

## بررسی علایم بالینی و آزمایشگاهی و عوارض دارویی بیماران مبتلا به سل

دکتر حسن افشاری<sup>۱</sup>، دکتر نیکدخت تقوی<sup>۲</sup>

### خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به گسترش روز افزون بیماری سل و میزان مرگ و میر ناشی از آن و عوارض ناشی از داروهای مورد استفاده در درمان سل جهت بررسی علایم بالینی - یافته های آزمایشگاهی و عوارض دارویی، این بررسی در مراجعه کنندگان مبتلا به سل بیمارستان لقمان حکیم تهران طی سال ۷۵-۱۳۷۲ انجام گرفت. مواد و روشها: این پژوهش به روش توصیفی بر روی بیمارانی که با تشخیص سل بستری شده بودند صورت پذیرفت. از کلیه بیماران شرح حال گرفته شد، علایم بالینی ثبت گردید و آزمایش های فسفاتاز قلیایی SGOT، SGPT، Billirubin، CBC، CRP، PPD، ESR، PT و اسید اوریک به عمل آمد. پس از شروع درمان، آزمایش های SGPT، SGOT، PT، بیلی روبین، فسفاتاز قلیایی و اسید اوریک هر هفته تا پایان ماه اول درمان و سپس هر ماه تا پایان درمان انجام می گرفت و عوارض دارویی با آمار McNemar's ارزیابی شد. یافته ها: از ۱۹۰ بیمار مورد بررسی، ۵۱ درصد مرد و ۴۹ درصد زن بودند. کمترین میزان سسل در گروه سنی کمتر از ۵ سال و بیشترین میزان سسل در گروه سنی بالای ۶۶ سال بود. از ۱۹۰ بیمار مبتلا به سل، ۵۶/۳ درصد سل ریوی و ۴۳/۷ درصد سل خارج ریوی داشتند. مهم ترین علایم بالینی سل ریوی، تب (۸۲ درصد)، سرفه و خلط (۶۲/۵ درصد)، تعریق شبانه (۲۰ درصد)، تنگی نفس (۱۶ درصد) و خلط خونی (۱۱/۲ درصد) بود. از ۱۹۰ بیمار، ۴۴/۲ درصد اسمیر یا کشت مثبت خلط، ۳۲/۱ درصد بیوپسی مثبت و ۳۳/۶ درصد تشخیص بر اساس یافته های بالینی و Xray و آزمایش های گوناگون بود. ۹۰ درصد بیماران، CBC نرمال، ۹۴ درصد CRP مثبت، ۶۹ درصد ESR بالا، ۱۷ درصد PPD منفی، ۲۵/۸ درصد افزایش SGPT و SGOT متعاقب درمان، ۱۸/۴ درصد افزایش فسفاتاز قلیایی و ۸/۴ درصد افزایش بیلی روبین پس از شروع درمان داشتند و در ۷/۶ درصد اختلال PT پس از شروع درمان ایجاد شد. نتیجه گیری و توصیه ها: با توجه به افزایش آنزیم های کبدی و احتمال مسمومیت کبدی متعاقب درمان سل، به خصوص در بیماران با سن بالا، درمان با مقدار مناسب دارویی و توجه به عوارض کبدی دارو باید انجام گرفت. واژگان کلیدی: سل، عوارض دارویی، آنزیم های کبدی، علایم بالینی، یافته های آزمایشگاهی

۱- دانشگاه علوم پزشکی کاشان - گروه عفوی

۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه عفوی

## مقدمه

در ابتدای سال ۱۹۹۰، سالیانه ۳/۸ میلیون سل جدید که ۹۰ درصد آن در کشورهای در حال توسعه بود به سازمان بهداشت جهانی گزارش شد با این حال به خاطر سطح محدود بیماری‌یابی و گزارش دهی ناکافی در بسیاری از برنامه های ملی این رقم تنها مثنی از خروار بود. در سال ۱۹۹۵، این رقم ۸/۸ میلیون نفر تخمین زده شد که ۹۵ درصد آن ها در کشورهای در حال توسعه، آسیا (۵/۵ میلیون نفر) آفریقا (۱/۵ میلیون نفر)، خاورمیانه (۷۴۵۰۰۰ نفر) و آمریکای لاتین (۶۰۰۰۰۰ نفر) بوده است و در این سال ۳ میلیون نفر به علت بیماری سل مرده اند که ۹۸ درصد آن ها در کشورهای در حال توسعه بوده است (۱).

تا سال ۱۹۸۴، بیماری سل در آمریکا و کشورهای اروپایی رو به کاهش و پس از آن بیماری رویه افزایش گذاشته که به طور عمده به خاطر شیوع ایدز و عوامل دیگر مثل افزایش تعداد بی خانمان های شهری، معتادان تزریقی و کم اهمیت دادن به برنامه های کنترل سل می باشد (۲). بیماری در کشورهای آفریقایی و آسیایی با گسترش بیماری ایدز در دو دهه اخیر ۲-۳ برابر شده است.

مهم ترین علائم بالینی سل شامل بی اشتها، کاهش وزن، احساس لرز، تب های بعد از ظهر و تعریق شبانه می باشند. علائم موضعی بیماری سل در محل موضع گرفتار نیز که نشانه پیشرفت بیماری هستند ممکن است وجود داشته باشد. همپتزی کم و شدید می تواند از علائم سل ریوی باشد (۳).

تشخیص بیماری سل اغلب بر اساس AFB از لحاظ میکروسکوپی که نمونه خلط یا بافت را رنگ آمیزی و با میکروسکوپ بررسی می شود.

روش دیگر تشخیصی، کشت نمونه در محیط 7Hlo Middlebrook و Lowenstein Jensen و یا BaCTEC460 می باشد. روش دیگر تشخیصی بیوپسی از موضع گرفتار و بررسی پاتولوژیک و مشاهده تکروز کازیکه است. روش دیگر تشخیص بررسی پرتوشناسی همراه علائم بالینی می باشد (۱).

داروهای ضد سل دارای عارضه های مختلف و مهم ترین عارضه آن ها عوارض کبدی می باشد که با مصرف ایزونیازید، ریفامپین، پیرازین آمید ایجاد می گردد، این عارضه در بیماران مسن، افراد دچار نارسایی کبدی و افرادی که الکل مصرف می کنند، بیشتر می باشد. در حدود ۲۰ درصد بیماران دچار افزایش آنزیم های کبدی، که به طور عمده به همراه علائم خاصی نمی باشد (در حدود ۳ برابر میزان طبیعی).

از دیگر عوارض، می توان به افزایش اسیداوریک با مصرف پیرازین آمید و اتامبوتول و نوریت چشمی با مصرف اتامبوتول و آسیب به عصب ۸ با مصرف استرپتومایسین اشاره کرد. عوارض دیگر مثل خارش و علائم گوارشی چندان با اهمیت نیستند (۱).

با توجه به اهمیت بیماری سل و میزان مرگ و میری که در کشور ایجاد می کند و با توجه به عوارض دارویی به خصوص هپاتیت ناشی از داروهای ضد سل که می تواند مرگ آور باشد، جهت مشخص شدن اشکال بالینی، علائم بالینی و نشانه های آزمایشگاهی و تشخیص بیماری و عوارض داروهای ضد سل این مطالعه بر روی بیمارانی که با تشخیص سل در بیمارستان لقمان حکیم تهران بستری و تحت درمان با داروهای ضد سل قرار گرفتند، صورت پذیرفت.

## مواد و روش ها

این بررسی یک مطالعه توصیفی که طی سال های ۷۵-۱۳۷۲ بر روی بیمارانی که با تشخیص سل بستر شدند، انجام گرفت. تشخیص بیماران بر اساس به دست آوردن ارگانیزم دراسمیر خلط یا کشت خلط و یا کشت مثبت سایر ترشحات و یا نمونه ها و بیوپسی از عضو مبتلا و مشاهده گرانولوم کازیفیه و یا شواهد بالینی مثبت به همراه پرتونگاری مثبت و آزمایش های پاراکلینیکی بوده است. از کلیه بیماران شرح حال گرفته و معاینه بالینی انجام شد و قبل از شروع درمان آزمایش های SGPT، SGOT، بیلی روبین، فسفاتاز قلیایی، اوریک انجام شد. تعداد WBC بیشتر از ۱۰۰۰۰ لکوسیتوز CRP بر اساس پاسخ از +۱ تا +۴، ESR کمتر از ۳۵ طبیعی، فسفاتاز قلیایی کمتر از ۱۲۰ طبیعی، میزان اسیداوریک کمتر از ۸ طبیعی، بیلی روبین ۱/۲-۰/۲ طبیعی در نظر گرفته شد. درمان بیماران با رژیم استاندارد ریفامپین، ایزونیاژید، پیرازین آمید، اتامبول یا استرپتومایسین یا رژیم دارویی حاوی ایزونیاژید و ریفامپین و یکی از داروهای اتامبوتول، پیرازین آمید و استرپتومایسین انجام گرفت. میزان مصرف داروها در افراد بالغ، ۳۰۰ میلی گرم ایزونیاژید، ۶۰۰ میلی گرم ریفامپین، ۱۵۰۰ میلی گرم پیرازین آمید، ۱۰۰۰ میلی گرم استرپتومایسین، ۱۲۰۰ میلی گرم اتامبوتول روزانه و در اطفال ایزونیاژید به مقدار ۵-۱۰ mg/kg (حداکثر ۳۰۰ میلی گرم)، ریفامپین ۱۰-۲۰ mg/kg (حداکثر ۶۰۰ میلی گرم روزانه) و پیرازین آمید ۲۰-۳۵ mg/kg و استرپتومایسین ۲۰-۴۰ mg/kg، روزانه بود. آزمایش های کبدی PT، AST-ALT و اسیداوریک و بیلی روبین و

فسفاتاز قلیایی هر هفته یک بار در ماه اول درمان و سپس ماهیانه یک نوبت تا پایان درمان به عمل آمد. در صورت ایجاد عوارض دارویی بسته به نوع عارضه دارویی تصمیم مقتضی در مورد کاهش مقدار دارو و یا قطع موقت و شروع مجدد آن ها و یا قطع دایم و جایگزینی با یک داروی دیگر گرفته می شد.

## یافته ها

از ۱۹۰ بیمار مورد بررسی، ۹۷ بیمار مرد (۵۱ درصد) و ۹۳ بیمار (۴۹ درصد) زن بودند. توزیع سنی بیماران مبتلا به سل در جدول (۱) ارائه گردید که نشان می دهد که کمترین موارد بیماری در گروه سنی کمتر از ۵ سال با چهار بیمار (۲/۱ درصد) و بیشترین میزان در سن بالای ۶۶ سال با ۳۵ بیمار (۱۸/۵ درصد) بوده است. و در ضمن، ۲۰ درصد بیماران کمتر از ۲۵ سال سن داشته اند.

جدول ۱- توزیع بیماران مبتلا به سل برحسب گروه های سنی در بیمارستان لقمان حکیم تهران طی ۷۵-۱۳۷۲.

گروه های سنی	فراوانی	تعداد (درصد)	نسبت
۰-۴	۴	(۲/۱)	۱/۲
۵-۱۴	۶	(۳/۲)	۶/۳
۱۵-۲۴	۲۶	(۱۳/۷)	۲۰
۲۵-۳۴	۳۰	(۱۵/۸)	۳۵/۸
۳۵-۴۴	۲۵	(۱۳/۲)	۴۹
۴۵-۵۴	۲۴	(۱۲/۸)	۶۱/۸
۵۵-۶۴	۴۰	(۲۱)	۸۲/۸
۶۵-۷۴	۳۵	(۱۸/۴)	۱۰۰
۷۵-۸۵	۱۹۰	(۱۰۰)	۱۰۰

از ۱۹۰ نفر بیمار مبتلا به سل ۱۰۷ نفر (۵۶/۳ درصد) سل ریوی و ۸۳ نفر (۴۳/۷ درصد) سل خارج ریوی داشته اند (جدول ۲).

جدول ۲- توزیع بیماران مبتلا به سل برحسب عضو مبتلا در بیمارستان لقمان حکیم تهران طی سال های ۱۳۷۲-۷۵.

عضو مبتلا	تعداد
سل ریه	۱۰۷ (۵۶/۳)
ستون فقرات و مفصل	۱۶ (۸/۴)
منتزیت سلی	۱۴ (۷/۴)
انفادیت سلی	۱۰ (۵/۳)
پلورزی سلی	۹ (۴/۷)
پریتونیت سلی	۹ (۴/۷)
سل پوست	۸ (۴/۲)
سل ارزنی	۸ (۴/۲)
سل دستگاه گوارش	۳ (۱/۶)
پلی سروزیت سلی	۲ (۱)
سل حنجره	۱ (۰/۵)
سل پستان	۱ (۰/۵)
هپاتیت گرانولوماتوز	۱ (۰/۵)
پریکاردیت سلی	۱ (۰/۵)
جمع	۱۹۰ (۱۰۰)

زانو ، تب ، در منتزیت سلی مهم ترین علایم شامل سردرد ، تهوع ، استفراغ ، اختلال و کاهش سطح هوشیاری ، درگیری اعصاب مغزی ، اغما و علایم ناشی از افزایش فشار داخل مغزی و هیدروسفالی بوده است. در سل منتشر تب ، تعریق ، کاهش وزن ، سرفه ، خلط ، در پریکاردیت سلی تنگی نفس پیشرونده ، تب ، سرفه ، خلط و درد قفسه سینه از مهم ترین علایم بوده است. در لنفادیت سلی بزرگی لنف نودها به خصوص غدد لنفاوی ناحیه گردن ، فیستول ترشحاتی و تب و در سل حنجره سرفه شدید خلط و تب در سل پستان وجود یک فیستول ترشحاتی مزمن علت اصلی مراجعه بیمار بوده و در سل پوستی یک زخم مزمن پوستی همراه با اریتم و تغییر رنگ محل علت اصلی مراجعه بیمار بوده است.

از ۱۹۰ بیمار مورد بررسی، ۸۴ بیمار (۴۴/۲ درصد) اسهال یا کشت مثبت و ۴۲ بیمار (۲۲/۱ درصد) بیوپسی مثبت و مشاهده گرانولوم کازیفیه مشخصه TB و ۶۴ بیمار (۳۳/۶ درصد) تشخیص بر اساس شواهد بالینی ، آزمایشگاهی و پرنوشناسی بوده است. در جدول (۳) ، روش تشخیص هر عضو مبتلا به سل مشخص شده است. تغییرات WBC: از ۱۹۰ بیمار مبتلا به سل ۱۷ بیمار (۹درصد) افزایش تعداد گلبول های سفید بین ۲۰-۱۰ هزار داشتند. ۱۰ نفر از بیماران (۵/۲ درصد) در بررسی گلبول های سفید ۱۰ تا ۲۰ درصد لنف آتیبیک داشتند. در ۱۳ نفر (۶/۸ درصد) انوزینوفیلی بیشتر از ۵۰۰ عدد وجود داشت. در ۵ نفر (۲/۶ درصد)

مهم ترین علایم بالینی مبتلایان به سل ریوی شامل تب در ۸۸ نفر (۸۲ درصد) ، سرفه و خلط در ۶۷ نفر (۱۱/۲ درصد) ، دل درد و استفراغ در ۵ نفر (۴/۶ درصد) ، FUO در ۳ نفر (۳ درصد) ، هموپتزی در ۲ نفر (۲ درصد) ، عدم کنترل ادرار و مدفوع در ۲ نفر (۲ درصد) بوده است.

علایم مربوط به سل خارج ریوی بسته به موضع گرفتار ، مهم ترین علایم در بیماران مبتلا به سل ستون فقرات شامل درد ناحیه پشت کمر ، لنگش ، درد پاها ، تورم و درد مفاصل

**تفسیرات ESR:** از ۱۹۰ بیمار مورد بررسی، آزمایش ESR در ۱۵۸ بیمار به عمل آمد. در ۴۹ بیمار (۳۱ درصد) ESR طبیعی و ۱۰۹ بیمار (۶۹ درصد) ESR بالاتر از میزان طبیعی داشتند از ۴۹ بیمار با ESR طبیعی، در ۳۶ نفر از این بیماران تشخیص سل با به دست آوردن ارگانیزم از ضایعه یا بیوپسی مثبت بوده که ۲۴ نفر سل ریوی، ۲ نفر پرینوئیت سلی، ۳ نفر لنفادنیت سلی، ۳ نفر منتزیت سلی، یک نفر سل دستگاه گوارش و یک نفر سل منتر، یک نفر سل پریکارد و یک نفر پلورزی سلی داشت.

لکوپنی یا مقدار گلبول سفید بین ۳۰۰۰-۱۰۰۰ بود که پس از درمان به حالت طبیعی بازگشت. **تفسیرات CRP:** از ۱۹۰ بیمار مبتلا به سل در ۱۰۰ بیمار آزمایش CRP انجام گرفت که ۹۴ بیمار (۹۴ درصد) CRP بین ۱+ (یک مثبت) تا ۴+ (چهار مثبت) داشتند که ۲۴ نفر (۲۴ درصد) CRP یک مثبت، ۲۰ نفر (۲۰ درصد) CRP دو مثبت و ۲۸ نفر (۲۸ درصد) CRP سه مثبت و ۲۲ نفر (۲۲ درصد) CRP چهار مثبت داشتند.

جدول ۳- توزیع بیماران مبتلا به سل بر حسب روش تشخیصی عضوهای مبتلا به سل در بیمارستان لقمان حکیم تهران طی سال های ۷۵-۱۳۷۲.

تجزیه عضو مبتلا به سل	به دست آوردن ارگانیزم	بیوپسی	علائم بالینی+کلینیکی+ xRay	جمع
سل ریوی	۵۱ (۴۸)	۱۶ (۱۵)	۴۰ (۳۷)	۱۱۷ (۱۰۰)
ستون فقرات و مفصل	۳ (۱۹)	۸ (۵۰)	۵ (۳۱)	۱۶ (۱۰۰)
منتزیت سلی	۴ (۲۹)	-	۱۰ (۷۱)	۱۴ (۱۰۰)
لنفادنیت سلی	۴ (۴۰)	۶ (۶۰)	-	۱۰ (۱۰۰)
پلورزی سلی	۴ (۴۵)	۲ (۲۲)	۳ (۳۳)	۹ (۱۰۰)
پرینوئیت سلی	۶ (۶۷)	۲ (۲۲)	۱ (۱۱)	۹ (۱۰۰)
سل ارزنی	۲ (۲۵)	۲ (۲۵)	۴ (۵۰)	۹ (۱۰۰)
سل پوست	۵ (۶۲)	۳ (۳۸)	-	۸ (۱۰۰)
سل دستگاه گوارش	۲ (۶۷)	۱ (۳۳)	-	۳ (۱۰۰)
پلی سروزیسلی	۱ (۵۰)	-	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)
سل حنجره	۱ (۱۰۰)	-	-	۱ (۱۰۰)
سل پستان	۱ (۱۰۰)	-	-	۱ (۱۰۰)
هیاتیت گراتولوماتوز	-	۱ (۱۰۰)	-	۱ (۱۰۰)
پریکاردیت سلی	-	۱ (۱۰۰)	-	۱ (۱۰۰)
جمع	۸۴ (۴۴/۲)	۴۲ (۲۲/۱)	۶۴ (۳۳/۷)	

افزایش اسیداوریک (۵ درصد) وجود داشت و ۱۶ بیماری که پیرازین آمید به تنهایی به کار می رفت، ۶ نفر (۳۵ درصد) افزایش اسیداوریک داشته اند و در ۳۱ بیماری که از پیرازین آمید و اتامبوتول باهم استفاده شد، دو مورد افزایش اسیداوریک (۶/۴ درصد) وجود داشت. از ۱۴ بیماری که متعاقب درمان افزایش اسیداوریک داشتند، ۳ بیمار دارای افزایش اسیداوریک بیشتر از ۱۱ (که یک نفر اسیداوریک بالای ۱۵) که در این ها از پیرازین آمید استفاده می شد. جدول (۶) توزیع بیماران را برحسب میزان اسیداوریک پس از درمان نشان می دهد (McNemar's  $P < 0.01$ ).

جدول ۶- توزیع بیماران مبتلا به سل برمساب میزان اسید اوریک قبل و بعد از درمان در بیمارستان لقمان مکیه تهران طی سال های ۷۵-۱۳۷۷.

اسید اوریک بعد از درمان	طبیعی	غیر طبیعی	جمع
اسید اوریک قبل از درمان	۱۷۶	۱۴	۱۹۰ (۱۰۰)
طبیعی	۰	۰	۰
غیر طبیعی	۱۷۶ (۹۲/۸)	۱۴ (۷/۲)	۱۹۰

از ۱۹۰ بیمار مورد بررسی، ۴۹ بیمار (۲۵/۸) افزایش آنزیم های کبدی SGPT و SGOT وجود داشت.

۱۴۱ بیمار (۷۴/۲ درصد) آنزیم ها طبیعی، در ۳۳ بیمار (۱۷/۴ درصد) آنزیم ها تا ۳ برابر میزان طبیعی افزایش، در ۹ بیمار (۴/۷ درصد) آنزیم ها ۴-۵ برابر افزایش و در ۷ بیمار (۳/۷ درصد) بیشتر از ۵ برابر آنزیم ها افزایش داشت. از ۷ بیماری که میزان آنزیم های کبدی بیشتر از ۵ برابر افزایش داشت، در ۶ نفر (۸۶ درصد) سن بالای ۳۵ سال داشتند.

جدول ۴- توزیع مبتلایان به سل برمساب میزان ESR بیمارستان لقمان مکیه تهران طی سال های ۷۵-۷۷

میزان ESR	تعداد (درصد)	تجمعی
طبیعی (کمتر از ۲۵)	۴۹ (۳۱)	۳۱
۲۵-۳۹	۳۱ (۱۹/۶)	۵۰/۶
۴۰-۵۴	۱۶ (۱۰/۲)	۶۰/۸
۵۵-۶۹	۲۴ (۱۵/۲)	۷۶
۷۰-۸۴	۱۸ (۱۱/۴)	۸۷/۴
۸۵-۱۰۰	۱۱ (۶/۹)	۹۴/۳
بیشتر از ۱۰۰	۹ (۵/۷)	۱۰۰
جمع	۱۵۸ (۱۰۰)	-

پاسخ به آزمایش PPD: از ۱۹۰ بیمار که با تشخیص سل بستری شده اند در ۱۲۳ مورد آزمایش PPD به عمل آمد که در ۲۱ مورد (۱۷ درصد)، PPD منفی بود. از ۲۱ بیمار که سل با PPD منفی داشته اند ۱۵ مورد دارای تشخیص میکروبیولوژیک یا پاتولوژیک بودند. در بیماران مبتلا به سل منتشر و سل منتر فقط یک مورد PPD مثبت وجود داشت یک مورد از ۲۲ مورد (۴/۵ درصد) (جدول ۵).

جدول ۴- توزیع مبتلایان به سل برمساب میزان PPD بیماران لقمان مکیه تهران ۷۵-۱۳۷۷.

اندازه PPD به میلی متر	تعداد (درصد)	تجمعی
کمتر از ۵ mm	۲۱ (۱۷)	۱۷
۵-۹ Mm	۱۰ (۸/۲)	۲۵/۲
۱۰-۱۵ Mm	۴۴ (۳۵/۸)	۶۱
۱۶-۲۰ Mm	۲۳ (۱۸/۷)	۷۹/۷
بیشتر از ۲۰ mm	۲۵ (۲۰/۲)	۱۰۰
جمع	۱۲۳	۱۰۰

عوارض داروهای ضد سل: پس از شروع درمان از ۱۹۰ بیمار، در ۱۴ نفر (۷/۴ درصد) افزایش اسیداوریک مشاهده گردید. (قبل از شروع درمان هیچ کدام از بیماران اسیداوریک بالا نداشتند). در ۱۱۹ بیماری که از اتامبوتول به تنهایی استفاده شد، فقط در ۶ نفر از بیماران



۷. در بررسی ۱۹۰ بیمار مبتلا به سل که تحت درمان ضدسل قرار گرفته اند ۱۶ مورد (۸/۴ درصد) افزایش بیلی روبین متعاقب درمان داشته اند که ۱۳ مورد افزایش بیلی روبین همراه با افزایش SGOT و SGPT و ۹ مورد همراه با افزایش ALK.Ph بوده است. از ۱۶ بیمار که افزایش بیلی روبین داشته اند. ۵ مورد بیلی روبین بین ۳-۷/۵ mg/dl و بقیه موارد بیلی روبین ۱/۲-۳ mg/dl داشته اند.

میزان فسفاتاز قلیایی قبل از درمان در کلیه بیماران اندازه گیری شد و میزان طبیعی فسفاتاز قلیایی بر اساس کیت های موجود ۱۲۰ واحد در نظر گرفته شد. پس از درمان در ۳۵ بیمار (۱۸/۴ درصد) افزایش فسفاتاز قلیایی وجود داشت که در ۲۴ بیمار (۱۳/۳ درصد) میزان فسفاتاز قلیایی ۱-۳ برابر افزایش و در ۵ بیمار (۲/۶ درصد) میزان افزایش فسفاتاز قلیایی (۴-۵ برابر) و در ۶ بیمار (۳/۱ درصد) میزان افزایش فسفاتاز قلیایی بیشتر از ۵ برابر میزان طبیعی بود (جدول

جدول ۷- توزیع بیماران مبتلا به سل بر حسب افزایش آنزیم های کبدی پس از درمان در بیمارستان لقمان مکیم تهران طی سال های ۷۵-۱۳۷۲.

جمع	داشته			نداشته	جدول افزایش آنزیم های کبدی
	جمع	بیشتر از ۵ برابر	۳-۵ برابر		
۱۹۰ (۱۰۰)	۳۸ (۲۰)	۳ (۱/۶)	۹ (۴/۷)	۲۶ (۱۳/۷)	۱۵۲ (۸۰) SGOT
۱۹۰ (۱۰۰)	۴۸ (۲۵/۳)	۷ (۳/۷)	۱۰ (۵/۳)	۳۱ (۱۶/۳)	۱۴۲ (۷۴/۷) SGPT
۱۹۰ (۱۰۰)	۳۵ (۱۸/۴)	۶ (۳/۲)	۵ (۲/۶)	۲۴ (۱۲/۶)	۱۵۵ (۸۱/۶) فسفاتاز قلیایی

PT با فعالیت ۹۵-۸۰ درصد، ۳ بیمار PT با فعالیت ۸۰-۶۰ درصد، در دو بیمار PT با فعالیت ۶۰-۴۰ درصد و ۵ بیمار PT با فعالیت کمتر از ۴۰ درصد داشته اند (جدول ۸).  
(McNemars  $P < 0/01$ ).

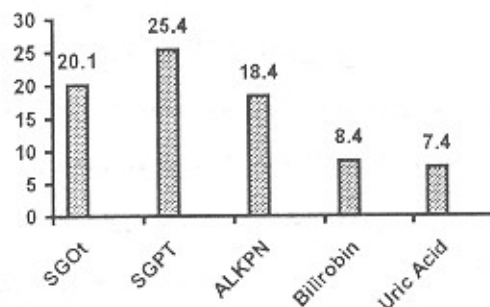
افتلال PT: در ۱۹۰ بیمار مورد بررسی قبل از شروع درمان ۵ بیمار اختلال PT داشته اند. از ۱۸۵ بیمار با PT نرمال قبل از درمان ۱۴ مورد (۷/۶ درصد) اختلال در PT پس از درمان ایجاد شد. از ۱۴ مورد با اختلال PT، ۴ بیمار

جدول ۸- توزیع بیماران مبتلا به سل بر مبنای وضعیت اختلال PT به تفکیک قبل و بعد از درمان سل در بیمارستان لقمان حکیم تهران طی سال های ۷۶ تا ۷۵

جمع	داشته	نداشته	اختلال PT بعد از درمان اختلال PT قبل از درمان
۱۸۵ (۹۷/۳)	۱۴	۱۷۱	نداشته
۵ (۲/۷)	۵	۰	داشته
۱۹۰	۱۹ (۱۰)	۱۷۱ (۹۰)	جمع

در ۱۹۰ بیمار تحت درمان ضد سل در یک مورد کوررنگی ناشی از مصرف اتامبوتول (۰/۶ درصد)، در یک مورد (۷/۲ درصد) تب دارویی، در یک مورد (۷/۲ درصد) نفروتوکسیتی و در یک مورد (۷/۲ درصد) اتوتوکسیتی ناشی از استرپتومایسین مشاهده گردد. همچنین در یک مورد خارش و حساسیت دارویی ناشی از مصرف اتامبوتول (۰/۶ درصد) ملاحظه شد.

در طول درمان ۷ بیمار به علت ابتلا به سل (۳/۷ درصد) فوت کردند که ۴ نفر مبتلا به مننژیت سلی، دو نفر سل ریوی و یک نفر سل منتشر داشتند (نمودار ۱).



نمودار ۱- توزیع ۱۹۰ بیمار مبتلا به سل بر حسب درصد افزایش آنزیم های کبدی، الکالین فسفاتاز قلیایی، اسیداوریک و بیلی روبین در بیمارستان لقمان حکیم تهران طی سال های ۷۵-۱۳۷۲

### بحث

در بررسی ما کمترین میزان سل مربوط به گروه سنی زیر ۵ سال (۲/۱ درصد) و بیشترین میزان ابتلا به سل در گروه سنی بالای ۶۵ سال (۱۸/۵ درصد) و سپس در سن ۳۵-۲۶ سال (۱۵/۸ درصد) بوده است. این وضعیت ابتلا به سل در سال های اخیر در سایر نقاط دنیا هم وجود دارد. در گذشته، در دنیا بیشترین موارد بیماری سل در اطفال اتفاق می افتاد ولی حالا بیماری سل بیشتر در گروه سنی بالا به خاطر کاهش دفاع سیستم ایمنی سلولی و وجود بیماری های تضعیف کننده سیستم ایمنی در این گروه سنی اتفاق می افتد (۵). در یک مطالعه در شهرستان ساری که توسط دکتر نجفی و همکاران به عمل آمده، مشخص شده که بیشترین میزان سل در گروه سنی ۳۹-۳۰ سال و کمترین آن در گروه سنی ۹-۰ سال می باشد (۳) که نتایج این مطالعه شبیه به مطالعه ما می باشد.

میزان سل ریوی در مطالعه ما ۵۶/۳ درصد (۱۰۷ مورد از ۹۰ مورد) و سل خارج ریوی ۴۳/۶ درصد (۸۳ مورد از ۹۰ مورد) بوده است. در حدود ۸۵ درصد موارد سل، سل ریوی است (۴). در مقایسه، میزان سل ریوی در مطالعه ما کمتر و سل خارج ریوی بیشتر است که دلایل زیر را می توان برای این مساله ذکر نمود بسیاری از بیماران با سل ریوی به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه و تشخیص داده شده و تحت درمان قرار گرفته و به بیمارستان ها مراجعه نمی کنند و وجود بخش های تخصصی جراحی مغز و اعصاب، ریه، داخلی، مغز و اعصاب، پوست، گوارش و ارجاع بیماران به این بیمارستان جهت تشخیص و درمان می تواند سل دلیل دیگری باشد. بیشترین میزان سل خارج ریوی در مطالعه ما سل استخوان و ستون فقرات و مفاصل



(۸/۴ درصد)، مننژیت سلی (۷/۴ درصد) و سپس لنفادنیت سلی (۵/۳ درصد) بوده است که در سایر مطالعات لنفادنیت سلی شایع ترین فرم سل خارج ریوی است (۲).

از ۱۰۷ مورد سل ریوی، ۵۱ (۴۸ درصد) اسمیر خلط AFB مثبت و ۱۶ مورد (۱۵ درصد) بیوپسی و ۴۰ مورد (۳۷ درصد) تشخیص بر اساس یافته های بالینی، آزمایشگاهی و پرتونگاری بوده است. جهت تشخیص سل ریوی، ۳ نمونه خلط صبحگاهی جهت مشاهده AFB برای قریب به اتفاق موارد سل ریوی کافی است (۱) در مطالعه ای که توسط دکتر نجفی و همکاران در ساری انجام شده است، ۵۳ درصد موارد سل ریوی اسمیر خلط مثبت AFB داشته اند. میزان موارد اسمیر مثبت در مطالعه ما نسبت به سایر مطالعات کمتر می باشد که می تواند به دلیلی نامناسب بودن تکنیک گرفتن خلط یا مشکلات تکنیکی در آزمایشگاه باشد. دلیلی دیگری که می توان ذکر نمود موارد اسمیر مثبت در مراکز بهداشتی درمانی و بیماران با اسمیر منفی را جهت تشخیص به بیمارستان ارجاع داده اند.

در بررسی ۱۹۰ بیمار مبتلا به سل نشان داده شد که ۹۰ درصد CBC طبیعی داشته و فقط در ۱۰ درصد موارد (۱۹ بیمار) لکوسیتوز و شیفیت به چپ و ۱۰ درصد موارد آنمی وجود داشته است. در سایر مطالعات نیز در اغلب موارد CBC طبیعی بوده است (۳).

در ۱۵۸ بیمار مبتلا به سل که آزمایش ESR به عمل آمده است، ۴۹ بیمار (۳۱ درصد) ESR طبیعی و ۱۰۹ بیمار (۶۹ درصد) افزایش ESR داشته اند. افزایش ESR که ناشی از افزایش پروتئین های فاز حاد می باشد یک آزمایش غیر

اختصاصی در سال بوده که اغلب بیماران مبتلا به سل افزایش ولی طبیعی بودن آن دلیلی بر رد سل نمی باشد.

آزمایش دیگری که در بیماران مبتلا به سل انجام گرفته، آزمایش PPD می باشد. این آزمایش بیشتر جهت غربالگری به کار می رود ولی در بیمارانی که کشت منفی و سابقه BCG نداشته یک جواب پوستی مثبت می تواند دلیل تشخیصی باشد.

در این بررسی، از ۱۹۰ بیمار مبتلا به سل ۱۲۳ آزمایش PPD انجام که ۲۱ مورد (۱۷ درصد) آزمایش پوستی منفی و ۱۰ مورد (۸ درصد) آزمایش پوستی (۹-۵ میلی متر) داشته اند و ۹۲ بیمار (۷۵ درصد) PPD بیشتر از ۱۰ میلی متر داشته اند. در مطالعات مشخص شده است که در ۲۰ درصد بیماران با سیل فعال آزمایش پوستی PPD منفی می باشد (۴). نتایج مطالعه ما با سایر مطالعات مشابه می باشد.

به علت کاهش دفع اسیداوریک از کلیه ها در زمان مصرف پیرازین آمید در ۵۰ درصد بیمارانی که پیرازین آمید استفاده می کنند، افزایش اسید اوریک به وجود می آید در زمان مصرف اتامبوتول هم میزان اسید اوریک به علت کاهش دفع افزایش می یابد (۵). در مطالعه ما در ۱۱۹ بیماری که از اتامبوتول استفاده کرده اند، فقط ۶ نفر (۵ درصد) افزایش اسیداوریک داشته اند و ۱۷ بیماری که از پیرازین آمید استفاده شده است، در ۶ مورد (۳۵ درصد) افزایش اسیداوریک داشته که از آمار ارایه شده در کتاب Mandel کمتر می باشد. اقدام لازم در زمان افزایش اسیداوریک در زمان درمان با پیرازین آمید و اتامبوتول در صورت ایجاد علائم نقرس قطع این داروها می باشد.

افزایش داشت. از این ۷، بیمار ۶ بیمار سن بالای ۳۵ سال داشتند. در مطالعه ای که توسط دکتر رضائی و همکاران در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران انجام گرفته، میزان افزایش آنزیم های کبدی ۲/۳ درصد گزارش شده است (۶). مقایسه نتایج مطالعه ما با سایر مطالعات نشان می دهد که میزان هپاتیت در مطالعه ما نسبت به سایر مطالعات بیشتر می باشد که علت آن سن بالای افراد تحت درمان بوده که ایجاد هپاتیت در افراد تحت درمان با سن بالا باید مورد توجه باشد.

یکی از عوارض ریفامپین افزایش بیلی روبین می باشد به خصوص وقتی بیلی روبین با فسفاتاز قلیایی افزایش می یابد. در مطالعه ما ۱۶ مورد افزایش بیلی روبین به چشم می خورد که ۱۳ مورد همراه با افزایش SGPT و SGOT و ۹ مورد با افزایش فسفاتاز قلیایی بوده است. عوارض جانبی در ۲۰-۱۰ درصد بیماراتی که تحت درمان استرپتومایسین هستند ایجاد شده که مهم ترین عارضه اتوتوکسیسیته و نفروتوکسیسیته می باشد. عوارض گوشی شامل اختلال در عملکرد سیتوبولی که به صورت وزوز گوش، اختلال در تعادل و سرگیجه کاهش شنوایی می باشد. یکی دیگر از عوارض استرپتومایسین تب دارویی می باشد (۵). در ۱۴ بیماری که تحت درمان با استرپتومایسین بوده اند، ۳ مورد عارضه (۲۱ درصد) شامل یک مورد نفروتوکسیسیته، یک مورد کاهش شنوایی و یک مورد تب دارویی بوده است. این میزان عارضه شبیه به آمار کتاب Harrison می باشد.

یکی از عوارض داروهای ضد سل به خصوص ایزونیازید و ریفامپین و در مواردی که پیرازین آمید با مقدار بالا مصرف می شود، هپاتیت می باشد. هپاتیت ناشی از ایزونیازید Idiosyncratic بوده و با افزایش سن میزان آن افزایش می یابد هپاتوتوکسیسیته در ۰/۳ درصد افراد زیر ۳۵ سال، ۱/۲ درصد زیر ۴۹ سال و ۲/۳ درصد افراد بالای ۵۰ سال دیده می شود، وقتی ایزونیازید به همراه ریفامپین استفاده شود میزان هپاتوتوکسیسیته به ۴ برابر افزایش می یابد (۷).

در ۱۵ درصد افرادی که ایزونیازید استفاده می کنند افزایش آنزیم ها مشاهده می گردد. افزایش آنزیم های کبدی معمولا ۸-۴ هفته پس از شروع درمان با ایزونیازید اتفاق می افتد (۷). افزایش آنزیم های کبدی پس از مصرف ریفامپین در ۵-۱۲۰ درصد بیماران ملاحظه ولی هپاتیت در ۰/۴۳-۰/۱۵ درصد موارد مشاهده می گردد وقتی درمان با داروهای متعدد باشد این میزان به ۲/۵ درصد افزایش می یابد. در صورت افزایش آنزیم های کبدی که به میزان بیشتر از ۵-۳ برابر طبیعی باید دارو قطع و سپس با روش حساسیت زدایی مجددا درمان شروع شود و چنانچه مجددا علائم هپاتیت به وجود آید باید دارو قطع و داروی دیگری جایگزین شود (۵).

از ۱۹۰ بیمار مورد بررسی، ۴۹ بیمار (۲۵/۸ درصد) طی درمان افزایش SGPT، SGOT داشته که در ۳۸ بیمار (۲۰ درصد) افزایش SGOT و ۴۸ بیمار (۲۵/۳ درصد) افزایش SGPT داشتند. از ۴۹ بیمار با افزایش آنزیم های کبدی، در ۳۳ بیمار (۱۷/۳ درصد) آنزیم ها تا ۳ برابر میزان طبیعی افزایش داشته و در ۹ بیمار (۴/۷ درصد) ۵-۴ برابر طبیعی و در ۷ بیمار (۳/۶ درصد) آنزیم ها بیشتر از ۵ برابر

### توصیه و نتیجه گیری

با توجه به شیوع بیماری در کشور لازم است تحقیقات بیشتری جهت مشخص شدن میزان عوارض دارویی انجام گیرد.

### References

- 1- Fauc IA. Harrison's principles of Internal medicine 14<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1998: 996,1004, 1008-1011.
- 2- Mandell GL. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of Infectious disease. 6<sup>th</sup> ed. New York: Churchill-Livingston; 2000; 43,2579, 2581-2583 , 2588-2589, 2603.
- ۳- نجفی، بررسی بیماران مبتلا به سل مراجعه کننده به مراکز بهداشتی درمانی شهرستان ساری در سال های ۷۶-۷۷. نهمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران (خلاصه مقالات): ۱۳۷۹: ۳۸۰.
- ۴- ولایتی ع. ا. مسجدی م. ر. ضیا ظریفی ا. طباطبایی ج. سل شناسی بالینی. چاپ اول تهران دفتر نشر فرهنگ اسلامی؛ ۱۳۷۳: ۱۰-۱.
- 5- Riss RE. Hand Book of Antibiotics. 3th ed. 2000; 30: 531.
- ۶- رضائی آ. بررسی عوارض داروهای ضدسل در ۱۰۰۰ مورد بیمار مسلول بستری و سرپایی در مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) تهران از سال ۷۶ تا ۷۰. نهمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران (خلاصه مقالات): ۱۳۷۹: ۳۸۵.