

بررسی عوامل مؤثر بر Outcome بیماران مبتلا به مالاریای شدید

دکتر شهلا عامری، دکتر محمد رضا رحیمی شه میرزادی، دکتر مهرناز رسولی نژاد

چکیده: هدف از این تحقیق بررسی عوامل مؤثر بر مرگ و میر در بیماران مبتلا به مالاریای شدید بود. این تحقیق به روش گذشته‌نگر و از طریق بررسی پرونده‌های بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران و بیمارستان بوعلی زاهدان بین سالهای ۸۰-۷۱ انجام شد. ۲۰ متغیر بین دو گروه Case (۲۵ نفر مبتلا به مالاریای شدید منجر به فوت) و شاهد (۵۲ نفر مبتلا به مالاریای شدید) مقایسه شدند و معنادار بودن آنها از نظر آماری از طریق آزمون (Logistic regression) سنجیده شد. بر اساس این تحقیق عواملی که باعث افزایش مرگ و میر در مبتلایان به مالاریای شدید می‌شود عبارتند از: سن بالا، جنس زن، ملیت ایرانی، کمای عمیق، هیپرونتیلیسیون (افزایش تعداد تنفس)، آنزیم‌های کبدی بالا، افزایش گلبولهای سفید خون، طولانی شدن PT و کاهش بیکربنات خون شریانی. در این بررسی ارتباط معناداری بین خواب‌آلودگی، کمای سبک، درجه حرارتی دهانی، تعداد ضربان قلب، میزان هموگلوبین و هماتوکریت، کراتینین سرم، بیلی روبین، پلاکت، گلوکز خون و فشار خون و سطح G6PD با مرگ و میر بیماران یافت نشد. ضمناً تعیین ارتباط حاملگی و تشنج با مرگ و میر به علت موارد محدود قابل سنجش نبود.

مقدمه

بیماری مالاریا یکی از معضلات بهداشتی کشور ایران خصوصاً در استانهای جنوب شرقی می‌باشد و مهاجرت از کشورهای همجوار خصوصاً افغانستان در سالهای گذشته بر این مشکل افزوده است. موارد شدید بیماری مالاریا غالباً در اثر ابتلاء به پلاسمودیوم فالسیپارم ایجاد می‌شود. این نوع مالاریا دارای ریسک مرگ و میر و عوارض بالا بوده که بسیاری از آنها با درمان به موقع و مناسب قابل پیشگیری می‌باشد.

طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی (W.H.O) مالاریا فالسیپاروم شدید زمانی اطلاق می‌شود که همراه با اسمیر خون محیطی مثبت برای اشکال غیرجنسی پلاسمودیوم فالسیپاروم حداقل، یک مورد از موارد زیر وجود داشته باشد.

مالاریای مغزی، آمی شدید، نارسایی کلیه، ادم ریه، هیپوگلاسمی، شوک، خونریزی خودبخود، تشنج ژنرالیزه، اسیدمی، هموگلوبینوری ماکروسکوپی، تا حدی عواملی از قبیل اختلال هوشیاری، حال عمومی بد، هیپرپارازیتمی بالا، زردی و تب بالا.

عوامل متعددی در پیش‌آگهی و مرگ و میر مبتلایان به مالاریای شدید نقش دارند ولی این عوامل هیچکدام مطلق نمی‌باشند و غالباً چند عامل بطور همزمان در موارد کشنده بیماری نقش داشته است. بر اساس مطالعاتی که انجام شده است در نقاط مختلف دنیا بر حسب شدت آن‌دمیسیته بیماری، عوامل متفاوتی در پیش‌آگهی بیماری تأثیرگذار بوده است در کشور ما مطالعه جامع و دقیقی در رابطه با مالاریای شدید و نقش عوامل مختلف بر Outcome آن انجام نشده است و اطلاعات ما در این رابطه صرفاً بر اساس تحقیقاتی است که در کشورهای با توزیع هولوآندمیک یا هایپرآندمیک انجام شده است.

این مطالعه به ما کمک می‌کند تا عوامل مؤثر بر Outcome بیماری مالاریای شدید را برای کشور خود بیابیم تا بتوانیم بیماران در معرض خطر مرگ را با سرعت بیشتری غربال نموده و درمان دارویی و حمایتی مناسب را به سرعت شروع نماییم.

روش بررسی

این مطالعه به صورت Case-control انجام شد. موارد کنترل (شاهد) بیماران مبتلا به مالاریای فالسیپاروم شدید (طبق کراتریاهای WHO) بودند که منجر به فوت نشده بود و موارد Case بیماران مبتلا به مالاریای فالسیپاروم شدید بودند که منجر به فوت شده بودند.

اطلاعات از طریق پرونده‌های موجود در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران بین سالهای ۸۰-۷۱ و بیمارستان بوعلی زاهدان در همین سالها اخذ شد.

حجم نمونه مناسب، بین ۲۵ تا ۵۸ مورد محاسبه شد که با توجه به محدودیت موارد مالاریای شدید منجر به فوت تعداد Caseها ۲۵ مورد در نظر گرفته شد. ۵۲ مورد هم شاهد در نظر گرفته شد (حدود ۲ برابر).

در این تحقیق متغیرهای مستقل زیر، بین دو گروه Case و شاهد مقایسه شدند. سن، جنس، ملیت، حاملگی، درجه حرارت دهانی، سطح هوشیاری، (کمای عمیق، کمای سبک، خواب‌آلودگی) تشنج، تعداد تنفس، تعداد ضربان قلب، میزان کراتینین سرم، سطح بیلی روبین سرم PT تعداد گلبولهای سفید خون، تعداد پلاکت‌ها، میزان گلوکز خون، اسیدوز، سطح ترانس‌آمینازها، G6PD، میزان هموگلوبین، میزان فشار خون سیستولیک.

معنادار بودن تفاوت متغیرهای فوق بین دو گروه Case و شاهد از طریق آزمون‌های آماری Logistic regression سنجیده شد.

یافته‌ها

تعداد ۷۷ بیمار در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند که همگی دارای حداقل یک کرایتریای مالاریا فالسیپاروم شدید بودند. از این تعداد ۲۵ مورد منجر به فوت شده بود. (گروه Case).

لازم به ذکر است که بعضی از بیماران اطلاعات مربوط به بعضی از متغیرها را نداشتند لذا تعداد بیمارانی که در ارتباط با هر متغیر مورد بررسی قرار گرفته‌اند ذکر شده است.

۱- سن (بیمار: ۷۶). میانگین سنی گروه Case $34/5 \pm 19/2$ سال و میانگین سن گروه شاهد $23/7 \pm 19/2$ سال بوده است. ($P=0.0060$) جدول شماره ۱.

۲- جنس (بیمار: ۷۷). ۷۲ درصد زنان مبتلاء به مالاریا فالسیپاروم شدید فوت کردند (۸ نفر از ۱۱ نفر). در صورتی که در گروه مردان $25/8$ (۱۷ مورد از ۶۶ مورد) منجر به فوت شد. ($P=0.0054$) (نمودار ۱).

۳- ملیت (بیمار: ۷۵). $61/5$ ٪ بیماران ایرانی (۱۶ مورد از ۲۶ مورد) و $18/4$ ٪ بیماران افغانی (۹ مورد از ۴۹ مورد) دچار مرگ و میر شدند. (Mantel-Haenzel test $P=0.00016$).

۴- سطح هوشیاری (بیمار: ۷۷). بین خواب‌آلودگی و کمای سبک با Outcome ارتباط معناداری وجود نداشت ولی کمای عمیق با out come ارتباط معناداری داشت ($P=0.0186$) (نمودار ۲).

۵- درجه حرارت دهانی (بیمار: ۷۶). میانگین درجه حرارت دهانی در گروه Case $38/3 \pm 1/32$ و در گروه شاهد $38/0 \pm 0/97$ بود ($P=0.3329$).

۶- تعداد تنفس (بیمار: ۷۰). میانگین تعداد تنفس در گروه Case $30/3 \pm 12/8$ در دقیقه و در گروه کنترل $22/8 \pm 7/8$ در دقیقه بود ($P=0.0136$) (نمودار ۳).

۷- تعداد ضربان قلب (بیمار: ۵۱). تفاوت ضربان قلب در دو گروه شاهد و Case تفاوت معناداری نداشت ($P=0.0676$).

۸- هموگلوبین (بیمار: ۷۴). از نظر آماری اختلاف بین دو گروه معنادار نبود. ($P=0.05385$) میانگین در گروه شاهد $10/7 \pm 3/3$ گرم در دسی‌لیتر و در گروه case $9/3 \pm 2/2$ بود.

۹- کراتینی نین سرم (بیمار: ۷۰). میانگین کراتینی نین سرم در گروه Case mg/dl $2/16 \pm 1/7$ و در گروه شاهد $1/8 \pm 2/15$ بود ($P=0.4918$).

۱۰- بیلی روبین توتال (بیمار: ۵۲). میانگین بیلی روبین گروه Case mg/dl $7/74 \pm 9/3$ و میانگین بیلی روبین توتال گروه کنترل $4/8 \pm 6/mg/dl$ بود ($P=0.2246$).

۱۱- PT (بیمار: ۴۸). میانگین PT در گروه Case $17/2 \pm 2/7$ ثانیه و در گروه کنترل $14/6 \pm 2/1$ ثانیه بود ($P=0.0056$).

۱۲- تعداد گلبولهای سفید خون (بیمار: ۷۲). میانگین در گروه Case $12913 \pm 881/ml$ و در گروه شاهد $7826 \pm 4970/ml$ بود ($P=0.0095$) (جدول ۲).

۱۳- تعداد پلاکت (۵۷ بیمار). تفاوت پلاکت در دو گروه معنادار بود ($P=0.053$).

۱۴- گلوکز خون (بیمار: ۷۰). میانگین قند خون در گروه Case $131/2 \pm 10/5 mg/dl$ و در گروه شاهد، $102/1 \pm 24 mg/dl$ بود. ($P=0.1439$).

۱۵- AST (بیمار: ۵۵). میانگین AST در گروه Case $178 \pm 186/3$ و در گروه کنترل $63/1 \pm 66/9 U/lit$ بود ($P=0.0169$).

۱۶- بیکرینات خون شریانی (بیمار: ۳۵). میانگین در گروه Case $mmol/lit$ $15/6 \pm 3$ و در گروه کنترل $18/65 \pm 4/6 mmol/lit$ بود ($P=0.0473$).

۱۷- فشار خون سیستولیک (بیمار: ۷۶). متوسط فشار خون گروه Case $97/4 \pm 21/4 mm-Hg$ و در گروه شاهد $103/6 \pm 17/9 mm.Hg$ بود ($P=0.1868$).

۱۸- G6PD (بیمار: ۳۷). تفاوت G6PD بین دو گروه شاهد و Case از نظر آماری معنادار نبود ($P=0.9235$).

۱۹- سایر موارد: تعیین ارتباط حاملگی و تشنج با مرگ و میر به علت موارد محدود قابل سنجش نبود.

بحث

از ۲۰ متغیری که بین دو گروه Case و کنترل مقایسه شدند ۹ متغیر در ارتباط با Outcome بدبیماری بود و ۱۱ متغیر ارتباط با Outcome نداشت. بر اساس تحقیق ما متغیرهایی که باعث بد شدن Outcome در مالاریا فالسیپاروم شدید می‌شود عبارتند از: سن بالا، جنس زن، ملیت ایرانی، کمای عمیق، هیپرونتیلیسیون، آنزیم‌های کبدی بالا، افزایش تعداد گلبولهای سفید خون، افزایش PT و کاهش بی‌کربنات خون شریانی. بین سایر متغیرها با Outcome بیماری ارتباط معناداری از نظر آماری وجود نداشت.

میزان مرگ و میر در گروه سنی ۴۱-۵۰ سال ۶۰ درصد، در گروه سنی ۵۱-۶۰ سال ۵۰ درصد و در گروه سنی ۶۰ سال به بالا ۱۰۰ درصد بوده است. جدول (۱). بنابراین افزایش سن یکی از فاکتورهای پروگنوستیک بد در مالاریا فالسیپاروم شدید می‌باشد.

گروه زنان نسبت به گروه مردان مرگ و میر بالاتری داشتند. ۷۲ درصد زنان (۸ نفر از ۱۱ نفر) در مقایسه با ۲۵/۸ درصد مردان (۱۷ نفر از ۶۶ مورد) فوت شدند. در مطالعه‌ای که آقای Joshi A و همکاران در هندوستان انجام داده بودند نیز میزان مرگ و میر زنان بالاتر از مردان گزارش شده است. در این مطالعه مرگ و میر زنان $18/4$ ٪ و مردان $7/64$ ٪ بوده است. این مسئله احتمالاً می‌تواند ناشی از عدم دسترسی سریع و آسان زنان به خدمات بهداشتی و درمانی باشد.

مرگ و میر بیماران ایرانی (۶۱/۵ درصد) در مقایسه با بیماران افغانی (۱۸/۴ درصد) بالا بوده است که احتمالاً ناشی از تفاوت سطح ایمنی در بیماران ایرانی و افغانی می‌باشد. ضمناً فاکتورهای ژنتیکی نیز ممکن است در این امر دخیل باشد. لازم به ذکر است که افرادی که

در تمام طول عمرشان در نواحی آندمیک زندگی کرده‌اند نسبت به سایرین دارای سطح ایمنی بالاتر می‌باشند (۳).

از ۱۱ زن مبتلاء به مالاریا فالسیپاروم شدید ۸ بیمار فوت شدند که در بین آنها ۲ بیمار حامله وجود داشت. در گروه شاهد هم یک مورد فوت حاملگی وجود داشت ولی با توجه به تعداد کم موارد امکان بررسی آماری وجود نداشت.

در بررسی آقای Joshi A و همکاران در هندوستان (۹) میزان مورتالیتی در زنان حامله ۳۷/۷ درصد و در زنان غیرحامله ۱۴/۸ درصد گزارش شده بود.

در این بررسی ارتباطی بین خواب‌آلودگی و کمای سبک با Outcome وجود نداشت ولی کمای عمیق ارتباط معناداری با مرگ و میر مبتلایان به مالاریا فالسیپاروم شدید داشت.

بین درجه حرارت دهانی و Outcome ارتباط معناداری یافت نشد ولی در بعضی از مراجع (۲) هیپوترمی ($T < 36.5^{\circ}\text{C}$) و هیپرکترمی $T > 39$ به عنوان فاکتورهای بدکننده پیش‌آگهی معرفی شده‌اند.

در این تحقیق ۳ مورد تشنج وجود داشت که یک مورد در گروه شاهد و دو مورد در گروه Case بود ولی به علت تعداد کم موارد امکان بررسی آماری وجود نداشت.

میانگین تعداد تنفس در دقیقه در گروه Case $30/3 \pm 12/8$ و در گروه شاهد $22/8 \pm 7/8$ بود که از نظر آماری معنادار است به عبارتی

با افزایش سرعت تنفس پیش‌آگهی بیماران بد می‌شود. تنها متغیر کلینیکی که در این بررسی ارزش پروگنوستیک داشت سرعت تنفس بود. اثر سرعت تنفس در بد شدن پیش‌آگهی در سایر بررسی‌ها هم تأیید شده است (۱۱ و ۱۲). بین ضربان قلب و Outcome ارتباط معناداری وجود نداشت که این برخلاف بعضی از تحقیقات می‌باشد که بین ضربان قلب و پیش‌آگهی رابطه وجود داشته است (۱۱).

در این بررسی رابطه‌ای بین هموگلوبین، هماتوکریت و پلاکت با پیش‌آگهی وجود نداشت. در مطالعات دیگر نتایج متفاوتی بدست آمده است.

در مطالعه آقای Lipman و همکاران (۸) ارتباطی بین سطح هموگلوبین و پلاکت با پیش‌آگهی یافت نشد. در مطالعه آقای

Crowleg (۱۱) نیز هماتوکریت و پیش‌آگهی رابطه‌ای نداشتند ولی در بعضی از کتب مرجع (۲) هماتوکریت کمتر از ۱۵ درصد و هموگلوبین کمتر از ۵ گرم در دسی‌لیتر و پلاکت زیر $50/000/\text{ml}$ با Outcome بد بیماری همراه هستند.

در این بررسی ارتباطی بین میزان کراتینین سرم و Outcome وجود نداشت. ولی در کتب مرجع (۲) کراتینین بالاتر از ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با Outcome بد بیماری همراه بوده است.

در رابطه با میزان قند خون ارتباط مشخصی با Outcome بیماری مشاهده نگردید و تفاوت معناداری بین گروه فوت شده و گروه بهبود یافته دیده نشد. ارتباط قند خون با Outcome در مطالعات متفاوت، نتایج متفاوتی داشته است (۱۲ و ۱۱). میزان بیلی‌روبین خون ارتباطی با Outcome نداشت است ولی در کتب مرجع (۲) بیلی‌روبین توتال بیش از ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با Outcome بد همراهی دارد. بین آنزیم‌های کبدی و Outcome ارتباط معناداری یافت شد.

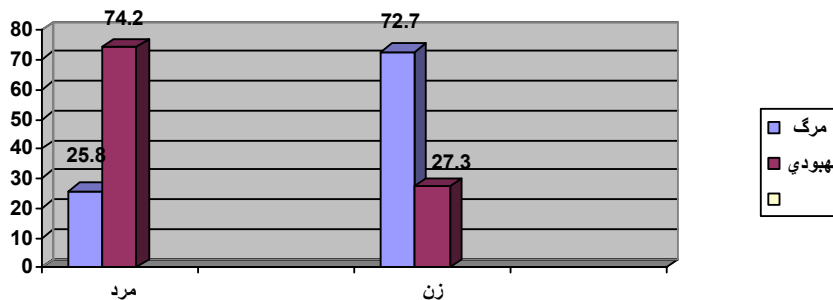
افزایش میزان AST و ALT با Outcome بد بیماری همراه بوده است. میانگین AST در گروه Case $178 \pm 186/39 \text{ U/lit}$ و در گروه شاهد $63/1 \pm 66/97 \text{ U/lit}$ می‌باشد که تفاوت قابل توجهی است.

کشت خون به دلیل وجود موارد محدود قابل بررسی از نظر آماری نبود.

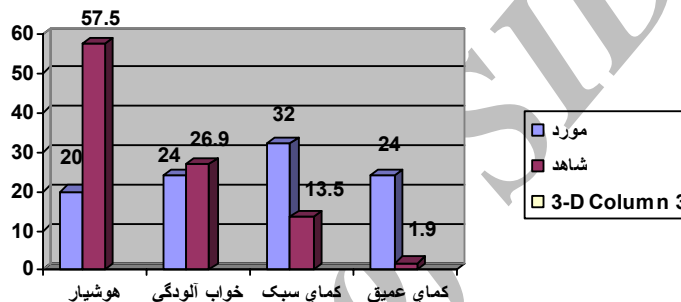
در این بررسی میزان G6PD با Outcome ارتباط معناداری نداشت. بین فشار خون سیستولیک با Outcome ارتباط مشخصی وجود نداشت، ولی در کتاب‌های مرجع (۲) شوک به عنوان عامل پیش‌آگهی بد در نظر گرفته می‌شود. در این تحقیق افزایش گلبولهای سفید خون با Outcome بد بیماری همراه بوده است. در سایر مراجع نیز روی این ارتباط تأکید شده است (۲ و ۶). بین میزان بیکربنات خون شریانی و Outcome ارتباط معناداری یافت شد. بیماران دارای بیکربنات پایین‌تر دارای Outcome بدتری بودند.

References:

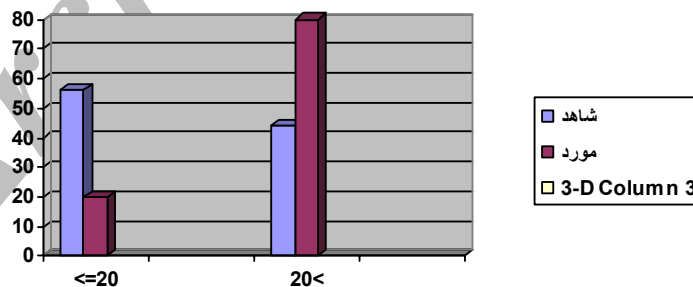
- 1- Strickland GT: Hunter's tropical medicine W.B.Saunders company, 6th edition, 2000.
- 2- Gordon C Cook: Manson's tropical disease Saunders. 1999
- 3- W.H.O social Mobilization and training. June 2000: diagnosis and management of severe *Falciparum* malaria.
- 4- Braunwald E: Principles of internal medicine MC . Graw- Hill: 15th edition 2001,
- 5- Bennet JC, Plum F: Cecil Textbook of medicine: *W.B* Saunders company 21th edition 2000.
- 6- Saebi E: Textbook of clinical parasitology Hayan: 6th edition 1998.
- 7- Mandel GL: Principles and Practice of infectious disease. Churchill Livingstone Inc. 5th edition 2000.
- 8- Lipman-J ; Blumberg- L; Lee-RP; Beards-S: predicts of mortality in severe malaria Anaesth-Intensive-care. 1996 Apr; 24(2):217-23.
- 9- Joshi-A; Kochar-Dk; Thanvi-I; Shubhakaran: Mortality trends in *Falciparum* malaria: J- Assoc-physicians-India. 1999 Aug; 47(8)
- 10- Biemba-G; Mabeza-GF; Brennan-AG: the association of pallor with hemoglobin concentration and mortality in severe malaria: J- Ann- Trop- Med-parasitol 1998 sep.
- 11- Crawley -S; Waller-D; Krishna-S clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. Clinical- infect - Dis. 1995 Sep; 21(3): 577.
- 12- Vathsala-A; Zinna- S; Woo- KJ: A case series. of *falciparum* malaria induced ARF. Ann-Acad- Med - Singapore 1999 Jul; 28(4): 578- 82.
- 13- Ter-Kuile-F; Waller- Ow; Krishna-S: Prognostic and pathophysiological Importance of lactic acidosis and hypoglycemia in severe malaria of children. Trans - R-soc- Trop-Med-Htg. 1994.
- 14- Buck-RA; Gichenlaub-O: Prognostic Factors in malaria tropica, Gesundheitswesen 1994. Jan; 56(1):24-32.



نمودار ۱: مقایسه میزان مرگ و بهبودی بین دو جنس
 ۳ بیمار از ۱۱ بیمار زن باردار بوده‌اند که دو مورد منجر به فوت و یک مورد به بهبودی ختم شد.



نمودار شماره ۲: مقایسه سطح هوشیاری در گروه‌های تحت مطالعه
 ۷۷ بیمار در این متغیر مورد بررسی قرار گرفتند. بین خواب‌آلودگی ($P=0.1708$) و کمای سبک ($P=0.5351$) با outcome در بین دو گروه اختلاف معناداری وجود نداشت. بین وضعیت کمای عمیق با outcome در بین دو گروه اختلاف معناداری وجود داشت ($P=0.0187$).



نمودار ۳: پراکندگی تعداد تنفس در دقیقه در گروه‌های تحت مطالعه
 ۷۰ بیمار در این متغیر مورد بررسی قرار گرفتند.

میانگین تعداد تنفس در دقیقه در گروه case = $30.3 \pm 12.8/\text{min}$

میانگین تعداد تنفس در دقیقه در گروه control = $22.8 \pm 7.8/\text{min}$

اختلاف تعداد تنفس در دقیقه بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P=0.0136$)

جمع		مورد		شاهد		سن (سال)
۲/۶	۲	۰	۰	۳/۹	۲	۰-۱۰
۳۹/۵	۳۰	۳۳/۳	۸	۴۲/۳	۲۲	۱۱-۲۰
۳۲/۹	۲۵	۲۵	۶	۳۶/۵	۱۹	۲۱-۳۰
۱۰/۵	۸	۸/۳	۲	۱۱/۵	۶	۳۱-۴۰
۶/۶	۵	۱۲/۵	۳	۳/۹	۲	۴۱-۵۰
۲/۶	۲	۴/۲	۱	۱/۹	۱	۵۱-۶۰
۵/۳	۴	۱۶/۷	۴	۰	۰	بیش از ۶۰
۱۰۰	۷۶	۱۰۰	۲۴	۱۰۰	۵۲	جمع

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر اساس گروههای سنی

جمع		مورد		شاهد		تعداد گلبولهای سفید (تعداد در ml)
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۹/۷	۷	۴/۳	۱	۱۲/۲	۶	کمتر از ۴۰۰۰
۶۹/۵	۵۰	۵۶/۶	۱۳	۷۵/۶	۳۷	۴۰۰۰-۱۲۰۰۰
۲۰/۸	۱۵	۳۹/۲	۹	۱۲/۲	۶	بیش از ۱۲۰۰۰
۱۰۰	۷۲	۱۰۰	۲۳	۱۰۰	۴۹	جمع

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی تعداد گلبولهای سفید خون در گروههای تحت مطالعه