

غربالگری سل در اطرافیان در تماس با یک دختر ۱۵ ساله مبتلا به سل ریوی اسمیر منفی در تهران

نوشین بقایی^۱، سهیلا خلیلزاده^{۱*}، محمد رضا بلورساز^۱، نازنین پارسائزاد^۱

(۱) مرکز تحقیقات بیماری‌های تنفسی اطفال، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده:

تشخیص زود هنگام موارد مبتلا به سل و درمان به موقع بیماری سل برای کنترل بیماری در جامعه حیاتی می‌باشند. جهت ارزیابی انتقال سل از خلط یک بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر منفی، افراد در معرض تماس با یک دختر ۱۵ ساله ایرانی - که با تشخیص سل اسمیر منفی در سال ۱۳۸۹ تحت درمان قرار گرفته است- مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه ۵۲ همکلاسی و دوستان نزدیک وی و نیز ۱۵ فرد شاغل در مدرسه توسط تست پوستی توبرکولین و عکس رادیولوژی ریه غربالگری شدند. افراد با تست جلدی مثبت یا عکس رادیولوژی غیر طبیعی، توسط سی‌تی‌اسکن اسپایرال (Chest CT Scan) و سه نوبت شستشوی معده مورد ارزیابی بیشتر قرار گرفتند. تمام همکلاسی‌ها و دوستان نزدیک وی ایرانی و دختر بودند. از میان این ۵۲ دختر، ۱۷ نفر (۳۲٪) عفونت نهفته سلی (Latent Tuberculosis Infection) داشتند (تست پوستی مثبت) و ۳ نفر (۵/۷٪) به سل فعال مبتلا شده بودند (سی‌تی‌اسکن غیر طبیعی یا کشت مثبت به همراه تست پوستی مثبت و یا عکس رادیولوژی غیر طبیعی). هیچ یک از پرسنل مدرسه یافته غیر طبیعی نداشتند. با توجه به نتیجه این مطالعه توصیه می‌گردد بررسی تماس برای افراد در ارتباط نزدیک با تمامی کودکان با علائم سل ریوی علامت‌دار، حتی کسانی که اسمیر منفی می‌باشند، در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: سل ریوی اسمیر منفی، کودکان، غربالگری

* نویسنده مسئول:

دکتر سهیلا خلیلزاده، مرکز تحقیقات بیماری‌های تنفسی کودکان، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دارآباد، نیاوران، تهران، ایران کدپستی ۴۴۴۱۳-۱۹۵۶۹ تلفن ۲۷۱۲۲۰۲۶ (۰۲۱)، پست الکترونیک: drkhalilzadeh@gmail.com

مقدمه:

سل همچنان یکی از عوامل برجسته ناتوانی و مرگ و میر می‌باشد. بر طبق آمار سازمان جهانی بهداشت، سالانه ۹ میلیون مورد جدید سل عارض می‌گردد و ۲ میلیون نفر در سال بر اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند که ۱۰٪ آنان را کودکان تشکیل می‌دهند [۱].

کودکان غالباً بدون علامت و یا دارای سرفه‌های خفیفتر نسبت به بالغین هستند و از طرفی میزان کمتری از باکتری معمولاً در آنها وجود دارد، از این رو به موضوع انتقال سل از طریق یک کودک کمتر پرداخته شده است. تاکنون در چندین مورد ابتلا به سل مدارس گزارش شده است، ولی به ندرت یک کودک به عنوان بیمار اولیه^۱ معرفی گشته [۲،۳] و معمولاً منبع عفونت بزرگسالان اعلام شده‌اند. بیماریابی سریع و تشخیص سل، به همراه درمان نظارت شده^۲، برای کنترل و کاهش سل نقش حیاتی ایفا می‌نمایند و بخشی از اجزای استراتژی کنترل سل^۳ می‌باشند [۴]. بنابراین مطالعات متعددی اهمیت ردیابی افراد در تماس^۴ با یک مورد بالغ اسمیر مثبت را قویاً ذکر کرده‌اند [۵،۶] در حالی که تعداد کمی افراد در تماس با یک کودک اسمیر منفی را به عنوان یک بیمار شاخص مورد بررسی قرار داده‌اند [۷].

در سال ۱۳۸۹، یک دختر ۱۵ ساله ایرانی در بخش کودکان بیمارستان دکتر مسیح دانشوری با علائم تب، سرفه و هموپتیژی بستری شد. وی سابقه تماس با مادر بزرگ مبتلا به سل را اظهار می‌نمود. سایر اعضا خانواده قبلاً از نظر آلودگی به سل غربالگری گشته و سالم گزارش شده بودند. سی‌تی‌اسکن ریه این کودک پیشنهاد کننده سل بود و میکوباکتریوم توبرکلوزیس^۵ از کشت ترشحات معده وی به دست آمد. به دنبال تشخیص سل، درمان برای او شروع گردید. این مقاله به نحوه غربالگری انجام شده برای تمام همکلاسی‌ها و دوستان نزدیک این دختر می‌پردازد تا مشخص گردد که آیا فرد دیگری نیز به عفونت مبتلا گردیده و گزارش نتایج غربالگری چه بوده است.

مواد و روش‌ها:

تمام دختران ۱۵ ساله همکلاسی و یا دوستان نزدیک بیمار مورد نظر (دختر ۱۵ ساله ایرانی با تشخیص سل ربوی فعال) و پرسنل مدرسه مورد ارزیابی قرار گرفتند. تشخیص سل بر اساس ملاک‌های تشخیصی زیر صورت پذیرفت [۸].

۱. سابقه تماس نزدیک
 ۲. تست PPD^۶ مثبت (۵ میلی‌متر یا بیشتر)
 ۳. یافته‌های رادیوگرافی
 ۴. وجود علایم بالینی
 ۵. پاتولوژی یا باکتریولوژی مثبت
- وجود حداقل سه مورد از ملاک‌های مذکور برای تشخیص قطعی سل الزامی بود.
- بیمار اولیه ما سابقه تماس با مادر بزرگ مسلول خود را که با آن‌ها زندگی می‌کرد و به تازگی در اثر سل فوت نموده بود را داشت. وی همچنین از دو ماه پیشتر علامت‌دار شده بود. علایم شامل تب، سرفه و هموپتیژی بودند. سی‌تی‌اسکن ریه ندول‌های بین لبولی^۷ همراه با ضخامت دیواره^۸ (نمای درخت جوانه‌دار^۹) را در ریه سمت راست نشان می‌داد. آسپیراسیون مایع معده در ابتدا منفی بود اما نتایج PCR^{۱۰} شیره معده مثبت گزارش شد که به دنبال آن پس از ۲ ماه کشت وی نیز مثبت گشت. از آنجایی که بیمار مورد نظر ۳ مورد از ملاک‌های تشخیصی سل را داشت (تماس نزدیک، علایم و یافته‌های رادیولوژی منطبق بر سل)، تشخیص سل برای وی در نظر گرفته شد و قبل از دریافت جواب کشت برای او درمان سل آغاز گردید.

ابتدا تمام افراد در تماس به توسط تست پوستی توبرکولین (PPD) و عکس رادیولوژی ریه غربالگری شده و از نظر بالینی معاینه گشتند. تست پوستی توبرکولین توسط دو متخصص کودکان مشاهده و اندوراسیون‌های^{۱۱} پنج میلی‌متر یا بیشتر در مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت مثبت تلقی شدند [۹،۱۰].

⁶ Purified Protein Derivatives

⁷ Interlobular nodules

⁸ Septal thickening

⁹ Tree in bud

¹⁰ Polymerase Chain Reaction

¹¹ Indurations

¹ Index case

² Supervised treatment

³ Stop TB Strategy

⁴ Contacts

⁵ *Mycobacterium tuberculosis*

دوستان نزدیک، دختران ۱۵ ساله ایرانی بودند که همگی سابقه دریافت واکسن BCG داشتند. همه افراد در تماس بدون علامت بودند ولی از ۵۲ دختر، ۱۵ نفر آن‌ها PPD مثبت داشتند. یک نفر از آن‌ها که تغییر وضعیت تست توبرکولین داشت؛ PPD وی بعد از گذشت ۱۲ هفته از ۵ میلی‌متر به ۱۵ میلی‌متر تغییر وضعیت پیدا کرد. عکس قفسه سینه در ۶ نفر غیر طبیعی گزارش شد که آدنوپاتی نافی^۲ شایعترین یافته در این افراد بود.

از ۵۲ دختر در تماس، ۲۰ نفر برای بررسی‌های بیشتر انتخاب شدند. از این میان ۳ نفر (۵/۸٪) نتایج مثبت نشان دادند و با توجه به ملاک‌هایی که پیشتر ذکر شد، به عنوان سل فعال در نظر گرفته شدند. اولین مورد PPD مثبت ۳۵ میلی‌متری و کشت مثبت ترشحات معده داشت. در نفر دوم PPD مثبت ۲۵ میلی‌متر بود که در سی‌تی‌اسکن اسپایرال وی یک ندول کلسیفیه مشاهده گردید. نفر سوم PPD مثبت ۱۸ میلی‌متری و در سی‌تی‌اسکن ریه آدنوپاتی یک طرفه داشت. هر سه مورد سابقه تماس نزدیک با بیمار اولیه را داشتند و دارای ملاک‌های تشخیصی بودند. هر سه نفر تحت درمان ۴ دارویی پیشنهاد شده برای درمان سل قرار گرفتند. برای سایر ۱۷ فرد در تماس (۳۲٪)، به علت تست پوستی توبرکولین مثبت و یا عکس قفسه سینه غیر طبیعی، ایزونیازید پروفیلاکسی به مدت ۶ ماه تجویز شد. تمامی پرسنل مدرسه مورد بررسی نتایج غربالگری منفی داشتند و سالم بودند.

بحث:

مطالعات گذشته پیشنهاد کرده‌اند که خطر ایجاد شده توسط بیماران اسمیر منفی را نمی‌توان رد نمود و همگی توصیه کرده بودند که افراد در تماس با بیماران اسمیر منفی باید معاینه و بررسی شوند [۱۴-۱۶]. این مطالعه از موارد معدودی است [۷] که انتقال سل از یک کودک اسمیر منفی را مستند ساخته است.

بیمار اولیه ما فردی با اسمیر خلط منفی و کشت خلط مثبت بود که به مدت چند ماه علایم بالینی داشت و بطور مستمر در مدرسه نیز حاضر می‌گردید. بنابراین

افرادی که نتیجه PPD منفی داشتند پس از ۱۲ هفته برای دومین بار جهت بررسی تغییر وضعیت^۱ PPD مورد معاینه قرار گرفتند (تعریف تغییر وضعیت عبارت است از تغییرات تست پوستی توبرکولین با قطر کمتر از ۱۰ میلی‌متر به بیش از ۱۰ میلی‌متر و افزایش ۶ میلی‌متری در یک دوره ۲ ساله) [۹]. رادیوگرافی‌های ریه در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری تهیه شد و توسط یک رادیولوژیست و یک متخصص کودکان بازبینی گردید.

تمام افراد در تماس (کودکان و پرسنل مدرسه) که PPD مثبت و یا عکس ریه غیر طبیعی داشتند کاندید بررسی‌های بیشتر شدند. بررسی سه‌گانه شستشوی معده (اسمیر، کشت، PCR) [۱۱] و سی‌تی‌اسکن اسپایرال [۱۲] برای آن‌ها انجام شد.

بر اساس نتایج تست پوستی توبرکولین، رادیوگرافی قفسه سینه، سی‌تی‌اسکن اسپایرال قفسه سینه و نیز اسمیر و کشت آسپیراسیون محتویات معده (از نظر میکوباکتریوم توبرکلوزیس)، افراد در تماس به گروه‌های "سالم"، "عفونت یافته" و "سل فعال" تقسیم‌بندی شدند. افرادی که یا PPD مثبت (۱۰ میلی‌متر یا بیشتر) یا عکس قفسه سینه مشکوک داشتند عفونت یافته در نظر گرفته شدند. افرادی که نتیجه آسپیراسیون معده یا سی‌تی‌اسکن اسپایرال قفسه سینه آن‌ها مثبت بود و نیز PPD یا رادیوگرافی قفسه سینه مثبتی داشتند، به عنوان موارد سل فعال در نظر گرفته شدند.

افراد در تماسی که به عفونت نهفته سلی مبتلا بودند به مدت ۶ ماه تحت درمان پروفیلاکسی با ایزونیازید قرار گرفتند. برای افراد با سل فعال رژیم درمانی ۴ دارویی (ایزونیازید، ریفامپین، پیرازین آمید، اتامبوتول) شروع گردید [۱۳].

این مطالعه توسط کمیته اخلاق بیمارستان دکتر مسیح دانشوری تایید گردیده بود. تمام شرکت کنندگان درباره این مطالعه آگاهی یافته بودند و رضایت‌نامه کتبی از ایشان اخذ شده بود.

یافته‌ها:

در مجموع، ۵۲ نفر همکلاسی و یا دوست نزدیک و ۱۵ نفر پرسنل مدرسه غربالگری شدند. همکلاسی‌ها و

² Hilar adenopathy

¹ Conversion

منابع:

- 1) Global Tuberculosis control: surveillance planning, financing. Geneva: World Health Organization; 2006.
- 2) Howard J, Paranjothy S, Thomas S, Bracebridge S, Lilley M, McEvoy M. Outbreak of tuberculosis in a junior school in south-eastern England. *Eurosurveillance*. 2007;12(26):E070628.1. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3224>
- 3) Phillips L, Carlile J, Smith D. Epidemiology of a tuberculosis outbreak in a rural Missouri high school. *Pediatrics*. 2004;113(6):e514-519.
- 4) The Stop TB Strategy. Vision, goal, objectives and targets [Internet]. Geneva: World Health Organization [Cited 2012 January 31]. Available from: http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/en/index.html
- 5) Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, et al. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1997;1(1):38-43.
- 6) Donald PR. Preventing tuberculosis in childhood. *Indian Journal of Pediatrics*. 2000;67(5):383-385.
- 7) Paranjothy S, Eisenhut M, Lilley M, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from 9 year old child with pulmonary tuberculosis and negative sputum smear. *British Medical Journal*. 2008;337:a1184. doi: 10.1136/bmj.a1184.
- 8) Velayati AA, Masjedi MR, Baghaei N, Khalil Zadeh S, Tabatabai SA, Golkari H. Diagnostic scoring system for pediatric tuberculosis. *Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran*. 1999;16(4):287-292.
- 9) Seth V, Kabara SK, Seth R. *Essentials of tuberculosis in children*, 3rd ed. New Delhi, Jaypee Brothers; 2006:323-339.
- 10) Khalilzadeh S, Baghaie N, Boloorsaz MR, Hakimi M, Arami S, Velayati AA. Screening of tuberculosis in symptomatic close contact children. *Tanaffos*. 2003(2):51-56.
- 11) Schaaf HS, Vermeulen HA, Gie RP, Beyers N, Donald PR. Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases. *The Pediatric Infectious Disease J*. 1999;18(6):494-500.

غربالگری برای تمام افراد در تماس نزدیک با وی (در همان کلاس) و پرسنل مدرسه برنامه‌ریزی شد.

از ۵۲ دانش‌آموز، ۱۷ نفر (۳۲٪) دچار عفونت پنهان بودند. این رقم از میزانی که در مطالعه کشور انگلستان گزارش گردید کمتر است. در آن مطالعه میزان عفونت در کلاس فرد مبتلا به سل اسمیر منفی ۷۹٪ و برای سایر دانش‌آموزان مدرسه ۳۵٪ گزارش شده بود [۷]. به علاوه، در مطالعه حاضر ۳ نفر (۵/۷٪) نیز به عنوان سل فعال شناسایی شدند که در مقایسه با مطالعه انجام شده در جنوب شرقی انگلستان - که سل فعال در ۹٪ افراد در تماس با فرد مبتلا تشخیص داده شده بود - آمار بالایی نمی‌باشد [۲]. در چندین مطالعه ردیابی افراد در تماس که بصورت گذشته‌نگر انجام گردید، ۹۰٪ یا بیشتر موارد سل در ۱۲ ماه اول پس از تشخیص بیمار اولیه شناسایی شدند [۱۷، ۱۸]. به علت عدم همکاری افراد مبتلا به سل و نیز عدم وجود برنامه غربالگری در کشورمان، قادر به پیگیری این بیماران برای مدت مذکور نبودیم که می‌تواند توجیه‌کننده نتایج پایین ما در مقایسه با سایر مطالعات باشد.

ما معتقدیم با توجه به میزان بالای ابتلا به عفونت در میان همکلاسی‌ها، احتمالاً بیمار اولیه منبع عفونت بوده است. به علاوه تماس با سل فعال بالغین در مدرسه رد شده بود. در این شرایط مطالعه اثر انگشتی DNA^۱ می‌تواند برای اثبات آنکه منبع عفونت بیمار اولیه بوده است، کمک کند. به دلیل محدودیت مالی، بررسی فوق برای شناسایی فرد مبتلای اولیه انجام نشد که این از دیگر محدودیت‌های مطالعه ما بود.

نتیجه:

این مطالعه پیشنهاد می‌نماید که کودکان مبتلا به سل، حتی در صورتی که اسمیر منفی داشته باشند و کشت بعد از ۲ سال مثبت شود می‌توانند باعث انتقال بیماری به سایرین شوند. بنابراین تا زمان اثبات خلاف این موضوع، باید به عنوان عامل انتقال عفونت در نظر گرفته شوند. ردیابی افراد در تماس برای تمامی افرادی که با کودکان علامت‌دار سل فعال ریوی در تماس بوده‌اند باید صورت بگیرد.

¹ DNA Fingerprinting

- 12) Baghaie N, Bakhshayesh Karam M, Khalilzadeh S, Arami S, Masjedi MR, Velayati AA. Diagnostic value of lung CT scan in childhood tuberculosis. *Tanaffos*. 2005(4);57-62.
- 13) Seth V, Kabara SK, Seth R. *Essentials of tuberculosis in children*, 3rd ed. New Delhi, Jaypee Brothers, 2006:435-447.
- 14) Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*. 1999;353(9151):444-449.
- 15) Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clinical Infectious Disease*. 2008;47(9):1135-1142.
- 16) Hernández-Garduño E, Cook V, Kunitomo D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax*. 2004;59(4):286-290.
- 17) Ormerod LP. Rules of tuberculosis contact tracing: Blackburn 1962-1990. *Respiratory Medicine*. 1993;87:127-131.
- 18) Teale C, Cundall DB, Pearson SB. Time of development of tuberculosis in contacts. *Respiratory Medicine*. 1991;85(6):475-477.