

عفونت هم‌زمان سل و HIV

رهنمود بالینی برای جمهوری اسلامی ایران

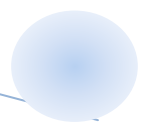
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت بهداشت

مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

ویرایش سوم – مرداد ۹۳





شماره صفحه

عنوان

۲	تقدیر و تشکر
۳	اختصارات
۴	مقدمه
۴	روش تدوین متن:
۵	۱.۱ اپیدمیولوژی
۵	۲. تأثیر متقابل HIV و سل
۶	۳. تظاهرات بالینی
۷	۴. تشخیص
۱۲	۵. درمان
۱۶	۶. تجویز داروهای ضد رتروویروسی و درمان بیماری سل
۱۸	۷. پایش درمان و عوارض جانبی
۲۲	۸. چند نکته مهم
۲۶	منابع

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه عزیزانی که در تهیه پیش نویس، تکمیل و تصویب متن حاضر همکاری داشته اند شامل اعضا کمیته کشوری مراقبت و درمان HIV، گروه مشاورین، و گروه تدوین کننده پیش نویس تشکر و قدردانی می‌گردد.

فهرست اعضا کمیته علمی مراقبت و درمان HIV به ترتیب حروف الفبا

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر محبوبه حاج عبدالباقی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر مهرناز رسولی نژاد
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر شروین شکوهی
رئیس اداره کنترل ایدز، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی	دکتر عباس صداقت
فوکال پوینت مراقبت و درمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان	دکتر کتابون طایری
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر پیام طبرسی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر لادن عباسیان
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر حمید عمادی کوچک
عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران	دکتر بهنام فرهودی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر رکسانا قناعی
کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی	دکتر کیانوش کمالی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران، رئیس مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر	دکتر محمد مهدی گویا
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر مینو محرز
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر مسعود مردانی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر داود یادگاری‌نیا

گروه مشاورین به ترتیب حروف الفبا

کارشناس مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر	دکتر پریسا پورصمیمی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران	دکتر مهشید طالبی طاهر
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان	دکتر ایلاذ علوی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان و معاون بهداشتی دانشگاه	دکتر مهرداد فرخ‌نیا
فوکال پوینت مراقبت و درمان HIV دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز	دکتر غلامرضا قهرمانی
فلوشیپ HIV دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر سعید کلاتری
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران و رئیس اداره سل و جذام	دکتر مهشید ناصحی

مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر از جناب آقای دکتر پیام طبرسی، سرکار خانم دکتر مهشید طالبی طاهر و سرکار خانم دکتر کتابون طایری که تلاش ویژه در تهیه مطالب جدید برای گردآوری و اعمال آن در این مجموعه داشته‌اند، کمال تشکر و قدردانی را ابراز میدارد.

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
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 HIV می‌شود و مهمترین عامل مرگ و میر در آنان است. خطر سل در تمام مراحل عفونت HIV وجود دارد. تقویت بیماری‌یابی سل و دسترسی به تشخیص و درمان درست آن یک ضرورت است. تشخیص و درمان مناسب سل، طول عمر افراد مبتلا به HIV را بیشتر می‌کند و بار اجتماعی سل را نیز کاهش می‌دهد. از سوی دیگر ارائه صحیح درمان ضد رترو ویروسی موثرترین راه افزایش طول عمر بیماران است. برخورداری از این خدمات نه تنها موجب بهره‌مندی بیمار میشود، بلکه به کنترل همه‌گیری هم کمک می‌کند. چرا که بهبود کیفیت زندگی و طول عمر بیماران یکی از موثرترین راه‌های کاهش انگ و تبعیض ناشی از HIV است. کاهش انگ و تبعیض باعث تسهیل مراجعه مبتلایان و افراد در معرض خطر به سرویس‌های خدمات پیشگیری و مانع زیرزمینی شدن همه‌گیری می‌گردد و به این ترتیب به کنترل همه‌گیری کمک می‌کند. شناسایی و درمان صحیح سل نیز علاوه بر نجات بیمار، مانع از انتقال آن به دیگران می‌شود. اما خدمات درمانی و مراقبتی برای آنکه بتواند موثر باشد باید با سطح کیفی مطلوبی ارائه شود. وجود دستورالعمل‌های 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 HIV تدوین شده است، دستیابی به این مهم است. هر دستورالعمل حاصل ساعت‌ها تلاش تعداد زیادی از همکارانی است که در تهیه آنها مشارکت داشته‌اند. مرکز مدیریت بیماریها وظیفه خود می‌داند که به کلیه ایشان سپاس فراوان خویش را اعلام کند. امید است این دستورالعمل‌ها بتواند منجر به ارتقاء سطح خدمات شود و به کنترل همه‌گیری کمک کند.

روش تدوین متن:

این نسخه سومین ویرایش رهنمود "عفونت هم‌زمان سل و اچ‌آی‌وی" است که در سطح کشور توزیع می‌شود. ویرایش اول این رهنمود در سال ۱۳۸۷ و ویرایش دوم آن در سال ۱۳۸۹ منتشر شد. به منظور تهیه پروتکل فعلی، گروهی از اعضای کمیته علمی مراقبت و درمان HIV که عمدتاً نقش مستقیم در مراقبت و درمان مبتلایان به اچ‌آی‌وی دارند و در تدوین پروتکل قبلی نیز نقش داشتند، مسئولیت بازبینی متن را بعهده گرفتند. این گروه متن قبلی را مرور نمودند و با استفاده از آخرین پروتکل‌های درمانی مهم دنیا و مقالات کلیدی و در نظر گرفتن شرایط ایران، نسخه بازبینی شده را تهیه کردند. نسخه بازبینی شده در جلساتی با حضور سایر اعضای کمیته علمی و برخی از همکاران دخیل در مراقبت بیماران به بحث گذاشته شد و پس از چند بار مرور و دریافت نظرات مختلف، نسخه تکمیل شده آن در جلساتی با حضور فوکال پوینت‌های مراقبت و درمان سراسر کشور ارائه گردید. پس از آن با در نظر گرفتن پیشنهادهای مطرح شده در این جلسات نسخه نهایی آماده گردید.

۱. اپیدمیولوژی

بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۰، میزان بروز سل ۸/۸ میلیون نفر بوده است که ۱/۱ میلیون نفر (۱۳٪) آنان مبتلا به HIV بوده‌اند. سازمان جهانی بهداشت، سل را عامل مرگ ۲۴٪ افراد مبتلا به HIV برآورد کرده است. عفونت سل در صورتی که فرد مستعد، ذرات حاوی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس (که ضمن سرفه، عطسه، فریاد زدن و یا آواز خواندن افراد مبتلا به بیماری سل ریوی یا حنجره تولید شده) را استنشاق کند، رخ می‌دهد. معمولاً طی ۱۲-۲ هفته بعد از عفونت، پاسخ ایمنی، تکثیر باسیل سل را محدود می‌سازد. با این حال باسیل سالها زنده می‌ماند، وضعیتی که به آن عفونت نهفته سل (Latent TB Infection) گفته می‌شود. افراد مبتلا به عفونت نهفته سل بدون علامتند و بیماری را به دیگران منتقل نمی‌کنند. 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 ۸-۱۰٪ مبتلا به سل فعال می‌شوند.

برخلاف سایر عفونت‌های فرصت طلب ناشی از HIV، تعداد CD4 پیش‌گویی‌کننده 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 می‌کنند (مانند زندانها و کانون‌های اصلاح و تربیت، مراکز مراقبت بهداشتی و واحدهای درمانی و یا پناهگاههای افراد بی‌خانمان) در خطر بالای سل قرار دارند.

۲. تأثیر متقابل HIV و سل

اثر HIV بر ایجاد سل فعال: پیشرفت عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوز به سمت سل فعال را چه در افرادی که به تازگی مبتلا به عفونت شده‌اند و چه در افراد مبتلا به عفونت‌های نهفته، تسریع می‌کند. بدون تردید HIV مهمترین عامل خطر ساز شناخته شده برای فعال شدن عفونت نهفته مایکوباکتریوم توبرکلوز است. برای افراد مبتلا به عفونت هم‌زمان HIV و مایکوباکتریوم توبرکلوز، خطر ایجاد سل فعال به ۸-۱۰ درصد در سال می‌رسد. این رقم در افراد غیر مبتلا به HIV، ۱۰-۵ 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 شایع‌ترین عفونت‌های فرصت طلب در افراد مبتلا به HIV به ویژه در مناطق 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 می‌شود. 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 شایع‌ترین 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 ($CD4 \text{ count} > 350 \text{ cell}/\mu\text{L}$) و در مراحل دیررس بیماری ($CD4 \text{ count} < 200 \text{ cell}/\mu\text{L}$) 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 تپیک نیست (اسمیر خلط اغلب منفی است و به جای حفره در لوب فوقانی، انفیلتراسیون در نواحی میانی و تحتانی به همراه لنفادنوپاتی مشاهده می‌شود). در موارد نقص ایمنی شدید میزان سل خارج ریوی در بزرگسالان و کودکان افزایش می‌یابد.

اثر سل بر روند HIV: سل فعال به تنهایی عامل نقص ایمنی خفیفی به حساب می‌آید. در صورت ایجاد سل فعال در بیماران مبتلا به HIV، نقص ایمنی ناشی از HIV معمولاً بدتر می‌شود، و پیشرفت سایر عفونتهای فرصت طلب مانند ازوفازیت کاندیدایی، مننژیت کریپتوکوکی و به ویژه پنومونی پنوموسیستیس کارینی را تسهیل می‌کند که 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 ۲۳٪ مبتلایان به HIV است. این اطلاعات نشانه نیاز به تشخیص زود هنگام و درمان اختصاصی سل در همه مبتلایان به HIV است، به ویژه زمانی که تعداد سلولهای CD4 نشان دهنده نقص ایمنی شدید باشد.

۳. تظاهرات بالینی

عفونت نهفته سل: زمانی اتفاق می‌افتد که با وجود آنکه باسیل زنده در بدن فرد وجود دارد، ولی این باسیلها غیر فعالند و فرد بدون علامت است و قادر به انتقال بیماری نیست. آزمون پوستی توبرکولین راه شناسایی عفونت نهفته سل در ایران است.

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 $CD4 \text{ count} > 350 \text{ cell}/\mu\text{L}$)، سل از نظر بالینی مشابه افراد غیر مبتلا به HIV است. در بیشتر بیماران، بیماری محدود به ریه‌ها 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 در این مرحله از HIV تفاوت قابل توجهی با تظاهرات بیماری در افراد غیر آلوده به HIV ندارد. سل باید بعنوان تشخیص افتراقی در بیماریهای هر عضوی از بدن به ویژه سیستم اعصاب مرکزی (مثل مننژیت)، در نظر گرفته

شود. زیرا درمان زود هنگام سل برای بهبود پیش‌آگهی مبتلایان به HIV ضروری است. در مراحل پیشرفته HIV، یافته‌های پرتونگاری قفسه سینه در سل ریوی در مقایسه با مراحل اولیه بیماری متفاوت است. انفیلتراسیون در لوب تحتانی و میانی، ارتشاح بینایی و ارزنی شایع‌ترند 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:

(۱) **بیماری ریوی:** هر چند افراد مبتلا به HIV ممکن است علائم مشخصه سل (سرفه خلط دار، درد سینه، تنگی نفس، تب، هموپتیزی، تعریق شبانه) را داشته باشند ولی بسیاری از این بیماران ممکن است علائم خفیف یا غیر اختصاصی داشته باشند. علاوه بر این مواردی از بیماری سل در افراد مبتلا به HIV فاقد علائم بالینی مشاهده شده است. همچنین تا حدود ۲۲٪ افراد HIV مثبت مبتلا به سل ممکن است گرافی سینه طبیعی داشته باشند.

(۲) **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 سبب تاخیر در تشخیص بیماری سل باعث افزایش مرگ و میر این بیماران میشود.

(۳) **بیماری ساب‌کلینیکال:** در این بیماران معمولاً علائم سل تا زمان شروع درمان انتی‌رتروویرال 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 نشان‌دهنده مراحل اولیه بیماری سل است و در صورت عدم درمان مناسب به بیماری علامتدار و مرگ منتهی میشود.

(۴) **سل خارج ریوی:** در افراد مبتلا به HIV شایع‌تر است. این شکل بیماری ممکن است هم‌زمان با سل ریوی باشد. ۴۰-۸۰٪ موارد سل در این افراد خارج ریوی میباشد. این رقم در افراد معمول ۱۰-۲۰٪ میباشد. خطر سل خارج ریوی با کاهش تعداد سلولهای CD4 افزایش می‌یابد. شایع‌ترین محل درگیری لنف نود و پلور است ولی هر عضوی ممکن است درگیر شود.

۴. تشخیص

تشخیص عفونت نهفته سل: بروز سل فعال بدنال عفونت نهفته سل در مبتلایان به HIV بیش‌تر از جمعیت عمومی است (به ترتیب حدود ۱۰٪ در سال در مقابل حدود ۱۰٪ در طول عمر) خطر ایجاد سل فعال با درمان عفونت نهفته سل به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. بنابر این شناسایی و درمان سل نهفته در مبتلایان به HIV یک اولویت مهم است. همه مبتلایان به HIV باید در زمان تشخیص HIV و به صورت دوره‌ای، از نظر عفونت نهفته سل ارزیابی شوند. (شکل ۱)

تشخیص عفونت نهفته سل در مبتلایان به HIV، به شرط فقدان هر گونه علائم بالینی و آزمایشگاهی مطابق با سل فعال، با یکی از معیارهای زیر امکان‌پذیر است:

۱- آزمون مثبت پوستی PPD (تست پوستی سل، TST): آزمون به روش مانتو با ۰/۱ میلی لیتر از محلول PPD به داخل جلد صورت می‌گیرد. در صورت ایجاد اندوراسیون ۵ میلی متر یا بیشتر بعد از ۷۲-۴۸ 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 از نظر رد سل فعال انجام شود. ارزیابی بالینی باید حتما شامل شرح حال گرفتن در مورد سرفه، کاهش وزن، تعریق شبانه و تب باشد. اگر بیمار از نظر بالینی مشکوک به سل بود، باید کشت خلط از نظر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نیز انجام شود. برای نمونه های کشت مثبت، آنتی بیوگرام انجام خواهد شد.

به طور کلی انجام سالانه TST برای مبتلایان به HIV که قبلا آزمون پوستی منفی داشته اند، توصیه می‌شود. همچنین کسانی که در گذشته، آزمون پوستی توبرکلین در آنها مثبت بوده است (به شرطی که قبلا درمان پیشگیری سل یا درمان سل فعال را دریافت نکرده باشند)، باید پس از رد سل فعال درمان پیشگیرانه سل دریافت کنند.

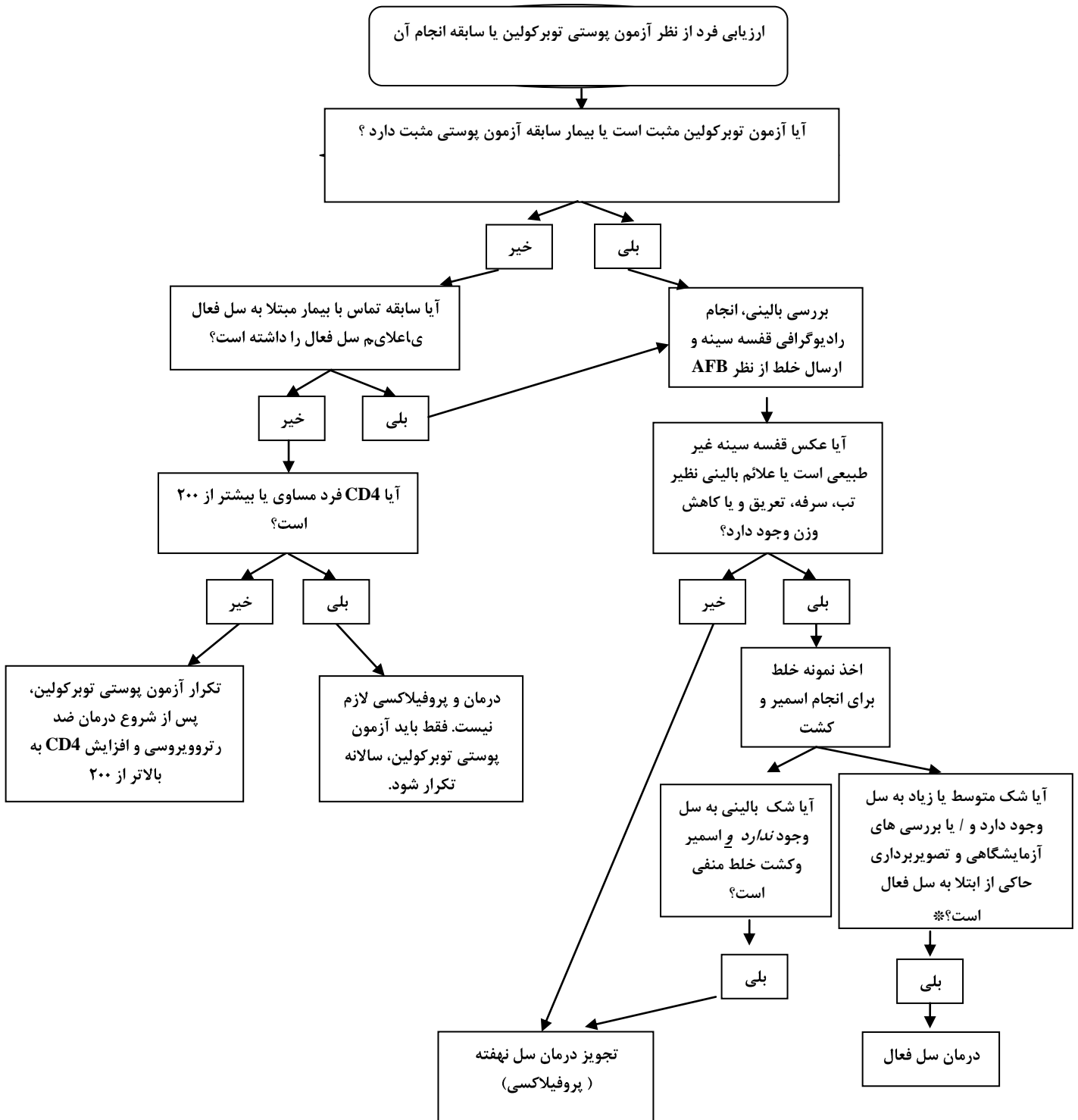
افرادی که آزمون پوستی توبرکلین منفی دارند و مبتلا به عفونت HIV پیشرفته ($CD4\ count < 200\ cell/\mu L$) هستند و هیچ یک از شرایط لازم برای درمان عفونت نهفته را ندارند و مشکوک به سل فعال نیز نیستند، باید پس از شروع ART و بعد از دستیابی به $CD4\ count > 200\ cell/\mu L$ دوباره آزمون پوستی توبرکلین شوند و براساس آن تصمیم گیری شود.

۲- مواجهه اخیر با بیمار مبتلا به سل ریوی / اسمیر مثبت: 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 توبرکلین و سابقه قبلی درمان ضد سل، از نظر عفونت نهفته سل درمان شوند.

۳- وجود ضایعات فیبروتیک قله ریه در پرتونگاری قفسه سینه: نمونه های خلط برای اسمیر و کشت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس باید بررسی شوند. افرادی که نشانه ای از بیماری فعال و نیز سابقه ای از درمان کافی برای سل فعال یا نهفته ندارند، باید صرفنظر از نتایج آزمون پوستی توبرکلین برای سل نهفته درمان شوند.

روشهای Interferon Gamma Release Assay (IGRA): هر چند این روشها در حال حاضر در برخی نقاط دنیا برای بررسی سل نهفته استفاده می‌شود، ولی در حال حاضر استفاده از آن در ایران به صورت روتین توصیه نمی‌شود.

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



تشخیص سل فعال: همه افراد مبتلا به HIV، 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 مایکوباکتریوم توبرکلوزیس) استفاده نمود. ارزیابی بالینی باید حتما شامل شرح حال گرفتن در مورد سرفه، کاهش وزن، تعریق شبانه و تب باشد. 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.

خاطر نشان می شود که 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. در صورت وجود امکانات یکی از نمونه ها به روش PCR بررسی گردد. در مراکزی که دسترسی به دستگاه GeneXpert میسر میباشد استفاده از این روش ارجح میباشد. مزیت این روش آنست که امکان تعیین مقاومت دارویی نسبت به ریفامپین نیز توسط آن امکان پذیر است.

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، اسپیراسیون سوزنی یا نمونه برداری بافتی از ضایعات پوستی، غدد لنفاوی، مغزاستخوان، مایع پلور و مایع پریکارد بر اساس نحوه تظاهر بیماری و عضو درگیر باید انجام شود. میزان نقص ایمنی بر یافته های هیستوپاتولوژیک تأثیر دارد. در بیمارانی که عملکرد سیستم ایمنی نسبتاً سالم است، التهاب گرانولوماتوز تیبیک مشاهده میشود. 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 مایکوباکتریوم در بیمارانی که علائم بیماری منتشر و یا سطح 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 مایکوباکتریوم ها باشد. اما از آنجا که مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بیماری زاترین عامل مایکوباکتریایی است و قدرت انتشار فرد به فرد دارد ، بیمارانی که اسمیر AFB مثبت دارند ، تا تشخیص قطعی گونه مایکوباکتریایی، 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 آزمایش‌های تشخیصی، باید درمان تجربی سل فعال شروع شود. به طور مثال در کسانی که با علائم ریوی منطبق با سل مراجعه نموده‌اند 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 ۲ سانتی متر) وجود شده‌اند (پس از گرفتن نمونه جهت انجام بررسی‌های 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 بررسی‌های 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 درمنژیت و توبرکولومای مغزی؛ بیماران با علائم منتهز حاد و یا مزمن و مایع مغزی _ نخاعی غیر طبیعی، در صورت رد سایر عفونت‌های باکتریال، در کنار بررسی‌های بیشتر از نظر قارچ‌ها و مایکوباکتریوم، شروع درمان تجربی ضد سل ضرورت دارد.

با توجه به شیوع بالای مقاومت دارویی ضد سل، انجام آزمایش تعیین حساسیت دارویی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (مولکولی یا روش معمول) در بدو درمان برای کلیه‌ی بیماران مبتلا به HIV که با تشخیص سل ریوی درمان می‌شوند، ضروری است. در صورت شک به بیماری سل با سوشهای MDR یا XDR باید بیماران به مراکز ارجاع کشوری و منطقه‌ای تعیین شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (در حال حاضر بیمارستان مسیح دانشوری و سایر مراکز منطقه‌ای سل مقاوم) ارجاع شوند.

تست‌های مقاومت دارویی در حال حاضر به ۲ روش فنوتیپی و ژنوتیپی انجام می‌شود. روش فنوتیپی یا روش proportional بر روی کشت انجام می‌شود. لذا ۳-۴ ماه بعد از درخواست جواب آن آماده خواهد شد. در روش ژنوتیپی با تست مولکولار ژنهای مقاومت نسبت به ایزونیاژید و ریفامپین شناسایی می‌شود. جواب این تست در طی ۷۲ ساعت آماده خواهد شد. حساسیت و اختصاصیت این روش برای شناسایی مقاومت به ریفامپین بالای ۹۷٪ می‌باشد. در مورد مقاومت به ایزونیاژید حساسیت حدود ۸۰٪ ولی اختصاصیت ۹۸٪ می‌باشد. لذا در موارد مقاومت ایزوله به ریفامپین با روش ژنوتیپی برخورد همانند سل MDR خواهد بود. در روش GeneXpert نیز با استفاده از روش‌های مولکولی، وجود DNA مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و مقاومت به ریفامپین در عرض چند ساعت قابل شناسایی است.

در صورت رد بیماری فعال سل، احتمال وجود عفونت نهفته سل باید به شیوه‌ای که در قسمت آن توضیح داده شد، بررسی شود.

۵. 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 نمی‌شود.

رژیم توصیه شده عبارت است از ایزونیاژید 5mg/kg/day ، حداکثر تا 300mg به مدت ۹ ماه یا ۲۷۰ دز در مدت ۱۲ ماه.

مبتلایان به HIV، تحت درمان با INH، برای به حداقل رساندن بروز نوروپاتی محیطی باید پیریدوکسین (ویتامین B6) با دوز ۲۵-۱۰ میلی‌گرم 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)
Recommended			
Isoniazid*	Adults: 300 mg Children: 5mg/kg	Daily	9 months OR 270 doses in 12 months
Exposure to multidrug-resistant (MDR) TB			
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 بیمار به هیچ وجه قادر به تحمل ایزونیاژید نیست ، با فوکال پوینت مربوطه مشورت شود.

عفونت نهفته سل در بارداری :

درمان عفونت نهفته سل در زنان باردار مبتلا به HIV با سایرین تفاوتی ندارد و با توجه به خطر بیماری در بارداری، باید در اولین فرصت، حتی در سه ماهه اول ،پروپیلاکسی استاندارد را دریافت کنند. رژیم‌ها 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 پایبندی به درمان در مبتلایان به HIV، احتمال موفقیت درمان بیشتر می شود.

برای ارائه درمان صحیح و منظم بهتر است که از یک TB supporter یا حمایت کننده درمان بیمار کمک بگیریم. به این معنی که از میان داوطلبین گروههایی نظیر رابطین بهداشتی، دانشجویان مددکاری و یا نهایتاً فردی از اعضا خانواده بیمار، فردی بعنوان مراقب درمان انتخاب شده و در طول مدت درمان، بر دریافت داروی ضد سل بیمار نظارت داشته باشد

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 ۶ ماهه با فاز اولیه INH ، RIF ، PZA، EMB 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 می‌یابد و در پایان ماه سوم اسمیر درخواست می‌شود که در صورت مثبت بودن خلط، مجدداً آزمایش حساسیت دارویی درخواست می‌شود. 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 ۹ ماه یعنی سه ماه اضافی با INH و RIF لازم است. همه افراد مبتلا به HIV که با INH درمان می‌شوند باید مکمل پیریدوکسین دریافت کنند. در اغلب بیماران مبتلا به سل خارج ریوی رژیم ۶ ماهه (۲ ماه INH، RIF، PZA و EMB و بعد از آن چهار ماه INH و RIF) توصیه می‌شود. در موارد درگیری سیستم اعصاب مرکزی و سل میلیاری و استخوان و مفاصل درمان ۹-۱۲ ماهه پیشنهاد می‌شود.

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 ۸-۶ هفته ادامه یابد. رژیم های کورتیکوستروئید پیشنهاد شده عبارتند از دگزامتازون ۰/۳-۰/۴ mg/kg روزانه و تبدیل آن به فرم خوراکی یا پردنیزولون تا سه هفته اول و کاهش تدریجی آن طی ۳-۵ هفته و یا از ابتدا پردنیزولون ۱ mg/kg به مدت سه هفته و کاهش تدریجی آن طی ۳-۵ 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 ۲ خلاصه شده است: .

Type of TB case ^a	TB treatment regimen ^b	
	Initial phase ^c	Continuation phase
New TB patient	HRZE 2 months ^d	HR 4 months
Previously TB-treated patient, including: • relapse • treatment after default • treatment failure ^f	HRZES 2 months plus HRZE 1 month	HRE 5 months ^e
Chronic or MDR-TB cases (still sputum-positive after supervised re-treatment)	refer 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 IRIran 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.
- When there is no access to antibiogram and culture
- 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.
در حال حاضر در کشور داروهای سل به صورت ترکیبی در دسترس میباشند. نحوه استفاده از این داروها در جدول زیر آمده است:

جدول ۳: دوز داروهای ترکیبی سل

دوره حمله ای (در هر دو گروه درمانی ۱ و ۲)			
تعداد قرص دو ترکیبی در روز (H75R150) ***	تعداد قرص چهار (H75R150 E275 Z400)	گروه وزنی	
-	2	30-35 Kg	
1	2	36-39 Kg	
-	3	40-49 Kg	
1	3	50-52 Kg	
-	4	53-70 Kg	
-	5	کمتر از ۶۰ سال	>70 Kg
-	4	۶۰ سال و بالاتر	
دوره نگهدارنده			
گروه درمانی ۲		گروه درمانی ۱	
تعداد قرص سه ترکیبی در روز) H75R150 (E275	گروه وزنی	تعداد قرص دو ترکیبی در روز (H75R150)***	گروه وزنی
2	30-35 Kg	2	30-35 Kg
2	36-39 Kg	3	36-49 Kg
3	40-49 Kg		
3	50-52 Kg	4	50-70 Kg
4	53-70 Kg		
5	کمتر از ۶۰ سال	5	کمتر از ۶۰ سال
4	۶۰ سال و بالاتر	4	۶۰ سال و بالاتر
***چنانچه دوز قرص دو ترکیبی در دسترس (H150 R300) باشد، مقدار داروی روزانه فوق الذکر باید نصف شود			

6. تجویز داروهای ضد رتروویروسی و درمان بیماری سل

در مبتلایان به HIV که دچار سل شده‌اند، اولویت درمانی با سل است. اگرچه توجه به این نکته نیز ضروری است که شروع به موقع درمان ضد رتروویروسی می‌تواند در بهبود کیفیت زندگی بیمار و کاهش مرگ و میر بسیار موثر باشد. همچنین توجه به این نکته ضروری است که تجویز هم‌زمان ریفامپین و مهارکننده‌های پروتئاز به علت خطر ایجاد مقاومت نسبت به مهارکننده‌های پروتئاز ممنوع است. بیماران مبتلا به HIV که تحت درمان سل قرار گرفته‌اند، به طور کلی ممکن است در یکی از وضعیت‌های زیر قرار داشته باشند:

1. افرادی که قبل از تشخیص سل تحت درمان ضد رتروویروسی بوده‌اند: در این گروه باید

ضمن ادامه درمان ARV، درمان ضد سل را به محض تشخیص سل، شروع کرد. باید به دو نکته در این موارد توجه داشت:

الف. آیا با توجه به تداخلات دارویی داروهای ضد رتروویروسی و داروهای ضد سل این داروها نیاز به تغییر دارند؟

ب. آیا ابتلا به بیماری سل، نشانه شکست داروهای ضد رتروویروسی بوده و نیاز به تغییر داروها می‌باشد؟

این بیماران خود شامل دو گروهند:

1. افرادی که رژیم درمانی ضد رتروویروسی آنها شامل داروهای مهارکننده

پروتئاز (PI) نباشد؛ در این افراد رژیم دارویی ضد سل، به صورت معمول شروع می‌شود و رژیم درمانی ضد رتروویروسی هم تغییری نمی‌یابد.

2. 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 می‌شود و فقط ریفابوتین جایگزین ریفامپین می‌گردد (دوز ریفابوتین در صورت تجویز هم‌زمان با لپیناویر/ریتوناویر باید به دوز ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه تغییر یابد). اگر ریفابوتین در دسترس نیست و به هر علتی نتوان داروی مهارکننده پروتئاز را با افویرنز جایگزین نمود، در این صورت باید از رژیم زیدوودین، لامی‌وودین 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 رژیم‌های ترجیحی مطابق با دستورالعمل کشوری تغییر یابد.

۲. افرادی که قبل از تشخیص سل تحت درمان ضد رتروویروسی نبوده‌اند: 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 شروع و تحمل داروهای سل به روش زیر توصیه می‌شود:

۱- CD<50 شروع ART در طی ۲ هفته اول

۲- CD4 بین ۵۰-۲۰۰: شروع ART در طی ۸ هفته

۳- CD4>200 و وضعیت بالینی پایدار: شروع درمان بعد از انجام درمان حمله ای

۴- در خانمهای حامله با سل فعال باید ART را در زودترین زمان ممکن شروع کرد.

۵- در موارد MDR TB نیز درمان ضد رتروویروسی باید در در زودترین زمان ممکن شروع شود.

رژیمهای پیشنهادی در این موارد مشابه رژیم ترجیحی بوده عبارتند از:

tenofovir + Lamivudine/Emtricitabin + Efavirenz

OR

tenofovir + Lamivudine/Emtricitabin + Nevirapin

توجه به این نکته ضروری است که ریفامپین می‌تواند سطح سرمی نویراپین را کاهش دهد. در اینصورت نویراپین را از ابتدا با دوز کامل شروع می‌کنیم.

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

abacavir + lamivudine + Efavirenz/Nevirapine

Zidovudine+ lamivudine + Efavirenz/Nevirapine

کوتریموکسازول: تجویز همزمان کوتریموکسازول (برای بزرگسالان روزی ۲ عدد قرص بزرگسال)

برای تمامی بیماران تا پایان دوره درمان سل توصیه میشود. پس از خاتمه درمان سل، بر اساس شرایط بیمار برای ادامه کوتریموکسازول تصمیم گیری خواهد شد.

۷. پایش درمان و عوارض جانبی

پایش درمان عفونت نهفته سل همه بیمارانی که تشخیص عفونت نهفته سل در آنها مطرح شده است باید از خطر سل، ضرورت پابندی به درمان و مزایا و خطرات درمان این بیماری، تداخل داروهای ضد سل با سایر داروها آگاهی یابند و بهترین برنامه پیگیری، مشاوره برای آنها انجام شود.

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

- عملکرد کبدی (شامل آمینوترانسفرازها، بیلروبین، و آلکالن فسفاتاز) به صورت پایه و سپس

در افراد مسن، الکلی و بیمارانی که سابقه بیماری کبدی دارند هر ۳-۱ ماه بررسی شود. در صورت وجود هر گونه اختلال در آزمایش های اولیه عملکرد کبدی که در بیماران مبتلا به HIV اختلالاتی وجود داشته باشد، پایش مکرر آزمایشگاهی لازم است.

- شمارش سلولهای خونی، پلاکت و کراتی نین

- در بیماران تحت درمان سل نهفته، باید حداقل به صورت ماهانه از نظر شرح حال و ارزیابی بالینی بخصوص علائم هپاتیت و نوروپاتی و مصرف دارو، بررسی شوند. باید به بیماران توصیه شود که در صورت بروز علائم دال بر هپاتیت نظیر تهوع، استفراغ، زردی یا پررنگ شدن ادرار بلافاصله درمان را قطع 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 سل فعال: 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 داروها 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 آزمایش های پایه برای ارزیابی عملکرد کبدی و 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 ۸ 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 آزمایش حساسیت دارویی در نمونه های جدید خلط انجام شود.

در بیماران مبتلا به سل خارج ریوی دفعات و نوع ارزیابی‌ها به محل درگیری بستگی دارد. در صورتی که بیمار در پایان ماه دوم همچنان خلط داشته باشد، اسمیر درخواست شود.

بیمارانی که اسمیر خلط آنها بعد از ۵ ماه درمان از نظر AFB مثبت باشد، باید به عنوان شکست درمان در نظر گرفته و درمان مناسب با هماهنگی فوکال پوینت منطقه ای یا کشوری آن انجام شود. در هر ویزیت باید درباره پایبندی و عوارض نامطلوب احتمالی داروهای ضد سل از بیماران سوال شود. در همه ویزیت‌ها باید بیماران از نظر وجود علائم و نشانه‌های گوارشی و کبدی بررسی شوند. بیماران تحت درمان با EMB، باید به لحاظ تاری دید و یا اسکوتوم مورد بررسی قرار گرفته و از نظر حدت بینایی معاینه شوند. رادیوگرافی قفسه سینه در ابتدا و انتهای درمان درخواست شود.

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

مدیریت درمان عوارض نامطلوب شایع: به نظر می‌رسد در بیماران HIV مثبت، عوارض داروهای ضد سل تفاوت عمده‌ای 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 کارآیی کمتر و سمیت بیشتری نسبت به داروهای خط اول ضد سل دارند، 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 می‌شود.)

✓ عوارض گوارشی (شامل تهوع، استفراغ یا بی‌اشتهایی) با مصرف بسیاری از داروهای ضد سل به طور شایع مشاهده می‌شوند. در صورت وقوع علائم گوارشی، اندازه‌گیری آمینوترانسفرازها 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).

✓ در ۲۰ درصد بیماران درمان شده با رژیم استاندارد چهار دارویی ضد سل افزایش آمینوترانسفرازها دیده می‌شود. آسیب کبدی ناشی از داروهای ضد سل ممکن است در اثر مصرف INH، RIF و یا PZA ایجاد شود و با افزایش AST سه برابر یا بیشتر (از بالاترین حد طبیعی) (ULN) همراه با علائم بالینی، یا افزایش ۵ برابر یا بیشتر از ULN در غیاب علائم تعریف می‌شود. علاوه بر افزایش AST گاه افزایش نامتناسب در بیلی روبین 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.

✓ در بیشتر بیماران افزایش بدون علامت آمینو ترانسفراز خود به خود برطرف می‌شود. در صورت افزایش آمینو ترانسفرازها به میزان ۵ برابر ULN (بیش از بالاترین حد نرمال) یا بیشتر، صرف‌نظر از وجود علائم بالینی، یا افزایش ۳ برابر ULN یا بیشتر همراه با علائم، و یا افزایش قابل توجه بیلی روبین 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 مصرف 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 هپاتوتوکسیسته، سه داروی ضد سل غیر هپاتوتوکسیک یا بیشتر جایگزین شود. داروهای ضد سل مظنون به سمیت، بعد از برگشت میزان AST به کمتر از ۲ برابر ULN (بیش از بالاترین حد نرمال) یا نزدیک به میزان پایه در بیماران دارای اختلالات قبلی، باید یکی یکی دوباره شروع شوند.

✓ از آنجا که ریفامپین جزء مهم رژیم درمان سل می‌باشد و احتمال ایجاد سمیت کبدی با آن کمتر از INH یا PZA است، باید در ابتدا این دارو با دوز کامل همراه با EMB آغاز شود. اگر هیچ‌گونه افزایشی در آنزیم‌های کبدی در طی ۳ روز تایک هفته پس از شروع آن دیده نشد، می‌توان بعد از یک هفته INH را با دوز کامل شروع کرد. در صورت عدم افزایش آنزیم‌ها، می‌توان یک هفته بعد از INH، PZA را با دوز کامل شروع کرد. اگر علائم عود کنند یا آنزیم‌ها افزایش پیدا کند آخرین داروی اضافه شده باید قطع شود.

✓ بثورات پوستی با همه داروهای ضد سل مشاهده می‌شود 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 داروها را به صورت تک تک با دوز کم شروع و در عرض ۳ روز کامل شود. RIF یا ریفابوتین باید ابتدا شروع شود (زیرا از همه کمتر باعث ایجاد راش می‌شود و نقش آنها در درمان اساسی است) پس از آن به ترتیب INH، PZA و ETM شروع می‌شود. ریفامپین می‌تواند 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.

عوارض دارویی	داروی رتروویروسی ایجاد کننده عارضه	داروی ضد سل ایجاد کننده عارضه
تهوع و استفراغ	دیدانوزین، زیدوودین، مهارکننده پروتئاز	پیرازینامید، اتیونامید، PAS
هپاتیت	نویراپین، افویرنز، مهارکننده پروتئاز	ریفامپین، ایزونیاژید، پیرازینامید
نروپاتی محیطی	استاوودین، دیدانوزین	ایزونیاژید، اتیونامید، تریزیدون/سیکلوسرین
عوارض عصبی	افویرنز	ایزونیاژید، تریزیدون/سیکلوسرین، کینولون ها، اتیونامید
فارسایی کلبوی	تنوفویر	آمینوگلیکوزیدها، کاپرئوماکسیم، ریفامپین
بثورات جلدی	نویراپین، افویرنز	ریفامپین، ایزونیاژید، پیرازینامید، اتامبوتول، استرپتوماکسیم

سندرم تجدید ساختار ایمنی ناشی از سل IRIS: 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 سل فعال، شروع IRIS ناشی از سل معمولاً در طی سه ماه اول شروع ART رخ می دهد، بویژه در بیماران با تعداد CD4 کمتر از ۵۰. این سندرم معمولاً خود محدود شونده است. در صورتی که شدید باشد، بدون تغییر در رژیم درمانی ضد سل و یا ضد رتروویروسی از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و یا از پردنیزولون به مقدار 1mg/kg/day استفاده می شود و بعد از دو هفته به تدریج باید آن را قطع کرد. این سندرم دلیلی برای شروع داروهای ضد رتروویروسی خط دوم نمی باشد.

جدول زیر می‌تواند بعنوان علائم هشدار دهنده در شناسایی TB-IRIS کمک کننده باشد:

علائم حاد (ساعت تا چند روز)	مزمین (هفته‌ها)
بد حال شدن، تنفس کوتاه، هذیان، تشدید سرفه، درد قفسه صدری، دل‌درد، استفراغ، سردرد، افت فشار خون، تائیکاردی	کاهش وزن، تب و لرز، تعریق شبانه، اسهال، تورم غدد لنفاوی، پلورال افیوژن

۸. چند نکته مهم

پیگیری پس از خاتمه درمان سل: این بیماران را لازمست هر سه ماه یکبار برای مدت حداقل ۲ سال از زمان ختم درمان ضد سل، از نظر احتمال عود، تحت بررسی بالینی و پیگیری قرار داد. در این بررسی‌ها باید برای فرد در صورت وجود خلط، آزمایش اسمیر و کشت خلط انجام شود. پس از آن نیز طبق دستورالعمل "ارزیابی بیمار مبتلا به HIV/AIDS و درمان ضد رتروویروسی در بزرگسالان و نوجوانان" عمل کنید.

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

- تداخل داروهای ضد سل و ART با مصرف مواد مخدر باید مورد توجه قرار گیرد، این تداخلات دارویی به قرار زیر می‌باشد ::
 - ریفامپین باعث کاهش در سطح سرمی متادون (۶۸-۳۳ 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 می‌شود.
- دسترسی این بیماران به سیستم مراقبت بهداشتی کمتر است.
- می‌توان از برنامه های کاهش آسیب برای بهبود کیفیت برنامه درمانی سود برد.

پیشگیری از مواجهه با میکوباکتریوم توبرکلوزیس:

- 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 ۸ 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 نمی‌کنند. 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 می‌شوند به کشتن میکروب سل کمک می‌کنند و احتمال ایجاد بیماری فعال را بسیار کاهش می‌دهند.
- بیماران مبتلا به سل فعال باید اطلاع داشته باشند که همه بیماران دارای خلط مثبت می‌توانند دیگران را به سل آلوده کنند. همه افراد با سابقه مواجهه نزدیک با این بیماران به ویژه کودکان باید در اولین فرصت از نظر سل غربالگری شوند و در صورت نداشتن سابقه 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، بی‌اشتهایی یا درد شکمی داشته باشند و یا متوجه پرننگ شدن ادرار و یا تغییر رنگ ادرار به رنگ نوبه یا زرد شدن چشم‌ها و پوست شوند باید بلافاصله با ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و یا پزشک خود تماس بگیرند.
- گاه INH باعث گزگز یا بیحسی در دستها و پاها میشود. پیریدوکسین (Vit B6) مصرفی مانع از این عوارض میشود. اما در صورت وقوع این عوارض باید مراقبان بهداشتی مطلع شوند.
- به بیماران در مورد افزایش احتمال سمیت کبدی داروهای ضد سل بخصوص در صورت مصرف توام بالکل توضیح داده شود. بنابراین باید مصرف الکل قطع شده و یا به حداقل برسد.
- بیماران مبتلا به هپاتیت C، بیماری کبدی و یا الکلی‌های مزمن نباید بیشتر از ۳/۵ گرم در روز استامینوفن مصرف کنند. در این بیماران انجام آزمایش‌های منظم خونی باعث اطمینان از کارکرد مناسب کبدی می‌شود. بنابراین مهم است که به موقع جهت پیگیری مراجعه نمایند.
- بیماران باید فهرست همه داروها، ویتامین‌ها و مکمل‌های دارویی خود یا خود این داروها را با هر ویزیت به درمانگاه بیاورند تا مراقبان بهداشتی آنها را بررسی کنند و از نداشتن تداخل‌های دارویی مطمئن شوند.
- ریفامپین باعث تغییر رنگ عرق، اشک، ادرار و لنزهای تماسی پلاستیکی به رنگ نارنجی می‌شود و اهمیتی ندارد.
- ریفامپین قرص‌های پیشگیری از بارداری را بی‌تأثیر می‌سازد.

آموزش بیماران در زمینه سل نهفته در مبتلایان به اچ آی وی:

- بیماران باید بدانند که با این که میکروب سل را در بدن خود دارند ولی به دلیل نهفته بودن آن را به دیگران منتقل نمی‌کنند.
- ولی از آنجا که مبتلا به عفونت اچ آی وی هستند میکروب سل با احتمال بیشتری نسبت به افرادی که به میکروب ایدز آلوده نیستند در آینده ممکن است باعث بیماری آنها شود. داروهای درمان سل نهفته، به کشتن میکروب سل کمک می‌کنند و خطر بیماری فعال را بسیار کاهش می‌دهد.
- احتمال وقوع سل فعال غیر ممکن نیست
- بیماران باید توجه داشته باشند که اگر عوارض جانبی نامطلوبی مانند راش یا خارش یا حالت تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی یا درد شکمی داشته باشند و یا متوجه پررنگ شدن ادرار و یا تغییر رنگ ادرار به رنگ نوشابه و یا زرد شدن چشم‌ها و پوست شوند باید بلافاصله با ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی تماس بگیرند.
- گاه INH باعث گزگز یا بیحسی در دستها و پاها میشود. پیریدوکسین (Vit B6) مصرفی مانع از این عوارض میشود. اما در صورت وقوع این عوارض باید مراقبان بهداشتی مطلع شوند.

آموزش بیماران در زمینه سل فعال:

- بیماران مبتلا به سل فعال باید بدانند که همه بیماران دارای خلط مثبت می‌توانند 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.
- بیماران باید بدانند که مدتی پس از شروع درمان وضعیت آنها بهبود می‌یابد. ولی نباید درمان را قطع کنند و اگر دوره درمانی را تکمیل نکنند، بیماری آنها باز خواهد گشت و ممکن است به درمان هم مقاوم شود.
- بیماران باید بدانند که پس از آزادی درمان آنها به صورت رایگان ارائه خواهد شد.
- بیماران باید توجه داشته باشند که اگر عوارض جانبی نامطلوبی مانند راش یا خارش یا حالت تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی یا درد شکمی داشته باشند و یا متوجه پررنگ شدن ادرار و یا تغییر رنگ ادرار به رنگ نوشابه و یا زرد شدن چشم‌ها و پوست شوند باید بلافاصله با ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی تماس بگیرند.

- گاه INH باعث گزگز یا بیحسی در دستها و پاها میشود. پیریدوکسین (Vit B6) مصرفی مانع از این عوارض میشود. 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 ۳/۵ 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.
- باید همه داروهای مصرفی بیمار بررسی شود و از نداشتن تداخل های دارویی مطمئن شد.
- ریفامپین باعث نارنجی رنگ شدن عرق، اشک، ادرار و لنزهای تماسی پلاستیکی می شود و اهمیتی ندارد.
- ریفامپین قرص های پیشگیری از بارداری را بی تأثیر می سازد. در چنین مواردی استفاده همزمان از کاندوم نیز توصیه می شود.
- آداب سرفه شامل موارد زیر به بیماران آموزش داده شود:
 - پوشانیدن دهان و بینی هنگام سرفه و عطسه.
 - به بیماری که سرفه می کند باید دستمال و یا ماسک جراحی (کاغذی و یا پارچه ای) برای پوشانیدن بینی و دهان داده شود.
 - پس از استفاده از ماسک و دستمال، باید در سطل آشغال در بسته دور ریخته شود.
 - در صورت موجود نبودن دستمال و یا ماسک باید به بیمار آموزش داده شود که توسط بازو دهان و بینی خود را بپوشاند.

1. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. DHHS, ۲۰۱۳, 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 Center University 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
۷. دستورالعمل کشوری سل. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماریها، ۱۳۸۸.
۸. دستورالعمل 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. ۱۳۹۳.