عفونت هم زمان سل و HIV

مجموعه راهنماهای کشوری مراقبت و درمان HIV/AIDS

مجموعه انتشارات
مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

مجموعه راهنماهای کشوری مراقبت و درمان HIV/AIDS

معاونت بهداشتی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
مرکز مدیریت بیماریهای واگیر

مجموعه سال ۱۳۹۰

مجموعه راهنماهای کشوری مراقبت
و درمان HIV/AIDS

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
مرکز مدیریت بیماریهای واگیر

فهرست

صفحه

تقدیر وتشکر ۳

اختصارات ۵

مقدمه ۶

روش تدوین متن ۶

اپیدمیولوژی ۷

تأثیر متقابل **HIV** و سل ۷

تظاهرات بالینی ۸

تشخیص ۱۰

درمان ۱۳

تجویز داروهای ضدرترویروسی و درمان بیماری سل ۱۶

پایش و عوارض جانبی ۱۷

چند نکته مهم ۲۰

منابع ۲۳

تقدیرو تشکر

بدین وسیله از مسئولین و همکاران مرکز تحقیقات ایدز ایران که در تدوین این راهنما نقش مهمی داشته اند، تشکر می گردد. همچنین از یکایک اعضای کارگروه تدوین پیش نویس اولیه، کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به HIV (مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت ،درمان وآموزش پزشکی) و کارگروه مشورتی تشکر می شود. اعضاء این کارگروه ها و کمیته ها، به ترتیب حروف الفباء عبارتند از:

کارگروه تدوین پیش نویس اولیه:

دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
دکترمهرناز رسولی نژاد	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
دکتر مهشید طالبی طاهر	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
دکتر کتایون طایری	رییس مرکز مشاوره و فوکال پوینت مراقبت HIV دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی اصفهان
دکتر پیام طبرسی	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی شهید بهشتی
دکتربهنام فرهودی	عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی- واحد علوم پزشکی تهران
دکتر کیانوش کمالی	کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
دکتر مینو محرز	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
دکتر مسعود مردانی	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی شهید بهشتی

کمیته علمی مراقبت ودرمان بیماران مبتلا به HIV وایدز :

دکترمحمد علی اسحاقی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
دکترمهرناز رسولی نژاد	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
دکتر عباس صداقت	رییس اداره کنترل ایدز و بیماری‌های آمیزشی، مرکز مدیریت بیماریها، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
دکتر کتایون طایری	رییس مرکز مشاوره و فوکال پوینت مراقبت HIV دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی اصفهان
دکتر پیام طبرسی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی شهید بهشتی
دکتر بهنام فرهودی	عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی- واحد علوم پزشکی تهران
دکتر کیانوش کمالی	کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
دکترمحمد مهدی گویا	رئیس مرکز مدیریت بیماری‌ها وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
دکتر مینو محرز	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
دکترمسعود مردانی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی شهید بهشتی
دکتر بهروز نقیلی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تبریز
دکترداود یادگاری	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی شهید بهشتی

کارگروه مشورتی:

دکتر نگین اسمایلی	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
دکتر شیرین افهمی	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
دکتر آذر حدادی	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
دکتر حسین غیایی	رییس اداره امور دارویی معاونت بهداشت
دکتر غلامرضا قهرمانی	فوکال پینت مراقبت و درمان HIV دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر بهزاد مهدویان	فوکال پوینت مراقبت و درمان HIV کرمانشاه
دکتر مهشید ناصحی	رئیس اداره سل و جذام
دکتر ناصر هداوند	کارشناس معاونت غذا ودارو

اختصارات

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

مقدمه

در میان عوارض ناشی از عفونت HIV ،سل مهمترین چالش است. سل منجر به رنج فراوان در مبتلایان بهHIV می شود و مهمترین عامل مرگ ومیر در آنان است.خطر سل در تمام مراحل بالینی عفونت HIV وجود دارد. تقویت بیماریابی سل و دسترسی به تشخیص و درمان درست آن یک ضرورت است. تشخیص و درمان مناسب سل، طول عمر افراد مبتلا به HIV را بیشتر می کند و بار اجتماعی سل را نیز کاهش می دهد. از سوی دیگر ارائه صحیح درمان ضد رترو ویروسی موثرترین راه افزایش طول عمر بیماران است. برخورداری از این خدمات نه تنها موجب بهره مندی بیمار میشود، بلکه به کنترل همه گیری هم کمک می کند. چرا که بهبود کیفیت زندگی و طول عمر بیماران یکی از موثرترین راه های کاهش انگ وتبعیض ناشی از HIV است. کاهش انگ وتبعیض باعث تسهیل مراجعه مبتلایان وافراد در معرض خطر به سرویس های خدمات پیشگیری و مانع زیرزمینی شدن همه گیری می گردد وبه این ترتیب به کنترل همه گیری کمک می کند.شناسایی و درمان صحیح سل نیز علاوه بر نجات بیمار، مانع از انتقال آن به دیگران می شود. اما خدمات درمانی و مراقبتی برای آنکه بتواند موثر باشد باید با سطح کیفی مطلوبی ارائه شود. وجود دستورالعمل های خدمات درمانی و مراقبتی یکی از ضروریات دستیابی به سطح کیفی مطلوب خدمات است. هدف از تدوین این دستورالعمل که بخشی از مجموعه رهنمودهایی است که برای ارائه خدمات بالینی مراقبتی، درمانی، پیشگیری و حمایتی در سطح مراکز ارائه این خدمات به بیماران مبتلا به 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 کمک کند.

روش تدوین متن:

پیش نویس اولیه این متن به سفارش مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت، درمان وآموزش پزشکی در مرکز تحقیقات ایدز ایران تدوین شد. بدین منظور کارگروهی در مرکز تحقیقات ایدز ایران تشکیل گردید. این کارگروه با استفاده از جستجوی الکترونیکی به زبان انگلیسی در Google Scholar، Medscape و Medline پرتکل های درمانی مهم دنیا و مقالات کلیدی مرتبط را یافت. سپس با نظر سنجی نسبت به ویرایش پیشین این راهنما (آبان ۱۳۸۸) و مرور و مقایسه مطالب استخراج شده جدید و با در نظر گرفتن امکانات موجود در ایران، نسخه پیش نویس را تدوین نمود. این پیش نویس توسط اعضاکمیته علمی مراقبت و درمان HIV و ایدز، گروهی از اساتید و همکاران در دانشگاههای علوم پزشکی، اعضا هیات علمی رشته های مرتبط و کارشناسان سایر ادارات مرتبط در وزارت بهداشت مرور شد و در نهایت توسط کمیته کشوری مراقبت و درمان HIV و ایدز و مرکز مدیریت بیماریها مورد تصویب قرار گرفت.

۱.اپیدمیولوژی

بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، در سال۲۰۰۹ بروز سل ۹,۴ میایون نفر بوده است که ۱۱-۱۳٪ آنان مبتلا به HIV بوده اند. سازمان جهانی بهداشت، سل را عامل مرگ ۲۳٪ افراد مبتلا به HIV برآورد کرده است. عفونت سل در صورتی که فرد مستعد، ذرات حاوی ارگانیسم مایکوباکتریوم توبرکولوزیس(ایجاد شده ضمن سرفه، عطسه، فریاد زدن و یا آواز خواندن افراد مبتلا به بیماری سل ریوی یا حنجره) را استنشاق کند، رخ می دهد. معمولاً طی ۱۲-۲ هفته بعد از عفونت، پاسخ ایمنی تکثیر باسیل سل را محدود می سازد. با این حال باسیل سالها زنده می ماند، وضعیتی که به آن عفونت نهفته سل

(Latent TB Infection)گفته می شود. افراد مبتلا به عفونت نهفته سل بدون علامتند و آلوده کننده نیستند. بیماری سل ممکن است بلافاصله بعد از مواجهه (بیماری اولیه) و یا بعد از فعال شدن مجدد عفونت نهفته سل (بیماری ثانویه)ایجاد شود. به طور کلی یک سوم افراد مبتلا به HIV آلوده به باسیل سل هستند که از این میان سالانه۸-۱۰٪مبتلا به سل فعال میشوند.

برخلاف سایر عفونت های فرصت طلب ناشی از ایدز ، تعداد CD4 پیش گویی کننده مطمئنی برای افزایش خطر بیماری سل در افراد مبتلا به HIV نیست. معمولا در مناطق آندمیکِ سل، شمارش CD4 در زمان بروز سل فعال نسبتاً بالاتر است. بیماران مبتلا به HIV که در شرایط اجتماعی پرخطر زندگی یا کار می کنند (مانند زندانها و کانون های اصلاح و تربیت، مراکز مراقبت بهداشتی و واحدهای درمانی و یا پناهگاههای افراد بی خانمان) در خطر بالای اکتساب سل قرار دارند.

۲.تأثیر متقابل ***HIV*** و سل

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 ساز شناخته شده برای فعال شدن عفونت نهفته مایکوباکتریوم توبرکولوز است .برای افراد مبتلا به عفونت هم زمان HIV و مایکوباکتریوم توبرکولوز ، خطر ایجاد سل فعال به ۸-۱۰ درصد در سال می رسد. این رقم در افراد غیر آلوده به HIV، ۱۰-۵ درصد در طول زندگی است. این تفاوت به وضوح با نقص ایمنی ناشی از HIV ارتباط دارد. به علاوه عفونت HIV میزان سل راجعه را افزایش میدهد که ممکن است به دلیل فعال سازی مجدد آندوژن یا عفونت مجدد اگزوژن باشد.

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

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

اثر سل بر روند HIV: سل فعال به تنهایی عامل نقص ایمنی خفیفی به حساب می آید. در صورت ایجاد سل فعال در بیماران مبتلا به HIV ، نقص ایمنی ناشی از HIV معمولاً بدتر می شود، و پیشرفت سایر عفونتهای فرصت طلب مانند ازوفاژیت کاندیدایی ، مننژیت کریپتوکوکی و به ویژه پنومونی پنوموسیتیس کارینی را تسهیل می کند. هریک از این عفونتهای فرصت طلب ممکن است کشنده باشند. در این صورت سل به صورت غیر مستقیم مسؤل مرگ است. به علاوه سل در بسیاری از گزارشات عامل مرگ مستقیم حدود ۲۳٪ مبتلایان به HIV است. این اطلاعات بر نیاز به تشخیص زود هنگام و درمان اختصاصی سل در همه مبتلایان به HIV تأکید دارد، به ویژه زمانی که تعداد سلولهای CD4 نشان دهنده نقص ایمنی شدید باشد.

۳.تظاهرات بالینی

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

سل فعال: نحوه بروز بیماری سل فعال در افراد مبتلا به HIV به شدت تحت تأثیر میزان نقص ایمنی است. در بیماران مبتلا به HIV بدون نقص ایمنی آشکار (مانند CD4 count > 350 cell/ µL)، 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 با یا بدون حفره . با این همه بیماری خارج ریوی در افراد مبتلا به HIV صرفنظر از تعداد CD4 شایعتراز افراد غیر مبتلا به HIV است. تظاهرات بالینی تفاوت قابل توجهی با تظاهرات بیماری در افراد غیر آلوده به HIV ندارد. سل باید در بیماریهای هر عضوی به ویژه سیستم اعصاب مرکزی (مثل مننژیت)، در نظر گرفته شود. زیرا درمان زود هنگام سل برای بهبود پیش آگهی ضروری است. در مراحل پیشرفته HIV، یافته های پرتونگاری قفسه سینه در سل ریوی درمقایسه با مراحل اولیه بیماری متفاوت است. انفیلتراسیون در لوب تحتانی و میانی ، ارتشاح بینابینی و ارزنی شایعترند و ایجاد حفره کمتر متداول است. لنفادنوپاتی واضح مدیاستنیال نیز ممکن است وجود داشته باشد.اشکال مهم سل در افرادHIV مثبت به شرح زیر است:

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

۲) سل ریوی اسمیر منفی: از انجا که میزان ضایعات حفرهای در افراد مبتلا به HIV کمتر ازبیماران معمول است شیوع سل اسمیر منفی در این افراد بالاتر است. این امر به علت تاخیر در تشخیص باعث افزایش مرگ ومیر میشود.

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

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

۴.تشخیص

تشخیص عفونت نهفته سل: بروز سل فعال بدنبال عفونت نهفته سل در مبتلایان به HIV بیش تر از جمعیت عمومی است(به ترتیب حدود ۱۰درصد در سال در مقابل حدود ۱۰ درصد در طول عمر) خطر ایجاد سل فعال با درمان عفونت نهفته سل به طور چشمگیری کاهش می یابد. بنابر این شناسایی و درمان سل نهفته در مبتلایان به HIV یک اولویت مهم است. همه مبتلایان به HIV باید در زمان تشخیصHIV و بصورت دوره ای، از نظر عفونت نهفته سل ارزیابی شوند.(شکل ۱)

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

۱- آزمون پوستی PPD مثبت (تست پوستی سل، TST): آزمون به روش مانتو با ۰/۱ میلی لیتر از محلول PPD به داخل جلد صورت می گیرد. در صورت ایجاد اندوراسیون ۵ میلی متر یا بیشتر بعد از ۷۲-۴۸ ساعت مثبت محسوب میشود.

در همه افراد مبتلا به HIV با تست پوستی مثبت، باید ارزیابی بالینی، پرتونگاری قفسه سینه و ارسال نمونه های خلط برای اسمیر AFB از نظر رد سل فعال انجام شود. به طور کلی انجام سالانه TST برای مبتلایان به HIV که قبلا آزمون پوستی منفی داشته اند، توصیه می شود.

همچنین داشتن سابقه آزمون پوستی توبرکولین مثبت در گذشته به شرط عدم دریافت درمان پیشگیری سل یا سل فعال در گذشته نیز به حساب وجود عفونت نهفته سلی در فرد گذاشته می شود.

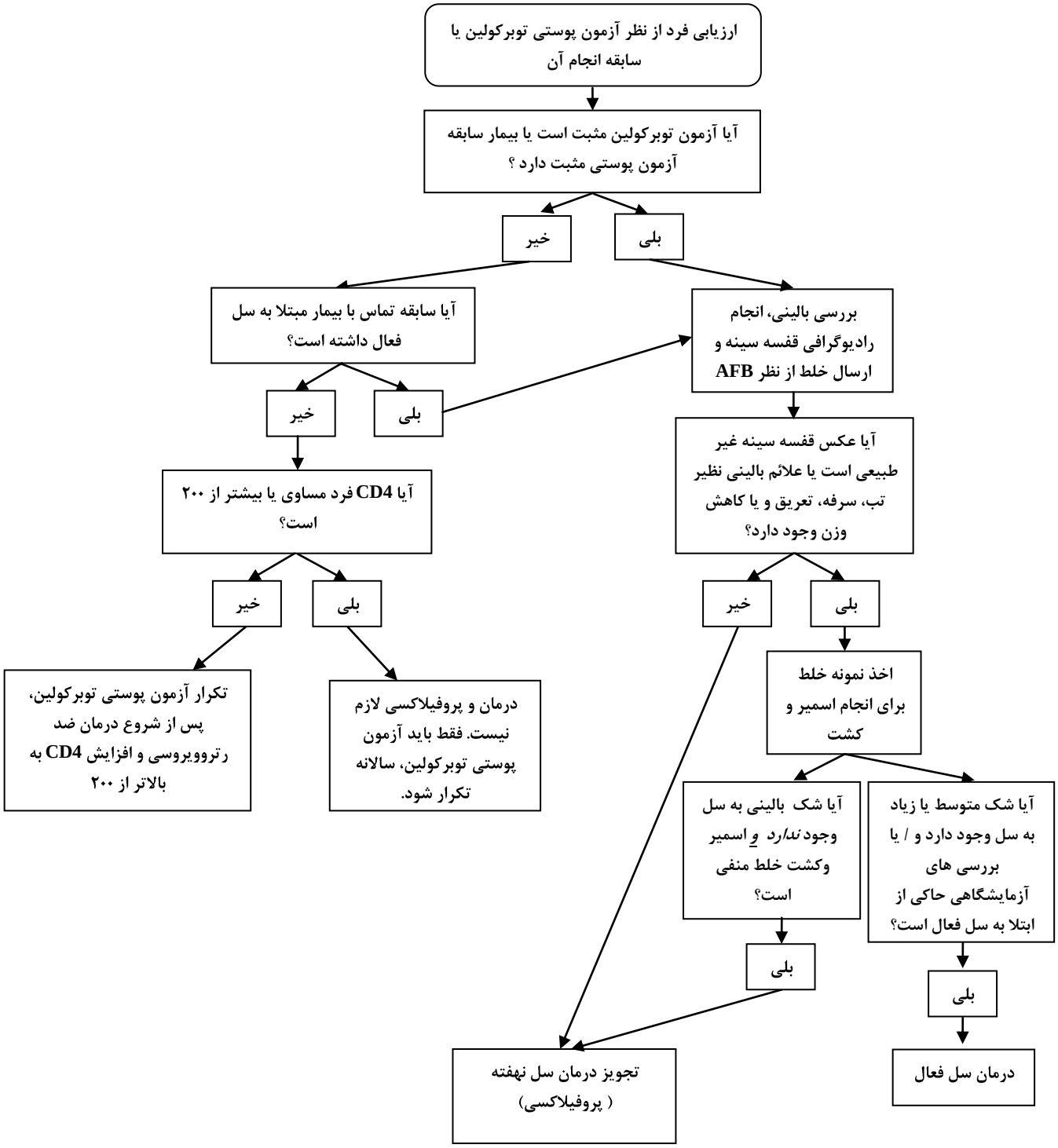
افرادی که آزمون پوستی توبرکولین منفی دارند و مبتلا به عفونت HIV پیشرفته (CD4 count < 200cell/ µL) هستند و هیچ یک از شرایط لازم برای درمان عفونت نهفته را ندارند، باید پس از شروع ART و بعد از دستیابی بهCD4 count> 200 cell/ µL دوباره آزمون پوستی توبرکولین شوند و براساس آن تصمیم گیری شود.

۲- مواجهه اخیر با بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت: این افراد باید بعد از رد بیماری فعال به وسیله ارزیابی بالینی، پرتونگاری قفسه سینه و نمونه های خلط برای اسمیر AFB، صرفنظر از نتایج آزمون پوستی توبرکولین و سابقه قبلی درمان ضد سل، از نظر عفونت نهفته سل درمان شوند.

۳- وجود ضایعات فیبروتیک قله ریه در پرتونگاری قفسه سینه: نمونه های خلط برای اسمیر و کشت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس 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 شوند

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

شکل۱- آلگوریتم تشخیص عفونت سلی در افراد مبتلا به HIV



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

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

اسمیر مثبت AFB در هر نمونه ای (اعم از خلط ، موادآسپیره 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 بیماریزاترین عامل مایکوباکتریایی است و قدرت انتشار فرد به فرد دارد ، بیمارانی که اسمیر AFB مثبت دارند ، تا تشخیص قطعی گونه مایکوباکتریایی ، باید مبتلا به سل در نظر گرفته شوند.

در موارد ظن بالینی متوسط تا شدید به سل فعال ، صرفنظر از نتیجه آزمون پوستی توبرکولین، با نظر متخصصی که در این زمینه تجربه دارد (با نظر متخصص تعیین شده) و تا تکمیل نتیجه آزمایش های تشخیصی، باید درمان تجربی سل فعال شروع شود. به طور مثال در کسانی که با علائم ریوی منطبق با سل مراجعه نموده اند و گرافی آنها با سل منطبق است، یا کسانی که دچار علایم التهابی موضعی در غدد لنفاوی از قبیل ارغوانی شدن پوست در محل غده لنفاوی و افزایش سریع اندازه آن (بزرگ تر از ۲ سانتی متر) وجود شده اند(پس از گرفتن نمونه جهت انجام بررسی های لازم شامل اسمیر و کشت ترشحات آسپیره شده و/ یا بررسی پاتولوژیک نمونه بیوپسی)، یا در افیوژن پلور اگزوداتیو یک و یا دو طرفه (پس از رد سایرعلل باکتریال، ضمن انجام اسمیر و کشت مایع و در صورت امکان انجام بررسی های بیشتر شامل PCR، کشت نسج پلور و بررسی هیستوپاتولوژیک و تست ADA و چنانچه اقدامات تشخیصی به نتیجه نرسد ، به خصوص در صورتیکه PPD بیمار مثبت باشد)، یا درمننژیت و توبرکولومای مغزی؛ بیماران با علائم مننژه حاد و یا

مزمن و مایع مغزی _ نخاعی غیر طبیعی، در صورت رد سایرعفونت های باکتریال، در کنار بررسی های بیشتر از نظر قارچ ها و مایکوباکتریوم، شروع درمان تجربی ضد سل ضرورت دارد.
با توجه به شیوع بالای مقاومت دارویی ضد سل، انجام آزمایش تعیین حساسیت دارویی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (مولکولی یا روش معمول) در بدو درمان برای کلیه ی بیماران مبتلا به HIV که با تشخیص سل ریوی درمان می شوند، ضروری است. در صورت شک به بیماری سل با سوشهای MDR یا XDR باید بیماران به مراکز ارجاع کشوری و منطقه ای تعیین شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (در حال حاضر بیمارستان مسیح دانشوری) ارجاع شوند.
در صورت رد بیماری فعال سل، احتمال عفونت نهفته سل باید از طریق تست پوستی توبرکولین بررسی شود.

۵. درمان

درمان عفونت نهفته سل: لازم است از درمان کامل همه بیماران HIV مثبت مبتلا به سل نهفته مطمئن شویم. سودمندی درمان سل نهفته، در کسانی که یکی از سه معیار تشخیصی آن (مطابق با آنچه در بخش تشخیص سل نهفته آمد) را ندارند ،اثبات نشده است و در حال حاضر توصیه نمی شود.
رژیم توصیه شده عبارت است از ایزونیازید 5mg/kg/day ، حداکثر تا 300mg به مدت ۹ ماه یا ۲۷۰ دز در مدت ۱۲ ماه. (جدول ۱) مبتلایان به HIV، تحت درمان با INH ، برای به حداقل رساندن بروز نوروپاتی محیطی باید پیریدوکسین (ویتامینB6) دریافت کنند.
از داروی ریفامپین در رژیم پروفیلاکسی نباید استفاده شود.

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

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

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

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

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

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

رژیم های درمانی ضد سل در بزرگسالان مبتلا به HIV مانند افراد غیرمبتلا به HIV است. درمان بیماری سل حساس به دارو باید شامل رژیم ۶ ماهه با فاز اولیهINH ، RIF ، EMB،PZA به مدت دو ماه و سپس فاز ادامه آن با INH و RIF به مدت حداقل چهار ماه باشد. در صورت مثبت بودن اسمیر در پایان ماه دوم، درمان فاز اولیه یک ماه دیگر ادامه می یابد و در پایان ماه سوم اسمیر درخواست می شود که در صورت مثبت بودن خلط، مجددا آزمایش حساسیت دارویی درخواست می شود. در صورت منفی بودن وارد فاز نگهدارنده میشود. در بیماران مبتلا سل ریوی در صورت وجود حفره ، درگیری گسترده و شدید و یا پاسخ تأخیری به درمان و کشت مثبت در انتهای ماه دوم ، طولانی کردن درمان تا ۹ ماه یعنی سه ماه اضافی با INH و RIF لازم است. همه افراد مبتلا به HIV که با INH درمان می شوند باید مکمل پیریدوکسین دریافت کنند.

در اغلب بیماران مبتلا به سل خارج ریوی رژیم ۶ ماهه (۲ ماه RIF، INH ، PZA و EMB و بعد از آن چهار ماه INH و RIF) توصیه می شود. موارد استثنایی این درمان ۶ ماهه شامل سل اعصاب مرکزی (توبرکولوما یا منتژیت) ، سل میلیاری، سل مفصل و استخوان است که بیشتر متخصصان درمان ۱۲-۹ ماهه را توصیه می کنند.

در درمان سل پریکارد و سل اعصاب مرکزی، کورتیکوستروئید باید اضافه شود. درمان با کورتیکوستروئید باید در اولین فرصت ممکن شروع شود و به مدت ۸-۶ هفته ادامه یابد. رژیم های کورتیکوستروئید پیشنهاد شده عبارتند از دگزامتازون ۰/۳-۰/۴ mg/kg روزانه و تبدیل آن به فرم خوراکی یا پردنیزولون تا سه هفته اول و کاهش تدریجی آن طی ۵-۳ هفته و یا از ابتدا پردنیزولون ۱ mg/kg به مدت سه هفته و کاهش تدریجی آن طی ۵-۳ هفته. تصمیم گیری برای شروع کورتیکوستروئید وریدی و تبدیل به درمان خوراکی باید براساس میزان بهبود بالینی و به صورت فرد به فرد انجام شود.

توصیه های درمانی در جدول ۲ خلاصه شده است:

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

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

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

بهترین راه جلوگیری از عود و نیز چگونگی ارتباط تعداد CD4 با احتمال شکست درمان و عود هنوز مشخص نشده است.

نوزادان متولد شده از مادرانی که طی بارداری تحت درمان با ریفامپین بوده اند باید برای کاهش خطر اختلالات خونریزی دهنده ، Vit K (10mg) دریافت کنند.

۶.تجویز داروهای ضد رتروویروسی و درمان بیماری سل

در مبتلایان به HIV که دچار سل شده اند، اولویت درمانی با سل است. اگرچه توجه به این نکته نیز ضروری است که شروع به موقع درمان ضدرتروویروسی 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.

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

۱. افرادی که قبل از تشخیص سل تحت درمان ضدرتروویروسی بوده اند: در این گروه باید ضمن ادامه درمانARV برایشان درمان ضدسل را به محض تشخیص سل شروع کرد. در این شرایط باید به دونکته توجه داشت:

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

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

این بیماران خود شامل دو گروهند:

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

II. افرادی که به هر دلیلی در رژیم دارویی ARV آنها داروهای مهارکننده پروتئاز وجود دارد و امکان تغییر رژیم ضدرتروویروسی و جایگزینی داروهای مهارکننده پروتئاز در آنها نباشد: در چنین حالتی، اگر به داروی ریفابوتین دسترسی وجود داشته باشد؛ درمان ضدسل استاندارد برای بیماران همانند افراد غیر مبتلا به HIV تجویز می شود و فقط ریفابوتین جایگزین ریفامپین می گردد(ریفابوتین در صورت تجویز همزمان با لپیناویر/ریتوناویر باید ۱۵۰میلیگرم هفته ای سه بار تجویز شود.) اما اگر ریفابوتین قابل دسترسی نباشد، جایگزینی مهارکننده پروتئاز با افاویرنز توصیه می شود. اگر نتوان به هر علتی داروی مهارکننده پروتئاز را با افاویرنز جایگزین نمود ، از رژیم زیدوودین،لامی وودین و آباکاویر همراه با درمان ضد سل استاندارد استفاده شود. در این گروه از بیماران پس از تکمیل درمان ضد سل باید رژیم ART بیمار به رژیم قبلی یا یکی از رژیم های ترجیحی مطابق با دستورالعمل کشوری تغییر یابد.

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

1. ZDV(300mg BID) +3TC(150mg BID)+EFV(600mg daily) or NVP (400 mg daily)

or

2. TDF(300mg daily)+ 3TC+EFV or NVP

رژیم دوم برای مواردی است که ابتلا همزمان به هپاتیت B دارند

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

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

ZDV+3TC+ABC(300mg BID)

or

ZDV+3TC+TDF

کوتریموکسازول: تجویز همزمان کوتریموکسازول (برای بزرگسالان روزی ۲ عدد قرص بزرگسال) برای تمامی بیماران تا پایان دوره درمان سل توصیه میشود. پس از خاتمه درمان سل، بر اساس شرایط بیمار برای ادامه کوتریموکسازول تصمیم گیری خواهد شد.

۷.پایش درمان و عوارض جانبی

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

- در بیماران مبتلا به HIV که تحت درمان برای عفونت نهفته سل هستند باید بررسی های آزمایشگاهی پایه شامل موارد زیر انجام شود:
  - ارزیابی عملکرد کبدی (آمینوترانسفرازها، بیلروبین، و آلکالن فسفاتاز) به صورت پایه و سپس در افراد مسن، الکلی و سابقه بیماری کبدی باید هر ۳-۱ماه چک شود. در صورتی که در بیماران مبتلا به HIV اختلالاتی در آزمایش های اولیه عملکرد کبدی وجود داشته باشد، پایش مکرر آزمایشگاهی لازم است.
  - شمارش سلولهای خونی، پلاکت و کراتی نین
- در بیمارانی که برای عفونت نهفته سل درمان می شوند باید حداقل به صورت ماهانه به وسیله شرح حال و ارزیابی بالینی با تکیه بر علائم هپاتیت و نوروپاتی و مصرف دارو، مراقبت شوند. باید به بیماران توصیه شود که در صورت بروز علائم حاکی از وقوع هپاتیت نظیر تهوع ، استفراغ ، زردی یا پررنگ شدن ادرار بلافاصله درمان را قطع کنند و به پزشک مراجعه نمایند. پزشکان در همه شرایط باید در نظر داشته باشند که تنها به اندازه یک ماه دارو برای بیمار نسخه شود. در صورتی که در بیماران مبتلا به HIV اختلالاتی در آزمایش های اولیه عملکرد کبدی وجود داشته باشد و یا مبتلا به بیماری مزمن کبدی و یا تحت درمان با ART باشند، پایش مکرر آزمایشگاهی لازم است.

پایش درمان بیماری فعال سل : پایش روند موفقیت درمان در افراد +HIV مبتلا به سل تقریبا همانند افراد -HIV است. آنچه ممکن است تا حدی متفاوت باشد روند و دقت پایش و مدیریت عوارض جانبی است. برای اطمینان از موفقیت درمان، ارزیابی پایه و پیگیری ماهانه شامل ارزیابی های دوره ای بالینی، باکتریولوژیک و آزمایشگاهی، الزامیست. شرح حال بالینی و آزمایشات پایه برای ارزیابی عملکرد کبدی ، عملکرد کلیوی (کراتی نین سرم)، شمارش کامل سلولهای خونی و پلاکت و شمارش CD4 برای همه بیماران پیشنهاد می گردد. برای تصمیم گیری درباره طول دوره فاز نگهدارنده باید ۸ هفته بعد از شروع درمان نمونه های خلط گرفته شود و مطابق با آنچه پیش از این گفته شد، عمل شود. نمونه های بعدی مطابق پروتکل کشوری سل ارسال شود.

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

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

بیمارانی که اسمیر خلط آنها بعد از ۵ ماه درمان از نظر AFB مثبت باشد، باید به عنوان موارد شکست درمان در نظر گرفته و درمان مناسب آن انجام شود. در هر ویزیت باید درباره پایبندی و عوارض نامطلوب احتمالی داروهای ضد سل از بیماران سوال شود. در همه ویزیت ها باید بیماران از نظر وجود علائم ونشانه های گوارشی وکبدی بررسی شوند. از بیماران تحت درمان با EMB، باید درباره تاری دید و یا اسکوتوم سئوال شود و از نظر حدت بینایی معاینه شوند.

رادیوگرافی قفسه سینه در ابتدا و انتهای درمان درخواست شود.

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

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

- ✓ عوارض گوارشی (شامل تهوع، استفراغ یا بی اشتهایی) با بسیاری از داروهای ضد سل به طور شایع مشاهده می شوند. در صورت وقوع علائم گوارشی، اندازه گیری آمینو ترانسفرازها و بیلیروبین الزامی است تا سمیت کبدی رد شود. در صورتی که سطح آمینوترانسفراز ها 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 حدود ۲۰ درصد بیماران درمان شده با رژیم استاندارد چهار دارویی ضد سل افزایش آمینوترانسفرازها پیدا می کنند. آسیب کبدی ناشی از دارو ممکن است در اثر INH ، RIF و یا PZA ایجاد شود و به صورت افزایش سه برابر یا بیشتر از بالاترین حد طبیعی (ULN) درمیزانAST در صورت وجود علائم ، یا افزایش ۵ برابر یا بیشتر از ULN در غیاب علائم تعریف می شود. علاوه بر افزایش AST گاه افزایش نامتناسب در بیلروبین و آلکالن فسفاتاز وجود دارد. این الگوی اخیر بیشتر با سمیت کبدی ریفامپین مطابقت دارد تا سمیت کبدی INH یا PZA. در صورت افزایش AST به میزان کمتر از سه برابر ULN در غیاب علائم بالینی نباید تغییری در درمان سل داده شود. ولی دفعات پایش بالینی و آزمایشگاهی باید افزایش یابد .
- ✓ در بیشتر بیماران افزایش بدون علامت آمینو ترانسفراز خودبخود برطرف می شود. در صورت افزایش امینو ترانسفرازها به میزان ۵ برابر ULN یا بیشتر، صرفنظر از وجود علائم بالینی،یا افزایش ۳ برابر ULN یا بیشتر همراه با علائم، و یا افزایش قابل توجه بیلروبین یا آلکالن فسفاتاز ، داروهای هپاتوتوکسیک باید قطع شوند و بیمار فوراً ارزیابی شود. برای هر گونه افزایش جدید قابل توجه در ترانس آمینازها یا بیلیروبین، آزمایش سرولوژیک هپاتیت A و B و C باید انجام شود و درباره علائم حاکی از بیماری مجاری صفراوی و مواجهه با الکل و سایر مواد هپاتوتوکسیک از بیمار سئوال 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 هپاتوتوکیستیی ، سه داروی ضد سل غیر هپاتوتوکسیک یا بیشتر جایگزین شود. داروهای ضد سل مظنون به سمیت ، بعد از برگشت میزان AST به کمتر از ۲ برابرULN یا نزدیک به میزان پایه در بیماران دارای اختلالات قبلی ، باید یکی یکی دوباره شروع شوند.
- ✓ از آنجا که ریفامپین جزء مهم رژیم درمان سل 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 انزیم های کبدی در طی ۳ روز تایک هفته پس از شروع آن دیده نشد، می توان بعد از یک هفته INH را با دوز کامل شروع کرد. در صورت عدم افزایش آنزیم ها، می توان یک هفته بعد از INH ، PZA را با دوز کامل شروع کرد. اگر علائم عود کنند یا آنزیم ها افزایش پیدا کند آخرین داروی اضافه شده باید قطع شود.
- ✓ 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 صد سل، برای تسکین علامتی باید آنتی هیستامین تجویز نمود. در صورت شدید بودن بثورات ، باید همه داروهای سل تا بهبود قابل توجه بثورات قطع شود و مجدداً به صورت تک تک با دوز کم شروع و در عرض ۳ روز کامل شود. RIF یا ریفابوتین باید ابتدا شروع شود (زیرا از همه کمتر باعث ایجاد راش می شود و نقش آنها در درمان اساسی است) پس از آن به ترتیب INH، P ZA و ETM شروع می شود. ریفامپین می تواند باعث ترومبوسیتوپنی شود و ترومبوسیتوپنی به راش پتشیال منجر گردد. در صورت بروز ترومبوسیتوپنی،

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

- ✓ تب در بیمار مبتلا به HIV که از چند هفته قبل داروهای مؤثر ضد سل دریافت کرده، ممکن است نشان دهنده IRIS ، عفونت اضافی یا تب دارویی باشد. بیمار باید ابتدا از نظر IRIS و عفونت اضافی بررسی شود و در صورت مطرح بودن جدی تب دارویی با فرد متخصص مشاوره شود.
- ✓ در صورتی که در رژیم درمانی، حداقل یکی از داروهای INH، RIF و یا PZA به هر دلیلی قطع شود، دوره درمان بر اساس دستورالعمل کشوری سل طولانی تر می شود.

سندرم تجدید ساختار ایمنی ناشی از سل: علائم و نشانه های IRIS ناشی از سل ممکن است شامل موارد زیر باشد: تب بالا ، لنفادنوپاتی جدید و یا بدتر شدن لنفادنوپاتی (مدیاستیال و محیطی)، وخامت علائم ریوی و افرایش انفیلتراسیون ریوی در پرتونگاری، افزایش یا ایجاد مایع جدید در پلور. تظاهرات غیر ریوی IRIS عبارتند از: افزایش اندازه ضایعات سیستم عصبی مرکزی، آبسه های پوستی و احشایی، گسترش ضایعات استخوانی و ایجاد هیپرکلسمی.

در بیماران تحت درمان برای سل فعال ، شروع IRIS ناشی ازسل معمولاً در طی سه ماه اول شروع ART رخ می دهد، بویژه با تعداد CD4 کمتر از ۵۰. این سندرم معمولاً خود محدود شونده است . در صورتی که شدید باشد، بدون تغییییر در رژیم درمانی ضد سل یا ضدرتروویروسی از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و یا از پردنیزولون به مقدار1mg/ 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.

۸. چند نکته مهم

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

نکات مهم در مصرف کنندگان تزریقی مواد ودرمان سل وHIV:

- لازم است به تداخل داروهای ضد سل و ART با مصرف مواد توجه شود:
  - ریفامپین باعث کاهش در سطح سرمی متادون (۶۸-۳۳ درصد) میشود. در صورت بروز علائم بالینی ناشی از کمبود متادون ، افزایش دوز آن لازم است.
- عوارض کبدی داروهای ضدسل در مبتلایان به هپاتیت های مزمن C و یا B ، بیشتر دیده می شود.
- دسترسی این بیماران به سیستم مراقبت بهداشتی کمتر است.
- می توان از برنامه های کاهش آسیب برای بهبود کیفیت برنامه درمانی سود برد.

پیشگیری از مواجهه با میکوباکتریوم توبرکلوزیس:

- همه بیماران مبتلا به سل ریوی شناخته شده یا مشکوک به آن ، باید از نظر فیزیکی از سایر بیماران و به ویژه از بیماران مبتلا به عفونت HIV، جدا شوند .
- بیمار مبتلا به سل مسری، برای برگشت به مکان های زندگی جمعی یا هر مکان دیگری که ممکن است با افراد مستعد مواجهه داشته باشد، باید حداقل دو هفته درمان شده باشد و بهبود بالینی نشان دهد و چنانچه پس از خروج از ایزولاسیون به محیط های با تراکم جمعیت بالا مثل زندان ها وارد می شوند باید سه نمونه منفی متوالی خلط داشته باشد. (خلط با کیفیت مناسب به فواصل ۸ ساعت یا بیشتر که یک نمونه آن خلط صبحگاهی باشد)

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

آموزش بیمار:

- در مورد افراد مبتلا به عفونت نهفته سل، بیماران باید بدانند که با این که میکروب سل را در بدن خود دارند ولی به دلیل نهفته بودن آن را به دیگران منتقل نمی کنند. ولی از آنجا که مبتلا به عفونت HIV هستند میکروب سل با احتمال بیشتری در آینده ممکن است باعث بیماری آنها شود. داروهایی که برای بیماران شروع می شوند به کشتن میکروب سل کمک می کنند و احتمال ایجاد بیماری فعال را بسیار کاهش می دهند.
- بیماران مبتلا به سل فعال باید اطلاع داشته باشند که همه بیماران دارای خلط مثبت می توانند دیگران را به سل آلوده کنند. همه افراد دارای مواجهه نزدیک با این بیماران به ویژه کودکان باید در اولین فرصت از نظر سل غربالگری شوند و در صورت نداشتن بیماری فعال سل، با توجه به دستورالعمل کشوری سل و این دستورالعمل برای پیشگیری سل دارو دریافت کنند.
- بیماران باید توجه داشته باشند که اگر عوارض جانبی نامطلوبی مانند راش یا خارش یا حالت تهوع، استفراغ، بی اشتهایی یا درد شکمی داشته باشند و یا متوجه پررنگ شدن ادرار و یا تغییر رنگ ادرار به رنگ نوشابه ویا 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 .
- به بیماران در مورد افزایش اختمال 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 ۳/۵ گرم در روز استامینوفن مصرف کنند. در این بیماران انجام آزمایش های منظم خونی باعث اطمینان از کار کرد مناسب کبدی می شود .بنابراین مهم است که به موقع جهت پیگیری مراجعه نمایند.

- بیماران باید فهرست همه داروها، ویتامین ها و مکمل های دارویی خود یا خود این داروها را با هر ویزیت به درمانگاه بیاورند تا مراقبان بهداشتی آنها را بررسی کنند و از نداشتن تداخل های دارویی مطمئن شوند.
- ریفامپین باعث تغییر رنگ عرق ، اشک ، ادرار ولنزهای تماسی پلاستیکی به رنگ نارنجی می شود و اهمیتی ندارد.
- ریفامپین قرص های پیشگیری از بارداری را بی تأثیر می سازد.

منابع:

1. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. DHHS, June 18, ۲۰۰۸, USA.
2. Eramova I, Matic S, and Munz M. Management of Tuberculosis and HIV Coinfection Clinical Protocol for the WHO European Region .World Health Organization 2006, Denmark.
3. TB/HIV A CLINICAL MANUAL.World Health Organization, Switzerland, 2004.
4. Clinical Manual for Management of the HIV-Infected Adult.AETC National Resource CenterUniversity of Medicine and Dentistry of New Jersey, 2006, USA.
5. Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes - Third edition; WHO/CDS/TB/2003.313 (Revised June 2004)
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; WHO/HTM/TB/2008.402

۷. دستورالعمل کشوری سل. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماریها، ۱۳۸۴.

۸. دستورالعمل کشوری ارزیابی بیمار مبتلا به HIV/AIDS ودرمان ضدتروویروسی در بزرگسالان و نوجوانان. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماریها. مهر ۱۳۸۹.

9. Moreno S, Hernández B and Dronda F. Antiretroviral Therapy in AIDS Patients with Tuberculosis .AIDS Reviews 2006; 8:115-24.