

## وضعیت سل و عوارض دارویی در بیماران مسلول شهرستان سنندج از سال 1382 الی 1387

کتایون حاج باقری<sup>1</sup>، بهزاد محسن پور<sup>1\*</sup>، شهلا افراسیابیان<sup>1</sup>، ناصح سیگاری<sup>2</sup>، بیان درویش قادری<sup>3</sup>

1. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کردستان
2. فوق تخصص بیماری های ریه، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کردستان
5. پزشک عمومی، هماهنگ کننده سل شهرستان سنندج، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

\* نشانی برای مکاتبه: سنندج، بیمارستان توحید، بخش عفونی، تلفن: 09123502771، نمابر: 08713285990،  
behzadmohsenpour@yahoo.com

پذیرش برای چاپ: اردیبهشت نود پذیرفت مقاله: اسفند هشتاد و نه

### چکیده

**سابقه و هدف:** ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول دارای عوارض متفاوتی از جمله عوارض گوارشی و کبدی هستند که میتواند منجر به قطع درمان گردند ولی متأسفانه آمار دقیقی از این عوارض در کشور در دسترس نیست. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی انواع سل و عوارض دارویی در بیماران مسلول شهرستان سنندج در یک دوره 6 ساله انجام گردید.  
**روش کار:** در این مطالعه کلیه بیماران مبتلا به سل تشخیص داده شده از ابتدای سال 1382 تا پایان سال 1387 شهرستان سنندج بررسی شد. داده های مورد نیاز از دفتر سل شهرستان و پرونده سل بیماران استخراج شد. تشخیص عوارض دارویی با اخذ شرح حال و تایید پزشک هماهنگ کننده سل شهرستان و بر اساس دستورالعمل کشوری صورت گرفته بود.  
**یافته ها:** از تعداد 425 نفر تعداد 118 نفر (27/8٪) دچار عوارض ناخواسته داروها شده بودند که شایعترین عارضه ثبت شده تهوع و استفراغ با تعداد 36 نفر (8/5٪) بود. هیپاتیت و افزایش آنزیمهای کبدی در طی مطالعه در 35 نفر (8/2٪) مشاهده گردید. ارتباط معنی داری بین جنسیت و نوع سل مشاهده نشد. همچنین تشخیص سل در سالهای مختلف در شهر و روستا متفاوت نبود.  
**نتیجه گیری:** بنظر میرسد در شهرستان سنندج زنان در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سل قرار دارند. شیوع عوارض کبدی در شهرستان سنندج کمتر از سایر مناطق است. در مورد عوارض دارویی لازم است به پرسنل درگیر در برنامه سل آموزش داده شود تا عوارض دارویی بدقت ثبت گردد و پایش عوارض دارویی به صورت دقیق و منظم (و نه بصورت خود گزارش دهی) در برنامه کشوری سل گنجانده شود.

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

### مقدمه

میتوانند عوارض ناخواسته تهوع، استفراغ، راشهای پوستی، دردهای شکمی، درد مفاصل و استخوانها، نوروپاتی محیطی و از همه خطرناکتر سمیت کبدی نیز ایجاد کنند(6، 7).  
البته گزارشات متفاوتی از بروز عوارض دارویی داروهای ضد سل گزارش شده است که در کشورهای مختلف و مناطق مختلف متفاوت بوده است به صورتی که در کشورهای پیشرفته بروز سمیت کبدی کمتر از کشورهای در حال توسعه است(8، 9). در هند سمیت کبدی که مهمترین عارضه دارویی است در 11/5٪ موارد گزارش شده است در صورتی که در کشورهای غربی این مقدار بسیار کمتر میباشد و حداکثر تا 4/3٪ بوده است(10). در شهرستان شیراز 35٪ بیماران تحت درمان دچار عارضه دارویی و 4٪ دچار زردی و هیپاتیت شده بودند(11). عوامل خطر برای بروز عوارض دارویی و

در حال حاضر یک سوم مردم دنیا با باسیل سل آلوده شده اند و سالانه بیش از دو میلیون نفر در اثر بیماری سل فوت میکنند(1، 2). سل یکی از قدیمی ترین بیماریهای شناخته شده است که با توجه به گسترش آیدز و موارد مقاوم به درمان، مجدداً بعنوان یک معضل بهداشتی در دنیا مطرح شده است(3). داروهای ضد سل در برابر سل بسیار موثر هستند ولی در تعدادی از بیماران منجر به موفقیت در درمان نخواهد شد که از علتهای عدم موفقیت آن میتوان به مرگ، مقاومت دارویی، عدم مصرف مناسب دارو و عوارض دارویی اشاره کرد که میتوانند منجر به ادامه انتقال عفونت به جامعه گردد(4). ایزونیازید، ریفامپین و پیرازینامید دارای عوارض کبدی و گوارشی هستند که میتواند منجر به قطع درمان گردند(5، 6). این داروها

### جدول 1. توزیع بیماران مسلول براساس نتیجه اسمیر خلط و جنس آنان

نوع سل	جنسیت		جمع
	مذکر تعداد (درصد)	مونث تعداد (درصد)	
اسمیر مثبت	58 (35/4)	106 (64/6)	164 (37/6)
اسمیر منفی	36 (36/4)	63 (63/6)	99 (22/7)
خارج ریوی	70 (40/5)	103 (59/5)	173 (39/7)
جمع	164 (37/6)	272 (62/4)	436 (100)

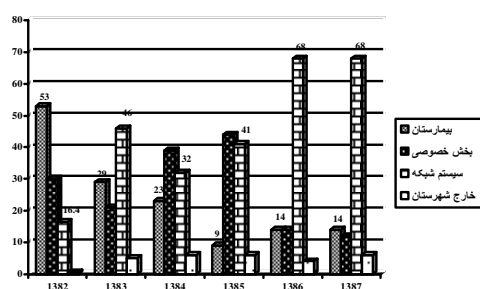
### جدول شماره 2. توزیع بیماران مسلول براساس محل سکونت و سال تشخیص بیماری

سال تشخیص	محل سکونت		جمع تعداد (درصد)
	روستا تعداد (درصد)	شهر تعداد (درصد)	
1382	19 (25/7)	55 (74/3)	74 (100)
1383	24 (31/6)	52 (68/4)	76 (100)
1384	10 (16/1)	52 (83/9)	62 (100)
1385	19 (27/1)	51 (72/9)	70 (100)
1386	27 (33/3)	54 (66/7)	81 (100)
1387	12 (19/4)	50 (80/6)	62 (100)
جمع	111 (26/1)	314 (73/9)	425 (100)

بیشترین تعداد بیماران شناسایی شده در سال 1383 و با تعداد 87 نفر بود. در سالهای 1383 تا 1387 (غیر از سال 1385) بیشترین محل تشخیص بیماران، سیستم شبکه بهداشت (شامل خانه های بهداشتی و مراکز بهداشتی درمانی) بوده است (نمودار 1).

### نمودار شماره 1. توزیع بیماران مسلول براساس محل و سال

#### تشخیص بیماری



تعداد 118 نفر (27/8) دچار عوارض ناخواسته داروها شده بودند که شایعترین عارضه ثبت شده تهوع و استفراغ با تعداد 36 نفر (8/5) بود. بروز هپاتیت و افزایش آنزیمهای کبیدی در طی مطالعه در 35 نفر (8/2) مشاهده گردیده بود که برابر 29/7٪ کل عوارض بود. بیشترین عوارض دارویی (46/8) در سال 1384 ثبت شده بود (جدول 3).

متاسفانه پژوهش بسیار کمی در این مورد در کشور انجام شده است. شناخت وضعیت عوارض دارویی در بیماران مسلول جهت برنامه ریزی و کنترل بیماری سل بسیار مهم است ولی متاسفانه آمار دقیقی از این عوارض در کشور و استانهای مختلف در دسترس نیست لذا این مطالعه با هدف تعیین فراوانی انواع سل و عوارض دارویی در بیماران مسلول شهرستان سنج در یک دوره 6 ساله انجام گردید.

### روش کار

این مطالعه به صورت توصیفی انجام شد که در آن کلیه بیماران مبتلا به سل تشخیص داده شده از ابتدای سال 1382 تا پایان سال 1387 شهرستان سنج بررسی شدند. داده های مورد نیاز از دفتر سل شهرستان و پرونده سل بیماران استخراج شد و در صورت نقص با مراجعه به بیمار موارد نقص برطرف گردید.

تشخیص سل در این افراد بر اساس پروتکل کشوری بود (14). یعنی با شک به سل از بیماران در سه نوبت اسمیر خلط گرفته شده بود. اگر دو اسمیر خلط مثبت بود بعنوان سل ریوی اسمیر مثبت ثبت می شد. اگر سه نمونه خلط منفی بود و به دو هفته درمان آنتی بیوتیک وسیع الطیف جواب نمی داد ولی شواهد بالینی و رادیولوژیک به نفع سل را داشت با تایید پزشک هماهنگ کننده سل شهرستان بعنوان سل ریوی اسمیر منفی ثبت شده بود. در صورتی که بیمار یک اسمیر مثبت داشت بر اساس گرافی قفسه سینه و بررسی مجدد خلط طبق پروتکل کشوری در مورد او تصمیم گیری میشد. تشخیص سل خارج ریوی نیز توسط پزشک هماهنگ کننده سل شهرستان و تایید متخصص مربوطه انجام شده بود. تشخیص عوارض دارویی با اخذ شرح حال و تایید پزشک هماهنگ کننده سل شهرستان و بر اساس دستورالعمل کشوری صورت گرفته بود. داده ها پس از جمع آوری به نرم افزار SPSS وارد شده و جدول توزیع فراوانی ترسیم شد. سپس برای تحلیل متغیرها از آزمون کای دو استفاده شد. و  $0/05 < P$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

در طی این شش سال تعداد 436 نفر بیمار مسلول در شهرستان سنج شناسایی شده بودند که تعداد 11 نفر ساکن شهر سنج نبودند و به شهرستانهای محل سکونت خود ارجاع داده شده بودند. تعداد 164 نفر (37/6) مذکر و 272 نفر (62/4) مونث بودند. تعداد 111 نفر (26) روستایی و بقیه افراد شهری بودند. از بیماران ثبت شده تعداد 357 نفر (82) تحت عنوان مورد جدید و 11 نفر (2/5) تحت عنوان شکست درمان، 5 مورد عود ثبت شده و درمان آنها شروع شده بود. همه افراد عود شده بیش از 20 سال قبل درمان شده بودند. تعداد 164 نفر (37/6) افراد دارای اسمیر مثبت و 173 نفر (39/7) دارای سل خارج ریوی بودند و نسبت سل ریوی به کل موارد سل 60٪ بود. ارتباط معنی داری بین جنسیت و نوع سل مشاهده نشد (جدول 1). همچنین تشخیص سل در سالهای مختلف در شهر و روستا متفاوت نبود (جدول 2).

جدول 3: توزیع فراوانی عوارض دارویی در بیماران مسلول بر حسب سال تشخیص

سال تشخیص نوع عارضه	1382 (74 نفر) †	1383 (76 نفر)	1384 (62 نفر)	1385 (70 نفر)	1386 (81 نفر)	1387 (62 نفر)	جمع
هیپاتیت و افزایش آنزیمهای کبدی	8 (10/8)	5 (6/6)	7 (11/3)	6 (8/6)	6 (7/4)	3 (4/8)	35 (29/7)
خارش بدن و بثورات جلدی	8 (10/8)	3 (3/9)	7 (11/3)	4 (5/7)	3 (3/7)	3 (4/8)	28 (23/7)
تهوع و استفراغ	10 (13/5)	4 (5/3)	9 (14/5)	6 (8/6)	5 (6/2)	2 (3/2)	36 (30/5)
وزوز گوش	2 (2/7)	2 (2/6)	3 (4/8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (5/9)
آرتريت و بی حسی اندامها	1 (1/4)	1 (1/3)	1 (1/6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2/5)
درد شکم	0 (0)	1 (1/3)	1 (1/6)	0 (0)	1 (1/2)	0 (0)	3 (2/5)
خستگی و خواب آلودگی	1 (1/4)	1 (1/3)	1 (1/6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2/5)
اختلال بینایی	1 (1/4)	1 (1/3)	0 (0)	1 (1/4)	0 (0)	0 (0)	3 (2/5)
جمع عوارض	31 (41/9)	18 (23/7)	29 (46/8)	17 (24/3)	15 (18/5)	8 (12/9)	118 (100)

† تعداد کل بیماران مسلول در سال مورد نظر

### بحث

متاسفانه در مورد عوارض دارویی در بیماران مسلول در کشور مطالعات بسیار کمی صورت گرفته است. این مطالعه با هدف تعیین عوارض دارویی در طی یک دوره طولانی و بررسی روند آن در شهرستان سنندج انجام شد. حدود 76٪ جمعیت این شهرستان شهری است (15) و همین نسبت در موارد بروز سل مشاهده میگردد هر چند در سالهای مختلف تفاوتهایی نیز مشاهده میگردد. این مسئله احتمالا نشان میدهد بروز سل در جامعه شهری و روستایی شهر سنندج تقریبا برابر بوده است.

همانطور که در نتایج آمده است تعداد بیماران مونث بیشتر از مردان بوده است. این وضعیت غیر از برخی استانها در کل کشور هم دیده می شود ولی در چند استان کشور درصد بیماران مرد بیشتر از زنان بود (16, 17). این الگو یعنی بیشتر بودن بروز سل در زنان در مقایسه با مردان فقط در چند کشور ناحیه مدیترانه شرقی سازمان بهداشت جهانی دیده می شود که شامل ایران، افغانستان و پاکستان است و در بقیه کشورها بروز در مردان بیشتر از زنان است (18). ممکن است حضور بیشتر زنان در محلهای سرپسته و خانه و همچنین نگهداری از سالمندان خانواده باعث چنین تفاوتی شده باشد. احتمال دیگر وضعیت تغذیه ای زنان است. همچنین با احتمال کمتری میتوان به عدم تشخیص سل در مردان مشکوک بود.

درصد ارجاع بیماران در سالهای ابتدایی مطالعه در سیستم شبکه کم بوده است. ولی در سالهای انتهایی احتمالا به علت آموزش و نظارت بیشتر و اجرای برنامه پزشک روستا، شناسایی بیماران در سیستم شبکه بالاتر رفته است که میتوان از تجربیات احتمالی این موفقیت در این شهرستان استفاده نمود. متاسفانه مطالعات بیشتری که بتوان وضعیت ارجاع با استانهای دیگر را مقایسه نمود در دسترس نبود.

معمولا سل ریوی اسمیر مثبت 65٪ موارد سل ریوی را تشکیل میدهد (14) ولی این رقم در مطالعه حاضر 37/6٪ بود که بسیار پایین تر از حد مورد انتظار بوده است. این مسئله نیازمند پیگیری و بررسی بیشتری میباشد. ممکن است تعدادی از بیماران اشتباها تحت عنوان سل خارج ریوی شناسایی میشوند. در همدان موارد سل ریوی اسمیر مثبت به کل موارد سل 68/6٪ (19) و در ساری 53٪ (20) گزارش گردید. به هر حال این درصد در مناطق مختلف کشور متفاوت بوده است.

شیوع عوارض دارویی در طی مطالعه از 12/9٪ تا 46/8٪ متفاوت بوده است و شیوع هیپاتیت دارویی در کل، 8/2٪ بود. در سالهای آخر مطالعه

شیوع عوارض کمتر شده است که میتواند ناشی از آموزش پرسنل درگیر برنامه سل و بیماران در مورد نحوه تجویز و مصرف داروها باشد. در مطالعه آیت اللهی و همکاران در شیراز در سال 80 تا 81 حدود 34/7٪ (113) از 325 نفر) بیماران دچار عوارض دارویی شده بودند که حدود 11/5٪ (13) از 113 نفر) آنها دچار زردی و هیپاتیت بودند. در این مطالعه عوارض پوستی (48/7٪) و سپس عوارض گوارشی (34/5٪) شایعترین عوارض بود (11). در مطالعه ای در بیمارستان لقمان حکیم تهران 25/8٪ بیماران افزایش آنزیمهای کبدی داشتند که 8/4٪ از کل بیماران افزایش آنزیمها بیش از 3 برابر بود (21). بروز عوارض دارویی داروهای ضد سل متفاوت گزارش شده است. در کشورهای پیشرفته بروز سمیت کبدی کمتر از کشورهای در حال توسعه است (8, 9). در هند سمیت کبدی در 11/5٪ موارد گزارش شده است در صورتی که در کشورهای غربی این مقدار بسیار کمتر میباشد و حداکثر تا 4/3٪ بوده است (10). در مطالعه Schaberg و همکارانش نیز شیوع سمیت کبدی 11٪ بود (6). در مطالعه دیگری در مالزی هیپاتیت دارویی 9/7٪ گزارش گردید (12). در مطالعه ای در کرمانشاه در یک دوره هشت ساله شیوع هیپاتیت دارویی 5/1٪ بوده است (22). در مورد عوارض دارویی غیر از هیپاتیت بندرت مطالعاتی در کشور انجام شده است (11) و متاسفانه امکان مقایسه وجود نداشت. بهرحال شیوع هیپاتیت دارویی در حال حاضر کمتر از گذشته است ولی بازم نیازمند مداخلات مناسب برای کاهش هرچه بیشتر میباشد. لازم است تحقیقاتی در مورد عوامل خطر عوارض مختلف دارویی مخصوصا هیپاتیت انجام شود تا با شناسایی این عوامل خطر بتوان از خطرات این عارضه کاست.

در مطالعه Koju و همکاران 41/3٪ دچار درد مفاصل و عضلات شده بودند که بسیار بالاتر از مطالعه ما میباشد (23). همچنین شیوع عوارض دیگر از قبیل اختلال در حس اندامها، شکم درد، تهوع و دیگر عوارض خفیف نیز در این مطالعه بسیار بالاتر از مطالعه ما بود ولی عارضه پوستی شبیه این مطالعه بود لذا ممکن است برخی عوارض خفیف ثبت و گزارش نشده باشند لذا لازم است در این مورد آموزشهای لازم به پرسنل درگیر در برنامه سل داده شود تا این عوارض بدقت ثبت گردد و پایش عوارض دارویی به صورت دقیق و منظم (و

### نتیجه گیری

بنظر میرسد در استان کردستان زنان در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سل قرار دارند. شیوع عوارض دارویی در استان کردستان تقریباً مشابه آمار مناطق دیگر است. در مورد عوارض دارویی لازم است به پرسنل درگیر در برنامه سل آموزش داده شود تا این عوارض بدقت ثبت گردد و پایش

عوارض دارویی به صورت دقیق و منظم (و نه بصورت خود گزارش دهی) در برنامه کشوری سل گنجانده شود.

### تشکر و قدردانی

از زحمات کلیه پرسنل درگیر در برنامه سل در شهرستان سنندج تشکر و قدردانی میگردد.

## REFERENCES

---

1. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA. 1995;273(3):220-6.
2. Organization WH. Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009 . Geneva: World Health Organization; 2009. P: 303.
3. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercle. 1991;72(1):1-6.
4. Zellweger JP, Coulon P. Outcome of patients treated for tuberculosis in Vaud County, Switzerland. Int J Tuberc Lung Dis. 1998;2(5):372-7.
5. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. Indian J Med Res. 2010;132:81-6.
6. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 1996;9(10):2026-30.
7. Adhvaryu MR, Reddy N, Vakharia BC. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. World J Gastroenterol. 2008;14(30):4753-62.
8. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(7):916-9.
9. Parthasarathy R, Sarma GR, Janardhanam B, Ramachandran P, Santha T, Sivasubramanian S et al. Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Tubercle. 1986;67(2):99-108.
10. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. Chest. 1991;99(2):465-71.
11. Ayatollahi S, Khavendegaran F. Prevalence of the side effects of anti-TB drugs in Tubercular patients in Shiraz, 2001-02. Armaghane Danesh. 2004;9(33):53-61.

12. Marzuki OA, Fauzi AR, Ayoub S, Kamarul Imran M. Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. *Singapore Med J.* 2008;49(9):688-93.
13. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(2):192-202.
14. Nasehi M, Mirhaghani L. National Tuberculosis control guideline. Tehran: Iran Diseases Control Center; 2000.
15. Iranian National Statistic Center. Available from: [http://www.amar.org.ir/Upload/Modules/Contents/asset0/jamiat89/jamiat\\_kordestan.pdf](http://www.amar.org.ir/Upload/Modules/Contents/asset0/jamiat89/jamiat_kordestan.pdf); 2011.
16. Sofian MZ, N.Mirzaee M, Moosavinejad, A. Epidemiology of tuberculosis in Arak, Iran. *Koomesh.* 2009;10(4):261-6. (Full Text in Persian)
17. Ebrahimzadeh A, Eshaghi S. The epidemiology of Tuberculosis in Birjand (1996-2006). *Journal of BirJand Medical Science University.* 2009;16(1):31-39. (Full Text in Persian)
18. Moradi G, Eftekhar Ardabili H, Rahimi A, Esmailnasab N, Ghaderi E. Study of epidemiologic Study of pulmonary the cases in Kurdistan province from 2000 until 2001. *11(34):49-53.* (Full Text in Persian)
19. Yousefi R, Bashirian S, Taheri R. A study on radiologic findings clinical sign and PPD tests in sputume positive patients in Hamadan during 1995-1998. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences.* 2000;4(3):24-8. (Full Text in Persian)
20. Najafi 9 .th National Congress on Tuberculosis, Tehran -Iran; 1998. p. 380 (Persian)
21. Afzali HT, N. Evaluation of clinical and paraclinical signs and drugs side-effects in patients with Tuberculosis. *Feyz.* 2002;20:86-96. (Full Text in Persian)
22. Afsharian M ,Meigouni SS, Janbakhsh A, Mansouri F, Vaziri S, Sayyad B et al. Prevalence of Probable Drug-Induced Hepatitis following the Treatment of Tuberculosis in Kermanshah Sina Hospital (1996–2004). *Behbood.* 2007;11(3):331-8. (Full Text in Persian)
23. Koju D ,Rao BS, Shrestha B, Shakya B, Makaju R. Occurrence of side effects from anti-tuberculosis drugs in urban Nepalese population under DOTS treatment. *Kathmandu University Journal of Sciences, Engineering and Technology.* 2005;1(1). Available from: <http://www.ku.edu.np/kuset/aej/dinesh.pdf>.