

ORIGINAL ARTICLE

Investigating the Characteristics and Clinical Outcomes of Children with Tuberculosis Admitted to Buali Hospital of Sari Before and After the COVID-19 Pandemic

Azin Hajalibeig¹

Fatemeh Varshoei¹

Mohammad Reza Oraee Karimi²

Rafee Momeni²

Faezeh Sadat Movahedi¹

Mohammad Sadegh Rezai³

¹ Assistant Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Medical Student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 21, 2024; Accepted July 20, 2024)

Abstract

Background and purpose: Tuberculosis is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and about 2 billion people are infected with tuberculosis. Every year, millions of children are exposed to *Mycobacterium tuberculosis*, and tuberculosis is still one of the main infectious causes of death among children in the world. Considering the importance of tuberculosis in children and the lack of information about the effects of the COVID-19 pandemic on it, this study aimed to investigate the characteristics and clinical outcomes of children with tuberculosis admitted to Buali Hospital of Sari before and after the COVID-19 pandemic.

Materials and methods: In this descriptive-cross-sectional study, all children with tuberculosis who were admitted to Buali Hospital between 2014 to 2019 were divided into two groups before and after COVID-19 (Before: from June 2014 to the end of 2019; After: from the end of 2019 to June 2023). Demographic information, type of disease, contact history, underlying disease, clinical symptoms, laboratory tests, radiological findings, medications, duration of hospitalization, and clinical outcome of the patients were recorded. The data was statistically analyzed with SPSS software version 22.

Results: In the present study, 15 children were hospitalized before the COVID-19 pandemic and 17 people after it. There were 19 girls (59.37%) and 13 boys (40.63%) with an average age of 6.60 ± 4.24 years. The median duration of hospitalization after the COVID-19 pandemic was significantly longer (4 days vs. 5 days; $P=0.019$). 22 patients (68.75%) had active tuberculosis and the remaining cases were asymptomatic and diagnosed with latent tuberculosis ($P=0.811$). Pulmonary involvement was observed in 17 patients (53.12%) and extrapulmonary involvement was observed in 5 patients (46.87%) ($P=0.323$). 19 patients (59.37%) were new cases and other cases were disease recurrences ($P=0.571$). History of contact with TB patients was positive in 19 patients (59.37%). The skin tuberculin test of the patients was positive in 24 patients (75%), and the gastric aspirate examination of none of the patients was positive before COVID-19, but 4 patients (33.33%) were positive after COVID-19 ($P=0.245$). IGRA test was positive in 1 patient (3.12%) before COVID-19 and in 2 patients (6.25%) after the pandemic ($P=1.000$). The most common clinical symptom was cough (68.75%), followed by fever (43.75%), vomiting and weight loss (32.25%), rhinorrhea and anorexia (28.12%) and night sweats (15.62%). Three patients (17.5%) needed intensive care unit admission after the pandemic. The laboratory markers did not have a statistically significant difference between the two groups, and ESR was high in 66.67% of the patients before the pandemic and 81.2% after it. Disturbance in the laboratory tests including electrolytes and liver and kidney function tests was not observed in both groups. All patients recovered and no deaths were reported.

Conclusion: Comparing the results showed a significant increase in the duration of hospitalization after the pandemic. Although some studies have reported a more severe form of tuberculosis after the COVID-19 pandemic, finding the association between the changes in the clinical manifestations of TB and its type before and after COVID-19 and generalizing the results requires multicenter studies with higher sample sizes.

Keywords: clinical outcome, children, tuberculosis, hospitalization, COVID-19, Sari

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (235): 38-49 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Sadegh Rezai - Pediatric Infectious Diseases Research Center, Buali Hospital, Pasdaran Boulevard, Sari, Iran. (E-mail: drmsrezai@yahoo.com)

مقایسه خصوصیات و پیامدهای بالینی کودکان مبتلا به سل بستری در بیمارستان بوعلی ساری قبل و بعد از پاندمی کووید-۱۹

آذین حاجی علی بیگ^۱

فاطمه ورشوئی^۱

محمد رضا اورعی کردیمی^۲

rafiqueh momeni^۲

فائزه سادات موحدی^۱

محمد صادق رضایی^۳

چکیده

سابقه و هدف: سل یک بیماری عفونی مزمن به واسطه مایکروبکتریوم توبرکلوزیس است. ریه شایع ترین محل درگیری در این بیماری بوده و درگیری خارج ریوی در سیستم عصبی مرکزی، استخوان، غدد لنفاوی، قلب و سایر نقاط بدن نیز دیده می‌شود. حدود ۲ میلیارد نفر در جهان به میکروب سل آلوده هستند. با توجه به اهمیت سل در کودکان و اطلاعات اندک درخصوص اثرات شیوع کووید-۱۹ بر آن، این مطالعه با هدف بررسی خصوصیات و پیامدهای بالینی کودکان مبتلا به سل بستری در بیمارستان بوعلی ساری قبل و بعد از پاندمی کووید-۱۹ انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی- مقطعی تمام کودکان مبتلا به سل که طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۴۰۲ در بیمارستان بوعلی ساری، استان مازندران (شمال ایران)، بستری شدند، در دو گروه قبل و بعد از کووید-۱۹ (قبل از کووید-۱۹؛ از خرداد سال ۱۳۹۴ تا اسفند ۱۳۹۸؛ بعد از کووید-۱۹؛ از اسفند سال ۱۳۹۸ تا خرداد ۱۴۰۲) مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک، نوع بیماری و درگیری، سابقه تماس، بیماری زمینه‌ای، علائم بالینی، آزمایشات، یافته‌های رادیولوژیک، داروها، مدت زمان بستری در بیمارستان و سرانجام بالینی بیماران ثبت شد. داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر، ۱۵ کودک قبل از پاندمی کووید-۱۹ و ۱۷ کودک بعد از آن بستری شدند که از این تعداد، ۱۹ دختر (۵۹ درصد) و ۱۳ پسر (۴۰/۶۳) با میانگین سنی $4/24 \pm 6/60$ سال بودند. میانه مدت زمان بستری در بیمارستان بعد از پاندمی کووید-۱۹ به صورت معناداری بیشتر بود ($P=0/019$) (روز در مقابل ۵ روز؛ $P=0/019$). ۲۲ بیمار (۶۸/۷۵ درصد) مبتلا به سل فعل بوده و باقی موارد بدون علامت بوده و سل نهفته تشخیص داده شدند ($P=0/011$). درگیری ریوی در ۱۷ بیمار (۵۳/۱۲ درصد) و درگیری خارج ریوی در ۵ بیمار (۴۶/۸۷ درصد) مشاهده شد ($P=0/323$). ۱۹ بیمار (۵۹/۳۷ درصد) مورد جدید بیماری و سایر موارد عود بیماری بوده است ($P=0/571$). سابقه تماس با بیمار مبتلا به سل در ۱۹ بیمار (۵۹/۳۷ درصد) مثبت بود. تست توبرکولین پوستی در ۲۴ بیمار (۷۵ درصد) مثبت بود و بررسی شیره معده هیچ یک از بیماران قبل از کووید-۱۹ مثبت نبوده ولی ۴ بیمار (۴/۲۵ درصد) بعد از کووید-۱۹ مثبت بودند ($P=0/045$). تست IGRA در ۱ بیمار (۳/۱۲ درصد) قبل از کووید-۱۹ و ۲ بیمار (۶/۲۵ درصد) بعد آن پاندمی مثبت بود ($P=1/000$). شایع ترین علامت بالینی شامل سرفه ($68/75$ درصد) و سپس تب ($43/75$ درصد)، استفراغ و کاهش وزن ($32/25$ درصد)، رینوره و بی اشتهايی ($12/28$ درصد) و تعریق شبانه ($15/62$ درصد) بوده است. سه بیمار (۱۷/۵ درصد) پس از پاندمی نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه داشتند. مارکرهای آزمایشگاهی بین دو گروه اختلاف آماری معناداری نداشت و در $66/67$ درصد بیماران قبل از پاندمی و $81/2$ درصد بیماران بعد از آن ESR بالا بوده است. اختلال در فاکتورهای آزمایشگاهی الکتروولیت‌ها و عمکرده کبد و کلیه در دو گروه مشاهده نشد. تمام بیماران مورد مطالعه بهبود پیدا کردنده و مرگی گزارش نشد.

استنتاج: مقایسه یافته‌های قبل و بعد از پاندمی کووید-۱۹ افزایش معنادار مدت زمان بستری در بیمارستان بعد از کووید-۱۹ را نشان داد. اگرچه برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که فرم شدیدتری از بیماری سل بعد از پاندمی کووید-۱۹ ظاهر پیدا کرده، اما یافتن ارتباط تغییرات تظاهرات بالینی سل و نوع آن قبل و بعد از کووید-۱۹ و تعمیم نتایج آن نیازمند بررسی‌های دقیق تر چند مرکزی با حجم نمونه بالاتر است.

واژه‌های کلیدی: پیامد بالینی، کودکان، سل، بستری، کووید-۱۹، ساری

E-mail: drmsrezaei@yahoo.com

مؤلف مسئول: محمدصادق رضایی-ساری: بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال

۱. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجوی پژوهشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۳/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۳/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۴/۳۰

مقدمه

اخیر نشان می‌دهد که سل نه تنها شایع‌ترین علت عفونی مرگ در کودکان زیر ۵ سال است، بلکه احتمالاً ششمین علت کلی مرگ و میر در خردسالان می‌باشد^(۹). بروز سل در ایران طبق روند کاهاشی از ۱۶ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر در سال ۲۰۱۵ به ۱۴ مورد در سال ۲۰۱۷ و ۱۳ مورد در سال ۲۰۲۰ رسیده و ۴ درصد بیماران زیر ۱۴ سال هستند. بیشترین شیوع سل در ایران در شمال (گلستان) و جنوب کشور است^(۱۰). بروز سل در استان‌های مرزی به خصوص سیستان و بلوچستان و خراسان به دلیل مجاورت با کشور افغانستان بالاست^(۱۱). در کشورهای در حال توسعه با توجه به محدودیت منابع لازم برای کنترل بیماری، سل دوران کودکی شیوع بیشتری دارد. اگرچه با توجه به رعایت بهداشت، پیشگیری، درمان‌های دارویی، واکسیناسیون گسترده BCG، کاهش قابل توجه شیوع سوء تغذیه در کودکان و ابیضی HIV تغییرات زیادی در کنترل سل و به طور کلی در سلامت جوامع رخ داده و از شدت و بروز این بیماری کاسته شده، ولی هم‌چنان بار بیماری و مرگ و میر ناشی از آن چشمگیر است^(۱۲). واکسیناسیون در کشورهایی مانند کشور ما که سل انديمه‌ک می‌باشد، انجام می‌شود. کودکان نقش مهمی در انتقال سل بازی می‌کنند، چراکه به دنبال بهبود نسبی، عفونت به مدت طولانی همراه آنهاست و با فراهم آمدن زمینه مناسب امکان فعال شدن دارد. منفی بودن بررسی خلط از نظر اسمیر اسیدفاست در کودکان با درگیری ریوی، احتمال کمتر بودن آمار ابتلای آنها را مطرح می‌کند. بالاتر بودن درصد مرگ کودکان نسبت به شیوع به دلیل تشخیص و درمان نامناسب تر آنهاست و نیاز به بررسی و تحلیل بیشتری دارد^(۱۳).

طی پاندمی کووید-۱۹ محدودیت تماس، فاصله‌گذاری فیزیکی، بهداشت دست‌ها و استفاده از ماسک بر انتقال سایر بیماری‌های تنفسی نیز تأثیر گذاشت، اما مدیریت مناسب سل شامل واکسیناسیون BCG، تشخیص سریع فرم فعل، شناسایی افراد در معرض خطر و آلووده، دسترسی به درمان و اطمینان از مصرف منظم دارو، نیازمند ارتباط

سل یک بیماری عفونی مزمن به واسطه مایکروب‌کتریوم توبرکلوزیس است. ریه شایع‌ترین محل درگیری در این بیماری بوده و درگیری خارج ریوی در سیستم عصبی مرکزی، استخوان، غدد لنفاوی، قلب و سایر نقاط بدن نیز دیده می‌شود^(۱). علائم سل شامل سرفه، درد قفسه سینه، هموپترزی، تب، لرز، ضعف، کاهش اشتها و تعریق شبانه است^(۲). اگرچه سل قابل پیشگیری و در اغلب موارد قابل درمان است، اما دومین عامل مرگ به واسطه یک عامل عفونی منفرد در سال ۲۰۲۲ بعد از کرونا ویروس به حساب می‌آید، چنانچه میزان مرگ بدون درمان آن حدود ۵۰ درصد است^(۳). حدود ۲ میلیارد نفر (۲۰-۴۵ درصد افراد جهان) به میکروب سل آلووده هستند و بیش از ۹۰ درصد بیماری‌های جدید در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد^(۴). در سال ۲۰۲۲ تعداد ۷/۵ میلیون بیمار جدید سل گزارش شد^(۵). میزان بروز (موارد جدید در هر ۱۰۰ هزار نفر در سال) بین سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۲ حدود ۳۹/۹ درصد افزایش داشته است^(۶). بیشترین میزان بار بیماری حدود ۵/۸ میلیون بیمار (۵۵ درصد از کل)، شامل مردان بالای ۱۵ سال است. زنان ۳/۵ میلیون نفر (۳۳ درصد کل) و کودکان ۱۴-۰ ساله ۱/۳ میلیون نفر (۱۲ درصد کل) را تشکیل می‌دهند^(۵). به دلیل سیستم ایمنی کم‌تر توسعه یافته، کودکان زیر ۵ سال (تا ۲۰ درصد) و کودکان خردسال آلووده (حدود ۱۰ درصد) مستعد ابتلاء به این بیماری می‌باشند. سن کودک در زمان ابتلا تأثیر زیادی در بروز بیماری سل دارد و در سنین پایین‌تر، کودکان بیماری شدیدتری را تجربه می‌کنند^(۷). این میزان در افراد آلووده به HIV حدود شش برابر افزایش می‌یابد^(۸). در سال ۲۰۲۲ از میان تمام بیماران، ۶/۷ درصد افراد آلووده به HIV بودند^(۵). به طور کلی ۱/۳ میلیون مورد مرگ ناشی از سل در سال ۲۰۲۲ گزارش شده که حدود ۱/۱۳ میلیون مرگ در بیماران HIV منفی و ۱۶۷ هزار مورد در بیماران مبتلا به HIV بود^(۵). مدل‌سازی

بیماران با تشخیص سل براساس معیارهایی است که در ادامه توضیح داده شده است. جهت جمع آوری اطلاعات، ابتدا از سامانه سیستم اطلاعات بیمارستان (HIS) (A2309 از داده‌های کودکان مبتلا به سل بستری با کد ICD10 استخراج شد. سپس اطلاعات پرونده پزشکی آن‌ها از طریق چک لیست محقق ساخته جمع آوری و ثبت شد. چک لیست شامل اطلاعات دموگرافیک بیمار (سن، جنس، محل سکونت، وضعیت اقتصادی و...)، نوع درگیری (ربوی، خارج ربوی)، نوع بیماری (جدید، عود)، سابقه تماس با بیمار مبتلا به سل، بیماری زمینه‌ای، علامت بالینی (تب، سرفه، بی‌اشتهاای، کاهش وزن، تنگی نفس و ...)، آزمایشات بیمار، تست توبرکولین پوستی (Interferon-Gamma Release Assays (IGRA)، PPD)، بررسی شیره معده از نظر باسیل اسید فاست، عکس قفسه سینه، سی‌تی اسکن ریه، داروهای مصرفی، مدت زمان بستری در بیمارستان و سرانجام بالینی (بهبودی نسبی، بهبودی کامل و فوت) بود. تشخیص سل فعل براساس سابقه تماس با بیمار مبتلا به سل و تست توبرکولین پوستی مثبت به همراه یکی از موارد یافته‌های تصویربرداری به نفع سل، پاتولوژی، کشت، اسمیر یا PCR مثبت گذاشته شد. تست توبرکولین پوستی مثبت در صورت فقدان علامت بالینی و رادیولوژیک، سل نهفته قرار گرفت. Latent Tuberculosis Infection: LTBI) ESR بالای ۲۰ و CRP بالای ۱۰ بسته به متوسط سن، غیرطبیعی تلقی شد. پس از جمع آوری اطلاعات‌ها، صحت داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت و داده‌ها پس از ورود به نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. P value کمتر از ۰/۰۵ نیز معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

از ۳۲ بیمار مبتلا به سل، ۱۵ مورد قبل از پاندمی کروید-۱۹ و ۱۷ مورد بعد از آن بستری شده اند. رده‌بندی سنی بیماران قبل و بعد از پاندمی کروید-۱۹ مشابه بوده و در مجموع ۸ کودک زیر ۴ سال و ۲۳ کودک ۴-۱۵ سال

نژدیک بین مراکز بهداشتی-درمانی و بیماران است (۱۴، ۲). عدم مراجعه به موقع بیماران به دلیل ترس از ابتلا به کروید-۱۹ و هم پوشانی علائم دو بیماری، در کنار کاهش منابع انسانی و امکانات تشخیصی با توجه به بار بیماری کروید-۱۹، منجر به ایجاد اختلال در مدیریت سل و افزایش مورتالیتی و مروریتی آن شد (۱۵). هم‌چنین قرنطینه طولانی مدت افراد در خانه به دلیل تماس با فرد بیمار، به‌ویژه در شرایط اجتماعی-اقتصادی ضعیف و شلوغی، انتقال سل را تسهیل کرد. از طرفی ممکن است ایجاد فاصله اجتماعی بر کاهش شیوع موثر باشد، بنابراین برای مشخص شدن تاثیر کروید بر شیوع بیماری سل نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد. احتمال افزایش موارد جدید سل تا ۶/۳ میلیون نفر و مرگ و میرها تا ۱/۴ میلیون در ۵ سال آینده انتظار می‌رود (۱۶). آمار مرگ در مقایسه با سال‌های قبل و پیش‌بینی مورد انتظار در سال‌های آینده، در سال‌های ۲۰۲۰-۲۰۲۲ حدود ۵۰۰ هزار نفر افزایش داشته است (۱۵). با توجه به رویارویی با پاندمی کروید طی چند سال اخیر و تاثیر آن بر سیستم مراقبتی، انتشار و پیش‌آگهی سل، بررسی تغییرات قبل و بعد از پاندمی ضروری به نظر می‌رسد. با در نظر گرفتن اهمیت سل در کودکان و اطلاعات کم در خصوص اثرات شیوع کروید-۱۹ بر آن، این مطالعه با هدف بررسی خصوصیات و پیامدهای بالینی کودکان مبتلا به سل بستری در بیمارستان بوعلي ساری قبل و بعد از پاندمی کروید-۱۹ انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-مقطعي تمام کودکان مبتلا به سل که طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۴۰۲ (از خرداد سال ۱۳۹۴ تا اسفند ۱۳۹۸ قبل از پاندمی کروید-۱۹ و از اسفند ۱۳۹۸ تا خرداد ۱۴۰۲ بعد از پاندمی کروید-۱۹) در بیمارستان بوعلي ساری (استان مازندران، شمال ایران) بستری شدند و معیار ورود به مطالعه را داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. معیار ورود به مطالعه کد بستری

یک مورد بیمار غیرایرانی افغان در مطالعه وجود داشته است که واکسیناسیون روتین کشوری را دریافت کرده است.

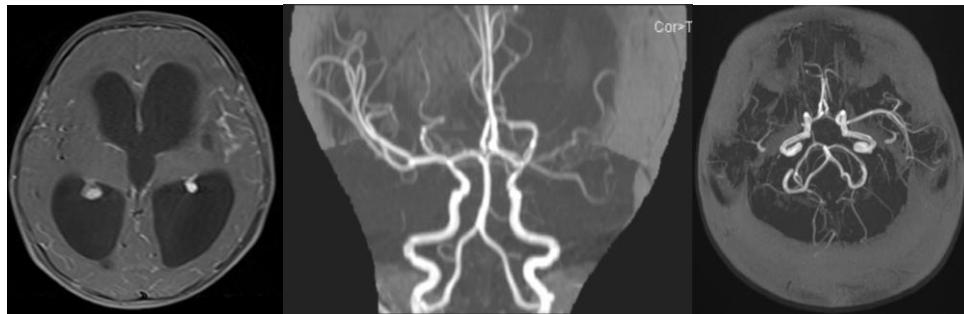
میانه مدت زمان بستری در بیمارستان بین دو گروه اختلاف معنی دار آماری داشت، به طوری که مدت زمان بستری قبل از پاندمی کووید-۱۹، ۴ روز و بعد از آن ۵ روز بوده است ($P=0.019$). در بیماران بستری قبل از کووید-۱۹، یک کودک (۶/۶۷) درصد) و بعد از آن ۶ کودک (۳۵/۲۹) درصد) بیماری زمینه‌ای داشتند. تنها فرد مبتلا به HIV بعد از پاندمی کووید-۱۹ بستری شده بود. در مجموع ۲۲ بیمار (۶۸/۷۵) درصد) علامت دار و مبتلا به سل فعال بوده و باقی موارد بدون علامت بوده و سل نهفته تشخیص داده شدند ($P=0.811$). در گیری ریوی در ۱۷ بیمار (۵۳/۱۲) درصد) و در گیری خارج ریوی در ۵ بیمار (۴۶/۸۷) درصد) وجود داشت ($P=0.323$). درگیری ریوی به صورت collapse consolidation انواع درگیری ریوی ناف ریه، پلورال افیوژن یک طرفه بدون لنفاوندپاتی ناف ریه، پلورال افیوژن یک طرفه بدون درگیری پارانشیم ریه، برونشكتمازی و سل میلیاری بود. از ۵ کودک با درگیری خارج ریوی، یک مورد منتشریت قبل از پاندمی کووید-۱۹ و ۴ مورد بعد از پاندمی کووید-۱۹ (۲ مورد منتشریت، ۱ مورد اسکروفولا و ۱ مورد سل گوارشی) بود (تصویر شماره ۱).

۱۹ بیمار (۵۹/۳۷) درصد) مورد جدید بیماری و سایر موارد عود بیماری بوده است ($P=0.571$). سابقه تماس با بیمار مبتلا به سل در ۱۹ بیمار (۵۹/۳۷) درصد) مشتبه بود و افراد مبتلای خانواده دارای درگیری ریوی در رادیوگرافی قفسه سینه بوده اند. تست توبرکولین پوستی بیماران در ۲۴ بیمار (۷۵) درصد) مشتبه بود. با توجه به میانگین ایندوراسیون تست توبرکولین پوستی بالای ۱۵ mm (19.11 ± 6.30 mm)، موارد مایکوباکتریوم غیرسلی وارد مطالعه نشدند. بررسی شیره معده هیچ یک از بیماران قبل از کووید-۱۹ مشتبه نبوده ولی ۴ بیمار (۳۳/۳۳) بعد از کووید-۱۹ مشتبه بودند ($P=0.245$). تست IGRA در ۱ بیمار (۳/۱۲) درصد) قبل از کووید-۱۹

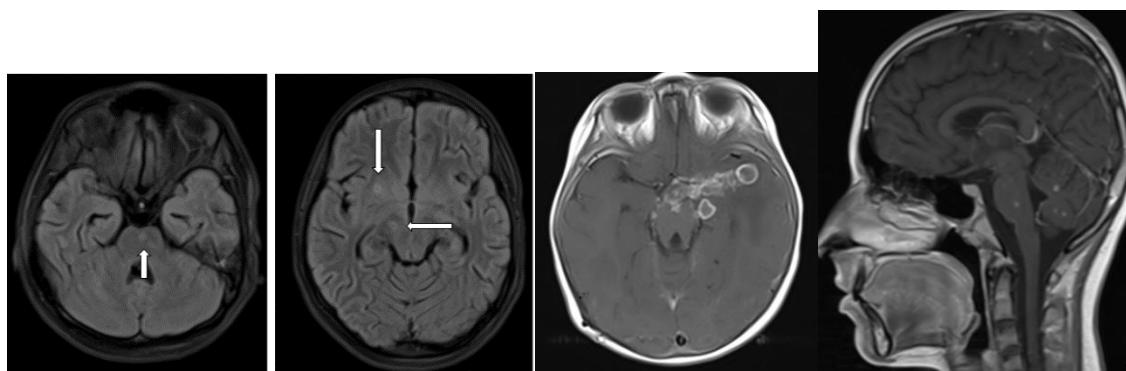
و ۱ کودک بالای ۱۵ سال سن داشته است. ۱۹ کودک (۵۹/۳۷) درصد) دختر و ۱۳ کودک (۴۰/۶۳) درصد) پسر با میانگین سنی 6.60 ± 4.24 سال (قبل از پاندمی 6.58 ± 3.63 سال و بعد از آن 6.94 ± 4.89 سال) بودند و بین دو گروه اختلاف معنی دار آماری وجود نداشت ($P=0.818$). ۲۰ کودک (۶۲/۵) درصد) ساکن شهر و ۱۲ کودک (۳۷/۵) درصد) ساکن روستا بودند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: خصوصیات دموگرافیک بیماران قبل و بعد پاندمی کووید-۱۹

متغیر	دموگرافیک	سن (سال) (انحراف معیار میانگین)	مدت بستری (روز) (میانه [IQR])
معنی داری	بعد کووید-۱۹ (نفر)	قبل کووید-۱۹ (نفر)	تعادل (درصد)
مبتدا	۶/۵۹ \pm ۴/۸۹	۶/۵۸ \pm ۳/۶۳	۴۰/۶۳
مبتدا	۵[۱-۱۸۵]	۴[۳-۶]	۴۰/۵
جنس			
	ذیر ۴ سال	۲۶/۵۷(۴)	۱۰۰
	۴-۱۵ سال	۲۷/۳۳(۱۱)	(۲۰/۵۴)۱۲
	بالای ۱۵ سال	.	(۵/۸۴)۱
جنس			
دختر	۴۶/۵۷(۷)	۴۶/۵۷(۷)	۵۱۳
پسر	.	.	۷۸۶
محل سکونت	شهر	۶۰/۹(۹)	۰/۰۸
	روستا	۴۰/۶(۶)	
	بیماری زمینه‌ای	۶/۵۷(۱)	
تشخیص			
سل فعال	۶۶/۶۷(۱۰)	۶۶/۶۷(۱۰)	۰/۸۱
سل نهفته	۳۳/۳۳(۵)	۳۳/۳۳(۵)	
نوع درگیری	روبوی	۹۰/۹(۹)	۰/۷۳
	خارج ریوی	۱۰/۱(۱)	
	مورد بیماری	.	۰/۰۷
	جدید	۶۰/۹(۹)	
	عود	۲۰/۲(۲)	۰/۰۸۴
تماس با بیمار مبتلا به سل	نمایش شیره معده	۲۷/۳۳(۱۱)	
	مبتدا	.	۰/۰۴۵
	منفی	۱۰/۰(۰)	
	PPD	۴۳/۳۳(۱۴)	۰/۰۶۹
	مثبت	۲۸/۵۷(۴)	
	منفی	۶/۷(۶)	۰/۰۰
	IGRA	۱۰/۰(۰)	
	مثبت	۳۳/۳۳(۱)	
	منفی	۱۷/۵۰(۳)	۰/۰۲۹
نیاز به بستری در ICU	علام	۷۳/۳۳(۱۱)	
	سرمه	۶۶/۷۱(۱)	۰/۰۹۹
	تب	۳۳/۳۳(۵)	۰/۰۹۵
	کاهش وزن	۴۲/۶/۹(۷)	۰/۰۹۹
	بی اشتها	۲۰/۳(۳)	۰/۰۴۴
	اسفراخ	۲۰/۹(۹)	۰/۰۹۹
	رنیزه	۳۳/۳۳(۵)	۰/۰۹
	تعریق شیشه	۲۰/۳(۳)	۰/۰۶۴۵
	تیگی نفس	.	۰/۱۴
	درد شکم	۶/۷(۷)	۰/۰۰۳
	تهرع	.	۰/۰۰۴
	اسقال	.	۰/۰۸۵
	سردرد	۶/۷(۷)	۰/۰۰۰
	سرگیجه	.	۰/۰۰۰
	داروها	.	
	ابروتیازید	.	-
B6	آئی بیوتیک	۳۳/۳۳(۵)	۰/۰۶۵
	روظامین	۶۶/۶۷(۱۰)	۰/۰۱۱
	پیرازتامید	۶۶/۶۷(۱۰)	۰/۰۱۱
	اتابوتول	۶۶/۶۷(۱۰)	۰/۰۱۱
	بهبودی	۱۰/۰(۰)	-



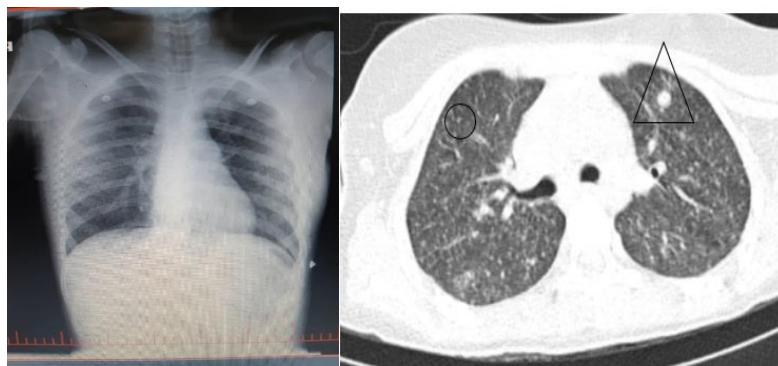
الف. منژیت سلی



ب. نوروتوبرکلوزیس



ج. اسکروفولا



د. سل میلیاری

تصویر شماره ۱: نمونه‌هایی از سل در بیماران مورد مطالعه

مطالعه بهبود پیدا کردن و مرگی گزارش نشد. از بین ۱۷ بیمار بستری بعد از پاندمی، ۶ بیمار از نظر ابتلا به کرونا-۱۹ نیز بررسی شدند که ۲ مورد PCR مثبت داشتند.

بحث

تشخیص سل در کودکان با مشکلاتی از قبیل اخذ نمونه‌های خلط مناسب، کاویتی نبودن فرم در گیری ریه در آن‌ها و کم بودن تعداد باسیل در نمونه‌های بدست آمده همراه است. از طرفی ممکن است علائم بالینی متفاوتی در آنان مشاهده شود؛ بنابراین تشخیص سل براساس مجموعه‌ای از شرح حال، تظاهرات، اپیدمیولوژی، ابتلای اطرافیان، نتایج تصویربرداری و روش‌های آزمایشگاهی مختلف گذاشته می‌شود(۱۷). از طرفی بعد از شیوع کرونا-۱۹ شباهت علائم تنفسی این دو بیماری مشکلات تشخیصی بیشتری را به وجود آورده است. چنان‌چه برخی بیماران ابتدا با شک به کرونا-۱۹ بستری شده و مورد بررسی قرار گرفتند. این تأخیر در درمان می‌تواند از دلایل افزایش موارد ابتلا به اشکال سل شدید باشد.

نتایج این بررسی نشان داد بیش از نیمی از بیماران در هر دو گروه دختر بوده‌اند. در تائید یافته‌های مطالعه حاضر، در مطالعه Tripathi و همکاران ۵۹ درصد بیماران دختر بودند(۱۸) اما در بسیاری از مطالعات بیش از نیمی از بیماران پسر بودند(۱۱، ۲۴، ۱۹-۲۵).

در مطالعه Peer و همکاران در هفت کشور نشان داد بروز سل در پسران در سنین کمتر از ۱ سال و در دختران در سنین ۱۰ تا ۱۴ سالگی افزایش قابل توجهی داشت(۲۶). بنابراین به دلیل تعداد بیشتر بیماران مطالعه حاضر در بازه ۴-۱۵ ساله احتمالاً شیوع در دختران بیشتر است. متوسط سن بیماران مورد بررسی $6/60 \pm 4/24$ سال بود و بیش ترین شیوع سل در محدوده سنی ۴-۱۵ سال بود که مشابه یافته‌های مطالعه Zanaa و همکاران است(۲۷). یکی از دلایل بالاتر بودن میزان ابتلا در این سن مواجهه

و ۲ بیمار(۶/۲۵ درصد) بعد از آن مثبت بود(P=۰/۰۰۰). شایع‌ترین علامت بالینی در هر دو گروه سرفه (۶۸/۷۵ درصد) و سپس تب (۴۳/۷۵ درصد)، استفراغ و کاهش وزن (۲۸/۲۵ درصد)، رینوره و بی‌اشتهاای (۲۸/۱۲ درصد) و سپس تعزیق شبانه (۱۵/۶۲ درصد) بوده است. سه بیمار (۱۷/۵ درصد) پس از پاندمی نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه داشتند. در بررسی مارکرهای آزمایشگاهی بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری یافت نشد و گلبول‌های سفید حدود ۸-۹ هزار، نوتروفیل ۵۹ درصد، لنفوцит ۳۰ درصد، هموگلوبین ۱۱-۱۲ و پلاکت ۳۵۰-۴۵۰ هزار بدست آمد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی بیماران قبل و بعد پاندمی کرونا-۱۹

یافته آزمایشگاهی	قبل کرونا-۱۹ (۱۵ نفر)	بعد کرونا-۱۹ (۱۷ نفر)	معنی داری	سطح
WBC (median [IQR])	۸/۶۵ [۵/۹۸-۱۵/۴۰]	۸/۸۸ [۷/۳۰-۱۲/۸۰]	-/۰/۰۵۲	-
CRP (median [IQR])	۸/۲-۱/۵	۶/۴۵ [۷/۵-۷۷/۷۵]	+/۰/۶۱۴	-
Hb (median [IQR])	۱۱/۸ [۱۱/۱۰-۱۲/۱۰]	۱۱/۴ [۱۰/۰-۱۲/۳۰]	+/۰/۷۴۴	-
PLT (mean \pm SD)	۳۵۴۴۴۴/۴۴ \pm ۵۲۴۶/۳۰	۴۴۲۸۱/۱۸ \pm ۱۵۸۹/۸/۵	+/۰/۱۰۴	-
Lymph (mean \pm SD)	۳/۱/۸۵ \pm ۱۵/۳۷	۲/۸/۱۵ \pm ۱۵/۹۵	+/۰/۶۱۹	-
Neut (mean \pm SD)	۵/۸/۸ \pm ۱۷/۸/۶	۶/۲/۶ \pm ۲۱/۵/۴	+/۰/۶۸۸	-
Eo (mean \pm SD)	۲/۷/۳ \pm ۱/۶	۲/۷/۰ \pm ۱/۵۹	+/۰/۷۰۵	-
ESR (mean \pm SD)	۴/۲/۸/۹ \pm ۲/۸/۸/۸	۴/۵/۱/۸ \pm ۲/۱/۷/۷	+/۰/۶۹۹	-
PPD (mean \pm SD)	۱/۸/۵ \pm ۶/۳۵	۱/۹/۸/۸ \pm ۶/۰	+/۰/۶۶۰	-
ESR>20	۶/۶/۶/۶۷	۹/۸/۱/۸۲	+/۰/۶۱۷	-

در ۶۶/۶۷ درصد بیماران قبل از پاندمی و ۸۱/۲ درصد بیماران بعد از آن، ESR بالا بوده است. اختلال در فاکتورهای آزمایشگاهی الکتروولیت‌ها و عمرکرد کبد و کلیه در دو گروه مشاهده نشد.

ایزونیازید بیشترین داروهای تجویز شده در هر گروه بود که به دلیل درمان موارد سل نهفته (LTBI) است. تمام بیماران با ایزونیازید همراه با ویتامین B6، پیرازینامید، اتابنوتول و ریفامپین درمان شدند. از آنجایی که موارد مقاوم به درمان چند دارویی و گستردگی در این مطالعه وجود نداشت، از داروهای خط دوم استفاده نشد. موارد سل نهفته به مدت ۹ ماه با ایزونیازید درمان شدند و در پیگیری علائم بالینی، PPD، IGRA و عکس قفسه‌سینه، بیماری فعل سل یافت نشد. تمام بیماران مورد

اسمیر اسید فاست مثبت داشتند(۲۴). در مطالعه Goyal و همکاران بیش از نیمی از بیماران تست توبرکولین پوستی مثبت داشتند(۲۵). در مطالعه Tripathi و همکاران هم در حدود نیمی مثبت بود(۱۸). در مطالعه Verma و همکاران کمتر از نیمی تست مثبت داشتند(۲۰).

نتایج این بررسی نشان داد در بیش از نیمی از بیماران قبل از پاندمی و در ۸۰ درصد بیماران بعد از آن ESR بالای ۲۰ بود اما اختلاف فوق نظر آماری معنی دار نبود. در مطالعه Sulochana و همکاران افزایش ESR در اغلب بیماران و مخصوصاً موارد شدید دیده شده و آن را با پروگنوز بدتر همراه دانسته اند(۲۹). اگرچه در این مطالعه ESR بیماران دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشت اما احتمالاً درصد بالاتر آن را می توان به بیش تر بودن موارد شدید بیماری مربوط دانست. برخی دلیل ESR بالا را همراهی بیش تر سل کاویتی با آنمی دانسته اند(۲۵).

در این مطالعه نوع درگیری در بیش از ۷۰ درصد بیماران ریوی بود که این میزان در دوران قبل و بعد کووید-۱۹ تفاوت معنی داری نداشت. در گیری خارج ریوی شامل اسکروفولا، منژیت و گوارش بوده است. گرچه اختلاف آماری معنی داری یافت نشد ولی موارد منژیت بیش تر با ابتلای همزمان به کووید-۱۹ نیز مشاهده شد که مطرح کننده اشکال شدید سل طی سال های بعد از کووید-۱۹ است. اگرچه واکسیناسیون سل در تمام بیماران انجام شده و باید ابتلا به موارد شدید سل کاهش یابد ولی این موارد دیده می شود. در موارد ابتلای همزمان به بیماری سل و کووید لازم به ذکر است که واکسیناسیون کووید به دلیل وجود محدودیت های موجود در آن زمان انجام نشده بود. میزان سل خارج ریوی ۲۰-۲۵ درصد از کل موارد سل می باشد(۷). در مطالعه سوادکوهی و ارم در بابل نیز نتایج مشابه با ارجحیت استئومیلت- آرتیت گزارش شد(۳۰)، نتایج مطالعه شریفی و همکاران تائید کننده یافته های مطالعه حاضر بوده و شایع ترین فرم لنفاندیست سلی بود(۱۱). در مطالعه ای در زاهدان

بیش تر با جوامع عمومی نسبت به قبل است. در برخی مطالعات بیش از ۵۰ درصد کودکان زیر ۵ سال بودند(۲۴،۲۲،۱۸).

در مطالعه Goyal و همکاران متوسط سن بیماران ۵ سال بود(۲۵). در مطالعه Yeredla و همکاران تقریباً نیمی از جمعیت مورد مطالعه زیر ۵ سال و ۳۹ درصد در گروه سنی ۸ تا ۱۲ سال بودند(۲۳). این مطالعات اینمی ضعیف تر کودکان، تماس با مراقبین مهد کودک و سوء تغذیه را از دلایل ابتلای بیش تر در سن زیر ۵ سال نام برده اند(۲۷،۲۳،۲۲).

شایع ترین علامت بالینی حین مراجعه در بیماران مورد مطالعه سرفه (۷۰ درصد) و علائم بعدی به ترتیب تب، کاهش وزن، بی اشتهاهی، رینوره و تعریق شبانه بوده است. در مطالعات دیگر شایع ترین علامت تب و سپس سرفه بود(۲۰-۲۳،۱۸-۲۵). در مطالعه حدادی و همکاران کاهش وزن و سرفه شایع ترین تظاهر بود که احتمالاً این تفاوت به دلیل بررسی بزرگسالان در این مطالعه است(۲۸). بنابراین براساس بیش تر مطالعات به نظر می رسد علامت قابل توجهی جهت تشخیص سریع در سل کودکان وجود ندارد. براساس نتایج، در بیش از نیمی از بیماران مورد مطالعه سابقه تماس با فرد مبتلا وجود داشت که مشابه یافته های برخی مطالعات دیگر است(۱۸،۲۰،۲۴). در مطالعه Kazerani و همکاران یک سوم بیماران سابقه تماس داشته اند(۱۹). اگرچه معمولاً در گیری کودکان به واسطه تماس با بزرگسالان است ولی ممکن است عدم ارائه صحیح اطلاعات توسط خانواده از علل این نتیجه باشد.

در مطالعه حاضر اکثر بیماران تست توبرکولین پوستی مثبت با ایندوراسیون بالای ۱۵ میلی متر داشتند. همسو با این نتایج، در مطالعه Yeredla و همکاران تست توبرکولین پوستی اکثر بیماران مثبت بود و بیماران ایندوراسیون بیش از ۱۰ میلی متر داشتند(۲۳). در مطالعه Zombini و همکاران همه بیماران تست توبرکولین پوستی مثبت و بالای ۱۵ میلی متر داشته و ۲۰ درصد بیماران

در مطالعه حاضر تفاوت معناداری از نظر اشکال در گیری ریه در یافته‌های تصویربرداری بین دو گروه یافت نشد. در مطالعه Aznar و همکاران ضایعات دو طرفه مکرر بیشتری در عکس قفسه سینه نسبت به قبل از کووید-۱۹ دیده شد (۱۶).

در مطالعه حاضر بیماران با مقاومت چند دارویی وجود نداشتند ولی در مطالعه Nzombe و همکاران و Goyal و همکاران حدود ۳ درصد بیماران مقاوم به دارو بودند (۲۵،۲۶). در بررسی حیدری و همکاران (۳۴) در مشهد در سال ۸۷، ۴۶۵ درصد سل مقاوم به چند دارو گزارش شد. مطالعه نصرالهی در استان مازندران نشان داد که شیوع موارد مقاومت چند دارویی ۱/۵ درصد بود (۳۵).

در مطالعه حاضر HIV در یک بیمار مبتلا به سل وجود داشت. مطالعه Nzombe و همکاران در زیبایوه با شیوع بالای HIV انجام شده و ۴۰ درصد بیماران HIV مثبت بودند (۲۲).

در مطالعه Zombini و همکاران نیز ۹ درصد بیماران HIV مثبت بودند که ۹۱ درصد بهبودی وجود داشت و بیش تر موارد مرگ در بیماران HIV مثبت بود (۲۴). براساس یافته‌های این مطالعه تمام بیماران بهبود پیدا کردند ولی پیگیری طولانی مدت در این بیماران صورت نگرفت. همچنین در مطالعه Canetti و همکاران در ایتالیا، ابتلای همزمان به کووید-۱۹ و سل تاثیر قابل توجهی بر مورتالیتی نداشت (۱۴).

در مطالعه Nzombe و همکاران ۵۸ درصد درمان موفق بود ولی مرگ در ۰/۲ درصد بیماران رخداد و نتیجه درمان ۴۰ درصد بیماران نامشخص بود (ثبت نشده یا ارزیابی نشده بود)، که نشان‌دهنده شکاف‌های شدید در مراقبت از سل است (۲۲).

در مطالعه Tripathi و همکاران ۱۴ درصد مرگ گزارش شد که بیشترین علت آن نورو توپرکلوزیس بود (۱۸). در مطالعه‌ای در اندونزی علی‌رغم کاهش شناسایی موارد بیماری سل و کاهش پوشش درمانی

شایع‌ترین فرم در گیری خارج ریوی اسپوندیلیت گزارش شده است (۳۱).

در مطالعه Nzombe و همکاران و محمدی ازنی و همکاران سل ریوی بالای ۸۰ درصد موارد بود (۲۲،۲۱). در مطالعه محمدی ازنی و همکاران بیشترین در گیری خارج ریوی در غدد لنفاوی بود و سل استخوان، مفاصل، سیستم گوارش و سیستم تناسلی به ترتیب رده‌های بعدی را به خود اختصاص دادند (۲۱). در مطالعه Zombini و همکاران نیز شیوع سل ریوی مشابه ما بود ولی فرم شایع در گیری خارج ریوی پلورال بود (۲۴). در برخی مطالعات ارجحیت با سل خارج ریوی بود و به صورت لنفادنپاتی و دومین مورد شایع بود (۳۲،۲۷،۲۳). در مطالعه Tripathi و همکاران شایع‌ترین فرم در گیری، منژیت سلی بود و سوتغذیه شدیدتر در این بیماران مشاهده شد (۱۸). علت بیشتر بودن موارد سل خارج ریوی در این مطالعه جامعه آماری آنهاست چنان‌چه منبع نمونه‌ها بیمارستان سطح سه و محل ارجاع بیماران عارضه دار بدون تشخیص بوده است. در مطالعه Verma و همکاران نیز ارجحیت با سل خارج ریوی و منژیت بود زیرا جامعه آماری آنان کودکان زیر ۵ سال بوده که احتمال بروز اشکال شدید بیماری در آن‌ها بیش‌تر است (۲۰). تشخیص بیشتر سل خارج ریوی می‌تواند ناشی از عدم درمان مناسب سل نهفته و پیشرفت آن به سمت سل خارج ریوی باشد (۲۷). افزایش عفونت سل فعال و نهفته در کودکان خانواده‌های بیمار می‌تواند ناشی از انتقال خانگی به دلیل اقدامات ضد کووید-۱۹ باشد (۱۶). اگرچه نظریاتی در خصوص بروز اختلال اینمی به دنبال ابتلا به کووید-۱۹ و احتمال فعال شدن بیش‌تر موارد سل نهفته مطرح است (۳۳)، در مطالعه حاضر اختلاف معنی‌داری یافت نشد. البته در مطالعه حاضر فقط بیماران بستری و موارد سل نهفته که جهت بررسی شیره معده بستری شدند مورد بررسی قرار گرفتند که بازتاب صحیحی از شیوع واقعی سل نمی‌باشد و بخشی از بیماران با سل نهفته به صورت سرپایی تحت درمان قرار گرفتند.

برخی معتقدند این دو باعث بروز موارد شدیدتر بیماری می‌شوند(۱۴،۳۶،۳۷). اگرچه برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که فرم شدیدتری از بیماری سل بعد از پاندمی کووید-۱۹ تظاهر پیدا کرده است، اما یافتن ارتباط تغییرات تظاهرات بالینی سل و نوع آن قبل و بعد از کووید-۱۹ و تعمیم نتایج آن نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر چند مرکزی با حجم نمونه بالاتر است.

سیاست‌گزاری

مقاله حاضر مستخرج از پایان نامه دکتری عمومی آقای محمدرضا اورعلی کریمی با شماره طرح ۱۸۶۲۶ و با کد اخلاق IR.MAZUMS..REC.1403.18626 مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد. از همکاری معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران در حمایت از این طرح تشکر به عمل می‌آید.

مناسب قبل و بعد از دوران کووید-۱۹، اختلاف معنی‌داری در میزان مرگ و میر دیده نشد(۳۶).

تعداد محدود بیماران بستری از محدودیت‌های مطالعه حاضر است. هم‌چنین در ثبت اطلاعات برخی پرونده‌ها نقایصی وجود داشت و امکان دسترسی مجدد به منابع اطلاعاتی محدود نبود. بیماران پس از تمام دوره درمان و بهبودی، تحت پیگیری قرار نگرفتند و پیامدهای بعدی در دسترس نبود. از آنجا که در این مطالعه فقط بیماران بستری سل گزارش شده با مطالعاتی که شامل اشکال درگیری سل گزارش شده با مطالعاتی هم شامل بوده‌اند متفاوت است.

مقایسه یافته‌های قبل و بعد از پاندمی کووید-۱۹ افزایش معنادار مدت زمان بستری در بیمارستان بعد از کووید-۱۹ را نشان داد. در مطالعات دیگر نتایج متفاوتی گزارش شده چنانچه برخی تأثیر کووید-۱۹ بر پیشرفت بیش‌تر عفونت سل را به بیماری فعال ذکر نمی‌کنند و

References

1. Kamali M, Navaefar MR, Abbaskhanian A, Hajalibeig A, Godazandeh F, Salehpour M, et al. Unusual presentation of miliary tuberculosis in a 12-year-old girl: a case report. *BMC Pediatrics* 2024; 24(1): 223.
2. Chauhan A, Parmar M, Dash GC, Solanki H, Chauhan S, Sharma J, et al. The prevalence of tuberculosis infection in India: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Med Res* 2023; 157(2&3): 135-151.
3. Malik AA, Safdar N, Chandir S, Khan U, Khowaja S, Riaz N, et al. Tuberculosis control and care in the era of COVID-19. *Health Policy Plan* 2020; 35(8): 1130-1132.
4. Zahrou F, Elallouchi Y, Ghannane H, Benali SA, Aniba K. Diagnosis and management of intracranial tuberculomas: about 2 cases and a review of the literature. *Pan Afr Med J* 2019; 34: 23.
5. Bagcchi S. WHO's global tuberculosis report 2022. *Lancet Microbe* 2023; 4(1): e20.
6. Ledesma JR, Ma J, Vongpradith A, Maddison ER, Novotney A, Biehl MH, et al. Global, regional, and national sex differences in the global burden of tuberculosis by HIV status, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(2): 222-241.
7. Alipour N, Sheikhi M, Charati JY, Mohsenipouya H, Shabankhani B, Rezaii MS. Total delay and associated factors in pulmonary tuberculosis patients in Golestan province. *Caspian J Intern Med* 2020; 11(1): 67-74.
8. Beiranvand E, Abediankenari S, Valiyari S, Rezaei MS, Rostamian M, Beiranvand B, et al. Single nucleotide polymorphisms of IFN γ (+874 A/T) and IFN γ R1 (-56 C/T) in Iranian

- patients with TB. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016; 110(10): 604-609.
9. Rezai MS, Tabrizi R, Haghdoost AA, Afshari M, Abedi S, Akbari M, et al. Estimating the prevalence of positive tuberculin skin test reactions in general population and high-risk groups: A meta-analysis. *Int J Prev Med* 2017; 8(1): 97.
 10. Kiani B, Raouf Rahmati A, Bergquist R, Hashtarkhani S, Firouraghi N, Bagheri N, et al. Spatio-temporal epidemiology of the tuberculosis incidence rate in Iran 2008 to 2018. *BMC Public Health* 2021; 21(1): 1093.
 11. Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Metanat M. Tuberculosis and drug resistance in Iran. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2010; 12(3): e94292 (Persian).
 12. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Acuna-Villaorduna C, Ahuja SD, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet* 2020; 395 (10228): 973-984.
 13. Yazdani-Charati J, Rezai MS, Fendereski A, Mohammadi S, Alipour N. Treatment delay and total delay among pulmonary tuberculosis patients in the north of Iran: application survival data analysis. *Tanaffos* 2017; 16(1): 13-21.
 14. Canetti D, Antonello RM, Saderi L, Giro M, Goletti D, Sarmati L, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on tuberculosis outcome and follow-up in Italy during the first COVID-19 pandemic wave: a nationwide online survey. *Infez Med* 2022; 30(3): 418-426.
 15. Oga-Omenka C, Sassi A, Vasquez NA, Baruwa E, Rosapep L, Daniels B, et al. Tuberculosis service disruptions and adaptations during the first year of the COVID-19 pandemic in the private health sector of two urban settings in Nigeria—A mixed methods study. *PLoS Global Public Health* 2023; 3(3): e0001618.
 16. Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, Jové N, Martinez FS, Pérez-Recio S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *Int J Infect Dis* 2021; 108: 300-305.
 17. Mansour Ghanaie R, Mohazzab A, Nasehi M, Naseri Hersini M, Azimi L, Rajabloo A, et al. Frequency of latent tuberculosis infection between age groups in family members of a patient with a pulmonary tuberculosis in Iran. *Medical J Mashhad Univ Med Sci* 2022; 65(1): 1-11 (Persian).
 18. Tripathi B, Patel D, Shukla D, Jain A. Clinical profile and outcome of pediatric tuberculosis in a tertiary care setting in central India. *Asian J Pharm Clin Res* 2023; 16(11): 56-59.
 19. Kazerani M, Rahiman S, Rhbordar Mojaver N. Study the Seasonality of Primary TB Infection in Children Under 4 Years. *Medical J Mashhad Univ Med Sci* 2015; 58(8): 453-458 (Persian).
 20. Verma J, Ahirwal A, Patel U, Shingwekar A, Sharma S. Clinical profile of tuberculosis in children up to 5 years of age. *Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research* 2014; 1(1): 10-16.
 21. Mohammadi Azni S, Mansourian A, Nokandeh Z. Epidemiological study of tuberculosis in Damghan city(Iran) during 2003-2007. *Koomesh* 2008; 9(4): 315-320 (Persian).
 22. Nzombe P, Satyanarayana S, Tweya H, Timire C, Charambira K, Ncube RT, et al. Declining Trends in Childhood TB Notifications and Profile of notified patients in the City of Harare, Zimbabwe, from 2009 to 2018. *J Trop Med* 2020; 4761051.
 23. Yeredla VVR, Tammali S, Ravula CJ, Kalivela S. Changing trends in the clinical

- profile of childhood in tuberculosis patients - at a tertiary centre. EUREKA: Health Sciences 2023(2): 24-32.
24. Zombini EV, de Almeida CD, Silva FPCV, Yamada ES, Komatsu NK, de Figueiredo SM. Clinical and epidemiological profile of tuberculosis in childhood and adolescence. *J Hum Growth Dev* 2013; 23(1): 52-57.
 25. Goyal A, Shah I, Patankar N, Chilkar S. Clinical profile of children with pulmonary Tuberculosis. *Clin Epidemiol Glob Health* 2014; 2(1): 24-27.
 26. Peer V, Schwartz N, Green MS. Gender differences in tuberculosis incidence rates—A pooled analysis of data from seven high-income countries by age group and time period. *Front Public Health* 2023; 10: 997025.
 27. Zanaa A, Paramita SA, Erdenee O, Tsolmon B, Purevdagva A, Yamazaki C, et al. Childhood Tuberculosis in Mongolia: Trends and Estimates, 2010-2030. *Tohoku J Exp Med* 2022; 257(3): 193-203.
 28. Hadadi A, M. Rasoolinejad, S .Davoudi, M. Nikdel, M. Rasteh. Clinical characteristics of Pulmonary Tuberculosis in patients with HIV/AIDS: a Case-Control Study. *Tehran Univ Med J* 2006; 64(5): 87-95 (Persian).
 29. Sulochana S, Siddartha JR, Fathima J. Clinical significance of erythrocyte sedimentation rate in tuberculosis. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 2022; 15(1): 245-249.
 30. Savadkouhi R, Eram S. Study of clinical and Para clinical pictures in Tuberculosis patients, referring to Amir kola Pediatrics Hospital in 1994-1998. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2001; 11(30): 48-53 (Persian).
 31. Khammarnia M, Daghigi M, Peyvand M. Analysis of the Epidemiological Trend of Tuberculosis in Sistan and Baluchestan Province during 2015-2019. *JSSU* 2024; 31(11): 7194-7203.
 32. Loukia A, Joseph S, Zacharie K, Gertrude L, Kapay K, Kayembe P. Trends in Tuberculosis Epidemiology among Children in the Democratic Republic of Congo. *Journal of Tuberculosis Research* 2016; 4(4): 235-248.
 33. Heydari A, Salim B, Mojtabavi M. Etiology of disruption of treatment in Tuberculous patients. *Med J Mashhad Univ* 2007; 52(1): 25-28 (Persian).
 34. Nosratollahi M, Khalilian A. Tuberculosis drug resistant. *Orumiyeh Univ Med Sci J* 2002; 4: 295-303 (Persian).
 35. Surendra H, Elyazar IR, Puspaningrum E, Darmawan D, Pakasi TT, Lukitosari E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis control in Indonesia: a nationwide longitudinal analysis of programme data. *Lancet Global Health* 2023; 11(9): e1412-e1421.
 36. Sheerin D, Wang X, Johnson WE, Coussens A. Systematic evaluation of transcriptomic disease risk and diagnostic biomarker overlap between COVID-19 and tuberculosis: a patient-level meta-analysis. *MedRxiv* 2020; 11(25): 236646.