

## مقاله اصلی

# مقایسه فراوانی عفونت سل نهفته در بین گروه‌های سنی افراد خانواده در تماس با بیمار مبتلا به سل ریوی در ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۲۹

### خلاصه

#### مقدمه

با توجه به اینکه عفونت سل نهفته (Latent Tuberculosis Infection, LTBI) در یک چهارم مردم جهان وجود دارد و احتمال تبدیل آن به بیماری سل فعال بخصوص در سنین پایین زیاد است، تشخیص و پیشگیری آن، یک جز مهم از برنامه سازمان بهداشت جهانی است. هدف این مطالعه بررسی فراوانی LTBI در گروه‌های سنی مختلف اعضای خانواده بیماران مبتلا به سل ریوی در دو استان ایران با شیوع بالای این بیماری در طی ۱۸ ماه می‌باشد.

#### روش کار

افراد خانواده مبتلایان قطعی به سل ریوی به صورت مطالعه گذشته نگر و آینده نگر در شهرستان‌های دو شهر گرگان و زابل در زمانهای صفر، ۳، ۱۲ و ۱۸ ماه پس از شروع مطالعه پیگیری شدند. تشخیص LTBI با استفاده از کیت تست کوانتی فرون (QuantiFERON TB Gold in tube Plus (QFT®-Plus) و Tuberculin skin test (TST) انجام گرفت.

#### نتایج

تعداد موارد LTBI بر اساس تست QFT یا TST مثبت، در کل مطالعه ۳۵۴ (۵۲/۹۹٪) مورد و در کودکان زیر ۵ سال ۳۳/۳۳٪ بوده است. موارد مثبت TST و یا QFT و LTBI در گروه سنی < ۱۸ سال با ۵ تا ۱۸ سال و > ۱۸ سال اختلاف معنی داری داشتند، در حالی که بین گروه سنی > ۵ سال با ۵ تا ۱۸ سال اختلاف معنی داری مشاهده نشده است.

#### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه نشان داد که اغلب موارد عفونت، قبل از تشخیص ایندکس و یا در سه ماه اول ایجاد می‌شود و بین تشخیص با TST و یا QFT تفاوت معنی داری وجود ندارد.

#### کلمات کلیدی

تست توبرکولین، سل ریوی، عفونت سل نهفته، فراوانی

**پی‌نوشت:** این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

رکسانا منصورقنای<sup>۱</sup>

آرش مهذب<sup>۲،۳</sup>

مهشید ناصحی<sup>۴،۵</sup>

منصور ناصری هرسینی<sup>۶</sup>

لیلا عظیمی<sup>۱</sup>

علی اکبر رجبلو<sup>۷</sup>

امیر بزی شاد<sup>۸</sup>

سیده مهسان حسینی الفاطمی<sup>\*۱</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

<sup>۲</sup> بخش اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

<sup>۳</sup> پژوهشکده بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشگاه فناوری‌های نوین علوم زیستی جهاد دانشگاهی ابن سینا، تهران، ایران.

<sup>۴</sup> دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

<sup>۵</sup> مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران.

<sup>۶</sup> بخش ایمنولوژی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

<sup>۷</sup> آزمایشگاه مرکزی، معاونت بهداشت دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

<sup>۸</sup> معاونت بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران.

\* معاونت بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران.

Email: mahsan.hoseinialfatemi@gmail.com

## مقدمه

سل همچنان یک چالش مهم سازمان بهداشت جهانی (WHO) و نیز یکی از ده علل مهم مرگ و میر در جهان است که هر سال ۸/۸ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد، که اکثر آنها در کشورهای کم درآمد و در آمد متوسط زندگی می‌کنند (۱). در راستای اهمیت کنترل سل، WHO دو هدف را تعیین کرده بود: (۱) کاهش میزان شیوع و مرگ و میر تا سال ۲۰۱۵ به میزان ۵۰ درصد و (۲) از بین بردن سل به عنوان یک معضل بهداشت عمومی تا سال ۲۰۵۰ (۲).

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*Mtb*)، عامل ایجاد کننده بیماری سل، ممکن است همراه با علائم و نشانه‌های بالینی و یا به صورت نهفته باشد که به عنوان عفونت نهفته سل (LTBI) شناخته می‌شود (۳). بار جهانی LTBI ۲۳٪ تخمین زده می‌شود که بالغ بر ۱/۷ میلیارد نفر در سرتاسر جهان است (۴).

سازمان بهداشت جهانی توصیه می‌کند که انجام آزمایشات و شروع درمان برای افراد دارای LTBI در تماس با بیماران مبتلا به سل باید در اولویت قرار گیرد (۵). بطوریکه یک جز اصلی در برنامه سازمان بهداشت جهانی برای توقف سل "End TB Strategy"، مدیریت موارد LTBI است. اگرچه افراد LTBI بدون علامت هستند ولی به ویژه در چند سال اول، منبع اصلی برای ظهور موارد فعال سل می‌باشند (۶). ریسک پیشرفت سل از عفونت نهفته به بیماری فعال، در کودکان بیشتر از بالغین است و شدت بیماری نیز در این گروه بیشتر است، بنابراین شروع درمان پیشگیری در کودکان زیر ۵ سال در تماس با فرد بیمار یا LTBI قویا توصیه می‌شود. بر پایه برنامه End TB Strategy" تا سال ۲۰۲۲ باید ۴ میلیون کودک زیر ۵ سال در تماس خانگی، داروی پیشگیری دریافت کند. در مطالعه Hammada در بولتن ۲۰۱۹ سازمان بهداشت

جهانی، شیوع LTBI در کودکان زیر ۵ سال ۲۷/۹٪ بود، تقریباً یک سوم از جمعیت جهان به LTBI مبتلا شده اند که از این تعداد ۵-۱۵٪ در طول عمر خود به سل فعال مبتلا می‌شوند (۷، ۸). عوامل خطر از جمله ویروس نقص ایمنی انسانی، مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، دیابت قندی و غیره، که سرکوب کننده ایمنی سلولی هستند، در پیشرفت عفونت سل نهفته به بیماری فعال سل نقش مهمی دارند (۶، ۹، ۱۰). افراد در تماس خانگی با بیماران مبتلا به سل ریوی بسیار مستعد LTBI و همچنین تبدیل شدن به بیماری فعال سل هستند (۹، ۱۰). شیوع LTBI در افراد در تماس خانگی با فرد مبتلا به سل فعال در مطالعه ای در هند، بر اساس تستهای مثبت TST یا QFT ۷۴٪ گزارش شده است (۱۳).

تشخیص LTBI با استفاده از آزمایش پوستی سل (PPD) با محدودیت‌های مختلفی مواجه هست، از جمله در افرادی که سابقه واکسیناسیون با واکسن ب ث ژ دارند و یا در معرض مایکوباکتری‌های غیرتوبرکلوز قرار گرفتند، پاسخ مثبت کاذب را به همراه دارد. از مزیت‌های تست کوانتی فون (QFT) می‌توان به این نکته اشاره کرد که تحت تأثیر واکسیناسیون قبلی ب ث ژ و همچنین سرکوب سیستم ایمنی قرار نمی‌گیرد. با توجه به مقالات چاپ شده، یک بیمار مبتلا به سل ریوی می‌تواند به طور متوسط ۱۰ تا ۱۵ نفر که تماس نزدیک با وی دارند را، آلوده کند و همچنین مشخص شده است که انتقال سل در جامعه، ۹۰٪ به واسطه فرد دارای اسمیر خلط مثبت است (۴، ۱۱).

علیرغم اهمیت عفونت سل نهفته با توجه به آمارهای سازمان جهانی بهداشت، در کشور ما به ویژه در بین افراد در تماس خانگی با موارد سل فعال ریوی، داده‌های محدودی این مورد وجود دارد، لذا در این مطالعه برای

اولین بار تصمیم بر آن شد تا با دو روش گذشته نگر و آینده نگر، در گروه‌های سنی مختلف، شیوع LTBI و عفونت فعال سل در افراد در تماس خانگی با فرد مبتلا به سل ریوی با استفاده از تست‌های PPD و QuantiFERON TB Gold in tube Plus در ۲ شهر با شیوع بالای عفونت سل، مورد بررسی قرار گیرد.

### روش کار

این مطالعه از تاریخ ۹۶/۰۴/۲۶ لغایت ۹۸/۰۶/۲۷ بر روی ۶۶۸ نفر از اعضای خانواده ۱۵۰ بیمار مبتلا به سل ریوی، در هشت شهرستان از دو شهر گرگان و زابل (هامون، هیرمند، زهک، زابل، گرگان، گنبد، آق قلا، علی آباد) انجام شد. از آنجا که تعداد موارد سل قطعی شناسایی شده بصورت آینده نگر کمتر از حجم نمونه مورد نظر برای مطالعه بود، مواردی که اخیراً تشخیص سل فعال در مورد آنها ثابت شده بود هم در نظر گرفته شد و بنابر این مطالعه ما در دو گروه گذشته نگر (تشخیص فرد مبتلا تا ۶ ماه قبل از شروع طرح) و آینده نگر (تشخیص فرد مبتلا از زمان شروع طرح) انجام گرفت.

معیار ورود به این مطالعه، اعضای خانواده بیمار مبتلا به سل ریوی می‌باشد که تشخیص قطعی آن با استفاده از نمونه اسمیر مثبت و گرافی قفسه سینه انجام شده باشد. افراد با تابعیت غیر ایرانی و دارای نقص سیستم ایمنی از این مطالعه خارج شدند.

اسامی بیماران مبتلا به سل ریوی ثبت شده توسط مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر در اختیار کارشناسان این طرح قرار گرفت و طی تماسی که کارشناسان با خانواده بیماران برقرار کردند از آنها دعوت به عمل آمد تا در روز مشخصی در مرکز بهداشت مربوطه حضور بهم رسانند. فرم رضایتنامه و پرسشنامه توسط افراد شرکت کننده در طرح تکمیل گردید. در شروع

مطالعه (زمان صفر)، مراجعه کنندگان در تماس خانگی با فرد دارای سل ریوی توسط پزشک مستقر در مرکز بهداشت ویزیت شدند و سپس از این افراد خونگیری (۵ سی سی) جهت انجام تست QFT با استفاده از کیت QuantiFERON TB Gold in tube Plus (QFT®-Plus) 622120 شرکت کیاژن (شامل ۴ لوله TB1, TB2, Nil, Mit) انجام شد و نمونه‌ها به نزدیکترین خانه بهداشت مجهز به دستگاه سانتریفوژ و انکوباتور منتقل گردید. تست PPD (تزریق زیر جلدی) نیز بعد از خونگیری با استفاده از ویال‌های موجود در مراکز بهداشت انجام شد. اینترفرون گاما با استفاده از نرم افزار تحلیل در QFT Plus ([www.quantiFERON.com](http://www.quantiFERON.com)) دستگاه (UK, Bio Rad Hemel Hempstead) در ۴۵۰ نانومتر اندازه گیری شد. نتایج با استفاده از نرم افزار شرکت سازنده به صورت منفی، اینترمدیت یا مثبت گزارش شدند. نتایج تست پوستی نیز با مراجعه ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد در منزل شرکت کنندگان در طرح خوانده شد و در صورتی که قطر قرمزی ناشی از تزریق زیر جلدی بزرگتر یا مساوی ۵ میلی متر بود، مثبت در نظر گرفته شد. پیگیری افراد مورد مطالعه در زمانهای ۳، ۱۲ و ۱۸ ماه پس از شروع مطالعه تکرار شد و تمامی شرکت کنندگان در طرح، در این مراحل توسط پزشک مستقر در مرکز بهداشت مربوطه، از نظر شرح حال و علائم بالینی بررسی شدند.

از افراد شرکت کننده در طرح فقط در صورتی که تست QFT و یا PPD آنها در مرحله قبلی منفی بود، در مرحله بعد تست مجدد انجام گرفت. در هر مرحله از معاینه در صورتیکه علائم یا نشانه‌های مشکوک به بیماری سل بر اساس معاینه پزشک وجود داشت، گرافی ریه و در صورت لزوم اسمیر، کشت و PCR از جهت وجود مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بر طبق پروتکل کشوری انجام شد.

در مجموع کل مطالعه در مراحل مختلف، ۵۳ مورد خروج از مطالعه برای تست PPD و ۵۸ مورد خروج از مطالعه برای تست TST گزارش شد.

از ۶۶۸ نمونه جمع آوری شده ۴۰۸ (۶۲٪) نمونه مربوط به جنس مونث و ۲۶۰ (۳۸٪) نمونه مذکر بودند. نتایج مطالعه ما نشان داد که مثبت شدن LTBI بر اساس تست‌های PPD و QFT رابطه معنی داری با جنسیت نداشتند ( $p=0/59$ ).

در این مطالعه در صورتی که هر کدام از افراد در تماس خانگی با فرد بیمار سل ریوی در هر یک از ۴ مرحله، تست PPD و یا QFT مثبت داشته و علائم و یا گرافی بنفع سل نداشته باشند، به عنوان LTBI نظر گرفته می‌شوند. تعداد موارد LTBI بر اساس QFT یا PPD مثبت، در کل مطالعه ۳۵۴ (۵۲/۹۹٪) مورد بوده است. این تعداد در موارد گذشته نگر ۱۲۱ مورد از ۲۴۶ تماس با فرد بیمار سل ریوی (۴۹/۱۸٪) و در موارد آینده نگر ۲۳۳ از ۴۲۲ تماس (۵۵/۹۹٪) بوده است که تفاوت معنی داری نداشته است ( $P = 0.13$ ). در کودکان زیر ۵ سال تعداد موارد LTBI، ۱۶ از ۴۸ کودک (۳۳/۳۳٪) بوده است که در موارد گذشته نگر ۸ از ۱۹ نفر (۴۲/۱۰٪) و برای موارد آینده نگر (بدون احتساب کسانیکه در بدو مطالعه مثبت شدند) ۲۷/۵۹٪ بوده است. در جدول شماره ۱ و ۲ نتایج مربوط به تست‌های PPD، QFT، به تفکیک هر مرحله آورده شده است.

آنالیز نتایج با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ورژن ۲۴ و آزمون آماری کای اسکوئر تحلیل و بررسی گردید. سطح معناداری کمتر از ۰,۰۵ در نظر گرفته شد. تمامی هزینه‌های مربوط به حمل و نقل شرکت کنندگان در مطالعه و همچنین در صورت لزوم، انجام گرافی ریه، تهیه اسمیر، کشت و تست PCR به عهده مجری طرح می‌باشد و هیچ هزینه ای به بیمار و خانواده ی وی تحمیل نخواهد گردید. رضایتنامه کتبی از تمامی شرکت کنندگان و در صورت کودک بودن، از ولی آنها گرفته شد. هر کدام از شرکت کنندگان در هر مرحله از طرح که مایل نباشند می‌توانند آزادانه از طرح خارج شوند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی (NIMAD) تأیید شد، (کد اخلاق: IR.NIMAD.REC.1395.039).

## نتایج

از ۶۷۱ فرد در تماس خانگی با بیمار سل ریوی که در طرح شرکت کردند، ۳ نفر تابعیت غیر ایرانی داشتند که بر اساس معیارهای خروج، از مطالعه حذف شدند. از تعداد نهایی ۶۶۸ شرکت کننده در این طرح، تعداد ۳۲۹ نمونه از شهرستان‌های زابل است که به تفکیک ۹۹ نمونه به صورت گذشته نگر (تشخیص فرد مبتلای قطعی تا ۶ ماه قبل از شروع طرح) و ۲۳۰ نمونه آینده نگر (تشخیص فرد مبتلای قطعی از زمان شروع طرح) و همچنین ۳۳۹ نمونه از شهرستان‌های گرگان به تفکیک ۱۳۳ گذشته نگر و ۲۰۶ آینده نگر می‌باشد.

جدول ۱. نتایج تست PPD افراد در تماس خانگی با فرد سل فعال ریوی به تفکیک هر مرحله طرح

TST	
مثبت	منفی
۱۲۶	۵۴۲
۵۶	۴۶۹
۵۸	۳۷۵
۳۰	۳۴۵

جدول ۲. نتایج تست QFT افراد در تماس خانگی با فرد سل فعال ریوی به تفکیک هر مرحله طرح

کوآنتی فرون	مثبت	منفی
مرحله یک (ماه ۰)	۲۱۵	۴۵۳
مرحله دو (ماه ۳)	۷۰	۳۳۹
مرحله سه (ماه ۱۲)	۲۲	۳۰۳
مرحله چهار (ماه ۱۸)	۹	۳۰۱

سل ریوی و سطح معنی داری آنها با استفاده از آزمون کای دو، برای مقایسه متغیرها در جدول شماره ۳ آورده شده است. در مورد فراوانی موارد LTBI و مثبت شدن PPD و یا QFT اختلاف معنی داری بین گروه سنی  $18 <$  سال با ۵ تا ۱۸ سال و  $5 >$  سال مشاهده شده است، در حالی که بین گروه سنی  $5 >$  سال با ۵ تا ۱۸ سال اختلاف معنی داری مشاهده نشده است.

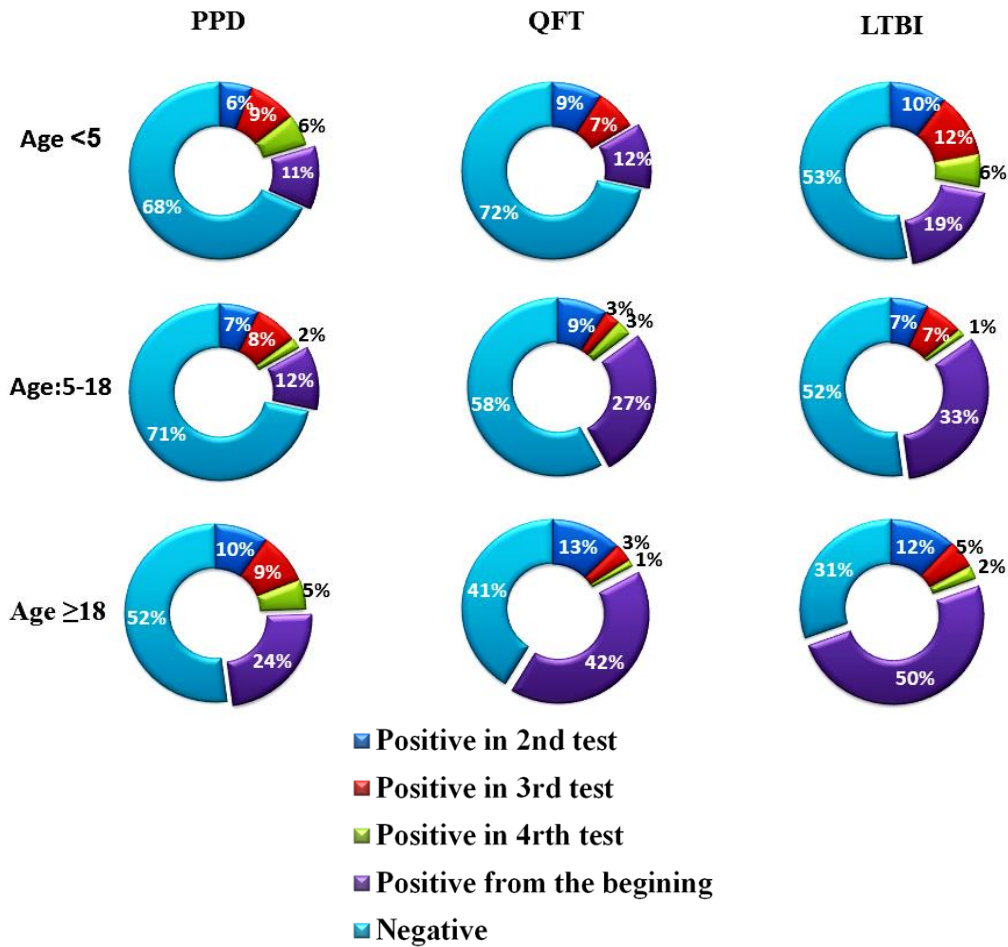
آنالیز نتایج طرح به تفکیک گروههای سنی  $5 >$  سال (که بر اساس پروتکل کشوری پروفیلاکسی دریافت می کنند)، ۵ تا ۱۸ سال (کودکانی که پروفیلاکسی دریافت نمیکنند) و  $18 \leq$  سال (بزرگسالان) انجام شده است. رابطه مثبت شدن تست های TST, QFT و تشخیص LTBI با گروههای سنی افراد در تماس با فرد دارای

جدول ۳. رابطه بین مثبت شدن تست های TST, QFT و LTBI با گروههای سنی شرکت کنندگان

	LTBI		QFT+		PPD+	
	Chi <sup>2</sup>	P-value	Chi <sup>2</sup>	P-value	Chi <sup>2</sup>	P-value
<5, 5-18	0.15	0.69	0.84	0.36	0.19	0.66
5-18, >18	26.39	<0.000	14.64	0.0001	17.93	<0.000
<5, >18	7.1	0.008	10.24	0.0013	4.12	0.042

۵ سال، ۵ تا ۱۸ سال و  $18 \leq$  سال، در نمودار شماره ۱ او همچنین جدول نتایج مرحله یک مطالعه، به تفکیک زمان تشخیص بیماران قطعی به صورت گذشته نگر و آینده نگر در گروه های سنی ذکر شده، در جدول شماره ۴ و ۵ آورده شده است.

درصد توافق دو تست PPD و QFT در ۴ مرحله انجام طرح با استفاده از روش توصیفی ۷۱٫۴٪ گزارش شد. آنالیز توزیع سنی مرحله مثبت شدن نتیجه تست PPD, QFT و تشخیص LTBI در شرکت کنندگان طرح، به تفکیک گروههای سنی  $5 >$



نمودار ۱. توزیع سنی مرحله مثبت شدن تست‌های PPD، IGRA و LTBI در شرکت کنندگان طرح

جدول ۴. نتایج مطالعه گذشته نگر (تشخیص بیمار سل قطعی تا ۶ ماه قبل) در مرحله یک (بدو مطالعه):

گروه سنی	PPD+	PPD-	QFT+	QFT-	LTBI
<5 (n=19)	۴	۱۵	۵	۱۴	۸
۵-۱۸ (n=59)	۵	۵۴	۱۸	۴۱	۱۹
>۱۸ (n=168)	۳۹	۱۲۹	۸۵	۸۳	۹۴

جدول ۵. نتایج آینده نگر (تشخیص بیمار سل قطعی همزمان با شروع مطالعه) ۳ گروه سنی در مراحل مختلف مطالعه

گروه سنی	مرحله مطالعه	PPD+	QFT+	LTBI
۵ >	یک (بدو مطالعه)	۲	۱	۲
	دو (۳ ماه بعد)	۱	۳	۳
	سه (۱۲ ماه بعد)	۴	۱	۳
	چهار (۱۸ ماه بعد)	۰	۰	۰

۳۳	۲۴	۱۸	یک(بدو مطالعه)	
۹	۱۰	۹	دو (۳ ماه بعد)	۱۸-۵
۹	۶	۱۵	سه (۱۲ ماه بعد)	(n=122)
۲	۴	۶	چهار (۱۸ ماه بعد)	
۱۱۷	۸۳	۶۷	یک(بدو مطالعه)	
۳۴	۳۷	۱۶	دو (۳ ماه بعد)	۱۸<
۱۴	۷	۲۲	سه (۱۲ ماه بعد)	(n=271)
۷	۵	۱۲	چهار (۱۸ ماه بعد)	

اختلاف معنی داری بین ابتلا به عفونت نهفته و زمان مطالعه (گذشته نگر یا آینده نگر بودن مطالعه) نداشتند. در کودکان زیر ۵ سال نیز تعداد موارد LTBI ۳۳/۳۳٪ بوده است که در موارد گذشته نگر ۴۲/۱۰٪ و برای موارد آینده نگر ( بدون احتساب کسانی که در بدو مطالعه مثبت شدند) ۲۷/۵۹٪ بوده است.

در مطالعه Hamada در بولتن ۲۰۱۹ سازمان بهداشت جهانی، شیوع LTBI در کودکان کمتر از ۵ سال ۲۷/۹٪ (18.8-39.4) گزارش شد که مشابه مطالعه ما بوده است. در مطالعه Chandrasekaran، شیوع LTBI در افراد در تماس خانگی (house hold contact, HHC) در ۸۶۹ فرد ۱۵-۴۰ ساله بررسی شد و این شیوع بر اساس PPD یا QFT مثبت ۷۴٪ (71-77) اندازه گیری شد. در افراد بالای ۱۸ سال مطالعه ما، این تعداد ۲۶۶ از ۴۳۹ نفر یعنی ۶۰/۵۹٪ تعیین شد که کمتر از مطالعه بالا در هند است و احتمال ابتلای بیشتر افراد جامعه با شیوع بالای سل در مطالعه Chandrasekaran را نشان می‌دهد (۱۳).

Porcuna و همکاران، شیوع LTBI را در گروه HHC (0.50 (95% CI [0.28, 0.81]) و در گروه افراد بدون تماس [0.00, 0.20] (95% CI) 0.04 گزارش دادند که در توافق با مطالعه ما می‌باشد (۱۲).

مشابه نتایج مطالعه ما، EOM و همکاران فراوانی LTBI را در افراد خانواده در تماس با فرد مبتلا به سل ریوی را با استفاده از تست‌های PPD و IGRA، ۴۵/۷٪ گزارش

بر اساس جداول ۴ و ۵ فراوانی موارد LTBI در مطالعه گذشته نگر در کل ۴۹/۱۸٪ بوده است که در سنین زیر ۵ سال، ۱۸-۵ سال و بالای ۱۸ سال بترتیب ۴۲/۱۰٪، ۳۲/۲٪ و ۵۵/۹۵٪ بوده است.

این فراوانی در مطالعه آینده‌نگر در مجموع ۵۵/۲۱٪ و در گروه‌های سنی زیر ۵ سال، ۱۸-۵ سال و بالای ۱۸ سال بترتیب ۲۷/۶٪، ۴۳/۴۴٪ و ۶۳/۴۷٪ اندازه محاسبه شد. در مطالعه آینده نگر، در سن زیر ۵ سال: ۳۴/۱۰٪ در ۳ ماه اول تست TST و یا QFT، ۱۰/۳۴٪ بین ۳-۱۲ ماه و ۰٪ بین ۱۲ تا ۱۸ ماه بعد از شروع مطالعه (همزمان با تشخیص بیمار قطعی سل ریوی) از منفی به مثبت تبدیل شدند. در سنین بین ۵ تا ۱۸ سال این فراوانی‌ها بترتیب ۷/۳۷٪، ۷/۳۷٪ و ۱/۶۴٪ بوده است و در سن بالای ۱۸ سال بترتیب ۱۲/۵۵٪، ۵/۱۷٪ و ۲/۵۸٪ بوده است.

۳۶/۰۱٪ از افراد خانواده در تماس در بدو مطالعه LTBI بودند که ۸۹/۵۳٪ از کل موارد مثبت مربوط به قسمت آینده نگر را تشکیل می‌دهد و ۲۶/۷۴٪ از موارد ۳ ماه بعد از شروع مطالعه LTBI شدند و ۱۵/۱۱٪ و ۶/۹۷٪ بترتیب در ۳-۱۲ ماه و ۱۲-۱۸ ماه از بدو مطالعه LTBI تشخیص داده شدند.

## بحث

تعداد موارد LTBI بر اساس QFT یا PPD مثبت، در کل مطالعه ما ۵۲/۹۹٪ بوده است که در موارد گذشته نگر ۴۹/۱۸٪ و در موارد آینده نگر ۵۵/۹۹٪ بوده است و

TST, QFT در تشخیص LTBI به ترتیب ۷۷٪ و ۶۹٪ گزارش شده است (۱۶).

شیوع LTBI در کودکان متولد شده در داخل و خارج از آمریکا به ترتیب ۰/۶٪ تا ۲/۸٪ و ۹/۱٪ تا ۲۰/۳٪ بر اساس نوع روش تشخیصی متفاوت هست. و درصد توافق دو تست (QFT, TST) به ترتیب در داخل و خارج از آمریکا به ترتیب ۹۷٪ و ۸۱/۶٪ است. که علت عدم تشابه توافق دو تست بر اساس سن، جنس مذکر، نژاد سیاه و مکزیکی، تماس قبلی با سل و درمان قبلی LTBI مطرح شده است (۱۷).

در متا آنالیز Auguste و همکاران ۴ مطالعه در کودکان برای بررسی ارتباط بین TST و QFT در تشخیص LTBI انجام شد که در ۲ مطالعه از این موارد عدم توافق بین این دو تست دیده نشد، (CIR = 1.11، 95% CI: 0.71, 1.74) در حالی که در دو مطالعه دیگر تست QFT در تشخیص LTBI بهتر از TST بوده است (۱۳). Perez-Porcuna و همکاران توافق دو تست را بسیار پایین ( $p < 0.001$ ) 0.364 گزارش کردند که می‌توان علت آن را به تزریق واکسن BCG و همچنین وجود مایکوباکتری‌های غیر توبرکلوزیس نسبت داد (۱۲).

Adams عدم توافق سه تست T-SPOT، QFT-، و GIT تست جلدی را سنجیده و بیان کرده که بیشترین عدم توافق در افراد آلوده به HIV که T-SPOT.TB مثبت / تست جلدی منفی (OR 4.44; 95% CI 1.14–17.27) یا TSPOT.TB مثبت / QFT- منفی (OR 5.72; 95% CI 1.95–16.78) هستند، دیده شده است (۱۸). توافق بین دو تست TST و QFT در تشخیص LTBI در بیماران لوپوس نسبتاً خوب و در مبتلایان به اتریت ضعیف است (۱۹). در مطالعه ما افراد HIV مثبت و دارای بیماری زمینه‌ای از مطالعه خارج شدند.

کردند در حالی که در افراد بدون مواجهه با فرد مبتلا به سل فعال در خانواده ۴۲/۶٪ گزارش شد که نشان دهنده شیوع سل در افراد جامعه و درصد بالای عفونت نهفته می‌باشد که می‌تواند ناقل بیماری باشند (۹).

مطالعه ما نشان می‌دهد که مثبت شدن LTBI بر اساس تست‌های PPD و QFT در بین افراد خانواده فرد مبتلا به سل ریوی رابطه معنی داری با جنسیت در آنها ندارد. در مطالعه Hamada در بولتن ۲۰۱۹ سازمان بهداشت جهانی که فراوانی LTBI را در کودکان زیر ۵ سال در تماس خانگی با بیمار مبتلا به سل بررسی کرد، مشابه مطالعه ما تفاوت معنی داری در زیر گروه‌های مختلف دیده نشد (۸). در مطالعه Perez-Porcuna و همکاران در برزیل نیز تفاوت معنی داری در رابطه LTBI با جنس دیده نشد (۱۲).

در مورد LTBI و PPD و QFT اختلاف معنی دار بین گروه سنی < ۱۸ سال با ۵ تا ۱۸ سال و > ۵ سال مشاهده شده است، در حالی که بین گروه سنی > ۵ سال با ۵ تا ۱۸ سال اختلاف معنی داری مشاهده نشده است. موافق با مطالعه ما Perez-Porcuna و همکاران تفاوت معنی داری بین LTBI در سنین مختلف پیدا نکردند (۱۲).

Dolta و همکاران در بین ۱۰۲۰ نفر از افراد خانواده مبتلایان به سل ریوی، ۳٪ مبتلا به سل ریوی پیدا کردند و LTBI در سنین کمتر از ۶ سال، ۶–۱۴ سال و ۱۵–۴۵ سال بترتیب ۴۷٪، ۵۳٪ و ۷۸٪ بوده است. که مشابه مطالعه ما فراوانی موارد LTBI در سن > ۱۵ سال، کمتر بوده است (۱۴). در مطالعه Hu و همکاران نیز میزان LTBI با افزایش سن افزایش یافت (۱۵).

درصد توافق دو تست PPD و QFT در مطالعه ما به روش توصیفی ۷۱/۴٪ گزارش شد، اما در مطالعه Chandrasekaran درصد توافق بین PPD و QFT ۶۰–۶۱٪ محاسبه شد که کمتر از مطالعه ما بوده است، این در حالی است که در مطالعه آنها حساسیت



### تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر با حمایت مالی از سوی مؤسسات ملی توسعه تحقیقات پزشکی (نیماد) با شماره گزنت ۹۴۲۷۳۲ انجام شده است. از سرکار خانم دکتر نوشین مرحمتی برای همکاری در اصلاحات نگارشی متن مقاله تشکر و قدردانی به عمل می آید.

### سهم نویسندگان

مفهوم سازی: رکسانا منصورقناعی، مهشید ناصحی؛ روش پژوهش و نمونه گیری: سیده مهسان حسینی الفاطمی، علی اکبر رجبلو، امیر بزی شاد، منصور ناصری هرسینی، لیلا عظیمی؛ تحلیل داده ها: آرش مهذب، منصور ناصری هرسینی؛ نگارش مقاله: سیده مهسان حسینی الفاطمی، رکسانا منصورقناعی و بازبینی متن: رکسانا منصورقناعی، آرش مهذب، مهشید ناصحی، منصور ناصری هرسینی، لیلا عظیمی، علی اکبر رجبلو، امیر بزی شاد، سیده مهسان حسینی الفاطمی

### تعارض منافع

نویسندگان مقاله هیچ گونه تعارضی در منافع اعلام نکردند.

از جمله محدودیت های این مطالعه می توان به مشکلات خونگیری، انجام تست پوستی و هماهنگی با شرکت کنندگان طرح جهت حضور در مراکز بهداشت اشاره کرد. همچنین برخی از آنها به دلیل مهاجرت یا ازدواج از طرح خارج می شدند. از نقاط قوت طرح هم می توان به چند مرکزی بودن آن و پیگیری ۱۸ ماهه از زمان شروع مطالعه اشاره کرد.

### نتیجه گیری

در مجموع مطالعه حاضر، ۳۶/۰۱٪ از افراد خانواده در تماس با فرد مبتلا به سل ریوی در بدو مطالعه از لحاظ عفونت نهفته سل مثبت بودند، که ۸۹/۵۳٪ از کل موارد مثبت در طرح را، موارد آینده نگر تشکیل می دهد. ۲۶/۷۴٪ موارد مثبت در این طرح در ۳ ماه اول بعد از مطالعه LTBI مثبت شدند و ۱۵/۱۱٪ و ۶/۹۷٪ موارد به ترتیب در فاصله زمانی ۳-۱۲ ماه و ۱۲-۱۸ ماه از بدو مطالعه LTBI تشخیص داده شدند. نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که اغلب موارد عفونت در افراد خانواده، قبل از تشخیص فرد بیمار مبتلا به سل ریوی و یا در سه ماه اول ایجاد می شود. تفاوت معنی داری در این مورد بین تشخیص با استفاده از تست های PPD و یا QFT وجود نداشت.

### References

1. Behera D. Global Tuberculosis Control 2011, WHO Report 2011. Indian Journal of Medical Research. 2012;136(4):681-3.
2. Uplekar M, Stop TBP, World Health O. The Stop TB strategy : building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2006.
3. World Health O. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018
4. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS medicine. 2016;13(10):e1002152-e.
5. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. The European respiratory journal. 2015;46(6):1563-76.
6. Kiazzyk S, Ball TB. Latent tuberculosis infection: An overview. Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(3-4):62-6.

7. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS medicine*. 2016;13(10):e1002152.
8. Yohhei Hamada, Philippe Glaziou, Charalambos Sismanidis, Haileyesus Getahun. Prevention of tuberculosis in household members: estimates of children eligible for treatment. *Bulletin of the World Health Organization*, 2019 Aug 1;97(8):534-547D.
9. Eom JS, Kim I, Kim WY, Jo EJ, Mok J, Kim MH, et al. Household tuberculosis contact investigation in a tuberculosis-prevalent country: Are the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay enough in elderly contacts? *Medicine*. 2018;97(3):e9681.
10. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, FitzGerald JM. Riskfactors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(9):1112-9.
11. Sekandi JN, Neuhauser D, Smyth K, Whalen CC. Active case finding of undetected tuberculosis among chronic coughers in a slum setting in Kampala, Uganda. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(4):508-13.
12. Tomas Maria Perez-Porcuna , Hélio Doyle Pereira-da-Silva , Carlos Ascaso , Adriana Malheiro , Samira Bühner, Flor Martinez-Espinosa , Rosa Abellana. Prevalence and Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Young Children in the Absence of a Gold Standard. *PLoS One*. 2016 Oct 26;11(10):e0164181.
13. Peter Auguste, Alexander Tsertsvadze , Joshua Pink, Rachel Court , Noel McCarthy, Paul Sutcliffe, Aileen Clarke. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2017 Mar 9;17(1):200.
14. Dolla CK, Padmapriyadarsini C, Thiruvengadam K, Lokhande R, Kinikar A, Paradkar M, et al. Age-specific prevalence of TB infection among household contacts of pulmonary TB: Is it time for TB preventive therapy? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;113(10):632-40.
15. Hu Y, Zhao Q, Wu L, Wang W, Yuan Z, Xu B. Prevalence of latent tuberculosis infection and its risk factors in schoolchildren and adolescents in Shanghai, China. *European journal of public health*. 2013;23(6):1064-9.
16. Padmapriyadarsini Chandrasekaran , Vidya Mave , Kannan Thiruvengadam , Nikhil Gupte , Shri Vijay Bala Yogendra Shivakumar , Luke Elizabeth Hanna. Tuberculin skin test and QuantiFERON-Gold In Tube assay for diagnosis of latent TB infection among household contacts of pulmonary TB patients in high TB burden setting. *Plos one*, 2018 Aug 1;13(8):e0199360.
17. Ghassemieh BJ, Attia EF, Koelle DM, Mancuso JD, Narita M, Horne DJ. Latent Tuberculosis Infection Test Agreement in the National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(4):493-500.
18. Adams S, Ehrlich R, Baatjies R, Dendukuri N, Wang Z, Dheda K. Predictors of discordant latent tuberculosis infection test results amongst South African health care workers. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):131.
19. Cho H, Kim YW, Suh CH, Jung JY, Um YJ, Jung JH, et al. Concordance between the tuberculin skin test and interferon gamma release assay (IGRA) for diagnosing latent tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus and patient characteristics associated with an indeterminate IGRA. *Lupus*. 2016;25(12):1341-8.

## Original Article

### Frequency of latent tuberculosis infection between age groups in family members of a patient with a pulmonary tuberculosis in Iran

Received: 23/08/2021 - Accepted: 10/03/2022

Roxana Mansour Ghanaie<sup>1</sup>  
Arash Mohazzab<sup>2</sup>  
Mahshid Nasehi<sup>3</sup>  
Mansour Naseri Hersini<sup>4</sup>  
Leila Azimi<sup>1</sup>  
Aliakbar Rajabloo<sup>5</sup>  
Amir Bazzi Shad<sup>6</sup>  
Seyedeh Mahsan Hoseinialfatemi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Infections Research Center, Research Institute for Children & Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>2</sup> Department of Epidemiology, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Center for Communicable Diseases Control, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran.

<sup>4</sup> Department of immunology, School of public health, Tehran university of medical science, Tehran, Iran.

<sup>5</sup> Central Laboratory of deputy of health, Golestan university of medical sciences. Gorgan, Iran

<sup>6</sup> Deputy of health, Zabol university of medical science, Zabol, Iran

Email: mahsan.hoseinialfatemi@gmail.com

#### Abstract

**Introduction:** Given that tuberculosis infection is present in one-quarter of the world's population and is more likely to convert to tuberculosis, especially at a young age, its diagnosis and prevention is an important part of the World Health Organization's (WHO) program. The aim of this study is to evaluate the frequency of latent tuberculosis infection (LTBI) in different age groups of family members of pulmonary tuberculosis patients in two provinces of Iran with a high prevalence of tuberculosis during 18 months.

**Materials and Methods:** Family members of confirmed pulmonary tuberculosis patients were followed up as a retrospective and prospective study in the cities of Gorgan and Zabol at 0, 3, 12 and 18 months after the starting the study. LTBI was diagnosed by using the QuantiFERON test kit and the Tuberculin skin test (TST).

**Results:** The number of LTBI cases based on QFT or TST was 354 (52.99%) in the whole study and 33.33% in children under 5 years old. Positive cases of TST, QFT and LTBI in the age group over 18 years were significantly different with 5 to 18 years and less than 5 years, while there was no significant difference between the age groups of less than 5 years and 5 to 18 years.

**Conclusion:** The results of this study showed that most cases of infection occur before the diagnosis of the index case or in the first phase of study, and there is no significant difference between the diagnosis with TST or QFT.

**Key words:** Tuberculin Test, Pulmonary Tuberculosis, Latent Tuberculosis, Frequency

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest.