

تغییرات پارامترهای هماتولوژیک در جریان بیماری سل ریوی

دکتر مجید ولی اله پور امیری^۱، دکتر سید مهدی میرسعیدی^۱، دکتر پیام طبرسی^۱، دکتر سید داود منصوری^۱،
دکتر فروزان محمدی^۱، دکتر محمدرضا مسجدی^۱

چکیده:

هدف: این مطالعه با هدف تعیین تغییرات هماتولوژیک بیماران مبتلا به سل ریوی صورت گرفت.
روش کار: کلیه بیماران مبتلا به سل ریوی مراجعه کننده به بیمارستان مسیح دانشوری طی یک سال مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از اخذ موافقت نامه کتبی و ثبت مشخصات فردی از بیماران ۲ میلی لیتر از خون وریدی برای تعیین لندکس های خونی و سرعت سدیماتاسیون گرفته شد. تست توپرکولینی توسط یک نفر تزیق و قرائت گردید. یافته بر اساس آزمون های آماری t ، $Chi-square$ و $Mann-Whitney$ با قبول مرز معنی داری روی $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شد.
یافته ها: ۲۱۸ بیمار وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۶۴ زن (۲۹٪) و ۱۰۷ مرد (۴۹٪) آئمی داشتند. بیماران با تست PPD مثبت میزان هموگلوبین بیشتری داشتند ($P < 0.001$).

نتیجه گیری: تغییرات هماتولوژیک با اهمیت در جریان بیماری سل ریوی اسمیر مثبت اتفاق می افتد و شایع ترین آن آئمی نورموسیتیک است.

واژگان کلیدی: سل - آئمی - تظاهرات خونی

مقدمه

سل هنوز یکی از عمده ترین عوامل عفونی است که سبب مرگ و میر می گردد. طبق برآورد سازمان بهداشت جهانی تا پایان سال ۲۰۲۰ یک میلیارد نفر دچار عفونت جدید با مایکوباکتریوم توپرکلوزیس خواهند شد و ۳۵ میلیون نفر بیمار مسلول بر جامعه جهانی افزوده شده و ۳۶ میلیون نفر نیز جان خود را از دست خواهند داد^(۱).

در جریان بیماری سل تمام اعضاء بدن دچار درگیری و یا واکنشهای التهابی می گردد. لذا سل را بیماری با درگیری چند عضو (Multi system involvement) می نامند. از جمله اعضاء درگیر سیستم خونی است که یافته های هماتولوژیک آن ناشایع نیست. آئمی نرموکروم، نورموسیتیک و لکوسیتوز بعنوان شایعترین آنها نام برده میشود^(۲،۳،۴). در جریان سل منتشر نیز افزایش سرعت سدیماتاسیون گلبولهای قرمز و سلولهای تک هسته ای گزارش شده است^(۵). اکثر یافته های فوق مکانیسم های غیر ایمونولوژیک دارند اما تظاهرات ایمونولوژیک همچون آئمی همولیتیک نیز در جریان سل رخ داده است^(۶،۷،۸).

علیرغم اهمیت تغییرات پروفایل هماتولوژیک و تنوع زیاد آن در جریان بیماری سل، مطالعات محدودی در مجلات علمی موجود است و نیاز به بررسی بیشتر آن احساس می گردد لذا در این مطالعه تعیین تغییرات اندکس های خونی در بیماران مسلول مورد هدف قرار داده شد.

مواد و روش ها

این مطالعه به روش توصیفی مقطعی (Descriptive cross sectional) و در بیمارستان مسیح دانشوری انجام گرفت. تمامی بیماران که در طی مدت یکسال (از تیرماه ۱۳۸۲ تا تیرماه ۱۳۸۳) با تشخیص قطعی سل ریوی اسمیر مثبت و تازه تشخیص داده شده ای (طبق تعریف WHO^(۹)) که در بخش های سل این مرکز بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

- ۱) سن بیشتر از ۱۵ سال تمام
- ۲) داشتن شواهد سل فعال ریوی بر پایه علائم بالینی و رادیوگرافی ریه
- ۳) داشتن اسمیر خلط مثبت در رنگ آمیزی اختصاصی ذیل - نلسون و کشت خلط مثبت برای باسیل مایکوباکتریوتوبرکلوزیس در محیط لونشتاین - جانسن

معیارهای خروج از مطالعه وجود همزمان بیماریهای ایبذ، عفونت HIV، نارسایی کبدی پیشرفته، نارسایی فوق کلیه، بیماری

خونی شناخته شده، بیماریهای بدخیمی، بیماریهای کلانژن واسکولر شناخته شده، سارکوئیدوز، مصرف کورتیکواستروئید یا داروهای تضعیف گر سیستم ایمنی بوده است.

بعد از دریافت رضایت نامه کتبی شرکت در طرح، ۲ میلی لیتر خون از ورید بازلیک دست بیماران به منظور بررسی پارامترهای هماتولوژیک (با دستگاه cell counter (sismex japan made) و تست ESR (با روش وسترگرین) گرفته شد.

هموگلوبین کمتر از ۱۴ در مردان و ۱۲ میلی گرم در دسی لیتر در زنان کم خونی تعریف شد. کم خونی هیپوکروم با MCHC کمتر از ۳۶ و MCH کمتر از ۲۷ و کم خونی میکروسیتار با MCV کمتر از ۸۰ و کم خونی ماکروسیتار با MCV بیش از ۱۰۰ تعریف شد. لکوسیتوز به تعداد WBC بالای ۱۰۰۰۰ در هر میلی متر مکعب و

لنفوسیتوپنی به تعداد لنفوسیت خون محیطی زیر 1500 اطلاق گردید. (۱۰)

ترومبوسیتوپنی با تعداد پلاکت زیر 150.000 و ترومبوسیتوز به تعداد بالای 450.000 تعریف گردید. (۱۱)

در تمام بیماران تست توبرکولین توسط یک نفر تزریق و خوانده شد. به این منظور از محلول (purified protein derivative) PPD مایکوباکتریوم توبرکلوزیس RT-23 ساخت انستیتو رازی ایران استفاده شد و بر اساس روش استاندارد تزریق گردید. (۱۲)

سفتی مساوی یا بالای ۱۰ میلی متر بعنوان واکنش مثبت تلقی گردید.

اطلاعات بدست آمده با برنامه SPSS version 11 و با استفاده از آزمون های مربع کای (برای متغیرهای کیفی)، t، (برای متغیرهای کمی با توزیع نرمال) و Mann-Whitney (برای متغیر های کمی با توزیع غیرنرمال) تجزیه و تحلیل شد. P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی دار آماری مورد قبول قرار گرفت.

یافته ها:

در طی مدت مطالعه ۲۱۸ بیمار وارد مطالعه شدند. ۱۲۳ نفر مرد (۵۶٪) و بقیه زن بودند. متوسط سن بیماران 48 ± 21 سال بود. ۱۷۱ نفر (۷۷٪، ۶۴ زن و ۱۰۷ مرد) از بیماران دچار کم خونی بودند. از ۶۴ نفر (۶۷٪) زن دچار کم خونی ۲۱ نفر (۳۳٪) کم خونی میکروسیتیهیپوکروم، ۱۹ نفر (۳۰٪) نرموسیترومیکروم، ۶ نفر (۹٪) میکروسیترومیکروم و ۱۸ نفر (۲۸.۱٪) نرموسیتیهیپوکروم داشتند. از ۱۰۷ نفر (۸۷٪) مرد دچار کم خونی ۳۲ نفر (۳۰٪) به کم خونی میکروسیتیهیپوکروم، ۴۵ نفر (۴۲٪) نورموکروم نورموسیتروم، ۱۰ نفر (۹٪) نورموکروم میکروسیتروم و ۲۰ نفر (۱۹٪) نورموسیتروم میکروکروم مبتلا بودند.

میزان هموگلوبین در مردان و زنان به ترتیب $12 \pm 1/7$ و $11/7 \pm$ ۳۱/۲ ($P < 0/003$) و مقدار آن در افراد با و بدون PPD مثبت به ترتیب $11/5 \pm 1/9$ و $12/3 \pm 1/9$ میلی گرم در صد ($P < 0/001$) بود.

میزان MCHC افراد مورد بررسی $1/7 \pm 31$ و مقدار آن در افراد با و بدون تست توبرکولین مثبت به ترتیب $1/5 \pm 31/8$ و $1/7 \pm 30/9$ واحد بود ($P < 0/001$).

لکوسیتوز و لکوپنی به ترتیب در ۷۰ نفر (۳۲٪) و ۵ نفر (۲٪) از بیماران مشاهده شد. مقدار گلبول های سفید در افراد با و بدون کاویته به ترتیب 4934 ± 9917 و 2606 ± 8606 سلول در میلی متر مکعب محاسبه شد ($P < 0/01$). لنفوپنی در هیچ بیماری مشاهده نشد.

پلاکت بالا (ترومبوسیتوز) در ۳۲ نفر (۱۵٪) و ترومبوسیتوپنی در ۸ نفر (۴٪) از بیماران مشاهده شد. سرعت سدیمانسیون برابر یا بیش از ۱۰۰ در ۲۴ نفر (۱۱٪) و کمتر از ۴۰ در ۴۰ نفر (۱۹٪) گزارش شد

بحث:

یافته های این مطالعه مطالعه نشان داد که در جریان بیماری سل ریوی تغییرات عمده ای در پروفایل هماتولوژیک بیماران رخ می دهد. شاید مهمترین تغییرات در رابطه با سطح هموگلوبین خون می باشد. سطح هموگلوبین در زنان مورد مطالعه بطور معنی داری پایین

تر از مردان بوده است ($P < 0/003$) که این تفاوت در افراد سالم نیز در بین زن و مرد وجود دارد. (۱۱)

۷۷ درصد بیماران (۱۷۱ نفر) مبتلا به آنمی (بیشتر با طرح نرموسیتیک) بودند که نشان دهنده شیوع بالای کم خونی در بیماران مسلول است. در مطالعه Araugo (۱۲) نیز سطح پائین از هموگلوبین خون محیطی و نیز MCHC در بیماران مسلول گزارش شده است. در این مطالعه همانند مطالعه ما میزان هموگلوبین در مردان بیش از زنان بود.

مقدار هموگلوبین و MCHC در بیماران با تست پوستی توبرکولین مثبت و منفی اختلاف معنی داری را نشان می دهد که احتمالاً می تواند به علت یک رابطه غیر مستقیم با سوء تغذیه و کاهش آهن دریافتی و یا یک پاسخ التهابی در جریان درگیری شدید بدن باشد.

این مطالعه نشان می دهد که لکوسیتوز در ۳۲ درصد بیماران مسلول رخ می دهد و اکثر بیماران WBC طبیعی دارند که این برخلاف مطالعات دیگر است (۱۴)

یافته های این مطالعه نشان داد که افراد مبتلا به شکل کاویتاری سل ریوی میانگین تعداد WBC خون محیطی بالاتری از گروه بدون کاویته ریوی دارند ($P < 0/01$). Riedel قبلاً نشان داد که بعد از تماس پلی مورفو نوکلئرها با اکثر ژن مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سایتوکاینهای قوی همچون protein- 1 α , IL-8 ترشح می کنند که سبب جذب ماکروفاژها و پلی مورفو نوکلئرها ی بیشتر در منطقه می گردد.

شاید وجود ضایعه کاویتاری در ریه این بیماران و افزایش WBC در آنها به این علل باشد (۱۵،۱۶)

در این مطالعه ۱۵ درصد بیماران دچار ترومبوسیتوز بودند. این یافته می تواند عامل خطری برای بروز پدیده های ترومبوتیک باشد. گزارشات متعددی در خصوص افزایش خطر ترومبوزهای عروقی خصوصاً در عروق عمقی پا در جریان بیماری سل وجود دارد (۱۷،۱۸).

طرفی در ۴ درصد بیماران ترومبوسیتوپنی مشاهده شد که درصد پائینی از بیماران را شامل می شود در مطالعه Madkailar و همکاران ترومبوسیتوپنی اتوایمیون در جریان سل شرح داده شده است (۱۹) اینکه آیا پلاکتها در جریان سل یک نقش دفاعی نیز علاوه بر هموستاز بازی می کند هنوز نامعلوم است اما گزارش yeaman بر نقش دفاعی آنها تاکید دارد (۲۰)

درصد کمی از بیماران مورد بررسی ما دارای سرعت سدیمانسیون بیش از ۱۰۰ یا کمتر از ۴۰ بودند. در نتیجه به نظر می رسد اکتفا

کردن به ESR طبیعی جهت رد علل التهابی همچون سل قابل قبول نباشد.

نتیجه گیری:

تغییرات هماتولوژیک عمده ای در جریان سل ریوی اسمیر مثبت رخ می دهد که آنمی با طرح نرموسیتیک شایعترین آنهاست. تغییرات هموگلوبین در مردان و زنان متفاوت بوده و تغییرات سلولهای دفاعی خون محیطی در افراد با کاویته ریوی چشمگیر است. ESR بالای

REFERENCES

- 1- Siribaddane SH, Wigesundera A. Autoimmune haemolytic anemia responding to anti tuberculosis treatment. *Trop Doc* 1997; 27: 243 – 4.
- 2- Crofton J, Horne N, and Miller F. *Clinical tuberculosis*. Chile. McMillan Education editor, 1992, PP; 124-130.
- 3- Jenkins PF, Williams TD and Campbell IA. Neutropenia with each standard antituberculosis drug in the same patient. *Br. Med. J.* 280: 1064 – 1070, 1980.
- 4- Turaut M, Uzun O, Kelkitli E, et al. Pulmonary tuberculosis associated with autoimmune hemolytic anemia: An unusual presentation. *Turk J Haematol* 2002; 19(4): 477 – 480.
- 5- Chakrabarti AK, Dutta AK, Dasgupta B, et al. Haematological changes in disseminated tuberculosis, *Indian Journal of tuberculosis*. 1995.
- 6- Siribaddane SH, Wigesundera A. Autoimmune haemolytic anemia responding to anti tuberculosis treatment. *Trop Doc* 1997; 27: 243 – 4.
- 7- Kuo PH, Yang PC, Kuos S, et al. Severe immune hemolytic anemia in disseminated tuberculosis with response to antituberculosis therapy. *Chest* 2001; 119: 1961 – 3.
- 8- Blance P, Rigolet A, Massault PP, et al. Autoimmune hemolytic anemia revealing miliary tuberculosis. *J Infect* 2000; 40: 292.
- 9- Treatment of Tuberculosis, Guidelines for national programs, WHO, CDS, TB, 2003. 313, P: 22-27.
- 10- Green GB, Harris IS, Lin AG. *The Washington Manual of Medical therapeutics*, 31sted.
- 11- Richard lee, John Foerster, John Lukens. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed, 1998; Williams & Wilkins. 908-930.
- 12- Arnadottir T, Rieder HI, Trebug A, et al. Guidelines for conducting tuberculin test surveys in high prevalence countries. *Tuber lung Dis.* 77: 1-20, 1996.
- 13- Araujo Z, Fernandez delarrea C, Lopez D, et al. Hematologic values among warao Indian with tuberculosis from the Orinoco delta of Venezuela, *acta cientifica venezolana*, 2003; 54: 247-253.
- 14- Iseman MD. *A clinician's Guide to tuberculosis*, lippincott Williams & Wilkins, 2000, 11ed. Page 13.
- 15- Riedel DD, Kaufmann SHE. Chemokine secretion by human polymorphonuclear granulocytes after stimulation with mycobacterium tuberculosis and lipoarabinomannan. *Infect Immun* 1997; 65: 4620 – 4623.
- 16- Kasaharak, Sato I, Ogura K, et al. Expression of chemokines and induction of rapid cell death in human blood neutrophils by Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis* 1998; 178:127-137.
- 17- Turken O, Kunter E, Sezer M, et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6(10): 927-32.
- 18- Robson SC, White NW, Aronson I, et al. Acute – phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis, *Br J Haematol*, 1996, 93(4): 943.
- 19- Madkaikar M, Ghosh K, Jijina F, et al. Tuberculosis and immune thrombocytopenia, *Hematologica* 2002; 87: (08) ELT 38.
- 20- Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 951-970.