مقـــاله تحقیقی

بررسی عوامل پیش گویی کننده طول مدت بستری در کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره

وحیده توپچی زاده[1]، محمد برزگر[2]، سودا چشمایی[3]، رها مرکزی موقر[4]، فاطمه جهانجو[5]، مسعود قهوه چی اکبری[6]*

[1] متخصص طب فیزیکی و توان بخشی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان‌بخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[2] فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات سلامت کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[3] مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان بخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[4] متخصص طب فیزیکی و توان بخشی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان بخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[5] مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان بخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[6] متخصص طب فیزیکی و توان بخشی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، دپارتمان طب فیزیکی و توان بخشی مرکز طبی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

دپارتمان طب فیزیکی و توان بخشی مرکز طبی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:
masood.ghahvechi@yahoo.com

چکیده

زمینه: سندرم گیلن باره یک نوروپاتی متعاقب عفونت بواسطه سیستم ایمنی می‌باشد که سیر بسیار متغیری دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی عوامل موثر در مدت زمان بستری بیماران مبتلا به گیلن باره می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه گذشته نگر و توصیفی- تحلیلی، پرونده ۳۲۴ کودک مبتلا به (گیلن باره) که از خرداد ۱۳۸۲ تا دی ۱۳۹۲ در بیمارستان کودکان تبریز پذیرفته شده بودند مورد بررسی قرار گرفت. این بیمارستان بزرگترین مرکز پزشکی برای کودکان در شمال غربی ایران است. با بازنگری و مطالعه دقیق اطلاعات پرونده های موجود، موارد گمشده به دقت مورد بررسی قرار گرفت و تا حد امکان خطاهای احتمالی در ثبت رکوردها برطرف گردید.

یافته ها: تعداد ۱۷۵ بیمار (۵۴٪) دختر و ۱۴۹ بیمار (۴۶٪) پسر بودند. محدوده سنی حداقل ۶ ماهه و حداکثر ۱۶ ساله با میانگین سنی ۳/۶۶ ± ۵/۱۳ سال بود. در این مطالعه موارد مراجعه شده در فصل تابستان بیشتر از (۱۰۴نفر، ۳۲/۱ درصد) سایر فصل‌ها گزارش شد. در درمان بیماران مبتلا به گیلن باره، ۲۷۲ مورد (۸۶/۴٪) تحت درمان با IVIG قرار گرفتند که از این تعداد ۲۰۶ مورد (۶۵/۴٪) فقط IVIG دریافت کردند و ۶۶ مورد (۲۱٪) به همراه IVIG متیل پردنیزولون نیز دریافت کردند. ۱۷ مورد (۵/۴٪) از بیماران تحت پلاسمافرز قرار گرفتند و ۲۶ مورد (۸/۳٪) هیچ درمانی دریافت نکردند. درگیری حسی و اتونوم به ترتیب در ۴۶/۶٪ و ۱۶/۴٪ از کودکان مشاهده شد. درگیری اعصاب کرانیال در ۱۲۷ کودک (۳۹/۴ درصد) گزارش شد که در این بین اغلب کودکان (۸۹ نفر، ۳۴/۴ درصد) در عصب کرانیال شماره ۹ درگیری داشتند. از بین کودکان تحت مطالعه تنها ۳۱ نفر (۹/۶ درصد) نیاز به تهویه مکانیکی پیدا کرده بودند که برای این کودکان متوسط زمان تهویه مکانیکی ۲۱/۲۵ ± ۲۰/۷۵ روز گزارش شد. متوسط مدت زمان بستری ۱۰/۰۷ ± ۱۲/۲۴ روز بود که بیش از نیمی از کودکان (۱۸۱ نفر، ۵۹/۹ درصد) تا یک هفته از بیمارستان ترخیص شده بودند. ۱۰۷ نفر از کودکان ۳۵/۴٪ یک تا چهار هفته و ۱۴ نفر ۴/۷٪ بیش از چهار هفته بستری شدند.

نتیجه گیری: در کودکان مبتلا به GBS مدت زمان بستری رابطه مستقیمی با نوع درمان دریافتی، درگیری اعصاب اتونوم و کرانیال، شدت بیماری، دریافت تهویه مکانیکی دارد. بیشترین تاثیر در مدت زمان بستری طولانی در بیماران مبتلا به GBS، مربوط به درمان با پلاسمافرز و سپس دریافت تهویه مکانیکی می‌باشد.

واژگان کلیدی: سندرم گیلن باره، کودکان، مدت زمان بستری

مقدمه

سندرم گیلن‌باره Guillain-Barre Syndrome (GBS) یک بیماری عصبی نادر اما جدی است که در نتیجه حمله سیستم ایمنی بدن به اعصاب محیطی ایجاد می شود (۱). در این بیماری فلج حاد شل به صورت متقارن از پاها شروع میشود و به طرف بالای بدن ادامه می‌یابد. پیشرفت بیماری از چند روز تا چند هفته طول می کشد (۲)، در تشخیص این بیماری علاوه بر تظاهرات بالینی، افزایش پروتئین در مایع مغزی نخاعی (Cerebrospinal Fluid) بدون افزایش گلبول سفید و تغییرات هدایت عصبی در بررسی الکتروفیزیولوژیک، کمک کننده است (۳ ، ۴). میزان بروز GBS در سراسر جهان، ۲-۱ مورد در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر در سال است (۵ ، ۶). مطالعات کمی درباره GBS کودکان در ایران انجام شده است، اما یک مطالعه میزان بروز GBS در شمال غرب ایران را ۲ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر در سال برآورد کرده است (۷).

علی رغم پیشرفت در شناخت و درمان، GBS همچنان یک بیماری شدید است. یک چهارم از بیماران نیاز به تهویه مکانیکی برای نارسایی تنفسی یا حفاظت از راه هوایی دارند (۸-۱۱) و ۳-۱۱ درصد از مبتلایان به دلیل عوارض مرتبط با GBS فوت می کنند (۸،۱۰،۱۱). از آنجا که اکثر بیماران نیاز به بستری دارند، GBS به تنهایی سالانه بیش از ۶۰۰۰ پذیرش بیمارستان را در ایالات متحده به ارمغان می‌آورد (۱۲) که هزینه‌های متوسط برای پذیرش هر بیماران مبتلا به GBS نزدیک (۱۷) هزار دلار در هر روز می باشد (۱۳). کاهش مدت اقامت (Length of stay: LOS) بیمار یک هدف مهم برای بیمارستان‌ها است که به دنبال افزایش در دسترس بودن تخت بستری، به حداکثر رساندن بهره‌وری و بهبود نتایج درمان و کاهش عوارض جاری از جمله کاهش خطرات عفونت‌های فرصت طلب، عوارض جانبی دارو و میزان مرگ و میر می‌باشد (۱۴). با توجه به اهمیت مدت اقامت بیماران در بیمارستان و قدمت تحقیقات مربوط به آن در جهان، در ایران به این موضوع کمتر پرداخته شده و چنین پژوهشی تاکنون در بین کودکان مبتلا به سندرم گیلن‌باره صورت نگرفته است. لذا این پژوهش به شناسایی عوامل پیش‌گویی کننده مدت زمان بستری شدن در کودکان مبتلا به سندرم گیلن‌باره خواهد پرداخت.

روش کار

در این مطالعه گذشته‌نگر و توصیفی-تحلیلی، پرونده ۳۲۴ کودک مبتلا به GBS که از خرداد ۱۳۸۲ تا دی ۱۳۹۲ در بیمارستان کودکان تبریز پذیرفته شده بودند مورد بررسی قرار گرفت. معیار ورود به مطالعه، تشخیص قطعی بر اساس معیارهای گیلن‌باره و معیار خروج از مطالعه، ناقص بودن اطلاعات پرونده بالینی بود. این مطالعه با کد (IR.TBZMED.REC.1398.856) به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسید. در این بررسی از فرم های جمع آوری اطلاعات بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره استفاده شد که در این فرم ها سن، جنس و اطلاعات پایه تکمیل شد. تشخیص گیلن باره بر اساس معیارهای گیلن‌باره شامل فلج پیشرونده قرینه با کاهش یا فقدان رفلکس های وتری، بدون وجود سطح حسی مشخص که با توجه به سوابق بیماری علاوه بر علائم بالینی فوق الذکر، شواهد الکتروفیزیولوژیک به نفع سندرم گیلن باره داشته و یا در آنالیز مایع مغزی نخاعی، پروتئین بیشتر یا مساوی ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و سلول سفید کمتر از ۵۰ عدد داشته باشد. با توجه به یافته‌های بالینی و الکتروفیزیولوژیک، تقسیم بیماران به ۴ زیر گروه: ۱- پلی نوروپاتی التهابی حاد دمیلینیزان (AIDP)، ۲- فرم اکسونال ۳- سندرم میلرفیشر و ۴- نوع طبقه بندی نشده صورت می‌گیرد.

بیماران بر اساس کرایتریای الکترودیاگنوستیک به انواع AMAN، AMSAN، AIDP تقسیم‌بندی شدند (۱۵)، که تقسیم‌بندی بیماران به ترتیب: به نوع AIDP در صورت وجود ۳ یافته زیر در ۲ یا تعداد بیشتری عصب شامل طولانی شدن لیتنسی دیستال (<۲۵٪ حد فوقانی نرمال)، طولانی شدن لیتنسی موج F (<۱۲۰٪ حد فوقانی نرمال)، بلوک هدایتی (conduction block=>۲۰٪ کاهش در آمپلیتود پیک تا پیک (peak to peak)) و temporal dispersion)>15%افزایش در طول فاز منفی (negative phase duration)). زمانی که بیماران شواهد کاهش آمپلیتود پتانسیل عمل حرکتی (CMAP) دیستال (<۸۰٪ حد پایینی نرمال) بدون شواهد دمیلینیزاسیون توصیف شده فوق را داشته باشند به عنوان AMAN تقسیم‌بندی می‌شوند; در صورت وجود الگوی AMAN و کاهش آمپلیتود پتانسیل عمل عصب حسی (SNAP) (<۸۰٪ حد پایینی نرمال)، بیماران به عنوان AMSAN و بیماران با آمپلیتود کاهش یافته SNAP ها و ترياد بالینی آتاکسی، افتالموپلژی و آرفلکسی به عنوان واریانت میلر فیشر طبقه‌بندی می‌شوند.

درجه بندی ضعف بیماران در اوج بیماری بر اساس معیارهای Hughes بصورت زیر می باشد: درجه ۰: سالم درجه ۱: علائم و نشانه های خفیف درجه ۲: بدون کمک ۵ متر راه می رود ولی نمی‌تواند بدود درجه ۳: با کمک راه می‌رود درجه ۴: وابسته به صندلی و تخت است درجه ۵: نیاز به تنفس مکانیکی دارد درجه ۶: مرگ (۱۶). در این بررسی درجه شدید بیماری به بیماران با معلولیت درجه ۴-۶ و درجه خفیف تا متوسط بیماری به معلولیت درجه ۰-۳ اطلاق شده است. درگیری اتونوم بر طبق علایم بالینی شامل هیپوتانسیون وضعیتی، تاکیکاردی، برادی کاردی، نوسانات فشار خون، تعیین شد. بیماران از زمان بستری با مطالعات الکتروفیزیولوژیک و بررسی مایع CSF و معاینات مکرر تحت بررسی قرار گرفته و بعد از دریافت درمان

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک، تظاهرات بالینی و پاراکلینیکی کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره (n=۳۲۴)

متغیر		فراوانی	درصد
سن (سال)، میانگین ± انحراف استاندارد		۳/۶۶ ± ۵/۱۳	
سن (سال)	کمتر از ۶ سال	۲۰۵	۶۳/۹
	بیشتر مساوی ۶ سال	۱۱۶	۳۶/۱
جنسیت	دختر	۱۷۵	۵۴/۰
	پسر	۱۴۹	۴۶/۰
فصل	بهار	۷۲	۲/۲
	تابستان	۱۰۴	۳۲/۱
	پاییز	۷۵	۲۳/۱
	زمستان	۷۳	۲۲/۵
بیماری قبلی	عفونت حاد دستگاه تنفس فوقانی	۱۳۲	۴۱/۰
	گاستروانتریت	۵۰	۱۵/۵
	سایر	۱۱	۳/۴
	بدون بیماری	۱۲۹	۴۰/۱
درگیری عصب اتونوم	خیر	۱۷۱	۵۳/۴
	بلی	۱۴۹	۴۶/۶
درگیری عصب کرانیال	خیر	۲۷۱	۸۳/۶
	بلی	۵۳	۱۶/۴
عصب کرانیال درگیر	۳	۱۹۵	۶/۶۰
	۶	۱۲۷	۳۹/۴
	۷	۱۰	۳/۸
	۹	۱۷	۶/۵
	۱۰	۵۴	۲۰/۸
	۱۱	۸۹	۳۴/۴
تهویه مکانیکی	خیر	۸۳	۳۲/۱
	بله	۶	۲/۳
پروتئین مایع مغزی نخاعی(میلی گرم/ دسی لیتر)، میانگین ± انحراف استاندارد (دامنه)		۱/۱۰۰ ± ۵۲/۹۵ (۲-۱۰۰۰)	
	کمتر از ۴۰	۲۹۳	۹۰/۴
	بیشتر مساوی ۴۰	۳۱	۹/۶
	≥۵	۷۳	۲۴/۸
	۵ < ≥ ۵۰	۲۲۱	۷۵/۲
	>۵۰	۱۸۶	۴/۸۳
		۳۴	۲/۱۵
		۳	۳/۱

به صورت IVIG یا IVIG همراه با متیل پردنیزولون یا پلاسما فرز، ترخیص شدند. بیماران با درجه ۲ و کمتر درمانی دریافت نکردند.

معاینات نورولوژیک بیماران در زمان بستری و طی بستری و همچنین عوارض حین بستری به صورت درگیری اتونوم، بررسی های پاراکلینیک و الکتروفیزیولوژیک بیماران به صورت کامل ثبت گردید. داده‌های جمع‌آوری شده پس از غربالگری در دو بخش آمار توصیفی و تحلیلی مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا، با توجه به بالا بودن حجم نمونه، نرمال بودن توزیع داده‌های کمی با استفاده از آماره های Skewness و Kurtosis مورد بررسی قرار گرفت. در بخش آمار توصیفی با توجه به ماهیت داده‌ها از انحراف استاندارد±میانگین میانه (percentile 25 to percentile 75)، در صورت عدم برقراری نرمالیتی) برای داده های کمی و فراوانی مطلق برای توصیف

داده‌های کیفی استفاده شد. در بخش آمار تحلیلی، آزمون کایدو برای داده‌های کیفی و آزمون تی تست مستقل و آنالیز واریانس یک‌طرفه برای داده‌های کمی مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. برای تعیین عوامل موثر بر متغیر پاسخ (مدت بستری) عوامل پیش‌گویی‌کننده‌ای که در سطح ۰/۲ در آنالیز مقدماتی معنادار گزارش شده‌اند، وارد مدل رگرسیون چندگانه شد و به این ترتیب عوامل موثر بر متغیر پاسخ (مدت بستری) شناسایی شد. در تمام آزمون‌ها سطح معنادار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ استفاده شد.

یافته ها

از اوایل سال خرداد ۱۳۸۲ تا دی ماه ۱۳۹۲ تعداد ۳۲۴ بیمار با تشخیص سندرم گیلن باره بستری شدند. جدول ۱ یافته‌های دموگرافیک و پایه، تظاهرات بالینی و پاراکلینیک کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره را نشان می‌دهد.

درمان

۲۷۲ مورد (۸۶/۴٪) تحت درمان با IVIG قرار گرفتند که از این تعداد ۲۰۶ مورد (۶۵/۴٪) فقط IVIG و ۶۶ مورد (۲۱٪) به همراه IVIG متیل پردنیزولون نیز دریافت کردند. ۱۷ مورد (۵/۴٪) از بیماران تحت پلاسما فرز قرار گرفتند و ۲۶ مورد (۸/۳٪) هیچ درمانی دریافت نکردند.

شدت بیماری

شدت بیماری سه چهارم از بیماران (۲۳۲ نفر، ۷۴/۱ درصد) بیشتر از سه گزارش شد.

الگوی الکتروفیزیولوژیک

الگوی نامشخص، نرمال، نوروپاتی اکسونال (AMAN, AMSAN) و پلی‌نوروپاتی دمیلینیزان (AIDP) به ترتیب در ۱۰ نفر (۳/۲ درصد)، ۳۷ نفر (۱۱/۷ درصد)، ۱۲۹ نفر (۴۰/۷ درصد) و ۱۴۱ نفر (۴۴/۵ درصد) مشاهده شد و در حدود سه چهارم (۱۷۷ نفر، ۷۴/۷ درصد)، آمپلیتود پتانسیل عمل حرکتی (CMAP amplitude) «کم» گزارش شد.

مدت زمان بستری و عوارض

عوارض برای ۳۷ نفر از بیماران ثبت شده بود که اغلب پنومونی (۱۵ نفر، ۵/۴٪) و (۸ نفر ۶/۲۱٪) خونریزی گوارشی بوده است. متوسط مدت زمان بستری ۱۲/۲۴ ± ۱۰/۰۷ روز بود که بیش از نیمی از کودکان (۱۸۱ نفر، ۵۹/۹ درصد) تا یک هفته، ۱۰۷ نفر ۳۵/۴٪ یک تا چهار هفته و ۱۴ نفر ۴/۷٪ بیش از چهار هفته بستری شدند.

در این مرحله عوامل پیشگویی کننده مدت زمان بستری شدن کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره مورد بررسی قرار گرفت که خلاصه آن در جدول ۲ آورده شده است. ارتباط معناداری بین نوع درمان، درگیری اتونوم، اعصاب کرانیال، شدت بیماری، الگوی الکتروفیزیولوژیک، نیاز به تهویه مکانیکی و مدت زمان بستری بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره وجود داشت ولی سایر موارد ارتباط معناداری با مدت زمان بستری نداشتند.

عوامل موثر بر بستری شدن کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره در جدول ۲ آورده شده است.

یافته‌های حاصل از آنالیزتک متغیره شناسایی عوامل تاثیرگذار بر بستری شدن کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره برای بیش از یک هفته در جدول ۳ آورده شده است.

در این مرحله عوامل موثر بر بستری شدن کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره به مدت بیش از یک هفته که در مرحله قبل در سطح معناداری۰/۲ قرار داشتند (نوع درمان، درگیری عصب اتونوم، درگیری عصب کرانیال، شدت بیماری، آمپلیتود پتانسیل عمل حرکتی (CMAP amplitude) و تهویه مکانیکی)، جهت مدلسازی وارد آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه شدند که در جدول ۴ آورده شده است. در نهایت متغیرهای نوع درمان، درگیری عصب کرانیال و تهویه مکانیکی به عنوان عوامل موثر بر بستری شدن کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره برای مدت بیش از یک هفته شناسایی شدند.

بحث

بیماری GBS به عنوان شایع‌ترین علت فلج شل حاد، در هر سنی رخ می‌دهد ولی شایع‌ترین سن بروز آن ۴ الی ۹ سالگی رخ می دهد (۱۷). با توجه به این که در این مطالعه تنها کودکان بررسی شدند، سن متوسط بیماران حدود ۶ سال بود و بیشترین گروه سنی مبتلا در بین افراد زیر ۶ سال با فراوانی ۶۳/۹ درصد قرار داشتند. تجربه و مطالعات مختلف ثابت کرده‌اند که بیماری هایی که به دنبال عفونت های خاص ایجاد می‌شوند، در فصول و ماه‌هایی خاص از سال بیشتر رخ می‌دهند ولی هر چند عفونت‌های مختلف ویروسی و باکتریال در ایجاد GBS موثر هستند (۱۸-۲۰)، گرچه در مطالعه ما ارتباطی بین شیوع این بیماری و فصول سال به دست نیامد ولی بیشتر بیماران در فصل تابستان (۳۲/۱ درصد) گزارش شده بودند که می‌تواند با شیوع بیماری‌های خاص مثل عفونت های پارا آنفلوانزا در آغاز پاییز و عفونت‌های میکروبی روده ای در ماه های گرم تابستان ارتباط داشته باشد.

در مطالعات دیگر، دو سوم بیماران تقریبا ۲ هفته قبل از شروع GBS عفونت های تنفسی یا گوارشی داشته اند و یکی از عفونت های مهم گوارشی که پیش آگهی خوبی در GBS نداشته است،

جدول۲. شناسایی عوامل تاثیرگذار بر طول مدت بستری کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره

متغیر		مدت زمان بستری شدن میانگین ± انحراف استاندارد	P-value
سن (سال)	کمتر از ۶	۹/۴۳ ± ۱۰/۰۸	*۰/۵۰۶
	بیشترمساوی ۶	۱۰/۴۴ ± ۱۳/۶۵	
جنسیت، فراوانی (درصد)	دختر	۱۰/۱۶ ± ۱۰/۹۵	*۰/۸۹۲
	پسر	۹/۹۶ ± ۱۴/۰۵	
فصل	بهار	۷/۶۷ ± ۵/۹۵	**۰/۰۹۴
	تابستان	۹/۱۳ ± ۷/۰۱	
	پاییز	۱۲/۶۳ ± ۱۹/۲۸	
	زمستان	۱۱/۰۸ ± ۱۳/۸۳	
سابقه عفونت قبلی	عفونت حاد دستگاه تنفس فوقانی	۱۰/۰۸ ± ۱۱/۶۳	**۰/۷۹۱
	گاستروانتریت	۸/۸۸ ± ۸/۷۷	
	سایر	۱۳/۰۰ ± ۱۲/۲۴	
	بدون سابقه عفونت قبلی	۱۰/۳۴ ± ۱۴/۶۱	
نوع درمان	بدون درمان	۴/۶۱ ± ۱/۷۰	**<۰/۰۰۱
	ایمونوگلوبولینوریدی	۷/۵۸ ± ۴/۶۰	
	پلاسمافرز	۱۲/۶۹ ± ۹/۵۳	
	ایمونوگلوبولین وریدی به همراه متیل پردنیزولون	۱۸/۴۳ ± ۲۲/۳۹	
درگیری حسی	خیر	۹/۸۱ ± ۱۰/۵۷	*۰/۶۶۵
	بلی	۱۰/۴۴ ± ۱۴/۲۵	
درگیری عصب اتونوم	خیر	۸/۵۴ ± ۸/۴۳	*۰/۰۰۶
	بلی	۱۷/۶۱ ± ۲۲/۵۱	
درگیری عصب کرانیال	خیر	۶/۹۸ ± ۳/۷۰	*>۰/۰۰۱
	بلی	۱۴/۶۷ ± ۱۸/۲۲	
پروتئین مایع مغزی نخاعی (میلی‌گرم/ دسی‌لیتر)، ضریب همبستگی		- ۰/۰۳۰	***۰/۶۱۲
شمارش گلبول سفید مایع مغزی نخاعی (میلی‌گرم / دسی‌لیتر)، ضریب همبستگی		- ۰/۰۶۸	***۰/۶۱۲
شدت ناتوانی	کمترمساوی ۳	۷/۰۷ ± ۴/۷۶	*۰/۰۱۴
	بزرگتر از ۳	۱۱/۱۶ ± ۱۴/۰۸	
الگوی الکتروفیزیولوژیک	پلی‌نوروپاتی دمیلینیزان (AIDP)	۷/۴۱ ± ۲/۴۳	**۰/۰۰۲
	نرمال	۷/۸۲ ± ۵/۰۷	
	نامشخص	۹ ± ۶/۴۶	
	نوروپاتی اکسونال (AMAN,AMSAN)	۱۳/۵۰ ± ۱۸/۳۰	
آمپلیتود پتانسیل عمل حرکتی (CMAP amplitude)	نرمال	۷/۵۳ ± ۲/۹۰	**<۰/۰۰۱
	کم	۸/۸۳ ± ۹/۵۱	
	غیرموجود	۱۹/۹۶ ± ۲۶/۹۴	
تهویه مکانیکی	خیر	۷/۶۳ ± ۴/۳۴	*<۰/۰۰۱
	بلی	۳۲/۷۹ ± ۲۹/۸۲	

* آزمون من ویتنی ** آزمون کروسکالوالیس *** آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن

جدول۳. آنالیزتک متغیره شناسایی عوامل تاثیرگذار بر بستری شدن کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره برای بیش از یک هفته

متغیر		مدت زمان بستری شدن بیش از یک هفته، فراوانی (٪)	سطح معنی‌داری	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)
سن (سال)	بیشترمساوی ۶	۴۲ (۳۹/۶)	*۰/۸۹۴	رده مرجع
	کمتر از ۶	۷۸ (۴۰/۴)		۱/۰۳ (۰/۶۴ تا ۱/۶۸)
جنسیت، فراوانی (درصد)	دختر	۵۱ (۳۷/۰)	*۰/۸۹۲	رده مرجع
	پسر	۷۰ (۴۲/۷)		۱/۲۷ (۰/۸۰ تا ۲/۰۲)
فصل	بهار	۲۰ (۳۰/۳)	*۰/۲۶۳	رده مرجع
	تابستان	۳۹ (۴۱/۱)		۱/۶۰ (۰/۸۲ تا ۳/۱۱)
	پاییز	۲۸ (۴۱/۲)		۱/۶۱ (۰/۷۹ تا ۳/۲۹)
	زمستان	۳۴ (۴۶/۶)		۲/۰۰ (۰/۹۹ تا ۴/۰۳)
سابقه ابتلا به عفونت	گاستروانتریت	۱۳ (۲۷/۱)	*۰/۱۱۴	رده مرجع
	عفونت حاد دستگاه تنفس فوقانی	۵۷ (۴۴/۲)		۲/۱۳ (۱/۰۳ تا ۴/۴۰)
	سایر	۶ (۶۰/۰)		۴/۰۴ (۰/۹۸ تا ۱۶/۶۵)
	بدون بیماری	۴۵ (۳۹/۵)		۱/۷۶ (۰/۸۴ تا ۳/۶۸)
نوع درمان	ایمونوگلوبولین وریدی	۶۰ (۳۱/۱)	*<۰/۰۰۱	رده مرجع
	ایمونوگلوبولین وریدی به همراه متیل پردنیزولون	۴۵ (۷۱/۴)		۵/۵۴ (۲/۹۶ تا ۱۰/۳۶)
	پلاسمافرز	۱۳ (۸۱/۳)		۹/۶۱ (۲/۶۴ تا ۳۴/۹۶)
	بدون درمان	۱ (۴/۳)		۰/۱۰ (۰/۰۱ تا ۰/۷۶)
درگیری حسی	خیر	۶۱ (۳۹/۹)	*۰/۹۲۴	رده مرجع
	بلی	۵۹ (۴۰/۴)		۱/۰۲ (۰/۶۴ تا ۱/۶۲)
درگیری اتونوم	خیر	۹۳ (۳۷/۱)	*۰/۰۱۸	رده مرجع
	بلی	۲۸ (۵۴/۹)		۲/۰۷ (۱/۱۳ تا ۳/۸۰)
درگیری اعصاب کرانیال	خیر	۵۰ (۲۷/۸)	*<۰/۰۰۱	رده مرجع
	بلی	۷۰ (۵۷/۹)		۳/۶۰ (۲/۱۹ تا ۵/۸۰)
پروتئین مایع مغزی نخاعی (میلی گرم/ دسی لیتر) ، ضریب همبستگی				۱/۰۱ (۰/۹۹ تا ۱/۰۳)
شمارش گلبول سفید مایع مغزینخاعی (میلی گرم/ دسی لیتر)، ضریب همبستگی				۰/۹۹ (۰/۹۸ تا ۱/۰۱)
شدت ناتوانی	کمترمساوی ۳	۲۰ (۲۶/۳)	*۰/۰۰۵	رده مرجع
	بزرگتر از ۳	۹۹(۴۴/۶)		۲/۲۵ (۱/۲۷ تا ۴/۰۵)
الگوی لکتروفیزیولوژیک	نرمال	۱۴(۴۱/۲)	*۰/۹۷۶	رده مرجع
	پلی‌نوروپاتی دمیلینیزان(AIDP)	۵۱(۳۸/۶)		۰/۹۹ (۰/۴۶ تا ۲/۱۵)
	نامشخص	۴(۴۰/۰)		۰/۸۹ (۰/۵۴ تا ۱/۴۸)
	نوروپاتی اکسونال(AMAN,AMSAN)	۵۰(۴۱/۳)		۰/۹۵ (۰/۲۵تا۳/۵۳)
آمپلتود CMAP	نرمال	۱۴(۴۳/۸)	*۰/۰۲۷	رده مرجع
	کم	۵۷(۳۴/۵)		۰/۶۸ (۰/۳۱ تا ۱/۴۶)
	غیر موجود	۱۷(۶۰/۷)		۱/۹۹ (۰/۷۱ تا ۵/۷۵)
تهویه مکانیکی	خیر	۹۳(۴۳/۳)	*<۰/۰۰۱	رده مرجع
	بلی	۱۱۹(۸۹/۷)		۱۶/۵۹ (۴/۸۹ تا ۵۶/۳۰)

* آزمون کای اسکوئر

جدول ۴. آنالیزچندگانه و مدلسازی عوامل تاثیرگذار بر بستری شدن کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره برای بیش از یک هفته

متغیر		نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)	سطح معنی داری
نوع درمان	ایمونوگلوبولین وریدی	رده مرجع	رده مرجع
	ایمونوگلوبولین وریدی به همراه متیل پردنیزولون	۳/۲۴ (۱/۶۳ - ۶/۴۴)	۰/۰۰۱
	پلاسما فرز	۵۷/۱۱ (۲۳/۱۳ - ۴۲/۷۹)	<۰/۰۰۱
	بدون درمان	۰/۱۴ (۱/۱۴ - ۱/۰۸)	۰/۰۵۹
درگیری عصب کرانیال	خیر	رده مرجع	رده مرجع
	بلی	۳/۰۱ (۱/۱۴ - ۳/۵۲)	۰/۰۱۵
تهویه مکانیکی	خیر	رده مرجع	رده مرجع
	بلی	۷/۷۲ (۲/۱۳ - ۲۸/۱)	۰/۰۰۲

کمپیلوباکترژژونی بوده است (۲۱). در مطالعه ما نیز ۱۵/۵ درصد بیماران دچار گاستروانتریت شده بودند و در کل ۵۶/۵ درصد بیماران یک سابقه عفونت حاد از یک تا سه هفته قبل از شروع ضعف عضلانی مشاهده شده بود. در این مورد احتیاج به مطالعات آینده نگر در کودکان مبتلا به GBS می‌باشد. درگیری اعصاب مغزی در نیمی از کودکان مبتلا به GBS گزارش شده است که درگیری عصب صورتی از همه شایع تر است (۲۲). در بیماران مطالعه ما درگیری اعصاب مغزی در ۳۹/۴ درصد کودکان مورد مطالعه رخ داده و درگیری عصب صورتی ۲۰/۸ درصد بود.

یکی از مشکلات عمده در بیماران GBS مسائل تنفسی می‌باشد و علت عمده مرگ و میر بیماران GBS است. در گزارش‌های مختلف ۲۵ تا ۳۰ درصد بیماران اختلال تنفسی شدید دارند (۱۴)، که حتی موجب افزایش مرگ در آن ها شده است (۲۱)، به نحوی که در بیماران مطالعه ما نیز ۹/۶ درصد بیماران نیاز به تهویه مکانیکی پیدا کردند. مرگ در ۸ درصد بیماران در مطالعات مختلف، (متغیر بین ۲/۸ تا ۷/۹ درصد) رخ داده است که البته این میزان در بیمارانی که نیاز به تهویه مکانیکی پیدا می‌کنند ۲۰ درصد افزایش می‌یابد که علل عمده آن اختلال شدید سیستم اتونومیک، نارسایی تنفسی، باروتروما و عفونت است (۲۱). ولی در مطالعه ما ۵ مورد (۱/۵٪) بود. بیماری GBS یک سندرم با پیش آگهی خوب است. اما سن بالا، سیر بسیار سریع و حاد و نوع آکسونال بیماری سرانجام خوبی ندارند (۲۳). در مطالعه حاضر پیامد بیماران تحت عنوان مدت زمان بستری آن ها مورد ارزیابی قرار گرفته است که تاکنون در هیچ مطالعه ای مورد بررسی قرار نگرفته است. در مطالعه ما در آنالیز چندمتغیره مشاهده شد که به طور معنی داری دریافت تهویه مکانیکی و پلاسما فرز بیشترین تاثیر را بر مدت زمان بستری بالاتر بیماران GBS دارند. در آنالیز تک متغیره نیز مشاهده شد که سن بالای ۶ سال، جنسیت مذکر، درمان با پلاسما فرز، درگیری اعصاب اتونوم و تهویه مکانیکی با مدت زمان بستری بالای یک هفته مرتبط می باشند. همچنین بیشترین فراوانی الگوی الکتروفیزیولوژیک مربوط به پلی نوروپاتی دمیلیزان و سپس نورپاتی آکسونال بود ولی بین مدت زمان بستری بالا و نوع الگوی الکتروفیزیولوژیکی رابطه آماری معنی داری مشاهده نشد. در مطالعه ای در ایران که عوامل پروگنوستیک را در کودکان GBS مورد بررسی قرار داده بود نوع آکسونال با پیش آگهی بدتری همراه بوده است (۲۴).

در مقایسه دو روش IVIG پلاسمافرز مطالعات اخیر نشان داده اند که هر دو دارای عوارض جانبی قابل مقایسه ای می باشند که البته دریافت IVIG نسبت به پلاسمافرز با استقبال بیشتری از سمت بیماران مواجه می‌باشد (۲۵). کورتیکواستروئیدها ممکن است به نظر در کاهش التهاب کارآمد باشند، ولی در ۸ مطالعه کارآزمایی بالینی نتایج قابل قبولی در خصوص کارآمدی کورتیکواستروئیدها به دست نیامده و حتی در مواردی که کورتیکواستروئیدها به صورت خوراکی تجویز شده‌اند نیز نتایج منفی در پیشرفت بیماری مشاهده شده است (۲۶). همچنین همراه بودن IVIG با پلاسمافرز نیز در مقایسه با استفاده از IVIG به تنهایی نیز تفاوتی در سرانجام درمانی بیماران نشان نداده است (۲۷). در مطالعه ما نیز پلاسمافرز به طور معنی داری نسبت شانس بیشتری در مدت زمان بستری بیشتر از یک هفته نسبت به IVIG داشت.

یافته‌های آزمایشگاهی CSF در بیماران مبتلا به GBS شامل افزایش پروتئین و تعداد لنفوسیت طبیعی یا افزایش یافته، تحت عنوان albumino-cytologic dissociation می‌باشد که در حدود ۹۰ درصد بیماران مشاهده می‌گردد. البته سطح پروتئین CSF در طول هفته اول بیماری می‌تواند طبیعی باشد ولی در هفته های بعدی افزایش مقادیر مشاهده می‌گردد (۲۸). در مطالعه ما نیز پروتئین CSF افزایش یافته ضریب همبستگی برابر ۱/۰۱ با مدت بستری بالای ۱ هفته داشت. در GBS، مطالعات الکتروفیزیولوژیک در طول

۴ هفته پس از بروز علائم بیماری انجام می شوند. بر اساس طبقه بندی، بیماران به چهار دسته شامل، AIDP و AMAN تقسیم‌بندی می‌شوند (۲۹). در مطالعه ای که توسط Tian و همکاران در سال ۲۰۱۹ گزارش شده است که شایع ترین پترن الکتروفیزیولوژیکی مشاهده شده در GBS مربوط به AMAN,AMSAN و سپس AIDP می‌باشند (۳۰). نتایج مطالعات نیز نشان داده اند که کاهش آمپلیتود CMAP با بهبود دیررس و پیامد بالینی ناگوار همبستگی مستقیمی دارد (۲۹).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه، می‌توان نتیجه گرفت که در کودکان مبتلا به GBS مدت زمان بستری رابطه مستقیمی با نوع درمان دریافتی، درگیری اعصاب اتونوم و کرانیال، شدت بیماری، دریافت تهویه مکانیکی دارد. بیشترین تاثیر در مدت زمان بستری بالا در بیماران GBS مربوط به درمان با پلاسما فرز و سپس دریافت تهویه مکانیکی می‌باشد.

با استناد به مطالعه حاضر، در صورت درگیری اعصاب اتونوم و کرانیال، شدت بالاتر بیماری، نیاز به دریافت تهویه مکانیکی در هر زمان از ابتلا، رسیدگی به موقع و کافی و پیش‌بینی منابع بیمارستانی کافی از جمله تخت و پرسنل بیمارستانی جهت پاسخ‌گویی به نیاز های درمانی این بیماران، حیاتی به نظر می‌رسد.

همچنین به منظور کاهش مدت اشغال تخت های بیمارستانی، توصیه می شود در بدو ورود در صورت وجود موارد فوق پس از ارزیابی اولیه نیاز به ادامه درمان‌ها در منزل و خارج از محیط بیمارستان تحت نظارت پس از پایدار شدن اولیه، مورد بررسی قرار گیرد.

در پایان، افزایش طول مدت بستری در کودکان مبتلا به سندرم گیلن باره که در درمان با پلاسمافرز مشاهده شد حائز اهمیت است و باید مطالعات بیشتری بر روی آن صورت گیرد، زیرا می‌تواند بطور متقابل ناشی از این واقعیت باشد که بیماران با درجه شدیدتر درگیری و متعاقبا طول مدت بیشتر بستری در سیر درمان نیاز به دریافت پلاسمافرز پیدا کرده اند.

قدردانی

مقاله حاضر مستخرج از رساله دکتری عمومی به شماره ۶۴۰۷۱ می‌باشد. در پایان از زحمات تمامی افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مقاله در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره مرجع IR.TBZMED.REC.۱۳۹۸.۸۵۶ به تایید رسیده است.

منابع مالی

این تحقیق هیچ گونه حامی مالی نداشته است.

منافع متقابل

مولفین اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تالیف و انتشار مقاله ندارند.

منابع

1. Green, C., T. Baker and A. Subramaniam. (2018). Predictors of respiratory failure in patients with Guillain–Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. Medical Journal of Australia, 208(4), 181-188. doi: 10.5694/mja17.00552

2. Wijdicks, E. F. M. and C. J. Klein (2017). Guillain-barre syndrome, Elsevier. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002

3. Skufca, J., J. Ollgren, E. Ruokokoski and et al. (2017). Incidence rates of Guillain Barré (GBS), chronic fatigue/systemic exertion intolerance disease (CFS/SEID) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) prior to introduction of human papilloma virus (HPV) vaccination among adolescent girls in Finland, 2002–2012. Papillomavirus Research, 3(91-96). doi:10.1016/j.pvr.2017.03.001

4. Garssen, M. P. J., J. H. Blok, P. A. van Doorn and et al. (2006). Conduction velocity distribution in neurologically well-recovered but fatigued Guillain–Barré syndrome patients. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 33(2), 177-182.doi:10.1002/mus.20451

5. McGrogan, A., G. C. Madle, H. E. Seaman and et al. (2009). The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. Neuroepidemiology, 32(2), 150-163.doi: 10.1159/000184748

6. Sejvar, J. J., A. L. Baughman, M. Wise and et al. (2011). Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology, 36(2), 123-133. doi:10.1159/000324710

7. Barzegar, M., V. Toopchizadeh, M. H. K. Maher and et al. (2017). Predictive factors for achieving independent walking in children with Guillain-Barre syndrome. Pediatric research, 82(2), 333. doi:10.1038/pr.2017.67

8. Rees, J. H., R. D. Thompson, N. C. Smeeton and et al. (1998).

Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 64(1), 74-77. doi: 10.1136/jnnp.64.1.74

9. Guillain-Barré Syndrome Study, G. (2000). Guillain-Barré syndrome: an Italian multicentre case-control study. Neurological Sciences, 21(4), 229-234. doi: 10.1007/s100720070081

10. Färkkilä, M., E. Kinnunen, E. Haapanen and et al. (1987). Guillain-Barré syndrome: Quantitative measurement of plasma exchange therapy. Neurology, 37(5), 837-837. doi: 10.1212/wnl.37.5.837

11. Alshekhlee, A., Z. Hussain, B. Sultan and et al. (2008). Guillain–Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. Neurology, 70(18), 1608-1613. doi:10.1212/01.wnl.0000310983.38724.d4

12. Frenzen, P. D. (2007). Hospital admissions for Guillain-Barre syndrome in the United States, 1993–2004. Neuroepidemiology, 29(1-2), 83-88. doi: 10.1159/000109501

13. Van Leeuwen, N., H. F. Lingsma, A. M. Vanrolleghem and et al. (2016). Hospital admissions, transfers and costs of Guillain-Barré syndrome. PloS one, 11(2), e0143837. doi:10.1371/journal.pone.0143837

14. Zhao, E. J., A. Yeluru, L. Manjunath and et al. (2018). A long wait: barriers to discharge for long length of stay patients. Postgraduate medical journal, 94(1116), 546-550. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135815

15. D.R.Cornblath,Electrophysiology in Guillain-Barre syndrome,Ann Neurol27(Suppl)(1990),S17-S20). doi: 10.1016/s0013-4694(97)87926-x

16. Hughes, R. A, J.M. Newsom-Davis,G. D. Perkin and J.M. Pierce.(1978).Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. The Lancet, 2(8093)750-3. doi:10.1016/s0140-6736(78)92644-2

17. Hughes, R. A. C. and J. H. Rees. (1997). Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. Journal of Infectious Diseases, 176(Supplement_2), S92-S98. doi: 10.1086/513793

18. Willison, H. J., B. C. Jacobs and P. A. van Doorn. (2016). Guillain-barre syndrome. The Lancet, 388(10045), 717-727. doi:10.1016/s0140-6736(16)00339-1

19. Hughes, R., J. Rees, N. Smeeton and et al. (1996). Vaccines and Guillain-Barré syndrome. BMJ: British Medical Journal, 312(7044), 1475. doi: 10.1136/bmj.312.7044.1475d

20. Jones Jr, H. R. Guillain-Barré syndrome: perspectives with infants and children, Elsevier. doi: 10.1053/pb.2000.6690

21. Van der Meché, F. G. A. and P. A. van Doorn. (2000). Guillain-barré syndrome. Current treatment options in neurology, 2(6), 507-516. doi:10.1007/s11940-000-0029-7

22. Roca, A. G., A. R. Palomeque, X. D. Pastor and et al. (1993). Guillain-Barre syndrome: a study of 13 children. Anales espanoles de pediatria, 39(6), 513-516.

23. Sladky, J. T. (2004). Guillain-Barré syndrome in children. Journal of child neurology, 19(3), 191-200.

24. Mazaheri, S., A. A. Rezaie and A. Hossein Zadeh. (2007). The Ten Years Survey on Clinical and Epidemiologic Features of Guillain-Barre Syndrome in Sina Hospital, Hamadan, Iran. umsha, 14(2), 56-60. doi:10.21859/psj.17.1.23

25. Raphaël, J. C., S. Chevret, R. A. C. Hughes and et al. (2012). Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews, 7) . doi: 10.1002/14651858

26. Hughes, R. A. C., A. V. Swan, J.-C. Raphaël and et al. (2007). Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. Brain, 130(9), 2245-2257. Doi: 10.1093/brain/awm004

27. van Koningsveld, R., P. I. M. Schmitz, F. G. A. Van der Meche and et al. (2004). Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin Guillain-Barré syndrome: randomised trial. The Lancet, 363(9404), 192-196. doi:10.1016/s0140-6736(03)15324-x

28. Van Den Berg, B., C. Walgaard, J. Drenthen and et al. (2014). Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nature Reviews Neurology, 10(8), 469. Doi:10.1038/nrneurol.2014.121

29. Rajabally, Y. A., M.-C. Durand, J. Mitchell and et al. (2015). Electrophysiological diagnosis of Guillain–Barré syndrome subtype: could a single study suffice? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 86(1), 115-119. Doi:10.1136/jnnp-2014-307815

30. Tian, J., X. Liu, K. Zhang and et al. (2019). Electrophysiological Subtypes and Prognostic Factors of Guillain-Barre Syndrome in Northern China. Frontiers in neurology, 10(714).doi:10.3389/fneur.2019.00714