

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

Azin Hajialibeig¹
 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: dmsrezai@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^۱فاطمه ورشوئی^۱محمدرضا اورعی کریمی^۲رافعه مومنی^۲فائزه سادات موحدی^۱محمدصادق رضایی^۳

چکیده

سابقه و هدف: سل یک بیماری عفونی مزمن به واسطه مایکوباکتریوم 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 می شود. 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 روش ها: در این مطالعه توصیفی- مقطعی تمام کودکان مبتلا به سل که طی سال های 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 زمینه ای، علائم بالینی، آزمایشات، یافته های رادیولوژیک، داروها، مدت زمان بستری در بیمارستان و سرانجام بالینی بیماران ثبت شد. داده ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: در مطالعه حاضر، ۱۵ کودک قبل از پاندمی کووید-۱۹ و ۱۷ کودک بعد از آن بستری شدند که از این تعداد، ۱۹ دختر (۵۹/۳۷ درصد) و ۱۳ پسر (۴۰/۶۳ درصد) با میانگین سنی $6/6 \pm 4/24$ سال بودند. میانه مدت زمان بستری در بیمارستان بعد از پاندمی کووید-۱۹ به صورت معناداری بیشتر بود (۴ روز در مقابل ۵ روز؛ $P=0/019$). ۲۲ بیمار (۶۸/۷۵ درصد) مبتلا به سل فعال بوده و باقی موارد بدون علامت بوده و سل نهفته تشخیص داده شدند ($P=0/811$). 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 (۳۳/۳۳ درصد) بعد از کووید-۱۹ مثبت بودند ($P=0/245$). تست IGRA در ۱ بیمار (۳/۱۲ درصد) قبل از کووید-۱۹ و ۲ بیمار (۶/۲۵ درصد) بعد از پاندمی مثبت بود ($P=1/000$). شایع ترین علامت بالینی شامل سرفه (۶۸/۷۵ درصد) و سپس تب (۴۳/۷۵ درصد)، استفراغ و کاهش وزن (۳۲/۲۵ درصد)، رینوره و بی اشتها (۲۸/۱۲ درصد) و تعریق شبانه (۱۵/۶۲ درصد) بوده است. سه بیمار (۱۷/۵ درصد) پس از پاندمی نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه داشتند. مارک های آزمایشگاهی بین دو گروه اختلاف آماری معناداری نداشت و در ۶۶/۶۷ درصد بیماران قبل از پاندمی و ۸۱/۲ درصد بیماران بعد از آن ESR بالا بوده است. اختلال در فاکتورهای آزمایشگاهی الکترولیت ها و عملکرد کبد و کلیه در دو گروه مشاهده نشد. تمام بیماران مورد مطالعه بهبود پیدا کردند و مرگی گزارش نشد.

استنتاج: مقایسه یافته های 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 کرده اند که فرم شدیدتری از بیماری سل بعد از پاندمی کووید-۱۹ تظاهر پیدا کرده، اما یافتن ارتباط تغییرات تظاهرات بالینی سل و نوع آن قبل و بعد از کووید-۱۹ و تعمیم نتایج آن نیازمند بررسی های دقیق تر چند مرکزی با حجم نمونه بالاتر است.

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

E-mail: drmsrezaii@yahoo.com

مؤلف مسئول: محمدصادق رضایی- ساری: بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال
۱. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۳/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۳/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۴/۳۰

مقدمه

سل یک بیماری عفونی مزمن به واسطه مایکوباکتریوم 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 می شود (۱). علائم سل شامل سرفه، درد قفسه سینه، هموپتزی، 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 می آید، چنانچه میزان مرگ بدون درمان آن حدود ۵۰ درصد است (۳). حدود ۲ میلیارد نفر (۴۵-۲۰ درصد افراد جهان) به میکروب سل آلوده هستند و بیش از ۹۰ درصد بیماری های جدید در کشورهای در حال توسعه رخ می دهد (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 سال های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۲ حدود ۳۹/۹ درصد افزایش داشته است (۶). بیش ترین 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 می دهند (۵). به دلیل سیستم ایمنی کم تر توسعه یافته، کودکان زیر ۵ سال (تا ۲۰ درصد) و کودکان خردسال آلوده (حدود ۱۰ درصد) مستعد ابتلا به این بیماری می باشند. سن کودک در زمان ابتلا تأثیر زیادی در بروز بیماری سل دارد و در سنین پایین تر، کودکان بیماری شدیدتری را تجربه می کنند (۷). این میزان در افراد آلوده به HIV حدود شش برابر افزایش می یابد (۸). در سال ۲۰۲۲ از میان تمام بیماران، ۶/۷ درصد افراد آلوده 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). مدل سازی

اخیر نشان می دهد که سل نه تنها شایع ترین علت عفونی مرگ در کودکان زیر ۵ سال است، بلکه احتمالاً ششمین علت کلی مرگ و میر در خردسالان می باشد (۹). بروز سل در ایران طبق روند کاهشی 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. بیش ترین شیوع سل در ایران در شمال (گلستان) و جنوب کشور است (۱۰). بروز سل در استان های 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 بیش تری دارد. اگرچه با توجه به رعایت بهداشت، پیشگیری، درمان های دارویی، واکسیناسیون گسترده BCG، کاهش قابل توجه شیوع سوء تغذیه در کودکان و اپیدمی 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 هم چنان بار بیماری و مرگ و میر ناشی از آن چشمگیر است (۱۲). واکسیناسیون در کشورهایی مانند کشور ما که سل اندمیک می باشد، انجام می شود. کودکان نقش مهمی در انتقال سل بازی می کنند، 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 کم تر بودن آمار ابتلای آن ها را مطرح می کند. بالاتر بودن درصد مرگ کودکان نسبت به شیوع به دلیل تشخیص و درمان نامناسب تر آنهاست و نیاز به بررسی و تحلیل بیش تری دارد (۱۳).

طی پاندمی کووید-۱۹ محدودیت تماس، فاصله گذاری فیزیکی، بهداشت دست ها و استفاده از ماسک بر انتقال سایر بیماری های تنفسی نیز تأثیر گذاشت، اما مدیریت مناسب سل شامل واکسیناسیون BCG، تشخیص سریع فرم فعال، شناسایی افراد در معرض خطر و آلوده، دسترسی به درمان و اطمینان از مصرف منظم دارو، نیازمند ارتباط

نزدیک بین مراکز بهداشتی-درمانی و بیماران است (۱۴،۲). عدم مراجعه به موقع بیماران به دلیل ترس از ابتلا به کووید-۱۹ و هم پوشانی علائم دو بیماری، در کنار کاهش منابع انسانی و امکانات تشخیصی با توجه به بار بیماری کووید-۱۹، منجر به ایجاد اختلال در مدیریت سل و افزایش مورتالیتی و موربیدیتی آن شد (۱۵). هم چنین قرنطینه طولانی مدت افراد در خانه به دلیل تماس با فرد بیمار، به ویژه 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 کووید بر شیوع بیماری سل نیاز به تحقیقات بیش تری می باشد. احتمال افزایش موارد جدید سل تا ۶/۳ میلیون نفر و مرگ و میرها تا ۱/۴ میلیون در ۵ سال آینده انتظار می رود (۱۶). آمار مرگ در مقایسه با سال های قبل و پیش بینی مورد انتظار در سال های آینده، در سال های ۲۰۲۲-۲۰۲۰ حدود ۵۰۰ هزار نفر افزایش داشته است (۱۵). با توجه به رویارویی با پاندمی کووید طی چند سال اخیر و تاثیر آن بر سیستم مراقبتی، انتشار و پیش آگهی سل، بررسی تغییرات قبل و بعد از پاندمی ضروری به نظر می رسد. با در نظر گرفتن اهمیت سل در کودکان و اطلاعات کم در خصوص 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 روش ها

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

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) داده های کودکان مبتلا به سل بستری با کد A2309 از ICD10 استخراج شد. سپس اطلاعات پرونده پزشکی آن ها 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 (ریوی، خارج ریوی)، نوع بیماری (جدید، عود)، سابقه تماس با بیمار مبتلا به سل، بیماری زمینه ای، علائم بالینی (تب، سرفه، بی اشتها، کاهش وزن، تنگی نفس و...)، آزمایشات بیمار، تست توبرکولین پوستی (PPD)، (IGRA) (Interferon-Gamma Release Assays)، بررسی شیره معده از نظر باسیل اسید فاست، عکس قفسه سینه، سی تی اسکن ریه، داروهای مصرفی، مدت زمان بستری در بیمارستان و سرانجام بالینی (بهبودی نسبی، بهبودی کامل و فوت) بود. تشخیص سل فعال براساس سابقه تماس با بیمار مبتلا به سل و تست توبرکولین پوستی مثبت به همراه یکی از موارد یافته های تصویربرداری به نفع سل، پاتولوژی، کشت، اسمیر یا PCR مثبت گذاشته شد. تست توبرکولین پوستی مثبت در صورت فقدان علائم بالینی و رادیولوژیک، سل نهفته (Latent Tuberculosis Infection: LTBI) در نظر گرفته شد. ESR بالای ۲۰ و CRP بالای ۱۰ بسته به متوسط سن، غیرطبیعی تلقی شد. پس از جمع آوری اطلاعات، صحت داده ها مورد بررسی قرار گرفت و داده ها پس از ورود به نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. P value کم تر از ۰/۰۵ نیز معنی دار تلقی شد.

یافته ها

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

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 $6/60 \pm 4/24$ سال (قبل از پاندمی $6/58 \pm 3/63$ سال و بعد از آن $6/94 \pm 4/89$ سال) بودند و بین دو گروه اختلاف معنی‌دار 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	قبل کووید-۱۹ (۱۵ نفر)	بعد کووید-۱۹ (۱۷ نفر)	سطح معنی‌داری
سن (سال) (انحراف معیار، میانگین) مدت بستری (روز) (میانگین [IQR])	$6/58 \pm 3/63$ ۴ [۳-۶]	$6/94 \pm 4/89$ ۵ [۴-۱۸/۵]	۰/۸۱۸
زیر ۴ سال	۴ (۲۶/۶۷)	۴ (۲۳/۵۳)	۱/۰۰۰
۴-۱۵ سال	۱۱ (۷۲/۳۳)	۱۲ (۷۰/۵۹)	
بالای ۱۵ سال	۰	۱ (۵/۸۹)	
جنسیت			
دختر	۸ (۵۳/۳۳)	۱۱ (۶۴/۷۱)	۰/۵۱۳
پسر	۷ (۴۶/۶۷)	۶ (۳۵/۲۹)	
محل سکونت			
شهر	۹ (۶۰)	۱۱ (۶۴/۷۱)	۰/۷۸۴
روستا	۶ (۴۰)	۶ (۳۵/۲۹)	
بیماری زمینه‌ای	۱ (۶/۶۷)	۶ (۳۵/۲۹)	۰/۰۸۸
تشخیص			
سل فعال	۱۰ (۶۶/۶۷)	۱۲ (۷۰/۵۹)	۰/۸۱۱
سل نهفته	۵ (۳۳/۳۳)	۵ (۲۹/۴۱)	
نوع درگیری			
ریوی	۹ (۹۰)	۸ (۶۶/۶۷)	۰/۳۳۳
خارج ریوی	۱ (۱۰)	۴ (۲۳/۳۳)	
مورد بیماری			
جدید	۸ (۸۰)	۱۱ (۹۱/۶۷)	۰/۵۷۱
عود	۲ (۲۰)	۱ (۸/۳۳)	
تماس با بیمار مبتلا به سل	۱۱ (۷۲/۳۳)	۸ (۴۷/۰۶)	۰/۳۸۴
کشت شیره معده			
مثبت	۰	۴ (۲۳/۳۳)	۰/۲۴۵
منفی	۶ (۱۰۰)	۸ (۶۶/۶۷)	
PPD			
مثبت	۱۴ (۹۳/۳۳)	۱۰ (۷۱/۴۳)	۰/۱۶۹
منفی	۱ (۶/۶۷)	۴ (۲۸/۵۷)	
IGRA			
مثبت	۱ (۱۰۰)	۲ (۶۶/۶۷)	۱/۰۰۰
منفی	۰	۱ (۳۳/۳۳)	
نیاز به بستری در ICU	۰	۳ (۱۷/۶۵)	۰/۲۲۹
علامت			
سرفه	۱۱ (۷۲/۳۳)	۱۱ (۶۴/۷۱)	۰/۵۹۹
تب	۵ (۳۳/۳۳)	۹ (۵۲/۹۴)	۰/۲۶۵
کاهش وزن	۴ (۲۶/۶۷)	۶ (۳۵/۲۹)	۰/۵۹۹
بی‌اشتهایی	۳ (۲۰)	۶ (۳۵/۲۹)	۰/۴۴۴
استراخ	۴ (۲۶/۶۷)	۶ (۳۵/۲۹)	۰/۵۹۹
ریزوده	۵ (۳۳/۳۳)	۲ (۱۱/۷۶)	۰/۲۰۹
تورق شبانه	۳ (۲۰)	۲ (۱۱/۷۶)	۰/۶۴۵
تنگی نفس	۰	۴ (۲۳/۵۳)	۰/۱۰۴
درد شکم	۱ (۶/۶۷)	۳ (۱۷/۶۵)	۰/۶۰۳
تهوع	۰	۴ (۲۳/۵۳)	۰/۱۰۴
اسهال	۰	۲ (۱۱/۷۶)	۰/۴۸۶
سردرد	۱ (۶/۶۷)	۱ (۵/۸۸)	۱/۰۰۰
سرگیجه	۰	۱ (۵/۸۸)	۱/۰۰۰
داروها			
ایزونیازید	۱۵ (۱۰۰)	۱۷ (۱۰۰)	-
B6	۱۵ (۱۰۰)	۱۷ (۱۰۰)	-
آنتی‌بیوتیک	۵ (۳۳/۳۳)	۹ (۵۲/۹۴)	۰/۲۶۵
رفاهین	۱۰ (۶۶/۶۷)	۱۲ (۷۰/۵۹)	۰/۸۱۱
پیرازینامید	۱۰ (۶۶/۶۷)	۱۲ (۷۰/۵۹)	۰/۸۱۱
اتامپوتول	۱۰ (۶۶/۶۷)	۱۲ (۷۰/۵۹)	۰/۸۱۱
بهبودی	۱۵ (۱۰۰)	۱۷ (۱۰۰)	-

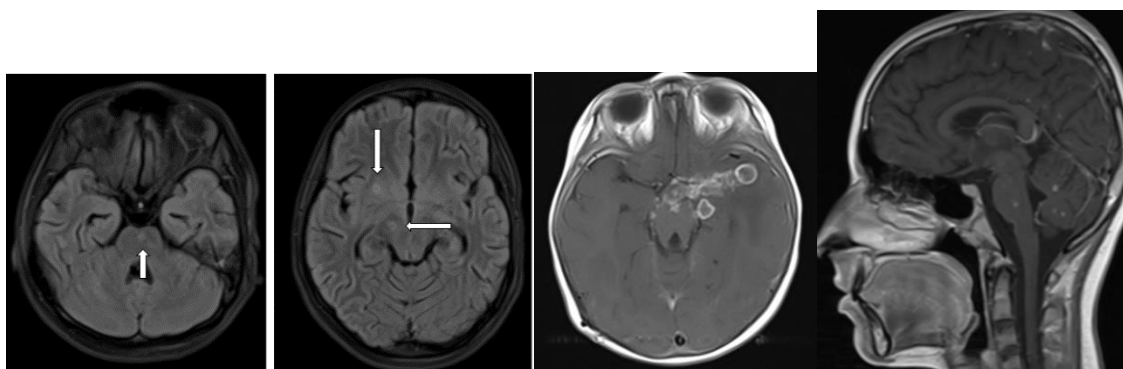
یک مورد بیمار غیرایرانی افغان در مطالعه وجود داشته است که واکسیناسیون روتین کشوری را دریافت کرده است.

میان مدت زمان بستری در بیمارستان بین دو گروه اختلاف معنی‌دار 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) علامت‌دار و مبتلا به سل فعال بوده و باقی موارد بدون علامت بوده و سل نهفته تشخیص داده شدند ($P=0/811$). درگیری ریوی در ۱۷ بیمار (۵۳/۱۲ درصد) و درگیری خارج ریوی در ۵ بیمار (۴۶/۸۷ درصد) وجود داشت ($P=0/323$). انواع درگیری ریوی به صورت collapse consolidation، لنفادنوپاتی ناف ریه، پلورال افیوژن یک طرفه بدون درگیری پارانشیم ریه، برونشکتازی و سل میلیاری بود. از ۵ کودک با درگیری خارج ریوی، یک مورد منتزیت قبل از پاندمی کووید-۱۹ و ۴ مورد بعد از پاندمی کووید-۱۹ (۲ مورد منتزیت، 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) مثبت بود و افراد مبتلای خانواده دارای درگیری ریوی در رادیوگرافی قفسه سینه بوده‌اند. تست توپرکولین پوستی بیماران در ۲۴ بیمار (۷۵ درصد) مثبت بود. با توجه به میانگین ایندوراسیون تست توپرکولین پوستی بالای ۱۵ mm ($19/11 \pm 6/30$ mm)، موارد میکوباکتریوم غیرسلی وارد مطالعه نشدند. بررسی شیره معده هیچ‌یک از بیماران قبل از کووید-۱۹ مثبت نبوده ولی ۴ بیمار (۳۳/۳۳ درصد) بعد از کووید-۱۹ مثبت بودند ($P=0/245$). تست IGRA در ۱ بیمار (۳/۱۲ درصد) قبل از کووید-۱۹



الف. مننژیت سلی



ب. نورو تویر کلوزیس



ج. اسکروفولا



د. سل میلیاری

تصویر شماره ۱: نمونه‌هایی از سل در بیماران مورد مطالعه

و ۲ بیمار (۶/۲۵ درصد) بعد از آن مثبت بود ($P=1/00$). شایع ترین علامت بالینی در هر دو گروه سرفه (۶۸/۷۵ درصد) و سپس تب (۴۳/۷۵ درصد)، استفراغ و کاهش وزن (۳۲/۲۵ درصد)، رینوره و بی‌اشتهایی (۲۸/۱۲ درصد) و سپس تعریق 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، لنفوسیت ۳۰ درصد، هموگلوبین ۱۱-۱۲ پلاکت ۳۵۰-۴۵۰ هزار به دست آمد (جدول شماره ۲).

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

یافته	قبل کووید-۱۹ (۱۵ نفر)	بعد کووید-۱۹ (۱۷ نفر)	سطح معنی‌داری
WBC (median [IQR])	۸/۶۵ [۵/۹۸-۱۵/۴۰]	۸/۸۸ [۷/۳۰-۱۲/۸۰]	۰/۵۵۲
CRP (median [IQR])	۸ [۲-۱۵]	۶/۴۵ [۲/۵۰-۷/۲۷۵]	۰/۶۱۴
Hb (median [IQR])	۱۱/۸۰ [۱۱/۲۵-۱۲/۱۰]	۱۱/۴۰ [۱۰/۷۰-۱۲/۳۰]	۰/۷۴۴
PLT (mean $\pm$ SD)	۳۵۴۴۴/۴۴ $\pm$ ۵۲۶۲۶/۳۰	۴۴۳۸۱/۱۸ $\pm$ ۱۵۸۷۹/۵۰	۰/۱۰۴
Lymph (mean $\pm$ SD)	۳۱/۸۵ $\pm$ ۱۵/۳۷	۲۸/۱۵ $\pm$ ۱۵/۹۵	۰/۶۱۹
Neut (mean $\pm$ SD)	۵۸/۸۰ $\pm$ ۱۷/۸۶	۶۲/۶۲ $\pm$ ۲۱/۵۴	۰/۶۸۸
Eo (mean $\pm$ SD)	۲/۳۰ $\pm$ ۱/۵۹	۲/۶۳ $\pm$ ۱/۶۴	۰/۷۰۵
ESR (mean $\pm$ SD)	۴۲/۸۹ $\pm$ ۲۸/۸۸	۴۵/۱۸ $\pm$ ۳۱/۷۷	۰/۸۶۹
PPD (mean $\pm$ SD)	۱۸/۵۰ $\pm$ ۶/۳۵	۱۹/۸۸ $\pm$ ۶/۶۰	۰/۶۶۰
ESR > 20	۶ (۶۶/۶۷)	۹ (۸۱/۸۲)	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 الکترولیت‌ها و عملکرد 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، اتانوتول و ریفامپین درمان شدند. از آنجایی که موارد مقاوم به درمان چند دارویی و گسترده 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 فعال سل یافت نشد. تمام بیماران مورد

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

بحث

تشخیص سل در کودکان با مشکلاتی از قبیل اخذ نمونه‌های خلط مناسب، کاویتری نبودن فرم درگیری 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 کووید-۱۹ شباهت علائم تنفسی این دو بیماری مشکلات تشخیصی بیشتری را به وجود آورده است. چنانچه برخی بیماران ابتدا با شک به کووید-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، ۲۴-۲۵، ۱۹).

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 ۶/۶۰ $\pm$ ۴/۲۴ سال بود و بیش‌ترین 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

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 ایمنی 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 اشتهایی، رینوره و تعریق شبانه بوده است. در مطالعات دیگر شایع ترین علامت تب و سسپ سرفه بود (۲۳-۲۵،۱۸-۲۰). 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 (۲۴،۲۰،۱۸). در مطالعه Kazerani و همکاران یک سوم بیماران سابقه تماس داشته اند (۱۹). اگرچه معمولاً درگیری 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

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 کم تر 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 کاویتری 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. درگیری خارج ریوی شامل اسکروfula، مننژیت و گوارش بوده است. گرچه اختلاف آماری معنی داری یافت نشد ولی موارد مننژیت 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 ۲۵-۲۰ درصد از کل موارد سل می باشد (۷). در مطالعه سوادکوهی و ارم در بابل نیز نتایج مشابه با ارجحیت استئومیلیت-آرتريت گزارش شد (۳۰). نتایج مطالعه شریفی و همکاران تأیید کننده یافته های مطالعه حاضر بوده و شایع ترین فرم لنفادنیت سلی بود (۱۱). در مطالعه ای در زاهدان

شایع ترین فرم درگیری 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 درگیری 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 درگیری خارج ریوی پلورال بود (۲۴). در برخی مطالعات ارجحیت با سل خارج ریوی بود و به صورت لنفادنوپاتی و دومین مورد شایع بود (۳۲،۲۷،۲۳). در مطالعه Tripathi و همکاران شایع ترین فرم درگیری، مننژیت سلی بود و سوتغذیه شدیدتر در این بیماران مشاهده شد (۱۸). علت بیشترین 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 مننژیت بود زیرا جامعه آماری آنان کودکان زیر ۵ سال بوده که احتمال بروز اشکال شدید بیماری در آنها بیش تر 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 درخصوص بروز اختلال ایمنی به دنبال ابتلا به کووید-۱۹ و احتمال فعال شدن بیشترین 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.

در مطالعه حاضر تفاوت معناداری از نظر اشکال درگیری ریه در یافته‌های تصویربرداری بین دو گروه یافت نشد. در مطالعه Aznar و همکاران ضایعات دوطرفه 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،۲۲). در بررسی حیدری و همکاران (۳۴) در مشهد در سال ۸۷، ۴/۶۵ 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 زیمبابوه 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 بیشترین 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 مورالتی نداشت (۱۴).

در مطالعه Nzombe و همکاران گرچه ۵۸ درصد درمان موفق بود ولی مرگ در ۰/۲ درصد بیماران رخ داد 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

برخی معتقدند این دو باعث بروز موارد شدیدتر بیماری می شوند (۳۷، ۳۶، ۱۴). اگرچه برخی مطالعات گزارش کرده اند 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 بررسی های دقیق تر چند مرکزی با حجم نمونه بالاتر است.

سپاسگزاری

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 می باشد. از همکاری معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران در حمایت از این طرح تشکر به عمل می آید.

References

- Kamali M, Navaeifar MR, Abbaskhanian A, Hajjalibeig 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.
- 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.
- Malik AA, Safdar N, Chandir S, Khan U, Khawaja S, Riaz N, et al. Tuberculosis control and care in the era of COVID-19. Health Policy Plan 2020; 35(8): 1130-1132.
- 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.
- مناسب قبل و بعد از دوران کووید-۱۹، اختلاف معنی داری در میزان مرگ و میر دیده نشد (۳۶).
- تعداد محدود بیماران بستری از محدودیت های مطالعه حاضر است. هم چنین در ثبت اطلاعات برخی پرونده ها نقایصی وجود داشت و امکان دسترسی مجدد به منابع اطلاعاتی مقدور نبود. بیماران پس از اتمام دوره درمان و بهبودی، تحت پیگیری قرار نگرفتند و پیامدهای بعدی در دسترس نبود. از آن جا که در این مطالعه فقط بیماران بستری مورد بررسی قرار گرفتند، تظاهرات اشکال درگیری سل گزارش شده با مطالعاتی که شامل بیماران سرپایی هم بوده اند متفاوت است.
- مقایسه یافته های 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 بیش تر عفونت سل را به بیماری فعال ذکر نمی کنند و
- Bagcchi S. WHO's global tuberculosis report 2022. Lancet Microbe 2023; 4(1): e20.
- 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.
- 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.
- 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, Haghdoust 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, Siddhartha 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, Daghighi 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, Mojtavavi 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.