



بررسی یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سل مقاوم و حساس به دارو بستری در بیمارستان مسیح دانشوری

عاطفه صادقی شرمه: کارشناسی ارشد ایمنی‌شناسی بالینی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
علی اکبر دلبندی: استادیار، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات ایمنولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
پیام طبرسی: استاد، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
اسماعیل مرتاض: دانشیار، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
مجید خوش میرصفا: دکتری ایمنی‌شناسی بالینی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
محمدرضا بلوری: دانشجوی دکتری ایمنی‌شناسی بالینی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
الهام علیپورفایز: کارشناس ارشد ایمنی‌شناسی بالینی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
مهدی شکرابی: دانشیار و متخصص ایمنولوژی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات ایمنولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
 *نویسنده مسئول) shekarabi.M@iuims.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

سل مقاوم به دارو،
 سل حساس به دارو،
 یافته‌های آزمایشگاهی،
 اطلاعات بالینی

تاریخ دریافت: ۹۷/۶/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۷/۹/۲۷

زمینه و هدف: علی‌رغم درمان‌پذیر بودن بیماری سل (Tuberculosis-TB)، این بیماری همچنان جزو ۱۰ عامل اصلی مرگ و میر در جهان به حساب می‌آید. در دهه اخیر یکی از عوامل نگران‌کننده در درمان بیماری سل، ظهور گونه‌های مقاوم به داروهای ضد سل (Drug Resistant-Tuberculosis-DR-TB) است. از این رو مطالعه حاضر به بررسی عوامل اپیدمیولوژیک، یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی تأثیرگذار بر ابتلا به سل و به ویژه انواع مقاوم به دارو آن پرداخته است.

روش کار: در مطالعه مورد-شاهدی حاضر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی ۶۷ بیمار مبتلا به سل حساس به دارو (DS-TB)، ۲۰ بیمار مبتلا به DR-TB بستری در بخش سل بیمارستان مسیح دانشوری طی مدت یک سال (۹۵-۹۴) و ۳۰ فرد سالم به عنوان کنترل، جمع‌آوری شد. بیماری تمامی بیماران مسلول وارد شده در مطالعه بر اساس شرح حال بالینی، معاینات فیزیکی، نتایج آزمایش‌ها و یافته‌های رادیولوژیکی توسط متخصص عفونی تأیید شد و بیماران مسلول بر اساس چگونگی پاسخ به دارو به دو گروه DS-TB و DR-TB تقسیم‌بندی شدند. آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: بروز سل مقاوم به دارو با عوامل مختلفی از جمله سابقه درمان در گذشته و تماس با مسلول در ارتباط است. همچنین از نظر یافته‌های آزمایشگاهی نیز تفاوت معناداری بین سه گروه مورد از نظر سرعت رسوب‌گذاری گلوبول‌های قرمز (ESR)، مقادیر پروتئین واکنشگر C (CRP) و آنزیم آدنوزین دامیناز (ADA) وجود دارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل، پیشنهاد می‌شود در بیمارانی که در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به انواع مقاوم به دارو سل (بیماران با سطح سواد پایین، دارای سابقه مصرف دارو در گذشته و غیره) هستند، درمان با دقت و حساسیت بیشتری دنبال شود. همچنین توجه به تفاوت‌های موجود در یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی دو گروه حساس و مقاوم به دارو نیز ممکن است در تشخیص بهنگام و درمان بهتر این بیماری کمک‌کننده باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت‌کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Sadeghi Sherme A, Delbandi A, Tabarsi P, Mortaz E, Khoshmirsafa M, Bolouri M, Alipour Faez E, Shekarabi M. Investigating clinical and laboratory findings in patients with drug-resistant and drug-sensitive tuberculosis in Masih Daneshvari Hospital. Razi J Med Sci.2019;25(11):108-117.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 1.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/1.0/) صورت گرفته است.



Investigating clinical and laboratory findings in patients with drug-resistant and drug-sensitive tuberculosis in Masih Daneshvari Hospital

Atefeh Sadeghi Sherme, MSc of Medicine of Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Aliakbar Delbandi, PhD, Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Research Center for Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Payam Tabarsi, MD, Professor, National Research Institute for Tuberculosis and Lung Diseases, Masih Daneshvari Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Esmacil Mortaz, PhD, Associate Professor of Immunology, National Research Institute for Tuberculosis and Lung Diseases, Masih Daneshvari Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Majid Khoshmirsafa, PhD, of Medicine of Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mohammadreza Bolouri, PhD Candidate of Medicine of Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Elham alipour Faez, MSc of Medicine of Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

① **Mehdi Shekarabi**, PhD, Associate Professor of Medicine of Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Research Center for Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author) shekarabi.M@iums.ac.ir

Abstract

Background: Although tuberculosis (TB) is often curable, it remains one of the top 10 major causes of death worldwide. Unfortunately, in recent decades, the emergence of Mycobacterium tuberculosis (Mtb) strains resistant to anti-TB drugs (DR-TB) is one of the most critical factors in the treatment of tuberculosis. Therefore, the present study addresses the epidemiologic factors, laboratory and clinical findings affecting the development of tuberculosis and, in particular, resistant forms of it.

Methods: In this study, laboratory and clinical data were collected from 67 patients with drug-susceptible TB (DS-TB), 20 patients with DR-TB admitted to the Masih Daneshvari hospital and 30 healthy controls during one year (2015-16). The disease was confirmed by an infectious specialist according to clinical history, physical examination, radiological and laboratory findings. TB patients were divided into two groups: DS-TB and DR-TB, based on how they responded to treatment. Statistical analysis was performed using SPSS software.

Results: The incidence of DR-TB is associated with several factors, including history of previous treatment and contact with the TB patient. There were also significant differences between the three groups regarding the rate of erythrocyte sedimentation (ESR), C-reactive protein (CRP) and adenosine deaminase (ADA).

Conclusion: According to the results, it is recommended that in high risk patients (with a history of previous treatment and contact with the TB patient, etc.), treatment should be done with greater accuracy and sensitivity. Also, attention to the differences in the clinical and laboratory findings of two DS and DR-TB groups may help in diagnosis and better treatment of the disease.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Sadeghi Sherme A, Delbandi A, Tabarsi P, Mortaz E, Khoshmirsafa M, Bolouri M, Alipour Faez E, Shekarabi M. Investigating clinical and laboratory findings in patients with drug-resistant and drug-sensitive tuberculosis in Masih Daneshvari Hospital. Razi J Med Sci.2019;25(11):108-117.

This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Keywords

Drug-resistant tuberculosis,
Drug-susceptible
tuberculosis,
Laboratory findings,
Clinical findings

Received: 11/09/2018

Accepted: 18/12/2018



جدید مبتلا به سل مقاوم به ریفامپین (مؤثرترین دارو در خط اول درمانی سل) در جهان، ۶۰۰ هزار نفر و آمار مربوط به ابتلا به سل مقاوم به چند دارو ۴۸۰ هزار نفر گزارش شد (۴).

بر اساس آمار اداره کنترل سل و جزام ایران، تعداد موارد قطعی مبتلایان به MDR-TB در سال ۱۳۹۵، ۳۱ مورد بوده است (۷). با توجه به اینکه کشور ما ایران از نظر جغرافیایی در منطقه مدیترانه و در همسایگی کشورهای با شیوع بالای سل مقاوم به چند دارو (آذربایجان و ارمنستان) و اندمیک سل (افغانستان و پاکستان) قرار دارد (۸)، نظارت بر ظهور و گسترش سل و به ویژه سل مقاوم به دارو به عنوان تهدیدی رو به رشد برای سلامت عمومی از اهمیت به سزایی برخوردار است. از این رو مطالعات مختلفی به بررسی عوامل خطر ابتلا به سل و به ویژه سل مقاوم به دارو از جمله سن، جنسیت، سابقه درمان در گذشته، چگونگی و کیفیت درمان در گذشته، استعمال دخانیات، شرایط اقتصادی-اجتماعی، سطح سواد، سابقه تماس با مسلول در گذشته و ... پرداخته‌اند (۹-۱۳)؛ بنابراین و با توجه به اینکه مطالعات اندکی به بررسی عوامل نام برده شده در بیماران مبتلا به سل و انواع مقاوم آن در ایران پرداخته‌اند، تصمیم بر آن شد تا در مطالعه پیش‌رو به بررسی موارد نام برده شده و همچنین مقایسه نتایج رادیولوژی قفسه سینه و آزمایش‌های بالینی بیماران که دال بر درگیری سیستم ایمنی و وجود عفونت فعال در گروه‌های بیمار است، پرداخته شود. در این راستا بیماران مختلف از نظر ضایعه و انفیلتراسیون ریوی و نیز نتایج آزمایش‌های شمارش و تمایز کامل سلول‌های خونی (Complete Blood Count: CBC-diff) سرعت رسوب‌گذاری گلبول قرمز (Erythrocyte Sedimentation Rate: ESR)، مقادیر پروتئین واکنشگر C (C-reactive Protein: CRP) و آنزیم آدنوزین دآمیناز (Adenosine deaminase: ADA)، مورد بررسی قرار گرفتند.

اگرچه بیماری سل (Tuberculosis: TB) که در اثر باکتری میکوباکتریوم توبرکلوزیس (Mycobacterium tuberculosis: Mtb) ایجاد می‌شود، اغلب درمان‌پذیر است، اما این بیماری همچنان جزو ۱۰ عامل اصلی مرگ و میر در جهان است (۱). بیماری سل عمدتاً یک بیماری ریوی است به طوری که ۷۰ درصد موارد ابتلا، تظاهرات سل ریوی را نشان می‌دهند؛ با این حال میکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌تواند به سایر ارگان‌ها منتقل شده و سبب ایجاد شکل خارج ریوی بیماری شود (۲). باسیل سل اغلب از طریق قطراتی که در اثر سرفه، عطسه و یا در حین صحبت کردن توسط فرد مبتلا به عفونت سل ریوی در هوا پراکنده می‌شوند، از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود (۳). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۶، آمار مبتلایان به این بیماری در جهان، ۱۰/۴ میلیون نفر و در ایران در حدود ۱۰ هزار مورد بوده است، همچنین ۱/۳ میلیون نفر نیز در اثر ابتلا به این بیماری جان خود را از دست داده‌اند (۴). در درمان بیماران مبتلا به سل، از ترکیب چهار داروی ریفامپین، ایزونیاژید، اتامبوتول و پیرازینامید به عنوان داروهای استاندارد و مؤثر استفاده می‌شود.

یکی از عوامل نگران‌کننده در درمان بیماری سل، ظهور گونه‌های مقاوم به داروهای ضد سل (Drug resistance tuberculosis: DR-TB) است (۵). بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت، مقاومت به دارو در بیماری سل می‌تواند به صورت مقاومت به داروهای خط اول و یا دوم درمان بیماری سل باشد. مقاومت به داروهای خط اول درمان بیماری سل می‌تواند به شکل مقاومت به یک دارو از داروهای خط اول، مقاومت به بیش از یک دارو از داروهای خط اول (که البته شامل مقاومت هم‌زمان به دو داروی ریفامپین و ایزونیاژید نمی‌شود) و مقاومت به چند دارو (Multidrug resistant tuberculosis: MDR) که مقاومت هم‌زمان به حداقل دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین است، تقسیم‌بندی شود (۶). در سال ۲۰۱۶، تعداد موارد

روش کار

این مطالعه مورد - شاهدهی شامل ۶۷ بیمار مبتلا به سل حساس به دارو (Drug susceptible Tuberculosis: DS-TB) و ۲۰ بیمار مبتلا به DR-TB (شامل مقاومت به یک دارو، بیش از یک دارو و یا چند دارو از داروهای خط اول درمان سل) بستری در بخش سل بیمارستان مسیح دانشوری از سال ۱۳۹۴ تا ۹۵ و همچنین ۳۰ نفر به عنوان کنترل سالم (Healthy control; HC) که از نظر سن و جنس با گروه بیمار منطبق بودند، می باشد. ابتلا به بیماری سل توسط متخصص عفونی و بر پایه شرح حال بالینی، معاینات فیزیکی، نتایج آزمایش ها و یافته های رادیولوژیکی تشخیص داده شد، همچنین بر اساس نتایج آزمایش ها، هیچ شواهدی دال بر ابتلا به سایر عفونت های باکتریایی و ویروسی در افراد مورد مطالعه وجود نداشت. در گروه DR-TB به منظور تأیید مقاومت به دارو، از تمامی بیماران ارجاع داده شده از سایر مراکز درمانی، نمونه خلط گرفته شد که پس از تأیید مقاومت به دارو با روش (Single-strand conformational SSCP-PCR (Polymorphism Polymerase Chain Reaction) این بیماران وارد مطالعه شدند. لازم به ذکر است در صورت وجود سابقه درمان و یا سابقه تماس با مسلول مقاوم به دارو در بیماران مراجعه کننده به بخش سل، آزمایش مقاومت در شروع درمان مجدد، انجام می شد و بر اساس نتایج آزمایش، بیمار در یکی از دو گروه مورد نظر قرار می گرفت.

اطلاعات دموگرافیک شامل متغیرهای سن، جنس، شغل، سطح سواد و همچنین اطلاعات اپیدمیولوژیک و بالینی شامل سابقه تماس با فرد مسلول، اسمیر مثبت، سابقه بستری مرتبط با بیماری سل، چگونگی و کیفیت درمان، نتایج مربوط به رادیوگرافی قفسه سینه می باشند که در جدول ۱ نشان داده شده است. یافته های آزمایشگاهی شامل CBC-diff به وسیله دستگاه شمارنده سلول (Kx21-Sysmex)، ESR توسط دستگاه سدیمان آنالایزر، سطح سرمی CRP با روش توربیدومتری و سطح سرمی ADA با روش کالریمتری و توسط دستگاه هیتاچی، اندازه گیری شدند.

اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و نمودارها نیز به

وسیله نرم افزار Graph-pad Prism نسخه ۶ ترسیم شدند. با توجه به نتایج آزمون نرمالیتی (Kolmogorov-smirnov test) برای تجزیه و تحلیل متغیرهای کمی در گروه های مورد مطالعه از آزمون های آماری تی تست (برای داده هایی با توزیع نرمال)، من ویتنی (Mann-whitney) و کروسکال والیس (Kruskal wallis) (برای داده هایی با توزیع غیرنرمال) و همچنین در مورد متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوئر (Chi-squared test) استفاده شد. نتایج برای P value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه در مجموع ۸۷ بیمار مبتلا به سل در دو گروه حساس و مقاوم به دارو مورد بررسی قرار گرفتند که از این میان، ۲۶ نفر (۲۹/۹٪) آن ها را زنان و ۶۱ نفر (۷۰/۱٪) آن ها را مردان تشکیل می دادند (جدول ۱). از نظر سطح تحصیلات، اطلاعات مربوط به ۸۵ بیمار جمع آوری شد که نتایج نشان دهنده ارتباط بین ابتلا به سل و پایین بودن سطح تحصیلات در هر دو گروه سل و سل مقاوم به دارو است، به طوری که در هر دو گروه هیچ یک از بیماران از تحصیلات تکمیلی برخوردار نبودند (معناداری نشان داده نشده است).

نتایج مربوط به مصرف سیگار (جدول ۱) نشان می دهد، بین دو گروه بیمار تفاوت معنی داری از این نظر وجود ندارد. همچنین از نظر سابقه تماس با فرد مسلول نتایج حاکی از تفاوت معنی دار بین دو گروه بوده است، به طوری که سابقه تماس با مسلول در گروه DR-TB ۳۰٪ در برابر ۱۰/۴٪ (DS-TB) است.

بر اساس نتایج جدول ۱ با وجود تفاوت معنادار بین دو گروه بیمار از نظر سابقه درمان در گذشته، تفاوتی از نظر چگونگی وضعیت درمان بین دو گروه سل حساس و مقاوم به دارو دیده نشد. همچنین از نظر اسمیر خلط نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه بیمار مشاهده نشد. مطابق نظر پزشک فوق تخصص بیماری های عفونی و با کمک تصاویر رادیولوژی، ضایعه ریوی بیماران به صورت یک طرفه (درگیر کننده یک ریه، ریه راست یا چپ) و دو طرفه (درگیر کننده هر دو ریه راست و چپ) و همچنین انفیلتراسیون ریوی به صورت کمتر از یک سوم ریه درگیر یا بیشتر از یک سوم ریه درگیر گزارش شد

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به سل و سل مقاوم به دارو

متغیرها	سل حساس به دارو تعداد (%)	سل مقاوم به دارو تعداد (%)	شاخص معناداری P
جنسیت	زن ۱۹ (۲۸/۴)	۷ (۳۵)	-
	مرد ۴۸ (۷۱/۶)	۱۳ (۶۵)	
سن	کل ۵۸/۵ (۲۰-۸۸)	۳۸/۵ (۷۴-۱۹)	-
	<۲۵ ۳ (۴/۵)	۴ (۲۰)	
	۲۵-۵۰ ۲۱ (۳۱/۳)	۱۰ (۵۰)	
	>۵۰ ۴۳ (۶۴/۲)	۶ (۳۰)	
سطح تحصیلات	بی سواد ۲۴ (۳۶/۹)	۹ (۴۵)	-
	متوسطه ۳۱ (۴۷/۷)	۱۱ (۵۵)	
	دیپلم و کارشناسی ۱۰ (۱۵/۴)	۰ (۰)	
	تحصیلات تکمیلی ۰ (۰)	۰ (۰)	
مصرف سیگار	بدون سابقه مصرف سیگار	۲۷ (۴۰/۳)	۰/۲۴
	پیش از این یا در حال حاضر سیگار می کشد	۹ (۴۵)	
سابقه تماس با مسلول	بله	۷ (۱۰/۴)	۰/۰۰۴
	خیر	۶۰ (۸۹/۶)	
سابقه درمان در گذشته	بله	۱۳ (۱۹/۴)	۰/۰۰۰۱
	خیر	۵۴ (۸۰/۶)	
چگونگی وضعیت درمان در گذشته	مناسب	۳ (۲۳/۱)	۰/۷۵
	نامناسب	۸ (۶۱/۵)	
	نامشخص	۲ (۱۵/۴)	
اسمیر خلط	جمع کل	۶۶	۰/۵۶
	۱-۹ باسیل	۹ (۱۳/۶)	
	۱+	۶ (۹/۱)	
	۲+	۱۳ (۱۹/۷)	
	۳+	۳۸ (۵۷/۶)	
ضایعه ریوی	یک طرفه	۲۲ (۳۳/۸)	۰/۴
	دو طرفه	۴۳ (۶۶/۲)	
انفیلتراسیون ریوی	< ۱/۳	۱۵ (۲۳/۱)	۰/۱۷
	> ۱/۳	۵۰ (۷۶/۹)	

معناداری دیده نشد، اما تعداد کل WBC و فراوانی مطلق نوتروفیل‌ها در دو گروه بیمار نسبت به گروه کنترل به شکل معناداری بیشتر بود (نمودار ۱، جدول ۲).

همچنین تفاوت معناداری در مقایسه مقادیر ESR، CRP و ADA بین سه گروه مورد مطالعه دیده شد به طوری که مقدار هر سه شاخص در گروه DS-TB بیشتر از DR-TB و در دو گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل بود (نمودار ۲).

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر در مجموع ۸۷ بیمار مبتلا به سل

که از این نظر نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه بیمار دیده نشد. در گروه DS-TB از رژیم درمانی ۴ دارویی ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول استفاده شد و برای بیماران مقاوم به دارو، متخصص عفونی با توجه به نوع مقاومت از داروهای خط دوم درمان در کنار داروهای خط اول، استفاده نمود. همچنین در گروه DR-TB با توجه به نوع مقاومت (مقاوم به یک دارو، دو دارو و یا بیش از دو دارو)، بیماران در سه دسته تقسیم بندی شدند. مقایسه شاخص‌های آزمایشگاهی مختلف بین سه گروه نشان می‌دهد اگرچه در مقایسه تعداد کل WBC و فراوانی مطلق لنفوسیت‌ها (Lymph) و نوتروفیل‌ها (Neu) بین دو گروه بیمار تفاوت

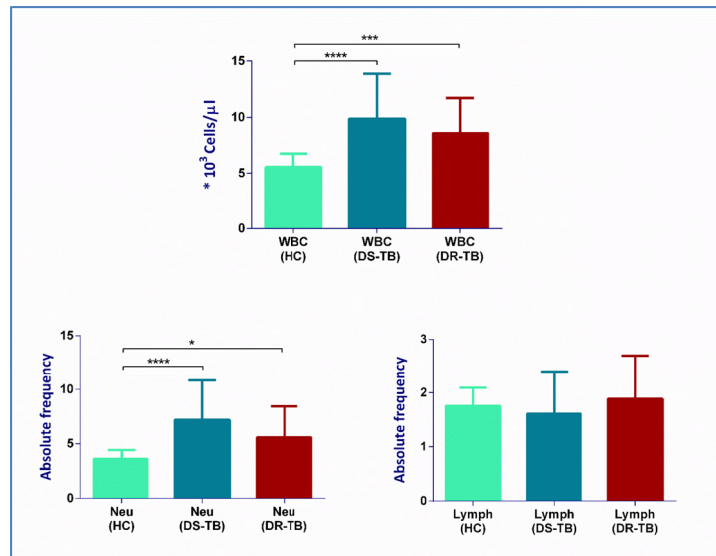
جدول ۲- مقادیر مرتبط با شاخص های آزمایشگاهی در گروه های مورد مطالعه

متغیر	سل حساس به درمان	سل مقاوم به درمان	کنترل سالم
WBC	۹/۸۶ ± ۴	۸/۵۹ ± ۳/۰۹	۵/۵۷ ± ۱/۲۰
میانگین ± انحراف معیار	۸/۹۴	۸/۱۸	۵/۳۵
میانگین	(۵/۲۶-۲۰/۵۰)	(۳/۰۷-۱۵/۳۰)	(۳/۵۰-۸/۱۰)
(حداکثر-حداقل)	۷/۱۹ ± ۳/۶۵	۵/۵۹ ± ۲/۸۴	۳/۶۲ ± ۰/۷۹
Neu	۶/۴۴	۴/۹۶	۳/۴۵
میانگین ± انحراف معیار	(۲/۵۳-۲۲/۵۳)	(۱/۵۰-۱۱/۷۲)	(۲/۲۰-۵/۳۰)
میانگین	۱/۶۱ ± ۰/۷۸	۱/۸۸ ± ۰/۸۱	۱/۷۵ ± ۰/۳۴
Lymph	۱/۴۷	۱/۸۹	۱/۷۰
میانگین ± انحراف معیار	(۰/۳۱-۴/۲۷)	(۰/۸۰-۳/۳۱)	(۱/۱۰-۲/۵۰)
میانگین	۸۱/۵۲ ± ۳۴/۴۴	۵۲/۳۹ ± ۳۵/۷۲	۶/۲۶ ± ۲/۳۹
ESR	۸۷/۵	۴۹/۵	۶
میانگین ± انحراف معیار	(۱۳۷-۱۲)	(۱۲-۱۲۵)	(۳-۸)
میانگین	۵۷/۲۰ ± ۲۰/۳۴	۳۲/۸۲ ± ۲۴/۰۹	۲/۰۶ ± ۱/۲۶
CRP	۶۴	۳۷	۲/۱۰
میانگین ± انحراف معیار	(۳-۷۸)	(۴-۷۴)	(۰/۲۰-۴)
میانگین	۴۵/۴۹ ± ۱۰/۵۱	۲۵/۶۴ ± ۷/۴۶	۹/۴۲ ± ۳/۳۴
ADA	۴۴	۳۵	۱۰/۲۰
میانگین ± انحراف معیار	(۲۲-۸۰)	(۲۴-۵۲)	(۳/۲۰-۱۴/۴۰)

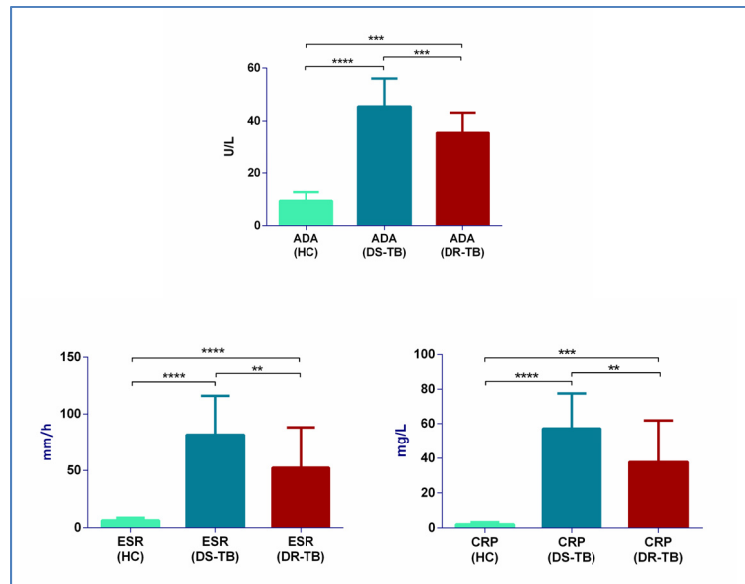
عامل خطر ابتلا به سل مطرح است (۱۷-۱۵). مصرف سیگار می تواند پاسخ های ایمنی در ریه را نسبت به Mtb تغییر دهد و سبب کاهش فعالیت کشندگی سلول های NK، مهار فعالیت سلول های T در ریه و خون، نقص در خاصیت پاک سازی ذرات از طریق موکوس و افزایش ماکروفاژهای آلوئولی در سیستم تنفسی تحتانی شود. همچنین مصرف سیگار می تواند با تأثیر بر فعالیت ماکروفاژها و سلول های DC، سبب نقص در فعالیت میکروبزایی آنها شود (۲۰-۱۸). همچنین مصرف سیگار با عود مجدد و افزایش میزان مرگ و میر ناشی از بیماری در ارتباط است، به طوری که که ترک مصرف سیگار می تواند سبب کاهش ۱۴ تا ۵۲٪ خطر ابتلا به سل شود (۲۱). در مطالعه حاضر تفاوت معناداری از این نظر بین دو گروه بیمار دیده نشد. به نظر می رسد سیگار کشیدن در هر دو گروه بیمار از طریق مکانیسمی یکسان سبب ایجاد محیطی در ریه می شود که به نفع فعالیت هرچه بیشتر Mtb است.

ضایعه ریوی به دنبال فرآیندهای پاتولوژیک از جمله نکروز پیری در سل ایجاد می شود و به دلیل تعداد بالای میکروارگانیزم در آن، سبب گسترش سل در بدن

ریوی در دو گروه سل حساس و مقاوم به درمان و ۳۰ نفر به عنوان کنترل سالم مورد ارزیابی قرار گرفتند. در بررسی نتایج دموگرافیک بین دو گروه بیمار به نظر می رسد سطح پایین تحصیلات و دانش اندک درباره بیماری سل در گسترش این بیماری نقش بسزایی دارد (۱۰). در این مطالعه از ۸۵ بیمار مورد بررسی، ۷۵ نفر دارای سطح تحصیلات پایینی در هر دو گروه DS-TB و DR-TB بودند به طوری که به طور مشابه با مطالعه آبه و به و همکارانش، درصد قابل توجهی از بیماران در هر دو گروه، حتی از سواد خواندن و نوشتن برخوردار نبوده و فاقد هرگونه آموزش رسمی بودند؛ بنابراین به نظر می رسد فقدان سواد خواندن و نوشتن در افراد مبتلا به سل، عاملی است که سبب تأخیر در مراجعه به پزشک، عدم اجرایی شدن مناسب دستورالعمل های درمانی و در نتیجه پیگیری ضعیف روند درمانی می شود (۱۲). همچنین مطالعات نشان می دهند افراد مبتلا به DR-TB که از سطح پایین تحصیلات برخوردارند، به دلیل آگاهی کم نسبت به بیماری و عدم درک صحیح روند درمانی، در طول روند درمان در معرض خطر مرگ و میر بیشتری قرار دارند (۱۱ و ۱۴). علاوه بر عدم آگاهی، مصرف سیگار نیز به عنوان



نمودار ۱- مقایسه نتایج مربوط به آزمایش CBC شامل تعداد گلبول‌های سفید خون محیطی (WBC)، فراوانی مطلق نوتروفیل (Neu) و لنفوسیت (Lymph) در گروه‌های مورد مطالعه



نمودار ۲- مقایسه مقادیر ESR، CRP و ADA در گروه‌های مورد مطالعه

بین دو گروه بیمار، تفاوت معناداری از نظر تأثیر چگونگی مصرف دارو بر ابتلا به انواع سل (حساس و یا مقاوم به دارو) دیده نشد، بنابراین این مطالعه با مطالعاتی که عامل اصلی ابتلا به سل مقاوم به دارو را شرایط نامناسب درمان معرفی می‌کنند (۳۰-۲۴)، همسو نیست. از طرفی نتایج مطالعه حاضر با مطالعه دیگری که سطح پایین آگاهی نسبت به این بیماری را نسبت به سابقه درمان در گذشته، مهم‌تر ارزیابی می‌کنند (۹) هم جهت است. آدنوزین دامیناز به عنوان آنزیم کلیدی در تکثیر و

انتقال بیماری به سایر افراد می‌شود (۲۲). در این مطالعه از نظر ضایعه و اتفیلتراسیون ریوی بین دو گروه بیمار ارتباط معناداری مشاهده نشد هر چند در مطالعه لی و همکارانش فراوانی ضایعه ریوی و شدت آن در بیماران مبتلا به DR-TB در برابر DS-TB بیشتر بود (۲۳).

از عدم درمان کافی و مناسب به عنوان عامل ایجاد جهش در ژن‌های Mtb و ایجاد گونه‌های مقاوم به دارو این بیماری نام برده می‌شود (۳). در این مطالعه با وجود تفاوت معنادار از نظر سابقه مصرف دارو در گذشته

بیمار نسبت به کنترل سالم وجود داشت که نشان دهنده وجود عفونت فعال به ویژه در گروه DS-TB است (۳۸-۴۱). به نظر می رسد عوامل مختلفی از جمله سطح سواد و سابقه تماس با مسلول می توانند در پیشرفت بیماری از شکل سل حساس به دارو به انواع مقاوم آن تأثیرگذار باشند، لذا بهتر است پیگیری روند درمان در بیمارانی که در گروه های پرخطر (سطح سواد کم، سابقه تماس با مسلول و غیره) قرار می گیرند با دقت و آموزش های بیشتری از سوی مراکز بهداشتی-درمانی دنبال شود. همچنین اگرچه در حال حاضر از شاخص های آزمایشگاهی نام برده شده برای کمک به تشخیص بیماری سل استفاده می شود اما بررسی تفاوت این شاخص ها بین بیماران حساس و مقاوم به دارو، شاید بتواند در تشخیص زود هنگام و درمان سل مقاوم به دارو کمک کننده باشد؛ بنابراین با توجه به اهمیت بیماری سل و افزایش نوع مقاوم به داروی این بیماری و به منظور نتیجه گیری مناسب تر، بهتر است مطالعات با تعداد نمونه بیشتری برای ارزیابی عوامل تأثیرگذار و مستعدکننده در ابتلا به انواع این بیماری، صورت گیرد.

References

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, Accessed: Jan 17.
2. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*; 2013. 31:475-527.
3. Kumar Bhunia S, Banerjee A, Giri B. An update on pathogenesis and management of tuberculosis with special reference to drug resistance. *Asia Pac J Trop Dis*; 2015. 5(9):673-686
4. WHO, Global Tuberculosis Report. 104 ed.; 2017.
5. Rodriguez-Castillo JA, Arce-Mendoza AY, Quintanilla-Siller A, Rendon A, Salinas-Carmona MC, Rosas-Taraco AG. Possible association of rare polymorphism in the ABCB1 gene with rifampin and ethambutol drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*; 2015. 95(5):532-7.
6. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resist-ant-tb/types/en/>.
7. http://tb-lep.behdasht.gov.ir/Strong_TB_in_Iran.aspx.
8. Nasiri MJ, Dabiri H, Darban-Sarokhalil D, Rezadehbashi M, Zamani S. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in Iran: systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*; 2014.

افتراق لنفوسیت ها به ویژه سلول های T و بلوغ مونوسیت ها به ماکروفاژها مطرح است. مطالعات مختلف حاکی از افزایش مقادیر ADA در مایع پلور و پریتونئ مبتلایان به سل ریوی است. نتایج این مطالعه تفاوت معناداری را از نظر مقادیر ADA بین دو گروه بیمار و همچنین بین گروه های بیمار و افراد سالم نشان می دهد؛ به طوری که این میزان در بیماران مبتلا به سل حساس از گروه مقاوم به دارو و در هر دو گروه بیمار نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. این در حالی است که اگرچه در مطالعات مختلف مقادیر سرمی ADA در بیماران مبتلا به سل نسبت به گروه کنترل سالم بیشتر است (۳۲-۳۴)، اما در یک مطالعه و در مقایسه مقادیر ADA در پلاسما بیماران DS-TB و DR-TB تفاوت معناداری از این نظر چه در زمان شروع درمان و چه ۶ ماه پس از شروع درمان دیده نشد (۳۴). در مطالعه حاضر علاوه بر ADA، دو گروه بیمار از نظر ۴ شاخص آزمایشگاهی مهم دیگر شامل تعداد WBC، فراوانی مطلق Neu و Lymph، مقادیر CRP و ESR نیز با یکدیگر مقایسه شدند. با وجود اینکه در ارزیابی های صورت گرفته تفاوت معناداری از نظر تعداد WBC و فراوانی مطلق Neu و Lymph بین دو گروه بیمار وجود نداشت، اما در مقایسه مقادیر ESR و CRP تفاوت معناداری بین دو گروه بیمار دیده شد ک حاکی از افزایش مقدار این دو شاخص در گروه DS-TB نسبت به DR-TB است. این در حالی است که در مطالعه وانگ و همکارانش مقادیر CRP و ESR در گروه DR-TB نسبت به گروه DS-TB بیشتر بوده و دارای تفاوت معنادار است (۳۵). دلایل این تفاوت ها را شاید بتوان به تفاوت در مدت زمان درگیری بدن با بیماری و مزمن شدن بیماری سل در گروه DR-TB نسبت داد، بنابراین شاید دور از انتظار نباشد که در گروه DS-TB (که بیماری در فاز حاد خود است)، مقادیر بیشتری از پروتئین های فاز حاد در برابر گروه DR-TB دیده شود. همچنین از دلایل دیگری مثل وجود سابقه درمان در بیماران DR-TB و طولانی شدن دوره بیماری در آنها، می توان به عنوان عوامل این تفاوت ها نام برد. تقریباً در مقایسه تمامی شاخص های آزمایشگاهی (به استثنای فراوانی مطلق لنفوسیت ها) به طور مشابه با سایر مطالعات (۴۱-۳۵)، افزایش معناداری در گروه های

42(11):1212-8.

9. Li XX, Lu W, Zu RQ, Zhu LM, Yang HT, Chen C. Comparing risk factors for primary multidrug-resistant tuberculosis and primary drug-susceptible tuberculosis in Jiangsu province, China: A matched-pairs case-control study. *JAJIC*; 2015. 92(2): 280-5.

10. Ndishimye P, Domokos B, Stillo J, Seghrouchni F, Mrabet O, Homorodean D, et al. A case control study of risk factors associated with pulmonary tuberculosis in Romania: Experience at a clinical hospital of pneumology. *Clujul Med*; 2017. 90(1):54.

11. Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, Bernabe-Ortiz A. Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors. *PLoS One*; 2015. 10(3):e0119332.

12. Abebe G, Deribew A, Apers L, Woldemichael K, Shiffa J, Tesfaye M, et al. Knowledge, health seeking behavior and perceived stigma towards tuberculosis among tuberculosis suspects in a rural community in southwest Ethiopia. *PLoS One*; 2010. 5(10):e13339.

13. Farazi A, Jabbariasl M, Sofian M. [Assessment of drug resistance in tuberculosis patients and the factors affecting it (2005-2010)]. *AMUJ*; 2012. 15(60):77-85. [Persian]

14. Franke MF, Appleton SC, Bayona J, Arteaga F, Palacios E, Llaro K, et al. Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis*; 2008. 46(12):1844-51.

15. Altet N, Latorre I, Jimenez-Fuentes MA, Maldonado J, Molina I, Gonzalez-Diaz Y, et al. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. *PLoS One*; 2017. 12(8): e0182998.

16. den Boon S, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Bateman ED, Lombard CJ, et al. Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. *Thorax*; 2005. 60(7):555-7.

17. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis*; 2002. 6(11):942-51.

18. Phillips D, Hill L, Weller P, Willett M, Bakewell R. Tobacco smoke and the upper airway. *Clin Otolaryngol*; 2003. 28(6):492-6.

19. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*; 2002. 2(5):372.

20. Chan ED, Kinney WH, Honda JR, Bishwakarma R, Gangavelli A, Mya J, et al. Tobacco exposure and susceptibility to tuberculosis: is there a smoking gun? *Tuberculosis*; 2014.;94(6):544-50.

21. van Zyl Smit R, Pai M, Yew WW, Leung C, Zumla A, Bateman E, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco

smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*; 2010. 35(1):27-33.

22. Gadkowski LB, Stout JE. Cavitory pulmonary disease. *Clin Microbiol Rev*; 2008. 21(2):305-33.

23. Li D, He W, Chen B, Lv P. Primary multidrug-resistant tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis in non-HIV-infected patients: Comparisons of CT findings. *PloS One*; 2017. 12(6):e0176354.

24. Diandé S, Sangaré L, Kouanda S, Dingtounda BI, Mourfou A, Ouédraogo F, et al, Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in four centers in Burkina Faso, West Africa. *Microb Drug Resist*; 2009. 15(3):217-21.

25. Lomtadze N, Aspindzelashvili R, Janjgava M, Mirtskhulava V, Wright A, Blumberg HM, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in the Republic of Georgia: a population-based study. *IJTLD*; 2009. 13(1):68-73.

26. Suarez-Garcia I, Rodriguez-Blanco A, Vidal-Perez J, Garcia-Viejo M, Jaras-Hernandez M, Lopez O, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2009. 28(4):325-30.

27. Tanrikulu AC, Abakay A, Abakay O. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Diyarbakir, Turkey. *Med Sci Monit*; 2010. 16(6):PH57-PH62.

28. Vadwai V, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Determination of risk factors for isoniazid monoresistance and multidrug-resistant tuberculosis in treatment failure patients. *Scand J Infect Dis*; 2012. 44(1): 48-50.

29. Balaji V, Daley P, Anand AA, Sudarsanam T, Michael JS, Sahni RD, et al. Risk factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India. *PLoS One*; 2010. 5(3):e9527.

30. Liang L, Wu Q, Gao L, Hao Y, Liu C, Xie Y. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis: a study from China. *Thorax*; 2012.

31. Han L, Sloutsky A, Canales R, Naroditskaya V, Shin SS, Seung KJ, et al. Acquisition of drug resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during directly observed empiric retreatment with standardized regimens. *IJTLD*; 2005. 9(7):818-21.

32. Çimen F, Çiftçi TU, Berktaş B, Sipit T, Hoca NT, Dulkar G. et al. The relationship between serum adenosine deaminase levels in lung tuberculosis along with drug resistance and the category of tuberculosis. *Turk Respir J*; 2008. 9:20-3.

33. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta G, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *IJTLD*; 2003. 7(8):777-86.

34. Ige O, Edem V, Arinola O. Plasma adenosine

deaminase enzyme reduces with treatment of pulmonary tuberculosis in Nigerian patients: indication for diagnosis and treatment monitoring. *Niger J Physiol Sci*; 2016. 31(1):49-53.

35. Wang Y, Hu C, Wang Z, Kong H, Xie W, Wang H. Serum IL-1 β and IL-18 correlate with ESR and CRP in multidrug-resistant tuberculosis patients. *J Biomed Sci*; 2015. 29(5):426.

36. Wang J, Yin Y, Wang X, Pei H, Kuai S, Gu L, et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood in patients diagnosed with active tuberculosis. *Braz J Infect Dis*; 2015. 19(2):125-31.

37. Salmanzadeh S, Tavakkol H, Bavieh K, Alavi SM. Diagnostic value of serum adenosine deaminase (ADA) level for pulmonary tuberculosis. *Jundishapur J Microbiol*; 2015. 8(3).

38. Feng CG, Kaviratne M, Rothfuchs AG, Cheever A, Hieny S, Young HA, et al. NK cell-derived IFN- γ differentially regulates innate resistance and neutrophil response in T cell-deficient hosts infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol*; 2006. 177(10):7086-93.

39. Li D, He W, Chen B, Lv P. High-dose vitamin D 3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*; 2011. 377(9761):242-50.

40. Mansourzadeh A, Honarmand Jahromi S, Khoshmirsafa M, Falak R. Comparison of Interferon-Gamma Release and Tuberculin Skin Test for Detection of Latent Tuberculosis Infections in Iranian Elderly Patients. *Iran J Med Microbiol*; 2017. 11(2):17-25.

41. Alipour E, Moosavi SA, Delbandi AA, Kouranifar S, Khoshmirsafa M, Shekarabi M. Prevalence of latent tuberculosis infection in lung cancer patients and a comparison with healthy individuals. *Razi J Med Sci*; 2018. 25(167).