

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

مکتبہ اظہار احکامات دارالعلوم اسلامیہ
شعبہ عربیہ اسلامیہ

7922 ✓



دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دانشکده پزشکی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکتراي تخصصی در رشته
بیماریهای عفونی و گرمسیری

موضوع:

بررسی آنزیم های کبدی و میزان هپاتوکسیستی
متعاقب درمان سل در بیمارستان لقمان حکیم وابسته به
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

(۱۳۷۳ - ۱۳۷۰ ه.ش)

به راهنمایی:

سرکار خانم دکتر نیکدخت تقوی

نگارش:

دکتر حسن افضلی

معاونت اطلاعات آژانس علمی وزارت
سنتی وزارت

۱۳۸۵ / ۱۱ / ۲۸

شماره پایان نامه: ۴۵۳۸

۷۹۳۲۷

سال تحصیلی ۷۴ - ۱۳۷۳

الف

« تہم صرا »

تأییدیہ:

انہی کے لئے ہر سال سے ۷۲-۱۱-۳۳ سے لے کر ۷۲-۱۱-۳۳ اور
۱۹۵۰ (نہدہ ہیم) سے لے کر ۱۹۵۰ (نہدہ ہیم) تک

محقق: ~~محمد علی~~
~~محمد علی~~
۷۲-۱۱-۳۳

با تشکر و سپاس از همکاری و راهنماییهای صمیمانه استاد ارجمند

سرکار خانم دکتر نیکدخت تقوی

تقدیم به پدر و مادر عزیزم که شمع وجودشان را
فدای تعلیم و تربیت فرزندانمان نموده اند

تقدیم به همسر عزیز و مهربانم و خانواده محترم

چکیده:

در یک مطالعه آینده نگر (Pros Pective) در ۱۹۰ بیمار مبتلا به سل که از سال ۱۳۷۳-۱۳۷۰ هجری شمسی در بیمارستان لقمان حکیم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بستری شدند آزمایشات CRP ، ESR، P.P.D انجام شد همچنین آنزیم های کبدی، میزان بیلی روبین، میزان اسیداوریک و زمان پروترومبین (PT) پس از درمان اندازه گیری شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که از ۱۹۰ بیمار مورد بررسی ۵۶/۳٪ سل ریوی و ۴۳/۷٪ سل خارج ریوی داشته اند. ۷۰٪ ESR بالا، ۷۵٪ PPD مثبت و ۹۴٪ CRP مثبت داشته اند.

پس از درمان ۲۵/۸٪ افزایش آنزیم های کبدی که ۳/۷٪ آنها افزایش آنزیم های کبدی بیشتر از ۵ برابر نرمال بوده است. ۷/۴٪ اسیداوریک بالا، ۸/۴٪ بیلی روبین بالا و ۷/۶٪ (PT) پروترومبین غیر طبیعی داشته اند.

ABSTRACT:

In a prospective Study at Loghmane Hakicm Hospital In 190 Patient admitted With Diagnosis of Tuberculosis From 1991-1994. We Meaur Liver Enzyme,(SGOT- SGPT-ALK.Ph.), Billirubin, uric Acid after treatment.

Based this study, Pulmonary tuberculosis 56.3%, Extra Palmonary Tuberculosis 43/7% elevated ESR 70% ,Positive CRP 95% and Positive PPD is about is 75% . elevated Liver Enzyme after treatment 25\8% and Liver Enzyme Exceed five time normal 3\7% , elevated Billirabin 8\4% and abnormality of prothrombihe time is about 7\6.

فهرست مطالب

| <u>صفحه</u> | <u>عنوان</u> |
|-------------|---------------------------|
| ۱ | تعریف |
| ۴-۲ | تاریخچه |
| ۵ | میکروبیولوژی، اپیدمیولوژی |
| ۵ | انتقال |
| ۶ | بیماریزایی |
| ۱۱-۷ | تظاهرات بالینی |
| ۳۷-۱۲ | درمان |
| ۴۴-۳۸ | Review of literature |
| ۴۴ | روش بررسی انجام شده |
| ۶۷-۴۵ | نتایج حاصل از بررسی |
| ۷۱-۶۸ | بحث |
| ۷۲ | پیشنهاد |
| ۷۴-۷۳ | مراجع |

فهرست جداول و نمودارها

| | |
|--|---------|
| جدول شماره ۱ | صفحه ۱۵ |
| جدول شماره ۲ | صفحه ۱۷ |
| جدول شماره ۳ ترکیباتی که ریفامپین باعث کاهش سطح پلاسمایشان می شود. | ۲۵ |
| جدول شماره ۴ و ۵ رژیم های درمانی مورد استفاده در سل | ۶-۳۵ |
| جدول شماره ۶ دوزاژ داروهای ضدسلی. | ۳۸ |
| جدول شماره ۷ توزیع سنی بیماران مورد بررسی | ۴۵ |
| نمودار شماره ۱ میزان پیشرفت عفونت به طرف بیماری در سنین مختلف | ۴۷ |
| نمودار شماره ۲ نمودار عضوهای مبتلا به سل | ۵۱ |
| جدول شماره ۸ عضو مبتلا به سل در ۱۹۰ بیمار مورد بررسی | ۴۹ |
| جدول شماره ۹ طریقه تشخیص بیماران | ۵۲ |
| جدول شماره ۱۰ نوع تشخیص بر اساس ارگان مبتلا به سل | ۵۳ |
| جدول شماره ۱۱ میزان تغییرات سدیمانتاسیون در جریان ابتلا به سل | ۵۵ |
| جدول شماره ۱۲ میزان و درصد تست پوستی مثبت | ۵۶ |
| جدول شماره ۱۳ میزان و درصد CRP | ۵۷ |

- جدول شماره ۱۴ رژیم های درمانی مورد استفاده ۵۸
- جدول شماره ۱۵ تغییرات میزان اسیداوریک ۵۹
- جدول شماره ۱۶ و ۱۷ میزان و درصد افزایش آنزیم های کبدی ۶۰-۶۱
- جدول شماره ۱۸ رابطه سن با افزایش آنزیم های کبدی ۶۲
- جدول شماره ۱۹ میزان افزایش بیلی روبین ۶۳
- جدول شماره ۲۰ میزان فعالیت PT در بیماران درمان شده ۶۴

مقدمه:

تعریف ۱:

سل یک بیمار عفونی که به علت دو گونه از مایکوباکتریها شامل مایکوباکتریوم توبرکلوزس و مایکوباکتریوم بوویس (Tuberculosis and bovis) ایجاد می شود این مایکوباکتریوم می تواند باعث بیماری در هر ارگانی از سیستم بدن بشود هر چند اغلب درگیری ریوی ایجاد می کند.

ویژگی بافتی این عفونت تشکیل گرانولوم می باشد. سل بوسیله اختصاصات میکروبیولوژیکی عامل بیماری از دیگر بیماریهای شبیه ایجاد شده بوسیله سایر مایکوباکتریها افتراق داده می شود.

تاریخچه:

کمتر بیماری عفونی را می شناسیم که این مقدار با سلامت و سرنوشت و تاریخ انسان گره خورده باشد. مطالعات پاتولوژیک که بر روی اجساد مومیایی انجام شده است دلایلی از سل ستون فقرات بر روی اجساد ما قبل تاریخ کلمبیایی و مصر باستان وجود داشته است. و پزشکان یونان باستان نام این بیماری را Phthtisis (فساد بدن، سل) گذاشته اند. و علایم کلینیکی این بیماری شامل سرفه- هموپتزی - تب های طولانی و تحلیل رفتن جسم بخوبی شناخته شده بوده است. بقراط و جالینوس از این مرض و علائمش نام برده اند و از آن پس در مکاتب مختلف علمی و پزشکی جهان، این بیماری همواره از مشغله های مهم اطباء بوده است.

بزرگان پزشکی اسلام و ایران در کتابهای خود توصیفها و شرحهای ارزشمندی از این مرض کرده اند به حدی که با تصویری که امروزه از علائم بالینی این بیماری داریم بسیار نزدیک است. علی بن عباس مجوسی اهوازی متوفی به سال ۳۸۴ گوید:

۲ و بایستی بدانی که این بیماری واگیر است و از پدران هم به ارث می رسد. که این خود نشان دهنده توجه مولف به سرایت مرض از خانواده و بستگان نزدیک است. علامتهای دال بر سل عبارتند از تب مزمن که آرام است در روز و در شب شدت می گیرد و نیز بعد از تناول غذا شدت می گیرد به مانند و چشمان آنها گود افتد و گونه ها گلگون و ناخنهای دست شکسته شود. محمد زکریای رازی متوفی به سال ۳۲۱ در باب سل گوید:

تب هائی که دائم با حوادث است و هرگز قطع نمی شود و یا کاهش نمی یابد. بدن خشک، لاغر و پریده رنگ باشد. اگر این حالت ادامه یابد و بدن به بی آبی افتاد و گونه ها بر آمده شده و پوست پیشانی شل گشت و چشمان به گودی افتاد در کنار آن قی خشک ظاهر گشت و خماری دائم بر چشمان غالب شد و معده دچار اسهال گشت و پوست بدن چروکیده شده، پژمرده گی حاصل است.

و شیخ داود الضریر النطاکی متوفی به سال ۱۰۰۵ گوید:

و نشانه های آن باریک شدن صدا، به گودی افتادن چشمها، سبز شدن ناخنها، لاغر شدن مفرط، تب خفیف که در موقع هضم شدن غذا شدت می یابد، دگرگون شدن نفس و خارج شدن ماده ای بدبو و همراه با رسوب که این دو وجه تمایز این ماده از خلط است.

و بکر ربیع بن احمد الخوینی النجاری متوفی به سال ۳۷۳ در باب سل گوید:

تب ایجاد شده و سپس سرفه ایجاد شده و در جنب نزل ایجاد شده و ذات الریه ایجاد شده و ناخنها کژ گردد و موی بریزد و همراه سرفه خلط بیرون آید.

و ابوالحسن علی بن سهل بن ربن الطبری متوفی به سال ۲۷۴ در رابطه با این بیماری چنین گوید:

و جالینوس گوید که او بیرون آمدن ریگهایی به اندازه نخود را دیده است که سبب آن این است که باقیمانده های لزج سینه شناخت خشک گشته است.

این گفته ها حاکی از دیرین بیماری سل و ویژگیهای بالینی آن است ولی تا یک قرن قبل سبب این مرض همچنان ناشناخته بود تا اینکه در سال ۱۸۸۲ میلادی باسیل سل توسط کخ مشاهده و توصیف شد. کشف باسیل سل توسط کخ موجب نوعی خاطر جمعی خوش بینانه و یا بهتر بگوییم ساده اندیشانه در پزشکان و پژوهشگران شد زیرا تصور می شد که نقاط مبهم و کور این بیماری مشخص شده و با کشف واکسن جهت پیشگیری و داروهای موثر جهت درمان می توان این بیماری خانمان سوز را ریشه کن کرد. چهل سال پس از کشف باسیل کخ، واکسن سل ب.ث.ژ توسط کالمت وگرن ساخته شد که این خود از پیچیدگیهای علم طب شد و به تدریج غامض ترین سوالات را در اذهان مطرح کرد. اولین درمان های ضد سل شامل قرنطینه کردن بیماران - استراحت - ایجاد هوا در داخل پریتوئن - پنوموتوراکس درمانی و اعمال جراحی و برداشتن قسمت مبتلا بود.

در سال ۱۹۴۶ با کشت داروی S.T.M استرپتومایسین تحول عظیمی در درمان سل ایجاد شد تا سال ۱۹۵۲ تنها داروهای موثر P.A.S و S.T.M بود تا اینکه در سال ۱۹۵۲ ایزونیازید و در

سال ۱۹۷۰ ریفامپین کشف شد و بتدریج بر تعداد داروهای موثر بر باسیل سل افزوده شد و امروزه رژیم درمانی متعدد و موثر بر علیه بیماری سل وجود دارد. با این وجود هم اکنون میلیونها نفر از این بیماری مهلک رنج می برند و راه طولانی تا شناخت کامل این بیماری وجود دارد. در مملکت ما هم این بیماری امروزه گریبانگیر هزاران نفر از هموطنانمان می باشد و این بیماری باعث مشکلات عدیده جسمی - اقتصادی و اجتماعی در بیمار می شود و همچنین به خاطر بومی بودن بیماری سل در کشورمان سالیانه هزینه های هنگفتی جهت درمان و از کارافتاده گی بیماران صرف می شود. و لازم است با تحقیق و بررسی و اقدامات بهداشتی و درمانی بیشتر گامهای موثر در کنترل بیماری در کشورمان انجام شود.

میکروبیولوژی:

همانطور که گفته شد عامل بیماری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم بوویس می باشد. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یک پارازیت اجباری عفونت زای انسان و دیگر پرمات های در تماس با انسان و پستاندارانی که تماس نزدیک با انسان دارند مثل سگ و گربه می باشد. یک باسیل گرم مثبت که هر با تزاید ۲۰-۱۵ ساعت وقت لازم داشته و جهت مشاهده کلنی در محیط رشد ۴-۶ هفته وقت لازم است.

اپیدمیولوژی:

این بیماری در تمام نقاط دنیا وجود داشته و سالیانه ۱۰ میلیون مورد جدید بیماری ایجاد شده و باعث ۳ میلیون مرگ می شود و عامل ۶٪ کل مرگ ها می باشد. امروزه با ایجاد و پیشرفت بیماری AIDS بیماری سل هم شیوع مجدد یافته است و این بیماری که در کشورهای غربی کنترل شده بود از کنترل خارج شده و شیوع یافته است.

انتقال:

میکوباکتریوم توبرکلوزیس از راه تنفسی از فردی به فردی دیگر منتقل می شود. اگر چه سایر راههای انتقال هم ممکن است و گاهی هم اثبات شده است ولی هیچکدام اهمیت عمده ای ندارد، باسیل سل در ترشحات تنفسی تشکیل هسته قطرات آب داده و در حین سرفه عطسه و صحبت کردن به بیرون پرتاب می گردد. قطرات کوچکی در فاصله کمی از دهان بخار شده و باسیل های خشک شده برای مدت طولانی در هوا باقی می مانند. آلودگی در یک میزبان مستعد وقتی اتفاق می افتد که تعداد کمی از این باسیلها استنشاق شود. تعداد باسیلهائی که توسط اغلب افراد آلوده دفع می شود، زیاد نیست. مشخصاً تماس خانواده گی در مدت چند ماه لازم است تا انتقال صورت گیرد. ولی سل حنجره، بیماری آندوبروشیال، گسترش اخیر سل از راه برونش و بیماری

حفره دار وسیع در ریه اغلب شدیداً سرایت کننده هستند عفونی بودن بستگی به تعداد ارگانیسماهای موجود در خلط، شدت بیماری ریوی و تکرر سرفه دارد. مایکوباکتریها به اشعه ماوراء بنفش حساس می باشند و انتقال عفونت در خارج از منزل در روز روشن نادر می باشد. تهویه کافی مهمترین اقدام در جهت کاهش آلودگی محیط می باشد.

اجسام و وسایل در انتقال سل اهمیتی ندارند. اغلب بیماران دو هفته پس از درمان مناسب غیر عفونی می شوند که به علت کم شدن سرفه و کم شدن تعداد ارگانیسما در خلط می باشد. انتقال عفونت با Mobovis با مصرف شیرآلوده گاو ارتباط دارد. امروزه این بیماری (سل گاوی) بیماری شایعی در انسانها نمی باشد.

بیماریزایی:

ورود اولیه باسیل سل به ریه یا سایر جاهای بدن در فردی که الودگی قبلی نداشته منجر به تحریک یک پاسخ التهابی حاد غیر اختصاصی می شود که بندرت مورد توجه واقع می گردد و معمولاً همراه با نشانه های اندک بوده و یا فاقد نشانه بالینی است باسیلها سپس توسط ماکروفاژها بلعیده شده و به غدد لنفاوی منطقه ای برده می شوند. اگر گسترش ارگانیسیم محدود به غدد لنفاوی منطقه ای نشود، باسیلها به گردش خون رسیده و انتشار وسیعی صورت می گیرد. اغلب ضایعات سل منتشر و همچنین ضایعات اولیه ریوی التیام می یابند. گر چه به صورت کانونهای بالقوه ای بمنظور فعال شدن مجدد بعدی باقی می مانند. انتشار ممکن است منجر به سل ارزنی یا منژری شود که بیماریهای با آسیب و مرگ میر عمده بخصوص در اطفال و بچه های جوان هستند. در طول ۸-۲ هفته بعد از آلودگی اولیه، در حائیکه باسیلها به تکثیر در محیط داخل سلول ادامه می دهند، ازدیاد حساسیت با واسطه سلولی، در میزبان آلوده بوقوع می پیوندد. از لحاظ ایمونولوژیکی، لنفوسیتها شایسته وارد محل آلوده می شوند و فاکتورهای کموتاکسیک، اینترلوکین ها و لنفوکین ها را آزاد می سازند. در پاسخ، منوسیت ها وارد محل شده و تبدیل به ماکروفاژها و سپس تبدیل به سلولهای هیستوسیت تخصص یافته می شوند که به صورت گرانولومها سازمان

می یابند ممکن است میکوباکتریومها درون ماکروفازها بمدت چندین سال علیرغم افزایش تولید لیزوزومها در این سلولها باقی بمانند. ولی تکثیر و گسترش بعدی آنها معمولاً محدود می شود. سپس التیام روی می دهد که اغلب با کالسیفیکاسیون بعدی گرانولومها همراه است و گاهی ضایعه ای را که در عکس سینه قابل مشاهده است باقی می گذارد. ترکیب یک ضایعه کالسیفیه در محیط ریه و غدد لنفاوی کلسیفیه درناف ریه را به نام کمپلکس گان Ghon می خوانند. در ایالات متحده در ۹۵٪ افراد التیام کامل ضایعات سلی اولیه بدون ایجاد بیماری بعدی روی می دهد. در بقیه مردم که تعداد باکتریهای آلوده کننده بیشتر بوده و وضع تغذیه و سایر عوامل مربوط به میزان نامساعد باشد. شکست در التیام کامل روی می دهد که ممکن است در بیشتر از ۵٪ موارد دیده شود. قحطی و گرسنگی و بسیاری از بیماریهای زمینهای، اثرات نامطلوبی در التیام داشته و ثبات ضایعات سلی التیام یافته را تهدید می کنند. بیماری بالینی سل در اقلیتی از افراد که عفونت اولیه را بطور موفقیت آمیزی محدود نگه نداشته اند روی می دهد. در برخی افراد سل چند هفته بعد از عفونت اولیه بوقوع می پیوندد در اغلب موارد ارگاناسم ها قبل از ورود به مرحله تکثیر لگاریتمی که موجب بیماری می شود چندین سال به حالت خاموش باقی می مانند. از میان عوامل بسیار سن می تواند بعنوان یک عامل عمده در تعیین دوره بیماری محسوب شود. در اطفال عفونت سلی اغلب بسرعت پیش می رود و خطر بیماری منتشر مثل مننژیت و سل ارزنی بالا است. در بچه های بالاتر از ۱-۲ سال تا حدود سن بلوغ، ضایعات سلی اولیه اغلب همیشه التیام می یابند. و اغلب آنهائیکه مبتلا به سل می شوند در طول دوره بلوغ آلوده می شوند. بیشترین خطر برای مبتلا به سل تقریباً در طول ۳ سال بعد از آلودگی است. بیماری سل در زنان بالغ جوان شایعتر می باشد.

تظاهرات بالینی:

سل اولیه عفونت سلی معمولاً بدون نشانه می باشد یک پنومونیت غیر اختصاصی بطور تپیک در مناطق تختانی و میانی ریه ایجاد می شود. بزرگی غدد لنفاوی نافی معمول بوده و گاهی

می تواند تولید انسداد برونش نماید. در مناطق با شیوع کم بیماری، عفونت اولیه ممکن است تا دوره بلوغ ایجاد نشود. این حالت ممکن است مستقیماً به سمت بیماری بالینی پیشرفت نماید که دارای خصوصیات پاتولوژیک بیماری با فعالیت مجدد خواهد بود. در این افراد چنین تظاهر گیج کننده بیماری به شکل شایع می باشد.

سل با فعالیت مجدد:

سل با فعالیت مجدد یک بیماری تهلیل برنخراطده مزمن می باشد. در سل ریوی، تظاهرات مزاجی بیماری بارزتر از نشانه های تنفسی می باشد. کاهش وزن و تب با درجات پایین شایع می باشند. بسیاری از بیماران با تعریق شدید شبانه تیپیک در نیمه فوقانی بدن که چند بار در هفته ایجاد می شود مراجعه می کنند.

بیماری سل ریوی تمایل به گرفتار کردن سگمانهای خلفی اپیکال در لوب های فوقانی و همچنین سگمانهای فوقانی در لب تحتانی ریه را دارد در این مکان ها هم وضعیت بدن و هم بالا بودن غلظت اکسیژن داخل الوئولی از علل تمایل عفونت به این نواحی می باشند. شدت بیماری از ارتشاح جزئی بدون علائم بالینی تا ابتلاء شدید و حفره دار شدن وسیع و وجود نشانه های بالینی و مزاجی ناتوان کننده متغیر می باشد. در فقدان درمان یک مسیر مزمن را طی می کند.

در صورت عدم درمان سل ریوی ۶۰٪ بیماران در عرض ۲/۵ سال خواهند مرد. خطرات ایجاد شدن در داخل ریه پس از درمان هم شاید باقی بمانند. خطرات ممکن است باعث هموتزی شده بخصوص در حضور بیماری فعال ریوی احتمال آن بیشتر است. شرائین که درون حفرات باقی می ماند که به نام *Ras mussens uneurysm* منشأ خون ریزی هستند. سرفه مزمن نشانه اصلی درگیری ریه می باشد. خلط کم و غیر چرکی است. هموپتزی شایع و معمولاً محدود به رگه های خونی در خلط می باشد.

سل خارج ریوی:

به صورت پلورزی با مایع جنبی که معمولاً در صورت عدم درمان خودبخود بهبودی می یابد ولی در ۵ سال بعد در ۲/۳ موارد منجر به سل فعال ریوی در بیماران می شود. پریکاردیت و پریتونیت سلی که پریکاردیت کنستریکتیو می دهد. و پریتونیت سلی از راه کاشته شدن ارگانیسیم از راه جریان خون و یا از طریق ورود باسیل از لنفاتیک شکمی یا اعضای دستگاه تناسلی ادراری می باشد.

سل حنجره و سل درون برونشی:

سل حنجره معمولاً در رابطه با بیماری ریوی پیشرفته دیده می شود.

آرنیت سلی:

اسکروفولا (خنزیر) یک لنفاویت سلی مزمن غدد لنفاوی گردنی می باشد هر یک از غدد لنفاوی گردنی ممکن است گرفتار شوند. ولی آنهائیکه در بالای گردن درست در زیر فک قرار دارند شایعترین محل بیماری هستند. در بچه ها علت اصلی خنزیر مایکو باکتریوم Scrofulaceum و M. Inter cellulare می باشد و شیوع آن قبل از ۵ سال می باشد.

سل اسکلتی:

بیماری پوت (Pott)، سل ستون فقرات معمولاً مهره های پشتی میانی را گرفتار می سازد و شاید ایجاد و آبنه پاراورتبرال نماید سل مفاصل اغلب باعث درگیری مفاصل بزرگ مثل زانو و ران می شود.

سل ادراری تناسلی:

بصورت سل کلیوی که همراه با هماچوری و پیوری میکروسکوپی همراه ادرار استریل در کشت بروز می کند.