

مدیریت عفونت سل نهفته

عفونت نهفته سل^۱ که تخمین زده می شود یک چهارم جمعیت دنیا به آن مبتلا هستند، حالتی است که پاسخ سیستم ایمنی به باسیل سل قابل اثبات است، ولی در عین حال هیچ شواهدی حاکی از بیماری فعال سل در فرد وجود ندارد.

خطر تبدیل این حالت به بیماری فعال، در صورتی که نقص ایمنی وجود نداشته باشد، در کل دوره زندگی پنج تا ده درصد و عمدتاً مربوط به پنج سال اول دوره آلودگی (ابتلا به عفونت) است؛ که با استفاده از درمان پیشگیرانه (پروفیلاکسی دارویی) می توان این خطر را بین ۶۰ تا ۹۰ درصد کاهش داد. برای دستیابی به اهداف تعیین شده توسط سازمان جهانی بهداشت تا سال ۲۰۳۵، (یعنی کاهش ۹۰ درصدی در بروز بیماری و ۹۵ درصدی در مرگ و میر ناشی از آن، در مقایسه با ۲۰۱۵)، تشخیص سل نهفته و درمان پیشگیرانه آن، اقدامی کاملاً ضروری است؛ ولی از آنجا که درمان پیشگیرانه خود می تواند گاهی سبب رخداد عوارض خطیر، بروز مقاومت دارویی و تحمیل هزینه های گزاف شود، تجویز آن بصورت روتین برای همه افراد مبتلا به عفونت سلی منطقی نبوده و صرفاً باید در شرایط ویژه و گروه های جمعیتی خاص مورد استفاده قرار گیرد تا منافع آن از حیث هزینه و خطرات احتمالی به نحو معقولانه ای بیشتر شود [۱].

سیاست کنونی برنامه کشوری کنترل سل، با توجه به آخرین متون و مستندات علمی، شرایط فعلی اپیدمیولوژیک سل و همچنین منابع موجود در کشور، بر انجام غربالگری سیستماتیک و تجویز درمان پیشگیرانه سل نهفته "حداقل برای گروه های جمعیتی زیر" قرار گرفته است:

۱. افراد در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به سل ریوی یا سل حنجره؛
۲. افراد مبتلا به ویروس اچ آی وی؛
۳. در کسانی که قرار است داروهای آنتاگونیست TNF برایشان آغاز شود؛
۴. افراد کاندید دریافت پیوند عضو یا مغز استخوان؛
۵. بیماران تحت دیالیز؛
۶. مبتلایان به سیلیکوزیس شناخته شده.

بخش اول:

شیوه مدیریت موارد تماس با فرد مسلول

بخش اول: شیوه مدیریت موارد تماس با فرد مسلول

به جز سل ریوی و سل حنجره، سایر اشکال سل خطر انتقال به سایر افراد را ندارند و در مورد سل پلور و سایر انواع سل خارج ریوی نیز در صورت درگیری همزمان ریوی باید مانند سل ریوی برخورد شود.

میزان انتقال سل به عوامل متعددی بستگی دارد که می توان آنها را در سه محور زیر طبقه بندی کرد:

- **عوامل مرتبط با فرد بیمار:** از میان این عوامل می توان به مثبت بودن آزمایش اسمیر خلط (و احتمالاً سایر نمونه های تنفسی)، وجود حفره^۱ در ریه، و داشتن سرفه فراوان اشاره کرد که همگی سبب افزایش خطر انتقال بیماری می شوند.
- **شرایط محیطی:** بدیهی است احتمال انتقال بیماری در تماس های نزدیک و طولانی مدت مانند سکونت در منزل مشترک و یا تماس در محیط های کوچک و شلوغ با فرد بیمار، بیشتر ولی در تماس های گذرا و اتفاقی جزئی و قابل چشم پوشی است.
- **ویژگی ها و وضعیت سلامتی فرد در معرض تماس:** از خصوصاتی که فرد را پس از تماس نزدیک با فرد مسلول، بیشتر مستعد ابتلا به بیماری سل می کنند می توان به داشتن سن زیر پنج سال، ابتلا به HIV، نقص سیستم ایمنی یا دریافت داروهای تضعیف کننده ایمنی، نارسایی کلیوی، سیلیکوزیس، دیابت و جراحی گاسترکتومی یا بای پاس ژژنوابلیال اشاره کرد [۲].

واژگان کلیدی:

تعریف Index Case:

Index case فردی است که در یک جمعیت، گروه یا خانواده، اولین مورد شناسایی شده بیماری بوده است.

در صورتی که index case یک فرد مبتلا به سل ریوی یا سل حنجره باشد، اطرافیان وی باید حتما مورد بررسی قرار گیرند. بررسی اطرافیان فرد مبتلا به سل خارج ریوی (به جز سل حنجره) ضروری نیست، مگر آنکه درگیری هم زمان ریوی وجود داشته باشد. [۱-۳].

اگرچه سل ریوی در کودکان معمولاً از نوع کم باسیل^۲ بوده و قابلیت انتقال چندانی به سایرین ندارد، با این حال از آنجا که در اکثریت موارد، کودک مبتلا، بیماری خود را از یکی از افراد نزدیک در خانواده کسب می کند، در صورت ابتلای کودک به هر نوع سل (اعم از ریوی و خارج ریوی) بررسی اطرافیان با هدف شناسایی منبع بیماری ضروری است. (Source case investigation) [۲, ۳]

1. Cavitory lesion
2. Paucibacillary

بررسی سل (اعم از سل فعال و نهفته)، در اطرافیان سه دسته از Index case های بیماری الزامی است [۱-۳]:

۱. بیماران مبتلا به سل ریوی؛
۲. بیماران مبتلا به سل حنجره؛
۳. کودکان مبتلا به سل

تعریف مورد در تماس:

به شخصی گفته می شود که با یک بیمار مبتلا به سل مواجهه داشته است (صرف نظر از میزان تماس)

تعریف مورد در تماس نزدیک^۱:

کسانی که از سه ماه قبل از تشخیص سل با بیمار در یک منزل زندگی می کرده اند، یا اگرچه با بیمار در یک منزل زندگی نمی کنند اما در طول این مدت حداقل یک شب، یا ساعات طولانی و متوالی طی روز در یک مکان بسته یا اتاق، با بیمار به سر برده اند [۳، ۴] مورد تماس نزدیک^۲ محسوب می گردند. همکاران بیمار در محل کار، به شرط تماس در محیط بسته و طی ساعات طولانی و متوالی می توانند مشمول بیماریابی باشند [۳، ۴]. البته در مورد بررسی همکاران بیمار، باید حفظ اسرار بیمار به دقت مدنظر بوده و با همکاری وی و حسب مورد و در صورت ضرورت اقدام شود.

همواره اولویت بررسی با افرادی است که با فرد بیمار در یک منزل سکونت دارند [۲].

تعریف دوره واگیری یا سرایت پذیری بیماری:

از سه ماه قبل از تشخیص سل تا دو هفته بعد از شروع درمان ضد سل (البته به شرط پاسخ بالینی)، فرد بیمار مسری تلقی می گردد و افراد در تماس در این دوره زمانی باید مورد بررسی قرار گیرند [۳، ۴]. دوره واگیری سل ریه در مبتلایان به سل مقاوم به چند دارو (MDR) طولانی تر [۲] و تا زمانی است که بیمار پاسخ بالینی و حداقل دو نمونه اسمیر خلط منفی داشته باشد (اجماع نظر در کمیته فنی کشوری).

1. Close contact

۲. در برخی کشورهای توسعه یافته که در تلاش برای دستیابی به مرحله حذف بیماری سل در کشورشان هستند، داشتن ۱۰ ساعت تماس زیر یک سقف در هفته را تماس نزدیک محسوب می کنند؛ لذا ما باید با توجه به شرایط محلی، منابع موجود و ضمن رعایت اصل رازداری در این زمینه برنامه ریزی و اقدام کنیم.

اولویت در بررسی موارد در تماس

اولویت بررسی ها باید با آن دسته از افراد در تماس نزدیکی باشد که:

۱. با فرد مبتلا به سل حنجره و یا موردی از سل ریوی تماس داشته اند که نتیجه آزمایش اسمیر یا GeneXpert یکی از نمونه های خلط، لاواژ برونش^۱ یا شیره معده^۲ بیمار مثبت بوده؛ (و / یا) در عکس ریه بیمار ضایعه کاویتاری^۳ مشاهده می شود. [۲]
۲. به دلیل داشتن حداقل یکی از شرایط زیر، احتمال بیشتری برای تبدیل عفونت سلی به بیماری فعال سل دارند و لذا باید سریعاً مورد بررسی قرار گیرند:

۱-۲. کودکان زیر پنج سال در تماس نزدیک:

به دلیل آن که ابتلا به بیماری سل در پی ایجاد عفونت سلی، در کودکان بیشتر اتفاق افتاده، دوره ی کمون کوتاه تری داشته و بیشتر به صورت اشکال کشنده و شدید تظاهر می کند و از طرفی در بررسی ها دیده شده که بروز اختصاصی سنی بیماری در کودکان دارای تست پوستی توبرکولین مثبت، تا سن چهار سالگی کاهش می یابد.

۲-۲. افراد در تماس نزدیک دارای نقص / ضعف سیستم ایمنی:

✓ افراد مبتلا به ویروس HIV.

✓ دریافت کننده های داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مانند:

- کسانی که داروهای آنتاگونیست TNF دریافت می کنند،
- کسانی که شیمی درمانی می شوند،
- کسانی که کورتون طولانی مدت (معادل پردنیزولون با دوز روزانه ۱۵ mg یا بیشتر، برای مدت بیش از ۴ هفته) دریافت می کنند.

✓ دریافت کنندگان عضو پیوندی،

✓ مبتلایان به سیلیکوزیس،

✓ افراد دیابتی،

✓ کسانی که گاسترکتومی یا جراحی بای پاس ژژنوالیال^۴ داشته اند.

1. Broncho-alveolar lavage (BAL)
2. Gastric washing
3. Cavitory lesion
4. Jejunioleal bypass

نکات مهم:

- نکته ۱-** همواره اولویت بررسی با افرادی است که با فرد بیمار در یک منزل سکونت دارند [۲]. لذا بدیهی است اعضای خانواده بیمار حداقل افرادی هستند که می بایست تحت بررسی و پیگیری فعال قرار گیرند.
- نکته ۲-** هرچه شدت، تواتر و طول مدت تماس یک فرد با بیمار مسلول مسری بیشتر باشد احتمال آلوده شدن و ابتلای وی به بیماری فعال بیشتر شده و لذا ویژگی های مواجهه، خود می تواند در تصمیم گیری ما در حین فرآیند بررسی اطرافیان اثرگذار باشد.
- نکته ۳-** لازم است به بررسی اطرافیان بیمارانی که در موقع تشخیص به دلیل سل فوت می کنند توجه بیشتری شود.
- نکته ۴-** در مبتلایان به عفونت های ریوی با مایکوباکتریوم های غیر سلی (مایکوباکتریوم های محیطی / آتیپیک / NTM) مانند *M. simiae*, *MAC*, *M. kansasii*, *M. abscessus*، بررسی اطرافیان لازم نمی باشد [۲].

چگونگی آغاز فرآیند بررسی اطرافیان (موارد تماس نزدیک):

گام اول: تهیه لیست افراد در تماس نزدیک

در بخشی از ویزیت / مصاحبه اول بیمار، باید به شناسایی و بررسی موارد در تماس نزدیک با بیمار پرداخت. برای این کار باید ابتدا به استخراج لیست تمامی افراد در تماس با بیمار در طول دوره ی سرایت پذیری بیماری وی (که حداقل به مقطع زمانی سه ماهه قبل از تشخیص بیماری تا زمان مصاحبه فعلی بر می گردد) بدون توجه به طول مدت تماس پرداخت و سپس در مورد هر یک از موارد تماس "نوع تماس، تواتر تماس، طول مدت تماس و وضعیت سلامت یا بیماری اخیر" را مورد پرسش و ثبت قرار داد. از آنجایی که بیماران در زمان اولین ویزیت و مصاحبه با پزشک / کارمند بهداشتی ممکن است به دلیل فشارهای روحی و استرس های اجتماعی مرتبط با بیماری (نظیر ترس از عدم بهبودی، مرگ، طرد شدن توسط خانواده و دوستان) از معرفی تعدادی و یا تمامی افراد در تماس نزدیک خود خودداری نمایند؛ توصیه می شود علاوه بر مصاحبه اولیه، حداقل یکبار دیگر در طول ۲ هفته اول درمان جهت اطمینان از کامل بودن لیست افراد در تماس نزدیک و انجام اقدامات لازم برای ایشان اقدام فعال به عمل آید. بهترین مکان برای ویزیت و مصاحبه دوم محل سکونت بیمار است. (البته با رعایت اصول رازداری پزشکی) ضمن تأکید بر رعایت رازداری و کسب اجازه از فرد مسلول، به عنوان یک اصل؛ لازم است پزشک معالج/مسئول بیمار نسبت به مراجعه هرچه سریع تر به محل سکونت بیمار جهت بررسی میدانی و انجام اقدامات لازم برای بیماریابی سل در میان افراد در تماس نزدیک اقدام نماید.

این بررسی میدانی می‌بایست ترجیحاً ظرف ۷۲ ساعت و حداکثر یک هفته از زمان ویزیت/ مصاحبه اولیه بیمار به عمل آید. یکی از فوائد مهم این بررسی میدانی کشف موارد تماس نزدیکی است که از طریق مصاحبه اولیه با بیمار از وجود آنها مطلع نشده بودیم. (مثل مشاهده کودک یا اسباب بازی یا لباس بچگانه در منزل و...)

کل فرآیند بررسی فعال و ارزیابی پزشکی برای موارد در تماس نزدیک دارای اولویت بیشتر (که در بالا لیست آنها ارائه شد) باید ظرف مدت ۲ هفته از شروع درمان **index case** به اتمام رسیده و درمان دارویی پیشگیرانه (کمپروپیلاکسی) برای موارد دارای اندیکاسیون آغاز شده باشد.

گام دوم- رد سل فعال:

در برخورد با فردی که با بیمار مسلول تماس نزدیک داشته است، اولین اقدام رد سل فعال می‌باشد [۳]. به عبارت دیگر، ضروری است دقت شود که تا زمانی که تشخیص سل فعال در فرد رد نشده است، درمان عفونت نهفته سلی (پروپیلاکسی دارویی) به هیچ عنوان شروع نشود.

اقدامات مورد نیاز برای اجرای گام دوم (رد سل فعال) به شرح زیر است:

الف) شرح حال و بررسی بالینی

رد سل فعال با گرفتن شرح حال و انجام معاینه بالینی شروع می‌شود. به این منظور باید علائم مرتبط با سل فعال از افراد در معرض تماس نزدیک سوال شود و چنانچه فرد علامتدار است جهت تشخیص یا رد بیماری بر اساس دستورالعمل کشوری بیماری سل اقدام گردد. تاکید بر علائم اصلی بیماری سل ریوی شامل سرفه، خلط (خصوصاً خلط خونی)، تب، کاهش وزن، تعریق شبانه، تنگی نفس، درد قفسه سینه و خستگی مفرط [۱] و همچنین توجه به علائم سل خارج ریوی (مثل لنفادنوپاتی) ضروری است.

ب) آزمایش خلط

انجام آزمایش خلط برای هر فرد در تماس نزدیک **علامت دار** و / یا در صورت **غیر طبیعی بودن گرافی قفسه سینه** ضروری است [۵، ۶] که باید بر اساس دستورالعمل کشوری بیماری سل انجام گردد.

یادآوری:

برای رد سل فعال در کودکان زیر پنج سال، از معیارهای پنجگانه تشخیصی استفاده می‌شود.

ج) رادیوگرافی قفسه سینه^۱ (اندیکاسیونهای انجام CXR برای رد سل فعال)

- انجام گرافی ساده قفسه سینه در سه حالت زیر ضروری است [۱، ۵-۷]:
۱. فرد در تماس، علامت دار و مشکوک به ابتلا به سل فعال باشد.
 ۲. فرد در تماس، آزمون پوستی توبرکولین و یا تست IGRA مثبت دارد.
 ۳. فرد در تماس، کودک زیر پنج سال باشد.

نکات مهم:

نکته ۱- برای بزرگسالان و کودکان پنج سال و بالاتر در تماس نزدیک، انجام عکس قفسه سینه با نمای رخ (PA^۲) و جهت اطفال زیر پنج سال، عکس قفسه سینه با دو نمای رخ و نیمرخ^۳ توصیه می گردد [۵].

نکته ۲- انجام سایر اقدامات تشخیصی رادیولوژیک مانند سی تی اسکن، در غربالگری اطرافیان فرد مسلول جایگاهی ندارد و باید فقط در موارد خاصی که طبق نظر پزشک، جهت بررسی فرد علامت دار لازم است انجام شود.

نحوه پیگیری سل فعال:

خطر تبدیل عفونت سلی به بیماری فعال سل، در ۲ سال اول بعد از مواجهه با میکروب در حداکثر مقدار خود قرار دارد. لذا چنانچه در ارزیابی اولیه، فرد در تماس علائم خاصی نداشته باشد و بررسی ها هم عفونت نهفته را رد کند، می بایست:

۱. ضمن آموزش علائم بیماری، به فرد یادآور شد که در صورت احساس ناراحتی مراجعه نماید.
۲. فرآیند بیماریابی سل فعال به ترتیب ۱، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ماه پس از بررسی اولیه تکرار شود.

گام سوم - تشخیص سل نهفته:

در عمل، گام سوم بررسی اطرافیان (تشخیص سل نهفته)، بطور همزمان با گام دوم آن (رد سل فعال) به اجرا در می آید؛ به این معنا که تست تشخیصی سل نهفته معمولاً در همان زمانی که بررسی علائم بالینی برای افراد در تماس صورت می گیرد انجام می شود.

الف) تشخیص سل نهفته در کودکان زیر پنج سال در تماس

در این گروه سنی، روش ارجح بررسی عفونت نهفته سلی، انجام آزمون پوستی توبرکولین^۱ (یا همان PPD test)^۲ می باشد [۵، ۶]. همچنین در گام دوم بررسی اطرافیان، از این تست به

1. Chest X Ray (CXR)
2. Postero-Anterior view (PA)
3. PA & lateral views

عنوان یکی از معیارهای پنجگانه تشخیصی سل اطفال، به منظور تشخیص و یا رد سل استفاده می شود (به عبارت دیگر در این گروه سنی، آزمون پوستی توبرکولین کاربرد دو منظوره دارد). در کودک زیر پنج سال در تماس نزدیک، باید پس از رد سل فعال، و بدون توجه به جواب PPD، درمان پیشگیرانه شروع شود.

اما اهمیت پاسخ این تست در تعیین طول مدت تجویز درمان پیشگیری است.

۱. چنانچه قطر ایندوراسیون مشاهده شده در تست PPD "پنج میلی متر و یا بیشتر"

باشد، عفونت نهفته اثبات و کل دوره درمان پیشگیری باید تکمیل گردد.

۲. در صورتیکه قطر ایندوراسیون مشاهده شده در تست PPD "کمتر از پنج میلی متر"

باشد، این آزمون باید پس از سه ماه تکرار شود؛ و سپس:

- چنانچه نتیجه تست دوم نیز منفی (کمتر از پنج میلی متر) باشد، ابتلا به عفونت نهفته رد و درمان پیشگیرانه قطع می شود.

- در صورتیکه نتیجه تست دوم، مثبت (پنج میلی متر و یا بیشتر) باشد، ضمن انجام مجدد رادیوگرافی قفسه سینه (و در صورت نیاز بررسی های تکمیلی برای رد سل فعال)، درمان پیشگیرانه بدون وقفه و تا تکمیل دوره درمان ادامه خواهد یافت [۸].

الگوریتم شماره ۱ نحوه بررسی کودکان مورد تماس زیر پنج سال را نشان می دهد.

ب) تشخیص سل نهفته در بزرگسالان و کودکان پنج سال و بالاتر

در کودکان بالای پنج سال، نوجوانان و بالغین در تماس با فرد مسلول، روش ارجح برای تشخیص عفونت نهفته سلی انجام تست IGRA^۱ (با نامهای تجاری کوانتی فرون^۲ و تی اسپات^۳) است.

علل ارجحیت این تست، نسبت به آزمون پوستی توبرکولین عبارتند از: [۱، ۵، ۶]

- داشتن دقت بیشتر؛
 - عدم نیاز به مراجعه مجدد (بجز موارد با پاسخ نامشخص Indeterminant)؛
 - عدم مثبت شدن کاذب با واکسن BCG و یا مایکوباکتریوم های محیطی است
- معذک در صورت موجود نبودن تست IGRA یا عدم امکان استفاده از آن، انجام آزمون پوستی توبرکولین به عنوان روش جایگزین، مورد قبول است [۶].

1. Tuberculin Skin Test (TST)
2. Purified Protein Derivative
3. Interferon-Gamma Release Assays
4. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT)
5. T-SPOT®.TB test (T-Spot)

نکته: در سنین بالاتر از ۶۵ سال، به علت ریسک بالای عوارض کبدی [۹]، درمان پیشگیرانه سل نهفته توصیه نمی شود. لذا در این گروه سنی چنانچه مواجهه نزدیک با فرد مسلول رخ داده باشد، ضمن این که ضروری است سل فعال رد شود، انجام اقدامات تشخیصی جهت تشخیص سل نهفته ضرورتی ندارد. تنها مورد استثناء زمانی خواهد بود که به تشخیص پزشک متخصص، فواید دریافت درمان پیشگیرانه به خطراتش بیارزد و تحت مسئولیت مستقیم او تجویز شود.

از آنجایی که شواهد علمی کافی در زمینه برخورد مناسب در کسانی که سابقه بیماری سل درمان شده یا عفونت نهفته سلی (PPD یا IGRA مثبت) در گذشته داشته اند، وجود ندارد؛ چنانچه فرد مورد تماس، قبلاً درمان ضد سل یا درمان پیشگیرانه دریافت کرده است، تکرار آزمایشات تشخیصی و تجویز مجدد درمان پیشگیرانه ضروری نمی باشد؛ در عین حال باید سل فعال بر اساس علائم بالینی و رادیوگرافی قفسه سینه رد شود [۲، ۵، ۶].

چنانچه فرد در تماس، در زمره افراد با استعداد یا ریسک بالا^۱ و یا متوسط^۲ برای ابتلا به بیماری سل بوده و تست اولیه او (PPD یا IGRA) منفی باشد، ضروری است آزمایش مربوطه (با همان روش بار اول) مجدداً به فاصله سه ماه از آزمایش اول تکرار گردد (مگر اینکه در زمان آزمایش اول، سه ماه از آخرین تماس وی با فرد بیمار گذشته باشد)؛ و در صورتی که نتیجه تست دوم هم منفی بود، ابتلا به عفونت نهفته سلی رد می شود. اما اگر نتیجه تست دوم مثبت گزارش شد، شروع درمان پیشگیرانه ضروری است [۲، ۵].

ملاک مثبت یا منفی بودن آزمون پوستی توبرکولین در جدول ۱ خلاصه شده است.

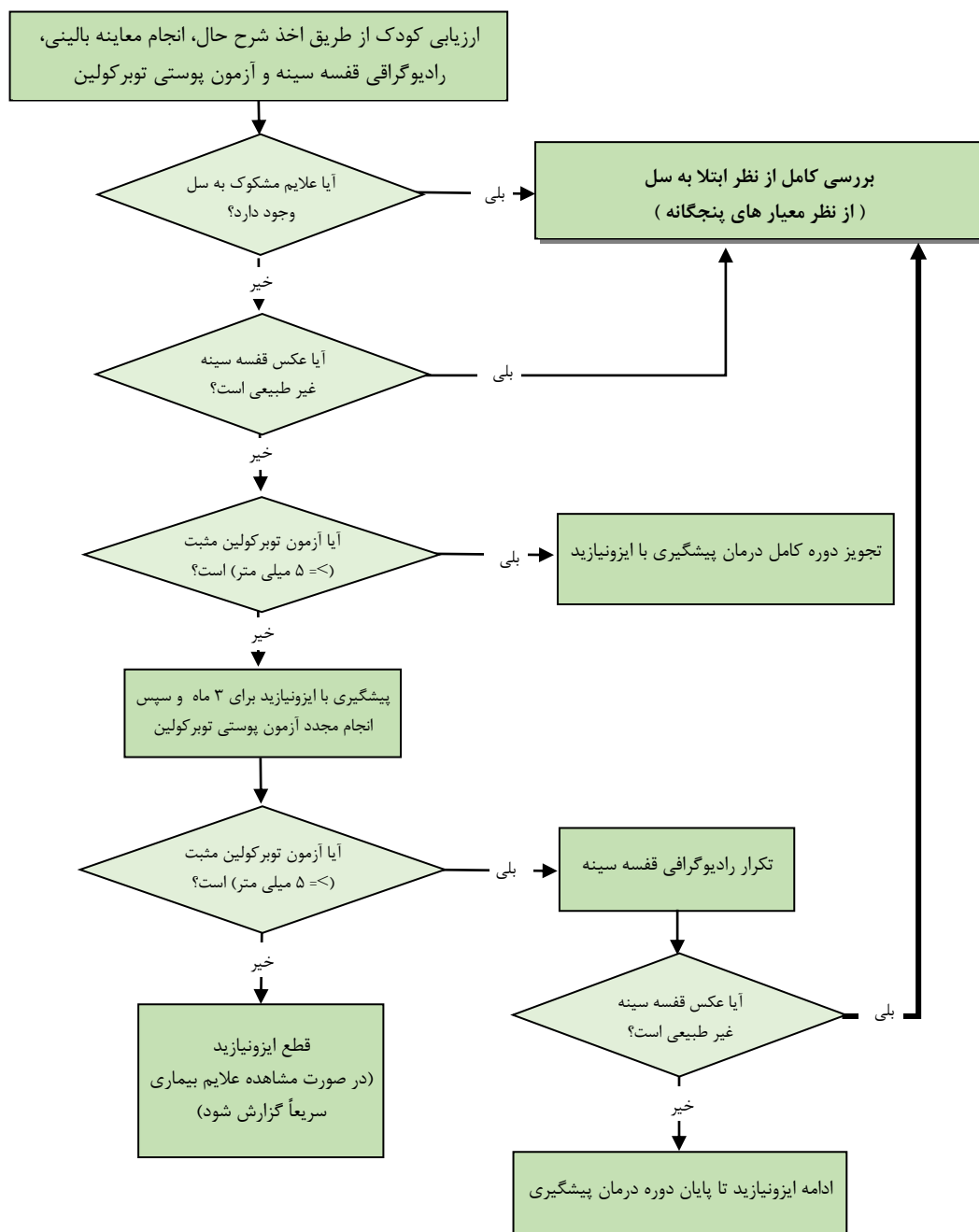
جدول ۱- ملاک مثبت بودن آزمون پوستی توبرکولین در افراد در تماس نزدیک [۶]

گروه هدف	قطر ایندوراسیون	
کودکان زیر ۵ سال	۵ میلی متر یا بیشتر	
بزرگسالان و کودکان پنج سال و بالاتر	با ریسک بالا	۵ میلی متر یا بیشتر
	با ریسک متوسط یا کم	۱۰ میلی متر یا بیشتر

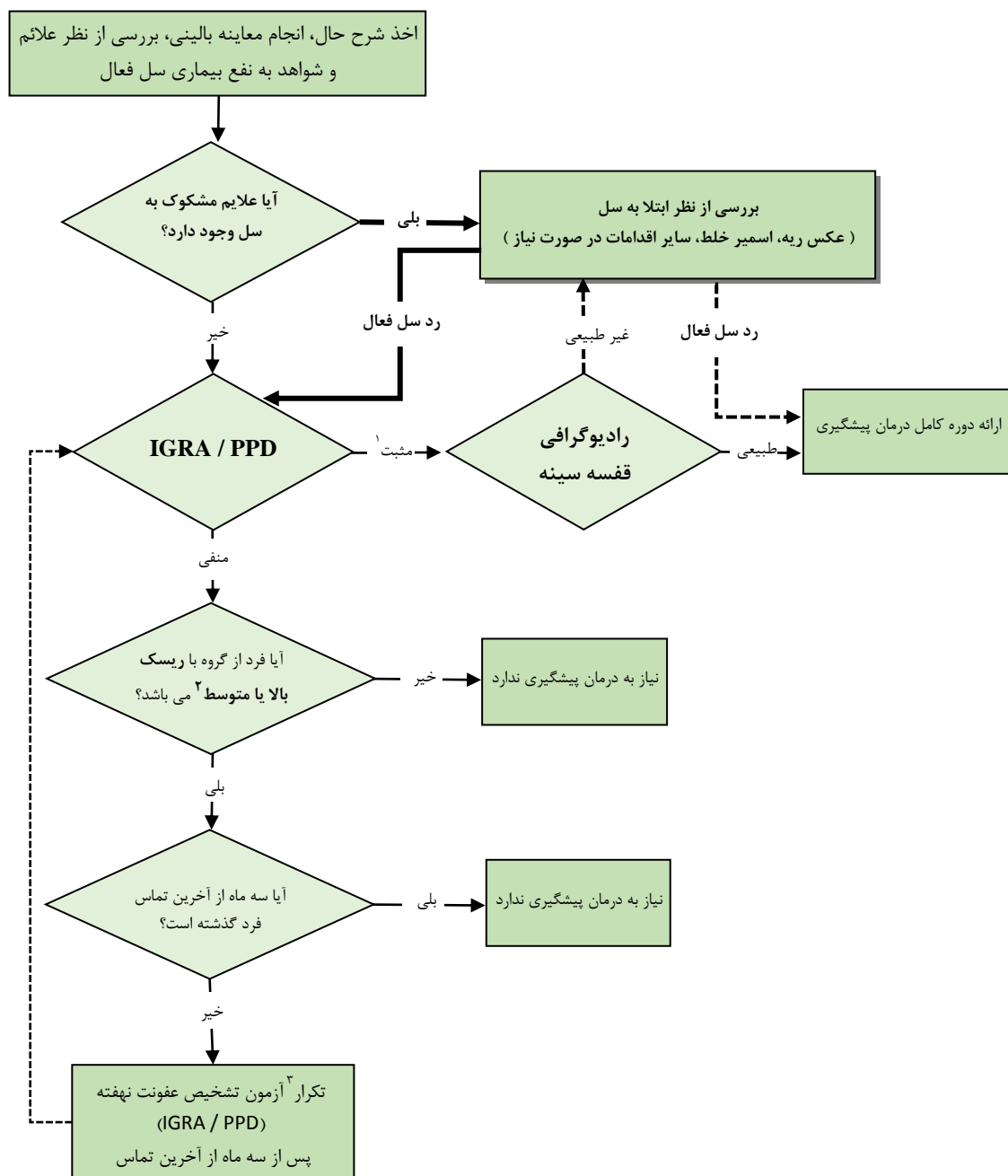
الگوریتم شماره (۲)، نحوه بررسی بزرگسالان و کودکان پنج سال به بالای در تماس نزدیک را نشان می دهد

۱. افراد با ریسک بالا (High Risk): داشتن نقص ایمنی، مصرف داروی تضعیف کننده سیستم ایمنی، سیلیکوزیس
 ۲. افراد با ریسک متوسط (Moderate Risk): افراد دیابتی، معتادان تزریقی، موارد با نارسایی کلیوی

الگوریتم شماره (۱): نحوه بررسی کودکان مورد تماس زیر پنج سال



الگوریتم شماره (۲): نحوه بررسی بزرگسالان و کودکان پنج سال به بالای در تماس نزدیک



۱. در مورد ملاک مثبت بودن آزمون PPD، به جدول ۱ رجوع شود.

۲. در مورد مصادیق استعداد یا ریسک متوسط و بالا برای ابتلا به سل، به متن رجوع شود.

۳. آزمون به همان روش قبلی باید تکرار شود.

درمان پیشگیرانه (پروفیلاکسی دارویی)

رژیم درمانی مورد توصیه، استفاده از ایزونیازید به مدت نه ماه می باشد [۵] که باید روزانه و با دوز 5mg/kg/day و حداکثر ۳۰۰ میلی گرم در روز برای بزرگسالان و با دوز 10mg/kg/day برای کودکان تجویز شود [۵]. در صورت عدم همکاری فرد مورد تماس در تکمیل دوره نه ماهه حداقل زمان مورد قبول برای دوره درمان پیشگیرانه، شش ماه می باشد [۱].

تجویز همزمان ویتامین B6 با ایزونیازید توصیه می گردد.

رژیم جایگزین، استفاده از ترکیب ایزونیازید و ریفاپنتین^۱ می باشد که به صورت هفتگی مصرف می شود. این رژیم (که با علامت اختصاری 3HP نیز نمایش داده می شود)، باید در موارد خاص و صرفاً تحت نظارت مستقیم پرسنل بهداشتی درمانی مورد استفاده قرار گیرد [۱]. همچنین باید به خاطر داشت که این رژیم در کودکان زیر دو سال، زنان حامله یا شیرده و مبتلایان به نارسایی کلیوی توصیه نمی شود [۵، ۱۰].

جدول ۲- رژیم های پروفیلاکسی دارویی توصیه شده در برنامه کشوری کنترل سل [۱، ۵]

رژیم مورد استفاده	دوز بر اساس وزن	حداکثر دوز
ایزونیازید روزانه به تنهایی (به مدت شش تا نه ماه)	بزرگسالان: 5 mg/kg	۳۰۰ میلی گرم
	کودکان: 10 mg/kg	
ترکیب ایزونیازید و ریفاپنتین هفتگی به مدت سه ماه (۱۲ دوز)	(اعم از بزرگسال و کودک) ایزونیازید: 15 mg/kg ریفاپنتین (با توجه به گروه وزنی):	
	۱۰ تا ۱۴ کیلوگرم	300 mg
	۱۴,۱ تا ۲۵ کیلوگرم	450 mg
	۲۵,۱ تا ۳۲ کیلوگرم	600 mg
	۳۲,۱ تا ۴۹,۹ کیلوگرم	750 mg
	۵۰ کیلوگرم و بیشتر	900 mg
ایزونیازید: ۹۰۰ میلی گرم ریفاپنتین: ۹۰۰ میلی گرم		

در ایران استفاده از رژیم های دارویی مبتنی بر ریفامپین جهت پیشگیری توصیه نمی شود (اجماع نظر در کمیته فنی کشوری).

ضروری است در زمان شروع درمان پیشگیرانه در مورد عوارض دارویی احتمالی توضیحات لازم داده شود. همچنین فرد در دو ماه اول به صورت ماهیانه ویزیت گردد و از نظر علائم احتمالی سل فعال، تبعیت درمان و عوارض احتمالی داروی پیشگیری مورد ارزیابی قرار گیرد [۱، ۵].

1. Rifapentine

نکات مهم:

- نکته ۱-** درمان پیشگیری تنها به شرط رد بیماری فعال سل قابل تجویز است.
- نکته ۲-** از هر فرد که قرار است درمان پیشگیری دریافت کند باید CXR تهیه شود (به منظور کاربرد در رد بیماری سل فعال)
- نکته ۳-** دوره درمان پروفیلاکسی در سه دسته از افراد در تماس (یعنی کودکان با نتیجه مثبت تست پوستی توبرکولین، شیرخواران مادران مبتلا به سل ریوی اسمیر خلط مثبت و افراد HIV+) می بایست بطور کامل ارائه شود. به عبارت دیگر در این افراد نیازی به تکرار آزمون پوستی توبرکولین در میانه ی دوره درمان پیشگیری جهت تصمیم گیری برای ادامه یا قطع درمان نیست و از همان ابتدا مشخص است که باید دوره درمانی به طور کامل ارائه شود.
- نکته ۴-** وجود تست پوستی توبرکولین مثبت (ایندوراسیون ۵ میلی متر و یا بیشتر) در یک کودک در تماس با بیمار مسلول مسری، حتی در صورت داشتن سابقه واکسیناسیون BCG، باید به حساب عفونت اخیر سلی گذاشته شود.
- نکته ۵-** توصیه می شود حتی المقدور درمان پیشگیری در کودکان زیر ۶ سال، افراد HIV+ و یا افراد دارای تمکین پائین تحت نظارت مستقیم روزانه ارائه گردد.
- نکته ۶-** اگر چه انتظار می رود:
- الف) تمامی افراد در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به سل ریوی یا حنجره بموقع مورد بررسی قرار گیرند؛
 - ب) برای همه موارد دارای اندیکاسیون درمان پیشگیری، رژیم پروفیلاکسی آغاز شود؛
 - ج) کلیه موارد تماسی که پروفیلاکسی دارویی را شروع می کنند دوره درمانی خود را مطابق با الگوریتم های پیشگفت به پایان ببرند؛
- اما حداقل میزان قابل قبول برای شاخص های فوق به ترتیب ۹۰، ۸۵ و ۷۵٪ در نظر گرفته شده است.

نحوه برخورد با کسانی که قطع درمان پروفیلاکسی داشته اند

باید تلاش شود که تا حد امکان درمان پیشگیرانه سل قطع نشود و دوره آن کامل گردد. اما گاهی درمان به علل مختلف به خصوص توسط خود فرد مبتلا به سل نهفته قطع می شود. در چنین مواردی باید تعیین شود که آیا درمان را باید از زمان قطع درمان ادامه داد و یا آن را از نو شروع کرد. هر چقدر دوره مصرف دارو قبل از قطع، کوتاه تر باشد و هر چه از زمان قطع درمان، بیشتر گذشته باشد، احتمال نیاز به شروع مجدد درمان پیشگیرانه بیشتر است. به طور کلی اگر در رژیم ایزونیازید تنها (9H یا 6H)، مدت دریافت درمان کمتر از سه ماه بوده و یا بیش از سه ماه از قطع درمان می گذرد، درمان باید از نو شروع شود.

نحوه تجویز پروفیلاکسی در کسانی که به دنبال اجرای فرآیند بررسی اطرافیان، به اشتباه

درمان سل فعال برای آنها شروع شده، ولی متعاقبا بیماری سل در ایشان رد شده است

گاهی با توجه به حال عمومی فرد در تماس و با تشخیص بالینی سل اسمیر خلط منفی، درمان سل شروع می شود، ولی متعاقبا تشخیص سل رد می شود. در چنین حالتی اگر بیمار جزو گروه هایی است که به درمان پیشگیرانه سل نیاز دارد، دوره درمان سل را باید به عنوان بخشی از درمان پیشگیرانه پذیرفت. به این ترتیب اگر دو ماه رژیم حاوی ریفامپین و پیرازینامید دریافت کرده، درمان پیشگیرانه سل را کامل فرض می کنیم. اما اگر پیرازینامید و ریفامپین را برای مدت دو ماه دریافت نکرده، باید درمان پیشگیرانه با ایزونیاژید تا تکمیل نه ماه تجویز شود. در این حالت، تمام مدتی که بیمار قبلا ایزونیاژید دریافت کرده باید جزو دوره درمان پیشگیرانه حساب شود [۱۲].

پایش حین درمان پیشگیرانه

همه افراد تحت درمان پیشگیرانه (و خصوصا کودکان)، باید با هدف بررسی علایم سل فعال، پابندی به درمان، عوارض دارویی و تداخلات دارویی پایش شوند. به همین منظور توصیه می شود در دو ماه اول بصورت ماهیانه و سپس هر ۲ ماه یکبار ویزیت و از لحاظ بالینی پیگیری و بررسی شوند.

بررسی روتین آنزیم های کبدی در شروع درمان پیشگیرانه لازم نیست؛ مگر در موارد خاص [۱، ۵] شامل:

- سابقه بیماری کبدی یا ابتلا به بیماری مزمن کبدی،
- مصرف مداوم الکل،
- حاملگی،
- سه ماه اول بعد از زایمان،
- مصرف همزمان داروهای هیپاتوتوکسیک،
- عفونت همزمان با ویروس HIV.

در کسانی که بیماری زمینه ای کبدی دارند یا قبل از شروع درمان پیشگیرانه آنزیم های کبدی مختل داشته اند، در مورد تجویز درمان پیشگیرانه باید برحسب مورد و شدت بیماری کبدی و طبق نظر متخصص مربوطه تصمیم گیری شود. در این گونه موارد باید مورد به مورد و بر اساس مقایسه منافع درمان پیشگیرانه با عوارض احتمالی اقدام مقتضی انجام گیرد.

بدیهی است درمان پیشگیرانه در افرادی که بیماری کبدی کنترل نشده^۱ دارند ممنوع می باشد. (اجماع نظر در کمیته فنی کشوری)

1. Decompensated liver disease

احتمال بروز عوارض کبدی در طول درمان پیشگیرانه بسیار ناچیز است؛ با این وجود باید آموزش لازم از نظر علائم بالینی هپاتیت دارویی به فرد داده شود.

در مورد رژیم ایزونیازید تنها، افزایش بدون علامت آنزیم های کبدی در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد رخ می دهد که عمدتاً بدون قطع دارو به میزان نرمال بر می گردد. اما در ۰,۱٪ موارد، هپاتیت علامت دار می شود [۵]. به نظر می رسد در رژیم ترکیبی ایزونیازید و ریفامپنتین خطر عوارض کبدی کمتر است [۱]. **لذا در**

هیچکدام از دو رژیم پروفیلاکسی توصیه شده در برنامه کشوری، بررسی دوره ای آنزیم های

کبدی لازم نیست.

تنها در صورت مختل بودن آنزیم های کبدی در شروع درمان پیشگیرانه (در صورتی که طبق اندیکاسیون های پیشگفت بررسی شده باشد)، باید عملکرد کبد به صورت دوره ای (و حداقل بصورت ماهانه برای دو ماه اول) مورد ارزیابی قرار گیرد [۵، ۱].

همچنین در هر زمان از دوره درمان پیشگیرانه که فرد علائم مشکوک به عوارض کبدی داروها را پیدا کند (ضعف شدید، بی اشتهایی، تهوع، استفراغ، درد شکم و زردی)، باید در اسرع وقت عملکرد کبد مورد ارزیابی قرار گیرد.

تداخلات احتمالی ریفامپنتین با سایر داروها خصوصاً وارفارین، قرص های ضد بارداری، داروهای ضد تروویروسی، متادون و داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون مشابه ریفامپین بوده و باید مد نظر قرار گیرد [۵، ۱۳].

از آنجایی که **در درمان پیشگیرانه**، فرد عملاً بیمار محسوب نمی شود و صرفاً با هدف پیشگیری از سل فعال، درمان دارویی دریافت می کند، **در صورت بروز عوارض جدی دارویی مانند بثورات جلدی یا عوارض کبدی، منطقی است درمان پیشگیرانه قطع گردد و مجدد شروع نشود.** در این شرایط ضروری است علائم بیماری سل فعال به فرد آموزش داده شده و توصیه شود تا دو سال، در صورت بروز هر یک از این علائم، در اسرع وقت به مرکز بهداشتی درمانی جهت بررسی بیشتر مراجعه نماید.

موارد خاص

بارداری و شیردهی:

قبل از انجام رادیوگرافی قفسه سینه در خانم های در سنین باروری، حتما باید از باردار نبودن فرد اطمینان حاصل شود.

از خانم بارداری که علامت دار بوده و علیرغم منفی بودن اسمیرهای خلط، مشکوک به ابتلا به سل فعال ریوی است، چنانچه پزشک ضروری بداند می توان با استفاده از محافظ^۱، عکس قفسه سینه گرفت.

اما در صورت تشخیص سل نهفته در خانم باردار در تماس با فرد مسلول، انجام رادیوگرافی باید به بعد از زمان وضع حمل موکول گردد. (اجماع نظر در کمیته فنی کشوری)

در صورت نیاز به درمان عفونت نهفته سلی توصیه می شود شروع ایزونیازید به دو تا سه ماه بعد از زایمان موکول شود. فقط در صورتی که خانم باردار مبتلا به عفونت HIV است یا در زمره افراد با استعداد یا ریسک بالای ابتلا به سل قرار دارد، ایزونیازید در حین دوره بارداری شروع می شود که در آن صورت نیز باید با کنترل آنزیم های کبدی همراه باشد [۱۴].

تجویز ریفامپنتین در دوران بارداری و شیردهی مجاز نمی باشد [۵].

در خانمهای شیرده تجویز ایزونیازید بلامانع است [۱۳، ۱].

فرد در تماس با مورد مبتلا به سل مقاوم به دارو:

در صورتی که بیمار اصلی^۲، به سل مقاوم به چند دارو^۳ و یا سل مقاوم به ایزونیازید مبتلا باشد، اگرچه انجام اقدامات مربوط به بررسی سل فعال و عفونت نهفته در افراد در معرض تماس ضروری است؛ ولی

حتی در صورت رد سل فعال و اثبات وجود عفونت نهفته، درمان پیشگیرانه برای آنها تجویز نمی شود^۴.

افراد در معرض تماس نزدیک با این اشکال از سل ریوی، باید تا دو سال هر سه ماه یکبار از نظر ابتلا به بیماری سل تحت نظر و پیگیری باشند [۱]. این بررسی های ادواری شامل اخذ شرح حال و معاینه بالینی با تاکید بر پایش روند وزن در کودکان می باشد.

بدیهی است که در صورت وجود شک بالینی به سل فعال در این پایش های ادواری، ممکن است انجام رادیوگرافی قفسه سینه و بررسی نمونه خلط یا شیره معده ضرورت پیدا کند.

1. Shield
2. Index case
3. MDR -TB (Multi Drug Resistant Tuberculosis)

۴. دلیل بررسی از نظر ابتلا به عفونت نهفته سلی در اطرافیان این گروه از بیماران، در حال حاضر صرفا مشخص کردن افرادی است که در خطر به مراتب بالاتری برای ابتلا به بیماری سل فعال قرار داشته و لذا می بایست با دقت بیشتری مورد ارزیابی ادواری قرار گیرند.

بخش دوم:

شیوه مدیریت سل نهفته

در سایر گروه های پرخطر

(بجز موارد در تماس با بیمار مسلول)

شیوه مدیریت سل نهفته در بیماران دیالیزی

بیمارانی که تحت همودیالیز یا دیالیز صفاقی قرار می‌گیرند ضروری است از نظر ابتلا به عفونت نهفته سل مورد ارزیابی و در صورت اثبات، درمان پیشگیرانه دریافت کنند [۱، ۶]. البته این اقدام زمانی انجام می‌شود که دیالیز به صورت دائمی برای بیمار شروع می‌گردد و حتی المقدور نباید به تعویق بیفتد. بررسی عفونت نهفته سلی در این گروه از بیماران، فقط یک بار لازم است و پس از آن نیازی به بررسی دوره ای نمی‌باشد. البته این موضوع منافی این مسئله نیست که فرد دیالیزی هر زمان علائم مشکوک به سل پیدا کرد باید از نظر ابتلا به سل فعال، صرفنظر از داشتن یا نداشتن عفونت نهفته، بررسی گردد. چنانچه فرد در گذشته سابقه سل فعال درمان شده یا دریافت پروفیلاکسی دارویی دارد، بررسی مجدد از نظر عفونت نهفته یا پروفیلاکسی لازم نمی‌باشد [۶].

روش ارجح تشخیص عفونت نهفته سلی در این گروه از بیماران انجام تست IGRA می‌باشد. اما در صورت موجود نبودن تست IGRA یا عدم امکان انجام آن، آزمون پوستی توبرکولین (PPD) به عنوان روش جایگزین مورد قبول است [۶، ۱۵-۱۹]. در این حالت PPD با قطر ایندوراسیون ده میلی متر یا بیشتر مثبت تلقی شده و به عنوان ابتلا به عفونت نهفته سلی محسوب می‌گردد [۶، ۱۵]. در این افراد باید قبل از شروع پروفیلاکسی، رادیوگرافی قفسه سینه انجام شود. به عبارت دیگر، شروع پروفیلاکسی منوط به این است که بیمار علائم بالینی و شواهد رادیولوژیک به نفع سل فعال نداشته [۱، ۵، ۶] و سن وی زیر شصت و پنج سال باشد (اجماع نظر در کمیته فنی کشوری).

رژیم درمانی مورد توصیه استفاده از ایزونیاژید به مدت نه ماه می‌باشد که باید روزانه و با دوز 5mg/kg و حداکثر 300mg استفاده شود [۱]. در صورت عدم همکاری فرد در تکمیل دوره نه ماهه، حداقل طول مدت مورد قبول برای دوره درمان پیشگیرانه شش ماه می‌باشد [۱۷]. استفاده از رژیم ترکیبی ریفامپنتین و ایزونیاژید [۱۰] و سایر رژیم های دارویی پیشگیری در این گروه توصیه نمی‌شود.

بررسی روتین آنزیم های کبدی در شروع درمان پیشگیرانه لازم نیست؛ مگر در مواردی که در بخش قبل ذکر شد (شامل سابقه بیماری کبدی یا ابتلا به بیماری مزمن کبدی، مصرف مداوم الکل، حاملگی، سه ماه اول بعد از زایمان، مصرف همزمان داروهای هپاتوتوکسیک و عفونت همزمان با ویروس HIV) [۱]. در کسانی که بیماری زمینه ای کبدی دارند یا از قبل از شروع درمان پیشگیرانه آنزیم های کبدی مختل داشته اند، باید طبق نظر متخصص مربوطه و برحسب مورد و شدت بیماری کبدی تصمیم گیری شود. در هر زمان از دوره درمان پیشگیرانه که فرد علائم مشکوک به عوارض کبدی داروها را پیدا کند (ضعف شدید، بی اشتها، تهوع، استفراغ و زردی) باید در اسرع وقت عملکرد کبد مورد ارزیابی قرار گیرد. در صورت بروز عوارض جدی دارویی مانند بثورات جلدی یا عوارض کبدی، باید درمان پیشگیرانه قطع گردد و مجدد شروع نشود.

شیوه مدیریت سل نهفته در بیماران مبتلا به سیلیکوزیس

بیماران شناخته شده ی مبتلا به سیلیکوزیس باید از نظر ابتلا به عفونت نهفته سل مورد ارزیابی و در صورت اثبات، درمان پیشگیرانه دریافت کنند [۲۰].

بررسی عفونت نهفته سلی در این گروه از بیماران، فقط یک بار لازم است و پس از آن نیازی به بررسی دوره ای نمی باشد. البته این موضوع منافی این مسئله نیست که فرد مبتلا به سیلیکوزیس هر زمان علائم مشکوک به سل پیدا کرد باید از نظر ابتلا به سل فعال، صرفنظر از داشتن یا نداشتن عفونت نهفته، بررسی گردد.

با توجه به شیوع بالا و دشواری تشخیص سل در مبتلایان به سیلیکوزیس، توصیه می شود که بیمار به منظور رد سل فعال به مراکز تخصصی ارجاع گردد.

چنانچه فرد در گذشته سابقه سل فعال درمان شده یا دریافت پروفیلاکسی دارویی دارد، بررسی مجدد از نظر عفونت نهفته یا پروفیلاکسی لازم نمی باشد [۶].

با توجه به اینکه احتمال فعال شدن سل نهفته در این گروه از بیماران بالاست، ارجح است جهت تشخیص عفونت نهفته سلی هر دو روش **IGRA و PPD تواما و در یک زمان** انجام گردد [۶، ۲۱]. در صورت موجود نبودن تست IGRA یا عدم امکان انجام آن، انجام تست مانتو (PPD) به تنهایی نیز به عنوان روش جایگزین مورد قبول است [۲۱]. در این حالت PPD با ایندوراسیون پنج میلی متر یا بیشتر مثبت تلقی می گردد [۶].

شروع پروفیلاکسی منوط به این است که بیمار علائم و شواهدی به نفع سل فعال نداشته باشد و حداقل یکی از آزمایشات PPD یا IGRA در او مثبت شود [۲۱].

رژیم درمانی مورد توصیه، استفاده از ایزونیاژید به مدت نه ماه می باشد که باید روزانه و با دوز 5mg/kg و حداکثر 300mg استفاده شود [۲۱]. در صورت عدم همکاری فرد در تکمیل دوره نه ماهه، حداقل طول مدت مورد قبول برای دوره درمان پیشگیرانه شش ماه می باشد [۲۰].

رژیم جایگزین استفاده از ترکیب ایزونیاژید و ریفامپنتین می باشد که به صورت هفتگی و تحت نظارت مستقیم استفاده می شود [۲۰].

استفاده از سایر رژیم های دارویی پیشگیری توصیه نمی شود.

بررسی روتین آنزیم های کبدی در شروع درمان پیشگیرانه لازم نیست؛ مگر در مواردی که در بخش قبل ذکر شد (شامل سابقه بیماری کبدی یا ابتلا به بیماری مزمن کبدی، مصرف مداوم الکل، حاملگی، سه ماه اول بعد از زایمان، مصرف همزمان داروهای هیپاتوتوکسیک و عفونت همزمان با ویروس HIV) [۱].

در کسانی که بیماری زمینه ای کبدی دارند یا از قبل از شروع درمان پیشگیرانه آنزیم های کبدی مختل داشته اند، باید طبق نظر متخصص مربوطه و برحسب مورد و شدت بیماری کبدی تصمیم گیری شود.

در هر زمان از دوره درمان پیشگیرانه که فرد علائم مشکوک به عوارض کبدی داروها را پیدا کند (ضعف شدید، بی اشتها، تهوع، استفراغ و زردی) باید در اسرع وقت عملکرد کبد مورد ارزیابی قرار گیرد.

در صورت بروز عوارض جدی دارویی مانند بثورات جلدی یا عوارض کبدی، باید درمان پیشگیرانه قطع گردد و مجدد شروع نشود.

شیوه مدیریت سل نهفته در افراد کاندید پیوند عضو یا مغز استخوان

خطر بروز سل فعال با نوع پیوند و داروهای ایمنوساپرسیو مصرفی ارتباط دارد. بطور مثال خطر بروز سل فعال در افراد با پیوند اعضای توپر ۲۰ تا ۷۴ برابر و در افراد با پیوند هماتولوژیک، دو برابر جمعیت عمومی است.

همچنین وجود بیماری های زمینه ای نظیر نارسائی مزمن کلیه، دیابت، بیماری های مزمن کبدی و سن بالا همگی میزان بروز سل را در این گروه بیشتر می کنند.

بیشترین میزان خطر ابتلا به سل در شش ماهه اول پس از پیوند و بیشترین نوع بیماری، سل ریوی است (۵۱٪). سل های خارج ریوی در ۱۶٪ و اشکال منتشر بیماری در ۲۳٪ موارد دیده شده اند.

تشخیص سل نهفته در گیرندگان عضو

با توجه به خطر بالای ابتلا به سل بعد از دریافت پیوند جهت تشخیص سل نهفته در این افراد، استراتژی **Dual test** توصیه می شود. در این استراتژی در صورت مثبت شدن هر کدام از دو تست **IGRA** و **PPD** تجویز درمان پیشگیرانه توصیه می شود. در این گروه از بیماران، **PPD** با قطر ایندوراسیون ۵ میلی متر و بیشتر، مثبت تلقی می شود.

تشخیص سل نهفته در دهندگان عضو

در دهندگان زنده معمولاً فرصت کافی جهت بررسی سل نهفته وجود دارد. در این افراد بعد از رد کردن سل فعال، جهت تشخیص سل نهفته تست **IGRA** توصیه می شود. البته در صورت در دسترس نبودن این تست، انجام آزمون **PPD** جایگزین مناسبی است.

در این گروه از افراد، درمان سل نهفته، قبل از اهدای عضو توصیه می شود؛ ولی در صورت عدم تمایل فرد دهنده یا اورژانسی بودن پیوند، تجویز داروی پیشگیرانه به فرد گیرنده پیوند توصیه می گردد. در مورد دهنده مرگ مغزی، متأسفانه فرصت انجام تست **PPD** وجود ندارد. اما تنها در پیوند ریه (به دلیل خطر بالای بروز سل) انجام تست **IGRA** در دهنده مرگ مغزی توصیه می شود.

درمان سل نهفته در زمینه پیوند

درمان سل نهفته در این افراد همانند افراد دیگر است. در گیرندگان پیوند بهتر است درمان سل نهفته قبل از پیوند انجام شود، ولی در صورت اورژانسی بودن پیوند، تکمیل دوره درمان بعد از پیوند امکانپذیر است.

از رژیم حاوی ریفامپنتین می توان قبل از پیوند استفاده نمود، ولی بعد از انجام پیوند، به علت تداخلات دارویی بین ریفامایسین ها و بازدارنده های کالسی نورین و سیریلیموس، استفاده از آن توصیه نمی شود.

در گیرندگان پیوند کبد، با توجه به احتمال هپاتیت دارویی، درمان سل نهفته بعد از پیوند و ثبات عملکرد کبدی انجام خواهد شد.

پیوند مغز استخوان

خطر بروز سل بعد از پیوند مغز استخوان به میزان بروز سل در جمعیت عمومی نیز بستگی دارد. سل در این افراد معمولاً بعد از صد روز اتفاق می افتد. بروز سل در این جمعیت معمولاً به شکل ریوی است و فرم های منتشر ناشایع می باشد.

دهندگان مغز استخوان با علائم سل ریوی باید از نظر بیماری فعال سل بررسی شوند؛ ولی در دهندگان بدون علامت، بررسی سل نهفته به صورت روتین توصیه نمی شود.

در گیرندگان مغز استخوان، بروز سل در پیوند آلوژنیک بیشتر از پیوند اتولوگ می باشد. در این افراد بررسی از نظر سل فعال و سل نهفته باید انجام شود. در این افراد تست **PPD** و **IGRA** بصورت توأم و همزمان جهت تشخیص سل نهفته توصیه می شود.

جدول ۳ - آزمون(های) توصیه شده برای تشخیص سل نهفته و ملاک مثبت بودن PPD

در سایر گروه های پرخطر [۶، ۱۵]

ملاک مثبت بودن PPD (قطر ایندوراسیون)	آزمون توصیه شده	گروه هدف غربالگری سل نهفته
۵ میلی متر یا بیشتر	“IGRA” یا “PPD”	بیماران همودیالیز
۱۰ میلی متر یا بیشتر	[PPD + IGRA] (Dual test)	بیماران سیلیکوزیس
		بیماران کاندید پیوند
		دریافت کنندگان داروهای آنتی TNF

شیوه مدیریت سل نهفته در کسانی که قرار است داروهای آنتاگونیست TNF¹ برایشان آغاز شود

استفاده از داروهای بیولوژیک بخصوص آنتی بادی مونوکلونال ضد TNF با بروز بالای سل همراه است. لذا غربالگری سیستماتیک از نظر سل نهفته در این بیماران توصیه می شود. مطالعات مختلف نشان داده است که احتمال بروز سل در صورت درمان سل نهفته ۸۰٪ کاهش می یابد. علی رغم تفاوت در خطر تبدیل شدن سل نهفته به سل فعال در محصولات مختلف آنتی TNF، غربالگری سل نهفته در صورت مصرف تمامی این داروها توصیه می گردد. در این افراد استفاده از راهبرد Dual test توصیه می شود و در صورت مثبت بودن هر کدام از آزمونهای PPD یا IGRA و یا در صورت داشتن سابقه PPD یا IGRA مثبت و یا گرافی سینه منطبق بر سل قدیمی بدون سابقه درمان، درمان سل نهفته توصیه می شود. در این گروه از افراد، می توان از هر دو رژیم ایزونیازید ۹ ماهه و یا ترکیب ایزونیازید و ریفاپنتین ۳ ماهه استفاده کرد.

نکات مهم:

- نکته ۱- توصیه می شود از شروع درمان پیشگیرانه سل، حداقل دو تا چهار هفته گذشته باشد و سپس داروهای بیولوژیک ضد TNF شروع شود.
- نکته ۲- چنانچه در فردی که قرار است داروهای آنتاگونیست TNF برای وی آغاز شود، سل فعال تشخیص داده شود، توصیه می شود تجویز این گروه از داروها به پس از پایان یافتن دوره درمانی ضد سل موکول شود. همچنین هرگاه برای بیمار در حین درمان با داروهای آنتی TNF، سل فعال تشخیص داده شود می بایست درمان با داروهای Anti-TNF متوقف و درمان ضد سل تجویز گردد.

شیوه مدیریت سل نهفته در مبتلایان به اچ آی وی

به آخرین رهنمود سل و اچ آی وی مراجعه شود.

1. Infliximab (Remicade), Adalimumab (Humira/CinnoRA), Golimumab (Simponi), Certolizumab (Cimzia), Etanercept (Enbrel/ Altebrel)

References

- .1 *Consolidated guidelines for the programmatic management of latent tuberculosis infection. World Health Organization. 2019 Update: Geneva.*
- .2 *National Tuberculosis Controllers, A., C. Centers for Disease, and Prevention, Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR Recomm Rep, 2005. 54(RR-15): p. 1-47.*
- .3 *Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. ,World Health Organization. 2012: Geneva.*
- .4 *Fair, E., et al., Tuberculosis contact investigation in low- and middle-income countries: standardized definitions and indicators. Int J Tuberc Lung Dis, 2015. 19(3): p. 269-72.*
- .5 *Latent Tuberculosis Infection: A guide for Primary Health Care Providers. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2013.*
- .6 *Lewinsohn, D.M., et al., Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis, 2017. 64(2): p. e1-e33.*
- .7 *World Health Organization, Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.*
- .8 *in American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018: 852.*
- .9 *Stead, W.W., et al., Benefit-risk considerations in preventive treatment for tuberculosis in elderly persons. Ann Intern Med, 1987. 107(6): p. 843-5.*
- .10 *Haas, M.K. and R.W. Belknap, A review of rifapentine for treating active and latent tuberculosis. Clinical Investigation (London), 2015. 5(11): p. 1-10.*

- .11 *Horsburgh, C.R., Jobson MD. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-uninfected adults. : UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on September 02, 2018.).*
- .12 *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep, 2000. 49(RR-6): p. 1-51.*
- .13 *Nahid, P., et al., Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis, 2016. 63(7): p. e147-e195.*
- .14 *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(4 Pt 2): p. S221-47.*
- .15 *Segall, L. and A. Covic, Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. 5(6): p. 1114-22.*
- .16 *Ferguson, T.W., et al., The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. Transplantation, 2015. 99(5): p. 1084-91.*
- .17 *British Thoracic Society Standards of Care, C., et al., Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. Thorax, 2010. 65(6): p. 557-70.*
- .18 *Sauzullo, I., V. Vullo ,and C.M. Mastroianni, Detecting latent tuberculosis in compromised patients. Curr Opin Infect Dis, 2015. 28(3): p. 275-82.*
- .19 *Rogerson, T.E., et al., Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. Am J Kidney Dis, 2013. 61(1): p.43-33 .*
- .20 *Ai, J.W., et al., Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. Emerg Microbes Infect, 2016. 5: p. e10.*
- .21 *Rees, D. and J. Murray, Silica, silicosis and tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis, 2007. 11 :(5)p. 474-84.*