
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان مرکزی

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری پزشکی عمومی

عنوان :

ارزیابی کارایی ال - آرژنین در درمان سل ریوی

استاد راهنما:

دکتر علی اصغر فرازی

متخصص بیماریهای عفونی و استادیار دانشگاه

اساتید مشاور:

دکتر معصومه صوفیان

متخصص بیماریهای عفونی و دانشیار دانشگاه

دکتر منیژه کهبازی

فوق تخصص بیماریهای عفونی اطفال و دانشیار دانشگاه

پژوهش و نگارش :

امید شفاعت

سال تحصیلی ۹۱-۹۲

سپاس خدای راکه سخوران، در ستودن او بماند و شمارندگان، شمردن نعمت های او

ندانند و کوشندگان، حق او را گذاردن نتوانند. سپاس خدای راکه هر چه دارم از

اوست به امید آنکه توفیق یابم جز خدمت به خلق او نکوشم

در دهمه راه صابری درمان ده

یارب دل ما را توبه رحمت جان ده

داننده تویی هر آنچه دانی آن ده

این بنده چه داند که چه می باید جست

باساس فراوان از

استاد کراتقدر جناب آقای دکتر علی اصغر فراهی

استاد یار گروه بیماریهای عفونی

بدلیل یاری هوراہنمایی های بی چشمداشت ایشان که همراه با صبر و حوصله و

تلاشهای دلسوزانه خود مراد کلیه مراحل کاریاری نمودند.

تشکر ویژه از

سرکار خانم دکتر معصومه صوفیان، دانشیار گروه بیماریهای عفونی

و

سرکار خانم دکتر نسیبه کهنبازی، دانشیار گروه اطفال

که زحمات مشاوره این رساله را در حالی متقبل شدند که بدون مساعدت ایشان، این

پروژه به نتیجه مطلوب نمی رسید؛

و اما از آنجایی که تجلیل از معلم، پاس از انسانی است که هدف و غایت آفرینش را تامین می کند و

سلامت امانت الهی را که به دستش سپرده اند تضمین، بر حسب وظیفه و از باب حدیث شریفه (من

لم یسکر المنعم من المخلوقین لم یسکر الله عزوجل) از استاد با کمالت و شایسته، جناب آقای

دکتر سعید چکنیزی آشتیانی، معاونت محترم آموزش و تحقیقات دانشگاه که در کمال سعادت،

باحسن خلق و فروتنی، از پیچ لکی در این عرصه بر من دریغ نمودند و همچنین جناب آقای دکتر

داوود حکمت پور، مدیر محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه کمال تشکر و قدردانی را دارم، باشد که این

خردترین، نحشی از زحمات آنان را پاس گوید.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

والدینی که بودشان تاج افتخاری است بر سرم و نشان دلیلی است بر بودنم چرا که این دو وجود پس از پروردگاریه، هستی ام بوده اند و تم را گرفتند و راه رفتن را در این وادی زندگی پر از فراز و نشیب آموختند. آموزگاران که برایم زندگی؛ بودن و انسان بودن را معنا کردند. به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی، به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزگاران بهترین پشتیبان است به پاس قلب های بزرگشان که فریاد رس است و سرکردانی و ترس در پناهِشان به شجاعت می‌کراید و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی‌کند.

چکیده فارسی

ارزیابی کارایی ال-آرژنین در درمان سل ریوی

زمینه و هدف: سل (TB) یکی از کهنترین بیماریهای ناشی از باکتری ها است که سیستم ایمنی نقش مستقیم در فعال شدن آن دارد. نیتریک اکساید (NO) یکی از فاکتورهای موثر میزبان بر علیه سل است. آمینوآسید ال-آرژنین پیش ساز تولید نیتریک اکساید در بدن میباشد. هدف از این مطالعه بررسی کارایی مصرف ال-آرژنین در کنار درمان استاندارد سازمان بهداشت جهانی در بهبود علایم بالینی سل ریوی میباشد.

مواد و روشها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور ۶۳ بیمار مبتلا به سل که به تازگی تشخیص داده شده بودند به دو گروه آزمون: که دریافت کننده ال-آرژنین بودند (n=32) و گروه شاهد: که دریافت کننده دارونما بودند (n=31) تقسیم شدند. به گروه آزمون روزانه ۲ گرم قرص ال-آرژنین به مدت ۳۰ روز در کنار درمان استاندارد سل داده شد. بیماران در روزهای ۱۴، ۲۸، ۴۲ و ۵۶ مورد ارزیابی از نظر علایم بالینی و پاراکلینیکی قرار گرفتند. همچنین وضعیت سلامت بیماران توسط پرسشنامه GHQ-28 در پایان ماه اول مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس کلیه اطلاعات مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. این مطالعه با کد ثبت: IRCT201211179855N2 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران تثبیت شده است.

یافته‌ها: از مجموع ۶۳ بیمار با میانگین سنی ۵۲.۱ سال، ۸۷/۱ درصد کل بیماران تست مانتو ۱۰ و بالاتر داشتند. ۴۱/۳ درصد بیماران اسمیر خلط در حد ۲+ و ۳+ داشتند و ۴۶ درصد آنها شاخص توده بدنی در حد کمتر از ۱۸/۵ داشتند. ۴۷/۶ درصد لکوپنی یا لکوسیتوز، ۵۲/۴

درصد انمی ، ۹۰/۵ درصد ESR بالا و ۷۳ درصد CRP مثبت داشتند. سرفه در ۹۲/۱ درصد و علائم سرشتی (constitutional) در ۹۳/۷ درصد وجود داشت. یافته ها نشان داد که علائم سرشتی و کاهش وزن در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد در روزهای ۲۸، ۴۲ و ۵۶ به طور معناداری کاهش یافته است ($P < 0.05$) این کاهش در مورد سرفه معنادار نبود ($P > 0.05$) همچنین در میزان آنمی بیماران در گروه آزمون در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری کاهش یافت. همچنین براساس پرسشنامه GHQ-28 میانگین امتیازات بیماران در گروه آزمون از نظر علائم جسمانی، اضطرابی و افسردگی افزایش معناداری یافت ($P = 0.0058$)

بحث و نتیجه گیری : یافته های این پژوهش نشان میدهد که استفاده از مکمل ال آرژنین در کنار درمان روتین سل میتواند سبب بهبود علائم سرشتی ، کاهش وزن بیماران، افزایش نمره پرسشنامه GHQ-28 و همچنین بهبود آنمی آنان گردد.

واژه های کلیدی : ال آرژنین، سل ریوی، ارزیابی وضعیت سلامت، نیتریک اکساید

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲	۱-۱ بیان مساله و تبیین چالش موجود
۸	۲-۱ دلیل انتخاب موضوع
۹	۳-۱ جمع بندی
۱۰	۴-۱ اهداف
۱۰	۱-۴-۱- اهداف اصلی
۱۰	۲-۴-۱- اهداف ویژه
۱۱	۳-۴-۱- اهداف کاربردی
۱۲	۵-۱- فرضیات
۱۳	۶-۱- تعریف واژه‌ها
۱۵	۲- بررسی متون
۱۵	۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده
۱۵	۱-۱-۲- مطالعات در ایران
۱۵	۲-۱-۲- مطالعات در سایر کشورها

۲۰	۳-مواد و روش کار
۲۰	۳-۱- نوع مطالعه
	۳-۲- جامعه مورد آزمون
۲۰	۳-۳- نحوه محاسبه حجم نمونه و تعداد آن
۲۱	۳-۴- روش کار
۲۵	۳-۵- معیارهای ورود و خروج
۲۵	۳-۵-۱- معیارهای ورود
۲۵	۳-۵-۲- معیارهای خروج
۲۵	۳-۶- نحوه تجزیه و تحلیل اطلاعات
۲۶	۳-۷- جدول متغیرها
۲۷	۳-۸- ملاحظات اخلاقی
۲۹	۴- یافته‌ها
۳۱	۴-۱- جداول
۵۶	۵-۱- بحث و نتیجه‌گیری
۶۰	۵-۲- پیشنهادات
۶۱	فهرست منابع

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۳۱	جدول ۱-۴ بررسی توزیع متغیر سن بیماران دو گروه
۳۲	جدول ۲-۴ بررسی توزیع متغیر جنسیت بیماران دو گروه
۳۳	جدول ۳-۴ بررسی توزیع متغیر محل سکونت بیماران دو گروه
۳۴	جدول ۴-۴ تفکیک تست مانتو بیماران دو گروه بر حسب میلی متر
۳۵	جدول ۵-۴ بررسی توزیع متغیر درجه مثبت بودن خلط در شروع درمان
۳۶	جدول ۶-۴ بررسی توزیع متغیر شاخص توده بدنی (BMI) بیماران دو گروه بدو درمان
۳۷	جدول ۷-۴ توزیع لکوپنی و لکوسیتوز بیماران دو گروه در شروع درمان
۳۸	جدول ۸-۴ توزیع انمی بیماران دو گروه در شروع درمان

- ۳۹ جدول ۴-۹ توزیع میزان ESR ساعت اول بیماران دو گروه در شروع درمان
- ۴۰ جدول ۴-۱۰ تغییرات علائم بالینی (سرفه ، علائم constitutional، شاخص توده بدنی پایین) در بیماران دو گروه در طی درمان
- ۴۲ جدول ۴-۱۱ تغییرات علائم پاراکلینیکی (WBC $\uparrow\downarrow$ ، آنمی ، ESR \uparrow ، CRP مثبت ، اسمیر خلط مثبت) در بیماران دو گروه در طی درمان
- ۴۵ جدول ۴-۱۲ میانگین امتیازات پرسشنامه وضعیت سلامت بیماران (GHQ-28) قبل از درمان و در پایان ماه اول درمان
- ۴۶ جدول ۴-۱۳ میانگین امتیازات پرسشنامه وضعیت سلامت بیماران (GHQ-28) قبل از درمان و در پایان ماه اول درمان

فهرست نمودارها

- نمودار ۱-۴: مقایسه روند تغییرات سرفه در بیماران دو گروه آزمون و شاهد ۴۷
- نمودار ۲-۴: مقایسه روند تغییرات علائم constitutional بیماران دو گروه آزمون و شاهد ۴۸
- نمودار ۳-۴: مقایسه روند تغییرات شاخص توده بدنی بیماران دو گروه آزمون و شاهد ۴۹
- نمودار ۴-۴: مقایسه روند تغییرات لکوپنی و لکوسیتوز بیماران دو گروه آزمون و شاهد ۵۰
- نمودار ۵-۴: مقایسه روند تغییرات انمی بیماران دو گروه آزمون و شاهد ۵۱
- نمودار ۶-۴: مقایسه روند تغییرات ESR بالا در بیماران دو گروه آزمون و شاهد ۵۲
- نمودار ۷-۴: مقایسه روند تغییرات CRP مثبت بیماران دو گروه آزمون و شاهد ۵۳
- نمودار ۸-۴: مقایسه روند تغییرات اسمیر خلط مثبت بیماران دو گروه آزمون و شاهد ۵۴

فصل اول

مقدمه و اهداف

۱-۱ بیان مساله و تبیین چالش موجود

سل به انگلیسی Tuberculosis و به اختصار TB یک بیماری عفونی شایع، و در بسیاری از موارد مرگبار است. این بیماری توسط گونه‌های مختلف میکوباکتیریا، به طور معمول «میکوباکتریوم توبرکلوسیس» ایجاد می‌شود. (۱) سل به طور معمول به ریه‌ها حمله می‌کند، اما بر قسمت‌های دیگر بدن نیز می‌تواند تأثیر گذار باشد. وقتی افرادی که عفونت سلی فعال دارند سرفه، عطسه، و یا بزاق خود را از طریق هوا منتقل می‌کنند سل از طریق هوا پخش می‌شود. اغلب عفونت‌ها بدون علامت و پنهان هستند. اما معمولاً از هر ده عفونت نهفته یک عفونت در نهایت پیشرفت کرده و به بیماری فعال تبدیل می‌شود. اگر سل درمان نشود، بیش از ۵۰٪ از افرادی که به آن آلوده می‌شوند را به کام مرگ می‌کشد. علائم کلاسیک عفونت سل فعال عبارتند از سرفه مزمن با خلط آغشته به خون، تب، تعریق شبانه، و کاهش وزن. (سل قبلاً به دلیل کاهش وزن افراد به «زوال» مبتلا معروف بود.) عفونت اندام‌های دیگر باعث طیف وسیعی از علائم می‌شود. تشخیص سل فعال به کمک عکس از قفسه سینه (CXR) و همچنین آزمایش‌های میکروسکوپی و کشت میکروبیولوژیک مایعات بدن متکی است. تشخیص سل نهفته متکی بر تست پوستی توبرکولین (TST) و آزمایش خون می‌باشد. درمان دشوار است و مستلزم آن است که آنتی بیوتیک‌های متعددی در یک مدت زمان طولانی استفاده شوند. ارتباطات اجتماعی

نیز غربالگری و در صورت لزوم مورد درمان قرار می‌گیرند. مقاومت در برابر آنتی بیوتیک‌ها یک مشکل رو به رشد در عفونت‌های سل مقاوم در برابر داروهای چندگانه (MDR-TB) می‌باشد. برای جلوگیری از سل، مردم باید برای این بیماری غربالگری و با واکسن Bacillus Calmette-Guérin (BCG) واکسینه شوند. (۲)

کارشناسان معتقدند که یک سوم از جمعیت جهان مبتلا به «M. tuberculosis» هستند، و در هر ثانیه یک نفر به این تعداد افزوده می‌شود. در سال ۲۰۰۷، ۱۳،۷ میلیون مورد مزمن در سطح جهان فعال بودند. طبق آمار بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۹ حدود ۹،۴ میلیون نفر در کل جهان به بیماری سل مبتلا شده‌اند که از این تعداد ۱،۸ میلیون نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست داده‌اند. یعنی معادل ۴۷۰۰ مرگ در هر روز گزارش شده است. در سال ۲۰۱۰، حدود ۸،۸ میلیون مورد جدید به وجود آمده و ۱،۵ میلیون مورد به مرگ انجامید، که عمدتاً در کشورهای در حال توسعه رخ داده است. تعداد مطلق موارد ابتلا به سل از سال ۲۰۰۶ رو به کاهش بوده است، و موارد جدید از سال ۲۰۰۲ کاهش یافته است. از حدود ۱،۷ میلیارد انسان آلوده در جهان تنها ۵-۱۰ درصد مبتلا به شکل فعال بیماری می‌شوند که این میزان نشان می‌دهد که مکانیسم‌های دفاعی میزبان تا چه میزان در فعال شدن بیماری موثر است. (۳) سل به طور یکنواخت در سراسر جهان توزیع نشده است. تست توبرکولین حدود ۸۰٪ از جمعیت حاضر در بسیاری از کشورهای آسیایی و آفریقایی مثبت بوده است، اما تنها تست ۵-۱۰٪ از جمعیت ایالات متحده مثبت بوده است. مردم کشورهای در حال توسعه به دلیل کمبود ایمنی، بیشتر در معرض خطر سل قرار دارند. به طور معمول، این افراد به دلیل آلوده بودن به HIV و ابتلا

به ایدز گرفتار سل می‌شوند. (۴) در سال ۱۳۸۸ در ایران ۱۰۰۹۹ مورد ابتلا به سل گزارش شد که از این تعداد ۵۱۰۰ نفر سل ریوی خلط مثبت داشتند. در تمامی استان های کشور موارد سل گزارش شده است اما در استان های سیستان و بلوچستان، گلستان، خراسان رضوی، خوزستان، هرمزگان، قم، کرمانشاه و گیلان موارد سل بیشتر گزارش شده است. ۸۰ درصد سل دنیا در ۲۲ کشور گزارش شده است که ۲ کشور همسایه پاکستان و افغانستان جزو این کشورها هستند. طبق آمارهای ۴۰ سال قبل، از هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت ایران ۱۴۰ مورد سل گزارش می‌شد، در حالی که این رقم هم اکنون به کمتر از ۱۴ مورد رسیده است. سل مقاوم به دارو امروزه به یک نگرانی در زمینه کنترل سل تبدیل شده است. (۵)(۶)

سل می‌تواند هر قسمتی از بدن را آلوده کند، اما معمولاً در ریه‌ها رخ می‌دهد (شناخته شده به عنوان سل ریوی). سل خارج ریوی زمانی رخ می‌دهد که سل به خارج از ریه‌ها نفوذ می‌کند. سل خارج ریوی همچنین می‌تواند همزمان با سل ریوی وجود داشته باشد. علائم و نشانه‌های عمومی عبارتند از تب، لرز، تعریق شبانه، از دست دادن اشتها، کاهش وزن، و خستگی. (۷)

اگر یک عفونت سل فعال شود، در حدود ۹۰٪ از مردم در ریه‌ها بروز می‌کند. علائم می‌تواند شامل درد قفسه سینه و سرفه‌های طولانی باشد که تولید خلط می‌کنند. در حدود ۲۵٪ از افراد هیچ علائمی ندارند (یعنی آنها «بدون علامت» باقی می‌مانند). (۴) گاهی اوقات، افراد دچار سرفه‌های خونین در مقادیر کم می‌شوند. در موارد نادر، عفونت می‌تواند به تضعیف شریان ریوی بینجامد، که منجر به خونریزی شدید به نام آنوریسم

راسموسن می‌شود. قسمت فوقانی ریه‌ها بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند. دلیل آن به طور کامل روشن نیست. شاید قسمت فوقانی ریه‌ها به دلیل جریان هوای بهتر یا خروجی ضعیف غدد لنفاوی بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند. (۱)(۷) در ۱۵-۲۰٪ از موارد فعال، عفونت به خارج از اندام‌های تنفسی گسترش می‌یابد که باعث بروز انواع دیگر سل می‌شود. به سلی که خارج از اندام‌های تنفسی رخ می‌دهد، «سل خارج ریوی» گفته می‌شود. سل خارج ریوی به طور معمول در افرادی که دچار نقص سیستم ایمنی هستند و کودکان رخ می‌دهد. سل خارج ریوی در بیش از ۵۰٪ از افرادی که HIV دارند دیده می‌شود. (۸) مکان‌های عفونت قابل توجه خارج ریوی عبارتند از: پلور (در پلورزی سلی)، سیستم عصبی مرکزی (در مننژیت سلی)، و سیستم لنفاوی (در سل غدد لنفاوی گردن). از میان مکان‌های دیگر سل خارج ریوی در دستگاه ادراری تناسلی (در سل ادراری تناسلی) و در استخوان‌ها و مفاصل (در سل ستون فقرات) نیز اتفاق می‌افتد. هنگامی که این بیماری در استخوان هم گسترش می‌یابد، آن را به عنوان «سل استخوانی» نیز می‌شناسند، (۹) که نوعی از استئومیلیت می‌باشد. یک نوع بالقوه جدی تر و شایع سل، سل «منتشر» نام دارد، که معمولاً به عنوان سل ارزنی یا میلیاری شناخته شده است. سل ارزنی در حدود ۱۰٪ از موارد سل خارج ریوی را تشکیل می‌دهد. (۷)

این بیماری بزرگ‌ترین علت مرگ ناشی از بیماری‌های عفونی تک‌عاملی است و دارای مرتبه دهم در بار جهانی بیماری‌هاست و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۰ هم‌چنان جایگاه کنونی خود را حفظ کند و حتی تا رتبه هفتم بالا رود. (۱۰) افراد مبتلا به HIV در معرض ابتلا به سل می‌باشند که این امر قویاً نشان‌دهنده نقش CD4 در (Th1)T-