مقایسه ارزش تشخیصی اسمیر و PCR شستشوی برونش ها در تشخیص سل ریوی

دکتر سید علی جواد موسوی: دانشیار و فوق تخصص ریه، کلینیک چاقی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. dr_moosavi_pul@yahoo.com

***دکتر میترا براتی:** دانشیار و متخصص عفونی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم، تهران، ایران. (مولف مسئول). m-barati@sina.tums.ac.ir

دکترمحمد رضا کوچری: متخصص داخلی، تهران، ایران. mkouchari@gmail.com

دکتر شیما جوادی نیا: پزشک عمومی، تهران، ایران. shima_javadinia@yahoo.com

دکتر مهشید طالبی طاهر: دانشیار و متخصص عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. m-talebitaher@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۳/۲۴ تاریخ پذیرش: ۹۱/۶/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: سل یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته شده در انسان است. با توجه به شیوع بالای آن در ایران، استفاده از روش تشخیصی که سرعتی بیش از کشت و دارای حساسیت و ویژگی بیش از اسمیر و در حد کشت داشته باشد (PCR)، می‌تواند موجب تشخیص سریع و صحیح بیماری و درمان آن‌ها شده و بدین ترتیب کنترل بیماری در جامعه شود. لذا، تصمیم گرفته شد تا در این مطالعه به بررسی PCR در تشخیص سل در مایع شستشوی برونش ها (Bronchoalveolar Lavage-BAL) و مقایسه آن با اسمیر پراخته شود.

روش کار: بیماران مراجعه کننده به بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در طی دو سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰ که با تشخیص احتمالی سل تحت برونکوسکوپی قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. نمونه شستشوی برونش آن‌ها جهت اسمیر، کشت و PCR جهت تشخیص سل استفاده شد. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف معیار ارائه شد و pvalue کمتر از ۰/۰۵ با ارزش در نظر گرفته شد.

یافته ها: مجموعاً ۴۷ بیمار با تشخیص احتمالی سل ریوی تحت برونکوسکوپی قرار گرفتند که کشت شستشوی برونش در ۶ نفر (۱۲.۸٪) آن‌ها مثبت بود. در ۵ نفر (۱۰.۶٪) اسمیر مثبت و در ۳ نفر (۶.۴٪) PCR مثبت دیده شد. بر اساس این نتایج اسمیر مثبت دارای حساسیت ۸۳٪ و ویژگی ۱۰۰٪ بوده و ارزش اخباری مثبت ۱۰۰٪ و منفی ۹۸٪ داشت. حال آنکه PCR مثبت دارای حساسیت ۵۰٪ و ویژگی ۱۰۰٪ بوده و ارزش اخباری مثبت ۱۰۰٪ و منفی ۹۳٪ داشت.

نتیجه گیری: اگرچه PCR روش سریع و جدیدی برای تشخیص سل محسوب می‌شود ولی استفاده از روش قدیمی‌تر اسمیر کم هزینه‌تر و ساده‌تر بوده و امکان انجام آن در همه نقاط ایران مقدور است و کماکان راه مناسب‌تری برای تشخیص سل است.

کلیدواژه‌ها: سل ریوی، شستشوی برونش، PCR.

مقدمه

سل که یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته شده در انسان است، کماکان یکی از علل عمده مرگ در سراسر جهان محسوب می‌شود و در صورت عدم درمان می‌تواند منجر به مرگ ۵۰ تا ۶۵٪ بیماران در طی ۵ سال شود (۱).

تشخیص احتمالی سل بر اساس یافتن باسیل اسید فاست در امتحان میکروسکوپی خلط و یا بافت انجام می شود. اگرچه این روش سریع و ارزان است اما حساسیت کمی (۶۰-۴۰٪) دارد. تشخیص قطعی با جدا کردن *مایکوباکتریم توبرکلوزیز* از نمونه کلینیکی و یا تشخیص سکانس DNA با روش PCR است. جدا کردن ارگانیسم در محیط کشت لون اشتاین و میدلبروک ۸-۴ هفته و در محیط کشت باکتک ۳-۲ هفته طول می‌کشد. تشخیص سکانس DNA با روش‌های مختلفی امکان پذیر است. این تست‌ها سریع بوده و حساسیت و ویژگی بالایی نزدیک به کشت دارند (۱).

در سال ۲۰۱۰ مرکز کنترل سل در ایران تعداد موارد گزارش شده سل را ۱۰۴۵۸ اعلام نموده است (۲). با توجه به شیوع بالای سل در ایران، استفاده از روش تشخیصی که سرعتی بیش از کشت و دارای حساسیت و ویژگی بیش از اسمیر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-09-12]

و در حد کشت داشته باشد (PCR)، می تواند موجب تشخیص سریع و صحیح بیماری و درمان آن‌ها شده و بدین ترتیب کنترل بیماری در جامعه شود. استفاده از این روش در نمونه مایع پلور و مغزی نخاعی مرسوم بوده، اما در نمونه خلط و مایع شستشوی برونش(BAL (Bronchoalveolar lavage) به طور معمول مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. با توجه به نتایج کاملاً متفاوت در ارزیابی PCR در مطالعات مختلف تصمیم گرفته شد تا در این مطالعه به بررسی PCR در تشخیص سل در مایع شستشوی برونش‌ها و مقایسه آن با اسمیر پرداخته شود.

روش کار

بیماران مراجعه کننده به درمانگاه ریه و عفونی و یا بستری در بخش‌های بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در طی دو سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰ که مبتلا به بیماری ریوی با تغییرات رادیولوژیک با احتمال به سل بودند، تحت برونکوسکوپی قرار گرفتند. بیماران تحت درمان سل و یا خلط مثبت (اسمیر و کشت) از مطالعه حذف شدند. نمونه شستشوی برونش آن‌ها رقیق و آلودگی زدایی و سپس سانتریفوژ شده و رسوب آن رنگ‌آمیزی اسید فاست شد. همچنین نمونه وارد محیط کشت Loewenstien-Jensen شد که به مدت ۶ هفته نگهداری شد. PCR سل نیز روی نمونهBAL با روش Real-Time انجام شد. چک لیستی شامل مشخصات فردی بیماران پر شده و نتایج آزمایش‌ها به آن اضافه شد.

بیماران با کشت مثبت مبتلا به سل در نظر گرفته شدند (Gold standard test) و نتایج اسمیر و PCR با آن مقایسه شدند.

اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف معیار ارائه شد و p value کمتر از ۰/۰۵ با ارزش در نظر گرفته شد. سپس حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی اسمیر و PCR تعیین گردید.

یافته ها

مجموعاً ۴۷ بیمار با تشخیص احتمالی سل ریوی تحت برونکوسکوپی قرار گرفتند که ۲۶ نفر(۵۵/۳٪) مرد و ۲۱ نفر (۴۴/۷٪) زن بودند. میانگین سنی آن‌ها ۵۳/۸۴ با انحراف معیار ۱۸/۶ سال بود.

کشت شستشوی برونش در ۶ نفر (۱۲/۸٪) مثبت بود که در این مبتلایان به سل، میانگین سنی ۵۴/۱۷ با انحراف معیار ۲۴/۲۴ سال بود که اختلاف معنی‌داری با غیر مبتلایان نداشت. از این افراد ۳ نفر مرد و ۳ نفر زن بودند. در ۵ نفر (۱۰/۶٪) اسمیر مثبت و در ۳ نفر (۶/۴٪) PCR مثبت دیده شد. بر اساس این نتایج اسمیر مثبت دارای حساسیت ۸۳٪ و ویژگی ۱۰۰٪ بوده و ارزش اخباری مثبت ۱۰۰٪ و منفی ۹۸٪و حدود اطمینان ۹۸٪ داشت. حال آنکه PCR مثبت دارای حساسیت ۵۰٪ و ویژگی ۱۰۰٪ بوده و ارزش اخباری مثبت ۱۰۰٪ و منفی ۹۳٪ و حدود اطمینان۹۴٪ داشت (جدول ۱).

بحث و نتیجه گیری

تشخیص سل در برخی از موارد بسیار دشوار است و هیچ تست ایده‌آلی که به سرعت بتواند با حساسیت و ویژگی بالا در یک نوبت تشخیص دهنده باشد، شناخته نشده است (۳). این مطالعه ارائه کننده مقایسه مستقیم اسمیر و PCR در تشخیص سل ریوی در مایع شستشوی برونش است. جدا سازی *مایکوباکتریم توبرکولوزیز* از اسمیر (۵ نفر از ۶ نفر) بیش از PCR (۳ نفر از ۶ نفر) بود.

تولر و همکاران در طی ۵ سال ۲۳۰ بیمار مبتلا

جدول ۱- حساسیت و ویژگی اسمیر و PCR در مایع شستشوی برونش در بیماران مبتلا به سل ریوی

شستشوی برونش از نظر سل	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی
اسمیر	83%	100%	100%	98%
PCR	50%	100%	100%	93%

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-09-12]

به سل ریوی که با کشت خلط مثبت ثابت شده بودند را مورد بررسی قرار دادند. ۳۹٪ آن‌ها اسمیر خلط مثبت داشتند.۱۲۰ نفر آن‌ها برونکوسکوپی و BAL شدند که ۵۶ (۴۷٪) نفر آن ها اسمیر مثبت و ۹۳ (۷۸٪) نفر آن‌ها PCR مثبت داشتند و ۸۳٪ یا دارای اسمیر و یا PCR مثبت بودند. لذا، چنین نتیجه گرفتند که استفاده از دو روش با هم امکان تشخیص موارد بیشتری را فراهم می‌سازد. در این مطالعه در ۵۶٪ افراد با اسمیر خلط منفی، PCR شستشوی برونش مثبت بود (۳و۴). اگرچه نتیجه BAL PCR در مطالعه آن‌ها مشابه مطالعه حاضر بود اما، در بررسی مطالعه حاضر اضافه کردن PCR به اسمیر خلط نتایج مثبت را افزایش نداد.

تامورا و همکاران ۲۰۱ بیمار مبتلا به سل ریوی که کشت مثبت داشته ولی اسمیر و PCR منفی خلط داشتند را مورد برونکوسکوپی قرار دادند. ۴۴٪ آن‌ها اسمیر مثبت BAL، ۶۲٪ PCR مثبت BAL، ۶۱٪ گرانولوم در نمونه بیوپسی و ۸۷٪ کشت مثبت BAL داشتند. در مطالعه آن‌ها نیز ترکیب دو آزمایش در برونکوسکوپی قدرت تشخیصی را به ۹۲٪ افزایش داد(۵).

اگرچه نتیجه PCR در مطالعه آن‌ها مشابه مطالعه حاضر بود، ولی در بررسی حاضر موارد اسمیر مثبت بالاتر بود و اضافه کردن PCR به اسمیر خلط موارد مثبت را افزایش نمی داد. علت این تفاوت را در دو نکته می توان دید. اول آنکه به علت شیوع بالای سل در ایران پرسنل آزمایشگاهی ما در شناسائی مایکوباکتریوم در نمونه اسمیر مهارت بیشتری دارند و دوم آنکه حجم نمونه ما کم بوده و افزایش آن می تواند دقت نتیجه گیری را افزایش دهد.

اوبرهام و همکاران در پرو ۲۱۸ کودک با علائم ریوی پیشنهاد کننده سل را مورد بررسی قرار دادند و از هر بیمار ۲ نمونه (آسپیراسیون معده، نازوفارنکس و یا مدفوع) گرفتند. ۲۳۸ کودک سالم با سن و جنس هماهنگ شده نیز مورد بررسی مشابه قرار گرفتند. در گروه بیماران ۲۲ مورد مثبت یافت شد که اکثریت (۲۱نفر) آن‌ها در گروه پر خطر بودند و از این تعداد ۱۳ نفر PCR مثبت داشتند که نشان دهنده مثبت شدن آن در حداقل ۵۰٪ موارد است. در این مطالعه PCR دارای ۲٪ جواب مثبت کاذب بود و حساسیت ۶۲٪ و ویژگی ۸۰٪ با ارزش اخباری مثبت ۳۳٪ و منفی ۹۳٪ داشت (۶). اگرچه پارامترهای به دست آمده در مطالعه آن ها با نتایج مطالعه حاضر اختلاف داشت (که می تواند ناشی از اختلاف در جمعیت مورد مطالعه حاضر باشد که بزرگسالان بودند)، اما نتیجه ۵۰٪ را برای PCR به دست آوردند.

لیفر و همکاران ۳۱۱۹ پناهنده بالغ جنگ کزوو را مورد بررسی قرار دادند. از آن‌ها در بدو ورود گرافی قفسه سینه گرفته شد. در صورت وجود انفیلتراسیون ریوی آن‌ها را بستری و آزمایش‌های بیشتری انجام شد. ۲۹ نفر مشکوک به سل بودند که از آن‌ها ۱۰۳ نمونه خلط و BAL گرفته شد و نمونه‌ها جهت اسمیر و کشت و PCR فرستاده شد. حساسیت PCR در هر نمونه ۶۴٪ و در هر فرد ۱۰۰٪ بود. حساسیت اسمیر در هر نمونه ۲۰٪ و در هر فرد ۳۷/۵٪ بود. ارزش اخباری منفی درPCR ۱۰۰٪ بود. آن‌ها چنین نتیجه گرفتند که تکرار PCR بسیار بهتر از اسمیر است و ۳ PCR منفی قویاً به ضرر سل بوده و می توان فرد را از ایزولاسیون خارج کرد (۷). اگرچه در مطالعه آن‌ها اسمیر مثبت بسیار کمتر از بررسی حاضر دیده شد اما نتیجه PCR مشابه مطالعه حاضر بود. مطالعات دیگری چون مطالعه چن و همکاران(۸)، تن و همکاران (۹) و سالاجاکا و همکاران (۱۰) نیز نتایج مشابه با حساسیت ۳۵-۶۷٪ و ویژگی ۹۹-۱۰۰٪ گزارش کرده اند. اما آنچه که در بسیاری از این مطالعات مشترک است ارزش تشخیصی پایین‌تر اسمیر است (۱،۴و۵).

اگرچه مطالعه‌ای در ایران در زمینه‌ی PCR سل شستشوی برونش پیدا نشد، اما کالیزاده و همکاران در بررسی ترشحات معده ۱۲۶ کودک مبتلا به سل در ۵۵/۶٪ اسمیر مثبت و در ۵۳/۲٪ PCR مثبت پیدا کردند(۱۱). نکته قابل توجه آن است که آنان نیز مشابه مطالعه حاضر موارد مثبت اسمیر بیش از PCR داشتند.

محمدی و همکاران در بررسی ارزش PCR بر روی نمونه ادرار حساسیت ۳۱٪ و ویژگی ۹۶٪ و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-09-12]

ارزش اخباری مثبت ۳۱٪ و ارزش اخباری منفی ۹۶٪ (۱۲) و اثنی عشری و همکاران در بررسی مایع پلور سلی به ترتیب حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی ۸۵٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۸۸.۸٪ گزارش کردند (۱۳) که تقریباً مشابه مطالعه حاضر بوده است.

به نظر می‌رسد اگرچه PCR روش سریع و جدیدی برای تشخیص سل محسوب می‌شود، ولی استفاده از روش قدیمی‌تر اسمیر کم هزینه‌تر و ساده‌تر بوده و امکان انجام آن در همه نقاط ایران مقدور.

این مقاله با بودجه مرکز تحقیقات عفونی اطفال دانشگاه علوم پزشکی تهران و معاونت پژوهشی انجام شده و قسمتی از طرح تحقیقاتی به شماره ۱۴۹۱۸-۱۳۱-۰۳-۹۰ می‌باشد.

منابع

1. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. In: Kasper F, Hauser F, editors. Harrison's principles of internal medicine. New York: MacGraw-Hill; 2012. p. 1340-1385.

2. Azizi MH, Bahador M. A brief history of tuberculosis in Iran during the 19th and 29th centuries. Arch Iran Med. 2011;14(3):215-9.

3. Al Zahrani K, Al Jahadi H, Poirier L, Rene P, Gennaro ML and Menzies D. accuracy and utility of commercially available amplification and serological tests for diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. Am J Respir Cirt Care Med. 2000;162:1323-9.

4. Tueller C, Chhajed PN, Buitrago-Tellez C, Frei R, Tamm M. Value of smear and PCR in bronchoalveolar lavage fluid in culture positive pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 2005; 26:767-72.

5. Tmura A, Shimada M, Matsui Y, Kawashima M, Suzuki J, Ariga H, et al. The value of fibro-optic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses. Inter Med. 2010;46:95-102.

6. Oberhelman R, Soto-Castellares G, Gilman RH, Caviedes L, Castillo ME, Kolevic L, et al., Diagnostic approaches for pediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture method, and PCR: a prospective case-control study. Lancet Infect Dis. 2010;10:612-20.

7. Laifer GM, Widmer AF, Frei R, Zimmerli W, Fluckiger U. Polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis impact on clinical management of refugees with pulmonary infiltrates. Chest. 2004;125:981-6.

8. Chen NH, Liu YC, Tsao TC, Wu TL, Hsieh MJ, Chuang ML, et al. Combined bronchoalveolar lavage and polymerase chain reaction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in smear-negative patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2002; 6(4):350-5.

9. Tan YK, Lee AS, Khoo KL, Ong SY, Wong SY, Ong YY. Rapid mycobacterial tuberculosis detection in bronchoalveolar lavage samples by polymerase chain reaction in patients with upper lobe infiltrates and bronchiectasis. Ann Acad Med Singapore. 1999;28(2):205-8.

10. Salajka F, Mezensky L, Pokorney A. Commercial polymerase chain reaction test (Amplicor set) in the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis from sputum and bronchoalveolar lavage. Monaldi Arch Chest Dis. 2000;55(1):9-12

11. Khalizadeh S, Baghaie N, Zamani A, Shir Agahi Z, Boloorsaz MR, Velayati AA. Bacteriological evaluation for diagnosis of tuberculosis in children Tanaffos. 2009;8(2):42-45.

12. Mohammadi F, Jaberi Ansari S, Varaham M, Shikholslami M, Karimi S, et al. Assessment of the diagnostic value of PCR method in detection of the mycobacterium tuberculosis in urine samples. Med J Science of Islamic Azad Univer Tehran. 2008;18(1):17-20. Persian.

13. Asnaashari AM, Towhidi M, Farid R, Abbaszadegan MR, Attaran D, Fatemi SS, et al. Evaluation of PCR for diagnosis of tuberculosis pleurisy. Tanaffos. 2011;10(1):12-18.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-09-12]

Evaluation of the diagnostic value of PCR and smear for diagnosis of tuberculosis in bronchoalveolar lavage

Seyed Ali Javad Mousavi, MD. Associate Professor of Pulmonolgy, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. dr_moosavi_pul@yahoo.com
***Mitra Barati,** MD. Associate Professor of Infectious Diseases, , Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Correspoding author).
m-barati@sina.tums.ac.ir
Mohammad Reza Kochari, MD. Internist, Tehran, Iran. mkouchari@gmail.com
Shima Javadinia, MD. General Physician, Tehran, Iran. shima_javadinia@yahoo.com
Mahshid Talebi Taher, MD. Associate Professor of Infectious Diseases, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. m-talebitaher@sina.tums.ac.ir

Abstract

Background: Tuberculosis (TB) is one the oldest known diseases in human. According to its high prevalence in Iran, using a diagnostic procedure with more rapid result than culture, more sensitive and specific than smear and near to culture can help us to diagnose and treat the disease rapidly and accurately, and thus control it in the community. So we decided to evaluate PCR for the diagnosis of Tuberculosis in Broncho-alveolar Lavage (BAL) and compare it with smear.

Methods: Patients who were admitted at Hazrat Rasoul Akram Hospital during 2 years of 2010-11 with the impression of tuberculosis and underwent bronchoscopy were included. Their BAL was sent for smear, culture and PCR for tuberculosis diagnosis. Data were analyzed by mean and standard deviation and p Value under 0.05 was considered significant.

Results: Forty seven patients with probable pulmonary tuberculosis underwent bronchoscopy. BAL cultures were positive in 6 (12.8%) patients, smears in 5 (10.6%) patients and PCR in 3 (6.4%) patients. According to this result smear had 83% sensitivity, 100% specificity, 100% PPV and 98% NPV. However PCR had 50% sensitivity, 100% specificity, 100% PPV and 93% NPV.

Conclusion: Although PCR is a rapid and new tool for TB diagnosis, smear- which is an older way- is simpler has lower cost and is feasible in all points of Iran and still is a better method for TB diagnosis.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, Bronchoalveolar lavage, PCR.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-09-12]