

## اپیدمیولوژی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی بیماران بستری مبتلا به وبا و گزارش تظاهرات ناشایع آن طی همه گیری سال ۱۳۷۷ در شهر گرگان

دکتر بهناز خدا بخشی\*، دکتر محمد حیدری\*\*، دکتر محمد رضا فاضلی\*\*\*

دکتر عزت‌الله قائمی\*\*\*\*، دکتر محمد صادق کریمی\*\*\*\*\*

### چکیده

بیماری‌های روده‌ای در اواسط تابستان ۱۳۷۷ به طور ناگهانی در کشور گسترش پیدا کرد که بخشی از آن ناشی از ویبریوکلا بود. در آن زمان ۷۵ بیمار به دلیل اسهال شدید در مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان بستری شدند. نمونه مدفوع این بیماران برای کشت به مرکز بهداشت ارسال گردید که از کشت مدفوع ۴۶ نفر از آنان ویبریوکلا جدا شد. بررسی تظاهرات بالینی و فرابالینی این بیماران هدف این مطالعه بود. از تعداد ۴۶ بیمار، ۲۳ نفر (۵۰ درصد) آنان بین سنین ۴۵-۱۵ سال قرار داشتند. ۴۳/۵ درصد آنان را مردان و ۵۶/۵ درصد، زنان تشکیل می‌دادند که از نظر آماری معنی‌دار نبود. در اکثر بیماران (۶۵ درصد) طول مدت اسهال ۴-۲ روز بود. تعداد دفعات اسهال در ۴۸ درصد بیماران بین ۱۰-۵ بار در روز بود، و در ۷۸ درصد بیماران اسهال به صورت آب‌برنجی بود. سایر یافته‌های مورد توجه عبارت بودند از درجه حرارت ۳۹/۱-۳۷/۷ در ۱۳ بیمار (۲۸/۱ درصد)، لکوسیتوز بین ۱۸-۱۰ هزار در ۲۶ نفر (۵۶/۵ درصد) و بالای ۱۸ هزار در ۷ بیمار (۱۵ درصد)، وجود سلول‌های قرمز خون (RBC) در مدفوع ۱۵ بیمار (۳۳ درصد) و دزیدراتاسیون شدید همراه با فشار خون کمتر از ۸۰ میلی‌متر جیوه در ۱۹ بیمار (۴۱ درصد). وجود تب همراه با لکوسیتوز شدید و وجود خون در مدفوع در این مطالعه، مسأله عفونت همزمان ویا با سایر سازواره (ارگانیزم)های مهاجم روده‌ای مثل شیگلا و نیز احتمال وجود سویه‌های جدید ویبریوکلا را مطرح می‌کند. بر این اساس پیشنهاد می‌شود در تمامی موارد جداسازی ویبریوکلا، سروتیپینگ برای سویه‌های جدید و کشت همزمان برای سایر آسیب‌زاهای روده‌ای انجام شود.

واژه‌های کلیدی: ویبریوکلا، اپیدمیولوژی، تب، لکوسیتوز

\* - متخصص بیماری‌های عفونی، استادیار گروه داخلی و عفونی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. نشانی: گرگان - مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر، بخش داخلی و عفونی، تلفن: ۰۷۱ - ۲۲۲۰۵۶۱ - ۳  
\*\* - متخصص بیماری‌های داخلی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی گرگان  
\*\*\* - استادیار گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
\*\*\*\* - متخصص میکروبی‌شناسی، استادیار گروه میکروبی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی گرگان  
\*\*\*\*\* - پزشک عمومی

مقدمه

وبا یکی از بیماری‌هایی است که در طی قرن‌های گذشته به علت همه‌گیری‌های وسیع، ناگهانی و مرگ‌آفرین، خاطره ترسناکی از خویش در ذهن بشریت باقی گذاشته است و امروزه حتی بعد از شناسایی دقیق سبب‌شناسی، راه انتقال، کنترل، درمان نسبتاً ساده و کاهش چشمگیر مرگ و میر ناشی از آن هنوز بروز آن با دلهره همراه است. ایجاد سویه‌های جدید بعد از سویه کلاسیک O1 به نام التور و به دنبال آن سویه O139 بنگال (۱ و ۲) در طی سال‌های گذشته که با تغییر احتمالی در بعضی خصوصیات اپیدمیولوژیک و بیماری همراه بود (۳)، ضرورت مطالعه دقیق سویه‌های مولد و ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماری حاصل را ایجاب می‌کند. به همین دلیل با شروع ناگهانی بیماری وبا در تابستان ۱۳۷۷ در شهرستان گرگان و همین مشاهده پیش از حد انتظار تب و لکوسیتوز در این بیماران و نیز وجود خون در مدفوع بعضی از این بیماران سبب شد که این مطالعه با هدف تعیین علائم بالینی و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به وبا انجام گیرد. همچنین مطالعات پیشین نباید کرده بودند که به خصوص در حین همه‌گیری‌ها امکان پیدایش سویه‌های جدید با ویژگی‌های جدید بیشتری می‌باشد (۴) و آگاهی از آن برای برنامه ریزی در جهت تشخیص، کنترل و درمان برای همه‌گیری‌های بعدی می‌تواند مفید باشد.

وسایل و روش‌ها

تعداد ۴۶ بیمار که نتایج نمونه‌کشت مدفوع آنها ویبریوکلا گزارش شد، در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات فردی، علائم بالینی بیمار (شامل تب، نوع اسهال، استفراغ و میزان دز هیدارتاسیون) تهیه شد. آنگاه یافته‌های آزمایشگاهی همچون شکل مدفوع، وجود خون در مدفوع، یافته‌های خونی بیمار و یافته‌های زیست‌شیمیایی ثبت گردید. بیماران در دو گروه سنی ۱۵-۴۵ سال و ۴۵-۷۵ سال قرار داده شدند. یافته‌های آزمایشگاهی به صورت مقابل طبقه‌بندی شده است. نتایج به صورت جداول تنظیم گردید. برای مقایسه نتایج از آزمون آماری T-student استفاده شد. سطح معنی‌داری

آزمون ۹۵ درصد ( $\alpha = 0.05$ ) می‌باشد.

پایین‌تراز حد طبیعی	بالا‌تراز حد طبیعی		یافته‌های آزمایشگاهی
	طبیعی	حد طبیعی	
-	۱۰۰۰۰	۴۰۰۰-۱۰۰۰۰	WBC (mm <sup>3</sup> )
-	۸۰ درصد	۴۰-۸۰ درصد	نوتروفیل
-	۱۶	۱۲-۱۶	هموگلوبین
-	۵۰	۱۵-۴۵	اوره (mg/dl)
-	۱/۵	۰/۴-۱/۵	کراتینین (mg/dl)
۱۳۰	۱۴۵	۱۳۰-۱۴۵	سدیم (meq/l)
۲/۵-۳/۵	۵/۵	۳/۵-۵/۵	پتاسیم (meq/l)
			WBC سلول‌های سفیدخون

یافته‌ها

به دنبال همه‌گیری وبا در تابستان ۱۳۷۷ تعداد ۷۵ بیمار به دلیل اسهال شدید در مرکز آموزشی درمانی پنجم آذرگرگان بستری شدند که نمونه مدفوع آنها برای کشت به مرکز بهداشت ارسال گردید. از این تعداد، ۴۶ مورد کشت مثبت از نظر ویبریوکلا داشتند که هدف این مطالعه تعیین خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی آنها بود. از این تعداد اکثر آنها فارس بودند (۵۲ درصد) و در مرحله بعد قوم سیستانی ۲۴ درصد، ترکمن ۱۱ درصد و سایر قوم‌ها بودند. اکثر (۷۵ درصد) بیماران در روستا سکونت داشتند.

همچنین اکثر این بیماران در طیف سنی ۱۵-۴۵ سال قرار داشتند و در کودکان و افراد مسن، فراوانی بیماری پایین‌تر بود ( $p < 0.005$ ). ۲۶ نفر (۴۳/۵ درصد) از بیماران مرد و ۴۹ نفر (۵۶/۵ درصد) زن بودند که اختلاف مشاهده شده معنی‌دار نبود. میانگین

مدت بستری شدن بیماران ۴/۶ روز بود (بین ۲-۲۱ روز).

جدول ۱- مهم‌ترین یافته‌های بالینی در افراد مبتلا به وبا بستری شده در بیمارستان

مدت اسهال	۲-۴ روز (۶۵ درصد)، ۷-۱۰ روز (۲۰ درصد) و بیش از ۸ روز (۱۵ درصد)
شدت اسهال	خفیف ۳-۵ بار در روز (۴۳ درصد) متوسط ۵-۱۰ بار در روز (۴۸ درصد) شدید بیشتر از ۱۰ بار در روز (۹ درصد)
رنگ اسهال	سفید آب‌برنجی (۷۸ درصد) خاکستری (۹ درصد)، زرد (۱۳ درصد)
استفراغ	دارند (۶۵ درصد)، ندارند (۳۵ درصد)
تب	کمتر از ۳۷ درجه سانتی‌گراد (۴/۴ درصد) ۳۷-۳۷/۵ (۶۷/۵ درصد) بالاتر از ۳۷/۵ (۲۸/۱ درصد)

**بحث**

همه گیری های بزرگ وبا در جهان در طی قرن های گذشته بعد از یک غیبت و فروکش طولانی مدت در ژوئن سال ۱۹۹۱ مجدداً در کشورهای امریکای لاتین به طور انفجاری رو به ازدیاد نهاد و از آن زمان تا کنون همه گیری های وسیعی در کشورهای مختلف جهان به خصوص افریقا، امریکای لاتین و آسیا داشته است (۴۵).

در شهرستان گرگان نیز، باران های شدید و سیل آسا در دشت گرگان که از اواسط مرداد ماه شروع شد و جاری شدن سیل که منجر به آسیب های فراوان و تخریب شبکه های توزیع آب و فاضلاب گردید شیوع ناگهانی بیماری های روده ای و اسهال ها را به دنبال داشت.

جهش دائمی یکی از ویژگی های میکروارگانیسم های مختلف می باشد و این مسأله در موارد شیوع آنها به صورت همه گیری که تعداد با کتری ها و انتقال آن بین بیماران زیادتر است بسیار جدی تر می باشد. در نتیجه بعضی از این جهش ها، سویه های جدیدی با ویژگی های نوینی به وجود می آیند که می توانند از نظر عوامل بیماری زایی، راه های انتقال، تظاهرات و عوارض بیماری و حتی حساسیت آنتی بیوتیکی نسبت به سویه های والد متفاوت باشند (۱۴) به این دلیل، مطالعه پایایی را برای بررسی تظاهرات بالینی و فرا بالینی در طی همه گیری ها می طلبد.

ویبروکلرا یکی از این میکروارگانیسم هاست که تغییرات در آن به سرعت اتفاق می افتد. ایجاد سروتیب های اوگاوا، اینابا، هیکو جیما و پیدایش سویه التور که جایگزین سویه کلاسیک کلرا شده، ناشی از این تغییرات می باشد و از نظر بعضی خصوصیات زیست - شیمیایی، پایداری در محیط، بدن بیماران و حساسیت آنتی بیوتیکی با سویه کلاسیک تفاوت دارد (۴۶). به دنبال آن ایجاد سویه O139 از بنگلادش و گسترش آن در نقاط مختلف جهان نیز ماحصل این تغییرات است (۷). براساس یک مطالعه در سال ۱۹۹۶ بسیاری از علائم بالینی در مبتلایان به سویه O139 شامل تب، لکوسیت مدفوع، میزان کلرید مدفوع و حجم مدفوع و حتی استفراغ در این بیماران تفاوتی با سویه O1 نداشته است (۳).

در مطالعه میکروسکوپی نمونه مدفوع، در ۱۵ مورد (۳۳ درصد) خون مشاهده گردید. سایر یافته های زیست - شیمیایی و خون شناختی این بیماران در جدول ۲ آمده است. در این بیماران ۱۵ درصد (۷ بیمار) لکوسیتوز شدید با سلول های سفید خون (WBC) بیش از ۱۸/۰۰۰ تا حداکثر ۵۶/۰۰۰ عدد داشتند که در این موارد افزایش شدید نوتروفیل ها نیز به چشم می خورد.

نتایج ما نشان می دهند که بین مدت اسهال فرد و افزایش کراتینی نین سرم رابطه معنی داری وجود دارد ( $p < 0.05$ ) همچنین بین شدت اسهال و کاهش سدیم رابطه معنی دار موجود بود ولی در مورد پتاسیم این رابطه معنی دار نبود.

جدول ۲: یافته های زیست - شیمیایی و خون شناختی

بیماران مبتلا به وبا

	* پائین تر از محدوده طبیعی	* محدوده طبیعی	* بالاتر از محدوده طبیعی	
WBC خون	-	۲۹ درصد	۷۱ درصد	
PMN	-	۶۰ درصد	۴۰ درصد	
هموگلوبین	۱۵ درصد	۶۳ درصد	۲۲ درصد	
اوره خون	-	۳۹	۶۱	
کراتینی نین	-	۷۳	۲۷	
سدیم	۷۸	۲۲	-	
پتاسیم	۲۴	۷۴	۲	

\* براساس توضیحات موجود در قسمت روش کار

\*\* نوتروفیل بالاتر از ۸۰ درصد

PMN: نوتروفیل های پلی مورفونوکلر

در تفسیر گازهای شریانی خون (ABG)، ۴۱ درصد از بیماران، اسیدوز متابولیک، و ۳۳ درصد اسیدوز متابولیک همراه با آلکالوز تنفسی جبرانی داشتند.

جدول ۳: تعیین فراوانی بیماران مبتلا به وبا

بر اساس سن و جنس

سن	جنس (تعداد)		جمع	درصد
	مرد	زن		
۰-۱۵	۵	۱	۶	۱۳
۱۵-۴۵	۹	۱۴	۲۳	۵۰
۴۵-۷۱	۶	۱۱	۱۷	۳۷
جمع	۲۰	۲۶	۴۶	۱۰۰

$P > 0.05$

بروز تب در ۲۸ درصد بیماران و نیز وجود خون در مدفوع یک سوم بیماران (۳۳ درصد) و لکوسیتوز شدید همراه با نوتروفیلی در ۱۵ درصد آنان پدیده‌هایی هستند که قابل انتظار نمی‌باشد. در یک بررسی، تب را در کمتر از ۵ درصد موارد ذکر کرده‌اند (۱ و ۳). موارد مشابه آن از جمله وجود خون در مدفوع بیماران با کشت مثبت و بیروکلرا در طی همه گیری سال ۱۳۷۷ در سایر نقاط نیز گزارش شده است (۸). وجود عفونت همزمان با سایر باکتری‌های مهاجم روده به خصوص شیگلاها، اشرشیا کلی، انتر و هموراژیک و... که در طی همه گیری وبا، افزایش آنها نیز مورد انتظار است می‌تواند دلیل اصلی این پدیده باشد. ولی این احتمال را که این ویژگی‌ها و تغییرات اپیدمیولوژیک ممکن است ناشی از تغییرات سویه‌های بیروکلرا و پیدایش سویه‌های مهاجم باشد، نیز نباید از نظر دور داشت. براین اساس پیشنهاد می‌شود که همزمان با مطالعه روی نمونه مدفوع بیماران مشکوک به وبا، کشت از نظر سایر میکروارگانیسم‌های مهاجم روده‌ای نیز انجام گیرد. همچنین پیشنهاد می‌شود سروتاپینگ سویه‌های بیروکلرا با سایر آنتی‌سرم‌ها نیز انجام گیرد تا پیدایش سویه‌های جدید و همه گیری‌های ناشی از آنها قابل پیش‌بینی و کنترل باشد.

اما در مطالعه ما میزان تب و لکوسیتوز به طور قابل توجهی نسبت به مطالعات قبلی بالاتر بود. این اختلاف می‌تواند ناشی از وجود سویه‌های جدید باشد و یا به دلیل عفونت همزمان با سایر میکروارگانیسم‌های مهاجم مانند سالمونلا یا شیگلا رخ داده باشد. در این مطالعه اکثر بیماران بین سنین ۴۵-۱۵ سال قرار داشتند اما براساس مطالعات قبلی انتظار می‌رفت که همه سنین به یک نسبت مبتلا شوند (۱). این امر شاید به دلیل مواجهه محیطی بیشتر این گروه سنی، به دلیل فعال بودن آنان از لحاظ شغلی باشد. اختلاف جنسی در این مطالعه نیز مانند مطالعات دیگر دیده شد. اکثر بیماران در این مطالعه از علائمی مثل اسهال آب‌برنجی با دفعات ۴-۵ بار در روز به مدت ۲-۴ روز به همراه استفراغ که از علائم معمول و کلاسیک بیماری وبا می‌باشد، رنج می‌بردند (۱).

کاهش فشارخون، افزایش اوره خون، کاهش شدید سدیم (در ۷۸ درصد موارد) به خصوص در کسانی که اسهال‌های شدید داشتند و وقوع اسیدوز متابولیک (۵۹ درصد) از یافته‌های مورد انتظار در اثر فعالیت سم و بیروکلرا می‌باشد که باعث تراوش آب و الکترولیت از جدار روده و دفع آن می‌گردد. اما این یافته با تفاوت قابل توجهی نسبت به مطالعات قبلی همراه نیست (۱ و ۳). ولی با توجه به غیرمهاجم بودن بیروکلرا و عدم تهاجم آن به خون (۱)

## منابع

- 1 - Seas C & Gotuzz E. Principles and practice of infections disease. 5th Ed. Churchill Livingstone. 2000: 2266-2271.
- 2 - Albert M, et al. Harge epidemic of cholera like disease in Bangladesh caused by vibriocholera O<sub>139</sub> synonym Bengal. Lancet 1993; 324 : 387-90.
- 3 - Dhar U, et al. Clinical feature, antimicrobial susceptibility and toxin production in vibrio cholera O<sub>139</sub> infection, comparison wit vibrio cholera O<sub>1</sub> infection. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90(4) : 402-5
- 4 - WHO. Guidelines for cholera control. Geneva. 1992
- 5 - Colwell RP. Global climate and infectious disease the cholera paradigm. Science 1996; 274 (5295) : 2025-31.
- 6 - WHO. Cholera in 1997, weekly epidemiological record. 27(3). 1998; 201-9.
- 7 - Singh J, et al. Epidemiology and transmission of V.Cholera O<sub>1</sub> & O<sub>139</sub> infections in Dehli in 1993. Diarrhoeal Dis Res 1996; 14 (3) : 182-6.
- ۸- نبوی محمود. نظاهرات کلینیکی وبا. سمینار یک روزه وبا. تهران. شهریور ۱۳۷۸