

## بررسی عوامل مؤثر بر عود سل در جنوب شرق ایران در سال‌های ۹۷-۱۳۹۰: مطالعه مورد-شاهدی لانه گزیده

بهروز معتمدی‌زاده<sup>۱</sup>، حسین انصاری<sup>۲</sup>، ابوالفضل پاینده<sup>۳</sup>، سید مهدی طباطبایی<sup>۲</sup>، عباس رمضان پورامیردهی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، مرکز تحقیقات پرستاری جامعه، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

نویسنده رابط: حسین انصاری، نشانی: زاهدان، میدان دکتر حسینی، پردیس علوم پزشکی، دانشکده بهداشت، گروه اپیدمیولوژی و آمار، تلفن: ۰۵۴۳۳۲۹۵۷۹۴

پست الکترونیک: Ansarih@razi.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۳/۰۶؛ پذیرش: ۹۸/۰۷/۰۶

**مقدمه و اهداف:** با وجود درمان مؤثر، رخداد عود در بیماران مبتلا به سل یکی از مهم‌ترین چالش‌های درمان است. این مطالعه با هدف بررسی عوامل خطر مرتبط با عود این بیماری طراحی شد.

**روش کار:** در این مطالعه مورد-شاهدی لانه گزیده، تعداد ۲۰۲ بیمار با عود سل و ۲۰۲ شاهد همسان شده از نظر سن، جنس و محل سکونت، از هم‌گروه بیماران مسلول سال‌های ۹۷-۱۳۹۰ در استان سیستان و بلوچستان انتخاب و بررسی شدند. داده‌ها با استفاده از پرونده‌ها و مصاحبه جمع‌آوری شدند. برای تجزیه و تحلیل از آزمون‌های  $\chi^2$  مستقل، مربع کای و رگرسیون لجستیک چندگانه شرطی استفاده شد.

**یافته‌ها:** سابقه مصرف مواد (OR=۶/۱)، سه مثبت بودن درجه اسمیر خلط (OR=۳/۰۳)، نتیجه رادیوگرافی قفسه سینه به نفع سل (OR=۴/۹)، داشتن مقاومت دارویی (OR=۷/۳)، وضعیت اقتصادی-اجتماعی پائین (OR=۳/۹)، داشتن علامت کاهش وزن (OR=۳/۱)، داشتن درد قفسه سینه (OR=۳/۲)، داشتن مشکلات گوارشی (OR=۲۲/۱)، سابقه استعمال دخانیات (OR=۶/۱) و داشتن سابقه زندان (OR=۳/۷) به‌طور معنی‌داری شانس عود سل را افزایش می‌دهد ( $p < 0.05$ ). از طرفی شانس عود سل در بیماران با علامت سرفه (OR=۰/۲۹) و بعد پائین خانوار (OR=۰/۲۸) به‌طور معنی‌داری کم‌تر بود ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** مهم‌ترین عوامل مؤثر بر عود سل در جنوب شرق ایران استعمال دخانیات، مصرف مواد، شرایط زندگی و شرایط مربوط به بیماری است. به‌طور کلی فاکتورهای اپیدمیولوژیک مرتبط با عود سل در مناطق مختلف متفاوت بوده و ارائه راهکارهای پیشگیری و آموزش بیماران و خانواده‌ها باید با توجه به این عوامل باشد.

**واژگان کلیدی:** سل، عود، مورد-شاهدی لانه گزیده

### مقدمه

بهداشت در مجموع ۱۰۵۹۵ مورد از انواع سل بود (۱). در بین ۲۲ کشور منطقه مدیترانه شرقی سازمان جهانی بهداشت، پاکستان، افغانستان، مصر، عراق، ایران، مراکش، سومالی، سودان و یمن ۹۵ درصد موارد سل منطقه را به خود اختصاص می‌دهند (۴-۱). در ایران نیز منطقه سیستان کانون سل بوده، که از سالیان گذشته بالاترین میزان بروز این بیماری به این منطقه اختصاص داشته است. سالانه حدود ۶۰۰ مورد بیمار مسلول در استان شناسایی می‌شوند که نیمی از این افراد مبتلا به سل ریوی هستند (۲-۱). اگرچه بیماران مسلول را تحت درمان استاندارد رژیم‌های ترکیبی داروهای ضد سل می‌توان درمان کرد، اما برخی از بیماران

سل یکی از معضلات مهم بهداشتی-درمانی در کشور ایران است. براساس برآورد سازمان جهانی بهداشت حدود ۲ میلیارد نفر در سراسر دنیا به میکروپ سل آلوده شده و سالانه به جمعیت بیماران مبتلا به سل ۲۰-۱۰ میلیون تن افزوده می‌شود (۳-۱). از طرفی حدود ۹۵ درصد این موارد در کشورهای در حال توسعه مشاهده می‌شود و یکی از عوامل عمده مرگ‌ومیر در کشورهای جهان سوم است (۲-۱). سالانه حدود ۱/۳ میلیون کودک در سراسر دنیا به سل مبتلا می‌شوند و ۴۵۰ هزار کودک هر سال به دلیل ابتلا به سل فوت می‌کنند (۳). موارد گزارش شده ایران در سال ۲۰۱۱ به سازمان جهانی

سیستان و بلوچستان (معاونت‌های بهداشتی زابل، زاهدان و ایرانشهر) و مراجعه حضوری به بیماران در سال ۹۷-۱۳۹۰ در جنوب شرق ایران انجام گرفت. موردها تمامی بیماران با سابقه عود سل شامل ۲۰۲ بیمار و شاهد‌ها به تعداد مساوی با موردها از بین بیماران اسمیر مثبت بهبود یافته (که زمان تشخیص اولیه یکسان و در زمان عود بیماری موردها، فاقد بیماری بودند) در استان سیستان و بلوچستان در سال‌های ۹۷-۱۳۹۰ انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. برای انتخاب گروه شاهد، اگر تنها یک شاهد مناسب برای مورد بود همان انتخاب و در صورتی که شاهد‌های بیش‌تر واجد شرایط ورود به مطالعه وجود داشتند با استفاده از روش تصادفی ساده (قرعه‌کشی) یکی از آن‌ها انتخاب شد.

موردها و شاهد‌ها در رابطه با زمان تشخیص اولیه سل یکسان بودند (به طوری که بیماری که در گذشته سابقه سل داشته و مجدداً بیماری وی عود نموده با بیمار اسمیر مثبتی که در همان زمان مبتلا به سل اسمیر مثبت شده، اما هم‌اکنون سالم است، با یکدیگر مقایسه شدند). بنابراین در یک هم‌گروه بیماران مبتلا به سل، موردها و شاهد‌ها از نظر مدت زمان حضور در این هم‌گروه همسان هستند. گروه مورد و شاهد از نظر سن، جنس و محل سکونت همسان شدند. معیارهای ورود شامل سابقه سل و یکبار عود سل (البته فقط برای موردها)، سکونت در استان سیستان و بلوچستان طی سال‌های ۹۷-۱۳۹۰، عدم ابتلا به بیماری‌های نقص سیستم ایمنی، عدم داشتن مشکلات تنفسی مادرزادی و رضایت آگاهانه بود.

داده‌ها با استفاده از اطلاعات موجود در پایگاه داده‌های سل مرکز بهداشت شهرستان‌ها، پرونده بیماران، دفاتر آزمایشگاهی سل و مصاحبه با بیماران جمع‌آوری و در فرم اطلاعاتی پژوهشگر ساخته که شامل ۵ سؤال دموگرافیک و ۱۷ سؤال در رابطه با سل بود، ثبت شد. تمام سؤالات این چک لیست عینی و مشخص بوده و از نظر روایی این فرم توسط متخصصان برای تمام بیماران سراسر کشور تنظیم شده و مورد قبول است. در این مطالعه برای تعیین وضع اقتصادی-اجتماعی خانواده از روش تجزیه به مؤلفه‌های اصلی از روی متغیرهای شغل و تحصیلات بیمار و هم‌چنین سطح تقریبی درآمد خانوار استفاده شد و افراد بر اساس صدک‌های ۳۳ و ۶۶ در گروه‌های اقتصادی اجتماعی پایین، متوسط و بالا قرار گرفتند. در رابطه با مقاومت دارویی (داشتن مقاومت به حداقل یکی از داروهای ضد سل مثل ایزونیاژید، ریفامپین و...) نیز افراد در دو گروه دارای مقاومت دارویی سل و

پس از دریافت یک دوره کامل درمان و بهبودی مجدداً عفونت در آن‌ها پدیدار می‌شود که به این حالت «عود بیماری» گفته می‌شود (۸-۵). عود بیماری به موردی اطلاق می‌شود که اکنون با اسمیر خلط مثبت مراجعه کرده، اما در گذشته به دلیل ابتلا به هر یک از شکل‌های سل، یک دوره درمان کامل ضد سل دریافت نموده و توسط پزشک به عنوان بهبود یافته<sup>۱</sup> یا تکمیل دوره درمان اعلام شده است (۹). عود سل یک شاخص مهم برای اثربخشی کنترل بیماری (ارزیابی درمان ضد سل و ارزیابی اثربخشی مدیریت بیماری) است (۱۱، ۱۰، ۸). مطالعه‌های عوامل مؤثر در افزایش موارد سل و عود آن را فقر، مهاجرت، عدم دسترسی به امکانات بهداشتی و اعتیاد به مواد مخدر و دخانیات ذکر کرده‌اند (۱۲، ۹، ۱).

اگرچه با اجرای راهکار درمان کوتاه مدت با نظارت مستقیم توسط ناظر مطمئن و آموزش دیده (DOTS) می‌توان به موفقیت درمانی معادل ۹۵-۹۰ درصد دست یافت (۳)، اما حتی در کشورهای پیشرفته و بیماران تحصیل کرده و آگاه، حداقل ۳۰ درصد بیماران به علت احساس بهبودی درمان را به طور کامل و تا پایان ادامه نداده و پس از مدتی داروهای خود را قطع می‌کنند. بنابراین علل عدم تکمیل درمان و رخداد عود به روشنی مشخص نبوده و به نظر می‌رسد علل و عوامل اپیدمیولوژیک مرتبط با عود سل در مناطق مختلف ممکن است متفاوت بوده و نیاز به بررسی مجدد داشته باشد (۱۵-۱۳).

از آن‌جا که در داده‌های مربوط به سل در استان سیستان و بلوچستان در یک دوره زمانی ۸ ساله تمام موردها و شاهد‌ها داخل یک هم‌گروه حضور داشته و از نظر زمان حضور یکسان بودند، بنابراین انجام یک مطالعه مورد-شاهدی لانه گزیده مناسب و لازم به نظر می‌رسید. این مطالعه با هدف ارائه اطلاعات و الگو و عوامل خطر اپیدمیولوژیک در خصوص عود سل بر پایه یک داده ۸ ساله در جنوب شرق ایران طراحی و اجرا شد تا برای پیشگیری از این پیامد در بیماران سلی راهکارهایی ارائه شود.

## روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی لانه گزیده با هدف شناسایی عوامل خطر مرتبط با عود سل با استفاده از اطلاعات پایگاه ثبت داده‌های سل در معاونت بهداشتی سه دانشگاه علوم پزشکی سطح استان

<sup>۱</sup>Cured  
<sup>۲</sup>Directly Observed Treatment, Short-course; DOTS

داشتن سابقه زندان ( $OR=4/5$ ) ارتباط آماری معنی‌داری ( $P<0/05$ ) را با عود بیماری سل نشان دادند (جدول شماره ۲). پس از بررسی متغیرها در مدل رگرسیون لجستیک دو متغیره برای تک‌تک متغیرهای مستقل، با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری و به روش هازمر لمشو، متغیرها وارد مدل رگرسیون لجستیک شرطی چندگانه شدند. بر اساس رگرسیون لجستیک شرطی چندگانه، سابقه مصرف مواد ( $OR=6/1$ )، سه مثبت بودن درجه اسمیر خلط ( $OR=3/03$ )، نتیجه رادیوگرافی قفسه سینه به نفع سل ( $OR=4/9$ )، داشتن مقاومت دارویی ( $OR=7/3$ )، وضعیت اقتصادی اجتماعی پائین ( $OR=3/93$ )، داشتن علامت کاهش وزن ( $OR=3/1$ )، داشتن درد قفسه سینه ( $OR=3/2$ )، داشتن مشکلات گوارشی ( $OR=22/1$ )، سابقه استعمال دخانیات ( $OR=6/1$ )، داشتن سابقه زندان ( $OR=3/7$ ) به‌طور معنی‌داری ( $p<0/05$ ) شانس عود سل را افزایش می‌داد. از طرفی شانس عود بیماری در بیماران با علامت سرفه ( $OR=0/29$ ) و بعد خانوار پائین ( $OR=0/28$ ) به‌طور معنی‌داری ( $P<0/05$ ) کم‌تر بود (جدول شماره ۳).

برای بررسی اثر متقابل احتمالی بین متغیرها، یک مدل رگرسیون چندگانه شرطی نیز به همراه اثرات متقابل بین متغیرها برای مدل نهایی به‌دست آمده برآزش شد. تمامی متغیرهایی که در مدل چندگانه شرطی در جدول شماره ۳ معنی‌دار شدند، اثر متقابل دو به دو آن‌ها بررسی شد و سپس از بین آن‌ها متغیرهایی که دارای اثر متقابل آماری معنی‌داری بودند با مدل نهایی وارد رگرسیون لجستیک چندگانه شرطی شدند. در تحلیل رگرسیون نهایی مشاهده شد که بین داشتن سابقه مصرف مواد و داشتن رادیوگرافی قفسه سینه به نفع سل، سابقه داشتن مصرف مواد و سابقه استعمال دخانیات، داشتن مقاومت دارویی و داشتن رادیوگرافی قفسه سینه به نفع سل، اثر متقابلی در راستای بالا بردن عود سل وجود دارد. لازم به ذکر است که برآزش مدل با روش هازمر لمشو مورد بررسی قرار گرفت. این آزمون نشان داد که مدل به خوبی برآزش شده است ( $P=0/32$ ).

در نهایت توزیع فراوانی احتمال عود در زمان‌های مختلف در بیماران مسلول درمان شده استان سیستان و بلوچستان بر اساس جدول عمر مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که میانه زمان عود بیماری در گروه مورد ۸۸۷ روز (یعنی ۵۰ درصد افراد گروه مورد پس از گذشت ۲۹/۵۶ ماه هنوز بیماری در آن‌ها عود نکرده است) و میانگین زمان عود بیماری در گروه مورد ۱۱۰۳/۵۷ روز است (نمودار شماره ۱).

بدون مقاومت قرار گرفتند. هم‌چنین در مورد درجه مثبت بودن اسمیر خلط نیز افراد در گروه‌های ۱- باسیل، یک مثبت، دو مثبت و سه مثبت تقسیم‌بندی شدند. اطلاعات کاملاً محرمانه بوده و در هنگام تکمیل فرم مربوط و هم‌چنین در صورت نیاز به مصاحبه، بیمار با رضایت آگاهانه به پرسشنامه پاسخ داده است. ضمناً این طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان با کد ۸۹۶۷ مورد تأیید قرار گرفت.

تحلیل داده‌های کیفی با کمک آزمون مربع کای و گزارش شاخص نسبت شانس ( $OR$ )<sup>۱</sup> و فاصله اطمینان ۹۵ درصد انجام شد. از آزمون  $\chi^2$  برای مقایسه میانگین‌های دو نمونه مستقل استفاده شد. برای مدل‌بندی و شناسایی عوامل تأثیرگذار احتمالی و کنترل مخدوش‌کننده‌ها از رگرسیون لجستیک شرطی چندگانه استفاده شد. برای جانمایی داده‌های گم شده، از روش جانمایی چندگانه و برای محاسبه زمان عود در گروه مورد از روش جدول عمر استفاده شد. داده‌ها در نرم‌افزار Stata نسخه ۱۴ با سطح معنی‌داری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه از نظر جنس در گروه مورد ۴۵/۵ درصد و در گروه شاهد ۴۴/۱ درصد مرد بودند ( $P=0/76$ ). از نظر محل سکونت ۴۷/۵ درصد در گروه موردها و ۴۳/۶ درصد در گروه شاهد ساکن شهر بودند ( $P=0/42$ ). میانگین سنی در گروه مورد  $51.6/33 \pm 5.9/5$  سال و در گروه شاهد  $51.6/52 \pm 5.8/88$  سال بود ( $P=0/63$ ). سایر متغیرهای دموگرافیک در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

علاوه بر متغیرهای دموگرافیک، ارتباط متغیرهای مربوط به شرایط بیماری و درمان، سابقه بیماری، متغیرهای رفتاری و محیطی و هم‌چنین متغیرهای مربوط به علائم شایع با عود سل مورد بررسی قرار گرفتند. در تحلیل دو متغیره، از بین متغیرهای مطالعه شده متغیرهایی مانند داشتن سابقه مصرف مواد ( $OR=6/6$ )، سه مثبت بودن درجه اسمیر خلط بیماران ( $OR=7/5$ )، نتیجه رادیوگرافی قفسه سینه به نفع سل ( $OR=4/8$ )، داشتن مقاومت دارویی ( $OR=5/5$ )، سطح اقتصادی-اجتماعی پایین ( $OR=3/8$ )، مشاهده کاهش وزن در بیماران ( $OR=2/3$ )، وجود درد قفسه سینه در علائم بالینی ( $OR=3/1$ )، داشتن سابقه بیماری گوارشی ( $OR=12$ )، داشتن سابقه استعمال دخانیات ( $OR=8/5$ ) و

<sup>۱</sup>Odds Ratio; OR

جدول شماره ۱- سطح معنی داری و نسبت شانس مربوط به تحلیل تک‌متغیره ارتباط عود سل با متغیرهای دموگرافیک در سیستان و بلوچستان

متغیرهای دموگرافیک	مورد N ( % )	شاهد N ( % )	* P	OR (95% CI)
محل سکونت	شهر ۹۶ (۴۷/۵)	۸۸ (۴۳/۶)	۰/۴۲	۱ ۱/۱۷ (۰/۷۹ - ۱/۷۳)
	روستا ۱۰۶ (۵۲/۵)	۱۱۴ (۵۶/۴)		
بعد خانوار	کم‌تر از ۵ ۹۵ (۴۷)	۱۲۶ (۶۲/۴)	۰/۰۰۱	۱ ۱/۱۹ (۰/۷۰ - ۰/۲)
	۵-۱۰ ۷۰ (۳۴/۷)	۶۰ (۲۹/۷)		
	بیشتر از ۱۰ ۳۷ (۱۸/۳)	۱۶ (۷/۹)		
شغل	کارمند ۵ (۲/۵)	۳ (۱/۵)	۰/۸۰	۱ ۱/۶۶ (۰/۳۹ - ۷/۱)
	بیکار ۱۴۹ (۷۳/۸)	۱۴۹ (۷۳/۸)		
	کارگر ۱۸ (۸/۹)	۲۲ (۱۰/۹)		
	کشاورز ۳۰ (۱۴/۹)	۲۸ (۱۳/۹)		
تحصیلات	دانشگاهی ۲ (۱)	۳ (۱/۵)	۰/۰۰۲	۱ ۰/۵ (۰/۰۶ - ۳/۹)
	متوسطه و دیپلم ۵ (۲/۵)	۱۵ (۷/۴)		
	راهنمایی ۱۳ (۶/۴)	۲۰ (۹/۹)		
	ابتدایی ۲۰ (۹/۹)	۳۸ (۱۸/۸)		
سطح اجتماعی اقتصادی	بالا ۴۹ (۲۴/۳)	۱۰۱ (۵۰)	۰/۰۰۱	۱ ۲/۲۴ (۱/۳۲ - ۳/۸۲)
	متوسط ۱۰۴ (۵۱/۵)	۵۶ (۲۷/۷)		
	پایین ۴۹ (۲۴/۳)	۴۵ (۲۲/۳)		
جنس	مرد ۹۲ (۴۵/۵)	۸۹ (۴۴/۱)	۰/۷۶	۱ ۱/۱ (۰/۷۹ - ۱/۳)
	زن ۱۱۰ (۵۴/۵)	۱۱۳ (۵۵/۹)		
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)		۵۸/۸۸ $\pm$ ۱۶/۵۲	۰/۶۳**	

\* سطح معنی داری آزمون مربع کای \*\* سطح معنی داری آزمون t مستقل

جدول شماره ۲- سطح معنی داری و نسبت شانس مربوط به تحلیل دو متغیره ارتباط عود سل با متغیرهای مربوط به شرایط بیماری و درمان، سابقه بیماری، شرایط رفتاری و محیطی و علائم شایع در سیستان و بلوچستان

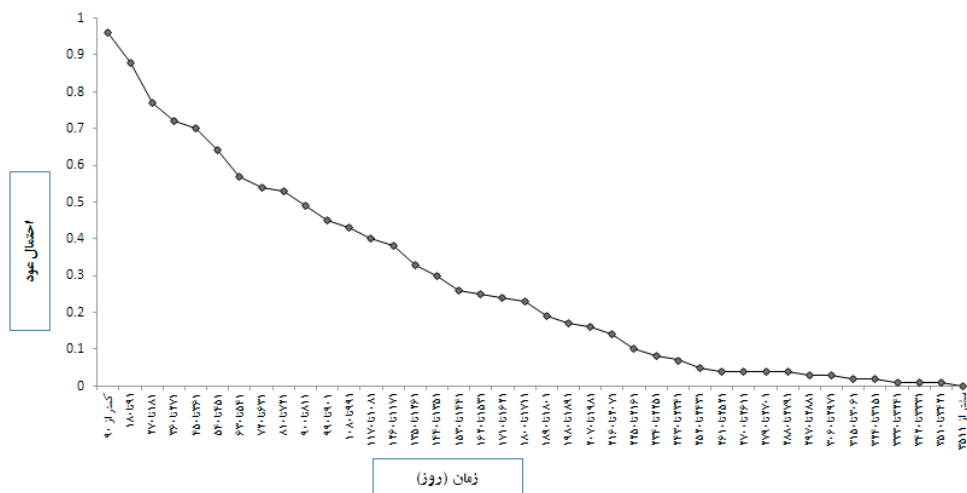
متغیرهای رفتاری و محیطی	مورد تعداد (%)	شاهد تعداد (%)	* P	OR** (95% CI)
سابقه مصرف مواد مخدر	دارد ۹۳ (۴۶)	۲۴ (۱۲/۹)	۰/۰۰۰۱	۱ ۶/۶۶ (۳/۶-۹/۹۲)
	ندارد ۱۰۹ (۵۴)	۱۷۸ (۸۷/۱)		
درجه مثبت بودن اسمیر	۱-۹ باسیل ۱۸ (۸/۹)	۷۹ (۳۹/۱)	۰/۰۰۰۱	۱ ۶ (۳/۶-۱۲/۷)
	یک مثبت ۷۹ (۳۹/۱)	۵۱ (۲۵/۲)		
	دو مثبت ۳۸ (۱۸/۸)	۳۳ (۱۹/۳)		
	سه مثبت ۶۷ (۳۳/۲)	۳۹ (۱۹/۳)		
نتیجه رادیوگرافی	به نفع سل است ۱۶۷ (۸۲/۷)	۱۱۰ (۵۴/۵)	۰/۰۰۰۱	۱ ۴/۸ (۲/۵-۶/۸)
	به نفع سل نیست ۳۵ (۱۷/۳)	۹۲ (۴۵/۵)		
نتیجه آنتی‌بیوگرام	مقاومت دارویی دارد ۱۲ (۵/۹)	۳ (۱/۵)	۰/۰۰۲	۵/۵ (۱/۱-۱۵/۲)

۱		۱۹۹ (۹۸/۵)	۱۹۰ (۹۴/۱)	مقاومت دارویی ندارد	
۱		۱۰۱ (۵۰)	۴۹ (۲۴/۳)	بالا	سطح اجتماعی- اقتصادی
۳/۸۸ (۲/۳۹-۶/۱۳)	۰/۰۰۱	۵۶ (۲۷/۷)	۱۰۴ (۵۱/۵)	متوسط	
۲/۲۶ (۱/۳۲-۳/۸)		۴۵ (۲۲/۳)	۴۹ (۲۴/۳)	پایین	
۱/۶ (۰/۸۶-۳/۱۹)		۱۷۷ (۸۷/۶)	۱۸۶ (۹۲/۱)	دارد	سرفه
۱	۰/۲	۲۵ (۱۲/۴)	۱۶ (۷/۹)	ندارد	
۲/۳۹ (۱/۵۳-۳/۳۸)		۱۰۱ (۵۰)	۱۴۰ (۶۹/۳)	دارد	کاهش وزن
۱	۰/۰۰۰۱	۱۰۱ (۵۰)	۶۲ (۳۰/۷)	ندارد	
۳/۱۳ (۲/۱-۴/۷۹)		۴۳ (۲۱/۳)	۹۲ (۴۵/۵)	دارد	درد قفسه سینه
۱	۰/۰۰۰۱	۱۵۹ (۷۸/۷)	۱۱۰ (۵۴/۵)	ندارد	
۱۲ (۵/۵-۱۴/۲)		۱ (۰/۵)	۱۲ (۵/۹)	دارد	سابقه بیماری گوارشی
۱	۰/۰۰۳	۲۰۱ (۹۹/۵)	۱۹۰ (۹۴/۱)	ندارد	
۸/۵ (۴/۱-۱۲/۲۹)		۱۳ (۶/۴)	۵۸ (۲۸/۷)	دارد	سابقه استعمال دخانیت
۱	۰/۰۰۰۱	۱۸۹ (۹۳/۶)	۱۴۴ (۷۱/۳)	ندارد	
۴/۵ (۱/۹۳-۱۰/۵۴)		۷ (۳/۵)	۲۸ (۱۳/۹)	دارد	سابقه زندان
۱	۰/۰۰۰۱	۱۹۵ (۹۶/۵)	۱۷۴ (۸۶/۱)	ندارد	

\* سطح معنی داری مربوط به آزمون مجذور کای \*\*نسبت شانس در تحلیل دومتغیره رگرسیون لوجستیک

جدول شماره ۳- ضرایب مربوط به متغیرهای مستقل مرتبط با عود سل در مدل رگرسیون چندگانه لجستیک شرطی در سیستان و بلوچستان

متغیرهای مستقل	$\beta$	S.E	P	OR (95% CI)
مصرف مواد				
ندارد	۱/۸۲	۰/۳۴	۰/۰۰۰۱	۱
دارد				۶/۲۱ (۳/۱۵-۱۲۲/۲۳)
درجه مثبت بودن				
۱-۹ باسیل	۲/۱۷	۰/۴۳	۰/۰۰۰۱	۱
۱ مثبت				۸/۷۷ (۳/۷۲-۲۰/۶۵)
۲ مثبت	۱/۳۶	۰/۴۹	۰/۰۰۵	۳/۹۲ (۱/۵-۱۰/۲۴)
۳ مثبت	۱/۰۹	۰/۴۵	۰/۰۱	۲/۹۹ (۱/۲۳-۷/۲۶)
نتیجه رادیوگرافی				
به نفع سل نیست	۱/۶	۰/۳۳	۰/۰۰۰۱	۱
به نفع سل است				۴/۹۷ (۲/۵۸-۹/۵۴)
نتیجه آنتی‌بیوگرام				
مقاومت دارویی ندارد	۱/۹۹	۰/۸۴	۰/۰۱	۱
مقاومت دارویی دارد				۷/۳۳ (۱/۴۱-۳۸/۱)
وضعیت اجتماعی-اقتصادی				
ضعیف	۰/۶۳	۰/۴	۰/۱۱	۲ (۰/۸۵-۴/۱۶)
متوسط	۱/۳۷	۰/۳۷	۰/۰۰۰۱	۲/۸۶ (۱/۷۱-۸/۲۱)
بالا				۱
سرفه				
دارد	- ۱/۲۴	۰/۴۸	۰/۰۱	۱
ندارد				۰/۰۵ (۰/۰۰۴-۰/۹۱)
کاهش وزن				
دارد	۱/۱۴	۰/۳۳	۰/۰۰۱	۱
ندارد				۳/۱۳ (۱/۶۲-۶/۰۷)
درد قفسه سینه				
دارد	۱/۱۷	۰/۳۶	۰/۰۰۱	۱
ندارد				۳/۲۳ (۱/۵۹-۶/۵۴)
مشکلات گوارشی				
دارد	۳/۱	۱/۲۲	۰/۰۱	۱
ندارد				۲۲/۳۱ (۲-۲۴۸/۱۶)
استعمال دخانیات				
دارد	۱/۸۲	۰/۴۵	۰/۰۰۰۱	۱
ندارد				۶/۱۸ (۲/۵۴-۱۵/۰۲)
بعد خانوار				
زیر ۵ نفر	- ۱/۲۵	۰/۴۴	۰/۰۰۵	۱
۵-۱۰ نفر	- ۱/۱۵	۰/۴۷	۰/۰۱	۰/۲۸ (۰/۱۲-۰/۶۸)
بالاتر از ۱۰ نفر				۰/۳۱ (۰/۱۲-۰/۷۹)
سابقه زندان				
دارد	۱/۳۲	۰/۵۷	۰/۰۲	۱
ندارد				۳/۷۶ (۱/۲۳-۱۱/۵۱)



نمودار شماره ۱ - توزیع فراوانی احتمال تجمعی بقاء بدون رخداد عود در بیماران مسلول درمان شده در سیستان و بلوچستان

## بحث

به‌طور کلی این مطالعه نشان داد که مهم‌ترین عوامل مؤثر بر عود سل در جنوب‌شرق ایران استعمال دخانیات، مصرف مواد، شرایط زندگی و شرایط مربوط به بیماری است.

در این مطالعه سابقه استعمال دخانیات نسبت شانس بیماری را حدود ۶ برابر ( $OR=6/1$ ) افزایش می‌دهد. در مطالعه‌های متعدد تأثیر این فاکتور سنجیده شده و مشخص شد که استعمال دخانیات می‌تواند یک عامل خطر برای رخداد عود سل باشد. این نتیجه با یافته مطالعه موسی‌زاده و همکاران ( $OR=2/2$ ) (۱۲) و روسر و همکاران ( $OR=3/8$ ) (۱۶) هم‌خوانی دارد. سبب‌های متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد سیگار کشیدن فرد را مستعد ابتلا به سل می‌کند. برای مثال پاسخ ایمنی تغییر کرده و پاسخ ایمنی ماکروفاژ- مونوسیت دچار اشکال شده و تعداد لنفوسیت‌های CD4 کاهش می‌یابد که موجب تضعیف سیستم ایمنی بدن می‌شود (۲۴-۱۷). از جمله اقدامات مؤثر در کنترل و پیشگیری از استعمال دخانیات توانمندسازی فرد و جامعه برای کاهش این مشکل است، که با آموزش‌های عمومی شامل برگزاری کلاس‌های آموزش عمومی و توزیع مطالب آموزشی، تشویق برای مشارکت در ایجاد تشکل‌های بهداشتی مردمی می‌توان تا حدودی این معضل را کنترل نمود.

در بررسی مقاومت دارویی، یافته‌ها نشان داد که وجود مقاومت دارویی در بیماران مسلول شانس عود سل را حدود ۷ برابر بیشتر می‌کند ( $OR=7/3$ ). در مطالعه انجام شده توسط یانی‌سان و همکاران در چین، داشتن مقاومت دارویی شانس عود بیماری را حدود ۳ برابر افزایش داده است (۱۹). هم‌چنین در مطالعه صاحبی و همکاران در ایران نیز مقاومت دارویی شانس عود بیماری را حدود ۹۴ برابر برآورد کرده است (۲۳). از دیدگاه میکروبی‌شناسی مقاومت دارویی به دلیل موتاسیون یا جهش ژنتیکی در باسیل اتفاق می‌افتد، اما نکته آن است که درمان ناقص یا اشتباه اجازه می‌دهد که باسیل‌های جهش یافته‌ای که به داروها مقاوم شده‌اند به سوش غالب در بدن فرد مبتلا تبدیل شوند (۲۵، ۱۳). از جمله اقدامات مؤثر در پیشگیری از رخداد مقاومت دارویی می‌توان به عوامل مرتبط با ارائه‌کنندگان خدمات درمانی شامل آموزش کافی به پزشکان، کارکنان بهداشتی و درمانی مرتبط، بیماران و خانواده آن‌ها، عوامل مرتبط با دارو: تهیه دارو با کیفیت مناسب، مناسب‌سازی شرایط ذخیره دارو، تأمین منظم

داروهای ضد سل، تجویز دوز صحیح داروهای ضد سل و عوامل مرتبط با بیمار شامل افزایش تمکین بیماران به درمان، افزایش آگاهی بیماران و اطلاع‌رسانی صحیح از وجود درمان ضد سل رایگان اشاره کرد.

شانس عود سل در بیماران با اسمیر خلط سه مثبت، ۳ برابر افرادی بود که اسمیر خلط آن‌ها ۹-۱ باسیل بود ( $OR=3/03$ ). در مطالعه موسی‌زاده در ایران و لوزه در اوگاندا نیز شانس عود سل در افرادی که اسمیر خلط مثبت بودند، حدود ۳ برابر گزارش شد (۹-۱۰). به هر حال به نظر می‌رسد با بیماریابی، نمونه‌گیری و ارجاع موارد مشکوک به بیماری پس از دریافت یک دوره درمان موفق و کامل ضد سل، پیگیری برای مراجعه افراد و آموزش برای عدم استفاده خودسرانه از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توان تا حدودی این مشکل را کنترل نمود.

در این مطالعه وضعیت اقتصادی- اجتماعی پائین نیز با عود سل ارتباط آماری معنی‌داری را نشان داد، شانس ابتلا به عود سل در این افراد حدود ۴ برابر افراد با وضعیت اقتصادی- اجتماعی بالا بود ( $OR=3/9$ ) و رابطه آماری معنی‌داری وجود داشت. این یافته با مطالعه یانی‌سان و همکاران (۱۹) در چین و لین‌هانگ و همکاران (۱۷) در تایوان هم‌خوانی دارد. با توجه به این‌که بیماری در قشرهای ضعیف جامعه بیش‌تر اتفاق می‌افتد. شاید با اجرای سیاست‌های حمایتی از اقشار کم درآمد و همکاری سازمان‌های مردم‌نهاد بتوان تا حدودی این معضل را کاهش داد.

در این مطالعه داشتن سابقه مصرف مواد با عود سل ارتباط آماری معنی‌داری را نشان داد. شانس ابتلا به بیماری در افراد مصرف‌کننده مواد حدود ۷ برابر افراد بدون مصرف مواد بود ( $OR=6/1$ ). مطالعه روسر و همکاران نیز نشان داد که مصرف مواد خطر ابتلا به عود بیماری سل را بطور معنی‌داری افزایش می‌دهد (۱۶). سوء مصرف مواد به خودی خود می‌تواند تداخل‌های دارویی با داروهای ضد سل ایجاد کند و مهم‌تر از آن پای‌بندی بیماران را به درمان کاهش می‌دهد و در نتیجه منجر به سرانجام‌های متعددی مانند مقاومت دارویی، عود و شکست درمان سل می‌شود (۲۴-۲۲). با توجه به وضعیت دو کشور همسایه افغانستان و پاکستان از شرق با کشور و نقش غالب آن‌ها در تولید مواد مخدر، مشخص می‌شود که باید توجه خاصی به این موضوع به‌ویژه در استان‌های جنوب‌شرق کشور صورت گیرد. هم‌چنین با اجرای برنامه‌های پیشگیری از اعتیاد و سوء مصرف مواد از جمله آموزش جامعه در زمینه عارضه‌ها و پیامدهای سوء مصرف مواد،

مراحل اولیه بیماری تشخیص داده می‌شود و در نهایت با شروع درمان سبب پیشگیری از عود سل در این افراد می‌شود. به هر حال در مطالعه صاحبی و همکاران (۲۳) و آنتونیو ویرا و همکاران در برزیل (۲۰) رابطه آماری معنی‌داری بین علامت بالینی سرفه و عود سل گزارش نشد.

میانگین زمان عود بیماری در گروه مورد ۱۱۰۳/۵۷ روز و میانه زمان عود بیماری در گروه مورد ۸۸۷ روز بود. یافته‌های مطالعه ویرا و همکاران در برزیل نشان داد میانه عود بیماری در گروه مورد ۳۴ ماه و میانگین زمان عود ۳۶/۱۲ ماه است (۲۰). در مطالعه روسر (۱۶) نیز میانگین زمان عود بیماری در گروه مورد ۱/۷ سال برآورد شده بود.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد عوامل متعددی می‌توانند در رخداد عود سل تأثیر بگذارد. از جمله مهم‌ترین آن‌ها بر اساس این پژوهش استعمال دخانیات، مقاومت دارویی، درجه مثبت بودن اسمیر خلط، وضع اقتصادی و اجتماعی، مصرف مواد، رادیوگرافی قفسه سینه، بعد خانوار، سابقه زندان، بیماری گوارشی، داشتن علائمی مانند کاهش وزن، سرفه و درد قفسه سینه است. از آن‌جا که برخی متغیرها مانند استعمال دخانیات و مصرف مواد و سابقه زندان از فاکتورهای مهم در فرایند عود سل است، باید برای کنترل فاکتورهای خطر و کاهش هزینه‌های مرتبط با جامعه برنامه‌ریزی لازم صورت گیرد. آگاهی‌بخشی به افراد جامعه به‌ویژه بیماران مسلول و اطرافیان بیمار و ساکنان روستاها و شهرهای با خطر بالای بیماری در خصوص اهمیت درمان کامل، از راه‌کارهای مهم است که باید با مشارکت سامانه بهداشتی و درمانی، آموزش و پرورش، صدا و سیما و سایر سازمان‌ها و نهادهای دخیل در امر آموزش عموم مردم صورت گیرد. از سوی دیگر با توجه به این‌که برخی فاکتورها مانند رادیوگرافی قفسه سینه به نفع سل مقاومت دارویی، درجه مثبت بودن اسمیر خلط، علائم بالینی شایعی مثل سرفه، کاهش وزن، درد قفسه سینه و داشتن مشکلات گوارشی شانس عود بیماری را افزایش می‌دهد، بنابراین پزشکان مراکز بهداشتی با ویزیت به موقع و پایش منظم فرایند درمان بیماران گامی مهم در راستای کاهش بروز موارد عود سل می‌توانند داشته باشند.

آموزش مهارت‌های زندگی، درمان افراد معتاد و پیشگیری از عود بیماری در آن‌ها، تشویق جامعه به شرکت در تفریح‌های سالم و ورزش روزانه، عبادت، توجه به معنویت و شرکت در مراسم دینی می‌توان تا حدودی این مشکل را کنترل نمود.

برخلاف مطالعه روسر (۱۶) یافته‌های این مطالعه نشان داد رادیوگرافی قفسه سینه به نفع سل، شانس ابتلا به عود بیماری را حدود ۵ برابر افزایش می‌دهد ( $OR=4/9$ ). به نظر می‌رسد با ویزیت‌های دوره‌ای پزشکان در مراحل اولیه مشکلات ریه شناسایی و با ارجاع به موقع فرد به متخصص و اقدامات حمایتی می‌توان از پیشرفت مشکلات ریوی که کمک‌کننده به عود سل هستند، پیشگیری کرد.

هم‌چنین در این مطالعه داشتن بیماری گوارشی شانس عود سل را حدود ۲۲ برابر افزایش می‌دهد ( $OR=22/1$ ). به نظر می‌رسد بیمارانی که دچار مشکل گوارشی هستند، جذب دارو از راه گوارش در این افراد به خوبی انجام نمی‌شود (۱۸)، که لازم است پژوهش‌هایی در خصوص تولید انواع تزریقی داروهای ضد سل انجام شود.

برخلاف مطالعه صاحبی و همکاران (۲۳) در رابطه با بعد خانوار نیز مشاهده شد که تعداد اعضای خانوار بیش‌تر از ۱۰ نفر شانس عود بیماری را حدود ۳ برابر افزایش می‌دهد ( $OR=3/5$ ). به هر حال این فاکتور در بیماران مسلول باید مورد توجه قرار گیرد و بیمارانی با بعد خانوار بالا از نظر پیشرفت بیماری بیش‌تر و دقیق‌تر بررسی شده و تحت نظارت و مراقبت قرار گیرند.

از علائم بالینی شایع در بیماران سرفه، کاهش وزن و درد قفسه سینه به صورت معنی‌داری با عود سل ارتباط آماری داشتند و در مدل نهایی نیز باقی ماندند. از این علائم درد قفسه سینه شانس عود بیماری را حدود ۳ برابر افزایش می‌دهد ( $OR=3/2$ ). از دیگر علائم بالینی شایع کاهش وزن بود که شانس عود بیماری را حدود ۳ برابر افزایش می‌دهد ( $OR=3/1$ ). از طرف دیگر داشتن علامت سرفه شانس عود بیماری را کاهش می‌دهد ( $OR=0/29$ ). به نظر می‌رسد در استان سیستان و بلوچستان به دلیل اندمیک بودن سل و آمادگی نیروهای بهداشتی- درمانی برای تشخیص و شناسایی سل، بیمارانی که دچار علائم بالینی سرفه هستند هم در مراحل اولیه بیماری توسط نیروهای بهداشتی تشخیص داده می‌شوند و هم به علت سرفه و رنجی که متحمل می‌شوند، خود بیمار با شکایت سرفه به پزشک یا نزدیک‌ترین خانه بهداشت یا مرکز جامع سلامت شهری یا روستایی مراجعه می‌نماید. در نتیجه در



## تشکر و قدردانی

خاطر حمایت مالی و از شرکت‌کنندگان در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود.

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به

## منابع

- Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis common errors and their association with the acquisition of drug resistance, *JAMA*. 1993; 270: 65-8.
- Kochi A, Vareldzis B. Multidrug-resistant tuberculosis and its control *Res Microbiol*. 1993; 144: 104-10.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2010. Geneva, Switzerland. WHO/CDS/TB/2010.287.
- Abassi A, Mansourian A. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran, *EMHJ*, 2007; 13, 664-670
- Pasipanodya J G, Gumbo T. A meta-analysis of self administered vs directly observed therapy effect on microbiologic failure, relapse, and acquired drug resistance in tuberculosis patients. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 21–31.
- Department of Health & Human Services. Management, control and prevention of tuberculosis. Guidelines for health care providers. Melbourne, VIC, Australia: Victorian Government, 2015, 37-84.
- Dale K, Tay E, Trevan P, Denholm JT. Mortality among tuberculosis cases in Victoria, 2002–2013: case fatality and factors associated with death. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016; 20: 515–23.
- Lindsay Kim, Patrick K. Moonan, Charles M. Heilig, Rachel S. Yelk Woodruff, J. Steve Kammerer, Maryam B. Haddad. Factors associated with recurrent tuberculosis more than 12 months after treatment completion. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 49-56.
- Moosazadeh M, Nasehi M, Bahrampour A, Khanjani N, Sharafi S, Ahmadi S. Forecasting tuberculosis incidence in Iran using box-jenkins models. *Iran Red Crescent Med J*. 2014; 16: e11779.
- Luzze H, Johnson DF, Dickman K, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Eisenach K, et al. Tuberculosis Research Unit. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1-2 years post treatment in urban Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17: 361-7.
- Anaam MS, Ibrahim MM, Serouri AWA, Bassili A, Aldobhani A. A nested case-control study on relapse predictors among tuberculosis patients treated in Yemen's NTCP. *PHA*. 2012; 2: 168-73.
- Moosazadeh M, Khanjani N, Bahrampour A, Nasehi M. Does tuberculosis have a seasonal pattern among migrant population entering Iran? *Int J Health Policy Manag*. 2014; 2: 181-5.
- Moosazade M, Jamshidi M, Amiresmaeili M, Nezammahalleh A. A comparison of directly observed therapy and self-administered therapy Strategies in treatment of pulmonary tuberculosis: A cohort study in north of Iran. *Middle-East J Sci Res*. 2012; 11: 873-80.
- Horsburgh C R, Jr, Barry C E , Lange C. Treatment of tuberculosis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2149–2160.
- Sotgiu G, Centis R, Migliori G B. Tuberculosis management and determinants of recurrence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016; 20: 3.
- Rosser A, Richardson M, Wiselka MJ, Free RC, Woltmann G, Mukamolova GV. A nested case-control study of predictors for tuberculosis recurrence in a large UK Centre. *BMC Infectious Diseases*. 2018; 32: 116-20.
- LinHung C, YienChien J, YingOu C. Associated Factors for Tuberculosis Recurrence in Taiwan: A Nationwide Nested Case-Control Study from 1998 to 2010. *PLoS One*. 2015; 10: e0124822.
- Moosazadeh M, Bahrampour A, Nasehi M, Khanjani N. The incidence of recurrence of tuberculosis and its related factors in smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Iran: A retrospective cohort study. *Lung India*. 2015; 32(5): 556-60.
- Yanni Sun, David Harley, Hassan Vally, Adrian Sleight Impact of Multidrug Resistance on Tuberculosis Recurrence and Long-Term Outcome in China. *PLoS One*. 2017; 12: e0168865.
- Vieira AA, Leite DT, Adreoni S. Tuberculosis recurrence in a priority city in the state of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017; 43: 106-12.
- Shen X, Yang C, Wu J, Lin S, Gao X, Wu Z et al. Recurrent tuberculosis in an urban area in China: relapse or exogenous reinfection? *Tuberculosis (Edinb)*. 2017; 103: 97-104.
- Bestrashniy JRB, Nguyen VN, Nguyen TL, Pham TL, Nguyen TA, Pham DC et al. Recurrence of tuberculosis among patients following treatment completion in eight provinces of Vietnam: a nested case-control study. *Int J Infect Dis*. 2018 Sep; 74: 31-37.
- Sahebi L, Ansarin K, Maryam S, Monfaredan A, SabbaghJadid H. The Factors Associated with Tuberculosis Recurrence in the Northwest and West of Iran. *Malays J Med Sci*. 2014; 21: 27-35.
- Altret MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Saltó E, Folguera LI, Salleras L. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case control study. *Tubercle lung Dis*. 1996; 77: 537-44.
- Malta M1, Strathdee SA, Magnanini MM, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus-acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review *Addiction*. 2008; 103: 1242-57.

# Evaluation of Tuberculosis Recurrence and Its Determinants in the Southeast of Iran: A Nested Case-Control Study Based on Data from 2012 to 2018

Moatamedizadeh B<sup>1</sup>, Ansari H<sup>2</sup>, Payandeh A<sup>3</sup>, Tabatabae SM<sup>2</sup>, Ramazanpouramirdehi A<sup>1</sup>

1- Ms in Epidemiology, Department of Epidemiology and Biostatistics, Health Promotion Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

2- Associate professor of Epidemiology, Department of Epidemiology and Biostatistics, Health Promotion Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

3- Assistant Professor of Biostatistics, Department of Epidemiology and Biostatistics, Community Nursing Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

**Corresponding author:** Ansari H, ansarih@razi.tums.ac.ir

(Received 27 May 2019; Accepted 28 September 2019)

**Background and Objectives:** In addition to effective treatment, tuberculosis recurrence is a very important challenge regarding the treatment of this infection. This study was conducted to evaluate the risk factors associated with tuberculosis recurrence.

**Methods:** In this nested case-control study, 202 tuberculosis patients with recurrence and 202 matched controls in terms of age, sex and place of residence were studied. The cases and controls were selected from a cohort of tuberculosis patients in Sistan and Baluchestan province between 2011 and 2018. The data were collected using interviews and patients' records. The independent t-test, chi-square and multiple conditional logistic regression were used to analyze the data.

**Results:** The drug abuse history (OR=6.1), 3+ smear positive (OR=3.03), chest X-ray suggestive of tuberculosis (OR=4.9), drug resistance (OR=7.3), low socioeconomic status (OR=3.9), weight loss (OR=3.1), chest pain (OR=3.2), history of digestive disease (OR=22.1), smoking (OR=6.1), and imprisonment (OR=3.7) significantly increased the chance of recurrence among tuberculosis patients ( $p < 0.05$ ). On the other hand, the chance of recurrence was significantly lower in patients with coughs (OR=0.29) and a small family size (OR=0.28).

**Conclusion:** According to the results, tobacco use, drug use, low socio-economic status, life conditions, and disease conditions are the most important determinants of tuberculosis recurrence. In general, epidemiologic factors related to tuberculosis recurrence are not similar in different regions; therefore, educational programs for patients and their families and prevention methods should be considered based on related factors in different regions.

**Keywords:** Tuberculosis, Recurrence, Nested case-control Study