

## بررسی عوامل مؤثر در بروز سل میلیری

دکتر مهرداد رسولی نژاد (دانشیار)، دکتر آذر حدادی (استادیار)، دکتر ارشاد نوری (دانشجو)، دکتر سیدحسین نیک‌نژاد (دانشجو)

بخش عفونی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**زمینه و هدف:** هم اکنون سل بویژه در کشورهای در حال توسعه یکی از مشکلات مهم بهداشتی بشمار می‌رود. سل ارزنی نوعی از بیماری سل است که از گسترش خونی تعداد زیادی باسیل سل در مقابل سیستم ایمنی ضعیف بیمار ناشی می‌شود. آنچه تشخیص سل ارزنی را با اهمیت ساخته این است که اگر خوب درمان نشود تمام مبتلایان می‌میرند و اگر بطور مناسب درمان شود، تقریباً تمام بیماران جان سالم بدر می‌برند. ما در این مطالعه عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی را در دو گروه بیماران سل ریوی و سل ارزنی مقایسه کردیم تا از این طریق قادر شویم گروه‌هایی را که در خط ابتلا به سل ارزنی هستند را شناسایی کنیم و به این ترتیب این بیماری را بهتر تشخیص دهیم که این خود باعث کاهش تعداد زیادی از موارد مرگ و میر و ناتوانی می‌شود.

**روش بررسی:** در این مطالعه عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی را در دو گروه بیماران سل ارزنی و سل ریوی بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) بین سال‌های ۱۳۷۳ تا ۱۳۸۳ بصورت گذشته نگر بررسی کردیم و اطلاعات مربوط به متغیرهای مورد مطالعه را که شامل دیابت، بدخیمی، بیماری مزمن کلیدی، بیماری مزمن کبدی، دریافت داروی سرکوبگر ایمنی، سابقه قبلی سل ریوی، عفونت با HIV، اعتیاد تزریقی و عدم دریافت واکسن BCG بود با تست‌های آماری، Fisher exact test, T test, chi square test و Hierarchical log linear test توسط نرم افزار SPSS مورد تحلیل قرار دادیم.

**یافته‌ها:** مشخص شد که عفونت با HIV (P:0/005) و اعتیاد تزریقی (P:0/009) از عواملی بودند که به صورت معنی دار در گروه بیماران سل ارزنی بیشتر بودند. در عین حال دریافتیم که ابتلا به سل ارزنی با عدم دریافت واکسن BCG و نیز با عفونت HIV در ارتباط بوده است و عفونت با HIV و عدم دریافت واکسن BCG با اعتیاد تزریقی در ارتباط بوده اند.

**نتیجه‌گیری:** این امر نقش واکسن BCG را در پیشگیری از سل ارزنی مورد توجه قرار داده و همچنین لزوم توجه بیشتر به در نظر گرفتن سل ارزنی در بیمارانی که مبتلا به HIV/AIDS را می‌رساند.

**کلید واژه‌ها:** سل ارزنی، HIV، واکسن BCG، اعتیاد تزریقی

### زمینه و هدف

در بیشتر کشورهای پیشرفته دنیا، منابع، بودجه، استانداردهای بالای زندگی و دارو درمانی گسترده در ۴۰ سال گذشته، بیماری سل را به حداقل رسانده است و در حال

حاضر مشکل کمی در این زمینه وجود دارد (۱). ولی در کشورهای در حال توسعه این بیماری هنوز مشکل بزرگی به شمار می‌رود (۱). علی رغم رشد جمعیت میزان بروز سل اندکی کاهش یافته است ولی احتمالاً تعداد مسلولین موجود

دانشگاه علوم پزشکی تهران، بصورت گذشته نگر بررسی کردیم؛ به اینصورت که فراوانی عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی را در دو گروه بیماران سل ریوی و سل ارزنی محاسبه کردیم تا بتوانیم پس از تحلیل آماری این اطلاعات متوجه شویم که چه عواملی بیماران را به سمت سل ارزنی می‌برند. گروه بیماران سل ریوی شامل ۵۶ نفر از بیمارانی بودند که یکی از سه حالت را داشتند (۲).

۱- یک نوبت اسمیر خلط مثبت از نظر BK به همراه CXR مطابق با سل، ۲- دو نوبت اسمیر خلط مثبت از نظر BK و ۳- کشت خلط مثبت- ضمناً در بررسی‌های بعمل آمده درگیری ارگان دیگری با سل را نداشته باشند. گروه بی‌ماران سل ارزنی شامل ۲۸ نفر از بیماران مبتلا به سل بودند که (۵) الگوی ارزنی CXR مشاهده شود، بعلاوه اینکه؛ یکی یا بیشتر از این سه حالت وجود داشته باشد (۲).

۱- وجود باسیل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در کشت از هر بافتی، ۲- بیوپسی یا اتوپسی از هر ارگانی که درگیری سل ارزنی دارد، گرانولوم کازنوز با باسیل اسید فاست (AFB)، نشان دهد و ۳- شواهد بالینی سازگار با سل و پاسخ متناسب با درمان ضد سل داشته باشد.

متغیرهایی که ما مورد بررسی قرار دادیم شامل بیماری‌های زمینه‌ای- همچون بیماری مزمن کلیوی، بیماری مزمن کبدی، دیابت و بدخیمی، سابقه قبلی سل ریوی، دریافت داروی سرکوبگر ایمنی، اعتیاد تزریقی، عفونت با HIV و عدم دریافت واکسن BCG بود. اطلاعات مربوط به متغیرهای مورد مطالعه خود را که در پرونده بیماران در بایگانی بیمارستان موجود بود، استخراج کردیم. بیماران هر دو گروه را بصورت تصادفی از میان بیماران بستری شده بین سالهای ۱۳۷۳ و ۱۳۸۳ انتخاب کردیم. معیار حذف بیماران از مطالعه ما کامل نبودن پرونده بیمار از لحاظ اطلاعات مربوط به متغیرهای مورد نظر ما بود.

در این مطالعه ما محفوظ ماندن اطلاعات برداشت شده از پرونده بیماران و نیز رضایت بیمار جهت استفاده از اطلاعات موجود در پرونده آنها در طرح‌های تحقیقاتی را مورد توجه قرار دادیم.

اطلاعاتی را که از پرونده بیماران بدست آورده بودیم، توسط نرم‌افزار آماری SPSS و با استفاده از آزمون‌های Chi

در دنیا بیشتر از ۲۰ سال پیش می‌باشد (۱). سل ارزنی یکی از انواع بیماری سل می‌باشد که شناخت، درمان و پیشگیری از آن دارای اهمیت زیادی می‌باشد (۱). سل ارزنی از گسترش خونی تعداد زیادی باسیل سل ناشی می‌شود و دفاع بدن بیمار نمی‌تواند در مقابل هجوم باسیلها مقاومت کند (۱). با توجه به اینکه ضایعات این نوع سل در اعضاء، از نظر پاتولوژی شبیه دانه‌های ارزن است، لذا پاتولوژیست‌های قرن نوزدهم آنرا سل ارزنی نامیده‌اند (۱). این بیماری در کودکان معمولاً پیامد یک عفونت اولیه اخیر می‌باشد، ولی در بزرگسالان ممکن است ناشی از عفونت اخیر یا دوباره فعال شدن یک کانون عفونی گسترش یافته قدیمی باشد (۲). سل ارزنی ممکن است به یکی از طرق مذکور بوجود آید: الف- گسترش خونی باسیل‌های سل از عفونت اولیه جدید. ب- فعال شدن مجدد ضایعه سل کهنه (اولیه یا ثانویه). ج- گسترش از طریق گردش خون بعد از عمل جراحی عضو دارای ضایعه سل (۱).

آنچه تشخیص سل ارزنی را فوق‌العاده با اهمیت کرده است، عبارت از این مطلب می‌باشد که در صورتیکه سل ارزنی خوب درمان نشود، تمام مبتلایان می‌میرند (۱). اگر بیماری را بطور مناسب درمان کنیم تقریباً تمام بیماران جان سالم بدر می‌برند (۱).

عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی شامل سیروز، بدخیمی، بیماری‌های روماتولوژیک و درمان با داروی سرکوبگر ایمنی (۲) هستند.

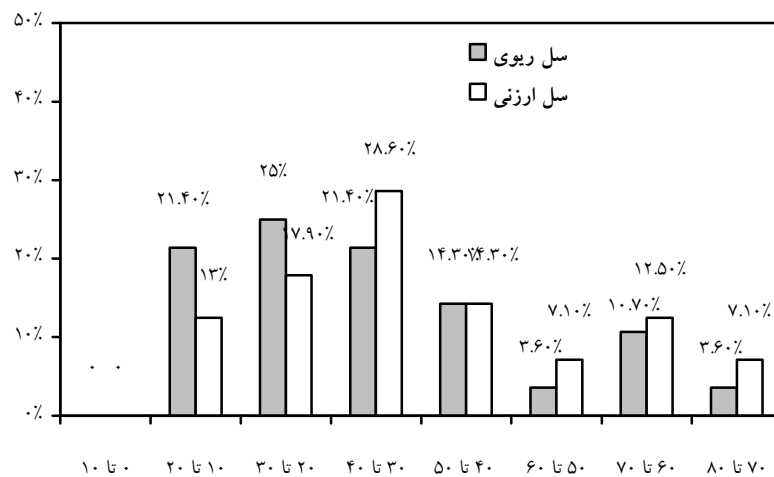
از عوامل دیگر بیماری‌های مزمن کبدی و کلیوی، دیابت، سیلیکوزیس (۳)، ایدز، پیوند عضو و اعتیاد تزریقی را می‌توان نام برد (۴).

در این پژوهش کوشیده‌ایم تا عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی را در دو گروه بیماران سل ریوی و سل ارزنی بررسی کنیم، تا از این طریق قادر شویم با شناسایی بهتر این عوامل در بیماران خود، مطالعات بعدی را در مورد عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی را طراحی کنیم.

## روش بررسی

ما در این مطالعه عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی را در بیماران سل ریوی و سل ارزنی بستری در بیمارستان امام خمینی

Hierachical Log ، Fisher exact test ,square test و T test مورد تحلیل آماری قرار دادیم.



**نمودار ۱-** مقایسه پراکندگی سنی بین دسته‌های مختلف سنی در بیماران مبتلا به سل ارزنی و سل ریوی در بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی بین سالهای ۱۳۷۳ و ۱۳۸۳.

جدول شماره یک نتایج حاصل از تحلیل آماری داده‌های ما را در مورد متغیرهای مورد مطالعه ما نشان می‌دهد.  
**جدول ۱-** نتایج حاصل از تحلیل آماری داده‌های مربوط به متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه بیماران سل ریوی و سل ارزنی.

P. value	بیماران سل ریوی		بیماران سل ارزنی		عوامل مؤثر
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰/۱۰۸	۰	۰	۷/۱	۲	دریافت پیوند
۱	۱۲/۵	۷	۱۰/۷	۳	دیابت
۰/۰۰۹	۳/۶	۲	۲۱/۴	۶	اعتیاد تزریقی
۰/۰۹۲	۳/۶	۲	۱۴/۳	۴	بیماری مزمن کبدی
۰/۴۳۱	۷/۱	۴	۱۴/۳	۴	بیماری مزمن کلیوی
۰/۵۷۳	۱۹/۶	۱۱	۲۵	۷	سابقه قبلی سل ریوی
۰/۰۹۲	۳/۶	۲	۱۴/۳	۴	بدخیمی
۰/۳۹۵	۵/۴	۳	۱۰/۷	۳	دریافت داروی سرکوبگر ایمنی
۰/۰۰۵	۵/۴	۳	۲۸/۶	۸	عفونت با HIV
۰/۰۰۳	۳۵/۷	۲۰	۶۰/۷	۱۷	عدم دریافت واکسن BCG

با توجه به نتایجی که در جدول بالا آورده‌ایم، در مطالعه ما عدم دریافت واکسن BCG، عفونت با HIV و اعتیاد تزریقی از عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی بودند که بصورت

مشکلاتی که در انجام این مطالعه با آن روبرو شدیم شامل این موارد بود: ۱- اطلاعات موجود در پرونده بعضی از بیماران ناقص یا ناکافی بود، ۲- پرونده برخی از بیماران در بایگانی موجود نبود و ۳- با توجه به اینکه بیمارستانی که مطالعه ما در آن صورت گرفت، بیمارستان بزرگسالان بود، تمامی بیماران ما را بزرگسالان تشکیل می‌دادند.

### یافته‌ها

بیماران سل ارزنی ۲۸ نفر بودند که ۱۶ نفر معادل ۵۷/۱ درصد مرد بودند. بیماران سل ریوی شامل ۵۶ نفر بودند که ۳۱ نفر معادل ۵۵/۴ درصد مرد بودند. رابطه معنی‌داری بین ابتلا به سل ارزنی و جنسیت در بیماران ما وجود نداشت. کم‌سن‌ترین بیمار سل ارزنی ۱۵ ساله بود و مسن‌ترین آنها ۸۰ سال داشت میانه سن ۳۲/۵ بود. کم‌سن‌ترین بیمار سل ریوی ۱۶ ساله بود و مسن‌ترین آنها ۸۰ سال داشت. میانه سن آنها ۳۷ بود. بیماران هر دو گروه را در دسته بندی‌های ده ساله وارد کردیم که نمودار شماره یک پراکندگی آنها را در گروه‌های سنی مختلف نشان می‌دهد. رابطه معنی‌داری بین ابتلا به سل ارزنی و گروه سنی خاصی در بیماران ما وجود نداشت.

Udani PM (۳/۰/۰۰۳). این عامل در مطالعاتی که توسط Rodrigues LC et al (۹) و Hashimoto T (۸)، شده بود نیز از عوامل مستعد کننده بروز سل ارزنی معرفی شده بود. یکی دیگر از عواملی که در مطالعه ما از نظر آماری جزو عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی یافتیم، اعتیاد تزریقی با  $P = ۰/۰۰۹$  بود. در مطالعه‌ای که توسط Henderson CE et al انجام شده بود نیز اعتیاد تزریقی از عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی معرفی شده بود؛ ولی با توجه به دید بالینی ما از بیماران معتاد تزریقی و بازبینی داده‌های مربوط به بیماران سل ارزنی که معتاد تزریقی بودند، به این نتیجه رسیدیم که اکثر بیماران معتاد تزریقی مبتلا به عفونت HIV نیز هستند (۳۳/۸۳٪ آنها)، به این جهت به نظر می‌رسد که مؤثر بودن این عامل در مطالعه ما تحت تأثیر عفونت با HIV باشد.

در مطالعه ما دریافت پیوند عضو از عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی به شمار نمی‌رفت. در حالیکه در مطالعه‌ای که Henderson CE et al (۴) انجام داده بودند، دریافت پیوند عضو را از عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی نام برده بودند. دلیل این امر بررسی و پیگیری دقیق بیماران دریافت کننده پیوند عضو از نظر ابتلا به سل و دریافت پروفیلاکسی ضد سل در بیماران در معرض خطر در بین آنها باشد. در مطالعه ما ابتلا به دیابت قندی، بیماری مزمن کبدی و بیماری مزمن کلیوی از عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی نبودند ولی در مطالعاتی که توسط Al-Jahdali H et al (۱۱) و Viega Gonzalez M et al (۳) انجام داده بودند، این عوامل را از عوامل مستعد کننده سل ارزنی معرفی کرده بودند. همچنین در مطالعه‌ای که توسط Al-Jahdali H et al (۱۱) انجام شده بود، سابقه ابتلا به سل ریوی، بدخیمی و دریافت داروی سرکوبگر ایمنی از عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی ذکر شده بود، ولی در مطالعه ما هیچکدام از این عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی نبودند؛ دلیل این امر را می‌توانیم به دو مطلب نسبت دهیم: اول اینکه تعداد بیماران سل ارزنی ما کم بود، بویژه در مورد بیماری مزمن کبدی و بدخیمی که ما  $P = ۰/۰۹۲$  را بدست آوردیم. دوم اینکه با توجه به اینکه در کشور ما بیمارانی که دارای بیماری‌های زمینه‌ای نظیر دیابت، بدخیمی، بیماری مزمن کلیوی یا بیماری مزمن کبدی باشند یا افرادی که بدلیل ابتلا به یک بیماری از داروهای سرکوبگر ایمنی استفاده

معنی داری در گروه بیماران سل ارزنی بیشتر وجود داشتند. بعد از تحلیل داده‌های مربوط به متغیرهایی که در گروه سل ارزنی بصورت معنی دار بیشتر وجود داشتند با آزمون Hierachical Log linear به این نتیجه رسیدیم که ابتلا به سل ارزنی با عدم دریافت واکسن BCG و نیز عفونت با HIV در ارتباط بوده است و عفونت با HIV و عدم دریافت واکسن BCG با اعتیاد تزریقی در ارتباط بوده است.

## بحث

با بالا رفتن سطح بهداشت در سالهای اخیر بروز سل اندکی کاهش یافته است ولی با توجه به افزایش جمعیت احتمالاً تعداد مسلولین موجود در دنیا بیشتر از ۲۰ سال پیش است. سل ارزنی نوعی از بیماری سل است که از گسترش خونی تعداد زیادی باسیل سل ناشی می‌شود و دفاع بدن بیمار نمی‌تواند در مقابل هجوم باسیل‌ها مقاومت کند. آنچه تشخیص سل ارزنی را فوق‌العاده با اهمیت کرده است، عبارت از این مطلب است که در صورتی که سل ارزنی خوب درمان نشود تمام مبتلایان به آن می‌میرند، ولی اگر بیماری را بطور مناسب درمان کنیم تقریباً تمام بیماران جان سالم بدر می‌برند (۱). ما در این مطالعه کوشیدیم تا عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی را بررسی کنیم تا به این وسیله قادر شویم گروههایی که مستعد به ابتلا به این بیماری هستند را بهتر شناسایی کنیم، که این امر خود باعث کاهش تعداد زیادی از موارد مرگ و میر و ناتوانی می‌شود. در این مطالعه ما دو گروه بیماران سل ارزنی و سل ریوی را از نظر ابتلا به عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی به صورت گذشته‌نگر بررسی کردیم و سپس این اطلاعات را مورد تحلیل آماری قرار دادیم تا متوجه شویم که در مورد بیماران ما کدام عوامل بر ابتلای آنها به سل ارزنی مؤثر بوده است. در مطالعه ما ابتلا به عفونت HIV از عوامل مؤثر با ارزش بر بروز سل ارزنی با  $P = ۰/۰۰۵$  بود، عفونت با HIV در مطالعات انجام شده توسط Shafer RW et al (۶)، Salzman SH et al (۷) و Henderson CE et al (۴) هم از عوامل مؤثر بر بروز سل ارزنی ذکر شده بود. از عوامل دیگر مؤثر بر بروز سل ارزنی که در مطالعه ما نقش مؤثری بر بروز سل ارزنی داشت، عدم دریافت واکسن BCG بود

با توجه به نتایج حاصله از این مطالعه و بحث ذکر شده در بالا، پیشنهاد می‌شود که در بیمارانی که واکسن BCG دریافت نکرده‌اند و همچنین بیماران مبتلا به عفونت HIV، در صورت ابتلا به علایم سیستمیک در صورتیکه تشخیص واضحی مطرح نبود، ابتلا به سل ارزنی را در نظر داشته باشیم. امیدواریم که مطالعات بعدی در این زمینه با حجم نمونه بزرگتر انجام شود.

می‌کنند، به مراتب مراجعات پزشکی بیشتری - نسبت به افرادی که مبتلا به این بیماری‌ها نیستند، دارند و ایجاد هرگونه علامت یا نشانه‌ای در آنها زودتر به اطلاع پزشکان معالج آنها می‌رسد و بالتبع بررسی‌های لازم روی این بیماران زودتر و بهتر انجام می‌شود؛ لذا احتمال ابتلای آنها را به سل ارزنی کاهش می‌دهد.

## REFERENCES

1. Crofton J. Miliary tuberculosis. In: Crofton J, Horn N, Miller F, eds. *Clinical Tuberculosis*. 2nd ed. London: MacMillan, 1999; P.113-122.
2. Haas D W. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell G L, Bennett J E, Dolin R, eds. *Mandell Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2002; P. 2567-2607.
3. Veiga Gonzalez M, Riestra Martinez M, Fresno Forcelledo M, Gonzalez Gonzalez M, Ablanado Ablanado P, Herrero Zapatero A. Miliary tuberculosis. Autopsy study of 29 cases. *Anales de medicina interna* 1995 Jan;12(1):17-20.
4. Henderson CE, Turk R, Dobkin J, Comfort C, Divon MY. Miliary tuberculosis in pregnancy. *Journal of the National Medical Association* 1993 Sep;85(9):685-7.
5. Gelb AF, Leffler C, Brewin A, Mascatello V, Lyons HA. Miliary tuberculosis. *American Review of Respiratory Diseases* 1973; 108:1327.
6. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with HIV infection. *Medicine* 1991; 70: 384-397.
7. Salzman SH, Schindel ML, Aranda CP, Smith RL, Lewis ML. The role of bronchoscopy for diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for AIDS. *Chest* 1992;101:1211-1214.
8. Udani PM. BCG vaccination in India and tuberculosis in children: newer facets. *Indian Journal of pediatrics* 1994 Sep-Oct;61(5):451-62.
9. Hashimoto T. BCG vaccines for the prevention of tuberculosis in the world. *Kekkaku* 1997 Nov;72(11):629-37.
10. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 1993 Dec;22(6):1154-8.
11. Al-Jahdali H, Al-Zahrani K, Amene P, Memish Z, Al-Shimemeri A, Moamary M, Alduhaim A. Clinical aspects of miliary tuberculosis in Saudi adults. *The international journal of tuberculosis and lung disease* 2000 Mar;4(3):252-5.