



ویژه متخصصین و پزشکان درمانگر ایدز



مجموعه دستورالعمل های مراقبت و درمان HIV/AIDS

4. مدیریت مراقبت و درمان عفونت

همزمان HIV و سل

ویرایش ششم - 1401

مجموعه دستورالعمل و اسناد در دسترس فوری مرتبط با

پنجمین برنامه استراتژیک ملی کنترل عفونت ایدز وی. جمهوری اسلامی ایران



زیرکمیته تخصصی مراقبت و درمان





شناسنامه کتاب در برنامه استراتژیک:

مجموعه پیشرو توسط گروه تخصصی مراقبت و درمان با هدف تعیین استانداردهای دستیابی به اهداف مراقبت و درمان و در راستای نیل به هدف بیست و سوم از استراتژی دوازده (S12O23)* برنامه استراتژیک تدوین و در پاییز ۱۴۰۱، توسط کمیته کشوری نظارت بر اجرای برنامه (SIP) مورد تأیید قرار گرفت.

این مجموعه از زیر ساخت های لازم برای رسیدن به اهداف استراتژی نهم است.

*S12O23: دستورالعمل های بسته جامع خدمات مراقبت و درمان موارد مبتلا به اچ آی وی دو سال یکبار مورد بازبینی قرار گیرد.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه عزیزانی که در به روز رسانی متن حاضر همکاری داشته اند شامل اعضا کمیته کشوری مراقبت و درمان HIV، گروه مشاورین و گروه نویسندگان مسئول بازبینی دستورالعمل ها تشکر و قدردانی می گردد.

گروه نویسندگان مسئول بازبینی دستورالعمل مدیریت مراقبت و درمان TB/HIV به ترتیب حروف الفبا:

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران	دکتر مهشید طالبی طاهر
فلوشیپ HIV و فو کال پوینت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان	دکتر کتایون طایری
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر پیام طبرسی
عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران	دکتر بهنام فرهودی
فهرست اعضا کمیته علمی مراقبت و درمان HIV به ترتیب حروف الفبا:	
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر شهناز آرمین
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 آذر حدادی
فلوشیپ HIV و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ارتش	دکتر سید جواد حسینی شکوه
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر حسین خلیلی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر علی دهقان منشادی
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 شیراز	دکتر آناهیتا سنایی نسب
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر شروین شکوهی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران	دکتر مهشید طالبی طاهر
فلوشیپ HIV و فو کال پوینت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان	دکتر کتایون 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 شهید بهشتی، رئیس مرکز مدیریت بیماریها	دکتر شهنام عرشی
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
فو کال پوینت مراقبت و درمان HIV اطفال دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه	دکتر کیقباد قدیری
فلوشیپ HIV و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران	دکتر سعید کلانتری
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران	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 یادگاری نیا
کارشناس مسئول پایش و ارزشیابی برنامه های HIV وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی	دکتر هنگامه نامداری تبار

مشاور:

دکتر مهشید ناصحی
رئیس اداره کنترل سل و جذام، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

فهرست

عنوان	شماره صفحه
اختصارات	7
مهمترین تغییرات این راهنما	8
مقدمه	9
روش تدوین متن:	9
اپیدمیولوژی	11
تأثیر متقابل HIV و سل	11
اثر HIV بر ایجاد سل فعال:	11
تأثیر HIV بر انتقال سل:	12
اثر HIV بر نحوه تظاهر بالینی سل:	12
اثر سل بر روند HIV:	12
تظاهرات بالینی	13
عفونت نهفته سل:	13
سل فعال:	13

15	تشخیص
15	تشخیص عفونت نهفته سل:
17	تشخیص سل فعال:
21	تشخیص سل خارج ریوی:
22	درمان تجربی سل:
22	آزمایش حساسیت دارویی:
23	درمان
23	درمان عفونت نهفته سل:
25	درمان سل فعال:
26	رژیم های درمانی ضد سل:
27	تجویز کورتیکواستروئید همراه با داروهای ضد سل:
27	تجویز داروهای ضد رتروویروسی و درمان بیماری سل:
28	افرادی که قبل از تشخیص سل تحت درمان ضد رتروویروسی بوده اند:
29	افرادی که قبل از تشخیص سل تحت درمان ضد رتروویروسی نبوده اند:
30	کوآرتریموکسازول:

30	پایش درمان عفونت نهفته سل:
31	پایش درمان بیماری سل فعال:
32	تشخیص شکست درمان:
32	مدیریت درمان عوارض نامطلوب شایع:
34	سندرم تجدید ساختار ایمنی ناشی از سل IRIS:
36	پیگیری پس از خاتمه درمان سل:
36	نکات مهم در مصرف کنندگان تزریقی مواد و درمان سل و HIV:
37	پیشگیری از مواجهه با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس:
37	نکات مهم و عملی برای آموزش بیمار:
37	آموزش بیماران در زمینه سل نهفته در مبتلایان به اچ آی وی:
38	آموزش بیماران در زمینه سل فعال:
40	منابع:

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
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))

مهمترین تغییرات این راهنما

شامل موارد زیر می باشد:

- کاهش طول مدت درمان پیشگیرانه با ایزونیاژید به ۶-۹ ماه و تأکید بر درمان پیشگیرانه با رژیم های

حاوی ریفامپنتین

- تداخلات داروهای ضد رتروویروسی و ریفامپنتین

- حذف درمان ۸ ماهه در موارد شکست درمان و تأکید بر انجام مقاومت دارویی برای تصمیم گیری

رژیم های درمانی موارد شکست و مقاومت به درمان سل

- حذف پریکاردیت سلی از موارد دریافت کورتیکواستروئید

مقدمه

در میان عوارض ناشی از عفونت HIV، سل یکی از مهمترین چالشها است. سل منجر به رنج فراوان در مبتلایان به HIV شده و مهمترین عامل مرگ و میر در آنان می باشد. خطر ابتلا به سل در تمام مراحل عفونت HIV وجود دارد از این رو تقویت بیماریابی 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 می کند و بار اجتماعی بیماری 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 می شود، 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 HIV 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 نیز 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 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 HIV کمک کند.

روش تدوین متن:

اولین رهنمود مراقبت و درمان عفونت همزمان HIV و سل در سال 1387 تدوین شد. متعاقبا با پیشرفت علم و نیاز روز، هر چند سال یک بار، بطور کامل بازبینی و تغییرات به روز آن زمان، اعمال شده است. اولین بازبینی در سال 1389 و بازبینی بعدی در سال 1393، 1396، 1399 و 1400 انجام شده است

نسخه فعلی حاصل تلاش جمع کثیری از اساتید و فو کال پوینت های درمان HIV حال حاضر کشور می باشد. روش تدوین این راهنما به طور عمده، انطباق (adaptation) بوده است. روش انطباق در تدوین گایدلاین ها، روشی است که در آن از گایدلاین های مبتنی بر شواهد که توسط سازمان ها یا نهادهای معتبر تهیه شده، برای تولید گایدلاین های منطقه ای،

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

ناحیه ای یا کشوری استفاده می شود (Song et al, 2022). در تهیه این راهنما تلاش گردیده تا معیارهای RIGHT-Ad@pt Checklist برای انطباق در نظر گرفته شود (Song et al, 2022).

برای بازبینی رهنمودها، بررسی جامعی بر آخرین منابع علمی از جمله گایدلاین های به روز WHO، CDC NIH، EACS، AIDSinfo صورت گرفته و با توجه به مجموعه ظرفیت های موجود در کشور، تغییرات مورد نیاز اعمال شده است. برای آگاهی از منابع علمی مورد استفاده لطفاً به بخش "منابع" رجوع شود. تغییرات مورد نظر در طی جلسات مختلف با حضور اساتید، مطرح شده و در نهایت نسخه نهایی به تأیید تمام اساتید رسیده و قابل انتشار است.

اپیدمیولوژی

بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، در سال 2018، میزان بروز سل حدود 10 میلیون نفر بوده است. در همین سال 1/2 میلیون نفر از ابتلا به سل فوت کرده اند که 251000 نفر از موارد مرگ ناشی از سل در بین مبتلایان به HIV بوده است. تخمین زده می شود که در سال 2019 حدود 820000 نفر عفونت توأمان سل و HIV را داشته اند که از این تعداد 208000 نفر بدلیل سل فوت کرده اند. علیرغم کاهش چشمگیر مرگ ناشی از سل از سال 2000 تاکنون، همچنان HIV مسئول درصد قابل توجهی از مرگ ناشی از سل در سراسر جهان است (به ترتیب 14.7٪ موارد مرگ ناشی از سل و 8.2٪ از کل موارد ابتلا به سل در مبتلایان به HIV رخ می دهد). عفونت سلی در صورت استنشاق ذرات حاوی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس (که ضمن سرفه، عطسه، فریاد زدن و یا آواز خواندن افراد مبتلا به بیماری سل ریوی یا حنجره تولید شده)، رخ می دهد. معمولاً طی 12-2 هفته بعد از عفونت، پاسخ ایمنی، تکثیر باسیل سل را محدود می سازد. با این حال باسیل سل سال ها زنده می ماند، وضعیتی که به آن عفونت نهفته سل (Latent TB Infection) گفته می شود. افراد مبتلا به عفونت نهفته سل بدون علامت می باشند و بیماری را به دیگران منتقل نمی کنند. بیماری سل ممکن است بلافاصله بعد از اولین مواجهه (بیماری اولیه) و یا در مواجهه های بعدی 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 در صورت عدم درمان ضد رتروویروسی، سالانه 3-16٪ مبتلا به سل فعال می شوند. برخلاف سایر عفونت های فرصت طلب ناشی از HIV، تعداد CD4 فاکتور مطمئنی برای پیش بینی خطر بروز 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 زندان ها و کانون های اصلاح و تربیت، مراکز مراقبت بهداشتی و واحدهای درمانی و یا پناهگاههای افراد بی خانمان) در خطر بالای سل قرار دارند.

تأثیر متقابل HIV و سل

توصیف تأثیر متقابل دو بیماری بر هم به شرح زیر می باشد

اثر HIV بر ایجاد سل فعال:

HIV پیشرفت عفونت مایکوباکتریوم 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 سازشناخته شده برای فعال شدن عفونت نهفته مایکوباکتریوم توبرکلوز است. برای افراد مبتلا به عفونت هم زمان HIV و مایکوباکتریوم توبرکلوز، خطر ایجاد سل فعال به 8-10 درصد در سال می رسد. این رقم در افراد غیر مبتلا به HIV، 5-10 درصد در طول زندگی است.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

این تفاوت به وضوح با نقص ایمنی ناشی از HIV ارتباط دارد. به علاوه عفونت HIV میزان سل 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 عفونت های 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 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 تظاهر 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 ($CD4 > 350 \text{ cell}/\mu\text{L}$) و در مراحل دیررس بیماری ($CD4 < 200 \text{ cell}/\mu\text{L}$) متفاوت است.

نحوه بروز علائم بالینی سل در مراحل اولیه HIV مشابه افراد غیر مبتلا به عفونت HIV می باشد. 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. مطالعات نشان داده است که مبتلایان به HIV که دچار بیماری سل می شوند، عموماً بار ویروسی بالاتری داشته و خطر مرگ و بروز بیماری های فرصت طلب در آنان بیشتر است. بنابراین ابتلا به بیماری سل در این افراد می تواند منجر به بروز عفونتهای فرصت طلب مانند ازوفازیت کاندیدیایی، مننژیت کریپتوکوکی و به ویژه پنومونی پنوموسیستیس جیرووچی شود که هر یک از این عفونتهای فرصت طلب ممکن است کشنده باشند. در این صورت سل به صورت غیر مستقیم مسؤول مرگ بیمار خواهد بود. به علاوه سل در بسیاری از گزارشات عامل مستقیم مرگ در حدود 23٪ مبتلایان به HIV است.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

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.

تظاهرات بالینی

در عفونت نهفته و بیماری سل به قرار زیر می باشد

عفونت نهفته سل:

زمانی اتفاق می افتد 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. خطر سالیانه احتمالی بروز بیماری سل در افراد با سل نهفته در مبتلایان به HIV که تحت درمان ضد رتروویروسی قرار نگرفته باشند حدود 3 تا 16 درصد در سال می باشد در صورتی که این خطر برای افرادی که مبتلا به HIV نباشند حدود 5٪ در طول عمر است. در واقع تخمین زده می شود که خطر سالیانه بروز بیماری سل در افراد مبتلا به سل نهفته و HIV مثبت بدون درمان 3 تا 12 برابر بیشتر از افراد غیر مبتلا به HIV است. خطر تبدیل سل نهفته به بیماری سل در مبتلایان به HIV با مصرف داروهای ضد رتروویروسی و درمان عفونت نهفته سلی تا حدود 76٪ کاهش می یابد.

در یک مطالعه در برزیل (که کشوری با بروز متوسط سل می باشد) نشان داده شد که استفاده از پروفیلاکسی ایزونیازید باعث کاهش بروز بیماری سل در مصرف کنندگان تا حدود 7 سال بعد از اتمام پروفیلاکسی شده است. این مطالعه شاهدهی بر تأثیر دراز مدت پروفیلاکسی با ایزونیازید است.

خاطر نشان می شود که حتی با دریافت منظم درمانهای مؤثر ضد رتروویروسی، همچنان امکان بروز بیماری سل در مبتلایان به HIV از جمعیت عمومی بیشتر است

سل فعال:

تشخیص سل در مبتلایان به HIV گاهی ساده نیست و نیاز به شم بالینی قوی دارد. باید به فکر بیماری بود. سل ریوی کشت مثبت ممکن است در مبتلایان به HIV بصورت تحت حاد بوده و حتی تا مدتها بدون علامت باقی بماند. وجود هر یک از علائم کلاسیک سل شامل سرفه، کاهش وزن، تب و تعریق شبانه، حساسیت بالایی برای تشخیص سل دارد. البته ویژگی بالایی ندارد ولی بعنوان یک راهنمای اولیه برای شروع غربالگری و اقدامات تشخیصی بعدی بسیار مؤثر است. توجه به این علائم (خصوصاً وقتی بیش از یک علامت وجود داشته باشد) همراه با ارزیابی پاسخ به درمان ضد رتروویروسی، تعداد سلولهای CD4 و شاخص توده بدنی (BMI)، می تواند ویژگی روش بیماریابی علامتی را افزایش دهد.

نحوه بروز بیماری سل فعال در افراد مبتلا به HIV به شدت تحت تأثیر میزان نقص ایمنی است.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

در بیمارانی که نقص ایمنی شدید دارند، سل ممکن است بصورت یک بیماری سیستمیک شدید با تب بالا و علائم شبیه sepsis ظاهر کند. گاهی بیمار حتی توان راه رفتن ندارد و آنمیک است. در این شرایط ممکن است علائم کلاسیک سل دیگر وجود نداشته و کمک کننده نباشد. در مراحل پیشرفته HIV یافته های 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 که حتی شایع تر از آدنوپاتی هیلار می باشد. گرافی قفسه صدی نرمال در بیمارانی که علائم تنفسی داشته و کشت خلط مثبت است، غیرمعمول نیست. در این شرایط CT scan قفسه صدی ممکن است تظاهراتی بصورت انفیلتراسیون مختصر رتیکولواندوتلیال نشان دهد و می تواند کمک کننده باشد.

در بیماران مبتلا به HIV بدون نقص ایمنی شدید ($CD4 \text{ count} > 200 \text{ cell}/\mu\text{L}$)، 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 خواهد بود. 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 بیماری های هر عضوی از بدن به ویژه سیستم اعصاب مرکزی (مثل مننژیت)، در نظر گرفته شود زیرا درمان زود هنگام سل برای بهبود پیش آگهی مبتلایان به HIV ضروری است. 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، هموپتیژی، تعریق شبانه) را داشته باشند ولی در بسیاری از این بیماران ممکن است علایم خفیف یا غیر اختصاصی 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 حفره ای 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 و باعث افزایش مرگ و میر این بیماران 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 افزایش 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 سل است و در صورت عدم درمان مناسب به بیماری علامت دار و مرگ منتهی میشود.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

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

تشخیص

در عفونت نهفته و بیماری سل به قرار زیر می باشد

تشخیص عفونت نهفته سل:

همان گونه که پیشتر اشاره شد بروز بیماری سل فعال به دنبال عفونت نهفته سلی در مبتلایان به HIV بیش تر از جمعیت عمومی است، ولی نکته مهم این است که 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 در زمان تشخیص HIV و به صورت دوره ای، از نظر عفونت نهفته سل ارزیابی شوند. (شکل 1)

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 امکان پذیر است:

1- آزمون مثبت پوستی PPD (تست پوستی سل، Tuberculin SkinTest (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 می شود.

این تست معایبی دارد:

- احتیاج به دو نوبت ویزیت دارد
- در دریافت کنندگان واکسن BCG، اختصاصیت آن کاهش می یابد
- حساسیت آن در بیماران با نقص ایمنی کاهش می یابد

2- Interferon Gamma Release Assay(IGRA):

در این روش میزان گاما اینترفرون ترشح شده از لنفوسیتها در مواجهه با آنتی ژن های اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس اندازه گیری میشود و specificity این تست نسبت به PPD بیشتر است. در حال حاضر دو تست موجود است:

- T-Spot TB test

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

• Quantiferon-plus

در ایران روش کوانتیترون در دسترس می باشد. نسبت به PPD این روش از اختصاصیت بالاتری برخوردار است. حساسیت این روش در $CD4 > 200$ از PPD بهتر می باشد ولی در $CD4 < 200$ حساسیت آن کاهش می یابد. اختصاصیت تست های IGRA (92-97٪) نسبت به PPD (56-95٪) بالاتر است و مارکر بهتری جهت بررسی تماس با باسیل مایکوباکتریوم توبرکولوز می باشد.

اطلاعات قطعی با مقایسه دو روش تست پوستی و IGRA در مناطق با بروز پایین سل (کمتر از 100/100,000) وجود ندارد ولیکن استفاده از هر یک از این دو روش می تواند مناسب باشد اما استفاده از هر دو روش در یک فرد توصیه نمی شود. در همه افراد مبتلا به HIV با تست پوستی یا IGRA مثبت، باید ارزیابی بالینی، پرتونگاری قفسه سینه و ارسال نمونه های خلط برای اسمیر اسید فست از نظر رد سل فعال انجام شود. ارزیابی بالینی باید حتما شامل شرح حال گرفتن در مورد سرفه (هر سرفه با هر طول مدتی)، 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 می شود. همچنین کسانی که در گذشته، آزمون پوستی توبرکولین 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. مبتلایان به HIV که $CD4 < 200 \text{ cell}/\mu\text{L}$ داشته و آزمون پوستی توبرکولین منفی دارند و نیز هیچ یک از شرایط لازم برای درمان عفونت نهفته را نداشته و مشکوک به سل فعال نیز نباشند، باید پس از شروع ART و بعد از دستیابی به $CD4 > 200 \text{ cell}/\mu\text{L}$ مجددا آزمون پوستی توبرکولین انجام شود و براساس آن تصمیم گیری شود.

3. *مواجهه/خبر با بیمار مبتلا به سل ریوی/اسمیر مثبت یا سل لارنکس:* 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 پیشگیرانه دریافت کنند. در صورتی که قبلا بیمار تحت پروفیلاکسی سل قرار گرفته باشد، عموما توصیه می شود که بدون توجه به تعداد سلولهای $CD4$ مجددا تحت درمان پروفیلاکسی قرار گیرند ولی به هر حال در مواجهه مجدد با فوکال پوینت عفونی مشورت شود. تعریف Close Contact: کسانی که از سه ماه قبل از تشخیص سل با بیمار در یک منزل زندگی میکرده اند یا اگرچه با بیمار در یک منزل زندگی نمی کنند حداقل یک شب یا ساعات طولانی و متوالی طی روز در یک مکان بسته یا اتاق با بیمار به سر برده اند مورد تماس محسوب می گردند

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

همکاران بیمار در محل کار به شرط تماس در محیط بسته و طی ساعات طولانی و متوالی می توانند مشمول بیماریابی باشند. در مورد بررسی همکاران بیمار باید حفظ اسرار بیمار مد نظر و با همکاری وی و حسب مورد و در صورت ضرورت اقدام شود.

همواره الویت بررسی با افرادی است که با فرد بیمار در یک منزل سکونت دارند

4. 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 توبرکولین برای سل نهفته درمان پیشگیرانه دریافت کنند.

در مجموع وقتی فرد علائم مشکوک به سل را ندارد و رادیوگرافی قفسه سینه نیز طبیعی است، با داشتن تست پوستی یا IGRA مثبت می توانید پروفیلاکسی سل را شروع کنید.

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.

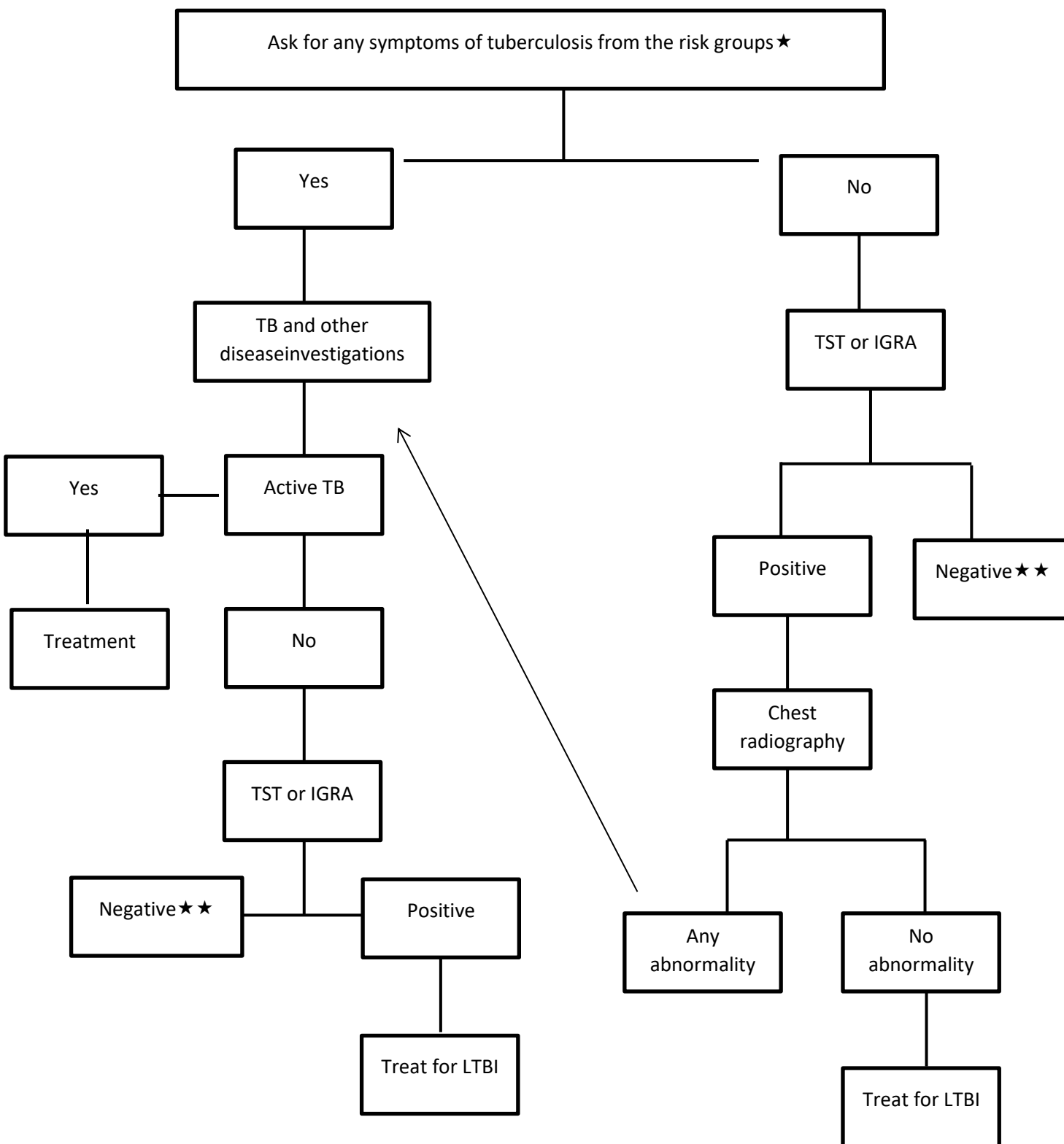
احتمال یافتن مایکوباکتریوم از نمونه های کشت خون و ادرار بستگی به میزان نقص سیستم ایمنی فرد دارد و در نقص ایمنی شدید، احتمال مثبت شدن کشت خون و ادرار نسبتا بالا خواهد بود و میتواند بعنوان یک کمک آزمایشگاهی برای تشخیص قطعی بیماری سل باشد.

استفاده از تست پوستی و IGRA عملا در تشخیص سل فعال جایگاهی ندارد. از سویی بدلیل آنرژی ممکن است در 11-30% موارد در مبتلایان به سل، منفی باشد.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

در الگوریتم شماره 1 رویکرد بیماریابی بیماری سل به خوبی نشان داده شده است. خاطر نشان می شود که گام اول در بیماریابی سل، پرسش در مورد 4 علامت احتمالی سل می باشد. در صورتی که فردی هیچ یک از علائم فوق را نداشته باشد، به احتمال 97٪ بیماری سل ندارد.

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



مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

★ علایم شامل هر کدام از موارد تب، سرفه، تعریق شبانه، کاهش وزن (برخی منابع به لنفادنوپاتی نیز اشاره کرده اند) می باشد. در صورت فقدان هیچ گونه علایم به احتمال 97٪ سل فعال ندارد و در صورت گرافی نرمال، احتیاج به انجام کشت خلط نیست.

★★ در صورت انجام تست در CD4 زیر 200 بعد از افزایش CD4 به بالای 200 مجدداً تکرار شود. در موارد تست منفی سالانه تکرار شود.

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. ارسال یکی از نمونه ها برای بررسی به روش PCR نیز به شدت توصیه می شود. استفاده از روشهای مولکولی حساسیت تشخیصی را بشدت افزایش می دهد به گونه ای که در 50-80٪ افراد اسمیر منفی و کشت مثبت، نتیجه PCR مثبت خواهد بود. در مراکزی که دسترسی به دستگاه GeneXpert میسر میباشد استفاده از این روش ارجح می باشد. با استفاده از این روش علاوه بر تشخیص، مقاومت با ریفامپین نیز مشخص می شود.. بطور کلی حساسیت و ویژگی Xpert MTB/RIF بترتیب 88٪ و 98٪ است (اگرچه ممکن است در مبتلایان به HIV اندکی کمتر باشد). مزیت این روش آن است که همزمان امکان تعیین مقاوت دارویی نسبت به ریفامپین نیز توسط آن امکان پذیر است. از روش Xpert MTB/RIF می توان علاوه بر خلط، برای نمونه های سل خارج ریوی نیز استفاده نمود (خصوصاً نمونه های غدد لنفاوی، CSF و ترشحات معده).

در مواردی که بیمار اسمیر مثبت ولی PCR منفی دارد، مایکوباکتریوم های غیر سلی نیز باید در تشخیص افتراقی قرار گیرند. 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 های وسیع الطیف برای پنومونی های غیر اختصاصی، لازم باشد. در این موارد پیگیری کامل بیمار تا بهبودی کامل لازم است.

فراموش نکنید که هرگز 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 بیمارانی که شک بالا به سل وجود دارد و یا بد حال هستند شروع درمان ضد سل حتی قبل از آماده شدن آزمایشات میکروسکوپی و مولکولار توصیه میشود.

لیوآرابینومانان (LAM):

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

LAM یک پلی ساکارید دیواره سلولی مایکوباکتریوم توبرکولوز است که میتوان در ادرار ردیابی نمود. در مواردی که $CD4 < 100$ باشد، حساسیت این تست برای تشخیص سل 37-56٪ و ویژگی آن بیش از 95٪ می باشد. در افراد با ضعف ایمنی بسیار شدید و در صورت موجود بودن کیت تشخیصی LAM TB assay در کنار سایر روش های تشخیصی کمک کننده می باشد.

کشت خلط:

پروسه ارسال نمونه و کشت مایکوباکتریوم باید در محیط کشت جامد و مایع انجام شود (محیط کشت مایع ارجح است). در بیمارانی که شک به سل بالا است در صورت عدم وجود خلط یا خلط منفی روش induced sputum توصیه میشود. در صورت عدم امکان انجام این تست، برونکوسکوپی توصیه میشود. انجام BAL+Brushing در اکثر بیماران توصیه میشود که در 34-48٪ بیماران باعث تشخیص سریع میشود. در بیمارانی که تشخیص سریع ضروری است، انجام TBLB توصیه میشود. انجام خلط بعد از برونکوسکوپی فراموش نشود. در یک مطالعه کشت خلط بعد از برونکوسکوپی در 80٪ بیماران تشخیصی یوده است.

تشخیص سل خارج ریوی:

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 و عضو درگیر باید انجام شود. در همه افراد با سل خارج ریوی نیز باید گرافی قفسه صدری درخواست شود و در صورت علامت دار بودن، اسمیر و کشت ارسال شود. میزان نقص ایمنی بر یافته های هیستوپاتولوژیک تأثیر دارد. در بیمارانی که عملکرد سیستم ایمنی نسبتاً سالم است، التهاب گرانولوماتوز تیپیک مشاهده میشود. با بدتر شدن وضعیت نقص ایمنی، ممکن است گرانولوم به کلی وجود نداشته باشد یا به طور ناقص تشکیل شود.

همان گونه که اشاره شد ممکن است کشت خون و ادرار 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 بعنوان مبتلا به سل در نظر گرفته شوند.

درمان تجربی سل:

- 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 و تا تکمیل نتیجه آزمایش های تشخیصی، باید درمان تجربی سل فعال شروع شود. به موارد زیر توجه کنید:
- کسانی که با علائم ریوی منطبق با سل مراجعه نموده اند و گرافی آنها با سل منطبق است ولی اسمیر منفی است.
- کسانی که دچار علایم التهابی موضعی در غدد لنفاوی شده اند از قبیل ارغوانی شدن پوست در محل غده لنفاوی و افزایش سریع اندازه آن (بزرگ تر از 2 سانتی متر)، پس از گرفتن نمونه جهت انجام بررسی های لازم شامل اسمیر و کشت ترشحات آسپیره شده و/ یا بررسی پاتولوژیک نمونه بیوپسی.
- 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).
- در مننژیت و توبرکولومای مغزی؛ بیماران با علائم مننژه 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 سایر مایکوباکتریوم ها، شروع درمان تجربی ضد سل ضرورت دارد.

آزمایش حساسیت دارویی:

- با توجه به شیوع بالای مقاومت دارویی ضد سل، انجام آزمایش تعیین حساسیت دارویی مایکوباکتریوم 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 و سایر مراکز منطقه ای سل مقاوم) ارجاع شوند.
- تست های تعیین مقاومت دارویی در حال حاضر به 2 روش فنوتیپی و ژنوتیپی انجام می شود.
- روش فنوتیپی یا روش proportional بر روی کشت انجام می شود. لذا 3-4 ماه بعد از درخواست، جواب آن آماده خواهد شد.
- در روش ژنوتیپی با تست مولکولار ژن های مقاومت نسبت به ایزونیاژید و ریفامپین شناسائی می شود. جواب این تست در طی 72 ساعت آماده خواهد شد. حساسیت و اختصاصیت این روش برای شناسائی مقاومت به ریفامپین بالای 97٪ می باشد. در مورد مقاومت به ایزونیاژید حساسیت حدود 80٪ ولی اختصاصیت 98٪ می باشد. لذا در موارد مقاومت ایزوله

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

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 شیوه ای که در قسمت آن توضیح داده شد، بررسی شود.

درمان

در عفونت نهفته و بیماری سل به قرار زیر می باشد

درمان عفونت نهفته سل:

لازم است از درمان کامل همه بیماران HIV مثبت مبتلا به سل نهفته، پس از رد سل فعال، مطمئن شویم. سودمندی درمان سل نهفته، در کسانی که یکی از معیارهای 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 برای درمان عفونت نهفته سلی عبارت است از:

- ایزونیازید 5mg/kg/day، حداکثر تا 300mg به مدت 6 تا 9 ماه

در مواردی که دسترسی به ریفامپین وجود داشته باشد و در صورت امکان مانیتور دقیق بیمار، رژیم زیر نیز قابل استفاده است:

- ریفامپین (دوز حداکثر 900mg) خوراکی هفتگی + ایزونیازید 15mg/kg (حداکثر 900mg) هفتگی + قرص

پیریدوکسین 50mg هفتگی. این رژیم برای 12 هفته ادامه می یابد

دوز ریفامپین بر اساس وزن بیمار به قرار زیر است:

○ وزن 32-49.9 kg، به مقدار 750mg

○ وزن بیشتر/مساوی 50kg، به مقدار 900mg

نکات مهم در تجویز همزمان ریفامپین و INSTIs:

- همزمانی تجویز ریفامپین با 400 mg Raltegravir دو بار در روز مانعی ندارد.
- اگر بیمار 50 mg dolutegravir میلیگرم روزانه استفاده می کند و viral suppression رخ داده تجویز ریفامپین + ایزونیازید هفتگی منعی ندارد، اما در افرادی که DTG بعلت احتمال مقاومت دارویی 50 میلیگرم دو بار در روز مصرف می نمایند نباید ریفامپین تجویز گردد و گزینه مناسب ایزونیازید روزانه می باشد.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

در مبتلایان به HIV تحت درمان با INH، برای به حداقل رساندن بروز نوروپاتی محیطی باید پیریدوکسین (ویتامین B6) با دوز 10-25 میلیگرم روزانه دریافت کنند. در رژیم سه ماهه ایزونیاژید + ریفامپن، دوز توصیه شده پیریدوکسین 50mg

هفتگی خواهد بود

خاطر نشان می شود که خطر بروز هپاتیت دارویی با ایزونیاژید در مبتلایان به HIV بیشتر از سایرین نیست و نیز در همراهی با مصرف افایرنز یا نویراپین افزایش نمی یابد

در افراد مبتلا به هپاتیت های مزمن ویروسی، خطر مسمومیت کبدی با ایزونیاژید بیشتر بوده و نیازمند مانیتورینگ دقیق تری است.

رژیم یک ماهه روزانه ایزونیاژید 300mg + ریفامپن 600mg با توجه به تداخلات دارویی و افزایش تعداد قرص های مصرفی روزانه فرد (همراهی داروهای پروفیلاکسی سل و ضد رتروویروسی)، صرفا در موارد خاص مورد نظر فوکل پوینت عفونی و برای بیمارانی که از پایداری به درمان آنها اطمینان وجود دارد، ممکن است توصیه شود

رژیم دارویی آلترناتیو بعدی، دوره ی 3 ماهه ریفامپین 600mg + ایزونیاژید 300mg بصورت تجویز روزانه در افراد با بار ویروسی مهار شده می باشد که در رژیم های ضد رتروویروسی فاقد PIs قابل تجویز می باشد

جدول شماره 1: رژیم درمانی ارجح سل نهفته

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	6-9 months
**Isoniazid + Rifapentine	900mg (Max) + 900mg (Max)	Weekly	3 months
Exposure to multidrug-resistant (MDR) TB			
Levofloxacin , may be considered based on focal points' decision and case by case			

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

** Doseage of pyridoxine (vitamin B6): 50mg weekly

در مواردی که بیمار به هیچ وجه قادر به تحمل ایزونیاژید نیست، با فوکل پوینت مربوطه مشورت شود.

بارداری:

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

در عفونت نهفته و بیماری سل به قرار زیر می باشد

عفونت نهفته سل در بارداری:

با توجه به سیاست درمان برای همه و این مهم که تمام زنان باردار باید تحت درمان ضد رتروویروسی قرار گرفته باشند، اگر عفونت نهفته سلی در زنان باردار شناسایی شود (نظیر PPD یا IGRA مثبت)، باید حتما از نظر ابتلا به سل فعال مورد بررسی دقیق قرار گرفته و در طول بارداری نیز معاینات ماهیانه ادامه یابد. توصیه می شود تجویز ایزونیازید پروفیلاکسی به بعد از زایمان موکول شود که علت آن عوارض ایزونیازید می باشد. خطر بروز هپاتیت دارویی ناشی از ایزونیازید در بارداری ممکن است افزایش یابد.

اما اگر زن باردار در تماس با فرد مبتلا به سل فعال قرار بگیرد، پروفیلاکسی با ایزونیازید حتما توصیه می شود. زنان باردار تحت درمان با ایزونیازید برای جلوگیری از بروز نروپاتی محیطی باید روزانه ویتامین B6 دریافت کنند.

سل فعال در بارداری:

ارزیابی های تشخیصی در بارداری با سایرین تفاوتی ندارد. حتی در موارد ضروری امکان انجام رادیوگرافی قفسه صدری با استفاده از محافظ شکمی هم می تواند وجود داشته باشد که البته با مشاوری با متخصصین قابل انجام است. عوارض و نتایج نامطلوب بارداری نظیر زایمان زودرس، وزن کم نوزاد موقع تولد و اختلال رشدی نوزاد در زنان باردار مبتلا به سل ریوی و حتی خارج ریوی افزایش می یابد. احتمال سل مادرزادی نیز وجود دارد، اگرچه بسیار اندک است. به هر حال پیگیری های حین و پس از زایمان مادر و نوزاد ضروری می باشد.

درمان سل در زنان باردار نظیر سایرین می باشد ولی توجه به نکات زیر ضروری است:

- احتمال هپاتیت دارویی ناشی از ایزونیازید در بارداری و دوره پورپریوم افزایش می یابد
 - برای افزودن پیرازینامید به رژیم درمانی زن باردار، حتما با فوکال پوینت درمان مشورت شود.
- در واقع در بسیاری موارد برای درمان سل حساس به دارو در زنان باردار، از ترکیب سه دارویی ایزونیازید + ریفامپین + اتامبوتول استفاده می شود و طول دوره درمان 9 ماهه است.

اصول 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.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

علاوه بر میزان بیماری‌زایی و بروز مقاومت دارویی، احتمال غیبت از درمان نیز در افراد HIV+ بالاتر می‌باشد؛ لذا اعمال نظارت مستقیم روزانه بر درمان این بیماران بسیار مهم‌تر از سایر بیماران بوده و باید به طور جدی‌تر انجام گیرد. اجرای DOTS توسط پرسنل بهداشتی در تمامی طول دوره درمان ضد سل در موفقیت درمان می‌تواند تعیین‌کننده باشد. با استفاده از DOTS تقویت شده، یعنی ارائه DOTS همراه با حمایت از بیمار و تأمین سایر نیازهای طبی و اجتماعی و پابندی به درمان در مبتلایان به HIV، احتمال موفقیت درمان بیماری سل بیشتر می‌شود. برای ارائه درمان صحیح و منظم بهتر است که از یک TB supporter یا حمایت‌کننده 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.

رژیم‌های درمانی ضد سل:

رژیم‌های 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، 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، نمونه جهت کشت و آنتی‌بیوگرام و تعیین مقاومت دارویی مجدداً ارسال می‌شود ولی بیمار وارد فاز درمان نگهدارنده می‌شود و در صورت عدم گزارش مقاومت دارویی، درمان نگهدارنده تا پایان 9 ماه (از شروع درمان) ادامه خواهد یافت¹. در صورت گزارش مقاومت دارویی، طبق پروتکل مقاومت دارویی برخورد می‌شود. در بیماران مبتلا سل ریوی در صورت:

- وجود حفره
- درگیری گسترده و شدید
- پاسخ تأخیری به درمان و کشت مثبت 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 می‌شوند 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 می‌شود. در موارد درگیری سیستم اعصاب مرکزی و سل میلیاری و استخوان و مفاصل درمان 9-12 ماهه پیشنهاد می‌شود. در موارد نادری که بیمار تمایل به مصرف داروی انتی رتروویرال نداشته باشد، درمان 9 ماهه می‌شود. توصیه‌های درمانی در جدول 2 خلاصه شده است:

¹ WHO TB GUIDELINE 2017, P 19

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

جدول شماره 2: درمان بیماری سل

بیماران تحت درمان	مرحله حمله ای	مرحله نگهدارنده
بیماران جدید	2 HRZE	4 HR

بدیهی است با توجه به الزام ارسال کشت و آنتی بیوگرام در زمان تشخیص این بیماران، هرگونه تغییر رژیم دارویی باید بر مبنای نتیجه مقاومت دارویی باشد.

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 که دوزاژ توصیه شده عینا نظیر افراد غیر مبتلا به HIV می باشد.

تجویز کورتیکواستروئید همراه با داروهای ضد سل:

در درمان سل اعصاب مرکزی کورتیکواستروئید باید اضافه شود. درمان با کورتیکواستروئید باید در اولین فرصت ممکن شروع شود و به مدت 6-8 هفته ادامه یابد. رژیم های کورتیکواستروئید پیشنهاد شده عبارتند از دگزامتازون 0/3-0/4 mg/kg 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 با دوز 1 mg/kg به مدت سه هفته استفاده می شود و متاقبا بتدریج در طی 3-5 هفته دوز کاهش یافته و قطع می شود.

تصمیم گیری برای شروع کورتیکواستروئید وریدی و تبدیل به درمان خوراکی باید براساس میزان بهبود بالینی و به صورت فرد به فرد انجام شود.

تجویز داروهای ضد رتروویروسی و درمان بیماری سل:

در مبتلایان به HIV که دچار سل شده اند، اولویت درمانی با سل است.

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 مهار کننده های پروتئاز به علت خطر ایجاد مقاومت نسبت به مهار کننده های پروتئاز ممنوع است چرا که ریفامپین بشدت باعث افت سطح Boosted PIs می شود. برای مثال در صورت تجویز همزمان کلترا با ریفامپین، برای داشتن سطح مناسب دارو باید دوز کلترا دو برابر شود. در این شرایط بدلیل افزایش دوز ریتوناویر، خطر مسمومیت کبدی بشدت افزایش می یابد.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

مصرف همزمان ریفامپین با داروهای Cabotegravir و Elvitegravir/cobisistat از گروه مهارکننده های اینتگرآز ممنوع است. در صورت مصرف دولتگراویر و رالتگراویر با ریفامپین باید دوز دولتگراویر و رالتگراویر دو برابر شود. در مواردی که مصرف ریفامپین ممنوعیت/محدودیت دارد، از ریفابوتین به جای آن استفاده می شود. 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:

افرادی که قبل از تشخیص سل تحت درمان ضد رتروویروسی بوده اند:

در این گروه باید ضمن ادامه درمان ARV، درمان ضد سل را به محض تشخیص سل، شروع کرد. باید به دونکته 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 می باشد؟
- این بیماران خود شامل دو گروهند:
- افرادی که رژیم درمانی ضد رتروویروسی آنها شامل داروهای مهارکننده پروتئاز (PI) و یا مهارکننده اینتگرآز نباشد:
 - در این افراد رژیم دارویی ضد سل، به صورت معمول شروع می شود و رژیم درمانی ضد رتروویروسی هم تغییری نمی یابد.
 - افرادی که 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 (دوز ریفابوتین در صورت تجویز همزمان با آتازاناویر/ریتوناویر، داروناویر/ریتوناویر (با دوز 100/1200) و لوپیناویر/ریتوناویر باید به دوز 150 میلیگرم روزانه تغییر یابد).
 - در استفاده از مهارکننده های پروتئاز با ریفابوتین باید به عوارض چون یووئیت و نوتروپنی توجه کرد
 - افرادی که در رژیم دارویی آنها مهارکننده اینتگرآز باشد، به جای ریفامپین از ریفابوتین با دوز 300mg روزانه باید استفاده شود. جدول زیر در تعیین دوز ریفابوتین با داروهای ضد رتروویروسی کمک کننده است

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

Rifabutin^a Note: DOR and RPV ^d doses need to be adjusted when used with rifabutin.	PI with COBI, TAF, RPV (IM), BIC, CAB, EVG/c-containing regimens	Not recommended
	DTG, RAL, DOR, EFV, or RPV (PO only ^d)	5 mg/kg (usual dose 300 mg)
	HIV PIs with RTV	150 mg daily ^e
	EFV	450-600 mg

- در صورت عدم دسترسی به ریفابوتین، با تجویز ریفامپین دوز داروهای ضد رتروویروسی به قرار زیر خواهد بود:
 - در بیمارانی که از Dolutegravir استفاده میشود دوز آن به 50 میلیگرم دو بار در روز افزایش مییابد.
 - در بیمارانی که از Raltegravir استفاده میشود دوز آن به 800 میلی گرم دو بار در روز افزایش می یابد.

افرادی که قبل از تشخیص سل تحت درمان ضد رتروویروسی نبوده اند:

در حال حاضر توصیه می شود که درمان ضد رتروویروسی در مبتلایان به سل بدون در نظر گرفتن تعداد CD4، در اسرع وقت، در طی دو هفته اول شروع درمان ضد سل و تحمل داروها، شروع شود ولیکن در مواردی که امکان مانیتور عوارض دارویی در بیمار کمتر بوده و یا پایداری ناکافی داشته باشد، همچنان روش زیر با توجه به تعداد سلولهای CD4⁺ توصیه می شود:

- CD<50: شروع داروهای ضد رتروویروسی در طی 2 هفته اول شروع درمان ضد سل
- CD4>50: شروع داروهای ضد رتروویروسی در طی 2 تا 8 هفته اول شروع درمان ضد سل
- در منتزیت سلی داروهای ضد رتروویروسی 4-8 هفته بعد از درمان سل شروع میشود.
- در خانم های حامله با سل فعال باید داروهای ضد رتروویروسی را در زودترین زمان ممکن شروع کرد.
- در موارد MDR TB نیز درمان ضد رتروویروسی باید در در زودترین زمان ممکن شروع شود.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

رژیم های دارویی ضد رتروویروسی پیشنهادی در این موارد مشابه رژیم ترجیحی بوده عبارتند از:

2 NRTI regimen+INSTI

Tenofovir+ Emtricitabine + Dolutegravir

Tenofovir+ Lamivudine +Dolutegravir

2 NRTI regimen+NNRTI

Tenofovir+ Emtricitabine + Efavirenz

Tenofovir + Lamivudine + Efavirenz

کوتریموکسازول:

تجویز همزمان کوتریموکسازول (برای بزرگسالان روزی 2 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.

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 پایبندی به درمان و مزایا و خطرات درمان این بیماری، تداخل داروهای ضد سل با سایر داروها آگاهی یابند و بهترین برنامه پیگیری و 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:

- بررسی 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 3-1 ماه تکرار 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

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

بیماران تحت درمان ایزونیازید پروفیلاکسی باید بطور مکرر از نظر وجود علائم مشکوک به سل بررسی شوند. در هر بار مراجعه باید وجود این علائم سؤال شود. هرگز احتمال بروز بیماری سل را نباید نادیده گرفت. 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 سایر بیماران 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 الزامی است. در موارد سل ریوی ماهیانه نمونه خلط برای اسمیر و کشت باید ارسال شود. شرح حال بالینی و آزمایش های پایه برای ارزیابی عملکرد کبدی و کلیوی (کراتینین سرم)، شمارش کامل سلولهای خونی و پلاکت و شمارش CD4 برای همه بیماران پیشنهاد می گردد. تصمیم گیری درباره طول دوره فاز نگهدارنده بستگی به نتیجه کشت خلط پس از 2 ماه از شروع درمان دارد 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 اسمیر 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 ارزیابی ها به محل درگیری بستگی دارد. در هر ویزیت باید درباره پایداری 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. 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 می 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 مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

تشخیص شکست درمان:

بیمارانی که **اسمیر یا کشت** خلط آنها بعد از **4 ماه** درمان از نظر AFB مثبت باشد، باید به عنوان شکست درمان در نظر گرفته و نمونه ها برای بررسی مقاومت دارویی ارسال و درمان مناسب با هماهنگی فو کال پوینت منطقه ای یا کشوری آن انجام 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 کارآیی کمتر و سمیت بیشتری نسبت به داروهای خط اول ضد سل دارند. تعیین دارویی که واقعا منجر به واکنش دارویی شده است ممکن است دشوار باشد. در صورت لزوم در این موارد مشاوره با متخصصین با تجربه تر پیشنهاد می شود.

در این جا نگاه کوتاهی به شایعترین عوارض داروهای ضد سل داریم:

✓ عوارض گوارشی (شامل تهوع، استفراغ یا بی اشتها) با مصرف بسیاری از داروهای ضد سل به طور شایع مشاهده می شوند. در صورت وقوع علائم گوارشی، اندازه گیری آمینو ترانسفرازها و بیلروبین الزامی است تا سمیت کبدی رد شود. در صورتی که سطح آمینو ترانسفرازها 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 20 درصد بیماران درمان شده با رژیم استاندارد چهار دارویی ضد سل افزایش آمینو ترانسفرازها دیده می شود. 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 5 برابر یا بیشتر از ULN در غیاب علائم تعریف می شود. علاوه بر افزایش AST گاه افزایش نامتناسب در بیلی روبین و آلکالین 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 می شود. در صورت افزایش آمینو ترانسفرازها به میزان 5 برابر ULN (بیش از بالاترین حد نرمال) یا بیشتر، صرف نظر از وجود علائم بالینی، یا افزایش 3 برابر ULN یا بیشتر همراه با علائم، و یا افزایش قابل توجه بیلی روبین یا آلکالین فسفاتاز، داروهای هپاتوتوکسیک باید قطع شوند و بیمار فوراً ارزیابی شود. در صورتی که بیمار از ابتدا آنزیم های کبدی غیر طبیعی داشته باشد، افزایش

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

دو برابر آنزیمهای کبدی از حد پایه برای قطع دارو کفایت می کند. 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 هپاتوتوکسیسیته، سه داروی ضد سل غیر هپاتوتوکسیک یا بیشتر جایگزین شود (ترکیب توصیه شده اتامبول + آمینوگلیکوزید + لووفلوکسازین است). 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 (بفاصله 7 روز از هم).

✓ 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 همراه با EMB 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.

✓ شروع مجدد پیرازینامید بدلیل احتمال بالای هپاتیت دارویی مجدد اغلب توصیه نمی شود. برخی متخصصین شروع مجدد پیرازینامید را در اشکال شدید سل (مننژیت یا سل منتشر) توصیه می کنند.

✓ 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 در شروع مجدد درمان، روشهای مختلفی وجود دارد. داروها را به صورت تک تک با دوز کم شروع و هر دارو در عرض 3 روز کامل شود. میتوان هر دارو را با دوز کامل نیز شروع کرد. 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 RIF، INH و یا PZA به هر دلیلی قطع شود، دوره درمان بر اساس دستورالعمل کشوری سل طولانی تر می شود.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

جدول شماره 4: شایعترین عوارض داروهای ضد سل

عوارض دارویی	داروی رتروویروسی ایجاد کننده عارضه	داروی ضد سل ایجاد کننده عارضه
تهوع و استفراغ	زیدوودین، مهار کننده پروتئاز	پیرازینامید، اتیونامید، PAS
هپاتیت	نویراپین، افویرنز، مهار کننده پروتئاز	ریفامپین، ایزونیاژید، پیرازینامید
نروپاتی محیطی	استاودین (دیگر استفاده نمی شود)	ایزونیاژید، اتیونامید، تریزیدون/سیکلوسرین
عوارض عصبی	افویرنز	ایزونیاژید، تریزیدون/سیکلوسرین، کینولون ها، اتیونامید
نارسایی کلیوی	توفوویر	آمینو گلیکوزیدها، کاپرئوماکسین، ریفامپین
بثورات جلدی	نویراپین، افویرنز	ریفامپین، ایزونیاژید، پیرازینامید، اتامبوتول، استرپتوماکسین

سندرم تجدید ساختار ایمنی ناشی از سل IRIS :

دو فرم از TB-IRIS وجود دارد که شامل موارد زیر است:

• Paradoxical TB IRIS

○ بیمار تحت درمان سل قرار دارد و پس از شروع درمان ضد رتروویروسی، علائم سل تشدید می شود

• Unmasking TB IRIS

○ طی ماههای اولیه پس از شروع درمان ضد رتروویروسی، بیماری سل عارض می شود

علائم و نشانه های IRIS ناشی از سل عموماً در نوع Paradoxical TB IRIS 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
- هیپرکلسمی.

در بیماران تحت درمان سل فعال، شروع IRIS ناشی از سل معمولاً در طی سه ماه اول شروع ART رخ می دهد و علائم مشابه پنومونی باکتریال ظاهر میشود. بویژه در بیماران با تعداد CD4 کمتر از 50. این سندرم معمولاً خود محدود شونده است. در

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

صورتی که شدید باشد بدون تغییر در رژیم درمانی ضد سل و یا ضد رتروویروسی از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و یا از پردنیزولون به مقدار 1.25 mg/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 می تواند بعنوان علائم هشدار دهنده در شناسایی IRISTB- کمک کننده باشد:

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

جدول شماره 5: علائم حاد و مزمن TB IRIS

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

پیگیری پس از خاتمه درمان سل:

لازم است این بیماران را 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 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 تر و ویروسی در بزرگسالان و نوجوانان" عمل کنید.

برای کاهش انتقال سل در افراد فامیل و جامعه موارد زیر توصیه می شود:

- رعایت آداب سرفه
- خوابیدن در یک اتاق به تنهایی
- اجتناب از استفاده از وسایل نقلیه عمومی تا زمانی که اسمیر خلط مثبت است
- بیشتر زمان روز را در فضای باز باشند

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 می باشد:
 - 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.
- پر واضح است که برای موفقیت درمان این گروه مبتلایان نیازمند مراقبت و حمایت بیشتری می باشند. در این گروه وجود "درمان یار" می تواند بسیار سودبخش باشد.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

پیشگیری از مواجهه با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس:

- همه بیماران مبتلا به سل ریوی شناخته شده یا مشکوک به آن، باید از نظر فیزیکی از سایر بیماران مبتلا به عفونت HIV، جدا شوند.
- بیمار مبتلا به سل، 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)

نکات مهم و عملی برای آموزش بیمار:

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 نمی کنند.
- 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 می کنند و خطر بیماری فعال را بسیار کاهش می دهد.
- 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، 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 میشود. اما در صورت وقوع این عوارض باید مراقبان بهداشتی مطلع شوند.

مدیریت مراقبت و درمان عفونت همزمان سل و HIV

آموزش بیماران در زمینه سل فعال:

- بیماران مبتلا به سل فعال باید بدانند 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.
- بیماران باید بدانند که مدتی پس از شروع درمان وضعیت آنها بهبود می یابد. 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، بی اشتهایی 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 هپاتیت 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.
- 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.



منابع:

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, 2022
4. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America 2022. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles> ./
5. TREATMENT OF TUBERCULOSIS, WHO Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care 2017 update
6. دستورالعمل کشوری سل. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماریها، ویرایش سوم.