

# عفونت هم زمان سل و اچ آی وی

دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت سلامت

مرکز مدیریت بیماریها

اسفند 1389

|         |   |
|---------|---|
| 3.....  | تقدیر و تشکر.....                                 |
| 5.....  | اختصارات.....                                     |
| 6.....  | مقدمه.....  |
| 6.....  | روش تدوین متن.....                                |
| 7.....  | اپیدمیولوژی.....                                  |
| 7.....  | تأثیر متقابل HIV و سل.....                        |
| 8.....  | تظاهرات بالینی.....                               |
| 9.....  | تشخیص.....  |
| 12..... | درمان.....  |
| 14..... | تجویز داروهای ضد تر ویروسی و درمان بیماری سل..... |
| 15..... | پایش و عوارض جانبی.....                           |
| 17..... | چند نکته مهم.....                                 |
| 19..... | منابع.....  |

## تقدیر و تشکر

بدین وسیله از مرکز تحقیقات ایدز ایران که در تدوین این متن نقش مهمی داشته تشکر می‌گردد. همچنین از یکایک اعضای کمیته تدوین پیش‌نویس اولیه، کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به HIV و ایدز (مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) تشکر می‌شود. اعضای این کمیته‌ها به ترتیب حروف الفباء به صورت زیر است:

### کمیته تدوین پیش‌نویس اولیه:

1. دکتر نگین اسماعیلی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
2. دکتر شیرین افهمی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
3. دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
4. دکتر آذر حدادی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
5. دکتر مهرناز رسولی نژاد ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
6. دکتر مهشید طالبی طاهر ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
7. دکتر کتایون طایری ..... فوکل پوینت مراقبت و درمان و رئیس مرکز مشاوره بیماری‌ها رفتاراری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اصفهان
8. دکتر پیام طبرسی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
9. دکتر بهنام فرهودی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران
10. دکتر کیانوش کمالی ..... کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
11. دکتر مینو محرز ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
12. دکتر مسعود مردانی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی

### کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به HIV و ایدز:

1. دکتر محمد علی اسحاقی ..... عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
2. دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
3. دکتر مهرناز رسولی نژاد ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
4. دکتر عباس صداقت ..... رئیس اداره کنترل ایدز و بیماری‌های آمیزشی، مرکز مدیریت بیماری‌ها، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
5. دکتر کتایون طایری ..... فوکل پوینت مراقبت و درمان و رئیس مرکز مشاوره بیماری‌ها رفتاراری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اصفهان
6. دکتر پیام طبرسی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
7. دکتر بهنام فرهودی ..... عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران
8. دکتر کیانوش کمالی ..... کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
9. دکتر محمد مهدی گویا ..... رئیس مرکز مدیریت بیماری‌ها وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
10. دکتر مینو محرز ..... عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
11. دکتر مسعود مردانی ..... عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
12. دکتر بهروز نقیلی ..... عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تبریز
13. دکتر داود یادگاری ..... عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی

## کمیته مشورتی:

1. دکتر حسین غیایی ..... رئیس اداره امور دارویی معاونت بهداشت
2. دکتر قهرمانی ..... فوکل پینت مراقبت و درمان HIV دانشگاه علوم پزشکی تبریز
3. دکتر بهزاد مهدویان ..... فوکل پوینت مراقبت و درمان HIV کرمانشاه
4. دکتر مهشید ناصحی ..... رئیس اداره کنترل سل و جذام وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
5. دکتر ناصر هداوند ..... کارشناس معاونت غذا و دارو

## اختصارات

|       |   |
|-------|---|
| 3TC   | Lamivudine  |
| ABC   | Abacavir  |
| AFB   | Acid Fast Bacillus                                    |
| AIDS  | Acquired Immuno Deficiency Syndrome                   |
| ALT   | Alanine Aminotransferase                              |
| ART   | Antiretroviral Treatment                              |
| AST   | Asparate Aminotransferase                             |
| BID   | Twice Daily   |
| BUN   | Blood Urea Nitrogen                                   |
| CD4   | cell cluster of differentiation antigen 4 cell        |
| d4T   | Stavudine   |
| ddI   | Didanosine  |
| DOT   | Directly Observed Treatment                           |
| EFV   | Efavirenz   |
| ELISA | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay                     |
| ETM   | Ethambutol  |
| HAART | Highly Active Antiretroviral Treatment                |
| HBsAg | Hepatitis B Surface Antigen                           |
| HBV   | Hepatitis B Virus                                     |
| HCV   | Hepatitis C Virus                                     |
| HIV   | Human Immunodeficiency Virus                          |
| HS    | Before Sleep  |
| IDU   | injecting drug user                                   |
| INH   | Isoniazid   |
| IRIS  | Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome           |
| LDH   | Lactate Dehydrogenase                                 |
| LFT   | Liver Function Test                                   |
| LTBI  | Latent TB Infection                                   |
| MDR   | Multidrug Resistant                                   |
| NNRTI | Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor        |
| NRTI  | Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor |
| NVP   | Nevirapine  |
| OD    | Once Daily  |
| PI    | Protease Inhibitor                                    |
| PLWHA | People Living with HIV and AIDS                       |
| PML   | Progressive Multifocal Leukoencephalopathy            |
| PPD   | Purified Protein Drivative                            |
| PZA   | Pyrazinamide  |
| RIF   | Rifampin  |
| /r    | low dose ritonavir (for boosted PI)                   |
| RTV   | ritonavir   |
| TB    | Tuberculosis  |
| TDF   | Tenofovir   |
| TID   | Three Times Daily                                     |
| TSH   | Thyroid-Stimulating Hormone                           |
| TST   | Tuberculin Skin Test                                  |
| ULN   | Upper Limited of Normal                               |
| XDR   | Extensively Drug Resistant                            |
| ZDV   | zidovudine (also know as azidothymidine (AZT))        |

## مقدمه

در میان عوارض ناشی از عفونت HIV، سل مهمترین چالش است. سل منجر به رنج فراوان در مبتلایان به اچ آی وی می شود و مهمترین عامل مرگ و میر در آنان است. خطر سل در تمام مراحل بالینی عفونت اچ آی وی وجود دارد. تقویت بیماریابی سل و دسترسی به تشخیص و درمان درست آن یک ضرورت است. تشخیص و درمان مناسب سل، طول عمر افراد مبتلا به اچ آی وی را بیشتر می کند و بار اجتماعی سل را نیز کاهش می دهد. از سوی دیگر ارائه صحیح درمان ضد رترو ویروسی موثرترین راه افزایش طول عمر بیماران است. برخورداری از این خدمات نه تنها موجب بهره مندی بیمار میشود، بلکه به کنترل همه گیری هم کمک می کند. چرا که بهبود کیفیت زندگی و طول عمر بیماران یکی از موثرترین راه های کاهش انگ و تبعیض ناشی از اچ آی وی است. کاهش انگ و تبعیض باعث تسهیل مراجعه مبتلایان و افراد در معرض خطر به سرویس های خدمات پیشگیری و مانع زیرزمینی شدن همه گیری می گردد و به این ترتیب به کنترل همه گیری کمک می کند. شناسایی و درمان صحیح سل نیز علاوه بر نجات بیمار، مانع از انتقال آن به دیگران می شود. اما خدمات درمانی و مراقبتی برای آنکه بتواند موثر باشد باید با سطح کیفی مطلوبی ارائه شود. وجود دستورالعمل های خدمات درمانی و مراقبتی یکی از ضروریات دستیابی به سطح کیفی مطلوب خدمات است. هدف از تدوین این دستورالعمل که بخشی از مجموعه رهنمودهایی است که برای ارائه خدمات بالینی مراقبتی، درمانی، پیشگیری و حمایتی در سطح مراکز ارائه این خدمات به بیماران مبتلا به اچ آی وی تدوین شده است، دستیابی به این مهم است. هر دستورالعمل حاصل ساعت ها تلاش تعداد زیادی از همکارانی است که در تهیه آنها مشارکت داشته اند. مرکز مدیریت بیماریها وظیفه خود می داند که به کلیه ایشان سپاس فراوان خویش را اعلام کند. امید است این دستورالعمل ها بتواند منجر به ارتقاء سطح خدمات شود و به کنترل همه گیری کمک کند.

### روش تدوین متن:

پیش نویس اولیه این متن به سفارش مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در مرکز تحقیقات ایدز ایران تدوین شد. بدین منظور کارگروهی در مرکز تحقیقات ایدز ایران تشکیل گردید. این کارگروه با استفاده از جستجوی الکترونیکی به زبان انگلیسی در Google Scholar، Medscape و Medline پرتکل های درمانی مهم دنیا و مقالات کلیدی مرتبط را یافت. سپس با نظر سنجی نسبت به ویرایش پیشین این راهنما (آبان 1388) و مرور و مقایسه مطالب استخراج شده جدید و با در نظر گرفتن امکانات موجود در ایران، نسخه پیش نویس را تدوین نمود. این پیش نویس توسط اعضا کمیته علمی مراقبت و درمان اچ آی وی و ایدز، گروهی از اساتید و همکاران در دانشگاه های علوم پزشکی، اعضا هیات علمی رشته های مرتبط و کارشناسان سایر ادارات مرتبط در وزارت بهداشت مرور شد و در نهایت توسط کمیته کشوری مراقبت و درمان اچ آی وی و ایدز و مرکز مدیریت بیماریها مورد تصویب قرار گرفت.

# 1. اپیدمیولوژی

بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، در سال 2009 بروز سل 9.4 میابون نفر بوده است که 11-13% آنان مبتلا به HIV بوده اند. سازمان جهانی بهداشت، سل را عامل مرگ 23% افراد مبتلا به HIV برآورد کرده است. عفونت سل در صورتی که فرد مستعد، ذرات حاوی ارگاناسم میکوباکتریوم توبرکولوزیس (ایجاد شده ضمن سرفه، عطسه، فریاد زدن و یا آواز خواندن افراد مبتلا به بیماری سل ریوی یا حنجره) را استنشاق کند، رخ می دهد. معمولاً طی 12-2 هفته بعد از عفونت، پاسخ ایمنی تکثیر باسیل سل را محدود می سازد. با این حال باسیل سالها زنده می ماند، وضعیتی که به آن عفونت نهفته سل [Latent TB Infection] گفته می شود. افراد مبتلا به عفونت نهفته سل بدون علامتند و آلوده کننده نیستند. بیماری سل ممکن است بلافاصله بعد از مواجهه (بیماری اولیه) و یا بعد از فعال شدن مجدد عفونت نهفته سل (بیماری ثانویه) ایجاد شود. به طور کلی یک سوم افراد مبتلا به HIV آلوده به باسیل سل هستند که از این میان سالانه 8-10% مبتلا به سل فعال میشوند. برخلاف سایر عفونت های فرصت طلب ناشی از ایدز، تعداد CD4 پیش گویی کننده مطمئنی برای افزایش خطر بیماری سل در افراد مبتلا به HIV نیست. معمولاً در مناطق آندمیک سل، شمارش CD4 در زمان بروز سل فعال نسبتاً بالاتر است. بیماران مبتلا به HIV که در شرایط اجتماعی پرخطر زندگی یا کار می کنند (مانند زندانها و کانون های اصلاح و تربیت، مراکز مراقبت بهداشتی و واحدهای درمانی و یا پناهگاههای افراد بی خانمان) در خطر بالای اکتساب سل قرار دارند.

## 2. تأثیر متقابل HIV و سل

**اثر HIV بر ایجاد سل فعال:** HIV پیشرفت عفونت میکوباکتریوم توبرکلوز به سمت سل فعال را چه در افرادی که به تازگی مبتلا به عفونت شده اند و چه در افراد مبتلا به عفونت های نهفته، تسریع می کند. بدون تردید HIV مهمترین عامل خطر ساز شناخته شده برای فعال شدن عفونت نهفته میکوباکتریوم توبرکلوز است. برای افراد مبتلا به عفونت هم زمان HIV و میکوباکتریوم توبرکلوز، خطر ایجاد سل فعال به 8-10 درصد در سال می رسد. این رقم در افراد غیر آلوده به HIV 5-10 درصد در طول زندگی است. این تفاوت به وضوح با نقص ایمنی ناشی از HIV ارتباط دارد. به علاوه عفونت HIV میزان سل راجعه را افزایش میدهد که ممکن است به دلیل فعال سازی مجدد آندوژن یا عفونت مجدد اگزوژن باشد.

**تأثیر HIV بر انتقال سل:** سل یکی از شایع ترین عفونتهای فرصت طلب در افراد مبتلا به HIV به ویژه در مناطقی با شیوع بالای سل است. HIV تعداد بیماران مبتلا به سل را به شدت افزایش میدهد که به نوبه خود باعث افزایش انتقال سل به اعضای خانواده، افراد جامعه و کارکنان مراقبت بهداشتی می شود. علاوه بر این در صورت عدم تأمین درمان مؤثر و بدون وقفه سل، ممکن است خطر انتقال MDR-TB افزایش یابد.

**اثر HIV بر نحوه تظاهر بالینی سل:** سل ریوی شایع ترین شکل بروز سل در بزرگسالان است، اما نحوه بروز آن به میزان سرکوب سیستم ایمنی بستگی دارد. نمای بالینی، نتایج اسمیر خلط و پرتونگاری قفسه سینه اغلب در مراحل اولیه عفونت HIV ( $CD4 > 350 \text{ cells/mm}^3$ ) و در مراحل دیررس بیماری ( $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ ) متفاوتند. نحوه بروز بالینی سل در مراحل اولیه HIV، مشابه افراد غیر مبتلا به عفونت HIV است. در مقابل نحوه بروز بالینی در مراحل پیشرفته عفونت HIV اغلب تیپیک نیست (اسمیر خلط اغلب منفی است و به جای حفره در لوب فوقانی، انفیلتراسیون در نواحی میانی و تحتانی به همراه لنفادنوپاتی مشاهده می شود). در موارد نقص ایمنی شدید میزان سل خارج ریوی در بزرگسالان و کودکان افزایش می یابد.

**اثر سل بر روند HIV:** سل فعال به تنهایی عامل نقص ایمنی خفیفی به حساب می آید. در صورت ایجاد سل فعال در بیماران مبتلا به HIV، نقص ایمنی ناشی از HIV معمولاً بدتر می شود، و پیشرفت سایر عفونتهای فرصت طلب مانند ازوفازیت کاندیدایی، مننژیت کریپتوکوکی و به ویژه پنومونی پنوموسیتیس کارینی را تسهیل می کند. هریک از این عفونتهای فرصت طلب ممکن است کشنده باشند. در این صورت سل به صورت غیر مستقیم مسؤل مرگ است. به علاوه سل در بسیاری از گزارشات عامل مرگ مستقیم حدود 23% مبتلایان به HIV است. این اطلاعات بر نیاز به تشخیص زود هنگام و درمان اختصاصی سل در همه مبتلایان به HIV تأکید دارد، به ویژه زمانی که تعداد سلولهای CD4 نشان دهنده نقص ایمنی شدید باشد.

### 3. تظاهرات بالینی

**عفونت نهفته سل:** زمانی اتفاق می افتد که فردی ارگانیزم های غیر فعال را بدون بیماری فعال داشته باشد که با آزمون پوستی توپرکولین قابل تشخیص است. افراد مبتلا به عفونت نهفته سل طبق تعریف بدون علامتند.

**سل فعال:** نحوه بروز بیماری سل فعال در افراد مبتلا به HIV به شدت تحت تأثیر میزان نقص ایمنی است. در بیماران مبتلا به HIV بدون نقص ایمنی آشکار (مانند  $CD4 > 350 \text{ cell/ml}$ )، سل از نظر بالینی مشابه افراد غیر مبتلا به HIV است. در بیشتر بیماران، بیماری محدود به ریه ها است و تظاهرات معمول پرتونگاری قفسه سینه عبارتند از ارتشاح فیبروندولر در لوب فوقانی یا بدون حفره. با این همه بیماری خارج ریوی در افراد مبتلا به HIV صرفنظر از تعداد CD4 شایعتر از افراد غیر مبتلا به HIV است. تظاهرات بالینی تفاوت قابل توجهی با تظاهرات بیماری در افراد غیر آلوده به HIV ندارد. سل باید در بیماریهای هر عضوی به ویژه سیستم اعصاب مرکزی (مثل مننژیت)، در نظر گرفته شود. زیرا درمان زود هنگام سل برای بهبود پیش آگهی ضروری است. در مراحل پیشرفته HIV، یافته های پرتونگاری قفسه سینه در سل ریوی درمقایسه با بیماران مبتلا به نقص ایمنی خفیف تر به وضوح متفاوتست. انفیلتراسیون در لوب تحتانی و میانی، ارتشاح بینابینی و میلیری شایعند و ایجاد حفره کمتر متداول است. لنفادنوپاتی واضح مدیاستینال نیز ممکن است وجود داشته باشد. اشکال مهم سل در افراد HIV مثبت به شرح زیر است:

1) **بیماری ریوی:** هر چند افراد مبتلا به HIV ممکن است علایم مشخصه سل (سرفه خلط دار، درد سینه، تنگی نفس، تب، هموپتیزی، تعریق شبانه) را داشته باشند ولی بسیاری از این بیماران ممکن است علایم خفیف یا غیر اختصاصی داشته باشند. علاوه بر این مواردی از بیماری سل در افراد مبتلا به HIV فاقد علایم بالینی مشاهده شده است. همچنین تا حدود 22% افراد HIV مثبت مبتلا به سل ممکن است گرافی سینه طبیعی داشته باشند.

2) **سل ریوی/اسمیر منفی:** از آنجا که میزان ضایعات حفرهای در افراد مبتلا به HIV کمتر از بیماران معمول است شیوع سل اسمیر منفی در این افراد بالاتر است. این امر به علت تاخیر در تشخیص باعث افزایش مرگ و میر میشود.

3) **بیماری ساب کلینیکال:** در این بیماران معمولاً علایم سل تا زمان شروع درمان انتی رتروویرال ظاهر نمیشود. این امر باعث تاخیر در تشخیص و مرگ و میر میشود. هر چند سیر بالینی این شکل بیماری کاملاً شناخته شده نیست ولی این شکل بیماری در افراد HIV مثبت نشان دهنده مراحل اولیه بیماری است و در صورت عدم درمان مناسب به بیماری علامتدار و مرگ منتهی میشود.

4) **سل خارج ریوی:** در افراد مبتلا به HIV شایعتر است. این شکل بیماری ممکن است همزمان با سل ریوی باشد. 40-80% موارد سل در این افراد خارج ریوی میباشد. این رقم در افراد معمول 10-20% میباشد. خطر سل خارج ریوی با کاهش سلولهای CD4 افزایش می یابد. شایعترین محل درگیری لنف نود و پلور است ولی هر عضوی ممکن است درگیر شود.



## 4. تشخیص

تشخیص عفونت نهفته سل: بروز سل فعال بدنبال عفونت نهفته سل در مبتلایان به HIV بیش تر از جمعیت عمومی است (حدود 10 درصد در سال در مقابل حدود 10 درصد در طول عمر). خطر ایجاد سل فعال با درمان عفونت نهفته سل به طور چشمگیری کاهش می یابد. بنابر این شناسایی و درمان سل نهفته در مبتلایان به HIV یک اولویت مهم است. همه مبتلایان به HIV باید صرفنظر از میزان خطر سل در زمان تشخیص HIV، از نظر عفونت نهفته سل ارزیابی شوند. (شکل 1) تشخیص عفونت نهفته سل در مبتلایان به HIV، به شرط عدم وجود هیچ گونه علائم بالینی مطابق با سل فعال، به یکی از سه طریق زیر امکان پذیر است:

1- آزمون پوستی PPD مثبت (تست پوستی سل، TST): آزمون به روش مانتو با 0/1 میلی لیتر از محلول PPD به داخل جلد صورت می گیرد. در صورت ایجاد اندوراسیون 5 میلی متر یا بیشتر بعد از 48-72 ساعت مثبت محسوب میشود. در همه افراد مبتلا به HIV با تست پوستی مثبت، باید ارزیابی بالینی، پرتونگاری قفسه سینه و ارسال نمونه های خلط برای اسمیر AFB از نظر رد سل فعال انجام شود. به طور کلی آزمایش سالانه PPD برای مبتلایان به HIV که قبلاً آزمون پوستی منفی داشته اند، توصیه می شود.

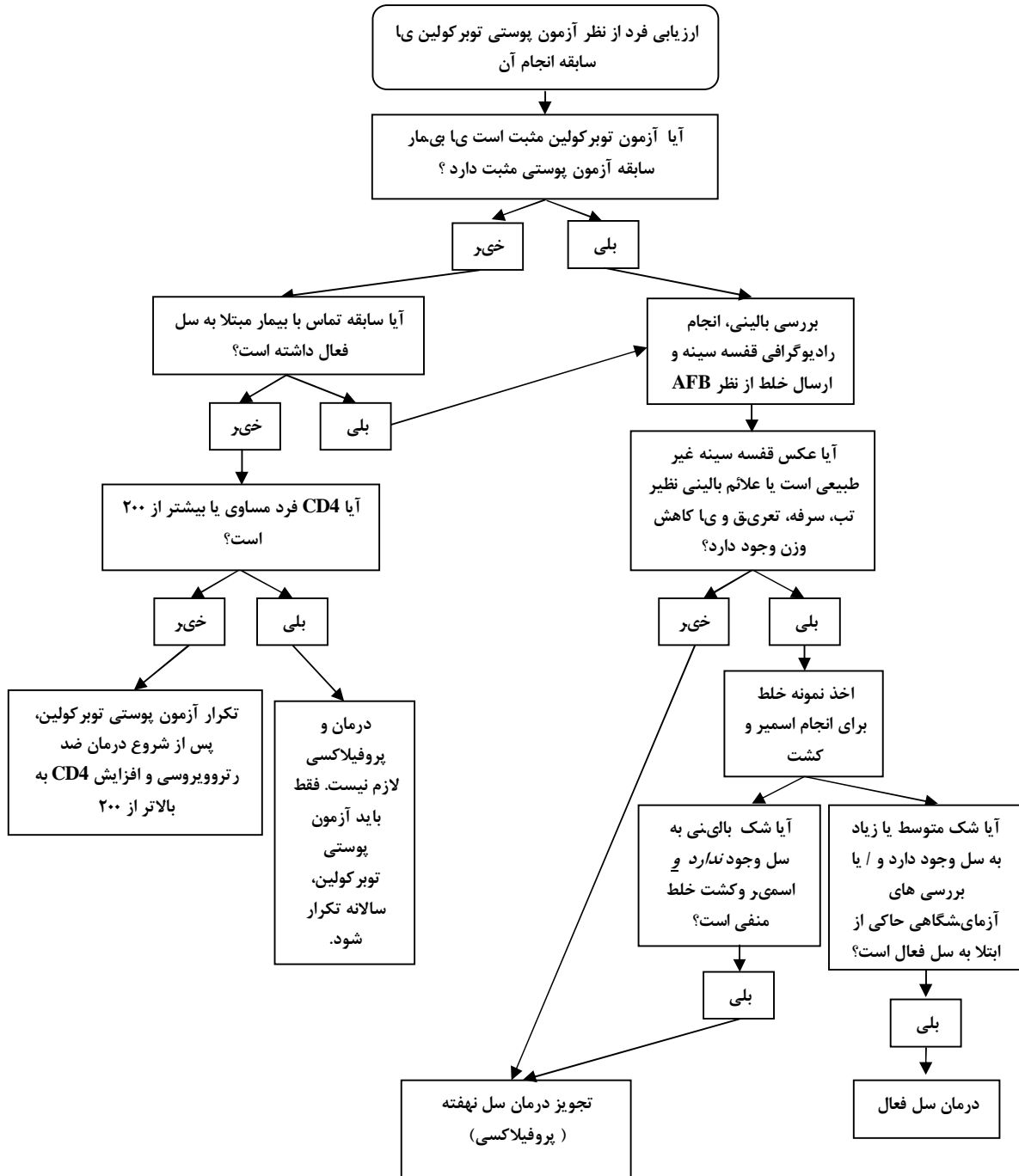
همچنین داشتن سابقه آزمون پوستی توبرکولین مثبت در گذشته به شرط عدم دریافت درمان پیشگیری سل یا سل فعال در گذشته نیز به حساب وجود عفونت نهفته سلی در فرد گذاشته می شود. افرادی که آزمون پوستی توبرکولین منفی دارند و مبتلا به عفونت HIV پیشرفته ( $CD4 < 200 \text{ cell/mL}$ ) هستند و هیچ یک از شرایط لازم برای درمان عفونت نهفته را ندارند، باید پس از شروع ART و بعد از دستیابی به  $CD4 > 200 \text{ cell}/\mu \text{L}$  دوباره آزمون پوستی توبرکولین شوند و براساس آن تصمیم گیری شود.

2- مواجهه اخیر با میکوباکتریوم توبرکولوزیس (هرگونه مواجهه با بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت): ممکن است نشانه دیگری از عفونت نهفته سل باشد. این افراد باید بعد از رد بیماری فعال به وسیله ارزیابی بالینی، پرتونگاری قفسه سینه و نمونه های خلط برای اسمیر AFB، صرفنظر از نتایج آزمون پوستی توبرکولین و سابقه قبلی درمان ضد سل، از نظر عفونت نهفته سل درمان شوند.

3- وجود ضایعات فیبروتیک مطابق با سل در پرتونگاری قفسه سینه: ممکن است نشانه دیگری از عفونت نهفته سل باشند. نمونه های خلط برای اسمیر AFB و کشت حتی در صورت بدون علامت بودن باید بررسی شوند. افرادی که نشانه ای از بیماری فعال و نیز سابقه ای از درمان کافی برای سل ندارند، باید صرفنظر از نتایج آزمون پوستی توبرکولین برای سل نهفته درمان شوند

روشهای **Interferon Gamma Release Assay (IGRA)**: هر چند این روشها در مطالعات با نتایج امیدوارکننده ای همراه بوده است ولی در حال حاضر به صورت روتین توصیه نمیشود.

شکل ۱- الگوریتم تشخیص عفونت نهفته سلی در افراد مبتلا به HIV



**تشخیص سل فعال:** همه افراد مبتلا به اچ آی وی، باید در زمان تشخیص HIV و پس از آن در ویزیت های بعدی، از نظر ابتلا به سل فعال ارزیابی شوند. برای این کار باید از شرح حال و معاینه بالینی شروع کرد، و در صورت ظن بالینی از رادیوگرافی قفسه سینه و همچنین بررسی باکتریولوژیک (شامل اسمیر AFB و کشت خلط از نظر میکوباکتریوم توبرکلوزیس) استفاده نمود. در همه بیماران مشکوک به سل، صرفنظر از محل احتمالی سل، باید پرتونگاری قفسه سینه انجام شود. در بیماران مبتلا به علائم ریوی و پرتونگاری قفسه سینه غیر طبیعی، باید نمونه های خلط از نظر اسمیر AFB و کشت بررسی شوند. البته عکس طبیعی قفسه سینه رد کننده احتمال سل فعال نیست؛ به همین خاطر باید در صورت وجود ظن قوی به بیماری و یا سرفه و خلط، نسبت به تهیه نمونه خلط اقدام کرد. گرفتن سه نمونه جداگانه ترجیحاً نمونه صبحگاهی در روزهای مختلف احتمال نتیجه مثبت اسمیر و کشت را افزایش می دهد. تشخیص سل ریوی براساس علائم و نشانه های بیمار و نتایج رادیوگرافی سینه و بررسی خلط صورت می گیرد. در موارد وجود ارتشاح در پرتونگاری قفسه سینه و نداشتن شواهد باکتریولوژیک از سل، ممکن است یک دوره کامل درمان تجربی با آنتی بیوتیک وسیع الطیف پنومونی های غیر اختصاصی، لازم باشد. در این موارد پیگیری کامل بیمار تا بهبودی کامل لازم است. برای تشخیص بیماری سل ریوی نباید به آزمون پوستی توبرکولین متکی باشیم. تا یک چهارم مبتلایان به HIV که مبتلا به بیماری سل ریوی هستند، تست پوستی منفی کاذب دارند.

در بیماران مشکوک به سل خارج ریوی، آسپیراسیون سوزنی یا نمونه برداری بافتی از ضایعات پوستی، غدد لنفاوی، مغزاستخوان، مایع پلور و مایع پریکارد بر اساس نحوه تظاهر بیماری باید انجام شود. میزان نقص ایمنی بر یافته های هیستوپاتولوژیک تأثیر دارد. در بیمارانی که عملکرد سیستم ایمنی نسبتاً سالم است، التهاب گرانولوماتوز تبییک مشاهده می شود. با بدتر شدن وضعیت نقص ایمنی، ممکن است گرانولوم به کلی وجود نداشته باشد یا به طور ناقص تشکیل شود. ممکن است کشت خون از نظر میکوباکتریوم در بیمارانی که علائم بیماری منتشر و یا وخامت نقص ایمنی را دارند، کمک کننده باشد.

اسمیر مثبت AFB در هر نمونه ای (اعم از خلط، مواد آسپیره شده با سوزن، نمونه بافتی) همیشه حاکی از سل نیست و ممکن است ناشی از سایر میکوباکتریوم ها باشد. اما از آنجا که میکوباکتریوم توبرکلوزیس بیماریزاترین عامل میکوباکتریایی است و قدرت انتشار فرد به فرد دارد، بیمارانی که اسمیر AFB مثبت دارند، تا تشخیص قطعی گونه میکوباکتریایی، باید مبتلا به سل در نظر گرفته شوند.

در موارد ظن بالینی متوسط تا شدید به سل فعال، صرفنظر از نتیجه آزمون پوستی توبرکولین، با نظر متخصصی که در این زمینه تجربه دارد (با نظر متخصص تعیین شده) و تا تکمیل نتیجه آزمایش های تشخیصی، باید درمان تجربی سل فعال شروع شود. به طور مثال در کسانی که با علائم ریوی منطبق با سل مراجعه نموده اند و گرافی آنها با سل منطبق است، یا کسانی که دچار علائم التهابی موضعی در غدد لنفاوی از قبیل ارغوانی شدن پوست در محل غده لنفاوی و افزایش سریع اندازه آن (بزرگ تر از 2 سانتی متر) وجود شده اند (پس از گرفتن نمونه جهت انجام بررسی های لازم شامل اسمیر و کشت ترشحات آسپیره شده و/ یا بررسی پاتولوژیک نمونه بیوپسی)، یا در افیوژن پلور اگزوداتیو یک و یا دو طرفه (پس از رد سایر علل باکتریال، ضمن انجام اسمیر و کشت مایع و در صورت امکان انجام بررسی های بیشتر شامل PCR، کشت نسج پلور و بررسی هیستوپاتولوژیک و تست ADA و چنانچه اقدامات تشخیصی به نتیجه نرسد، به خصوص در صورتیکه PPD بیمار مثبت باشد)، یا درمنزیت و توبرکولومای مغزی؛ بیماران با علائم منزه حاد و یا مزمن و مایع مغزی - نخاعی غیر طبیعی، در صورت رد سایر عفونت های باکتریال، در کنار بررسی های بیشتر از نظر قارچ ها و میکوباکتریوم، شروع درمان تجربی ضد سل ضرورت دارد.

با توجه به شیوع بالای مقاومت دارویی ضد سل، انجام آزمایش تعیین حساسیت دارویی میکوباکتریوم توبرکلوزیس (مولکولی یا روش معمول) در بدو درمان برای کلیه ی بیماران مبتلا به HIV که با تشخیص سل ریوی درمان می شوند، ضروری است. در صورت شک به بیماری سل با سوشهای MDR یا XDR باید بیماران به مراکز ارجاع کشوری و منطقه ای تعیین شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (در حال حاضر بیمارستان مسیح دانشوری) ارجاع شوند. در صورت رد بیماری فعال سل، احتمال عفونت نهفته سل باید از طریق تست پوستی توبرکولین بررسی شود.

## 5. درمان

**درمان عفونت نهفته سل:** لازم است از درمان کامل همه بیماران HIV مثبت مبتلا به سل نهفته مطمئن شویم. سودمندی درمان سل نهفته، در کسانی که یکی از سه معیار تشخیصی آن (مطابق با آنچه در بخش تشخیص سل نهفته آمد) را ندارند، اثبات نشده است و در حال حاضر توصیه نمی شود.

رژیم توصیه شده عبارت است از ایزونیاژید 5mg/kg/day ، حداکثر تا 300mg به مدت 9 ماه یا 270 دز در مدت 12 ماه. (جدول 1) مبتلایان به HIV، تحت درمان با INH ، برای به حداقل رساندن بروز نوروپاتی محیطی باید پیریدوکسین (ویتامین B6) دریافت کنند.

از داروی ریفامپین در رژیم پروفیلاکسی نباید استفاده شود.

| Table 1 Treatment Regimens for Latent Tuberculosis  |                                    |           |   |
|---|------------------------------------|-----------|---|
| Drug  | Dose                               | Frequency | Duration (minimum number of doses for completion) |
| <b>Recommended</b>  |                                    |           |   |
| Isoniazid*  | Adults: 300 mg<br>Children: 5mg/kg | Daily     | 9 months OR 270 doses in 12 months                |
| <b>Exposure to multidrug-resistant (MDR) TB</b>   |                                    |           |   |
| No prophylaxis is recommended at present, follow these patients every 3 months for at least 2 years |                                    |           |   |

\*10-25 mg of pyridoxine (vitamin B6) should be given with each isoniazid dose to reduce the risk of isoniazid-induced peripheral neuropathy.

در مواردیکه به بیمار به هیچ وجه قادر به تحمل ایزونیاژید نیست با فوکال پوینت مربوطه مشورت شود.

**عفونت نهفته سل در بارداری:** زنان باردار مبتلا به HIV که آزمون پوستی مثبت دارند ولی شواهدی از سل فعال ندارند ، باید در اولین فرصت، حتی در سه ماهه اول ،پروفیلاکسی استاندارد را دریافت کنند . رژیم ها مانند بیماران غیر باردار مبتلا به HIV است.

**درمان سل فعال:** در موارد ظن بالینی متوسط تا شدید به سل فعال ، صرفنظر از نتیجه آزمون پوستی توبرکولین ، تا تکمیل نتایج آزمایشات تشخیصی ، با نظر متخصص تعیین شده باید درمان تجربی چند دارویی سل فعال شروع شود. این رویکرد باعث تسریع در از بین رفتن باسیل سل می شود و نیز دوره سرایت بیماری را کاهش می دهد .

علاوه بر میزان بیماریزایی و بروز مقاومت دارویی، احتمال غیبت از درمان نیز در افراد HIV+ بالاتر می باشد؛ لذا اعمال نظارت مستقیم روزانه بر درمان این بیماران بسیار مهم تر از سایر بیماران بوده و باید به طور جدی تر انجام گیرد. اجرای DOTS توسط پرسنل بهداشتی در تمامی طول دوره درمان ضد سل در موفقیت درمان می تواند تعیین کننده باشد. با استفاده از DOTS تقویت شده، یعنی ارائه DOTS همراه با حمایت از سایر نیازهای طبی و اجتماعی و پایداری به درمان در مبتلایان به HIV ، احتمال موفقیت درمان بیشتر می شود.

رژیم های درمانی ضد سل در بزرگسالان مبتلا به HIV مانند افراد غیرمبتلا به HIV است. درمان بیماری سل حساس به دارو باید شامل رژیم 6 ماهه با فاز اولیه INH ، RIF ، EMB,PZA ، به مدت دو ماه و سپس فاز ادامه آن با INH و RIF به مدت حداقل چهار ماه باشد. در صورت مثبت بودن اسمیر در پایان ماه دوم، درمان فاز اولیه یک ماه دیگر ادامه می یابد و در پایان ماه سوم اسمیر درخواست می شود که در صورت مثبت بودن خلط، مجدداً آزمایش حساسیت دارویی درخواست

می شود. در صورت منفی بودن وارد فاز نگهدارنده میشود. در بیماران مبتلا سل ریوی در صورت وجود حفره ، درگیری گسترده و شدید و یا پاسخ تأخیری به درمان و کشت مثبت در انتهای ماه دوم ، طولانی کردن درمان تا 9 ماه یعنی سه ماه اضافی با INH و RIF لازم است. همه افراد مبتلا به HIV که با INH درمان می شوند باید مکمل پیریدوکسین دریافت کنند.

در اغلب بیماران مبتلا به سل خارج ریوی رژیم 6 ماهه ( 2 ماه INH ، RIF ، PZA و EMB و بعد از آن چهار ماه INH و RIF ) توصیه می شود. موارد استثنایی این درمان 6 ماهه شامل سل اعصاب مرکزی ( توبرکولوما یا مننژیت ) ، سل میلیاری، سل مفصل و استخوان است که بیشتر متخصصان درمان 9-12 ماهه را توصیه می کنند.

در درمان سل پریکارڈ و سل اعصاب مرکزی، کورتیکوستروئید باید اضافه شود. درمان با کورتیکوستروئید باید در اولین فرصت ممکن شروع شود و به مدت 6-8 هفته ادامه یابد. رژیم های کورتیکوستروئید پیشنهاد شده عبارتند از دگزامتازون mg/kg 0/3-0/4 روزانه و تبدیل آن به فرم خوراکی یا پردنیزولون تا سه هفته اول و کاهش تدریجی آن طی 3-5 هفته و یا از ابتدا پردنیزولون 1 mg/kg به مدت سه هفته و کاهش تدریجی آن طی 3-5 هفته. تصمیم گیری برای شروع کورتیکوستروئید وریدی و تبدیل به درمان خوراکی باید براساس میزان بهبود بالینی و به صورت فرد به فرد انجام شود. توصیه های درمانی در جدول 2 خلاصه شده است:

| <b>Table 2</b> Recommended TB treatment regimens for PLWH with active TB  |  |                           |
|---|--|---------------------------|
| <b>Type of TB case<sup>a</sup></b>  | <b>TB treatment regimen<sup>b</sup></b>                                    |                           |
|   | <b>Initial phase<sup>c</sup></b>   | <b>Continuation phase</b> |
| New TB patient  | HRZE 2 months <sup>d</sup>   | HR 4 months               |
| Previously TB-treated patient, including:<br>• relapse<br>• treatment after default<br>• treatment failure <sup>e</sup> | HRZES 2 months plus HRZE 1 month   | HRE 5 months              |
| Chronic or MDR-TB cases (still sputum-positive after supervised re-treatment)   | reffer to designed centers by MOHME (at present Masih Daneshvary hospital) |                           |

E: ethambutol; H: isoniazid; R: rifampicin; S: streptomycin; Z: pyrazinamide; MOHME: ministry of health and medical education.

- Definition according to IR Iran TB national guideline.
- Daily TB treatment is recommended for HIV-positive patients with active TB. .
- Direct observation of drug intake is recommended during the entire course of therapy, particularly in the initial phase.
- Streptomycin may be used instead of ethambutol.
- Whenever possible, drug sensitivity testing should be done to enable an individualized treatment regimen.

بهترین راه جلوگیری از عود و نیز چگونگی ارتباط تعداد CD4 با احتمال شکست درمان و عود هنوز مشخص نشده است. نوزادان متولد شده از مادرانی که طی بارداری تحت درمان با ریفامپین بوده اند باید برای کاهش خطر اختلالات خونریزی دهنده ، Vit K ( 10mg ) دریافت کنند.

## 6. تجویز داروهای ضد رتروویروسی و درمان بیماری سل

در مبتلایان به HIV که دچار سل شده اند، اولویت درمانی با سل است اگرچه توجه به این نکته نیز ضروری است که شروع به موقع درمان ضد رتروویروسی می تواند در بهبود کیفیت زندگی بیمار و کاهش مرگ و میر بسیار موثر باشد. همچنین توجه به این نکته ضروری است که تجویز هم زمان ریفامپین و مهارکننده های پروتئاز به علت خطر ایجاد مقاومت نسبت به مهارکننده های پروتئاز ممنوع است.

بیماران مبتلا به HIV که تحت درمان سل قرار گرفته اند، به طور کلی ممکن است در یکی از وضعیت های زیر قرار داشته باشند:

1. افرادی که قبل از تشخیص سل تحت درمان ضد رتروویروسی بوده اند: در این گروه باید ضمن ادامه درمان ARV

برایشان درمان ضد سل را به محض تشخیص سل شروع کرد. در این شرایط باید به دو نکته توجه داشت:

الف. آیا داروهای ضد رتروویروسی نیاز به تغییر دارند با توجه به تداخلات دارویی؟

ب. آیا سل نشانه شکست داروهای ضد رتروویروسی است و نیاز به تغییر داروها می باشد؟

این بیماران خود شامل دو گروهند:

I. افرادی که رژیم درمانی ضد رتروویروسی آنها شامل داروهای مهارکننده پروتئاز (PI) نباشد؛ در این افراد رژیم دارویی ضد سل، به صورت معمول شروع می شود و رژیم درمانی ضد رتروویروسی هم تغییری نمی یابد.

II. افرادی که به هر دلیلی در رژیم دارویی ARV آنها داروهای مهارکننده پروتئاز وجود دارد و امکان تغییر رژیم ضد رتروویروسی و جایگزینی داروهای مهارکننده پروتئاز در آنها نباشد: در چنین حالتی، اگر به داروی ریفابوتین دسترسی وجود داشته باشد؛ درمان ضد سل استاندارد برای بیماران همانند افراد غیر مبتلا به HIV تجویز می شود و فقط ریفابوتین جایگزین ریفامپین می گردد (ریفابوتین در صورت تجویز همزمان با لپیناویر/یتوناویر باید 150 میلیگرم هفته ای سه بار تجویز شود). اما اگر ریفابوتین قابل دسترسی نباشد، جایگزینی مهارکننده پروتئاز با افویرنز توصیه می شود. اگر نتوان به هر علتی داروی مهارکننده پروتئاز را با افویرنز جایگزین نمود، از رژیم زیدوودین، لامی وودین و آباکاویر همراه با درمان ضد سل استاندارد استفاده شود. در این گروه از بیماران پس از تکمیل درمان ضد سل باید رژیم ART بیمار به رژیم قبلی یا یکی از رژیم های ترجیحی مطابق با دستورالعمل کشوری تغییر یابد.

2. افرادی که قبل از تشخیص سل تحت درمان ضد رتروویروسی نبوده اند: به طور معمول و در حال حاضر درمان ضد رتروویروسی در مبتلایان به سل بدون در نظر گرفتن تعداد CD4، در اسرع وقت و پس از تحمل داروهای سل توصیه می شود. رژیمهای پیشنهادی در این موارد عبارتند از:

ZDV(300mg BID) +3TC(150mg BID)+EFV(600mg daily) or NVP

or

ZDV+TDF(300mg daily)+EFV or NVP

توجه به این نکته ضروری است که ریفامپین می تواند سطح سرمی نوپراپین را کاهش دهد.

در صورتی که نتوان از رژیمهای پیشنهادی فوق به هر علت استفاده نمود، رژیم های جایگزین عبارت از سه دارواز خانواده NRTI، شامل یکی از رژیم ها درمانی زیر خواهد بود:

ZDV+3TC+ABC(300mg BID)

or

ZDV+3TC+TDF

**کوتریموکسازول:** تجویز همزمان کوتریموکسازول (برای بزرگسالان روزی 2 عدد قرص بزرگسال) برای تمامی بیماران تا پایان دوره درمان سل توصیه میشود.

## 7. پایش درمان و عوارض جانبی

**پایش درمان عفونت نهفته سل:** با همه بیمارانی که تشخیص عفونت نهفته سل در آنها مطرح شده است باید درباره خطر سل، ضرورت پایبندی به درمان و مزایا و خطرات درمان، تداخل با سایر داروها و بهترین برنامه پیگیری، مشاوره انجام شود.

- در بیماران مبتلا به HIV که تحت درمان برای عفونت نهفته سل هستند باید بررسی های آزمایشگاهی پایه شامل موارد زیر انجام شود:

- ارزیابی عملکرد کبدی ( آمینوترانسفرازها، بیلروبین، و آلکالن فسفاتاز ) به صورت پایه و سپس در افراد مسن، الکلی و سابقه بیماری کبدی باید هر 3-1 ماه چک شود. در صورتی که در بیماران مبتلا به HIV اختلالاتی در آزمایش های اولیه عملکرد کبدی وجود داشته باشد، پایش مکرر آزمایشگاهی لازم است.
- شمارش سلولهای خونی، پلاکت و کراتی نین

- در بیمارانی که برای عفونت نهفته سل درمان می شوند باید حداقل به صورت ماهانه به وسیله شرح حال و ارزیابی بالینی با تکیه بر علائم هیپاتیت و نوروپاتی و مصرف دارو، مراقبت شوند. باید به بیماران توصیه شود که در صورت بروز علائم حاکی از وقوع هیپاتیت نظیر تهوع، استفراغ، زردی یا پررنگ شدن ادرار بلافاصله درمان را قطع کنند و به پزشک مراجعه نمایند. پزشکان در همه شرایط باید در نظر داشته باشند که تنها به اندازه یک ماه دارو برای بیمار نسخه شود. در صورتی که در بیماران مبتلا به HIV اختلالاتی در آزمایش های اولیه عملکرد کبدی وجود داشته باشد و یا مبتلا به بیماری مزمن کبدی و یا تحت درمان با ART باشند، پایش مکرر آزمایشگاهی لازم است.

**پایش درمان بیماری فعال سل:** پایش روند موفقیت درمان در افراد HIV+ مبتلا به سل تقریباً همانند افراد HIV- است. آنچه ممکن است تا حدی متفاوت باشد روند و دقت پایش و مدیریت عوارض جانبی است. برای اطمینان از موفقیت درمان، ارزیابی پایه و پیگیری ماهانه شامل ارزیابی های دوره ای بالینی، باکتریولوژیک و آزمایشگاهی، الزامیست. شرح حال بالینی و آزمایشات پایه برای ارزیابی عملکرد کبدی، عملکرد کلیوی ( کراتی نین سرم )، شمارش کامل سلولهای خونی و پلاکت و شمارش CD4 برای همه بیماران پیشنهاد می گردد. برای تصمیم گیری درباره طول دوره فاز نگهدارنده باید 8 هفته بعد از شروع درمان نمونه های خلط گرفته شود و مطابق با آنچه پیش از این گفته شد، عمل شود. نمونه های بعدی مطابق پروتکل کشوری سل ارسال شود.

در بیمارانی که بعد از سه ماه درمان، هنوز آسمیر خلط از نظر AFB مثبت باشد، باید آزمایشهای حساسیت دارویی در نمونه های جدید خلط تکرار شود.

در بیماران مبتلا به سل خارج ریوی دفعات و نوع ارزیابی ها به محل درگیری و سهولت دسترسی به نمونه بستگی دارد. در صورت وجود خلط در پایان ماه دوم آسمیر درخواست شود.

بیمارانی که آسمیر خلط آنها بعد از 5 ماه درمان از نظر AFB مثبت باشد، باید به عنوان موارد شکست درمان در نظر گرفته و درمان مناسب آن انجام شود. در هر ویزیت باید درباره پایبندی و عوارض نامطلوب احتمالی داروهای ضد سل از بیماران سوال شود. در همه ویزیت ها باید بیماران از نظر وجود علائم و نشانه های گوارشی و کبدی بررسی شوند. از بیماران تحت درمان با EMB، باید درباره تاری دید و یا اسکوتوم سؤال شود و از نظر حدت بینایی معاینه شوند.

راديوگرافي قفسه سينه در ابتدا و انتهای درمان درخواست شود.

برای بیماران باید بر اساس مرحله عفونت HIV، پایش های معمول آزمایشگاهی که در دستور العمل " ارزیابی بیمار مبتلا به HIV/AIDS و درمان ضد رتروویروسی در بزرگسالان و نوجوانان " آمده، ارائه شود.

**مدیریت درمان عوارض نامطلوب شایع:** به نظر می رسد در بیماران HIV مثبت، عوارض داروهای ضد سل تفاوت عمده ای با بیماران HIV منفی ندارد. در صورت نبود شواهدی قوی از این که یک داروی خاص علت یک واکنش مهم باشد، نباید داروهای خط اول (به ویژه INH و RIF) به طور دائم قطع شوند. زیرا داروهای جایگزین (خط دوم) اغلب کارایی کمتر و سمیت بیشتری نسبت به داروهای خط اول ضد سل دارند و تعیین دارویی که واقعا منجر به واکنش دارویی شده، ممکن است دشوار باشد. (در صورت لزوم در این موارد مشاوره با متخصص با تجربه پیشنهاد می شود).

**ü** عوارض گوارشی (شامل تهوع، استفراغ یا بی اشتهايي) با بسیاری از داروهای ضد سل به طور شایع مشاهده می شوند. در صورت وقوع علائم گوارشی، اندازه گیری آمینو ترانسفرازها و بیلیروبین الزامی است تا سمیت کبدی رد شود. در صورتی که سطح آمینوترانسفرازها کمتر از سه برابر بالاترین حد طبیعی (ULN) یا میزان پایه بیمار باشد، نباید علائم به سمیت کبدی نسبت داده شوند. به طور کلی علائم گوارشی باید بدون قطع داروهای سل درمان شوند. رویکرد اولیه عبارت است از تغییر ساعت تجویز دارو و یا مصرف داروها با غذا (به استثنای ریفامپین).

**ü** در حدود 20 درصد بیماران درمان شده با رژیم استاندارد چهار دارویی ضد سل افزایش آمینوترانسفرازها پیدا می کنند. آسیب کبدی ناشی از دارو ممکن است در اثر INH، RIF و یا PZA ایجاد شود و به صورت افزایش سه برابر یا بیشتر از بالاترین حد طبیعی (ULN) در میزان AST در صورت وجود علائم، یا افزایش 5-6 برابر یا بیشتر از ULN در غیاب علائم تعریف می شود. علاوه بر افزایش AST گاه افزایش نامتناسب در بیلروبین و آلکالن فسفاتاز وجود دارد. این الگوی اخیر بیشتر با سمیت کبدی ریفامپین مطابقت دارد تا سمیت کبدی INH یا PZA. در صورت افزایش AST به میزان کمتر از سه برابر ULN در غیاب علائم بالینی نباید تغییری در درمان سل داده شود. ولی دفعات پایش بالینی و آزمایشگاهی باید افزایش یابد.

**ü** در بیشتر بیماران افزایش بدون علامت آمینو ترانسفراز خودبخود برطرف می شود. در صورت افزایش آمینو ترانسفرازها به میزان 5 برابر ULN یا بیشتر، صرفنظر از وجود علائم بالینی، یا افزایش 3 برابر ULN یا بیشتر همراه با علائم، و یا افزایش قابل توجه بیلروبین یا آلکالن فسفاتاز، داروهای هپاتوتوکسیک باید قطع شوند و بیمار فوراً ارزیابی شود. برای هر گونه افزایش جدید قابل توجه در ترانس آمینازها یا بیلیروبین، آزمایش سرولوژیک هپاتیت A و B و C باید انجام شود و درباره علائم حاکی از بیماری مجاری صفراوی و مواجهه با الکل و سایر مواد هپاتوتوکسیک از بیمار سؤال شود. در صورت لزوم قطع داروهای ضد سل به دلیل سمیت کبدی، در شرایطی که با توجه به وضعیت بیمار امکان قطع موقت داروها وجود نداشته باشد، لازم است تا زمان تعیین علت دقیق هپاتوتوکسیستی، سه داروی ضد سل غیر هپاتوتوکسیک یا بیشتر جایگزین شود. داروهای ضد سل مظنون به سمیت، بعد از برگشت میزان AST به کمتر از 2 برابر ULN یا نزدیک به میزان پایه در بیماران دارای اختلالات قبلی، باید یکی یکی دوباره شروع شوند.

**ü** از آنجا که ریفامپین جزء مهم رژیم درمان سل می باشد و احتمال ایجاد سمیت کبدی با آن کمتر از INH یا PZA است، باید در ابتدا این دارو با دوز کامل آغاز شود. اگر هیچگونه افزایشی در آنزیم های کبدی در طی 3 روز تایک هفته پس از شروع آن دیده نشد، می توان بعد از یک هفته INH را با دوز کامل شروع کرد. در صورت عدم افزایش آنزیم ها، می توان یک هفته بعد از INH، PZA را با دوز کامل شروع کرد. اگر علائم عود کنند یا آنزیم ها افزایش پیدا کند آخرین داروی اضافه شده باید قطع شود.

**ü** بثورات پوستی با همه داروهای ضد سل مشاهده می شود در صورت خفیف بودن بثورات و درگیری یک منطقه محدود یا خارش، ضمن ادامه داروهای ضد سل، برای تسکین علامتی باید آنتی هیستامین تجویز نمود. در صورت شدید بودن بثورات، باید همه داروهای سل تا بهبود قابل توجه بثورات قطع شود و مجدداً به صورت تک تک با دوز کم شروع و در عرض 3 روز کامل شود. RIF یا ریفابوتین باید ابتدا شروع شود (زیرا از همه کمتر باعث ایجاد راش می شود و نقش آنها در درمان اساسی است) پس از آن به ترتیب INH، PZA، و ETM شروع می شود. ریفامپین می تواند باعث ترومبوسیتوپنی شود و ترومبوسیتوپنی به راش پتشیال منجر گردد. در صورت بروز ترومبوسیتوپنی،



ریفامپین باید برای همیشه قطع شود. در صورت ایجاد راش ژنرالیزه همراه با تب یا درگیری مخاطی، همه داروها باید بلافاصله قطع شوند و با فرد متخصص مشاوره شود.

تب در بیمار مبتلا به HIV که از چند هفته قبل داروهای مؤثر ضد سل دریافت کرده، ممکن است نشان دهنده IRIS، عفونت اضافی یا تب دارویی باشد. بیمار باید ابتدا از نظر IRIS و عفونت اضافی بررسی شود و در صورت مطرح بودن جدی تب دارویی با فرد متخصص مشاوره شود.

در صورتی که در رژیم درمانی، حداقل یکی از داروهای INH، RIF و یا PZA به هر دلیلی قطع شود، دوره درمان بر اساس دستورالعمل کشوری سل طولانی تر می شود.

**سندرم تجدید ساختار ایمنی ناشی از سل:** علائم و نشانه های IRIS ناشی از سل ممکن است شامل موارد زیر باشد: تب بالا، لنفادنوپاتی جدید و یا بدتر شدن لنفادنوپاتی (مدیاستیال و محیطی)، وخامت علائم ریوی و افزایش انفیلتراسیون ریوی در پرتونگاری، افزایش یا ایجاد مایع جدید در پلور. تظاهرات غیر ریوی IRIS عبارتند از: افزایش اندازه ضایعات سیستم عصبی مرکزی، آبسه های پوستی و احشایی، گسترش ضایعات استخوانی و ایجاد هیپرکلسمی. در بیماران تحت درمان برای سل فعال، شروع IRIS ناشی از سل معمولاً در طی سه ماه اول شروع ART رخ می دهد، بویژه با تعداد CD4 کمتر از 50. این سندرم معمولاً خود محدود شونده است. در صورتی که شدید باشد، بدون تغییر در رژیم درمانی ضد سل یا ضد تروروپروسی از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و یا از پردنیزولون به مقدار  $1\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  استفاده می شود و بعد از دو هفته به تدریج باید آن را قطع کرد. این سندرم دلیلی برای شروع داروهای ضد تروروپروسی خط دوم نمی باشد.

## 8. چند نکته مهم

**پیگیری پس از خاتمه درمان سل:** این بیماران را لازمست هر سه ماه یکبار برای مدت حداقل 2 سال از زمان ختم درمان ضد سل، از نظر احتمال عود تحت بررسی بالینی و پیگیری قرار داد. در این بررسی ها باید برای فرد چنانچه خلط داشته باشد آزمایش اسمیر و کشت خلط انجام شود. پس از آن نیز طبق دستورالعمل "ارزیابی بیمار مبتلا به HIV/AIDS و درمان ضد تروروپروسی در بزرگسالان و نوجوانان" عمل کنید.

### نکات مهم در مصرف کنندگان تزریقی مواد و درمان سل و HIV:

- لازم است به تداخل داروهای ضد سل و ART با مصرف مواد توجه شود:
  - ریفامپین باعث کاهش در سطح سرمی متادون (68-33 درصد) میشود. در صورت بروز علائم بالینی ناشی از کمبود متادون، افزایش دوز آن لازم است.
- عوارض کبدی داروهای ضد سل در مبتلایان به هپاتیت های مزمن C و یا B، بیشتر دیده می شود.
- دسترسی این بیماران به سیستم مراقبت بهداشتی کمتر است.
- می توان از برنامه های کاهش آسیب برای بهبود کیفیت برنامه درمانی سود برد.

### پیشگیری از مواجهه با میکوباکتریوم توپر کلوزیس:

- همه بیماران مبتلا به سل ریوی شناخته شده یا مشکوک به آن، باید از نظر فیزیکی از سایر بیماران و به ویژه از بیماران مبتلا به عفونت HIV، جدا شوند.
- بیمار مبتلا به سل مسری، برای برگشت به مکان های زندگی جمعی یا هر مکان دیگری که ممکن است با افراد مستعد مواجهه داشته باشد، باید حداقل دو هفته درمان شده باشد و بهبود بالینی نشان دهد و چنانچه پس از خروج از ایزولاسیون به محیط های با تراکم جمعیت بالا مثل زندان ها وارد می شوند باید سه نمونه منفی متوالی خلط داشته باشد. (خلط با کیفیت مناسب به فواصل 8 ساعت یا بیشتر که یک نمونه آن خلط صبحگاهی باشد)

واکسیناسیون: واکسیناسیون BCG به دلیل توان ایجاد بیماری منتشر برای افراد مبتلا به HIV ممنوع است .

### آموزش بیمار:

- در مورد افراد مبتلا به عفونت نهفته سل، بیماران باید بدانند که با این که میکروب سل را در بدن خود دارند ولی به دلیل نهفته بودن آن را به دیگران منتقل نمی کنند. ولی از آنجا که مبتلا به عفونت HIV هستند میکروب سل با احتمال بیشتری در آینده ممکن است باعث بیماری آنها شود. داروهایی که برای بیماران شروع می شوند به کشتن میکروب سل کمک می کنند و احتمال ایجاد بیماری فعال را بسیار کاهش می دهند.
- بیماران مبتلا به سل فعال باید اطلاع داشته باشند که همه بیماران دارای خلط مثبت می توانند دیگران را به سل آلوده کنند. همه افراد دارای مواجهه نزدیک با این بیماران به ویژه کودکان باید در اولین فرصت از نظر سل غربالگری شوند و در صورت نداشتن بیماری فعال سل، با توجه به دستورالعمل کشوری سل و این دستورالعمل برای پیشگیری سل دارو دریافت کنند.
- بیماران باید توجه داشته باشند که اگر عوارض جانبی نامطلوبی مانند راش یا خارش یا حالت تهوع، استفراغ، بی اشتها یا درد شکمی داشته باشند و یا متوجه پررنگ شدن ادرار و یا تغییر رنگ ادرار به رنگ نوشابه و یا زرد شدن چشم ها و پوست شوند باید بلا فاصله با ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی تماس بگیرند.
- گاه INH باعث گزگز یا بیحسی در دستها و پاها میشود. پیریدوکسین (Vit B6) مصرفی مانع از این عوارض می شود. اما در صورت وقوع این عوارض باید مراقبان بهداشتی مطلع شوند .
- به بیماران در مورد افزایش احتمال سمیت کبدی داروهای ضد سل به هنگام مصرف توام الکل توضیح داده شود. بنابراین بیماران باید مصرف الکل قطع شود یا به حداقل برسد.
- بیماران مبتلا به هیپاتیت C ، بیماری کبدی و یا الکلی های مزمن نباید بیشتر از 3/5 گرم در روز استامینوفن مصرف کنند. در این بیماران انجام آزمایش های منظم خونی باعث اطمینان از کار کرد مناسب کبدی می شود. بنابراین مهم است که به موقع جهت پیگیری مراجعه نمایند.
- بیماران باید فهرست همه داروها، ویتامین ها و مکمل های دارویی خود یا خود این داروها را با هر ویزیت به درمانگاه بیاورند تا مراقبان بهداشتی آنها را بررسی کنند و از نداشتن تداخل های دارویی مطمئن شوند.
- ریفامپین باعث تغییر رنگ عرق ، اشک ، ادرار و لنزهای تماسی پلاستیکی به رنگ نارنجی می شود و اهمیتی ندارد.
- ریفامپین قرص های پیشگیری از بارداری را بی تأثیر می سازد.

## منابع:

1. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. DHHS, June 18, 2008, USA.
2. Eramova I, Matic S, and Munz M. Management of Tuberculosis and HIV Coinfection Clinical Protocol for the WHO European Region .World Health Organization 2006, Denmark.
3. TB/HIV A CLINICAL MANUAL.World Health Organization, Switzerland, 2004.
4. Clinical Manual for Management of the HIV-Infected Adult.AETC National Resource CenterUniversity of Medicine and Dentistry of New Jersey, 2006, USA.
5. Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes - Third edition; WHO/CDS/TB/2003.313 (Revised June 2004)
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; WHO/HTM/TB/2008.402
7. دستور العمل کشوری سل. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماریها، 1384.
8. دستور العمل کشوری ارزیابی بیمار مبتلا به HIV/AIDS و درمان ضد رتروویروسی در بزرگسالان و نوجوانان. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماریها. مهر 1389.
9. Moreno S, Hernández B and Dronda F. Antiretroviral Therapy in AIDS Patients with Tuberculosis .AIDS Reviews 2006; 8:115-24.