

## شیوع انگل‌های روده‌ای در بیماران مصرف کننده داروهای تضعف سیستم ایمنی در شهر تهران؛ ۱۳۷۷

دکتر عمید اطهری \*، هاله صدقی \*\*، دکتر غلامرضا توکله \*\*\*

### خلاصه:

عفونتهای انگلی روده یکی از مشکلات بیماران دریافت کننده داروهای تضعف سیستم ایمنی است. طیف وسیعی از مبتلایان به سرطان، گیرندگان پیوند عضو و نیز مبتلایان به ایدز نسبت به افراد عادی در برابر عفونتهای مختلف آسیب پذیرترند. بررسی حاضر با هدف تعیین شیوع عفونتهای انگلی روده در ۳۵۸ بیمار مبتلا به سرطان و گیرنده پیوند کلیه و نیز ۳۲۲ بیمار که داروهای ایمنو ساپرسیو مصرف نکرده‌اند به عنوان گروه شاهد انجام گرفت. روشهای آزمایش مدفوع عبارت بودند از:

Foremalin- Ether Concentration Method, Direct Wet Mount Smear Modified  
Zeil-Neelsen Stain, Sheather's Sugar Flotation و همچنین از دوروش Harada-Mori Tube و Agar-Plate در هر مورد استفاده شد.

شیوع آلودگی به انگل‌های روده‌ای در گروه مورد مطالعه ۳۴/۵٪ و در گروه شاهد ۲۸/۵٪ بود که این اختلاف معنی دار نبود. Blastocystis hominis در دو گروه مورد مطالعه و شاهد به ترتیب با شیوع ۱۸/۲٪ و ۱۱/۸٪ شایعترین تک یاخته بود. دومین تک یاخته شایع ژیا ردیا لامبلیا با شیوع ۱۱/۹٪ و ۶/۵٪ در دو گروه یاد شده دیده شد که می‌تواند یکی از علل ایجاد اسهال در این افراد باشد.

یکی از یافته‌های مهم این مطالعه وجود ۴ مورد ابتلا به استرونتیلوئیدس استرکوریاليس در دریافت کنندگان داروهای تضعف سیستم ایمنی بود که در گروه شاهد دیده نشد. با توجه به اهمیت این کرم در ایجاد استرونتیلوئیدیا یزيس منتشر در این گروه از بیماران که می‌تواند منجر به مرگ بیمار شود لزوم بررسی دقیق عفونتهای انگلی قبل از هر گونه درمان با داروهای ایمنوساپرسیو مورد تأیید قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: انگل‌های روده‌ای، داروهای تضعف سیستم ایمنی، سرطان، پیوند عضو.

\* متخصص انگل‌شناسی، دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

\*\* کارشناس ارشد انگل‌شناسی، دانشگاه شهید بهشتی دانشکده پزشکی، گروه انگل‌شناسی.

\*\*\* متخصص انکولوژی، هماتولوژی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران.

## مقدمه:

در آستانه سال ۲۰۰۰ و علیرغم تلاش‌های پیگیر و برنامه ریزی‌های وسیع سازمان جهانی بهداشت (WHO)، عفونتهای انگلی هم‌چنان یکی از مشکلات اصلی بهداشتی در کشورهای در حال توسعه به شمار می‌روند. این سازمان در گزارش خود درباره ۵۲ میلیون مورد مرگ در سال ۱۹۹۶، ۴۰ میلیون را مربوط به کشورهای در حال توسعه دانسته و ۴۳٪ آن‌ها را ناشی از بیماری‌های عفونی (عمدتاً باکتریایی و انگلی) ذکر کرده است (۱). اگر چه به نظر می‌رسد عفونتهای انگلی در کشورهای توسعه یافته از اهمیت چندانی برخوردار نیستند و این کشورها در سایه بهبود وضعیت اقتصادی و بهداشتی خود این مشکل را به فراموشی سپرده‌اند ولی پیدایش و شناخت نشانه‌گان نقص اکتسابی ایمنی (AIDS) در این کشورها باعث شد تا یک بار دیگر عفونتهای انگلی نوپدید و باز پدید مورد توجه خاص قرار گیرند. از سوی دیگر پیشرفت خیره‌کننده علوم و تکنولوژی پزشکی در دو دهه اخیر و به تبع آن تشخیص سریع و دقیق انواع سرطانها و نیز انجام اعمال مختلف پیوند عضو در بسیاری از مراکز پزشکی دنیا و از جمله کشور ما روز به روز بر شمار بیماران که باید تحت درمان با داروهای تضعف سیستم ایمنی (immunosuppressive drugs) قرار گیرند افزوده می‌شود. استفاده از این داروها با ایجاد تغییر در تظاهرات معمول عفونت موجب عدم تشخیص به موقع بیماری شده و یکی از مشکلات مهم پس از انجام عمل پیوند به شمار می‌روند (۲)، از جمله از این مشکلات می‌توان به بروز اسهال و عفونتهای مختلف در مبتلایان به ایدز و کودکان مبتلا به سرطان اشاره کرد (۳ و ۴). بدیهی است برای شناخت اهمیت این عفونتها در ایران و سپس ارائه

طریق در زمینه تشخیص و کنترل آنها ابتدا می‌باید شیوع انگل‌های روده‌ای حداقل در دو گروه عمده از مصرف‌کنندگان داروهای تضعف سیستم ایمنی یعنی گیرندگان پیوند عضو و مبتلایان به سرطان تعیین شود.

## روش بررسی و مواد مورد استفاده:

در این مطالعه ۳۸۵ نفر از مبتلایان به سرطان و گیرندگان پیوند کلیه که داروهای تضعف‌کننده سیستم ایمنی (آزوتیوپرین (Azothioprine) و گلوکوکورتیکوستروئید (Glococorticosteroid) سیکلوسپورین آ (Cyclosporin A) و گلوبولین ضد لنفوسیت (Anti-lymphocyte Globuline) دریافت نموده بودند مورد بررسی قرار گرفتند.

با توجه به مطالعات قبلی (۴، ۵، ۶) و به منظور افزایش تعداد نمونه، نسبت افراد جامعه که ویژگی مورد نظر را دارا می‌باشند، ۵۰٪ در نظر گرفته شد و به این ترتیب با احتساب میزان خطای ۵٪؛ تعداد نمونه‌های مورد نیاز برآورد شدند. نمونه‌ها از بیماران بخش خون بیمارستان ولی عصر (عج) مجتمع بیمارستان امام خمینی، بخش داخلی بیمارستان شهدا و یک مرکز تشخیصی - درمانی خصوصی (جهت بیماران مبتلا به سرطان) و بیمارستانهای لبافی نژاد، آیت اله طالقانی و شهید هاشمی نژاد (جهت گیرندگان پیوند کلیه) اخذ شدند. ضمناً ۳۲۲ نفر از بیماران سرپایی مراجعه‌کننده به آزمایشگاه بیمارستان‌های امام خمینی، طالقانی، شهدا و لبافی نژاد که داروی تضعف‌کننده سیستم ایمنی دریافت نکرده بودند به طور تصادفی انتخاب شدند و به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند.

نمونه برداری به روش متوالی (Sequential)

گیرندگان پیوند کلیه ۳۵/۵٪). آلودگی در گروه شاهد در ۹۲ نفر (۲۸/۶٪) مشاهده شد ولی این اختلاف معنی دار نبود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۳ شیوع تک یاخته‌های روده‌ای را در افراد مورد بررسی نشان می‌دهد. بلاستوسیستیس هومینیس (*Blastocystis hominis*) در دریافت کننده داروهای تضعیف سیستم ایمنی و گروه شاهد به ترتیب با شیوع ۱۸/۲٪ و ۱۱/۸٪ شایعترین تک یاخته بود و سپس ژیاوردیالامبلیا (*Giardia lamblia*) به ترتیب با شیوع ۱۱/۹٪ و ۶/۵٪ قرار داشتند.

در بیماران مورد بررسی ما تنها ۱۱ نفر (۲/۸٪) به عفونت‌های کرمی مبتلا و در گروه شاهد این رقم ۸ مورد (۲/۴٪) بودند (جدول شماره ۴).

از یافته‌های مهم این بررسی وجود ۴ مورد آلودگی به استرونیلوئیدس استرکورالیس (*Strongyloides stercoralis*) در بیماران مبتلا به سرطان و گیرندگان پیوند کلیه بودند در حالی که در گروه شاهد این کرم دیده نشد. کشت نمونه‌های مدفوع در پلیت آگار به خوبی مراحل رشد، مسیر حرکت لاروها و نیز ایجاد کرمهای نر بالغ با زندگی آزاد (*Free living males*) را نشان داد. ۷۸/۲٪ دریافت کنندگان داروهای تضعیف سیستم ایمنی فقط به یک گونه، ۱۸٪ هم زمان به دو گونه و ۲/۳٪ به سه گونه و ۱/۵٪ به چهار گونه مبتلا بودند. شیوع انگل‌های روده‌ای در مبتلایان به سرطان با طول دوره درمان رابطه معنی داری نداشتند در حالی که بین میزان آلودگی با مدت درمان در گیرندگان پیوند کلیه رابطه معنی داری در حد  $P < 0.001$  دیده شد. (جدول شماره ۵).

اطلاعات بدست آمده از بیماران دریافت کننده

(*sampling*) به عمل آمد و داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون آماری  $X^2$  مورد ارزیابی قرار گرفتند. از کلیه بیماران مبتلا به سرطان که حداقل یک ماه از شروع درمان آن‌ها گذشته بود و نیز از گروه شاهد، یک نمونه مدفوع و در موارد لزوم تا سه نمونه گرفته شدند. نمونه‌ها بعد از انتقال به آزمایشگاه دانشکده پزشکی مورد آزمایش قرار گرفتند و برای هر نمونه آزمایش‌های زیر انجام شد:

- آزمایش مستقیم (لوگل) (Direct Wet Mount (Lugol's solution))
- تغلیظ فرمالین - اتر (Formalin - Ether Concentration)
- شناور سازی شینتر (Modification of Sheather's Sugar Flotation)
- رنگ آمیزی ذیل نیلسون اصلاح شده (Modified Zeil-Neelson Stain)
- کشت‌ها راداموری (Harada-Mori Tube Method)
- کشت روی پلیت آگار (Agar- Plate Method)

## نتایج:

توزیع سنی و جنسی دو گروه مورد مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. میانگین سنی دو گروه مورد (Case) و شاهد (control) به ترتیب  $12/6 \pm 3/36$  و  $10/3 \pm 5/38$  بودند. در بین بیماران ۲۶۱ نفر مبتلا به سرطان و ۱۲۴ نفر گیرنده پیوند کلیه بودند که ۱۵۵ نفر آنها مؤنث و ۲۳۰ نفر مذکر بودند. مبتلایان به سرطان در دو گروه درمانی ۴-۱ دوره (۱۲۷ نفر) و بیش از ۵ دوره (۱۳۴ نفر) قرار گرفتند و گیرندگان پیوند کلیه نیز در دو گروه درمانی ۲۰-۱ ماه (۷۰ نفر) و بیشتر از ۳۰ ماه (۵۴ نفر) جای گرفتند. از کل بیماران مصرف کننده داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی ۱۳۳ نفر (۳۴/۵۵٪) به یک یا چند انگل روده‌ای مبتلا بودند (مبتلایان به سرطان ۳۴/۱٪ و

لامبلیا، انتامباهیستولیتیکا (*Entamoeba histolytica*)، ایزوسپورا و استرونژیلوئیدس استرکوریالس مسئول بروز آن هستند (۱۰،۹،۳). در مطالعه مشابه دیگری Khalil با آزمایش مدفوع ۱۱۱ بیمار مبتلا به سرطان که تحت شیمی‌درمانی قرار داشتند ۷۴ نفر (۶۶/۷٪) را آلوده به انگل‌های مختلف یافت (۱۴) در مطالعه وی شیوع استرونژیلوئیدبازیس ۳/۶٪ بود ولی کریپتوسپوریدیوم در هیچ یک از بیماران دیده نشد. در ایران با انجام دو مطالعه بر روی کودکان مبتلا به نقص سیستم ایمنی؛ شیوع انگل‌های روده‌ای به ۴۳/۷٪ و ۳۷/۹٪ گزارش شد (۱۳،۶).

به دلایلی که از نظر ما ناشناخته است شیوع عفونت‌های کرمی در مصرف‌کنندگان داروهای تضعیف سیستم ایمنی به مراتب کمتر از عفونت‌های تک یاخته‌ای می‌باشد. (در مطالعه ما فقط ۲/۸٪ بیماران مبتلا به کرم‌های روده‌ای بودند). این نکته در سایر بررسی‌ها نیز مشهود است، با این حال اهمیت ناشی از عفونت با استرونژیلوئیدس استرکوریالس در گیرندگان پیوند کلیه و نیز مبتلایان به سرطان کاملاً شناخته شده است زیرا به دنبال تجویز داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی در این بیماران، این نماتود به صورت منتشر (*Disseminated Strongyloidiasis*) ظاهر نموده و باعث مرگ بیمار می‌شود. در یک مطالعه بر روی ۲۹ گیرنده پیوند کلیه که مبتلا به استرونژیلوئیدس بودند ۱۹ نفر به نشانه‌گان عفونت افزایش یافته (*Hyper Infection Syndrome*) و ۱۰ نفر به شکل منتشر بیماری دچار بودند و میزان مرگ و میر در دو گروه یاد شده به ترتیب ۸ نفر (۴۲٪) و ۷ نفر (۷۰٪) بودند (۹). در بررسی ما نیز یافتن ۴ مورد ابتلا به این کرم (۳ مورد در مبتلایان به سرطان و ۱ مورد در گیرندگان

داروهای تضعیف سیستم ایمنی نشان داد که اسهال شایع‌ترین (۱۷/۴٪) شکایت این بیماران بوده است. پس از اسهال نفخ در ۱۵/۸٪، درد شکم در ۱۳/۲٪، تهوع در ۱۱/۴٪، دل پیچه در ۱۰/۹٪ و یبوست در ۸/۸٪ از موارد به عنوان اصلی‌ترین شکایت‌گوارشی ذکر شده بود.

#### بحث:

در مطالعه ما شیوع آلودگی در بیماران مورد نظر (۳۴/۵٪) در مقایسه با گروه شاهد (۲۸/۶٪) بیشتر بود اگر چه این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ولی نشان از اهمیت بالقوه این انگل‌ها در ایجاد تظاهرات بالینی در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی دارد. این یافته با توجه به تشخیص روز افزون موارد جدید سرطان و همچنین انجام رو به تزاید اعمال پیوند عضو که هر دو مستلزم تجویز داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی هستند اهمیت بیشتری می‌یابد، زیرا چنین بیمارانی در مقایسه با افراد سالم نه تنها در برابر عفونت‌های معمولی آسیب‌پذیرترند بلکه به علت عدم کفایت سیستم ایمنی خود زمینه مناسبی برای استقرار و بیماری‌زایی انگل‌های فرصت‌طلب روده‌ای هم چون کریپتوسپوریدیوم (*Cryptosporidium*) و ایزوسپورا (*Isospora*) فراهم می‌آورند. اگر چه گزارشات متعددی در زمینه عفونت‌های انگلی در مبتلایان به نقص سیستم ایمنی موجود است (۱۰،۹،۸) ولی اغلب این مطالعات چه در سطح جهانی و چه در ایران محدود به انگل‌های خاص و یا گروه‌های خاصی بوده‌اند (۱۳،۱۲،۱۱). برای مثال در یک بررسی نشان داده شد که اسهال مهم‌ترین مشکل گوارشی مبتلایان به سرطان و ایدز بوده و عواملی چون کریپتوسپوریدیوم، ژارديا

جدول شماره ۱:

توزیع سنی و جنسی بیماران مورد بررسی در شهر تهران در سال ۱۳۷۷

جمع			گروه شاهد			گیرندگان داروی مضعف			نوع بیماری	
جمع	مذکر	مونث	جمع	مذکر	مونث	جمع	مذکر	مونث	سن (سال)	جنس
۱۳۶	۶۴	۷۲	۶۴	۲۶	۳۸	۷۲	۳۸	۳۴	< ۲۰	
۳۹۲	۲۲۷	۱۶۵	۱۸۵	۹۶	۷۹	۲۱۷	۱۳۱	۸۶	۲۱ - ۵۰	
۱۷۹	۱۰۴	۷۵	۷۳	۴۳	۴۰	۹۶	۶۱	۳۵	> ۵۱	
۷۰۷	۳۸۹	۳۱۲	۳۲۲	۱۶۵	۱۵۷	۳۸۵	۲۳۰	۱۵۵	جمع	

جدول شماره ۲:

شیوع آلودگی به انگل های روده ای در مبتلایان به سرطان و گیرندگان پیوند کلیه در شهر تهران در سال ۱۳۷۷ .

افراد آلوده		فراوانی	گروه های مورد بررسی
درصد	تعداد		
۳۴/۵	۱۳۳	۳۸۵	مبتلایان به سرطان و گیرندگان پیوند کلیه
۲۸/۶	۹۲	۳۲۲	گروه شاهد
۳۱/۸	۲۲۵	۷۰۷	جمع

جدول شماره ۳:

شیوع تک یاخته روده ای در مبتلایان به سرطان و گیرندگان پیوند کلیه در شهر تهران در سال ۱۳۷۷

افراد مورد بررسی		مبتلایان به سرطان و گیرندگان پیوند کلیه (۳۸۵ نفر)		گروه شاهد (۳۲۲ نفر)	
نوع انگل		تعداد	درصد	تعداد	درصد
بلاستوسیس تیس هومی تیس		۷۰	۱۸/۲	۳۸	۱۱/۸
انتامبا کلی		۲۱	۵/۵	۱۵	۴/۶
انتامبا هبستولیتیکا		۲	۰/۵	۱	۰/۳
انتامبا هارتمانی		۱	۰/۳	۰	۰
اندولیماکس نانا		۹	۲/۳	۸	۲/۵
یدامبا بوچلی		۱	۰/۳	۳	۰/۹
زباردیا لامبلیا		۴۶	۱۱/۹	۲۱	۶/۵
کیلوماستیکس مسنیلی		۲	۰/۵	۱	۰/۳
کریپتوسپوریدیوم		۳	۰/۸	۱	۰/۳

جدول شماره ۴ :

شیوع کرم‌های روده‌ای در مبتلایان به سرطان و گیرندگان پیوند کلیه در شهر تهران در سال ۱۳۷۷

گروه شاهد		مبتلایان به سرطان گیرندگان پیوند		انفراد مورد بررسی	نوع کرم
درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰	۰	۱	۴		* استرونزیلونی‌دس استرکوری‌لیس
۰/۶	۲	۰/۸	۳		آسکاریس لومبریکونی‌دس
۰/۹	۳	۰/۵	۲		هیمنولیپس نانا
۰	۰	۰/۵	۲		تریکوسترونزیلوس
۰/۳	۱	۰	۰		کرم‌های قلاب‌دار
۰/۶	۲	۰/۳	۱		تریکیوریس تریکیورا
۰	۰	۰/۵	۲		** دیکروسلیوم دندریتی‌کوم

\* در گیرندگان پیوند کلیه فقط یک مورد آلودگی به استرونزیلونی‌دس استرکوری‌لیس مشاهده شد.

\*\* تخم دیکروسلیوم دندریتی‌کوم به علت مصرف جگر آلوده به این کرم در مدفوع دیده شد و عفونت محسوب نشد.

جدول شماره ۵ :

شیوع انگل‌های روده‌ای در گیرندگان پیوند کلیه به تفکیک مدت درمان، در شهر تهران در سال ۱۳۷۷

انفراد آلوده		تعداد کل افراد مورد بررسی	دوره درمان (ماه)
درصد	تعداد		
۲۲/۹	۱۶	۷۰	۱-۳۰
۵۱/۸	۲۸	۵۴	۳۰
۳۵/۵	۴۴	۱۲۴	جمع

 $P < 0.001$ 

شیوع بلاستوسیتیس هومینیس در گروه هدف (۱۸/۲٪) به طور چشمگیری بیش از گروه شاهد (۱۱/۸٪) بود. شیوع این انگل در بررسی قبلی نگارنده بر روی گیرندگان پیوند کلیه در کرمانشاه ۱۹/۶٪ بود (۵).

این یافته با توجه به نقش مؤثر بلاستوسیتیس در

پیوند کلیه) تأکید مجددی است بر این نکته که قبل از هرگونه اقدام درمانی با داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی، احتمال آلودگی به استرونزیلونی‌دس در این بیماران باید به روش‌های اختصاصی، به ویژه کشت، مورد بررسی قرار گیرد.



- 10 - Athari A, Askary MA: Parasitic infections pre & post renal transplantation. Abstract in Proceeding of 2nd International Congress of The Society for Organ Sharing , Vancouver Canada, July 1993.
- 11 - Eisert L, Hannibal J, Sanders F: Fatal amebiasis complicating corticosteroid management of pemphigus vulgaris. N Eng J Med 1959;261: 843-845.
- 12 - Rogers W, Nelson B: Strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids. N Engl J Med 1966; 275:1093-1096.
- 13 - Borman G, Lina P, Zurcher C, et al :Hexamita and Giardia as a Cause of mortality in congenitally thymusless (unde) mice. Clin Exp Immunol 1973; 15623-627
- 14 - Heyworth MF : Immunology of Giardia and Cryptosporidium infections J Infect Dis , Sep 1992 ; 166(3) : 465-72.
- 15 - Khalil HM , Makled , Azab ME , et al : Opportunistic parasitic infections in immunocompromised hosts . J Egypt Soc Parasitol Dec 1991 : 21 (3) : 657-68.
- 16 - Stone WJ , Schaffner W: Strongyloides infectans in transplant recipients. Sem Respir Infect , March 1990 ; 5(1) : 58-64.