جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

مصداقية الأعراض السريرية الكلاسيكية وموجودات صورة الصدر الشعاعية في التنبؤ بالتدرن الرئوي الفعال

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

قسم الأمراض الباطنة

إشراف: أ.م.د محمد المسالمة

إعداد طالب الدراسات العليا: د.باسم يونس

الدراسة النظرية

مقدمة:

السل هو واحد من أقدم الأمراض المعروفة بإصابتها للبشر وهو سبب رئيسي للموت على امتداد العالم الواسع

هذا الداء الذي تسببه جرثومة المتفطرة السلية عادةً يصيب الرئتين برغم أن هناك إصابات لأعضاء أخرى يمكن أن تحدث في ثلث الحالات.

إذا عولج السل بشكل مناسب، فإنَ السل المُسبَّب بالذراري الحساسة للأدوية يكون قابلا للشفاء في كل الحالات عمليا. ومالم يعالج المرض يكون قاتلا، خلال خمس سنوات في ٥٠-٦٠ % من الحالات.(١)

تاريخ السل:

- شوهدت آثار السل في العمود الفقري لمومياء مصرية تعود لعام ٣٠٠٠ قبل الميلاد.(٢)
- نص قانون مانو الهندي على منع تزويج البنت من شاب أصيب أجداده بالسل.
- ذكر السل في الطب الصيني القديم تحت اسم كائوبينغ.
- أشار تقرير (هرودت مورخ) اليوناني إلى مصر كمركز لعلاج المصابين بالسل.
- ذكر السل في قانون حمورابي عام ٢٠٠٠ قبل الميلاد.
- ذكر السل وانتقاله عن طريق القشع في الديانة الزرادشتية سنة ٧٠٠ قبل الميلاد.
- أشار أبو الطب (أبقراط) إلى أعراض السل عام ٥٠٠ قبل الميلاد في الطب اليوناني القديم.
- تحدث أرسطو عن داء السل عام ٣٠٠ قبل الميلاد.
- أشار جالينوس (أبو الطب التجريبي) إلى السل وعلاجه وطرق الوقاية منه بواسطة عزل المصابين عن الأصحاء في القرن الأول الميلادي.
- في القرن السادس وحتى الثامن الميلادي تحدث كل من هارون الإسكندراني (٦٢٢م) وحنين بن اسحق (٨٠٩-٨٧٣م) عن داء السل.
- في القرن التاسع الميلادي تحدث أبو بكر محمد بن زكريا الرازي عن السل في كتابه (الحاوي)، وهو أول طبيب تحدث عن سل العظام.

- في القرن العاشر الميلادي، كتب أبو علي بن سينا (٩٨٠-١٠٣٧م) معلومات قيمة سريرية وإمراضية عن السل في كتابه (القانون).
- في القرن الحادي عشر الميلادي تحدث سيد إسماعيل جرجاني (١١٣٥م) عن السل في كتابه (الذخيرة الخوارزمشاهية).
- عام ١٥٤٨م تحدث العالم الإيطالي فراكاسترو (مؤسس علم الوبائيات) عن نظرية تداخل عامل غير مرئي في الإصابة بالمرض.
- عام ١٨٠٣م تحدث Vettes الألماني عن التنخر الجبني كعامل رئيسي في المرض.
- عام ١٨٨٢م اكتشف العالم الألماني روبرت كوخ عصية السل وهو أول من زرعها خارج العضوية الحية، وحاز على جائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب عام ١٩٠٥م.
- أدخل الستربتومايسين Streptomycin كأول عقار مضاد للسل عام ١٩٤٤م.
- عام ١٩٤٦ تم تصنيع البارأمينوساليسيليك أسيد (PAS) واستعمل في معالجة السل.
- عام ١٩٤٩ تم ابتكار خطة العلاج الثنائي للسل لمنع حدوث المقاومة الدوائية.
- عام ١٩٥١ م أعطيت جائزة نوبل في الطب لمكتشفي لقاح BCG وتم دعم منظمة الصحة العالمية لتعميم اللقاح.
- عام ١٩٥٢م اكتشفت ميزات الإيزونيازيد Isoniazid المضادة للسل (وهو مصنع منذ عام ١٩١٢م وأدخل في معالجة السل كعقار هام).
- عام ١٩٦٥م تم تعريف الخطط العلاجية الحديثة في العيادات الخارجية وإغلاق المصحات.
- عام ١٩٦٦م اكتشف تأثير الريفامبيسين Rifampicin على العصية السلية وأدخل في علاج السل.
- عام ١٩٦٩م اكتشف Castets المتفطرة الإفريقية.
- عام ١٩٧٠م اكتشف Karlson و Lassel المتفطرة البقرية (Bovis).
- عام ١٩٧٢م أدخل البيرازيناميد Pyrazinamide كعلاج مضاد للتدرن وتم تقليل فترة العلاج إلى ٦ أشهر.
- عام ١٩٨٢م تفاءل الأطباء في مؤتمر بوينس آيرس، بطرحهم نظرية السيطرة على السل حتى عام ٢٠٠٠م بسبب تراجع الإصابات والوفيات وقتها.
- عام ١٩٩٠ م نصت تعليمات منظمة الصحة العالمية على الوصول إلى كشف ٧٠% من حالات السل الرئوي إيجابي القشع والوصول إلى نسبة شفاء بمعدل ٨٥% اعتبرت الغاية المرجوة حتى عام ٢٠٠٠م ولكن الفشل كان ذريعا" هذه المرة.

- ففي عام ١٩٩٤م فوجئ العالم بإعلان منظمة الصحة العالمية بأن (السل يبقى طارئة عالمية)، وفي نفس العام عمَمت منظمة الصحة العالمية تطبيق خطة (العلاج قصير الأمد تحت المراقبة المباشرة) DOTS على جميع البلدان وتأملت تحقيق هذا الهدف حتى عام ٢٠٠٥م ولكن دون جدوى حيث مددت المهلة حتى عام ٢٠١٥م.
- أعلنت منظمة الصحة العالمية (WHO) والأمانة العامة للاتحاد الدولي لمكافحة السل وأمراض الرئة (IUATLD) أن السل (يبقى مشكلة صحية شاملة عامَة حتى عام ٢٠٥٠م).

العامل المسبب:

تنتمي المتفطرات إلى رتبة الشعّاوات، وهي من الرتب التي ينتمي إليها ما يعرف بمعقد المتفطرات الدرنية.

يتضمن هذا المعقد المتفطرة البقرية (العصية الحديبية البقرية) التي تتميز بمقاومتها للبيرازيناميد والتي كانت سبباً هاماً للتدرن المنتقل عن طريق الحليب غير المبستر فيما مضى، وحالياً هي سبب في نسبة صغيرة من الحالات على امتداد العالم، والمتفطرة M.Caprae (المتعلقة بالمتفطرة البقرية)، والمتفطرة الإفريقية (المعزولة من مناطق غرب ووسط وشرق إفريقيا)، والمتفطرة M.Microti (عصية الفأر وهي أقل فوعة ونادرة المصادفة)، والمتفطرةM.Pinnipedii (عصية تصيب الفقم وأسود البحر وعزلت حديثاً من البشر)، والمتفطرة M.Canettii (التي عزلت في حالات نادرة من مناطق شرق إفريقيا، وهي تنتج مستعمرات ملساء فريدة على الأوساط الصلبة)،والمتفطرة الدرنية M.Tuberculosis وهي العامل الأكثر شيوعاً وأهمية في الداء البشري.(١)

المتفطرة الدرنية هي عصية نحيفة، لا تشكل أبواغ، غير متحركة، هوائية قليلاً تقيس(٠,٤X٣ ميكرون) ، وهي عادةً معتدلة بتلوين غرام. وعند تلوينها لا يزول لونها بالكحول الحمضي وهذا مايبرر تصنيفها كعصيات ثابتة في الحمض AFB ، وهذا الثبات في الحمض يرجع إلى محتوى الجرثومة العالي من الحموض المتفطرية mycolic acids والحموض الشحمية ذات السلاسل الطويلة المتفرعة وشحوم الجدار الخلوي الأخرى.(١)، الشكل(١).

يبدي الجدار الخلوي للمتفطرة الدرنية طبقة من الميورين murein بالإضافة إلى شحوم عديدة والمكون الأكثر أهمية لهذه الشحوم هي الشحوم السكرية والحموض المتفطرية (mycolic

acids)، والميكوزيدات mycosides والشمع D (Wax D). وإن الكثير من ميزات المتفطرة الدرنية تعود إلى هذه البنية للجدار الخلوي.(٣)

دور الشحوم السكرية والشمع D :

١- مسؤولة عن مقاومة العصية للعوامل الفيزيائية والكيماوية وللشمع D أثر مساعد على الاستمناع المستضدي.

٢- تثبيط الهضم داخل الجسيمات الحالة والجسيمات البلعمية ضمن البالعات الكبيرة غير المُفعَّلة ممايسمح ببقاء العصيات حية داخل هذه البالعات.

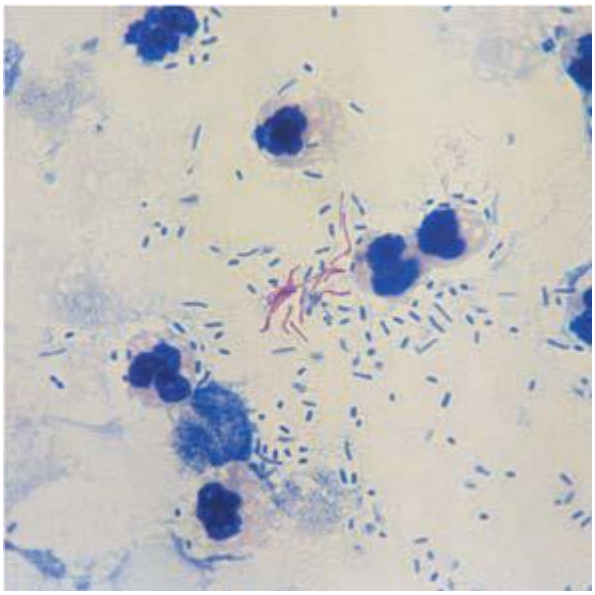
٣- مقاومة المتممة.

٤- الفوعة: وترتبط بعامل الحبل Cord Factor وهو مركب(٦،٦-trehalose dimycolate).(٣)

البروتينات السلية: أهمها:

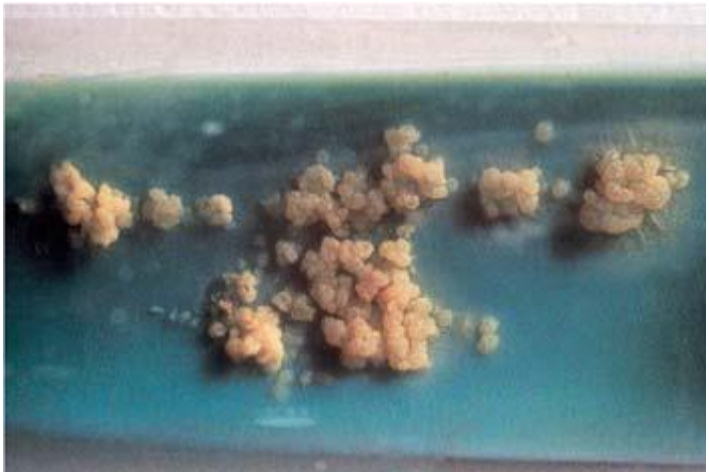
١- المُستَمنِعات (Immunogenes): والأكثر أهمية من هذه البروتينات هو البروتين ذو الوزن الجزيئي ٦٥ كيلو دالتون.
٢- السلّين Tuberculin : السلين المنقى جزئياً يحتوي مزيجاً من البروتينات الصغيرة (١٠ كيلو دالتون) ويستخدم السلين لإجراء اختبار التعرض للسل بآلية الارتكاس الأليرجيائي المتأخر.

عديدات السكريد: أهميتها البيولوجية غير واضحة.(٣)



عينة قشع بتلوين تسيل نلسن

تظهرالعصيات الدرنية



مزرعة سلية على وسط لوفنشتاين- جونسن

الشكل (١)

وبائيات السل:

- يقدر بأن أكثر من ٢ مليار شخص (حوالي ثلثي سكان العالم) قد تعرض للعدوى بالسل.(٤)

- بلغ الحدوث العالمي للسل ذروته حوالي عام ٢٠٠٣ م ويبدو أنه يتراجع الآن ببطء، وقد أصدرت منظمة الصحة العالمية التقديرات التالية عام ٢٠٠٦م: (٥)

- كان انتشار الخمج الفعال ١٤,٤مليون وهذا يماثل معدل انتشار ٢١٩ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص.

- قُدِّر حدوث حوالي٩,٢ مليون حالة جديدة عام٢٠٠٦ ، وهذا يماثل معدل حدوث ١٣٩ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص.

- ١٢ من ١٥ بلداً التي فيها معدل حدوث أعلى تكون في إفريقية حيث كان معدل حدوث السل ٣٦٣ لكل ١٠٠٠٠٠.

-عام ٢٠٠٦ كان هناك ١,٧مليون وفاة بسبب السل في أنحاء العالم بمعدل وفيات ٢٥ لكل ١٠٠٠٠٠ .

- هناك تنوع فعلي في وبائيات السل حول العالم حيث تلاحظ المعدلات الأعلى للإصابة (١٠٠ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص أو أكثر) في مناطق إفريقية جنوب صحراء (صحارى)، وفي الهند، والصين وجزر جنوب غرب آسيا، وميكرونيسيا.الشكل (٢).

- تشاهد معدلات متوسطة للإصابة بالسل (٢٦ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص) في أمريكا الوسطى والجنوبية وأوروبة الشرقية.

- هناك معدلات أخفض للإصابة (أقل من ٢٦ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص) تشاهد في الولايات المتحدة ،وأوروبة الغربية وكندا واليابان وأستراليا.

إن العوامل الأكثر مساهمة في عودة تفشي السل على مستوى العالم هي الفقر والإيدز والمقاومة للأدوية.

تحدث حوالي ٩٥% من حالات السل في البلدان النامية.

تحدث تقريباً ١ من كل ١٤ حالة سل جديدة في أشخاص مصابين بالإيدز و٨٥% من هذه الحالات تحدث في إفريقية.

ويقدر بأن نصف مليون حالة سل مقاوم للأدوية DR-TB تحدث سنوياً في إفريقية ومستويات أعلى من السل المقاوم للأدوية تحدث في أوروبة الشرقية.

الوبائيات في سورية: (٦)

تقديرات عام ٢٠٠٦:

معدل الحدوث : ٣٢ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص سنوياً.

معدل حدوث السل إيجابي القشع: ١٤ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص سنوياً.

الانتشار: ٤٠ لكل ١٠٠٠٠٠شخص سنوياً.

معدل الوفيات بسبب السل ٣,٥ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص سنوياً.

نسبة السل المقاوم للأدوية MDR- TB بين حالات السل الجديدة المشخصة في سورية هي٣,١%.

نسبة حالات السل المقاوم للأدوية MDR-TB بين حالات السل المعالجة سابقاً في سوريا هي ٣٧%.

الترصد وتطبيق العلاج قصير الأمد تحت الرقابة المباشرة DOTS في سوريا:

معدل الإبلاغ (حالات جديدة+حالات ناكسة): ٢٠ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص بالسنة.

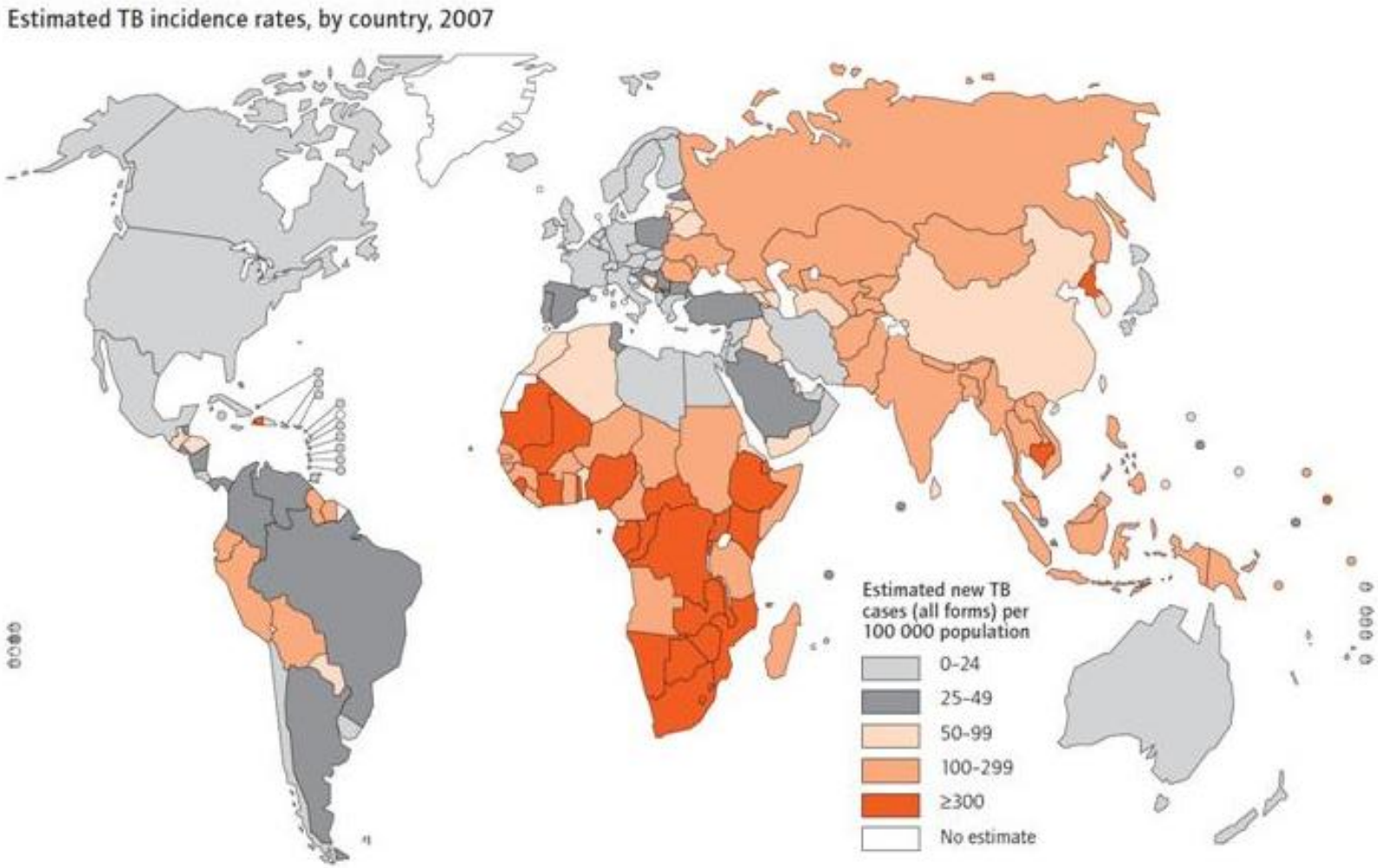
معدل الإبلاغ عن حالات جديدة إيجابية القشع: ٧ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص بالسنة.

معدل كشف الحالة (كل الحالات إيجابية وسلبية القشع): ٦٢%.

معدل كشف الحالة إيجابية القشع: ٤٨%.

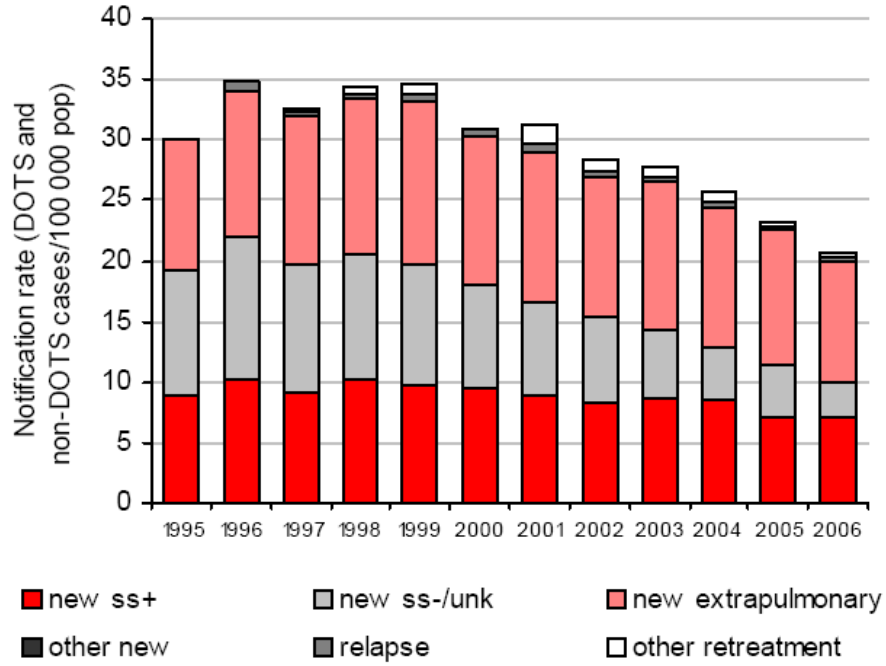
معدل الحالات الإجمالية المبلغ عنها والمطبق لها DOTS : ٢٠ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص سنوياً.

معدل الحالات الإيجابية القشع والمطبق لها DOTS :٧ لكل ١٠٠٠٠٠شخص سنوياً.الشكل(٣)



الشكل (2) يوضح نسبة حدوث السل حسب تقديرات عام 2007

Case notifications



Case notifications by age and sex, 2006



Pop indicates population; ss+, smear-positive; ss-, smear-negative; unk, pulmonary smear not done or result unknown; yr, year; --, not available.

Population estimate from World population prospects – the 2006 revision. New York, United Nations Population Division, 2007.

Incidence, prevalence and mortality estimates include TB in people with HIV.

Estimates of prevalence of MDR-TB are from Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Geneva, 2008. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2008.394. Estimates shown in regular type are survey data; estimates in italics are estimates based on multivariate regression analysis. For further details, see Annex 2 of WHO Report 2008, Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO/HTM/TB/2008.393. (www.who.int/tb/publications/global_report)

الشكل(3): يوضح إبلاغات الحالة ومنحني الإصابة والفئات العمرية للإصابة في سورية

انتقال السل:

ينتقل السل من شخص إلى آخر عن طريق الهواء المُحمَّل بنوى القطيرات والجزيئات التي يتراوح قطرها بين ١-٥ ميكرو متر، والتي تحوي معقد المتفطرة الدرنية.

تنتج نوى القطيرات عندما يسعل الأشخاص المصابون بتدرن رئوي أو حنجري أويعطسون أو يغنون أويتكلمون. كما يمكن أن ينتقل من خلال المعالجة بالاستضباب (الإرذاذ) أو تحريض القشع ومن خلال تداول الآفات أو معالجة النسج أو المفرزات في المشفى أو المخبر.

إن نوى القطيرات الحاوية عصيتي سل أو ثلاث عصيات تكون صغيرة جدا ًبحيث أن تيارات الهواء الموجودة بشكل طبيعي في الفراغ الداخلي يمكن أن تبقيها محمولة بالهواء لفترة طويلة من الوقت. وتكون نوى القطيرات صغيرة بشكل كافٍ لتصل الأسناخ ضمن الرئتين حيث تبدأ التكاثر.(٧)

عندما يتم استنشاق جزيئات ضخمة فإنها تقع على جدار الطرق الهوائية العليا حيث تتغطى بغلاف من المفرزات المخاطية وتحمل إلى البلعوم الحنجري حيث إما يتم ابتلاعها أويتم تنخعها وبصقها.

هناك ٤ عوامل تحدد أرجحية انتقال السل الرئوي وهي:

١. عدد العصيات المقذوفة إلى الهواء.
٢. تركيز العصيات في الهواء الذي يتحدد بحجم الحيز وتهويته.
٣. طول مدة استنشاق الشخص للهواء الملوث.
٤. من المفترض أنّ الأشخاص المخموجين بالHIV والأشخاص الذين لديهم إصابة بالمناعة المتواسطة بالخلايا يصبحون أكثر احتمالا ًلتطوير المرض إذا تعرضوا للعدوى.

تكون التقنيات التي تنقص عدد نوى القطيرات في الفراغ المعطى فعالة في الحد من الانتقال عبر الهواء، وتكون التهوية بالهواء النقي هامة بشكل خاص حيث نرغب بستة تبديلات للهواء بالساعة. كما يمكن إنقاص عدد العصيات السلية العيوشة المنقولة بالهواء بتشعيع الهواء في الجزء العلوي من الغرفة بالأشعة فوق البنفسجية.(٧)

تعتبر معالجة المرضى المصابين بسل رئوي فعال معالجة كيماوية فعالة الوسيلة الأكثر أهمية لإنقاص عدد العصيات المطلقة إلى الهواء. وإذا استخدمت الأقنعة لدى المرضى الذين يسعلون

والذين لديهم تدرن معدٍ فهذه الأقنعة يجب أن تصنع بحيث تفلتر نوى القطيرات ويجب أن تُصمَّم بحيث تُطَبَّق على الأنف والفم بإحكام.

تنتقل المتفطرة السلية بين البشر عن طريق الهواء ولاتوجد مصادر حيوانية معروفة لها.

يمكن أن تَنفُذ المتفطرة البقرية من المخاطية المَعِديَّة المعويّة أو تغزو النسيج اللمفاوي للبلعوم الفموي عندما يتم تناول الحليب الحاوي على أعداد كبيرة من العصيات.

وقد نقص الخمج البشري بالمتفطرة البقرية بشكل كبير في البلدان المتطورة كنتيجة لبسترة الحليب وبرامج ضبط السل المطبّقة على الماشية. ويمكن أن يحدث الانتقال عبر الهواء للمتفطرة البقرية والمتفطرة الإفريقية.

لقاح سل المتفطرة البقرية هو سلالة حية مضعفة من المتفطرة البقرية وهو يستخدم بشكل واسع كلقاح للسل، ويمكن أن يستخدم أيضاً كعامل لتعزيز المناعة ضد كارسينوما الخلية الانتقالية في المثانة.(٨)

إمراضية السل:

بعد أن يتم استنشاق نوى القطيرات تحمل إلى أسفل الشجرة القصبية وتنزرع في القصيبة التنفسية أو السنخ.

يعتمد حدوث العدوى على الفوعة الجرثومية والقدرة المناعية المتأصلة للبالعات السنخية التي تبلعم العصيات السلية. وفي حال استطاعت العصية السلية تجاوز الدفاعات البدئية فإنها يمكن أن تتكاثر ضمن البالعات السنخية.

تنمو العصية السلية ببطء وتنقسم كل ٢٥-٣٢ ساعة تقريباً ضمن البالعات. وليس للعصية الدرنية ذيفانات داخلية أوخارجية ولذلك لا يكون هناك استجابة مباشرة من قبل المضيف للعدوى، وتتكاثر الجراثيم لمدة ٢-١٢ أسبوع، إلى أن تصل إلى ألف - ١٠ آلاف في العدد، والتي تكون كافية لإحداث استجابة مناعية خلوية يمكن أن أن تكشف بإيجابية اختبار السلين الجلدي.

قبل تطور المناعة الخلوية، تنتشر العصيات الدرنية عن طريق الأوعية اللمفاوية إلى العقد اللمفاوية السرية ومن ثم عن طريق مجرى الدم إلى مناطق أكثر بعداً.

وهناك أعضاء ونسج محددة تقاوم بشكل ملحوظ تكاثر العصيات الدرنية مثل نقي العظام والكبد والطحال التي تنتشر إليها هذه العصيات دائماً ولكن من النادر حدوث تكاثر غير منضبط لهذه

العصيات في هذه الأماكن. ويمكن أن تجد العصيات المتوضعة في المناطق العلوية من الرئتين وفي الكليتين والعظام والدماغ بيئات مناسبة لتكاثرها ويمكن أن تحدث لها انقسامات عديدة قبل أن تبدأ المناعة الخلوية النوعية بالتطور وعندها يحدث تقييد للتكاثر الجرثومي. وفي الأشخاص ذوي المناعة الخلوية السليمة تشكل مجموعات من الخلايا التائية المفعلة والبالعات حبيبومات تحدد تكاثر وانتشار عصية السل، وتميل العصيات السلية للتوضع في مركز الحبيبوم والذي غالباً ما يكون نخرياً .

تتشكل الأضداد ضد المتفطرة الدرنية ولكن لا يبدو أنها مُحَصِّنة.

وفي معظم الأشخاص الذين لديهم وظيفة مناعية طبيعية يتوقف تكاثر المتفطرة الدرنية حالما تتطور المناعة الخلوية حتى ولو بقيت عصيات درنية حية ضمن الحبيبوم.

إن معظم أخماج السل الرئوي البدئي لا تظهر سريرياً أو شعاعياً برغم إمكانية مشاهدة معقد بدئي على صورة الصدر الشعاعية. ومعظمها يسبب تفاعل سلين جلدي إيجابي، والذي يكون الإشارة الوحيدة بأن الإصابة بالمتفطرة الدرنية قد حصلت.

الأشخاص الذين لديهم داء سلّي كامن ولكن ليس داء فعال لا يكونون قادرين على العدوى.

يقدر بأن حوالي ١٠%من الأشخاص الذين يكتسبون عدوى السل ولا يتلقون علاجاً وقائياً سوف يطورون سلاً فعالاً. ويكون الخطر أعلى في أول سنتين بعد العدوى، حيث تحدث نصف الحالات. تنقص قدرة المضيف على الاستجابة للعصية بوجود أمراض محددة مثل السيليكوز، والداء السكري، والأمراض المترافقة مع تثبيط مناعي مثل الإيدز، وتناول الستيروئيدات، والأدوية المثبطة للمناعة الأخرى، وفي هذه الظروف يكون احتمال تطور داء سل فعال أكبر.

ويبدو أن خطر حدوث السل أكبر أثناء أول سنتين من العمر.

والأشخاص الذين يكون لديهم تعداد خلايا CD٤ منخفضاً يتطور داء السل لديهم بسرعة إذا حدثت لديهم عدوى بالمتفطرة الدرنية، حيث يتطور داء السل عند ٥٠% من هؤلاء الأشخاص خلال أول سنتين من العدوى بالمتفطرة الدرنية.

وبشكل مغاير، الشخص الذي لديه سل كامن سابق بالمتفطرة الدرنية (غير معالج) وبعد ذلك يكتسب عدوى بالإيدز سوف يطور داءاً سلياً بمعدل تقريبي ٥-١٠% كل سنة.

الاستجابة المناعية للعدوى بالعصية الدرنية يمكن أن تؤمن حماية ضد عودة العدوى. إن أرجحية عودة العدوى تتعلق بعودة التعرض، وشدة هكذا تعرض، وسلامة الجهاز المناعي للمضيف.

وفي الأشخاص الذين يكونون سليمين من نواح أخرى، والذين تعرضوا لعدوى سابقة بالسل فإن العصيات التي تكون متوضعة في الأسناخ يمكن أن تُقتل من قبل المناعة المتواسطة بالخلايا. ويشير الدليل المخبري والسريري أن المرض الناتج عن استنشاق ذرية معدية ثانية هو أمر غير شائع. وقد تم توثيق عودة العدوى في الأشخاص الذين لديهم تثبيط مناعي معروف، وفي الأشخاص الذين لديهم إصابة متقدمة بالإيدز.(٨)

الآفة البدئية في السل:

حالما تُستنشَق العصيات السلية فإن معظمها يُطرَد من قبل مخاطية السبيل التنفسي العلوي كالرُّغامى والقصبات وخاصّة إذا استُنشقَت في مجموعات متلازنة (متراصة)، حيث يتم التخلص منها من خلال آليات الحماية للأهداب المخاطية.

تتصرف الجزيئات الصغيرة ونوى القطيرات الأصغر من ٥ميكرومتر كغاز وتتغلب على هذا الحاجز وتصل إلى السبيل التنفسي السفلي، وخاصة باطن الأسناخ، حيث يتم ابتلاعهم من قبل البالعات السنخية.

تعتمد نجاة العامل الممرض في الرئة على فوعته وعلى قدرة خلايا المضيف على التخلص منه. وتشكل البالعات السنخية الخط الأول في الدفاع ضد المتفطرة السلية. وسوف تسبب هذه الاستجابة إذا كانت فعالة بشكل تام التخلص من العامل الممرض من خلال الفعل البلعمي المتأصل لهكذا بالعات.

إذا لم تكن البالعات السنخية قادرة على إيقاف التكاثر الجرثومي، فسوف تتشكل استجابة التهابية أولية موضعة ، حيث تقوم الكينينات الالتهابية وعامل النخر الورمي ألفا (TNF-α) المنتجة من البالعات المصابة باستدعاء كريات الدم البيضاء التي تبلعم العصيات وفي آخر الأمر تعود إلى مجرى الدم مسببة الانتشار الدموي البدئي.

تقوم الخلايا المُحضِّرة للمستضد بإنتاج متمّمتها الخاصّة من المنشطات الكيماوية والمنشطات الخلوية التي تضخم الاستجابة الخلوية، وتعيد تشكيل موضع الإصابة إلى كتلة خلوية تسمى درنة أو حبيبوم.

يتألف الحبيبوم البدئي المتشكل من نواة من البالعات المصابة محاطة ببالعات رغوية مع طبقة خارجية من الخلايا اللمفاوية المحاطة بالكولاجين بالإضافة إلى مركبات متنية خارج خلوية أخرى(٩). ويمكن أن تنتشر العصيات الدرنية عن طريق السبيل اللمفاوي إلى العقد اللمفاوية الناحية مشكلةً المعقد الدرني البدئي لرانكه (Ranke) الذي يتكون من الحبيبوم المتشكل في

موضع التلقيح البدئي (عقيدة غون)، وضخامة العقد اللمفاوية السرية، والتهاب الأوعية اللمفاوية. ورغم أن هذه الآفات يمكن أن تصبح واضحة على صورة الصدر في بعض الحالات، فإن معظم حالات الإصابة السلية البدئية لا تكون ظاهرة سريرياً وشعاعياً، مع وجود تفاعل سلين جلدي إيجابي يشكل دليلاً وحيداً على حدوث الإصابة.

تنتشر العصيات السلية من العقد اللمفية السرية إلى العقد اللمفية الفقرية والرغامية، وهي تصل إلى مجرى الدم من خلال القناة الصدرية وتنتشر إلى المناطق الأعلى من الرئتين أو إلى أعضاء مختلفة مثل الكلية،والدماغ، والعظام. وفي هذه المواضع حيث تجد العصيات السلية الجو المفضل للانزراع والذي يتواجد فيه ضغط أكسجين مقبول وتروية دموية منخفضة وهذه هي المشاركة المثالية التي تعوق دخول الخلايا الدفاعية.

الاستجابة الالتهابية:

مع تطور الاستجابة المناعية الخلوية النوعية وإنتاج الإنترفرون غاما(IFN-γ) يتشكل حبيبوم ناضج ومستقر يكون مسؤولاً عن الاحتواء المناعي للعامل الممرض، وتبدي الحبيبومات الناضجة توعّياً حديثاً وخلايا متعددة النوى بشرانية ضخمة. وتتطور المحفظة المتليفة الشاملة و تموت البالعات المصابة المحبوسة داخل الحبيبومات في آخر الأمر.

تميل العصيات السلية للتوضع في مركز الحبيبومات، ولكن الجراثيم والمستضدات تكون أيضاً مترافقة مع البالعات في الارتشاح المحيطي، والمادة النخرية تتشكل في مركز آفات السل وتحوي كميات كبيرة من الشحم الذي يأتي من اللبيدات المتحررة من تقويض العصيات. وهذه المادة التي تكون جافة وناعمة والتي لديها بنية الجبن تسمى النخر الجبني.

مجهرياً نلاحظ كميات كبيرة من الخلايا متعددة النوى الضخمة والخلايا البشرانية متوضعةً حول المادة الجبنية في الحبيبومات.

وتحدد الاستجابة المناعية للمضيف ما إذا كانت الإصابة سوف تترقى أو سوف يتم احتواؤها.

الأشخاص الذين تتطور لديهم استجابة مناعية كافية لاحتواء عصيات المتفطرة السلية في هذه المرحلة سوف يطورون شكلاً سريرياً من المرض، يسمى الداء الكامن الذي تبقى فيه العصيات حية لفترة غير محددة من الوقت. ويكون خطر ترقي السل السريري أعلى خلال الأعوام ٣-٥ الأولى بعد العدوى، وخاصّةً بين الأشخاص مثبطي المناعة.

وبالنظر إلى هذا فإنّ المرض يمكن أن يحدث:

- أثناء الطّور البدئي للإصابة وذلك كنتيجة للجرعة الزائدة من العصيات السلية والتكاثر الجرثومي الزائد والفوعة والعوامل التي تنقص الاستجابة المناعية للمضيف. وفي هذه الحالة فإنّ التوازن جرثوم- مضيف لا يتحقق وهذا يؤدي لتطور السل البدئي Primary-TB بعد بضعة أشهر من العدوى.
- الطور الثانوي للإصابة: يتلو الطور البدئي للمرض وذلك بسبب تحطّم التوازن جرثوم- مضيف في الأشخاص الذين لديهم سل كامن فيحدث لديهم سل ثانوي أوسل بعد بدئي Post-Primary TB.(١٠)

عدوى السل Tuberculosis Infection:

في معظم الأشخاص قلما تكشف عدوى السل وتكون غير متظاهرة سريرياً، وهي تحدث بشكل شائع في سن الطفولة، ويمكن أن تسبب أحياناً دعثاً، وحمى منخفضة الدرجة، وحمامى عقدة، والتهاب ملتحمة نفاطي.

الحمامى العقدة هي آفة عقيدية تحسسية سمية حجمها ٢-٣سم تتوضع في أو تحت الجلد، وتكون هذه الآفات مؤلمة بشكل عفوي ومؤلمة جداً تحت الضغط، وتكون عادةً متوضعة على السطح الأمامي للقدم والساقين. وفي معظم الأشخاص لا تسبب العدوى البدئية بالسل أعراضاً ظاهرةً، وتبقى العدوى كامنة مدى الحياة أو إلى أن يعاد تفعيلها.(١٠)

يمكن أن تقدم صورة الصدر الشعاعية البسيطة فوائد واضحة، والتظاهر التقليدي يكون معروفاً بمعقد رانكه البدئي Primary Ranke,s Complex والذي يتضمن عقيدة رئوية محيطية متكلسة (بؤرة غون البدئية)، والسبل اللمفية باتجاه السرة (التهاب أوعية لمفاوية)، وعقد لمفية موضعية متضخمة.

في الطور البدئي للعدوى تصل بعض العصيات الدرنية إلى الفصوص العلوية للرئتين، مشكلةً بؤرة انتقالية صغيرة تعرف ببؤرة سيمون، ويمكن أن ترى على صورة الصدر الشعاعية البسيطة.

داء السل Tuberculosis Disease:

يتطور داء السل السريري في ٥-١٠% من الأشخاص المتعرضين للعدوى في حياتهم. وقد حُدّدت بعض العوامل المسؤولة عن تطوّر السل السريري والتي يكون أكثرها أهميّةً تلك التي تتداخل مع مناعة المضيف.

من العوامل التي تسهل تطور داء السل الرئوي السريري الأمراض والحالات التي تضعف المناعة مثل سوء التغذية والكحولية، والعمر المتقدم، والإيدز(HIV)، والسكري، واستئصال المعدة، والقصور الكلوي المزمن، والسّحار السيليسي، وابيضاضات الدم والأورام الصلبة والعلاج بالأدوية المثبطة للمناعة بالإضافة إلى الحمل الجرثومي الكبير وفوعة العصية والتأهب الوراثي عند المضيف.(١١)

الداء البدئي The Primary Disease:

يكون السل البدئي عند الكهول قليل العصيات وهو غير معد عملياً وصعب التشخيص ومتبدل الشدة، وفي المرضى الذين لديهم تثبيط مناعي مهم وأيضاً في الأشخاص الذين لديهم عوز مستقبلات IFN-γ أو IL-١٢ يمكن أن يتطور إلى شكل منتشر يكون قاتلاً أحياناً. كما لوحظت المراضة العالية في الشكل البدئي في المرضى الذين لديهم أسلاف لم يتعرضوا لعصية السل.(١٠)

الداء الثانوي The Post-Primary Disease:

وهذا يعني أن الإصابة يمكن أن تترقى بعد تطور استجابة مناعية نوعية كافية. ويمكن أن يتطوّر الداء السلي بطريقتين:

إما باستنشاق عصيات جديدة أو بعودة تفعيل بؤرة بدئية. وتم باستخدام طرق التنميط الجزيئي في بعض الدول الإفريقية إظهار ان الانتقال يحدث في المجتمع وليس فقط ضمن الأسرة في البيت.

السل الرئوي هو الشكل الأكثر شيوعاً للداء الثانوي، ويمكن أن يحدث انتشار لمفاوي للعصيات ولكن لاتتأثر العقد اللمفاوية السرية عادة في هذه الحالة. وتحرض الاستجابة لتكاثر العصيات نخراً جبنياً يندمج لاحقاً ويتطور إلى تميّع التجبن وتكهّف لاحق ويمكن أن ينتج أكثر من10^8 عصية لكل كهف مع قطر أقل من ٢سم.

تطور التكهفات الدرنية في الرئة يميز السل الثانوي ويمكن أن تنتشر المادة الخامجة من التكهفات الدرنية من خلال القصبات مسبّبةً إنتاجاً مستمرّاً للقشع وطرحاً مستمرّاً له.

يمكن أن يقود التطوّر الطبيعي للآفات الثانوية في الأشخاص مثبطي المناعة إلى انتشار وموت في حوالي ٥٠% من الحالات وإلى إزمان في حوالي ٢٥% إلى ٣٠%. ويمكن أن يحدث الشفاء العفوي في حوالي ٢٠-٢٥% من الحالات، عندما تكون الاستجابة المناعية للمضيف قادرة على إعادة السيطرة على المرض.(١٠)

في معظم الأشخاص غير مثبطي المناعة الذين تعرضوا للعدوى بالعصيات الدرنية يحدث الداء في السنوات الثلاث إلى الخمس الأولى بعد التعرض البدئي. وفي الأشخاص إيجابيي الHIV الذين تعرضوا لعدوى بالعصيات الدرنية يطوّر ٧-١٠% سلّاً فعّالاً سنويّاً.(١١)

والحالات الباقية تحدث في أي وقت أثناء الحياة، وخاصّةً عندما تكون هناك أمراض أخرى أو حالات مضعفة للمناعة مثل سوء التغذية، والسكري، والعلاج طويل الأمد بالستيروئيدات ومثبطات المناعة والداء الكلوي المزمن وقطع المعدة .

يأتي الداء الثانوي بطيف واسع من التظاهرات التي تتعلق بالعضو المصاب. تصاب الرئتان بشكل أكثر شيوعاً عادةً في الفصوص العلوية أو القطع القمّية من الفصوص السفلية. ويمكن أن يصيب المرض أعضاءً أخرى تتضمن العقد اللمفية، والجنب، والكليتان، والجهاز العصبي المركزي، والعظام.

يراجع مرضى السل الرئوي غالباً ببداية سريرية مخاتلة، وأحياناً بشكايات خفيفة أو غير نوعية في الطور البدئي. ومع تطور المرض يمكن أن نميز نموذجين من الأعراض والعلامات، والأعراض الأكثر تواتراً هي نقص الشهية، والحمى المسائية منخفضة الدرجة، والتّعرّق الليلي، بالإضافة إلى الوهن والصداع.

وفيما يتعلق بالأعراض والعلامات التنفسية يمكن أن يشكو المريض من سعال له تطور مخاتل، في أي ساعة من اليوم، والذي يكون جافّاً في البداية ثمّ يصبح منتجاً لقشع مخاطي أو قيحي. ويحدث نفث الدم والقشع المدمّى في أقلّ من ربع المرضى، والحالات الأسوأ تنشأ من الآفات الغازية لأوعية دموية.(١٢)

والألم الصدري يكون موضعاً أو مترافقاً مع حركات التنفّس.

يكون إصغاء الصدر ذو فائدة قليلة في بداية المرض حيث يمكن سماع خراخر قليلة بعد شهيق عميق وأصوات أنبوبية.

وفي معظم الحالات يكون المريض عرضياً لمدة شهر إلى ٣ أشهر قبل التشخيص. وهكذا ينتج التأخر في التشخيص عن الشكّ المنخفض بالسلّ من قبل الفريق الطبّي.

يُعَدّ التشخيص الباكر للسلّ هامّاً لضبط انتقال المرض في المجتمع وخاصّةً في المؤسّسات الحاشدة مثل المشافي، والسجون، والملاجئ.

ومن المفيد جدّاً إنجاز التشخيص في المرضى الذين يأتون بأعراض حديثة (أقل من ٤أسابيع) ، أمّا إذا تأخّر التشخيص فإنّ المرض يمكن أن يتطوّر بسرعة محطّماً البرانشيم الرئوي.

تشبه الارتشاحات البرانشيمية الناتجة عن السل الثانوي في الكهول الهرم الذي له قاعدة باتّجاه محيط الرئة وقمّة تنظر إلى منطقة السرّة.

تستمر الأعراض التنفسية مثل السعال المنتج بعد الشفاء في بعض المرضى لعدّة سنوات.

عندما تعود لدى المريض أعراض مثل طرح قشع بكمية أكبر من ١٠-٥٠مل يومياً وإلى نفث دم متكرر فيمكن أن يكون هناك توسّع قصبي أو كرة فطرية.

السل خارج الرئوي:

بعد دخول عصية السل من خلال التنفس، يمكن أن تستوطن المتفطّرة السلية وتتضاعف في أي عضو أثناء الخمج البدئي، قبل تطور الاستجابة المناعية النوعية. وبعد هذا يمكن أن تتضاعف العصيات الدرنية في أي وقت عندما يكون هناك نقص في القدرة المناعية للمضيف لاحتواء العصيات في مواضع انزراعها.

تعتمد الأعراض والعلامات النوعية على العضو أو الجهاز المصاب، وتُميّز بالمظاهر الانسدادية أو الالتهابية، ويكون تواتر الأعراض الجهازية أقل كثيراً مما هو عليه الحال في السل الرئوي باستثناء الشكل المنتشر للمرض.

معظم الأشكال خارج الرئوية للسل تصيب أعضاءً بأوضاع غير مثالية لنمو العصيات.

ولهذا السبب فإنّ الّداء السلّي خارج الرئوي لديه عادةً تطوّر مخاتل، وتطوّر بطيء، ويكون محتوى الآفات من العصيات قليل.

ولا يكون من الممكن دائماً الوصول إلى الآفات من خلال إفرازات وسوائل الجسم، ولهذا السبب، يمكن أن تكون التقنيات الغازية ضرورية في حالات عديدة للحصول على مادّة للفحص التشخيصي.

ويجب أن يتم تقديم نسج و/ أو سوائل الجسم للفحص المخبري، في زرع جرثومي خصوصي للسل وتحليل نسيجي. ويكون اختبار السلّين الجلدي عادةً إيجابي (قطر الجساءة أكثر أو يساوي ١٠مم).

تؤمن دراسات التصوير معلومات قيمة لتشخيص السل خارج الرئوي، رغم أنّ النماذج الشعاعية النوعية لاتُلاحظ. في المرضى أسوياء المناعة، تترافق الأشكال خارج الرئوية فقط أحياناً مع السل الرئوي الفعال، ومع ذلك صورة الصدر الشعاعية البسيطة تكون ضرورية لتقييم وجود آفة بدئية صدرية.(١٣)

السل الدّخني:

ينتج السل الدخني عن انتشار كتلي لعصيات كوخ عن طريق الدم أثناء العدوى البدئية. يمكن أن تكون بدايته إمّا مخاتلة أو مفاجئة معتمدةً على كمية العصيات أو الحالة المناعية للمضيف، حيث يكون الأشخاص الغير ملقحين والمسنّون، والمرضى الذين لديهم عوز مناعي هم الأكثر عرضةً لحدوث تدرّن دخني.(١٤)

تتضمّن الأعراض المتنوّعة وغير النوعية : الحمّى والقمه ونقص الوزن والوهن. وتعتمد الأعراض النوعية الأخرى على الأعضاء المتأثّرة، وتحدث إصابة الجهاز العصبي المركزي في ٣٠% من الحالات. الفحص السريري غير نوعي ويمكن أن يأتي المريض بدرجات متنوعة من الهزال والحمّى وتسرّع القلب والانسمام الدموي. ومن النادر رؤية العصيات بالفحص المجهري للطاخة، وزرع العصيّات يؤمّن احتماليّة أعلى لإثبات التّشخيص.

في المراحل المتقدّمة من HIV وعندما يكون تعداد CD_4^+ أخفض من ٢٠٠ خلية/مم^3 أو تعداد الخلايا اللمفاوية بالدم المحيطي أخفض من ١٠٠٠/مم^3 تجول العصيات في مجرى الدم ويمكن عزلها من مجرى الدم عندما يستخدم وسط زرع مناسب.

يمكن أن تتواجد الآفات الدرنية المميزة الأخرى في نفس الوقت مثل الكهوف والتكثّفات البارانشيمية البؤرية والانصباب الجنبي.

تقترح الإصابة ثنائية الجانب بشكل كبير الانتشار الدخني. ويظهر اعتلال العقد اللمفاوية السرية والمنصفية بشكل متكرّر أكثر في المرضى الذين لديهم عدوى رئوية حديثة (سل بدئي) أو HIV، ويشخَّص السل برؤية الحبيبوم المتجبّن في الخزعة.(١٤)

السل الجنبي:

هذا هو الشكل الأكثر شيوعاً للسل خارج الرئوي، ويمكن أن ينتج إمّا عن تمزّق بؤرة رئوية بدئية تحت جنبية (واضحة أو غير واضحة على صورة الصدر الشعاعية البسيطة) أو تكون ثانوية للانتشار الدموي اللمفاوي. ويمكن أن يكون وجود انصباب جنب درني مرتبطاً أيضاً بفرط حساسية تحدث في معظم الحالات بعد أشهر عديدة من العدوى البدئية، ويمكن ربط المرض بقصّة تعرّض لعدوى من مريض سل رئوي فعال خلال السنتين الأخيرتين.(١٥)

تكون بداية المرض مخاتلة أو مفاجئة مع حمّى وشكايات جهازية مثل الزلّة التنفّسية والسعال الجاف والألم الصدري الجنبي. ويظهر الفحص السريري علامات مميزة لانصباب الجنب .

يكون الانصباب الجنبي عادةً وحيد الجانب ومعتدل ويمكن أن يكشف بسهولة بصورة الصدر الشعاعية الاعتيادية ويمكن أن تلاحظ الارتشاحات الرئوية الأساسية في ثلث الحالات.

يجب أن يجرى بزل الجنب وخزعة الجنب، ويكون السائل الجنبي ذو مظهر أصفر مخضر بشكل نموذجي وأحياناً يمكن أن يكون له مظهر مصلي مدمّى. ويكون نتحي عادةً مع سيطرة للخلايا اللمفاوية وحيدة النوى وغالباً مايكون السائل سلبيَّ العصيات المقاومة للحمض لدى الفحص بالمجهر الضوئي.

يتم إثبات التشخيص بعزل المتفطرة الدرنية بزرع السائل، أو بكشف وجود آفات حبيبومية بالفحص النسيجي لخزعة الجنب.(١٦)

هناك طريقة هامّة إضافية لتشخيص السل الجنبي هي معايرة الأدينوزين دي أميناز(ADA)، وهو أنزيم يتحرّر من قبل اللمفاويات المفعّلة. وهذا الفحص لديه حساسيّة ونوعيّة تفوق ٩٠% وهكذا فإنّ الفعالية العالية للADA فوق المستوى الطبيعي توجّه بقوة للسل الجنبي.

إذا كان عمر المريض تحت ٤٥سنة والسائل الجنبي يظهر سيطرة الخلايا وحيدة النوى اللمفاوية ، فإن النوعية والقيمة التنبّؤيّة الإيجابية للأدينوزين دي أميناز يمكن أن تقارب ١٠٠%.

يتضمّن التشخيص التفريقي للانصبابات الجنبية: الانصبابات المجاورة لذات الرئة ، والأمراض الخبيثة وخاصّةً عند النساء الشابّات، والأمراض الوعائية الكولاجنية .

يزول الانصباب الجنبي الدرني في معظم الحالات حتى لو لم يعالج، ويمكن أن يترك عقابيل شعاعية خفيفة، ومع ذلك تكون هناك خطورة عالية لعودة تفعيل السل الرئوي ما لم يعالج السل الجنبي بشكلٍ كافٍ بالأدوية المضادّة للتدرّن.(١٦)

تدرّن العقد اللمفاويّة:

هذا هو ثاني أكثر الأشكال شيوعاً للسل خارج الرئوي في المرضى سلبيّي الHIV والأكثر تكراراً في مرضى الHIV. والموضع المفضّل للإصابة هو سلسلة العقد اللمفية العنقية الأمامية مع سيطرة قليلة لسلسلة الجانب الأيمن. في البداية تكبر العقد اللمفية ببطء وتكون متحرّكة وغير مؤلمة، ولاحقاً عندما يكبر حجمها فهي تميل للالتحام وبعضها يطوّر نواسير.

يشتكي المرضى من الحمّى والحجم الزائد للعقد اللمفاوية، يكون تفاعل السلين الجلدي TST إيجابياً بشدّة عادةً، وذلك في حال وجود مناعة سوية لدى المريض.

يمكن أن يوضع التشخيص السببي ببزل رشافة من العقدة والتي تكون إيجابية للعصيات المقاومة للحمض في ١٠-٢٥% فقط من الحالات بينما يكون الزرع إيجابيّاً في ٥٠-٨٥% من الحالات. يوجّه الفحص الخلوي لسل العقد في حال وجود نسبة عالية من خلايا لانغهانس.

والتشخيص المؤكّد يكون بالتحليل النسيجي للعقدة اللمفاوية الذي يبدي مظهراً حبيبومياً مع نخر جبني في ٩١-٩٦% من الحالات.(١٧)

التدرّن الكلوي:

يصيب بشكل خاص الأشخاص في العقد الرابع من العمر ونادراً ما يصيب الأطفال. ويحدث التدرّن الكلوي بعد كمون طويل ويكون ثانوي للانتشار الدموي.

غالباً ما يكون التوضّع ثنائي الجانب ولكن يمكن أن يكون غير متناظر، و تبدأ الآفات في القشر الكلوي غالباً وتترقّى ببطء باتجاه المنطقة المركزية، ويمكن أن يحدث الانتشار إلى المثانة وحتى إلى الجهاز التناسلي.

يمكن أن تتنوع الأعراض والعلامات في الشدّة والمدّة، ويشتكي المريض عادةً من عسرة تبوّل، وتعدّد بيلات، وألم قطني، بينما تحدث الأعراض الجهازية بشكل أقلّ تواتراً.

من المعتاد أن يتظاهر المرض ببيلة قيحية عادةً مع زرع بول سلبي للجراثيم الشائعة (بيلة قيحية عقيمة)، وتحدث بيلة دموية في ١٠- ١٥% من الحالات.

يمكن أن يكون التصوير البولي الإفرازي طبيعياً أو أن يبدي طيفاً واسعاً من الشذوذات التي تتضمّن تكهفّات بارانشيمية، أو توسّع الجهاز الحويضي الكؤيسي، أو تكلّسات كلوية ذات محيط غير منتظم، أو نقص في سعة المثانة البولية، أو حصيات حالبية متعددة.

يجب تنظير المثانة بسبب الترافق الكبير بين السل الكلوي وسل المثانة ، حيث يلاحظ في تنظير المثانة المصابة بالسل وجود وذمة واحتقان يكون أكثر شدّة حول الفوّهة (علامة حفرة الغولف)، ويكون مترافقاً غالباً بتقرّحات و/أو ارتشاحات وتنبّتات وعندها يُستَطبّ إجراء خزعة.(١٨)

يُثبَت التشخيص عندما يكون زرع البول إيجابياً للمتفطّرة الدرنية، ويُعتَبَر زرع ٣- ٦ عينات من البيلة الصباحية الأولى أكثر موثوقيّة من عينة بول واحدة خلال ٢٤ ساعة، ويكون تفاعل السلين إيجابياً عادةً ماعدا مرضى الإيدز.(١٨)

تدرّن الجهاز العصبي المركزي:

يحدث تدرّن الجهاز العصبي المركزي في شكلين أساسيين هما التهاب الدماغ والسحايا والورم الدرني داخل القحفي.(١٩)

تعود التظاهرات السريرية إلى العملية الالتهابية المحدثة بسبب عدوى المتفطّرة الدرنية والأعراض المعتمدة على موضع وشدّة الالتهاب. ويمكن أن تتوضّع الحبيبومات في القشر المخي أو السحايا.

يكون بدء التهاب الدماغ والسحايا مخاتل عادةً ومترقٍّ ببطء مع أعراض تتضمّن: الخمول والنوام والحمّى والاضطرابات الذهنية مثل الهيوجية وصعوبات التفكير وتبدّلات الشخصية واضطراب التوجّه وتخليط ذهني مترقٍّ، ويمكن مشاهدة الدوار والشقيقة والإقياء.

وتكون موجودات الفحص الفيزيائي مرتبطة بمرحلة المرض والمنطقة المتأثّرة ، مثل إصابة عصب قحفي والأعصاب الأكثر تأثّراً هي الأزواج العصبية الثاني والثالث والرابع والثامن والآفات العصبية البؤرية وعلامات التهيّج السحائي والمخّي.

يكون السائل الدماغي الشوكي عادةً رائقاً، مع سيطرة للخلايا اللمفاوية وزيادة في البروتينات ونقص في مستويات السكّر، ويكون الفحص المجهري للعصيات المقاومة للحمض عادةً سلبياً وتكون الزروع إيجابية في ١٥- ٣٠% من الحالات فقط.

وفي حالة الورم الدرني داخل القحف تعتمد الأعراض على موضع الآفة، التي تكبر ببطء.(١٩)

التدرن العظمي المفصلي:

تشاهَد إصابة الجهاز العظمي المفصلي عادةً في الأطفال والمسنّين وتكون عادةً ثانوية للانتشار الدموي، ولكن يمكن أن تحدث أحياناً كنتيجة للانتشار اللمفاوي أو انتشار مباشر من آفة مجاورة.

تتألف إصابة العظم من التهاب عظم ونقي، والتهاب مفصل يمكن أن يحدث إمّا بامتداد الآفة العظمية إلى المفصل أو بتلقيح دموي مباشر.

المواضع الأكثر تكراراً لإصابة العظم هي الفقرات (داء بوت) والمناطق القريبة للعظام الطويلة، وعادةً مايصيب السل الشوكي أكثر من فقرة واحدة. ومع تطور الحالة تتشكل حدابة تكون مترافقة مع تشكل خراجات باردة جانب فقرية، ويحدث المذل والشلل السفلي عندما تصاب منطقة رقبية وظهرية عليا.

يتميّز التصوير على الصورة الشعاعية البسيطة بوجود سحجة على الحواف الأمامية لجسم الفقرة مع إصابة الفراغ بين الفقرتين.

يوضع التشخيص عادةً بخزعة للزرع والتحليل النسيجي.(٢٠)

المفاصل المحيطية الأكثر إصابة بالسل هي الورك والركبة.

الأعراض المتكرّرة هي الألم مع أو بدون تحدّد الحركة، والحمّى والأعراض الجهازية وتكون الإصابة وحيدة المفصل متكررة أكثر كثيراً من الإصابة عديدة المفاصل.

يكون تشخيص السل المفصلي العظمي متأخّراً عادةً لأنّ هذا السبب يُغفَل عادةً في التشخيص التفريقي للداء المفصلي، ويكون اختبار السلين الجلدي إيجابياً عادةً ويكون هناك شذوذ بصورة الصدر يقترح داءً رئوياً سابقاً في حوالي ٥٠% من الحالات.

يمكن أن تتطور الخراجات الباردة الحاصلة في الطور المتقدّم من السل العظمي المفصلي إلى نواسير جلديّة.

يُثبَت التشخيص بالخزعة والفحص النسيجي والزرع.(٢٠)

التوضّعات خارج الرئوية الأخرى:

نتيجة الانتشار الدموي يمكن أن تصاب نسج أخرى مثل العين، والجلد (الذأب الشائع)، والسبيل التناسلي. ويمكن أن يحدث السل المعوي عن الطريق الفموي وفي بلدان لديها انتشار عالٍ للسل البقري.

الأعراض والعلامات الجهازية للسل:

تحمل الأعراض والعلامات الجهازية للسل أهمية بالغة في الشك التشخيصي به وهي غير نوعية ويمكن أن تتواجد في أمراض أخرى ذات تطوّر مخاتل كالأخماج الرئوية القصبية الفطرية والجرثومية الأخرى وسرطان الرئة والأمراض المزمنة المصحوبة بإصابة رئوية.

الحمّى والتعرّق:

يُعتَقد أنّ تكاثر العصيات السلية يزداد في فترة المساء في وقت ذروة إفراز الكورتيزول اليومية، والذي يتبع بحرارة مسائية مميزة للسل. ولكون سرعة تكاثر المتفطّرات السلية أقل من سرعة تكاثر الجراثيم الأخرى تكون العملية الالتهابية خفيفة وتسبب حمّى منخفضة الدرجة. ويستجيب الجسم للحرارة المسائية بالتعرّق الليلي للمحافظة على درجة حرارة الجسم، وعندما يكون هناك انتشار دموي كبير، يلاحظ ذرى من حرارة عالية تحدث في أي وقت من اليوم وتكون مصحوبة بنوافض.

فقد الوزن:

المعنى اللغوي لكلمة سل يشير إلى الهزال وفقد الوزن. ويلاحظ عند حوالي ٧٠% من مرضى السل فقدان الشهيّة ونقص الوزن، ويكون فقد الوزن متناسباً مع مدّة وشدّة المرض ويكون عادةً مترافقاً مع الوهن.

الأعراض والعلامات التنفّسيّة للسلّ الرئوي:

يكون السعال موجوداً في كل المرضى الذين لديهم سل رئوي عملياً، و ينتج السعال عن عملية التهابية سنخيّة أو بسبب حبيبومات متعدّية لداخل الطّرق الهوائية التنفّسية ، ويكون السعال جافاً في بداية المرض ولكن مع تطوّر المرض يصبح منتجاً لقشع مخاطي أو مخاطي قيحي عادةً بكميات صغيرة وأحياناً يكون مدمّى. كما يكون السعال أقل تواتراً في الشكل الجنبي للمرض.

وفي التعليمات الناظمة لمنظمة الصحّة العالمية WHO Guidelines ينصح بإجراء تحرّي كوخ بالقشع لكل المرضى الذين لديهم أعراض تنفّسيّة تثير الشكّ بالسلّ مثل وجود سعال منتج لقشع لمدّة ٣ أسابيع على الأقلّ، وتتراوح الحصيلة التشخيصية في هذه الجمهرة بين ٤ – ١٠%.

نفث الدم:

عندما يحدث نفث الدم يكون حجم الدم متبدّلاً من خيوط دموية مختلطة بالقشع (قشع مدمّى) إلى نفث دم كتلي (أكثر من ٤٠٠ مل /يوم) والذي يكون نادراً.

الزلّة التنفّسيّة:

برغم أنّ العملية الالتهابية للسل تسبب تحطّم بارانشيمي شامل للأسناخ والأوعية الدموية، فإنّه لا يكون هناك تبدّل ملحوظ في معدّل التهوية/التروية، ما عدا الحالات التي يحدث فيها انخماص، أو كهوف كبيرة، أو آفات مترافقة مع ارتشاح التهابي حادّ كبير. ولذلك لا تكون الزلّة التنفّسية عرضاً شائعاً للسلّ، ولكنّها يمكن أن تحدث بسبب الانصبابات الجنبية، أو الريح الصدرية، أو التحدّد المحدث بسبب التليف في الآفات المتقدّمة. ويمكن أن تكون الزلّة التنفّسية أكثر تواتراً في السل الدخني، وذلك بسبب الداء الخلالي المنتشر ونقص الأكسجة التالي لذلك. وقد ينتج عن السل وعقابيله فرط ارتكاس قصبي يؤدّي إلى داء طرق هوائية ذو نموذج انسدادي.

الألم الصدري:

يحدث ألم صدري عندما يكون هناك إصابة جنبية، ولكن عندما تبدأ العملية الإمراضية للتدرّن في الأسناخ في منطقة قريبة جدّاً إلى السطح الجنبي يكون الألم الصدري عندها عرضاً باكراً ومتكرِّراً نسبيّاً، وعادةً يكون الألم الصدري منخفض الشدّة، ويختفي خلال أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع بعد بدء العلاج الفعّال.

بحّة الصوت:

يحدث هذا عندما تصاب الحنجرة، والتي تصاب بشكل متكرّر في السل الرئوي. وهي نادراً ما تحدث في الأشكال الأخرى للمرض، وعندما يهمل المريض السعال والأعراض الأعراض الأخرى تكون البحّة هي السبب الوحيد لطلب المساعدة الطبية.

الفحص السريري:

العلامات الجسمية في التدرّن تكون مرتبطة بامتداد الآفات ومدّة المرض، وبقدر ما تطول مدّة المرض بقدر ماتكون العلامات الكلاسيكية أكثر وضوحاً مثل الشحوب وفقد الوزن، ويحدد امتداد وشكل المرض في البارانشيم الرئوي وجود علامات رئوية نوعيّة.

والموجودات الإصغائية الأكثر شيوعاً هي الخراخر الخشنة في المنطقة الموافقة للآفة (عادةً قمّيّة وخلفيّة) والوزيز والوزيز الخشن في الشعب القصبيّة المصابة، وعلامات تكثّف الرئة في ذات الرئة الجبنية، ويمكن أن تحدث ضخامة طحالية في الأشكال المنتشرة.

وهناك موجودات تحدث بسبب فرط الحساسية من النمط الآجل لمكونات العصية الدرنية، رغم أنّ الآفات نفسها هنا لاتحوي عصيّات درنيّة، وهذه الحالات المرافقة للسل هي الحمامى العقدة (التهاب في النسيج الشحمي تحت الجلد)، والتهاب الملتحمة النفاطي، والحمامى الجاسئة لبازان (وهي التهاب أوعية عقيدي). ومعظم هذه الآفات تترافق مع إصابة بالسل البدئي، رغم إمكانية مشاهدتهم في السل الثانوي وإمكانية نكسهم.

تشخيص السل:

الفحص الشعاعي:

صورة الصدر الشعاعية البسيطة:

تعتبر صورة الصدر الشعاعية إجراءً روتينياً يجرى للمرضى الذين لديهم شكايات صدرية.

يمكن أن تساعد صور الصدر الشعاعية البسيطة في تشخيص المرضى الذين لديهم أعراض تنفّسية والذين يكون لديهم فحص قشع سلبي بالنسبة لعصيّة كوخ، ويمكن أن تساعد أيضاً لتشخيص المرضى الذين لا يستطيعون إنتاج قشع لإجراء فحص جرثومي له.(١٣)

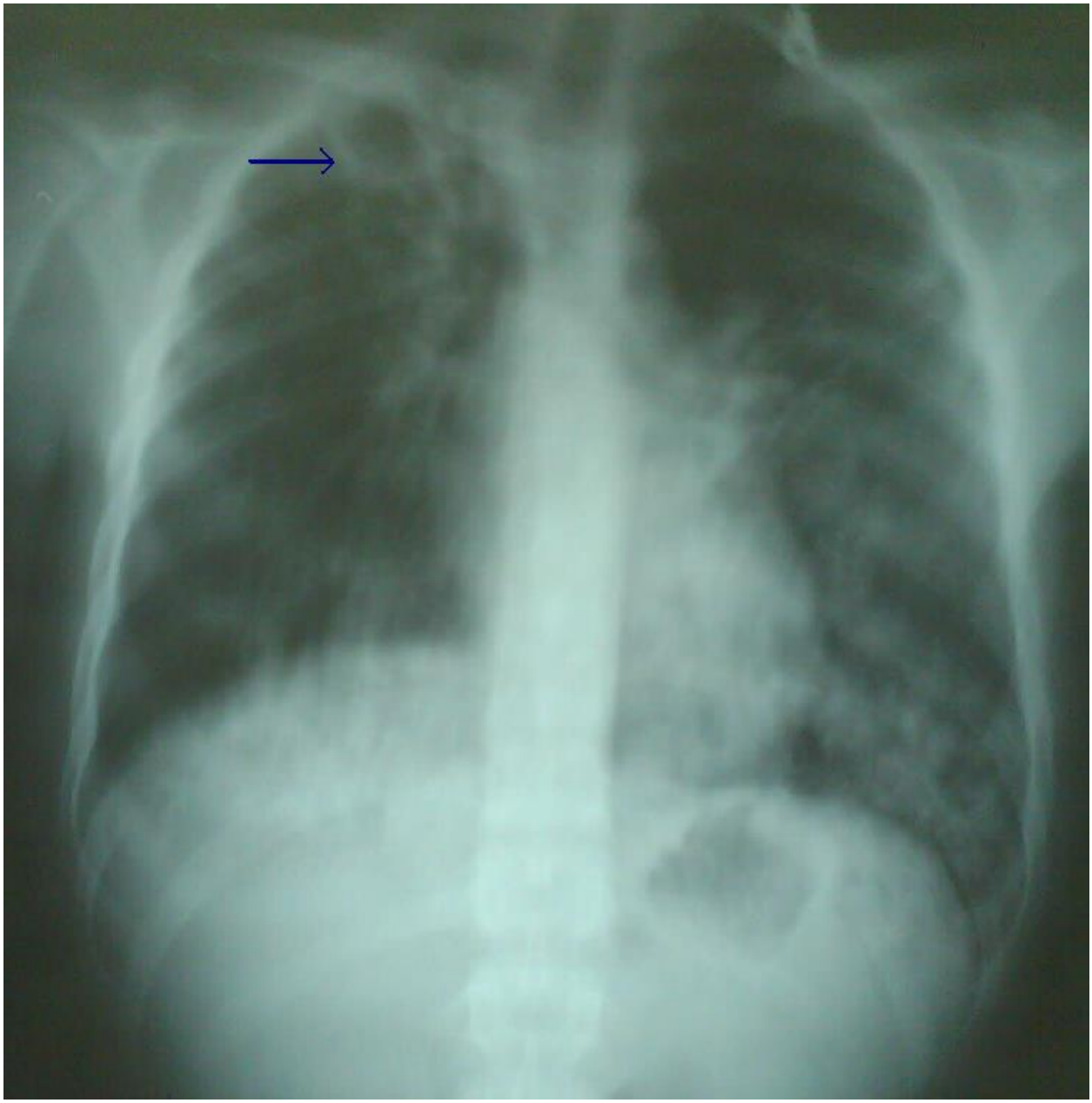
صورة الصدر الأولية يجب أن تتضمّن مناظر خلفية أمامية وجانبية. وتفيد الصور القعسية والمائلة في إجراء تقييم أدقّ لمدى إصابة الرئة وخاصّةً في المرضى الذين لديهم آفات قمّيّة أو اعتلال عقد بلغمية سرية واسع. وفي حال وجود انصباب جنب تفيد الصورة بوضعيّة الاستلقاء الجانبي في تحديد طبيعة الانصباب (هل هو موضّع أو متحرّك بحرّيّة).(٢١)

يمكن أن توصَف نتائج صورة الصدر البسيطة كما يلي:

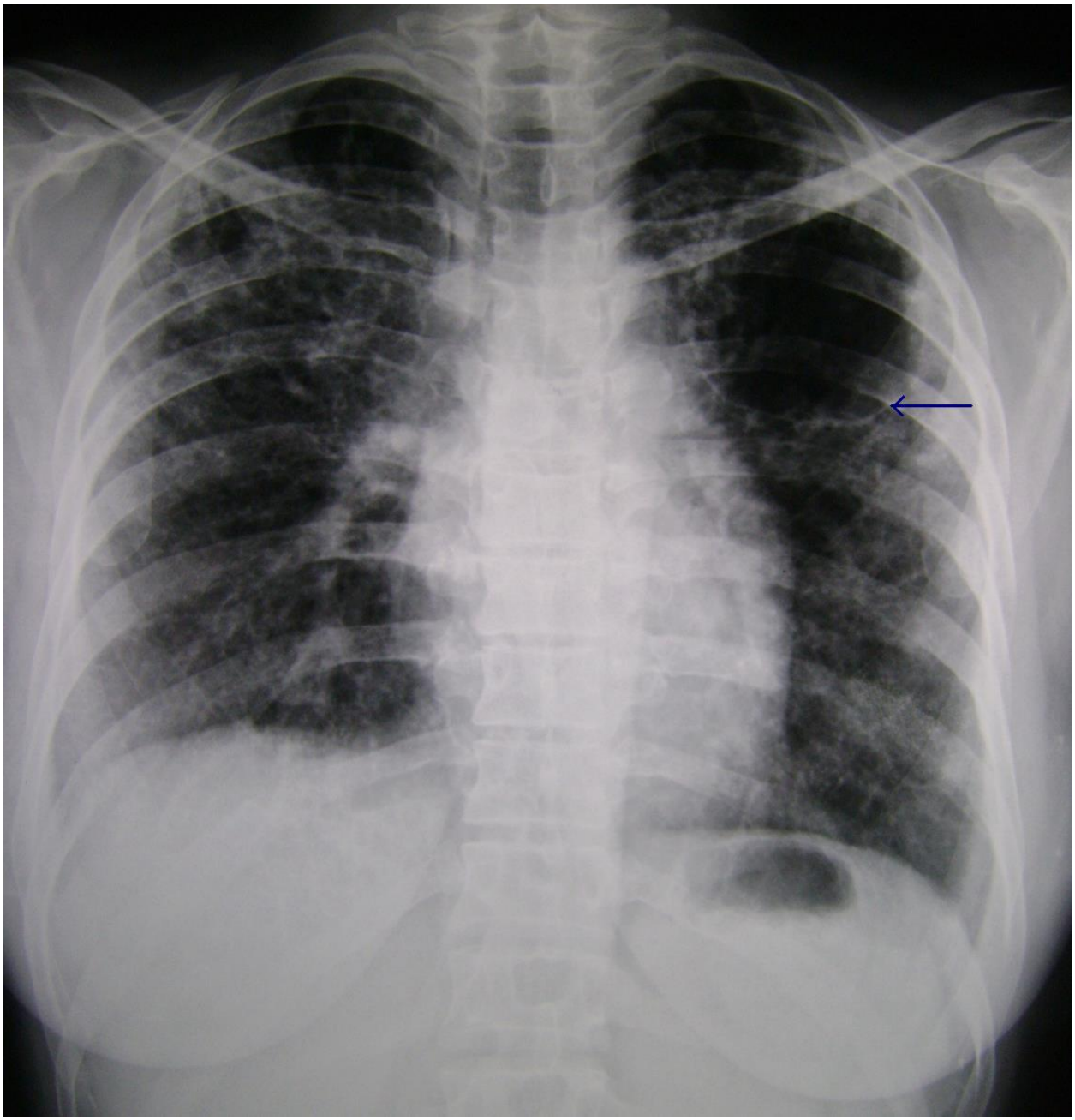
- طبيعية: غياب أي مظهر مرضي في الساحتين الرئويّتين.
- عقابيل تدرّن: وجود مظهر يوحي بآفة تندّبيّة قديمة.
- مشبوهة (تثير الشكّ بالتدرّن): وجود مظاهر توحي بسلّ فعّال وهي: تكثّف مفرد أو تكثُّفات عديدة في الثلث العلوي لرئة أو للرئتين معاً أو في القطعة القمّيّة للفصّ السفلي. أو كهوف في الثلث العلوي أو في القطعة القمّيّة للفص السفلي أو وجود انصباب جنب وحيد الجانب أو ثنائي الجانب، أو وجود نموذج دخني.الشكل(٦،٥،٤)
- صورة بسيطة تحمل موجودات شاذّة توحي بأمراض أخرى غير السّلّ.

التصوير المقطعي المحوسب CT Scan:

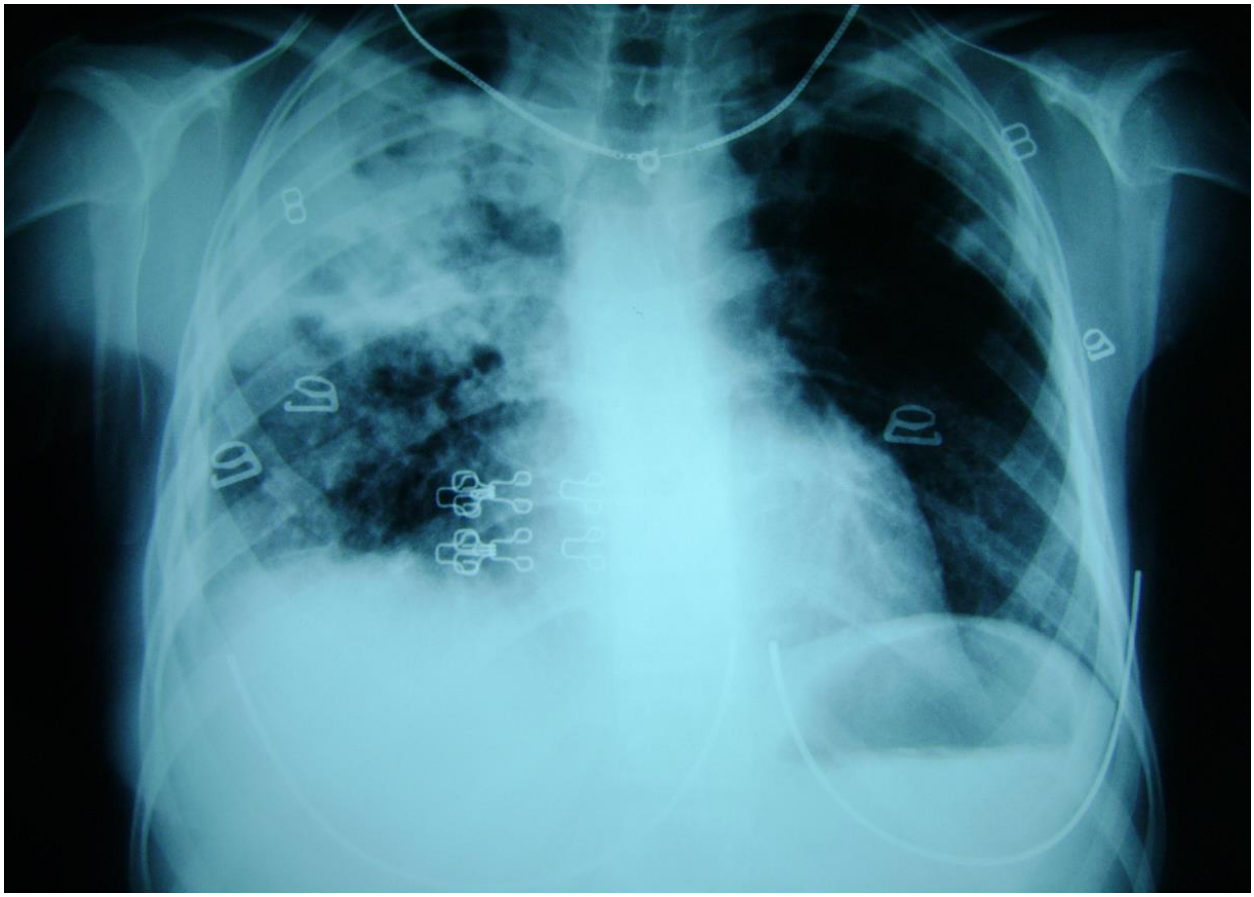
يفيد هذا الإجراء في تشخيص السل الرئوي في المرضى الذين لا يتنخّعون(لا ينتجون قشعاً)، أو الذين لديهم فحص قشع سلبي لعصيّة كوخ مع شكّ بوجود التهاب عقد لمفيّة سلّي أو تدرّن دخني. وهو يفيد أيضاً في تفريق العقابيل الناتجة عن سلّ قديم عن السّل الفعّال، ويُستَخدَم أيضاً في حالة وجود شكّ بسرطان رئة مرافق.



الشكل (٤): يظهر كهف في قمّة الرئة اليمنى لأحد المرضى في دراستنا وقد شخِّص له سل إيجابي القشع



الشكل (٥): صورة صدر لمريضة داخلة في دراستنا وهي تبدي تكهّفاً في قمّة الرئة اليسرى



الشكل (٦): تكثُّفات سنخيّة في قمّة الرئة اليمنى لمريضة داخلة في دراستنا وقد شُخِّصَ لها سل رئوي فعّال.

اختبار السلّين الجلدي:

يدلّ اختبار السلين الجلدي (TST) الإيجابي على وجود عدوى أو تعرّض للسل وهو بذاته فقط لا يكون مشخِّصاً لداء السل.(٢٢)

يطبَّق تفاعل السلّين بالحقن ضمن الأدمة في الثلث المتوسِّط من السطح الأمامي للساعد الأيسر. عندما تحفظ مادّة السلّين في درجة حرارة بين ٤- ٨ درجات مئويّة، فإنّ السلين يبقى فعّالاً لمدّة ٦ أشهر ولكن يجب ألّا يُجَمَّد ولا يُعَرَّض لضوء الشمس المباشر.

يُقرَأ اختبار السلّين الجلدي بعد ٧٢- ٩٦ ساعة من تطبيقه حيث يُقاس القطر المعترض لمنطقة الجساوة المجسوسة بمسطرة مللمتريّة.الشكل (٧)

تفسير اختبار السلين الجلدي:

<u>في البلدان ذات الدخل المتوسِّط والمنخفض:</u> يُصَنَّف الأشخاص الذين يجرى لهم اختبار السلين تبعاً لنتيجة قطر الجساوة المُسجَّلة بالملّمترات إلى:

- غير متفاعل: قطر الجساوة ٠- ٤مم: غير مُعدَى بالمتفطِّرة السلّية أو مثبَّط مناعيَّاً.
- تفاعل ضعيف: قطر الجساوة ٥- ٩مم: آخذ لقاح BCG أو مُعدَى بالمتفطِّرة أو المتفطِّرات الأخرى.
- تفاعل قوي: قطر الجساوة ١٠مم أو أكثر: مُعْدَى بالمتفطِّرة السلّية مع أو بدون مرض سريري.

<u>وفي البلدان المتطوّرة</u> تُطَبَّق المعايير التالية لتفسير تفاعل السلّين حيث يُعتَبَر تفاعل السلين إيجابياً إذا كان: (٢٣)

- <u>قطر الجساوة أكثر أو يساوي ٥مم عند:</u>

١- مريض مصاب بالإيدز.

٢- مريض لديه قصّة تماس قريب مع مع حالة فعّالة معدية بالسل.

٣- صورة صدر شاذّة مع موجودات تليّفيّة منسجمة مع TB.

٤- مرضى مثبِّطي المناعة : مثل متناولي مثبِّطات TNF أو متلقِّي العلاج الكيماوي أو مرضى زرع الأعضاء أو المرضى المعالَجين بالستيروئيدات بجرعة ≤ ١٥مغ/يوم من البريدنيزولون لأكثر من شهر.

- قطر الجساوة ≤ ١٠مم عند: ١- الأشخاص الذين لديهم حالات سريرية تزيد خطر عودة تفعيل السل مثل داء السيليكوز أو القصور الكلوي المزمن أو الداء السكري أو الخباثات مثل (اللوكيميات، اللمفومات، الكارسينوما)، أو نقص الوزن أكثر من ١٠% من الوزن المثالي أو المجازة الصائميّة اللفائفية أو تعاطي الأدوية المخدِّرة.

٢- الأطفال أقل من ٤ سنوات من العمر.

٣- المولود في بلدان فيها نسبة حدوث أكثر من ٢٥/١٠٠٠٠٠.

٤- المقيمون والموظّفون في أماكن عالية الخطورة مثل الملاجئ ودور الرعاية الصحيّة ومخابر السل والسجون.

- قطر الجساوة ≤ ١٥مم: الأشخاص السليمون الذين ليس لديهم أيّ من المعايير السابقة.

تنقص إيجابيّة اختبار السلين الجلدي مع مرور الوقت على أخذ اللقاح ومن غير المحتمل أن تستمرّ لأكثر من ١٠ سنوات بعد أخذ اللقاح.

يجب أن يجرى اختبار السلين الجلدي في البلدان التي فيها انتشار عالٍ للسلّ في الحالات التالية:

١- الأشخاص المماسِّين لحالات إيجابية القشع.

٢- الأشخاص الذين لديهم موجودات سريرية وشعاعيّة منسجمة مع السل وخاصّةً الأشكال خارج الرئوية.

٣- الأشخاص المصابين بالإيدز.

٤- كجزء من الفحص الطبِّي لكلّ العاملين في المجال الصحّي.

تنقص حساسيّة تفاعل السلّين في بعض الظروف مثل :

١- الأمراض المثبِّطة للمناعة مثل الساركوئيد و الإيدز وسرطان العنق والرأس والأمراض التكاثريّة اللمفاويّة والتنشُّؤات.

٢- الأعواز المناعيّة المرتبطة بالعمر أو العابرة مثل مابعد لقاح ڤيروس التهاب الكبد والخباثة والستيروئيدات والمعالجة المثبِّطة للمناعة والأطفال أقلّ من شهرين عمراً والأشخاص بأعمار أكثر من ٦٥ سنة.

في سوريّة أقرَّ برنامج مكافحة التدرّن الوطني لعام ٢٠٠٦ م ضرورة إعطاء العلاج بالإيزونيازيد للمرضى المخالطين لمريض إيجابي القشع والذين أعمارهم أقلّ من ٢٥ سنة والذين يكون لديهم تفاعل سلِّين ≤ ١٠ مم وللعاملين الملتحقين حديثاً بالحقل الطّبّي والذين يكون لديهم اختبار السلّين ≤ ١٠ مم.(٢٤)



الشكل (٧): تفاعل سلِّين إيجابي

الفحص المجهري للطاخة القشع (تحرّي كوخ بالقشع):

الطريقة الرئيسة لتشخيص السل الرئوي هي الفحص المجهري لعيّنات القشع الملوّنة بتلوين تسيل-نلسن للتحرّي عن العصيات المقاومة للحمض.

يكون فحص لطاخة القشع إيجابياً للعصيات المقاومة للحمض في ٣٠- ٦٠% من حالات السل الرئوي. ولكن عندما يتم فحص عينتي قشع تمّ جمعهما في يومين متتالين في مرضى لديهم كهوف رئويّة على صورة الصدر وأعراض تنفّسيّة فإنّ حساسيّة الفحص المجهري للطاخة القشع تكون أعلى من ٧٠% .(٢٥)

يجب أن نطلب فحص لطاخة القشع لكل مريض:

١- يراجع بأعراض سعال وقشع لأكثر من ٣ اسابيع.

٢- لديه تبدّلات بصورة الصدر منسجمة مع TB رئوي.(١٢)

القشع المحرَّض:

عندما لا ينتج المريض قشعاً يمكن تحريض القشع بالإرذاذ بمحلول ملحي مفرط التوتّر (٣%- ٥%). وقد أظهرت الدراسات الحديثة أنّ القشع المحرّض يعطي حصيلة تشخيصيّة مساوية أو أعلى من المادّة التي تجمع بالتنظير الليفي المرن للقصبات. وعندما يكون هناك شكّ بالسلّ الدخني وتكون اللطاخة سلبية للعصيّات المقاومة للحمض، فينصَح بإجراء تنظير ليفي مرن للقصبات مع خزعة قصبيّة من أجل التشخيص التفريقي.(٢٦)

زرع القشع:

من وجهة نظر عمليّة يجب إجراء زرع للقشع عندما يكون ذلك ممكناً وخاصّةً في حال وجود شكّ سريري عالٍ، وهو يزيد الجدوى التشخيصيّة ١٥- ٢٠%.

تجرى معظم الزروع على أوساط صلبة (لوفنشتاين- جونسن أو أوغاواكودو) معطيةً نتائج خلال فترة شهر إلى شهرين.

يكون الزرع على أوساط سائلة أكثر حساسيّة ويمكن أن يعطي نتائج أسرع.

ويُستَطَبُّ إجراء اختبار التحسّس الدوائي عندما يكون هناك شكّ بوجود إصابة بذراري مقاومة للأدوية.

يجب أن يجرى اختبار التحسّس الدوائي على عيّنات معزولة من مرضى لديهم عوامل خطر مرافقة مثل: قصّة سابقة لمعالجة مضادّة للتدرّن أو فشل العلاج المُعطى تحت الرقابة المباشرة أو

تماس مع مرضى لديهم سل عديد المقاومة للأدوية (أي مقاوم على الأقل للريفامبيسين RIF والإيزونيازيد INH).

الطرق الحديثة لتشخيص السّل:

طرق الزرع الأوتوماتيكي (الآلي):

رغم أنّ أوساط الزرع السائلة معروفة منذ عقود، فإنّها لم تستخدم سابقاً لزرع عصيّة كوخ. وفي الحقيقة فإنّ الميزة الإيجابية للوسط السائل والتي تؤمّن نمو أسرع للعصيّات الدرنية تقابلها صفة سلبية وهي قابليّة هذه الأوساط للتلوّث الجرثومي الكبير، وقد تمّ استخدام الصادّات واسعة الطيف لتثبيط نمو الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام وشكّل ذلك نقطة تحوّل في استخدام هذه الأوساط لزرع العصيّة الدرنيّة. ومن هذه الأوساط:

وسط BACTEC TB-٤٦٠ :

يحوي هذا الوسط حمض النخل الموسوم بالكربون المشعّ C^{14} ، فعندما تتكاثر العصيّات تَستَقلب حمض النخل وتطرح CO_2 الحاوي على الكربون المشعّ C^{14} إلى الطور الغازي المحيط بالوسط ويتم كشف CO_2 المشعّ هذا وتتمّ القراءة مرّتين أسبوعياً خلال أوّل ١٥ يوم للزرع وبعد ذلك تصبح القراءة كل أسبوع حتّى اليوم ٤٢ للزرع.(٢٧)

وسط BACTEC MGIT ٩٦٠:

MGIT= Mycobacteria Growth Indicator Tube

يتضمّن هذا الوسط: حمض الزيت والألبومين والدكستروز والكاتلاز (OADC) بالإضافة إلى مزيج من الصادّات واسعة الطيف لمنع تكاثر الجراثيم الأخرى. ويُوضَع فيلم سيليكون مع ملح الروتينيوم على زر الأنبوب ويشكّل مشعر للتألّق، ويُحَرَّض زرّ كلّ أنبوب بالضوء فوق البنفسجي ويُراقَب بقارئ التألّق.

يُخَمِّد الأوكسجين الموجود في الوسط التألّق الطبيعي لملح الروتينيوم، فإذا كان هناك متفطِّرات درنية حيّة موجودة في الأنبوب فإنّها تستهلك الأوكسجين في عمليّاتها الاستقلابية فينخفض التأثير المُخمِّد للأوكسجين ويتألّق زرّ الأنبوب عند تعرّضه للأشعّة فوق البنفسجيّة.(٢٧)

ملاحظة: يتوفّر هذا الوسط في مخبر الجرثوميّات في مشفى الأسد الجامعي بدمشق وقد استخدم لزرع عيّنات لبعض مرضى دراستنا.

وهناك أوساط زرع سريع أخرى لم نذكرها.

طرق مضاعفة الحمض النّووي:

عندما بدأ استخدام منهج تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) في التشخيص الجرثومي ظهر أنّ عدداً محدوداً من الجراثيم يمكن أن يتم تشخيصه باستخدام هذه التقنيّة وكانت المتفطّرة الدرنية بين هذه الجراثيم، وأصبح حلم التشخيص السريع للسلّ على وشك أن يصبح حقيقة.

وتتراوح حساسيّة هذه الطريقة بين ٩١,٧ % ـــــ١٠٠% في العينات إيجابية اللطاخة و بين ٥ ,٦٥ % إلى ٩٢,٩% في العينات سلبية اللطاخة، برغم أن نوعية هذه الطريقة جيدة ٩٨-٩٩%، فإن هناك إمكانية للإيجابية الكاذبة .(٢٨)

و يجب ألا نعتمد في قرار المعالجة على إيجابية واحدة لاختبار PCR . و السبب الرئيسي للإيجابية الكاذبة هو تلوث العينات .

لا يفيد PCR في مراقبة المعالجة بسبب استمرار إمكانية الكشف عن DNA المتفطرة الدرنية لفترة طويلة برغم كون المعالجة فعالة.

طرق تحديد المورثة:

بعد التطوّر الكبير للطرق الجزيئية، بدأ يتمّ اعتماد طرق التنميط المورّثي في تمييز المتفطّرة الدرنية، بينما كان الاعتماد سابقاً على التنميط الظاهري.

وهناك طرق عديدة تعتمد على تحديد المورثة وهي:

١- تحليل إنزيم- تحديد سلسلة تضاعف البوليميراز (PCR Restriction- Enzyme- Analysis)

٢- مسبار الDNA DNA Probes .

٣- الترتيب المورّثي Genetic Sequecing.(٢٩)

ولن نتحدّث عن تفاصيل هذه الطرق.

طرق قليلة الاستخدام وتتضمّن:

١- المقايسات المعتمدة على العاثيات (آكلات الجراثيم):

تَستَخدِم هذه الطريقة الفيروسات آكلات الجراثيم لكشف المتفطرة الدرنية في عينة معطاة خلال ٤٨ ساعة. وتُستَخدَم هذه التقنيّة لكشف المتفطِّرات الدرنية الحية في عيّنات القشع ولديها نتائج ذات نوعيّة ممتازة ٩٦- ٩٩% وحساسية ٧٠- ٨٧%.

وتُستَخدَم هذه التقنيّة أيضاً لتحديد وجود مقاومة للريفامبيسين في عينات القشع أو عينات الزرع وتصل حساسيّتها في تمييز وجود مقاومة للريفامبيسين حتّى ١٠٠% كما أنّ نوعيّتها ٩٧% حسب إحدى الدراسات.

٢- طريقة المستعمرة الصغيرة:

تسمح هذه الطريقة بالكشف السريع وعزل المتفطّرات معتمدين على الشكل المميّز للمتفطّرة في الزرع.

٣- مقايسة حساسيّة الدواء- المرق الملاحظة بالمجهر الضوئي (MODS):

استخدمت هذه الطريقة للكشف المبكّر عن نموّ المتفطّرة الدرنية في الوسط السائل سامحةً بالتشخيص في وقت مناسب أكثر وإجراء اختبار التحسّس الدوائي.

٣- تحليل حمض الميكوليك (mycolic acid) في جدار الخلية:

تملك المتفطرة الدرنيّة محتوى شحمي عالٍ غير معتادٍ في جدارها الخلوي، وهي تحوي حموض شحميّة مشبعة وغير مشبعة وذات سلاسل طويلة ومتفرّعة. وهناك نماذج مختلفة من حموض الميكوليك تختلف بشكل رئيسي بالمجموعات الوظيفيّة، حيث يتمّ استخلاص الشحوم من المستعمرات الجرثومية وتحليلها.(٢٩)

مقايسات تحرّر الإنترفرون γ:

يعتبر تطوّر مقايسات تحرر الإنترفرون γ تقدّماً عظيماً في تشخيص السل الكامن، ويكشف هذا الاختبار المناعة المتواسطة بالخلايا تجاه مادّة السلّين Tuberculin وهو يشبه بذلك اختبار السلين الجلدي وهنا بدلاً من حقن المشتقّ البروتيني المنقَّى PPD ضمن الأدمة يتمّ حضن الدم الكامل ليلاً مع المشتق البروتيني المنقى PPD المستخلص من المتفطّرة الدرنية وعندها يتحرّر الإنترفرون γ من الخلايا اللمفاوية التائية المتحسّسة من المتفطّرة الدرنية وبعد ذلك تتم معايرة الإنترفرون بطريقة ELISA.

هذا الاختبار تنقصه النوعية في تشخيص الإصابة بالمتفطّرة الدرنيّة وقد يكون إيجابياً كاذباً عند الأشخاص المصابين بمتفطّرات غير درنية أو الملقَّحين بلقاح السل BCG.(٣٠)

وقد تمّ حديثاً استخدام مستضدّات نوعيّة للمتفطّرة الدرنية في هذا الاختبار مما زاد من نوعية الاختبار ومنع حدوث إيجابية كاذبة في حال أخذ لقاح السل أو الإصابة بالمتفطّرات غير الدرنية . وهكذا أصبحت نوعية هذا الاختبار أكثر من ٩٥% مع عدم التأثّر بلقاح السل. ويتميّز هذا الاختبار بفائدته الكبيرة لتشخيص السل الكامن عند المرضى الملقَّحين بلقاح السل BCG كما أنّ حساسية هذا الاختبار أعلى من حساسية تفاعل السلين وهي تصل إلى ٨٠- ٩٠%.(٣٠)

الكشف الباكر عن الذراري المقاومة للأدوية:

يشكّل السل المقاوم للعديد من الأدوية MDR مشكلة صحيّة عامّة كبيرة في أجزاء من العالم. الطرق التقليدية لاختبار الحساسية الدوائية تقوم على زروع المتفطرة الدرنية المحضونة مع الصادات و يمكن أن تأخذ أسابيع حتى تظهر النتائج .

تملك القدرة على كشف المقاومة للصادات بسرعة أهمية حيوية في جهود ضبط السلّ حيث تمكن من إعطاء العلاج المناسب بسرعة و إنقاص انتقال الذراري المقاومة للأدوية MDR .

يمكن أن نستخدم كشف المقاومة للريفامبيسين كبديل عن كشف الذراي عديدة المقاومة للأدوية وذلك لأنّ معظم الذراري المعزولة المقاومة للريفامبيسين تكون أيضاً مقاومة للإيزونيازيد .(٣٠)

تشير المقاومة للريفامبيسين إلى الحاجة للمعالجة بأدوية النمط الثاني، وحالياً من المعقول أن نكتشف المقاومة للريفامبيسين بسرعة .

وإحدى المقاربات المستخدمة لذلك هي كشف الطفرات في المنطقة rpoB من مورثة المتفطرة الدرنية . كما يتم استخدام تقنيات للكشف السريع عن الطفرات المقاومة للأدوية من العينات إيجابية القشع أو إيجابية الزرع.

وتُستَخدَم في ذلك مقايسات المسبار الخطي والمنارات الجزيئية (Molcular beacons)، التي يمكن أن تميّز المقاومة للدواء في عينات القشع في أقلّ من ٣ ساعات وبحساسية ونوعية لكشف المقاومة على الإيزونيازيد كانت ٨٣% و ١٠٠% تباعاً ولكشف المقاومة على الريفامبيسين كانت ٩٧% و ١٠٠% تباعاً.(٣٠)

وتُستَخدَم في هذا المجال أيضاً المقايسات المعتمدة على العاثيات التي ذكرناها سابقاً.

وسوف لن نتحدّث عن التفاصيل المعقّدة لهذه الطرق.

علاج السل الرئوي الفعّال:

تتطلّب المعالجة الدوائية الفعّالة للسل دواءين فعّالين على الأقل. وقد عُرِفَت هذه الحقيقة بعد الدراسات الأولى التي أجريت على العلاج الدوائي للسل حيث أظهرت هذه الدراسات حدوث مقاومة دوائية بشكل كبير في الأشخاص الذين عُولِجوا بدواء واحد.

الأدوية المستخدمة في علاج السل:

الأدوية الحالية التي نالت استحسان منظمّة إعطاء الغذاء والدواء (FDA) تتضمّن: الإيزونيازيد Isoniazid ، والبيرازيناميد Pyrazinamidde ، والريفامبيسين Rifampicin ، والريفابنتين Rifapentine ، والإيتامبوتول Ethambutol ، والسيكلوسيرين Cycloserine ، والإثيوناميد Ethionamide، والكابريومايسين Capreomycin ، والبارا أمينو ساليسيليك أسيد PAS، والستربتومايسين Streptomycin.

الأدوية التي يُنصَح بها من قبل مجموع الخبراء ولكنّها لم تنل استحسان (FDA) هي الريفابيوتين Rifabutin والأمينوغليكوزيدات المتضمّنة: الأميكاسين Amikacin، والكانامايسين Kanamycin، والفلوروكينولونات مثل السيبروفلوكساسين Ciprofloxacin والموكسيفلوكساسين Moxifloxacin، والليفوفلوكساسين Levofloxacin.

أدوية الخطّ الأوّل هي: الإيزونيازيد و الريفامبيسين والإيتامبوتول والبيرازيناميد (من الأدوية التي نالت استحسان FDA) ويعتبر الريفابنتين والريفابيوتين أدوية خطّ أوّل في حالات خاصّة.

وتعتبر الأدوية الأخرى أدوية خطّ ثانٍ وهي تُستَخدَم في حال عدم تحمّل أدوية الخطّ الأوّل، أو الإصابة بسلّ مقاوم للأدوية.

وقد استخدمت أدوية أخرى مثل: الكلاريثرومايسين Clarithromycin، والأموكسيسيللين/كلافولونيك أسيدAmoxicillin\Clavulanate و اللينزوليد linezolid في معالجة المرضى الذين لديهم سل مقاوم للأدوية.(٣١)

لا تتمّ مراقبة مستويات الأدوية في المصل لدى معالجة مرضى السل بشكل روتيني وتكون مراقبة الدواء مفيدة عندما يكون هناك علاقة مباشرة بين التراكيز المصلية والاستجابة العلاجية وعندما تُشكّل التراكيز المصليّة بديلاً عن التراكيز الدوائية في موضع التأثير، وتكون ضرورية أيضاً

عندما يكون هناك مجال ضيّق من التراكيز التي تكون فعّالة وآمنة، فعلى سبيل المثال يجب مراقبة التراكيز الدوائية العلاجية في مرضى السل المعالجين بالإيثامبوتول أوالسيكلوسيرين والذين لديهم قصور كلوي.

الإيزونيازيد Isoniazid :

يستخدم في معالجة السل الفعّال والكامن، وهو يعمل بآليّة تثبيط اصطناع الجدار الخلوي. وهو يُعطى عادةً بشكل فموي ولكن يمكن أن يُعطى بنجاح أيضاً عضلياً أووريدياً.

يُصَفّى الإيزونيازيد عن طريق الكبد بشكل رئيسي، والجرعة المعتادة منه هي ٣- ٥ مغ/كغ من وزن الجسم يوميّاً والجرعة القصوى ٣٠٠مغ/يوم.

وهو دواء جيّد التحمّل عادةً والآثار الجانبية الأكثر معرفةً عنه هي الأذيّة الكبديّة ويمكن أن يحدث ارتفاع غير عرضي لناقلات الأمين حيث يمكن أن تصل إلى ٥ أضعاف الحدّ الأعلى الطبيعي وتحدث بنسبة ٢٠% من الحالات، وهي لا تشير إلى حدوث سميّة كبديّة مترقّية كما أنّها ليست استطباباً لإيقاف المعالجة به، و يحدث التهاب الكبد المحدث بالإيزونيازيد في ٠،١٥ % من الحالات.

يمكن أن يترافق إعطاء الإيزونيازيد مع اعتلال أعصاب محيطيّة، وهو يزداد عند المرضى الذين لديهم مؤهّبات أخرى لاعتلال الأعصاب المحيطيّة مثل القصور الكلوي والحمل والسكّري والكحوليّة. وتُعطى مُعِيضات من فيتامين B٦ (البيريدوكسين Pyridoxin) هع الإيزونيازيد للوقاية من حدوث اعتلال أعصاب محيطية.

من الآثار الجانبية له أيضاً تفاعلات فرط الحساسيّة وبشكل نادر الذأب الدوائي.

يتداخل الإيزونيازيد في استقلاب بعض الأدوية المضادّة للاختلاج مثل الفنتوئين، والكاربامازبين، ولذلك يجب مراقبة مستوياتها أثناء العلاج به.(٣٢)

الريفامايسينات Rifamycins:

تتضمّن الريفامايسينات الريفامبين (الريفامبيسين) Rifampin، والريفابيوتين Rifabutin، والريفابنتين Rifapentin، والتي تعمل بالتداخل في اصطناع RNA حتّى في العصيّات ذات الفعّاليّة الاستقلابيّة المنخفضة. وهي تشكّل أدوية خطّ أوّل في معالجة السل في ظروف مختلفة.

يُعطى فمويّاً ولكن هناك تركيبات منه تُعطى خلاليّاً، وهو دواء ضروري لكلّ المعالجات ذات الأشواط القصيرة، وهو جيّد التحمّل.

الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً للريفامبين هو تغيّر لون البول والدّمع وسوائل الجسم الأخرى للبرتقالي، ويمكن أن يسبّب أيضاً حكّةً واضطراباً هضميّاً، وارتفاع عابر في البيليروبين.

ومن الآثار الجانبيّة الأكثر خطورةً المتلازمة الشبيهة بالإنفلونزا وهي تتضمّن حمّى ورعاش، ودعث، وصداع، وألم عضلي، وألم مفصلي، وهي متلازمة فرط حساسيّة متواسطة مناعيّاً، ونادراً ما تكون أعراضها شديدة ومهدّدة للحياة.

الجرعة المعتادة للريفامبين هي ١٠ مغ/كغ والجرعة القصوى هي ٦٠٠مغ/يوم.(٣٢)

الإيتامبوتول Ethambutol:

يستخدم هذا الدواء مع الريفامبين والإيزونيازيد في المعالجة البدئيّة للسلّ الرئوي الفعّال. وهو يُستَخدَم أيضاً لمنع تكاثر ذرارٍ محدَّدة مقاومة للأدوية، وهو يعمل بآليّة مشابهة للإيزونيازيد، وهي تثبيط اصطناع الجدار الخلوي، ويتوفَّر بشكل فموي فقط، ويُطرَح عن طريق الكلية ولذلك يميل للتّراكم في القصور الكلوي.

جرعته: ١٥- ٢٠ مغ/كغ/يوم.

وهو جيّد التّحمّل، ونادراً ما يُسَبِّب التهاب عصب بصري خلف المقلة، وتتظاهر هذه المتلازمة في البداية بنقص في حدّة البصر، ونقص القدرة على تمييز اللون الأحمر والأخضر، ويمكن أن تسبّب عمى نهائي ولكن تمييز الأعراض الباكر وإيقاف الدّواء مباشرةً يمكن أن يؤدّي إلى عودة رؤية طبيعيّة.(٣٣)

البيرازيناميد Pyrazinamide:

يُستَخدَم في الطور المشدَّد البدئي من معالجة السل الفعّال لإنقاص فترة العلاج الكلّيّة، ويُعطَى في أوّل شهرين من المعالجة المكثّفة، ويُعطى فمويّاً ويُستَقلَب كبديّاً، وتُطرَح بقايا مُستَقلَباتِه عن طريق الكلية، وهو أكثر سمّيّة من الإيزونيازيد، ولذلك يجب مراقبة وظائف الكبد.

وهو يمكن أن يفاقم النقرس وآلام المفاصل برفع مستويات حمض البول في المصل.

جرعة الدّواء ٢٥ مغ/كغ/يوم.(٣١)

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycoside :

الأميكاسين والكانامايسين والكابريومايسين هي ثلاثة أدوية من الأمينوغليكوزيدات من أدوية الخطّ الثاني التي تُستَخدَم في معالجة المرضى الذين لديهم سلّ مقاوم، وهي متوفّرة للإعطاء العضلي والوريدي.

كلّها تُعطى بجرعة ١٥ مغ/كغ/يوم.

الستربتومايسين هو أحد أدوية الخطّ الأوّل ويُستَخدَم كبديل عن الإيثامبوتول في حال وجود مضادّ استطباب له أو عدم توفّره.

وقد أظهرت اختبارات التحسُّس الدوائي وجود مقاومة متصالبة غير تامّة بين الأميكاسين والكابريومايسين، ولكن أظهرت مقاومة متصالبة كاملة بين الأميكاسين والكانامايسين.

تترافق مع آثار جانبية تشمل سمّيّة أذنيّة، وسمّيّة كلويّة، وسمّيّة عصبيّة لذلك يجب مراقبة المرضى باختبارات السمع واختبار رومبرغ ومراقبة وظيفة الكلية.(٣١)

الفلوروكينولونات Fluoroquinolones :

الليفوفلوكساسين Levofloxacin والموكسيفلوكساسين Moxifloxacin والغاتيفلوكساسين Gatifloxacin كلّها فعّالة ضدّ المتفطّرة الدرنية، وبرغم أنّ هذه الأدوية لم تَنَل استحسان FDA لمعالجة السل فهي تُستَخدَم بشكل متكرِّر لمعالجة السل المقاوم للأدوية أو في حال عدم تحمّل المرضى لأدوية الخطّ الأوّل.

جرعة الليفوفلوكساسين هي ٥٠٠- ٦٠٠ مغ/يوم، وجرعة الموكسيفلوكساسين هي ٤٠٠مغ/يوم.

المقاومة الجرثومية للفلوروكينولونات شائعة ولذلك يجب أن تُستَخدَم أدوية هذه المجموعة فقط عندما تكون مناسبة.

من أهمّ الآثار الجانبيّة: الاضطرابات الهضمية كالإسهال والإقياء والألم البطني والاضطرابات العصبيّة كالدّوخة والصّداع.(٣١)

البرامج العلاجيّة المُتَّبَعة في البرنامج الوطني لمكافحة السل في سوريّة:

الاختصارات: H=Izoniazid, R=Rifampicin, E=Ethambutol, S=Streptomycin, Z=Pyrazinamide

البرنامج العلاجي الأوّل(CAT١):

٢HRE(S)Z/٤HR : وهو يشمل العلاج بأربعة أدوية لمدّة شهرين ومتابعة ٤ أشهر أخرى بالريفامبيسين والإيزونيازيد.

يُستَخدَم هذا البرنامج لمعالجة:

١- حالات التدرّن الرئوي الجديدة إيجابي القشع.

٢- التدرّن الرئوي سلبي القشع المصحوب بإصابات متنيّة محدودة.

٣- التدرّن خارج الرئوي.

البرنامج العلاجي الثاني (CAT٢):

٢HRESZ/١HREZ/٥HRE :

وهنا تُعطى معالجة خماسيّة لمدّة شهرين ومعالجة رباعيّة لمدّة شهر آخر ومعالجة ثلاثيّة لمدّة ٥ أشهر أخرى، وتُعطى هذه المعالجة في حالات النّكس وفشل المعالجة والمعالجة بعد انقطاع وحالات أخرى (إيجابيّة اللطاخة).

البرنامج العلاجي الرابع (CAT٤): ٦H

إعطاء إيزونيازيد لمدّة ٦ أشهر ويُعطى لمخالطي المريض إيجابي القشع تحت عمر ٢٥ سنة، والذين لديهم تفاعل سلّين فوق ١٠مم، والعاملين في الحقل الطبّي لدى التحاقهم بالعمل حديثاً بعمر أقلّ من ٢٥ عاماً مع إيجابيّة اختبار السلّين فوق ١٠مم.(٢٤)

وهناك بروتوكولات علاجية للحالات الخاصّة مثل القصور الكلوي والحمل وأمراض الكبد.

العلاج تحت الإشراف المباشر(DOTS):

علاج المريض الدرني تحت الإشراف المباشر يعني أن يُشَاهِد مراقب العلاج المريض وهو يبتلع الأدوية، ويقوم البرنامج الوطني في سورية بتدريب ومراقبة المشرفين على العلاج لأنّه من الصعب أن يلتزم المريض بالمعالجة بأدوية السل لمدّة ٦- ٨ أشهر، ولذلك فإنّ إحدى الطرق الناجعة للتأكّد من التزام المريض بالمعالجة هي العلاج تحت الإشراف المباشر، حيث يتمّ العلاج في أقرب مركز صحّي من سكن المريض ويكون المراقب للعلاج أحد العاملين الصحيين في المركز أو شخص مدرّب من المجتمع المحلّي المحيط بالمريض في حال كان سكن المريض بعيداً عن المركز الصحّي.

المقاومة الدوائية:

تُقدّر حالات السل المقاوم للأدوية عالمياً عام ٢٠٠٠: (٢٤٠- ٣٨٠ ألف) حالة أي ما يعادل ٣،٢% من حالات السل الجديدة .

تعريف مريض السل متعدّد المقاومة للأدوية MDR- TB: وهو مريض لديه سل مقاوم لدواءين من الأدوية الدرنية هما الإيزونيازيد والريفامبيسين على الأقلّ.

استراتيجية DOTS- PLUS:

هي استراتيجية تهدف إلى معالجة حالات السل المتعدّد المقاومة للأدوية MDR- TB باستخدام أدوية الخطّ الثاني في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسّط.

علاج السل المتعدّد المقاومة للأدوية MDR- TB:

يجب أن تحوي الخطّة العلاجيّة:

١- أربعة أدوية على الأقل لم تستخدم سابقاً بحيث تحوي على واحد من الحقن التالية (كابريومايسين، أميكاسين، كانامايسين) ودواء واحد من مشتقّات الفلوروكينولون في المرحلة المكثّفة.

٢- ثلاثة أدوية على الأقلّ من الأدوية الفعّالة والأكثر تحمّلاً في المرحلة المستمرّة.

٣- مدّة المرحلة المكثّفة ٦ أشهر على الأقل تتبعها مرحلة مستمرّة ١٨ شهراً.(٢٤)

مريض السل شديد المقاومة للأدوية XDR- TB:

هو مريض مصاب بمتفطّرات درنيّة مقاومة على معظم الأدوية الفعّالة المضادّة للتدرّن وينشأ بسبب سوء معالجة MDR- TB.

مريض XDR- TB يكون مقاوماً للريفامبيسين والإيزونيازيد ولأي فلوروكينولون ولأي دواء من أدوية الخطّ الثاني القابلة للحقن مثل (كانامايسين، أميكاسين، كابريومايسين)، ويشكّل هذا السل المقاوم مشكلة وبائية مستقبلية وله خيارات علاجية محدودة، ويشكّل خطراً على سياسات ضبط ومكافحة السل.(٣٤)

الوقاية من السل وضبط العدوى:

لقاح السل BCG:

أول من قام بتحضير هذا اللقاح هما (Calmette, Guerin) وأخذ اسمه منهما.

يتألّف هذا اللقاح من عصيّات بقريّة حيّة مضعفة، وقد أثبت قدرته الوقائيّة ضدّ التهاب السحايا الدرني والداء الدخني في الأطفال ، ولكنّه لايمنع الإصابة البدئية، ولايمنع عودة تفعيل السل الكامن.

نصائح منظمّة الصحّة العالميّة من أجل استخدام لقاح BCG:

١- في البلدان التي يكون انتشار السل فيها عالياً يجب إعطاء جرعة وحيدة لكل الأطفال حديثي الولادة حتى في المناطق التي يتوطّن فيها الإيدز.

٢- لايعطى لقاح BCG للأطفال المصابين بالإيدز والذين لديهم أعواز مناعيّة أخرى.

٣- في حالات الأطفال الذين أصيبوا بسل رئوي إيجابي القشع يجب تأخير لقاح السل إلى أن يُتمّ المريض ٦ أشهر من العلاج.

٤- تلقيح الفريق الطبّي وبالأخصّ عمّال المخابر في البيئات عالية الخطورة.

٥- ليس هناك دليل أنّ إعادة اللقاح تزيد الحماية وإعادة اللقاح غير منصوح بها.

٦- البلدان ذات الانتشار المنخفض للسل يمكن أن تختار حصر لقاح السل بحديثي الولادة أو الأطفال من المجموعات العالية الخطورة أو الأطفال الأكبر سلبيي تفاعل السلّين.(٣٥)

- في بعض البلدان ذات الانتشار المنخفض للمرض كالولايات المتّحدة وهولندا تمّ الاستغناء عن اللقاح بالكشف السريع والبدء الباكر بالعلاج المناسب.

ضبط العدوى:

تكتسب إجراءات ضبط العدوى في مكان العمل الصحّي والمشفى أهميّة كبيرة في منع انتقال السل وتهدف إجراءات ضبط العدوى إلى:

١- منع تعرّض الفريق الطبّي والمرضى الآخرين في أجنحة الأمراض التنفسية للسل.

٢- إنقاص انتشار العدوى بتأكيد التحرّي التشخيصي السريع ومعالجة المرضى والفريق الطبّي المشكوك أو المعروف أنّ لديهم سل.

وهناك إجراءات ضبط بيئية تُجرى في المشافي المرجعيّة فقط نظراً لكلفتها وتتضمّن العزل التنفّسي الذي يتطلّب تأمين : ١- تهوية طبيعية مضبوطة وتهوية بالضغط السلبي. ٢- الفلترة. ٣- تشعيع الغرف بالأشعّة فوق البنفسجيّة لقتل الجراثيم.(٣٥)

وهكذا يتبين لنا أهمية الوقاية والعزل التنفسي في منع انتشار السل في المشافي وتتناول دراستنا العمليّة البحث عن معايير سريرية وشعاعية تكون متوفّرة عند قبول المريض في المشفى ليتم عزل المريض المشكوك بإصابته بالسل على أساسها بحيث يتم تخفيض التكلفة المادية للعزل التنفسي.

الدراسة العملية

مخطط البحث

عنوان البحث:

مصداقية الأعراض السريرية الكلاسيكية و موجودات صورة الصدر الشعاعية في التنبؤ بالتدرن الرئوي الفعال.

هدف البحث:

١. تحديد دور الأعراض السريرية الكلاسيكية في التنبؤ بالتدرن الرئوي الفعال بحساب الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية و السلبية للإصابة بالتدرن الرئوي الفعال لكل عرض سريري.

٢. تحديد دور صورة الصدر الشعاعية CXR التي تعتبر نموذجية للتدرن الرئوي الفعال في التنبؤ بالتدرن الرئوي بحساب القيم السابقة.

خلفية البحث و أهميته:

لوحظ ازدياد وقوع التدرن الرئوي في العقود الأخيرة في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط رغم توافر آليات فعالة لضبط انتقال الخمج. و قد صدرت توصيات عديدة تنصح بعزل جميع مرضى المشافي الذين يشك بإصابتهم بتدرن رئوي فعال و ذلك بغية منع انتقال التدرن بين المرضى المقبولين في المشفى [٣٦]. ونظراً للكلفة الاقتصادية للعزل التنفسي و قلة عدد غرف العزل في كثير من المشافي كان من المهم إيجاد معايير سريرية و شعاعية - غير مكلفة – يعزل على أساسها المريض الذي يشك بإصابته بتدرن رئوي فعال و يشكل هذا البحث خطوة على طريق إيجاد هذه المعايير التي يمكن الاستفادة منها أيضاً في برامج ضبط و مكافحة التدرن .

المواد و الطرق و مكان الدراسة:

١- تصميم الدراسة:

دراسة مراقبة Observational Study مقطعية – عرضية Cross - Sectional تجرى على المرضى المقبولين في مشفى المواساة و مشفى الأسد الجامعي و الذين يشك بإصابتهم بتدرن رئوي فعال.

٢- مكان الدراسة:

مشفى المواساة و الأسد الجامعي.

٣- المرضى و الطرق و مواد الدراسة:

- يدخل ضمن الدراسة كل مريض لديه شك سريري أو شعاعي بوجود تدرن رئوي فعال و ذلك إذا كان لدى المريض اثنين أو أكثر من المعطيات التالية – على أن يكون إحداها على الأقل عرضاً صدرياً أو تغيراً بصورة الصدر مما يذكر أدناه- :

١- قصة مخالطة لمريض تدرن رئوي فعال خلال السنوات الخمس الماضية.

٢- سعال لأكثر من أسبوعين.

٣- قشع لأكثر من أسبوعين.

٤- حرارة لأكثر من أسبوعين.

٥- نفث دموي.

٦- تعرق ليلي لأكثر من أسبوعين.

٧- فقد وزن أكثر من ٤,٥ كغ خلال ٦ أشهر أو أكثر من ١٠% من وزن الجسم المثالي.

٨- ارتشاحات عقيدية أو سنخية أو متكهفة تصيب إحدى قمتي الرئتين أو كليهما أو وجود منظر دخني أو وجود انصباب جنب.

المرضى المستبعدون من الدراسة:

١- المرضى الذين لديهم تدرن رئوي قيد العلاج.

٢- المرضى الأصغر من ١٤ سنة.

٣- المرضى المثبطون مناعياً.

٤- المرضى الذين لم نتمكن من إثبات وجود تدرن رئوي فعال لديهم و لم يشخص لهم مرض آخر يفسر أعراضهم.

- يستجوب المريض عن أعراض التدرن الرئوي التالية و مدتها:

السعال، القشع، فقد الوزن، التعرق الليلي، الحمى، النفث الدموي، الألم الصدري، الزلة التنفسية(٣٧).

يعتبر النفث الدموي إيجابياً و لو حدث لمرة واحدة فقط.

يعتبر فقد الوزن إيجابياً في حال خسارة أكثر من ٤,٥ كغ من الوزن أو أكثر من١٠% من وزن الجسم المثالي خلال ٦ أشهر.

بقية الأعراض تعتبر إيجابية في حال استمرارها أكثر من أسبوعين.

- تقسم **صور الصدر** إلى ٣ فئات:

١- صورة نموذجية للتدرن: في حال وجود ارتشاحات عقيدية أو سنخية أو متكهفة تصيب إحدى قمتي الرئتين أو وجود منظر دخني (٣٧).

٢- صورة لا نموذجية: في حال وجود أي شذوذ آخر.

٣- صورة طبيعية.

- يجرى تفاعل السلين لجميع المرضى حيث تعتبر إيجابيته عاملاً موجهاً للتشخيص.

- يضع المرضى الذين لديهم سعال منتج لقشع ثلاث عينات قشع صباحاً قبل الطعام و بعد غسل الفم جيداً في ٣ أيام متتالية.

- يتم تحريض القشع للمرضى الذين لديهم سعال غير منتج بالإرذاذ بسيروم ملحي نصف نظامي لمدة ١٥ دقيقة أو تؤخذ لهم غسالة قصبية عبر التنظير القصبي.

- يجرى تحري مباشر لعصية كوخ في القشع أو الغسالة القصبية بتلوين تسيل- نلسون.

- يجرى زرع القشع على وسط لوفنشتاين- جونسون.

معايير التشخيص:

يشخص تدرن رئوي فعال لدى المريض في حال وجود واحد ممايلي:

١- تحري عصية كوخ إيجابي بالفحص المباشر لمرتين .
٢- تحري عصية كوخ إيجابي بالفحص المباشر لمرة واحدة مع موجودات صورة صدر منسجمة مع التدرن الفعال.
٣- زرع قشع إيجابي على وسط لوفنشتاين- جونسون لمرة واحدة.
٤- حبيبوم مع نخر جبني ضمنه بالخزعة الرئوية مع وجود الشك السريري و وجود صورة صدر منسجمة مع التدرن.
٥- شك سريري قوي مع صورة صدر نموذجية للتدرن مع عدم استجابة على العلاج بصادات واسعة الطيف مع تحسن تام على العلاج التجريبي للتدرن(٣٨).
لم نستخدم هذه الطريقة في تشخيص مرضانا.

التحليل الإحصائي:

يجرى باستخدام تحليل chi square (٣٩)حيث يتم:

١- تحديد وجود فرق مهم إحصائياً بين المرضى الذين يثبت وجود تدرن رئوي فعال لديهم والمرضى الذين يتم نفي التدرن الفعال لديهم من حيث تواتر الأعراض السريرية الكلاسيكية و صورة الصدر النموذجية حيث يتم اعتبار النتائج ذات قيمة إحصائية في حال كانت P value < ٠,٠٥ .

٢- حساب الحساسية و النوعية والقيم التنبؤية الإيجابية و السلبية للإصابة بالتدرن الرئوي الفعال لكل عرض سريري و لصورة الصدر النموذجية.

٤- حجم العينة:

الحد الأدنى لحجم العينة ١٥٠ مريض(٤٠).

٥- المدة الزمنية:

سنة واحدة.

٦- التكاليف:

لا يوجد.

٧- الفرضية البحثية:

تحمل أعراض التدرن الرئوي الكلاسيكية و صورة الصدر النموذجية قيمة تنبؤية إيجابية عالية للإصابة بالتدرن الرئوي الفعال ويشكل غياب بعض الأعراض الكلاسيكية أو غياب وجود صورة نموذجية أو منسجمة مع التدرن منبئاً سلبياً قوياً للإصابة بالتدرن الرئوي الفعال.

٨- السؤال البحثي:

ماهي أهمية أعراض التدرن الرئوي الكلاسيكية و صورة الصدر الشعاعية البسيطة في التنبؤ بوجود تدرن رئوي فعال وتقرير حاجة المريض للعزل التنفسي.

٩- النتائج المتوقعة من هذا البحث:

الحصول على منبئات سريرية و شعاعية بالتدرن الرئوي الفعال يمكن على أساسها اتخاذ القرار بالعزل التنفسي.

المواد والطرق:

أجريت دراسة مقطعية- عرضيّة Cross- Sectional على المرضى المقبولين في مشفى المواساة والأسد الجامعي في الشعب الصدرية وشعب الإسعاف والذين يُشَكّ بوجود سل رئوي فعّال لديهم عند القبول.

تمّ البدء بإدراج المرضى في الدراسة منذ تاريخ ٢٠١٠/٢/١٦ وحتّى تاريخ ٢٠١١/٧/٢٦. حيث أدخل في هذه الدراسة ١٦٢ مريضاً استُبعِدَ منهم ٩ مرضى بسبب عدم إتمام التشخيص عند البعض وللأسباب المذكورة في مخطّط البحث عند البعض الآخر.

وبالتالي أكمل هذه الدراسة ١٥٣ مريضا اعتُبروا مشكوكاً بإصابتهم بسل فعّال عند القبول.

كل المرضى الداخلين في الدراسة تمّ مقابلتهم واستجوابهم حول الأعراض الصدرية (السعال، والقشع ، والنفث الدموي، والألم الصدري، والزلّة التنفّسيّة)، والأعراض العامّة (الحرارة، والتعرّق الليلي، ونقص الوزن)، وتمّ قراءة صورة الصدر الشعاعيّة وتصنيفها إلى نموذجية، ولا نموذجية، وطبيعيّة، وسُجِّلت المعلومات ضمن استبيانات مُصَمَّمة لهذا الغرض.

تم متابعة المرضى الداخلين في الدراسة حتى الوصول إلى التشخيص حيث تم إجراء تحري كوخ بالقشع لثلاثة أيّام متتالية، وبالنسبة للمرضى غير القادرين على التقشّع أُجْرِيَ لهم غسالة قصبيّة أو تمّ تحريض القشع لديهم بالإرذاذ بسيروم ملحي ٣%.

تم إجراء الزرع على وسط لوفنشتاين – جونسن في مخبر السل المرجعي بالنسبة لمرضى مشفى المواساة، وأُجري الزرع على وسط MGIT ووسط لوفنشتاين- جونسن في مخبر الجرثوميّات التابع لمشفى الأسد الجامعي بالنسبة لمرضى مشفى الأسد الجامعي.

تمّ حساب الحساسيّة والنوعيّة لكل عرض سريري ولصورة الصدر النموذجيّة كما حُسِبَت القيم التنبّؤيّة الإيجابية والسلبية لها.

أجري التحليل الإحصائي باستخدام اختبار χ^2 حيث أجري تحليل وحيد المتغيّر لتحري وجود فرق هامّ إحصائيّاً في تواتر الأعراض بين مرضى السل والمرضى الآخرين، وكذلك بالنسبة لتواتر صورة الصدر النموذجية.

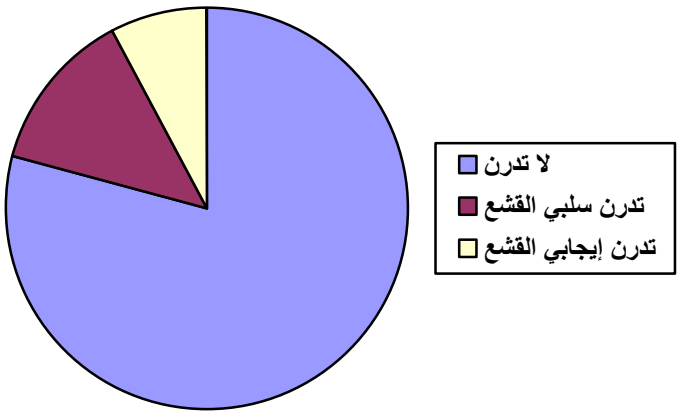
نتائج الدراسة:

كان هناك ١٥٣ مريضاً أكملوا الدراسة وحقّقوا كامل شروطها.

من هؤلاء ٣٢ مريضاً أُثْبِتَ لديهم سل رئوي فعّال أي ما نسبته ٢٠,٩%.

بينما كان هناك ١٢١ مريضاً شُخِّصَ لديهم أمراض أخرى غير السل أي ما نسبته ٧٩,١%.

من بين المرضى الذين شُخِّصَ لديهم سلّ ١٢ مريضاً كانوا إيجابيّي القشع أي ٧,٨%، و٢٠مريضاً كانوا سلبيّي القشع أي ١٣,١%.



كان متوسِّط عمر المصابين بالسل ٣٩ سنة، وكان بينهم ١٦ ذكوراً (٥٣,٢%) والباقي إناث.

وكان بينهم ١١ مريضاً (٤٠,٦%) مدخّنين.

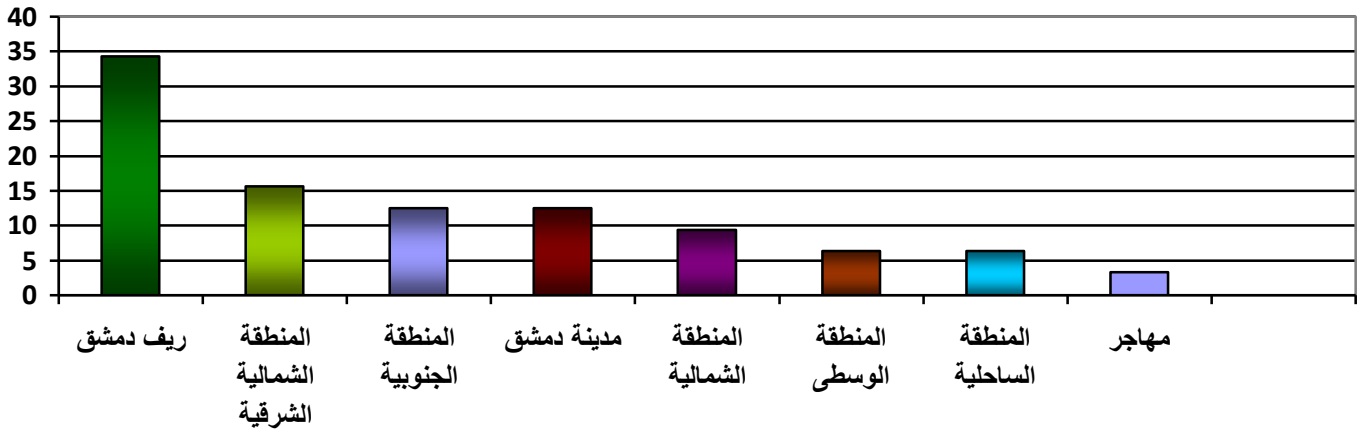
وكان توزّعهم على المناطق كالتّالي:

- ريف دمشق ١١ حالة (٣٤,٣%).
- المنطقة الشمالية الشرقية (دير الزور والحسكة) ٥ حالات (١٥,٦%).
- المنطقة الجنوبية (درعا) ٤ حالات (١٢,٥%).
- مدينة دمشق٤حالات (١٢,٥%).
- المنطقة الشماليّة (حلب وإدلب) ٣ حالات (٩,٤%).

- المنطقة الوسطى ٢ حالة (٦,٣%).

- المنطقة الساحليّة ٢ حالة (٦,٣%).

- حالة واحدة فقط كان مريضاً غير سوري (٣,٣%)، وهو طالب من جمهوريَّة مالي مقيم في المدينة الجامعيّة.



- من الحالات التي شُخِّصَت سل ٦ حالات (١٨,٧%) ذكروا قصَّة واضحة لمخالطة مريض سل رئوي فعّال.

- واحدة فقط من حالات السل (٣,٣%) كان لديها تدرّن رئوي سابق مُعَالَج وجاءت بنكس.

- تمّ حساب حساسيّة ونوعيّة كل عرض سريري وحساسيّة ونوعيّة صورة الصدر النموذجيّة وهي موضّحة في الجدول التالي:

	الحساسية Sensitivity	النوعية Specificity
السعال	%٩٣,٧	%٩,٩
القشع	%٦٥,٦	%٢١,٥
الحرارة	%٦٥,٦	%٦٠,٣
التعرّق الليلي	%٦٥,٦	%٥٢
نقص الوزن	%٦٨,٧	%٣٩,٧
النفث الدموي	%٥٦,٣	%٦١,٩
الزلة التنفّسيّة	%٥٩,٤	%٤٥,٥
الألم الصدري	%٣٤,٤	%٥٣,٧
صورة الصدر النموذجية	%٦٢,٥	%٧٦

نلاحظ أن العرض الأكثر حساسيّةً للسّل هو السعال، والعرض الأكثر نوعيّةً هو النفث الدموي، و نوعيّة صورة الصدر النموذجيّة عالية وهي أعلى من نوعيّة الأعراض السريرية.

كما تمّ حساب القيم التنبّؤيّة الإيجابيّة والسلبيّة لكل عرض سريري ولصورة الصدر النموذجيّة وهي موضّحة في الجدول التالي:

	القيمة التنبّؤيّة الإيجابيّة PPV	القيمة التنبّؤيّة السلبيّة NPV
السعال	%٢١,٦	%٨٥,٧
القشع	%١٨,١	%٧٠,٣
الحرارة	%٣٠,٤	%٨٦,٩
التعرّق الليلي	%٢٦,٦	%٨٥,١
نقص الوزن	%٢٣,١	%٨٢,٧
نفث الدم	%٢٨,١	%٨٤,٢
الزلّة التنفّسيّة	%٢٢,٣	%٨٠,٩
الألم الصدري	%١٦,٤	%٧٥,٦
صورة الصدر النموذجيّة	%٤٠,٨	%٨٨,٥

نلاحظ أنّ الأعراض السريرية تحمل قيم تنبّؤية سلبيّة عالية للسل والحرارة تحمل أعلى قيمة تنبّؤيّة سلبيّة.

وأنّ صورة الصدر النموذجيّة تحمل قيمة تنبّؤيّة سلبيّة عالية بشكل كبير للسل.

تمّ إجراء تحليل وحيد المتغيّر باستخدام اختبار χ^2 لبيان وجود فرق هام إحصائيّاً بين مرضى السل والمرضى الآخرين من حيث تواتر الأعراض السريريّة وصورة الصدر النموذجيّة.

حيث اعتبرت P Value< ٠,٠٥ هامّة إحصائيّاً.

السعال	السل TB	مرض آخر Non-TB
نعم	٣٠	١٠٩
لا	٢	١٢

P Value=٠,٥>٠,٠٥

القشع	السل	مرض آخر
نعم	٢١	٩٥
لا	١١	٢٦

P Value=٠,١٣>٠,٠٥

الحرارة	السل	مرض آخر
نعم	٢١	٤٨
لا	١١	٧٣

P Value=٠,٠٠٨<٠,٠٥

التعرّق الليلي	السل	مرض آخر
نعم	٢١	٥٨

لا	١١	٦٣

P Value=٠,٠٧>٠,٠٥

نقص الوزن	السل	مرض آخر
نعم	٢٢	٧٣
لا	١٠	٤٨

P Value=٠,٣٨>٠,٠٥

نفث الدم	السل	مرض آخر
نعم	١٨	٤٦
لا	١٤	٧٥

P Value=٠,٠٦>٠,٠٥

الزلّة التنفّسيّة	السل	مرض آخر
نعم	١٩	٦٦
لا	١٣	٥٥

P Value=٠,٦٢>٠,٠٥

الألم الصدري	السل	مرض آخر
نعم	١١	٥٦
لا	٢١	٦٥

P Value=٠,٢>٠,٠٥

صورة الصدر النموذجية	السل	مرض آخر
نعم	٢٠	٢٩
لا	١٢	٩٢

P Value=٠,٠٠٠٠٣<٠,٠٥

نلاحظ وجود فرق هام بشكل كبير بين مرضى السل والمرضى الآخرين من حيث تواتر صورة الصدر النموذجية .

أمّا بالنسبة للأعراض السريريّة فلم يكن هناك فرق هام إحصائيّاً في تواتر الأعراض السريريّة بين مرضى السل والمرضى الآخرين باستثناء الحرارة التي كانت أكثر تواتراً عند مرضى السل.

كما تمّ إجراء تحليل وحيد المتغيّر لتحرّي وجود فرق هامّ إحصائيّاً بين مرضى السل إيجابي القشع وسلبي القشع من حيث تواتر الأعراض السريريّة وصورة الصدر الشعاعيّة النموذجيّة.

السعال	سل سلبي القشع	سل إيجابي القشع
نعم	١٨	١٢
لا	٢	٠

P Value= ٠,٢٥>٠,٠٥

القشع	سل سلبي القشع	سل إيجابي القشع
نعم	١٠	١١

لا	١٠	١

P Value=٠,٠١>٠,٠٥

الحرارة	سل سلبي القشع	سل إيجابي القشع
نعم	١٣	٨
لا	٧	٤

P Value= ٠,٩>٠,٠٥

التعرّق الليلي	سل سلبي القشع	سل إيجابي القشع
نعم	١١	١٠
لا	٩	٢

P Value= ٠,١>٠,٠٥

نقص الوزن	سل سلبي القشع	سل إيجابي القشع
نعم	١٣	٩
لا	٧	٣

P Value=٠,٥٥>٠,٠٥

نفث الدم	سل سلبي القشع	سل إيجابي القشع
نعم	١١	٧
لا	٩	٥

P Value=٠.٨٥>٠,٠٥

الزلّة التنفّسيّة	سل سلبي القشع	سل إيجابي القشع
نعم	١١	٨
لا	٩	٤

P Value=٠,٥>٠,٠٥

الألم الصدري	سل سلبي القشع	سل إيجابي القشع
نعم	٩	٢
لا	١١	١٠

P Value=٠,١>٠,٠٥

صورة الصدر النموذجيّة	سل سلبي القشع	سل إيجابي القشع
نعم	١٢	٨
لا	٨	٤

P Value=٠,٧>٠,٠٥

نلاحظ في دراستنا عدم وجود فرق هامّ إحصائيّاً بين مرضى السل إيجابي القشع وسلبي القشع من حيث تواتر الأعراض السريريّة وصورة الصدر النموذجيّة.

لم يُجرَ تحليل عديد المتغيّر لصغر حجم العيّنة.

ملخّص النتائج:

لا يوجد فرق هامّ إحصائيّاً بين مرضى السل والمرضى الذين تم نفي وجود السل لديهم من حيث تواتر الأعراض السريريّة باستثناء الحرارة (P Value=٠,٠٠٨<٠,٠٥).

هناك فرق هام إحصائياً بشكل كبير بين مرضى السل والمرضى الآخرين من حيث تواتر صورة الصدر النموذجيّة (P Value= ٠,٠٠٠٠٣)، وصورة الصدر النموذجيّة تحمل قيمة تنبّؤيّة سلبيّة عالية (٨٨,٥%)، ونوعيّة عالية (٧٦%)، وحساسيّة جيّدة (٦٢,٥%)، هذا مع العلم أنّ مريض واحد فقط في دراستنا شُخِّصَ لديه سل إيجابي القشع وكانت صورة صدره طبيعيّة.

لم نجد فرقاً هامّاً إحصائيّاً بين مرضى السل إيجابي وسلبي القشع من حيث تواتر الأعراض السريريّة وصورة الصدر الشعاعيّة.

تحمل معظم الأعراض السريريّة قيمة تنبّؤيّة سلبية عالية للسل والقيمة التنبّؤيّة السلبيّة للحرارة هي الأعلى بين الأعراض السريرية.

تحمل الأعراض السريريّة قيم حساسيّة متباينة والعرض الأعلى حساسيّةً هو السعال (٩٣,٧%) وهي قيمة عالية.

المناقشة:

بسبب قلّة عدد غرف العزل في المشافي والكلفة الماديّة للعزل التنفّسي النموذجي إن وجد، ولكثرة المرضى المراجعين بأعراض تنفّسيّة تثير الشبهة بالسل كان من المبرَّر البحث عن معايير لعزل المريض المشكوك بإصابته بالسل.

وقد وجدنا بناءً على نتائج هذه الدراسة أن صورة الصدر النموذجية المفترضة في دراستنا هي المنبِّئ الأكثر أهميّةً والأعلى نوعيَّةً للسل الرئوي الفعّال، وتُعتَبَر الحرارة منبّئاً هامّاً بين الأعراض السريرية وفقاً لدراستنا، وبرغم أنّنا لم نجد فرقاً هامّاً إحصائيّاً بين السل إيجابي القشع وسلبي القشع من حيث تواتر الأعراض وصورة الصدر النموذجيّة المفترضة تبقى الصورة النموذجية والحرارة منبّئين هامين بوجود سل فعّال لدى المريض بشكل عام، ويمكن الاعتماد عليهما في تحديد أولوية العزل لدى المرضى المراجعين بأعراض تثير الشك بالسل الرئوي الفعّال.

أظهرت دراسة أجراها روبرت كوهن(٤١) وزملاؤه عام ١٩٩٦ في مشفى Cook County في الولايات المتحدة الأمريكية على ١٠١ مريض- أُثبت السل عند ٤٤ منهم- وجد تكرّر أعراض السعال والقشع وفقد الوزن وصورة الصدر النموذجية عند مرضى السل بشكل أكبر من مرضى غير السل مع تكرر أكثر عند مرضى السل إيجابيي القشع واستنتج كوهن أنّ غياب أعراض السعال والقشع وغياب صورة الصدر النموذجية تشكل منبّئات هامة حول غياب وجود سل لدى المريض، مع ملاحظة أنّ نسبة الانتشار عالية في هذه الدراسة.

كما أجريت دراسة من قبل Pierre Tattevin وزملاؤه(٤٢) في ثلاث مشافي في فرنسا حيث دخل في هذه الدراسة ٢١١ مريضاً. ٤٧ منهم أُثبت لديه سل رئوي بالزرع، وأجري في هذه الدراسة تحليل وحيد المتغيّر وتحليل عديد المتغير أظهر كل منهما وجود فرق هام في تكرار الأعراض السريرية وصورة الصدر النموذجيّة بين مرضى السل والمرضى الذين تم نفي وجود السل لديهم، وتم افتراض نموذج للتنبّؤ بالسل الرئوي الفعال اعتماداً على الأعراض السريرية ونموذج صورة الصدر.

تتفق نتائج دراستنا مع هاتين الدراستين فيما يتعلق بوجود أهميّة كبيرة لصورة الصدر الشعاعية النموذجيّة في التنبّؤ بالسل الرئوي الفعّال مع وجود اختلاف بين دراستنا وهاتين الدراستين فيما يتعلّق بأهميّة الأعراض السريرية.

الاستنتاج:

تحمل صورة الصدر الشعاعية النموذجية أهمية كبيرة في التنبّؤ بالسل الرئوي الفعّال بما تحمله من نوعية عالية وقيمة تنبّؤيّة سلبيّة عالية ولا تحمل الأعراض السريرية أهميّة مشابهة ما عدا الحرارة وهذا يشكّل نقطة خلاف بين دراستنا والدراسات العالميّة المجراة سابقاً في هذا المجال.

سلبيّات الدراسة:

١- عدم إجراء تحليل عديد المتغيّر.

٢- عدم القدرة على استنتاج نموذج تنبّؤي واضح محدّد للسل الرئوي الفعّال.

التوصيات:

١- اعتماد صورة الصدر كعامل موجّه - غير حاسم- في اتخاذ قرار عزل المرضى المشكوك بإصابتهم بسل رئوي فعال.

٢- إجراء دراسة واسعة متعدّدة المراكز في محاولة لاستنباط نموذج تنبّؤي للسل الرئوي الفعّال.

المراجع References

١)- Mario C et al Harrison,s Principles of Internal Medicine ١٧th Edition(page ١٠٠٦).

٢)- Palomino et al Tuberculosis ٢٠٠٧ from Basic Science to Patient Care (page ٦٠) www.Tuberculosis,Textbook.com

٣)- Kayser et al Color Atlas of Medical Microbiology ٢٠٠٥ Theime (page ٢٦٣- ٢٦٤).

٤)- Lonnroth. K,m. Global Epidemiology of Tuberculosis Prospects for Control. Semin Respir Crit Care Med ٢٠٠٨،٢٩،٤٨.

٥)- WHO.Global Tuberculosis Control.WHO/HTM/TB/٢٠٠٨,٣٩٣.Geneva: World Health Organization;٢٠٠٨.Available online at http:"WWW.WHO.int/tb/puplications/global-report/٢٠٠٨/en/index.html(accessed.January٩،٢٠٠٩).

٦)- Annex٢ of WHO Report ٢٠٠٨ ,Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO/HTM/TB/٢٠٠٨,٣٩٣.(WWW.WHO.int/tb/publications/global report.

٧)- Lee B.Reichman et al Tuberculosis: A Comprehensive International Approach. Second Edition,page ٢١٥-٢١٧.

٨)- Nancy E.Dunlap,M.D.,Ph.d.Chairman et al: Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children(Official Statement of the American Thoracic Society And The Centers For Disease Control And Prevention that was Adopted by the ATS Board of Directors, July ١٩٩٩(page ١٣٧٧)

٩)- Russel DG.WHO Puts the tubercle in tuberculosis Not Rev Microbiol ٢٠٠٧;٥:٣٩-٤٧.

١٠)- Afranio Kritski et al Chapter١٥; Tuberculosis in Adults (page ٤٨٩-٤٩٠): Tuberculosis ٢٠٠٧: WWW.Tuberculosis Textbook.com

١١)- American Thoracic Society: Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Dis Med ٢٠٠٠;١٦١:١٣٧١-٩٥.

١٢)- Hopewell PC, Pai M,Maher D,U Plekar M, Raviglione MC. International Standards for Tuberculosis Care. The Lancet ٢٠٠٦;٦:٧١٠-٢٥.

١٣)- Rottenberg. GT, Show P.Radiology of Pulmonary Tuberculosis.Br J. Hosp Med ١٩٩٦;٥٦:١٩٥-٩.

١٤)- Thornton GF.Extra- Pulmonary Tuberculosis, Excluding the Central Nervous System. In: Rossman MD, Mac Gregor R R, Tuberculosis: Clinical Management and New Challenges, Mc Graw- Hill Inc, New YORK: ١٧٣-٨٤،١٩٩٥.

١٥)- Light RW.Tuberculosis Pleural Effusion In: Light RW [ED], Pleural Diseases, ٢nd Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, ٥٧٢-٩١/١٩٩٠.

١٦)- Uehara C,Santoro IL, Nakatani J. Tuberculosis Pleural. J Pneum ١٩٩٣;١٩:٨٨-٩٠.

١٧)- Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capoccetta GB, Saltinic. Adenosin Deaminase and Interferon Gamma Measurements for the Diagnosis of Tuberculosis Pleurisy: a metaanalysis. Int J Tuberc Lung Dis ٢٠٠٤;٨:٦٢٢-٣.

١٨)-Wise GJ, Marella VK. Genito Urinary Manifestations of Tuberculosis. Urol Clin North Am ٢٠٠٣;٣٠:١١١-٢١.

١٩)- Norris AH, Buckley RM. Central Nervous System Tuberculosis. In: Rossman MD, Mac Gregor RR [ED], Tuberculosis: Clinical Management and New Challenges, Mc Graw- Hill Inc, New York: ١٥٧- ٧١،١٩٩٥.

٢٠)- Schlesinger N, Lardizobal A, Rao J, McDonald R. Tuberculosis of the Spine: Experience in an Inner.City.Hospital.J Clin Rheumatol ٢٠٠٥;١١:١٧-٢٠

٢١)- Correa AG.Unique Aspects of Tuberculosis in the Paediatric Population.Clinics in Chest Medicine ١٩٩٧;١٨:٨٩- ٩٨.

٢٢)- World Health Organization.Global Tuberculosis Control- Surveillance, Planning, Financing WHO Report ١٩٩٩.

٢٣)- Up to Date ١٧,٣ Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Adults; Interpreting the TST: Table٣.

٢٤)- دليل العمل في برنامج مكافحة التدرّن: مديريّة الأمراض البيئية والمزمنة، برنامج مكافحة التدرن. إعداد د. سميحة بغدادي، د.فاديا معماري. إشراف مديرية الأمراض البيئية والمزمنة د.محمود كريم دمشق, ٢٠٠٦

٢٥)- The Stop TB Strategy. Geneva. World Health Organization.[Access on March ٢١ ٢٠٠٧].

٢٦)- Al Zahrani K, et al Yeild of Smear, Culture and Amplification Tests from Repeated Sputum Induction for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis .Int J Tuberc Lung Dis ٢٠٠١;٥:٨٥٥-٦٠.

٢٧)- Ganswrie R et al. Comparison of BACTEC MGIT٩٦٠ System and BACTEC ٤٦٠ TB System for Growth and Detection of Mycobacteria from Clinical Specimens.Malays J Pathol ٢٠٠٤;٢٦:٩٩- ١٠٣.

٢٨)- Piersimoni et al. Relevance of Commercial Amplification Methods for Direct Detection of Mycobacterium Tuberculosis Complex in Clinical Samples. J Clin Microbiol ٢٠٠٣;٤١:٥٣٥٥-٦٥.

٢٩)- Palomino et al Tuberculosis ٢٠٠٧ from Basic Science to Patient Care Chapter ١٤: New Diagnostic Methods ٤٤١-٤٧٩.

٣٠)- Daniel Brondie et al the Diagnosis of Tuberculosis CLINICS IN CHEST MEDECINE ٢٠٠٥ page ٢٤٧- ٢٧١.

٣١)- Behzad Sabazian, Do et al Treatment of Active; Tuberculosis: Challenges and Prospects Clin Chest Med ٢٦ (٢٠٠٥) ٢٧٤- ٢٧٥.

٣٢)- American Thoracic Society Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis MMWR Recomm Rep ٢٠٠٣;٥٢(RR-١١) ١-٧٧.

٣٣)- Lei Bold J E et al The Ocular Toxicity of Ethambutol and its Relation to Dose.Ann Ny Acad ١٩٦٦;١٣٥:٩٠٤-٩.

٣٤)- WHO Tuberculosis XDR- TB The Facts November ٢٠٠٧.

٣٥)- WHO Implementing the WHO Stop TB Strategy A Handbook for National TB Control Programmes WHO/HTM/TB/٢٠٠٨,٤٠١: ٦٠- ٧٥.

٣٦)- Juan P.Wisnivesky et al. Evaluation of Clinical Parameters to Predict Mycobacterium Tuberculosis in Inpatients. Arch Intern Med.٢٠٠٠;١٦٠:٢٤٧١-٢٤٧٦.

٣٧)- Alfred P.Fishman et al. Pulmonary Diseases and Disorders.٤thEdition,page ٢٤٦٨- ٢٤٦٩.

٣٨)- International Standards for Tuberculosis Care ٢٠٠٦,page٦.

٣٩)- William C.Schfler.Statistics for Biological Sciences,٢ndEdition.

٤٠)- S.K.Lwanga et al. Sample Size Determination in Health Studies, A Practical Manual. World Health Organization, Geneva ١٩٩١.

٤١)- Robert Cohen et al The Validity of Classic Symptoms and Chest Radiographic Configuration in Predicting Pulmonary Tuberculosis. Chest ١٩٩٦;١٠٩;٤٢٠- ٤٢٣. http:"www.chestjournal.org/content/١٠٩/٢/٤٢٠

٤٢)- Pierre Tattevin et al. The Validity of Medical History, Classic Symptoms, and Chest Radiographs in Predicting Pulmonary Tuberculosis. Chest١٩٩٩;١١٥;١٢٤٨-١٢٥٣.
http:"chestjournal.chestpubs.org/content/١١٥/٥/١٢٤٨.full.html.