

بررسی میزان مرگ و میر ناشی از شیگلوز و توصیف موارد منجر به مرگ در بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران طی دی ماه ۱۳۸۱ لغایت آذرماه ۱۳۸۲

رضا رنجبر (MSc) , محمد مهدی سلطان دلالت (Ph.D) , نیما پروانه (MD)

چکیده: در بین اشکال گاستروانتریت، شیگلوز یکی از جدی ترین بیماریها می باشد. سالیانه بیش از یک میلیون مرگ ناشی از ابتلا به گونه های شیگلا در جهان رخ می دهد که قربانیان عمدتاً کودکانی هستند که در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند. کودکان و افراد مسن در بالاترین خطر مرگ ناشی از شیگلوز هستند. در این تحقیق میزان مرگ و میر شیگلوز در یک دوره یک ساله دریکی از مهمترین بیمارستانهای پذیرش کننده کودکان یعنی مرکز طبی کودکان تهران بررسی گردید و ابعاد بالینی و میکروبیولوژیکی موارد منجر به مرگ توصیف شد. در طی فاصله زمانی دی ماه ۱۳۸۱ تا آذرماه ۱۳۸۲ تمام بیماران مراجعه کننده با بیماری گاستروانتریت به مرکز طبی کودکان از نظر شیگلوز مورد بررسی قرار گرفتند. در طی این مطالعه در بین بیماران مراجعه کننده ، بر پایه تشخیص بالینی و میکروبیولوژیکی، حدود ۱۴۰ مورد بیماری شیگلوز شناسایی گردید. ۶۸ مورد (۴۸/۶٪) ناشی از شیگلا سونئی، ۶۵ مورد (۴۶/۴٪) ناشی از شیگلا فلکسنری، ۵ مورد (۳/۶٪) ناشی از شیگلا بوییدی و ۲ مورد (۱/۴٪) ناشی از شیگلا دیسانتریه بودند. از کل بیماران تشخیص داده شده بعنوان شیگلوز، ۳ مورد به مرگ منجر گردید (میزان مرگ و میر حدود ۲/۱ درصد). قبل از مرگ، این ۳ بیمار با سابقه ای از اسهال آبکی، استفراغ و تشنج ژنرالیزه پذیرش شدند. در این بیماران هیچ علائمی از دهیدراتاسیون شدید مشاهده نگردید. درمان حمایتی و آنتی بیوتیکی موثر واقع نگردیده و هر سه بیمار در طی ۲۴ ساعت از بستری شدن در بیمارستان در اثر ایست قلبی _ تنفسی فوت نمودند. سن این بیماران در محدوده ۲ تا ۸ سال بود. دو بیمار مونث و بیمار دیگر مذکر بود. با وجودیکه علت عمده موارد منجر به مرگ ناشی از شیگلا دیسانتریه می باشد اما در این بررسی در دو مورد عامل عفونت شیگلا سونئی و در مورد دیگر عامل عفونت شیگلا فلکسنری بود. ۲ ایزوله از مجموع ۳ ایزوله جدا شده از موارد منجر به مرگ ، از نظر الگوی حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی اختلافاتی با سایر ایزوله ها داشتند.

مقدمه:

دیسانتی بوده و شیگلوز عامل عمده دیسانتری محسوب می گردد. . سالیانه بیش از یک میلیون مرگ ناشی از ابتلا به گونه های شیگلا در جهان رخ می دهد که قربانیان عمدتاً کودکانی هستند که در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند. کودکان و افراد مسن در بالاترین خطر مرگ ناشی از شیگلوز هستند(۳).

در این تحقیق که در یکی از بیمارستانهای مهم پذیرش کننده کودکان در تهران انجام گردید، میزان مرگ و میر و همچنین توصیف ابعاد بالینی و میکروبیولوژیکی موارد منجر به مرگ ناشی از شیگلوز در یک دوره یک ساله بررسی شد.

روش کار:

الف_ مکان و زمان تحقیق

بیماری شیگلوز از آلودگی با باکتری شیگلا شامل گونه های شیگلا دیسانتریه، فلکسنری، بوییدی و سونئی حاصل می آید. این بیماری همچنین بعنوان دیسانتری باسیلی نیز شناخته شده و نسبت به سایر اشکال گاستروانتریت از شدت بالاتری برخوردار است. در کشورهای در حال توسعه این بیماری همچنان بعنوان یک مسئله مهم بهداشتی مطرح می باشد. بیماری عمدتاً از طریق شخص به شخص و یا از طریق آب یا غذا انتقال می یابد. بدلیل دوز عفونی کننده پائین باکتری، همه گیرها بویژه در مکانهای شلوغ با سطح بهداشتی پائین بکرات رخ می دهند. تنها مخزن گونه های شیگلا، انسان می باشد(۱ و ۲).

بطور کلی در کشورهای در حال توسعه ۲۰٪ از کل ۴/۵ میلیون مرگ ناشی از اسهال در میان کودکان مربوط به

بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله ها به روش حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله ها از طریق روش "Kirby & Bauer" با بیش از ۲۰ آنتی بیوتیک در گروههای مختلف زیر صورت گرفت(۵).

- ۱) پنی سیلینهای بتا لاکتام: آمپی سیلین (AM 10 µg) و آموکسی سیلین (AMX 20 µg)
 - ۲) سفالوسپورینها: سفیکسیم (CFM 5 µg), سفوتاکسیم (CTX 30 µg), سفتازیدیم (CAZ 30 µg), سفتری زوکسیم (CT 30 µg), سفتریاکسون (CRO 30 µg), سفالوتین (CF 30 µg) و سفالکسین (CN30 µg)
 - ۳) آمینو گلیکوزیدها: آمیکاسین (AN30µg), جنتامایسین (GM10µg), کانامایسین (K30µg) و استرپتومایسین (S10µg)
 - ۴) تتراسایکلین ها: تتراسایکلین (TE 30 µg)
 - ۵) کینولونها: نالیدیکسیک اسید (NA30µg) و سیپروفلوکساسین (CP 5 µg)
 - ۶) سایر آنتی بیوتیکها: فورازولیدون (FR100µg), کلرامفنیکل (C30µg), نیتروفورانتوئین (FM300µg) و کوتریموکسازول (SXT 1.25/23.75 µg)
- ایزوله های جدا گردیده بعد از تشخیص , تعیین هویت و آنتی بیوگرام جهت انجام سایر امور از جمله بررسی های مولکولی در محیطهای نگه دارنده و در شرایط دمایی ۷۰- درجه سانتیگراد نگه داری گردیدند.

نتایج:

در طی این مطالعه در بین بیماران مراجعه کننده , بر پایه تشخیص بالینی و میکروبیولوژیک حدود ۱۴۰ مورد بیماری شیگلوز شناسایی گردید. ۶۸ مورد (۴۸/۶٪) ناشی از شیگلا سونتی, ۶۵ مورد (۴۶/۴٪) ناشی از شیگلا فلکسنری, ۵ مورد (۳/۶٪) ناشی از شیگلا بوییدی و ۲ مورد (۱/۴٪) ناشی از شیگلا دیسانتریه بودند. از کل بیماران تشخیص داده شده با بیماری شیگلوز, ۳ مورد به مرگ منجر گردید.

توصیف موارد منجر به مرگ:

مورد اول

یک پسر بچه ۸ ساله با سابقه ای از ۲ روز درد اطراف نافی , اسهال آبکی فراوان , سردرد و استفراغ که به لتارژی پیشرفت نمود, به بیمارستان مراجعه کرد. در این دوره بیمار تب دار بوده است. بلافاصله در بخش اورژانس, بیمار انتوبه شده سپس به بخش مراقبت های ویژه منتقل گردید که در آنجا بیمار به

این تحقیق در یک دوره زمانی یک ساله از دی ماه ۱۳۸۱ تا آذرماه ۱۳۸۲ انجام شد و در آن بیماران مراجعه کننده به بیمارستان مرکز طبی کودکان از نظر ابتلا به شیگلوز مورد بررسی قرار گرفتند.

ب - جمع آوری اطلاعات:

در حین پذیرش بیماران, پرسشنامه ای مشتمل بر سئوالات مربوط به زمان شروع علائم , سن, جنس, آدرس محل سکونت بیمار و سایر اطلاعات تکمیل می گردید. شرح حال بیمار مکتوب و در مواردی مصاحبه صورت می گرفت.

هر بیمار با کد مخصوص مشخص گردیده و شماره پرونده آن ثبت می گردید

ج - انجام امور باکتریولوژیک

۱- کشت , جدا سازی و تعیین هویت باکتریها

طبق روش استاندارد, نمونه های مدفوعی و یا سوپ های رکتالی از تمام بیماران با بیماری گاستروانتریت و مشکوک به شیگلوز مراجعه کننده به بیمارستان, به محیط های مختلف از جمله محیط های جامد شیگلا- سالمونلا, ائوزین متیلن بلو و مک کانکی کشت داده می شد. بعد از انکوبه گذاری بمدت ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سانتیگراد, کلنی های مشکوک به شیگلا ایزوله و سپس از نظر سایر واکنشها روی محیطهای TSI (جهت بررسی تخمیر قندهای لاکتوز, گلوکز و تولید گاز), محیط لیزین (جهت بررسی واکنش دکربوکسیلاسیون اسید آمینه لیزین), سیترات, MRVP (جهت بررسی واکنش های متیل رد و وگس پروسکوئر) , SIM (جهت بررسی حرکت و تولید اندل), اوره (جهت بررسی هیدرولیز اوره) کشت می گردیدند. ایزوله جدا شده با ویژگی های بیوشیمیایی : لاکتوز منفی, تولید گاز منفی, بدون حرکت, واکنش دکربوکسیلاسیون لیزین منفی, سیترات منفی, هیدرولیز اوره منفی و متیل رد مثبت بعنوان یک ایزوله متعلق به جنس شیگلا قلمداد می گردید. جهت افتراق گونه ها از آزمونهای بیوشیمیایی (بررسی واکنش دکربوکسیلاسیون اورنیتین, تست ONPG , تولید اندل , تخمیر قندهای مانیتول وغیره) و سروتایپینگ استفاده گردید. آزمون های سروتایپینگ با استفاده از آنتی سرمهای شیگلا (MAST House, Derby Road, Bootle, Merseyside L201EA, UK) از کشتهای تازه شیگلا به روش آگلوتیناسیون روی اسلاید انجام گردید(۴).

۲- بررسی مقاومت ضد میکروبی ایزوله ها:

کلونیک تونیک و کاهش سطح هوشیاری سوق نموده بود، گزارش گردید.

مردمکها کاملاً" گشاد بودند و هیچ پاسخی به تحریکات دردناک مشاهده نمی شد. رفلکس های پایه ای مغز وجود نداشته و الکترو انسفالوگرام (EEG) نیز ایزوالکتریک بود. یک روز بعد بیمار دچار ایست قلبی گردیده و فوت نمود. همانند بیمار قلبی، در این بیمار نیز اختلال الکترولیتی، دهیدراتاسیون شدید و تب بالا وجود نداشت.

نتیجه کشت مدفوع این بیمار از نظر شیگلا سونئی مثبت بود. این ایزوله به آمیکاسین، سفالکسین، سفتریاکسون، سفتری زوکسیم، سفنازیدیم، نالیدیکسیک اسید، جنتامایسین، سفوتاکسیم، سفوتاکسیم، سفیکسیم، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتوئین، آموکسی سیلین و سفالوتین حساس، به فورازولیدون، کلرامفنیکل و آمپی سیلین نیمه حساس و به کوتریموکسازول، تتراسایکلین و استرپتومایسین مقاوم بود.

بحث

در کشورهای در حال توسعه ۲۰٪ از کل ۴/۵ میلیون مرگ ناشی از اسهال در میان کودکان مربوط به دیسانتری می باشد. در میان عوامل مختلف بیماریزای عامل اسهال، گونه های شیگلا سهم بسزائی در بروز اسهالهای التهابی و دیسانتری داشته و بعنوان یک مسئله بهداشتی جهانی از اهمیت خاصی برخوردارند چرا که میزان ابتلا و مرگ و میر بالایی دارند. بیماری شیگلوز در ایران اندمیک می باشد (۶ و ۷). مطالعه ای ده ساله که توسط سازمان بهداشت جهانی انجام شد، نشان داد که شمار سالانه عفونت های شیگلا در سراسر جهان بالغ بر ۱۶۴/۷ میلیون مورد می باشد که از این تعداد ۱۶۳/۲ میلیون مورد در کشورهای در حال توسعه رخ می دهد و ۱/۱ میلیون مورد به مرگ منجر می گردد. از این میزان تنها ۱/۵ میلیون مورد مربوط به کشورهای صنعتی می باشد. بیش از نیمی از موارد ابتلای بیماری و همچنین موارد مرگ مربوط به بچه های زیر سن ۵ سال است (۳).

عوارضی که می تواند باعث مرگ بیماران مبتلا به شیگلوز شود شامل تظاهرات روده ای (سوراخ شدگی روده، مگاکولون توکسیک، دهیدراتاسیون) و سیستمیک (سپسیس، هیپوناترمی، کاهش قند خون، تشنج، انسفالوپاتی، سندرم اورمی همولیتیک، پنومونی و سوء تغذیه) می باشد (۸).

در کشورهای در حال توسعه عامل مرگ در مرحله اول کولیت، سپتی سمی و سوء تغذیه توأم می باشد (۹). اما در کشورهای

ونتیلاتور متصل شد. در معاینات بالینی، او پاسخی به تحریک دردناک نداشته، مردمکها در اندازه متوسط گشاد گردیده (Mid dilated) و واکنشی به نور نداشتند. علائم تحریک منته به دیده نشد. دو ساعت بعد بیمار دچار ایست قلبی گردیده و علیرغم انجام عمل احیاء فوت نمود. اختلال متابولیکی مشاهده نگردیده و کشت خون و مایع مغزی نخاعی منفی بود. باکتری ایزوله شده از این بیمار شیگلا سونئی بود. طبق نتایج آنتی بیوگرام، این ایزوله به آمیکاسین، فورازولیدون، سفالکسین، سفتریاکسون، آمپی سیلین، سفتری زوکسیم، سفنازیدیم، نالیدیکسیک اسید، جنتامایسین، سفوتاکسیم، کلرامفنیکل، سفیکسیم، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتوئین، آموکسی سیلین، سفالوتین حساس و به کوتریموکسازول، تتراسایکلین و استرپتومایسین مقاوم بود.

مورد دوم:

یک دختر دو و نیم ساله با شکایت از درد شکمی، اسهال آبکی، تب خفیف و دو بار تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه که از روز قبل شروع شده بود، به اورژانس بیمارستان مراجعه نمود. در بخش اورژانس، بیماری بسمت تشنج پیشرفت نمود. بیمار به بخش مراقبت های ویژه منتقل شده و تشنج با تجویز فنی توئین بعد از نیم ساعت کنترل گردید. به تدریج سطح هوشیاری بیمار کاهش یافت بطوریکه به تمام تحریکات پاسخ نمی داد. تنفس بشکل غیر منظم و Gasping در آمد. بیمار در مرحله بعد تحت ونتیلاسیون مکانیکی قرار گرفت.

تقریباً ده ساعت بعد از پذیرش، او در محل های IV-Line، دهان، بینی و لوله اندوتراکئال دچار خونریزی شد. اختلالات الکترولیتی و دهیدراتاسیون وجود نداشت. بیمار ۱۲ ساعت بعد از پذیرش فوت نمود. کشت خون منفی بوده اما در کشت مدفوع باکتری شیگلا فلکسنری جدا گردید که به آمیکاسین، فورازولیدون، سفالکسین، سفتریاکسون، کانامایسین، توبرامایسین، کربنی سیلین، سفتری زوکسیم، سفنازیدیم، نالیدیکسیک اسید، جنتامایسین، سفوتاکسیم، سفیکسیم، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتوئین و سفالوتین حساس، به کوتریموکسازول، آمپی سیلین و کلرامفنیکل نیمه حساس و به تتراسایکلین، آموکسی سیلین و استرپتومایسین مقاوم بود.

مورد سوم:

یک دختر بچه دو ساله از یک کلینیک به این بیمارستان ارجاع شد. او انتوبه بود و به خودی خود تنفس نداشت. بیمار به بخش مراقبت های ویژه منتقل گردید. در سابقه بیماری وی درد شکمی، استفراغ و اسهال آبکی بمدت یک روز که بسمت تشنج

داشتند. سن این بیماران در محدوده ۲ تا ۸ سال بود. دو بیمار مونث و بیمار دیگر مذکر بود. در دو مورد عامل عفونت شیگلا سونتی و در مورد دیگر، عامل عفونت شیگلا فلکسنری بود. در مطالعه دیگری که قبلاً انجام شده و مورتالیتی سویه های مختلف مربوط به گونه های شیگلا مقایسه گردید، میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به شیگلوز ناشی از شیگلا سونتی بالاترین مقدار (۱۰/۳ درصد) و کمترین میزان مربوط به موارد شیگلوز حاصله از شیگلا دیسانتریه تیپ یک بود (۱۳). در مطالعه ای که ما انجام دادیم نیز با نتیجه مشابه شیگلا سونتی با دو مورد مرگ در ارتباط بود و شیگلا فلکسنری گونه جدا شده از بیمار سوم بود. در این مطالعه مرگ و میر ناشی از شیگلوز ۲/۱ درصد محاسبه گردید. این سه بیمار علائمی از اختلال الکترولیتی و دهیدراتاسیون شدید نداشتند. همچنین در هیچکدام اسهال خونی، سپسیس و سندرم اورمی همولیتیک مشاهده نگردید. از نظر الگوی حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی، با وجودیکه درصد خیلی بالایی از سویه های جدا شده در کل مطالعه به آمپی سیلین و کوتریموکسازول مقاوم بودند اما ایزوله مربوط به مورد دوم، بطور غیر معمول به آمپی سیلین و کوتریموکسازول نیمه حساس بود. همچنین ایزوله مربوط به مورد سوم نیز به آمپی سیلین نیمه حساس بود. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به سایر آنتی بیوتیکها در این ایزوله ها تفاوتی با سایر ایزوله ها نداشت.

توسعه یافته، انسفالوپاتی توکسیک علت عمده مرگ به شمار می رود (۱۰ و ۱۱).

سندرم EKIRI که یک فرم از شیگلوز کشنده می باشد، اولین بار در ژاپن شناخته شد. این سندرم با پیشرفت سریع بیماری بسمت تشنج و کوما در بیماران با تب بالا و کولیت خفیف، بدون سپسیس یا دهیدراتاسیون واضح توصیف گردید. اینکه سندرم EKIRI و انسفالوپاتی کشنده ماهیت یکسانی داشته باشند یا خیر هنوز مشخص نمی باشد. (۱۲). بسیاری مطالعات نشان داده اند که مرگ و میر ناشی از ابتلا به برخی سویه های شیگلا به ویژه شیگلا دیسانتریه ممکن است به ۱۵-۱۰ درصد برسد. این گونه تولید شیگا توکسین می کند و بیماری حاصله از این گونه نیز نسبت به سایر گونه ها شدیدتر است.

در این تحقیق ما میزان مرگ و میر شیگلوز را در یک دوره یک ساله از دی ماه ۱۳۸۱ تا آذرماه ۱۳۸۲ در یکی از مهمترین بیمارستانهای پذیرش کننده کودکان یعنی مرکز طبی کودکان تهران بررسی نموده و ویژگیهای بالینی و میکروبیولوژیکی موارد منجر به مرگ را توصیف نمودیم. بطور غیر معمول در این موارد منجر به مرگ، اختلال الکترولیتی، دهیدراتاسیون شدید، اسهال خونی، سپسیس و سندرم اورمی همولیتیک وجود نداشت. بیماری مورد سوم به کواگولاسیون داخل عروقی منتشر (DIC) پیشرفت نمود اما تظاهرات نورولوژیک چندین ساعت قبل از آن شروع گردیده بود. آزمایشات بعد از مرگ موارد ۱ و ۲، ادم مغزی را نشان داد. بیماران کولیت ملایم

REFERENCES:

1. Chiou CS et al. Molecular epidemiology of a Shigella flexneri outbreak in a mountain township in Taiwan Republic of China. J clin microbiol. 2001, 39:1048-56
2. DuPont, H. L., M. M. Levine, R. B. Hornick, and S. B. Formal. Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. J. Infect. Dis. 1989 159:1126-1128.
3. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, Sansonetti PJ, Adak GK, Levine MM. Global burden of Shigella infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull World Health Organ. 1999, 77:651-66.
4. Ewing, W. H. Edwards and Ewing's identification of Enterobacteriaceae, p. 169-181. Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, N.Y. 1986.
5. Bauer AW et al. Antibiotic susceptibility testing by standard single disk method. Am J Clin Pathol. 1966, 45:493-496
6. Soltan -Dallal MM. Diarrhea caused by enteropathogenic bacteria in children. Arc Irn Med. 2001, 4:201-203
7. Moez Ardalan K, Zali MR, Dallal MM, Hemami MR, Salmanzadeh-Ahrabi S. Prevalence and pattern of antimicrobial resistance of Shigella species among patients with acute diarrhoea in Karaj, Tehran, Iran. J Health Popul Nutr. 2003, 21:96-102.

IICCOM

8. Bennish ML. Potentially lethal complications of shigellosis. *Rev Infect Dis.* 1991;13:S319-24.
9. Butler T, Dunn D, Dahms B, Islam M. Causes of death and the histopathologic findings in fatal shigellosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1989. 8:767-72.
10. Goren A, Freier S, Passwell JH. 1992. Lethal toxic encephalopathy due to childhood shigellosis in a developed country. *Pediatrics.* 1992. 89:1189-1193.
11. Plotz FB, Arets HGM, Fleer A, Gemke RGS. Lethal toxic encephalopathy complicating childhood shigellosis. *Eur J Pediatr.* 1999, 158:550-552.
12. Dodd K, Buddingh GJ, Rapoport S. The etiology of ekiri, a highly fatal disease of Japanese children. *Pediatrics.* 1949, 3:9-19.
13. Bennish ML, Harris JR, Wojtyniak BJ, Struelens M. Death in shigellosis: incidence and risk factors in hospitalized patients. *J Infect Dis.* 1990, 161:500-6.