

# بررسی درمان کوتاه مدت سل در بخش کودکان بیمارستان امام خمینی (ره)

۱۳۶۷-۱۳۷۱

دکتر خدیجه دانشجو، استادیار گروه کودکان، مجتمع بیمارستانی امام خمینی

## Evaluation of Short Course Drug Therapy for Tuberculosis in Pediatric Ward of Imam Khomeini Hospital

### ABSTRACT

Tuberculosis appears to be a disease as old as human history. Tuberculosis is of great public health importance in the developing countries. Its clinical profile is different in developing countries in comparison to countries of Europe and North America. The recent epidemic of HIV has slowed down the declining trend in the incidence of tuberculosis. Bacilli are transmitted from one infected person to the others as an aerosol. In some cases contaminated milk may also be responsible.

However despite effective regimens and addition of new drugs and improved pharmacokinetic knowledge the chemotherapy of tuberculosis still remains a challenge.

Poor drug-compliance by patients being one of the foremost reason for frequent relapses and bacterial resistance. Some important and concrete steps to meet these challenges have been judicious use of two or more bactericidal drugs and introduction of short courses regimen. Multiple drugs therapy may shorten the duration of treatment and prevent emergence of drug resistance.

**Key Words :** Tuberculosis; Pediatric; Short course therapy

## چکیده

یا خارج ریوی\* بود. از ۲۴ بیمار مورد مطالعه ما چهار مورد بعلت پیگیری ناقص از مطالعه خارج شده و ۲۰ مورد، حداقل به مدت یکسال و حداکثر ۴ سال بعد از شروع درمان پیگیری شدند. با این پیگیری در هیچیک از ۲۰ بیمار فوق عود مشاهده نگردید و ۱۰۰٪ بیماران به رژیم درمانی کوتاه مدت پاسخ دادند.

**واژه‌های کلیدی :** توپرکلوزیس؛ کودکان؛ درمان کوتاه مدت

## مقدمه

سل از زمان باستان بعنوان یک بیماری وجود داشته است و علیرغم کشف، ساخت و کاربرد مؤثر داروهای ضدسلی در سالهای اخیر این بیماری همچنان بعنوان یک معضل بزرگ بهداشتی

درمان سل در طی دهه گذشته دچار تحولات شگرفی شده است. در ابتدا درمان طولانی مدت توصیه می‌شد ولی بعلت عدم پذیرش بیمار و مقاومت دارویی ایجاد شده، درمانهای کوتاه مدت رایج گردید. هم‌اکنون بیشتر منابع، درمان کوتاه مدت (شش ماهه) را توصیه می‌کنند. در مطالعه ما که یک مطالعه توصیفی گذشته‌نگر بود هدف، بررسی نتایج درمان سل و تعیین میزان عود در بیماران درمان شده با رژیم درمانی کوتاه مدت سه دارویی یا چهاردارویی بوده است. در این راستا تعداد ۲۴ بیمار مبتلا به سل ریوی و خارج ریوی را که از آغاز سال ۱۳۶۷ تا پایان ۱۳۷۱ در بخش اطفال بیمارستان امام خمینی بستری شده و تحت درمان رژیم کوتاه مدت سه دارویی یا چهاردارویی قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار دادیم. رژیمهای درمانی استفاده شده در این بیماران کموتراپی کوتاه مدت تهاجمی مداوم، برای تمام بیماران مبتلا به سل - ریوی

دامن‌گیر جوامع انسانی بوده و مهمترین بیماری عفونی مزمن در کل جهان است.

کودکان نقش مهمی در انتقال و گسترش بیماری سل دارند و این نه به دلیل انتقال مستقیم بیماری از طفل مبتلا به اشخاصی که با وی در تماس نزدیک هستند می‌باشد، بلکه به دلیل درمان ناکافی سل اولیه در آنهاست که بیماری سل را، در نسج مبتلا به صورت نیمه نهفته و یا نهفته نگه می‌دارد و در سنین و مراحل بعدی عمر به هر دلیلی از قبیل فشارهای روحی و اجتماعی و سوء تغذیه و غیره مجدداً شعله‌ور می‌شود، لذا کودکانی که به سل اولیه مبتلا می‌شوند ممکن است تبدیل به یک منبع ذخیره پایدار سل در بین مردم در سالهای آتی شوند.

درمان سل در طی دهه گذشته دچار تحولات شگرفی شده است. در آغاز دهه ۸۰ هنوز درمان ۱۸ ماهه برای کودکان توصیه می‌شد. اگرچه رژیم درمانی مؤثر بود، ولی در بسیاری از اوقات بواسطه عدم پذیرش و بعبارت دیگر، عدم اطاعت بیمار یا والدین وی از دستورات پزشک چندان موفق نبود و منجر به عود و بروز مقاومت دارویی می‌گردید. امروزه درمان ۶ ماهه دارویی در کودکان مسلول درمان موفق است. جان کلام در درمان کوتاه مدت فقط کوتاهی مدت نیست، بلکه آغاز تهاجمی درمان با ۲-۴ داروی باکتریوسید نقش اساسی دارد.

در بخش کودکان بیمارستان امام خمینی، بیماران مبتلا به سل اعم از سل ریوی، مننژیت سلی، سل استخوان، آدنیت سلی و ... از سال ۶۷ الی ۷۱ تحت درمان کوتاه مدت قرار گرفته‌اند. بر آن شدیم تا تحقیقی گذشته‌نگر بر روی نتیجه درمانی این رژیم شش ماهه بعمل آوریم و میزان پاسخ به درمان و عود را در این بیماران بررسی نماییم.

## روش و مواد

شیوه بررسی ما بطریق توصیفی گذشته‌نگر و از طریق اطلاعات ثبت شده موجود در پرونده بیماران مبتلا به انواع سل در طیف سنی اطفال (بدو تولد تا ۱۲ سال)، که از آغاز سال ۱۳۶۷ تا پایان ۱۳۷۱ در بخش کودکان بیمارستان امام خمینی بستری بوده و تحت درمان کوتاه مدت سه دارویی و یا چهاردارویی قرار گرفته بودند، می‌باشد. در این رابطه حدود ۵۰ پرونده مطالعه گردید که تنها ۲۴ مورد، شرایط مورد نظر در بررسی ما، یعنی درمان کوتاه مدت را داشتند. تمام این بیماران جهت تشخیص بیماری یا شروع درمان و بدی

حال عمومی در بخش بستری بوده‌اند. تشخیص سل در این بیماران بر اساس: ۱- تست پوستی مثبت تویرکولین (اندوراسیون مساوی یا بیشتر از ۱۵ میلی‌متر، ۷۲-۴۸ ساعت بعد از تلقیح داخل جلدی ۰/۱ سسی سی از محلول PPD پنج واحدی). ۲- یافته‌های رادیولوژیک. ۳- داده‌های اپیدمیولوژیک و ۴- یافته‌های کلینیکی و آزمایشگاهی بود.

در مورد پیگیری، مواردی که به مدت یکسال بعد از شروع درمان، پیگیری بیمار در پرونده موجود بود به همان اکتفا می‌شد و در مواردی که پیگیری در پرونده ثبت نبود، توسط نامه و تلفن به بیماران اطلاع داده می‌شد که تعدادی از بیماران مراجعه نموده و از نظر عود بررسی شدند. منظور از بروز عود در این بیماران، یکی برگشت علائم بالینی که در شروع بیماری داشتند بود و دیگر اینکه، بیماران مورد معاینه مجدد قرار گرفته و در مورد سل ریوی و سل ارزنی، گرافی قفسه سینه و در موارد سل استخوان، گرافی از استخوان مربوطه جهت کنترل گرفته می‌شد. در نهایت از ۲۴ بیمار ما توانستیم ۲۰ بیمار را پیگیری نماییم. متغیرهای بررسی شده در این بررسی علاوه بر میزان عود و عوارض دارویی، محل گرفتاری سل، نژاد، سن، جنس، علائم بالینی، علائم آزمایشگاهی و رادیولوژی، سابقه واکسیناسیون و سابقه تماس با فرد مبتلا به سل بود.

## یافته‌ها

از ۲۰ بیمار مبتلا به سل که مورد بررسی قرار گرفتند، ۱۰ نفر (۵۰٪) دختر و ۱۰ نفر (۵۰٪) پسر بودند. طیف سنی بیماران از ۵ ماهگی تا ۱۲ سالگی متغیر بود و سه نفر (۱۵٪) از بیماران در سن زیر دو سال بودند. میانگین سنی بیماران ۵ سال بود. ۶ نفر از بیماران از نژاد افغانی و بقیه ایرانی و از شهرهای مختلف ایران و خود تهران مراجعه کرده بودند. از کل بیماران مورد بررسی ۱۲ نفر (۶۰٪)، دچار سل ریوی و ۸ نفر (۴۰٪)، مبتلا به سل خارج ریوی (۳ مورد آرتريت سلی، ۲ مورد سل ارزنی، ۲ مورد سل استخوان، یک مورد مننژیت سلی) بودند. توزیع بیماران بر اساس سن، جنس و محل گرفتاری ضایعه سلی در جدول ۱ نشان داده شده و علائم و نشانه‌هایی که تشخیص را حمایت می‌کند در نمودار ۱ آمده است.

سابقه واکسیناسیون در ۷ مورد منفی، ۱۱ مورد مثبت و دو مورد نامشخص بود. سابقه تماس با فرد مبتلا به سل از اعضاء خانواده در ۱۱ مورد مثبت بود.

جدول ۱- توزیع ۲۰ کودک از نظر سن، جنس و محل ضایعه سلی

سن (سال)	تعداد موارد جمع - ۲۰	جنس مؤنث/مذکر	نوع ضایعه سلی
۰-۲	۴	۱/۳	(۱) ارزنی + (۱) آرتريت + (۲) ريه (۱) آرتريت + (۲) ريه + (۱) ارزنی + (۲) استخوان + (۱) مننژيت
۲-۴	۷	۳/۴	(۲) ريه
۴-۶	۲	۲	(۲) ريه
۶-۸	۲	۲	(۱) آرتريت
۸-۱۰	۱	۰/۱	(۱) آرتريت
۱۰-۱۲	۴	۲/۲	(۴) ريه

### رژیمهای درمانی

رژیمهای درمانی استفاده شده در بیماران ما، کموتراپی کوتاهمدت تهاجمی مداوم برای تمام بیماران، چه کودکان مبتلا به

سل ریوی و چه کودکان مبتلا به سل خارج ریوی بود. در رژیم سه دارویی در دو ماهه اول داروهای ایزونیاژید، ریفامپین و پیرازینامید یا استرپتومايسين روزانه داده می‌شد و بدنبال آن یک دوره چهار ماهه ایزونیاژید و ریفامپین بصورت روزانه داده شده بود. در رژیم چهاردارویی در دو ماهه اول روزانه ایزونیاژید، ریفامپین، استرپتومايسين و پیرازینامید و سپس در چهار ماه بعدی ایزونیاژید و ریفامپین روزانه تجویز می‌شد.

با پیگیری که از ۲۰ بیمار مورد نظر در مطالعه ما بعمل آمده بود هیچ مورد عود مشاهده نگردید و تمام بیماران بخوبی به رژیم درمانی کوتاه مدت پاسخ داده بودند. از نظر وجود عوارض دارویی تنها یک مورد دچار عارضه دارویی بصورت ضایعات پوستی گردیده بود که با درمانهای حمایتی بهبود یافته بود و نیازی به قطع درمان یا تغییر رژیم درمانی نداشت. هیچ مورد هپاتیت دارویی کلینیکی مشاهده نشده بود.

جدول ۲- علائم و نشانه‌هایی که تشخیص سل را در ۲۰ بیمار ما تقویت می‌کند

تعداد	یافته‌های رادیولوژیک	تعداد	یافته‌های آزمایشگاهی	تعداد	یافته‌های کلینیکی
۸	انفیلتراسیون ریوی	۱۳	ESR > ۳۰	۱۳	تب
۳	پلورزی	۱۰	PPD > ۱۵	۹	سرفه
۲	آدنواتی ناف ریه				
۲	کاویتة سلی	۲	اسمیر شیره معدۀ مثبت	۱۰	کاهش وزن
۳	ضایعه استخوانی	۱	کشت مثبت	۶	تعریق
۱	ضایعه سگمنتال			۵	بی‌اشتهایی
۳	نامشخص			۴	تنگی نفس

### بحث

پاسخ به درمان کوتاهمدت بسیار خوب بوده و هیچ مورد عود پس از درمان مشاهده نشده بود.

مطالعه دیگری نیز در این زمینه در سال ۱۹۸۹ توسط Brandli و همکارانش انجام گرفت که در آن یک گروه از بیماران مبتلا به سل ریوی تحت درمان با دو رژیم درمانی شش ماهه و نه ماهه قرار گرفته و با یکدیگر مقایسه شدند. در هر دو گروه زمان لازم برای منفی شدن کشت و فرکانس عوارض جانبی شبیه به هم بودند و در رژیم شش ماهه فقط یک مورد عود مشاهده گردید، که این مورد هم قبل

در مطالعه‌ای که ما بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به سل ریوی و سل خارج ریوی که تحت درمان کوتاهمدت (شش ماهه) سه دارویی یا چهاردارویی قرار گرفته بودند، انجام دادیم هیچ مورد عود مشاهده نگردید و اثر این رژیم درمانی بر روی بیماران صددرصد بود. از نظر وجود عوارض جانبی نیز، عارضه جانبی خطیری که منجر به قطع درمان یا تغییر رژیم درمانی گردد، مشاهده نشد. نتایج این مطالعه با مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۲ در کوکان یونانی مبتلا به سل ریوی و سل خارج ریوی انجام گرفته، همخوانی داشت. در مطالعه مذکور نیز

سل خارج ریوی در کودکان با رژیمهای درمانی طولانی تر قابل مقایسه باشد. این درمان چندین مزیت بر رژیمهای درمانی قبلی دارد که عبارتند از:

- ۱- دوره کوتاهتر درمان، بطوری که اطمینان و همکاری والدین را بیشتر جلب می کند.
- ۲- پوشش وسیعتر بر روی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس مقاوم به دارو.
- ۳- هزینه کمتر
- ۴- سمیت کمتر بخصوص وقتی دارو به ایزونیاژید و ریفامپین تنها محدود می شود. نتایج مثبت این مطالعه همراه با نتایج بدست آمده از مطالعات دیگری که اخیراً انجام گرفته است، توصیه اخیر "کمیته بیماریهای عفونی اطفال امریکا" را در استفاده از کموتراپی تهاجمی کوتاه مدت در درمان کودکان مبتلا به سل ریوی و سل خارج ریوی حمایت می کند.

از شروع درمان به ایزونیاژید مقاوم بود و نتیجه گرفت که در موارد مقاوم به ایزونیاژید باید از درمانهای طولانی تر استفاده نمود. برخی از محققان معتقدند که سل ریوی و سل خارج ریوی را که سبب لنفادنوپاتی شده است می توان با درمان کوتاه مدت شش ماهه درمان نمود، اما مننژیت سلی، سل استخوان و عفونت سلی همراه با HIV نیاز به درمان طولانی تر دارد. اما در مطالعه دیگری که بر روی بیماران مبتلا به مننژیت سلی در سال ۱۹۹۰ انجام گرفت، موربیدیته و مورتالیته مننژیت سلی با درمان شش ماهه مشابه موربیدیته و مورتالیته آن با درمانهای طولانی تر بود. در مطالعه ما متغیرهای سن، جنس و نژاد تأثیری در نتایج درمانی نداشت که در مطالعات ذکر شده نیز چنین بوده است. بنظر می رسد که کموتراپی کوتاه مدت تهاجمی برای درمان سل ریوی و

## منابع

- 1- Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. David W. HASS. Tuberculosis Cherrhill Livingstone Fourth edition. 2213-2243, 1995.
- 2- Feigin; Cherrj. textbook of Pediatric infectious disease. Margaret H.D Tuberculosis. U.S.A. Sanders company. Third edition 1321-1361, 1992.
- ۳- دکتر ولایتی، علی اکبر، دکتر مسجدی، محمدرضا، دکتر ضیاء ظریفی، ابوالحسن، دکتر طباطبایی، جواد. مجموعه سل شناسی بالینی، دفتر نشر فرهنگ اسلامی، ۱۳۷۳.
- 4- Infectious disease and immunization committee. Cnadian peditric society. Short - Course therpay for tuberculosis in infants and children. Can-Med-Assoc-J. 1994 Apr 15; 150(8): 1233-9.
- 5- O'Brien-Rj. Present chemotherapy of tuberculosis. semin-respir-infect. 1989 Sep; 4(3): 216-24.
- 6- Abernathy RS. Tuberculosis in children and its management. semin-respir-infect. 1989 Sep; 4(3) 232-42.
- 7- Statton MA, Reed MT. Short course drug therapy for tuberculosis. CLIN Pharm. 1986 Dec; 5(12)977-87.
- 8- Brandli O, Haegi V. Short term therapy of Lung tuberculosis using a fixed combination of INH, RIF and PZA. Result after 2 years. Schweiz Med Wochenschr 1989 Mar 11; 119(10): 299-305.
- 9- Schraufnagel DE; Lecch, JA, Schraufnagel MN, Pollak B. Short course chemotherapy for mycobacteriosis kansasii Can Med Assos J 1984; 130(Jan 1): 34-38.
- 10- Tsakalidis D Pratsidon P Intensive short course chemotherapy for treatment of Greek Children with tuberculosis. Pediatric infectious disease journal; 1992; 11(Dec); 1.36-1.42.
- 11- Slutkin G Schecter GF. The results of 9-month INH-RIF therapy for pulmonary tuberculosis under program conditions in San Francis co. Am Rev Respir Dis. 1988 Dec; 136(6): 1622-4.
- 12- Alurcon F. Tuberculosis meningitis short course of chemotherapy. Arch Neurol. 1990 Dec; 47(12): 1313-7.
- 13- Biddulph J. Short Course Chemotherapy for childhood tuberculosis. Peditric Infectious Disease Journal 1990 Nov; 9(11): 794-801.