

بررسی فراوانی عفونت سل نهفته در بیماران مبتلا به سرطان ریه و مقایسه آن با افراد سالم

الهام علی پورفایز: کارشناسی ارشد ایمنی‌شناسی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
***مهدی شکرابی:** دانشیار، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی ایران، تهران، ایران، و مرکز تحقیقات ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول).
 m_shekarabi@yahoo.com

سید علی جواد موسوی: استاده، مجتمع آموزشی پژوهشی حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
علی اکبر دلبندی: استادیار، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی ایران، تهران، ایران، و مرکز تحقیقات ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
سیاوش کورانی فر: استادیار، مجتمع آموزشی پژوهشی حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
شهرام تیموریان: دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
محمد رضا بلوری: دانشجوی دکتری ایمنی‌شناسی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
مجید خوش میرصفا: دانشجوی دکتری ایمنی‌شناسی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
عاطفه صادقی شرمه: کارشناسی ارشد ایمنی‌شناسی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۶/۹/۲۰ | تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: سرطان ریه، پنجمین سرطان شایع در ایران است که نسبت ابتلای آن در مردان و زنان به ترتیب ۱/۵ و ۱۰/۵ در هر ۱۰۰ هزار نفر می‌باشد. مطالعه عفونت سل نهفته در بیماران مبتلا به سرطان ریه، به دلیل احتمال فعال‌شدن آن در طی شیمی‌درمانی و افزایش میزان مرگ‌ومیر، از اهمیت قابل توجهی برخوردار است. از این‌رو این مطالعه با هدف بررسی فراوانی سل نهفته در بیماران مبتلا به سرطان ریه و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مورد-شاهدی که بصورت مقطعی از سال ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶ انجام شد، ۲۹ نفر بیمار مبتلا به سرطان ریه تازه تشخیص داده شده و ۴۰ نفر فرد سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک افراد مورد مطالعه در پرسشنامه‌ای ثبت شد. در این مطالعه جهت بررسی عفونت سل نهفته از تست IGRAs (کوانتی-فرون) استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد فراوانی سل نهفته در مبتلایان به سرطان ریه ۲۴/۱٪ و در گروه سالم ۲۲/۵٪ می‌باشد. همچنین با بررسی تأثیر مصرف سیگار در ابتلای به سرطان ریه و نیز استعداد ابتلا به LTBi، نتایج نشان داد که سیگار با ابتلا به بیماری سرطان ریه و نیز ابتلای به LTBi در افراد سالم ارتباط معناداری دارد ($p < 0.007$).

نتیجه‌گیری: به دلیل بالا بودن فراوانی LTBi در بیماران مبتلا به سرطان ریه نسبت به افراد سالم توصیه می‌شود که غربالگری برای LTBi در افراد پرخطر قبل از هرگونه درمان انجام شود. همچنین با توجه به نقش سیگار در ابتلا به سرطان ریه و نیز استعداد ابتلا به LTBi در افراد سالم، توجه به ترک سیگار در برنامه مراقبت‌های بهداشتی، پیشگیری و درمان بیماران ریوی توصیه می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: عفونت سل نهفته، سرطان ریه، IGRA، مصرف سیگار

مقدمه

وکلورکتال در اروپا (۲) و پنجمین سرطان شایع در ایران است. شیوع سرطان ریه در مردان ۷۳٪ است، یعنی نسبت ابتلا به صورت ۱/۵ و ۱۰/۵ در هر ۱۰۰ هزار نفر به ترتیب در مردان و زنان (۳) و بالاترین میزان بروز آن در سنین ۵۵ تا ۶۰ سالگی می‌باشد. ۸۵-۹۰ درصد علت سرطان ریه مصرف دخانیات است (۴). اما فاکتورهای دیگری از جمله عوامل ژنتیکی، آلودگی هوا و مواد کارسینوژن مانند آزبست، دود سیگار فرد ثالث و رژیم غذایی هم

سرطان ریه از جمله بیماری‌های شایع دستگاه ریوی می‌باشد که مشخصه آن رشد کنترل نشده سلول در بافت ریه می‌باشد. این بیماری در مراحل ابتدایی هیچ نشانه‌بالینی ندارد و بیماران اغلب زمانی به پزشک مراجعه می‌کنند که بیماری در مراحل پیشرفته قرار دارد و در نتیجه آمار مرگ وابسته به این سرطان رقم بالایی دارد (۱). این بیماری سومین سرطان شایع بعد از سرطان سینه

شد. مطالعات زیادی توسط Bayle در این رابطه انجام شده است. در اکثر مطالعات هم‌زمانی این دو بیماری را بین ۱ تا ۴ درصد ذکر کرده‌اند. در مطالعه‌ای که در ایران انجام شده بود ۴ درصد بیماران مبتلا به سرطان ریه به طور هم‌زمان سل فعال ریوی و ۱/۶ درصد بیماران سابقه سل ریوی داشتند (۱۲). یک مشکل اساسی در هم‌زمانی این دو بیماری تأخیر در تشخیص است. اغلب مطالعات نشان داده‌اند که فاصله طولانی قبل از تشخیص سرطان وجود داشته است. بیمارانی که ضایعه قبلی سل دارند و بعد دچار سرطان ریه می‌شوند نیاز به توجه بیشتری دارند تا آن‌هایی که فقط سرطان ریه دارند. در این‌گونه افراد باید سل با یافته‌های پاتولوژیک و مطالعات میکروبیولوژیک تأیید شوند. به عبارت دیگر اگر این دو بیماری باهم پیشرفت کنند، تشخیص نسبت به زمانی که قبلاً سرطان تشخیص داده شده باشد و بعد سل ریوی اضافه شود، مشکل‌تر است. در مطالعه‌ی دیگری که هم‌زمانی برونکوزنیک کارسینوما و سل ریوی گزارش شده است، اشاره شده که این بیماران اکثراً مردان سیگاری در دهه ۵۰ و ۶۰ زندگی خود بودند (۱۳). در مطالعه دیگری از ۱۶۳۵ بیمار با سرطان اولیه ریه، ۲۰ نفر قبلاً تحت تراکوپلاستی برای درمان سل ریوی قرار گرفته بودند که اکثر این بیماران حداقل ۲۰ سال سابقه مصرف سیگار داشته‌اند. در اکثر مطالعات، بیماران، مردان مسن با سابقه مصرف طولانی‌مدت سیگار می‌باشند (۱۴).

بیماری سل ریوی عامل خطر برای سرطان ریه بوده و در افراد سیگاری و مبتلا به این عفونت، خطر ابتلا به سرطان ریه بیش از ۲/۵ برابر افزایش می‌یابد (۱۵، ۱۶). نتایج حاصل از مطالعه Yung و همکارانش در چین در سال ۲۰۱۱، نشان داد که بین بیماری سل و خطر ابتلا به سرطان ریه ارتباط معنی‌دار وجود داشته و خطر ابتلا به سرطان ریه در بیماران دارای عفونت سل در مقایسه با افراد عادی جامعه بسیار بیشتر است (۱۷). Ramana و Kumar و همکارانش با انجام مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۶ در کانادا، نتوانستند ارتباط معناداری بین بیماری سل و سرطان ریه کشف کنند (۱۸). برغم وجود مطالعات متعدد در زمینه بررسی ارتباط بین

می‌توانند از عوامل مرتبط با این سرطان باشند (۵)، (۶). امروزه بیماری سل نیز به عنوان یک عامل مهم مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به سرطان ریه محسوب می‌شود.

یک سوم جمعیت جهان با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده هستند. در سال ۱۹۹۶ بیش از ۶ میلیون بیمار مبتلا به بیماری سل (TB) در جهان گزارش شده است. چندین عامل اساسی برای این آمار وجود دارد که مهمترین آنها انتشار سریع سل، تراکم جمعیت و وجود جمعیت با مقاومت اولیه کم هستند. مطالعات نشان می‌دهد که حدود ۵-۱ درصد بیماران با سل ریوی بطور هم‌زمان سرطان ریه نیز دارند (۷، ۸). همچنین این احتمال وجود دارد که سرطان در محل اسکار قدیمی سل ایجاد شود و احتمالاً باعث فعال شدن یک کانون نهفته سلی و سل فعال ریوی شود. در بسیاری از بیماران، سرطان از نظر آناتومیکی در محلی دورتر از محل اسکار قدیمی سل ایجاد می‌شود. وقتی که سل ریوی و سرطان ریه به طور هم‌زمان اتفاق می‌افتند، تشخیص سرطان اغلب مشکل است. اسکار محل سل ممکن است باعث تحریک سلول‌های اپیتلیال در پارانشیم ریه و برونشیول‌ها شده و در نتیجه پرولیفراسیون و متاپلازی سلول‌ها رخ دهد. گزارشاتی از یکسان بودن محل اسکار و تومور و پیشرفت تومور از کناره‌های اسکار در دست است (۹). در نتیجه در هر مرد سیگاری با سن بالا که به TB مبتلا است باید بررسی سیتولوژیک نیز، از نظر بدخیمی‌ها انجام شود (۱۰).

ارتباط بین ابتلا به سرطان ریه و فعال شدن سل به دو طریق امکان‌پذیر است؛ اولاً درمان‌های ضدسرطان مانند شیمی‌درمانی منجر به سرکوب سیستم ایمنی می‌شود که می‌تواند منجر به مستعد شدن فرد برای فعال شدن دوباره سل شود، ثانیاً عوامل خطر مشترکی بین سرطان ریه و بیماری سل وجود دارد که از آن جمله می‌توان به سیگار کشیدن، مصرف الکل، بیماری مزمن انسدادی ریوی (COPD) و آلوده شدن با HIV اشاره کرد (۱۱). هم‌زمانی سل ریوی و برونکوزنیک کارسینوما برای اولین بار در سال ۱۸۱۰ گزارش

سایر بدخیمی‌ها را نداشتند، افرادی که سابقه بیماری‌های عفونی نداشتند، افرادی که سابقه ناکارآمدی کلیه، سیروز کبدی و نیز برداشت معده (Gastrectomy) را نداشتند، افرادی که سابقه دریافت پیوند نداشتند و بیمارانی که آگاهانه، رضایت‌نامه را جهت ورود به مطالعه پر نموده بودند. همچنین معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از بیمارانی که فاقد یک یا چند عدد از معیارهای ورود به مطالعه بودند و بیمارانی که سابقه ابتلا به بیماری سل فعال داشتند.

در این مطالعه به منظور جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک از قبیل سن، جنس و نیز عادات سیگار کشیدن در هر دو گروه سالم و بیمار از پرسشنامه از پیش تهیه شده، استفاده گردید. در مطالعه حاضر افراد از نظر مصرف سیگار به ۳ گروه: مصرف سیگار در حال حاضر (Current Smoker)، افرادی که سیگار را ترک کرده‌اند (Ex-Smoker) و افرادی که هرگز مصرف سیگار نداشتند (Never-smoker) تقسیم‌بندی شدند.

در این مطالعه برای بررسی وجود عفونت سل نهفته در افراد مورد مطالعه آزمایش IGRAs (Interferon- γ release assays) انجام شد. این آزمایش با استفاده از کیت QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) QIAGEN (Maryland, USA) انجام شد. برای انجام این آزمایش، خون محیطی تام جمعیت بیمار و افراد سالم در لوله‌های موجود در کیت IGRAs، سالی (به عنوان کنترل منفی)، فیتوهماگلوئینین (به عنوان کنترل مثبت) و پپتیدهایی از پروتئین‌های ESAT-6، CFP-10 و TB7.7 به عنوان تست اصلی به مدت ۲۴-۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس نمونه‌ها را به مدت ۱۵ دقیقه در $3000 \times g$ سانتریفوژ کرده و فاز پلاسما جمع‌آوری شد. سپس غلظت IFN- γ پلاسما، توسط دستورالعمل کیت ایزا تعیین و نتایج توسط نرم‌افزار محاسبه گردید.

بر اساس دستور کیت اگر پاسخ IFN- γ به آنتی‌ژن‌های TB منهای کنترل منفی برابر با 0.35 (IU)/ml \geq و همچنین > 0.25 کنترل منفی باشد، نتیجه تست مثبت است، اگر هر یک از

بیماری سل فعال و سرطان ریه، مطالعات محدودی در جهت بررسی فراوانی عفونت سل نهفته (LTBI) در مبتلایان به سرطان ریه صورت گرفته است. Bordignon و همکارانش در مطالعه‌ای مقطعی در ایتالیا، با توجه به نتایج بررسی‌های خود گزارش کرده‌اند که ۲۹/۶ درصد از افرادی که مبتلا به سرطان ریه بوده‌اند، عفونت سل نهفته نیز داشته‌اند (۱۹). همچنین نتایج مطالعه Wen-chienfan و همکارانش در تایوان نشان داد یک چهارم افرادی که سرطان ریه در آنها به تازگی شناسایی شده، به طور هم‌زمان عفونت سل نهفته نیز داشتند که نسبت این عفونت در بیماران سرطانی مزبور ۲۸/۲ درصد بوده است (۲۰). امروزه به منظور کاهش خطر ابتلا به TB در بیماران با سیستم ایمنی تضعیف شده، تشخیص و درمان عفونت سل نهفته در جهان، بخصوص در کشورهای در حال توسعه پیشنهاد می‌شود. به همین منظور در این مطالعه، فراوانی عفونت سل نهفته در بیماران مبتلا به سرطان ریه و افراد سالم مورد مطالعه قرار گرفته است.

روش کار

در مطالعه مورد-شاهدی حاضر که از تیرماه ۱۳۹۵ تا مردادماه ۱۳۹۶ انجام شد، بر اساس معیارهای ورود، تعداد ۲۹ نفر از بیماران مبتلا به سرطان ریه مراجعه کننده به بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) که بیماری آن‌ها تازه تشخیص داده شده بود (New case)، و نیز تعداد ۴۰ فرد سالم که برای کنترل سلامتی به آزمایشگاه‌های این بیمارستان مراجعه و با تأیید پزشک متخصص فاقد هرگونه علائمی دال بر ابتلا به بیماری‌های ریوی یا هرگونه بیماری دیگری بودند، انتخاب شدند.

معیارهای ورود به پژوهش در گروه بیماران عبارت بودند از بیمارانی که سرطان ریه در آن‌ها با پاتولوژی مورد تأیید قرار گرفته بود، بیمارانی که هیچ نوع داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی دریافت نکرده بودند، بیمارانی که سابقه شیمی‌درمانی نداشتند، افرادی که سابقه بیماری‌های خودایمن، بیماری‌های نقص ایمنی و

سال و در گروه سالم 13 ± 56 با میانه ۵۴ سال بدست آمد. بر اساس مصرف یا عدم مصرف سیگار نتایج در جدول ۱ نشان داده شد. همانطور که در جدول ۱ مشاهده می شود، ۲۴/۷ درصد کل جمعیت در حال حاضر سیگار مصرف می کنند و تقریباً ۶۲ درصد هرگز مصرف سیگار نداشته اند. نتایج حاصل از انجام آزمایش IGRAs در افراد مورد مطالعه نشان داد در گروه مبتلایان به سرطان ریه ۲۴/۱ درصد بیماران و در گروه افراد سالم نیز ۲۲/۵ درصد آن‌ها دارای جواب تست کوانتی فرون مثبت بوده ($p < 0/001$) و به عبارتی دارای عفونت سل نهفته می باشند (جدول-۲). تأثیر سیگار بین گروه‌های $LTBi^+$ و $LTBi^-$ با استفاده از آنالیز آماری پیرسون کای اسکوار و نسبت شانس مورد تجزیه قرار گرفت که نتایج آن در جدول-۳ نشان داده شده است.

بحث و نتیجه گیری

عفونت سل نهفته ممکن است در طی چند سال یا چند دهه بعد از عفونت اولیه با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به سمت بیماری فعال TB سیر کند (۲۱)، در نتیجه افراد مبتلا به عفونت سل

این موارد مشاهده نشد نتیجه تست منفی است و در صورتیکه کنترل منفی پاسخی $(IU/ml) > 8$ و یا کنترل مثبت پاسخی برابر با $0/5 IU/ml <$ داشته باشد، نتیجه تست به صورت حدواسط (Indeterminate) می باشد.

کلیه نتایج بدست آمده با استفاده از آزمون آماری پیرسون کای اسکوار (χ^2 test)، در نرم افزار SPSS ورژن ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته و بصورت فراوانی (درصد)، نسبت شانس ابتلا (Odds Ratio) و ۹۵ درصد فاصله اطمینان (95% CI) گزارش شدند.

یافته‌ها

در این پژوهش تعداد ۲۹ نفر از بیماران مبتلا به سرطان ریه و ۴۰ نفر از افراد سالم که حائز شرایط ورود به مطالعه بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. توزیع جنس در مطالعه انجام یافته به این صورت بود که از ۲۹ بیماران مبتلا به سرطان ریه ۲۱ نفر مرد (۷۲٪/۴) و ۸ نفر زن (۲۷٪/۶) و در گروه کنترل سالم نیز از ۴۰ نفر، ۲۶ نفرشان مرد (۶۵٪) و ۱۴ نفرشان زن (۳۵٪) بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به سرطان ریه 10 ± 64 با میانه ۶۵

جدول ۱- فراوانی مصرف سیگار در گروه‌های مورد مطالعه

| گروه‌ها | مصرف سیگار در حال حاضر (%) | مصرف سیگار در گذشته (%) | هرگز مصرف نداشته (%) |
|------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|
| کانسر ریه | ۷ (۲۴/۱) | ۸ (۲۷/۶) | ۱۴ (۴۸/۳) |
| افراد سالم | ۱۰ (۲۵) | ۱ (۲/۵) | ۲۹ (۷۲/۵) |
| جمع کل | ۱۷ (۲۴/۷) | ۹ (۱۳) | ۴۳ (۶۲/۳) |

جدول ۲- مقایسه فراوانی عفونت سل نهفته بین بیماران مبتلا به سرطان ریه و افراد سالم

| گروه‌ها | فراوانی $LTBi$ بر حسب تست IGRAs |
|-----------------------|---|
| افراد سالم | مثبت (%) ۹ (۲۲/۵) منفی (%) ۳۱ (۷۷/۵) |
| مبتلایان به سرطان ریه | مثبت (%) ۷ (۲۴/۱) منفی (%) ۲۲ (۷۵/۹) |
| جمع کل | ۱۶ ۵۴ |

جدول ۳- بررسی تأثیر سیگار در استعداد ابتلا به $LTBi$

| p | Confidence interval (Lower-Upper) | Odd ratio | گروه‌ها |
|-------|-----------------------------------|-----------|----------------------|
| ۰/۰۸ | (۰/۸۸۵-۸۴/۸۳۶) | ۸/۶۶۷ | Lung Cancer $LTBi^+$ |
| | | | Lung Cancer $LTBi^-$ |
| ۰/۰۰۷ | (۱/۹۳۰-۵۶/۰۴۱) | ۱۰/۴۰۰ | Control $LTBi^+$ |
| | | | Control $LTBi^-$ |
| ۰/۵۸۵ | (۰/۲۳۹-۳۷/۶۷۳) | ۳ | Lung Cancer $LTBi^+$ |
| | | | Control $LTBi^+$ |

LTBi در سرطان‌هایی که تازه تشخیص داده شده‌اند و آماده برای انجام شیمی‌درمانی هستند، بالاست و بهتر است قبل از شیمی‌درمانی برای LTBi درمان شوند. در حقیقت سرطان پیش‌بینی‌کننده بالینی برای افزایش خطر ابتلا به عفونت سل ریوی فعال است که مرتبط با سرکوب شدن سیستم ایمنی در نتیجه شیمی‌درمانی، کاهش مقاومت در برابر عفونت و فاکتورهای خطر مشترک مانند مصرف سیگار است، و لذا احتمال ابتلا به عفونت سل ریوی در افراد مبتلا به سرطان مجاری تنفسی-گوارشی خیلی بالاست (۱۱). نکته‌ای که بسیار حائز اهمیت است و در اکثر مطالعات بدان اشاره شده این است که در افرادی که مبتلا به سل ریوی نهفته هستند، احتمال فعال شدن عفونت سل نهفته، در بیماری‌های مزمن مانند سرطان افزایش می‌یابد (۲۴). در نتیجه مطابق نظر متخصصین، غربالگری برای عفونت سل نهفته در افراد پرخطر مانند بیماران مبتلا به سرطان ریه قبل از هرگونه درمان توصیه می‌شود.

سیگار به تنهایی مهم‌ترین عامل خطر برای ابتلا به بیماری‌های ریوی، قابل پیشگیری و یک علت مهم مرگ زودرس می‌باشد به طوری‌که تخمین زده می‌شود در سال ۲۰۲۰ میلادی، ۸/۴ میلیون نفر به خاطر سیگار فوت خواهند کرد. در سال ۱۹۵۶ هیل و دال عنوان کردند که ارتباط آشکاری بین سیگار کشیدن و مرگ و میر ناشی از سل وجود دارد اما اطلاعات و تحقیقات بیشتری نیاز است تا رابطه علت معلولی سیگار و سل ریوی مورد قبول واقع شود. اینکه آیا سیگار خود عاملی برای ایجاد این بیماری به شمار می‌رود یا نه، با توجه به عوامل فراوان دخیل در ایجاد بیماری سل، جای تأمل وجود دارد (۲۵). مطالعات متاآنالیز نشان داده‌اند که استعمال دخانیات احتمال ابتلا به عفونت سل ریوی را ۱/۵ تا ۲ برابر افزایش می‌دهد. در حالیکه در رابطه با تأثیر سیگار بر استعداد ابتلا به LTBi مطالعات کمی انجام شده است. مطالعه‌ای که Horne و همکارانش در سال ۲۰۱۲ با استفاده از داده‌های مبتنی بر جمعیت از بررسی ملی بهداشت و تغذیه (NHANES) انجام دادند، نشان داد که مصرف سیگار در حال حاضر در ابتلا به LTBi

نهفته بزرگترین مخزن باسیل سل می‌باشند. تاکنون مطالعات گسترده‌ای برای مشخص نمودن سطح ایمنی بدن و نیز اثرات محیطی در بیماری‌زایی باسیل سل صورت گرفته است. نتایج حاصل از این مطالعات نشان می‌دهند که عوامل متعددی در استعداد پیشرفت سل نهفته به سل فعال موثر می‌باشند؛ از جمله این عوامل می‌توان به عفونت با ویروس نقص ایمنی، سوء تغذیه، کاربرد شیمی‌درمانی و داروهای استروئیدی و نیز عوامل دارویی ضد فاکتور نکروز دهنده توموری اشاره نمود. امروزه به منظور کاهش ریسک بیماری TB در بیماران با سیستم ایمنی تضعیف شده، تشخیص و درمان LTBi در جهان، بخصوص در کشورهای در حال توسعه پیشنهاد می‌شود، به همین منظور در این مطالعه ابتدا فراوانی LTBi در بیماران مبتلا به سرطان ریه تازه تشخیص داده شده بررسی و نتایج آن با فراوانی LTBi در گروه افراد سالم مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که فراوانی LTBi در بیماران مبتلا به سرطان ریه نسبت به افراد سالم به طور معناداری بالاتر است. این نتایج کاملاً در راستای مطالعات قبلی است که نشان می‌دهند در افراد دارای بیماری‌های ریوی نسبت به افراد سالم، احتمال ابتلا به LTBi بیشتر است. در همین راستا در مطالعه کوهورت که در تایوان انجام شد، مشخص شد که افراد مبتلا به بیماری‌های مجاری تنفسی-گوارشی، سرطان‌های خونی و ریه مستعد ابتلا به عفونت سل نهفته هستند (۲۲).

در مطالعه‌ای که توسط Wen-Chien Fan و همکارانش در سال ۲۰۱۴ انجام شد نشان داده شد که نسبت افراد مبتلا به LTBi در بیماران مبتلا به سرطان ریه ۲۸/۲ درصد و در افراد سالم ۲۳/۸ درصد می‌باشد (۲۰). در مطالعه دیگری که Bordignon و همکارانش انجام دادند مشخص شد که ۲۹/۶ درصد افراد مبتلا به سرطان ریه دارای عفونت LTBi هستند (۲۳) که نتایج مطالعه ما با این نتایج همخوانی دارد. همچنین نتایج مطالعه کوهورت که توسط Dennis F. Simonsen و همکارانش در سال ۲۰۱۶ در جمعیت دانمارکی انجام شد، نشان داد که فراوانی

سیگاری با ژنوتیپ MMP9 را گزارش کرده‌اند. بنابراین طبق مطالعات انجام یافته می‌توان نتیجه‌گیری کرد که استعمال دخانیات بیشتر از هر عامل مطالعه‌شده‌ی دیگر مانند سن و جنس خطر ابتلا به سرطان ریه را افزایش می‌دهد. در مورد این که سیگار چگونه باعث افزایش خطر ابتلا به سل می‌شود، نیز بحث زیادی وجود دارد.

مطالعات نشان می‌دهند که تقریباً یک سوم جمعیت دنیا ممکن است به باسیل سل آلوده باشند ولی سالانه تنها ۸ میلیون نفر به سل فعال مبتلا می‌شوند. بنابراین تبدیل یک عفونت سلی به بیماری فعال به عوامل متعددی وابسته است که از جمله آنها وضعیت ایمنی فرد می‌باشد. اکثر بررسی‌ها تأثیر سیگار را بر تضعیف دفاع بدن نشان می‌دهند (۲۹). مصرف سیگار باعث اختلال در عملکرد ماکروفاژهای آلوئولی می‌شود و تحریک آنها باعث یک پاسخ التهابی موضعی می‌گردد، نیکوتین موجود در سیگار عرضه آنتی‌ژن برای ایجاد یک پاسخ ایمنی اختصاصی را سرکوب می‌کند. در نتیجه دفاع اختصاصی بدن مختل می‌شود. علاوه بر این نیکوتین باعث آنرژزی سلول‌های T می‌شود و با واسطه عمل ماکروفاژهای آلوئولی عملکرد سلول‌های NK را هم به شدت کاهش می‌دهد (۲۹). تمام این موارد به اختلال ایمنی سلولی فرد منجر شده و وی را مستعد به عفونت با عوامل بیماری‌زای داخل سلولی از جمله میکوباکتریوم توبرکولوزیس می‌کند (۳۰).

در پاسخ به اینکه مصرف سیگار با چه مکانیسمی باعث ابتلا به سرطان ریه می‌شود مطالعات زیادی انجام شده که از جمله آنها مطالعه‌ای است که توسط Brambila و همکارانش در سال ۲۰۰۹ انجام شد، طبق مطالعه آنها استنشاق دود سیگار، به روش‌های پاکسازی طبیعی موجود در مسیرهای هوایی که به وسیله آن ریه خود را از صدمات در امان می‌دارد، صدمه می‌زند. مجاری هوایی که هوای استنشاق شده را به ریه‌ها می‌رسانند، توسط یک لایه از سلول‌ها که بر روی آنها غشایی از مواد مخاطی قرار دارد، محافظت می‌شود. حرکات منظم مژک‌های شبیه مو، بر روی این سلول‌ها باعث حرکت مخاط از ریه به سمت بالا می‌شود. به این

نقش دارد و چنین نتیجه‌گیری کردند که سیگار کشیدن به طور مستقل و به طور معناداری با خطر ابتلا به LTBI مرتبط است. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۳ انجام شد و در این مطالعه از تست IGRA برای تشخیص عفونت سل نهفته استفاده کرده بودند؛ تعداد افراد مورد مطالعه ۸۷۵ فرد با احتمال بالای ابتلا به LTBI بودند که از این تعداد ۱۶/۸٪ آنها قبلاً سیگاری بودند، ۱۴/۳٪ آنها در حال حاضر سیگار مصرف می‌کردند و ۶۸/۹٪ از جمعیت مورد مطالعه سابقه مصرف سیگار نداشتند، نشان داده شد که فراوانی ابتلا به LTBI به ترتیب شامل ۳۹/۵ درصد، ۴۲/۲ درصد و ۲۵ درصد می‌باشد (۲۶). هم چنین در سال ۲۰۱۴ Ryan P. و همکارانش اطلاعات موجود از سال ۱۹۹۹-۲۰۰۰ در مورد شیوع عفونت LTBI در جمعیت آمریکا را مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار داده و نتیجه گرفتند که میزان شیوع LTBI در افرادی که استعمال سیگار بالایی دارند، در افرادی که سیگار را ترک کرده‌اند و در بالغین و کودکانی که سیگار استعمال نمی‌کنند به ترتیب ۵/۲٪، ۳/۳٪ و ۱/۵ درصد است (۲۷).

نتایج مطالعه ما نیز از نظر بالابودن فراوانی LTBI در افرادی که در حال حاضر سیگار مصرف می‌کنند نسبت به دو گروه دیگر، در راستای دو مطالعه انجام یافته در سال ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ است ولی از نظر تأثیر سیگار بر استعداد ابتلا به LTBI تقریباً مخالف نتایج به دست آمده توسط Horne و همکارانش است چون در مطالعه ما ارتباط بین مصرف سیگار و ابتلا به LTBI، فقط در گروه افراد سالم مشاهده شد و در بیماران مبتلا به سرطان ریه ارتباط معناداری بین مصرف سیگار و ابتلا به عفونت سل نهفته یافت نشد. نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر، نشان می‌دهد که هرچند مصرف سیگار در ابتلای به LTBI در گروه بیماران تأثیری ندارد ولی سیگار کشیدن به طور معناداری در ابتلای فرد به بیماری سرطان ریه موثر است. که در همین راستا Su و همکاران و Sauter و همکاران افزایش سرطان ریه در افراد سیگاری با ژنوتیپ MMP1 را گزارش دادند (۲۸). Hu و همکارانش نیز افزایش سرطان ریه در افراد

مقاله سپاسگزاری می نمایم.

منابع

1. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, Borghaei H, Chow LQ, Downey RJ, et al. Small cell lung cancer. *NCCN*; 2013. 11(1):78-98.
2. O'Connor SJ. Review of the incidence, prevalence, mortality and causative factors for lung cancer in Europe. *EJC*; 2011.47:S346-S7.
3. LAM WK. Lung cancer in Asian women—the environment and genes. *Respirology*; 2005.10(4):408-17.
4. Janku F, Stewart DJ, Kurzrock R. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer—is it becoming a reality? *Nat. Rev. Clin. Oncol.*; 2010.7(7):401-14.
5. Naghan PA, Hosseini M, Alinaghi SAS, Karimi S, Bahadori M, Khodadad K, et al. A clinicopathologic study of lung cancer cases in Iran. *Tanaffos*; 2009.8(3):28-36.
6. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol*; 2012.7(5):924-33.
7. Kim YI, Goo JM, Kim HY, Song JW, Im J-G. Coexisting bronchogenic carcinoma and pulmonary tuberculosis in the same lobe: radiologic findings and clinical significance. *Korean J Radiol*; 2001.2(3):138-44.
8. Yazdani R, Bajgani H, Mehdi S, Samareh Fekri M, Hasanaghaei T, Gholamrezapoor MR, et al. Is the prevalence of colonization with *Pneumocystis Jirovecii* in patients with COPD associated with ecologic conditions? *Razi J Med Sci*; 2014.21(121):30-5.
9. Dacosta N, Kinare S. Association of lung carcinoma and tuberculosis. *Postgrad Med*; 1991.37(4):185.
10. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.*; 2006.42(11):1592-5.
11. Simonsen DF, Farkas DK, Horsburgh CR, Thomsen RW, Sørensen HT. Increased risk of active tuberculosis after cancer diagnosis. *J. Infect.*; 2017. 74(6):8-590
12. Christopoulos A, Saif MW, Sarris EG, Syrigos KN. Epidemiology of active tuberculosis in lung cancer patients: a systematic review. *Clin Respir J*; 2014.8(4):375-81.
13. O'Dwyer DN, Dickson RP, Moore BB. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *J Immunol*; 2016.196(12):4839-47.
14. Tamura A, Hebisawa A, Hayashi K, Sagara Y, Kawabe Y, Nagayama N, et al. Lung cancer in patients who had received thoracoplasty for pulmonary tuberculosis. *Jpn J Clin Oncol*; 1999.29(11):541-5.

طریق ذرات استنشاق شده‌ای که به مخاط چسبیده‌اند برداشته می‌شوند. میزان اثربخشی مکانیسم پاکسازی بااستنشاق دود به سرعت کاهش می‌یابد که با از بین رفتن مژک‌ها و ضخیم شدن لایه پوشاننده همراه خواهد بود. در این صورت دیگر ریه نمی‌تواند خود را پاک نگه دارد. بنابراین مواد سرطانزای موجود در دود سیگار بر روی مخاط لایه پوشاننده به مدت طولانی‌تر باقی می‌ماند. از این رو زمان کافی برای نفوذ به داخل سلول را خواهند داشت. این مواد به تدریج با تغییر در ژن‌های سلول‌ها، ماهیت سلول‌ها را تغییر می‌دهند تا تبدیل به سلول‌های سرطانی شوند (۳۱). هم‌چنین استعمال دخانیات به دو فرآیند پاتولوژیک مهم در ریه منجر می‌شود: نخست این که تخریب پروتئولیتیک پارانشیم ریه باعث بزرگ‌شدن دائمی فضاهای هوایی می‌شود که در ادامه فقدان الاستیسیته‌ی ریه را به دنبال دارد. فرایند دیگر تنگ‌شدگی التهابی مسیرهای هوایی است که با ادم، ترشح بیش از حد موکوس و فیبروز مسیرهای هوایی مشخص می‌شود (۲۸).

مطابق نتایج این مطالعه با توجه به فراوانی بالای عفونت سل نهفته در بیماران مبتلا به سرطان ریه در مقایسه با افراد سالم و نیز احتمال فعال شدن LTBi در این افراد به دنبال شیمی‌درمانی، غربالگری برای LTBi در افراد پرخطر قبل از هرگونه درمان توصیه می‌شود. همچنین با توجه به رابطه قوی بین استعمال سیگار و ابتلا به سرطان ریه و همچنین نقش سیگار در ابتلای به عفونت سل نهفته در افراد سالم، به نظر می‌رسد که باید سیگار را به عنوان یک عامل خطر مهم در نظر گرفت. به همین سبب توجه به ترک سیگار در برنامه مراقبت‌های بهداشتی، پیشگیری و درمان بیماران ریوی توصیه می‌شود.

تقدیر و تشکر

این طرح پژوهشی با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران (طرح شماره ۲۵۷۲۹) درگروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی انجام شده است. بدین وسیله از لطف بی دریغ سرکارخانم دکتر کبری مختاریان برای ویرایش

27. Lindsay RP, Shin SS, Garfein RS, Rusch ML, Novotny TE. The association between active and passive smoking and latent tuberculosis infection in adults and children in the United States: results from NHANES. *PLoS One*; 2014.9(3):e93137.
28. Sauter W, Rosenberger A, Beckmann L, Kropp S, Mittelstrass K, Timofeeva M, et al. Matrix metalloproteinase 1 (MMP1) is associated with early-onset lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*; 2008.17(5):1127-35.
29. Nouri-Shirazi M, Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *J Immunol*; 2003.169(3):365-73.
30. Leung CC, Li T, Lam TH, Yew WW, Law WS, Tam CM, et al. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *Am J Resp Crit Care Med*; 2004. 170(9): 33-1027
31. Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J*; 2009.33(6):1485-97.
15. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Wang L, Zhang S, Metayer C, et al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol*; 2001.30(1):118-24.
16. Ali Javad Mousavi S, Barati M, Reza Kochari M, Javadinia S, Talebi Taher M. Evaluation of the diagnostic value of PCR and smear for diagnosis of tuberculosis in bronchoalveolar lavage. *Razi J Med Sci*; 2013.19(105)
17. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, Muo CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol*; 2011.6(1):32-7.
18. Ramanakumar AV, Parent ME, Menzies D, Siemiatycki J. Risk of lung cancer following nonmalignant respiratory conditions: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *Lung Cancer*; 2006.53(1):5-12.
19. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*; 2011.25(2):213-20.
20. Fan WC, Ting WY, Lee MC, Huang SF, Chiu CH, Lai SL, et al. Latent TB infection in newly diagnosed lung cancer patients - A multicenter prospective observational study. *Lung Cancer*; 2014.85(3):472-8.
21. Mansourzadeh A, Honarmand Jahromi S, Khoshmirsafa M, Falak R. Comparison of Interferon-Gamma Release and Tuberculin Skin Test for Detection of Latent Tuberculosis Infections in Iranian Elderly Patients. *Iran J Med Microbiol*; 2017.11(2):17-25.
22. Wu C, Hu H, Pu C, Huang N, Shen H, Li C, et al. Aerodigestive tract, lung and haematological cancers are risk factors for tuberculosis: an 8-year population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*; 2011.15(1):125-30.
23. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*; 2011.25(2):213-20.
24. Jacobs RE, Gu P, Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. *Int J Mycobacteriol*; 2015.4(4):337-40.
25. Elssner A, Carter JE, Yunger TM, Wewers MD. HIV-1 infection does not impair human alveolar macrophage phagocytic function unless combined with cigarette smoking. *CHEST Journal*; 2004.125(3):1071-6.
26. Feng JY, Huang SF, Ting WY, Lee MC, Chen YC, Lin YY, et al. Impact of cigarette smoking on latent tuberculosis infection: does age matter? *EUR Respir J*; 2014.43(2):630-2.

Prevalence of latent tuberculosis infection in lung cancer patients and a comparison with healthy individuals

Elham Alipour fayez, MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Mehdi Shekarabi**, Associate Professor Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, & Immunology Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). m_shekarabi@yahoo.com

Seyed Ali Javad Moosavi, Professor, Rasoul-e-Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Siavash Kouranifar, Assistant Professor, Rasoul-e-Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Ali Akbar Delbandi, Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, & Immunology Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Shahram Teimourian, Associate Professor, Department of Genetics Medical, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Mohammad Reza Bolouri, PhD Student, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Majid Khoshmirsafa, PhD Student, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Atefeh Sadeghi Shermeh, MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Background: Lung cancer is the fifth most common cancer in Iran, with 10.5 and 1.5 per 100,000 in males and females, respectively. The study of latent tuberculosis infection (LTBi) in patients with lung cancer is significant due to the possibility of its activation during chemotherapy and increased mortality. Therefore, the aim of this study was to compare the prevalence of LTBi in patients with lung cancer with healthy individuals.

Methods: In this case-control study, which was performed from 2016 to 2017, 29 patients with newly diagnosed lung cancer and 40 healthy subjects were studied. Demographic data of all subjects were recorded in questionnaire. IGRAs (Quantiferon) were used to determine the LTBi.

Results: The results of this study showed that prevalence of LTBi were 24.1% in lung cancer and 22.5% in the healthy group. The results of this study showed that smoking had a significant relationship with the risk of lung cancer and also LTBi infection in healthy people ($p < 0.007$).

Conclusion: Since LTBi activates under chronic conditions such as malignancies, and because of high rates of LTBi in patients with lung cancer, it is recommended that screening for LTBi in high-risk individuals such as Lung cancer patients should be done before any treatment. Considering the role of smoking in lung cancer as well as the ability to develop LTBi in healthy people, attention to cessation of smoking in the health care program, prevention and treatment of pulmonary patients is recommended.

Keywords: Latent tuberculosis infection, Lung Cancer, IGRA, Smoking