

تعیین ارزش اخباری و نقطه برش تست پوستی سل در بیماران مشکوک به سل ریوی شهرستان اراک ۱۳۸۵-۱۳۸۸

معصومه صوفیان^{۱*}، لطیف معینی^۲، شمس فراهانی^۳، احمد خلیلی^۴، آرزو آقاخانی^۵، محمد بنی فضل^۶، امیتیس رضانی^۷

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲. فوق تخصص ریه، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک

۳. دستیار اپیدمیولوژی، مسئول مبارزه با بیماریها در مرکز بهداشت شهرستان اراک

۴. پزشک عمومی، کارشناس سل در مرکز بهداشت شهرستان اراک

۵. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران

۶. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور

۷. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران

* نشانی برای مکاتبه: اراک، میدان ولیعصر، بیمارستان ولیعصر، تلفن: ۰۸۶۱۲۲۳۰۶۳۳، نمابر ۰۸۶۱۲۲۳۰۶۳۳، پست الکترونیک:

ma_soufian@yahoo.com

پذیرش برای چاپ: دی هشتاد و هشت

دریافت مقاله: مهر هشتاد و هشت

چکیده

سابقه و هدف: تست پوستی سل برای تشخیص آلودگی با مایکوباکتریوم توبرکولوزیس استفاده می شود. تفسیر تست به عوامل زیادی از جمله شیوع بیماری در جامعه، مصرف واکسن، سن بیمار، هدف استفاده از آن و شیوع مواجهه با مایکوباکتریومهای غیر سلی در جامعه وابسته است. نقطه برش تست پوستی از ۱۶-۲ میلی متر در جوامع مختلف متغیر است. این مطالعه با هدف تعیین ارزش اخباری مثبت و منفی و تعیین نقطه برش تست پوستی سل در بیماران مشکوک به سل ریوی در شهرستان اراک انجام شد.

روش کار: ۷۱۴ بیمار مشکوک به سل ریوی با سن متوسط $57 \pm 20/11$ سال در این مطالعه وارد شدند. ۵۲/۹٪ افراد مذکر بودند. در کلیه بیماران ۵ واحد بین المللی *purified protein derivative (PPD)* تزریق شد. معیار طلایی در تشخیص، اسمیر یا کشت مثبت در نظر گرفته شد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت (*PPV*) و منفی (*NPV*) تعیین شد. برای تعیین نقطه برش از *Roc curve* استفاده شد.

یافته ها: ۱۱۳ نفر از ۷۱۴ فرد مشکوک (۱۵/۸۲٪) مبتلا به سل ریوی بودند. ۸۰٪ بیماران اسمیر خلط مثبت داشتند و ۲۰٪ باقی با سایر روش تشخیص داده شدند. حساسیت، ویژگی، *PPV* و *NPV* در مقادیر *PPD* بیشتر و مساوی ۵ میلی متر به ترتیب ۸۰٪، ۶۱٪، ۲۸٪ و ۹۴٪ بود. حساسیت، ویژگی، *PPV* و *NPV* در مقادیر *PPD* بیشتر و مساوی ۱۰ میلی متر به ترتیب ۵۳٪، ۸۲٪، ۳۵٪ و ۹۰٪ بود. نقطه برش برای تست توبرکولین مساوی یا بیشتر از ۴ میلی متر بود.

نتیجه گیری: نتایج ما تایید کرد که واکنش *TST* کمتر از ۵ میلی متر در اغلب بیماران دارای سل ریوی تایید شده مشاهده می گردد. به تدریج که *Cut off* افزایش می یابد، حساسیت، کاهش و ویژگی افزایش می یابد. مطالعات بیشتر به منظور تعیین دقیق *Cut off* تست پوستی سل در سایر اشکال بالینی سل توصیه می گردد.

واژگان کلیدی: ارزش اخباری مثبت، *purified protein derivative (PPD)*، *Cut off point*.

مقدمه

به ۱۱۳ نفر بیمار مبتلا به سل ادامه یافت. برای هر فرد پرسشنامه ای مشتمل بر اطلاعات دموگرافیک و پاسخ تست مانتو و جواب اسمیر و کشت از نظر سل تکمیل شد.

پس از تکمیل نمونه‌ها تجزیه و تحلیل داده ها به وسیله ی نرم افزار SPSS 15 انجام شد. ارزش اخباری (predictive value) مثبت و منفی تست پوستی سل در مقایسه با اسمیر و کشت مشخص شد. در این مطالعه معیار طلایی تشخیصی اسمیر و کشت نمونه (خلط ، برونکوالولار لاواژ ، بیوپسی ریه) بود. جهت تعیین نقطه برش از Roc curve استفاده شد.

یافته ها

۷۱۴ بیمار مشکوک به سل ریوی در این مطالعه وارد شدند که از میان آنها ۱۱۳ نفر (۱۵/۸۲٪) مبتلا به سل ریوی بودند. ۳۷۸ نفر (۵۲/۹٪) آنها مذکر و ۳۳۵ نفر (۴۷/۱٪) مونث بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۵۷±۲۰/۱۱ سال بود (۳ تا ۹۹ سال). بین گروه مبتلا و غیر مبتلا به سل از نظر سن و جنس تفاوت آماری قابل ملاحظه ای وجود نداشت. سرفه بیش از ۲ هفته در ۸۵/۵٪ و خلط در ۴۷/۵٪ بیماران وجود داشت. موارد سل میلیاری و کابوتری در افراد مورد مطالعه وجود نداشت. ۱ نفر مبتلا به ایدز بود که در گروه مبتلایان قرار داشت. اسمیر خلط در ۸۰٪ بیماران مثبت بود. در سایر موارد اسمیر برونکوالولار لاواژ ، کشت خلط یا بیوپسی ریه مثبت گزارش گردید. حساسیت، ویژگی ، ارزش اخباری منفی و ارزش اخباری مثبت تست PPD در مقادیر ۵ و ۱۰ میلیمتر در جدول ۱ آورده شده است. نقطه برش تست پوستی سل در این مطالعه مساوی یا بیشتر از ۴ میلیمتر بود (منحنی ۱).

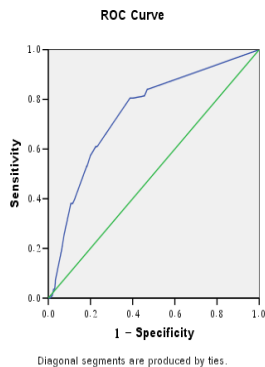
جدول ۱- نتایج ارزش تست پوستی سل در افراد مشکوک به سل

ریوی شهرستان اراک ۸۸-۱۳۸۵

PPD≥5 mm	PPD≥10 mm	
٪۸۰	٪۵۳	حساسیت
٪۶۱	٪۸۲	ویژگی
٪۲۸	٪۳۵	ارزش اخباری مثبت
٪۹۴	٪۹۰	ارزش اخباری منفی

منحنی ۱- نقطه برش تست پوستی سل در افراد مشکوک به سل

ریوی شهرستان



روش کار

کلیه بیماران مشکوک به سل ریوی (سرفه یا خلط بیش از ۲ هفته یا رادیوگرافی ریه Suggestive سل ریوی یا تماس با فرد مبتلا به سل) که از سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ در شهرستان اراک توسط پزشک ویزیت شده بودند، در این مطالعه وارد شدند. طرح تحقیقاتی فوق در کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک تصویب شده است و محققین در تمام مراحل انجام تحقیق، متعهد به رعایت اصول اعلامیه هلسینکی بودند.

در کلیه بیماران ۵ واحد بین المللی PPD بصورت داخل جلدی در ساعت تزریق شد و ۴۸-۷۲ ساعت بعد سفتی حاصل از واکنش به محلول PPD به میلی متر یادداشت شد. انجام و تفسیر تست مانتو توسط افراد محدودی صورت می گرفت که قبلا برای انجام این کار آموزش دیده و تجربه ی لازم را کسب کرده بودند. نمونه گیری از موارد مشکوک تا تکمیل حجم نمونه

بحث

متفاوت بوده است و این مطالعه نشان داد که اثر واکسن سل بعد از ۷ سال اول زندگی کاهش می یابد(۳). در مطالعه ما با توجه به میانگین سنی مبتلایان بنظر نمی رسد واکسن BCG در نتایج تست پوستی مثبت سل موثر بوده باشد.

مواجهه با مایکوباکتریوم آتیبیک نیز روی تست پوستی سل اثر می گذارد. در یک مطالعه در کشور اسپانیا در افراد با سابقه واکسیناسیون BCG، سفتی ۱۵ میلیمتر و در افراد بدون واکسیناسیون سل سفتی ۱۲ میلیمتر در ۹۸٪ موارد بیانگر عفونت با مایکوباکتریوم آویوم بود(۱۸). در مطالعه ای در ارومیه میزان قابل توجهی از تستهای مثبت (بیش از ۱۰ میلیمتر) تست توبرکولین ، ناشی از آلودگی با مایکوباکتریومهای غیر سلی بوده اند(۱۹). بنابراین برای تفسیر صحیح تست پوستی سل مطالعاتی جهت تعیین شیوع مایکوباکتریومهای آتیبیک در ایران ضروری بنظر میرسد.

نتیجه گیری

نتایج ما تایید کرد که واکنش TST کمتر از ۵ میلی متر در اغلب بیماران دارای سل ربوی تایید شده مشاهده می گردد. به تدریج که Cut off افزایش می یابد، حساسیت، کاهش و ویژگی افزایش می یابد. مطالعات بیشتر به منظور تعیین دقیق Cut off تست پوستی سل در سایر اشکال بالینی سل توصیه می گردد.

تشکر و قدردانی

مجریان طرح از همکاران مرکز بهداشت خصوصا آقای دکتر علیمحمدی برای همکاری صمیمانه در انجام طرح تشکر می نمایند. همچنین از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور به جهت حمایت مالی از طرح فوق قدردانی می شود.

در این مطالعه نقطه برش (Cut off) تست پوستی سل بیشتر یا مساوی ۴ میلیمتر محاسبه شد که این میزان در جوامع مختلف بین ۱۶-۲ میلیمتر متغیر می باشد(۱). علت پایین بودن Cut off در این مطالعه مربوط به انتخاب گروه مورد مطالعه است زیرا افراد مشکوک به سل ربوی در این مطالعه وارد شده اند و شیوع سل ربوی در این افراد ۸۲/۱۵٪ بوده است که شیوع نسبتاً بالایی می باشد. لذا میزان Cut off محاسبه شده پایین تر خواهد بود. بدیهی است که اگر از تست پوستی سل برای غربالگری در جامعه و یافتن عفونت نهفته سلی استفاده کنیم Cut off متفاوت از رقم فعلی خواهد بود.

در مطالعه ای که در هند بر روی Cut off تست توبرکولین در بیماران با علائم ربوی انجام گرفت از ۲۵۰ بیمار، ۵۹ مورد مبتلا به سل بودند. در این مطالعه حساسیت تست توبرکولین بالای ۵ میلیمتر ۸۱٪ و ویژگی آن ۸۹٪ بوده است و در PPD بالای ۱۵ میلیمتر این حساسیت ۱۶٪ و ویژگی آن ۹۷٪ محاسبه گردید. در این مطالعه cut off ده میلی متر در بیماران مشکوک به سل در نظر گرفته شد در حالیکه در سایر افراد cut off ۱۵ میلی متر پیشنهاد گردید(۱۰). در بعضی مطالعات cut off مناسب برای کودکان ۵ میلی متر محاسبه شده و برای افتراق تاثیر واکسن از عفونت در کودکان دارای ریسک بالاتر تست توبرکولین پیشنهاد شده است(۱۱ و ۱۲). در مطالعه ای دیگر در ایتالیا cut off ۱۱ میلی متر برای افتراق تاثیر واکسن از عفونت توصیه گردیده است(۱۳).

در ایران واکسیناسیون BCG در بدو تولد صورت می گیرد. این موضوع میتواند نتایج تست پوستی سل را تحت تاثیر قرار دهد. حتی نوع، کمیت و کیفیت واکسن و همچنین تکنیک تجویز واکسن نیز در میزان سفتی تست توبرکولین موثر است(۱۴). اثر واکسن BCG در مثبت نگهداشتن آزمایش توبرکولین با گذشت زمان کاهش می یابد(۱۷-۱۵). در مطالعه ای در تایوان Cut off تست پوستی سل در بررسی عفونت نهفته در کودکان در گروههای سنی مختلف بر اساس دریافت یا عدم دریافت واکسن سل

REFERENCES

1. Rose DN, Schechter CB, Adler JJ . Interpretation of the tuberculin skin test. J Gen Intern Med. 1995; 10(11):635-42.
2. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements Thorax. 2003; 58(2):188.
3. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, et al Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12(12):1401-6.
4. Duarte R. Tuberculin skin test. How to optimise? : Rev Port Pneumol. 2009; 15(2):295-304.
5. Berkel GM, Cobelens FG, de Vries G, Draayer-Jansen IW, Borgdorff MW. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9(3):310-6.

6. Villate JI, Ibáñez B, Cabriada V, Pijoán JI, Taboada J, Urkaregi A. Analysis of latent tuberculosis and mycobacterium avium infection data using mixture models. *BMC Public Health*. 2006; 6:240.
7. Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(8):883-91.
8. Yousefi M , Bashirian S, Mohamad Taheri R .A study on radiologic finding ,clinical sign and PPD tests in sputum posiyive patients in Hamadan during 1995-98.scientific journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2000;15(4):28-24.
9. Sharifi MR, Ayatollahi J. Evaluation of PPD test and erythrocyte sedimentation rate in patient with definite tuberculosis in Yazd. *journal of Shahid Sadoghi University of Medical Sciences and Health Service* .1998;1(6):20-26.
10. Gupta D, Saiprakash BV, Aggarwal AN, Muralidhar S, Kumar B, Jindal SK. Value of different cut-off points of tuberculin skin test to diagnose tuberculosis among patients with respiratory symptoms in a chest clinic. *J Assoc Physicians India*. 2001; 49:332-5.
11. Kiwanuka JP. Interpretation of tuberculin skin-test results in the diagnosis of tuberculosis in children. *Afr Health Sci*. 2005; 5(2):152-6.
12. Choi CM, Kang CI, Kim DH, Kim CH, Kim HJ, Lee CH, et al. The role of TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection among military personnel in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(12):1342-6.
13. Bugiani M, Borraccino A, Migliore E, Carosso A, Piccioni P, Cavallero M, Caria E, Salamina G, Arossa W. Tuberculin reactivity in adult BCG-vaccinated subjects: a cross-sectional study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7(4):320-6.
14. Fallah F, Eslami G, Velayati AA, Goodarzi H, Taheri S, Babapour R, et al. Survey of the number of live organism in BCG vaccine and another factors in Tuberculin skin reaction. *Iranian Journal of Infectious Disease and Tropical Medicine*.2003; 23(8):60-64.
15. Zehni K, Afrasiaban SH. Tuberculin skin test in middle school student in Sanandaj scientific journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2001;20(5):35-38.
16. Motiee Langroodi SH. PPD assessment in under 5 years children in Qazvin area. . *Journal of Qazvin University of Medical Science and Health Service* .1997;3(4):44-52
17. Taghavi N, Moradi A, Abusaiidi E. Evaluatioun of Tuberculine test induratioun diameter 6 years after the second BCG vaccination in Tehran jouniour high school students .*Pajouhandeh Qarterly Research journal*.1999;14(4):161-5.
18. Villate JI, Ibanez B, Cabriada V, Pijoan JI, Taboada J, Urkaregi A. Analysis of latent tuberculosis and mycobacterium avium infection data using mixture models. *BMC Public health* .2006;6:240.
19. Khashabi J, Afshani T, Ayatollahi F, Mohamadi M. Evaluation of the results of skin test reactions with non-Tuberculous mycobacterium antigens. *Uremia Medical Journal* 1994; 4-3(5):62-76.