

بررسی زمان منفی شدن اسمیر و کشت خلط بیماران مبتلا به سل

ریوی اسمیر مثبت

بیمارستان امام (۸۰ - ۱۳۷۸)

دکتر عبدالرضا سودبخش (استادیار)*، دکتر زهرا احمدی‌نژاد (استادیار)*، دکتر مجید سیستانی‌زاده اقدم (استادیار)*

*گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: در بیماران سل ریوی اسمیر مثبت، ارزیابی باکتریولوژیک خلط از نظر باسیل اسیدفست (AFB) Acid Fast bacilli اهمیت اساسی دارد. این ارزیابی توسط تهیه اسمیر مستقیم خلط و کشت خلط انجام می‌شود. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که با درمان کلاسیک یعنی رژیم ۶ ماهه شامل چهار داروی ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول در دو ماه اول درمان که در عین حال به فاز حمله‌ای درمان معروف است و سپس دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین به مدت ۴ ماه دیگر که تحت عنوان فاز نگهدارنده خوانده می‌شود، حدود ۸۵ درصد بیماران در دو ماه اول اسمیر خلط آنها تغییر یافته (Sputum Conversion) و کشت خلط آنها منفی می‌شود. باید بیاد داشت عواملی ممکن است در زمان تغییر اسمیر تأثیرگذار باشند. هدف از انجام این مطالعه عبارت بود از ارزیابی درصدی از بیماران که در مدت ۴ ماه از شروع درمان تغییر اسمیر پیدا کرده‌اند و در عین حال بررسی عوامل تأثیرگذار احتمالی در زمان تغییر اسمیر.

مواد و روشها: بدین منظور با انجام یک مطالعه Cross sectional بیماران مبتلا به سل ریه اسمیر مثبت که در طی سالهای ۷۹-۱۳۷۸ در بیمارستان امام خمینی، مرکز بهداشت غرب و بیمارستان مسیح دانشوری تحت نظر بودند، بررسی و زمان منفی شدن اسمیر خلط و عوامل مؤثر بر آن را مورد مطالعه قرار دادیم.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد که از کل بیماران به تعداد ۲۱۸ نفر، ۷۴/۶ درصد بیماران تا پایان ماه دوم فاز حمله‌ای درمان، تغییر اسمیر پیدا کرده بودند. تا پایان ماه سوم میزان تغییر اسمیر به ۸۳/۹ درصد و تا پایان ماه چهارم این میزان به ۸۵/۳ رسید. همچنین در مورد نقش عوامل زمینه‌ای بیماران مانند سن، جنس، ملیت، علائم بالینی، بیماریهای زمینه‌ای، اعتیاد به مواد مخدر و سیگار و نوعی رادیوگرافی، در زمان منفی شدن اسمیر این بررسی نشان داد که میزان تغییر اسمیر ارتباط زیاد با وضعیت گرافی ریه بیماران (مخصوصاً تعداد کاویته‌ها) و میزان غلظت باسیل در ابتدای درمان دارد. نقش متغیرهای دیگر مانند سن، دیابت، مصرف سیگار، کاهش وزن شدید و ملیت چندان قطعی نیست و نیازمند بررسی‌های کامل دیگر مخصوصاً به صورت پروسپکتیو است. متغیرهای دیگر نیز ارتباط خاصی را نشان ندادند و یا آنکه از تعداد کافی جهت ارزیابی آماری برخوردار نبودند.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: با در نظر گرفتن کلیه نتایج بدست آمده و مقایسه آن با نتایج مطالعات دیگر، عوامل مستقل پیش‌بینی کننده پاسخ‌دهی این بیماران با وسعت درگیری و تخریب بافت ریوی و میزان غلظت باسیل در ابتدای درمان در واحد حجم خلط مرتبط است. در مورد نقش عوامل دیگر جای بحث وجود دارد و به نظر می‌رسد لازم است مطالعات وسیع‌تر با گروه کنترل مناسب انجام شود.

مقدمه

در بسیاری از نقاط جهان افزایش موارد سل بی‌وقفه ادامه دارد. ایدز و فقر هماهنگ با یکدیگر، سوخت آتش اپیدمی سل را فراهم کرده‌اند (۱). مهمترین راه انتقال سل از طریق ذرات آلوده معلق در هوا می‌باشد. طبق بررسی‌های انجام شده، استنشاق یک ذره آلوده حاوی ۱-۳ عدد باسیل زنده می‌تواند باعث عفونت شود. مطالعات نشان داده‌اند که برای مثبت شدن نتیجه کشت ترشحات تنفسی از نظر باسیل اسید فاست (AFB) تقریباً تعداد یک هزار عدد باسیل در یک میلی‌لیتر از خلط لازم است و برای نتایج مثبت اسمیر این میزان باید به ۳۰ الی ۵۰ هزار عدد باسیل در هر میلی‌لیتر از خلط برسد (۲).

بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت، می‌توانند حجم عظیمی از ارگانیسم را در هوا پراکنده کنند. از این رو درمان این بیماران هم از جهت خود بیمار و هم کنترل آلودگی اجتماع اهمیت بسزایی دارد. در سل ریوی اسمیر مثبت، ارزیابی باکتریولوژیک روش ارجح برای پیگیری پاسخ درمانی است. در بیمارانی که نتایج اسمیر خلط بعد از ۵ ماه از شروع درمان از مثبت به منفی تغییر نکرده باشد، (Sputum Conversion)، شکست درمانی را باید مد نظر قرار داد. با رژیم‌های ۶ ماهه فعلی بیش از ۸۰ درصد بیماران در انتهای ماه دوم درمان، کشت منفی خواهند شد و تقریباً تمام بیماران تا انتهای ماه سوم کشت منفی خواهند بود (۳). هر گاه کشت مایکوباکتریال عملی نباشد، ارزیابی سایر بیماران را می‌توان بوسیله آزمایش اسمیر مستقیم خلط از نظر باسیل فاست انجام داد، که در ماه‌های دوم، پنجم، ششم انجام خواهد شد. اسمیرهای مثبت در ماه پنجم و یا بعد از آن نشان‌دهنده شکست درمان هستند (۳).

طبق آمار منتشره سال ۱۳۷۸ از طرف اداره پیشگیری و مبارزه با بیماری‌ها تعداد و موارد اسمیر مثبت جدید که از کل ایران گزارش شده است، ۵۱۸۴ مورد می‌باشد که از بین آنها ۴۴۳۰ نفر در پایان ماه سوم مرحله حمله‌ای درمان، تغییر اسمیر پیدا کرده‌اند که حدود ۸۵/۵ درصد می‌باشد (۴). در کشور بنگلادش نیز طبق بررسی‌های انجام شده، تغییر وضعیت اسمیر در افراد اسمیر مثبت در مدت ۲ ماه تا ۸۵ درصد بوده است (۵). یک مطالعه انجام

شده دیگر در کشور آلمان در سال ۱۹۸۷ نشان داده است که میزان تغییر اسمیر بعد از ۸ هفته از شروع درمان ۸۴ درصد می‌باشد (۶). مطابق با مطالعه دیگری که در تابند انجام شده است تغییر وضعیت اسمیر بعد از ۲ ماه از شروع درمان ۷۵ درصد بوده است (۷).

در تعدادی از مطالعات دیگر نقش عوامل زمینه‌ای مانند سن، جنس، نژاد، بیماریهای زمینه‌ای، مصرف دارو در زمان تغییر اسمیر بررسی شده است. بعنوان مثال زمان تغییر اسمیر در شرایط مشابه بیماری و رادیوگرافی در سن بالای ۷۰ بطور واضح طولانی‌تر از سن زیر ۲۹ سال بوده است (۸). طبق تحقیقات انجام شده جنسیت تغییر چندانی در این زمان نمی‌دهد (۹). نقش دیابت در مدت زمان تغییر اسمیر مورد بحث است ولی به نظر می‌رسد تأثیر چندانی نداشته است (۱۰، ۱۱). مطالعه دیگری که در کشور رواندا انجام شده است نقش احتمالی عفونت با HIV را بررسی کرده است که طبق نتایج این مطالعه میزان تغییر خلط در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا از نظر HIV تفاوتی نشان نداده است (۱۲). در هر حال در اکثر مطالعات انجام شده دو عامل نقش کاملاً تعیین کننده‌ای در زمان تغییر اسمیر داشته‌اند. این دو عامل عبارتند از: میزان باسیل اسیدفاست در هر میلی‌لیتر از خلط و یا در مشاهده مستقیم اسمیر خلط و وسعت و پاترن درگیری ریوی در رادیوگرافی، مخصوصاً بصورت کاویتی (۱۳، ۱۴).

مواد و روشها

این مطالعه از نوع Cross Sectional بوده که با بررسی پرونده‌های بیماران مبتلا به سل ریه اسمیر مثبت مراجعه کننده به سه مرکز در تهران (بیمارستان امام خمینی، مرکز بهداشت غرب و بیمارستان مسیح دانشوری) طی سالهای ۸۰-۱۳۷۸ انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه در این بررسی تماماً از میان افراد مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت جدید که قبلاً هیچ درمانی نگرفته‌اند، انتخاب شده است. این بیماران تحت درمان کلاسیک ۶ ماهه (که عبارتست از دو ماه درمان چهار دارویی با داروهای ایزونیاژید، ریفاپمپین، اتامبوتول و پیرازینامید و ۴ ماه بعدی با ایزونیاژید و ریفاپمپین) قرار گرفته بودند. در موارد عدم تغییر اسمیر این بیماران در انتهای ماه دوم، درمان ۴ دارویی به مدت یک ماه دیگر ادامه

تجزیه و تحلیل آماری

آمار و ارقام مربوطه در نرم افزار آماری SPSS 9.0 مورد تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفت. جهت ارزیابی معنی دار بودن اختلاف آماری از تست کاپلان میسر (Kaplan Meier (KM) استفاده شد. جهت محاسبه حجم نمونه نیز از رابطه $n = (z_{1-\alpha/2})^2 \times p(1-p)/\alpha^2$ استفاده شد. در رابطه فوق پارامتر p عبارتست از احتمال منفی شدن اسمیر در مدت ۲ ماه از شروع درمان که معادل ۰/۸۰ در نظر گرفته شد. پارامتر α دقت مطالعه را نشان می دهد که معادل ۰/۰۵ انتخاب گردید. پارامتر $z_{1-\alpha/2}$ نیز مساوی ۱/۹۶ در نظر گرفته شد. در این مطالعه Confidence interval معادل ۹۵ درصد انتخاب شد. حد معنی دار تست کاپلان میسر نیز کمتر از ۰/۰۵ می باشد.

نتایج

در این مطالعه پرونده های ۲۱۸ نفر بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت مورد ارزیابی قرار گرفت. در مورد بعضی از متغیرها اطلاعات ۱-۲ نفر از تعداد کل مخدوش بود که محاسبات مورد بررسی قرار نگرفتند. جدول ۱ فراوانی هر کدام از متغیرهای مربوطه را نشان می دهد.

پیدا کرده و در انتهای ماه سوم علیرغم هر نوع اسمیری مرحله نگهدارنده درمان شامل دو داروی ایزونیازید و ریفامپین شروع میشد.

اسمیر خلط بیماران در ماه های دوم، سوم و چهارم مورد ارزیابی قرار گرفت. وضعیت اسمیر خلط بیماران عمدتاً در ماه های دوم و سوم بعنوان نقطه مقایسه بین متغیرها انتخاب شد، هر چند تعداد بیماران که در ماه چهارم تغییر اسمیر داشته اند نیز در جداول آمده است.

از میان پرونده های کامل اطلاعات مربوط به بیماران شامل: سن، جنس، ملیت، علائم بالینی، رادیوگرافی، بیماری های زمینه ای، مصرف دارو و زمان منفی شدن اسمیر مورد ارزیابی قرار گرفته و بعنوان متغیر در نظر گرفته شدند. در مورد بیماران سل ریوی اسمیر مثبت در اکثر مراکز وسیله پیگیری بیمار عبارتست از اسمیر مستقیم خلط و از اینرو کشت خلط بصورت روتین جهت پیگیری انجام نمی شود. میزان باسیل مشاهده شده در اسمیر خلط بیماران بر مبنای ۱⁺، ۲⁺، ۳⁺ تقسیم بندی شده است، بدین معنی که مشاهده (۹-۳ عدد) باسیل در ۱۰۰ میدان میکروسکوپی معادل ۱⁺ و همین تعداد در ۱۰ میدان میکروسکوپی معادل ۲⁺ و در ۱ میدان میکروسکوپی معادل ۳⁺ در نظر گرفته شده است (۱۶).

جدول شماره ۱- فراوانی متغیرهای مورد بررسی در بیماران

| | | | |
|--------------------------------|-------------------|---------------|---------------|
| تعداد بیماران | ۲۱۸ | | |
| ملیت | ایرانی ۱۵۷ نفر | افغانی ۶۰ نفر | |
| سن (سال) | ۷۰-۸۹ (۳۴) | ۵۰-۶۹ (۵۱) | ۱۰-۲۹ (۷۰) |
| جنس | زن ۱۰۰ | مرد ۱۱۷ | |
| تب | -۶۹ | +۱۴۹ | |
| سرفه | -۶ | +۲۱۲ | |
| تعریق | -۱۱۳ | +۱۰۵ | |
| بی اشتها | -۸۱ | +۱۳۷ | |
| کاهش وزن | -۶۳ | +۱۵۴ | |
| مصرف داروهای تضعیف کننده ایمنی | -۲۱۷ | +۱ | |
| اعتیاد به سیگار | -۱۶۶ | +۵۲ | |
| اعتیاد تزریقی | -۲۱۴ | +۵ | |
| دیابت | ۱۸۶ | +۳۲ | |
| علائم رادیولوژیکی (کاویش) | -۷۸ | +۱۴۰ | |
| تراکم باسیل | ۳+ (۶۳) | ۲+ (۸۴) | ۲+ (۶۹) |
| تغییر اسمیر | ۳۲ نفر بدون تغییر | ۳ نفر ۱ ماه | ۱۳۸ نفر ۲ ماه |
| | | ۴۴ نفر ۳ ماه | |

که به ترتیب ۸۲ درصد، ۷۲/۵ درصد، ۸۷ درصد و ۹۴ درصد تغییر اسمیر پیدا کردند. با توجه به تست کاپلان-میر اختلاف معنی‌داری میان گروه‌های سنی وجود نداشت ($KM=0/5649$) (جدول ۴).

دو متغیر تب و تعریق نیز تأثیری در زمان بهبودی اسمیر خلط نشان ندادند. تست KM برای این دو متغیر به ترتیب ۰/۸۳۱۷ و ۰/۱۴۱۹ بدست آمد. اما با در نظر گرفتن متغیر بی‌اشتهایی مشاهده شد که میزان بهبودی در گروه بیماران با علامت بی‌اشتهایی ۸۳ درصد و در بقیه بیماران ۸۸ درصد بود ($KM=0/927$).

در بیماران با کاهش وزن شدید یعنی بیشتر از ۱۰ درصد وزن اولیه میزان بهبودی در پایان ماه چهارم ۸۳ درصد بدست آمد، در حالیکه در بیماران بدون علامت فوق میزان بهبودی اسمیر ۹۴ درصد بود. ($KM=0/637$) (جدول ۵).

از کل بیماران بررسی شده که ۲۱۸ نفر بودند، بعد از ۴ ماه از شروع درمان تنها ۳۲ نفر تغییر اسمیر پیدا نکردند. در مجموع ۸۳/۹ درصد بیماران تا پایان ماه سوم اسمیر منفی شده بودند و ۱/۳ درصد نیز تا پایان ماه چهارم اسمیرشان منفی شد. بنابراین در نهایت ۱۴/۷ درصد بیماران تغییر اسمیر پیدا نکردند (جدول ۲). همچنین مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در انتهای ماه سوم ۸۶ درصد زنان و ۸۲ درصد مردان تغییر اسمیر پیدا کرده بودند ($KM=0/2827$).

همانطور که از جدول شماره ۲ مشخص است جمعیت بیماران به دو گروه ایرانی و افغانی تقسیم شد. در این مطالعه از کل جمعیت ایرانی که شامل ۱۵۷ نفر می‌شدند، ۸۸/۵ درصد تا پایان ماه چهارم تغییر اسمیر را نشان دادند، در حالیکه در جمعیت افغانی میزان کلی تغییر اسمیر در انتهای ماه چهارم ۷۶/۳ درصد بود ($KM=0/11$) (جدول ۳).

در این مطالعه جمعیت کلی بیماران به چهار گروه سنی زیر ۲۹ سال، ۳۰-۴۹ سال، ۵۰-۶۹ سال و بالای ۷۰ تقسیم‌بندی شد

جدول شماره ۲- نتیجه کلی درمان بیماران بعد از ۴ ماه

| جمع | بهبودی | | | | تعداد | بیماری | نتیجه |
|------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------|--------|-------|
| | بدون بهبودی | ۴ ماه بعد از درمان | ۳ ماه بعد از درمان | ۲ ماه بعد از درمان | | | |
| ۳۲ | ۳۲ | | | | | | |
| ٪۱۰۰ | ٪۱۰۰ | | | | درصد نتیجه | | |
| ۱۸۵ | | ۳ | ۴۴ | ۱۳۸ | تعداد | بهبودی | |
| ٪۱۰۰ | | ٪۱/۶ | ٪۲۳/۸ | ٪۷۴/۶ | درصد نتیجه | | |
| ۲۱۷ | ۳۲ | ۳ | ۴۴ | ۱۳۸ | تعداد | | جمع |
| ٪۱۰۰ | ٪۱۴/۷ | ٪۱/۴ | ٪۲۰/۳ | ٪۶۳/۶ | درصد نتیجه | | |

جدول شماره ۳- ارتباط ملیت با میزان تغییر اسمیر

| جمع | زمان | | | | تعداد | I | ملیت |
|------|-------|------|-------|-------|--------------|---|------|
| | ۴/۰۰ | ۳/۰۰ | ۲/۰۰ | ۱/۰۰ | | | |
| ۱۵۷ | ۱۸ | ۱ | ۳۱ | ۱۰۷ | تعداد | | |
| ٪۱۰۰ | ٪۱۱/۵ | ٪۰/۶ | ٪۱۹/۷ | ٪۶۸/۲ | درصد با ملیت | | |
| ۵۹ | ۱۴ | ۲ | ۱۳ | ۳۰ | تعداد | A | |
| ٪۱۰۰ | ٪۲۳/۷ | ٪۳/۴ | ٪۲۲ | ٪۵۰/۸ | درصد با ملیت | | |
| ۲۱۶ | ۳۲ | ۳ | ۴۴ | ۱۳۷ | تعداد | | جمع |
| ٪۱۰۰ | ٪۱۴/۸ | ٪۱/۴ | ٪۲۰/۴ | ٪۶۳/۴ | درصد با ملیت | | |

جدول شماره ۴- ارتباط سن با میزان تغییر اسمیر

| جمع | زمان | | | | | |
|------|-------|-------|-------|---------------|-------|-----|
| | ۴/۰۰ | ۳/۰۰ | ۲/۰۰ | | | |
| ۷۰ | ۱۳ | ۸ | ۴۹ | تعداد | ۱۰-۲۹ | سن |
| %۱۰۰ | %۱۸/۶ | %۱۱/۴ | %۷۰ | درصد گروه سنی | | |
| ۶۳ | ۱۱ | ۱۶ | ۳۵ | تعداد | ۳۰-۴۹ | |
| %۱۰۰ | %۱۷/۵ | %۲۵/۴ | %۵۵/۶ | درصد گروه سنی | | |
| ۵۱ | ۶ | ۱۲ | ۳۳ | تعداد | ۵۰-۶۹ | |
| %۱۰۰ | %۱۱/۸ | %۲۳/۵ | %۶۴/۷ | درصد گروه سنی | | |
| ۳۳ | ۲ | ۸ | ۲۱ | تعداد | ۷۰-۸۹ | |
| %۱۰۰ | %۶/۱ | %۲۴/۲ | %۶۳/۶ | درصد گروه سنی | | |
| ۲۱۷ | ۳۲ | ۴۴ | ۱۳۸ | تعداد | | جمع |
| %۱۰۰ | %۱۴/۷ | %۲۰/۳ | %۶۳/۶ | درصد گروه سنی | | |

جدول شماره ۵- ارتباط کاهش وزن شدید با میزان تغییر اسمیر

| جمع | بهبودی | | | | | | |
|------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------|-------|----------|
| | بدون بهبودی | ۴ ماه بعد از درمان | ۳ ماه بعد از درمان | ۲ ماه بعد از درمان | | | |
| ۶۳ | ۶ | ۱ | ۱۱ | ۴۵ | تعداد | ندارد | کاهش وزن |
| %۱۰۰ | %۹/۵ | %۱/۶ | %۱۷/۵ | %۷۱/۴ | درصد کاهش وزن | | |
| ۱۵۳ | ۲۶ | ۲ | ۳۳ | ۹۲ | تعداد | دارد | |
| %۱۰۰ | %۱۷ | %۱/۳ | %۲۱/۶ | %۶۰/۱ | درصد کاهش وزن | | |
| ۲۱۶ | ۳۲ | ۳ | ۴۴ | ۱۳۷ | تعداد | | جمع |
| %۱۰۰ | %۱۴/۸ | %۱/۴ | %۲۰/۴ | %۶۳/۴ | درصد کاهش وزن | | |

جدول شماره ۶- ارتباط مصرف سیگار با میزان تغییر اسمیر

| جمع | بهبودی | | | | | | |
|------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------|-------------|
| | بدون بهبودی | ۴ ماه بعد از درمان | ۳ ماه بعد از درمان | ۲ ماه بعد از درمان | | | |
| ۱۶۵ | ۲۰ | ۲ | ۳۲ | ۱۱۱ | تعداد | ندارد | سیگار کشیدن |
| %۱۰۰ | %۱۲/۱ | %۱/۲ | %۱۹/۴ | %۶۷/۳ | درصد سیگار کشیدن | | |
| ۵۲ | ۱۲ | ۱ | ۱۲ | ۲۷ | تعداد | دارد | |
| %۱۰۰ | %۲۳/۱ | %۱/۹ | %۲۳/۱ | %۵۱/۹ | درصد سیگار کشیدن | | |
| ۲۱۷ | ۳۲ | ۳ | ۴۴ | ۱۳۸ | تعداد | | جمع |
| %۱۰۰ | %۱۴/۷ | %۱/۴ | %۲۰/۳ | %۶۳/۶ | درصد سیگار کشیدن | | |

در گروه معتادان به مواد تزریقی که البته از نظر HIV منفی بودند، میزان تغییر خلط ۶۰ درصد بدست آمد و در افراد غیر معتاد تغییر اسمیر ۸۶ درصد بود ($KM=0/2715$).
طبق بررسی فوق دو متغیر تأثیر کاملاً مشخصی بر زمان تغییر اسمیر خلط بیمار داشتند. این دو متغیر عبارتند از وجود تخریب شدید بافتی و حفره در گرافی بیمار و میزان بار باسیل در ابتدای درمان در خلط بیمار. در گروه بیماران بدون حفره که کلاً ۷۸ نفر بودند میزان تغییر اسمیر تا پایان ماه سوم ۱۰۰ درصد بود، در حالیکه در بیماران دارای حفره میزان تغییر اسمیر حتی تا پایان ماه چهارم تنها ۷۷ درصد بدست آمد ($KM=0/000$) (جدول ۸).

طبق مطالعه فوق وجود یا عدم سرفه هیچ تأثیری در زمان تغییر اسمیر نشان نداد ($KM=0/8143$).
از نتایج جالب در این مطالعه تأثیر سیگار در زمان منفی شدن یا تغییر اسمیر بود. بطوریکه در بین مصرف کنندگان سیگار درصد تغییر اسمیر تا انتهای ماه چهارم ۷۷ درصد و در افراد غیرسیگاری ۸۶ درصد بدست آمد ($KM=0/0310$) (جدول ۶).
در بیماران دیابتی که ۳۲ نفر از بیماران را تشکیل می‌دادند، حدود ۹۳ درصد تا انتهای ماه سوم تغییر اسمیر را نشان دادند. در بیماران غیردیابتی میزان اسمیر ۸۳ درصد بود ($KM=0/1846$) (جدول ۷).

جدول شماره ۷- ارتباط ابتلا به دیابت ملیتوس با میزان تغییر اسمیر

| جمع | بهبودی | | | | تعداد | بیماری قند ندارد |
|------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------------------|
| | بدون بهبودی | ۴ ماه بعد از درمان | ۳ ماه بعد از درمان | ۲ ماه بعد از درمان | | |
| ۱۸۵ | ۳۰ | ۳ | ۳۶ | ۱۱۶ | | |
| %۱۰۰ | %۱۶/۲ | %۱/۶ | %۱۹/۵ | %۶۲/۷ | درصد بیماری قند | |
| ۳۲ | ۲ | | ۸ | ۲۲ | | دارد |
| %۱۰۰ | %۶/۳ | | %۲۵ | %۶۸/۸ | درصد بیماری قند | |
| ۲۱۷ | ۳۲ | ۳ | ۴۴ | ۱۳۸ | تعداد | جمع |
| %۱۰۰ | %۱۴/۷ | %۱/۴ | %۲۰/۳ | %۶۳/۶ | درصد بیماری قند | |

جدول شماره ۸- ارتباط رادیوگرافی قفسه سینه بیمار (تعداد کاویته) با میزان تغییر اسمیر

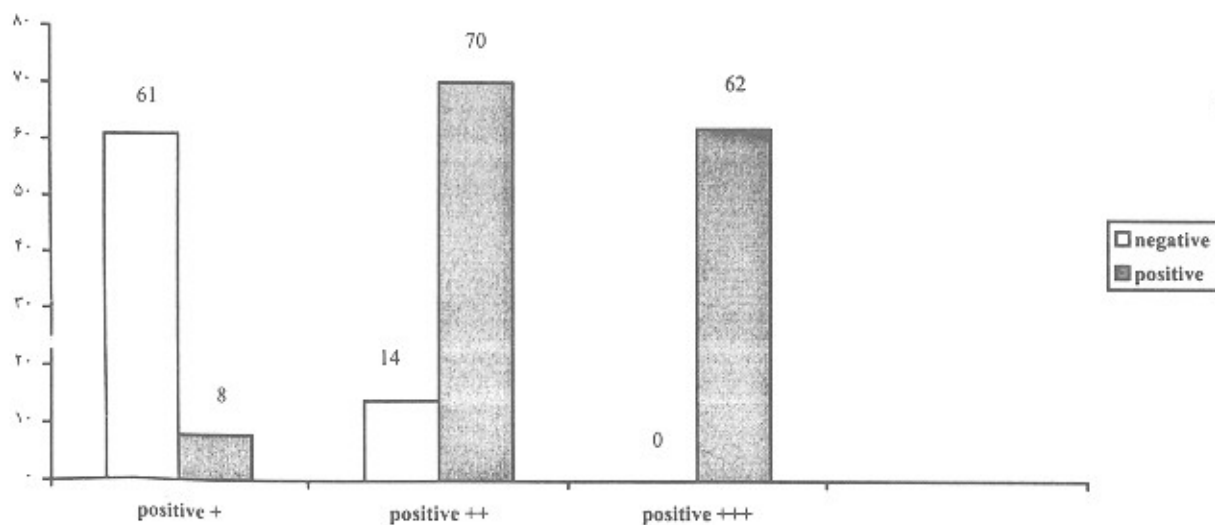
| جمع | بهبودی | | | | تعداد | حفره ندارد |
|------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|------------|
| | بدون بهبودی | ۴ ماه بعد از درمان | ۳ ماه بعد از درمان | ۲ ماه بعد از درمان | | |
| ۷۸ | | | ۲ | ۷۶ | | |
| %۱۰۰ | | | %۲/۶ | %۹۷/۴ | درصد حفره | |
| ۱۳۹ | ۳۲ | ۳ | ۴۲ | ۶۲ | | دارد |
| %۱۰۰ | %۲۳ | %۲/۲ | %۳۰/۲ | %۴۴/۶ | درصد حفره | |
| ۲۱۷ | ۳۲ | ۳ | ۴۴ | ۱۳۸ | تعداد | جمع |
| %۱۰۰ | %۱۴/۷ | %۱/۴ | %۲۰/۳ | %۶۳/۶ | درصد حفره | |

افغانی و بین افراد سیگاری و غیرسیگاری اختلاف معنی داری نداشت. ولی ارتباط تنگاتنگی میان میزان باسیل در ابتدای درمان و نمای رادیولوژیکی ریه بیمار وجود داشت. بطوریکه در بیماران با بار باسیل ۳⁺، معادل ۹۸/۴ درصد بیماران حفره داشتند. این میزان در گروه بیماران ۲⁺، معادل ۸۳/۰۳ درصد و در گروه ۱⁺ معادل ۱۱/۶ درصد بوده. تست کای اسکوار وضوح اختلاف را در حد ۰/۰۰۰۱ نشان می دهد (نمودار ۱).

همچنین در بیمارانی که در ابتدای درمان باسیل در اسمیر خلط آنها ۳⁺ یا بیشتر بود زمان تغییر اسمیر کاملاً طولانی تر از افراد با بار کم باسیل بود. بدین ترتیب که در بیماران با میزان باسیل ۱⁺ در ابتدای درمان میزان تغییر اسمیر در انتهای ماه دوم ۹۸/۶ درصد و در بیماران ۲⁺ حدود ۶۳ درصد و در بیماران با بار باسیل ۳⁺ حدود ۲۴ درصد بود (KM=۰/۰۰۰) (جدول ۹).
در عین حال در این مطالعه مشخص شد که فراوانی حفره در رادیوگرافی در بین دو جنس مذکر و مؤنث و دو ملیت ایرانی و

جدول شماره ۹- ارتباط میان میزان بار باسیل در ابتدای درمان با زمان تغییر اسمیر

| جمع | بهبودی | | | تعداد | | تعداد باسیل ۱ ⁺ |
|------|-------------|--------------------|--------------------|-------|---------------------|----------------------------|
| | بدون بهبودی | ۴ ماه بعد از درمان | ۳ ماه بعد از درمان | | | |
| ۶۹ | | | ۱ | ۶۸ | تعداد | ۱ ⁺ |
| %۱۰۰ | | | %۱/۴ | %۹۸/۶ | درصد با تعداد باسیل | |
| ۸۴ | ۱۳ | ۲ | ۱۶ | ۵۳ | تعداد | ۲ ⁺ |
| %۱۰۰ | %۱۵/۵ | %۲/۴ | %۱۹ | %۶۳/۱ | درصد با تعداد باسیل | |
| ۶۲ | ۱۹ | ۱ | ۲۷ | ۱۵ | تعداد | ۳ ⁺ |
| %۱۰۰ | %۳۰/۶ | %۱/۶ | %۴۳/۵ | %۲۴/۲ | درصد با تعداد باسیل | |
| ۲۱۵ | ۳۲ | ۳ | ۴۴ | ۱۳۶ | تعداد | جمع |
| %۱۰۰ | %۱۴/۹ | %۱/۴ | %۲۰/۵ | %۶۳/۳ | درصد با تعداد باسیل | |



نمودار شماره ۱- ارتباط میان رادیوگرافی قفسه سینه بیمار (حفره) با میزان بار باسیل در خلط

بحث

با توجه به نتایج آماری و تست کاپلان میر KM به نظر می‌رسد، چند عامل، ارتباط تنگاتنگ با زمان تغییر اسمیر دارند. طبق بررسی اخیر دو عامل میزان Load باسیل در ابتدای درمان و وجود حفره در گرافی ریه ارتباط قوی با زمان تغییر اسمیر دارند. نقش عوامل دیگر مانند مصرف سیگار، ملیت و کاهش شدید وزن مشکوک می‌باشد. متغیرهای دیگر که بررسی شده‌اند نقش در زمان فوق ندارند.

دو عامل اول یعنی وجود حفره و میزان باسیل در ابتدای درمان ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند. از اینرو طبیعی است در بیماران دارای حفره میزان باسیل بیشتر باشد، چرا که تخریب فراوان بافت مسلماً ناشی از میزان زیاد باسیل و ضعف سیستم ایمنی فرد در کنترل بیماری است. البته در بیماران با ضعف سیستم ایمنی به دلیل عدم تحریک مناسب سیتوکین‌ها و عوامل انتهایی ممکن است تعداد زیاد باسیل بدون حفره داشته باشیم. به نظر می‌رسد تعداد زیاد باسیل امکان مقاومت ذاتی و ثانویه مایکوباکتریوم را افزایش می‌دهد و تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها را کمتر می‌کند. در عین حال رسیدن آنتی‌بیوتیک‌ها به ارگان‌سیم‌ها نیز مشکل‌تر می‌شود.

مطالعات متعدد ارتباط میان حفره، باسیل فراوان و طولانی شدن زمان تغییر اسمیر را نشان داده است. از معروفترین این مطالعات مطالعه آقای تلزاک و همکاران وی می‌باشد (۱۳).

عامل دیگری که به نظر می‌رسد با توجه به نتیجه تست KM با زمان تغییر اسمیر ارتباط داشته باشد، اعتیاد به دخانیات یا مصرف سیگار است. به نظر می‌رسد سیگار می‌تواند فیزیولوژی نرمال ریه را بهم بزند و تأثیر سویی بر عملکرد ماکروفازهای ریه داشته باشد (۱۵). سیگار باعث تداوم حضور نوتروفیل‌ها و آنزیم‌های تخریبی مترشحه از آنها در بافت می‌شود. البته طبق مطالعه ما ارتباطی میان مصرف سیگار و وجود حفره وجود ندارد. به نظر می‌رسد جهت اثبات تأثیر سیگار در زمان تغییر اسمیر مطالعه‌ای کامل‌تر با گروه کنترل مناسب لازم باشد.

در مطالعه ما عامل ملیت نیز به نظر می‌رسد در زمان بهبودی اسمیر خلط تأثیر داشته باشد. در مطالعه آقای محمدالمعامری که در کانادا انجام شده است، زمان بهبودی اسمیر در نژاد قفقاز بهتر

از نژاد شرقی گزارش شده است (۱۴). در مطالعه آقای تلزاک و همکاران (۱۳) نیز زمان منفی شدن خلط تا حد بسیار کم در سیاهان بهتر از سفیدها بوده است. در مطالعه ما زمان منفی شدن اسمیر در ملیت ایرانی کوتاه‌تر از ملیت افغانی بوده است و اختلاف بین این دو متغیر معنی‌دار به نظر می‌رسد ($KM=0/011$). شاید این اختلاف ناشی از عوامل دخیل مانند سوء تغذیه، استرس اجتماعی و مراقبت ناکافی باشد. اما در عین حال آمار حاصل از مطالعه ما نشان می‌دهد که ارتباطی میان ملیت افغانی و میزان حفره که خود ارتباط نزدیکی با بهبودی دارد مشاهده نمی‌شود.

عامل دیگری که ارتباط آن با زمان تغییر اسمیر معنی‌دار به نظر می‌رسد عبارتست از کاهش وزن شدید (بیشتر از ۱۰ درصد وزن بدن). این ارتباط چندان هم تعجب‌انگیز نیست، چرا که به هر حال کاهش وزن ناشی از سوء تغذیه شدید بوده و همین عامل خود می‌تواند سبب ضعف سیستم ایمنی سلولی شود. از سوی دیگر کاهش وزن و سوء تغذیه با ایجاد آتروفی در اپی‌تلیوم دستگاه گوارشی و ایجاد اختلالات آنزیمی می‌تواند در جذب داروها از سیستم گوارشی مؤثر باشد (۳).

در مطالعه فعلی بین متغیر دیابت و زمان بهبودی یا منفی شدن اسمیر ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. این در حالیست که می‌دانیم بهر حال دیابت باعث تضعیف سیستم ایمنی و حساسیت انسان در مقابل ابتلای به سل می‌باشد. در مطالعات خارجی نیز ارتباط قطعی مشاهده نشده است و نتایج متناقضی وجود دارد. بعنوان مثال یک مطالعه، عدم کنترل دقیق قند خون در بیمار دیابتی را باعث طولانی کردن زمان منفی شدن اسمیر دانسته است، در حالی‌که مطالعه‌ای دیگر ارتباطی بین افراد دیابتی و غیردیابتی را رابطه با زمان فوق نشان نداده است (۱۰، ۱۱) در هر حال جهت درک بهتر نقش دیابت مطالعات دقیق و کنترل شده الزامی است.

یکی دیگر از متغیرها که انتظار می‌رفت بر روند زمان منفی شدن اسمیر تأثیر داشته باشد، متغیر سن بود. در مطالعه انجام شده اختلاف معنی‌داری با توجه به نتایج تست کاپلان میر مشاهده نمی‌شود. با وجود این با دقت در جدول مشخص می‌شود که ۱۳ نفر از کل افرادی که تغییر اسمیر پیدا نکرده‌اند، در گروه سنی ۱۰ تا ۲۹ سال قرار دارند. در عین حال این گروه سنی بیشترین جمعیت را نیز دارند. اما در حالیکه در گروه سنی بالای ۷۰ سال

ارتباط با عامل کاهش وزن می‌باشد و فاکتور مستقل خطر محسوب نمی‌شود.

نقش مواد مخدر در اعتیاد تزریقی در زمان تغییر اسمیر طبق این مطالعه چندان مطمئن نمی‌باشد، چرا که اولاً این افراد از مشکلات دیگر مانند سوء تغذیه، مراقبت ناکافی و غیره نیز رنج می‌برند و از سوی دیگر تعداد موارد مورد مطالعه نیز بسیار کم بوده است.

بنابراین با در نظر گرفتن کلیه نتایج بدست آمده و مقایسه آن با نتایج مطالعات دیگر، عوامل مستقل پیش‌بینی کننده پاسخ‌دهی این بیماران عبارتند از:

- ۱- وسعت درگیری و تخریب بافت ریوی که شامل کاویتی در نمای رادیوگرافی نیز هست.
- ۲- میزان غلظت باسیل در ابتدای درمان در واحد حجم خلط.
- در مورد نقش عوامل دیگر جای بحث وجود دارد و به نظر می‌رسد لازم است مطالعات وسیع‌تر با گروه کنترل مناسب انجام شود. این عوامل مورد بحث عبارتند از:

- ۱- مراقبت دقیق از بیمار
- ۲- تغذیه صحیح
- ۳- اعتیاد به مواد مخدر و سیگار
- ۴- کنترل دقیق دیابت

بیماران دارای حفره در گرافی ریه نشان می‌دهد که در گروه سنی ۱۰-۲۹ سال تعداد موارد دارای حفره بیشتر است. اما در یکی از مطالعات خارجی که در کشور ژاپن انجام شده است (۸)، پاسخ درمانی در گروه سنی زیر ۲۹ سال بهتر بوده است. در مطالعه آقای محمدالمعمری نیز که در کشور کانادا انجام شده است پاسخ کمتری در سنین بالا مشاهده نشده است (۱۴) بطوریکه بر عکس بعد از مدت زمان معین درمان هر گاه بیماران را به دو گروه اسمیر مثبت، کشت منفی و اسمیر مثبت، کشت مثبت تقسیم کنیم، متوسط سن گروه اول ۶۸+۱۶۷۹ و متوسط سن گروه دوم ۴۸+۱۲ بدست آمده است. در مطالعه آقای تلزاک نیز نقش سن بعنوان عامل اصلی در منفی شدن اسمیر معرفی نشده است (۱۳). در هر حال به نظر می‌رسد عوامل دیگر مانند بیماری‌های زمینه‌ای، وضعیت تخریب ریوی، حفره و میزان باسیل در ابتدای درمان، تأثیر به مراتب بیشتری نسبت به سن دارند، ولی لازم است مطالعه‌ای وسیع‌تر، بصورت پروسپکتیو و با در نظر گرفتن عوامل مخدوش کننده و حذف کردن آنها مجدداً انجام شود.

همانطور که مطالعات آقای تلزاک و المعمری نشان داده است، در مطالعه فعلی نیز ارتباطی میان جنسیت و میزان تغییر اسمیر خلط از نظر باسیل اسیدفاست وجود ندارد.

وجود یا عدم علائمی مانند تب، سرفه و تعریق نیز هیچ تأثیری در زمان تغییر اسمیر نداشته است. متغیر بی‌اشتهایی نیز در

منابع

1. Lauzardo Michael, Ashkin David. Phthisis at the dawn of the new century. A review of tuberculosis and the prospects for its elimination. CHEST 2000; 117(5): 1455-1471.
2. Schlossberg D. FACP tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infections Philadelphia; W.B. Saunders company 1999.
3. Braunwald E, Fauci A. Harrison's principles of internal medicine 15th ed New York, Mc Grow Hill, 2001.
۴. اداره پیشگیری و مبارزه با بیماریها، آمار و اطلاعات مربوط به وضعیت سل در ایران در سال ۱۳۷۸.
5. Kumaresan JA, Ashan Ali-AK, Perrk Ali LM. Tuberculosis control in Bangladesh-Success of DOTS strategy; International journal of tuberculosis & Lung Diseases; 1998, Dec, 2/12, 992-998.
6. Nowak D; Radenbach D; Magnussen H; chemotherapy of pulmonary tuberculosis Sputum culture conversion in 8 weeks in 84% of patients; Deutsch Medical Wochnschr; 1987 Sep 4; 112(36) 1367 - 70.
7. Reider HL. Sputum smear conversion during DOTS for tuberculosis; Tubercle and Lung disease; 1996 Apr, 77(2), 124-129.
8. Harada s; Takamato M; Harada Y;Maruyama M; Ishibashi T, Shinoda A. Clinios Immunological studies of pulmonary tuberculosis in the elderly kekkaku; 1989 Aug 64(8); 529-36.
9. Matsushita Y, Ikeda N, Kurasawa T, Sato A, Nakatani K, Inoue T, Ikeda T, Sakatani M, Kobayashi C, Ozawa S, Kanai K, Suruta N.The charachteristics of clinical features of pulmonary tuberculosis in female; Kekkaku; 1996, Jun, 71(6) 391-398.
10. Mos Antkowiak R. Tuberculosis in patients with alcoholism,peptic ulcer, diabetes mellitus or mental disorders; Pneumology Alergo Polonia 1991 59(1-2): 43-7.
11. Hiro Y. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus; Report of the 29th B series of controlled trials of chemothrapy; Kekkaku 1989 Nov 64(11), 699-705.
12. Muhlberger F, Nturance F, Ladner J. Clinical findings & follow up of 100 each HIV negative and HIV-positive cases of bacillary pulmonary tuberculosis in Rwanda; Pneumology 1995 Jan 49(1) 27-31.
13. Telzak E, dward E, Faza Barkat A, Pollard Cathy L, Turrete Glenn S, Justman Jessica E, Blum., Steve; Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear positive pulmonary tuberculosis; Clinical Infectious Diseases 1997 (25) 666-667.
14. Al Moamary, Mohamed S, M.D; Black, William, MB; Bessuille, Elaine, BSc; Elwood, R. Kevin, MB; Vedal, Sverre, MD, MSc; The significance of the persistent presence of Acid-Fast Bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis; CHEST, Sep, 116(3): 726-731.
15. Muray John F, M.D; Nadel, Jay A. Textbook of Respiratory medicine; Philadelphia, W.B.Saunders Company 2000.
۱۶. عابدی، محمدرضا، تکنیک‌ها و تشخیص‌های آزمایشگاهی، انتشارات نور دانش، ۱۳۷۹، چاپ دوم.
17. HAAS OW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell, Gl, Bennett, JE,Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 2000 fifth ed, Charchil Livingstone, page:2576-2607.