

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سل

دکتر لیلی رضایی کهخایی

روش های تشخیصی در سل ریوی

1. کشف باسیل سل:

الف) آزمایش اسمیر مستقیم خلط

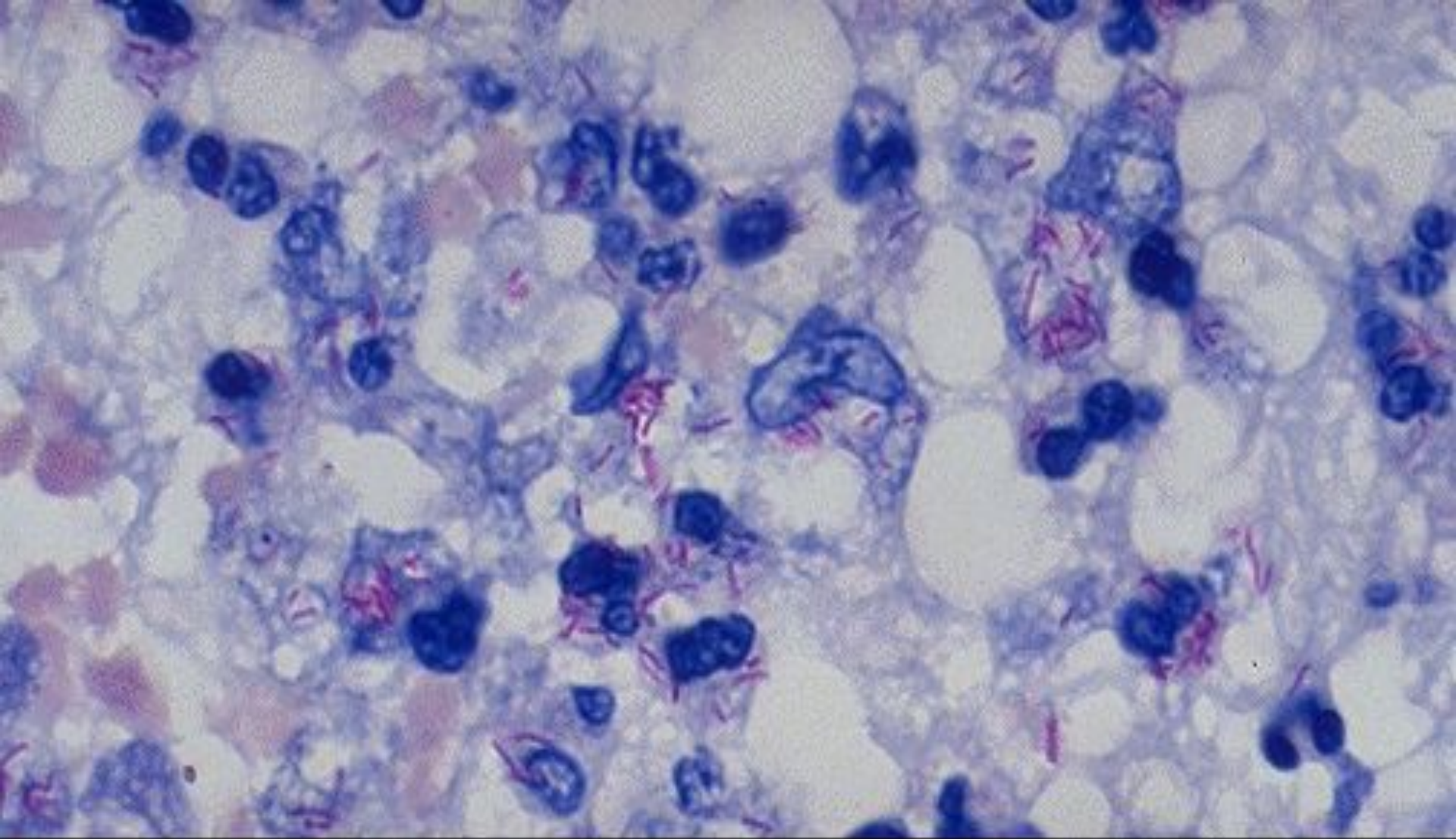
اساس تشخیص سل ریوی آزمایش مستقیم و ساده خلط بیماران مشکوک است. آزمایش میکروب شناسی خلط، مهم ترین، **در دسترس** ترین و **ارزان** ترین وسیله تشخیص سل ریوی به ویژه در بالغین می باشد.

در این روش نمونه خلط پس از گسترش بر روی لام به روش رنگ آمیزی **ذیل نلسون** مورد بررسی قرار می گیرد. (به علت ماهیت رنگ پذیری مایکوباکتریوم ها، به آن ها باسیل اسید فاست نیز اطلاق می گردد.)

براي **مثبت** شدن اين آزمايش نياز به وجود **حداقل** 5.000 تا 10.000 باسيل در يك ميلي ليتر از نمونه خلط است.

حساسيت اين تست براي شناسايي موارد سل ريوي اسمير خلط مثبت در مقايسه با آزمايش کشت، در صورت انجام ريوي **يك نمونه خلط حدود 80 %** است و تکرار آن ريوي نمونه هاي دوم و سوم خلط، حساسيت اين آزمون را به ترتيب 10 تا 14 % و 5 تا 8 % افزايش مي دهد.

اين تست در شناسايي باسيل اسيد فاست از **ويژگي 98 %** برخوردار است.



(ب) کشت:

کشت خلط نسبت به آزمایش مستقیم خلط از **حساسیت** بیشتری برخوردار است ولیکن نتایج آزمایش معمولاً پس از **4 الی 8 هفته** مشخص می‌گردد. همچنین انجام کشت خلط نیازمند وجود **مرکزی مجهز** با **تکنسین** های ورزیده است که در همه جا میسر نمی‌باشد.

کشت خلط به منظور تعیین **هویت** مایکوباکتریوم و بررسی **مقاومت** میکروب در برابر داروهای ضد سل نیز استفاده می‌گردد.

نتیجه مثبت آزمایش کشت خلط در افراد دارای علائم ریوی **مشکوک** در **رادیوگرافی** سینه، ولی آزمایش **اسمیر** خلط آنها **منفی** است می‌تواند مفید باشد.

ج) سایر روش های آزمایشگاهی:

در حال حاضر روشهای آزمایشگاهی متفاوت و پیچیده میکروبیولوژیک و ایمونولوژیک در **مراکز تحقیقاتی** در حال آزمایش می باشند. که به دلایل مختلف (از جمله پاسخ های مثبت کاذب، نیاز به تجهیزات و شرایط مثل PCR)، به جز در موارد **پژوهشی**، تنها برای موارد **شک قوی به اشکال سخت و کشنده سل نظیر مننژیت** سلی که از طرق دیگر نتوانسته ایم آن را ثابت یا رد کنیم و در عین حال بیمار را خطر مرگ یا معلولیت تهدید می کند، آن هم فقط در **آزمایشگاه های مطمئن** از نظر کیفیت این آزمایش به کار برده می شود.

2. رادیوگرافی:

چنانچه قبلاً اشاره شد **اساس** تشخیص سل ریوی **آزمایش خلط** بیماران مشکوک است و لذا رادیوگرافی در این مورد نقش بارزی ایفا نمی کند؛ زیرا بیماری های مختلف ریه ممکن است **تصاویری مشابه سل** در رادیوگرافی نشان دهند و از طرف دیگر **سل ریوی ممکن است تظاهرات گوناگون** رادیولوژیک داشته باشد. مضافاً این که به کمک رادیوگرافی سینه نمی توان **اشکال فعال را از سل غیرفعال** قدیمی تشخیص داد.

هرگز براساس تظاهرات رادیولوژیک به تنهایی درمان ضد سل را آغاز نکنید، با این حال رادیولوژی می تواند بدون شک کمک بزرگی برای تشخیص بالینی در مورد **سل کودکان**، **سل ریوی با اسمیر خلط منفی** و سل خارج ریوی (از جمله **سل ارزنی**) باشد.

همچنین توصیه می شود که در بیماران مبتلا به سل ریوی، در شروع و پایان درمان از رادیوگرافی قفسه سینه به منظور کمک به تشخیص و تعیین سیر بهبود ضایعات استفاده گردد؛ البته پایدار ماندن تغییرات رادیولوژیک به ویژه ضایعات قدیمی هرگز نباید ملاک شروع یا ادامه درمان تلقی شود. سل ریوی هیچ گاه نمایی رادیوگرافی منحصر به فردی ندارد.

تست پوستي توبرکولين 3.

وقتي فرد سالمی برای اولین بار به **عفونت** سلی مبتلا می شود **2 تا 12 هفته** بعد، سیستم ایمنی نسبت به آن حساسیت نشان می دهد، که این حساسیت سیستم ایمنی (ایمنی سلولی) را می توان بوسیله تست پوستي توبرکولين نشان داد.

PPD (purified protein derivative) يك فرآورده آنتي ژنيك از **باسیل های مرده** سل می باشد که در آزمون پوستي توبرکولين (TST) به صورت **داخل جلدي** تزریق و پاسخي ایمنی از نوع **ازدياد حساسیت تاخيري** را ایجاد می کند که این پاسخ، خود را به شکل ضخیم شدگی پوست در محل تزریق (**ايندوراسيون**) نشان می دهد و باید در مقیاس میلی متر آن را اندازه گیری کرد.

آزمایش پوستی توبرکولین از نظر بالینی **ارزش محدودی** دارد و این مطلب مخصوصاً در کشورهای **با شیوع بالای سل** بیشتر صادق است. از یک طرف تست پوستی توبرکولین مثبت، بیماری سل را **همیشه به همراه ندارد** و از طرف دیگر وجود تست توبرکولین منفی تشخیص سل را **کاملاً رد** نمی کند. علاوه بر آن، تست پوستی توبرکولین می تواند در اثر تلقیح BCG مثبت شود.

واکنش توبرکولین نشان دهنده **میزان حساسیت** است (بنابراین **میزان مصونیت را نشان نمی دهد**)؛ همچنین قطر ایندوراسیون حاصل از آزمون توبرکولین در بیمار مسلول **شدت** بیماری را مشخص نمی کند.

اما به رغم تمام این توضیحات، تست پوستی توبرکولین از نظر بالینی در **کودکان**، به ویژه در سنین **زیر شش سال** دارای **اهمیت تشخیصی** است؛ چون نتیجه مثبت آن می تواند **نشانه عفونت جدید** باشد و ما به خوبی می دانیم که **خطر تبدیل عفونت سلی به بیماری فعال در این گروه سنی بیشتر است**.

در واقع، تست پوستی توبرکولین عمدتاً برای **شروع درمان پیشگیری** دارویی در کودکان در تماس با بیماران مبتلا به سل ریوی با گسترده خلط مثبت و یا در صورت وجود علائم بالینی و آزمایشگاهی جهت **تشخیص بیماری سل در کودکان** به کار می رود.

تشخیص سل در کودکان

معیارهای پنجگانه زیر در تشخیص سل کودکان دارای اهمیت هستند:

1. **تماس** با فرد مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت (به خصوص اگر فرد مبتلا از افراد خانواده کودک باشد)؛
2. **علائم بالینی** منطبق با بیماری سل (عمدتاً "کاهش وزن یا اختلال رشد" به همراه بی اشتهایی، تب، تعریق، کج خلقی و یا "وجود علائم تنفسی طول کشیده (بیش از 2 تا 3 هفته) که به آنتی بیوتیک وسیع الطیف پاسخ ندهد")؛

3. تست پوستی توبرکولین مثبت:

- وجود ایندوراسیون با قطر 10 میلی متر و یا بیشتر در کلیه کودکان اعم از واکسینه و غیر واکسینه با BCG
- وجود ایندوراسیون با قطر 5 میلی متر و یا بیشتر به شرط وجود سابقه تماس با بیمار اسمیر مثبت
- در اشکال شدید سل و یا ضعف شدید سیستم ایمنی، نتیجه تست پوستی توبرکولین در يك فرد آلوده می تواند بطور کاذب منفی باشد.

4. رادیوگرافی قفسه سینه منطبق با سل:

تشخیص سل ریوی در کودکان **نیازمند** انجام رادیوگرافی قفسه سینه است؛ هرچند که یافته های CXR غالباً اختصاصی نیستند.

آنچه در نمای رادیولوژیک قفسه سینه کودک مبتلا به طور شایع تری مشاهده می شود انفیلتراسیون در **لوب های فوقانی و میانی ریه** است. در حالی که وجود **حفره** در ریه ی طفل پدیده ای **غیر شایع** محسوب می شود.

از نمای شایع دیگر رادیوگرافیک در سل ریوی اطفال می توان به کدورت ریوی مزمن همراه با بزرگی غدد **لنفوی ناف ریه** و/ یا ساب کارینال و همچنین **نمای ارزنی** اشاره کرد.

5. باکتریولوژی یا آسیب شناسی مثبت:

انجام آزمایش سهل الوصول و متعارف تشخیص سل ریه در بزرگسالان و کودکان بزرگتر که همان آزمایش میکروسکوپی اسمیر خلط است، برای بخش اعظم کودکان که معمولاً خلط خود را می بلعند امکان پذیر نمی باشد.

انجام روش های دیگر نمونه گیری نظیر **گاستریک لاواژ** نیز به عنوان یک شیوه روتین تشخیصی در اجرا با مشکلاتی روبروست؛ چون از یک طرف از **حساسیت کمتری** در تشخیص برخوردار است و از طرف دیگر بجز در شرایط دسترسی به **امکانات کشت** مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مفید واقع نمی شود. در نتیجه **قطعیت باکتریولوژیک** معمولاً در سل ریوی اطفال **ممکن نبوده** و لذا تشخیص سل در کودکان غالباً **احتمالی** است.

در صورت فراهم آمدن **سه معیار** از پنج معیار فوق الذکر ؛ کودک را باید با تشخیص سل تحت درمان دارویی قرار داد.

لازم به ذکر است که وجود نتایج **میکروب شناسی و یا آسیب شناسی** مثبت (معیار پنجم)؛ **به تنهایی** جهت تشخیص و شروع درمان ضد سل کفایت می کند.

بعنوان يك اصل باید تاکید کرد که: به هیچ وجه نباید از درمان تجربی ضد سل به عنوان يك مانور تشخیصی استفاده گردد.

تشخیص **سل خارج ریوی** در **اطفال** به دلیل وجود **تظاهرات** خاص بالینی (نظیر تغییر شکل ستون فقرات یا آسیب بدون درد) و گاه **نتیجه مثبت** آزمایش میکروب شناسی بر روی نمونه هایی همچون مایع مغزی نخاعی، مایع جنب، مایع آسیب و نمونه اسپیراسیون یا بیوپسی غده لنفاوی نسبتاً **آسان تر از تشخیص سل ریوی** است.

درمان سل

اساس درمان بيماري سل را درمان دارويي تشکيل مي دهد. در اکثر موارد خطر سرايت بيماري پس از دو هفته از آغاز درمان مؤثر از بين رفته و با تکميل دوره درمان، منبع عفونت را از جامعه حذف خواهد شد؛

بنابر اين شناسايي و درمان بيماران مسلول مسري تنها اقدام اساسي براي پيشگيري از گسترش بيماري محسوب شده و به همين دليل، درمان ضد سل به طور رايگان در اختيار بيماران مبتلا به سل قرار داده مي شود.

اهداف درمانی بیماران مبتلا به سل عبارتند از:

- بهبود بیماران مسلول
- پیشگیری از مرگ یا عوارض ناشی از بیماری سل
- پیشگیری از گسترش بیماری
- پیشگیری از پیدایش موارد مقاوم به درمان
- پیشگیری از پیدایش موارد عود

اصول درمان:

درمان دارویی را باید به محض دریافت **دو** جواب آزمایش مبنی بر مثبت بودن **اسمیر** مستقیم خلط و یا در صورتی که بیمار بسیار **بد حال** و ظن به بیماری سل به شدت مطرح باشد آغاز نمود.

این بدان معناست که به جز زمانی که خطر شدید جانی و یا معلولیتی بیمار را تهدید می کند (آن هم به شرط تجویز رژیم کامل درمان ضد سل)، درمان تجربی در سل جایگاهی نداشته و به هیچ وجه نباید تجویز گردد.

بمنظور اجرای مؤثر درمان باید:

- از **مجموعه** مناسب داروها، با **دوز** کافی و برای **مدت** مناسب استفاده شود.
- با اجرای **DOTS** (درمان کوتاه مدت تحت نظارت مستقیم) از **مصرف** دارو توسط بیمار مطمئن شد.
- با اجرای **نظارت** مستقیم بر درمان از بروز **عوارض** جانبی در بیماران بموقع مطلع شده و برخورد نمود.
- با انجام آزمایش **خلط** در فواصل معین، **پاسخ** به درمان بیمار را پایش نمود.

در حال حاضر داروهای اصلی ضد سل که در درمان و کنترل بیماری کاربرد اساسی دارند عبارتند از:
ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول. (جدول شماره ۱)

جدول (۱) شکل دارویی، علامت اختصاری و مقدار تجویز روزانه داروهای خط اول ضد سل^۱

دارو	علامت اختصاری	مقدار روزانه برای بزرگسالان mg/kg	مقدار روزانه ^(۵۵) برای کودکان ^۲ mg/kg	فرآورده های ژنریک ایران
ایزونیازید	H	۵ (۴-۶) حداکثر ۳۰۰mg	۱۰ (۱۰-۱۵) حداکثر ۳۰۰mg	Double Scored Tablet: 100,300 mg
ریفامپین	R	۱۰ (۸-۱۲) حداکثر ۶۰۰mg	۱۵ (۱۰-۲۰) حداکثر ۶۰۰mg	Capsule: 150,300mg Drop: 153mg/ml Suspension: 200mg/ml
پیرازینامید	Z	۲۵ (۲۰-۳۰)	۳۵ (۳۰-۴۰)	Scored Tablet: 500mg
اتامبوتول	E	۱۵ (۱۵-۲۰)	۲۰ (۱۵-۲۵)	Double Scored Tablet: 400mg

البته در کشور ما از نیمسال دوم ۱۳۹۲ تاکنون، بجز در موارد مبتلا به عارضه شدید دارویی، از داروهای فوق در قالب "قرص های ترکیبی" استفاده می شود، که انواع ترکیبات آن در جدول زیر آورده شده است:

جدول (۲) شکل دارویی و علامت اختصاری داروهای ترکیبی خط اول ضد سل

دارو	علامت اختصاری	فرآورده های ژنریک ایران
ترکیب ۴ دارویی ضد سل	4 FDC ^۲	Film Coated Tablet: H 75,R 150, E 275, Z 400 ^۴
ترکیب ۳ دارویی ضد سل	3 FDC	Film Coated Tablet: H 75,R 150, E 275
ترکیب ۲ دارویی ضد سل	2 FDC	Film Coated Tablet: H 75,R 150 H 150,R 300

جدول (۳) - مقدار تجویز روزانه داروهای ضد سل ترکیبی در مرحله حمله ای

تعداد قرص <u>دو</u> ترکیبی (H75 R150) ^۱	تعداد قرص <u>چهار</u> ترکیبی (H75 R150 E275 Z400)	گروه وزنی (کیلوگرم)
	۲	۳۰ - ۳۵
۱	۲	۳۶ - ۳۹
	۳	۴۰ - ۴۹
۱	۳	۵۰ - ۵۲
	۴	۵۳ - ۷۰
	۵	سن کمتر از ۶۰ سال
	۴	سن ۶۰ سال و بالاتر
		> ۷۰

جدول (۴) - مقدار تجویز روزانه داروهای ضد سل ترکیبی در مرحله نگهدارنده

بیماران "جدید"			
تعداد قرص <u>دو</u> ترکیبی (H75 R150)	تعداد قرص <u>سه</u> ترکیبی (H75 R150 E275)	گروه وزنی (کیلوگرم)	
۲		۳۰ - ۳۵	
۳		۳۶ - ۴۹	
۴		۵۰ - ۷۰	
۵		سن ۶۰ سال و کمتر	> ۷۰
۴		سن بیش از ۶۰ سال	
بیماران "تحت درمان مجدد"			
	۲	۳۰ - ۳۵	
۱	۲	۳۶ - ۳۹	
	۳	۴۰ - ۴۹	
۱	۳	۵۰ - ۵۲	
	۴	۵۳ - ۷۰	
	۵	سن ۶۰ سال و کمتر	> ۷۰
	۴	سن بیش از ۶۰ سال	

گروه های درمانی استاندارد

در گذشته سازمان جهانی بهداشت چهار گروه درمانی را برای بیماران مسلول معرفی کرده بود که در کشور ما پس از بحث و بررسی آنها در کمیته فنی کشوری مبارزه با سل، سه تایی آنها شامل گروه های درمانی 1، 2 و 4، به ترتیب برای بیماران "جدید"، "تحت درمان مجدد" و "مقاوم به چند دارو تصویب و از طریق ویرایش های اول و دوم کتاب راهنمای کشوری ابلاغ شده بود.

اما نظر به آنکه در طول این مدت، مطالعات نشان داده است که افزایش تنها یک قلم دارو به یک رژیم درمانی ناموفق، به تقویت و تشدید مقاومت های دارویی منجر می شود، **گروه 2** درمانی نیز از دستورالعمل های سازمان جهانی بهداشت و به تبع آن از ویرایش جدید کتاب راهنمای کشوری مبارزه با سل **حذف** و یک رژیم دارویی موقت تا زمان تعیین تکلیف وضعیت مقاومت دارویی بیمار نسبت به داروهای ایزونیازید و ریفامپین جایگزین آن شده است.

آزمایشات تعیین هویت مایکوباکتریوم و آنتی بیوگرام باید به هر دو روش معمولی و سریع درخواست و انجام شود.

روش معمولی که با اسامی مختلفی همچون روش
“Conventional” ، “Phenotypic” و

“Proportional” نیز خوانده می شود روش استاندارد
طلایی محسوب می شود .

اما به دلیل آنکه فرآیند اجرا و پاسخدهی این روش حدود 2 تا 3
ماه به طول می انجامد لازمست به موازات آن، روش های
سریع نیز درخواست شود.

روش های سریعی که در حال حاضر توسط سازمان جهانی بهداشت و کمیته فنی کشوری مبارزه با سل پذیرفته و ابلاغ شده است عبارتند از:

Line Probe Assay (LPA): با قابلیت شناسایی همزمان و سریع هویت مایکوباکتریوم کمپلکس و مقاومت به داروهای اصلی ضدسل از جمله ایزونیازید و ریفامپین در عرض 4 ساعت

GeneXpert: جین اکسپرت: با قابلیت شناسایی همزمان و سریع هویت مایکوباکتریوم کمپلکس و مقاومت دارویی به ریفامپین در عرض 90 دقیقه

PCR: با قابلیت تعیین نسبتاً سریع هویت و مقاومت به داروهای اصلی ضدسل از جمله ایزونیازید و ریفامپین در عرض 3 تا 5 روز

جدول (۳) - رژیم درمانی بیماران بر اساس سابقه درمان ضد سل قبلی (با نمایش کد استاندارد)^۱

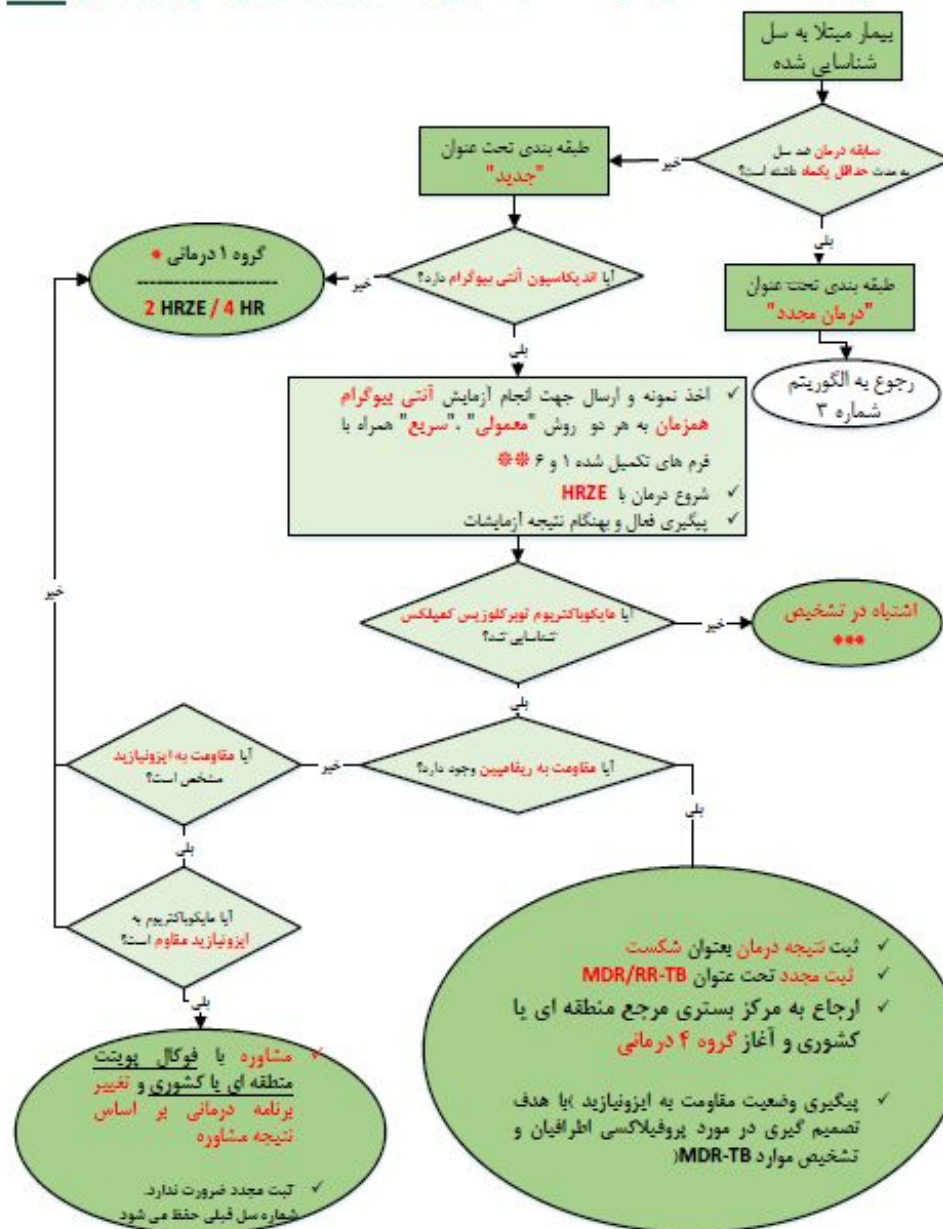
مرحله نگهدارنده	مرحله حمله ای	بیماران تحت درمان
4 HR (۴۲)	2 HRZE	بیماران جدید
5 HRE	3 HRZE	بیماران درمان مجدد (شامل شکست درمان، عود، غیبت از درمان و سایر)

نکته مهم:

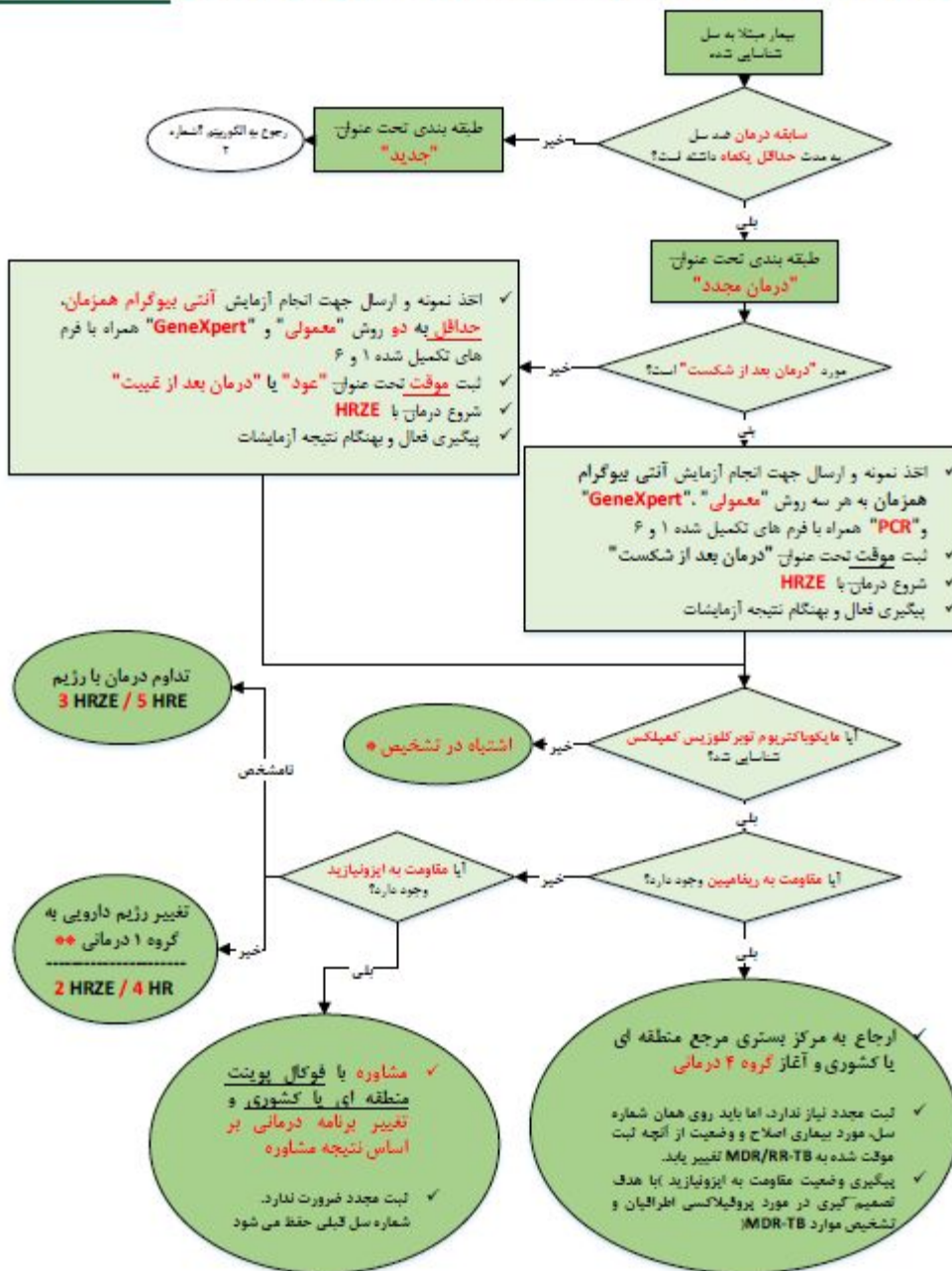
در موارد زیر، نباید طول مدت کلی درمان کمتر از ۹ ماه و طول دوره نگهدارنده کمتر از ۷ ماه باشد:

۱. بیماران مبتلا به مننژیوم سلی، سل منتشر/ ارزنی، مبتلایان به سل ستون مهره ها یا ضایعات عصبی^۱
۲. بیماران مسلول ریوی دارای حداقل یکی از عوامل خطر "اچ آی وی، دیابت، نارسایی مزمن کلیه و نقص ایمنی" که در رادیوگرافی قفسه سینه آنها در بدو درمان، کاویته مشاهده شده است.
۳. بیماران مسلول ریوی دارای حداقل یکی از عوامل خطر "اچ آی وی، دیابت، نارسایی مزمن کلیه و نقص ایمنی" که نتیجه آزمایش کشت خلط آنها در پایان دوره حمله ای مثبت باشد.^۲
۴. بیماران مسلول ریوی که در رادیوگرافی قفسه سینه آنها در بدو درمان کاویته مشاهده شده و نتیجه آزمایش کشت خلطشان در پایان دوره حمله ای مثبت گزارش شود.^۳

الگوریتم شماره (۲) - رویکرد استاندارد تعیین و تداوم رژیم دارویی سل در بیماران جدید



الکوریتم شماره (۳) - رویکرد استاندارد تعیین و تداوم رژیم دارویی سل در بیماران تحت درمان مجدد



با توجه به وضعیت و روند میزان شیوع مقاومت به ایزونیازید و ضرورت پیشگیری از بروز سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB)) در کشور ما نیز لازمست مطابق با توصیه های بین المللی و سازمان جهانی بهداشت، حداقل در بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر خلط مثبت، مادام که رِفامپین در ترکیب دارویی بیمار مسلول قرار دارد، داروها تحت **نظارت مستقیم** روزانه ي يك ناظر مطمئن و آموزش دیده مصرف شوند.

این بدین معناست که هر دو مرحله **حمله** اي و **نگهدارنده** رژیم درمانی بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر خلط مثبت (اعم از آنکه تحت گروه 1 یا 2 درمانی قرار داشته باشند) باید بطور روزانه و تحت نظارت مستقیم يك نفر از کارکنان بهداشتی و یا فردی آموزش دیده و مطمئن (ترجیحا فردی غیر از افراد خانواده و اقوام درجه يك) دریافت شود.

- در کشور ما، فعلا براي **کودکان حداقل دوزهاي** مندرج در دامنه دوزهاي تعيين شده براي داروهاي ضد سل، آن هم با تاکيد بر دقت در شناسايي **عوارض** دارويي توصيه مي شود.
- **با افزايش وزن** بيمار در طي درمان؛ دوز اوليه داروها (در زمان شروع درمان) را نبايد افزايش داد. **کودکان** و بويژه شيرخواران گروهی هستند که از اين توصيه مستثني بوده و نيازمند **تعديل دوز** دارو با توجه به تغييرات وزن مي باشند.
- **تعيين دوز دقيق پيرازيناميد** خصوصا در **سنين بالا** از اهميت ويژه اي جهت کاهش احتمال بروز **هپاتيت** دارويي برخوردار است.

شرایط بستری کردن بیماران مبتلا به سل ریوی

- اورژانس هایی از قبیل هموپتیزی شدید، پنوموتوراکس خودبخودی، پلورال افیوژن همراه با دیسترس تنفسی؛
- هنگام بروز عوارض دارویی شدید؛
- مواردی که بیمار بسیار بدحال و ناتوان است؛
- مواردی که به هر علتی نظارت مستقیم بر درمان به نحو ذکر شده امکان پذیر نباشد بهتر است بیمار در دو ماه اول درمان بستری گردد؛
- بیماران مشکوک به سل که به انجام اقدامات تشخیصی بیشتری در مراکز درمانی مجهزتر نیاز داشته باشند؛
- بیماران مبتلا به سل مقاوم به دارو (تا زمان تحمل دارو و منفي شدن اسمیر خلط)؛
- بیماران مبتلا به سل همراه با بیماری های دیگر از جمله مبتلایان به عفونت HIV ، دیابت کنترل نشده و یا نارسایی کلیوی و غیره.

درمان موارد خاص

دوران بارداری:

خوشبختانه مصرف **اغلب** داروهای ضد سل در طی دوران بارداری **بی خطر** است و فقط **استرپتومایسین** به علت اثرات اتوتوکسیک بر روی جنین ممنوعیت مصرف دارد (2HRZE/4HR)

برای به حداقل رساندن اثرات جانبی **ایزونیازید** بر روی سیستم عصبی جنین مصرف **پیریدوکسین** به مقدار 10 میلی گرم در روز (دوز پیشگیری) در خانم های باردار توصیه می شود.

به **نوزاد** مادر مسلول تحت درمان با **ریفامپین** باید به دلیل احتمال بالاتر خونریزی، در بدو تولد ویتامین **K** تزریق شود.

توجه مادران باردار از نظر **اهمیت استفاده از درمان استاندارد** به منظور حصول سلامت وی و جنین کاملاً ضروری است.

دوران شیردهی:

درمان ضد سل مادر شیرده نه تنها هیچگونه **ممنوعیتی** ندارد، بلکه **مانع انتقال بیماری** به شیرخوار نیز می شود.

باید توجه داشت که **میزان** داروها در **شیر** مادر به حدی نیست که نزدکودک اثرات محافظتی و درمانی داشته باشد؛ ضمناً میزان داروی دفع شده از طریق شیر مادر بسیار کم و برای نوزاد اثرات جانبی ندارد.

همچنین باید در نظر داشت که **عفونت** سلی از **طریق شیر مادر** به کودکان منتقل نمی شود.

بیماران مبتلا به بیماری های کبدی:

استفاده از رژیم درمانی کوتاه مدت 6 ماهه در **حاملین سالم**
ویروس هپاتیت و یا کسانی که **سابقه قبلی هپاتیت حاد** در
گذشته داشته اند **بلامانع** است، به این شرط که علایم بیماری
مزمن کبدی را نداشته باشند.

مبتلایان به بیماری های مزمن کبدی:

پیرازینامید جهت بیمار ان مبتلا به بیماری کبدی نباید استفاده شود، لذا رژیم های درمانی توصیه شده در این افراد بدین شرح می باشند:

1. تجویز ایزونیازید و ریفامپین در مرحله حمله ای درمان توام با یک یا دو داروی غیر هپاتوتوکسیک دیگر نظیر استرپتومایسین و اتامبوتول؛ که در این صورت مرحله نگهدارنده باید تا 6 ماه افزایش یابد. (2HRES/6HR)

2. استفاده از سه داروی ایزونیازید، اتامبوتول و استرپتومایسین برای مرحله حمله ای و سپس ادامه درمان به مدت 10 ماه با ایزونیازید و اتامبوتول. در این حالت، کل دوره درمان 12 ماه خواهد بود. (2HES/10HE)

مبتلایان به بیماری های حاد کبدی (نظیر هپاتیت ویروسی حاد):
غالباً عقیده بر این است که **درمان** بیماری سل تا فروکش کردن
عارضه حاد کبدی به **تاخیر** افتد ، ولی در شرایطی که از
نظر بالینی شروع درمان ضد سل **ضروری** باشد استفاده از
اتامبوتول همراه با استرپتومایسین برای حداکثر 3 ماه تا
زمان فروکش کردن بیماری کبدی و پس از آن ایزونیازید و
ریفامپین به عنوان مرحله نگهدارنده به مدت 6 ماه توصیه
می گردد. (**3ES/6HR**)

بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی:

از آنجایی که ایزونیازید، ریفامپین و پیرازینامید یا بطور کامل از طریق سیستم صفراوی دفع می شوند و یا پس از متابولیسم بصورت غیر سمی در می آیند، تجویزشان با دوزهای معمول در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه مانعی ندارد.

تجویز پیریدوکسین همراه با ایزونیازید برای جلوگیری از نوروپاتی محیطی در این افراد از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

استرپتومایسین و اتامبوتول از طریق کلیه دفع می شوند، لذا در شرایطی که تجویز آنها الزامی باشد باید با دوز کمتر تجویز گردند.

رژیم درمانی مطلوب در مبتلایان به نارسایی کلیه عبارتست از 2HRZ/6HR

توجه: در صورت انجام دیالیز دوزهای دارویی باید پس از انجام دیالیز مصرف شوند.

ایزونیازید :

عموماً با دوز های توصیه شده به خوبی توسط بیمار **تحمل** می شود . اما گهگاه واکنش های افزایش حساسیت سیستمیک یا جلدی در طول هفته های اول درمان اتفاق می افتد.

عارضه **نوروپاتی محیطی** آن معمولاً به صورت پارسازی، سوزش و گزگز تظاهر می کند که از پاها شروع شده و به بالا و قسمت های پروکسیمال انتشار می یابد. هرچند که گاه درد و ضعف عضلانی و حتی آتاکسی نیز با این عارضه همراه می شود، اما خطر بروز آن در صورت تجویز روزانه دوز مکمل (پیشگیری) **پیریدوکسین** معمولاً وجود نخواهد داشت.

سایر اشکال کمتر شایع اختلالات عصبی نظیر **نوریت اپتیک**،
سایکوز توکسیک و **تشنجات** ژنرالیزه ممکن است در افراد
مستعد، به ویژه در مراحل بعدی درمان، رخ دهد که این
موارد معمولاً به تجویز دوز درمانی پیریدوکسین جواب می
دهند، اما بعضاً در این موارد توقف مصرف ایزونیازید نیز
ضرورت پیدا می کند.

هیپاتیت عارضه ای ناشایع اما بالقوه جدی است که معمولاً با
قطع سریع دارو برطرف می شود.

ریفامپین :

با دوزهاي توصيه شده در اغلب بيماران به خوبي تحمل مي شود؛ هرچند كه گاه عدم تحمل گوارشي مي تواند در حد بسيار شديدي در فرد عارض شود.

ساير عوارض ريفامپين نظير تب، سندرم شبه آنفلوآنزا، ترومبوسيتوپني، بثورات پوستي، اوليگوري موقتي، تنگي نفس و آنمي هموليتيك در مواردی كه داروهای ضد سل بصورت سه روز در هفته مصرف مي شوند بيشتر از روش مصرف روزانه بروز مي كنند. اين موضوع يكي از دلایلي است كه در برنامه كشوري مبارزه با سل در ايران روش درمانی سه روز در هفته توصيه نشده است.

افزایش متوسط سطح سرمی بیلی روبین و ترانس آمینازهای
کبدی که پدیده شایعی در آغاز درمان است غالباً موقت و فاقد
اهمیت بالینی می باشد. در عین حال، ریفامپین می تواند
هیپاتیت وابسته به دوزی ایجاد کند که بالقوه کشنده است و به
همین دلیل است که تاکید می شود دوز روزانه مصرفی
ریفامپین از حداکثر مقدار مجاز توصیه شده بالاتر نرود.

پیرازینامید:

ممکن است سبب **عدم تحمل گوارشی** در بیماران شود. واکنش های افزایش حساسیت در اثر این دارو به ندرت اتفاق می افتد، اما **برخی** از بیماران از **برافروختگی** خفیف پوستی شکایت می کنند..

افزایش متوسط سطح سرمی ترانس آمیناز ها پدیده شایعی در طول مراحل ابتدایی درمان است ، اما مسمومیت کبدی شدید به ندرت در اثر آن اتفاق می افتد.

در اثر **مهار ترشح توبولار کلیوی**، معمولاً درجاتی از **هیپراوریسمی** رخ می دهد؛ اما در اغلب موارد، این حالت بدون علامت بالینی است. به عبارت دیگر نقرس نیازمند درمان با آلوپورینول، تنها گاهی اوقات اتفاق می افتد.

اتامبوتول:

عارضه ي نوریت اپتیک و ابسته به دوز اتامبوتول، می تواند سبب آسیب حدت بینایی و اختلال در درک رنگ شود. تغییرات بینایی در مراحل اولیه برگشت پذیر است، اما در صورت عدم قطع مصرف بموقع آن می تواند سبب نابینایی شود.

این اختلال بینایی به دو فرم بروز می کند. شایع ترین فرم آن فیبرهای مرکزی عصب چشمی را درگیر می کند؛ که در این حالت حدت بینایی فرد کاهش یافته، فرد دچار اسکوتوم مرکزی شده و قدرت دید رنگ سبز را از دست می دهد (یعنی رنگ سبز را سفید یا خاکستری گزارش می کند). البته گاهی قدرت دید رنگ قرمز (و گزارش آن به رنگ صورتی) نیز از دست می رود.

در فرم دوم اختلال که فیبرهای **محیطی** عصب درگیر می
شوند، قسمت محیطی دامنه بینایی تحت تاثیر قرار گرفته و
لذا **کاهش حدت بینایی و یا اشکال در تمایز رنگهای سبز و
قرمز بروز نخواهد کرد.**

عوارض دارویی در درمان سل

اغلب بیماران مبتلا به سل درمان خود را **بدون** ابتلا به هر گونه **عارضه** دارویی به اتمام می‌رسانند. **تشخیص بهنگام و سریع عوارض** دارویی بر عهده پزشک و کارکنان بهداشتی است، بنابراین ضروری است **بیماران و افراد ناظر بر درمان** آنها را در زمینه عوارض دارویی و اهمیت گزارش بموقع آنها **آموزش** داده و همچنین بیماران را در هر بار **مراجعه** از نظر بروز این عوارض مورد **بررسی و پرسش** قرار داد.

اما انجام **پایش آزمایشگاهی** در زمینه عوارض دارویی بطور **روتین ضرورتی ندارد**. در صورتی که شرایط و **امکانات** اجازه دهد، انجام تست های **عملکرد کبدی برای کلیه بیماران** و همچنین Cr و BUN برای دریافت کنندگان آمینوگلیکوزید پیش از شروع درمان مناسب می باشد.

پیشگیری از بروز عوارض دارویی

با انجام اقدامات زیر قبل از شروع درمان، می توان از بروز عوارض دارویی تا حدی پیشگیری نمود:

- **توزین** بیماران جهت تنظیم دوز دارویی مناسب (قبل از شروع درمان)

- پرسش موارد زیر از کلیه بیماران (قبل از شروع درمان):
وجود **بارداری** (در بانوان)؛

سابقه داشتن هرگونه **حساسیت دارویی** یا **بیماری کبدی و کلیوی**؛
مصرف داروهای از قبیل قرص های ضد حاملگی (در بانوان)،
داروهای کنترل دیابت، داروهای ضد انعقاد خون، فنی توئین،
دیگوکسین و سایر داروهای که نیازمند تعدیل دوز دارویی
هستند؛
فاکتورهای خطر نوروپاتی محیطی ناشی
از ایزونیازید.

نور و پاتی محیطی ناشی از ایزونیازید معمولاً خود را به صورت بیحسی یا احساس گزگز یا سوزش پاها نمایش می دهد و بیشتر در "خانم های **باردار**، زنان **شیرده** و یا افراد آلوده به ویروس **ایدز**، سوء مصرف کنندگان **الکل**؛ مبتلایان به سوء **تغذیه**، **دیابت**، **نارسایی پیشرفته کلیه** و **بیماری مزمن کبدی**" بروز می کند.

به همین دلیل لازم است برای این گروه از بیماران مسلول، همزمان با درمان ضد سل، درمان **پیشگیری** این عارضه با **ویتامین B6 با دوز 10 میلی گرم** روزانه تجویز شود.

البته در مناطقی که **استانداردهای بهداشتی جامعه** در سطح بسیار پایینی قرار داشته باشد، می بایست **پیریدوکسین** به صورت **روتین** برای تمامی بیماران تجویز گردد.

نحوه برخورد با عوارض داروهای ضد سل

به لحاظ سهولت در **تصمیم گیری**، عوارض جانبی داروهای ضد سل به دو گروه "**خفیف**" و "**شدید**" تقسیم بندی شده است؛

عوارض **خفیف** معمولاً **خودبخود** بهبود می یابند، لذا بهتر است درمان ضد سل را با **همان دوز اولیه ادامه** داد یا در صورت لزوم بعضی داروهای غیر سلی را جهت **درمان علامتی** عوارض دارویی به رژیم دارویی بیمار افزود.

به دنبال مصرف **ریفامپین**، ادرار و سایر ترشحات بدن به رنگ نارنجی مایل به قرمز در می آید که عارضه محسوب نمی شود، اما به دلیل احساس ترسی که در بیمار ایجاد می کند می تواند سبب تصمیم وی به قطع دارو شود، لذا باید در این مورد به بیمار **آگاهی و اطمینان** خاطر داد.

توجه: مصرف **ریفامپین** اثرات داروهای **ضد بارداری** را کاهش می دهد و ممکن است سبب بروز بارداری ناخواسته گردد، بنابراین، باید مراجعه به متخصص زنان برای تصمیم گیری در مورد تغییر دوز داروهای ضد بارداری هورمونی و یا استفاده از روش های غیر هورمونی جلوگیری را **تا یک ماه پس از پایان دوره درمان ضد سل** به بیمار توصیه کنید.

در صورت بروز عوارض **شدید** دارویی باید **بلافاصله استفاده از داروها را متوقف کرد و بیمار را فوراً به بیمارستان ارجاع نمود** تا تحت شرایط بستری و زیر نظر پزشک متخصص دارویی مسئول عارضه شناسایی و رژیم دارویی مناسب تجویز گردد.

عارضه دارویی	داروهای احتمالی	اقدامات لازم
عوارض خفیف		
بی اشتهاپی - تهوع - درد شکم	ریفامپین ، پیوازیناسید	دوز داروها کنترل شود و درمان ادامه یابد ؛ ناروها همراه با یک غذای بسیار سبک و یا شب قبل از خواب مصرف شود . از آنجایی که این علائم ممکن است اقداماتی بروز یک هپاتیت دارویی باشند، چنین بیماری باید به دقت از نظر بالینی پیگیری و مراقبت شود.
درد مفاصل	پیوازیناسید	از بالا نبودن دوز مصرفی پیوازیناسید اطمینان حاصل شود؛ آسپیرین تجویز و مصرف شود. (خوشبختانه این عارضه معمولاً در اواخر دوره حمله ای درمان اطلاق می افتد).
احساس سوزش در پاها	ایزونیازید	پیرویدوکسین به مقدار ۴۰ میلی گرم روزانه تجویز و مصرف شود
عوارض شدید		
لکه های پوستی (همراه یا بدون وجود تب، ادم، زخم مخاطی و شوک)	استرپتومایسین، ایزونیازید، ریفامپین و گاهی پیوازیناسید	مصرف تمام داروها متوقف شود؛ بیمار جهت بستری به بیمارستان ارجاع شود؛ داروی آنتی هیستامین و در صورت شدت عوارض کورتیکواستروئید به همراه مایعات داخل وریدی تجویز شود؛ از تجویز مجدد استرپتومایسین جدا خود داری شود
خارش	استرپتومایسین	درمان ضد سل را ادامه دهید (در صورتی که استرپتومایسین جزو ناروها باشد مصرف آن قطع شود)؛ با استفاده از تجویز آنتی هیستامین ها خارش را درمان علامتی کنید؛ به بیمار اطمینان خاطر بدهید؛ از خشک شدن پوست جلوگیری کنید؛ بیمار را پیگیری و مراقبت کنید

کاهش شنوایی یا کری	استرپتومايسين	چنانچه درممانه با اتوسکوپ یافته غیر طبیعی (واکس) وجود نداشته باشد <u>استرپتومايسين حذف و اتامبول جایگزین شود</u> از آنجایی که این عارضه اغلب (و البته نه همیشه) وابسته به دوز است، باید ابتدا از این که دوز تجویزی با توجه به وزن و سن بیمار مناسب بوده است اطمینان حاصل کرد.
سرگیجه و نیتاگموس	استرپتومايسين	استرپتومايسين حذف و اتامبول جایگزین شود
زردی، هپاتیت (علت های دیگر رد شده باشد)	ایزونیازید، پیرازینامید، ریفامپین	مصرف تمام داروها متوقف شود؛ تست های کبدی و PT به طور اورژانس کنترل شود؛ بیمار جهت بستری به بیمارستان ارجاع شود. (توضیحات تکمیلی در متن آمده است.)
اختلال بینایی (اختلال دید رنگ سبز و قرمز)	اتامبول	مصرف اتامبول متوقف شود بیمار برای ادامه درمان به پزشک متخصص ارجاع شود . (نکته آنکه در صورت بروز اختلال بینایی، <u>اتامبول نباید مجدداً تجویز شود</u>)
گیجی ^۱ (احتمال نارسایی حاد کبدی)	ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید	مصرف تمام داروها متوقف شود؛ تست های کبدی و PT به طور اورژانس کنترل شود؛ بیمار جهت بستری به بیمارستان ارجاع شود .
شوکه، یورپورا، ترومبوسیتوپنی و نارسایی حاد کلیوی ^۲	ریفامپین	مصرف ریفامپین متوقف شود. دوز اتامبول و استرپتومايسين (در صورت مصرف) زیر نظر متخصص و با توجه به عملکرد باقیمانده کلیه تعدیل شود

مدیریت هیپاتیت دارویی:

زمانی به بروز هیپاتیت بالینی در يك فرد **مشكوك** می شویم که با تظاهر مجموعه ای از **علائم** شامل بیحالی، تهوع، استفراغ، بی اشتهایی، تب، درد شکمی، هپاتومگالی، زردی یا ادرار تیره رنگ در وی مواجه شویم.

حال اگر در يك بیمار مسلول تحت درمان ضد سل عارضه کبدی بروز کند ، این مسئله الزاماً به دلیل عوارض داروهای ضد سل نبوده و ممکن است به علل دیگری نظیر **سیروز کبدی**، **هیپاتیت عفونی** و یا حتی ابتلا به خود بیماری سل مربوط باشد؛ لذا مهم است که پزشك متخصص، پیش از تصمیم نهایی مبنی بر بودن هیپاتیت در بیمار، نسبت به **رد سایر علل** احتمالی اقدام کند.

در پاسخ به این سوال که **کدامیک از داروهای ضد سل** می توانند بر کبد اثر سوء داشته باشند؛ باید گفت که اغلب داروهای ضد سل این توان را دارند؛ اما در این میان ایزونیازید، پیرازینامید و ریفامپین مظنونین اصلی به شمار می روند. (اتامبوتول به ندرت می تواند چنین تاثیری داشته باشد).

بنابر این در **صورت بروز زردی (به تنهایی و/ یا همراه با علائم بالینی مرتبط)** در بیمار تحت درمان ضد سل، باید داروهای ضد سل بیمار به **فوریت قطع** و بیمار جهت بستری و اقدامات درمانی لازم تحت نظر پزشک متخصص به بیمارستان **ارجاع** شود.

اگر بیمار مورد پیشرفته و شدیدی از سل باشد و در نتیجه امکان قطع کامل داروهای ضد سل برای وی وجود نداشته باشد، پزشك متخصص در بیمارستان او را موقتاً تحت درمان با دو داروی اتامبوتول و استرپتومایسین قرار می دهد؛ زیرا این ترکیب دارویی هپاتوتوکسیک نبوده و به رغم ضعیف بودن در اثر بخشی (در مقایسه با سایر داروهای خط اول ضد سل) يك ترکیب درمانی موقتی مناسب بدون خطر بالایی بروز مقاومت دارویی است.

هنگامي که علائم حاد هپاتیت **فروکش** کرده و نتیجه تست هاي عملکرد کبدی نرمال شد (که این زمان معمولاً يك تا دو هفته به طول می انجامد) درمان را با یکی از داروهای اصلی ضد سل که ترجیحاً **ریفامپین** (با دوز آزمایشی **150** میلی گرم) می باشد آغاز می کنیم و دوز آن را **ظرف 3 تا 7** روز به مقدار متعارف توصیه شده می رسانیم.

اگر پس از **گذشت 7 روز از تجویز ریفامپین**، پسرفت بالینی (از نظر عارضه کبدی) اتفاق نیفتد، **ایزونیازید** (با دوز **50** میلی گرم روزانه) به رژیم درمانی بیمار افزوده می شود. **دوز** ایزونیازید پس از **4 روز به 100 میلی گرم روزانه**، در روز هفتم به **200 میلی گرم روزانه** و در روز چهاردهم به دوز **کامل درمانی خود افزایش می یابد.**

در صورت **عدم تحمل ریفامپین**، فرآیند قبلی را مجدداً و با تجویز ایزونیازید (با همان روش فوق) آغاز می‌کنیم و رژیم **2SHE/10HE** را به عنوان رژیم نهایی بیمار در نظر می‌گیریم.

به خاطر داشته باشیم که در دستورالعمل‌های **سازمان جهانی بهداشت** توصیه می‌شود چنانچه **هپاتیت بیمار** با بروز زردی بالینی واضح همراه بوده است از تجویز مجدد پیرازینامید خودداری شود. در این حالت اگر **هپاتیت بیمار** قبل از اتمام دوره 2 ماهه مصرف پیرازینامید بروز کرده است، طول مدت تجویز ایزونیازید و ریفامپین به 9 ماه افزایش می‌یابد.

چنانچه هپاتیت بیمار بدون زردی بالینی واضح بوده و قبل از اتمام دوره 2 ماهه مصرف پیرازینامید بروز کرده است، می توان پس از گذشت 7 روز از تجویز ایزونیازید با دوز کامل درمانی (در کنار ریفامپین) و عدم بروز مشکل بالینی، پیرازینامید را هم به رژیم دارویی بیمار اضافه کرد.

لازم به توضیح است که اگر هپاتیت بیمار بدون زردی بالینی واضح بوده و قبل از اتمام دوره 2 ماهه مصرف پیرازینامید بروز کرده است، و در عین حال بیمار قادر به تحمل ایزونیازید نباشد، رژیم دارویی پیشنهادی از سوی سازمان جهانی بهداشت عبارت خواهد بود از: 6 تا 9 ماه درمان با سه داروی ریفامپین، پیرازینامید، اتامبوتول (9RZE-6) البته رژیم دارویی دیگری نیز برای موارد شدید سل که با زردی و هپاتیت همراه شده و بیماران نمی توانند ایزونیازید و ریفامپین را دریافت کنند وجود دارد 18-24 (SEQ) که به واسطه داشتن کینولون، شروع تجویز آن فعلاً به مراکز ارجاع کشوری و منطقه ای محدود می باشد.

نکته: افزایش خفیف تا متوسط **آنزیم** های کبدی (به میزان **دو تا سه برابر** طبیعی) بدون علایم بالینی، یافته شایعی محسوب می شود که نیازمند قطع داروها نیست. لذا بطور روتین انجام آزمایشات کبدی برای بیماران توصیه نمی شود.

در صورتی که **بی اشتهایی، زردی و بزرگی کبد** نیز عارض شود باید کلیه داروها را تا زمان طبیعی شدن تست های کبدی **متوقف** ساخت و سپس داروها را **تدریجاً** شروع نمود. خوشبختانه اغلب بیماران کلیه داروها را پس از تجویز مجدد (بدون خطر بازگشت هپاتیت) به خوبی تحمل می کنند.

مدیریت واکنش های ازدیاد حساسیت جلدي

عوارض پوستي ناشي از داروهاي ضد سل مي تواند به لحاظ شدت از **طيف وسیعی** برخوردار باشد؛ مثلاً از يك خارش ساده يا بروز بثورات جلدي تا عارضه اي بسيار جدي نظير Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) مي تواند متفاوت باشد.

اين عوارض كه مي توانند در اثر **هر يك از داروهاي ايزونيازيد، ريفامپين، استرپتومایسین یا پیرازینامید** ايجاد شوند. در بيماران HIV+ در مقايسه با افراد غير مبتلا به ويروس ايدز بطور شايع تري بروز مي كنند.

چنانچه بیمار تنها دچار علامت **خارش** شده و علل دیگر خارش نظیر گال رد شود، اقدام مناسب عبارتست از:

- درمان **علامتی** خارش با استفاده از تجویز آنتی هیستامین ها
- دادن **اطمینان** خاطر به بیمار
- جلوگیری از **خشک** شدن پوست
- **ادامه** درمان ضد سل
- تحت نظر داشتن بیمار

چنانچه بیمار دچار **بثورات جلدي** (با و یا بدون همراهی تب) شود، اقدام توصیه شده عبارتست از:

- **توقف تمامی** داروهای ضد سل
- **ارجاع** به بیمارستان جهت حساسیت زدایی و تجویز رژیم دارویی ضد سل مناسب

روش توصیه شده برای حساسیت زدایی نسبت به داروهای ضد سل:
پس از **فروکش** کردن علائم جلدي (که معمولاً يك تا دو روز بعد از توقف داروهای ضد سل اتفاق می افتد)، نسبت به تجویز مجدد یکی از داروهای ضد سل که با احتمال کمتری عامل بروز عارضه جلدي بوده آن هم با دوز آزمایشی که کمتر از دوز توصیه شده دارو است اقدام می شود. این دارو معمولاً **ایزونیازید** است که با دوز آزمایشی **50 تا 150** میلی گرم تست می شود. چنانچه **واکنش ازدیاد حساسیت ظرف 2 الي 3 ساعت** بروز نکرد می توان دوز تجویزی ایزونیازید را ظرف چند روز (**معمولاً 3 روز**) به دوز **کامل** توصیه شده افزایش داد و سپس داروی دوم یعنی **ریفامپین** را با دوز آزمایشی **150 mg** آغاز و در صورت عدم بروز واکنش های ازدیاد حساسیت، دوز آن را نیز ظرف **3 روز** به دوز کامل افزایش داد و سپس این کار را با داروهای دیگر ضد سل ادامه داد.

در اغلب موارد این روش حساسیت زدایی موفق واقع شده و می توان ظرف **دو هفته** دوز درمانی کامل ضد سل را در بیمار بیمار تجویز کرد.

الگوی (۵) – پیگیری کودکان کمتر از ۶ سال در تماس نزدیک

