

درسنامه سل

دکتر مجید مرجانی، دانشیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* محتوای این درسنامه بر پایه کتاب هاریسون ۲۰۱۸ نگاشته شده است و سعی شده در مواردی که لازم بوده توضیحات بیشتری داده شود. با توجه به اینکه راهنمای کشوری مبارزه با سل به عنوان منبع امتحانی آزمون های پیش کارورزی و پذیرش دستیار تعیین شده است و مطالبی از آن بر اساس شرایط اپیدمیولوژیک متفاوت با رفرنس اصلی است، این موارد ذکر و در متن داخل کادر آورده شده است.^۱

🏠 دانشجویان عزیز توجه نمایند که مطالعه این متن آنان را از مطالعه رفرنس اصلی بی نیاز نخواهد ساخت.

عامل ایجاد کننده

شایعترین عامل ایجاد کننده بیماری سل میکوباکتریوم توبرکلوزیس (M.TB) می باشد.^۲ هفت گونه دیگر میکوباکتریوم ها هم باعث سل می شوند که M. bovis از بقیه شایعتر است (عامل سل گاوی که از طریق شیر غیر پاستوریزه به انسان منتقل می شود). به مجموعه میکوباکتریومهایی که سبب سل در انسان می شوند M. tuberculosis complex و به سایر میکوباکتریوم ها NTM (میکوباکتریوم های غیر سلی) یا مایکو باکتریوم های آتپیک می گویند. میکوباکتریوم ها باسیل های هوازی هستند که با رنگ آمیزی اسید فاست رنگ می گیرند. (تصویر شماره ۱-۱۷۳ هاریسون ۲۰۱۸)

^۱ لینک دسترسی به کتاب راهنمای کشوری سل:

http://tb-lep.behdasht.gov.ir/Tutorial_Documents_Inside.aspx

خصوصاً مطالعه الگوریتم ها و جداول مفید می باشند.

^۲ به باسیل سل باسیل کخ یا BK نیز می گویند.

بیشتر بدانید: سایر ژرم های اسید فاست عبارتند از: نوکاردیا، رودوکوکوس، لژیونلا micdadei و برخی از تک یاخته ها (ایزوسپورا و کریپتوسپوریدیوم).



اپیدمیولوژی

وضعیت سل در دنیا

سالانه حدوداً دو میلیون نفر در دنیا به سل مبتلا و حدود ۱/۷ میلیون نفر از این بیماری می میرند. ۱۰٪ مبتلایان به سل همزمان عفونت HIV دارند و ۶۰۰۰۰۰ نفر از افراد مسلول به فرم بسیار مقاوم بیماری مبتلا هستند.

وضعیت سل در ایران

در سال ۱۳۹۶ بروز تمام اشکال سل در ایران حدود ۱۱ در ۱۰۰۰۰۰ نفر بوده است و بالاترین بروز در استان های سیستان و بلوچستان و پس از آن از استان گلستان گزارش شده است. در مجموع کشور ایران از نظر بروز و شیوع سل در وضعیت متوسط خوب قرار دارد. در صورت مراجعه به لینک زیر اطلاعات مبسوطی از وضعیت سل در کشور و پراکندگی آن در استان های مختلف را می توانید به دست آورید.

http://tb-lep.behdasht.gov.ir/TB_Situation_in_Iran.aspx

سیر طبیعی بیماری

مخزن سل فرد مبتلا به بیماری سل ریوی است. خصوصاً اگر در ریه ضایعه cavitary موجود و اسمیر خلط مثبت باشد. سل ریوی کشت منفی غیر مسری بوده و در انواع خارج ریوی فقط سل حنجره واگیر دارد. هر فرد مسلول اسمیر مثبت سالانه حدود ۲۰ نفر را آلوده می کند. انتقال از طریق ذرات اُئروسول (کوچکتر از ۵ میکرون) می باشد که تا چند ساعت در هوا معلق می مانند و از راه تنفس وارد ریه فرد سالم می شوند. راه


های دیگر انتقال بسیار نادر و بی اهمیت هستند. احتمال انتقال سل به شرایط محیطی (میزان و شدت تماس فرد سالم و مسلول) بستگی دارد ولی هر فرد آلوده الزاماً بیمار نمی شود و بروز بیماری در افراد آلوده به شرایط درونی آن فرد خصوصاً وضعیت سیستم ایمنی بستگی دارد (جدول ۱-۱۷۳ کتاب را ملاحظه فرمایید).


مهمترین ریسک فاکتورهای تبدیل آلودگی به بیماری عبارتند از تماس اخیر، عفونت HIV ، ابتلا به سیلیکوزیس، نارسایی کلیوی، پیوند عضو و بای پاس ژژنویلیال. پنج درصد از افرادی که با باسیل سل آلوده می شوند طی ۱۸ ماه اول پس از ورود میکروب به بدن دچار بیماری سل می گردند. به این نوع از سل که عمدتاً در کودکان و افراد با نقص سیستم ایمنی رخ می دهد و قابلیت سرایت کمتری دارد (چرا که تعداد باسیل کمتر است) **سل اولیه (Primary)** می گویند. در پنج درصد دیگر از افراد آلوده، بروز علائم بیماری سال ها بعد و به دنبال فعال شدن مجدد باسیل بعد از یک دوره نهفتگی است که به آن **سل ثانویه** یا **Reactivated** یا **Post primary** می گویند. نهایتاً نود درصد افراد آلوده هیچ گاه سل نمی گیرند که به آن **عفونت نهفته (latent)** یا پایدار (**Per suster**) گفته می شود. این افراد بدون علامت و عملاً سالم هستند و قابلیت انتقال بیماری را ندارند. از نظر سنی بیشترین بروز سل در انتهای نوجوانی و ابتدای بزرگسالی است و از نظر جنسیت بیماری در سنین ۲۵ تا ۳۵ سالگی در خانمها و پس از آن در آقایان شایع تر است. در صورت بروز **سل فعال^۱ (TB disease)** و عدم درمان آن یک سوم مبتلایان طی یک سال و ۶۰٪ آنها طی ۵ سال خواهند مرد. از سوی دیگر در موارد خفیف ممکن است بیماری خود به خود خوب شود.


از زمان ورود باسیل به بدن تا برانگیخته شدن سیستم ایمنی (که عمدتاً سیستم ایمنی سلولار می باشد) باسیل از راه خون یا لنف به سایر قسمتهای ریه و سایر ارگان ها مهاجرت می کند. طی دو تا چهار هفته سیستم ایمنی از دو مسیر به حضور باسیل واکنش نشان می دهد: ۱- فعال شدن ماکروفاژها به واسطه

^۱ در واقع کسانی که با باسیل سل آلوده شده اند را می توان به دو گروه تقسیم کرد، کسانی که بیمار نشده اند که عفونت نهفته دارند و کسانی که بیمار شده اند که سل فعال دارند و این افراد خود به دو گروه سل اولیه و سل ثانویه تقسیم می شوند.

لنفوسیت‌های T و اینترفرون گاما (که منجر به ایجاد گرانولوم می شود). ۲- پاسخ تخریب بافتی که از نوع افزایش حساسیت تاخیری است و باعث نکروز کازئوز می شود. معمولاً ترکیبی از هر دو واکنش فوق دیده می شود و غلبه یکی بر دیگری است که تعیین کننده تابلوی بیماری است. نکروز وسیع منجر به ایجاد حفره یا حفرات در ریه (cavitory lesion) می گردد.

 **نکته ۱:** سلولهای T لنفوسیت CD4 مثبت در کنترل بیماری سل نقش بسیار مهمی دارند که توجه کننده شیوع بسیار بالاتر سل در افراد مبتلا به عفونت HIV است.

 **نکته ۲:** گرانولوم در سل معمولاً نکروزان و از نوع کازئوز است ولی می تواند غیر نکروزان هم باشد. توجه به این نکته ضروری است که گرانولوم در بسیاری از بیماریهای دیگر هم می تواند دیده شود.

 **سؤال:** آیا می توانید سایر بیماریهای گرانولوماتوز را نام ببرید؟

تظاهرات بالینی

سل در افراد عادی در ۱۰ تا ۴۰٪ موارد خارج ریوی است. این میزان افراد در HIV مثبت بیشتر و تا دو سوم موارد را شامل می شود.

سل ریوی

- سل ریوی اولیه

به طور معمول محل ورود باسیل سل به ریه، نواحی میانی و تحتانی آن است. قبل از اینکه سیستم ایمنی بتواند رشد باسیل را محدود کند ممکن است در این ناحیه ضایعه کوچکی در پارانشیم ریه ایجاد و خود به خود بهبود یابد که گاهاً بقایای آن به صورت یک ضایعه کوچک فیبروتیک و گاه کلسیفیه در CXR دیده شود و به آن Ghon focus و اگر همراه با لنفادنوپاتی کلسیفیه در ناف ریه باشد به آن Ghon complex می گویند و اهمیت بالینی ندارد. چنانچه سل ریوی رخ دهد (۵٪ موارد) در نواحی میانی و تحتانی ریه

ایجاد ضایعه می کند و در دو سوم موارد همراه با افیوژن پلور است. در کودکان کم سن و سال ممکن است فقط آدنوپاتی یک طرفه ناف ریه وجود داشته باشد (که می تواند به انسداد برونش، کلاپس، برونشکتازی و پنومونی بیانجامد) و یا ندرتاً همراه با سل منتشر یا مننژیت سلی باشد.

– سل ریوی Post-primary

سل post primary عمدتاً نواحی فوقانی ریه (سگمان آپیکال و خلفی لوبهای فوقانی) و در رتبه بعدی سگمان فوقانی لوب تحتانی را درگیر می کند و باعث ایجاد کاویته می شود.

علائم سل ریوی عبارتند از سرفه (> ۹۰٪ موارد) تب، کاهش وزن ، کاهش اشتها ، تب، تعریق شبانه و هموپتیزی (۲۰-۳۰٪ موارد) .

علت خلط خونی ماسیو می تواند این موارد باشد:

۱- سائیدگی جدار یک رگ در دیواره ضایعه کاویتاری

۲- پارگی یک رگ متسع در داخل کاویته^۱ (آنوریسم Rasmussen's)

۳- تشکیل آسپرژیلوما^۲ در داخل کاویته

معاینه ریه در بیماران مسلول در بسیاری از موارد طبیعی است ولی ممکن است رال دمی (خصوصاً بعد از سرفه) ، صدای آمفوریک (روی کاویته بزرگ) یا کاهش صدا (به علت مایع پلور) وجود داشته باشند.

علائم آزمایشگاهی غیر اختصاصی:

آنمی خفیف (عمدتاً نورموکروم نورموسیتیک)، لکوسیتوز، ترومبوسیتوز، ESR بالا

نکته ۱: سل از عللی است که می تواند به نحو شایع ESR را بالا ببرد.



^۱ به خونریزی های بسیار شدید و کشنده منجر می شود.
^۲ آسپرژیلوما یک توپ قارچی است که داخل حفره ناشی از سل رشد می کند و باعث سائیدگی دیواره حفره و یا تهاجم قارچ به آن و خونریزی می گردد.

نکته ۲: در هر بیمار با سرفه طولانی تر از دو تا سه هفته و علت نامعلوم، به سل فکر و آن را رد



کنید.

نکته ۳: سل از علل نسبتاً شایع تب با منشا نامعلوم (FUO)^۱ در ایران است. در موارد **FUO**



حتماً به فکر سل باشید.

سل خارج ریوی

هر عضوی توسط سل ممکن است درگیر شود ولی شایع ترین فرم سل خارج ریوی، سل غدد لنفاوی و بعد از آن سل پلور می باشد.

- لنفادنیت سلی

سل غدد لنفاوی به صورت بزرگی بدون درد غدد لنفاوی تظاهر می کند و شایعترین محل آن در زنجیره خلفی گردنی و سوپراکلاویکولر می باشد. در شروع چند لنف نود بزرگ جدا از هم مشاهده می شود که نهایتاً در هم ادغام و به شکل یک توده درآمده ممکن است فیستولیزه هم بشود. در نیمی از موارد همزمان ریه درگیر است و انجام FNA و بیوپسی^۲ excisional غده لنفاوی (از نظر وجود گرانولوم، اسمیر و کشت BK) به تشخیص کمک می کند. تشخیص های افتراقی شامل سایر علل عفونی و غیر عفونی خصوصاً لنفوم و متاستاز می باشد.

- سل پلور

پلورزی سلی ممکن است در زمینه سل اولیه (عمدتاً ایزوله و به علت ورود آنتی ژنهای مایکوباکتریوم به فضای پلور) و یا در سل ثانویه (همراه با درگیری پارانشیم ریه) دیده شود. در مجموع در یک سوم موارد در CXR ریه هم همزمان درگیر است. مایع پلور گاهی رنگ یا خونی از نوع اگزوداتیو، معمولاً پروتئین بالا و قند

^۱ Fever with unknown origin

^۲ منظور این است که یک غده لنفاوی به صورت کامل خارج شود تا از ایجاد فیستول جلوگیری شود.

طبیعی یا پایین دارد و اکثریت سلولهای التهابی لنفوسیت هستند (مگر مراحل اولیه). سلولهای مزوتلیالی به ندرت مشاهده می شود. اسمیر مایع پلور از نظر BK به ندرت مثبت ولی کشت با احتمال بالاتری مثبت می شود. سطح ADA در مایع پلور چنانچه بالای ۴۰ باشد به نفع سل می باشد ولی اختصاصی نیست. در بسیاری موارد جهت تشخیص لازم است بیوپسی از پلور به روش بسته یا باز (به صورت پلوروسکوپی یا VATS^۱) انجام شود و نمونه جهت پاتولوژی و کشت ارسال گردد. PCR مایع پلور به ندرت مثبت می شود.

پلورزی سلی حتی ممکن است بدون درمان بهبود یابد ولی با توجه به خطر بالای عود سل، درمان ضروری است. نوع دیگری از درگیری پلور در سل به علت پاره شدن یک ضایعه cavitory از داخل پارانشیم ریه به فضای پلور رخ میدهد که آن را آمپیم سلی می نامند و معمولاً مایع و هوا در پلور وجود دارد. آمپیم سلی نیازمند درمان همزمان دارویی و جراحی (گذاشتن لوله سینه، دکورتیکاسیون) می باشد.

نکته ۱: ADA در مایع پلور در تشخیص سل به تنهایی کافی نیست و تنها یک تست کمک کننده



است.

سؤال: چه بیماریهای عفونی و غیر عفونی را می شناسید که ADA مایع پلور را بالا می برند؟



نکته ۲: پلورزی سلی معمولاً یک طرفه بوده، ماسیو نمی باشد.




- سل ادراری - تناسلی

هم زمان با سل دستگاه ادراری تناسلی در سه چهارم موارد سل ریوی هم وجود دارد. بیمار ممکن است علائم عفونت ادراری مانند سوزش ادراری، تکرر یا درد پهلو داشته باشد ولی کشت های ادرار از نظر باکتری های معمول منفی می شود. در ۹۰٪ موارد هماچوری یا پیوری وجود دارد. درگیری حالب باعث تنگی در آن و هیدرونفروز و آسیب به کلیه می گردد. چنانچه سه نمونه ادرار صبحگاهی جهت کشت BK ارسال شود تا ۹۰٪ به تشخیص کمک می کند.

^۱ Video associated thoracoscopic surgery


درگیری دستگاه تناسلی در آقایان به صورت اپیدیدیموارکیت، پروستاتیت و ارکیت رخ می دهد. در خانمها ممکن است لوله های رحمی یا آندومتر درگیر شود و موجب نازایی گردد. بررسی ادرار در این موارد هم تا حد زیادی کمک کننده است.


 **نکته:** در ایران در هر مرد مبتلا به اپیدیدیموارکیت باید به سل و بروسلوز هم فکر کرد.


- سل استخوان

شایعترین محل سل استخوان، مهره های ناحیه پشتی (توراسیک) می باشد. معمولاً دو یا چند مهره مجاور و دیسک بین مهره ای درگیر بوده، منجر به تخریب مهره ها، ایجاد دفورمیتی (قوز) و فشار روی نخاع می گردد. همچنین با درگیری مجاورتی باعث آبسه های پاراسپینال خصوصاً آبسه پسواس می شود. تشخیص با نمونه گیری از آبسه یا بیوپسی استخوان است.

آرتریت سلی معمولاً مفاصل بزرگ مانند ران و هیپ را درگیر می کند، ماهیت مزمن دارد و ممکن است فیستول هم وجود داشته باشد. در مایع مفصلی ارجحیت با سلولهای التهابی تک هسته ای است و تشخیص با تهیه اسمیر و کشت از مایع مفصلی و نهایتاً بیوپسی سینوویوم می باشد.

 **نکته ۱:** به اسپوندیلیت سلی بیماری **pott's** می گویند.


 **نکته ۲:** در صورت بروز پاراپلزی یا اختلال اسفنکتری دخالت اورژانسی جراحی ضروری است.

 **توصیه:** به جدول ۱-۱۶۴ هاریسون جهت مقایسه اسپوندیلیت سلی و بروسلوزی که هر دو در ایران شایع هستند مراجعه شود (بسیار مهم).

- سل سیستم اعصاب مرکزی

میکروب سل از طریق خون (در سل ریوی اولیه یا ثانویه) می تواند به **CNS** برود. همچنین ممکن است یک توپرکل در ناحیه ساب اپاندیمال به فضای ساب آراکنوئید پاره شود و ایجاد مننژیت سلی کند. مننژیت

سلی تحت حاد یا مزمن است و معمولاً سه فاز دارد. فاز اول سردرد و علائم خفیف منتال (مانند فراموشی یا تغییر رفتار) وجود دارد. سپس علائم مننژه (مانند تب، سردرد شدید، سفتی گردن و ...) بروز می کند. در این مرحله چون عمدتاً مننژ ناحیه کف مغز درگیر می شود درگیری اعصاب کرانیال خصوصاً اعصاب حرکتی چشم ها شایع است (به نحو شایعی فلج عصب شش و دوبینی رخ می دهد). چنانچه بیماری تشخیص داده نشود در مرحله آخر منجر به کوما، هیدروسفالی و نهایتاً مرگ می گردد.

 **نکته:** دو فرم از سل تقریباً همیشه در غیاب درمان منجر به مرگ می شوند. سل ارزنی و مننژیت سلی.

پلئوسیتوز **CSF** به صورت ارجحیت لنفوسیت با **Pr** بالا و قند پایین است و احتمال مثبت شدن اسمیر ناچیز ولی کشت و **PCR** (به روش **Gen-xpert**) تا ۸۰٪ مثبت میشود.

 **نکته:** **ADA** بالا در **CSF** به نفع مننژیت سلی است.

در صورت شک بالینی درمان باید سریعاً شروع شود و نباید منتظر جواب آزمایشات ماند. علاوه بر درمان ضد سل، تجویز استروئید به مدت ۶-۸ هفته در کاهش مرگ و میر و عوارض موثر است. علیرغم درمان تا ۲۵٪ موارد عوارض نورولوژیک پایدار باقی می ماند.

نوع دیگر سل **CNS** توپرکولوما است که به صورت توده فضاگیر مدور در مغز می باشد و باعث تشنج و علائم فوکال نورولوژیک می گردد.

- سل دستگاه گوارش

سل می تواند هر جای دستگاه گوارش را درگیر کند ولی شایعترین محل، انتهای ایلئوم و سکوم می باشد که خود را به صورت تب، درد مزمن و توده شکمی، گاه خون در مدفوع و حتی علائم انسداد روده نشان میدهد. فیستول از روده به جدار شکم یا ناحیه آنال نیز دیده می شود و شبیه بیماری کرون می باشد. در صورت

درگیری پری‌توئن آسیت وجود دارد که از نوع اگزودای لنفوسیتیک می باشد و معمولاً جهت تشخیص بیوپسی روده یا پری‌توئن لازم می شود.

- سل پریکارد

پریکاردیت سلی به شکل افیوژن پریکارد و افزایش ضخامت پریکارد بروز می کند و مرگ و میر بالایی دارد (تا ۴۰٪). علائم آن به صورت تب و تنگی نفس و درد سینه بوده گاهی منجر به تامپوناد می شود که از موارد اورژانسی طب می باشد. تشخیص بر مبنای بیوپسی پریکارد و کشت مایع می باشد. هرچند در گذشته توصیه می شد همراه ضد سل استروئید تجویز شود امروزه تجویز روتین استروئید در پریکاردیت سلی مورد تردید می باشد.

- سل منتشر (ارزنی)

هرگاه در جریان سل اولیه یا ثانویه باسیل سل به صورت هماتوژن در کل بدن پخش شود سل منتشر رخ می دهد که معمولاً در عکس ریه به صورت نمای ارزنی (نقاط به ابعاد ۲-۱ میلی متر که به صورت منظم در هر دو ریه پخش هستند) خود را نشان می دهد. هر چند در مراحل اولیه و افراد **HIV** مثبت ممکن است **CXR** طبیعی باشد. به نحو شایعی درگیری سایر ارگانها به صورت هیپاتومگالی، اسپلنومگالی، آدنوپاتی، پلورزی، مننژیت، درگیری چشمی، ریز آنزیمهای کبدی و درگیری مغز استخوان (خصوصاً آنمی، لکوپنی یا حتی پان سائتوپنی) وجود دارد. علائم عمومی مانند تب، کاهش وزن و کاهش اشتها شایع هستند. بیماری ممکن است صرفاً با تب (**FUO**) خود را نشان دهد (فرم **cryptic**) یا سیر سریع مانند **sepsis** داشته باشد (فرم **non-reactive**). در هر دو این حالات تظاهرات خونی شایع هستند.

نکته: جالب است که در نیمی از موارد سل ارزنی تست **PPD** منفی است که علت ضعف شدید



سیستم ایمنی است.

سل و HIV

سل در افراد HIV مثبت شایع تر است و سیر آن سریع تر و مرگ و میر بالاتر است. چنانچه فرد HIV مثبت آلوده به میکروب سل باشد (PPD مثبت باشد) سالانه حدود ده درصد احتمال دارد سل بگیرد (به یاد داریم که این احتمال برای افراد HIV منفی در کل زندگی ده درصد بود). چنانچه تعداد سلول های لنفوسیت CD4 مثبت بیمار بالا باشد تظاهرات بیماری مانند سایر افراد است ولی در کسانی که CD4 پایین دارند سل فرم تیپیک خود را نداشته در این حالت ضمن این که سل خارج ریوی شایع می شود، در فرم ریوی ممکن است به جای قله ریه نواحی میانی و تحتانی یا غدد لنفاوی ناف ریه درگیر شوند یا حتی عکس ریه طبیعی باشد. همچنین PPD و اسمیر خلط ممکن است در بسیاری از این افراد منفی شود ولی ارزش کشت و Gene-Xpert به جای خود باقی است.

بنا بر توصیه سازمان جهانی بهداشت هر فرد مسلول باید از نظر ابتلا به HIV مورد آزمایش



قرار بگیرد. همچنین بیماریابی سل در افراد HIV مثبت ضروری است.



تشخیص:

اسمیر: از دیرباز تهیه اسمیر از نمونه های خلط، مایعات بدن و یا بافت با استفاده از رنگ آمیزی "اسید فاست" جهت تشخیص سل به کار می رفته که در سل ریوی حساسیت حدود ۴۰٪ تا ۶۰٪ دارد. نمونه های مربوط به خلط صبحگاهی ارزش بالاتری دارند و بهتر است حداقل یکی از نمونه های خلط و ترجیحاً همه آن ها مربوط به خلط صبحگاهی باشند.

کشت: روش تشخیصی استاندارد می باشد که در محیط کشت جامد لون اشتاین انجام می شود و نقطه ضعف آن زمان بر بودن است که ۴ تا ۸ هفته طول می کشد. البته امروزه روشهای کشت در محیط مایع هم در دسترس قرار گرفته که زمان مثبت شدن را به ۱۰ تا ۲۰ روز کاهش داده است.

روشهای مولکولی: این روشها مبتنی بر یافتن ماده ژنتیکی میکروب در نمونه بالینی است و حساسیت تشخیصی بین ۷۰ تا ۹۸٪ دارد. لذا به سرعت در حال جایگزین شدن به جای اسمیر می باشند و سازمان جهانی بهداشت استفاده از آن را قویاً در بالغین و اطفال و خصوصاً بیماران HIV مثبت توصیه می کند. قبلاً از آزمایش PCR و اخیراً از روش **Gene-xpert** جهت تشخیص استفاده می شود که در روش **Gene-xpert** طی دو ساعت جواب حاضر می شود و ضمن تشخیص سل، مقاومت دارویی به ریفامپین را هم نشان می دهد. این روش ها نه فقط بر روی خلط بلکه روی مایعات بدن مانند CSF و حتی نمونه های بافتی قابل انجام می باشد.

تعیین مقاومت دارویی: گرچه ارجح است که جهت همه بیماران مسلول مقاومت دارویی به داروهای ضد سل مورد ارزیابی قرار گیرد به علت محدودیت منابع، تست مقاومت دارویی صرفاً در مورد موارد شکست درمان، عود بیماری و یا افراد پرخطر از نظر مقاومت (HIV ، زندانی، تماس با سل مقاوم) انجام می شود که می تواند بر اساس روشهای مبتنی بر کشت و یا با استفاده از روشهای مولکولی انجام شود.

رادیولوژی: رادیولوژی نقش مهمی در تشخیص سل ریوی دارد ولی علیرغم حساسیت بالا، تظاهرات رادیولوژیک اختصاصی نمی باشد و ممکن است با طیف وسیعی از بیماریهای ریوی همخوانی داشته باشند. در سل اولیه نواحی میانی تحتانی ریه درگیر می شود و معمولاً کایتاسیون وجود ندارد ولی ممکن است با آدنوپاتی ناف ریه همراه باشد. در فرم کلاسیک سل ثانویه، درگیری لوب فوقانی (عمدتاً سگمان آپیکوپوستریور) با ایجاد حفره (کایتاری) دیده می شود. معذک حتی ممکن است عکس ریه طبیعی باشد و یا برعکس درگیری وسیع و منتشر وجود داشته باشد. خصوصاً در افراد HIV مثبت ممکن است علیرغم مثبت بودن اسمیر خلط، عکس ریه طبیعی باشد.

سایر روشهای تشخیصی: در صورت نداشتن خلط برای تشخیص سل ریوی می توان از نمونه لاواژ معده (early morning gastric lavage) یا Induced sputum (تحریک خلط با استفاده از نبولایز کردن

سالمین هایپرتونیک) استفاده کرد. همچنین در موارد شک بالا از برونکوسکوپی و لاواژ برونش (BAL¹) استفاده می شود. جهت تشخیص سل خارج ریوی بسته به محل درگیری از نمونه های مایع پلور، مایع CSF ، مایع آسیت، بیوپسی مغز استخوان و کبد (خصوصاً در سل ارزنی) و بیوپسی غدد لنفاوی، استخوان و سایر بافت ها استفاده می شود.

ADA : آدنوزین دآمیناز آنزیمی است که اندازه گیری آن در تشخیص سل پلور، مننژیت سلی و سل شکمی (مایع آسیت) کمک کننده است ولی نه مثبت آن تشخیص را قطعی می کند و نه منفی آن تشخیص را رد می کند و باید آن را در کنار سایر یافته ها تفسیر کرد.

معمولاً سایر روشهای سرولوژی در تشخیص سل کمک کننده نمی باشد.

تشخیص سل نهفته

در سل نهفته به هیچ عنوان باسیل یافت نمی شود و فقط شواهد ایمونولوژیک آلوده شدن با باسیل سل وجود دارند. از دو روش به این منظور استفاده می شود:

- ۱- تست پوستی سل (TST) که با ماده PPD انجام می شود و بر مبنای قطر سفتی ایجاد شده پس از ۷۲ ساعت از تزریق محلول PPD براساس میلی متر تفسیر می شود.
- ۲- روش مبتنی بر ترشح اینترفرون گاما IFN- release assay که در ایران نوع کوانتی فرون آن موجود است و یک آزمایش خون می باشد.

نکات مربوط به TST و کوانتی فرون

- از آنجا که ماده PPD از باسیل M. Bovis تهیه می شود (ولی حاوی باسیل زنده نمی باشد) تست PPD در کسانی که واکسن BCG زده اند یا با سایر مایکوباکتریوم ها تماس داشته اند ممکن است تا درجاتی مثبت شود ولی کوانتی فرون برای میکروب M.Tuberculosis تقریباً اختصاصی است.

¹ Bronchoalveolar lavage

- هر دو روش منفی کاذب دارند و هر دو در افراد مبتلا به سل فعال هم مثبت می شوند لذا نمی توانند بین بیماری فعال و فرم نهفته اختلاف بگذارند.
- در صورت تضعیف سیستم ایمنی حتی اگر فرد سل فعال داشته باشد این آزمایشات منفی می شوند (مثلاً در افراد با HIV پیشرفته).
- در مجموع کوانتی فرون بر PPD ارجحیت دارد (مگر اطفال زیر ۵ سال) ولی هزینه بالاتر و در دسترس نبودن در همه جا محدودیت های آن می باشد.

سؤال جهت دانشجویان علاقمند:

آیا انجام تست PPD می تواند کوانتی فون را به طور کاذب مثبت کند؟



درمان سل:

درمان فرد مسلول نه فقط باعث بهبودی بالای ۹۰٪ در فرد بیمار می شود بلکه در مورد سل ریوی باعث قطع زنجیره انتقال نیز می گردد.

چهار داروی خط اول درمان ضد سل عبارتند از ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید که به جز اتامبوتول بقیه باکتریوساید هستند (استرپتومایسین دیگر به عنوان داروی خط اول ضد سل توصیه نمی شود).

درمان سل به طور معمول ۶ ماه بوده شامل دو فاز حمله ای (یا اولیه) و نگهدارنده می شود. در فاز حمله ای به مدت دو ماه هر چهار دارو تجویز شده هدف آن کاهش تعداد میکروب، ایجاد بهبودی بالینی و شکست زنجیره انتقال می باشد. در فاز نگهدارنده به مدت چهار ماه دو داروی ایزونیازید و ریفامپین تجویز می شود و هدف ریشه کنی بیماری و پیش گیری از عود بعدی می باشد.

داروها باید تحت نظارت مستقیم بهداشتی (DOTS Directly observed treatment short course) مصرف شود تا از مصرف نامرتب و ایجاد باسیل های مقاوم جلوگیری شود.

طبق توصیه سازمان جهانی بهداشت در ایران داروهای ضد سل باید روزانه استفاده شود. همچنین هر چند که برخی منابع درمان ۴ ماهه را در سل ریوی اسمیر و کشت منفی جایز دانسته اند در ایران درمان ضد سل زیر ۶ ماه مجاز نمی باشد.

📖 توصیه می شود جداول ۱۷۳-۳ و ۱۷۳-۲ از کتاب هاریسون مرور شوند.

درمان ضد سل در بارداری: هر چند در برخی منابع توصیه شده که پیرازینامید در خانم های باردار استفاده نشود، در ایران طبق توصیه WHO درمان سل در بارداری و شیردهی با سایر افراد تفاوتی ندارد.

درمان ضد سل در نارسایی کلیوی: داروهای اتامبوتول و پیرازینامید در نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارند.

داروهای ترکیبی: داروهای ضد سل به دو فرم جدا از هم (Split) و ترکیبی (FDC = fixed dose combination) وجود دارند. استفاده از داروهای ترکیبی (چهار ترکیبی جهت فاز حمله ای و دو ترکیبی جهت فاز نگهدارنده) ارجح بوده باعث سهولت تجویز و تبعیت بهتر درمان می گردد و استاندارد درمانی بر مبنای تجویز آنهاست.

پایش درمان: انتظار می رود که در ۸۰٪ بیماران در انتهای ماه دوم درمان کشت خلط منفی باشد. اصولاً بهتر است جهت پایش درمان از کشت استفاده شود و از اسمیر و یا Gen-Xpert استفاده نشود (چون این آزمایشات با باسیل مرده هم ممکن است مثبت شوند).

در صورتیکه پایش درمان با استفاده از اسمیر باشد (مانند آنچه در ایران معمول است) باید در انتهای ماه دوم و پنجم و آخر درمان اسمیر خلط چک شود. چنانچه در انتهای ماه دوم اسمیر خلط هنوز مثبت باشد باید جهت بیمار آنتی بیوگرام انجام شود و بهتر است درمان حمله ای یک ماه بیشتر ادامه یابد.

مدیریت عوارض داروئی: داروهای ضد سل به طور شایع باعث عوارض دارویی خصوصاً عوارض گوارشی و واکنش های حساسیتی (مانند خارش) می شوند که با درمان های حمایتی قابل کنترل هستند.

مهمترین عارضه جدی داروهای ضد سل عوارض کبدی هستند چرا که به جز اتامبوتول، سه داروی دیگر هپاتوتوکسیک می باشند.

تعریف هپاتوکسینه دارویی (اصطلاحاً هپاتیت دارویی) رایز آنزیمهای کبدی به میزان سه برابر حداکثر نرمال (معمولاً ۴۰) در حضور علایم مانند تهوع، استفراغ، دل درد، بی اشتها و ضعف شدید / یا رایز آنزیمهای کبدی به میزان پنج برابر حداکثر نرمال حتی بدون علائم / یا بروز زردی است. توصیه می شود در شروع درمان یک بار تست های عملکرد کبدی (AST, ALT, Alk-ph و بیلی روبین) جهت بیماران چک شود ولی بررسی دوره ای این آزمایشات لازم نیست مگر آنکه بیمار زمینه بیماری کبدی داشته باشد، الکلیک باشد و یا اینکه شواهدی به نفع عوارض کبدی بروز کند. در صورت بروز عوارض کبدی باید داروها قطع و سریعاً بیمار به یک مرکز تخصصی ارجاع شود.

جدول زیر عوارض شایع داروهای ضد سل و شیوه مواجهه با آنها را به اختصار نشان می دهد.

عارضه	شایعترین داروی مسئول	اقدام کنترلی
خارش شدید	همه داروها	تجویز داروهای ضد خارش (مانند هیدروکسی زین)
عوارض گوارشی	همه داروها	در صورت شدید بودن H2 بلاکر یا مهارکننده پمپ
پارستزی	ایزونیازید	تجویز ویتامین B6
آرتريت	پیرازینامید	قطع پیرازینامید
آرتراژی	پیرازینامید	ادامه درمان - NSAID
تاری دید، اختلال در تشخیص رنگها	اتامبوتول	قطع سریع اتامبوتول
عوارض کبدی	ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید	قطع داروها، ارجاع به مرکز تخصصی
بالا رفتن اسید اوریک	پیرازینامید	درمان هاپیراوریسمی (الزاماً نیاز به قطع دارو نمی باشد)
راش شدید پوستی	همه داروها	در صورت شدید بودن باید همه داروها قطع شود. به مراکز تخصصی ارجاع گردد.
افت پلاکت	ریفامپین	ریفامپین باید کلاً قطع شود.

نکات مرتبط با درمان:



- داروهای ضد سل باید ناشتا مصرف شوند.
- ریفامپین باعث تغییر رنگ ادرار و مایعات بدن به رنگ نارنجی می شود.
- تداخل ریفامپین با سایر داروها خصوصاً قرص های ضد بارداری، وارفارین و دیگوکسین مدنظر باشد.
- در ایران به صورت روتین به همه بیماران همراه با داروهای ضد سل ویتامین B6 داده می شود چون اکثر بیماران دچار پارستزی اندامها می شوند.
- در صورت عود بیماری سل باید از ابتدا آنتی بیوگرام انجام گردد.
- درمان مننژیت سلی، سل استخون و سل منتشر بهتر است تا ۱۲ ماه ادامه یابد (دوره نگهدارنده طولانی تر می شود). همچنین در بیماران مسلولی که یکی از موارد HIV، دیابت، نارسایی کلیوی، و یا نقص ایمنی را دارند و در CXR آنها در بدو درمان کایوته مشاهده می شود یا این که در کنار یکی از موارد فوق (دیابت، نارسایی کلیوی)، کشت خلط در انتهای ماه دوم درمان هم مثبت است درمان نه ماهه توصیه می شود. همچنین اگر بیمار در CXR بدو درمان کایوته داشته باشد و کشت خلط در انتهای ماه دوم درمان مثبت باشد درمان نه ماهه است.
- اصولاً درمان در بیماران HIV مثبت مانند سایر افراد است ولی به علت ضرورت همزمان تجویز داروهای HIV ، تداخلات دارویی باید مد نظر باشد.

تعریف سل MDR و XDR

سل MDR یا multi drug resistant نوعی از سل می باشد که میکروب همزمان به دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین مقاوم شده است.

سل XDR یا extensively drug resistant نوعی از سل می باشد که میکروب هم به ایزونیاژید و ریفامپین و هم به داروهای تزریقی خط دوم و کینولونها مقاوم شده است.

بهبود بالینی سل MDR و XDR علیرغم درمان های بسیار طولانی مدت و پرهزینه به ترتیب حدود ۶۰٪ و ۴۰٪ می باشد.

پیشگیری از سل

واکسیناسیون

از باسیل ضعیف شده مایکوباکتریوم بوویس به نام باسیل کالمت و گرین (BCG) جهت واکسیناسیون استفاده می شود. واکسن BCG به طور کامل جلوی ابتلا به سل را نمی گیرد و اثر بخشی آن در مطالعات مختلف از صفر تا ۸۰٪ بوده ولی باعث کاهش سل منتشر و مننژیت سلی در اطفال می شود. این واکسن در کل بی خطر می باشد ولی ندرتاً در افراد مبتلا به برخی از نقائص ایمنی ممکن است به عفونت منتشر و حتی مرگ بیانجامد و همچنین تزریق آن به نوزادان متولد از مادران HIV مثبت ممنوع است.

درمان سل نهفته

درمان سل نهفته به تنهایی راه مناسبی جهت پیشگیری و کنترل سل نمی باشد چرا که حدود یک چهارم جمعیت جهان^۱ LTBI دارند و عملاً نمی توان به همه آنها درمان پیشگیرانه داد. این اقدام نه عملی است و

^۱ مخفف Latent TB infection

نه cost-benefit. لذا سازمان جهانی بهداشت توصیه می کند تنها در این گروه از افراد در صورت اثبات LTBI و حتماً پس از رد سل فعال درمان پیشگیرانه تجویز گردد:

۱- افراد HIV مثبت

۲- افرادی که با فرد مسلول مسری تماس داشته اند

۳- کاندیداهای دریافت عضو پیوندی

۴- بیماران مبتلا به سیلیکوزیس

۵- بیمارانی که دیالیز می شوند

۶- کسانی که کاندید درمان با داروهای آنتی TNF هستند

هر چند در کشورهای مختلف، براساس شیوع سل و میزان امکانات موجود ممکن است گروه های جمعیتی مختلفی را از نظر درمان پیشگیرانه LTBI تحت پوشش قرار گیرند، در ایران سیاست فعلی وزارت بهداشت پوشش گروه های فوق الذکر می باشد. با توجه به شرایط اپیدمیولوژیک کشور ما cut-off تست PPD در برخی موارد با جدول ۵-۱۷۳ کتاب هاریسون تغییراتی دارد که به شرح زیر می باشد (دانشجویان محترم ضروری است جدول ۵-۱۷۳ و ۶-۱۷۳ را نیز با دقت مطالعه کنند):

- HIV ، کودکان زیر ۵ سال مورد تماس با فرد مسلول، بیماران سیلیکوتیک، کاندیدای دریافت عضو

پیوندی و داروهای آنتی TNF : $\geq 5\text{mm}$

- بالغین مورد تماس با فرد مسلول و بیماران دیالیزی : $\geq 10\text{mm}$

در این موارد پس از رد سل فعال درمان پیشگیرانه (جدول ۶-۱۷۳) تجویز می گردد. در ایران تنها رژیمهای پیشگیری مورد قبول وزارت بهداشت رژیم روزانه ایزونیازید به مدت (شش تا) نه ماه یا رژیم هفتگی ایزونیازید - ریفامپنتین به مدت سه ماه می باشد و رژیمهای مبتنی بر ریفامپین مجاز نمی باشد.

آخرین ویرایش: یکم اردیبهشت نود و هشت

پایان