

# مدیریت سل نهفته

دکتر حقیقی پور

متخصص بیماریهای عفونی

عضو هیات علمی دانشگاه

عفونت نهفته سل<sup>۱</sup> که تخمین زده می شود یک چهارم جمعیت دنیا به آن مبتلا هستند، حالتی است که پاسخ سیستم ایمنی به باسیل سل قابل اثبات است، ولی در عین حال هیچ شواهدی حاکی از بیماری فعال سل در فرد وجود ندارد.

خطر تبدیل این حالت به بیماری فعال، در صورتی که نقص ایمنی وجود نداشته باشد، در کل دوره زندگی پنج تا ده درصد و عمدتاً مربوط به پنج سال اول دوره آلودگی (ابتلا به عفونت) است؛ که با استفاده از درمان پیشگیرانه (پروفیلاکسی دارویی) می توان این خطر را بین ۶۰ تا ۹۰ درصد کاهش داد.

برای دستیابی به اهداف تعیین شده توسط سازمان جهانی بهداشت تا سال ۲۰۳۵، (یعنی کاهش ۹۰ درصدی در بروز بیماری و ۹۵ درصدی در مرگ و میر ناشی از آن، در مقایسه با ۲۰۱۵)، تشخیص سل نهفته و درمان پیشگیرانه آن، اقدامی کاملاً ضروری است؛ ولی از آنجا که درمان پیشگیرانه خود می تواند گاهی سبب رخداد عوارض خطیر، بروز مقاومت دارویی و تحمیل هزینه های گزاف شود، تجویز آن بصورت روتین برای همه افراد مبتلا به عفونت سلی منطقی نبوده و صرفاً باید در شرایط ویژه و گروه های جمعیتی خاص مورد استفاده قرار گیرد تا منافع آن از حیث هزینه و خطرات احتمالی به نحو معقولانه ای بیشتر

سیاست کنونی برنامه کشوری کنترل سل، با توجه به آخرین متون و مستندات علمی، شرایط فعلی اپیدمیولوژیک سل و همچنین منابع موجود در کشور، بر انجام غربالگری سیستماتیک و تجویز درمان پیشگیرانه سل نهفته "حداقل برای گروه های جمعیتی زیر" قرار گرفته است:

۱. افراد در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به سل ریوی یا سل حنجره؛
۲. افراد مبتلا به ویروس اچ آی وی؛
۳. در کسانی که قرار است داروهای آنتاگونیست TNF برایشان آغاز شود؛
۴. افراد کاندید دریافت پیوند عضو یا مغز استخوان؛
۵. بیماران تحت دیالیز؛
۶. مبتلایان به سیلیکوزیس شناخته شده.

به جز سل ریوی و سل حنجره، سایر اشکال سل خطر انتقال به سایر افراد را ندارند و در مورد سل پلور و سایر انواع سل خارج ریوی نیز در صورت درگیری همزمان ریوی باید مانند سل ریوی برخورد شود.

میزان انتقال سل به عوامل متعددی بستگی دارد که می توان آنها را در سه محور زیر طبقه بندی کرد:

- **عوامل مرتبط با فرد بیمار:** از میان این عوامل می توان به مثبت بودن آزمایش اسمیر خلط (و احتمالاً سایر نمونه های تنفسی)، وجود حفره<sup>۱</sup> در ریه، و داشتن سرفه فراوان اشاره کرد که همگی سبب افزایش خطر انتقال بیماری می شوند.
- **شرایط محیطی:** بدیهی است احتمال انتقال بیماری در تماس های نزدیک و طولانی مدت مانند سکونت در منزل مشترک و یا تماس در محیط های کوچک و شلوغ با فرد بیمار، بیشتر ولی در تماس های گذرا و اتفاقی جزئی و قابل چشم پوشی است.

**ویژگی ها و وضعیت سلامتی فرد در معرض تماس:** از خصوصیات که فرد را پس از تماس نزدیک با فرد مسلول، بیشتر مستعد ابتلا به بیماری سل می کنند می توان به داشتن سن زیر پنج سال، ابتلا به HIV، نقص سیستم ایمنی یا دریافت داروهای تضعیف کننده ایمنی، نارسایی کلیوی، سیلیکوزیس، دیابت و جراحی گاسترکتومی یا بای پاس ژژنوالیال اشاره کرد [۲].

## تعریف Index Case:

Index case فردی است که در یک جمعیت، گروه یا خانواده، اولین مورد شناسایی شده بیماری بوده است.

در صورتی که index case یک فرد مبتلا به سل ریوی یا سل حنجره باشد، اطرافیان وی باید حتما مورد بررسی قرار گیرند. بررسی اطرافیان فرد مبتلا به سل خارج ریوی (به جز سل حنجره) ضروری نیست، مگر آنکه درگیری هم زمان ریوی وجود داشته باشد. [۱-۳].

اگرچه سل ریوی در کودکان معمولا از نوع کم باسیل<sup>۲</sup> بوده و قابلیت انتقال چندانی به سایرین ندارد، با این حال از آنجا که در اکثریت موارد، کودک مبتلا، بیماری خود را از یکی از افراد نزدیک در خانواده کسب می کند، در صورت ابتلای کودک به هر نوع سل (اعم از ریوی و خارج ریوی) بررسی اطرافیان با هدف شناسایی منبع بیماری ضروری است. (Source case investigation) [۲, ۳]

بررسی سل (اعم از سل فعال و نهفته)، در اطرافیان سه دسته از Index case های بیماری الزامی است [۱-۳]:

۱. بیماران مبتلا به سل ریوی؛
۲. بیماران مبتلا به سل حنجره؛
۳. کودکان مبتلا به سل

### **تعریف مورد در تماس:**

به شخصی گفته می شود که با یک بیمار مبتلا به سل مواجهه داشته است (صرف نظر از میزان تماس)

### **تعریف مورد در تماس نزدیک<sup>۱</sup>:**

کسانی که از سه ماه قبل از تشخیص سل با بیمار در یک منزل زندگی می کرده اند، یا اگرچه با بیمار در یک منزل زندگی نمی کنند اما در طول این مدت حداقل یک شب، یا ساعات طولانی و متوالی طی روز در یک مکان بسته یا اتاق، با بیمار به سر برده اند [۳، ۴] مورد تماس نزدیک<sup>۲</sup> محسوب می گردند.

همکاران بیمار در محل کار، به شرط تماس در محیط بسته و طی ساعات طولانی و متوالی می توانند مشمول بیماریابی باشند [۳، ۴]. البته در مورد بررسی همکاران بیمار، باید حفظ اسرار بیمار به دقت مدنظر

۱- در تمام موارد، تماس نزدیک به معنی تماس فیزیکی نیست و می تواند به روش های غیر فیزیکی باشد.



### **تعریف دوره واگیری یا سرایت پذیری بیماری:**

از سه ماه قبل از تشخیص سل تا دو هفته بعد از شروع درمان ضد سل (البته به شرط پاسخ بالینی)، فرد بیمار مسری تلقی می گردد و افراد در تماس در این دوره زمانی باید مورد بررسی قرار گیرند [۳, ۴]. دوره واگیری سل ریه در مبتلایان به سل مقاوم به چند دارو (MDR) طولانی تر [۲] و تا زمانی است که بیمار پاسخ بالینی و حداقل دو نمونه اسمیر خلط منفی داشته باشد (اجماع نظر در کمیته فنی کشوری).

## اولویت در بررسی موارد در تماس

اولویت بررسی ها باید با آن دسته از افراد در تماس نزدیکی باشد که:

۱. با فرد مبتلا به سل حنجره و یا موردی از سل ریوی تماس داشته اند که نتیجه آزمایش اسمیر یا GeneXpert یکی از نمونه های خلط، لاواژ برونش<sup>۱</sup> یا شیره معده<sup>۲</sup> بیمار مثبت بوده؛ (و / یا) در عکس ریه بیمار ضایعه کاویتاری<sup>۳</sup> مشاهده می شود. [۲]
۲. به دلیل داشتن حداقل یکی از شرایط زیر، احتمال بیشتری برای تبدیل عفونت سلی به بیماری فعال سل دارند و لذا باید سریعاً مورد بررسی قرار گیرند:

## **۲-۱. کودکان زیر پنج سال در تماس نزدیک:**

به دلیل آن که ابتلا به بیماری سل در پی ایجاد عفونت سلی، در کودکان بیشتر اتفاق افتاده، دوره ی کمون کوتاه تری داشته و بیشتر به صورت اشکال کشنده و شدید تظاهر می کند و از طرفی در بررسی ها دیده شده که بروز اختصاصی سنی بیماری در کودکان دارای تست پوستی توبرکولین مثبت، تا سن چهار سالگی کاهش می یابد.

## ۲-۲. افراد در تماس نزدیک دارای نقص / ضعف سیستم ایمنی:

- ✓ افراد مبتلا به ویروس HIV،
- ✓ دریافت کننده های داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مانند:
  - کسانی که داروهای آنتاگونیست TNF دریافت می کنند،
  - کسانی که شیمی درمانی می شوند،
  - کسانی که کورتون طولانی مدت (معادل پردنیزولون با دوز روزانه ۱۵ mg یا بیشتر، برای مدت بیش از ۴ هفته) دریافت می کنند.
- ✓ دریافت کنندگان عضو پیوندی،
- ✓ مبتلایان به سیلیکوزیس،
- ✓ افراد دیابتی،
- ✓ کسانی که گاسترکتومی یا جراحی بای پاس ژژنوالیئال<sup>۴</sup> داشته اند.

## نکات مهم:

**نکته ۱-** همواره اولویت بررسی با افرادی است که با فرد بیمار در یک منزل سکونت دارند [۲]. لذا بدیهی است اعضای خانواده بیمار حداقل افرادی هستند که می بایست تحت بررسی و پیگیری فعال قرار گیرند.

**نکته ۲-** هرچه شدت، تواتر و طول مدت تماس یک فرد با بیمار مسلول مسری بیشتر باشد احتمال آلوده شدن و ابتلای وی به بیماری فعال بیشتر شده و لذا ویژگی های مواجهه، خود می تواند در تصمیم گیری ما در حین فرآیند بررسی اطرافیان اثرگذار باشد.

**نکته ۳-** لازم است به بررسی اطرافیان بیمارانی که در موقع تشخیص به دلیل سل فوت می کنند توجه بیشتری شود.

**نکته ۴-** در مبتلایان به عفونت های ریوی با مایکوباکتریوم های غیر سلی (مایکوباکتریوم های محیطی / آتیپیک / NTM) مانند *M. simiae*, *MAC*, *M. kansasii*, *M. abscessus*، بررسی اطرافیان لازم نمی باشد [۲].

## گام اول: تهیه لیست افراد در تماس نزدیک

در بخشی از ویزیت / مصاحبه اول بیمار، باید به شناسایی و بررسی موارد در تماس نزدیک با بیمار پرداخت. برای این کار باید ابتدا به استخراج لیست تمامی افراد در تماس با بیمار در طول دوره ی سرایت پذیری بیماری وی (که حداقل به مقطع زمانی سه ماهه قبل از تشخیص بیماری تا زمان مصاحبه فعلی بر می گردد) بدون توجه به طول مدت تماس پرداخت و سپس در مورد هر یک از موارد تماس "نوع تماس، تواتر تماس، طول مدت تماس و وضعیت سلامت یا بیماری اخیر" را مورد پرسش و ثبت قرار داد. از آنجایی که بیماران در زمان اولین ویزیت و مصاحبه با پزشک / کارمند بهداشتی ممکن است به دلیل فشارهای روحی و استرس های اجتماعی مرتبط با بیماری (نظیر ترس از عدم بهبودی، مرگ، طرد شدن توسط خانواده و دوستان) از معرفی تعدادی و یا تمامی افراد در تماس نزدیک خود خودداری نمایند؛ توصیه می شود علاوه بر مصاحبه اولیه، حداقل یکبار دیگر در طول ۲ هفته اول درمان جهت اطمینان از کامل بودن لیست افراد در تماس نزدیک و انجام اقدامات لازم برای ایشان اقدام فعال به عمل آید. بهترین مکان برای ویزیت و مصاحبه دوم محل سکونت بیمار است. (البته با رعایت اصول رازداری پزشکی)

این بررسی میدانی می بایست ترجیحاً ظرف ۷۲ ساعت و حداکثر یک هفته از زمان ویزیت/ مصاحبه اولیه بیمار به عمل آید. یکی از فوائد مهم این بررسی میدانی کشف موارد تماس نزدیکی است که از طریق مصاحبه اولیه با بیمار از وجود آنها مطلع نشده بودیم. (مثل مشاهده کودک یا اسباب بازی یا لباس بچگانه در منزل و...)

کل فرآیند بررسی فعال و ارزیابی پزشکی برای موارد در تماس نزدیک دارای اولویت بیشتر (که در بالا لیست آنها ارائه شد) باید ظرف مدت ۲ هفته از شروع درمانِ index case به اتمام رسیده و درمان دارویی پیشگیرانه (کمپروویلاکسی) برای موارد دارای اندیکاسیون آغاز شده باشد.

## گام دوم – رد سل فعال:

در برخورد با فردی که با بیمار مسلول تماس نزدیک داشته است، اولین اقدام رد سل فعال می باشد [۳]. به عبارت دیگر، ضروری است دقت شود که تا زمانی که تشخیص سل فعال در فرد رد نشده است، درمان عفونت نهفته سلی (پروفیلاکسی دارویی) به هیچ عنوان شروع نشود.



اقدامات مورد نیاز برای اجرای گام دوم (رد سل فعال) به شرح زیر است:

#### **الف) شرح حال و بررسی بالینی**

رد سل فعال با گرفتن شرح حال و انجام معاینه بالینی شروع می شود. به این منظور باید علایم مرتبط با سل فعال از افراد در معرض تماس نزدیک سوال شود و چنانچه فرد علامتدار است جهت تشخیص یا رد بیماری بر اساس دستورالعمل کشوری بیماری سل اقدام گردد. تاکید بر علایم اصلی بیماری سل ریوی شامل سرفه، خلط (خصوصاً خلط خونی)، تب، کاهش وزن، تعریق شبانه، تنگی نفس، درد قفسه سینه و خستگی مفرط [۱] و همچنین توجه به علایم سل خارج ریوی (مثل لنفادنوپاتی) ضروری است.

## **(ب) آزمایش خلط**

انجام آزمایش خلط برای هر فرد در تماس نزدیک **علامت دار** و / یا در صورت **غیر طبیعی بودن گرافی قفسه سینه** ضروری است [۵, ۶] که باید بر اساس دستورالعمل کشوری بیماری سل انجام گردد.

### **ج) رادیوگرافی قفسه سینه<sup>۱</sup> (اندیکاسیونهای انجام CXR برای رد سل فعال)**

انجام گرافی ساده قفسه سینه در سه حالت زیر ضروری است [۱، ۵-۷]:

۱. فرد در تماس، علامت دار و مشکوک به ابتلا به سل فعال باشد.
۲. فرد در تماس، آزمون پوستی توبرکولین و یا تست IGRA مثبت دارد.
۳. فرد در تماس، کودک زیر پنج سال باشد.

### نحوه پیگیری سل فعال:

خطر تبدیل عفونت سلی به بیماری فعال سل، در ۲ سال اول بعد از مواجهه با میکروب در حداکثر مقدار خود قرار دارد. لذا چنانچه در ارزیابی اولیه، فرد در تماس علایم خاصی نداشته باشد و بررسی ها هم عفونت نهفته را رد کند، می بایست:

۱. ضمن آموزش علایم بیماری، به فرد یادآور شد که در صورت احساس ناراحتی مراجعه نماید.

۲. فرآیند بیماریابی سل فعال به ترتیب ۱، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ماه پس از بررسی اولیه تکرار شود.

### **گام سوم – تشخیص سل نهفته:**

در عمل، گام سوم بررسی اطرافیان (تشخیص سل نهفته)، بطور همزمان با گام دوم آن (رد سل فعال) به اجرا در می آید؛ به این معنا که تست تشخیصی سل نهفته معمولاً در همان زمانی که بررسی علائم بالینی برای افراد در تماس صورت می گیرد انجام می شود.

### **الف) تشخیص سل نهفته در کودکان زیر پنج سال در تماس**

در این گروه سنی، روش ارجح بررسی عفونت نهفته سلی، انجام آزمون پوستی توبرکولین<sup>۱</sup> (یا همان PPD test)<sup>۲</sup> می باشد [۵، ۶]. همچنین در گام دوم بررسی اطرافیان، از این تست به

عنوان یکی از معیارهای پنجگانه تشخیصی سل اطفال، به منظور تشخیص و یا رد سل استفاده می شود (به عبارت دیگر در این گروه سنی، آزمون پوستی توبرکولین کاربرد دو منظوره دارد). در کودک زیر پنج سال در تماس نزدیک، باید پس از رد سل فعال، و بدون توجه به جواب PPD، درمان پیشگیرانه شروع شود.

اما اهمیت پاسخ این تست در تعیین طول مدت تجویز درمان پیشگیری است.

۱. چنانچه قطر ایندوراسیون مشاهده شده در تست PPD "پنج میلی متر و یا بیشتر"

باشد، عفونت نهفته اثبات و کل دوره درمان پیشگیری باید تکمیل گردد.

۲. در صورتیکه قطر ایندوراسیون مشاهده شده در تست PPD "کمتر از پنج میلی متر"

باشد، این آزمون باید پس از سه ماه تکرار شود؛ و سپس:

- چنانچه نتیجه تست دوم نیز منفی (کمتر از پنج میلی متر) باشد، ابتدا به

عفونت نهفته رد و درمان پیشگیرانه قطع می شود.

- در صورتیکه نتیجه تست دوم، مثبت (پنج میلی متر و یا بیشتر) باشد، ضمن

انجام مجدد رادیوگرافی قفسه سینه (و در صورت نیاز بررسی های تکمیلی

برای رد سل فعال)، درمان پیشگیرانه بدون وقفه و تا تکمیل دوره درمان

ادامه خواهد یافت [۸].

### **ب) تشخیص سل نهفته در بزرگسالان و کودکان پنج سال و بالاتر**

در کودکان بالای پنج سال، نوجوانان و بالغین در تماس با فرد مسلول، روش ارجح برای تشخیص عفونت نهفته سلی انجام تست IGRAs<sup>۳</sup> (با نامهای تجاری کوانتی فرون<sup>۴</sup> و تی اسپات<sup>۵</sup>) است.

**علل ارجحیت این تست، نسبت به آزمون پوستی توبرکولین عبارتند از: [۱، ۵، ۶]**

- داشتن دقت بیشتر؛
  - عدم نیاز به مراجعه مجدد (بجز موارد با پاسخ نامشخص Indeterminant)؛
  - عدم مثبت شدن کاذب با واکسن BCG و یا مایکوباکتریوم های محیطی است
- معذک در صورت موجود نبودن تست IGRAs یا عدم امکان استفاده از آن، انجام آزمون پوستی توبرکولین به عنوان روش جایگزین، مورد قبول است [۶].



**نکته:** در سنین بالاتر از ۶۵ سال، به علت ریسک بالای عوارض کبدی [۹]، درمان پیشگیرانه سل نهفته توصیه نمی شود. لذا در این گروه سنی چنانچه مواجهه نزدیک با فرد مسلول رخ داده باشد، ضمن این که ضروری است سل فعال رد شود، انجام اقدامات تشخیصی جهت تشخیص سل نهفته ضرورتی ندارد.

تنها مورد استثناء زمانی خواهد بود که به تشخیص پزشک متخصص، فواید دریافت درمان پیشگیرانه به خطراتش بیارزد و تحت مسئولیت مستقیم او تجویز شود.

از آنجایی که شواهد علمی کافی در زمینه برخورد مناسب در کسانی که سابقه بیماری سل درمان شده یا عفونت نهفته سلی (PPD یا IGRA مثبت) در گذشته داشته اند، وجود ندارد؛ چنانچه فرد مورد تماس، قبلاً درمان ضد سل یا درمان پیشگیرانه دریافت کرده است، تکرار آزمایشات تشخیصی و تجویز مجدد درمان پیشگیرانه ضروری نمی باشد؛ در عین حال باید سل فعال بر اساس علایم بالینی و رادیوگرافی قفسه سینه رد شود [۲، ۵، ۶].

چنانچه فرد در تماس، در زمره افراد با **استعداد یا ریسک بالا<sup>۱</sup>** و یا **متوسط<sup>۲</sup>** برای ابتلا به بیماری سل بوده و تست اولیه او (PPD یا IGRA) منفی باشد، ضروری است آزمایش مربوطه (با همان روش بار اول) مجدداً به فاصله سه ماه از آزمایش اول تکرار گردد (مگر اینکه در زمان آزمایش اول، سه ماه از آخرین تماس وی با فرد بیمار گذشته باشد)؛ و در صورتی که نتیجه تست دوم هم منفی بود، ابتلا به عفونت نهفته سلی رد می شود. اما اگر نتیجه تست دوم مثبت گزارش شد، شروع درمان پیشگیرانه ضروری است [۲، ۵].

جدول ۱- ملاک مثبت بودن آزمون پوستی توپر کولین در افراد در تماس نزدیک [۶]

قطر ایندوراسیون	گروه هدف	
۵ میلی متر یا بیشتر	کودکان زیر ۵ سال	
۵ میلی متر یا بیشتر	با ریسک بالا	بزرگسالان و کودکان پنج سال و بالاتر
۱۰ میلی متر یا بیشتر	با ریسک متوسط یا کم	

۱. افراد با ریسک بالا (High Risk): داشتن نقص ایمنی، مصرف داروی تضعیف کننده سیستم ایمنی، سیلیکوزیس
۲. افراد با ریسک متوسط (Moderate Risk): افراد دیابتی، معتادان تزریقی، موارد با نارسایی کلیوی



