





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکتراى حرفه‌ای در رشته پزشکی

عنوان :

بررسی فراوانی عوارض داروهای ضد سل در بیماران مسلول و عوامل موثر بر آن در

استان مرکزی در سال ۹۲-۱۳۸۶

استاد راهنما :

دکتر علی اصغر فرازی (متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری)

استاد مشاور :

دکتر معصومه صوفیان (متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری)

نگارش و پژوهش :

سارا کشاورز

سال تحصیلی ۹۳-۱۳۹۲

## اختصارات

AFB: Acid Fast Bacilli

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

BCG: Bacillus Calmette–Guérin

DOT: directly observed treatment

DST: drug susceptibility test

HIV: human immunodeficiency virus

MDR: multidrug resistance

PTB: Pulmonary Tuberculosis

TB: Tuberculosis

TST: Tuberculosis Skin Test

WHO: World Health Organization

## چکیده فارسی

**عنوان:** بررسی فراوانی عوارض داروهای ضد سل در بیماران مسلول و عوامل موثر بر آن در

استان مرکزی در سال ۹۲-۱۳۸۶

**استاد راهنما:** دکتر علی اصغر فرازی (متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری)

**استاد مشاور:** دکتر معصومه صوفیان (متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری)

**نگارش و پژوهش:** سارا کشاورز

**زمینه و هدف:** سل یکی از شایع ترین بیماری های جوامع بشری است. این بیماری قابل درمان و پیشگیری است. درمان دارویی بیماری سل ممکن است سبب عوارض جانبی جدی در بیمار شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی میزان بروز و عوامل خطر بروز عوارض دارویی در بیماران مسلول استان مرکزی می باشد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه مشاهده ای همه بیماران مسلول تحت درمان با داروهای ضد سل ثبت شده در مرکز بهداشت استان مرکزی طی سالهای ۹۲-۱۳۸۶ مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات بالینی و دموگرافیک بیماران، عوارض دارویی و نتایج درمان بیماران ثبت و با استفاده از نرم افزار SPSS (ver.18) آنالیز شد.

**یافته ها:** در دوره مطالعه ۹۴۰ بیمار مسلول تحت درمان با داروهای ضد سل ثبت شده بود که از این میان ۲۶۹ (۲۸/۶٪) نفر حداقل دچار یک عارضه دارویی شده بودند. در کل ۵۶۳ عارضه دارویی ثبت شده بود که ۹۹ مورد منجر به تغییر در پروتکل درمانی بیمار شده بود. افزایش آنزیم های کبدی شایع ترین عارضه ثبت شده بود که ۴۰ مورد (۴/۵٪) هپاتیت دارویی مشاهده

---

## چکیده

---

شد. جنسیت زن، سن < ۵۰ سال، ابتلا به عفونت HIV و سایر بیماری های سیستمیک، عود سل و استعمال سیگار فرد را برای بروز عوارض دارویی مستعد می نمود.

**نتیجه گیری:** داروهای ضد سل میتوانند موجب عوارض جانبی جدی در بیمار شوند. توجه بیشتر برای پیشگیری از بروز این عوارض لازم و ضروری است.

**واژگان کلیدی:** عوارض دارویی، مسمومیت دارویی، سل

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	<b>فصل اول : مقدمه</b>
۲	۱-۱- بیان مسئله.....
۳	۲-۱- کلیات.....
۳	۱-۲-۱- مروری بر بیماری سل.....
۸	۳-۱- اهداف.....
۸	۱-۳-۱- هدف اصلی.....
۸	۱-۳-۲- اهداف ویژه.....
۹	۱-۳-۳- اهداف کاربردی.....
۹	۴-۱- فرضیات و سوالات.....
۹	۱-۴-۱- سوالات.....
۱۰	۵-۱- تعریف واژه ها.....

**فصل دوم : بررسی متون**

۱۲	۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده.....
----	--------------------------------------

**فصل سوم : مواد و روش کار**

۱۶	۱-۳- جامعه مورد آزمون.....
۱۶	۲-۳- حجم نمونه و روش نمونه گیری.....
۱۶	۳-۳- روش کار.....

---

## فهرست مطالب

---

۱۸.....	۳-۳-۱- معیارهای ورود به مطالعه
۱۸.....	۳-۳-۲- معیارهای خروج از مطالعه
۱۹.....	۳-۳-۳- ابزار جمع آوری داده ها
۲۰.....	۳-۴- تعریف متغیرها
۲۱.....	۳-۵- ملاحظات اخلاقی

### فصل چهارم : یافته‌ها

۲۳.....	۴-۱- نتایج
---------	------------

### فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۳۴.....	۵-۱- بحث و نتیجه گیری
۳۸.....	۵-۲- پیشنهادات

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۵	جدول ۴-۱: توصیف متغیرهای دموگرافیک بیماران مورد مطالعه.....
۲۶	جدول ۴-۲: توصیف متغیرهای بالینی بیماران مورد مطالعه.....
۲۷	جدول ۴-۳: فراوانی عوارض دارویی در بیماران.....
۲۸	جدول ۴-۴: فراوانی عوارض منجر به تغییر نوع دارو، کاهش دوز و قطع موقت دارو.....
۲۹	جدول ۴-۵: فراوانی انواع عوارض خفیف و شدید و زمان بروز آنها.....
۳۰	جدول ۴-۶: فراوانی عوارض شدید دارویی بر حسب دارو.....
۳۱	جدول ۴-۷: عوامل موثر در ایجاد عوارض دارویی ضد سل در بیماران مبتلا به عوارض خفیف
۳۲	جدول ۴-۸: عوامل موثر در ایجاد عوارض دارویی ضد سل در بیماران مبتلا به عوارض شدید..



فهرست تصاویر

صفحه	عنوان
..... ۴	تصویر ۱: درگیری ارگان های مختلف در سل و علائم آن
..... ۵	تصویر ۲: علائم عمده در سل ریوی
..... ۷	تصویر ۳: شایع ترین ارگان های درگیر در سل خارج ریوی

# فصل اول

مقدمه

### ۱-۱- بیان مسئله

بیماری سل همواره یکی از مشکلات مهم سیستم های بهداشتی جهان بوده است و امروزه با افزایش میزان بروز ایدز، در حال تبدیل شدن به یک مشکل عمده و مهم در سراسر جهان می باشد. طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۲ حدود ۸/۶ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری دچار شده و ۱/۳ میلیون نفر از آنها جان خود را از دست داده اند. سل پس از عفونت HIV/AIDS دومین قاتل تک میکروبی در سراسر جهان بوده و ۲۵٪ مرگ بیماران مبتلا به ایدز به علت ابتلای همزمان به سل می باشد(۱).

این بیماری قابل درمان و پیشگیری است. فرد مبتلا به بیماری سال ها علائم خفیفی نشان داده و می تواند در سال ۱۰-۱۵ فرد با تماس نزدیک را آلوده کند(۱) از اینرو تشخیص به موقع و درمان صحیح بیماری از اهمیت بسزایی برخوردار است.

سازمان جهانی بهداشت سیاست‌هایی جهت کنترل بیماری و درمان صحیح آن در سراسر جهان اتخاذ نموده است که یکی از آن ها تهیه دستورالعمل استاندارد درمان این بیماران است. عدم تمکین به درمان به علت عوارض دارویی و طولانی بودن روند درمان، بزرگترین معضل در کنترل این بیماری است. درمان ناکافی منجر به عود، ادامه انتقال و ایجاد مقاومت دارویی می شود.

یکی از علل عدم تمکین به درمان در این بیماران، پیدایش عوارض ناخواسته دارویی است. در حال حاضر داروهای اساسی ضد سل عبارتند از : ایزونیاژید، ریفامپین، اتامبوتول،

پیرازینامید و استرپتوماسین. عوارض جانبی داروهای ضد سل از خفیف تا شدید دسته بندی می شوند که ممکن است سبب عدم تحمل و تمکین بیمار از روند درمان گردد. علائم گوارشی، افزایش آنزیم های کبدی، مسمومیت کبدی، واکنش های جلدی، نوروپاتی های محیطی و اختلال در سایر ارگان های بدن از عوارض جانبی مصرف داروهای ضد سل می باشد (۲-۵).

مطالعات گوناگونی به بررسی عوارض ناخواسته این داروها پرداخته و میزان بروز آن را در جمعیت های گوناگون اعلام کرده اند (۲-۶). برخی مطالعات میزان بروز عوارض را زیاد و برخی کم تعیین نموده اند (۷-۱۱).

شناخت میزان بروز و انواع عوارض ایجاد شده در روند درمان جهت تدوین سیاست های حمایتی و دارویی لازم می باشد.

مطالعه حاضر به این مساله می پردازد که چه تعدادی از بیماران شناخته شده استان مرکزی دچار چه واکنش های ناخواسته دارویی شده و وقوع این عوارض چه تأثیری بر سیر درمان بیماری سل به عنوان یکی از بیماری های عفونی شایع در ایران و استان مرکزی داشته است.

## ۱-۲- کلیات

### ۱-۲-۱- مروری بر بیماری سل

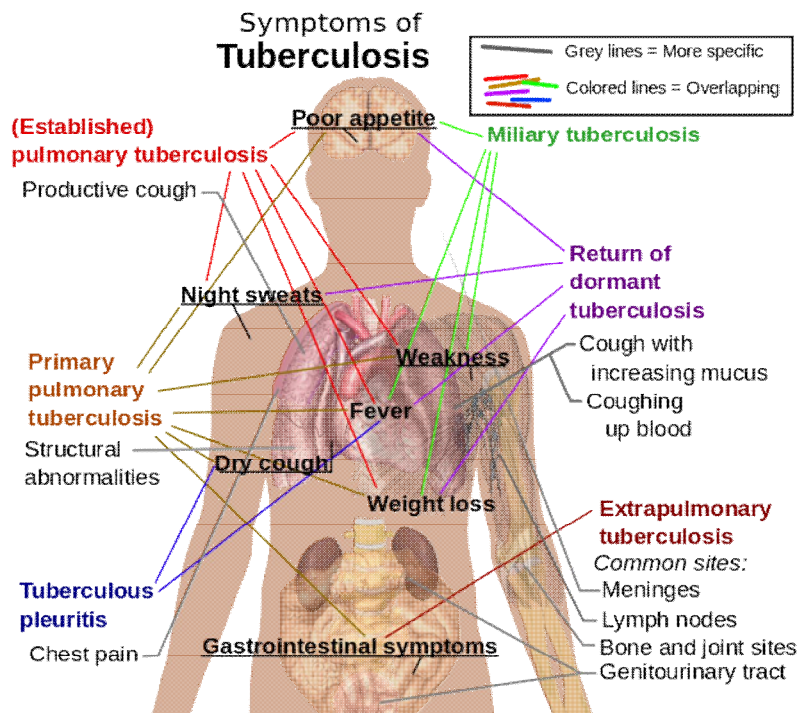
بیماری سل یکی از قدیمی ترین بیماری های عفونی بالقوه کشنده بشر است که با انواع گونه های مایکوباکتریوم به خصوص مایکوباکتریوم توبرکولوزیس رخ می دهد. بیماری در اغلب موارد ریه ها را درگیر می کند ولی سایر ارگان های بدن نیز ممکن است درگیر شود. باکتری از

طریق هوا (سرفه و عطسه و...) منتشر می شود. در بسیاری از موارد عفونت مایکوباکتریایی بی علامت بوده و به عنوان سل خاموش (latent tuberculosis) نامیده می شود(۱۲).

حدود ۱۰٪ موارد سل خاموش به سمت بیماری واضح پیشروی کرده و در صورت عدم درمان سبب مرگ ۵۰٪ بیماران خواهد شد(۱۲).

علائم کلاسیک بیماری سل فعال شامل: سرفه مزمن و خلط خونی، تب، تعریق شبانه و کاهش وزن می باشد. درگیری سایر ارگان ها سبب طیف وسیعی از علائم می شود(۱۲) که در تصاویر ۱-۳ آمده است.

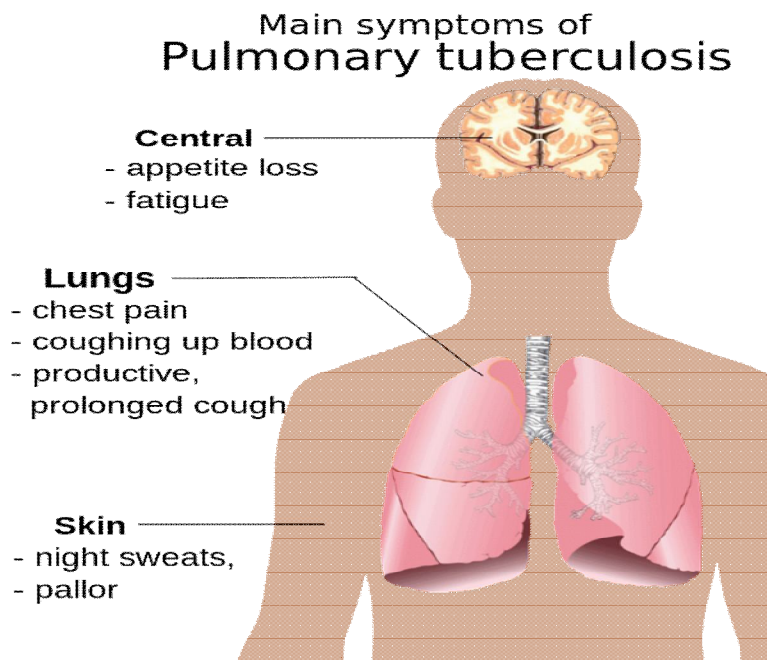
تشخیص بیماری فعال با استفاده از گرافی ساده قفسه سینه، اسمیر خلط، کشت میکروبیولوژی از خلط، مایعات و بافت بدن می باشد. تشخیص سل خاموش با استفاده از تست پوستی توبرکولین (tuberculin skin test) و یا بررسی خون امکانپذیر است(۱۳).



تصویر ۱: درگیری ارگان های مختلف در سل و علائم آن

درمان بیماری سل مشکل بوده و نیازمند درمان چند دارویی به مدت طولانی است. مقاومت دارویی یکی از مشکلات مهم و روزافزون درمان سل می باشد (-multiple drug resistance tuberculosis: MDR-TB). استراتژی درمان سل توسط سازمان جهانی بهداشت تدوین و در اختیار متولیان سلامت همه کشورها قرار گرفته است. پیشگیری از بیماری نیز با تزریق واکسن BCG می باشد (۱).

تعداد کل بیماران مبتلا به سل از سال ۲۰۰۶ کاهش یافت. تعداد موارد جدید ابتلا به بیماری نیز از سال ۲۰۰۲ کاهش نشان داد (۱). میزان بروز بیماری در نواحی مختلف جهان متفاوت می باشد به عنوان مثال حدود ۸۰٪ بیماران با تست توبرکولین مثبت در کشورهای آسیایی و آفریقایی و ۵-۱۰٪ بیماران با تست توبرکولین مثبت در ایالات متحده امریکا دچار بیماری فعال شده اند (۱).



تصویر ۲: علائم عمده در سل ریوی

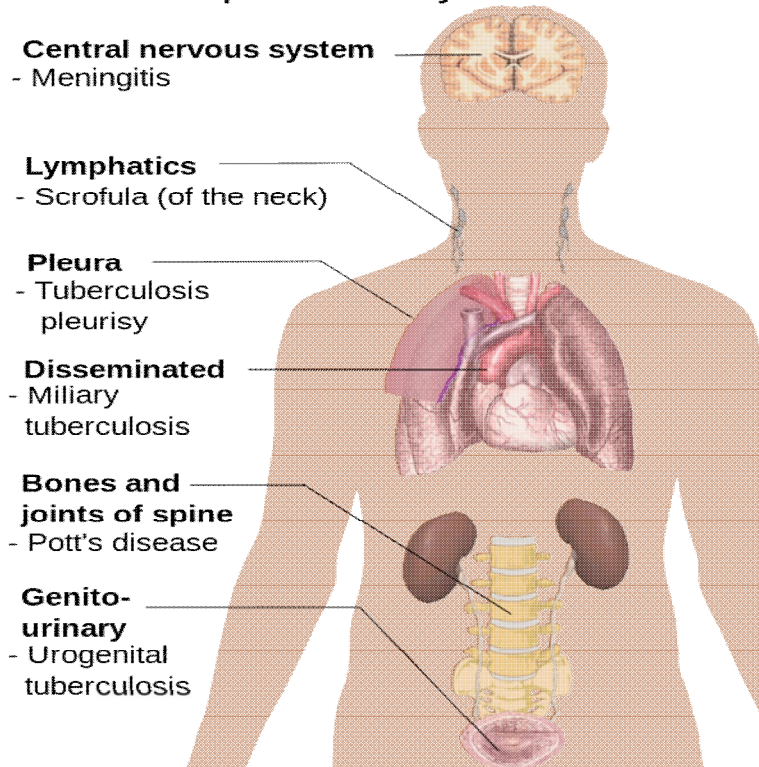
بسیاری از بیماران در کشورهای در حال توسعه به علت نقص ایمنی به خصوص نقص ایمنی ناشی از عفونت HIV به فرم فعال بیماری سل مبتلا می شوند(۱۴).

فاکتور خطر گوناگونی فرد را برای ابتلا به سل مستعد می کند. مهمترین فاکتور خطر عفونت HIV است. در کل ۱۳٪ بیماران سلی با ویروس HIV آلوده می باشند(۱). حدود ۱۰-۵٪ از بیماران غیر آلوده به ویروس HIV که با باسیل سل آلوده شده اند در طول زندگی خود فرم فعال سل را نشان می دهند، در مقابل حدود ۳۰٪ بیماران آلوده با HIV به سمت فرم فعال بیماری پیشروی می کنند(۱۵).

ابتلا به سل وابستگی نزدیکی با زندگی در محل شلوغ و سوء تغذیه دارد از اینرو به عنوان بیماری فقر شناخته می شود(۱۴). تزریق داروهای غیرقانونی، زندگی در محل های شلوغ همچون زندان و پناهگاه بی خانمان ها، زندگی در کشورهای فقیر با سطح بهداشت پایین، برخی نژادهای پرخطر، کودکان در تماس نزدیک با افراد پرخطر و کارکنان ارائه کننده خدمات بهداشتی به این بیماران در معرض خطر بالاتری برای بیماری سل هستند(۱۶). بیماری های ریوی مزمن نیز عامل خطر ساز بروز بیماری می باشند. سیلکوزیس ریسک ابتلا به بیماری را ۳۰ برابر افزایش می دهد(۱۷). افراد سیگاری دوبرابر بیش از غیر سیگاری ها در معرض خطر ابتلا به بیماری هستند(۱۸).

برخی از شرایط زمینه ای همچون الکلیسم و دیابت (۳ برابر بیشتر) نیز خطر پیشروی سل را افزایش می دهند(۱۹).

### Main sites of Extrapulmonary tuberculosis



تصویر ۳: شایع ترین ارگان های درگیر در سل خارج ریوی

برخی از داروها همچون کورتیکواستروئیدها و آنتی بادی منوکلونال آنتی  $\alpha$ TNF

اینفلیکسیمب (infliximab) نیز رفته رفته به عامل خطر مهم بخصوص در کشورهای پیشرفته

تبدیل می شوند(۱۴).

آخرین دستورالعمل درمان سل در سال ۲۰۱۰ در سازمان جهانی بهداشت نگارش و

منتشر شد (۲۰). پروتکل کشوری درمان سل نیز توسط مرکز کنترل بیماری های واگیر وزارت

بهداشت و درمان کشور تهیه شده است(۲۱).

درمان دارویی باید به محض دریافت دو جواب آزمایش مبنی بر مثبت بودن اسمیر

مستقیم خلط و یا در صورت ظن به بیماری سل در فرد بسیار بد حال آغاز شود. درمان با استفاده



از داروهای ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازینامید، اتامبوتول و استرپتومايسين می باشد. حداقل دوره درمان ۶ ماه می باشد که با بروز عود و یا شکست درمان این روند طولانی تر خواهد بود (۲۱). روند طولانی درمان با چند نوع دارو و ضعف بدن به علت بیماری سبب بروز عوارض دارویی متعددی در بیمار می شود که می تواند سبب ناتمام ماندن روند درمان و در پی آن بروز مقاومت های دارویی و ادامه چرخه انتقال بیماری شود. درمان تحت نظارت مستقیم (مشاهده مستقیم مصرف قرص توسط بیمار) یکی از راه های اطمینان از تکمیل دارو درمانی می باشد (۲۱).

از عوارض داروهای ضد سل می توان به عوارض جلدی، نروپاتی محیطی، خواب آلودگی، اختلالات گوارشی (تهوع، درد شکمی و بی اشتهايي)، افزایش آنزیم های کبدی و هپاتیت دارویی، درد مفاصل، اختلالات هماتولوژیک (ترومبوسیتوپنی و آنمی)، اختلالات بینایی، اختلال عملکرد کلیوی، سرگیجه و اختلال تعادل و سمیت گوشه اشاره نمود (۲۰).

### ۱-۳-۳- اهداف

#### ۱-۳-۱- هدف اصلی

فراوانی عوارض داروهای ضد سل در بیماران مسلول استان مرکزی و عوامل موثر بر آن تعیین می گردد.

#### ۱-۳-۲- اهداف ویژه

- ✓ تعیین فراوانی عوارض دارویی بر حسب جنس بیمار.
- ✓ تعیین فراوانی عوارض دارویی بر حسب سن بیمار.
- ✓ تعیین فراوانی عوارض دارویی بر حسب محل سکونت بیمار.

- ✓ تعیین فراوانی عوارض دارویی بر حسب ملیت بیمار.
- ✓ تعیین فراوانی عوارض دارویی بر حسب بیماری های زمینه ای بیمار.
- ✓ تعیین فراوانی عوارض دارویی بر حسب نوع سل بیمار.
- ✓ تعیین فراوانی عوارض دارویی بر حسب فاصله از شروع درمان.
- ✓ تعیین فراوانی عوارض دارویی بر حسب جدید بودن یا عود بیماری.
- ✓ تعیین فراوانی عوارض خفیف در کل و به تفکیک.
- ✓ تعیین فراوانی عوارض شدید درکل و به تفکیک

### ۱-۳-۳- اهداف کاربردی

- ✓ آگاهی بیشتر در زمینه عوامل موثر در بروز عوارض دارویی
- ✓ بکارگیری تمهیدات لازم جهت کاهش هرچه بیشتر عوارض دارویی
- ✓ کاهش در میزان شکست درمان و کاهش بروز مقاومت دارویی

### ۱-۴- فرضیات و سوالات

#### ۱-۴-۱- سوالات

- ✓ آیا بین جنسیت بیماران و بروز عوارض دارویی ارتباطی وجود دارد؟
- ✓ آیا بین سن بیماران و بروز عوارض دارویی ارتباطی وجود دارد؟
- ✓ آیا بین نوع سل و بروز عوارض دارویی ارتباطی وجود دارد؟
- ✓ آیا بین مدت زمان شروع دارو و بروز عوارض دارویی ارتباطی وجود دارد؟
- ✓ آیا بین بیماری زمینه ای بیماران و بروز عوارض دارویی ارتباطی وجود دارد؟
- ✓ آیا بین محل سکونت بیماران و بروز عوارض دارویی ارتباطی وجود دارد؟

- ✓ آیا بین ملیت بیماران و بروز عوارض دارویی ارتباطی وجود دارد؟
- ✓ آیا بین عود بیماری و بروز عوارض دارویی ارتباطی وجود دارد؟
- ✓ میزان فراوانی عوارض دارویی خفیف در کل و به تفکیک چقدر است؟
- ✓ میزان فراوانی عوارض دارویی شدید در کل و به تفکیک چقدر است؟

### ۱-۵- تعریف واژه ها

Tuberculosis: TB : سل

Acid Fast Bacilli: AFB : باسیل اسید فاست

Pulmonary Tuberculosis: PTB : سل ریوی

Tuberculosis Skin Test: TST : تست پوستی توبرکولین

BCG : ب.ث.ژ

World Health Organization: WHO : سازمان جهانی بهداشت

DOT: directly observed treatment : درمان با نظارت مستقیم

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome : ایدز

HIV: human immunodeficiency virus : ویروس نقص ایمنی انسان

MDR: multidrug resistance : مقاومت چند دارویی

DST: drug susceptibility test : تست حساسیت باکتری به دارو

# فصل دوم

## بررسی متون