REVIEW ARTICLE

Source Case Identification and Control of Tuberculosis by Molecular Epidemiology

Mohammad Asgharzadeh[1],
Hossein Samadi Kafil[2],
Mahya Pourostadi[3]

[1] Professor, Biotechnology Research Center, Faculty of Paramedicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2] Assistant Professor, Drug Applied Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3] Medical Student, Infectious Disease and Tropical Medicine Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received June 10, 2014 ; Accepted July 8, 2014)

Abstract

Tuberculosis is one of the main health care problems worldwide, so that one third of world population are contaminated with *Mycobacterium tuberculosis*. It causes 3.1 million deaths annually, therefore, controlling tuberculosis is one the priorities of the world health organization. To control tuberculosis, identifying sources of infection is very important. Patients with active tuberculosis are the main source of infection, since they transmit infection via direct or accidental contact with sensitive individuals. In tuberculosis transmission, several risk factors are important including host factors, environment, and bacterial factors. Molecular epidemiology tools such as fingerprinting by IS6110-RFLP, Spoligotyping, MIRU, and ETR enables researchers to identify patterns of spread, source of infection, and specific strains which are responsible for transmission of tuberculosis and the tuberculosis that is caused by recurrence of the disease. These data will help in planning therapeutic strategies and controlling tuberculosis infection.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, molecular epidemiology, infection transmission, tuberculosis control

J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(115): 181-192 (Persian).

مجلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۱۵ مرداد سال ۱۳۹۳ (۱۹۲-۱۸۱)

شناسایی منابع انتقال سل و کنترل آن با روش اپیدمیولوژی ملکولی

محمد اصغرزاده[۱]
حسین صمدی کفیل[۲]
محیا پوراستادی[۳]

چکیده

بیماری سل مشکل عمده بهداشتی در سراسر جهان می‌باشد. به طوری که نزدیک به یک سوم جمعیت جهان آلوده به باکتری *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* می‌باشند و سالانه موجب مرگ ۳/۱ میلیون نفر در جهان می‌شود. لذا کنترل بیماری سل جزء اولویت‌های سازمان بهداشت جهانی است. جهت کنترل بیماری سل شناخت منابع عفونت ضروری می‌باشد. در بیماری سل مهم‌ترین منبع انتقال عفونت، افراد مبتلا به سل ریوی فعال هستند که از طریق تماس نزدیک و تصادفی می‌توانند افراد مستعد را آلوده نمایند. در ابتلا به سل عوامل خطرساز شامل فاکتورهای میزبان، محیطی و باکتریایی مهم می‌باشند. با به کارگیری اپیدمیولوژی ملکولی که در آن با استفاده از روش‌های انگشت نگاری DNA مانند IS6110-RFLP، اسپولیگوتایپینگ، MIRU و ETR می‌توان منابع انتقال و سویه‌های خاص را که به سرعت گسترش می‌یابند، شناسایی، الگوهای سرایت بیماری را مطالعه نمود و سل ناشی از عود مجدد را از انتقال اخیر تشخیص داد تا با درمان کامل آن‌ها موارد جدید بیماری کاهش یابد.

واژه های کلیدی: *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*، اپیدمیولوژی ملکولی، انتقال عفونت، کنترل سل

مقدمه

بیماری سل(Tuberculosis=TB) یک بیماری با قدمت تاریخی می‌باشد و ۵۰۰۰ سال پیش در مصر وجود داشته است. به‌طوری‌که آثار آسیب بافتی آن در استخوان جسد مومیایی‌های مصری مشاهده شده است و گفته می‌شود بیش از سایر عوامل بیماری‌زای میکروبی تلفات داشته است(۱). درسال ۱۸۸۲ *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* (*Mycobacterium tuberculosis*) توسط رابرت کخ شناسایی گردید و با این کشف، بشر امیدوار شد که بیماری سل کنترل و در نهایت ریشه‌کن خواهد شد. اما امروز با گذشت سال‌ها از کشف اولین داروی سل و به کارگیری انواع تجهیزات پیشرفته تشخیص و دسترسی به انواع داروهای ضد سل جدید، هم‌چنان علی‌رغم همه تلاش‌های انجام یافته نظیر برنامه‌های کنترل و پیشگیری رایج، هنوز تعداد مبتلایان به این بیماری فراوان می‌باشند و نزدیک به یک سوم جمعیت جهان آلوده به این باکتری می‌باشند(۲). در سال ۱۹۹۳ سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization= WHO) بیماری سل را به عنوان یک فوریت جهانی اعلام کرد. براساس اعلام WHO در سال ۲۰۱۲، ۸/۶ میلیون مورد جدید سل در جهان رخ داده است و ۱/۳ میلیون نفر در اثر سل جان خود را از دست داده‌اند(۳).

مولف مسئول: حسین صمدی کفیل– تبریز: دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی E-mail: kafilhs@tbzmed.ac.ir
۱. استاد، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۲. استادیار، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی،دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۳. دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۳/۳/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۴/۱۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۴/۱۷

در حال حاضر برنامه کنترل و مهار جهانی سل با دو تهدید جدی همراه است یکی همه‌گیری ویروس ایدز(۴) و دیگری شیوع مقاومت دارویی به ویژه سل مقاوم به چند دارو (Multi-Drug Resistance= MDR) می‌باشد(۵،۶). لذا استفاده از روش‌هایی که بتواند انتقال سل خصوصاً سل مقاوم به چند دارو را شناسایی کند، در کنترل این بیماری موثر خواهد بود. برنامه‌ریزی جهت کنترل بیماری سل نیاز به شناخت منابع عفونت(۸،۷) و روند سرایت بیماری دارد(۱۰،۹) و برای شناسایی عوامل خطرساز انتقال بیماری، مطالعات براساس اپیدمیولوژی ملکولی سل ضروری است(۱۴-۱۱) تا بتوان برنامه‌ریزی‌های لازم جهت جلوگیری از گسترش بیماری اعمال نمود. در این تحقیق هدف بررسی اپیدمیولوژی ملکولی سل و عوامل خطرساز در انتقال آن با استفاده از روش‌های تایپینگ ملکولی می‌باشد تا کمک به شناخت بهتر نحوه انتشار بیماری گردد و از این طریق به اتخاذ تصمیمات پیشگیرانه در جهت کاهش بیماری سل کمک شود.

اپیدمیولوژی ملکولی

اپیدمیولوژی ملکولی شاخه‌ای از علم پزشکی است که از ترکیب بیولوژی ملکولی و اپیدمیولوژی حاصل می‌شود و رشته‌ای است که به بررسی ابعاد اپیدمیولوژیک بیماری‌ها از طریق روش‌های ملکولی می‌پردازد. اپیدمیولوژی ملکولی ارتباط عوامل ژنتیکی و محیطی را با علل بیماری‌های مختلف خصوصاً بیماری‌های عفونی مورد بررسی قرار می‌دهد و گسترش و انتشار بیماری‌های عفونی را در زمان و مکان معین مشخص می‌کند(۱۵). در اپیدمیولوژی ملکولی بیماری‌های عفونی از مارکرهای ملکولی جهت بررسی نحوه انتقال و توزیع سویه‌های اختصاصی در جمعیت‌های انسانی استفاده می‌شود و فاکتورهای خطر اختصاصی میکروب، میزبان و محیط را جهت پخش بیماری مورد ارزیابی قرار می‌دهد(۱۶) و هم چنین قادر است ارتباطات بیولوژیک بین میکروارگانیسم‌ها و ژن‌های مسئول در بیماری‌زایی را مورد بررسی قرار دهد(۱۷). مطالعات اپیدمیولوژی ملکولی می‌تواند روند انتقال بیماری را در بخشی از یک قاره، کل کشور یا بخشی از کشور نشان دهد(۱۸). باید دقت نمود که نمونه‌گیری بایستی تمامی سویه‌های جدید و مزمن را در زمان و مکان مشخص شامل گردد و مارکر ملکولی به کار رفته بتواند سویه‌هایی که جدا کردن شان سخت است، مورد بررسی قرار دهد(۱۹) و هم‌چنین جهت اعتماد از چند مارکر ملکولی استفاده گردد تا میزان خطا در بررسی به حداقل کاهش یابد(۲۰).

اپیدمیولوژی سل

از موارد مهمی که در برنامه‌ریزی برای کنترل بیماری سل وجود دارد، شناخت منابع عفونت و بیماریابی می‌باشد تا با درمان افراد آلوده از گسترش بیماری جلوگیری نمود(۲۱). با کمک مطالعات اپیدمیولوژیک کلاسیک به سختی می‌توان الگوهای سرایت بیماری را شناخت درحالی که با به کارگیری اپیدمیولوژی ملکولی که در آن از روش‌های تایپینگ ملکولی در کنار روش‌های اپیدمیولوژیک کلاسیک استفاده می‌شود، شناخت ما از نحوه انتقال و انتشار بیماری افزایش یافته(۲۲) و تشخیص سل ناشی از عود مجدد عفونت از انتقال اخیر عفونت امکان‌پذیر می‌شود(۲۳). در اپیدمیولوژی ملکولی بیماری سل با استفاده از مارکرهای ملکولی الگوی سرایت بیماری، عوامل خطرساز، شناسایی سریع مقاومت دارویی(۲۴) و نحوه انتقال بیماری در اجتماع مورد مطالعه قرار می‌گیرد(۲۵) و بر طبق نتایج حاصل می‌توان جهت پیشگیری از بیماری سل اقدام نمود.

روش های تایپینگ ملکولی

روش‌های تایپینگ ملکولی تحولی در مطالعه تنوع سویه‌ها و بررسی شیوع عفونت ایجادکرده‌اند و از ابزارهای اساسی جهت نظارت اپیدمیولوژی و کنترل انتقال بیماری می‌باشند. متداول‌ترین روش‌های مورد استفاده جهت تایپینگ ملکولی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* روش‌های ذیل می‌باشند:

۱- IS6110-RFLP

روش استاندارد طلایی جهت انگشت نگاری *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* می‌باشد که بر اساس تعداد و جایگاه ژنومی قطعه IS6110 می‌باشد(۲۶). IS6110 یک توالی الحاقی (Insertion Sequence = IS) است. این ترادف به طول 1361bp است و در دو انتها توالی‌های تکراری معکوس (Inverted Repeat= IR) به طول 28 bp و تکراری مستقیم (Directet Repeat= DR) به طول 3 bp دارد. این ترادف در کمپلکس *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* وجود دارد(۲۷) و تعداد کپی‌های این توالی از سویه‌ای به سویه دیگر متفاوت(۲۵-۰) است(۲۸). لذا یک ابزار قوی برای مطالعات اپیدمیولوژیک سل می‌باشد. وجود توالی IS6110 امکان انگشت‌نگاری DNA با استفاده از روش پلی مرفیسم طول قطعات حاصل از اثر آنزیم‌های محدودالاثر (Restriction Fragment Length Polymorphism = RFLP) امکان‌پذیر می‌سازد، به‌طوری‌که IS6110-RFLP مهم‌ترین و مفیدترین روش برای ردیابی مطمئن انتقال سل می‌باشد(۷). در این روش بعد از کشت *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* و جداسازی DNA آن، DNA توسط آنزیم *Pvu II* برش داده شده و در آگارز الکتروفورز می‌گردد و بعد از دناتوراسیون با NaOH با روش Southern blotting قطعات برش داده شده به روی غشاء منتقل شده و پروب IS6110 به اندازه 245 bp نشاندار شده با مواد غیر رادیو اکتیو اضافه می‌شود تا پروب IS6110 به نواحی مکمل خود در روی غشاء در داخل کیسه هیبریداسیون متصل گردد. پس از ظهور باندها تعداد و محل قرارگیری باندهای حاصل در روی غشاء مورد بررسی قرار می‌گیرد(۲۸).

۲- اسپولیگوتایپینگ (Spacer Oligonucleotide typing or Spoligotyping)

روش اسپولیگوتیپینگ بر اساس پلی مورفیسم DNA در ناحیه تکراری مستقیم DR *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* می‌باشد. لوکوس DR حاوی کپی‌های متعدد از توالی ۳۶ جفت بازی تکراری مستقیم می‌باشد که توالی‌های فاصله انداز ۳۵- ۴۱ جفت بازی که توالی‌های مختلفی دارند از هم جدا می‌شوند. براساس وجود یا فقدان توالی‌های فاصله انداز می‌توان سویه‌های *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* را از هم متمایز کرد. اسپولیگوتایپینگ یک روش برپایه PCR است که پس از آن هیبریداسیون در غشاء صورت می‌گیرد تا وجود یا فقدان هر یک از ۴۳ فاصله انداز مشخص گردد. این روش دو مزیت دارد، اولاً به مقدار کم DNA نیاز دارد و ثانیاً نتایج آن را می‌توان به صورت دیجیتال بیان نمود. این روش به خوبی سویه‌های Beijing را مشخص می‌کند که فاقد توالی فاصله انداز ۱- ۳۴ هستند و فقط دارای توالی فاصله انداز ۳۵-۴۳ می‌باشند(۲۹).

۳- تایپینگ MIRU

واحدهای تکراری پراکنده مایکوباکتریایی (Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit= MIRU) عناصر ۴۰-۱۰۰ جفت بازی هستند که به صورت تکراری های پشت سر هم و پراکنده در ژنوم کمپلکس *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* وجود دارند. در کل ۴۱ لوکوس MIRU وجود دارد که دوازده تا از آن‌ها جهت تعیین ژنوتیپ انتخاب می‌شوند.

دوازده لوکوس که مورد بررسی قرار می‌گیرند شامل لوکوس‌های ۲، ۴، ۱۰، ۱۶، ۲۰، ۲۳، ۲۴، ۲۶، ۲۷، ۳۱، ۳۹ و ۴۰ می‌باشد. سویه های مختلف *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* تعداد متفاوتی از تکراری‌ها را در جایگاه‌های مختلف دارا می‌باشند. روش بر اساس PCR بوده و تعداد تکراری‌ها براساس اندازه محصولات تکثیر یافته محاسبه می‌شود(۳۰). قدرت تمیز این روش از IS6110-RFLP کم تر است ولی به جهت این که این روش به خوبی اتوماتیک گشته و می‌توان نتایج آزمایشگاه‌های مختلف را با هم مقایسه نمود(۳۱)، روش مناسبی جهت بررسی تنوع ژنتیکی سویه‌ها می‌باشد.

۴- تایپینگ ETR

تکراری‌های پشت سرهم واقعی (Exact Tandom Repeat= ETRs) جزء توالی‌هایی هستند که به صورت متغیر پشت سرهم تکرار می‌شوند و شامل پنج لوکوس A, B, C, D, E می‌گردد، می‌توانند جهت تایپینگ سویه ها مورد استفاده قرار گیرند. هر لوکوس ETRs حاوی یک تعداد متغیر از تکراری پشت سرهم است که اندازه آن‌ها ۵۳- ۷۹ جفت باز می‌باشد که تکرار می‌شوند. تکرارهای ETR به تعداد متغیر در سویه‌های مختلف *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* پشت سرهم تکرار می‌گردند. تعیین ژنوتیپ به کمک این توالی‌ها صورت می‌گیرد که از طریق PCR امکان پذیر می‌باشد. قدرت تمیز این روش به خوبی IS6110-RFLP نمی‌باشد(۳۲).

۵- تایپینگ AFLP

روش تایپینگ AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism) یک روش مبتنی بر PCR می باشد که در این روش DNA ژنومی باکتریایی با دو آنزیم محدودالاثر بریده می شود و سپس آداپتورهای الیگونوکلئوتیدی به قطعات بریده شده متصل می‌گردند و تکثیر انتخابی قطعات حاصل از برش به وسیله پرایمرهای اختصاصی آداپتور صورت می‌گیرد. این روش موجب تکثیر اختصاصی تعداد بیشتری از قطعات حاصل از برش می‌گردد و اندازه قطعات تکثیر یافته با الکتروفورز مشخص می‌گردد(۳۳).

۶- تایپینگ PFGE

روش PFGE (Pulsed Field Gel Electerophoresis) از روش هایی است که جهت مطالعات اپیدمیولوژی ملکولی و ژنتیک *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* استفاده می‌شود. در این روش DNA با آنزیم محدودالاثری مانند *Xba I*، *Spe I* بریده می‌شود تا قطعات بزرگی ایجاد شوند و سپس تحت شرایط به خصوصی الکتروفورز انجام می‌پذیرد. در روش PFGE جهت میدان الکتریکی به‌صورت دوره‌ای در طی الکتروفورز عوض می‌شود و در نهایت قطعات حاصل ازهم جدا می‌شوند. در PFGE ولتاژ، زاویه میدان، درجه حرارت و زمان pulse در جداسازی موثر می‌باشند. این روش جهت بررسی سویه‌هایی که تعداد کپی آن‌ها کم است مناسب می‌باشد(۳۴).

انتقال سل

انتقال سل عموماً از طریق تنفس صورت می‌گیرد، به‌طوری که سرفه، عطسه، صحبت کردن، خندیدن، آواز خواندن و آب دهان انداختن قطرات آئروسل عفونی با قطر ۵- ۰/۵ میکرونی در محیط پخش می‌کند. دوز عفونی سل خیلی کم است و استنشاق کم‌تر از ده باکتری ممکن است موجب عفونت شود(۳۵) و یک فرد مسلول با یک عطسه می‌تواند حدود ۴۰۰۰۰ قطره کوچک ایجاد کند(۳۶) که این قطرات کوچک می‌توانند به صورت مطلق و نسبتاً طولانی مدت در هوا باقی بمانند و به جهت کوچک بودن اندازه شان می‌توانند به حبابچه‌های ریوی رسیده و موجب شروع عفونت گردند.

مهم‌ترین منبع پخش عفونت افراد مبتلا به سل ریوی فعال و درمان نشده‌اند. اگر افراد سالم به مدت طولانی با افراد مبتلا تماس داشته باشند، احتمال آلوده شدن به سل وجود خواهد داشت. به‌طوری که گفته می‌شود فردی با سل فعال درمان نشده در طی یک سال ۱۰- ۱۵ نفر و حتی بیش‌تر را آلوده می‌کند(۳). به‌طوری که در هلند مشخص گردید یک جوشکار بریتانیایی منبع عفونت ۲۸ نفر بوده است(۷) و در مطالعه دیگری، فرد بیمار نخجوانی که جهت درمان سل به تبریز مراجعه کرده بود، دو نفر را آلوده به سل مقاوم به درمان نموده بود(۳۷).

حدود سه تا چهار هفته طول می‌کشد تا فرد تازه آلوده شده به باکتری، به فردی تبدیل شود که می‌تواند بیماری را به دیگران منتقل نماید. تماس نزدیک نقش اصلی در انتقال سل دارد و شیوع سل از طریق تماس نزدیک در حدود ۲/۵ درصد است(۳۸). ولی اگر این تماس طولانی مدت و به صورت مکرر صورت گیرد، میزان عفونت افزایش می‌یابد. تماس با افراد فعال از نظر

سل موجب انتقال عفونت می‌شود و افرادی که عفونت پنهانی دارند و به نظر می‌رسد مسری نباشند، تاخیر در تشخیص افراد آلوده موجب افزایش انتقال بیماری می‌گردد. با جداسازی افراد دارای سل فعال و درمان آن‌ها می‌توان از انتقال فرد به فرد سل جلوگیری نمود.

بعد از دو هفته درمان موثر افرادی که عفونت فعال حساس به دارو دارند، دیگر برای سایر افراد آلوده‌کننده نیستند. عواملی مانند تعداد میکروارگانیسم پراکنده شده در محیط، میزان تماس و مدت زمان تماس با فرد آلوده، بیماری‌زایی سویه *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* و سطح ایمنی میزبان در انتقال سل موثر می‌باشند. به هر حال تماس اتفاقی و کوتاه مدت بین فرد منبع و افراد حساس می‌تواند در مواردی موجب انتقال عفونت شود(۳۹) که این تماس اتفاقی و کوتاه مدت بین فرد منبع و افراد حساس می‌تواند در محل کار، ادارات، رستوران‌ها، قهوه‌خانه‌ها، مراکز تفریحی مانند ورزشگاه‌ها و وسایل نقلیه عمومی مانند اتوبوس‌ها رخ دهد. در انتقال از طریق تماس تصادفی، نوع سویه و بیماری‌زایی آن سویه مهم می‌باشد. سویه Harlingen در هلند(۷) و سویه CDC 1551 در ایالات متحده(۴۰) از طریق تماس تصادفی منتقل شده است.

انتقال سل به کودکان کم تر از پنج سال معمولاً از طریق اعضای خانواده یا افرادی که در محل مشخص با کودکان تماس طولانی داشتند، صورت می‌گیرد(۴۱). البته می‌تواند در موارد نادری در رستوران‌هایی که به صورت مکرر مراجعه می‌کنند، انتقال رخ دهد. حساس بودن کودکان کم سن و سال به جهت ضعف ایمنی ذاتی و اکتسابی آن‌ها می‌باشد(۴۲).

انتقال تصادفی سل استفاده از روش‌های انگشت‌نگاری DNA مانند IS6110-RFLP و MIRU را جهت شناسایی منابع انتقال سل ضروری می‌کند(۴۳) که با درمان کامل آن‌ها موارد جدید بیماری کاهش می‌یابد. زمانی که تشخیص یک بیمار مبتلا به سل با تاخیر روبرو می‌شود، بیمار از نظر اجتماعی فعال بوده و می‌تواند در جاهای مختلف با افراد دیگر تماس داشته باشد و موجب توسعه یک میکرو اپیدمی گردد(۷). با توجه به این‌که در استان آذربایجان شرقی، بیماران مبتلا به سل کشور آذربایجان پذیرش می‌شوند و تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سل تشخیص داده می‌شوند، لذا احتمال زیاد وجود دارد این افراد در زمان حضور در آذربایجان شرقی افرادی را آلوده به سل نمایند.

فاکتورهای خطر

تخمین زده می‌شود یک سوم جمعیت دنیا با باسیل سل آلوده شده باشند ولی تنها در ده درصد آن‌ها بیماری به‌صورت بالینی بروز می‌کند(۳). عواملی وجود دارند که موجب حساسیت مردم نسبت به عفونت با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* می‌شوند. به این عوامل فاکتورهای خطرساز گفته می‌شود. فاکتورهای خطر شامل فاکتورهای میزبان، محیطی و باکتریایی می‌گردد.

از فاکتورهای میزبان می‌توان از سن، جنس و نژاد نام برد. شیرخواران، کودکان زیر پنج سال و سالمندان به جهت ضعف سیستم ایمنی در مقابل سل حساس‌تر هستند و هم‌چنین افراد مسن بیکار با سطح زندگی پایین حساسیت بیش‌تری نسبت به سل دارند(۴۴). ولی در مواردی، جوانی نیز به عنوان فاکتور خطر می‌باشد(۴۵،۴۱) که به جهت ارتباط و تماس بیش‌تر با افراد مختلف می‌باشد. هم‌چنین فراوانی HIV در افراد جوان با شریک‌های جنسی متعدد نیز از ریسک فاکتورها می‌باشد، به طوری که امروزه انتقال سل در بیش‌تر جوامع در جنس مذکر بیش‌تر می‌باشد(۴۵،۱۰). ولی در مواردی تفاوتی در جنس مونث و مذکر در ابتلا به سل دیده نمی‌شود که احتمالاً به جهت اشتغال کم و فقر نسبتاً زیاد در جنس مونث می‌باشد(۴۶).

فاکتورهای ژنتیکی متعددی، فرد را برای ابتلا به سل مستعد می‌کنند. از این فاکتورها می‌توان از واریانت‌های ژن گیرنده ویتامین D (۴۷)، SLC11A1 (۴۸)، اینترلوکین ۱۰ (۴۹) و انترفرون گاما (۵۰) نام برد.

عوامل محیطی و فاکتورهای مرتبط با آن نقش مهمی در ابتلا به سل دارند، به‌طوری که تراکم جمعیت،

محرومیت از امکانات پزشکی(۲۳)، جایگاه اجتماعی و اقتصادی، اقلیت‌های قومی، زندانی بودن، مصرف سیگار، سوء تغذیه، عدم واکسیناسیون BCG(۴۱)، مصرف الکل، ساکن شهر بودن، مصرف‌کنندگان مواد مخدر تزریقی، بی‌خانمان‌ها(۵۱)، وجود مسلول در همسایگی و در خانواده، تماس نزدیک با بیماران، محل کار، تفریح(۵۲)، سفر به مناطق آلوده(۵۳)، مهاجرین(۲۵) و عفونت با ویروس HIV(۱۳) فاکتورهای خطر جهت ابتلا به سل می‌باشند. به‌طوری‌که ۱۳ درصد تمام افرادی که سل دارند، با ویروس HIV آلوده شده‌اند و افراد آلوده به HIV مشکل بهداشتی اساسی در جنوب آفریقا می‌باشند(۱۳،۳).

از فاکتورهای خطرساز در ابتلا به سل فاکتورهای باکتریایی می‌باشد. قابلیت سرایت و ویرولانس بودن در ایجاد بیماری مهم می‌باشد به‌طوری‌که برخی سویه‌ها مانند سویه Beijing(۵۴-۵۷)، Harlingen(۷) و CDC 1551(۴۰) سریع گسترش می‌یابند، به طوری که سویه Beijing بیش‌تر بیماری‌زا بوده و بهتر در مقابل سیستم ایمنی بیمار پایداری می‌کند.

کنترل سل

بیماری سل یک مشکل جهانی است. اگرچه با روش‌های موثر برای چندین دهه به‌طور موفقیت‌آمیز کنترل شده است، اما هنوز در بعضی از نواحی شیوع آن به طور غیر معمول بالاست و به عنوان عامل مرگ در میان مبتلایان به بیماری‌های عفونی خطرساز باقی مانده است. به طوری که در برخی کشورها همچون کامبوج، میانمار، موزامبیک، زیمبابوه و آفریقای جنوبی شیوع بیش از ۳۰۰ در صد هزار می‌باشد. در حالی که برخی از کشورها موفقیت چشم‌گیر در کنترل سل داشته‌اند، مانند چین که توانسته است شیوع سل را از ۱۵۳ در صد هزار در سال ۱۹۹۰ به ۷۳ در صد هزار در سال ۲۰۱۲ کاهش دهد. این کشور در هر سال حدود ۳ درصد شیوع سل را کاهش داده است(۳).

در ایران نیز کنترل سل موفقیت‌آمیز بوده است و میزان شیوع سل از ۳۵ در صد هزار در سال ۱۹۹۵ به ۲۰ در صد هزار در سال ۲۰۱۰ کاهش یافت. ولی بر اساس اعلام سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۲ کاهش نداشته است بلکه به ۲۱ در صد هزار رسیده است(۳). افزایش جزئی بیماران احتمالاً به خاطر افزایش بیماران آلوده به HIV، گزارش دقیق بیماران مبتلا به سل توسط مراکز بهداشتی می‌باشد و هم چنین افزایش شیوع سل می‌تواند ناشی از ورود ژنوتیپ Beijing از طریق بیماران افغانی باشد(۵۸،۵۴،۴۵) که از خصوصیات این ژنوتیپ گسترش سریع و ایجاد بیماری توسط آن می‌باشد(۵۷،۵۶،۵۴). متاسفانه واکسیناسیون با واکسن BCG از ابتلا به این ژنوتیپ *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* نمی‌تواند جلوگیری کند و درمان‌های روتین ضد سل در ریشه کنی سویه‌های ژنوتیپ Beijing چندان موثر نمی‌باشد(۵۶).

جهت کنترل سل در کشور پیشنهاد می‌شود با توجه به این که شیوع سل در بیماران مبتلا به HIV به مراتب از افراد غیر مبتلا به HIV بیش‌تر می‌باشد و از طرفی تعداد بیماران مبتلا به HIV در ایران رو به فزونی است، بیماران مبتلا به این ویروس از خطرات سل بیش‌تر آگاه گردند تا از روند درمان تبعیت نمایند و هم‌چنین چون مهاجران به دلیل داشتن عفونت پنهان در انتقال بیماری موثر می‌باشند(۵۹)، لذا مهاجران افغان دارای عفونت پنهان شناسایی شوند و درمان گردند تا از انتقال بیش‌تر سل به ایرانیان جلوگیری شود و از طرفی با توجه به این که اهالی کشور آذربایجان مبتلا به سل جهت درمان سل به شهرهای مرزی هم‌چون تبریز و اردبیل مراجعه می‌کنند و در طی استقرار در این شهرها با افراد مختلف تماس دارند، آن‌ها را آلوده می‌نمایند، لذا با این افراد مصاحبه صورت گیرد و عکس و مشخصات آن‌ها تهیه گردد تا جهت شناسایی منبع عفونت افراد آلوده شده استفاده گردد.

در ضمن جهت کنترل سل بهتر است محل کار و خانه بیماران مبتلا به سل مورد بازدید قرار گیرد تا

تماس‌های خطرناک و امکان انتقال شناسایی و از ابتلا افراد بیش تر به عفونت جلوگیری شود.

بحث

برای کنترل سل و شناسایی منابع عفونت بررسی اپیدمیولوژی ملکولی از طریق روش‌های تایپینگ ملکولی مناسب می‌باشند و جهت جلوگیری از انتشار سویه‌های مقاوم در مقابل سیستم ایمنی مانند سویه‌های ژنوتیپ Beijing شناسایی و درمان کامل مهاجران افغان ضروری است و همچ نین کنترل بیش‌تر در ورود بیماران مسلول از کشورهای همسایه لازم می‌باشد.

سپاسگزاری

از زحمات کارکنان مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز به خاطر همکاری در جمع‌آوری داده‌ها کمال تشکر را داریم. این مطالعه از حمایت مالی صندوق حمایت از پژوهشگران ریاست جمهوری به شماره طرح پژوهشی ۸۴۳۵۹۹ برخوردار بوده است.

References

1. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respir Med 2006; 100(11): 1862-1570.
2. Murray JF. Mycobacterium tuberculosis and the cause of consumption: from discovery to fact. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169(10): 1086-1088.
3. WHO. Global tuberculosis report. 2013. Available at: www.who.com/htm/tb/2013.11. Accessed February 10, 2014.
4. Sharma SK, Mohan A, Kadhiravan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management. Indian J Med Res 2005; 121(4): 550-567.
5. Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. Eur Respir J 2003; 22(5): 833-837.
6. Krüüner A, Hoffner SE, Sillastu H, Danilovits M, Levina K, Svenson SB, et al. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. J Clin Microbiol 2001; 39(9): 3339-3345.
7. Kiers A, Drost AP, van Soolingen D, Veen J. Use of DNA fingerprinting in international source case finding during a large outbreak of tuberculosis in The Netherlands. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1(3): 239-245.
8. Asgharzadeh M, Khakpour M, Salehi TZ, Kafil HS. Use of mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing to study Mycobacterium tuberculosis isolates from East Azarbaijan province of Iran. Pak J Biol Sci 2007; 10(21): 3769-3777.
9. Borgdorff MW, Nagelkerke NJ, de Haas PE, van Soolingen D. Transmission of Mycobacterium tuberculosis depending on the age and sex of source cases. Am J Epidemiol 2001; 154(10): 934-943.
10. Gutiérrez MC, Vincent V, Aubert D, Bizet J, Gaillot O, Lebrun L, et al. olecular fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis and risk factors for tuberculosis transmission in Paris, France, and surrounding area. J Clin Microbiol 1998; 36(2):486-492.
11. Ghebremichael S, Petersson R, Koivula T, Pennhag A, Romanus V, Berggren I, et al. Molecular epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Sweden. Microbes Infect 2008; 10(6): 699-705.
12. Asgharzadeh M, Shahbabian K, Samadi Kafil H, Rafi A. Use of DNA Fingerprinting in Identifying the Source Case of Tuberculosis

in East Azarbaijan Province of Iran. J Med Sci 2007; 7(3): 418-421.

13. Godfrey-Faussett P, Sonnenberg P, Shearer SC, Bruce MC, Mee C, Morris L, Murray J. Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining community. Lancet 2000; 356(9235): 1066-1071.
14. Vuković D, Rüsch-Gerdes S, Savić B, Niemann S. Molecular epidemiology of pulmonary tuberculosis in belgrade, central serbia. J Clin Microbiol 2003; 41(9): 4372-4377.
15. Foxman B, Riley L. Molecular epidemiology: focus on infection. Am J Epidemiol 2001; 153(12): 1135-1141.
16. Murray M, Alland D. Methodological problems in the molecular epidemiology of tuberculosis. Am J Epidemiol 2002; 155(6): 565-571.
17. Levin BR, Lipsitch M, Bonhoeffer S. Population biology, evolution, and infectious disease: convergence and synthesis. Science 1999; 283(5403): 806-809.
18. Haghdoost AA. Molecular epidemiology, concepts and domains. J Kernan Univ Med Sci 2008; 15(1): 97-103 (Persian).
19. Borgdorff MW, van den Hof S, Kalisvaart N, Kremer K, van Soolingen D. Influence of sampling on clustering and associations with risk factors in the molecular epidemiology of tuberculosis. Am J Epidemiol 2011; 174(2): 243-251.
20. Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, Haas WH, Hermans PW, Martín C, et al. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of Mycobacterium tuberculosis complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. J Clin Microbiol 1999; 37(8): 2607-2618.
21. Nasehi MM, Moosazadeh M, Amiresmaeili MR, Parsaee MR, Nezammahalleh A. The Epidemiology of Factors Associated with Screening and Treatment Outcomes of Patients with Smear Positive Pulmonary tuberculosis: A Population-Based Study. J Mazandaran Univ Med Sci 2012; 21(Supple 1): 9-18 (Persian).
22. Borgdorff MW, Nagelkerke NJ, van Soolingen D, Broekmans JF. Transmission of tuberculosis between people of different ages in The Netherlands: an analysis using DNA fingerprinting. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3(3): 202-206.
23. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. J Clin Microbiol 2001; 39(6): 2213-2218.
24. Asgharzadeh M, Jahantabi AR, Shahbabian K, Nahaei MR, Rafi A. Detection of Ethambutol-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by MAS-PCR method and comparison with Proportion. J Mazandaran Univ Med Sci 2007; 17(57): 50-56 (Persian).
25. Maguire H, Dale JW, McHugh TD, Butcher PD, Gillespie SH, Costetsos A, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in London 1995-7 showing low rate of active transmission. Thorax 2002; 57(7): 617-622.
26. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J Clin Microbiol 1993; 31(2): 406-409.

27. Thierry D, Brisson-Noël A, Vincent-Lévy-Frébault V, Nguyen S, Guesdon JL, Gicquel B. Characterization of a Mycobacterium tuberculosis insertion sequence, IS6110, and its application in diagnosis. J Clin Microbiol 1990; 28(12): 2668-2673.
28. van Soolingen D, de Haas PE, Hermans PW, van Embden JD. DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*. Methods Enzymol 1994; 235: 196-205.
29. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, van Soolingen D, Kuijper S, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology. J Clin Microbiol 1997; 35(4): 907-914.
30. Blackwood KS, Wolfe JN, Kabani AM. Application of mycobacterial interspersed repetitive unit typing to Manitoba tuberculosis cases: can restriction fragment length polymorphism be forgotten? J Clin Microbiol 2004; 42(11): 5001-5006.
31. Asgharzadeh M, Samadi Kafil H, Khakpour M. Comparison of mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat and IS6110-RFLP methods in identifying epidemiological links in patients with tuberculosis in Northwest of Iran. Ann Microbiol 2008; 58(2): 333-339.
32. Roring S, Scott A, Brittain D, Walker I, Hewinson G, Neill S, et al. Development of variable-number tandem repeat typing of Mycobacterium bovis: comparison of results with those obtained by using existing exact tandem repeats and spoligotyping. J Clin Microbiol 2002; 40(6): 2126-2133.
33. Ruiz M, Rodríguez JC, Rodríguez-Valera F, Royo G. Amplified-fragment length polymorphism as a complement to IS6110-based restriction fragment length polymorphism analysis for molecular typing of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 2003; 41(10): 4820-4822.
34. Singh SP, Salamon H, Lahti CJ, Farid-Moyer M, Small PM. Use of pulsed-field gel electrophoresis for molecular epidemiologic and population genetic studies of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 1999; 37(6): 1927-1931.
35. Nicas M, Nazaroff WW, Hubbard A. Toward understanding the risk of secondary airborne infection: emission of respirable pathogens. J Occup Environ Hyg 2005; 2(3): 143-154.
36. Cole EC, Cook CE. Characterization of infectious aerosols in health care facilities: an aid to effective engineering controls and preventive strategies. Am J Infect Control 1998; 26(4): 453-464.
37. Asgharzadeh M, Shahbabian K, Majidi J, Aghazadeh AM, Amini C, Jahantabi AR, et al. IS6110 restriction fragment length polymorphism typing of Mycobacterium tuberculosis isolates from East Azerbaijan Province of Iran. Mem Inst Oswaldo Cruz 2006; 101(5): 517-521.
38. Hwang TJ, Ottmani S, Uplekar M. A rapid assessment of prevailing policies on tuberculosis contact investigation. Int J Tuberc Lung Dis 2011; 15(12):1620-1623.
39. Golub JE, Cronin WA, Obasanjo OO, Coggin W, Moore K, Pope DS, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis through casual contact with an infectious case. Arch Intern Med 2001; 161(18): 2254-2258.
40. Valway SE, Sanchez MP, Shinnick TF, Orme I, Agerton T, Hoy D, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of Mycobacterium tuberculosis. N Engl J Med 1998; 338(10): 633-639.

41. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child 2005; 90(6): 624-628.
42. Duarte R, Tavares E, Miranda A, Carvalho A. Tuberculosis in a child - search for the infected adult nearby; case report, Portugal, 2007. Euro Surveill 2009; 14(36): 19326.
43. Asgharzadeh M, Kafil HS, Roudsary AA, Hanifi GR. Tuberculosis transmission in Northwest of Iran: using MIRU-VNTR, ETR-VNTR and IS6110-RFLP methods. Infect Genet Evol 2011; 11(1): 124-131.
44. Asgharzadeh M, Alibakhshi A, Ranjbari J, Hanifi GR, Khalili I, Razmarai N, et al. Study role of age in contact dependent transmission of mycobacterium tuberculosis in northwest of iran by is6110-rflp method. Modares Journal of Medical Sciences: Pathobiology 2009; 12(1): 11-16 (Persian).
45. Farnia P, Mohammadi F, Masjedi MR, Varnerot A, Zarifi AZ, Tabatabee J, et al. Evaluation of tuberculosis transmission in Tehran: using RFLP and spoligotyping methods. J Infect 2004; 49(2):94-101.
46. Asgharzadeh M, Yousefee S, Samadi Kafil H, Nahaei MR, Khalil A, Akhi MT. Comparing Transmission of Mycobacterium tuberculosis in East Azarbaijan and West Azarbaijan Provinces of Iran by Using IS6110-RFLP Method. Biotechnology 2007; 6(2): 273-277.
47. Wilbur AK, Kubatko LS, Hurtado AM, Hill KR, Stone AC. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility M. tuberculosis in native Paraguayans. Tuberculosis (Edinb) 2007; 87(4): 329-337.
48. Singh A, Gaughan JP, Kashyap VK. SLC11A1 and VDR gene variants and susceptibility to tuberculosis and disease progression in East India. Int J Tuberc Lung Dis 2011; 15(11): 1468-1474.
49. Oral HB, Budak F, Uzaslan EK, Baştürk B, Bekar A, Akalin H, et al. Interleukin-10 (IL-10) gene polymorphism as a potential host susceptibility factor in tuberculosis. Cytokine 2006; 35(3-4): 143-147.
50. Ding S, Li L, Zhu X. Polymorphism of the interferon-gamma gene and risk of tuberculosis in a southeastern Chinese population. Hum Immunol 2008; 69(2): 129-133.
51. Kik SV, Verver S, van Soolingen D, de Haas PE, Cobelens FG, Kremer K, et al. Tuberculosis outbreaks predicted by characteristics of first patients in a DNA fingerprint cluster. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(1): 96-104.
52. Borrell S, Español M, Orcau A, Tudó G, March F, Caylà JA, et al. Factors associated with differences between conventional contact tracing and molecular epidemiology in study of tuberculosis transmission and analysis in the city of Barcelona, Spain. J Clin Microbiol 2009; 47(1): 198-204.
53. Verhagen LM, van den Hof S, van Deutekom H, Hermans PW, Kremer K, Borgdorff MW, et al. Mycobacterial factors relevant for transmission of tuberculo sis. J Infect Dis 2011; 203(9): 1249-1255.
54. Rohani M, Farnia P, Naderinasab M, Sadeghian A, Khajeh Karam Aldini M, Moniri R. Frequency of beijing genotype in mycobacterium tuberculosis strains isolated from tuberculosis patients in city of Mashhad. J Mazandaran Univ Med Sci 2007; 17(60): 79-86 (Persian).

55. Parwati I, Alisjahbana B, Apriani L, Soetikno RD, Ottenhoff TH, van der Zanden AG, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype is an independent risk factor for tuberculosis treatment failure in Indonesia. J Infect Dis 2010; 201(4): 553-557.
56. Parwati I, van Crevel R, van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains. Lancet Infect Dis 2010; 10(2): 103-111.
57. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, García I, Cabrera P, et al. Epidemiological evidence of the spread of a Mycobacterium tuberculosis strain of the Beijing genotype on Gran Canaria Island. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164(7): 1165-1170.
58. Farnia P, Masjedi MR, Mirsaeidi M, Mohammadi F, Ghanavi J, Vincent V, et al. Prevalence of Haarlem I and Beijing types of Mycobacterium tuberculosis strains in Iranian and Afghan MDR-TB patients. J Infect 2006; 53(5): 331-336.
59. Borgdorff MW, van den Hof S, Kremer K, Verhagen L, Kalisvaart N, Erkens C, et al. Progress towards tuberculosis elimination: secular trend, immigration and transmission. Eur Respir J 2010; 36(2): 339-347.