www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 64, P: 2530-2540
Apr-May 2021

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۴، شماره ۱، فروردین-اردیبهشت ۱۴۰۰ ، صفحه ۲۵۴۰-۲۵۳۰

مقاله مروری

مروری بر عفونت سل نهفته در کارکنان بهداشتی و روش های تشخیصی آن در ایران

تاریخ دریافت: ۹۸/۱۰/۱۱- تاریخ پذیرش: ۰۷ /۱۴۰۰/۲

زهرا باقری[1*]
سامان سلیمان پور[2]
کیارش قزوینی[3]
سید علی اکبر شمسیان[4]
فائزه ثابت[5]

[1] *دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*
[2] *استادیار میکروب شناسی پزشکی، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*
[3] *دانشیار میکروب شناسی پزشکی، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*
[4] *دانشیار انگل شناسی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*
[5] *کارشناس ارشد زیست شناسی، آزمایشگاه رفرانس سل شمال شرق کشور، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*

Email: bagheriz951@mums.ac.ir

خلاصه

مقدمه

بیماری سل یکی از مهمترین عفونت های قابل انتقال در بخش های سیستم بهداشتی می‌باشد. اطلاع از وجود یا عدم وجود این بیماری در کارکنان بهداشتی که می‌تواند به صورت نهفته [Latent tuberculosis infection (LTBI)] در بدن فرد باقی بماند، به سیستم بهداشتی کمک می‌کند تا با شناسایی زود هنگام عفونت سل و استفاده به موقع از کموپروفیلاکسی از بروز بیماری جلوگیری نمایند. به همین دلیل تمامی دانشگاه‌های معتبر دنیا و اغلب مراکز بهداشتی و درمانی، برنامه هایی را برای جلوگیری از ابتلای این افراد به این بیماری پیش بینی کرده اند که در آن جوانب مختلف از جمله پیشگیری قبل و پس از تماس لحاظ شده است. در این برنامه ها، تست پوستی توبرکولین (TST) جهت بررسی وجود سل نهفته به عنوان روش استاندارد برای تشخیص می باشد. از آنجایی که عوامل مختلفی روی نتایج تست TST تاثیر میگذارند این تست نمی‌تواند جواب قطعی برای عفونت در فرد باشد. بنابراین، در تست دیگری به نام IGRA (Interferon γ Release Assay) و یا تست QFT (QuantiFERON-TB Gold In tube) که میزان اینترفرون گامای ترشح شده از لنفوسیت‌های تحریک شده با آنتی‌ژن‌های اختصاصی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* سنجیده می شود به صورت اختصاصی تر می‌توان سل نهفته را بررسی کرد. بنابراین در مطالعه مروری حاضر علاوه بر بررسی تست های در دسترس برای بررسی سل نهفته، نتایج مطالعات مختلف انجام شده در کشور به منظور ارزیابی میزان تشخیص سل نهفته در کارکنان بهداشتی در مراکز مختلف تشخیصی و درمانی، بررسی و مقایسه شده است.

کلمات کلیدی: سل نهفته، تست پوستی توبرکولین، QuantiFERON TB test، کارکنان بهداشتی

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

مقدمه

در حال حاضر بیماری سل در بین بیماری‌های میکروبی یکی از شایع ترین عوامل مرگ و میر بالغین در تمام دنیا می باشد. *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* یک سوم مردم دنیا را آلوده کرده است و هنوز عمده ترین عامل عفونی منفرد مرگ و میر در دنیا محسوب می‌شود. با این وجود، بسیاری از عفونت ها به سل فعال منجر نشده و حدود ۹۰ درصد موارد به شکل نهفته باقی می ماند (۱). سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۱۸، بیش از ۱۰ میلیون (بین ۹ تا ۱۱/۱ میلیون) مورد جدید ابتلای به سل، همچنین ۱/۲ میلیون (بین ۱/۱ تا ۱/۳ میلیون) مرگ در اثر این بیماری را گزارش کرده است (۲). در این میان ایران با توجه به موقعیت جغرافیایی ویژه و قرار گرفتن در همسایگی با کشورهای با شیوع بالای سل از این نظر اهمیت ویژه‌ای دارد، بطوریکه طبق آخرین گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۸، شیوع سل در ایران نیز حدود ۱۴ مورد از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۳)(۳).

طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی میزان مرگ و میر در سال ۲۰۱۸ در سراسر دنیا حدود ۱۶٪ می باشد که این عدد نسبت به سال ۲۰۰۰ که ۲۳٪ بود کاهش یافته است و این روند همچنان ادامه دارد. با وجود این کاهش قابل ملاحظه، نزدیک به ۶/۳ میلیون مورد جدید در این سال گزارش شده است ولی این روند کاهشی قابل قبولی برای WHO نیست. این سازمان جهانی قصد دارد تا سال ۲۰۳۵ مرگ و میرهای ناشی از این بیماری را تا ۹۵٪ و بروز موارد جدید را تا ۹۰٪ کاهش دهد. یکی از معضلات در مورد این بیماری فقدان مدیریت سازمان یافته است، بطوریکه در سال ۲۰۱۷ تقریبا ۳/۶ میلیون نفر از ۱۰ میلیون نفری که در سراسر دنیا آلوده به سل بودند مورد درمان مناسب قرار نگرفته اند. توجه به این موضوع برای جلوگیری از گسترش بیماری بسیارحائز اهمیت است (۳). به منظور کنترل بیماری سل، رویکردهای مختلف چون پیگیری تماس در سل فعال، ادغام برنامه های کنترل سل و HIV، برطرف کردن شکاف‌های کلیدی در تشخیص و درمان عفونت نهفته سل و بهبود مقیاس LTBI می تواند مؤثر باشد (۳).

عامل بیماری سل از طریق ترشحات تنفسی بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت در محیط پخش و از طریق استنشاقی به سایرین منتقل می شود، پیش‌بینی شده است در هر ثانیه یک عفونت سلی جدید در دنیا رخ می‌دهد (۴). با این حال عفونت سلی همیشه به بیماری سل منجر نمی-شود، بلکه تنها ۱۰-۵٪ موارد عفونت سل است که منجر به بیماری سل فعال می‌گردد. کاملا مشخص است که کار کردن در بخش های بیمارستانی بخصوص بخش‌های عفونی و ریوی احتمال برخورد پرسنل و کادر درمانی را با انواع عوامل عفونی از جمله *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* افزایش می‌دهد، که در این بین بیماری سل یکی از مهمترین عفونت های قابل انتقال در این بخش‌ها می‌باشد. شواهد حاکی از شیوع و بروز بالاتر سل در کارکنان بهداشتی مراکز درمانی نسبت به جمعیت عمومی است (۵). اطلاع از وجود یا عدم وجود این بیماری در کارکنان بیمارستانی که می‌تواند به صورت نهفته در بدن فرد باقی بماند، به سیستم بهداشتی کمک می‌کند تا با شناسایی زود هنگام عفونت سل و استفاده بجا از کموپروفیلاکسی از بروز بیماری جلوگیری نماید. به همین دلیل تمامی دانشگاه‌های معتبر دنیا و اغلب مراکز بهداشتی درمانی، برنامه‌هایی را برای جلوگیری از ابتلای این افراد به بیماری سل در نظر گرفته اند، که در آن زوایای مختلف پیشگیری از جمله پیشگیری قبل و پس از تماس لحاظ شده است. در این برنامه ها انجام آزمایش TST

(Tuberculin Skin Test) و یا توبرکولین Protein Purified) PPD Derivative) برای کارکنان بهداشتی درمانی در بدو استخدام و سپس تکرار دوره ای آن برای شناسایی زودرس عفونت سلی و استفاده بجا از کموپروفیلاکسی یکی از عمده ترین فعالیت های پیشگیری از بیماری سل برای این افراد می باشد (۶). در مطالعات مختلف در این زمینه عوامل متعددی به عنوان ریسک فاکتورهای دخیل در شیوع سل نهفته در کارکنان مراکز بهداشتی در نظر گرفته شده است، که از مهمترین آن‌ها می‌توان به سن، مدت زمان تماس با بیمار مسلول، سابقه کار و واکسیناسیون اشاره کرد (۷, ۸)(۸, ۹). برای انجام تست های غربالگری جهت بررسی سل نهفته در کارکنان بهداشتی باید میزان احتمال خطر (Risk assessment) مرکز بهداشتی مورد نظر ارزیابی گردد. ارزیابی این فاکتور به تعداد تخت های بیمارستان، تعداد بیماران مسلول و بستری و سیستم های حفاظتی و کنترل عفونت آن مرکز بستگی دارد. در بیمارستان هایی با خطر کم انتقال فقط در زمان برخورد با فرد مسلول تست های غربالگری انجام می شود. اما در مراکز درمانی با خطر متوسط تست های غربالگری باید به صورت سالانه انجام گردد و در مراکز با خطر بالا باید به صورت سه ماهانه انجام گیرد (۹).

تشخیص سریع و به موقع سل نهفته و درمان پیشگیری کننده در کنترل آن بسیار مهم هستند به صورتیکه احتمال بروز سل را بیش از ۹۰٪ کاهش می دهد (۱۰). به همین منظور امروزه روش های مختلفی جهت شناسایی و تشخیص عفونت نهفته سل معرفی شده است که از جمله مهمترین آنها می توان به تست پوستی توبرکولین و تست QFT اشاره کرد. بنابراین در مطالعه مروری حاضر علاوه بر بررسی تست های در دسترس برای بررسی سل نهفته، نتایج مطالعات مختلف انجام شده در کشور به منظور ارزیابی میزان تشخیص سل نهفته در کارکنان بهداشتی در مراکز مختلف تشخیصی و درمانی، بررسی و مقایسه شده است.

تست پوستی توبرکولین (Tuberculin Skin Test- TST)

یکی از مهمترین تست های ارزیابی عفونت نهفته سل، تست پوستی توبرکولین است. این تست در شرایط داخل بدن (*In-vivo*) با تزریق توبرکولین خالص شده (PPD: Purified protein derivation) به زیر جلد ناحیه ساعد دست صورت می‌گیرد. ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از تزریق میزان برآمدگی ناحیه تزریق شده اندازه‌گیری می‌شود. توبرکولین خالص شده اختصاصیت کمی به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس دارد و نتایج مثبت کاذب آن به طور مکرر در برخی اوقات (برای مثال پس از تزریق واکسن BCG یا در معرض قرار گرفتن با مایکوباکتریوم‌های محیطی) رخ می‌دهد. افزون براین نتایج منفی کاذب نیز ممکن است در افراد ایمونوساپرس، افرادی که به تازگی با واکسن‌های ویروسی زنده ضعیف شده واکسینه شده‌اند و افرادیکه به علت برخی بدخیمی‌ها دچار آنرژی شده‌اند مشاهده شود (۶).

اساس این تست بر پایه فراخوانی لکوسیت های تک هسته ای (مونونوکلئار) از خون محیطی (به ویژه سلولهای T خاطره ای اعم از Helper-T و T سیتوتوکسیک) به محل تزریق PPD ظرف در ۷۲ -۴۸ ساعت و بروز DTH به صورت ایجاد التهاب موضعی (پرسلول و پرفیبرین) در محل تزریق PPD می باشد. واکنش پوستی در زمانی که شخص مبتلا به سل می باشد بسیار اختصاصی است. بنابراین، می توان از این تست به عنوان یک روش قابل اعتماد برای شناسایی افراد آلوده به سل نیز استفاده نمود (۱۱).

برای تفسیر نتایج TST قطر اندوراسیون (سفتی) اندازه گیری می شود. در افراد مختلف اندوراسیون های مختلف ارزش های متفاوتی دارد به طوری که تست پوستی با اندوراسیون

زیر ۵ میلی متر بعنوان منفی گزارش می گردد. قطر اندوراسیون بین ۵ تا ۱۰ میلی متر در افراد HIV مثبت، افرادی که تماس نزدیک اخیر با بیمار مسلول داشته اند، افراد با پیوند عضو و یا افرادی که در عکس قفسه سینه علائمی به نفع سل ریوی دارند مثبت تلقی می گردد. اندراسیون ۱۰ میلی متر در بچه های زیر چهار سال، و بیماران مبتلا به بیماری های زمینه ای خاص مثل دیابت مثبت گزارش می شود. قطر بالای ۱۵ میلی متر در هر صورتی مثبت گزارش می شود. نتیجه مثبت تست توبرکولین در کارکنان بهداشتی بدون هیچگونه فاکتور خطری و هیچگونه بیماری ضعف سیستم ایمنی، میزان اندوراسیون ۱۰ میلی متر است که البته باید با اسمیر خلط و رادیوگرافی قفسه سینه بررسی بیشتر انجام گردد (۹). آزمون توبرکولین مثبت به این معنی است که فرد قبلاً با باسیل سل برخورد داشته است. مثبت بودن نتیجه این تست همیشه بیماری سل را به دنبال ندارد و از طرف دیگر وجود تست توبرکولین منفی تشخیص سل را کاملاً رد نمی کند. اختصاصیت این تست بالا نیست و منفی کاذب دارد. از طرفی حساسیت این تست نیز بالا نبوده و مثبت کاذب فراوان دارد. اما با این وجود این تست هنوز بعنوان یک تست کمک تشخیصی مورد استفاده قرار می گیرد (۱۲). مثبت و منفی کاذب در این تست به دلایل مختلفی ممکن است ایجاد شود که تعدادی از این محدودیت‌ها به شرح زیر است:

۱- مواردی که مربوط به بیمار می باشد از جمله وجود نقص سیستم ایمنی در فرد، تزریق واکسن سرخک، مصرف کورتون و یا دارو های ضعف ایمنی، سوء تغذیه، نوزادان دیابتی، مشکل کلیوی و انجام تست در دوره کمون بیماری ۲- مواردی که مربوط به محلول یا نحوه تزریق است شامل دوز و یا حجم نادرست، مشکل در محلول توبرکولین و یا تزریق نامناسب ۳- موارد مربوط به انجام آزمایش شامل تاخیر در خوانش. از طرفی مهمترین موارد مثبت کاذب این تست نیز می توان به موارد زیر اشاره نمود: ۱- مواردی که مربوط به بیمار می باشد شامل دریافت واکسن BCG، وجود عفونت با مایکوباکتریوم های محیطی ۲- موارد مربوط به محلول یا نحوه تزریق از جمله دوز و یا حجم نادرست ۳- موارد مربوط به مسیر انجام آزمایش شامل خوانش سریع و قبل از ۷۲ -۴۸ ساعت و اشتباه در اندازه گیری قطر قرمزی (۱۳). همچنین این تست در افرادی که سابقه عفونت سل نهفته دارند و یا افرادی که سن بالای ۵۵ سال دارند، می‌تواند اثر بوستر ایجاد کند. طی مطالعه ای که توسط داودی و همکاران در سال ۲۰۱۸ بر روی ۱۱۴ پرسنل بیمارستان رازی قائمشهر انجام شد، ۳۳٪ این افراد دارای سل نهفته قدیمی بودند و با توجه به این موضوع دو بار تست پوستی توبرکولین برای آنها انجام شد و نتایج به ترتیب در اولین بار ۱۱/۴ درصد افراد و در دومین بار ۳۶/۸ درصد افراد مثبت شد که این نتیجه خود نشان دهنده نقش اثر بوستر در جواب این تست است (۱۴). به علت محدودیتهایTST تلاش برای آزمون‌های پیشرفته تر با حساسیت و ویژگی بیشتر صورت گرفت. در همین راستا، حدود ۱۵ سال پیش، یک تست *In-vitro* جدید تحت عنوان QFT (QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test) معرفی شد که در ادامه به توضیح این تست پرداخته خواهد شد.

تست بررسی ترشح اینترفرون گاما (Interferon γ Release Assay-IGRA)

در سال ۲۰۰۵ یک تست *In-vitro* جدید تحت عنوان QFTتوسط سازمان غذا و داروی امریکا (FDA) تحت عنوان روشی برای تشخیص عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس تائید شد. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری-ها (CDC) توصیه می‌کند در تمام مواردی کهTST به کار می‌رود؛ QFT نیز قابل انجام است (۱۵). روش QFT

برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس اختصاصی‌تر از PPD است چراکه آنتی‌ژن‌های مورد استفاده در QFT از تمام سویه‌های *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* ترشح می‌شود. این پروتئین‌ها در واکسن BCG و مایکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوزی وجود ندارند. تست IGRA روشی است که در آن پاسخ ایمنی سلولار به برخی از آنتی ژن های اختصاصی مایکوباکتریوم مورد ارزیابی قرار می گیرد. در حال حاضر دو روش IGRA برای ارزیابی آنتی ژن های مربوط به منطقه تمایز (RDI) ژنوم *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* جهت تشخیص سل وجود دارد. روش اول کوانتی فرون (QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test-QFT) نامیده می شود که در آن میزان اینترفرون گاما مترشحه از سلول های T فعال شده اندازه گیری می شود. در روش دوم به نام T-SPOT (Enzyme-Linked ImmunoSPOT) سلول های T فعال شده که INF-γ ترشح می کنند مورد شمارش قرار می گیرند. و هر دو روش مورد تائید FDA می باشند (۱۶).

کوانتی فرون (QFT) در واقع یک روش غیر مستقیم برای تشخیص بیماری فعال و همچنین نهفته سل محسوب میگردد. تست QFT از مکانیسم ساده ای برخوردار است و اساس آن بر پایه شناسائی پروتئین‌های اختصاصی باسیل سل (CFP-10, ESAT-6 و TB7.7) می باشد. این پروتئین‌ها در BCG و سایر مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی وجود ندارند. بنابراین شاخص‌های بسیار دقیق برای تشخیص باسیل سل محسوب می‌شوند. به کارگیری پروتئین‌های اختصاصی باسیل سل باعث شده است که این تست از اختصاصیت بالایی در تشخیص افراد آلوده به سل برخوردار باشد. نتایج تحقیقات و مطالعات متعدد نشان داده‌اند که تست کوانتی فرون دارای اختصاصیت بیش از ۹۸ درصد و حساسیتی در حدود ۸۰ درصد است (۱۷).

در بیمارانی که شمارش لنفوسیت های $CD4^+$ کمتر از ۱۰۰ سلول در میکرولیتر است، حساسیت TST به شدت کاهش می‌یابد که البته این امر در مورد IGRA صدق نمی‌کند. برخلاف تفسیرهای ناهمگون TST توسط کادر درمانی و حتی پزشکان، تفسیر نتیجه IGRA بسیار آسان است و وابسته به فرد نیست، به همین جهت خطای اپراتور به حداقل می‌رسد. از نظر بیماران نیز IGRA تست راحت‌تری است، چرا که برخلاف دوبار مراجعه اجباری به فاصله کوتاه دو تا سه روز در TST، در IGRA یک بار مراجعه کافی می‌باشد. جواب این تست نیز سریع آماده می‌شود. از آنجایی که IGRA در محیط آزمایشگاهی انجام می شود تحت تاثیر واکنش‌های آلرژیک در افراد با افزایش پاسخ دهی سیستم ایمنی (hypersensitive) قرار نمی‌گیرد. از محدودیت‌های IGRA عدم وجود اطلاعات کافی در مورد حساسیت تست در برخی افراد مثلا افرادی که اخیرا در معرض *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* قرار گرفته‌اند و افرادی که ضعف سیستم ایمنی دارند می‌باشد. علاوه بر مواردی که ذکر شد کیت گران تر از TST بوده و در نتیجه هزینه انجام آن بالاتر خواهد بود (۱۸).

تست IGRA بر روی نمونه خون تام هپارینه انجام می گیرد در این تست خون تام را به مدت ۱۶ تا ۲۴ ساعت در سه لوله شامل ۱- لوله Nil (بدون آنتی ژن) بعنوان کنترل منفی، ۲- لوله TB (تست) در معرض پپتیدهای مصنوعی و البته اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (ESAT-6، CFP-10 و TB7.7) و همچنین لوله Mitogen بعنوان کنترل مثبت انکوبه شده و سپس میزان INF-γ مترشحه از لنفوسیت‌های حساس شده به وسیله تست الایزا سنجیده می‌شود. پس از آن مقادیر به دست آمده توسط یک نرم افزار مورد تحلیل و پردازش قرار می‌گیرد. در افراد آلوده به باسیل سل، سلول‌های لنفوسیت T در پاسخ به آنتی ژن های مذکور، اینترفرون گاما ترشح می‌کنند. اخیرا همین روش با اندکی تغییر با عنوان

QFT-plus هم ارائه شده است که در آن دو لوله مربوط به تست (TB1 و TB2) وجود دارد. لوله TB1 پاسخ سلول‌های TCD4 را ردیابی می‌کند و لوله TB2 پاسخ سلول‌های TCD4 و TCD8 را ردیابی می کند.

تست T.SPOT در یک روند نسبتا مشابه توانایی جداسازی سلول های T تحریک شده توسط آنتی ژن های ESAT6 و CFP10 که IFN-γ ترشح می کنند را دارد. حساسیت این تست در مطالعات مختلف از ۸۰ تا ۹۷ درصد گزارش شده است. در یک مطالعه متاآنالیز حساسیت تست های T.SPOT، QFT و TST به ترتیب ۹۶٪، ۸۵، و ۷۰٪ گزارش شده است (۱۹, ۲۰). همچنین در افراد نقص ایمنی برای تشخیص سل حساسیت تست T.SPOT به مراتب بالاتر از تست QFT و در حدود ۹۵/۳٪ گزارش شده است . اما به دلیل گران بودن انجام این تست در مقایسه با QFT بیشتر از تست QFT استفاده می شود (۲۱).

از مهمترین موارد برتری‌های روش QFT نسبت به تست TST می توان به موارد زیر اشاره نمود: ۱-این تست توانایی تشخیص افتراقی عفونت سل از سایر مایکوباکتریوم‌های غیر بیماریزا و محیطی و باسیل کالمت گرین در واکسن BCG را دارد. ۲- به کارگیری پروتئین های اختصاصی باسیل سل باعث شده است که این تست از اختصاصیت بالایی در تشخیص افراد آلوده به سل برخوردار باشد. میزان حساسیت این تست به مراتب بالاتر از TST است و در حدود ۹۵٪ و اختصاصیت آن نیز بالاتر از ۹۹٪ گزارش شده است. ۳- از طرفی در این تست میزان نتایج مثبت و منفی کاذب به حداقل رسیده است. ۴- بر خلاف تست پوستی، اثر تشدید (Booster) در تکرار آزمایش وجود ندارد. ۵- با وجود لوله کنترل مثبت میتوژن، هم زمان سیستم ایمنی سلولی فرد نیز کنترل می‌شود. ۶- همچنین روش انجام آزمایش آسان و کاملا در شرایط آزمایشگاهی بوده و نتایج آن تنها ظرف مدت ۲۴ ساعت آماده می شود و نیاز به پیگیری ندارد، همچنین QFT اثر یادآور نیز ندارد. در یک بیمار QFT مثبت باید همان تدابیر و مراقبت‌های بهداشتی صورت گیرد که در یک TST مثبت انجام می‌شود. دلیلی برای تایید QFTمثبت توسط TST وجود ندارد (۲۲).

اطلاع از عفونت سل نهفته در کارکنان بهداشتی به عنوان گروه در معرض خطر

در کشور های پیشرفته خطر و احتمال انتقال بیماری سل در کارکنان مراکز درمانی دو برابر جمعیت عمومی اعلام می گردد در صورتیکه در کشورهای در حال توسعه این احتمال پنج برابر بیشتر از جمعیت عمومی می باشد. در این بین خطر انتقال سویه های مقاوم به دارو از بیماران به کارکنان بهداشتی بسیار نگران کننده و با اهمیت است (۱۲). بر اساس مطالعات انجام شده کارکنان بهداشتی و آزمایشگاهی که برخورد مستقیم با بیماران مسلول و یا نمونه این بیماران دارند احتمال انتقال بیماری به آنها بسیار زیاد است به طوریکه یک بیمار مسلول اسمیر مثبت در یک محیط بسته تنها در ۱۲ ساعت می تواند عفونت را به افراد در تماس نزدیک انتقال دهد. این مورد در ارتباط با سویه های مقاوم به دارو به ۴ ساعت می رسد. متاسفانه تاکنون در ایران مطالعات اندکی در ارتباط با میزان شیوع سل نهفته و انتقال آن به کارکنان بهداشتی وجود دارد و بیشتر مطالعات به بررسی شیوع و انتقال بیماری در جمعیت عمومی جامعه بوده است. با این حال، بر اساس مطالعات موجود در نواحی مختلف ایران در کارکنان بهداشتی مرتبط با بیماران مسلول شیوع سل نهفته بین ۷٪ در مشهد تا ۸۲/۸٪ در زاهدان گزارش شده است (۱۲, ۲۳).

کارشناسان اکثر کشورها عدم آگاهی از توصیه های WHO در مورد LTBI در بین کارکنان بهداشتی و همچنین عدم آگاهی از اهمیت تشخیص و درمان LTBI در گروه های پر خطر مرتبط را ذکر کرده‌اند. بطوریکه اگر

درمان صورت گیرد تا ۹۰٪ خطر بروز سل فعال کم می‌شود (۲۴). حتی در کشورهایی که بهبود آگاهی دارند، پزشکان به دلیل ترس از توسعه مقاومت یا عوارض جانبی تمایلی به اجرای برنامه‌های درمان LTBI ندارند (۱۳). با توجه به اینکه خطر تبدیل عفونت سل نهفته به سل فعال در دو سال ابتدای ابتلا در حداکثر خود قرار دارد، حتی اگر افراد علائم خاصی نداشته باشند و بررسی ها هم وجود عفونت را رد کند باز هم ضمن آموزش باید به پرسنل یادآور شد که با مشاهده هر کدام از علائم جهت پیگیری اقدام نمایند (۲۵). در مجموع، این داده ها نشان می دهد که کارمندان مراقبت های بهداشتی یک گروه مهم در معرض خطر برای آزمایش و درمان LTBI هستند. طبق مطالعات انجام شده میزان انتقال عفونت سل از بیماران به کارکنان مراکز درمانی بسته به منطقــه جغرافیـایی و وضعیت اقتصادی کشورها دو تا پنج برابر بیشتر از جمعیت عمومی می‌باشد (۱۲, ۲۶). در مطالعات موجود در ایران بالاترین میزان شیوع در زاهدان گزارش شده است که در این مطالعه ۸۲/۸٪ افراد دارای یکی از دو تست TST (۶۳/۴٪) یا QFT(۷۶/۱٪) مثبت بودند. تفاوت شیوع در مناطق مختلف ایران چندین علت دارد که از مهمترین آن‌ها می‌توان به شیوع متفاوت بیماری سل در جمعیت عمومی در مناطق مختلف به عنوان مثال بیشترین شیوع در کشور ما مربوط به سیستان و بلوچستان و گلستان می باشد، که این مورد به دلیل مهاجرت زیاد افراد از سیستان و بلوچستان به منطقه استان گلستان و همسایگی برخی شهرها با کشورهای با شیوع بالای سل اشاره کرد (۲۷). همچنین در تحقیقات مختلف عوامل خطر مهم در ابتلای پرسنل بهداشتی به سل عوامل مختلفی بیان شده است از جمله سابقه کاری، سن افراد، جنس (۲۸, ۲۹)، میزان تحصیلات و عوارض ناشی از بیماری های مزمن را هم مرتبط دانسته اند (۳۰). از طرف دیگر برخی مطالعات از بین رفتن اثر واکسن BCG بعد از ۲۰ سال تزریق را نشان داده و موثر می دانند (۳۱).

جدول ۱. مطالعات انجام شده جهت ارزیابی سل نهفته توسط تست های TST و QFT در کارکنان بهداشتی در شهرهای مختلف ایران

ردیف	نام پژوهشگران و سال انجام	نام شهر	تعداد افراد مورد مطالعه	نتیجه تست ٪TST	نتیجه تست ٪QFT	میزان توافق بین دو تست	رفرانس
۱	Behnaz, 2013	Yazd	۵۴	۳۹/۶	–	–	(۳۲)
۲	Talebi, 2011	Tehran	۲۰۰	۵۲/۵	۸/۵	٪۵۳	(۳۳)
۳	Mostafavi 2016	Tehran	۲۴۴	۱۷	۱۳/۵	٪۷۷/۴۶	(۳۴)
۴	Habibi, 2016	Mashhad	۱۹۵	۳۹/۵	–	–	(۳۵)
۵	Tavanaee, 2015	Mashhad	۲۰۰	۷	–	–	(۳۶)
۶	Nazer, 2015	Khorramabad	۲۲۳	۱۸	–	–	(۳۷)
۷	Taheri, 2013	shiraz	۸۹	۸	۲۹	٪۶۰	(۳۸)
۸	Hashemi shahri, 2011	Zahedan	۱۳۴	۶۳/۴	۷۶/۱	٪۷۳/۸	(۲۳)
۹	Salmanzadeh, 2016	Ahvaz	۸۷	۳۱	۳۵/۶	٪۶۳/۲	(۳۹)
۱۰	Davoodi, 2018	Ghaem shahr	۱۱۴	۳۶/۸	–	–	(۱۴)
۱۱	Salehi, 2016	Zahedan	۳۲۸	۶۰/۴	–	–	(۴۰)
۱۲	Keshavarz, 2019	Tehran	۱۰۱	۵۷	۴۷	٪۸۶	(۴۱)
۱۳	Pourakbari, 2019	Tehran	۱۸۳	۵۶	۴۱	٪۶۳	(۴۲)
۱۴	Aryan, 2012	Mashhad	۹۵	۴۳/۲	۲۹	–	(۴۳)

۱۵	Alijani, 2013	Zahedan	۷۵	۶۰/۳۱	۳۴/۶	۶۶/۶۷	(۴۴)
۱۶	Hashemi, 2008	Hamedan	۲۴۵	۳۸	-	-	(۴۵)
۱۷	Besharat, 2011	Chaharmahal	۱۴۲۴	۴۸/۶	-	-	(۴۶)
۱۸	Vaziri, 2011	Kermanshah	۶۹	۳۴/۸	۳۰/۴	٪۶۳/۷	(۴۷)

- QFT بررسی نشده بود

بـرای جلـوگیری از ابـتلای پرسـنل بهداشـتی بـه سـل دسـتورالعمل‌هـا و سیاسـت‌هـایی بایـد در دسـتور کـار قـرار بگیرد و این افراد باید در برنامه غربـالگری سـل نهفتـه قـرار بگیرند. برای کنترل این بیماری در پرسنل بهداشتی نظـارت منظم و درمان سل نهفته توصیه می‌شود. بـا ایـن حـال روش ارزیابی سل در پرسنل بهداشـتی بحـث برانگیـز اسـت (۴۸). در مطالعه حاضر، کلیه مطالعات انجام شده ۱۰ ساله اخیر بـر روی کارکنان بهداشتی در شهر های مختلـف ایـران کـه بـه بررسی سل نهفتـه بوسـیله هـر دو روش QFT و TST جمع آوری و مورد بررسی قرار گرفته است (جدول ۱).

نتیجه گیری

نتایج مطالعات نشان می دهد که شـیوع LTBI در کارکنـان بهداشتی مرتبط با سل در ایران زیاد است، به این معنـی کـه احتمال ابتلا به سل فعال در ایـن گـروه شـغلی ممکـن اسـت بیشتر از سایر گروه ها باشـد. بنـابراین، اقـدامات مداخلـه ای مانند برنامه های آموزشی در مورد انتقال شغلی سل و شـیوه های انتقال آن برای افزایش دانش HCW ها در مورد سل و LTBIو در نتیجه کاهش خطـر ابـتلا بـه سـل فعـال در ایـن گروه ها ضروری اسـت. اگرچـه شـواهد موجـود در مـورد LTBI در بـین کارکنـان آزمایشـگاه سـل محـدود اسـت، شواهد موجـود نشـان مـی دهـد کـه مـداخلات سـاده ماننـد تشخیص زودرس و درمان بیماران مبـتلا بـه سـل و آمـوزش کارکنان آزمایشگاه سل می تواند برای جلوگیری از ابتلا به بیماری سـل فعـال مـوثر باشـد. توصـیه مـی شـود عـلاوه بـر کارکنـان آزمایشـگاه سـل، سـایر گروههـای پرخطـر ماننـد پرستاران، بیماران مراقبت هـای بهداشـتی اولیـه و پزشـکان، برای LTBI مورد بررسی قرار گیرنـد. توصـیه دیگـر انجـام یک تست اولیه TST برای همـه کارکنـان آزمایشـگاه سـل قبل از شروع کار و سپس پیگیری های دوره ای به صـورت دو مرحله ای با تسـت هـای TST و سـپس QFT اسـت. در مطالعـات اخیـر خصوصـا در کشـورهای کـم درآمـد و یـا کشورهای با شیوع بالای سل توصیه شـده اسـت کـه جهـت شناسـایی سـل نهفتـه از یـک روش دو مرحلـه ای اسـتفاده گردد. به این صورت که ابتدا از تست TST برای غربالگری افراد مثبت و یا مشکوک استفاده شـود و در ادامـه بـا تسـت QFT برای این افراد بیماری تائید گردد. استفاده همزمـان از این دو تست منجر بـه افـزایش حساسـیت QFT مـی گـردد (۴۹, ۵۰).

همچنین نشان داده شده است کـه حـداقل ۱۵/۵٪ کارکنـان بهداشتی که قبلا واکسن BCG دریافت کـرده بودنـد دارای حداقل یک تست TST مثبـت هسـتند. طبـق ایـن مطالعـات واکسن BCG نمی‌تواند در بزرگسالان جلوی ابتلا به سل را بگیرد و در نتیجه تست مثبـت TST در بزرگسـالان بایـد بـه عنوان عفونت سل نهفته در نظر گرفته شود.

References

.1 Wolkenstein P, editor Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Annales de dermatologie et de venereologie; 2000.

.2 Abraham EA. TUBERCULOSIS OF SPLEEN IN AN IMMUNOCOMPETENT HOST–A RARE CASE

REPORT. International Journal of Scientific Research.(11)8;2019 .
.3 Organization WH. Global tuberculosis report 2017: World Health Organization; 2017. 2018.
.4 Sandhu GK. Tuberculosis: current situation, challenges and overview of its control programs in India. Journal of global infectious diseases. 2011;3.143:(2)
.5 Ho P, Becker M, Chan-Yeung MJTIJoT, Disease L. Emerging occupational lung infections [State of the Art Series. Occupational lung disease in high-and low-income countries, edited by M. Chan-Yeung. Number 6 in the series]. 2007;11(7):710-21.
.6 Nayak S, Acharjya B. Mantoux test and its interpretation. Indian dermatology online journal. 2012;3(1):2.
.7 Christopher DJ, Daley P, Armstrong L, James P, Gupta R, Premkumar B, et al. Tuberculosis infection among young nursing trainees in South India. PLoS One. 2010;5(4):e10408.
.8 Garber E, San Gabriel P, Lambert L, Saiman L. A survey of latent tuberculosis infection among laboratory healthcare workers in New York City. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2003;24(11):801-6.
.9 Mazurek G. Division of tuberculosis elimination, national center for HIV, STD, and TB prevention, centers for disease control and prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB gold test for detecting mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep. 2005;54:49-55.
.10 Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 19e. 2015.
.11 Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2006;10(11):1192-204.
.12 Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low-and middle-income countries: a systematic review. PLoS medicine. 2006;3(12):e494.
.13 Paton NI, Borand L, Benedicto J, Kyi MM, Mahmud AM, Norazmi MN, et al. Diagnosis and management of latent tuberculosis infection in Asia: Review of current status and challenges. International Journal of Infectious Diseases. 2019;87:21-9.
.14 Davoodi L, Babamahmoodi F, Mirabi A, Mohammad Hosseini E. Evaluation of Tuberculin Skin Test Seroconversion Among the Staff in Qaemshahr Razi Hospital, 2015-2017. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2018;28.158-63:(164)
.15 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. 2005.
.16 Chapman A, Munkanta M, Wilkinson K. Rapid detection of active and latent TB in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterum tuberculosis-specific T-cell. AIDS. 2000;16(17):2282-93.
.17 Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. The Lancet. 2003;361(9364):1168-73.
.18 Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-γ assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;175(6):618-27.
.19 Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Codecasa L, Cugnata F, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. European Respiratory Journal. 2016;47(5):1587-90.
.20 Aminiyanfar M, Salehi M, Javanmard A. Evaluation T-SPOT TB test in diagnosis of tuberculosis. EBNESINA. 2007;10(3):34-9.
.21 Nelson L, Wells C. Global epidemiology of childhood tuberculosis [Childhood TB]. The International journal of Tuberculosis and lung Disease. 2004;8(5):636-47.
.22 Dogan E, Erkoc R, Sayarlioglu H, Uzun K. Tuberculin skin test results and the booster phenomenon in two-step tuberculin skin testing in hemodialysis patients. Renal failure. 2005;27(4):425-8.
.23 Hashemi Shahri M, Fallah Ghajary A, Ansari Moghaddam A, Khadem Sameni F, Fayyaz

Jahani F, Ahmadnejad E. To compare the performance of Quanti-FERON with the tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection. Iranian Journal of Epidemiology. 2012;7(4):57-65.
.24 Kim HW, Kim JS. Treatment of latent tuberculosis infection and its clinical efficacy. Tuberculosis and respiratory diseases. 2018;81(1):6-12.
.25 Majid M, Mahshid N, Afshin M, Payam T, Va. A. How to deal with latent tuberculosis infection in Iran (review article).
.26 Kassim S, Zuber P, Wiktor S, Diomande F, Coulibaly I, Coulibaly D, et al. Tuberculin skin testing to assess the occupational risk of Mycobacterium tuberculosis infection among health care workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2000;4(4):321-6.
.27 Shahri H, Qajari F, Adel MA, Sameni Kh, Farzaneh ea. Evaluation of the ability of quantiferous test to diagnose latent tuberculosis infection. . Iranian Journal of Epidemiology. 2012;7(4):57-65.
.28 Chaiear N, Bourpoern J, Sawanyawisuth K, Sawanyawisuth K, Limpawattana P, Reechaipichitkul W. Age is associated with latent tuberculosis in nurses. Asian Pacific Journal of Tropical Disease.940-2:(12)6;2016 .
.29 Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-γ and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2006.442-8:(5)27;
.30 Nasehi M, Hashemi-Shahraki A, Doosti-Irani A, Sharafi S, Mostafavi E. Prevalence of latent tuberculosis infection among tuberculosis laboratory workers in Iran. Epidemiology and health. 2017;39.
.31 Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? Clinical Infectious Diseases. 2000;31(Supplement_3):S71-S4.
.32 Behnaz F, Mohammadzadeh M, Mohammadzade G. Tuberculin skin tests among medical students at risk for nosocomial transmission of Mycobacterium tuberculosis in Yazd, Iran. Int L Infect Control. 2013;9:4.
.33 Talebi-Taher M, Javad-Moosavi S-A, Entezari A-H, Shekarabi M, Parhizkar B. Comparing the performance of QuantiFERON-TB Gold and Mantoux test in detecting latent tuberculosis infection among Iranian health care workers. International journal of occupational medicine and environmental health. 2011;24(4):359-66.
.34 Mostafavi E, Nasehi M, Shahraki AH, Esmaeili S, Ghaderi E, Sharafi S, et al. Comparison of the tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold test in detecting latent tuberculosis in health care workers in Iran. Epidemiology and health. 2016;38.
.35 Habibi F, Hajipour A. Prevalence of Positive Tuberculin Skin Test (TST) Results among Pre-clinical and Clinical Medical Students during their Educational Course in Mashhad, Iran. Journal of Advances in Medicine and Medical Research. 2016:1-5.
.36 Tavanaee Sani A, Hajian S, Salehi M. Evaluation of PPD test in Medical Student of Mashhad University Medical Sciences in 2011-2013. medical journal of mashhad university of medical sciences. 2015;58(8):441-5.
.37 NAZER MR, SHAHIVAND M, ZARE S. THE PREVALENCE OF LATENT TUBERCULOSIS (TB) INFECTION IN HEALTHCARE STAFF OF KHORRAMABAD ASHAYER HOSPITAL IN 2015. 2015.
.38 Taheri M, Bazrafkan H ,Habibagahi M. Determining the Latent Tuberculosis Infection by IFN-γ Elispot Assay in Healthcare Workers From University Hospitals of Shiraz, South West of Iran. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2013;15(6):477.
.39 Salmanzadeh S, Abbasissifar H, Alavi SM. Comparison study of QuantiFERON test with tuberculin skin testing to diagnose latent tuberculosis infection among nurses working in teaching hospitals of Ahvaz, Iran. Caspian journal of internal medicine. 2016;7(2):82.
.40 Salehi M, Mood BS, Metanat M. Positive Tuberculin Skin Test Among Health Care Workers: Prevalence and Risk Factors in Teaching Hospitals of a Highly Endemic Region for Tuberculosis, Zahedan, Iran. International Journal of Infection. 2016;3.(3)
.41 Keshavarz Valian S, Mahmoudi S, Pourakbari B, Abdolsalehi MR, Eshaghi H,

Mamishi S. Screening of healthcare workers for latent tuberculosis infection in the low tuberculosis burden country: QuantiFERON-TB gold in tube test or tuberculin skin test? Archives of environmental & occupational health. 2019;74(3):109-14.

.42 Pourakbari B, Yousefi K, Mahmoudi S, Sadeghi RH, Mamishi S. Evaluation of the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay and tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an Iranian referral hospital. Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders). 2019;19(2):141-4.

.43 Aryan E, Gouya M-M, Sadrizadeh A, Alvandi A-H, Nabavi M, Afshari JT, et al. Comparative performance of interferon gamma release assays in detection of latent tuberculosis infection among health-care professionals. Eur Respiratory Soc; 2012.

.44 Alijani E, POURFATHOLLAH A, AJDARI S, SHARIFI MB, ZAVARAN HA, KHAZE SV. Agreement of IFN-gamma release assay and skin test in diagnosis of latent tuberculosis infection. 2013.

.45 Hashemi SH, Mamani M, Jamal-Omidi S, Alizadeh N, Nazari M. Prevalence of tuberculosis infection among health-care workers in Hamedan, West of Iran. International Journal of Infectious Diseases. 2008;12:e338.

.46 Besharat M, Abbasi F. Tuberculin skin test among 1,424 healthy employees in Chaharmahal province, Iran. Tanaffos. 2011;10(1):37.

.47 Vaziri S, Khazaei S, Neishaboori S, Kanani M, Madani S. The degree of agreement of quantiferon TB gold test and tuberculin skin test in nurses. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2011;13(1):37-43.

.48 Sterling TR, Haas DW. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from health care workers. New England Journal of Medicine. 2006;355(2):118-21.

.49 Conditions NCCfC, NICE CfCPa. Excluded Papers–2011. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011.

.50 Conditions NCCfC, NICE CfCPa. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2011.

Review Article

A Review on Occupational Tuberculosis and Its Diagnostic Methods in Iran

Received: 01/01/2020 - Accepted: 27/01/2021

Zahra Bagheri [1*]
Saman Soleimanpour[2]
Kiarash Ghazvini [3]
Seyed Aliakbar Shamsian[4]
Faezeh Sabet [5]

[1] *Master student of medical microbiology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*
[2] *Assistant Professor of Medical Microbiology, Department of Microbiology and Virology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*
[3] *Associate Professor of Medical Microbiology, Department of Microbiology and Virology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*
[4] *Associate Professor of Parasitology, Department of Parasitology and Mycology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*
[5] *Master of Biology, Northeast Tuberculosis Reference Laboratory, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*

Email: bagheriz951@mums.ac.ir

Abstract
Tuberculosis is one of the most important communicable infections in the health system. Knowing the presence or absence of the disease in health workers who can remain latent [LTBI] helps the health system by early detection of TB infection and timely use Prevent chemoprophylaxis from occurring. For this reason, all prestigious universities in the world and most health care centers have developed programs to prevent these people from developing the disease, including various aspects of prevention including before and after contact. These programs are tuberculin skin test (TST) to check for the presence of occult tuberculosis as a standard method of diagnosis. Since various factors influence the results of the TST test, this test may not be the definitive answer for infection in the individual. Therefore, in another test called IGRA (Interferon γ Release Assay) or QFT test (QuantiFERON-TB Gold In tube), the level of interferon gamma secreted by lymphocytes stimulated with specific Mycobacterium tuberculosis antigens is measured. More specifically, latent TB can be examined. Therefore, in this review study, in addition to reviewing available tests for latent tuberculosis, the results of various studies conducted in the country to evaluate the latency of latent tuberculosis among health workers in different diagnostic and treatment centers are compared.

Keywords: Latent tuberculosis, tuberculin skin test, QuantiFERON TB test, health workers

conflict of interest: There is no conflict of interest.