

بررسی شیوع عفونت سل در مبتلایان به دیابت شهر قزوین

*دکتر مینا آصف زاده (M.D)^۱ - دکتر بهزاد بیژنی (M.D)^۱ - زهرا کلانتری (M.S)^۱

* نویسنده مسئول: قزوین، بیمارستان بوعلی، بخش عفونی

پست الکترونیک: pe_yakh87@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۱۰/۱۱ تاریخ پذیرش: ۸۷/۳/۱۳

چکیده

مقدمه: در مطالعات مختلف عموماً دیابت به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل فعال کردن سل نهفته مطرح شده است.

هدف: تعیین شیوع عفونت سل در مبتلایان به دیابت در استان قزوین.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش سرشماری از فروردین ۱۳۸۴ لغایت بهمن ۱۳۸۵ در مرکز آموزشی - درمانی بوعلی قزوین انجام شد. آزمایش PPD در کلیه مراجعان درمانگاه دیابت این مرکز انجام شد و کسانی که PPD منفی داشتند از آن‌ها ۵ تا ۱۰ میلی‌متر، ۵ تا ۱۰ میلی‌متر، ۴۷ تا ۱۰ میلی‌متر، ۱۵ تا ۱۰ میلی‌متر و ۲۳ تا ۱۰ میلی‌متر (۴٪) بیش از ۱۵ میلی‌متر بود. میزان آن‌توزی در بیماران دچار دیابت ۲۲/۶٪ بدست آمد. در این بررسی ۴ بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت شناسایی شدند. (active case finding) در کلیه موارد کشف شده ابتلا در قله ریه و در ۳ نفر از ۴ مورد در رادیوگرافی حفره دیده شد.

نتایج: در مجموع در ۵۷۱ نفر تست PPD انجام شد. سفتی در ۴۱۵ نفر (۷۲/۷٪) بین صفر تا پنج میلی‌متر، ۸۶ نفر (۱۵/۱٪) ۵ تا ۱۰ میلی‌متر، ۴۷ نفر (۸/۲٪) ۱۰ تا ۱۵ میلی‌متر و ۲۳ نفر (۴٪) بیش از ۱۵ میلی‌متر بود. میزان آن‌توزی در بیماران دچار دیابت ۲۲/۶٪ بدست آمد. در این بررسی ۴ بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت شناسایی شدند. (active case finding) در کلیه موارد کشف شده ابتلا در قله ریه و در ۳ نفر از ۴ مورد در رادیوگرافی حفره دیده شد. نتیجه‌گیری: در این مطالعه ۱۲/۳٪ افراد، PPD بیش از ۱۰ میلی‌متر داشتند. میزان آن‌توزی در مبتلایان به دیابت قابل مقایسه با جمعیت عمومی است. در عین حال یافتن ۴ بیمار با TB اسمیر مثبت ریوی در این مطالعه مؤید شیوع بالای سل اسمیر مثبت در مبتلایان به دیابت در مقایسه با موارد قابل انتظار در جامعه است.

کلید واژه‌ها: دیابت شیرین / سل / میزان همه‌گیری

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره هفدهم شماره ۶۷، صفحات: ۴۷-۳۸

مقدمه

است. در عین حال دیابت یکی از عوامل شیوع بیشتر سل در اسپانیولی تبارهای آمریکا به شمار می‌رود، به طوری که و در افراد ۲۵ تا ۵۴ ساله قرار داشتن در این گروه نژادی را مثبت بودن HIV احتمال ابتلای به توبرکولوز را افزایش می‌دهد (۲).

در سال ۲۰۰۴ در بررسی Hernandez بر ۷۹۱ نفر از بیماران ساکن کانادا سابقه دیابت در افراد دچار سل ریوی اسمیر مثبت بیش از اسمیر منفی گزارش شد (۳). در برخی مقاله‌ها نقش دیابت در افزایش شیوع توبرکولوز فقط در سل ریه تأیید شده و نقشی در سل خارج ریوی نداشته است (۴). در حالی که در سال ۲۰۰۳ Chin در مطالعه بر ۹۴ بیمار بستری در یکی از بیمارستان‌های تایوان دیابت را جزء عوامل خطر تشخیص مایکوباکتریوز به عنوان عامل تب با منشأ ناشناخته (F.U.O) معرفی کرد (۵)، نقش دیابت در ابتلای به توبرکولوز در مقاله‌های دیگری از سایر کشورهای جهان سوم نیز مطرح شده است. به طوری که Mugusi در مطالعه بر ۵۰۶ بیمار دچار توبرکولوز و

عامل سل مایکوباکتریوم توبرکولوزیس است. ورود این باکتری به بدن عموماً در دوران کودکی اتفاق می‌افتد. در سال‌های بعد از آن هر عامل منجر به نقص ایمن سلولی (CMI)، باعث فعال شدن عفونت نهفته و ایجاد بیماری می‌شود. از این عوامل می‌توان سوء تغذیه، ابتلای به سرطان‌ها، عفونت با HIV و انواع بیماری‌های متابولیسمی تضعیف دستگاه ایمنی را نام برد.

دیابت همیشه در بررسی‌های مختلف به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل عود در توبرکولوز مطرح شده است. به طوری که Vegatores در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۶ بر ۱۱۸ نفر از ساکنان مراکز نگهداری در آمریکا بیشترین عوامل خطر ایجاد بیماری فعال در افراد آلوده به باسیل کخ (PPD مثبت) را دیابت، سپس لاغری و مصرف الکل اعلام کرد (۱).

در سال ۱۹۹۷ Pablos در یک مطالعه Case-Control بر ۴۲۶۵۶ نفر در آمریکا نشان داد که دیابت یک عامل خطر مستقل برای ابتلای به سل در اسپانیولی تبارها (hispanics)

۶۹۳ نفر شاهد در کشور تانزانیا شیوع دیابت در افراد مبتلا به سل را ۴ برابر افراد عادی بدست آورد (۶). و در سال ۱۹۹۹ Feleke نیز در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۹ در کشور اتیوپی بر ۱۳۵۲ فرد دچار دیابت، احتمال ایجاد توپرکولوز در دیابت وابسته به انسولین (IDDM) را ۲۶ برابر و در دیابت غیر وابسته به انسولین (NIDDM) ۷ برابر جمعیت عادی محاسبه کرد (۷).

درباره نقش توپرکولوز در ایجاد دیابت نتایج متناقضی ارائه شده‌است به طوری که در تجربه Oluboyo در کشور نیجریه در سال ۱۹۹۰ (۸) و Jawad در سال ۱۹۹۵ در کشور پاکستان (۹) موارد زیادی از اختلال تحمل گلوکز (GTT) در جریان سل ریوی دیده شد که با درمان موفق تصحیح شد. درحالی که در مطالعه Basoglu در سال ۱۹۹۹ در کشور ترکیه میزان اختلال GTT در گروه مبتلا به سل ریوی (۵۸ نفر) و سایر انواع پنومونی (۲۳ نفر) مقایسه شد که از بین دو گروه نظر اختلال GTT اختلاف معنی‌دار دیده‌نشده (۱۰). بدین ترتیب سل و دیابت هر دو می‌توانند به عنوان عامل خطر یکدیگر مطرح باشند که در حتما باید مطالعات بالینی در نظر گرفته شود.

در سال‌های اخیر توجه بیشتری به تشخیص عفونت سلی نهفته در افراد دارای نارسائی دستگاه ایمنی شده‌است و اختلاف نظر در کمپروپروفیلاکسی برای این افراد کاهش یافته‌است (۱۱). از رژیم‌های دارویی معرفی شده برای این منظور هنوز هم درمان ۹ ماهه با ایزونیازید مقبولیت بیشتری دارد (۱۲ و ۱۳). مراجع علمی معتبر حد مثبت تست PPD برای کمپروپروفیلاکسی در افراد مبتلا به دیابت را ۱۰ mm در نظر گرفته‌اند (۱۴).

در مورد علایم بالینی توپرکولوز در مبتلایان به دیابت نیز مطالعات گسترده‌ای صورت گرفته ولی عموماً تفاوت چندانی بین این افراد و جمعیت عمومی چه در کشورهای پیشرفته (Bacakoglu 2001) (۱۵) و چه در کشورهای درحال توسعه (Alwabel 1997) (۱۶) دیده‌نشده‌است. ولی بررسی‌های مختلف مؤید تأثیر دیابت بر رادیوگرافی در مسلولان بوده‌است. به طوری که در سال ۱۹۹۲ Ikezoe در مطالعه‌ای در کشور ژاپن بر ۱۱۰ بیمار دچار سل

ریوی (۳۱ نفر مبتلا به دیابت، ۷۱ نفر بدون زمینه و ۸ نفر مبتلا به نارسائی ایمنی و بدون دیابت) انتشار غیرسگمنتال و حفره‌های متعدد در ریه را مرتبط با دیابت و نقص ایمنی دانست (۱۷). در سال ۲۰۰۰ Perez-Guzman در بررسی ۳۳۲ بیمار دچار سل (۱۹۲ نفر مبتلا به دیابت و ۱۳۰ نفر غیر مبتلا) در کشور مکزیک متوجه شد که رادیوگرافی سل در دیابت بیشتر شبیه نمای سل در افراد مسن می‌شود و به علت‌های ناشناخته بروز حفره در سالمندان دچار دیابت نیز شایع‌تر است. وی علت احتمالی این یافته را سابقه طولانی‌تر بیماری در سالمندان عنوان نمود (۱۸). در سال ۱۹۹۸ مطالعه Wilcker بر ۵۴۸ فرد بالغ دچار سل ریوی در کشور دانمارک مشخص شد که ۸٪ آنها رادیوگرافی غیرکلاسیک (درگیری ایزوله لوب تحتانی، آدنوپاتی ناف ریه، میلیری، توپرکولوم، افوزیون و حتی رادیوگرافی نرمال) داشته‌اند که عموم این افراد مبتلایان به دیابت و بدخیمی همزمان بودند (۱۹). در تحقیقی در سال ۲۰۰۳ توسط Shaikh در کشور عربستان بر ۶۹۲ بیمار دچار سل ریوی (که ۱۸۷ نفر از آنها مبتلا به دیابت بودند)، ابتلای قاعده ریه، نیز و بروز حفره در قاعده ریه در مبتلایان به دیابت بیش از افراد غیر دیابتی بدست آمد. در این تحقیق دیابت به عنوان تنها علت بروز حفره یا سایر ضایعات در قاعده ریه مطرح شد (۲۰).

نتایج بررسی شیوع مقاومت دارویی در مسلولان دچار دیابت نیز متناقض بوده‌است. در مطالعه Bashar بر ۵۳ نفر دیابتی و ۱۰۵ نفر غیر دیابتی دچار توپرکولوز در کشور آمریکا، در یک دوره ۱۱ ساله (۱۹۸۷ تا ۱۹۹۷)، شیوع توپرکولوز MDR در دیابتی‌ها را ۸/۶ برابر غیردیابتی‌ها بدست داد (۲۱). ولی در بررسی Subhash در سال ۲۰۰۲ در کشور هند در ۳۶۱ فرد مبتلا به سل، نقش دیابت به عنوان عاملی در ایجاد مقاومت دارویی در توپرکولوز تأیید نشد (۲۲). همچنین، در مطالعه Singla روی ۱۲۶ فرد دیابتی و ۳۸۹ فرد غیردیابتی مبتلا به سل در کشور عربستان نیز مطرح بودن دیابت به عنوان عامل خطر بروز مقاومت دارویی در توپرکولوز رد شده است (۲۳).

در مورد نقش دیابت در پیش‌آگهی و سیر توبرکولوز نیز مطالعاتی صورت گرفته مثلاً در مطالعه Oursler در کشور امریکا در سال ۲۰۰۲ بر ۱۳۹ بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت، دیابت پس از CRF به عنوان عامل مهمی در افزایش مرگ و میر در سل ریوی عنوان شده‌است. در این بررسی COPD و عفونت با HIV نیز در درجه بعدی اهمیت مطرح بوده‌اند. البته در این بررسی دیابت نقشی در تأخیر در منفی شدن کشت خلط بیماران نداشته و مدت لازم برای منفی شدن کشت خلط در گروه دیابتی و غیردیابتی تفاوت معنی‌دار نداشت (۲۴).

هدف اصلی ما در این طرح تحقیقاتی تعیین شیوع عفونت سل (موارد فعال و نهفته) در مبتلایان به دیابت و بررسی علائم رادیوگرافی در بیماران کشف شده مبتلا به سل فعال ریوی بوده‌است. با توجه به مطرح بودن کاهش حساسیت تست PPD در مبتلایان به دیابت (به دلیل آنرژی) تعیین میزان بروز آنرژی در مبتلایان به دیابت نیز در این طرح مورد توجه قرار گرفته‌است. به این منظور توصیه می‌شود که آنتی ژن‌هایی که عموم افراد با آنها مواجهه داشته‌اند (مانند آنتی ژن‌های کاندیدا، mumps و تریکوفیتون‌ها) داخل جلد تزریق شوند. یکی از عملی‌ترین این روش‌ها تزریق داخل جلدی توکسوئید کزاز رقیق شده‌است (۲۵). البته اخیراً تردید زیادی در این مورد ابراز شده وعده‌ای آنرا غیرضروری دانسته‌اند (۲۶) و (۲۷). سرانجام آن که در این مطالعه بررسی علائم بالینی و رادیوگرافی بیماران دیابتی مبتلا به سل فعال با هدف جلب توجه پزشکان به علائم سل در مبتلایان به دیابت (شیوع ۴ تا ۵ برابر بیماری توبرکولوز در این گروه بیماران) صورت گرفته‌است.

مواد و روش‌ها

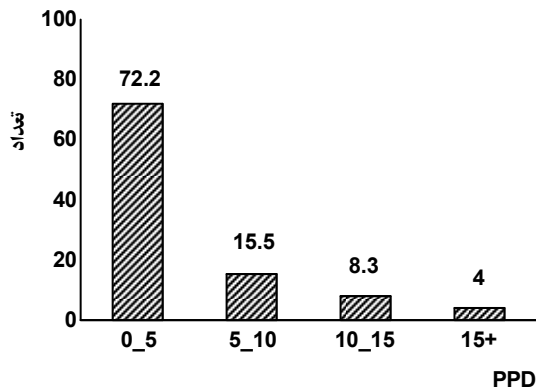
این مطالعه به روش سرشماری از اسفند ۱۳۸۴ تا بهمن ۱۳۸۵ در قالب طرح HSR (Health System Research) انجام شد. پزشک کلیه مراجعان به درمانگاه دیابت بیمارستان بوعلی (تنها مرکز آموزشی - درمانی بیماری‌های داخلی در استان قزوین) را معاینه کرده و

برای هر بیمار پرسشنامه‌ای شامل مشخصات دموگرافی و اپیدمیولوژی، سابقه تماس و علائم بالینی تکمیل کرد. تنها معیار خروج از این مطالعه رضایت ندادن به انجام PPD بود. در سایرین، ۰/۱ cc از محلول ۵ واحدی PPD تهیه شده در انستیتو پاستور ایران داخل درم در قدام ساعد تزریق شد. ۷۲-۴۸ ساعت بعد، متخصص عفونی در بخش یا درمانگاه عفونی اندوراسیون آن را با خط‌کش تعیین کرده، در پرسشنامه مربوط به وی ثبت کرد. در تست PPD مثبت بیش از ۱۰ میلی‌متر و نبود شواهد علائم ریوی (بالینی یا رادیوگرافی) یا علائم خارج ریوی (بالینی) قابل انتساب به MTB به عنوان Latent Tuberculosis Infection در نظر گرفته می‌شدند (برای دریافت INH به مدت ۹ ماه) و در کسانی که نتیجه PPD منفی بود در صورت رضایت آنها، مرحله دوم تست برای رد اختلال ایمنی سلولی (آنرژی) انجام می‌شد و ۰/۱ سی‌سی محلول رقیق شده توکسوئید کزاز (تهیه شده توسط انستیتو پاستور ایران و رقیق شده به نسبت یک به پنج) به صورت داخل درم در قدام ساعد مقابل تزریق و نتیجه آن در پرسشنامه ثبت می‌شد.

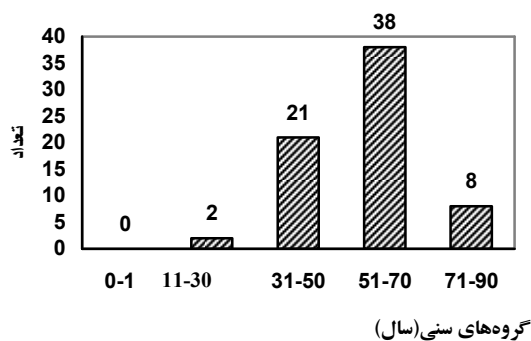
در کلیه موارد PPD منفی که در معاینه بالینی علائمی نظیر تب، تعریق شبانه، خستگی، بی‌اشتهایی و کاهش وزن وجود داشت، (صرف‌نظر از نتیجه PPD) رادیوگرافی ریه درخواست می‌شد و در صورت وجود علائم مشکوک، اسمیر خلط از نظر AFB درخواست می‌شد (active case Finding). در مثبت بودن تست PPD یا اسمیر خلط از نظر AFB، با سعی در حفظ رازداری و رفتار مناسب با بیمار و همراهان وی بعداً به مرکز بهداشت شهرستان قزوین برای دریافت دارو معرفی شدند. چون اکثر افراد PPD منفی راضی به انجام تست dT نبودند و در کسانی هم که این تست انجام شد شیوع آنرژی نسبتاً پائین بود، از این نتایج در مداخله درمانی استفاده نشد.

نتایج

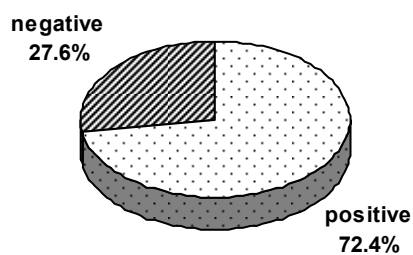
از ۵۸۶ نفری که رضایت به انجام تست داده بودند، ۱۵ نفر



نمودار ۱: فراوانی نتایج تست PPD بر اساس میزان اندوراسیون به میلی متر



نمودار ۲: تعداد موارد $10\text{mm} < \text{PPD}$ بر اساس گروه‌های سنی



نمودار ۳: نتیجه تست DTH در ۱۱۶ نفر از افراد PPD منفی

از کل موارد در کسانی که علائمی دال بر سل فعال ریوی (سرفه مزمن، خلط، تب و عرق شبانه) یا PPD بیش از ۱۰ میلی متر داشتند، رادیوگرافی قفسه صدری انجام شد که

به علت مراجعه نکردن برای خواندن نتیجه تست از مطالعه حذف شدند، لذا جمعاً در ۵۷۱ نفر تست PPD خوانده شد که جدول ۱ ترکیب سنی و جنسی این افراد را نشان می‌دهد. از این افراد ۴۱۱ نفر (۷۳/۱٪) ساکن شهر و ۱۵۱ نفر (۲۶/۹٪) ساکن روستا بودند و محل سکونت ۹ نفر نامشخص بود.

جدول ۱: ترکیب سنی و جنسی افراد شرکت کننده در مطالعه

عنوان	تعداد	درصد
جنسیت	مرد	۱۶۹ (۳۰٪)
	زن	۴۰۲ (۷۰٪)
سن	کمتر از ۱۰ سال	۶ (۱٪)
	۱۱-۳۰ سال	۴۷ (۸/۲٪)
	۳۱-۵۰ سال	۲۰۴ (۳۵/۷٪)
	۵۱-۷۰ سال	۲۶۶ (۴۶/۵٪)
	۷۱-۹۰ سال	۴۸ (۸/۴٪)

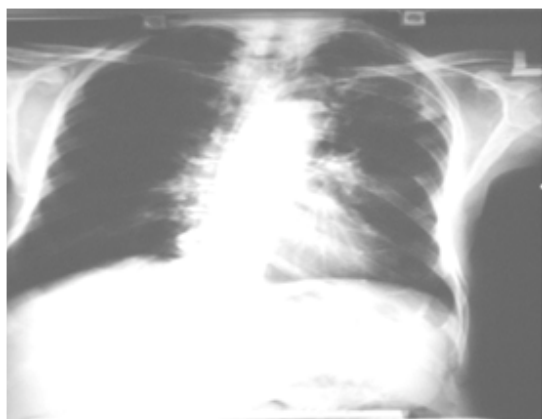
از لحاظ شغلی بیشترین تعداد مراجعه‌کنندگان زنان خانه‌دار به تعداد ۳۰۵ مورد (۵۳/۴٪) بودند. سایر مشاغل شامل افراد بازنشسته و بیکار ۶۷ مورد (۱۱/۷٪)، کارمند ۳۹ مورد (۸/۴٪)، محصل ۳۱ مورد (۵/۴٪)، شغل آزاد ۲۸ مورد (۴/۴٪)، کارگر ۲۵ مورد (۴/۴٪) و سایر مشاغل ۷۶ نفر (۱۳/۳٪) بود.

از نظر نوع دیابت ۳۱۸ نفر (۶۲/۱٪) با داروهای خوراکی پائین‌آورنده قندخون و ۱۹۴ نفر (۳۷/۹٪) با انسولین درمان می‌شدند و میانگین مدت ابتلای به دیابت ۷/۹۷ با انحراف معیار ۶/۷ سال بود. نمودار ۱ فراوانی اندوراسیون در افراد را نشان می‌دهد.

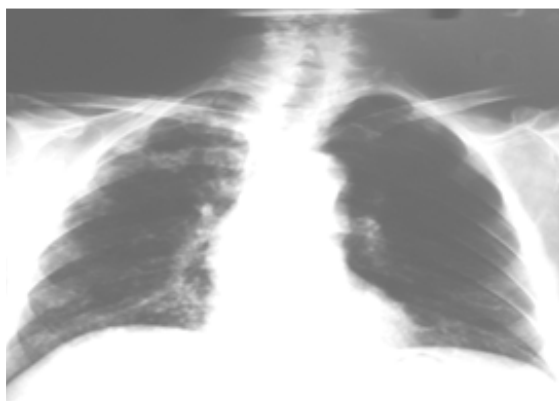
در این مطالعه ۷۰ نفر اندوراسیون بیش از ۱۰ میلی متر داشتند که در نمودار ۲ فراوانی آن در گروه‌های سنی مختلف آورده شده است. در ۱۱۶ نفر از افراد PPD منفی تست پوستی DTH توکسوئید کزاز انجام شد که شامل ۳۲ مرد (۲۷/۶٪) و ۸۴ زن (۷۲/۴٪) بود که در ۸۴ مورد تست مثبت و در بقیه منفی بود (نمودار ۳).

مورد سوم: مرد ۷۸ ساله ساکن شهر با سابقه ۳/۵ ساله دیابت وابسته به انسولین با سرفه مزمن، تب مختصر، عرق شبانه که در CXR کدورت غیر یکنواخت در قله ریه چپ در محدوده LUL همراه با ازدیاد ضخامت پلور مجاور و یافته‌هایی به نفع جوشگاه قدیمی سل دیده شد. PPD ۲۰ میلی‌متر و اسمیر خلط +++ بود و سیتولوژی خلط SCC گزارش شد (شکل ۲).

مورد چهارم: مرد ۶۴ ساله ساکن شهر با سابقه ابتلای به دیابت از ۴ ماه قبل (دیابت وابسته به انسولین) با تب، عرق شبانه و سرفه مزمن که PPD = ۲۵mm داشت. بیمار سابقه TB ریه درمان شده یک سال قبل را داشت که در رادیوگرافی تصاویر مشکوک به بروشکتازی و حفره در قله ریه راست دیده می‌شد. سانتیفوژ خلط از نظر AFB (+) مثبت بود (شکل‌های ۳ و ۴).



شکل ۲: رادیوگرافی ریه در مورد سوم



شکل ۳: رادیوگرافی ریه در مورد چهارم

در تعدادی از موارد علایمی به نفع COPD (پرهوائی ریه‌ها)، بروشکتازی و haziness در قاعده ریه‌ها وجود داشت که در تمام این موارد اسمیر خلط صبحگاهی در ۳ نوبت درخواست شد. در شک به بدخیمی، حفره یا fungus ball، از CT Scan ریه نیز برای بررسی بیشتر کمک گرفته شد. درکل بیماران با توجه به این که هیچگونه علائم بالینی منتسب به توبرکولوز خارج ریوی یافت شد، بررسی پاراکلینیک از نظر سل خارج ریوی صورت نگرفت. درمجموع دراین مطالعه ۴ بیمار (۲ زن و ۲ مرد) مبتلا به سل فعال ریوی اسمیر مثبت شناسایی شدند که در گروه سنی ۸۰-۴۱ ساله قرار داشتند.

مورد اول: زن ۷۸ ساله ساکن شهر با سابقه دیابت غیروابسته به انسولین از ۳ سال قبل با سرفه بیش از ۳ هفته، تب مختصر و تعریق شبانه که PPD منفی و DTH منفی بود. در CXR تصویر کاورن بزرگ در هر دو قله ریه دیده شد و اسمیر خلط وی +++ بود.

مورد دوم: زن ۴۶ ساله ساکن شهر با سابقه ۱۰ ساله دیابت غیروابسته به انسولین با سرفه بیش از ۳ هفته بدون تب، با تعریق شبانه، PPD منفی و DTH منفی که در CXR کاورن بزرگ در قله ریه چپ همراه با Heziness در نواحی فوقانی ریه دیده شد. اسمیر خلط این بیمار نیز ++ بود (شکل ۱).

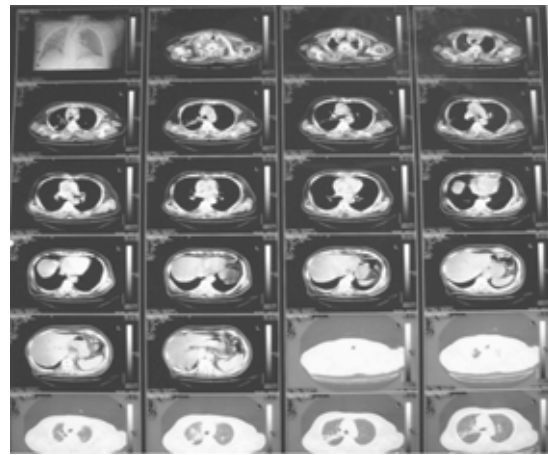


شکل ۱: رادیوگرافی ریه در مورد دوم

شعله ور شدن سل نهفته نیز در این بیماران افزایش یابد. ممکن است فعال شدن عفونت نهفته سلی علاوه بر نارسائی‌های عمومی دستگاه ایمنی، به نارسائی موضعی دفاعی ریه نیز مربوط باشد که به عنوان مثال می‌توان به شرایطی اشاره کرد که با مکانیسم‌های پاکسازی طبیعی ریه مداخله می‌کند (مثل توده‌های آندوپرونیکیال). به طور که در یک مورد از بیماران ما سل و بدخیمی ریه همزمان تشخیص داده شد.

در واقع دیابت قندی عامل خطر غیر وابسته در پیشرفت سل در نظر گرفته می‌شود و حضور متغیرهای قوی نظیر سوء تغذیه، نارسائی مزمن کلیه و رفتارهای پرخطر (سیگار کشیدن، اعتیاد به الکل) که در طی زمان بدن را ضعیف می‌کند از عوامل مستعدکننده عود عفونت سلی محسوب می‌شوند (۹). چون درمان عفونت نهفته سل می‌تواند تا حدود ۹۰٪ سیر عفونت را به طرف بیماری فعال کاهش دهد (۱۴)، بسیاری از مراجع علمی، درمان با ایزونیازید را به مدت ۹ ماه را برای این بیماران توصیه می‌کنند (۱۱ و ۳۰).

از عوارض PPD نکروز خود محدود شونده، لنفانژیت، لنفادنیت و ندرتاً عفونت در محل تزریق است که هیچکدام از این عوارض در بیماران ما دیده نشد. همچنین، بروز عوارض نادری چون آنافیلاکسی، کهر و آنژیوادم که در مراجع مختلف در حدود ۱/۱۰۰۰,۰۰۰ گزارش شده (۳۱) نیز در این بررسی دیده نشد. چون عموم افرادی که BCG تلقیح کرده‌اند (۹۲٪) در آینده تست PPD منفی خواهند داشت، در مورد سابقه تلقیح واکسن سل پرسیده نشد (۳۲). برای بررسی آنژی (Cell Mediated Immunity) در تعدادی از افراد که PPD منفی داشتند تست پوستی آنژی با استفاده از توکسوئیدکراز انجام شد که در ۷۲/۴٪ موارد تست مثبت بود. لذا به نظر نمی‌رسد که CMI در بیمارانی که دیابت کنترل شده دارند مختل باشد. عموماً شیوع آنژی در افراد دچار کاشکسی یا مبتلا به سل پیشرفته بیشتر است، به طوری که در مطالعه ما در دو بیمار دیابتی مبتلا به سل فعال ریه، PPD منفی و تست آنژی نیز با توکسوئید کراز منفی بود. هر دو بیمار دچار کاشکسی و کاهش شدید وزن بودند و توسط



شکل ۴: CT scan: ریه در مورد چهارم

بحث و نتیجه‌گیری

قبل از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها نتیجه اتوپسی مبتلایان به دیابت در نیمی از موارد علت مرگ را سل ریه اعلام می‌کرد. در مطالعات اخیر نیز شیوع سل ریوی در این گروه ۴-۵ برابر افراد عادی گزارش می‌کند (۲۸). تشخیص سل نهفته در این افراد بسیار مهم است که با Tuberculin skin test انجام می‌شود (۲۹). به نظر برخی مراجع معتبر علمی در اندوراسیون بیش از ۱۰ میلی‌متر اندیکاسیون کمپروفیلاکسی وجود دارد (۱۱، ۱۴ و ۳۰). البته تست بر اساس اندوراسیون (نه اریتم) ۴۸-۷۲ ساعت بعد قرائت می‌شود. متأسفانه حساسیت و اختصاصی بودن تست PPD بسیار بالا نیست و نتایج منفی کاذب در ضعف ایمنی، سوء تغذیه شدید و سن بالا بدست می‌آید. گاهی موارد منفی کاذب به دنبال تکرار تست در ۳ هفته اول مثبت خواهد شد. گرچه بهتر بود ما نیز موارد منفی را مجدداً برای اطمینان و رد موارد منفی کاذب تکرار می‌کردیم، اما به علت رضایت ندادن بیماران، به یک بار انجام آن قناعت شد. امروزه توصیه می‌شود افرادی که باید به طور متوالی آزمایش شوند (مثل کارکنان بهداشتی) تست PPD در دو مرحله انجام شود تا در آزمایش‌های آینده بیهوده به عنوان New Converter محسوب نشوند (۲۷). در مطالعه ما افرادی که PPD > 10 mm داشتند ۱۶٪ در گروه سنی ۷۱-۹۰ ساله و ۱۴/۲٪ در گروه سنی ۵۱-۷۰ ساله بودند. همانطور که با بالا رفتن سن خطر ابتلای به دیابت افزایش می‌یابد، به نظر می‌رسد خطر

مراکز بهداشتی با رژیم کوتاه مدت از استراژی DOTS درمان شدند.

با توجه به اهمیت تشخیص دقیق موارد عفونت با مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، اخیر روش‌هایی با حساسیت بیشتر برای تشخیص این موارد معرفی شده است. یکی از این روش‌ها، توجه به پاسخ لنفوسیت‌های میزبان به MTB است که در آن برای سنجش پاسخ ایمنی نسبت به مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، پاسخ Th-1 با آزاد شدن δ آنترفرون سنجیده می‌شود. در متداول‌ترین این روش‌ها (تست Quantiferon) با قرار دادن خون کامل به مدت یک شب در مجاورت PPD و سنجش آنترفرون آزاد شده، عفونت با MTB تشخیص داده می‌شود (۱۴) ولی هنوز هم در کشورهای در حال توسعه با توجه به ارزانی و در دسترس بودن، تست PPD عملی‌ترین تست در تشخیص عفونت با MTB حتی در مبتلایان به دیابت است. در مجموع با توجه به بروز بیشتر عفونت MTB در مبتلایان به دیابت، این بیماری جزء مواردی است که در آن تست PPD برای تشخیص TB نهفته منطقی به نظر می‌رسد و وجود موارد منفی کاذب در اثر آنژی دلیل محکمی بر ناکارایی این تست در این گروه نیست و یافته ما در این مطالعه مبنی بر نبود شیوع بالاتر آنژی در مبتلایان به دیابت گواهی بر این مدعا است. (شیوع آنژی ۲۷/۶ درصد در مقایسه با آمار مراجع علمی معتبر در افراد غیر دیابتی که در حدود ۲۵ درصد است) (۳۳). البته ذکر این نکته ضروری است که توجه به علایم بالینی در این بیماران در تشخیص بیماری بسیار اهمیت دارد زیرا در این بررسی از چهار بیمار مبتلا، دو مورد تست PPD منفی داشتند. با این‌که امروزه بر اهمیت سل اسمیر منفی در انتقال بیماری به افراد جامعه تأکید می‌شود، در برخی بررسی‌ها این افراد مسئول یک ششم موارد انتقال سل در جامعه شناخته شده‌اند (۳)، تأکید ما در بیماریابی، افراد اسمیر مثبت بوده‌اند.

تصویربرداری ریه یکی از روش‌های مهم در تشخیص سل ریه است. یافته‌های CTscan از نمای Tree-in-bud که در اوایل بیماری دیده می‌شود تا تابلوی برونشکتازی

فیبروتیک که در مراحل انتهایی جوشگاه سلی دیده می‌شود متغیر است (۳۴).

در ۴ بیمار مبتلا به سل، ۳ مورد حفره در قله ریه و یک مورد برونشکتازی فیبروتیک داشتند. البته در افراد مبتلا به دیابت ممکن است تظاهر رادیوگرافی ریه غیرمعمول باشد. در این افراد ضایعات قسمت تحتانی ریه و کاویتاسیون در تمام گروه‌های سنی دیده می‌شود. به نظر می‌رسد در بیماران دیابتی آسیائی مبتلا به سل ریه نسبت به افراد غیر آسیائی شانس کاویتاسیون بیشتر و شانس مثبت شدن اسمیر خلط نیز بیشتر است (۳۵) شاید این یافته ناشی از دوز مواجهه بیشتر با باسیل کخ باشد.

در سه بیمار ما اسمیر خلط +++ بود و کاورن در قله ریه و در یک بیمار بدخیمی ریه همراه با سل ریه وجود داشت که در وی نتیجه سانتیفریوژ خلط از نظر باسیل اسید فست مثبت بود. برحسب تخمین ۱ تا ۵٪ بیماران مبتلا به سل بدخیمی ریه نیز داشتند که اغلب آنها مردان سیگاری هستند. به نظر می‌رسد بدخیمی از اسکار سلی منشاء بگیرد و نیز نشان داده شده که بدخیمی قادر است یک کانون مخفی قدیمی سلی را زخمی کرده و باعث بروز بیماری فعال شود. لذا توصیه مراجع علمی معتبر (۳۶) درخواست سیتولوژی خلط در بیماران مسن سیگاری مبتلا به سل یا در گزارش post obstructive Atelectasis یا mass lesion در رادیوگرافی ریه است که برحسب یافته‌های این مطالعه نیز تأیید می‌شود.

در مورد افزایش شیوع سل در مبتلایان به دیابت در ایران هنوز مطالعه سامانمندی انجام نشده ولی شیوع سل در جمعیت عمومی در مناطق مختلف این میزان بین ۱۰ در بلوچستان گزارش شده است (۳۷). بنابراین، میزان بدست آمده در مبتلایان به دیابت در این تحقیق (۶۸۲) در ۱۰۰،۰۰۰ نفر) به طور مشخص بیش از جمعیت عمومی در کلیه مناطق ایران و آخرین آمار جهانی شیوع سل یعنی ۲۸ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر (۳۸) می‌باشد.

در این تحقیق یکی از ۴ مورد سل فعال، دچار عود (Reactivation) سل ریه شده بود. به نظر می‌رسد میزان

بیماران دیابتی مسلول کشف شده فعلاً نمی‌توان قضاوتی کرد. پی‌گیری این بیماران در آینده می‌تواند چشم‌اندازی از پیش‌آگهی درمان در بیماران دیابتی ارائه نماید. در توصیه به کمپروپیلاکسی در افراد مبتلا به دیابت با PPD بالاتر از ۱۰mm نیز با پی‌گیری آنها در آینده می‌توان اظهارنظر دقیق‌تری نمود. از سوی دیگر با برنامه‌ریزی برای افزودن گروه شاهد، مقایسه شیوع سل نهفته در افراد دیابتی و غیردیابتی و مقایسه آنژی در این دو گروه می‌تواند زمینه خوبی برای پژوهش‌های آینده باشد.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر جعفری پزشک هماهنگ‌کننده سل استان قزوین و سرکار خانم فرشته ارمز مسئول محترم درمانگاه دیابت بیمارستان بوعلی و نیز انجمن دیابت شهرستان قزوین تقدیر و تشکر می‌کنیم.

عود در این بیماران بالا باشد. در مطالعه‌ای در سال ۱۹۶۵ در نیویورک در ۸/۳٪ موارد دیابتی Reactivation سل وجود داشت. محققان بالا بودن بروز سل در بیماران دیابتی و نیز بروز دیابت در بیماران دچار سل را گزارش کرده‌اند (۳۹). در یکی از موارد سل ریوی کشف شده در مطالعه ما، سابقه دیابت کمتر از ۴ ماه بود، که نقش احتمالی توپرکولوز در بروز دیابت را نیز مطرح می‌سازد.

مشکلات و محدودیت‌ها: در این مطالعه با توجه به تعداد نمونه‌ها شاید نتوان قضاوت کاملاً درستی از شیوع سل در افراد مبتلا به دیابت ارائه داد ولی به طور مشخص شیوع آن در این بیماران از افراد معمولی جامعه بسیار بالاتر است. (۶۸۲/۱۰۰,۰۰۰ در برابر ۱۰۳۷/۱۰۰,۰۰۰-۱۰ شیوع سل ریوی اسمیر مثبت در استان‌های مختلف ایران (۳۷)) در مورد میزان موفقیت درمان با آنتی TB در

منابع

1. Vegatorres RA, Conde JG, Diaz M. Prevalence of Tuberculin Reactivity and Risk Factors for the Development of Active Tuberculosis upon Admission to a Nursing Home. P R Health Sci J 1996; 15(4): 275-7.
2. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The Role of Diabetes Mellitus in the Higher Prevalence of Tuberculosis among Hispanics. Am J public Health 1997; 87(4): 574-9.
3. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Blank WA, FitzGerald JM. Transmission of Tuberculosis from Smear Negative Patients: a Molecular Epidemiology Study. Thorax 2004; 59 (4): 286-90.
4. Antony SJ, Harrell V, Christie JD, Adams HG, Rumley RL. Clinical Differences between Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis: a 5-Year Retrospective Study. J Natl Med Assoc 1995; 87(3): 187-92
5. Chin C, Lee SS, Chen YS, wann SR, Lin HH, Lin WR, Huang CK, Kao CH, Yen MY, Liu YC. Mycobacteriosis in Patients with Fever of Unknown Origin. J Microbiol Immunol Infect 2003; 36(4): 248-53.
6. Mugusi F, Swai AB, Alberti KG, Mclarty DG. Increased Prevalence of Diabetes Mellitus in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Tanzania. Tubercle 1990; 71 (4): 271-6
7. Feleke Y, Abdulkadir J, Aderaye G. Prevalence and Clinical Features of Tuberculosis in Ethiopian Diabetic Patients. East Afr Med J 1999; 76(7):361-4.
8. Oluboyo PO, Erasmus RT. The Significance of Glucose Intolerance in Pulmonary Tuberculosis. Tubercle 1990; 71(2): 135-8.
9. Jawad F, Shera AS, Memon R, Ansari G. Glucose Intolerance in Pulmonary Tuberculosis. J Pak Med Assoc 1995; 46(9): 237-8.
10. Basoglu OK, Bacakoglu F, Cok G, Sayiner A, Ates M. The Oral Glucose Tolerance Test in Patients with Respiratory Infections. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54(4): 307-10.
11. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent Tuberculosis Infection NEJM 2002; 346(23): 1860-66.
12. Cohn DL. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Renewed Opportunity for Tuberculosis Control. Clinical Infectious Diseases 2000; 31:120-4.
13. Weir E, Fisman DN. Latent Tuberculosis Revised Treatment Guidelines CMAJ 2003; 169 (9): 937-8.
14. Glassroth J. Tuberculosis 2004: Challenges and Opportunities. Transactions of the American Clinical and Climatological Association 2005; 116: 293-310.
15. Bacakoglu F, Basoglu OK, Cok G, Sayiner A, Ates M. Pulmonary Tuberculosis in Patients with

- Diabetes Mellitus. *Respiration* 2001; 68(6): 595 - 600.
- 16.al-Wabel AH, Teklu B, Mahfouz AA, al-Ghamdi AS, el- Amin OB, Khan AS. Symptomatology and Chest Roentgenographic Changes of Pulmonary Tuberculosis among Diabetics. *East Afr Med J* 1997 74(2): 62 -4.
- 17.Ikezoe J, Takeuchi N, Johkoh T, Kohno N, Tomiyama N, kozuka T, Noma K, Ueda E. CT Appearance of Pulmonary Tuberculosis in Diabetic and Immunocompromised Patients: Comparison with Patients Who Had no Underlying Disease. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(6): 1175-9.
- 18.Perez-guzman C, Torres-cruz A, et al. Progressive Age-related Changes in Pulmonary Tuberculosis Images and the Effect of Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1738 -1740.
19. Wilcke JT, Askgard DS, Nybo Jensen B, Dossing M. Radiographic Spectrum of Adult Pulmonary Tuberculosis in a Developed Country. *Respir Med* 1998; 92(3): 493-7.
20. Shaikh MA, Singla R, Khan NB, Sharif NS, Saigh Mo. Does Diabetes Alter the Radiological Presentation of Pulmonary Tuberculosis? *Saudi Med J* 2003; 24(3):278-81.
- 21.Bashar M, Alcabes P,Rom WN, Condos R. Increased Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Diabetic Patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest* 2001; 120: 1514 -1519.
- 22.Subhash HS, Ashwin I, Jesudason MV, Abharam OC, John G, Cherian AM , Thomas K. Clinical Characteristics and Treatment Response Among Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis :a Retrospective Study. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003; 46(2):97 -103.
23. Singla R, Khan N, Condos R, Alcabes P. Does Diabetes Predispose to the Development of Multidrug-Resistant Tuberculosis? *Chest* 2003; 123:308-309.
24. Oursler KK, Moore RD, Bishai WR, Harrington SM, Pope DS, Chaisson RE. Survival of Patients with Pulmonary Tuberculosis: Clinical and Molecular Epidemiologic Factors. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (6):752-9.
25. Reese RE, Betts RF. A Practical Approach to Infectious Diseases. 4 th edition. Bostan; little Brown, 1996 : 315.
26. Pesanti E L. The Negative Tuberculin Skin Test. Tuberculin,HIV,and Anergy Panels.*Am J Respir Crit Care Med* 1995; 149:1699.
- 27.Slovic B S,Plitman J D,Haas D W .The Case Against Anergy Testing as a Routine Adjunct to Tuberculin Skin Testing. *JAMA* 2000; 283:2003-7.
28. S. Satya SRI. TEXT Book of Pulmonary & Extra Pulmonary Tuberculosis Second New dehli; Mentapublishers 1999: 95
29. Ayub A, Yale SH, Reel K D, etal. Outpatient Practice Tips Management Testing for Latent Tuberculosis. *Clinical Medicine & Research* 2004; 2(3): 191-194.
30. Kennedy C C, Aksamit T R. 33 Year-Old Woman with Pleuritic Chest Pain and Non Productive Cough. *Myo Clinic Proc* 2006 ;(1): 85-88.
31. Youssef E, Wooltorton E. Serious Allergic Reactions Following Tuberculin Skin Test *JAMC. Sjuill* 2005; 173(1):34.
32. Menzies R, Vissonjee B. Effort of Bacille Calmette-Guerin Vaccination on Tuberculin Reactivity. *Is Rev Respir Dis* 1992; 145: 621-25.
33. NashD, R, Douglass J, E. Anergy in Active Pulmonary Tuberculosis: A Comparison between Positive and Negative Reactors and an Evaluation of 5 TU and 250 TU Skin TestDoses. *Chest* 1980; 77:32-37.
34. Wang Y H, Lin AS, Lai YF, Chao TY, Liu JW. The High Value of Highresolution Computed Tomography In Predicting the Activity of Pulmonary Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:563-568.
35. Villarino ME. Tuberculosis Due to Environment, Biology, Or Both?. *Ctest* 2001; 120(S): 1435-37
36. Fitzgerald D, Haas DW.Mycobacterium Tuberculosis In: Mandell, Douglas, and Bennett. Principales and Practice of Infectious Diseases.6th ed. Philadelphia; Elsvier, Churchil Livingstone, 2005: 2867.
- 37.Salari MH, Ghazi-Saeidi K, Eshraghi S Shirazi MH,Behmardi Kalantari A, Sadrabadi AA. Study of Tuberculous Infection Rate in Townships in a Central Province of Iran. *Iranian J Publ Health* 2004; 33 (1): 13 17.
- 38.Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, Valiollahpooramiri M, Mansoori D, Ziazarifi A,Velayati AA, Hofner S. Extensively Drug Resistant Tuberculosis: 2 Year of Surveillance in Iran. *Clin Inf Dis* 2006;43:841-7.
39. Koziel H,Koziel MJ. Pulmonary Complications of Diabetes Mellitus. *Inf Dis Clin North Am* 1995; 9(1): 65 96.

Determine the Prevalence of Tuberculoze Infection in Diabetic Patients in Qazvin

*Asefzadeh M. (M.D)¹ - Bijani B. (M.D)¹ - Kalantari Z.(MS)¹

* **Corresponding Author:** Infection ward of Boo Ali Hospital, Ghazvin, IRAN

E- mail: pe_yakh87@yahoo.com

Received: 31 Dec/ 2007 Accepted: 2/May/ 2008

Abstract

Introduction: In Different Studies, diabetes is one of the most important Causes of reactivation of latent tuberculosis.

Objective: Determine the prevalence of tuberculosis infection in diabetic patients in Qazvin.

Materials and Methods: This study was performed as per census in the clinic of diabetes of Boo Ali educational hospital from Mar 2004 to Feb2006. PPD test was asseced all patients and if the irresult was Negative, allergy skin test was used with diluted Tetanous-Diphteria Toxoid antigen, for evaluation of CMI (cell-Mediated Immunity). If the result was positive and there was no clinical and radiographic abnormality, patients were reffered for chemoprophylaxis. In patients with clinical or radiographic signs of tuberculosis was performed sputom smear and active cases, and then were reffered for treatment.

Results: PPD test was performed for 571 diabetic patients. The Results was: 415(72.2%) 0 to 5_{mm}, 88 (15/5%) 5-10_{mm}, 47(83%) 10-15_{mm} and 43 (4%) >15_{mm}. Alergy rate calculated as 27, 6 %. Four smear positive polmunary tuberculosis cases were detected (active case finding). In all detected cases were seen abnormal findings in apical regions and in 3 out of 4 cases cavitary were seen in radiologic report.

Conclusion: In this study 12.3 % of patients had more than 10_{mm} induration in PPD skin test. Rate of alergy was comparable in diabetic patients to general population. Detection of 4 active cases of smear positive pulmonary tuberculosis implicates the high prevalence of tuberculosis in diabetic patients in comparison with general papulation.

Key words: Diabetes Mellitus/ Prevalence/ Tubercualosis

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 67, Pages: 38-47