

## اثرات نابجای تجویز آنتی بیوتیک ها در تشخیص مالاریا

دکتر مصطفی جلالی طباطبایی<sup>۱</sup>، دکتر پروانه ونوق<sup>۱</sup>، دکتر حکیمه صمدپور<sup>۱</sup>، دکتر شکراله یوسفی<sup>۲</sup>

واژه های کلیدی: مالاریا، تب نامشخص، آنتی بیوتیک ها

### چکیده

بالیکنه در حال حاضر قسمت اعظم کشور ایران با اقدامات قابل ستایش اداره کل مبارزه با بیماری ها از مالاریا پاک شده است. در هر تب نامشخص احتمال آلودگی به این انگل را باید در نظر داشت و از استعمال بی مورد آنتی بیوتیک ها خودداری نمود زیرا تجویز نابجای آنتی بیوتیک ها چنانچه بیمار مبتلا به مالاریا باشد می تواند به علت کاهش یا محوشدن موقت پارازیت از خون محیطی تشخیص این بیماری را به تاخیر اندازد. از سال ۶۵ تا ۱۳۷۵، ۹۰ بیمار و یک شیرخوار ۲ ماهه در سال ۱۳۵۶ اغلب با تشخیص احتمالی بدخیمی به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) ارجاع یافته اند. پس از چند بار آزمایش، لام خون آنها از نظر مالاریا مثبت گردیده است و به احتمال قوی تجویز نابجای آنتی بیوتیک ها باعث محو موقت پارازیت از خون محیطی این بیماران شده است.

### سرآغاز

با اینکه برنامه ریشه کنی مالاریا از سال ۱۳۵۶ در بسیاری از کشورهای مالاریا خیز شروع شده و سازمان جهانی بهداشت و دولت ها فعالیت های چشمگیری برای مبارزه با این بیماری داشته اند متأسفانه هنوز سالانه ۱/۵ تا ۲/۷ میلیون نفر در اثر ابتلا به بیماری جان خود را از دست می دهند (۹).

قبل از شروع مبارزه با مالاریا در ایران نیز در اغلب نقاط کشور این بیماری وجود داشته و سالیانه بین ۴ تا ۵ میلیون نفر ابتلا یافته و سی درصد بودجه وزارت بهداشت صرف خرید کتین می شده است (۷). با اقداماتی که از سال ۱۳۲۹ در کشور انجام گردید، در حال حاضر قسمت اعظم کشور از مالاریا پاک شده و کانون عمده بیماری فعلاً جنوب شرقی ایران شامل استان هرمزگان، سیستان و بلوچستان و قسمت گرمسیری استان کرمان می باشد. ولی چون در مناطقی که قبلاً بیماری اندمیک بوده عملیات مبارزه با پشه آنوفل قطع شده است احتمال آلودگی در این مناطق را نمی توان نادیده گرفت، لذا در هرگونه تب نامشخص پزشکان باید احتمال آلودگی به انگل

۱- گروه کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، تهران، ایران.

۲- گروه پاتولوژی تشریحی و بالینی، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، تهران، ایران.

مالاریا را در کودکان مدنظر قرار دهند (۷) و قبل از تشخیص قطعی از تجویز ناهجای آنتی بیوتیک ها خودداری نمایند. بیماری مالاریا در اثر تهاجم یکی از چهارگونه پارازیت های پروتوزوئری جنسی پلاسمودیوم به گلبول های قرمز بوجود می آید که عبارتند از: پلاسمودیوم فالسیپارم، پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم اواله. مالاریا معمولاً به دنبال گزش پشه آنوفل ماده آلوده عارض می شود. اما مواردی از ابتلا هم به علت عبور از جفت یا بعد از تزریق خون (۶) و یا استفاده از سرنگ های آلوده گزارش شده است که در ۳ مورد اخیر بخش غیرجنس سیکل زندگی انگل یعنی شیزوگونی اگزواریتروسیتیک وجود ندارد (۳).

کودکان به علت آسیب پذیری بیشتر نسبت به مالاریا در درجه اهمیت بالاتری قرار دارند. مالاریا مادرزادی در نوزادان مادرانی که چندین سال قبل دچار مالاریا بوده اند، دیده شده است. در یک مورد مالاریای مادرزادی به علت ابتلا به پلاسمودیوم مالاریه در نوزادای که مادر او ۲۵ سال قبل از مهاجرت از چین به آمریکا دچار مالاریا بوده، گزارش شده است (۵). کودکان مبتلا به مالاریا به دو گروه تقسیم می شوند:

الف - گروهی که به علت عدم تماس قبلی، مصونیت نداشته یا مصونیت کمی دارند و در صورت عدم درمان به شدت بدحال می شوند.

ب - گروهی که به دلیل عفونت مکرر مالاریایی از اوایل زندگی تا ۱۰ سالگی تحمل زیادی پیدا کرده اند. همچنین به نظر می رسد که فاکتورهای ارثی شدت بیماری را تغییر می دهند. این تحمل بیشتر در نسل آفریقایی دیده می شود (۲).

در کودکانی که مصونیت ندارند، معمولاً نشانه های بالینی ۱۵-۸ روز بعد از عفونت ظاهر می شود. تغییرات رفتاری مثل کج خلقی، بی اشتها، گریه های غیرمعمول، خواب آلودگی و اختلال خواب ممکن است دیده شود. بروز تب ممکن است تدریجی و در ظرف ۲-۱ روز و یا با شروع ناگهانی و درجه حرارت بالا  $40/6^{\circ}\text{C}$  (یا بیشتر) همراه با لرز و یا بدون لرز پرودرمال باشد. بعد از مدتی دما به حد طبیعی و یا پایین تر برگشته و تعریق رخ می دهد. شکایت هایی مثل سردرد، تهوع، درد ژنرالیزه خصوصاً در پشت و گاه شکم عنوان می شود (۲).

ضایعات هرپسی دهان کم و بیش دیده می شود و ممکن است تعداد گلبول های قرمز و میسزان هموگلوبین سریعاً کاهش یابد. تشنج و کما از نشانه های گرفتاری مغزی می باشند. یافته های نروژنیک آن در شیرخواران و کودکان به صورت علائم افزایش فشار داخل جمجمه (ICP) و اختلالات قرینه در نورون محرکه فوقانی و Brain Stem دیده می شود. مایع نخاع (CSF) طبیعی است مگر آنکه در موارد نادر عفونت ویروسی و یا باکتریال اضافه شده باشد (۲).

اختلالات کلیوی به صورت اولیگوری و گاه آنوری ممکن است رخ دهد سندرم نفروژنیک در کودکان ساکن مناطق مالاریا خیز همراه پلاسمودیوم مالاریه دیده می شود و پیش آگهی بدی دارد. تب ادرار سیاه (Black water fever) در اثر پلاسمودیوم فالسیپارم به وجود می آید که امروزه بندرت دیده می شود (۱۱). هنگامی که مالاریا با عوارض مغزی همراه باشد بیمار ممکن

است دچار هیپوگلیسمی شود که چنانچه به موقع درمان نشود ممکن است منجر به مرگ گردد (۱۰).

هرچند عوامل مختلفی از قبیل نحوه و زمان گرفتن اسیر و مهارت بیننده لام می تواند در منفی بودن لام خون مبتلایان به مالاریا مؤثر باشد ولی به نظر می رسد استعمال نابجای آنتی بیوتیک ها در این مورد از علل مهم می باشد.

بعد از مسئله مقاومت نسبت به کلروکین توجه به استعمال داروهای دیگر بخصوص آنتی بیوتیک ها جلب شد. چنانچه آنتی بیوتیک ها (مانند اریترومايسين) به تنهایی در بیماران مالاریایی تجویز گردد، اثر کند و ناچیزی بر روی انگل مالاریا خواهد داشت درحالی که وقتی کلروکین استعمال گردد دارای اثر سینرجیزم<sup>۱</sup> خواهد بود.

دریافتی ها تراسیکلین، کلیندامایسین و اریترومايسين بر روی سنتز پروتئین ریپوزوم اثر می کند درحالی که در مالاریا مکانیزم تأثیر آنتی بیوتیک ها ظاهراً بر روی میتوکندری های پلاسمودیوم می باشد (۸). کندی اثر هم در اینجا به این علت است که تکثیر میتوکندری ها فقط در قسمت محدودی از سیکل سلولی صورت می پذیرد. اثر سینرجیزم تجویز توام آنتی بیوتیک و کلروکین در نتیجه زیاد شدن قابلیت نفوذ میتوکندری ها برای آنتی بیوتیک به علت تأثیر کلروکین می باشد.

#### نمونه گیری و روش بررسی

در این مقاله به معرفی ۱۰ بیمار که به علت تب نامشخص و به عنوان مسئله تشخیصی در ۱۰ سال اخیر (۱۳۶۵ تا ۱۳۷۵) در بیمارستان حضرت علی (ع) مورد بررسی قرار گرفته و سرانجام با رؤیت انگل مالاریا در لام خون محیطی تشخیص این بیماری محرز گردیده است، می پردازیم.

#### یافته ها

در این بررسی بیماران طیف سنی ۲ ماه تا ۱۲ سال داشته اند (شترنگ ۱) و به جز یک مورد افغانی، بقیه ایرانی بوده اند. یک مورد مالاریا ویواکس در شیرخوار دو ماهه ای بود که در دوره نوزادی به علت هپریلی روبینمی تعویض خون شده و این مورد قبلاً در سال ۱۳۵۶ گزارش گردیده است (۴).

شایع ترین علائم بیماران مراجعه کننده تب بوده و رنگ پریدگی، هپاتومگالی و اسپلنومگالی در مرتبه بعد قرار داشتند (شترنگ های ۲ و ۳). از نظر آزمایشگاهی در اکثر بیماران (۸ مورد) ESR و شمارش رتیکولوسیت ها بالا بوده و تمام کشت های خون و ادرار منفی گزارش شده است (شترنگ ۴). سه تن از بیماران معرفی شده که اعضاء یک خانواده بوده اند (شترنگ ۱) سه الی چهار هفته قبل از بیماری سابقه مسافرت به ماکو داشته و آنتی بیوتیک های مختلف از قبیل پنی سیلین و آمپی سیلین با دوزهای معمول قبل از بستری شدن در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) دریافت نموده اند که مؤثر واقع نشده و هر سه کودک با تب و کم خونی در بیمارستان

بستری شدند. یکی از کودکان شیرخوار ۸ ماهه ای بود که به علت کم خونی شدید دو بار نیاز به تزریق خون پیدا کرد. سایر بیماران هم آنتی بیوتیک های مختلف از قبیل پنی سیلین، آمپی سیلین، اریترومايسين و سفالوسپورین با دوزهای مناسب به طور سرپایی و یا در موقع بستری بودن در مراکز درمانی دیگر دریافت نموده اند. حتی شیرخوار دو ماهه ای که بعداً مشخص گردید که از طریق تعویض خون در نوزادی دچار مالاریا شده با تشخیص احتمالی Sepsis آمپی سیلین و کانامایسین دریافت نموده است.

لازم به ذکر است که هیچ یک از بیماران در زمان بستری در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) آنتی بیوتیک دریافت نکرده اند. در مورد نوع پلاسمودیم ۷ مورد ویواکس و ۳ مورد فالسپارم دیده شد که خوشبختانه در همه موارد پاسخ به درمان موفقیت آمیز بوده است. برای محاسبه دوز مناسب برای کودکان فرمول « یانگ » توصیه می شود (۱).

$$\text{دوز کودک} = \frac{\text{دوز شخص بالغ} \times \text{سن کودک به سال}}{\text{سن کودک به سال} + 12}$$

از ده کودک بیمار ۶ مورد آنها به علت بزرگی کبد و طحال و کم خونی احتمال بدخیمی مطرح بوده است، برای بررسی بیشتر و تشخیص بیماری به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) ارجاع و بستری شدند. پس از انجام آزمایشات متعدد و بررسی های لازم از جمله انجام سونوگرافی شکم و مشاوره با متخصص خون و انکولوژی و آزمایش مغز استخوان بدخیمی تشخیص داده نشد. بعد از چند بار آزمایش خون از نظر مالاریا بالاخره با دیدن پارازیت در اسمیر خون محیطی تشخیص مالاریا محرز گردید.

چون همه این بیماران قبل از بستری شدن چندین دوره آنتی بیوتیک های متعدد به صورت سرپایی و یا در موقع بستری بودن در مراکز دیگر دریافت نموده اند، به نظر می رسد استعمال آنتی بیوتیک ها به علت اثر جزئی آنها بر روی انگل مالاریا باعث سرکوبی موقت پارازیت در خون محیطی و در نتیجه تاخیر در تشخیص می شود. مکانیزم تاثیر آنتی بیوتیک ها ظاهراً بر روی میتوکندری های پلاسمودیوم می باشد (۸).

بدیهی است در این مطالعه مقایسه همزمان این بیماران با بیمارانی که آنتی بیوتیک دریافت نکرده اند امکان پذیر نبوده است.

### گفتگو و بهره گیری پایانی

هنگامی که در تب های نامشخص با تشخیص احتمالی عفونت باکتریال از آنتی بیوتیک ها استفاده می شود، چنانچه بیمار مبتلا به مالاریا باشد تاثیر ناچیزی در درمان مالاریا خواهد داشت ولی تشخیص مالاریا را که باید با رؤیت انگل مالاریا در خون محیطی محرز گردد به واسطه سرکوب موقت انگل در خون محیطی دچار اشکال خواهد نمود. بطوری که در اغلب بیماران ما نیز بعد از چند بار آزمایش اسمیر مالاریا مثبت گزارش شده است که به احتمال قوی به علت همین پسندیده می باشد و چه بسا ممکن است بیماری ناشناخته باقی بماند. لذا توصیه می شود در مورد تب های نامشخص در اطفال احتمال ابتلاء به مالاریا در نظر گرفته شود و از تجویز نابجای آنتی بیوتیک ها که می تواند باعث کاهش یا محوشدن موقت انگل مالاریا در خون محیطی گردد خودداری شود.

شترنگ ۱- شیوع سنی، جنسی بیماران ارجاع داده شده به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)

شماره	سن	جنس	محل زندگی		ملیت	سابقه مسافرت با تزریق خون
			استان	شهر		
۱	۲ ماه	مونث	تهران	تهران	ایرانی	سابقه تعویض خون در بدو تولد
۲	۸ ماه	مونث	تهران	تهران	ایرانی	سابقه مسافرت به ماکو، پشه
۳	۲/۵ سال	مذکر	تهران	تهران	افغانی	سابقه تعویض خون در بدو تولد
۴	۲/۵ سال	مونث	تهران	تهران	ایرانی	سابقه مسافرت به ماکو، پشه
۵	۲/۵ سال	مونث	تهران	تهران	ایران	-
۶	۱۲ سال	مذکر	تهران	تهران	ایرانی	سابقه مسافرت به ماکو، پشه
۷	۳/۵ سال	مونث		چاه بهار	ایرانی	-
۸	۴ سال	مونث	تهران	تهران	ایرانی	-
۹	۱۱ سال	مونث	تهران	تهران	ایرانی	-
۱۰	۳ سال	مذکر	گیلان	آستانه اشرفیه	ایرانی	-

\* اعضای یک خانواده که نوع پارازیت هر سه نفر هم فالسیپارم بوده است.

شترنگ ۲ - نوع شکایت بیمار هنگام مراجعه به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)

تعداد	شکایت عمده
۹	تب و لرز
۱	سر درد
۱	کاهش وزن
۵	بی اشتها
۲	تهوع
۳	درد شکم
۲	تغییر رنگ ادرار
۰	اولیگوری
۱	زردی

شتونگ ۳- شیوع نشانه های بالینی در بیماران ارجاع داده شده به بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)

تعداد	علامه
۱۰	تب
۸	رنگ پریدگی
۸	هپاتومگالی
۸	اسپلنومگالی
۰	لنفادنوبانی
۰	علامه شوک
۱	ایکتر

شتونگ ۴- یافته های آزمایشگاهی در بیماران ارجاع داده شده به بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)

تعداد	یافته های آزمایشگاهی
۸	Hb<10
۲	تروموسیتوپنی
۲	لکوسیتوز
۷	Retic count>2%
۸	افزایش ESR
۱	افزایش آنزیم های کبدی
-	کشت خون
-	کشت ادرار
۱	G6PD def.

#### کتابنامه

- 1- Bruce, Chwatt, Leonard J (1980): *Essential malariology*, P: 186.
- 2- Clyde and David F (1996): Nelson, *Textbook of Pediatrics*, PP: 974-8.
- 3- Fitch CD (1992): Feigin/cherry/ *text book of pediatric infectious disease, third edition 2*:2042-54.
- 4- Jalali M, Revanparsa A and Radfar A (1978): Transfused induced malaria in neonate, *Medical Journal of Hazrat Ali Asghar Hospital*, (3):109-12.
- 5- Klein, Jerone O and Jack S Remington(2001): Congenital Disease, In: Remington and Klein, *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 5th ed, P: 1-7.
- 6- Maldonado, Yvonne A (2001): Congenital malaria, In : Remington and Kern, *Infectious Diseases of the fetus and Newborn infant*, 5th ed, P: 871-7.
- 7- Manaucheri AV, Zaim M and Emadi AM (1992): A review of malaria in Iran, 1975-1990, *J. of the American Mosquito control*, 8(4): 381-5.
- 8- Wernsdorfer H and Megregor SI. (1988): *Malaria, Principles and practice of Malariology*, PP: 848 -9.
- 9- WHO (1995): Vector control of malaria and other Mosquito born diseases, WHO technical report, No. 857, PP:91.
- 10- WHO/MAI/97. 1083 (1977): Packaged treatment for first line care in cerebral Malaria and meningitis, P: 3.
- 11- Wylers DJ and Benet MD (1990): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 3 edition, Vol. 2: 2056-66.