

سل

سل جز بیماری عفونی است که در خیلی از کشورهای جهان شیوع زیادی ندارد اما متأسفانه در ایران کیس های زیادی وجود دارند. این بیماری از قرن ۱۸-۱۷ در دنیا زیاد شده با انقلاب صنعتی و فشرده‌گی جمعیت شیوع آن افزایش یافته است. در ابتدا در آمریکا و اروپا شیوع داشته ولی اکنون کنترل شده و در کشورهای جهان سوم مثل ایران شیوع یافته است. در قدیم نمیدانستند سل جز بیماری های عفونی است و به آن phthisis میگفتند (به معنی wasting). به مجموع علائم تب ، تعرق شبانه ، کاهش اشتها اصطلاح phthisis گفته میشد که به معنی wasting است و اشتها مریض کم شده و وزن از دست میدهد.

در سال ۱۸۸۲ آقای کخ باسیل میکوباکتریوم توبرکلوزیس (باسیل کخ یا Bk) را شناسایی کردند در این زمان درمانی برای بیماری وجود نداشت و فقط مریض را ایزوله می کردند تا بهبود یابد یا بمیرد.

اولین دارویی که برای درمان سل مطرح شد استرپتوماسین بود سپس پارا آمینو سالیسیک اسید و داروهای جدیدتر مثل ایزونیاژید و ریفامپین مطرح شد.

قبل از مطرح شدن دارو برای بیماران سل، بیماران را جراحی می کردند و قسمتی از ریه که در CXR درگیری را نشان می داد را با جراحی بر می داشتند.

انواع سل های مقاوم

امروزه معضل اصلی سل های مقاوم هستند که به داروهای خط اول و دوم پاسخ نمی دهند در ایران هم کیس های مقاوم مطرح هستند که به درمان پاسخ نمی دهند.

در ابتدا انواع MDR Tb مطرح شدند که به ایزونیاژید و ریفامپین (داروهای خط اول) مقاوم اند ولی به بقیه داروها حساسیت داشتند و برای بیمار FQ ها ، آمینوگلیکوزید ها (داروهای خط دوم) تجویز می شدند.

سپس XDR Tb ها مطرح شدند که این دسته علاوه بر داروهای خط اول (ایزونیاژید ، ریفامپین ، اتامبوتول ، پیریزنیامید) به همه FQ ها و حداقل به یکی از داروهای تزریقی آمینوگلیکوزید مثل آمیکاسین، کاپرومایسین ، کانامایسین مقاوم هستند.

دسته TDR Tb به تمام دارو های خط اول و دوم مقاوم هستند در ایران ۱۵ گونه TDR تاکنون پیدا شده است که به همه داروها مقاوم هستند و برای درمان آن ها چند دارو باهم تجویز میشود اما معمولاً پاسخ نمدهند و مرگ و میربالایی دارد.

شیوع

این عفونت شیوع زیادی دارد و ۳۰ درصد مردم جهان به مایکوباکتریوم توبر کلوز آلوده هستند و در ۹۰ درصد این افراد عفونت به صورت نهفته است و اگر در شرایط مستعدی قرار بگیرند این عفونت فعال میشود (مثل نقص ایمنی) این عفونت بعد از HIV دومین عفونت کشنده است و شبیه کیس های مبتلا به سل در هند و چین است چون جمعیت زیادی دارند.

ریسک فاکتورها برای XDR شدن TB

۱- HIV مثبت: همراه شدن سل با HIV زیاد اتفاق میافتد و در خیلی از مواقع اولین علامت بیمار HIV مثبت، سل است. مثلاً فرد جوانی که در محیط تمیزی زندگی میکند و تماس با فرد مبتلا به سل نداشته به طور ناگهانی دچار سل فعال میشود پزشک به سل نهفته شک میکند که در اثر نقص ایمنی فعال شده و HIV را برای این فرد چک میکنند و میفهمند HIV مثبت است. این افراد معمولاً سل های XDR و مقاوم دارند. (آن ها ۱۵ گونه سل TDR در ایران هیچ کدام HIV مثبت نیستند)

۲- بیماران الکلی

میکروبیولوژی

عامل عفونت سل یعنی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (باسیل هوازی) باسیل خاصی است که به آن Acid Fast Bacillus (AFB) گفته می شود چون با رنگ آمیزی معمولی گرم رنگ نمی گیرد و نیاز به رنگ آمیزی فوشین بازی دارد و سپس با اسید الکل رنگ را از دست نمی دهد. به دلیل وجود مایکولیک اسید در ساختار دیوار باکتری بعد از رنگ آمیزی فوشین بازی حتی با اسید الکل هم رنگ را از دست نمی دهد. در پرونده بیماران در بیمارستان معمولاً BK یا AFB نوشته می شود.

یکی دیگر از ویژگی های این باسیل سرعت تکثیر کند آن است و هر ۲۴ ساعت یک بار تکثیر میشود (سرعت تکثیر باکتری های دیگر ۴۰-۲۰ دقیقه یک بار است) در نتیجه کشت این باسیل مشکل و زمان بر است. دقیق ترین روش تشخیص سل تنفسی، گرفتن نمونه خلط و کشت آن است اما معمولاً جواب آن دیر مشخص میشود.

این باسیل بیشتر به قسمت هایی از بدن که فشار اکسیژن بالایی دارند تمایل دارد و به این دلیل بیشتر ریه درگیر میشود و در ریه هم به مناطقی که فشار اکسیژن بالاتر است مثل قله ریه (Apical) تمایل دارد. یا مثلاً به پارانشیم کلیه اکسیژن رسانی زیاد انجام میشود و میتواند کلیه را درگیر کند. یا در CNS مننژیت سلی ایجاد کند همچنین می تواند استخوان ها را درگیر کند به خصوص استخوان های در حال رشد مثلاً در نوجوانان یا بچه ها که استخوان ها در حال رشد هستند و اکسیژن رسانی به آن ها زیاد انجام می شود.

روش های انتقال سل ریوی

بیشتر از طریق تنفس و droplet های استنشاقی منتقل می شود (قطرات ریزی که فرد آلوده به سل ریوی در محیط اطراف خود منتشر می کند و فردی که در تماس نزدیک باشد این قطرات را استنشام می کند و باکتری ها وارد دستگاه تنفسی فرد میشود). droplet ها ذرات کوچکی هستند در حدود ۱-۳ میکرومتر قطر دارند. تعداد خیلی کم باکتری (بین ۳-۱ باکتری) در هر droplet وجود دارد و چون خیلی ریز هستند می توانند در هوا معلق بمانند و وارد سیستم تنفسی افراد دیگر شوند و به آئولول ها برسند و سیستم تنفسی افراد را درگیر کنند. اگر این انتقال در حین عطسه یا سرفه باشد تعداد بیشتری droplet پخش می کند.

ممکن است پرستاری باشد که از مریض خلط میگیرد و در حین القای خلط droplet ها وارد سیستم تنفسی او شوند. ممکن است تیم برونکوسکوپي در حین گرفتن خلط آلوده شوند (اگر مریض نتواند خلط بدهد مجبور میشوند با برونکوسکوپي از مریض خلط بگیرند) یا در هنگام ساکشن خلط توسط پرستار در زمان Intubation مریض droplet ها منتقل شوند یا در آزمایشگاه کسانی که روی سل کار می کنند آلوده شوند. این بیماری از طریق ظرف و غذا و پوست سالم منتقل نمی شود و droplet ها باید مستقیماً وارد سیستم تنفسی فرد شوند.

فاکتورهایی که در آلوده شدن فرد نزدیک به بیمار سلی موثر هستند:

- ۱- وضعیت ایمنی فرد: اگر ایمنی فرد قوی باشد احتمال ابتلا کمتر از فرد پیوندی یا HIV مثبت یا مصرف کننده کورتون است. این افراد نقص ایمنی دارند و سریع تر مبتلا می شوند.
 - ۲- مدت زمان تماس: هر قدری طولانی تر باشد احتمال ابتلا بیشتر است.
 - ۳- غلظت باکتری ها: اگر فضا کوچک تر باشد احتمال ابتلا به سل بیشتر از حالتی است که در فضای بزرگتری باشند. وجود پنجره و تهویه مناسب در اتاق هم می تواند موثر باشد.
- به طور کلی می توان گفت که اعضای خانواده فرد به خصوص افراد مسن یا بچه ها بیشتر در معرض ابتلا هستند. در خانه سالمندان هم ممکن است همه گیر شود و تعداد زیادی از افراد مبتلا شوند.

روش هایی که در بیمارستان برای کمتر منتقل شدن بیماری انجام می دهند:

- در تمام بخش های عفونی اتاق ایزوله وجود دارد و مریض هایی که عفونت سل دارند در اتاق ایزوله بستری می کنند. در اتاق ایزوله فیلتر هپا فشار منفی ایجاد می کند که هوا به سمت بیرون نرود و هر چند دقیقه هوای اتاق را تهویه و تصفیه کند.
- در اتاق ایزوله حداقل ۶ بار در ساعت هوا تهویه می شود (ایده آل آن ۱۲ بار یا بیشتر است).
- اگر پرستار یا همراه بیمار خواست وارد اتاق شود حتماً ماسک N۹۵ داشته باشد (نه ماسک معمولی).

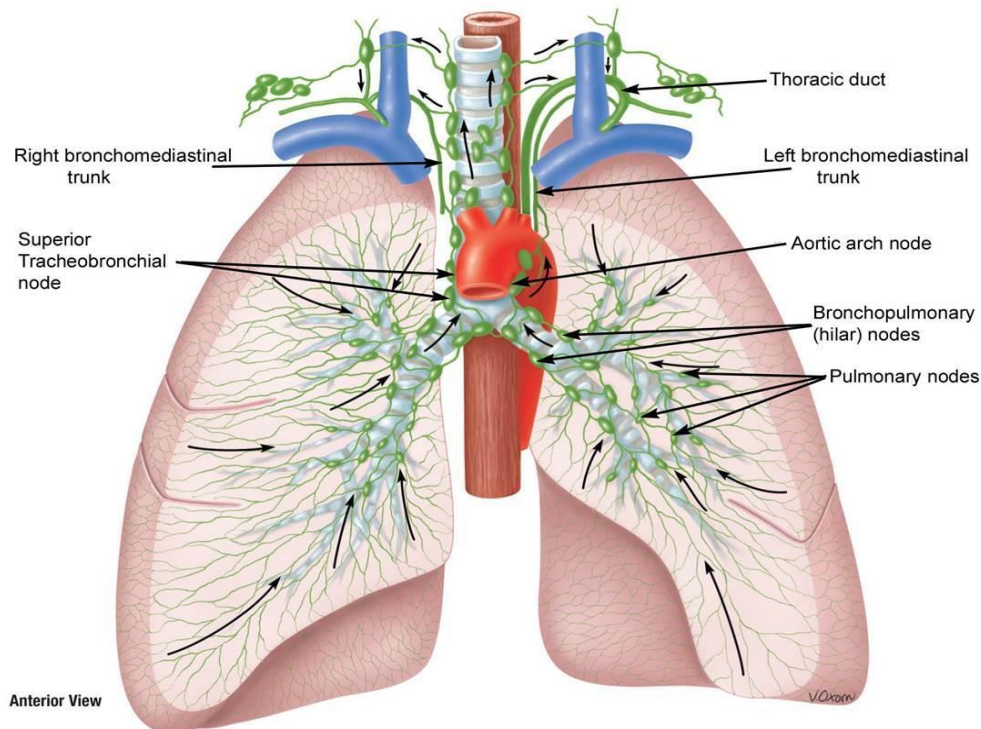
- در حین تصویر برداری یا موارد دیگر که بیمار را می برند در مسیر حتما ماسک داشته باشد و هرچه سریع تر بعد از مطمئن شدن از Tb⁺ مریض را درمان کنند تا load باکتری و احتمال انتقال کم شود.

انواع سل:

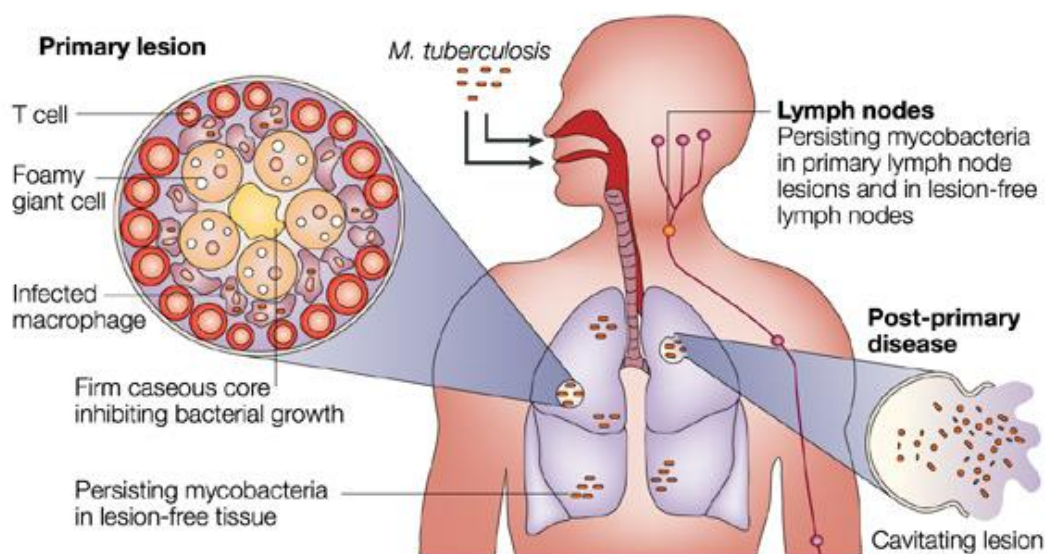
- نهفته: ۹۰ درصد افراد
- فعال: ۱۰ درصد افراد

پاتوفیزیولوژی

بعد از اینکه droplet ها وارد دستگاه تنفسی شدند سیستم تنفسی توسط سیستم موکوسیلیاری، مژک ها و مخاط ها سعی در بیرون راندن باکتری ها از بدن می کند. بنابراین بعضی از افراد از طریق همین مکانیسم ها از باکتری نجات می یابند. اما اگر سیستم ایمنی موفق نشد و باکتری به آلوئول رسیده ماکروفاژها در این ناحیه باکتری را فاگوسیت می کنند و باکتری در داخل ماکروفاژ زنده می ماند و به آرامی شروع به تکثیر می کند و تعدادش بیشتر می شود. فرد ۲-۳ هفته در این مرحله می ماند و مریض فاقد علائم است. بعد از ۲-۳ هفته با افزایش تعداد سیستم های لنفاوی را درگیر می کند. در ابتدا گره لنفاوی موجود در ریه را درگیر می کنند که به آن ها گره لنفاوی hilar گفته می شود. لنفادنوپاتی در این گره های لنفاوی دیده میشود (لنفادنوپاتی در گره های hilar در بعضی بیماری های دیگر مثل لنفوم هم دیده میشود). بعد از گره های لنفاوی hilar می تواند منتقل شود و بقیه نواحی مثل CNS ، کلیه ، استخوان و ... درگیر کند. براساس اینکه کدام قسمت درگیر شده علائم مریض می تواند متفاوت باشد.



باکتری در بعضی ارگان های بدن که مقاومت بالایی دارند مثل کبد، طحال ، مغز استخوان نمی تواند وارد شود. Tb می تواند قسمت های انتهایی استخوان های دراز و نه مغز استخوان ها را درگیر کند. برای اینکه سل نهفته ایجاد شود در صورتی که مریض سیستم ایمنی قوی داشته باشد سیستم ایمنی به ماکروفاژ های آلوده حمله می کند و توده ای گرد ایجاد می کند که به آن گرانولوماتو می گویند (توده ای از سلول های ایمنی خصوصا Tcell های CD_4^+ و CD_8^+ Tcell ها اطراف ماکروفاژهای آلوده به باکتری را می گیرند و محدود می کنند. در عکسبرداری هم گرانولوماتو ها ممکن است دیده شوند.



Nature Reviews | Microbiology

همانطور که در شکل فوق دیده می شود، ماکروفاژ های آلوده در وسط قرار گرفته اند (قسمت صورتی) و دور آنها سلول های ایمنی هستند (قسمت قرمز) در مرکز هم (رنگ زرد) سلول های مرده و ماکروفاژهایی که کشته شده اند قرار می گیرند که اصطلاحاً به آن کازئوس می گویند.

به این ترتیب سیستم ایمنی با تشکیل گرانولوماتو باکتری را کاملاً محدود میکند و جلو انتشار آن به قسمت های دیگر بدن را می گیرد. بیماری در همین مرحله باقی می ماند ولی از بین نمی رود و اگر فرد نقص ایمنی پیدا کند یا استرسی به او وارد شود گرانولوماتو می تواند آسیب ببیند و پاره شود و محتویات آن آزاد شود و میتواند ماکروفاژهای دیگری را آلوده کند و همین روند وقتی ادامه می یابد گرانولوماتو پاره می شود اصطلاحاً گفته میشود Cavity (حفره) ایجاد میشود و cavity در سل فعال دیده می شود.

- گرانولوماتو: مشخصه سل نهفته
- Cavity: مشخصه سل فعال

تشخیص سل بعد از چه مدت زمان امکان پذیر است؟

فردی از اعضای خانواده دچار سل بود و مدت زمانی را کنار خانواده اش زندگی می کرد تا بالاخره به بیمارستان مراجعه کرد که برای او تشخیص سل گذاشتند. بقیه اعضای خانواده برای مدتی با فرد در تماس بوده اند و ممکن است دچار سل نهفته شده باشند. برای تشخیص سل باید مدت زمان بین ۱۲-۲ هفته بگذرد تا تعداد باکتری هایی که وارد بدن فرد شده به حدی برسد که توسط تست پوستی آلوده بودن یا عدم آلودگی فرد مشخص شود. این مدت زمان برای آلوده شدن ماکروفاژها، تکثیر باکتری ها، فراخواندن سلول های ایمنی (CD_4^+) و مثبت شدن تست پوستی لازم است.

آیا فردی که سل نهفته دارد می تواند به دیگران بیماری را منتقل کند؟

چون گرانولوماتو تشکیل شده است نمی تواند بیماری انتقال دهد. فقط افرادی که سل نهفته داشته اند و بعد از مدتی به سل فعال تبدیل شده اند ممکن است برای مدت زمانی بی علامت باشند و بیماری را انتقال دهند.

خطر فعال شدن سل نهفته بیشتر در ۲-۱ سال اول اتفاق می افتد مخصوصا در کسانی که نقص ایمنی دارند مثل دیابتی ها، نارسایی کلیه یا افرادی که شیمی درمانی می شوند، احتمال فعال شدن بیشتر است به همین دلیل در بیشتر مواقع برای پیوند کلیه ابتدا چک می کنند فرد مبتلا به سل نهفته است یا خیر. چون ممکن است بعد از پیوند که سیکلوسپورین و cellcept مصرف کند سل فعال شود یا به طور مثال برای مریضی که جراحی بای پس روده می خواهد انجام دهد ابتدا سل نهفته را چک می کنند چون ریسک فعال شدن سل را افزایش می دهد یا در مریض مبتلا به آرتریت روماتوئید که می خواهند برایش Etanercept شروع کنند ممکن است سل نهفته در بیمار فعال شود (Etanercept بر روی TNF α اثر می گذارد و نقص ایمنی شدید ایجاد می کند). پس در گروه های خاص مثل معتادان تزریقی، الکی، بچه ها و سالمندان و موارد گفته شده ریسک فعال شدن سل بیشتر است اما با گذشت سال ها از ابتلا به سل نهفته خطر فعال شدن آن ها کاهش می یابد.

کیس بالینی ۱

بیمار آقای ۳۵ ساله با سابقه یک ماهه سرفه خلط دار که در ابتدا بدون خلط بوده اند اما پس از دو هفته خلط دار شده اند. وی از شربت ضدسرفه گیاهی که به صورت OTC از داروخانه تهیه کرده استفاده کرده و علائم بهتر شده بود تا اینکه امروز دچار هموپتزی شده است. وی از تب، لرز، تعریق شبانه، دیس پنه فعالیت، خستگی و یک کاهش وزن ۵ کیلویی ناخواسته در طول دوماه قبل شکایت دارد. وی سابقه 20pack-year سیگار و مصرف الکل در آخر هفته ها دارد.

در معاینه یک مرد لاغر با دیسترس تنفسی خفیف است. در سمع ریه صداهای اضافی در قله ریه راست دارد و در CXR انفیلتراسیون تکه ای گسترده در لب فوقانی راست دارد.

HR=95 RR=24 T=38.9

WBC=13200 (72% PMN, 12% lymphocyte, 13% monocytes)

RBC=3.7 × 10⁶ Hb=11.2 Hct=34% Plt=269000

✓ این فرد مبتلا به سل فعال است.

علائم

▪ علائم سل نهفته

بعضی افراد اصلا علائمی ندارند و بعضی دیگر علائم خفیفی دارند به خصوص در هفته های اول که باکتری در حال تکثیر می باشد تا سیستم ایمنی موفق به محدود کردن باکتری و تشکیل گرانولوماتو شود این علائم خفیف دیده می شود. شایع ترین علامتی که ممکن است داشته باشد تب low grade است. تب بیشتر در شب و عصر بروز میدهد (در حدود ۳۸-۳۸/۵ درجه)

دیگر علائم شامل: درد در ناحیه جناغ سینه که در $\frac{1}{4}$ بیماران دیده می شود حتی ممکن است در CXR بعضی بیماران پلورال افیوژن هم دیده شود (شیوع کمی دارد)

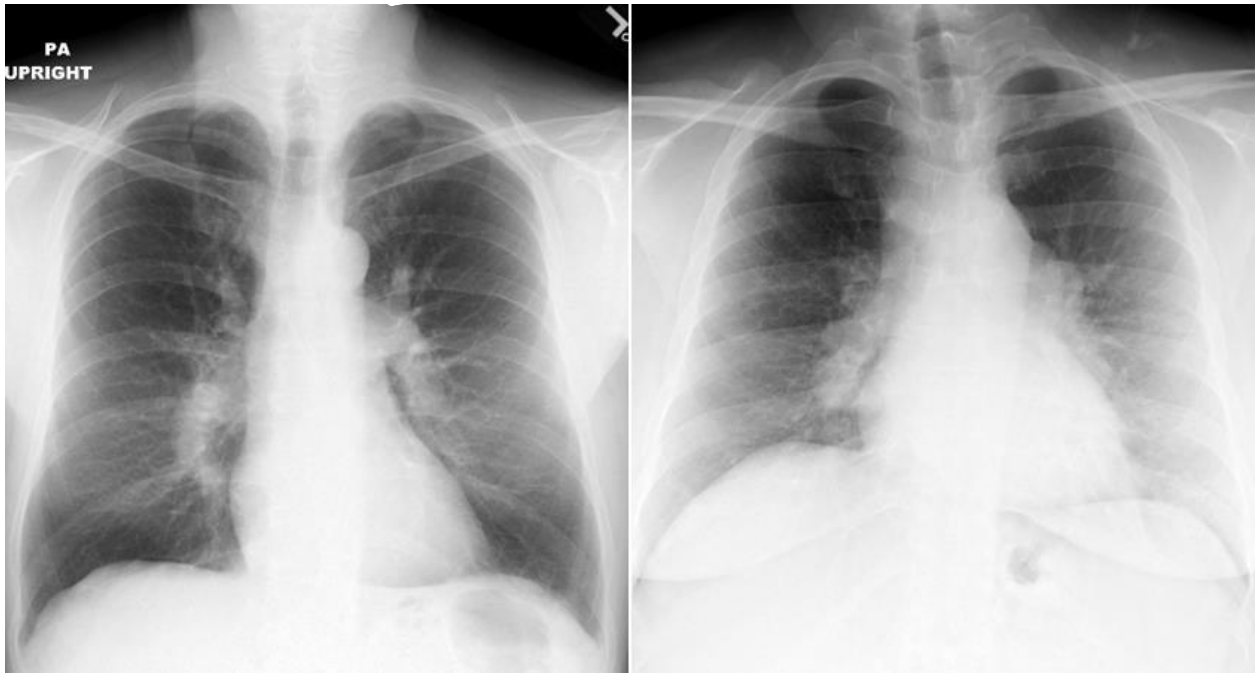
در سل نهفته به ندرت سرفه دیده می شود. احساس خستگی ، بدن درد ، استخوان درد در این بیماران دیده نمی شود. عکس قفسه سینه معمولا درگیری خاصی را نشان نمی دهد. در $\frac{1}{3}$ بیماران ممکن است در گره لنفاوی hilar لنفادنوپاتی دیده شود (در ناحیه لوب میانی ریه راست و ناحیه لینگولا در ریه چپ).

کمتر پیش می آید که درگیری Infiltration دو طرفه باشد و معمولا در یک طرف مخصوصا سمت راست می باشد اما در $\frac{2}{3}$ افراد معمولا هیچ infiltration در ریه دیده نمیشود و تشخیص سل نهفته معمولا با CXR نمی باشد چون انتظار نمی رود که Infiltration دیده شود.

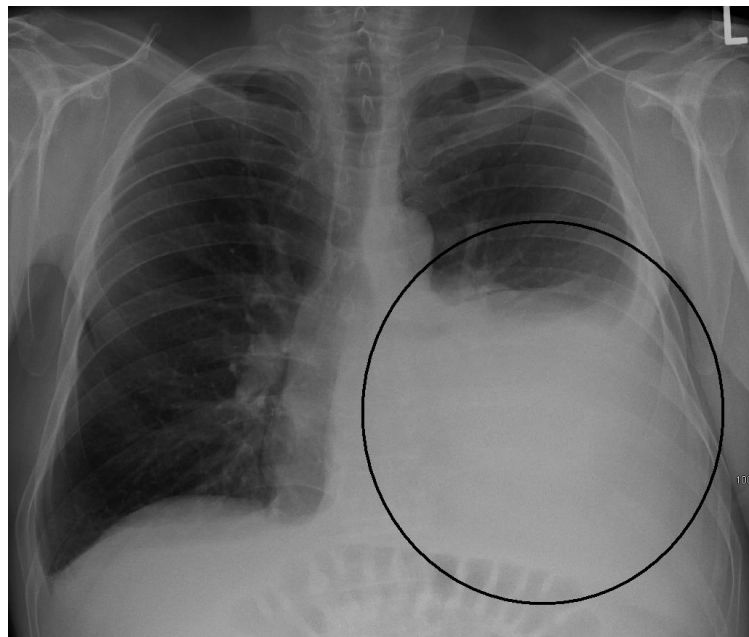
در CXR بیشتر Cavity ها دیده می شوند و در مورد گرانولوماتو بسته به محل قرار گیری ممکن است دیده شود یا خیر. معمولا گرانولوماتو هایی که سطحی هستند ممکن است دیده شوند اما آن هایی که خلفی هستند در عکس هایی که از رو به رو میگیرند ممکن است دیده نشوند.

✓ نکته) پلورال افیوژن در افرادی که درد قفسه سینه دارند ممکن است دیده شود.

✓ یاد آوردی) ریه راست ۳ لوب دارد و ریه چپ به دلیل وجود قلب ۲ لوب دارد.



۱ CXR تصویر فوق نمایی از یک لنفادنوپاتی هیلار می باشد



۲ CXR تصویر فوق نمایی از یک پلورال افیوژن در ریه چپ می باشد.

▪ علائم سل فعال

علائم تنفسی: سرفه شکایت اصلی بیماران است. در ابتدا سرفه معمولا بدون خلط است و سپس خلط دار می شود. به مرور زمان که سلول ها می میرند و بافت ها نکروتیک می شوند به صورت خلط دفع می شوند.

در اوایل بیماران صبح ها فقط خلط دارند چون در طول شب ترشحات جمع می شود و صبح که بیدار می شوند سرفه هایشان خلط دار است اما با پیشرفت بیماری سرفه ها در کل روز خلط دار می شود. رنگ خلط ها سبز و زرد است و با شدت سرفه می کنند که باعث آسیب می شود و به همین دلیل رگه های خون نیز دیده می شود. ولی هموپتیزی سرفه ای است که در آن رنگ خلط ها کاملاً قرمز و آجری و نشان دهنده شدت بیماری است و معمولاً وقتی بیمار به این مرحله برسد cavity دارد و گرانولوماتو پاره شده است و لود بالایی از باکتری خارج می شود که احتمال انتقال آن به دیگران بالا می رود.

معمولاً شب ها هنگام خواب سرفه ها بهبود می یابند و در طول شب خیلی اذیت کننده نمی باشد اما در کسانی که سرفه هایشان هنگام خواب قطع نمی شود نشان دهنده پیشرفت بیماری بوده و وضعیت بدتری دارند.

تنگی نفس خصوصاً در موقع فعالیت مثل بالا رفتن از پله دیده می شود و هرچه تنگی نفس شدید تر باشد درگیری پارانشیم ریه بیشتر است.

تب: در فرم فعال هم تب دیده می شود. شدت تب در این افراد خیلی بالا نیست و در حدود ۳۸-۳۹ درجه می باشد و بیشتر هنگام بعد از ظهر و شب بروز می کند. معمولاً صبح ها خوب هستند و تب ندارند و بعد از ظهر تب می کنند و شب ها در هنگام خواب تب شان کمتر می شود. افرادی که در طول شب تعریق شبانه دارند و ملحفه شان خیس می شود نشان دهنده بد حال بودن این افراد است.

درد پلور تیک در قفسه سینه: ممکن است داشته باشند که نشان دهنده درگیری غشای پلور است. معمولاً در CXR این افراد پلورال افیوژن هم ممکن است دیده شود.

بی اشتها و کاهش وزن: ممکن است داشته باشند. نشان دهنده شدت بیماری است و هرچه بی اشتها تر باشند وضعیت بدتری دارند.

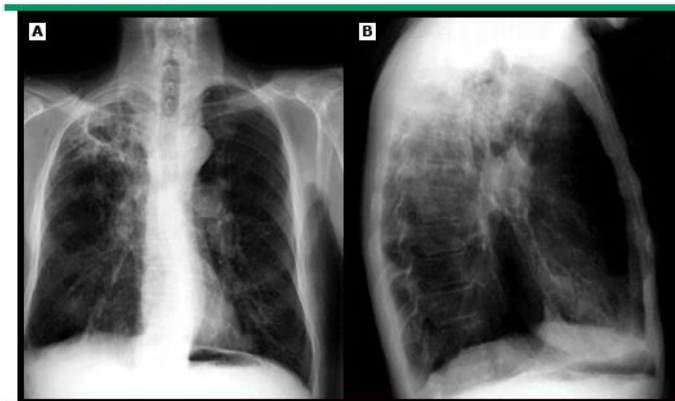
بدن درد , خستگی , بی حالی: معمولاً بیماران از این علائم نیز شکایت دارند.

زخم در دهان: بخاطر لود بالای باکتری در خلط به هنگام خارج شدن و تماس آن در ناحیه حلق ممکن است به مرور زمان زخم ایجاد کنند که می توانند در دهان ، حلق یا حتی مری به دلیل صحیح خارج نشدن خلط ها و بلعیده شدن آن ایجاد شوند.

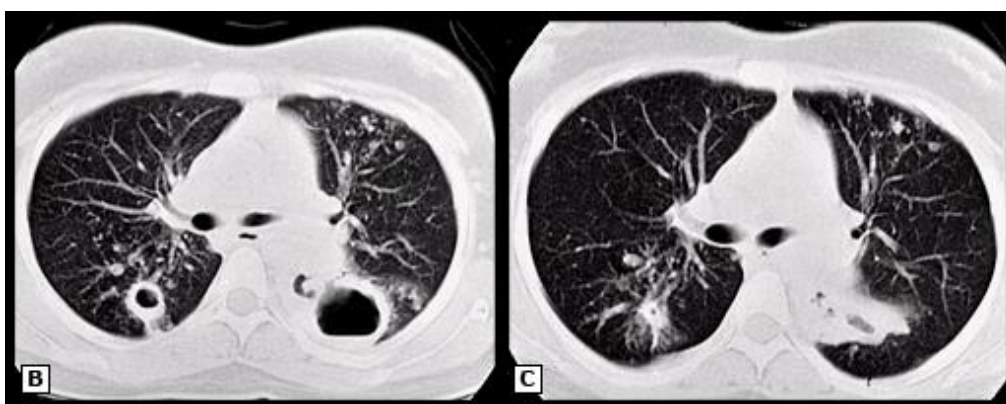
Chest Xray: در CXR این افراد چه دیده می شود؟ برخلاف سل نهفته در سل فعال CXR یکی از مواردی است که به تشخیص کمک می کند. در خیلی از موارد درگیری وجود دارد حتی در افرادی که سرفه کمی دارند هم درگیری در CXR مشاهده میشود.

به طور کلی درگیری در همه قسمت های ریه می تواند وجود داشته باشد اما در ریه راست و قسمت Apical ریه (قله ریه) بیشتر از بقیه قسمت ها و ریه چپ دیده می شود چون فشار اکسیژن در قله بیشتر است. (اما بیمارانی هم وجود دارند که درگیری در ریه چپ و پایین ریه می باشد پس حتماً در بیماران مبتلا به سل درگیری در قسمت راست قله نیست)

Chest radiographs of tuberculosis



CXR ۳ Cavity در Apical ریه راست و لنفادنوپاتی در گره hilar



CT scan ۱: ۲ عدد Cavity در عکس دیده می شود و بعد از درمان را نشان می دهد که Cavity ها کوچکتر و محدود تر شده اند.

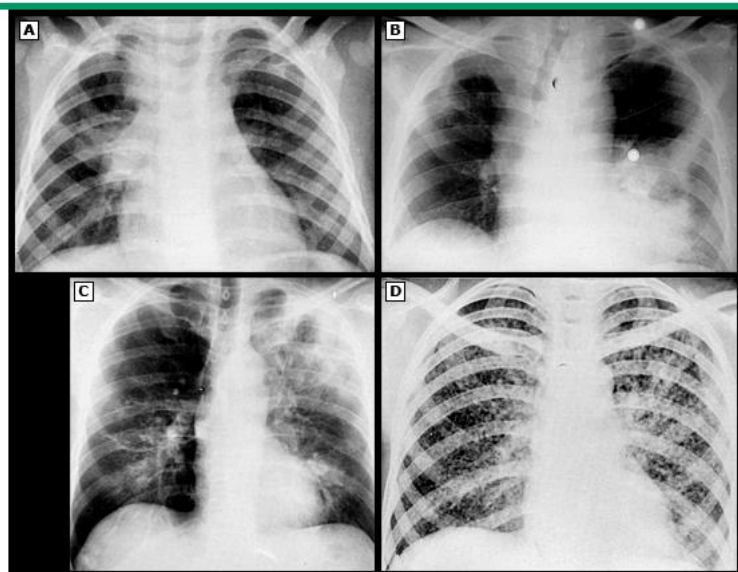
Chest radiographs of different presentations of tuberculosis

CXR ۴ (A): لنفادنوپاتی هیلار در لوب راست و درگیری لوب راست و پایین.

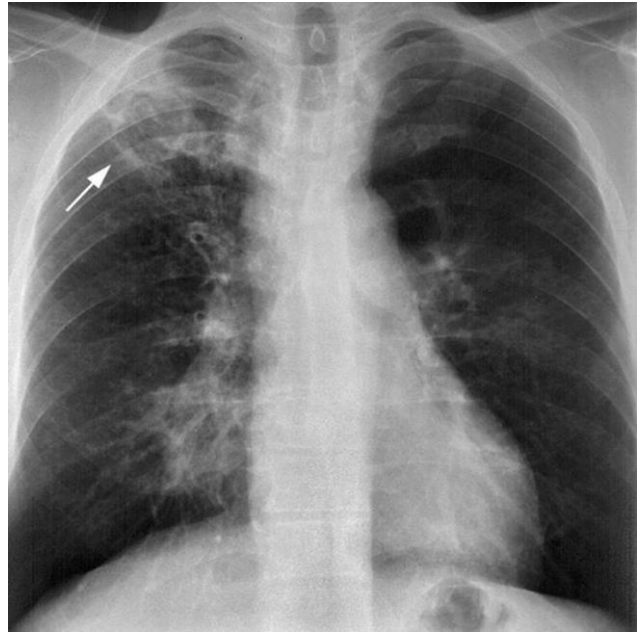
CXR ۵ (B): Cavity در بخش چپ ریه و در لینگولا هم چنین Infiltration هم دارد.

CXR ۶ (C): برونکوژنیک است یعنی درگیری خیلی گسترده است (هم در لوب راست و هم چپ درگیری های زیادی دیده می شود)

CXR ۷ (D): miliary tuberclose (سل ارزنی) مانند دانه های ارزن کل ریه را درگیر کرده و درمان این نوع سل از بقیه طولانی تر است (داروهای درمان سل معمولی را طی دوره طولانی تر تجویز می کنند)



(A) Primary tuberculosis in a child (note the right-sided hilar adenopathy, right-sided lower lobe infiltrates, and volume loss).
 (B) Lower lung field tuberculosis infiltration and cavity with air-fluid level in lingula.
 (C) Reactivated tuberculosis, far-advanced disease with bronchogenic spread.
 (D) Miliary tuberculosis.



CXR: Cavity در قسمت Apical سمت راست
 که معمول ترین نوع درگیری است.

▪ معاینه فیزیکی

سمع ریه: در سمع ریه چه صداهایی شنیده میشود؟ اختصاصی برای سل نیست اما بعد از چند سرفه پی در پی ممکن است رال در سمع ریه شنیده شود. اما رال در پنومونی هم شنیده می شود و اختصاصی در سل نمی باشد. رال می تواند در هنگام دم در بیماران هم شنیده شود که این هم اختصاصی در سل نیست.

کلابینگ در انگشتان: ممکن است دیده شود اما اختصاصی نیست و در اندوکاردیت هم مشاهده می شود

آزمایش خون: لکوسیتوز دارند اما خیلی زیاد نیست (در حدود ۱۵۰۰۰-۱۲۰۰۰) و بیشتر مونوسیت و ائوزینوفیل ها افزایش می یابند
 نسبت به PMN

- رنج نرمال مونوسیت ها ۱۱-۰ درصد است که در سل مقداری افزایش می یابد

- رنج نرمال ائوزینوفیل ها تا ۸ درصد است که در سل این مورد هم افزایش می یابد.

در این بیماران آنمی بیماری مزمن هم مانند اندوکاردیت ممکن است دیده شود. وقتی هموگلوبین و هماتوکریت پایین باشد ولی سائز گلبول ها (MCH و MCV و MCHC) نرمال باشد را آنمی بیماری مزمن می گویند. این افراد آنمی نورموسیتیک نورموکروم دارند. در هر بیماری که مدت زیادی طول بکشد مثل آرتریت روماتوئید ، اندوکاردیت و سل، می توان آنمی بیماری مزمن را مشاهده کرد و اختصاصی سل نمی باشد.

ESR ، CRP مانند دیگر بیماری های عفونی افزایش می یابد پس این مورد هم اختصاصی در سل نمی باشد و در تشخیص کمک نمی کند.

SIADH (سندرم ترشح نامتناسب ADH): در سل و مننژیت دیده می شود که به دنبال این سندرم بیمار دچار هایپوناترمی می شود. چون وقتی ترشح ADH زیاد می شود آب خالص باز جذب و به همین دلیل سدیم خون کم می شود که به دنبال آن تشنج و .. ایجاد می شود. در بیماران مبتلا به سل سدیم جزو الکتروولیت های مهمی است که باید چک شود.

علائم گفته شده لزوما در تمام بیماران دیده نمی شود به طور مثال مریض با تنگی نفس و سرفه بدون خون مراجعه می کند و در ابتدا تشخیص پنومونی گذاشته می شود و برای فرد سفتریاکسون و آزیترومایسین شروع می کنند اما بیمار بهبود نمی یابد و به سل شک می کنند. چون علائم اختصاصی ندارد و CXR Infiltration تنگی نفس ، سرفه ، تب در پنومونی هم ممکن است دیده شود به همین دلیل گاهی سل با پنومونی اشتباه گرفته می شود و تشخیص به تعویق می افتد.

بیماران آسیایی بخصوص افغانی بدون علامت هستند که باعث به تعویق افتادن تشخیص می شود همچنین در بسیاری از موارد مقاوم هستند و به راحتی بیماری را منتقل می کنند. (نکته خیلی مهمی بود واقعا 😊)

در افراد دیابتی علائم معمولا شدیدتر است و پاسخ دهی به درمان کمتری دارند و احتمال مرگ و میر در این افراد بالا است خصوصا اگر دیابت Poor control باشد.

در سالمندان مثل بقیه عفونت ها که ممکن است علائم تیپیک را نداشته باشند در اینجا هم ندارند به طور مثال فقط از خستگی و تنگی نفس شکایت داشته باشند حتی ممکن است سابقه COPD هم داشته باشند به همین دلیل به پزشک مراجعه نمی کنند و می توانند به راحتی بیماری را منتقل کنند.

در کیس گفته شده خیلی از علائم وجود داشت مثل سرفه ، هموپتزی ، تعریق شبانه، کاهش وزن که این علائم شدت بیماری را نشان می دهند و فرد بیماری بد حال محسوب شده که لود باکتری را در محیط اطراف منتشر می کند و ریسک انتقال بالایی دارد.

مصرف سیگار ریسک فاکتوری است که احتمال فعال شدن سل را افزایش می دهد چون باعث مختل شدن سیستم موکوسیلیاری میشود و در فرد سیگاری احتمال اینکه باکتری وارد ریه شود و به کیسه های هوایی برسد بیشتر از فرد غیر سیگاری است. همچنین سیستم ماکروفاژی در این افراد ضعیف تر است و احتمال محدود شدن باکتری و تشکیل گرانولوماتو کمتر می باشد. سپس این کیس ریسک فاکتور سیگار را دارد و الکل هم به صورت تفننی مصرف می کند.

ادامه کیس بالینی ۱

برای بیمار تست PPD انجام شد و نمونه خلط جمع آوری شد و برای رنگ آمیزی AFB، کشت و تست حساسیت فرستاده شد.

اسمیر برای AFB سه نوبت مثبت شد.

تست توپرکولین پوستی پس از ۴۸ ساعت خوانده شد که ۱۴ میلیمتر بود.

تست های تشخیصی سل

- ۱- تست پوستی (PPD): که این قسمت هم در سل فعال و هم سل نهفته مثبت می شود. سپس برای افتراق سل نهفته و فعال این تست کمکی نمی کند. حتی در کسانی که واکنس هم زدند PPD ممکن است مثبت شود.
- ۲- اسمیر نمونه خلط: در بیمارانی که سل ریوی دارند ۳ نوبت خلط می گیرند و به آزمایشگاه می فرستند تا بررسی شود و از آن اسمیر تهیه می کنند و در زیر میکروسکوپ از نظر وجود AFB بررسی می کنند.
- ۳- کشت نمونه خلط: سپس کشت می دهند که جواب آن با تاخیر آماده می شود. کشت از این نظر مهم است که مشخص می کند به ایزونیاژید یا ریفامپین حساس است یا نه. اما ابتدا با اسمیر تشخیص می گذارند و درمان را شروع می کنند تا جواب کشت آماده شود.

در کیس: هر سه اسمیر تهیه شده مثبت بود و AFB را مشاهده کرده اند و برای تست PPD هم شعاع ضایعه ۱۴ میلی متر بوده است.

تست PPD (Purified Protein Derivative - تست پوستی توبرکولین - تست Mantoux):

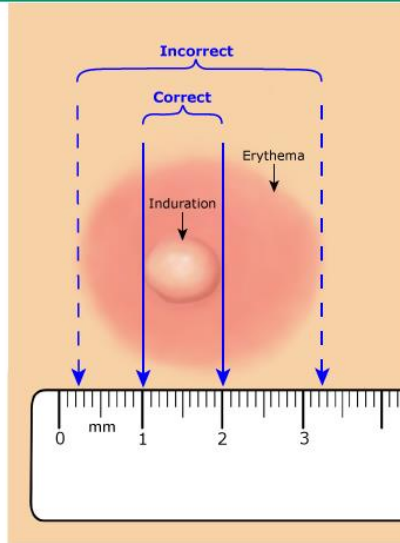
این تست را با pro های خالص شده ای که از سطح مایکوباکتریوم توبرکلوز جدا می کنند انجام می دهند. مانتا اسم فردی است که اولین بار این تست را ابداع کرده است.

۰/۱ یا ۵ واحد از پروتئین های خالص شده را با سرنگ انسولین (سر سوزن ۲۷ G باشد) یا با سرنگ های مخصوص تست توبرکولین می کشند و در ساعد (سطح پشتی یا سطح volar) به صورت داخل جلدی تزریق می کنند (مانند تست پنی سیلین نباید زیر جلدی تزریق شود). اگر تزریق به درستی داخل درم انجام شده باشد باید در حد یک نقطه با قطر ۱۰ mm برجسته شود. اگر خیلی عمیق تزریق انجام شود و سوزن وارد SC شود نقطه به خوبی برجسته نمی شود. در بعضی مواقع هم SC تزریق انجام میشود که در این حالت ممکن است مقداری از مایع تزریق شده به خارج نشت کند که نشان دهنده سطحی تزریق شدن تست است.

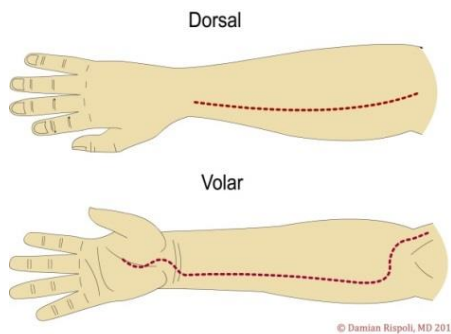
جواب تزریق ها به غیر ID قابل قبول نمی باشد در این صورت تست باید دوباره در بازوی دیگری یا سطح دیگر همان بازو انجام شود.

دور محل تزریق را معمولا با خودکار دایره می کشند و ۴۸-۷۲ ساعت صبر می کنند تا واکنش انجام شود. در این زمان سیستم ایمنی علیه پاتوژن واکنش نشان می دهد و Tcell ها در محل جمع می شود و سایتوکاین های التهابی را آزاد می کنند که این سایتوکاین ها باعث گشاد شدن عروق و Vasodilation می شوند و ادم در محل اتفاق می افتد. به دنبال آن آبشار انعقادی فعال می شود و در محل فیبرین رسوب می کند که قسمت برجسته ای در محل تشکیل می شود بعد از ۴۸-۷۲ ساعت در محل تزریق یک قسمت قرمز در اطراف و یک قسمت برجسته محلی در وسط ضایعه است. برای خواندن جواب تست فقط باید برجستگی در وسط اندازه گیری شوند نه قسمت قرمز اطراف آن و این اندازه گیری باید در محور طولی بازو باشد.

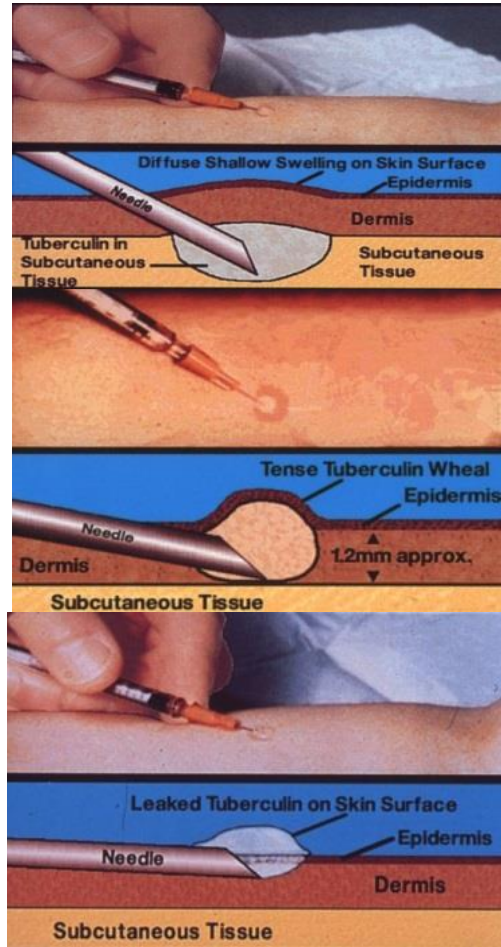
Measuring a reaction to the tuberculin skin test



Forearm Fasciotomy Incisions



© Damian Rispoli, MD 2010



نتیجه تست PPD

برای مثبت شدن تست PPD اندازه برجستگی در افراد مختلف متفاوت است:

۵ میلی متر یا بیشتر:

- در کسانی که نقص ایمنی دارند چون پاسخ دهی ضعیف تر است مثل بیماران HIV مثبت به دلیل کم بودن تعداد CD_4^+ اگر ۵ میلی مترهم بتواند برجستگی ایجاد کند نشان دهنده تماس قبلی با باکتری است.
- کسانی که تماس نزدیک با فرد آلوده داشتند مثل اعضای خانواده کسی که تشخیص سل فعال برایش گذاشته اند
- کسانی که در CXR آنها تغییراتی به نفع سل قدیمی داشته باشند یعنی کسی که قبلا سل گرفته و کنترل شده ولی احتمال دارد دوباره فعال شده باشد.

- کسانی که نقص ایمنی دارند مثلاً دارو های موثر به TNF α مثل اتانرسپت (Etanercept) مصرف می کنند یا بیماری که شیمی درمانی یا کورتون (حداقل ۱۵ mg پردنیزولون را برای مدت یک ماه) مصرف می کند. یا بیماری که پیوند اعضا دارد.

۱۰ میلی متر به بالا:

- بچه زیر ۴ سال
- بیماران دیابتی
- CKD استیج ۵
- سیلیکوزیس (افرادی که در معدن کار می کنند بیشتر درگیر می شوند چون بیماری ریوی است که در اثر استنشاق سیلیکون دی اکساید ایجاد می شود).
- انواع خاصی از سرطان مثل انواع لنفوم یا سرطان های سر و گردن یا کارسینوم ها یا سرطان ریه
- کسانی که برای لاغری عمل بای پس معده انجام داده اند.
- کسانی که در زندان هستند یا در خانه سالمندان کار می کنند که در این مکان ها احتمال تماس با دیگران زیاد است. پرستاری که در بخش عفونی کار می کند ، یا افراد بی خانمان.
- یا کسانی که از مناطق با شیوع بالا مهاجرت کرده اند مثل آفریقا (ایران جز کشور های با شیوع بالا که بیشتر از ۱۰ میلی متر در نظر بگیریم نیست)

بیشتر از ۱۵ میلی متر : بقیه افرادی که در ۲ دسته بالا قرار نمی گیرند.

- ✓ در بیماران HIV مثبت ممکن است در حدود ۲-۳ میلی متر باشد چون اصل این واکنش بر اساس CD_4^+ می باشد و این افراد CD_4^+ پایینی دارند.
- ✓ در افرادی که مبتلا به سل نیستند برجستگی یا به وجود نمی آید یا خیلی کوچک است.
- ✓ این تست خطای زیادی دارد چون ممکن است تست منفی شود اما فرد آلوده باشد (۲۵ درصد منفی کاذب ممکن است ایجاد شود)

عواملی که سبب منفی کاذب شدن تست می شوند:

- ایجاد منفی کاذب ممکن است در اثر بی مهارت بودن فرد تزریق کننده باشد.
- چون ویال های تست توپر کوئین حساس به نور گرما است اگر ویال در معرض آفتاب باشد چون Pro است دناتوره می شود.
- اگر بیشتر از ۲۰ دقیقه داخل سرنگ بماند ممکن است جواب اشتباه شود.

- زاویه تزریق نامناسب نباشد یا SC تزریق شود جواب ممکن است اشتباه شود.
- کسی که جواب را می خواند اگر مهارت نداشته باشد ممکن است اشتباه کند.
- بیماری های زمینه ای هم تاثیر دارد مثلا در HIV ساینز برای مثبت شدن کوچکتر شده است چون سیستم ایمنی ضعیف است یا وجود بیماری های عفونی هم زمان ممکن است باعث اشتباه شود یا در بچه ها چون سیستم ایمنی کامل نیست نمی تواند خیلی پاسخ دهند یا اگر واکسن سرخچه یا سرخک اخیرا زده باشد تا ۶ هفته جواب PPD را تحت تاثیر قرار می دهد (مخصوصا درمورد واکسن های ویروسی مثل اورپون ، سرخک ، سرخچه و...)
- کورتون ها ، TNF inhibitor هم تاثیر دارند.
- در برنامه واکسیناسیون ایران بعد از تولد واکسن BCG را می زنند که می تواند تست PPD را مثبت کند. پس در ایران تست PPD خیلی قابل اعتماد نمی باشد چون ممکن است فرد واکسن دریافت کرده باشد.

واکسن BCG

در واکسن سل باکتری زنده ضعیف شده مایکوباکتریوم بوویس (گاوی) وجود دارد که به آن واکسن BCG یا باسیل Calmette-Gurein می گویند. این واکسن در بدو تولد تزریق می شود و خیلی effective نمی باشد چون ایمنی ایجاد شده توسط واکسن بین ۸۰-۰ درصد است یعنی ممکن است ایمنی ایجاد نکند یا تا ۸۰ درصد ایمنی ایجاد کند. و بیشتر اثر آن به این است که اگر فرد سل گرفته به سمت مننژیت سلی یا سل ارزنی نرود. مطالعات انجام شده نشان می دهد واکسن خیلی نمی تواند احتمال ابتلا به سل ریوی را کاهش دهد. واکسن هرچه در سن پایین زده شود بهتر است به همین دلیل در بدو تولد دریافت می شود. در خانم های حامله و مریض های نقص ایمنی مخصوصا HIV نباید تزریق شود.

در گایدلاین کشوری درمان سل گفته میشود برای کودکان HIV مثبت متولد از مادر مبتلا به HIV اگر علامتی از HIV نداشته باشد واکسن BCG تزریق شود. اما در Up to Date گفته شده در بچه چک شود که اگر HIV مثبت بود واکسن تزریق نشود. با توجه به گایدلاین چون ایران منطقه اندمیک سل است وقتی تست PPD برای کسی که علائم سل دارد مثل سرفه و CXR انجام شود جواب تست هم مثبت می شود. در این مورد مثبت شدن جواب تست را براساس واکسن نمی گذارند و مثبت واقعی در نظر می گیرند و تشخیص سل گذاشته و درمان را برای فرد شروع می کنند.

✓ بعد از تزریق واکسن مثبت شدن PPD با خوب عمل کردن واکسن ارتباطی ندارد.

تست IGRA

این تست برای کسانی که واکسن تزریق کرده اند انجام می شود و برای افتراق مایکوباکتریوم توبرکلوز از مایکو باکتریوم بوویس استفاده می شود و مشخص می کند در اثر تزریق واکسن است یا ابتلا به سل. این تست در ایران به صورت روتین وجود ندارد ولی چون در ایران واکسیناسیون انجام می شود این تست می تواند مفید باشد اگر این تست برای کسی مثبت شود نشان دهنده مایکوباکتریوم توبرکلوز است.

تست PPD در چه افرادی انجام می شود؟

- کسی که علائم فعال دارد و مشکوک به سل فعال هستند.
- کسانی که با فردی که سل ریوی دارد مثل خانواده بیمار تماس نزدیک داشته اند. برای افرادی که به دیدن بیمار رفته اند نیاز نیست تست انجام شود مگر اینکه بیمار خیلی عفونی باشد یعنی در فاز Cavitary خیلی شدید باشد که با تماس نیم ساعته ممکن است انتقال صورت گیرد.
- پرسنل بیمارستان و پزشک سالی یکبار PPD را چک کنند تا از سل نهفته اطمینان پیدا کنند چون برای سل نهفته درمان وجود دارد که احتمال فعال شدن سل را بسیار کاهش می دهد (برای پرسنل پزشکی در ابتدا شروع کار و سالانه بهتر است چک شود)

نیاز به تست PPD

- کسانی که علائم دارند و مشکوک به سل فعال هستند (که تست حتی اگر سل نهفته و حتی اگر سل فعال باشد مثبت میشود)، کسانی که با فرد دارای سل فعال تماس نزدیک داشته اند، کسانی که ممکن است اگر سل نهفته داشته باشند به سل فعال تبدیل شود مثل مریضهای HIV+ (کسیکه برایش تشخیص HIV گذاشته می شود همان ابتدا برایش تست ppd انجام می شود که اگر مثبت باشد درمان سل نهفته هم برای او شروع می شود).
- کسی که میخواهد پیوند شود، کسیکه میخواهد داروی شیمی درمانی بگیرد، مریضی که لوپوس دارد میخواهد ایمونوساپرسور بگیرد.
- یکسری cancerهای خاص مثل لنفوم، لوسمی و سرطانهای گردن، بیشتر می توانند باعث فعال شدن سل شوند چون مریض رادیوتراپی را در قسمت فوقانی دریافت می کند و ممکن است به علت نقص ایمنی که ایجاد میکند موجب فعال شدن سل شود.
- کسی که برای او تشخیص سلیکوزیس می گذارند، مثل افرادی که در معدن کار می کنند و با سیلیکون مواجهه دارند ممکن است موجب فعال شدن سل شود.
- مریضهای CKD که دیالیز می شوند.
- افرادی که می خواهند مهارکننده TNF آلفا بگیرند، مثلا کسی که آرتریت روماتوئید دارد و میخواهد اتانرسپت بگیرد.

نیاز به تست PPD در سن کمتر از ۶۵ سال

گروه هایی که در ریسک فعال شدن هستند ولی در همه گروه های سنی PPD چک نمی شود و در مریضهای جوانتر از ۶۵ سال چک می شود مثل:

- دیابت، که اگر برای فرد تشخیص دیابت گذاشته شود لازم است ppd چک شود.
- علت اینکه فقط در زیر ۶۵ سال چک می کنند این است که فرد در حال حاضر که سل فعال ندارد و می خواهند در فرد سل نهفته را پیدا و درمان کنند. مریضی که بالای ۶۵ سال است، دارد زندگی اش را می کند و اگر ایزونیاژید بگیرد دچار سمیت می شود پس در این افراد اینکه دنبال سل نهفته بگردند و درمان کنند منطقی نیست.
- کسانی که کورتون می گیرند (با دز 15mg پردنیزولون یا معادل آن به مدت یک ماه) در صورتی که زیر ۶۵ سال باشند باید ppd چک شود.

نیاز به تست PPD در سن کمتر از ۵۰ سال

- سیگار کشیدن مثلا فردی که روزی یک پاکت سیگار میکشد اگر زیر ۵۰ سال باشد باید ppd در او چک شود (در ایران اینکار انجام نمی شود)
- کسانی که BMI زیر ۲۰ دارند. (چون ایمنی در افراد لاغر ضعیف تر است).
- کسانی که در عکس قفسه سینه آنها گرانولوم دیده می شود.

قبل از اینکه سل نهفته را درمان کنند باید حتما مطمئن شوند که سل آنها فعال نشده باشد و علائم فرد و قفسه سینه اش بررسی گردد. که اگر سل فرد، فعال بود درمان سل فعال را انجام می دهند در غیر این صورت سل نهفته فرد را درمان می کنند. در کسانی که با فرد سلی مواجهه داشته اند مدتی طول می کشد تا PPD مثبت شود و حداقل ۲ هفته زمان لازم است. بنابراین گفته می شود اگر تست فرد منفی بود دوباره یکی دوماه بعد هم PPD چک شود.

Who should be tested for latent TB infection?*

Those with increased risk of new TB infection (all patients should be tested regardless of age)
Close contacts of patients with active pulmonary/respiratory TB [¶]
Casual contacts of patients with highly contagious active TB [¶]
Healthcare workers and other occupations in which there is risk of exposure to patients with untreated contagious active TB (prison facilities, homeless shelters) ^Δ
Those with increased risk of reactivation[◇]
High risk (all patients should be tested regardless of age)
HIV infection (any stage of illness)
Transplant, chemotherapy, or other major immunocompromising condition
Lymphoma, leukemia, head and neck cancer
Abnormal chest radiograph with apical fibronodular changes typical of healed TB (not including granuloma)
Silicosis
Renal failure (requiring dialysis)
Treatment with TNF-alpha inhibitors
Moderate risk (patients under age 65 should be tested)
Diabetes mellitus
Systemic glucocorticoids (≥ 15 mg/day for ≥ 1 month) [§]
Slightly increased risk (patients under age 50 should be tested)
Underweight (<85 percent of ideal body weight); for most individuals, this is equivalent to body mass index (BMI) ≤ 20
Cigarette smoker (1 pack/day)
Chest radiograph with solitary granuloma

TB: tuberculosis; TNF: tumor necrosis factor.

* Only those who would benefit from treatment should be tested, so a decision to test presupposes a decision to treat if the test is positive.

¶ A second test is warranted if the first test is negative (refer to text).

Δ Baseline two-step testing should be performed, followed by annual testing.

◇ Generally need a single test.

§ The United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends skin testing for all patients in this category. However, population-based studies demonstrate that the relative risk for development of active tuberculosis in this category is moderate (2 to 4x that of healthy individuals). Therefore, an age cutoff of ≤ 65 is indicated, so that potential risks of isoniazid toxicity in older patients do not outweigh potential benefit. (Refer to separate table summarizing relative risk for development of active tuberculosis).

UpToDate®

✓ IGRA معیار دقیق تری از PPD، برای تشخیص سل نهفته است. (در صورت منفی بودن چک مجدد بعد ۸ هفته از آخرین مواجهه).

درمان سل نهفته

کیس بالینی ۲

همسر ۳۲ ساله بیمار ذکر شده تست PPD انجام داد که ۱۲ میلیمتر گزارش شد. وی واکسن BCG تزریق نکرده است. علائمی ندارد و CXR به نفع سل فعال نیست. چه اقدام درمانی برای وی توصیه میشود؟

مثلا فردی که با فرد دارای سل مواجهه داشته و واکسن هم نزده و تست PPD در او مثبت شده است و علائم سل فعال را ندارد برای این فرد تشخیص سل نهفته می گذارند و درمان می کنند.

۱- **ایزونیازید:** درمان سل نهفته ایزونیازید است.

Dose ایزونیازید: 300mg در روز برای ۹ ماه (یک قرص صبح ناشتا خورده شود).

مشکلات این دارو این است که دوره طولانی است و ممکن است مریض خسته شود. بعلاوه ریسک سمیت کبدی ایزونیازید وجود دارد بخصوص اگر فرد الکلی باشد. برخی افراد با ایزونیازید نوروپاتی پیدا میکنند (برای درمان نوروپاتی ویتامین B6 داده می شود)

۲- **ریفامپین:** به جای ایزونیازید می شود از ریفامپین هم استفاده کرد.

Dose ریفامپین: 600mg هر روز برای ۴ ماه (صبح ناشتا خورده می شود)

مزیت این دارو، دوره درمان کوتاه ترش است و کارایی آن در حد ایزونیازید است.

اما اگر فرد داروی دیگری مصرف می کند، ممکن است ریفامپین باعث القای آنزیمی شود و غلظت داروی فرد را کم کند. بعلاوه اگر فرد سل فعال داشته باشد و اشتباهی برایش تشخیص سل نهفته گذاشته شود و با ریفامپین درمان کرده باشند باعث مقاومت به ریفامپین می شود. بنابراین بیشتر ایزونیازید داده می شود.

۳- انتخاب سوم ترکیب **ایزونیازید با ریفامپین** است.

Dosing: ایزونیازید 300mg در روز + ریفامپین 600mg در روز برای دوره ۳ ماهه

خیلی روی این روش مطالعه انجام نشده و کارایی آن در حد دو روش اول تایید شده نیست و در کسانی داده میشود که نمی توانند ۹ ماه دارو مصرف کنند. ایراد دیگر این روش این است که وقتی دو دارو باهم مصرف می شوند ریسک یکسری عوارض بیشتر می شود مثل سمیت کبدی.

تشخیص سل فعال

ابتدا باید تشخیص را قطعی کرد مثلا اگر فرد علائم ریوی داشته باشد باید خلط از مریض گرفته شود.

اگر فرد مننژیت سلی داشته باشد، مایع نخاعی را از فرد می گیرند و یا در صورت درگیری مفاصل، مایع مفصلی را می گیرند.

▪ تست اسمیر خلط

نمونه خلط باید سه نوبت گرفته شود، در اولین مرحله، از خلط اسمیر تهیه و با زیل نلسون یا فلوروکروم رنگ آمیزی می کنند (فلوروکروم بهتر و دقیقتر است) (خلط حتما باید اول صبح گرفته شود) و زیر میکروسکوپ بررسی می کنند.

معایب اسمیر خلط:

- این روش خیلی حساس نیست و باید غلظت باکتری 1000-5000 عدد در نمونه باشد تا دیده شود. اختصاصیت این روش هم کم است و اگر به جای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مثلا مایکوباکتریوم آویوم باشد باز هم نمی توان آنها را از هم افتراق داد.
- ✓ مایکوباکتریوم آویوم هم می تواند علائم ریوی ایجاد کند ولی بیشتر در افراد نقص ایمنی این اتفاق می افتد.
- ایراد دیگر این روش این است که نمیتوان باکتری مرده را از زنده افتراق داد.

ایده آل این است که مریض در طی ۳ روز، اول صبح نمونه خلط بدهد و اگر خلط نداشت به او شربت خلط آور می دهند.

در ایران برای راحت تر شدن کار، یک روز، روز اول مراجعه مریض خلط را می گیرند. یک ظرف هم به مریض می دهند تا فردای روز مراجعه خلط خود را در صبح جمع آوری کند و در همان روز دوم که مریض برای تحویل دادن خلط خود که در ظرف ریخته مراجعه می کند، همان جا نمونه سوم خلط را از مریض می گیرند. (در ایران در ۲ روز، ۳ نمونه را می گیرند). علت این کار این است که می خواهند جمع آوری خلط را بیشتر با نظارت خودشان انجام دهند.

▪ تست Nucleic acid amplification

تست دیگر NAA است. که نوکلئیک اسید باکتری را تکثیر می دهند و از آن استفاده می کنند این تست هم دقیقتر است هم حساسیت و هم اختصاصیت بیشتری دارد. ولی روتین در ایران انجام نمی شود.

▪ کشت خلط

gold استاندارد تشخیص کشت خلط است ولی مشکل این روش کند بودن آن است چون باکتری هر ۲۴ ساعت یکبار تکثیر می کند و اگر خیلی زود هم آماده شود ۲ ماه طول می کشد.

معمولا صبر نمیکنند تا جواب کشت بیاید و با جواب اسمیر درمان را شروع می کنند و بعد وقتی که جواب کشت آمد، براساس آن درمان را تغییر می دهند.

مزیت کشت این است که در آن آنتی بیوگرام هم مشخص می شود و درمان را می توان با کمک آن هدفمند کرد. خیلی هم حساس است و اگر حتی ۱۰ عدد باکتری داخل خلط اولیه باشد هم می توان با کمک کشت آنها را شناسایی کرد.

پس برای شروع درمان به جواب اسمیر نگاه می کنند.

بر اساس اسمیر خلط، مریض ها به دو دسته تقسیم می شوند:

۱- اسمیر مثبت

- کسانی که دو نوبت از ۳ نمونه خلط آنها مثبت باشد .
- کسانی که یک نوبت نمونه خلط مثبت باشد ، بعلاوه اینکه chest x ray مریض هم به سل بخورد.
- کسانی که یک نوبت نمونه خلط مثبت شود و بعد آن هم که جواب کشت آماده شد ، نتیجه آن مثبت شود.

۲- اسمیر منفی

- **اسمیر منفی، CXR مثبت:** مریضی که سه نوبت از او خلط گرفته اند و جواب آن منفی شده است و بعد ۲ هفته هم که دوباره از مریض ۳ نوبت خلط گرفته اند باز هم جواب آن منفی شده است ولی از طرف دیگر chest x ray مریض به سل میخورد. اینجا ابتدا به پنومونی شک می کنند و آنتی بیوتیک وسیع الطیف برای فرد برای درمان پنومونی شروع میکنند. با ۱۰-۱۴ روز مصرف آنتی بیوتیک وسیع الطیف، مریض جواب نمی گیرد در این حالت می گویند که مریض سل اسمیر منفی دارد و درمان سل را برای فرد شروع می کنند. حتی برخی مریضهایی که به شدت بدحال هستند اگر یکسری ۳ نوبت خلط آنها منفی شود ولی CXR آنها به سل بخورد باز هم پزشک میتواند درمان سل را برای آنها شروع کند و مریض را جزو اسمیر منفی ها در نظر بگیرد.
- **کشت مثبت:** برخی مریض ها هستند که همه ی اسمیرها در آنها منفی است و کارهای دیگر را برای آنها شروع می کنند بعد از ۲ ماه نتیجه کشت مثبت می شود این افراد هم سل اسمیر منفی اند.
- **اسمیر اولیه منفی، اسمیر برونکوسکوپی مثبت:** یا برخی مریضها اسمیر منفی دارند و شک می کنند که شاید بد خلط می دهند و این افراد را برونکوسکوپی می کنند. اگر خلط با برونکوسکوپی مثبت شود ، این مریض ها هم در گروه اسمیر منفی ها قرار می گیرند.

درمان اسمیر مثبت و اسمیر منفی کمی باهم تفاوت دارد.

درمان

در سل فعال هیچوقت مونوتراپی انجام نمی دهند ، چون احتمال عود و مقاوم شدن افزایش می یابد. (علت این است که مریض دیرتر خوب می شود و باعث مقاومت می شود). بعلاوه با درمان تک دارویی ریسک انتقال به دیگران هم افزایش می یابد. با درمان چند دارویی احتمال مقاومت به ایزونیاژید ، 10^{-6} و به ریفامپین ، 10^{-8} و به اتامبوتول 10^{-5} است. (اعداد نیاز نیست حفظ شوند) پس احتمال مقاومت خیلی پایین می آید.

▪ خط اول درمان

داروهای **خط اول** ریفامپین، ایزونیاژید، اتامبوتول، پیرازین امید هستند.

اگر مریض به هر ۴ تای این ها حساس باشد هر ۴ تا را شروع می کنند.

علت استفاده از دارو های خط اول

ایزونیازید: بین اینها ایزونیازید داروی بسیار خوبی است و موثرترین دارو از لحاظ باکتریوسیدی است و بیشترین اثر باکتریوسیدی را روی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس دارد. ایزونیازید روی باکتری هایی که با سرعت بالا تکثیر می شوند خوب اثر دارد ، پس در فاز اولیه بیماری که باکتری ها زیاد هستند خوب اثر می کند و کمک می کند تا تعداد باکتری ها خیلی سریع کم شود و احتمال انتقال آن کم شود.

از نظر اثرات باکتریوسیدی اول ایزونیازید است بعد آن اتامبوتول و بعد ریفامپین است و پیرازین آمید کمترین اثر باکتریوسیدی را دارد. پیرازین آمید از لحاظ باکتریوسیدی حتی از استرپتومايسين هم ضعیف تر است.

پیرازین آمید: این دارو در محیط های اسیدی خیلی خوب جواب می دهد. در سل هم باکتریها درون ماکروفاژ قرار دارند که یک محیط اسیدی است و پیرازین آمید خوب جواب می دهد. یا اینکه در محل کازئوس که بافت های مرده قرار دارند هم محیط اسیدی است و پیرازین آمید خوب جواب می دهد.

ریفامپین: ریفامپین داروی مهمی است و داخل سلول خیلی خوب جواب می دهد.

اتامبوتول: بین این ۴ دارو اتامبوتول از اهمیت کمتری برخوردار است و حتی اگر داده نشود هم زمان پاک شدن خلط مریض خیلی طولانی تر نمی شود. هدف دادن اتامبوتول جلوگیری از مقاوم شدن ۳ داروی دیگر است. در ابتدا که جواب اسمیر مثبت می شود، چون خیلی از مایکوباکتریوم ها به ایزونیازید مقاوم هستند و هنوز هم جواب کشت نیامده است و امیدانند باکتری به چه چیزی حساس و به چه چیزی مقاوم است و ممکن است باکتری به ایزونیازید مقاوم باشد، در این صورت اگر اتامبوتول را هم ندهند مثل این است که مریض را دو دارویی کرده اند پس حتما از ابتدا اتامبوتول می دهند. اتامبوتول در دز های پایین باکتریواستاتیک و در دز های بالا باکتریوسید است.

چهار داروی اول را حتما می دهند ، مگر مریضی که ممنوعیت داشته باشد، مثلا اگر مریض نقرس فعال داشته باشد نمیتوان پیرازین آمید و اتامبوتول را داد چون اوریک اسید را بالا میبرند. پس اگر مریض ممنوعیت نداشت سعی می کنند ۴ داروی اول را بدهند.

▪ خط دوم درمان

استرپتومايسين: روی باکتری های خارج سلولی اثر باکتریوسید دارد. سابقا فقط IM تزریق می شد، امروزه به صورت off-labeled در ۵۰-۱۰۰ سی سی دکستروز ۵٪ انفوزیون ۰.۵-۱ ساعته می شود. در گذشته بجای اتامبوتول، استرپتومايسين هم داده میشد ولی امروزه در خط دوم درمان قرار گرفته است.

Categories of antituberculous drugs

Group one: First-line oral antituberculosis drugs
(Use all possible drugs)
Isoniazid
Rifampin
Ethambutol
Pyrazinamide
Group two: Fluoroquinolones
(Use only one, because they share genetic targets)
Levofloxacin
Moxifloxacin
Gatifloxacin*
Ofloxacin
Group three: Injectable antituberculosis drugs
(Use only one, because they share very similar genetic targets)
Capreomycin
Kanamycin
Amikacin
Streptomycin
Group four: Less effective second-line antituberculosis drugs
(Use all possible drugs if necessary)
Ethionamide/Prothionamide [¶]
Cycloserine/Terizidone [¶]
Aminosalicic acid (acid salt)
Group five: Less effective drugs or drugs on which clinical data are sparse
(Use all necessary drugs if there are less than four from the other groups)
Bedaquiline
Clofazimine
Amoxicillin with clavulanate
Linezolid
Imipenem-cilastatin
Clarithromycin
Thioacetazone [¶]

* Gatifloxacin has been associated with dysglycemia and is no longer available in the United States.

¶ Prothionamide, terizidone, and thioacetazone are not available in the United States.

Original table modified for this publication. Reproduced from: Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:621. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®

داروهای خط دوم شامل:

- ۱- فلوروکینولون ها: تا چند سال اخیر سیپرو داده میشد ولی الان نسل جدید ها مثل لووفلوکساسین، موکسی فلوکساسین، گاتی فلوکساسین (در ایران نیست) را می دهند همچنین اوفلوکساسین هم از نسل قدیم ها داده می شود. از بین این ها فقط یکی را انتخاب می کنند.
- ۲- داروهای تزریقی: مثل آمیکاسین، کانامایسین و استرپتومایسین که آمیکاسین و استرپتومایسین در دسترس تر هستند. از بین این ها هم فقط یکی را می دهند.

۳- خط دوم هایی که کمتر اثر دارند: سعی می کنند از گروه های قبلی انتخاب کنند ولی اگر نشد سراغ این گروه می روند.. این دارو ها شامل: سیکلوسرین، آمینوسالیسیلیک اسید، اتیونامید این ها را می توان با هم به مریض داد چون مکانیسم های متفاوتی دارند.

▪ داروهای خط آخر

خیلی اثر ندارند ولی در ایران مریض هایی وجود دارند که به همه داروهای قبلی مقاومند و مجبورند سراغ این داروها بروند.

- آنتی بیوتیک هایی نظیر لینزولاید که مقداری روی مایکوباکتریوم اثر دارد یا مثلاً ایمپ پنم (بیشتر روی گرم منفی ها اثر دارد) یا کلاریترومایسین، کو اموکسی کلاو و...

درمان با ۴ داروی اول شروع می شود. در کیس بالینی گفته شده هم ۴ دارو شروع می شود.

فاز های درمان سل

▪ فاز اول (حمله یا initial)

در این فاز ۴ دارو باهم داده می شود.

dosing

۱- ایزونیازید: 5mg/kg/day (قرصهای 100mg و 300mg دارد)

۲- ریفامپین: 10mg/kg/day (کپسولهای ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی گرمی دارد)

۳- پیرازین آمید: بسته به وزن فرد فرق دارد. قرص های ۵۰۰ mg دارد.

- برای مریضی که بین ۴۰-۵۵ kg است: روزی ۱۰۰۰ میلیگرم

- مریضی که ۵۶-۷۵ kg باشد: روزی ۱۵۰۰ mg

- مریضی که بالای ۷۵ kg است: روزی ۲۰۰۰ mg

۴- اتامبوتول: قرصهای ۴۰۰mg دارد و بر اساس وزن داده می شود.

- بین ۴۰-۵۵ kg: روزی ۸۰۰ میلیگرم (۲قرص)

- ۵۶-۷۵ kg: روزی ۱۲۰۰ میلیگرم (۳قرص)

- بالای ۷۵ kg: روزی ۱۶۰۰ میلیگرم (۴قرص)

همه ی این قرص ها باید صبح ناشتا باهم مصرف شوند تا بیک غلظت بزرگی ایجاد کنند و بهترین اثربخشی را داشته باشند.

اگر مریض نتوانست تحمل کند بهتر است بعد از غذا در صبح بخورد (اگر منقسم بخورد کارایی آن خیلی کمتر از زمانی می شود که بعد از غذا بخورد)

اگر باز هم تحمل نکرد ایزونیاژید و ریفامپین را در صبح بخورد و دو داروی دیگر را در موقع دیگری بخورد چون ایزونیاژید و ریفامپین خیلی در درمان مهم هستند.

روش مصرف کردن

روش ۱- ۷ روز هفته: طول دوره درمان فاز اول ۲ ماه است. ساده ترین حالت این است که دارو را ۷ روز هفته بخورد (به مدت ۲ ماه یا ۸ هفته یا ۵۶ دوز). ترجیح می دهند که مدت را بر اساس ۵۶ دز تنظیم کنند تا ۸ هفته، چون مریض در طول دوره ممکن است مجبور شود دارویش را قطع کند مثلا آنزیم های کبدی مریض بالا رفته یا تهوع پیدا کرده. مهم این است که این ۵۶ دز تمام شود.

گفته می شود نهایتا می تواند این دوره دوماهه درمان را در طی ۳ ماه تمام کنند. اگر دارو را دیرتر قطع کرد و دوره بیشتر از ۳ ماه طول کشید درمان موثر نیست و باید از اول شروع شود و دوباره دارو را مصرف کند.

روش ۲- ۵ روز هفته: روش دیگر این است که مریض ۵ روز در هفته دارو مصرف کند که دوزینگ آن متفاوت می شود. (لازم نیست دوزینگ ۵ روز در هفته یاد گرفته شود و فقط دوزینگ روش مصرف ۷ روز در هفته که گفته شد یاد گرفته شود). در این حالت دوز بیشتری از داروها را در طی ۵ روز می دهند و عوارض دارو نسبت به حالتی که هرروز دارو مصرف کنند کمتر است. (این روش هم اثربخشی خوبی دارد)

در مصرف ۵ روزه بهتر است دادن دارو به مریض به صورت (delivery) dot مستقیم به مریض باشد. یعنی هر صبح دارو را دم در خانه مریض میبرند تا مریض مصرف کند. (در ایران هم این سیستم را داریم!)

اگر سیستم dot موجود باشد، می توان حتی داروها را ۳ روز در هفته مصرف کرد ولی dose داروها بیشتر می شود.

روش ۳: روش دیگر این است که ۲ هفته اول را هرروز بخورد و چند هفته بعدی را دوبار در هفته بخورد.

✓ معمولترین روش هرروز خوردن داروست.

درمان را ۴ دارویی با دوز گفته شده شروع میکنند. اصولا بعد از ۲ ماه جواب کشت می آید. اگر در جواب مشخص شد که مایکوباکتریوم به ایزونیاژید حساس است، می توان اتامبوتول را قطع کرد. البته اگر دقیقا ۲ ماه بعد آمده باشد، دوره اول درمان هم همان جا تمام میشود و بدون جواب کشت هم لازم است اتامبوتول قطع شود.

اما اگر جواب کشت زودتر از ۲ ماه آمد، در این حالت می توان اتامبوتول را قطع کرد و تا پایان ۲ ماه ادامه نداد. چون هدف از دادن اتامبوتول جلوگیری از مقاومت به داروهای دیگر بود.

داروهای ترکیبی: یکسری قرص های ترکیبی هم اخیرا وارد شده است ریفامپین با ایزونیاژید ترکیبی، آمده که در فاز بعدی درمان کاربرد دارد. ۳۰۰ میلیگرم ریفامپین+۱۵۰ میلیگرم ایزونیاژید- و هم ترکیب 4 دارو باهم آمده است که در فاز اولیه درمان استفاده می شود) ۱۵۰ میلی گرم ریفامپین+۷۵ میلی گرم ایزونیاژید+۴۰۰ میلی گرم پیرازین آمید+۲۷۵ میلی گرم اتامبوتول. (یک عدد ازین قرص کافی نیست و معمولا مریض روزی ۲-۳ قرص میخورد

پاسخ به درمان

بعد از اینکه درمان ۴ دارویی برای فرد شروع شد). چه فرد اسمیر مثبت باشد و چه فرد اسمیر منفی باشد با درمان ۴ دارویی شروع می کنند (و فرد ۵۶ دوز مصرف کرد). بهتر است مریض در این دوره ایزوله تنفسی شود تا ریسک انتقال کم شود. (انتظار دارند که در عرض یک ماه کم کم علائم مریض بهتر شود و تب و اشتها مریض بهتر شود.

اگر بیمار مجبور شود در طی مصرف داروها به دلیل بروز عارضه مثل راش پوستی یا سمیت کبدی داروهایش را قطع کند طول دوره درمانش از 3 ماه بشتر نشود وگرنه باید دوباره رژیم درمانی را از ابتدا شروع کند. در فاز نگهدارنده نیز دوره درمان از 6 ماه بیشتر نشود.

بیمار اگر بعد 3 نوبت اسمیر منفی داشت و حال بالینی اش خوب شد در درمان فاز اول میتواند از ایزوله خارج شود.

در 15 درصد بیماران که بعد دو ماه همچنان اسمیر مثبت است انتظار داریم بعد 3 ماه منفی شود اگر این نشد شکست درمان است و جواب کشت هم در دسترس می شود که بر این اساس دارو انتخاب شود.

حتی اگر بعد 56 دوز اسمیر منفی هم باشد بازم درمان نگهدارنده باید انجام شود و نهایتا تا 3 ماه اسمیر منفی می شود.

هر داروی که از رژیم حذف شود درمان طولانی تر می باشد مثلا در صورت حذف ریفامپین تا 2 سال درمان ادامه می یابد.

معمولا بعد از یک ماه اول که حال مریض بهتر شود. می توان فرد را از بیمارستان مرخص کرد حتی با اینکه ممکن است اسمیرهایش مثبت باشد. ولی این فرد در خانه بایستی در یک اتاق جدا و ایزوله باشد تا زمانیکه جواب اسمیرهایش منفی شود (در ایران اکثر مریضها (را تا منفی شدن اسمیر در بیمارستان نگه می دارند

فاز دوم درمان (نگهدارنده)

در کیس گفته شده درمان ۴ دارویی شروع شد و بعد از ۴ هفته نتیجه کشت مریض آمده که حساس به ایزونیاژید و ریفامپین است. در این حالت. اتامبوتول را قطع می کنند و درمان ۳ دارویی ادامه می دهند

در فاز نگهدارنده درمان ۲ دارویی با ایزونیاژید و ریفامپین با همان دوزهای گفته شده در قبل انجام می شود . مدت این دوره ۱۸ هفته یا ۱۲۶ دوز است

اگر مریض دوره اول را ۷ روز هفته دارو میگرفته که ترجیح این است که این دوره را هم ۷ روز هفته مصرف کند ولی ممکن است با روش های دیگری هم داده شود مثلا در صورت وجود سیستم DOT می توان دارو را دو بار یا یک بار در هفته مصرف شود در تجویز یکبار در هفته کارایی دارو کم می شود و در همه ی مریض ها سراغ یکبار در هفته نمیروند، مگر مریضی که مطمئن باشند نباشد با از اول حفره نداشته باشد و بعد از "ماه که جواب اسمیر را چک کرده اند منفی شده باشد

مريضهائی که در آن ها دوره فاز دوم به جای ۱۸ هفته، ۳۱ هفته می شود:

- ۱- مريضهائی که پيرازين آميد نگرفته اند. مثلا بنا به دلایلی از ابتدا نتوانسته اند به این افراد پيرازين آميد بدهند و برای این ها درمان ۳ دارویی انجام شده است. مثلا در آمریکا به خانم های حامله پيرازين آميد نمیدهند (در ایران میدهند) و در اینجا دوره باید ۳۱ هفته باشد. یا مثلا مريض نقرس دارد و نمیتواند پيرازين آميد بگیرد. پس درمان فاز دوم را ۳۱ هفته می کنند.
 - ۲- افرادی که در CXR اول cavity داشته اند و بعد از ۲ ماه همچنان اسمیر آنها مثبت است. در این افراد احتمال عود و انتقال بیماری بالاست پس فاز دوم را ۳۱ هفته ای می دهند.
- ✓ اگر مريض اول بی اشتها بود و ایزونیازید تجویز شد و مدتی پس از درمان اشتهای مريض بهتر شد و چاق شد (مثلا در یک ماه ۲ کیلو چاق شد) در این فرد باز هم نباید دوز ایزونیازید را تغییر داد و با همان دز مربوط به وزن ابتدایی ادامه می دهند. ولی در بچه ها که رشد دارند اگر به دلیل رشد، وزن آنها زیاد شد، باید دز را تغییر داد و براساس وزن جدید دارو را تجویز کرد.

سل غير ريوي

درمان های گفته شده برای سل ريوي بود ولی در سل غير ريوي ، مثلا مننژیت سلی هم درمان به همین صورت است که ابتدا ۲ ماه ۴ دارویی درمان می کنند ولی تفاوت، در طول فاز نگهدارنده است که در سل های غير ريوي طول درمان طولانی تر می شود.

- در مننژیت سلی طول دوره ۱۲ ماه است (۲ ماه فاز ابتدایی و ۱۰ ماه فاز نگهدارنده)

- در درگیری استخوانی طول دوره ۹ ماه است (فاز دوم ۳۱ هفته ای می شود)

در مننژیت سلی هم کورتون می دهند (مثل مننژیت معمولی) تا عوارض مرتبط با کاهش شنوایی و احتمال تشنج را کمتر کند.

درمان بیمار اسمیر منفی

در صورتی که مريض اسمیر منفی باشد:

در این صورت هم شروع درمان ۴ دارویی است و دو ماه اول را دارو می دهند تا جواب کشت مريض آماده شود. اگر جواب کشت ، مثبت بود که درمان را تا آخر برای مريض ادامه می دهند. یا اگر پاسخ بالینی یا رادیوگرافیک نشان داد، باز هم درمان را تا آخر ادامه می دهند. ولی اگر اسمیر منفی بود و جواب کشت هم منفی شد، مريض سل نداشته و تشخیص اشتباه بوده و درمان را قطع کرده و سراغ علت دیگری برای بیماری مريض می گردند. ولی در ایران حتی اگر کشت هم منفی باشد ولی بالین و علائم مريض بهتر شده باشد در این صورت، باز هم درمان را ادامه می دهند و میگویند به کشت اعتمادی نیست.

پس در اسمیر منفی ها شروع مثل اسمیر مثبت هاست و بعد بر اساس بالین مريض و کشت ، درباره ادامه درمان تصمیم می گیرند.

گاهی گفته می شود در افراد اسمیر منفی فاز نگهدارنده را بجای ۴ ماه، ۲ ماهه انجام دهند. چون گفته می شود که اسمیر منفی ها بهتر به درمان جواب می دهند.

همانطور که گفته شد فاز اولیه را میتوان نهایتاً سه ماهه تمام کرد. در مورد فاز نگهدارنده هم گفته میشود که در نهایت میتوان فاز نگهدارنده ۴ ماهه را در طی شش ماه تمام کرد در غیر اینصورت باید مریض دوباره دوره را از سر بگیرد.

شکست درمان

در ۸۵٪ موارد انتظار می‌رود تا اسمیر خلط پس از گذشت دوماه از درمان پاک شود و تا سه ماه انتظار می‌رود که تمام مریض‌ها اسمیر خلطشان پاک شده باشد. موارد شکست درمان به علت مقاومت دارویی زیاد شده است. در اسمیر منفی‌ها نمی‌توان شکست درمان را با اسمیر تشخیص داد، بنابراین در این افراد به علائم نگاه میکنند.

اگر در فردی، جواب اسمیر منفی بوده و بعد مثبت شود (احتمالاً در این فرد در اسمیر اول، تعداد باکتریها کم بوده و بعد تکثیر پیدا کرده اند و مثبت شده) در این حالت هم درمان شکست خورده است.

در برخی افراد که اسمیر منفی بوده ممکن است باز هم منفی بماند ولی علائم مریض هم بهتر نشده باشد در این حالت هم درمان شکست خورده است.

[در فردی که ۵ ماه دارو خورده و اسمیر همچنان مثبت است اگر آنتی بیوگرام موجود نبود بهتر است یکبار دیگر کشت و آنتی بیوگرام انجام شود.

ولی در شکست درمان اشتباه ترین کار این است که فقط یک دارو به داروهای مریض اضافه کنند، حداقل باید ۲ دارو به داروهای قبلی اضافه شود و ایده آل این است که ۳ دارو اضافه کنند.

رژیمی که بعد از شکست استفاده میشود، یک فاز شروع دارد و یک فاز نگهدارنده. برای فاز شروع از خط اول درمان (INH) (ETM، PZA، RIF) می‌باشد اگر باکتری به یکی حساس باشد آن را دارو میدهیم، یک داروی تزریقی هم میدهیم که میتواند استرپتومایسین یا آمیکاسین باشد (به شرطی که حساس باشد)، یک فلوروکینولون که باکتری حساس باشد میدهیم (از نسل قدیم افلوکساسین و از نسل جدید لووفلوکسازین یا گنتی فلوکسازین)

و به عنوان آخرین دارو یک داروی خوراکی که به آن حساس باشد مثل لینزولید یا کوآموکسی کلاو یا پارآمینو سالیسیلیک اسید میدهیم. پس رژیم شروع پس از شکست نیز باید حداقل چهاردارویی باشد که شامل یک دارو از خط اول درمان، یک دارو تزریقی، یک فلوروکینولون و یک داروی خوراکی است. مدت زمان فاز شروع در هنگامی که شکست درمان رخ نداده است دو ماه بود اما فاز شروع در هنگامی که شکست درمان رخ داده است، شش ماه پس از آخرین اسمیر منفی می‌باشد.

در فاز نگه دارنده تنها تغییری که رخ میدهد این است که داروی تزریقی حذف میشود و بقیه داروها به مدت ۱۸ تا ۲۴ ماه پس از منفی شدن اسمیر باید مصرف شوند تا فاز نگه دارنده تکمیل شود.

برای همه شکست‌ها هم درمان به همین سادگی نیست مثل مایکوباکتریوم‌های XDR، MDR، TDR که درمان این نوع باکتری‌ها در گایدلاین کشوری آمده است.

مانیتورینگ و آزمایش ها

قبل از شروع کردن درمان در ابتدا حتما باید موارد زیر چک شود

1-ALT،AST

2- بیلی روبین

آلکالین فسفاتاز : علت چک کردن آنزیم‌های کبد، عارضه ی کبدی ایزونیاژید، ریفامپین و پیرازینامید است که برای ریفامپین بیشتر کلستاتیک است و آلکالین فسفاتاز بالا می‌رود. ولی برای ایزونیاژید و پیرازینامید بیشتر AST و ALT لازم است چک شود.

مهم ترین عارضه در افراد مبتلا به سل که دارو مصرف میکنند عارضه سمیت کبدی است

3-وضعیت کلیه: فقط اتانپوتول دفع کلیوی دارد و نیاز به تنظیم دوز دارد و بقیه داروهای خط اول دفع کبدی دارند، ریفامپین هم میتواند AKI ایجاد کند .

4- اوریک اسید: باید به خاطر پیرازینامید و اتانپوتول که افزایش اوریک اسید میدهند چک شود. اگر اوریک اسید خیلی بالا پیرازینامید را نمی دهند

5- CBC به علت عارضه ریفامپین که پلاکت ها را پایین می آورد و ترومبوسیتوپنی میدهد، باید وضعیت پایه پلاکت ها بررسی شود.

6-معاینه چشم: به علت عارضه چشمی اتانپوتول لازم است

7-هیپاتیت :علت بررسی هیپاتیت سمیت کبدی داروهاست و ریسک عارضه کبدی در فرد دارای هیپاتیت بیشتر است.

بعد از این که این موارد را در ابتدا چک کردند دیگر لازم نیست روتین چک کنند مگر این که مریض شکایتی و HIV داشته باشد یا جز موارد High Risk باشد مثل افراد هیپاتیتی یا خانم های باردار یا مریضی که همزمان داروی هیپاتوتوکسیک دیگری مثل والپروآت مصرف میکند یا فردی که الکل مصرف میکند در این افراد آنزیم‌های کبدی هر ماه باید چک شود.

در مورد ترومبوسیتوپنی مثلا از مریض میپرسند که هنگام مسواک دندان هایش خونی میشود یا نه. یا کبودی روی بدن دارد یا نه.

اگر در بررسی علائم به موردی شک کردند در این صورت آزمایش میگیرند. چون راش هم گاهی ایجاد می سود درباره ی راش از مریض سوال میکنند، چون بعضی داروها راش میدهند.

از بیمار راجع به بی حسی و گزگز هم سوال میکنند که عارضه داروی ایزونیاژید است.

8-چک کردن اسمیر

در گایدلاین های دنیا گفته میشود ماهانه اسمیر را چک کنند تا منفی شود ولی در ایران یکبار، در انتهای دوماه اول درمان چک می کنند که احتمال میدهند منفی شده باشد. یکبار دیگر هم بعد از گذشتن دوماه از درمان نگهدارنده بار سوم هم در انتهای درکان نگهدارنده چک میکنند(تقریبا هر ۲ ماه یکبار)

9-عکس قفسه سینه

در خارج از ایران، یکبار در انتهای درمان نگه دارنده انجام می شود. ولی در ایران عکس قفسه سینه را بیشتر از یکبار میگیرند.

عوارض ایزونیازید

۱. سمیت کبدی (شایع ترین عامل سمیت کبدی در بیماران سلی)

در بسیاری از مواقع افزایش گذرای ALT و AST در ابتدا ایجاد می شود که بدون علامت است. در این شرایط اقدام خاصی لازم نیست. به همین دلیل نیازی به بررسی روتین آنزیم ها نیست و فقط در صورتی که مریض علامت داشته باشد چک می شود.

بین ۰/۶ - ۰/۱ درصد افراد علاوه بر افزایش آنزیمی، دچار علائمی نظیر تهوع استفراغ و درد در right upper quadrant نیز می شوند. بیمار نباید از سمیت کبدی بترسد چون احتمال مرگ ناشی از سل بیشتر از سمیت کبدی ایزونیازید است. بیشتر موارد در ۶ ماه اول روی می دهد و با قطع دارو برگشت پذیر است.

سمیت کبدی ایزونیازید بیشتر به صورت هپاتوسلولار است و افزایش ALT و AST رخ می دهد.

مکانیسم: در گذشته گفته می شد این عارضه بیشتر در افراد تند استیله کننده ایجاد می شود زیرا سمیت کبدی ایزونیازید را به متابولیت دارو یعنی منواستیل هیدرازین ارتباط می دادند. اما بعداً متوجه شدند افرادی که تند استیله کننده هستند به همان نسبت که سریع متابولیت را می سازند سریع تر هم آن را حذف می کنند؛ بنابراین علت ایجاد عارضه ارتباطی به تند استیله کننده بودن افراد ندارد.

این عارضه در خانم ها و هم چنین سنین بالا بیشتر روی می دهد. مصرف الکل نیز به عنوان یک ریسک فاکتور برای بروز سمیت کبدی مطرح است. در مصرف هم زمان با ریفامپین که القای آنزیمی می دهد و متابولیسم ایزونیازید را افزایش می دهد ریسک سمیت کبدی بیشتر می شود. بنابراین احتمال ایجاد عارضه در بیماری که مبتلا به سل فعال است و ایزونیازید را در کنار ریفامپین مصرف می کند بیشتر از بیماری است که سل نهفته دارد و ایزونیازید را به تنهایی مصرف می کند.

۲. نوروپاتی ایزونیازید

این عارضه به علت مشکل در متابولیسم ویتامین B6 ایجاد می شود. بیشتر در دوز های بالا رخ می دهد و برخلاف سمیت کبدی وابسته به دوز است.

برای پروفیلاکسی ویتامین B6 را با دوز ۲۵ mg/day می دهیم. در ایران قرص های ۴۰ mg از ویتامین B6 داریم که همان را می دهند زیرا ویتامین محلول در آب است و مشکل خاصی ایجاد نمی کند.

مصرف پروفیلاکسی ویتامین B6 فقط برای بیماران high risk توصیه می شود که شامل خانم های حامله یا شیرده، افرادی با سابقه تشنج، بیماران دیابتی، بیماران مبتلا به HIV، افراد الکلی، بیماران مبتلا به نارسایی کلیه می شود زیرا این بیماران در معرض نوروپاتی هستند و یا ممکن است مبتلا به نوروپاتی باشند.

در ایران ویتامین B6 برای همه بیماران مبتلا به سل تجویز می شود زیرا بیماران سلی معمولاً در مناطقی هستند که از نظر بهداشتی شرایط مناسبی ندارند.

3- واکنش های آلرژیک ایزونیازید

راش با ایزونیازید و یا سایر دارو های ضد سل می تواند ایجاد شود اگر راش پنتشیک باشد خطرناک تر است و احتمال دارد به علت نرومبوسایتوینی ناشی از ریفامپین باشد باید CBC چک شود این عارضه آلرژیک از نوع واکنش های تاخیری می باشد و اگر راش معمولی باشد به میزان گسترده آن توجه می شود. اگر محدود به قسمتی از بدن باشد مثلا فقط در فسه سینه باشد انتی هبستامین تجویز می شود تا راش ها کنترل شود و درمان را ادامه می دهند

اگر راش جنر ایزه باشد به خصوص در مواقعی که همراه با آن تب یا درگیری غشا های مخاطی هم مشاهده شود. احتمال بروز سندروم استیون جانسون وجود دارد. در این صورت حتما باید درمان قطع شود و چون نمی دانیم عارضه مربوط به کدام دارو است هر ۴ دارو با هم قطع می شوند. ۱-۲ روز پس از برطرف شدن راش ها دارو ها کی یکی اضافه می شوند تا متوجه شوند بیمار به کدام دارو آلرژی شود و ۲-۳ روز بعد اگر واکنش نداد دارو های بعدی یکی یکی اضافه می شود. وقتی مشخص شد بیمار به کدام دارو آلرژی دارد آن دارو دیگر برای بیمار تجویز نمی شود

4- علائم شبه لوپوس

علائم شبه لوپوس شامل درد مفاصل و آفت رده های خونی (پلاکت و WBC) است که می تواند با ایزونیازید و یا ریفامپین ایجاد شود

تداخلات ایزونیازید

ایزونیازید مهار کننده 2C9، 2E1 و 2C9 میباشد و بر 3A4 تاثیر چندانی ندارد و می تواند غلظت دارو هایی مانند کاربامازپین، دیازپام و فنی نوئین را افزایش دهد. معمولا این مریض ها هم زمان ریفامپین هم می گیرند مگر اینکه سل نهفته باشد و ایزونیازید را به تنهایی مصرف کند (که الفا کننده است. در مجموع اثر القا کنندگی ریفامپین غالب است) تداخل ایزونیازید با کلوپیدوگرل رده X می باشد و در بیمارانی که مشکل قلبی به همراه سل دارند باید رژیم درمانی فاقد ایزونیازید استفاده کنند

ایزونیازید با کاربامازپین نیز تداخل دارد از طرفی ایزونیازید غلظت کاربامازپین را زیاد می کند و از طرفی کاربامازپین با القا انزیمی سبب افزایش متابولیسم ایزونیازید می شود و یکی از متابولیت های ایزونیازید که باعث سمیت کبدی می شود زیاد می شود و امکان ایجاد عارضه سمیت کبدی افزایش پیدا می کند.

عوارض ریفامپین

1- سندروم شبه آنفولانزا

به خصوص در اوایل مصرف و بیشتر در افرادی که ریفامپین را منقطع یا هفتگی مصرف می کنند رخ می دهد. در این شرایط نیازی به قطع دارو نیست و ضد التهاب های غیر استروئیدی یا استامینوفن در کنار دارو تجویز می شود تا علائم برطرف شود. علائم معمولا گذراست و سریع برطرف می شود سمیت کبدی: بیشتر کولستاتیک است و در ترشح صفرا مشکل ایجاد می کند. بیلی روبین و (ALP) زیاد می شود

4- ترومبوسایتوینی

عارضه خطرناکی است و در صورت بروز دارو باید قطع شود و مجدد نباید تجویز شود

مکانیسم: تولید آنتی بادی علیه ریفامپین در بدن برخی افراد اتفاق می افتد. آنتی بادی تولید شده باعث تخریب پلاکت ها می شود. بیشتر مثل علائم شبه آنفولانزا در صورت مصرف منقطع ایجاد می شود.

۴. راش

۵. تب دارویی

مریض مبتلا به سل است و در ابتدا تب دارد که با شروع درمان علائم بهتر می شود و تب قطع می شود اما ناگهان دچار تب های بالای ۳۹ درجه می شود که به تب دارویی شک می کنیم زیرا حال مریض خوب است و فقط تب دارد. تب دارویی مثل راش با همه دارو های ضد سل می تواند رخ دهد. در صورت بروز تب همه داروها باید قطع شود و اگر تب دارویی باشد باید در عرض یک تا دو روز برطرف شود. یک روز پس از برطرف شدن تب، دارو ها را یکی یکی شروع می کنیم تا عامل تب دارویی مشخص شود. گاهی اوقات وقتی دوباره شروع می کنیم اصلا تب اتفاق نمی افتد و می توانیم ۴ دارو را بدهیم. معمولا ابتدا با ایزونیاژید شروع می کنند و در انتها سراغ پیرازینامید می روند. حتی در برخی موارد وقتی با سه داروی اول تب بروز نمی کند، پیرازینامید را شروع نمی کنند زیرا بدون آن فقط فاز نگه دارنده طولانی تر می شود و به همین علت ارزش ریسک ندارد.

۶. علائم شبه لوپوس:

همانطور که گفته شد با ریفامپین و یا ایزونیاژید می تواند ایجاد شود. بیمار دچار درد مفاصل، آنمی، لوکوپنی، درگیری کلیوی و افزایش کراتینین می شود. در این صورت دارو باید قطع شود و دوباره شروع نشود.

۷. AKI

عارضه شایعی نیست یعنی مثل آمینوگلیکوزیدها نگرانش نیستیم. اگر اتفاق بیفتد ریفامپین باید قطع شود و ترجیحا شروع نشود. اگر مریض در حین مصرف دارو دچار افزایش کراتینین شد، اتامبوتول چون دفع کلیوی دارد تا زمانی که کراتینین پس از قطع ریفامپین مجددا کاهش پیدا کند باید تنظیم دوز شود.

۸. اثر روی رنگ مایعات بدن: قرمز کردن اشک، تعریق، لنز های تماسی

تداخلات ریفامپین

ریفامپین القا کننده است و برخلاف ایزونیاژید، بیشترین اثرش روی 3A4 است.

OCP: در مصرف هم زمان OCP و آنتی بیوتیک ریسک حاملگی وجود دارد که این مسئله در کلینیک بیشتر با ریفامپین اتفاق افتاده است چون هم بحث آنتی بیوتیک مطرح است و هم القای آنزیمی (روش دیگری برای جلوگیری از بارداری به مریض توصیه می کنیم)

سیمواستاتین: به دلیل القای آنزیمی غلظت سیمواستاتین را کاهش می دهد که بهتر است دارو با رزواستاتین تعویض شود که خیلی با 3A4 متابولیزه نمی شود و یا آن که دوز سیمواستاتین زیاد شود.

کیس بالینی ۳

بیمار خانم ۶۵ ساله، تحت درمان با $mg/d300INH$ ، $mg/d600RIF$ ، $mg/d900PZA$ و $mg/d1200ETM$ برای فاز اولیه سل می باشد. یک ماه بعد شروع درمان وی از تاری دید شکایت دارد. در معاینه تشخیص نوریت اپتیک برای وی مطرح شد. شواهدی به نفع کاتاراکت، گلوکوم و آسیب شبکیه وجود ندارد. در آزمایشات اوریک اسید بیمار $9/7 mg/dl$ و کراتینین سرمی $1/6 mg/dl$ است. علائمی از درگیری مفصلی مرتبط با بالا بودن اوریک اسید ندارد و سابقه نقرس ندارد.

این مشکلات چشمی می تواند به علت مصرف اتامبوتول باشد. باید معاینه چشمی **baseline** و ماهانه صورت گیرد.

عارضه چشمی اتامبوتول بیشتر به صورت کوررنگی به خصوص کوررنگی سبز قرمز است. علاوه بر آن دید مرکزی دچار مشکل می شود (برخلاف هیدروکسی کلروکین که دید محیطی درگیر می شود) این عارضه معمولاً برگشت پذیر است و با قطع دارو مشکل برطرف می شود ولی گاهی نیز برگشت ناپذیر است.

عارضه چشمی اتامبوتول به دوز و مدت زمان درمان هم وابسته است و هرچه دارو طولانی تر مصرف شود ریسک بروز عارضه بیشتر می شود. بنابراین اگر جواب کشت زودتر از ۲ ماه حاضر شود و مایکوباکتریوم به ایزونیاژید حساس باشد می توان اتامبوتول را حذف کرد.

افزایش اوریک اسید

افزایش اوریک اسید می تواند ناشی از اتامبوتول یا پیرازینامید باشد که معمولاً عامل آن پیرازینامید است. بدین ترتیب که داروها ترشح توبولی اورات را مهار می کنند و غلظت خونی اوریک اسید را افزایش می دهند.

اگر مریض علائمی مثل درد مفصل نداشته باشد نیاز به اقدام درمانی ندارد ولی اگر علامت دار باشد درمان شروع می شود. در فاز اول مسکن و سپس آلپورینول تجویز می شود. نیازی به قطع دارو نیست چون معمولاً دوره دو ماهه است و طولانی نیست.

سمیت کبدی

با سه داروی خط اول (ایزونیاژید، ریفامپین و پیرازینامید) است و با اتامبوتول ایجاد نمی شود. به صورت روتین آنزیم های کبدی را چک نمی کنیم اما اگر مریض دچار علائم سمیت کبدی یا علائم انسدادی مثل درد **right upper quadrant**، زردی اسکلا، ادرار تیره و مدفوع روشن شد آزمایش درخواست می کنیم تا افزایش بیلی روبین یا **ALT** و **AST** را بررسی کنیم.

اگر **LFT** بیش از ۳ برابر نرمال باشد و بیمار علامت دار باشد یا آن که **LFT** بیشتر از ۵ برابر نرمال باشد اما بیمار بدون علامت باشد و به صورت تصادفی آزمایش داده باشد بهتر است درمان قطع شود.

نیازی به ادامه اتامبوتول پس از قطع دارو های دیگر نیست چون اتامبوتول به صورت تک دارویی کاری نمی کند و احتمال ایجاد مقاومت نیز دارد. پس ۴ دارو را باهم قطع می کنیم تا علائم کامل برطرف شود و آنزیم ها زیر ۳ برابر نرمال برسند. سپس درمان مجدداً شروع

می شود. در این فاصله معمولا داروی دیگری نمی دهند مگر اینکه مریض بد حال باشد یا فاصله طولانی شود که در ایران در این فاصله، اتامبوتول و استرپتومایسین را می دهند تا زمانی که آنزیم ها کاهش یابد و بتوانند دوباره داروهای اصلی را برای مریض شروع کنند البته به صورت کتابی بهتر است یک فلوروکینولون هم تجویز شود که در ایران انجام نمی شود.

شروع مجدد داروها در ایران با اتامبوتول + ایزونیازید است (در سایر کشورها اتامبوتول + ریفامپین) برای یک هفته با این درمان دو دارویی پیش می رویم سپس آنزیم ها چک می شود. اگر بالا نرفته باشند، ریفامپین اضافه می شود. بیمار یک هفته ۳ داروی ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول را مصرف می کند. آنزیم ها دوباره چک می شود و اگر بالا نرفته باشند پیرازینامید هم اضافه می شود.

گاهی پیرازینامید اصلا اضافه نمی شود چون احتمال دارد عارضه مربوط به آن باشد اما در ایران معمولا می دهند. در هر مرحله عامل عارضه کبدی اثبات شد، آن دارو کنار گذاشته می شود.

اگر همان ابتدا که اتامبوتول + ایزونیازید را دادیم آنزیم ها افزایش یافت، ایزونیازید را قطع می کنیم. در این حالت درمان سه دارویی می شود. تفاوتش با فرد عادی این است که در کل ۶ ماه درمان سه دارویی را ادامه می دهیم.

اگر ریفامپین عامل عارضه باشد، آن را قطع می کنیم و فقط ایزونیازید و اتامبوتول را می دهیم و پیرازینامید هم نمی دهیم. (درمان ۲ دارویی) در این حالت طول دوره درمان ۱۸-۱۲ ماه می شود.

اگر مجبور شویم پیرازینامید را قطع کنیم در فاز اول ۲ ماهه، بیمار را ۳ دارویی درمان می کنیم و فاز نگه دارنده به جای ۱۸ هفته، ۳۱ هفته می شود.

درمان سل در حاملگی

اگر خانم حامله مبتلا به سل شود، همان رژیم معمول برای درمان استفاده می شود. (اما در آمریکا پیرازینامید را نمی دهند) هم چنین ادامه درمان سل برای خانمی که تحت درمان بوده و اکنون باردار شده مشکلی ندارد. به طور کلی داروهای ضد سل داروهای ایمنی هستند.

استرپتومایسین به دلیل ایجاد سمیت گوشی در نوزاد در کل دوره بارداری نباید تجویز شود.

در شیردهی نیز مشکلی وجود ندارد و رژیم معمول تجویز می شود.

درمان سل در کودکان

در بچه ها اتامبوتول را نمی دهند. فاز اول سه دارویی و فاز دوم دو دارویی درمان می شود. (طول دوره نیز تفاوتی ندارد و فاز اول ۲ ماهه و فاز دوم ۴ ماهه است)

اتامبوتول را نمی دهند زیرا معاینه چشمی در بچه ها سخت تر است. هم چنین تعداد باکتری در بچه ها کمتر است و معمولا حفره (cavity) ندارند و لود باکتری کم است. فقط در صورتی که احتمال مقاومت خیلی بالا باشد (مثلا کودکی که مادرش مبتلا به سل مقاوم بوده) اتامبوتول تجویز می شود.