۱۰-۳-۱-۲: کاندیدوریا
- ۳۴..... ۴-۱-۲: درمان
- ۳۵..... ۱-۴-۱-۲: داروهای ضدقارچی مورد استفاده در کودکان
- ۳۶..... ۱-۴-۱-۲: آمفوتریسین B

۳۶ ۲-۴-۱-۲: آمفوتریسین B داکسیکلات
۳۶ فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین B
۳۷ ۳-۴-۱-۲: . ضدقارچهای تریآزولی
۳۹ ۴-۴-۱-۲: اکینوکاندینها
۴۰ توصیه های درمان
۴۰ ۵-۱-۲: اهمیت انجام تستهای حساسیت دارویی
۴۲ ۲-۲: پیشینه پژوهش
۴۷ فصل سوم : مواد و روش کار
۴۸ ۱-۳: نوع پژوهش
۴۸ ۲-۳: گروههای مورد مطالعه
۴۸ ۱-۲-۳: جامعه هدف
۴۸ ۲-۲-۳: جامعه مورد مطالعه
۴۸ ۳-۲-۳: حجم نمونه و روش نمونه گیری
۴۹ ۳-۳: روش انجام مطالعه
۴۹ ۴-۳: روش تحلیل داده ها
۴۹ ۵-۳: ملاحظات اخلاقی
۴۹ ۶-۳: روش نمونه گیری
۵۴ ۷-۳: جدول متغیرها
۵۶ فصل چهارم: نتایج
۵۷ ۱-۴: نتایج سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی

۶۰	اطلاعات دموگرافیک
۶۰	اطلاعات سن
۶۰	فراوانی جنسیتی شرکت کنندگان
۶۲	فراوانی بیماری نقص ایمنی شرکت کنندگان
۶۳	اطلاعات مربوط به سوبه های یافت شده
۶۵	اطلاعات مربوط به علائم بالینی بیماران
۶۷	اطلاعات کلی بیماران
۳-۴	نتایج بر اساس اهداف پژوهش
۷۱	هدف نخست؛ تعیین میزان مقاومت به فلوکونازول در بین گونه های کاندیدای ایزوله شده از بیماران دارای نقص سیستم ایمنی اولیه (PIDs) برحسب سن
۷۳	هدف دوم؛ تعیین میزان مقاومت به فلوکونازول در بین گونه های کاندیدای ایزوله شده از بیماران دارای نقص سیستم ایمنی اولیه (PIDs) برحسب جنسیت
۷۵	هدف سوم؛ تعیین میزان مقاومت به فلوکونازول در بین گونه های کاندیدای ایزوله شده از بیماران دارای نقص سیستم ایمنی اولیه (PIDs) برحسب گونه کاندیدا
۷۷	هدف چهارم؛ تعیین میزان مقاومت به فلوکونازول در بین گونه های کاندیدای ایزوله شده از بیماران دارای نقص سیستم ایمنی اولیه (PIDs) برحسب علائم بالینی
۷۹	هدف آخر ، تعیین میزان مقاومت به فلوکونازول در بین گونه های کاندیدای ایزوله شده از بیماران دارای نقص سیستم ایمنی اولیه (PIDs) برحسب نوع نقص ایمنی
۸۲	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۸۳	۱-۵: بحث
۸۸	۲-۵: محدودیت ها
۸۹	۳-۵: نتیجه گیری
۹۰	۴-۵: پیشنهادات برای پژوهش های بعدی

۵-۵: ترجمان دانش ۹۱

منابع ۹۳

پیوست ۹۹

فهرست جداول

جدول ۳-۱، توالی پرایمر های مورد استفاده ۵۰

جدول ۴-۱، اطلاعات سنی شرکت کنندگان ۶۰

جدول ۴-۲، اطلاعات مربوط به جنسیت افراد شرکت کننده ۶۱

جدول ۴-۳، فراوانی نقص ایمنی ۶۲

جدول ۴-۴، درصد فراوانی سویه های مختلف ۶۳

جدول ۴-۵، فراوانی کاندیدای مقاوم ۶۴

جدول ۴-۶، جدول مقاومت ۶۴

جدول ۴-۷، اطلاعات مربوط به علائم بالینی ۶۶

جدول ۴-۹، میزان هاله عدم رشد بر اساس سن ۷۲

جدول ۴-۱۰، میزان هاله عدم رشد بر اساس سن (آنالیز تی مستقل) ۷۲

جدول ۴-۱۱، میزان هاله عدم رشد بر اساس جنس ۷۴

جدول ۴-۱۲، میزان هاله عدم رشد بر اساس جنس (آنالیز تی مستقل) ۷۴

جدول ۴-۱۳، میزان هاله عدم رشد بر اساس سویه ۷۶

- جدول ۱۴-۴، میزان هاله عدم رشد بر اساس سویه (آنالیز آنووا یکطرفه)..... ۷۶
- جدول ۱۵-۴، میزان هاله عدم رشد بر اساس علایم بالینی ۷۷
- جدول ۱۶-۴، میزان اندازه هاله عدم رشد بر اساس علایم بالینی (آنالیز آنووا یکطرفه) ۷۸
- جدول ۱۷-۴، میزان اندازه هاله عدم رشد بر اساس نقص ایمنی ۷۹
- جدول ۱۸-۴، میزان هاله عدم رشد بر اساس نقص ایمنی (آنالیز آنووا یک طرفه) ۸۰

فهرست نمودار و اشکال

- تصویر ۱: تعیین حساسیت و مقاومت ایزوله های بالینی کاندیدای بدست آمده از افراد دارای ضعف سیستم ایمنی اولیه ۵۷
- تصویر شماره ۲، محصولات الکتروفورز **PCR**، شماره های ۱، الی ۱۰ و ۱۲، ۱۳، ۱۵، ۱۶ و ۱۷ مربوط به آلیکنز هستند. شماره های ۱۳، ۱۴ و ۱۸ نیز مربوط به تروپیکالیس و ۱۱ و ۱۹ نیز مربوط به کلا براتا هستند. ۵۸
- تصویر شماره ۳، نتایج **RFLP** ۵۹
- ۱۵ ایزوله مربوط به کاندیدا آلبکنس ۲ ایزوله کاندیدا گلابراتا و ۳ ایزوله کاندیدا تروپیکالیس ۵۹
- نمودار ۱-۴، فراوانی جنسیتی بیماران ۶۱
- نمودار ۲-۴، درصد فراوانی سویه های مختلف ۶۳
- نمودار ۳-۴، فراوانی علایم یافت شده ۶۵
- تصویر ۴-۴، مقایسه هاله عدم رشد به فلوکونازول در رده های سنی مختلف ۷۱
- تصویر ۵-۴، مقایسه اندازه هاله عدم رشد به فلوکونازول در جنس مختلف ۷۳
- تصویر ۶-۴، مقایسه اندازه هاله عدم رشد به فلوکونازول در گونه های مختلف ۷۵

ارزیابی مقاومت به فلوکونازول در گونه های کاندیدای جدا شده از بیماران دارای نقص

سیستم ایمنی اولیه (PIDs) در سال ۱۴۰۱

چکیده:

زمینه: مقاومت به داروهای ضدقارچ، به عنوان یکی از بزرگترین چالش‌های پزشکی در دنیای مدرن، برای افراد دارای نقص سیستم ایمنی اولیه (PIDs)، که قابلیت مقاومت به عفونت‌ها را به خوبی ندارند، خطری دو چندان ایجاد میکند.

هدف: پژوهش حاضر با هدف تعیین میزان مقاومت به فلوکونازول در بین گونه های کاندیدای ایزوله شده از بیماران دارای نقص سیستم ایمنی اولیه (PIDs) انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، از بهمن ۱۴۰۰ تا بهمن ۱۴۰۱، بیماران با نقص سیستم ایمنی اولیه در استان اردبیل مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌برداری از بیماران PIDs و افراد مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی-درمانی بوعلی با ضایعات مشکوک به ضایعه قارچی صورت پذیرفت. نمونه‌های جلدی، مخاطی، ترشحات زخم، و ضایعات احتمالی برای کشت و تحلیل میکروبی جمع‌آوری شدند. پس از نمونه‌برداری، نمونه‌ها بر روی محیط SDA کشت داده و در انکوباتور در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. کلنی های قارچی مشاهده و در صورت وجود کلنی مخمری، جداگانه ایزوله شدند. سپس با استفاده از تکنیک PCR و پرایمرهای ITS1 و ITS4، هویت مخمرها تایپ شدند. جهت تعیین مقاومت دارویی، آزمایشات دیسک دیفیوژن با داروی فلوکونازول، انجام شد. همچنین، ایندکس‌های خونی و آزمایشگاهی از پرونده بیماران، از جمله شمارش خونی، CRP، سایتوکین های التهابی، شمارش سلول‌های T و B، و سایر نشانگرهای سیستم ایمنی جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: تجزیه و تحلیل مقاومت به فلوکونازول در گونه‌های کاندیدای ایزوله از بیماران با نقص سیستم ایمنی اولیه (PIDs)، بر اساس سن، جنس، گونه های کاندیدا، علائم بالینی، و نوع نقص ایمنی، نشان داد که هیچ ارتباط معنی‌داری با هیچکدام از این متغیرها وجود ندارد (P-value=0.121, 0.292, 0.991, 0.2, 0.8).

نتیجه‌گیری: تحلیل دقیق گونه‌های کاندیدای ایزوله از بیماران با نقص سیستم ایمنی اولیه نشان می‌دهد که مقاومت به فلوکونازول به هیچ یک از متغیرهای سن، جنس، گونه‌های کاندیدا، علائم بالینی، و نوع نقص ایمنی وابسته نیست. همچنین، تحلیل جداگانه

سندرم‌های نقص ایمنی نیز ارتباط معنی‌داری با مقاومت نشان نمی‌دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که پیچیدگی فاکتورهای موثر در مقاومت به فلوکونازول در این گروه از بیماران حاکم است.

کلمات کلیدی: فلوکونازول، نقص ایمنی ذاتی، کاندیدا آلبیکنز، مقاومت دارویی