



بررسی و مقایسه میزان اثربخشی مترونیدازول و فورازولیدون جهت انتخاب اصلح در درمان کودکان مبتلا به ژیا ردیا در شیراز

نویسنده: دکتر فریبرز منصور قناعی
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کیلان

مقدمه

پارازیت‌های رودی جزئی از مشکلات اساسی بهداشت عمومی جامعه به شمار می‌آیند. تعداد زیادی از این پارازیت‌ها اگر چه ممکن است بیماری خطرناکی در انسان ایجاد ننمایند ولی چون از منبع انرژی میزبان خود استفاده می‌کنند در نتیجه با تغذیه انسان مداخله نموده و در نهایت میزبان خود را مستعد به گرفتن بیماری‌های دیگر می‌نمایند. تاثیر نمونه‌های پارازیتهای رودی در انسان توسط سوسورمان در سال ۱۸۷۵ میلادی که خود به غلظت دیگر هم دچار سوء تغذیه هستند را نباید دست کم گرفت. یکی از این پارازیت‌ها که در مجموع شایع‌ترین عفونت انکلی در انسان بشمار می‌آید (۷ و ۵) ژیا ردیالامبلیا (Giardia Lamblia) نام دارد که به توضیح در مورد آن می‌پردازیم.

تعریف:

عفونت تک یاخته‌ای روده باریک می‌باشد که در اثر ژیا ردیالامبلیا ایجاد می‌شود اگر چه این بیماری اغلب بدون نشانه بالینی است اما گاهی بصورت اسهال حاد یا مزمن خصوصاً در کودکان ظاهر می‌گردد. (۱۳)

ژیا ردیا شایع‌ترین انگل تاژکدار در دستگاه گوارش انسان می‌باشد. احتمال آلودگی به این انگل در کودکان به مراتب بیشتر از بزرگان است.

تاریخچه:

ژیا ردیا احتمالاً برای اولین بار سال ۱۶۸۱ توسط لوون هوک (A.V. Leeuwen Hook) و سپس در سال ۱۸۵۹ توسط لامبن (Lambin) در نمونه مدفوع یک کودک مبتلا به اسهال مشاهده گردید تا سالهای اخیر تصور می‌شد که این پارازیت بی‌آزار است و اما آزمایشات هیستولوژیک و میکروسکوپ الکترونی نشان داده است که تروفوزوئیت‌های ژیا ردیا می‌توانند

به داخل سلولهای مخاط روده تهاجم پیدا کند.

اتیولوژی:

ژیا ردیا یک تک یاخته تاژکدار است و انسان توسط خرد کردن کیست‌های انگل آلوده می‌شود یک کیست بالغ بیضری بوده و حدود ۸-۱۰ میکرون قطر دارد و دارای ۴ هسته می‌باشد. کیست‌ها از مدفوع افراد آلوده دفع شده و می‌توانند برای مدتی حتی بیش از ۳ ماه در آب زنده بمانند.

این کیست‌ها با میزان کلری که برای بهداشتی کردن آبهای آشامیدنی بکار می‌رود از بین نمی‌روند. در آزمایشات در طولبانه خوردن ۱۰۰ کیست یا بیشتر باعث عفونت می‌گردد. ۱-۲۵ کیست افراد را آلوده کرده و یک کیست به تنهایی قادر به ایجاد عفونت نمی‌باشد. بعد از خورده شدن کیست و در قسمت بالایی روده باریک هر کیست تبدیل به ۴ تروفوزوئیت می‌شود که پهن و گلابی شکل بوده و اندازه اش ۱۴×۴-۲ میکرون می‌باشد.

۳- عدم آموزش صحیح کسانی که از این کودکان مراقبت می کنند.

□ پاتولوژی:

تروفوزوئیت های زیاردیا دردئونوم و قسمت بالای ژوئونوم زندگی می کنند و ممکن است به داخل اپی تلیوم نفوذ نمایند. ضایعه اصلی در این بیماری، بر هم خوردن ساختمان پرزهای (Villi) طبیعی و یا کوتاه شدن پرزها و ایجاد کانونهای التهابی در کریپتها (Cripts) و لامینا پروپریا است که در دیگر سندرم های سوء جذب نیز دیده می شود (۲).

ایجاد اختلال در عمل (brush borders) شایع بوده و اختلال در جذب قندهایی مثل گزیلوزودی ساکاریدها و چربی ها و ویتامین های محلول در چربی در بیش از ۵۰٪ بیمارانی که هیچ یافته مورفولوژیکی غیرطبیعی در روده باریک ندارند دیده می شود (۱).

□ پاتوژنز:

اینکه چگونه زیاردیا موجب بروز اختلالات گوارشی می شود به خوبی شناخته شده نیست اما به هر جهت تهاجم نسجی نادر است.

آزاد شدن مواد مواد توکسیک و ایجاد یک مانع فیزیکی در جذب مواد غذایی توسط پارازیت و پیدایش ضایعات در سلولهای اپی تلیال روده و رشد بیش از حد باکتریها و ممکن است توجه گر نشانه های بالینی باشند (۱۳ و ۴).

□ تظاهرات بالینی:

زیاردیا در بچه ها به مراتب بیشتر از بزرگسالان دارای علائم است. علائم در ۴۰٪-۸۰٪ بیماران آلوده دیده می شود. در یک مطالعه ۵۶ نفر از ۵۹ بیماری که زیاردیا را در مدفوع خود دفع می کردند علائم داشته اند (۲).

شایع ترین علائم این بیماری اسهال و کم شدن وزن و عدم رشد کافی می باشد (۱). سایر علائم شامل: بیقراری (Malaise) بی اشتها، نفخ شکم (Flatulence) - تهوع - کرامپهای شکمی است. این انگل همچنین می تواند باعث سوء جذب شده و در

هر تروفوزوئیت دارای دو هسته و ۴ جفت تاژک است. تروفوزوئیت زیاردیا در اثر شرایط نامساعد محیطی سرعت از بین می رود و بنظر نمی رسد که در انتقال بیماری نقشی داشته باشد. (۱۳) این پروتوزوا در تمام طول دئونوم و ابتدای ژوئونوم و احتمالاً گاهی اوقات در مجاری صفراوی و کیسه صفرا جایگزین می گردد. (۲)

□ اپیدمیولوژی:

سازمان بهداشت جهانی میزان آلودگی به این انگل را در نقاط مختلف دنیا بین ۲ تا ۲۰٪ گزارش کرده است. (۱۲) این بیماری بصورت اندمیک در همه دنیا پراکنده بوده و اطفال در حدود ۳ بار بیش از بزرگان مستعد ابتلاء به بیماری می باشند. (۳) آلودگی در زیاردیا در پسرها بیشتر از دخترها دیده می شود. (۴) که البته علت مشخصی برای آن ذکر نشده است.

انسان تنها مخزن شناخته شده این پارازیت می باشد اما گونه هایی شبیه به زیاردیا در تعدادی از حیوانات مثل سگها یافت شده اند. (۲) انتقال شخص به شخص شایع ترین راه پخش این انگل می باشد. (۷) سایر راههای ابتلاء از طریق آب آشامیدنی و غذای آلوده است. (۱) اخیراً انتقال این انگل در مردان همجنس باز نشان داده شده است. (۴) عواملی که باعث افزایش ابتلاء به این انگل می شوند شامل: سطوح پائین اقتصادی-اجتماعی، سوء تغذیه و جراحی روی دستگاه گوارش (برای مثال گاسترکتومی) و اختلالات ایمنی ارثی یا اکتسابی (خصوصاً کمبود یا فقدان کامل IgA) را می توان نام برد (۷ و ۱۳).

یکی از اماکن مهم آلودگی به زیاردیا مراکز نگهداری روزانه کودکان (Day care centers) و مهدکودک ها است و این انگل از علل شایع اسهال در این مراکز می باشد. در یک مطالعه میزان آلودگی به زیاردیا در این مراکز ۲۴٪ بوده است. (۱۰)

بدون شک و فاکتورهای مهمی برای بالا بودن آلودگی در این مراکز وجود دارد. از جمله:

- ۱- جمعیت بیش از حد این مراکز توسط کودکان کم سن و سال که قادر به رعایت اصول بهداشتی نیستند.
- ۲- استعداد ایمنولوژیک این کودکان در ابتلاء به عفونتها.

فرم مزمن خود علائمی شبیه زخم پیتیک و بیماری های کیسه صفرا ایجاد کند (۷). شروع علائم می تواند به سرعت و یا تدریجی باشد. بیماری ممکن است خود بخود خوب شده و یا به سرعت تولید اسهال و یا سوء جذب نماید. بطوری که در یک مطالعه تجربه گفته شده که ۸۵٪ بیماران ممکن است بصورت خودبه خود بهبود یابند (۴) ولی در عمل تعداد زیادی از بیماران خصوصاً کودکان نیاز به درمان پیدا می کنند.

□ تشخیص:

بر اساس پیدا کردن تروفوزوئیت یا کیست ژیا ردیا در نمونه مدفوع می باشد ولی به دلیل اینکه دفع کیست از مدفوع نامنظم است امتحان تعداد بیشتری نمونه و یا گرفتن نمونه از محتویات دئودنوم ضروری بنظر می رسد. روش تغلیظ شانس یافتن کیستها را افزایش می دهد (۲). یک روش ساده و دقیق تشخیصی برای پیدا کردن این انگل و تست استرینگ یا انترتست کپسول (= Enterotest capsule) نام دارد. در یک بررسی تحقیقی این تست بعنوان بهترین آزمایش انتخابی اولیه در تشخیص بیماران مشکوک به ژیا ردیا در صورت منفی بودن آزمایش ساده مدفوع معرفی شده است (۱۱).

□ درمان:

هدف درمان، از بین بردن کامل این پارازیت در تمام بیماران چه دارای تروفوزوئیت و چه دارای کیست می باشد. برای این منظور داروهای مختلفی بکار برده شده اند که از این میان، ۳ داروی مهم در درمان ژیا ردیا کاربرد دارد:

- ۱- کیناقرین (Quinacrine)
- ۲- مترونیدازول (Metronidazole)
- ۳- فورازولیدون (Furazolidone)

□ کیناقرین:

به دلیل عوارض جانبی گوارشی، که در حین مصرف ایجاد می کند در کودکان کمتر استفاده می شود. دو داروی مترونیدازول و فورازولیدون شواهدی از کارسینوژن بودن را رد

حیوانات نشان داده اند (۴).

اگر چه در یک مطالعه وسیع ۱۰ ساله بر روی ۷۷۱ زن که برای درمان تریکومونا و اژیالیس مترونیدازول مصرف کرده بودند اثر سرطان زائی این دارو دیده نشده است. (۸)

□ مترونیدازول

مدت زمان زیادی است که بعنوان یک داروی ضد پروتوزوا مصرف می شود. مصرف آن باعث عوارض جانبی خفیفی مثل: طعم فلزی و تهوع، سستی و خواب آلودگی می شود و ممکن است ندرتاً تولید نوروباتی محیطی نماید. این دارو تداخلی شبیه دی سولفیرام (Disulfiram like reaction) با الکل دارد (۴). این دارو بصورت قرص های ۲۵۰ میلی گرمی و شربت ۲۰۰ گرم در ۵ سی سی موجود است. و با مقدار ۱۵-۲۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم در درمان ژیا ردیا استفاده می شود.

□ فورازولیدون

این دارو که از مشتقات نیتروفوران است به مقدار خیلی کم جذب می شود و در درمان کودکان مبتلا به ژیا دیوز انتخابی می باشد (۱). همانند مترونیدازول این دارو نیز می تواند واکنشی مشابه دی سولفیرام با الکل بدهد از عوارض دیگر آن ایجاد همولیز خفیف در افرادی است که کمبود آنزیم- گلوکز-۶- فسفات دی هیدروژناز دارند.

فورازولیدون یک مهارگر خفیف منوآمینواکسیداز بوده و عوارضی مثل تهوع و استفراغ و اسهال و بی قراری و ادرار تیره (Dark urine) را می تواند ایجاد نماید (۲). این دارو بصورت قرص های ۱۰۰ میلی گرمی و شربت ۵۰ میلی گرم در ۱۵ سی سی موجود بوده و به مقدار ۸ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم در درمان ژیا ردیا استفاده می شود.

فصل دوم

هدف از مطالعه ما بررسی و مقایسه میزان اثربخشی و عوارض جانبی دو داروی مترونیدازول و فورازولیدون در درمان کودکان ۵ تا ۱۳ ساله مبتلا به ژیا ردیا در سطح شهر

نتایج بدست آمده در مرحله اول:

به این طریق تعداد ۴۱۶ کودک مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۱۷۹ نفر پسر و ۲۳۷ نفر دختر بودند. زیاردیا شایع ترین انگل پاتوزن در این کودکان بشمار می آمد که از میان پسران ۳۶ نفر (۲۰٪) و از میان دختران ۳۹ نفر (۱۶/۴٪) آلوده به آن بوده اند. دومین آلودگی از نظر شیوع هیمونولپیس نانا (Hymenolepis, Nana) بود که از پسران ۶ نفر (۳/۳٪) و از دختران ۴ نفر (۱/۶٪) به آن آلوده بوده اند. پارازیت بعدی آسکاریس بود که تعداد پسران آلوده ۴ نفر (۲/۲٪) و دختران آلوده به آن ۲ نفر (۰/۸٪) بوده اند. یک مورد انگل اکسیور (Oxyuris) نیز در این بررسی دیده شد (۰/۶٪) که با توجه به اینکه روش های آزمایشگاهی فوق تست های خوبی برای این انگل نمی باشد آمار مربوط به انگل اکسیور غیر قابل اعتماد می باشد. (جدول شماره یک)

تعداد کل کودکان بررسی شده ۴۱۶ نفر

میزان آلودگی مخلوط در ۷۵ کودک مبتلا به زیاردیا بصورت

شیراز می باشد. البته در کنار این مطالعه میزان آلودگی به سایر انگلهای بیماری زای روده این نیز بررسی شده است.

روش کار مرحله اول:

این مطالعه آینده نگر که حدود ۸ ماه (از آبان ۱۳۶۸ تا خرداد ۱۳۶۹) طول کشید دارای دو مرحله بود.

هدف مرحله اول: پیدا کردن بیماران مبتلا به زیاردیا بود که در دسترس باشند تا بدین طریق پیگیری بیماران آسانتر باشد بر این اساس قرار شد که بیماران را از مدارس انتخاب کنیم. که بطور راندم ۴ مدرسه از ۴ منطقه مختلف آموزش و پرورش شهر شیراز انتخاب شدند از هر مدرسه دو کلاس بطور راندم انتخاب و برای انگل های روده ای یک تا ۲ نمونه در دو نوبت از افراد فرستاده می شد. نمونه ها در ظرف مدت کمتر از ۳ ساعت به آزمایشگاه پارازیتولوژی بیمارستان شهید دکتر فقیهی رسیده سپس به روش گستره ساده (Direct Smear) از قسمتهای مختلف نمونه و فلوتاسیون (Flotation) و روش تغلیظ

تعداد کل کودکان بررسی شده ۴۱۶ نفر					
نوع آلودگی	جنس	پسر ۱۷۹ نفر		دختر ۲۳۷ نفر	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد
زیاردیا		۳۶	۲۰	۳۹	۱۶/۴
هیمونولپیس نانا		۶	۳/۳	۴	۱/۶
آسکاریس		۴	۲/۲	۲	۰/۸
اکسیور		۱	۰/۵	-	-
مجموع		۴۷	۲۶	۴۵	۱۸/۸

جدول شماره یک: میزان آلودگی انگلی در ۴۱۶ کودک بررسی شده در مدارس مختلف شیراز

زیر بود:

میزان آلودگی به هیمونولپیس نانا با زیاردیا در ۳ کودک (۴٪) و میزان آلودگی آسکاریس همراه با زیاردیا در ۲ کودک (۲/۶٪) مشاهده گردید که در مجموع ۶/۶٪ از کودکان آلوده به سایر انگل ها همراه با زیاردیا بوده اند. (جدول شماره دو)

فرمالین اتر (Formaline ether Concentration) برای یافتن انگلهای روده ای پاتوزن بررسی می شد. لازم به تذکر است که برای کم کردن درصد خطا تمام نمونه ها توسط یک فرد دیده می شد.

روش کار مرحله دوم:

بدین ترتیب تعداد بیماران درمان شده با مترونیدازول ۳۷ نفر و فورازولیدون ۳۵ نفر بوده است.

همانطور که گفته شد در مرحله اول ۷۵ کودک آلوده به

درصد	میزان آلودگی مخلوط در ۷۵ کودک	نوع آلودگی مخلوط با ژیا ردیا
۴	۳	هیمنولیس نانا
۲/۶	۲	آسکاریس
۶/۶	۵	مجموع

«جدول شماره دو: میزان آلودگی مخلوط در ۷۵ کودک مبتلا به ژیا ردیا»

قبل از شروع درمان به والدین تأکید می شد که داروهارا به موقع و برای مدت تعیین شده به کودکان بدهند و از نظر عوارض جانبی دارو نیز کودک خود را تحت نظر داشته باشند. یک هفته بعد از پایان درمان از والدین و کودکان در مورد عوارض جانبی دارو سؤالاتی انجام می شد و در فردهای مخصوص ثبت می گردید.

ژیا ردیا که اغلب نیز دارای علائم بودند شناسایی شدند. از این تعداد ۳۶ نفر پسر و ۳۹ نفر دختر بودند که بین گروههای سنی ۵ تا ۱۳ سال قرار داشتند. سپس این بیماران بصورت راندوم یک در میان روی یکی از داروهای مترونیدازول یا فورازولیدون با مقادیر زیر قرار گرفتند:

مترونیدازول ۲۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن روزانه در ۳ دوز منقسم برای ۱۰ روز و فورازولیدون ۸ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن روزانه در ۳ تا ۴ دوز منقسم برای ۱۰ روز.

فقط در صورتی که دو بیمار آلوده از یک خانواده بودند برای جلوگیری از اشتباه یا هرگونه سوء تفاهم برای والدین از یک دارو استفاده شده است قبل از شروع درمان همه کودکان وزن شده و برای هر بیمار فرم هایی تشکیل داده می شد. و علائم بالینی بیمار در این فرم ها نوشته می شد.

بیماران یک هفته و ۴ هفته و ۳ ماه بعد از پایان درمان مجدداً دیده شده و وزن می شدند همچنین آزمایش مدفوع به سه روش گستره ساده از قسمتهای مختلف نمونه فلوتاسیون و روش تغلیظ فرمالین-اثر نیز در همان زمان از بیماران بعمل می آمد. کلیه نمونه ها در ظرف کمتر از ۳ ساعت به آزمایشگاه فرستاده شده و تمام آزمایشات توسط یک فرد انجام می گرفت. سه نفر از بیماران (دو نفر از گروه فورازولیدون و یک نفر از گروه مترونیدازول) به دلیل به موقع نیاوردن نمونه از ادامه پیگیری حذف شده و فقط از نظر آماری در علائم بالینی گنجانده شدند.

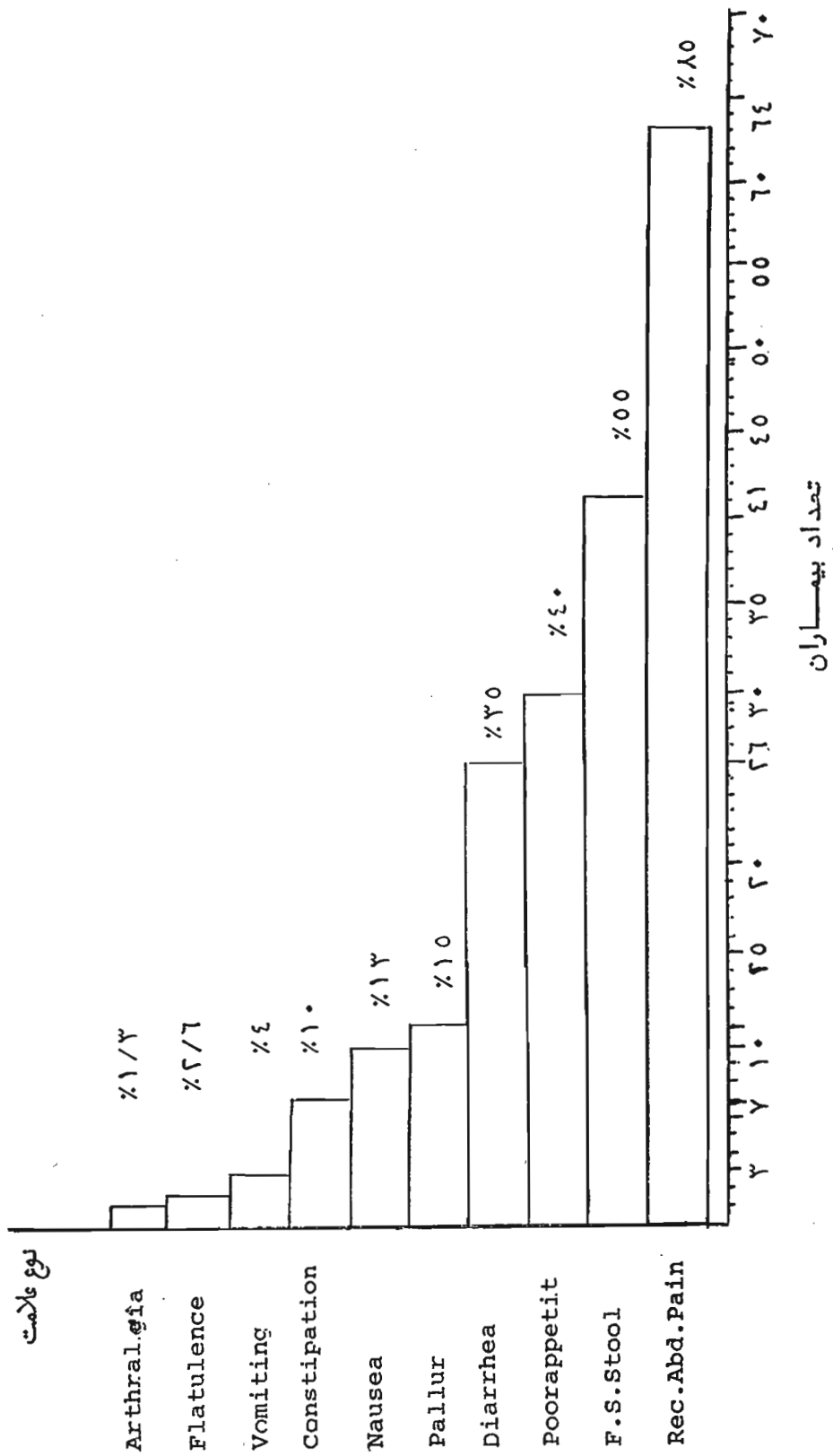
بحث:

از میان ۷۵ کودکی که به ژیا ردیا آلوده بودند تعداد ۳۸ نفر با مترونیدازول و ۳۷ نفر با فورازولیدون درمان شدند که این بیماران هیچ تفاوت مهمی از نظر شدت بیماری با هم نداشتند و این کار بصورت راندوم بعمل آمده بود. از نظر مقایسه علائم بالینی موجود در این بیماران شایع ترین یافته بالینی درد شکم (Recurrent abdominal pain) مستناب بود. که ۶۴ بیمار (۸۵٪) آن را دارا بودند که از نظر آماری با سایر مطالعات هم خوانی دارد (۷ و ۹).

دومین علامت شایع در این بررسی مدفوع بدبو (Foul smelling stool) بوده که در ۴۱ بیمار (۵۵٪) دیده شده ولی در دو بررسی انجام شده در مراکز دیگر اسهال دومین علامت شایع بوده است (۷ و ۹).

سایر علائم کلینیکی بیماران شامل:

کم اشتها (۴۰٪) و اسهال مزمن یا متناوب (Chronic or recurrent diarrhea) (۳۵٪) و رنگ پریدگی (۱۵٪) و تهوع



((ملحق شماره يك : علامت بالینی مشاهده شده در 70 كودك مبتلا به ژنارديا))

می باشد این اختلاف از نظر آماری معنی دار بوده و بنفع استفاده از مترونیدازول می باشد ($P < 0.025$).

از نظر عوارض جانبی مشاهده شده طی درمان توسط دو دارو، در مورد مترونیدازول شایع ترین عارضه جانبی تهوع بود که در ۵ بیمار (۱۳/۵٪) مشاهده شد. دو عارضه دیگر که مورد بشورات جلدی (Skin rash) (۲/۷٪) و یک مورد تغییر رنگ زبان (۲/۷٪) بود که در مجموع همه شان خفیف بوده و مانعی برای ادامه درمان ایجاد نکردند.

بشورات جلدی با مصرف آنتی هیستامین کمتر شده و پس از پایان درمان کاملاً بهبودی یافت در مورد فورازولیدون، شایع ترین عارضه، ادرار تیره بود که در ۷ کودک (۲۰٪) مشاهده شد. عارضه دیگر تهوع بود که در دو کودک (۵/۷٪) دیده شد. این عوارض نیز خفیف بوده و مانعی برای ادامه درمان نبودند میزان کلی عوارض جانبی با مترونیدازول ۱۸/۹ و با فورازولیدون ۲۵/۷٪ بوده است (جدول شماره ۴)

(۱۳٪) و یبوست (۱۰٪) و استفراغ (۴٪) و نفخ شکم (۲/۶٪) و دردمفصل (Arthralgia) (۱/۳٪) بوده است. (منحنی شماره ۱)

در این مطالعه کلیه بیمارانی که یبوست داشته اند دارای درد شکم متناوب نیز بوده اند. هر کدام از بیماران روی یکی از داروها با مقادیر گفته شده بصورت راندوم قرار گرفتند. سه نفر از بیماران به دلیل به موقع نیارودن نمونه از ادامه بررسی حذف شدند.

یک هفته بعد از پایان درمان مجدداً از ۷۲ بیمار آزمایش مدفوع به ۳ روش گفته شده بعمل آمد. از ۳۷ بیمار درمان شده با مترونیدازول یک نفر مدفوعش برای ژیا ردیا مثبت بود (۲/۷٪) عدم پاسخ به درمان) در حالی که از ۳۵ بیمار درمان شده با فورازولیدون ۴ نفر مدفوعشان برای ژیا ردیا مثبت مانده بود (۱۱/۴٪ عدم پاسخ به درمان). جدول شماره ۳.

میزان اثربخشی مترونیدازول $97/3 = 2/7 - 100$

فورازولیدون		مترونیدازول		نوع دارو	
درصد	نفر ۳۵	درصد	نفر ۳۷	تعداد	
۱۱/۴	۴	۲/۷	۱	عدم پاسخ یک هفته بعد درمان	
۱۱/۴	۴	-	-	عدم پاسخ چهار هفته بعد درمان	
۲۲/۸	۸	۲/۷	۱	مجموع	

میزان اثربخشی فورازولیدون $77/2 = 22/8 - 100$

«جدول شماره سه: میزان اثربخشی دو داروی مترونیدازول و فورازولیدون.»

در آزمایش ۴ هفته بعد از درمان، ۳۶ بیمار باقی مانده از گروه مترونیدازول همه منفی بودند ولی از ۳۱ بیمار باقی مانده از گروه فورازولیدون ۴ نفر دیگر مدفوعشان برای ژیا ردیا مثبت بود (۱۱/۴٪ عدم پاسخ به درمان ۴ هفته بعد از پایان درمان) ما در این مطالعه آلودگی بعد از ۴ هفته را نیز به حساب عدم پاسخ به درمان گذاشتیم. که با این حساب میزان اثربخشی مترونیدازول $97/3$ ٪ و فورازولیدون $77/2$ ٪ بعد از چهار هفته

در بررسی که سه ماه بعد از درمان از کودکانی که آزمایش مدفوعشان بعد از چهار هفته منفی بود بعمل آمد از گروه مترونیدازول ۴ نفر (۱۰/۵٪) و از گروه فورازولیدون ۵ نفر (۱۱٪) مجدداً آلوده (Reinfection) شده بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبوده و فقط نشان دهنده میزان آلودگی بعد از سه ماه در جامعه می باشد. (جدول شماره پنج)

در بررسی مقایسه ای که از وزن بیماران قبل از درمان و سه ماه بعد از درمان بعمل آمد میزان متوسط افزایش وزن قابل توجه بوده است. البته به دلیل شروع سن بلوغ در دختران این اوزان

می باشد این اختلاف از نظر آماری معنی دار بوده و بنفع استفاده از مترونیدازول می باشد ($P < 0/025$).

از نظر عوارض جانبی مشاهده شده طی درمان توسط دو دارو، در مورد مترونیدازول شایع ترین عارضه جانبی تهوع بود که در ۵ بیمار (۱۳/۵٪) مشاهده شد. دو عارضه دیگر که مورد بشورات جلدی (Skin rash) (۲/۷٪) و یک مورد تغییر رنگ زبان (۲/۷٪) بود که در مجموع همه شان خفیف بوده و مانعی برای ادامه درمان ایجاد نکردند.

بشورات جلدی با مصرف آنتی هیستامین کمتر شده و پس از پایان درمان کاملاً بهبودی یافت در مورد فورازولیدون، شایع ترین عارضه، ادرار تیره بود که در ۷ کودک (۲۰٪) مشاهده شد. عارضه دیگر تهوع بود که در دو کودک (۵/۷٪) دیده شد. این عوارض نیز خفیف بوده و مانعی برای ادامه درمان نبودند میزان کلی عوارض جانبی با مترونیدازول ۱۸/۹ و با فورازولیدون ۲۵/۷ بوده است (جدول شماره ۴)

(۱۳٪) و یبوست (۱۰٪) و استفراغ (۴٪) و نفخ شکم (۶/۲٪) و دردمفصل (Arthralgia) (۱/۳٪) بوده است. (منحنی شماره ۱)

در این مطالعه کلیه بیمارانی که یبوست داشته اند دارای درد شکم متناوب نیز بوده اند. هر کدام از بیماران روی یکی از داروها با مقادیر گفته شده بصورت راندوم قرار گرفتند. سه نفر از بیماران به دلیل به موقع نیاوردن نمونه از ادامه بررسی حذف شدند.

یک هفته بعد از پایان درمان مجدداً از ۷۲ بیمار آزمایش مدفوع به ۳ روش گفته شده بعمل آمد. از ۳۷ بیمار درمان شده با مترونیدازول یک نفر مدفوعش برای ژیا ردیا مثبت بود (۲/۷٪) عدم پاسخ به درمان در حالی که از ۳۵ بیمار درمان شده با فورازولیدون ۴ نفر مدفوعشان برای ژیا ردیا مثبت مانده بود (۴/۱۱٪ عدم پاسخ به درمان). جدول شماره ۳.

میزان اثربخشی مترونیدازول $97/3 = 100 - 2/7$

نوع دارو	مترونیدازول		فورازولیدون	
	تعداد	۳۷ نفر	درصد	۳۵ نفر
عدم پاسخ یک هفته بعد درمان	۱	۲/۷	۴	۱۱/۴
عدم پاسخ چهار هفته بعد درمان	-	-	۴	۱۱/۴
مجموع	۱	۲/۷	۸	۲۲/۸

در بررسی که سه ماه بعد از درمان از کودکانی که آزمایش مدفوع شان بعد از چهار هفته منفی بود بعمل آمد از گروه مترونیدازول ۴ نفر (۱۰/۵٪) و از گروه فورازولیدون ۵ نفر (۱۱٪) مجدداً آلوده (Reinfection) شده بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبوده و فقط نشان دهنده میزان آلودگی بعد از سه ماه در جامعه می باشد. (جدول شماره پنج)

در بررسی مقایسه ای که از وزن بیماران قبل از درمان و سه ماه بعد از درمان بعمل آمد میزان متوسط افزایش وزن قابل توجه بوده است. البته به دلیل شروع سن بلوغ در دختران این اوزان

میزان اثربخشی فورازولیدون $77/2 = 100 - 22/8$
 «جدول شماره سه: میزان اثربخشی دو داروی مترونیدازول و فورازولیدون.»

در آزمایش ۴ هفته بعد از درمان، ۳۶ بیمار باقی مانده از گروه مترونیدازول همه منفی بودند ولی از ۳۱ بیمار باقی مانده از گروه فورازولیدون ۴ نفر دیگر مدفوع شان برای ژیا ردیا مثبت بود (۴/۱۱٪ عدم پاسخ به درمان ۴ هفته بعد از پایان درمان) ما در این مطالعه آلودگی بعد از ۴ هفته را نیز به حساب عدم پاسخ به درمان گذاشتیم. که با این حساب میزان اثربخشی مترونیدازول $97/3$ ٪ و فورازولیدون $77/2$ ٪ بعد از چهار هفته

نوع عارضه	نوع دارو	مترونیدازول ۳۷ بیمار		فورازولیدون ۳۵ بیمار	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد
Nausea		۵	۱۳/۵	۲	۵/۷
Skin - Rash		۱	۲/۷	-	
Change in tongue		۱	۲/۷	-	
Dark Urin		-	-	۷	۲۰
مجموع		۷	۱۸/۹	۹	۲۵/۷

«جدول شماره چهار: عوارض جانبی مشاهده شده طی درمان»

نتیجه گیری:

انگل روده ای ژیا ردیا شایع ترین پاتوژن روده ای حتی در جوامع پیشرفته می باشد (۱۰). احتمال آلودگی به این انگل در جوامعی که از نظر بهداشتی پائین بوده و در مناطق پرجمعیت و همچنین در کودکان به مراتب بیشتر از گروه های دیگر است. ژیا ردیا در بچه ها می تواند همراه با اسهال های حاد و مزمن و سوء جذب، عدم رشد کافی و کرامپهای متناوب شکمی ظاهر کند.

در این مطالعه آینده نگر میزان نسبی آلودگی به ژیا ردیا در بین کودکان پنج تا سیزده ساله شیرازی در پسرها ۲۰٪ و در دخترها ۱۶/۸٪ (متوسط ۱۸/۱٪) بوده که با توجه به آمار سازمان بهداشت جهانی که میزان آلودگی به این انگل را ۲۰ تا ۶۰٪ در مناطق مختلف جهان ذکر کرده (۱۲) آمار بالایی می باشد که علت آن شاید آلودگی آبهای آشامیدنی و با وجود ناقلین بدون علامت، در بین خانواده ها باشد که باعث گسترش انگل در جامعه می شوند لذا بهتر است همراه با درمان بیماران، این افراد نیز در خانواده ها شناسائی و درمان شوند.

شایع ترین یافته بالینی با این انگل کرامپهای متناوب شکمی است. در این مطالعه میزان اثربخشی مترونیدازول ۹۷/۳٪ بوده که در بررسی های دیگر بین ۸۴٪ (۹) تا ۱۰۰٪ (۱۰) گزارش شده است، و میزان اثربخشی فورازولیدون در این مطالعه ۷۷/۲٪ بوده که در سایر بررسی ها بین ۸۰٪ (۹) تا ۹۲٪ (۳) بوده است.

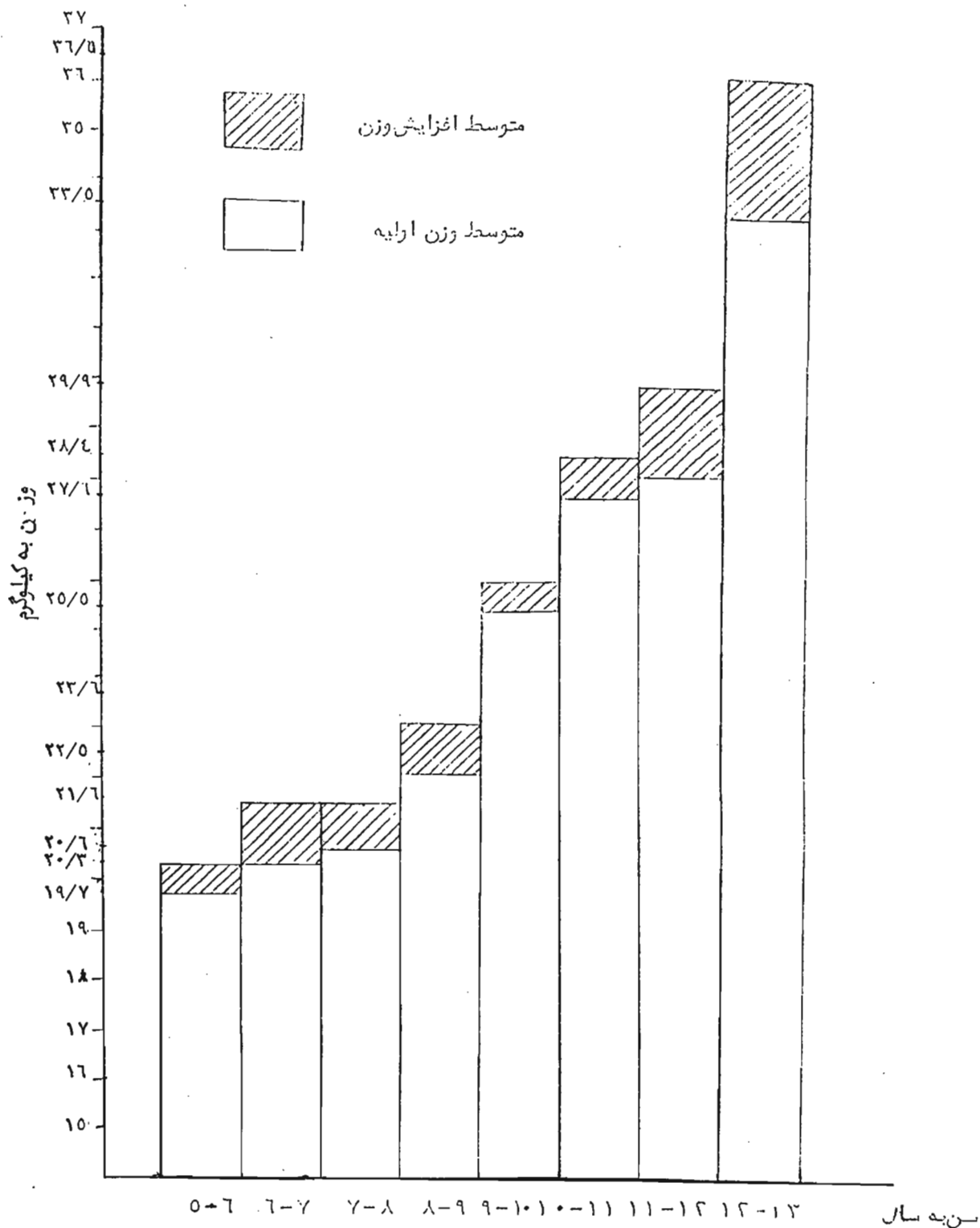
میزان عوارض جانبی مشاهده شده با مترونیدازول ۱۸/۹٪

بعد از سن ۹ سال چند ان قابل اعتماد نخواهد بود.

بیشترین میزان متوسط افزایش وزن در سنین ۶ تا ۷ سالگی بوده که بطور متوسط ۱/۳ کیلوگرم افزایش وزن در هر کودک دیده شده و کمترین آن در سن ۵ تا ۶ سالگی بوده که متوسط افزایش وزن حدود ۰/۶ کیلوگرم می باشد. (منحنی شماره ۲) برای بیماری که به مترونیدازول جواب نداده بود این بار فورازولیدون شروع شد که آزمایش مدفوع یک هفته و چهار هفته بعد از درمان منفی گزارش شد. از هشت بیماری که به فورازولیدون جواب نداده بودند بطور راندوم یک در میان روی مترانیدازول و فورازولیدون قرار گرفتند (چهار نفر روی هر کدام از دو دارو).

چهار بیماری که مترونیدازول دریافت کردند آزمایش مدفوع یک هفته و چهار هفته بعد از درمانشان منفی بود. از ۴ کودکی که مجدداً فورازولیدون دریافت کردند دو نفر بعد از چهار هفته آزمایش مدفوع منفی داشتند ولی دو بیمار دیگر آزمایش چهار هفته بعد از درمانشان مجدداً مثبت شده بود.

این بار خانواده دو بیمار برای وجود آلودگی به ژیا ردیا بررسی شدند که در نفر از افراد خانواده از یک بیمار و سه نفر از اعضای خانواده بیمار دیگر آلوده بودند که افراد الوده دو خانواده را با مترونیدازول درمان کرده سپس دو کودک را یکی با مترونیدازول و دیگری را فورازولیدون درمان نمودیم که این بار آزمایش یک هفته و چهار هفته بعد از پایان درمان هر دو کودک منفی شده بود.



۱) منحنی شماره دو: میزان متوسط افزایش وزن ۲ ماه بعد درمان ((

جنس	نوع دارو	مترونیدازول ۳۸ بیمار		فورازولیدون ۳۶ بیمار	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد
پسر		۳	۷/۹	۳	۸/۳
دختر		۱	۲/۶	۱	۲/۷
مجموع		۴	۱۰/۵	۴	۱۱

جدول شماره پنج: میزان آلودگی بعد از ۳ ماه

با توجه به اثربخشی بالای مترونیدازول در درمان بیماری ژیاودیاز و رد شدن کارسینوزن بودن ایندارو حداقل در یک مطالعه وسیع ۱۰ ساله در انسان (۸) و عوارض جانبی خفیف آن، این دارو با مقدار ۲۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۱۰ روز برای درمان کودکان مبتلا به ژیاودیاز پیشنهاد می گردد و انجام مطالعات جدیدی در ایران خصوصاً شیراز با توجه درصد بالای آلودگی برای تعیین اثربخشی این دارو در مدت زمان مصرف کوتاه تر توصیه می شود.

و برای فورازولیدون ۲۵/۷٪ بوده که این عوارض در مورد هر دو دارو خفیف بوده و مشکلی را برای ادامه درمان ایجاد نموده است ولی یکی از مشکلاتی که در عمل با فورازولیدون دیده شد حجم زیادی شربت بود که باید توسط کودک خورده می شد. میزان آلودگی به این انگل بعد از سه ماه در گروه درمان شده با مترونیدازول ۱۰/۵٪ و در گروه فورازولیدون ۱۱٪ بوده است در یک مطالعه در سال ۱۹۷۹ میلادی در شیراز میزان آلودگی شش ماه بعد از درمان ۱۳/۴٪ گزارش شده است (۷)

References:

- Behrman - Vaughan, Nelson. Textbook of ped. 13 th edition. saunders. company 1987
- Brown HW. Neva FA, Basic clinical Parasitology 5 th edition, appleton. C.C. company 1983.
- Cralt JC, Murphy T, Nelson JD. furazoliden and quinacrine, comparative study of therapy for giardiasis in children. AM, J, Dis. child 135:164 1981.
- Davidson RA - Issues in clinical parasitology The . AM. J. of gastro entrology 79:256 1984
- Jokipii L - Jokipii AMM. in vitro susceptibilty of giardia - Lamblia troph. to metronidazole and tinidazole the J. of infec. dis 141:317 1980
- Katza M. Despommier DD. parasitic diseases springer, verlag - newwork 1982.
- Kavousis . Giardiasis in infancy and children AM. J. Trop. Med. 28:19 1979.
- Mary beard C, noller K. cancer after exposure to metronidazole. myoclinic, proc 63:147 1988.
- Nair KV. Sharma MP. successes of metronidazole and furazolidone in the treatment of giardiasis j. Indian. AM. A. 72:162 1979
- Pinkering LK. occurrence of giardia in children in day care centers the. J. of. ped. 104:522.
- Rosenthal. P. comparative study of stool examination duodenal. aspiration and ped. entero test for giardiasis in children. J. pediat 96:278 1980
- World Health. The magazine of the world health organization. March 1984.
- صائبی، اسماعیل - بیماری های انگلی در ایران. جلد اول. چاپ سوم انتشارات روزبهان-تهران ۱۳۶۶