



# کزاز

## فراموش شده اما همچنان تهدید کننده

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقابل ۶ بیماری قابل پیشگیری منجمه کزاز عمل کرده است و کودکان ایمن را از ۵ درصد در نیمه دهه ۷۰ به ۸۰ درصد در پایان ۱۹۹۱ رسانیده، وقوع نهائی کزاز را هنوز یک در میلیون در سال تخمین می‌زنند که مرگ و میر آن بین ۲۰ تا ۵۰ درصد نوسان دارد و فراموش نشود که نیمه از مرگ‌های ناشی از کزاز در نوزادان رخ می‌دهد که با ایمن‌سازی مادران باردار قابل پیشگیری خواهد بود. (۱)

بیماری کزاز با سختی عضلانی و اسپاسمهای رفلکسی مشخص می‌شود که بوسیله یکی از سم‌های تولید شده از باکتری یعنی تتانوسپاسمین بوجود می‌آید. (۲)

### ویژگیهای کزاز

بیماری کزاز با سختی عضلانی و اسپاسمهای رفلکسی مشخص می‌شود که

تهدید بیماریهای عفونی بعلت مقاوم شدن آنها به داروهای ضد میکروبی موجود نگرانی آور است ولی نباید فراموش کرد که گروهی از این بیماریها تحت کنترل قرار گرفته‌اند. یکی از این بیماریها کزاز است که بوسیله "کلستریدیوم تتانی"، یک باسیل بیهوازی، گرم مثبت و اسپوردار موجود در خاک ایجاد می‌شود. یک بررسی انجام شده در امریکا که بصورت اتفاقی (راندوم) انجام شد نشان داد که ۷۰ درصد بچه‌های حول و حوش ۶ سال دارای سطح پلاسمائی مناسبی (محافظة کننده‌ای) از آنتی بادیهای کزاز می‌باشند. یافته نگران کننده این بررسی این بود که در میان افراد ۶۰ تا ۶۹ ساله این سطح محافظت کننده آنتی بادی تنها در ۵۰ درصد افراد وجود داشت و در ۷۰ سالگی به ۳۰ درصد می‌رسید. (۱) بررسی نشان می‌داد علی‌رغم اینکه برنامه‌های ایمن‌سازی به خوبی در ایمن‌سازی کودکان در



توکسوئید کزاز به خوبی بررسی شده است. در جریان جنگ جهانی دوم، ۲/۷ میلیون امریکائی مجروح در بیمارستانهای نظامی پذیرفته شدند در میان این خیل عظیم افراد مصدوم تنها ۱۲ مورد کزاز رخ داد که ۵ مورد آن به مرگ منتهی شد. از میان این ۱۲ نفر تنها در ۴ نفر سری کامل ایمن سازی اساسی انجام گرفته بود، برعکس در جریان محاصره و تصرف مانیل در اوائل سال ۱۹۴۵ از میان ۱۲ هزار نفر شهروند آسیب دیده، دست کم ۴۷۳ مورد کزاز گزارش شد (میزان وقوع: ۴ درصد)(۱).

### بیماریزانی

کلستریدیوم تتانی در مدفوع انسان و بسیاری از حیوانات یافت می شود و اسپوره های آن در خاک فراوان می باشد. بدنبال آلوده شدن پوست، شرایطی چون: حضور بافت نکروزه، وجود چرک و حضور اجسام خارجی موجب تولید یک محیط مساعد برای تکثیر و رشد اسپورها فراهم کرده نهایتاً به تولید سم می انجامد. (۲) تتانواسپاسمین بصورت یک زنجیره ۱۵۱ کیلو دالتونی سنتز می شود که پس از آن بریده شده و دو ملکول آزاد می کند. ملکولی که زنجیره سنگین (۱۰۰ کیلو دالتون) دارد مسئول اتصال ویژه به سلولهای عصبی است در حالیکه ملکول زنجیره سبک موجب انسداد رهش نوروترانسمیتر می شود. ملکول اخیر (زنجیره سبک) یک «اندوپپتیداز روی» است که موجب شکافتن یک پروتئین غشائی و وزیکولهای

بوسیله یکی از سم های تولید شده از باکتری یعنی تتانواسپاسمین (Tetanospasmin) بوجود می آید. بیماری بطور مشخص در نوزادان و بدنبال عفونت بند ناف و یا در بچه ها و بالغین متعاقب آلوده شدن زخمها بروز می کند. (۲) کلستریدیوم تتانی در شرایط بیهواری دو نوع سم تولید می کند: تتانولیزین (Tetanolyzin) (که همولیزینی است فاقد فعالیت بیماریزائی شناخته شده) و تتانواسپاسمین که مسئول بیماری کزاز شناخته شده است. (۱)

### همه گیر شناسی

بنابر آمار در سال ۱۹۸۷ یک میلیون مورد کزاز نوزادان و ۶۸۰ هزار مورد کزاز در سایر گروه های سنی در سراسر جهان رخ داده و به ترتیب موجب ۸۰۰ هزار و ۲۳۰ هزار مورد مرگ گردیده است.

بیشتر موارد بیماری در کشورهای در حال توسعه رخ داده که علت آن واکسیناسیون نا کافی بوده و نه افزایش مواجهه بیشتر با عامل بیماری. بطور معمول مردان بیش از زنان در معرض خطر قرار دارند. در کشورهای صنعتی ابتدای بالغین بالای ۶۰ سال غیر ایمن امری معمول است در حالیکه در کشورهای غیر صنعتی کزاز نوزادان قابل توجه بوده یک مشکل عمده بهداشت عمومی به شمار می آید. در افریقا کزاز عامل ۰/۵ تا ۲ درصد همه مرگ و میرهای کودکان است. (۲)

خطر بیماری و کارآئی ایمن سازی فعال با



سیناپسهای کوچک یعنی Synaptobrevin در یک جایگاه منفرد می‌شود.

## ●● کلستریوم تتانی در مدفوع انسان و بسیاری از حیوانات یافت می‌شود و اسپورهای آن در خاک فراوان می‌باشد. ●●

سم از طریق انتقال درون اکسونی (با سرعت ۷۵ تا ۲۵۰ میلیمتر در روز) خود را به CNS می‌رساند در آنجا موجب انسداد پیش سیناپسی در سیناپسهای سلولهای مهارى Renshaw و فیبرهای نورونهای حرکتی آلفا (Ia) می‌شود که بکار تهیه و رهش دو ترانسمیتر وقفه‌ای یعنی گابا و گلیسین مشغول هستند. و با این ترتیب انتقال واسطه‌های عصبی در مسیرهای مهارى خصوصاً در نخاع قطع می‌شود. در این حال سیناپسهای حاوی استیل کولین در سلولهای رنشاو تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. (۱) ضمناً فعالیت اضافی و بی‌نظم سیستم عصبی اتونوم هم آشکار می‌شود.

## چگونگی آلودگی

کزاز نوزادان حاصل عفونی شدن محل بریدن بند ناف است که بدنیاال استفاده از لوازم غیراستریل برای بریدن ناف رخ می‌دهد. در سایر موارد (غیر نوزادان) عفونت پس از آلوده شدن شدید زخم ایجاد می‌شود. زخمهای مزمن یا شرایطی چون اولسرها، گانگرن، زخمهای جراحی، عفونتهای گوش و سرمازدگی نیز

می‌توانند ایجاد عفونت بکنند. در بسیاری از موارد کزاز بدنیاال زخمهای جزئی یا غیر آشکار رخ می‌دهد بنابراین همه زخمها را علیرغم ابعاد آن بایستی بعنوان یک کانون مستعد کزاز در نظر گرفت. (۲)

## الگوهای بالینی

هنگامیکه سم کزاز سنتز شد از ناحیه آلوده به سمت طناب نخاعی حرکت می‌کند، فرایندی که ۲ تا ۱۴ روز به طول می‌انجامد. در صدمات چهره فاصله بروز بیماری کوتاهتر است. هنگامیکه سم به نخاع رسید کزاز موضعی (Localized) یا جمجمه‌ای (Cephalic) ممکن است مقدماً بروز کند که با کزاز فراگیر ادامه می‌یابد (۱). کزاز با چهار نوع تظاهر بالینی از یکدیگر تمیز داده می‌شود:

## الف - کزاز فراگیر

این حالت با سختی منتشر عضلانی از طریق اسپاسمهای رفلکسی متناوب مشخص می‌شود. ■ ریجیدیتی: قفل شدن آرواره‌ها (تریسموس) که ناشی از ریجیدیتی عضلات جوئنده است در اغلب موارد زودرس‌ترین نشانه بیماری است. دیسفاژی دردناک نیز بعلت درگیر بودن عضلات حنجره یک سیمپتوم عادی است. ■ اسپاسمهای رفلکسی: این امر نتیجه افزایش ناگهانی سختی عضلانی است که ممکنست خود به خود یا بدنیاال تحریکات خارجی رخ بدهد. این اسپاسمها ممکنست تنها چند ثانیه به درازا بکشند



دیدن نواحی سر و گردن یا عفونی شدن چشم و گوش میانی بروز می‌نماید، مستلزم درگیری، اعصاب حرکتی جمجمه بخصوص عصب هفتم (VII) آنست. بیماری می‌تواند در جهت کزاز

اما معمولاً برای مدت طولانی‌تری دوام پیدا می‌کنند. (۲) و بک وضعیت خاص واقع می‌شود: خمیدگی اندامهای فوقانی، گره شدن مشتها و کشیدگی ساقها. وقوع آپنه در حین اسپاسم

● هنگامیکه سم کزاز سنتز شد از ناحیه آلوده به سمت طناب نخاعی حرکت می‌کند، (فرایندی که ۲ تا ۱۴ روز به طول می‌انجامد). در صدمات چهره، فاصله بروز بیماری کوتاهتر است. هنگامیکه سم به نخاع رسیده کزاز موضعی یا جمجمه‌ای ممکن است مقدمتاً بروز کند که با کزاز فراگیر ادامه می‌یابد. ۶۶

فراگیر پیشرفت‌کند و پیش‌آگهی ضعیفی دارد. (۲)

### تشخیص

تشخیص مبتنی بر یافته‌های بالینی است. کشت مثبت کلتوریوم تنانی تنها در ۳۰ درصد موارد بدست می‌آید و تازه غیر اختصاصی هم هست. سابقه ایمنی کامل یا سطوح بالای آنتی‌توکسین تشخیص را منتفی می‌سازد. CSF معمولاً نرمال است اما غلظت پروتئین آن ممکنست بالا باشد.

### تشخیص افتراقی

شرایطی که موجب سختی منطقه‌ای یا محدود عضله می‌شود می‌تواند با کزاز خفیف یا اوائل بیماری کزاز اشتباه شود. اینها عبارتند از آبسه‌های دندانانی یا لوزه‌های چرکی (که موجب تریسموس می‌شوند)، مننژیت (که سختی گردن را بدنبال دارد) و پریتونیت‌ها (سختی عضلانی ناحیه شکم). هرچند اسپاسمهای رفلکسی تا حدود زیادی

عادی است و اسپاسم حنجره ممکنست موجب آسفیکسی شود، بیمار کاملاً هشیار است مگر اینکه هیپوکسی طولانی در کار باشد. (۱) اضطراب بارز خصوصیتی است که در تمامی موارد کزاز فراگیر دیده می‌شود.

### کزاز نوزادان

بطور معمول ۱۰-۳ روز بعد از تولد رخ می‌دهد، نشانه‌هایش مکیدن ضعیف، دشواری در بلع و نشانه‌های کزاز فراگیر می‌باشد.

کزاز موضعی: یک فرم خفیف غیرمعمول است که تمایل دارد در افرادی که بطور ناقص واکسینه شده‌اند بروز کند. سختی عضلانی و اسپاسم‌ها محدود است به عضلات اطراف ناحیه آسیب‌دیدگی. البته ممکنست بصورت کزاز فراگیر گسترش پیدا کند.

کزاز سفالیک: نادر است و متعاقب صدمه



شبهه مسمومیت با استریکنین است اما ریجیدیتی میان اسپاسمها وقوع پیدا نمی‌کند. کزاز را می‌توان به سهولت با نبود تریسموس افتراق داد و نیز اینکه به نحو غالبی اسپاسمها ماهیت دیستال دارند. شرایط دیگر که گهگاه در تشخیص افتراقی وارد می‌شود عبارتند از هاری، دیستونی ناشی از فنوتیازین‌ها و هیستری. (۲)

### پیچیدگی‌ها

موارد خفیف کزاز معمولاً ظرف ۴ روز رفع می‌شود اما موارد حاد ممکنست ۶-۴ هفته دوام بیاورد. آسفیکسی متعاقب اسپاسم حنجره رخ می‌دهد. دشواری در بلع و تریسموس شدید ممکنست موجب پنومونی ناشی از اسپیراسیون بشود. آتلکتازی، عفونتهای ریوی و سندرم زجر تنفسی در بالغین از عمده‌ترین موارد پیچیدگی بیماری به شمار می‌آیند. اختلالهای سیستم عصبی خود مختار با آزاد شدن مقادیر اضافی از کانتولامین مشخص می‌گردد و بطور معمول در دومین هفته بیماری آشکار می‌شود. مشخصات بالینی اختلال در عملکرد سیستم خود مختار مشتمل است بر هیپرتانسیون متغیر، تاکیکاردی، آریتمی، انقباض عروق محیطی و تعریق.

پیچیدگی دیگر شامل ترومبوزوریدهای عمقی (DVT) و آمبولی ریوی، اولسر ناشی از استرس، عفونتهای Nosocomial، احتیاس ادرار، رابدومیولیزیس با نارسائی کلیه، فلج ایلئوس، اختلالات الکترولیتی و متابولیک و

شکستگی‌های مهره‌های می‌شوند (۲).

### اقدامات درمانی

حفظ تهویه و برقراری اکسیژناسیون از طریق کنترل اسپاسمهای عضلانی، کلید آغاز درمان است. سایر معیارها عبارتند از اجتناب از اسپیره شدن محتویات معده، پیشگیری از بروز اولسر ناشی از استرس و کنترل اختلال عملکرد سیستم اتونوم. بنزودیازپین‌ها سنگ بنای اصلی درمان هستند که بطور غیرمستقیم مفید واقع می‌شوند (تقویت سیستم گابا آرژیک) هرچند قادر به اعاده مهار سیستم گلیسینرژیک نیستند. برای جلوگیری از اسپاسمهایی که ۵ تا ۱۰ ثانیه به درازا می‌انجامد، دیازپام را بصورت ۱.۷ بکار می‌برند. دوز معمولی ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم هر یک تا هشت ساعت است اما ممکنست ضرورت استفاده از ۴۰ میلی‌گرم دیازپام در هر ساعت هم پیش بیاید. اشکال استفاده از دوزهای بالا وقوع احتمالی اسیدوز لاکتیک ناشی از حامل (پروپیلن گلیکول) موجود در آمپول دیازپام است.

شرایطی که موجب سختی منطقه‌ای یا محدود عضله می‌شود، می‌تواند با کزاز خفیف یا اوایل بیماری کزاز اشتباه شود. ۶۶

ایمونوگلوبولین کزاز (TIG) پانصد واحدی توصیه می‌شود هرچند در مورد کارآئی آن اتفاق نظر وجود ندارد. پنی‌سیلین G که طی سالها



پنی سیلین G پروکائین ایجاد کرد. (۱)

### پیش آگهی

میزان مرگ و میر کزاز از ۱۰ تا ۷۵ درصد متغیر است. در موارد کزاز نوزادان حد مرگ و میر تا ۹۰ درصد بالا می‌رود. در صورتیکه تسهیلات مراقبت‌های ویژه در

به صورتی گسترده بکار می‌رفت، اینک داروی انتخابی به شمار نمی‌آید. مترونیدازول (۵۰۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت یا ۱۰۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت بصورت ۱.۷) داروی مناسبتر و با اثر ضد میکروبی بهتری است، پنی سیلین همانند سم کزاز آنتاگونیست شناخته شده گابا به شمار می‌آید. در یک مطالعه مترونیدازول نتیجه‌ای بهتر از تزریق

هدف درمانی	دستور العمل	درمان جایگزین
سم خنثی شده غیر متصل	تزریق داخل عضلانی TIG انسانی، در بزرگسالان ۵۰۰ واحد آن به اندازه دوزهای بالاتری که تجویز می‌شود موثر است.	
پاکسازی منبع آلودگی	پس از تجویز HTIG زخم را تمیز می‌کنند. تزریق پنی سیلین وریدی برای کشتن شکل‌های در حال تکثیر و رشد کلستری‌دیوم تتانی	مترونیدازول را نیز می‌توان مورد استفاده قرار داد.
کنترل ریجیدیتی و اسپاسم عضلانی	موارد خفیف با دیازپام وریدی کنترل میشود اما اغلب به دوزهای بزرگتری از دیازپام نیاز خواهد بود. موارد شدید نیاز به تراکتوستومی و تهویه با فشار مثبت دارند.	فنوباریتال و کلردیازپوکساید وسیعاً بعنوان داروهای جایگزین بکار می‌روند. دانسترون را بعنوان شل‌کننده عضلانی مورد استفاده قرار می‌دهند.
کنترل اختلال عملکرد سیستم اتونوم	بحرانهای فشارخون را بوسیله لابتالول (دارای آثار $\alpha$ و $\beta$ بلاکر) برطرف می‌کنند.	مرفین موجب کاهش ریلیز کاتکولامین می‌شود. سولفات منیزیم یا کلونیدین را نیز می‌توان برای کنترل حملات فشارخون بکار برد.

جدول ۱- اداره کزاز



دسترس باشد، مرگ و میر تا سطح ۱۰ الی ۲۰ درصد کاهش می‌یابد. دشواریهای قلبی منجمله ایست ناگهانی قلب مسئول ۴۰ تا ۵۰ درصد مرگها است. گرفتاریهای تنفسی و سپتی سمی از عوامل عمده مرگ در کشورهای در حال توسعه است.

پیش‌آگهی ضعیف عبارتند از:

- شدت بیماری
- محدوده سنی خاص Extremeage،
- کوتاه بودن دوره اینکوباسیون
- پیشرفت سریع بیماری
- تاخیر در جستجوی مراقبتهای پزشکی
- کزاز نوزادی یا سفالیک
- بالا رفتن پروتئین CSF

مبتلایان با بیماری خفیف بطور معمول بهبود کامل خواهند یافت. کند ذهنی، فلج مغزی، وقفه رشد و Enuresis امری عادی متعاقب کزاز نوزادان است. در بالغین ضعف عضلانی و آتروفی، بیقراری، کاهش ظرفیت ذهنی، دشواری در گفتار، تعادل و حافظه نیز مورد اشاره قرار گرفته‌اند. (۲)

### پیشگیری

#### الف - ایمنی‌سازی فعال

■ بچه‌های زیر ۷ سال بایستی ابتدا ۴ دوز اولیه از توکسوئید کزاز را بصورت داخل عضلانی دریافت نمایند. ۳ دوز اول را که از ۶ هفتهگی تا سه ماهگی آغاز می‌شود هر ۴ تا ۸ هفته تزریق می‌کنند در حالیکه چهارمین دوز را ۶ تا ۱۲ ماه بعد از نوبت سوم واکسیناسیون بکار می‌برند. واکسنهای

یادآوری بایستی هر ۱۰ سال یکبار تزریق شود تا ایمنی بدست آمده حفظ گردد.

■ بالغین ایمن نشده: مطالعاتی که بر مبنای ارزیابی سروولوژیکی ایمنی در برابر کزاز در کشورهای صنعتی صورت گرفته نشان می‌دهد که ۴۰ تا ۸۰ درصد افراد بالای ۶۰ سال مستعد ابتلا به بیماری هستند به این افراد بایستی ۳ دوز اولیه واکسن تزریق شود که دوز دوم ۴ تا ۸ هفته پس از دوز اول و دوز سوم ۶-۱۲ ماه پس از دومین واکسیناسیون انجام می‌گیرد.

■ بیمار بهبود یافته از کزاز حتماً باید واکسینه شود چرا که ابتلا به بیماری موجب ایجاد ایمنی نمی‌شود.

■ مادران باردار: تخمین زده‌اند که فقط ۲۵ درصد مادران در کشورهای در حال توسعه دارای ایمنی کامل (محافظت کننده) هستند که از طریق جفت به جنین آنها نیز انتقال پیدا می‌کند. مادران باردار مستعد بایستی دست کم دو دوز واکسن را با فاصله ۶ تا ۸ هفته در طول بارداری دریافت نمایند. دوز سوم هم ۶ ماه بعد از دومین دوز تزریق خواهد شد. استراتژی دیگر برای جلوگیری از کزاز نوزادان شامل آموزش پرستاران شاغل در زایشگاهها و بالا بردن تعداد زایمانها در مراکز بهداشتی است.

#### ب - شیوه رایج مراقبت از زخمها

همه زخمها را باید تمیز کرد و دیریدمان جراحی هم انجام داد. در صورت لزوم مواد



مواردیکه وضعیت واکسیناسیون مشکوک، ناقص یا مبهم باشد بایستی علاوه بر تزریق واکسن از سرم ضدکزاز یا ایمونوگلوبولین کزاز (TIG) آنهم در صورتیکه زخم آلوده و له شده باشد نیز استفاده کرد. در خاتمه باید تاکید کرد که تهدید کزاز همچنان برقرار است و نبایستی آنرا فراموش کرد بهترین

خارجی یابافت نکروزه را بایستی خارج نمود. برای زخمهای آلوده باید آنتی بیوتیک تجویز کرد. پنی سیلین و مترونیدازول هر دو فعالیت خوبی در برابر کلستریدیوم تتانی نشان داده اند. پیشگیری از کزاز با توجه به نوع زخم و وضعیت ایمن سازی بیمار تغییر می کند (جدول ۲). افراد با سابقه ایمن سازی

سایر زخمها		زخمهای کوچک و تمیز		مدتی که از آخرین تزریق واکسن می گذرد (سال)	وضعیت واکسیناسیون
TIG	توکسوئید	TIG	توکسوئید		
-	-	-	-	کمتر از ۵ سال	۱- کامل
-	+	-	-	بین ۵ تا ۱۰ سال	۲- کامل
-	+	-	+	بیش از ۱۰ سال	۳- کامل
+	+	-	+	—	۴- ناقص / مبهم

جدول ۲- راهنمای کاربرد پیشگیرانه توکسوئید کزاز و ایمونوگلوبولین کزاز (TIG)

طریق و ضمناً ارزانترین آنها انجام واکسیناسیون است. تزریق هر ۱۰ سال یکبار واکسن کزاز (بعنوان یادآوری) برای جمعیت سالمند (بالای ۶۰ سال) توصیه می شود. (۱)

ناشناخته یا غیر مطمئن را بایستی بعنوان کسانی در نظر گرفت که قبلاً توکسوئید کزاز دریافت نکرده اند (۲). بطوریکه از جدول ۲ مستفاد می گردد تنها در یک مورد از چهار مورد بالا یعنی در

#### منابع:

1. Sanford J.P. Tetanus, Forgotten But Not Gone. The New England Journal of Medicine 1995; 332 (12): 812 - 813
2. Maartens G., Hussey G. Tetanus Medicine International 1992; 4435 - 37