

# نوپدیدی و بازچیدی بیماری‌ها

و

سلامت حرفه‌های پزشکی

گفتار سی‌ام / دکتر مهران‌ز رسولی نژاد

نوپدیدی اش‌ریشیاکولی H۷:O۱۵۷

## فهرست مطالب

۷۱۱	.....	مقدمه
۷۱۲	.....	اپیدمیولوژی
۷۱۳	.....	تظاهرات بالینی
۷۱۳	.....	شکل ۱ - خلاصه سیر بالینی
۷۱۴	.....	شکل ۲ - عوارض دیررس بیماری
۷۱۵	.....	تشخیص
۷۱۵	.....	درمان
۷۱۶	.....	پیشگیری
۷۱۶	.....	منابع



## نوپیدی اش‌ریشیاکولی O157:H7

دکتر مهران رسولی نژاد  
دانشگاه علوم پزشکی تهران

### مقدمه

اش‌ریشیاکولی، شایع‌ترین میکروارگانسیم فلور لوله گوارش انسان و سایر حیوانات است ولی چندین نوع پاتوژنیک آن بیماری‌های مختلفی را در انسان ایجاد می‌نماید.

در دهه گذشته عفونت ناشی از E. coli O157 به عنوان یک بیماری نوپدید مشترک بین انسان و حیوان در آمریکای شمالی، اروپا و سایر نقاط دنیا معضلات بهداشتی زیادی به بار آورده است و هرچند تعداد بیماران نسبت به پاتولوژن‌های روده‌ای دیگر نظیر سالمونلا یا کامپیلوباکتر خیلی کمتر است ولی مشخص گردیده که E. coli O157 می‌تواند بیماری شدید و مرگ‌آوری ایجاد نماید.

این ارگانسیم برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ یعنی زمانی که باعث بروز دو اپیدمی کولیت هموراژیک با علائم کرامپ‌های شکمی، اسهال آبکی بدون تب یا با تب خفیف گردید، به عنوان پاتوژن انسانی شناخته شد. در سال ۱۹۸۳، کارمالی (Karmali) و همکارانش ارتباط بین عفونت با نوعی E. coli که توکسین شیگا تولید می‌کند (از جمله E. coli O157:H7) و سندروم همولیتیک اورمیک بعد از اسهال را که با آسیب حاد کلیوی، ترومبوستیوپی و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک همراه است نشان داد (۱).

به علت داشتن خصوصیات آنتی‌ژن سوماتیک O شماره ۱۵۷ و آنتی‌ژن فلاژلر H شماره هفت به نام E. coli O157:H7 نامیده شده است. E. coli O157 از نظر ژنتیکی شبیه به E. coli O157:H7 انتروپاتوژن عامل بروز اسهال در شیرخواران سرتاسر دنیا، می‌باشد (۳).

مهمترین فاکتور ویرولانیت اش‌ریشیاکولی O157:H7، تولید یک و یا چند شیگاتوکسین است که به نام وروکوتوکسین نامیده می‌شود (قبلاً بنام توکسین‌های شبیه شیگا نامیده می‌شدند). اولین آنها شیگا توکسین ۱ است که قابل شناسائی از شیگا توکسین تولید شده توسط شیگلا دیسانتری تیپ I نمی‌باشد. توکسین دوم شیگا، مولکول متفاوتی بوده و فقط ۵۶٪ از اسیدهای آمینه آن با شیگا توکسین I هومولوگ است. اغلب سوش‌های E. coli O157، تولید کننده شیگا توکسین ۲ هستند و درصد تولید شیگا توکسین ۱ از ۲۵ درصد در سوش‌های اروپائی تا بیشتر از ۸۰ درصد در آمریکای جنوبی و ژاپن متغیر می‌باشند (۴،۵).

هر دو توکسین پنج ساب یونیت (subunit) B و یک ساب یونیت A دارد که در کروموزوم E. coli O157 قرار می‌گیرد.

ساب یونیت B به globotriaosylceramide (Gb<sub>3</sub>) که یک گلیکو لیپید با فعالیت نامعلوم و به تعداد متغیر در ممبران سلول‌های اوکاریوتیک (eukaryotic) است باند می‌شود. بعد از آندوسیتوز، ساب یونیت A، ساب یونیت ریپوزومال S ۶۰ را از نظر آنزیماتیک غیر فعال نموده و بنابراین سنتز پروتئین سلولی را مسدود می‌کند. مکانیسم ایجاد کولیت هموراژیک و سندروم همولیتیک اورمیک مشخص نیست. ارگانسیم به سلول‌های مخاطی روده بزرگ می‌چسبد و brush border را خراب می‌کند. بدیهی است که این مکانیسم برای تولید اسهال غیرآبکی کافی است ولی توکسین شیگا اثرات موضعی و سیستمیک در روده دارد و احتمالاً به همین دلیل باعث اسهال خونی می‌شود. تغییرات هیستوپاتولوژیک، شامل خونریزی و ادم در لامینا پروپریا با نکروز موضعی سطحی می‌باشد (۶).

سندروم همولیتیک اورمیک بعد از اسهال، یک بیماری میکروواسکولر است که وقتی توکسین‌های شیگا در روده تولید شد، وارد خون شده و به سلول‌های آندوتلیال کلیه که واجد گیرنده Gb<sub>3</sub> هستند متصل می‌شود. آسیب سلول‌های آندوتلیال ناشی از توکسین‌های شیگا می‌تواند شروع کننده تجمع پلاکت و فیبرین، آسیب رساندن به عبور گلبول‌های قرمز (همولیز) و انسداد میکروواسکولرهای کلیه (نارسائی کلیه) باشد. شایان ذکر است که ترومبوسیتوپنی به علت به دام افتادن پلاکت‌ها در ارگان‌های درگیر و حذف آن‌ها بوسیله کبد و طحال ایجاد می‌شود.

سیتوکین‌ها و لیپوپلی ساکارید باکتریال در جریان خون نقش مهمی در تشدید این روند، ایفاء می‌کنند. اگرچه کلیه‌ها اغلب درگیر هستند، ارگان‌های دیگر از جمله مغز نیز ممکن است درگیر شده و عوارض وسیعی به بار آورند (۴۶).

## اپیدمیولوژی

این بیماری تاکنون از ۳۰ کشور دنیا در ۵ قاره گزارش شده است. بروز سالانه آن در کشورهای اسکاتلند، کانادا و آمریکا حدود ۹-۸ در هر صد هزار نفر جمعیت است. در بعضی نقاط از جمله آمریکای جنوبی بخصوص آرژانتین، سندروم همولیتیک اورمیک آندمیک بوده و ۱۰-۵ برابر آمریکای شمالی است (۷). بیماری انسان در فصول گرم سال در نیمکره شمالی و جنوبی شایعتر است، دفع ارگانسیم از حیوانات هم در فصول گرم نقش مهمی در انتقال بیماری دارد. گاوهای سالم مهمترین مخزن عفونت انسانی هستند. ارگانسیم می‌تواند در کود حیوانات، آب و مزرعه باقی بماند. علاوه بر گاو، ارگانسیم از بز، گوسفند، اسب، سگ، پرندگان و حشرات هم جدا شده است (۶) و اگرچه اغلب عفونت‌های انسانی در مناطق شهری حادث می‌شود ولی روستائیان هم به دلیل تماس با حیوانات اهلی، در معرض بیماری هستند.

E. coli O157 از طریق غذا و آب، تماس مستقیم انسان به دیگران و گاهی از طریق تماس شغلی منتقل می‌شود. اغلب اپیدمی‌های ناشی از غذا، بدنبال مصرف شیر و فراورده‌های آن (ماست یا پنیر) و گوشت خوب پخته نشده گاو بوده است ولی در بعضی از کشورها با مصرف گوشت گوسفند آلوده هم گزارش شده است. گوشت احتمالاً در موقع سلاخی یا چرخ کردن و یا بعد از پخته شدن آلوده می‌شود (۸).

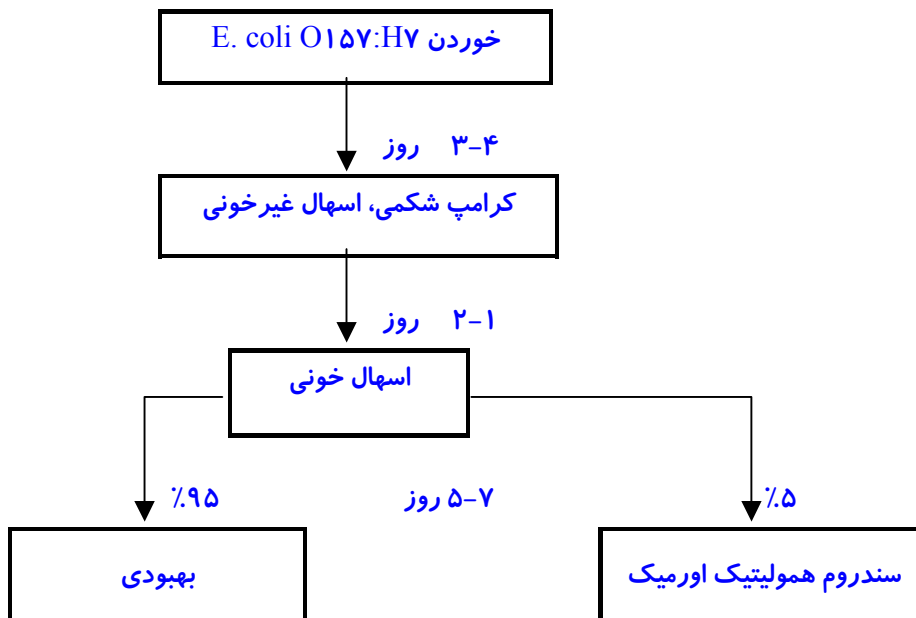
در سال‌های اخیر میوه و سبزیجات هم بعنوان عوامل ایجاد کننده اپیدمی شناخته شده‌اند. در ایالات

متحده، موادی نظیر کاهو، سیب، آب سیب پاستوریزه نشده هم باعث اپیدمی بوده‌اند (۷). اپیدمی ناشی از آب آلوده به دنبال نوشیدن آب و یا شنا در آب کلرینه نشده، انتقال از انسان به انسان در مهد کودک‌ها و خانه سالمندان هم گزارش شده است که نشان دهنده این مطلب است که دوز آلوده کننده E. coli O157 نظیر شیگلا بسیار کم است و حداقل ۵۰ ارگانیسم را ذکر می‌کنند (۹،۸). در انسان ارگانیسم‌ها تا چندین هفته بعد از بهبودی علائم از طریق مدفوع دفع می‌شود و این زمان در کودکان، طولانی تر نیز می‌باشد (۱۰).

## تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی عفونت E. coli O157:H7 از ناقلین بدون علامت تا اسهال غیرخونی، کولیت هموراژیک، سندروم همولیتیک اورمیک و مرگ، متغیر است. دوره کمون ۸-۱ روز و بطور متوسط ۳ روز می‌باشد. اغلب بیماران مبتلا به کولیت هموراژیک، در عرض ۷ روز سریعاً بهبود می‌یابند. بیماری با کرامپ‌های شکمی و اسهال غیر خونی شروع می‌شود. مدفوع در عرض ۲-۱ روز خونی شده که از مقدار کم خون به صورت رگه در مدفوع تا مدفوع کاملاً خونی ممکن است دیده شود. بیش از ۷۰٪ بیماران در اغلب مطالعات اسهال خونی داشته‌اند. استفراغ در ۳۰-۶۰٪ موارد و تب خفیف در ۳۰ درصد موارد گزارش شده است. نداشتن تب، پزشک را متوجه علل غیر عفونی نظیر کولیت ایسکمیک، انواژیناسیون و بیماری التهابی روده می‌نماید. گاهی حساسیت و درد شکم اشتباهاً منجر به تشخیص آپاندیسیت و حتی جراحی شکم می‌شود (۵).

### شکل ۱ - خلاصه سیر بالینی (۶)

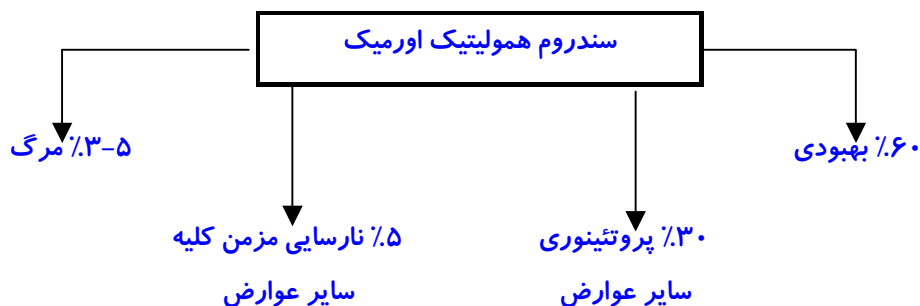


بطور معمول حدود ۷-۳ درصد بیماران، دچار سندروم همولیتیک اورمیک می‌شوند ولی در بعضی از گزارش‌ها تا ۲۰ درصد هم دیده شده است (۱۰). این سندروم، مهمترین عارضه O157 E. coli است که ۱۰-۵ روز بعد از شروع علائم یعنی زمانی که اسهال در اغلب بیماران، بهبود یافته است عارض می‌شود. تظاهرات بالینی آن به صورت آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی و نارسائی حاد کلیه تظاهر می‌نماید. این علائم می‌تواند همراه با علائم نورولوژیک، تشنج، انفارکتوس، کوما در ۲۵٪ موارد و یا درگیری ارگان‌های دیگر باشد. عوارض نادرتر مثل پانکراتیت، دیابت ملیتوس، افیوژن پلور و پریکارد هم گزارش گردیده است. ضمناً در بالغین می‌تواند بصورت پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک نیز تظاهر نماید که وضعیتی مشابه سندروم همولیتیک اورمیک است (۵، ۱۰). شایان ذکر است که عوامل زیر در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از E. coli O157:H7 خطر پیدایش سندروم همولیتیک اورمیک را افزایش می‌دهد (۶).

- استفاده از داروهائی که حرکات روده را کند می‌کند
- اسهال خونی
- تب
- استفراغ
- افزایش لکوسیت‌های خون
- دو انتهای سن (بخصوص کودکان کمتر از ۵ سال)
- جنس مؤنث

۳-۵٪ بیماران مبتلا به این سندروم به طور ناگهانی فوت می‌کنند و همین حدود هم به طرف بیماری مزمن کلیوی می‌روند. ضمناً بعضی از بیمارانی که فعالیت کلیه آن‌ها به حالت عادی بر می‌گردد ممکن است پروتئینوری مزمن و بعضی نارسائی کلیه ماه‌ها و یا سال‌های بعد حادث شود. عوارض دیررس به صورت سنگ کیسه صفرا، تنگی کولون، پانکراتیت مزمن، عدم تحمل گلوکز و اختلالات رفتاری گزارش شده است که در شکل ۲، خلاصه گردیده است (۸).

شکل ۲ - عوارض دیررس بیماری



## تشخیص

تغییرات آزمایشگاهی در ابتدای بیماری اختصاصی نیست. به طوری که معمولاً لکوسیت‌های سرم افزایش می‌یابد ولی در اغلب بیماران لکوسیت‌های مدفوع کمتر از ۱۰ در هر دید میکروسکوپی قوی است حتی در کسانی که اسهال خونی دارند در باریم آن‌ها علامت اثر انگشت (**Thumb printing**) بخصوص در کولون صعودی و عرضی که نشان دهنده ادم و خونریزی زیر مخاط است دیده می‌شود. در اندوسکوپی، مخاط کولون ادما، هیپرامیک و گاهی اولسراسیون‌های سطحی و یا پسودومامبران دیده می‌شود (۱۱).

تشخیص عفونت *E. coli* O۱۵۷:H۷ را باید در هر بیماری که اسهال خونی دارد و یا کسانی که با سندروم همولیتیک اورمیک، تحت بررسی هستند در نظر داشت.

وقتی به این عفونت مشکوک هستیم باید نمونه مدفوع برای آزمون‌های اختصاصی تهیه شود. برخلاف بقیه سوش‌های *E. coli*، سروتایپ O۱۵۷:H۷، سوربیتول را در مدت ۲۴ ساعت تخمیر نمی‌کند و کلونی‌های بدون رنگ حاوی سوربیتول در محیط کشت Mae con key agar تشکیل می‌دهد آنتی‌ژن O۱۵۷ را می‌توان با تست آگلوتیناسیون مستقیم یا با لاتکس آگلوتیناسیون تشخیص داد. تست‌های آگلوتینین برای نشان دادن آنتی سرم اختصاصی H به منظور تأیید تشخیص، با اهمیت می‌باشد.

در آزمایشگاه‌های مرجع، بررسی توکسین و تعیین تایپ هم با انجام آزمایش روی سلول‌های vero یا با هیبریداسیون با DNA Probes اختصاصی یا PCR انجام می‌شود (۷).

## درمان

اصلاح آب و الکترولیت بیماران اسهالی، کنترل علائم و عوارض سندروم همولیتیک اورمیک، تجویز پلاسما و silicon dioxide بعنوان مهارکننده گیرنده وروتوکسین اساس اداره و درمان این بیماران است (۱۳). برای کودکان کمتر از ۸ سال و افراد مسن، کنترل گلبول‌های سفید، هماتوکریت و ارزیابی ادراری اهمیت دارد. پیدایش گلبول‌های قرمز تکه تکه (خرده ریزه) در گستره خون محیطی می‌تواند نشان‌دهنده سندروم همولیتیک اورمیک باشد و نیاز به بستری شدن و مراقبت شدید را می‌طلبد. *مصرف داروهائی که حرکات روده را در اسهال کاهش دهد ممنوع است زیرا پیشرفت به طرف سندروم همولیتیک اورمیک را تشدید می‌کند.*

درمان *E. coli* O۱۵۷ با آنتی بیوتیک‌ها مورد اتفاق نظر نیست. مطالعات، نشان داده که درمان آنتی بیوتیکی این ارگانیزم و شیگلا دیسانتری خطر آزاد شدن شیگاتوکسین را افزایش می‌دهد در نتیجه سندروم همولیتیک اورمیک، با شیوع بیشتری عارض می‌شود (۸). ولی مطالعات دیگر این مطلب را ثابت نکرده و حتی در بعضی از مطالعات، اثرات محافظتی هم دیده شده است (۱۴).

نشان داده شده که **روکسیتروماپسین** و **کلینداماین** آزاد شدن توکسین را از ارگانیزم کاهش داده و زمانی که همراه با **لوفلوکسازین** تجویز شده است تعداد ارگانیزم را هم کاهش داده است (۱۵). در مجموع، حتی در منابع معتبر سال ۲۰۰۴ نیز بر خودداری از تجویز داروهای ضد حرکات روده (**Antimotility**) و آنتی بیوتیک‌ها و بویژه، کوتریموکسازول و فلوروکینولون‌ها در این بیماران، تاکید گردیده است (۱۶).

درمان سندروم همولیتیک اورمیک، شامل توجه به اختلالات آب و الکترولیت بیمار، تغذیه، آنمی شدید، کنترل هیپوتانسیون، تشنج و ازوتمی است و نیمی از بیماران احتیاج به دیالیز دارند. تاثیر درمان‌های کمکی مثل ترانسفوزیون، پلاسمای تازه، ایمونوگلوبولین وریدی و پلاسما فرزیس به اثبات نرسیده است. احتمالاً رزین‌های جذب کننده توکسین شیگا و آنتی بادی‌های خنثی کننده توکسین امیدهای درمانی هستند (۶). لازم به ذکر است که ابتلاء به این عفونت باعث ایجاد مصنویت نمی‌شود و در حال حاضر واکسنی هم برای آن تهیه نشده است.

## پیشگیری

در مورد عدم استفاده از گوشت خوب پخته نشده، شیر و آب میوه تمیز پاستوریزه اطلاعات کافی باید در دسترس عموم قرار گیرد.

در ارزیابی بیماری که با اسهال مراجعه کرده و یا سندروم همولیتیک اورمیک دارد، در مورد مصرف مواد غذایی باید سؤال شود و بخصوص در اجتماعات باید از انتقال بیشتر جلوگیری گردد. در اپیدمی‌ها یافتن منبع آلودگی و سوش ارگانسیم، از اهمیت زیادی برخوردار است.

شایان ذکر است که این ارگانسیم‌ها نیز همانند شیگلاها از قابلیت سرایت زیادی برخوردار بوده و حتی ورود تعداد کمی از آن‌ها به بدن انسان، باعث بروز بیماری می‌شود. دوره قابلیت سرایت بیماری تا زمانی است که ارگانسیم‌ها از طریق مدفوع، دفع می‌شوند. این زمان در بالغین مبتلا در حدود یک هفته و در بسیاری از کودکان، در حدود سه هفته می‌باشد و حتی ممکن است حالت ناقلی طولانی مدت نیز به نحو غیرشایعی حادث گردد. ضمناً کودکان کمتر از پنج ساله و سالخوردگان، در معرض خطر بیشتری هستند.

طی دوره اسهال و بویژه در دوران بستری شدن بیماران باید مواظبت‌های روده‌ای به دقت اجرا گردد و حدود ۴۸ ساعت پس از خاتمه مصرف آنتی بیوتیک‌ها، کشت مدفوع انجام شود و تا زمانی که ۲ نمونه مدفوع که به فاصله ۲۴ ساعت از یکدیگر کشت داده شده است منفی نگردد به افراد مبتلا اجازه بازگشت به مشاغل حساسی نظیر تهیه مواد غذایی و یا مراقبت از کودکان، داده نشود. ضمناً کارکنان حرفه‌های پزشکی و سایر تماس یافتگان با این بیماران در صورتی که در تماس با کودکان کم سن هستند و یا به نحوی در تهیه اغذیه عمومی، دخالت دارند باید از نظر کشت مدفوع، مورد بررسی قرار گیرند (۱۷).

## منابع

- 1) Riley Iw, Remis Rs, Helgerson sD, Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotpe. N Engl J Med 1983, 308:681-685.
- 2) Karmali MA, steele BT, Petric M, lime. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing E coli in stools. Lancet 1983, I:619-20
- 3) Whittam TS, wolfe ML, wachsmuth IK, orskov I, wilson RA, Clonal relationships among E coli strains That cause hemorrhagic colitis and infantile diarrhea. Infect Immun 1993; 61:1619- 29.

- 4) Cimolai N, Bassalygas, Mah DG, Morrison BJ, Corter JE. A continuing assessment of risk factors for The development of E. coli O157:H7. associated hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1994;42:85-89.
- 5) Slutskerl, Riec AA, Greene KD, Wells JG, Hutwagner L, Griffin PM. E. coli O157:H7 diarrhea in The USA. Clinical and epidemiological feature: *Ann Intern Med* 1997;126:505-13.
- 6) Mead PS, Griffin PM. Escherichia E. coli O157:H7. *Lancet*, 1998; 352: 1207-12.
- 7) Coia JE Clinical, microbiological and epidemiological aspects of E. coli O157 in *Infection*. *FEMS Immu and Med Micro* 1998 (20) 1-9.
- 8) Griffin PM. E coli O157:H7 and other enterohemorrhagic E. coli, In: Blaster MI, Smith PD, Ruvlin JI, Greenberg Hb, Guarrant RL, eds. *Infections of gasterointestinal Tract*, New York Raven press, 1995: 739-61.
- 9) Tiden J, young W, Mc Namara AM, A new route of Transmission for E coli O157:H7. *Am J Publ Hlth* 1996; 86: 1142-45.
- 10) Le saux N, spika JS, Friesen B, Ground beef consumption in noncommercial setting is a risk factor for sporadic E coli O157:H7. *Infection in Canada. J Infect Dis* 1993; 167: 500-02.
- 11) Moake JL. Haemolytic-uraemic syndrome *Lancet* 1994; 343: 393-94.
- 12) Gunser F, Bohm H, Russmann H, Molecular detection of sorbital-Fermenting E. coli O157: in patients with HUS. *J clin Microbial* 1992; 30: 1807-10.
- 13) Todd W.T.A, Dundas S. The management of VTEC O157 Infection. *Inter J Food Micro* 2001; 66: 103-110.
- 14) Bell BP, Griffin PM, Lozanop. Predictors of HUS in children during a large outbreak of E. coli O157:H7 *Infections Pediatrics* 1997; 100: 12-16.
- 15) Murakami J, Kishi K, Hirai K, Hiramutsu K, Macrolides and clindamycin suppress the release of Shige-like toxins From E. coli O157:H7. *Inter J Antimicro Agents* 2000; 15: 103-109.
- 16) Nathan M. Thielman, Richard L. Guerrant, Acute Infectious Diarrhea, *N Engl J Med* 2004; 350:38-47.
- 17) James Chin, Diarrhea Caused by Escherichia Coli, *Control of Communicable Diseases*, 17<sup>th</sup> ed. American Public Health Association, 2000, pp. 155-158