

## شیوه مواجهه با عفونت نهفته سل در ایران

## چکیده

در کنترل بیماری سل در جامعه، حذف مخازن انتشار از طریق بیماریابی و درمان افراد مسلول اهمیت بسزایی دارد. هرچند جهت رسیدن به اهداف تعیین شده توسط سازمان جهانی بهداشت و نزدیک شدن به مرحله حذف بیماری، ضروری است افراد غیر بیمار آلوده به میکروب سل هم درمان پیشگیرانه دریافت کنند. با توجه به فراوانی شیوع عفونت نهفته سلی در جوامع کمتر توسعه یافته و محدودیت موجود در منابع، الویت باید با کسانی باشد که در صورت آلودگی با میکروب سل احتمال بیشتری برای بیمار شدن داشته باشند. این گروه ها عبارتند از: افراد در معرض تماس نزدیک با موارد واگیردار سل، افراد مبتلا به HIV، مصرف کنندگان داروهای آنتی TNF، افراد کاندید دریافت عضو پیوندی، بیماران تحت دیالیز و مبتلایان به سیلیکوزیس. در این مقاله به تفصیل در رابطه با تعاریف و جزییات تشخیصی و درمانی مرتبط با سل نهفته در ایران در چارچوب برنامه کشوری سل بحث خواهد شد.

**واژگان کلیدی:** سل، عفونت نهفته، پیشگیری، تماس نزدیک

مجید مرجانی<sup>۱\*</sup>، مهشید ناصحی<sup>۲</sup>، افشین منیری<sup>۳</sup>، پیام طبرسی<sup>۴</sup>، علی اکبر ولایتی<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> متخصص بیماری های عفونی، دانشیار. مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> متخصص اپیدمیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران. اداره کنترل سل و جذام، مرکز مدیریت بیماری های واگیر، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> متخصص عفونی، استادیار. مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۴</sup> متخصص عفونی و فلوشیپ در نقص ایمنی، استاد. مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۵</sup> متخصص اطفال و فوق تخصص عفونی اطفال، استاد. مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

\* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

تلفن: ۰۲۱ - ۲۶۱۰۹۵۹۰

نشانی الکترونیک: marjani@sbmu.ac.ir

## مقدمه

عفونت نهفته سل<sup>۱</sup> که تخمین زده می‌شود یک سوم جمعیت دنیا به آن مبتلا هستند، حالتی است که پاسخ سیستم ایمنی به باسیل سل قابل اثبات ولی هیچ شواهدی از بیماری فعال سل وجود ندارد. ریسک 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 آلودگی است. با استفاده از درمان پیشگیرانه (پروفیلاکسی دارویی) می‌توان این خطر را بین ۶۰ تا ۹۰ درصد کاهش داد. از آنجا که درمان پیشگیرانه خود می‌تواند گاهی سبب عوارض خطرناک، بروز مقاومت دارویی و تحمیل هزینه‌های گزاف شود، تجویز آن در همه افراد آلوده منطقی نبوده و صرفاً باید در شرایط ویژه و گروه‌های جمعیتی خاص مورد استفاده قرار گیرد به نحوی که منافع آن از هزینه و خطرات احتمالی بیشتر باشد (۱). این اقدام در راستای اهداف تعیین شده توسط سازمان جهانی بهداشت<sup>۲</sup> (WHO) مبنی بر کاهش ۹۰ درصدی در بروز بیماری و کاهش ۹۵ درصدی در مرگ و میر ناشی از آن ضروری است.

مقاله حاضر در رابطه با مدیریت سل نهفته در ایران و بر اساس سیاست وزارت بهداشت مبنی بر تجویز درمان پیشگیرانه صرفاً در موارد زیر می‌باشد:

- ۱- کودکان و بزرگسالان در معرض تماس نزدیک با مورد سل ریوی یا سل حنجره
- ۲- بیماران مبتلا به HIV
- ۳- مصرف داروهای بیولوژیک آنتی TNF<sup>۳</sup>
- ۴- افراد کاندید دریافت عضو پیوندی
- ۵- بیماران تحت دیالیز
- ۶- مبتلایان به سیلیکوزیس

توصیه‌های ارائه شده پس از مرور جدیدترین مقالات علمی مرتبط و در چهارچوب و هماهنگی با برنامه کشوری سل (۲) و منابع علمی سازمان جهانی بهداشت تنظیم گردیده و مواردی که در رابطه با آنها دستورالعمل مشخصی وجود نداشته بر مبنای اجماع نظر نگاشته شده است. همچنین قبل از ویرایش نهایی نظر تنی چند از اعضای کمیته فنی کشوری و مشاوران اداره کنترل سل و جذام وزارت بهداشت اخذ گردیده است.

با توجه به اهمیت خاص بحث سل و HIV و انتشار دستورالعملی جامع در رابطه با پیشگیری سل در افراد آلوده به ویروس HIV توسط وزارت بهداشت، این مقاله به این بحث نپرداخته و توصیه می‌شود به دستورالعمل مذکور مراجعه گردد (۳).

## شیوه مدیریت موارد تماس با فرد مسلول

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 در صورت درگیری همزمان ریوی باید مانند سل ریوی برخورد شود. میزان انتقال به عوامل متعدد بستگی دارد که مرتبط با فرد بیمار، شرایط محیطی و نهایتاً وضعیت سلامتی فرد در معرض تماس می‌باشد.

در مورد فرد بیمار، مثبت بودن اسمیر خلط (واحد احتمالاً سایر نمونه‌های تنفسی)، حضور حفره<sup>۴</sup> در ریه، و سرفه فراوان سبب افزایش انتقال بیماری می‌شوند. احتمال انتقال بیماری در تماس‌های نزدیک و طولانی مانند منزل و محیط‌های کوچک و شلوغ بیشتر بوده و در تماس‌های گذرا و اتفاقی جزئی و قابل چشم‌پوشی است. مواردی که فرد را مستعد به بیماری سل پس از تماس نزدیک با فرد مسلول می‌گرداند عبارتند از: سن زیر پنج سال، ابتلا به ویروس HIV، نقص سیستم ایمنی یا دریافت داروهای تضعیف‌کننده ایمنی، نارسایی کلیوی، دیابت، سیلیکوزیس و جراحی گاسترکتومی یا بای پاس ژنویال<sup>۴</sup> (۴).

## تعریف Index case

Index case فردی است که در جمع مورد مطالعه، اولین مورد شناسایی شده بیماری سل بوده است. در صورتی که index case مبتلا به سل ریوی یا سل حنجره باشد اطرافیان وی باید مورد بررسی قرار گیرند. بررسی اطرافیان فرد مبتلا به سل خارج ریوی (به جز سل حنجره) ضروری نیست مگر آنکه درگیری هم‌زمان ریوی وجود داشته باشد. (۱، ۴، ۵).

سل ریوی کودکان معمولاً کم‌بسیل<sup>۵</sup> بوده، قابلیت انتقال به سایرین را ندارد. با این حال از آنجا که در اکثریت موارد کودک بیماری را از یکی از افراد نزدیک در خانواده کسب می‌کند در صورت ابتلای کودک به هر نوع سل (اعم از ریوی و خارج ریوی) بررسی اطرافیان از نظر منبع بیماری ضروری است (۴، ۵).

در مورد مبتلایان به عفونت‌های ریوی با مایکوباکتریوم‌های غیر سلی (مایکوباکتریوم‌های محیطی / آتپیک / NTM) مانند M. simiae, MAC, M. kansasii, M. abscessus بررسی اطرافیان لازم نمی‌باشد (۴).

## تعریف تماس

کسانی که از سه ماه قبل از تشخیص سل با بیمار در یک منزل زندگی می‌کرده‌اند و یا اگرچه با بیمار در یک منزل زندگی نمی‌کنند حداقل یک شب یا ساعات طولانی و متوالی طی روز در یک مکان بسته یا اتاق، با بیمار به سر برده‌اند (۵، ۶) مورد تماس محسوب می‌گردند. همکاران بیمار در محل کار به شرط تماس در محیط بسته و طی

۴. Cavitory lesion

۵. Paucibacillary

۱. Latent TB infection (LTBI)

۲. World Health Organization

۳. Tumor necrotizing factor

## چگونگی آغاز فرآیند بررسی اطرافیان<sup>۱۲</sup>

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 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). ضمن تأکید بر رعایت رازداری و کسب اجازه از فرد مسلول؛ به عنوان یک اصل لازم است پزشک معالج/مسئول بیمار نسبت به مراجعه هرچه سریع تر به محل سکونت بیمار جهت بررسی میدانی و انجام اقدامات لازم برای بیماریابی سل در میان افراد در تماس نزدیک اقدام نماید.

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...)

فرآیند بررسی فعال و ارزیابی پزشکی موارد در تماس نزدیک با بیماران دارای اولویت بیشتر (مبتلایان به سل ریوی اسمیر خلط مثبت، بیماران دارای کاویته در CXR و یا بیماران مبتلا به سل حنجره) باید ظرف مدت ۲ هفته از شروع درمان index case به اتمام رسیده و درمان دارویی پیشگیرانه (کمپرووفیلاکسی) برای موارد نیازمند آغاز شده باشد (۲).

## اقدامات اولیه در رد سل فعال

در برخورد با فردی که با بیمار مسلول تماس نزدیک داشته است، اولین اقدام رد سل فعال می باشد (۵). لذا در صورت شک به سل فعال ابتدا باید بیماری رد و سپس بررسی های مربوط به LTBI انجام شود. ضروری است دقت شود که تا سل فعال رد نشده درمان LTBI به هیچ عنوان شروع نشود.

رد سل فعال با گرفتن شرح حال و انجام معاینه بالینی شروع می شود. به این منظور باید علائم مرتبط با سل فعال از افراد در معرض تماس

۱۲. این بخش عیناً از دستورالعمل کشوری سل نقل شده است.

ساعات طولانی و متوالی می توانند مشمول بیماریابی باشند (۵، ۶). در مورد بررسی همکاران بیمار، باید حفظ اسرار بیمار مد نظر و با همکاری وی و حسب مورد و در صورت ضرورت اقدام شود.<sup>۶</sup> همواره الویت بررسی با افرادی است که با فرد بیمار در یک منزل سکونت دارند (۴).

## تعریف دوره واگیری فرد بیمار

از سه ماه قبل از تشخیص سل تا دو هفته بعد از شروع درمان ضد سل به شرط پاسخ بالینی، فرد بیمار مسری تلقی می گردد و افراد در تماس در این دوره زمانی که اصول پیشگیری را رعایت نکرده اند (بدون ماسک با بیمار تماس نزدیک داشته اند) باید مورد بررسی قرار گیرند (۵، ۶). دوره واگیری سل ریه در مبتلایان به سل مقاوم به چند دارو (MDR) طولانی تر (۴) و تا زمانی است که بیمار پاسخ بالینی و حداقل دو نمونه مجزای کشت (یا حداقل اسمیر) خلط منفی با فاصله دو هفته از هم داشته باشد (اجماع نظر).

## الویت در بررسی افراد مورد تماس

با توجه به محدودیت منابع، الویت باید شامل افرادی باشد که با موردی از سل تماس داشته اند که اسمیر یا آزمایش Gen-Xpert یکی از نمونه های خلط، لاواژ برونش<sup>۷</sup> یا شیریه معده<sup>۸</sup> آنان مثبت بوده و / یا در عکس ریه بیمار ضایعه کاویتاری<sup>۹</sup> مشاهده شود (۴). همچنین افراد مورد تماس که یکی از شرایط زیر را دارند باید سریعاً مورد بررسی قرار گیرند:

کودکان زیر ۵ سال، موارد نقص ایمنی (HIV، دریافت کننده های داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مانند پردنیزولون با دوز ۱۵ میلی گرم یا بیشتر بالای ۴ هفته، کسانی که شیمی درمانی می شوند، کسانی که داروهای آنتی TNF<sup>۱۰</sup> دریافت می کنند، دریافت کنندگان عضو پیوندی، مبتلایان به سیلیکوزیس، افراد دیابتی، کسانی که گاسترکتومی یا جراحی بای پاس ژژنو ایلتال<sup>۱۱</sup> شده اند (۴).

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. همچنین لازم است به بررسی اطرافیان بیمارانی که در موقع تشخیص به دلیل سل فوت می کنند توجه بیشتری شود.

۶. در برخی کشورهای توسعه یافته که در تلاش برای دستیابی به مرحله حذف بیماری سل در کشورشان هستند، داشتن ۱۰ ساعت تماس زیر یک سقف در هفته را تماس نزدیک محسوب می کنند؛ لذا باید با توجه به شرایط محلی، منابع موجود و ضمن رعایت اصل رازداری در این زمینه برنامه ریزی و اقدام شود.

۷. Broncho-alveolar lavage (BAL)

۸. Gastric washing

۹. Cavitory lesion

۱۰. Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab

۱۱. Jejunioileal bypass

صورتیکه PPD دوم پنج میلی متر یا بیشتر باشد درمان پیشگیرانه تا تکمیل دوره درمان ادامه خواهد یافت (۱۰) (اجماع نظر). شکل ۱- نحوه بررسی کودکان مورد تماس زیر پنج سال را نشان می‌دهد.

### کودکان بالای پنج سال و بالغین

در کودکان بالای پنج سال، نوجوانان و بالغین روش ارجح تشخیص عفونت نهفته در موارد تماس با فرد مسلول انجام تست IGRA<sup>۱۵</sup> (یا نامهای تجاری کوانتی فرون<sup>۱۶</sup> و تی اسپات<sup>۱۷</sup>) می باشد. علت ارجحیت این تست دقت بیشتر و عدم مثبت شدن با واکسن BCG می باشد (۸). ۷، ۱. معذک در صورت موجود نبودن تست IGRA یا عدم امکان انجام آن انجام تست مانتو (PPD) به عنوان روش جایگزین مورد قبول است (۸). در این حالت PPD با اندوراسیون ده میلی متر یا بیشتر مثبت تلقی و به عنوان عفونت نهفته محسوب می گردد (۸).

همانطور که قبلاً ذکر شد در کودکان زیر پنج سال، روش ارجح، تست مانتو (PPD) بوده و با اطلاعات فعلی IGRA توصیه نمی گردد (۸). در سن بالای ۶۵ سال به علت ریسک بالای عوارض کبدی (۱۱) درمان 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. (اجماع نظر)

شواهد کافی در مورد برخورد مقتضی در کسانی که سابقه بیماری سل درمان شده یا عفونت نهفته سلی (PPD یا IGRA مثبت در گذشته) دارند، وجود ندارد. چنانچه فرد مورد تماس قبلاً درمان ضد سل یا درمان پیشگیرانه دریافت کرده است، تکرار آزمایشات و درمان پیشگیرانه مجدد ضروری نمی باشد. معذک باید سل فعال بر اساس علایم و CXR رد شود (۴، ۷، ۸).

در صورتی که فرد مورد تماس از افراد با استعداد بالا (نقص ایمنی داشته یا از داروی تضعیف کننده سیستم ایمنی استفاده می کند و یا سیلیکوزیس دارد) یا متوسط (افراد دیابتی، معتادان تزریقی، و موارد با نارسایی کلیوی) برای ابتلا به بیماری سل می باشد، چنانچه تست اولیه (PPD یا IGRA) منفی باشد، ضروری است آزمایش مربوطه (به همان روش) مجدداً به فاصله دو ماه از آزمایش اول تکرار گردد و اگر تست دوم هم منفی بود عفونت نهفته رد میشود. در صورت مثبت بودن تست دوم، شروع درمان پیشگیرانه ضروری است. چنانچه در زمان آزمایش اول دو ماه از آخرین تماس با بیمار مسلول گذشته باشد تکرار تست بعد از دو ماه لازم نیست (۴، ۷). لازم به ذکر است در مورد افراد با استعداد بالا برای ابتلا به سل، PPD پنج میلی متر و بیشتر مثبت تلقی می گردد. در مورد افراد با ریسک متوسط مبنای PPD مثبت همان عدد ده می باشد (اجماع نظر). شکل ۲- نحوه بررسی کودکان مورد تماس

سوال گردد 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.

### نقش گرافی ساده قفسه سینه

انجام گرافی ساده قفسه سینه<sup>۱۳</sup> در موارد زیر ضروری است (۹-۷، ۱):  
۱- چنانچه فرد مورد مواجهه علامت دار و مشکوک به ابتلا به سل فعال باشد.  
۲- هر فرد در معرض تماسی که تست پوستی سل یا IGRA مثبت دارد.

۳- جهت ارزیابی کودکان زیر پنج سال مورد تماس  
به این منظور جهت بالغین و کودکان بالای پنج سال انجام عکس سینه رخ و جهت اطفال زیر پنج سال عکس ریه رخ و لترال<sup>۱۴</sup> توصیه می گردد (۷).

انجام سایر اقدامات تشخیصی رادیولوژیک مانند سی تی اسکن در غربالگری اطرافیان فرد مسلول جایگاهی ندارد و باید فقط در موارد خاصی که طبق نظر پزشک جهت بررسی فرد علامت دار لازم است انجام گردد.

### نقش آزمایش خلط

انجام آزمایش خلط در هر فرد علامتدار و / یا در صورت غیر طبیعی بودن گرافی قفسه سینه ضروری است (۸، ۷) که باید بر اساس دستورالعمل کشوری بیماری سل انجام گردد.

### تشخیص سل نهفته

#### کودکان زیر پنج سال

در این گروه سنی روش ارجح بررسی عفونت نهفته سلی تست مانتو (PPD) می باشد (۸، ۷). همچنین ممکن است جهت کمک به تشخیص سل فعال نیز به عنوان یک روش کمک کننده و به عنوان یکی از کرایتریهای تشخیصی از تست PPD استفاده شود (۲) (ارجاع به دستورالعمل کشوری سل). پس از رد سل فعال باید درمان پیشگیرانه بدون توجه به جواب PPD شروع شود. چنانچه PPD کودک پنج میلی متر یا بیشتر باشد عفونت نهفته اثبات و کل دوره پیشگیری باید تکمیل گردد. در صورتیکه PPD کمتر از پنج میلی متر باشد، پس از سه ماه تکرار می گردد و چنانچه PPD دوم نیز منفی بود عفونت نهفته رد و درمان پیشگیرانه قطع می شود. در

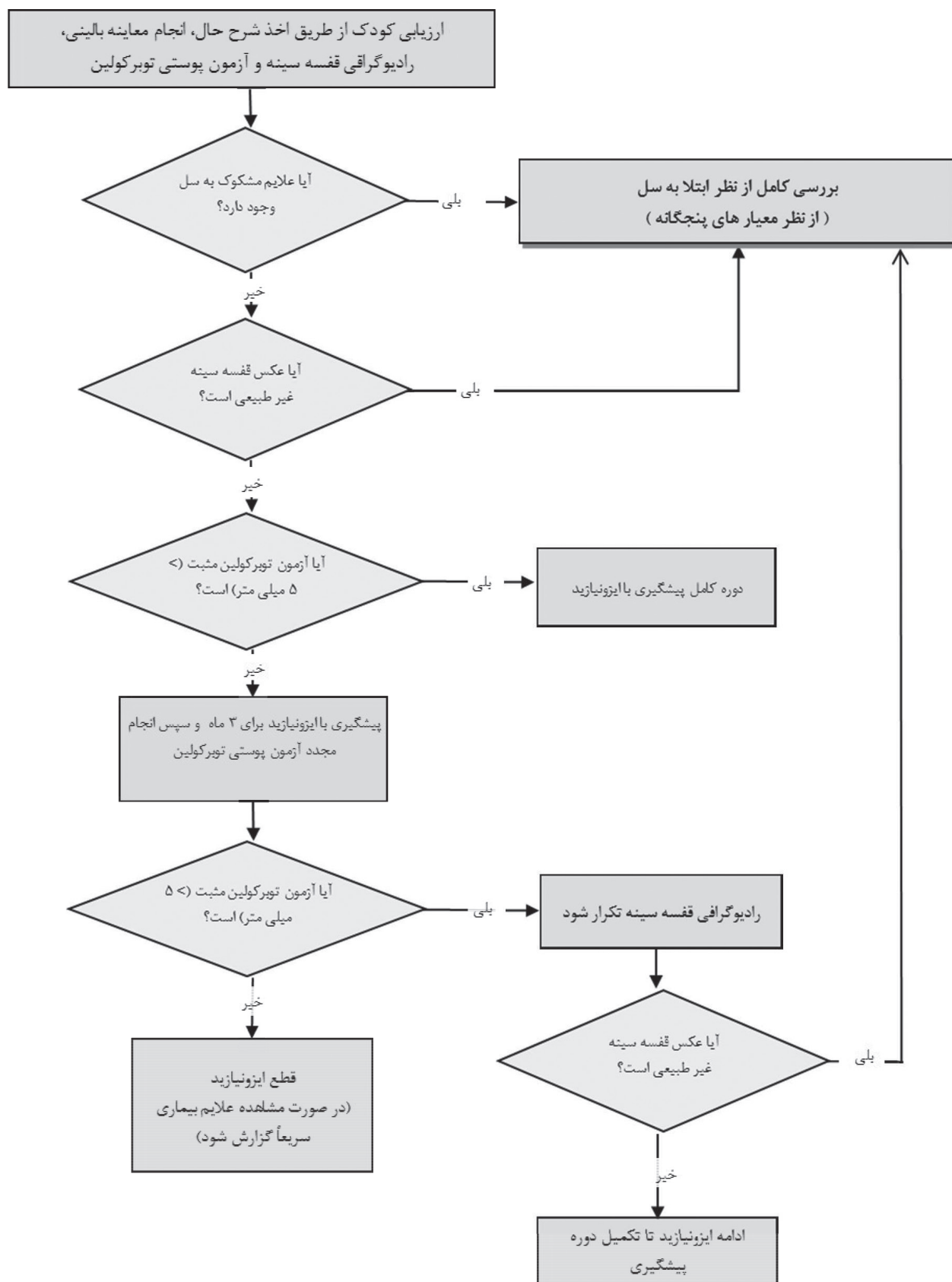
۱۵. Interferon-Gamma Release Assays

۱۶. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT)

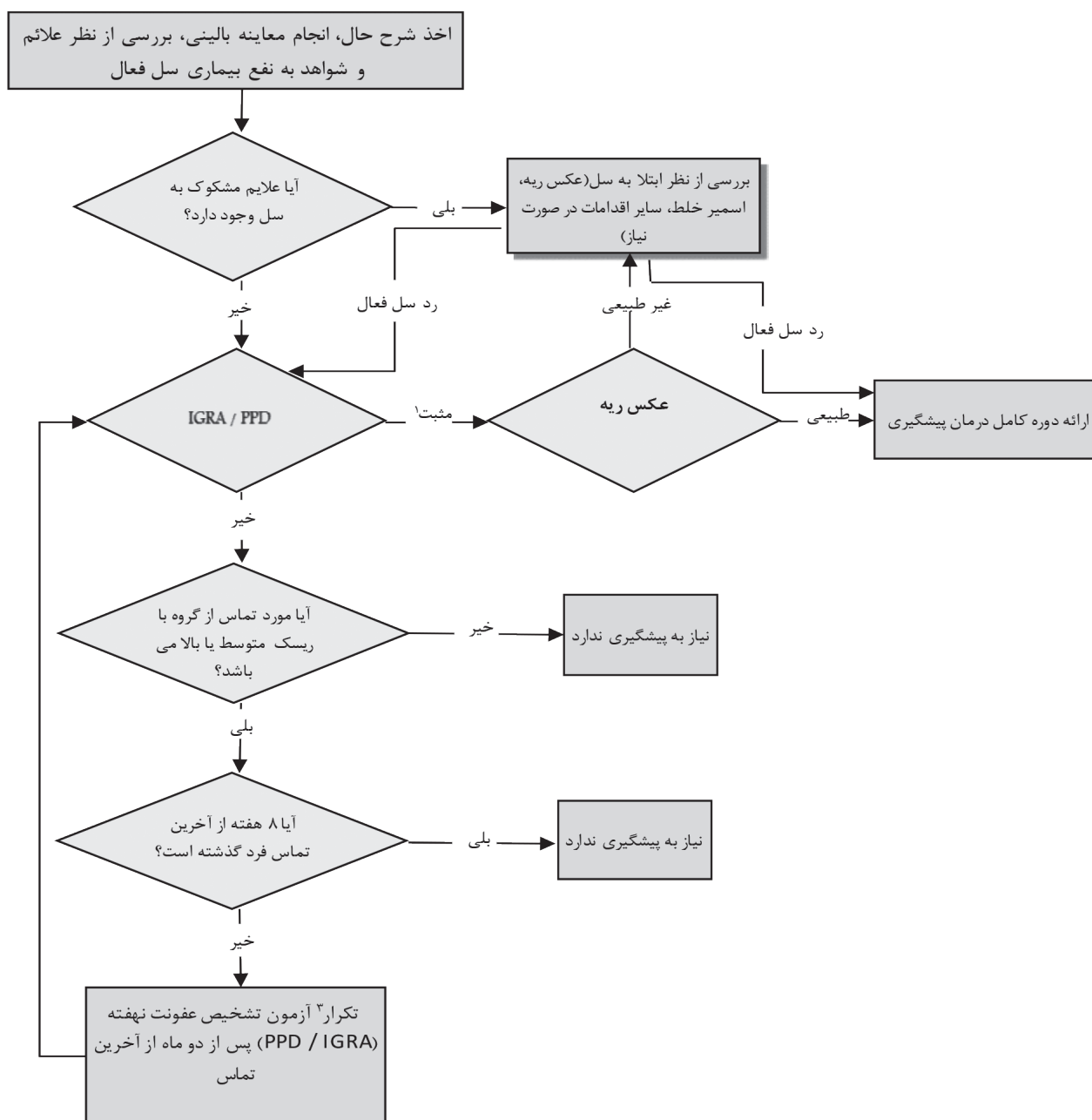
۱۷. T-SPOT®.TB test (T-Spot)

۱۳. CXR

۱۴. PA & lateral



شکل - ۱ : نحوه بررسی کودکان مورد تماس زیر پنج سال



شکل ۲: نحوه بررسی کودکان مورد تماس بالای پنج سال و بالغین

چنانچه فرد مورد تماس علایم خاصی نداشته باشد و بررسی‌ها هم عفونت نهفته را رد کند ضمن آموزش علایم بیماری باید به وی یادآور شد که در صورت بروز علایم مشکوک سریعاً مراجعه نماید.

### پروفیلاکسی

رژیم درمانی مورد توصیه استفاده از ایزونیاژید به مدت نه ماه می باشد (۷) که باید روزانه و با دوز  $5\text{mg/kg/day}$  روزانه و حداکثر  $300\text{mg/kg/day}$  میلی گرم در بالغین و  $10\text{mg/kg/day}$  در کودکان استفاده شود (۷). در صورت عدم همکاری فرد مورد تماس در

بالای پنج سال و بالغین را نشان می دهد.

در مورد PPD در افراد یا با ریسک کم یا متوسط برای ابتلا به سل عدد ۱۰ و بیشتر و در مورد افراد با ریسک بالا عدد ۵ و بیشتر ملاک می باشد.

در مورد مصادیق استعداد متوسط و بالا برای ابتلا به سل به متن رجوع شود. همان روش قبلی باید تکرار شود.

### پیگیری

خطر تبدیل عفونت سلی به بیماری فعال سل در دو سال اول بعد از مواجهه با میکروب در حداکثر مقدار خود قرار دارد. حتی



مورد درمان سه ماهه با ایزونیاژید و ریفاپنتین، اگر مدت درمان کمتر از دو ماه بوده یا بیش از دو ماه از قطع درمان می‌گذرد، درمان باید از نو شروع شود (۱۳). نحوه برخورد با کسانی که درمان سل شروع شده ولی متعاقبا بیماری سل تایید نشده به شرح زیر می‌باشد:

گاه به علت حال عمومی بیمار یا با تشخیص بالینی سل خلط منفی، درمان سل فعال شروع می‌شود ولی متعاقبا تشخیص رد می‌شود. در چنین حالتی اگر بیمار جزو گروه‌هایی است که به درمان پیشگیرانه سل نیاز دارد، دوره درمان سل را باید به عنوان بخشی از درمان پیشگیرانه پذیرفت. به این ترتیب اگر فرد دو ماه رژیم دارویی حاوی ریفامپین و پیرازینامید را دریافت کرده است، درمان پیشگیرانه سل را کامل فرض می‌کنیم. اما چنانچه پیرازینامید و ریفامپین را برای مدت دو ماه دریافت نکرده، باید درمان پیشگیرانه با ایزونیاژید تا تکمیل نه ماه تجویز شود. در این حالت، تمام مدتی که بیمار قبلا ایزونیاژید دریافت کرده باید جزو دوره درمان پیشگیرانه حساب شود (۱۴).

### پایش درمان

همه افراد تحت درمان پیشگیرانه باید از نظر عوارض داروهای پیشگیری از سل، پابندی به درمان و تداخلات دارویی پایش شوند. خصوصا کودکان باید در طول دریافت درمان حداقل هر ۲ ماه یکبار از لحاظ بالینی پیگیری و بررسی شوند.

بررسی روتین آنزیم‌های کبدی در شروع درمان پیشگیرانه لازم نیست مگر در موارد خاص شامل: سابقه بیماری کبدی یا ابتلا به بیماری مزمن کبدی، مصرف مداوم الکل، حاملگی، سه ماه اول بعد از زایمان، مصرف همزمان داروهای هپاتوتوکسیک، عفونت همزمان با ویروس HIV (۱, ۷).

در کسانی که بیماری زمینه‌ای کبدی دارند یا از قبل از شروع درمان پیشگیرانه آنزیم‌های کبدی مختل بوده است باید برحسب

تکمیل دوره نه ماهه حداقل مورد قبول دوره درمان پیشگیرانه، شش ماه می‌باشد (۱).

تجویز همزمان ویتامین B۶ با ایزونیاژید توصیه می‌گردد. رژیم جایگزین استفاده از ترکیب ایزونیاژید و ریفاپنتین<sup>۱۸</sup> می‌باشد که به صورت هفتگی مصرف می‌گردد. دوز مورد نیاز داروها در جدول زیر مشخص شده است (۱, ۷). رژیم اخیر باید در موارد خاص و تحت نظارت مستقیم مورد استفاده قرار گیرد (۱). این رژیم دارویی در کودکان زیر دو سال، زنان حامله یا شیرده و کسانی که نارسایی کلیوی دارند، توصیه نمی‌شود (۷, ۱۲).

جدول ۱ دوز داروها در رژیم‌های پیشنهادی را به تفصیل نشان می‌دهد.

در ایران استفاده از رژیم‌های دارویی مبتنی بر ریفامپین جهت پیشگیری توصیه نمی‌شود (۲).

ضروری است در زمان شروع درمان پیشگیرانه، در مورد عوارض دارویی احتمالی توضیحات لازم داده شود. همچنین فرد تحت درمان در دو ماه اول به صورت ماهیانه ویزیت گردد و از نظر علائم احتمالی سل فعال، تبعیت درمان و عوارض احتمالی داروی پیشگیری مورد ارزیابی قرار گیرد (۱, ۷).

نحوه برخورد با کسانی که قطع درمان داشته‌اند:

باید تلاش گردد که تا حد امکان درمان پیشگیرانه سل قطع نشود و دوره آن کامل گردد. اما گاه درمان به علل مختلف به خصوص توسط خود بیمار قطع می‌شود. در این موارد باید تعیین شود که آیا درمان را باید از زمان قطع درمان ادامه داد یا آنرا از نو شروع کرد. هر چقدر دوره مصرف دارو قبل از قطع، کوتاه تر باشد و هر چه از زمان قطع، بیشتر گذشته باشد، احتمال نیاز به شروع مجدد درمان پیشگیرانه بیشتر است. به طور کلی اگر مدت درمان کمتر از سه ماه بوده یا بیش از سه ماه از قطع درمان می‌گذرد، درمان باید از نو شروع شود. در

جدول شماره یک: رژیم های پیشنهادی در درمان پیشگیرانه سل نهفته

| رژیم مورد استفاده                                   | دوز بر اساس وزن                                                                                                                                                                    | حداکثر دوز                                 |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| ایزونیاژید روزانه به تنهایی به مدت شش تا نه ماه     | Adults = 5 mg/kg<br>Children = 10 mg/kg                                                                                                                                            | 300 mg                                     |
| ایزونیاژید و ریفاپنتین هفتگی به مدت سه ماه (۱۲ دوز) | Adults and Children<br>Isoniazid: 15 mg/kg<br>Rifapentine<br>(by body weight):<br>10 - 14 kg = 300 mg<br>14.1 - 25 kg = 450 mg<br>25.1 - 32 kg = 600 mg<br>32.1 - 49.9 kg = 750 mg | Isoniazid = 900 mg<br>Rifapentine = 900 mg |

۱۸. Rifapentine

مورد و شدت بیماری کبدی طبق نظر متخصص مربوطه تصمیم گیری شود. در این گونه موارد باید مورد به مورد و بر اساس مقایسه منافع درمان پیشگیرانه با عوارض احتمالی اقدام مقتضی انجام گردد. بدیهی است درمان پیشگیرانه در افرادی که بیماری کبدی کنترل نشده<sup>۱۹</sup> دارند ممنوع می‌باشد. (اجماع نظر)

بروز عوارض کبدی طی درمان پیشگیرانه بسیار ناچیز است. با این وجود باید به افراد از نظر علائم بالینی هپاتیت دارویی آموزش‌های لازم داده شود. در مورد رژیم ایزونیازید تنها، در ۱۰ تا بیست درصد موارد افزایش بدون علامت در آنزیم‌های کبدی رخ می‌دهد که عمدتاً بدون قطع دارو به میزان طبیعی بر می‌گردد و صرفاً در ۱/۰٪ موارد هپاتیت علامتدار دیده می‌شود (۷). به نظر می‌رسد در رژیم ترکیبی ایزونیازید و ریفامپین خطر عوارض کبدی کمتر است (۱)، لذا در هیچ کدام از این دو رژیم، بررسی دوره ای آنزیم‌های کبدی لازم نمی‌باشد. تنها در صورت مختل بودن آنزیم‌های کبدی در شروع درمان پیشگیرانه (در صورتی که طبق اندیکاسیون‌های فوق‌الذکر بررسی شده باشد)، عملکرد کبد به صورت دوره ای مورد ارزیابی قرار گیرد (۷، ۱) (حداقل ماهانه برای دو ماه اول). در هر زمان از دوره درمان پیشگیرانه که فرد علائم مشکوک به عوارض کبدی داروها را پیدا کند (ضعف شدید، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، درد شکم و زردی) باید در اسرع وقت عملکرد کبد مورد ارزیابی قرار گیرد (ارجاع به تعریف هپاتیت دارویی در دستورالعمل کشوری درمان سل (۲)).

تداخلات احتمالی ریفامپین با سایر داروها خصوصاً وارفارین، قرص‌های ضد بارداری، داروهای ضد رترو ویروسی، متادون و داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون مشابه ریفامپین بوده و باید مد نظر باشد (۷، ۱۵).

از آنجا که در درمان پیشگیرانه فرد عملاً بیمار نبوده و با هدف پیشگیری از سل فعال درمان دارویی دریافت می‌کند، در صورت بروز عوارض جدی دارویی مانند بشورات جلدی یا عوارض کبدی منطقی است درمان پیشگیرانه قطع گردد و مجدد شروع نشود. در این شرایط ضروری است علائم سل فعال به فرد آموزش و توصیه شود تا دو سال، در صورت بروز هر یک از این علائم در اسرع وقت به مرکز بهداشتی درمانی جهت بررسی بیشتر مراجعه نماید. (اجماع نظر)

## موارد خاص

### سل مقاوم به دارو

در صورتی که بیمار اصلی<sup>۲۰</sup> به سل مقاوم به ایزونیازید، مقاوم

به ریفامپین یا MDR<sup>۲۱</sup> مبتلا باشد، اقدامات مربوط به رد سل فعال و بررسی از نظر عفونت نهفته در افراد در معرض تماس ضروری است ولی حتی در صورت اثبات عفونت نهفته، درمان پیشگیرانه نباید انجام گردد. افراد در معرض تماس نزدیک با این اشکال از سل ریوی باید تا دو سال هر سه ماه از نظر ابتلا به بیماری سل تحت نظر و پیگیری باشند (۱). این بررسی‌های ادواری شامل اخذ شرح حال و معاینه بالینی با تاکید بر پایش روند وزن در کودکان می‌باشد. بدیهی است که در صورت وجود شک بالینی به سل فعال در این پایش‌های ادواری، استفاده از رادیوگرافی قفسه سینه و بررسی نمونه خلط یا شیرۀ معده ممکن است ضرورت پیدا کند.

## بارداری و شیردهی

قبل از انجام گرافی قفسه سینه در خانم‌های در سنین باروری، حتماً از بارداری نبودن فرد اطمینان حاصل شود. خانم بارداری که علامتدار و علیرغم منفی بودن اسمیرهای خلط، مشکوک به سل ریوی می‌باشد چنانچه پزشک ضروری بداند می‌تواند با استفاده از محافظ<sup>۲۲</sup>، عکس قفسه سینه بگیرد. در صورت تشخیص سل نهفته در خانم باردار در تماس با فرد مسلول، انجام گرافی به بعد از وضع حمل موکول گردد. (اجماع نظر) در صورت نیاز به درمان عفونت نهفته سلی، توصیه می‌شود شروع ایزونیازید به دو تا سه ماه بعد از زایمان موکول شود. فقط در صورتی که خانم باردار مبتلا به عفونت HIV باشد و یا استعداد بالای ابتلا به سل وجود دارد، ایزونیازید حین بارداری شروع می‌شود که باید با کنترل آنزیم‌های کبدی باشد (۱۶). تجویز ریفامپین در بارداری مجاز نمی‌باشد (۷). در خانم‌های شیرده تجویز ایزونیازید بلامانع است (۱، ۱۵).

## شیوه مدیریت سل نهفته در بیماران دیالیزی

بیمارانی که تحت همودیالیز یا دیالیز صفاقی قرار می‌گیرند ضروری است تا از نظر ابتلا به عفونت نهفته سل مورد ارزیابی و در صورت اثبات، درمان پیش‌گیرانه دریافت کنند (۸، ۱). این اقدام زمانی انجام می‌شود که دیالیز به صورت دائمی برای بیمار شروع شده و حتی المقدور نباید به تعویق بیفتد. بررسی عفونت نهفته سلی در این گروه از بیماران، فقط یک بار لازم بوده و نیاز به بررسی دوره ای نمی‌باشد. این اقدام منفی این مسئله نیست که فرد هر زمان علائم مشکوک به سل داشت باید از نظر ابتلا به سل فعال، صرفنظر از داشتن یا نداشتن عفونت نهفته، بررسی گردد. چنانچه فرد قبلاً سابقه سل درمان

۲۱. Multi drug resistant

۲۲. Shield

۱۹. Decompensated liver disease

۲۰. Index case



توجه به شیوع بالا و دشواری تشخیص سل در مبتلایان به سیلیکوزیس، توصیه می گردد که جهت رد سل فعال به مراکز تخصصی ارجاع گردد. چنانچه فرد قبلاً سابقه سل درمان شده یا دریافت پروفیلاکسی دارویی دارد، بررسی مجدد از نظر عفونت نهفته یا پروفیلاکسی لازم نمی باشد (۸).

با توجه به اینکه احتمال فعال شدن سل نهفته در این گروه از بیماران بالاست، ارجح است جهت تشخیص عفونت نهفته سلی هر دو روش PPD و IGRA توأماً و یک زمان انجام گردد (۲۳، ۸). در صورت موجود نبودن تست IGRA یا عدم امکان انجام آن، انجام تست مانتو (PPD) منفرداً به عنوان روش جایگزین مورد قبول است (۲۳). در این حالت PPD با اندوراسیون پنج میلی متر یا بیشتر مثبت تلقی می گردد (۸). شروع پروفیلاکسی منوط به این است که بیمار علائم و شواهدی به نفع سل فعال نداشته باشد و حداقل یکی از آزمایشات PPD یا IGRA مثبت شود (۲۳).

رژیم درمانی مورد توصیه استفاده از ایزونیازید به مدت نه ماه می باشد که باید روزانه و با دوز ۵ mg/kg و حداکثر ۳۰۰mg استفاده شود (۲۳). رژیم جایگزین استفاده از ترکیب ایزونیازید و ریفامپتین می باشد که به صورت هفتگی استفاده می گردد (دوز طبق جدول - ۱) (۲۲). رژیم اخیر باید تحت نظارت مستقیم مورد استفاده قرار گیرد. در صورت عدم همکاری فرد مورد تماس در تکمیل دوره نه ماهه رژیم اول، حداقل مورد قبول دوره درمان پیشگیرانه شش ماه می باشد (۲۲). استفاده از سایر رژیم های دارویی پیشگیری توصیه نمی شود.

بررسی روتین آنزیم های کبدی در شروع درمان پیشگیرانه لازم نیست مگر در مواردی که در بالا ذکر شده است (۱). در کسانی که بیماری زمینه ای کبدی دارند یا از قبل از شروع درمان پیشگیرانه آنزیم های کبدی مختل هستند برحسب مورد و شدت بیماری کبدی طبق نظر متخصص مربوطه تصمیم گیری شود. در هر زمان از دوره درمان پیشگیرانه که فرد علائم مشکوک به عوارض کبدی داروها را پیدا کند (ضعف شدید، بی اشتهایی، تهوع، استفراغ و زردی) باید در اسرع وقت عملکرد کبد مورد ارزیابی قرار گیرد. (ارجاع به تعریف هپاتیت دارویی در دستورالعمل کشوری درمان سل (۲))

در صورت بروز عوارض جدی دارویی مانند بشورات جلدی یا عوارض کبدی باید درمان پیشگیرانه قطع گردد و مجدد شروع نشود.

### عفونت سل نهفته در افراد پیوندی

خطر بروز سل فعال در افراد با پیوند اعضای توپر ۲۰ تا ۷۴ برابر جمعیت معمول است (۲۴) که این بستگی به میزان

شده یا دریافت پروفیلاکسی دارویی دارد، بررسی مجدد از نظر عفونت نهفته یا پروفیلاکسی لازم نمی باشد (۸).

روش ارجح تشخیص عفونت نهفته سلی در این گروه از بیماران انجام تست IGRA می باشد. در صورت موجود نبودن تست IGRA یا عدم امکان انجام آن، تست مانتو (PPD) به عنوان روش جایگزین مورد قبول است (۲۱-۸، ۱۷). در این حالت PPD با اندوراسیون ده میلی متر یا بیشتر مثبت تلقی و به عنوان عفونت نهفته محسوب می گردد (۸، ۱۷). قبل از شروع پروفیلاکسی باید گرافی قفسه سینه انجام گردد. شروع پروفیلاکسی منوط به این است که بیمار علائم و شواهد رادیولوژیک به نفع سل فعال نداشته باشد (۸، ۱۷). در افراد بالای شصت و پنج سال شروع درمان پیشگیرانه توصیه نمی شود مگر در موارد خاص که باید با مراقبت نزدیک از نظر عوارض دارویی و تحت نظر متخصص انجام گیرد (اجماع نظر).

رژیم درمانی مورد توصیه، استفاده از ایزونیازید به مدت نه ماه می باشد که باید روزانه و با دوز ۵ mg/kg و حداکثر ۳۰۰mg استفاده شود (۱). در صورت عدم همکاری فرد مورد تماس در تکمیل دوره نه ماهه، حداقل دوره درمان پیشگیرانه مورد قبول، شش ماه می باشد (۱۹). استفاده از رژیم ترکیبی ریفامپتین و ایزونیازید (۱۲) و سایر رژیم های دارویی پیشگیری توصیه نمی شود.

بررسی روتین آنزیم های کبدی در شروع درمان پیشگیرانه لازم نیست مگر در مواردی که در بالا ذکر شده است (۱). در کسانی که بیماری زمینه ای کبدی دارند یا از قبل از شروع درمان پیشگیرانه، آنزیم های کبدی مختل دارند، برحسب مورد و شدت بیماری کبدی طبق نظر متخصص مربوطه تصمیم گیری شود. در هر زمان از دوره درمان پیشگیرانه که فرد علائم مشکوک به عوارض کبدی داروها را پیدا کند (ضعف شدید، بی اشتهایی، تهوع، استفراغ و زردی) باید در اسرع وقت عملکرد کبد مورد ارزیابی قرار گیرد. (ارجاع به تعریف هپاتیت دارویی در دستورالعمل کشوری درمان سل (۲))

در صورت بروز عوارض جدی دارویی مانند بشورات جلدی یا عوارض کبدی، درمان پیشگیرانه قطع گردد و مجدد شروع نشود.

### شیوه برخورد با سل نهفته در بیماران مبتلا به سیلیکوزیس

بیماران مبتلا به سیلیکوزیس باید از نظر ابتلا به عفونت نهفته سل مورد ارزیابی و در صورت اثبات درمان پیشگیرانه دریافت کنند (۲۲). این اقدام منافی این مسئله نیست که فرد هر زمان علائم مشکوک به سل داشت از نظر ابتلا به سل فعال صرف نظر از داشتن یا نداشتن عفونت نهفته مورد بررسی قرار گیرد. با

درمان سل نهفته به بعد از پیوند و ثبات عملکرد کبدی ماکول خواهد شد (۲۵، ۲۷، ۲۸).

### پیوند مغز استخوان

ریسک بروز سل بعد از پیوند مغز استخوان بستگی به بروز سل در جمعیت نرمال دارد. میزان بروز سل در این افراد ۲ برابر جمعیت نرمال می باشد. سل در این افراد معمولاً بعد از صد روز اتفاق می افتد. بروز سل در این جمعیت معمولاً به شکل ریوی است و فرم های منتشر ناشایع می باشد (۲۷، ۳۲).

دهندگان مغز استخوان با علائم سل ریوی باید از نظر بیماری فعال سل بررسی شوند ولی در دهندگان بدون علامت بررسی سل نهفته به صورت روتین توصیه نمی شود (۲۷). در گیرندگان مغز استخوان، بروز سل در پیوند آلونیک بیشتر از پیوند اتولوگ می باشد (۳۳، ۳۴). در این افراد بررسی از نظر سل فعال و سل نهفته باید انجام شود. در این افراد تست PPD یا IGRA جهت تشخیص سل نهفته قابل استفاده است (۲۷).

### داروهای بیولوژیک و TB:

استفاده از داروهای بیولوژیک بخصوص آنتی بادی مونوکلونال ضد TNF با بروز بالای سل همراه بوده است (۳۵). لذا غربالگری از نظر سل نهفته در این بیماران توصیه می شود. در مطالعات مختلف میزان بروز سل در صورت درمان سل نهفته ۸۰٪ کاهش می یابد علی رغم تفاوت در خطر تبدیل شدن سل نهفته به سل فعال در محصولات مختلف آنتی TNF، غربالگری سل نهفته در صورت مصرف همه ی آنها توصیه می شود (۳۶). در این افراد استفاده استراتژی Dual test توصیه می شود (۸) و در صورت مثبت بودن هر کدام از روش های PPD یا IGRA یا در صورت داشتن سابقه PPD یا IGRA مثبت و یا گرافی سینه منطبق بر سل قدیمی بدون سابقه درمان، درمان سل نهفته توصیه می شود. می توان از هر دو رژیم ایزونازید نه ماهه یا ایزونازید و ریفامپتین سه ماهه استفاده کرد. ارجح است دو تا چهار هفته از شروع درمان پیشگیرانه سل گذشته باشد و سپس داروهای بیولوژیک ضد TNF شروع شود (۳۶).

### تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از همکاران محترم دکتر کتایون طابری، دکتر رکسانا قناعی، دکتر بهنام فرهودی و دکتر غلامرضا پولادفر که مقاله حاضر را مطالعه و ما را از نظرات ارشادی و راهنمایی های خود بهره مند ساخته اند ابراز می دارند.

بروز سل در جمعیت کلی دارد. خطر بروز سل به نوع پیوند و داروهای ایمونوساپرسیو مصرفی ارتباط دارد. علاوه بر نوع پیوند استفاده از داروهای ضد T-cell، درمان رد پیوند، نارسائی مزمن کلیه، دیابت، بیماری های مزمن کبدی و سن بالا همگی میزان بروز سل را بیشتر می کنند. بیشترین میزان خطر در شش ماه اول بعد از پیوند می باشد (۲۵) که بیشترین موارد، در سل ریوی بوده (۵۱٪) و سل خارج ریوی در ۱۶٪ و فرم منتشر در ۳۳٪ موارد دیده می شوند (۲۶).

### تشخیص سل نهفته در گیرندگان عضو

جهت تشخیص سل نهفته در این افراد با توجه به ریسک بالای سل بعد از پیوند، استراتژی Dual test توصیه می شود (۲۷، ۸). در این استراتژی در صورت مثبت شدن هر کدام از دو تست PPD یا IGRA شروع درمان توصیه می شود. در این گروه از بیماران اندازه PPD جهت درمان ۵ میلی متر می باشد (۲۸، ۸).

### تشخیص سل نهفته در دهندگان عضو

در دهندگان زنده فرصت مناسب جهت بررسی سل نهفته وجود دارد. در این افراد بعد از رد کردن سل فعال جهت تشخیص سل نهفته، تست IGRA توصیه می شود (در صورت در دسترس نبودن تست PPD جایگزین مناسبی است). در صورت ضرورت درمان، بهتر است قبل از اهدای عضو، فرد دهنده درمان پیشگیرانه را دریافت کند (۲۹) ولی در صورت عدم تمایل فرد دهنده یا اورژانسی بودن پیوند، تجویز داروی پیشگیری به فرد گیرنده پیوند توصیه می شود (۳۱-۲۹).

در مورد دهنده مرگ مغزی فرصت انجام PPD وجود ندارد. در این مورد تنها در پیوند ریه خطر بالایی جهت بروز سل وجود دارد. لذا در مورد پیوند ریه انجام تست IGRA در دهنده مرگ مغزی توصیه می شود (۳۱).

### درمان سل نهفته در زمینه پیوند

درمان سل نهفته در این افراد همانند افراد دیگر است (۲۹، ۲۵). در گیرندگان پیوند بهتر است درمان سل نهفته قبل از پیوند انجام شود ولی در صورت اورژانسی بودن پیوند امکان تکمیل دوره درمان بعد از پیوند وجود دارد (۳۱، ۲۸). از رژیم حاوی ریفامپتین، می توان قبل از پیوند استفاده نمود ولی بعد از انجام پیوند به علت تداخلات دارویی بین ریفامپتین ها و بازدارنده های کالسی نورین و سیریلیموس، استفاده از آن توصیه نمی شود (۲۹).

در گیرندگان پیوند کبد با توجه به احتمال هپاتیت دارویی،

1. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection, World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2015.
2. Nasehi M, Mirhaghani L. Iranian national TB control program guideline 2, 2nd edition. ISBN. 978-964-519-065-9. Tehran: The Ministry of Health and Medical Education of Iran. 2010 ;
3. HIV TB Guideline of Iran.
4. National Tuberculosis Controllers A, Centers for Disease C, Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR Recomm Rep 54;2005. RR.1-47:(15-
5. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low -and Middle-Income Countries. World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2012.
6. Fair E, Miller CR, Ottmani SE, Fox GJ, Hopewell PC. Tuberculosis contact investigation in low -and middle-income countries: standardized definitions and indicators. Int J Tuberc Lung Dis. 269-72:(3)19;2015
7. LATENT TUBERCULOSIS INFECTION :A GUIDE FOR PRIMARY HEALTH CARE PROVIDERS. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. 2013 .
8. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines :Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis:(2)64;2017. e1-e33.
9. World Health Organization, Latent tuberculosis infection :updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018 .
10. American Academy of Pediatrics Tuberculosis In :Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds Red Book 2018 : Report of the Committee on Infectious Diseases 31 st ed Itasca, IL :American Academy of Pediatrics 31. 852 :2018 ;st Edition ed.
11. Stead WW, To T, Harrison RW, Abraham JH3, rd. Benefit-risk considerations in preventive treatment for tuberculosis in elderly persons. Ann Intern Med. 843-5:(6)107;1987 .
12. Haas MK, Belknap RW. A review of rifapentine for treating active and latent tuberculosis. Clinical Investigation (London.) .1-10:(11)5;2015
13. Horsburgh CR, Jobson MD. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-uninfected adults : UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on September 02, 2018.).
14. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep. 49;2000RR.1-51:(6-
15. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Catamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines :Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis:(7)63;2016. e147-e95.
16. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July. 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America). IDSA, (September, 1999 and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med 161;2000. Pt:(2) S221-47.
17. Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients :current strategy. Clin J Am Soc Nephrol 1114-:(6)5;2010. 22
18. Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K, Hiebert B, Rigatto C, Sood MM, et al. The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients :a systematic review and meta-analysis. Transplantation. 1084-91:(5)99;2015 .
19. British Thoracic Society Standards of Care C, Joint Tuberculosis C, Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. Thorax. 557-70:(6)65;2010 .
20. Sauzullo I, Vullo V, Mastroianni CM. Detecting latent tuberculosis in compromised patients. Curr Opin Infect Dis. 275-82:(3)28;2015
21. Rogerson TE, Chen S, Kok J, Hayen A, Craig JC, Sud K, et al. Tests for latent tuberculosis in people with ESRD :a systematic review. Am J Kidney Dis. 33-43:(1)61;2013 .
22. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. Emerg Microbes Infect:5;2016. e10.
23. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 474-84:(5)11;2007 .
24. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis. 581-7:(4)40;2005 .
25. Alizadeh AM, Marjani M, Moniri A, Baghaei P, Jabbehdari S, Javanmard P, et al. Tuberculosis in Solid Organ Transplantation. Tanaffos. 124-7:(3)15;2016 .
26. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients :impact and implications for management. Clin Infect Dis. 1266-77:(5)27;1998 .
27. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients :a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 990-1013:(4)40;2012
28. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J, Benito N, Meije Y, Doblas A, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients :consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients) GESITRA (of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin Infect Dis. 1276-84:(9)48;2009

29. Subramanian AK ,Theodoropoulos NM ,Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of T .Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation .Clin Transplant. :2019e13513.
30. Morris MI ,Daly JS ,Blumberg E ,Kumar D ,Sester M ,Schluger N ,et al .Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors :a donor-derived infections consensus conference report. Am J Transplant.2288-300:(9)12;2012 .
31. Horne DJ ,Narita M ,Spitters CL ,Parimi S ,Dodson S ,Limaye AP .Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation .Clin Infect Dis.1473-82:(10)57;2013 .
32. Akan H ,Arslan O ,Akan OA .Tuberculosis in stem cell transplant patients .J Hosp Infect.421-6:(4)62;2006 .
33. de la Camara R ,Martino R ,Granados E ,Rodriguez-Salvanes FJ ,Rovira M ,Cabrera R ,et al .Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation :incidence ,clinical characteristics and outcome .Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation .Bone Marrow Transplant. .291-8:(3)26;2000
34. Cordonnier C ,Martino R ,Trabasso P ,Held TK ,Akan H ,Ward MS ,et al .Mycobacterial infection :a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients .Clin Infect Dis1229-:(9)38;2004 .36
35. Xie X ,Li F ,Chen JW ,Wang J .Risk of tuberculosis infection in anti-TNF-alpha biological therapy :from bench to bedside .J Microbiol Immunol Infect.268-74:(4)47;2014 .
36. Mir Viladrich I ,Dauden Tello E ,Solano-Lopez G ,Lopez Longo FJ ,Taxonera Samso C ,Sanchez Martinez P ,et al .Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment .Arch Bronconeumol. .36-45:(1)52;2016