مقایسه سطح IgM آنتی فسفاتیدیل کولین خون محیطی قبل از درمان و حین درمان بیماران مبتلا به سل ریوی، مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی شهرستان زاهدان

نزارعلی مولایی*؛ عباسعلی نیازی**؛ فاطمه کورکی‌نژاد قرائی***؛ ستاره عزیزی****؛ فاطمه کورکی‌نژاد قرائی*****

چکیده

سابقه و هدف

«سل» نوعی بیماری است که سلامت انسان را تهدید می‌کند. برآورد می‌شود که در دنیا هر ٤ ثانیه یک نفر به سل مبتلا می‌شود و هر ۱۰ ثانیه یک نفر از سل می‌میرد. هدف از پژوهه پیش رو مقایسه سطح IgM آنتی فسفاتیدیل کولین خون محیطی قبل از درمان و حین درمان بیماران مسلول ریوی به منظور پایش درمان بوده است.

در این مطالعه توصیفی، ۷٤ بیمار مسلول ریوی که به بیمارستان بوعلی زاهدان در سال ۹۱-۹۲ مراجعه کرده‌اند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نمونه‌گیری، به صورت تصادفی بوده است. وجود یا عدم کاویتی تعیین گردید و از بیماران خون محیطی به منظور اندازه گیری IgM آنتی فسفاتیدیل کولین گرفته شد. بعد از ۲ ماه فاز حمله‌ای درمان مراحل مذکور تکرار و تغییرات اسمیر وسطح IgM آنتی فسفاتیدیل کولین تعیین شد. داده‌ها توسط نرم افزار SPSSآنالیز شدند.

بیماران حاضر در این مطالعه ۷٤ نفر و همه بیماران در بدو ورود اسمیر مثبت بودند که ٦۹ نفر(۹۳/۲%) بعد از درمان اسمیر منفی شدند. از دستگاه الایزا و کیت خریداری شده از شرکت Generic Assey برای اندازه گیری میزان IgM آنتی فسفاتیدیل کولین استفاده شد.

با توجه به نتایج این مطالعه استفاده ازIgM آنتی فسفاتیدیل کولین خون محیطی می‌تواند برای پیگیری پاسخ به درمان در بیماران مسلول، خصوصاً در بیمارانی که جمع‌آوری نمونه خلط در آن‌ها ممکن نیست، مورد استفاده قرار بگیرد.

واژگان کلیدي: سل، آنتی فسفولیپید آنتی بادی، فسفاتیدیل کولین، پایش درمان.

* دکترای پزشکی، مرکزی تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران.

** دکترای پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی مولوی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران.

*** دکترای پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران.

**** دکترای پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران.

***** دکترای پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، ایران.

مقدمه

سل از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته شده است که در در صورت عدم درمان در بیش از ۵۰% موارد بعد از پنج سال، مرگ و میر مسلول را به همراه خواهد داشت (۱). در هر ٤ ثانیه یک نفر در دنیا به سل مبتلا می‌شود و در هر ۱۰ ثانیه یک نفر به علت ابتلا به سل می‌میرد (۲). بیماری سل به دو شکل ریوی و خارج ریوی تظاهر می‌کند. سل ریوی ۸۵% موارد و شکل خارج ریوی ۱۵% موارد را تشکیل می‌دهد. بیش‌ترین میزان بروز آن به استان سیستان وبلوچستان مربوط بوده که در طی سال‌های اخیر بین ٤۰ تا ۷۰ نفر در هر صد هزار جمعیت برآورد شده است. (٤و۳) .

از نگرانی‌های موجود در زمینه کنترل بیماری سل، تأخیر در تشخیص و درمان بیماری است. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۰٦ این تأخیر، از زمان شروع علائم تا شروع درمان در ایران ۱۲۷ روز بوده که بیش‌ترین تأخیر به تأخیر تشخیصی مربوط بوده است. تا سال ۲۰۱۳ سازمان بهداشت جهانی شناسایی موارد سل ریوی به روش اسمیر میکروسکوپیک را تا ۷۰% برآورد کرده است (۲).

با وجود روش‌های تشخیصی متعدد بیماری سل ریه که شایع‌ترین فرم بیماری است، سازمان بهداشت جهانی اسمیر میکروسکوپیک خلط را به عنوان راه تشخیص اصلی بیماری می‌شناسد. لذا سل ریوی غالباً بر اساس مجموعه علائم بالینی، رادیوگرافی قفسه صدری و نتایج اسمیر میکروسکوپیک خلط تشخیص داده می‌شود . حساسیت اسمیر میکروسکوپیک خلط با رنگ آمیزی ذیل نلسون در بررسی‌های گوناگون بین ۲۰ تا ۷۰% متغییر می‌باشد و وجود حداقل ۱۰ هزار باسیل در میلی لیتر خلط برای مثبت شدن آن نیاز است (۵). 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 شدن به منفی تغییر نکرده باشد، شکست درمانی رابایـد مورد نظر قرار داد. با رژیم‌های ٦ ماهه فعلی بیش از ۸۰ % بیماران در انتهای ماه دوم درمان، کشت منفی خواهد شد و تقریباً تمام بیماران تا انتهای ماه سوم کشت منفی خواهد بود. هرگاه کشت مایکوباکتریال عملی نباشد، ارزیابی سیر بیماران را می‌توان بوسیله آزمایش اسمیر مستقیم خلط از نظر باسیل فست انجام داد، که در ماههای دوم، پنجم، ششم انجام خواهد شد. اسمیرهای مثبت در ماه پنجم و یا بعد از آن نشان دهنده شکست درمان هستند (٦).

روش‌های پایش پاسخ به درمان سل، بر اساس اسمیر وخلط برای بیماران اسمیر مثبت روش استانداردی است؛ اما روش‌های جایگزین دیگری برای ارزیابی پایش درمان در بیماران مبتلا به سل اسمیر و کشت منفی مورد نیاز است. درمان مناسب به ارزیابی پاسخ به درمان نسبت به داروهای ضد سل نیاز دارد. روش‌های رایج و متداول، مشتمل بر تهیه اسمیر وکشت می‌باشد که معمولاً ۲ ماه بعد از دارو درمانی به منظور ارزیابی پاسخ به درمان استفاده می‌شود (۷و۸) . با وجود این، در اغلب مناطق اندمیک، سل در جهان کشت خلط به صورت روتین انجام نمی‌گردد.

ارزیابی اسمیر خلط نیز حساسیت بالایی ندارد و علاوه بر آن، این روش در بخش قابل توجهی از بیماران تازه مبتلا شده به بیماری سل منفی است. در مناطقی که شیوع توبرکلوزیس بالاست استفاده از روش‌های ارزیابی پاسخ به درمان ارزان، سریع و قابل اعتماد مورد نیاز است که به شناسایی مستقیم باسیل توبرکلوزیس نیاز نداشته باشند. (۹)

بخش بزرگی از ژنوم باسیل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مسئول سنتز و کاتابولیسم لیپید های موجود در دیواره سلولی می‌باشد. غشای پلاسمایی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس متشکل از تعدادی فسفولیپید است که در بعضی باکتری‌های دیگر نیز یافت می‌شود و علاوه بر این‌ها، از لیپیدهای منحصر به فردی که تنها توسط ژنوم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نیز تشکیل شده است، به ویژه اسیدهای چرب هیدروکسی که بیش از ۹۰ کربن در ساختار خود دارد. سایر لیپیدها که شامل مولکول‌های منحصر به فرد و اختصاصی برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌باشند، فنولیک گلیکولیپیدها، پلی‌آسیل تری‌هالوز و لیپو الیگو ساکاریداز را شامل می‌گردند. این لیپیدهای مایکو باکتریوم، توسط سیستم ایمنی در زمینه‌های گوناگون شناسایی می‌شوند. مولکول‌های لیپوآرابینومانان توسط رسپتورهای Toll_like که در سیستم ایمنی ذاتی وجود دارند، شناسایی می‌شوند. بقیه لیپیدها، مثل مایکولیک اسید ها و گلوکز مونومایکولیت‌ها توسط مولکول‌های CD۱ به لنفوسیت‌های T عرضه می‌گردند. سایر فسفولیپیدهای اسیدی، شامل کاردیولیپین،فسفاتیدیل گلیسرول، فسفاتیدیل اینوزیتول و مشتقات مانوزید، به علاوه فسفولیپیدهای بنیادی، از قبیل فسفاتیدیل اتانول آمین در دیواره سلولی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس وجود دارند (۹). نظر به این‌که بعضی از این لیپید ها به طور منحصردر مایکوباکتری وجود دارند، می‌توان از آن‌ها به عنوان یک بیومارکر طبیعی به منظور تشخیص و پاسخ به درمان در بیماری سل استفاده کرد (۱۰). مولکول‌های لیپید باعث القای پاسخ آنتی بادی توسط B_۱ سلول‌های B می‌شوند که نشان دهنده حدود ۵% جمعیت سلول‌های B هستند (۱۱). B_۱ سلول‌های B فاقد حافظه یا دارای حافظه ایمنولوژیکی اندکی هستند و عمدتا در حفره پلور و صفاق مستقر می‌باشند. به طور شگفت انگیزی B_۱ سلول‌های B ، سطح IgM را بالابرده و برای پرولیفراسیون به سلول‌های T نیازمند نمی‌باشد. آن‌ها از سلول‌های B_۱ قدیمی موجود، خود را تجدید می‌کنند. فسفولیپیدها، آنتی ژن‌های عمده‌ای برای تحریک B_۱ سلول‌های B هستند (۱۱). به تازگی مشخص شده است که B_۱ سلول‌های B از حفره صفاقی به ریه‌ها در موش آلوده به باسیل کالمت گرین مایکوباکتریوم بوویس (BCG) مهاجرت می‌کنند (۱۲). IgM آنتی فسفولیپید آنتی بادی ساخته شده توسط B_۱ سلول‌های B دارای ویژگی تک و چندین واکنشی هستند (۱۳،۱٤و۱۵). این ویژگی به پاکسازی سریع آن‌ها از جریان خون کمک می‌کند. بنابراین، IgM آنتی‌بادی تولید شده توسط B_۱ سلول‌های B ، به ایمنی ذاتی در میزبان کمک می‌کند و القای آن به ادامه تحریک توسط آنتی ژن‌های لیپیدی تولید شده به وسیله ریپلیکاسیون

مایکوباکتری در روند بیماری سل همچون بازسازی سلول‌های میزبان نیازمند است. از IgM آنتی بادی‌ای کـه در پاسخ به لیپیدها تولید شده است، می‌توان برای ارزیابی پاسخ به درمان در بیماری سل استفاده کرد. کـاهش سـطح IgM آنتی بادی‌ای که به علت فسفولیپیدهای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس تولید شده است، طی یـک دوره ۲ ماهـه دارودرمانی، می‌تواند به عنوان نشانه‌ای مناسب به منظور پاسخ مطلوب به درمان و همچنین ارزیابی در پایان درمان برای کارآزمایی بالینی داروی جدید رژیم درمانی سل بـه کـار رود (۱٦). بـا وجـود شـیوع بـالای سـل در ایـران و خصوصاً استان سیستان و بلوچستان و ضرورت پایش درمان این بیماران؛ متأسفانه روش‌های پایش درمان موجـود بسیار وقت گیر می‌باشند و از آن‌جا که امروزه روش‌های جدیدی برای پایش سریع‌تر بیماران، از جملـه روش انـدازه گیری سطح آنتی فسفولیپید آنتی بادی در خون محیطی بیماران پیشنهاد گردیده است؛ بر آن شدیم با انجـام مطالعـه اخیر به بررسی حساسیت و اختصاصیت این روش به منظور پایش سریع‌تر و دقیق‌تر بیماران مبـتلا بـه سـل تحـت دارو درمانی بپردازیم.

روش کار

پس از تصویب پروپـوزال در شـورای پژوهشـی و بـا شـماره کـد اخـلاق IR.ZAUMS.REC.۱۳۹۲/٦۰٤۸ کمیتـه اخلاق، با مراجعه به کلینیک و بخش بستری بیماران مسلول بیمارستان عفونی بوعلی، بیمارانی که در آن‌ها به تازگی تشخیص بیماری سل گذاشته شده بود و دارای معیارهای ورود بودند؛ وارد مطالعه شـدند. همچنـین پـس از تأییـد معیارهای ورود ، پس از توضیح کامـل در مـورد طـرح، از بیمـاران رضـایت نامـه آگاهانـه اخـذ شـد. بـر اسـاس آزمایش‌های روتین انجام شده از بیمار در بیمارستان بوعلی، میزان مثبت شدن اسمیر تعیین شـد. همچنـین پـس از رادیوگرافی از قفسه سینه، وجود یا عدم کاویتی در بیماران تأیید گردید نیز در مواردی که گرافی سینه مشکوک بود، از بیماران سی‌تی‌اسکن قفسه سینه به عمل آمد و در فرم‌های مربوط ثبت شد. پس از توضیح طرح به بیماران، از آن‌هـا ۳ سی سی خون محیطی برای اندازه گیری IgM آنتی فسفاتیدیل کـولین، بـا رعایـت شـرایط استریلاسـیون توسـط سرنگ گرفته شد . پس از گرفتن نمونه خون ، به مدت ۵ دقیقه آن را با دور ۱۰ هزار سـاتریفیوژ کـرده و سـپس سـرم جدا و روی آن‌ها برچسب زده شد تا نمونه بیماران با یکدیگر جا به جا نشوند. تا زمان جمـع‌آوری همـه نمونـه‌ها و بررسی‌های آزمایشگاهی بیش‌تر، نمونه‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردیـد. سـپس بـرای بیمـاران طبق پروتکل کشوری درمان ضد سل شروع شد و ۳ماه پس از دارو درمـانی (پایـان فـاز حملـه‌ای درمـان) هنگـام مراجعه بیمار برای ادامه روند دارودرمانی، از بیماران مجددا اسمیر خلط تهیه شد و تغییـرات آن نسـبت بـه قبـل از دارودرمانی و میزان شدت مثبت شدن آن تعیین و در فرم‌های مخصوص نوشته شـد. تمـامی مراحـل مـذکور بـرای نمونه‌گیری از خون محیطی تکرار گردید. پس از جمع‌آوری تمـامی نمونـه‌ها بـرای انـدازه گیـری میـزان IgM آنتـی

فسفاتیدیل کولین، از دستگاه الایزا و از کیت خریداری شده از شرکت Generic Assey آلمان استفاده گردید. تمامی‌داده‌ها در فرم‌های مخصوص وارد گردید و به منظور آنالیز توسط نرم‌افزار $SPSS_{16}$ آماده شد. برای آنالیز داده‌ها از نرم افزار $SPSS_{16}$ و به منظور بخش توصیفی داده‌ها از میانگین و انحراف معیار استفاده شده است و برای بخش تحلیلی از آزمون Paired t، آزمون t، همبستگی اسپیرمن و آزمون $\chi 2$ استفاده به عمل آمد.

نتایج

حجم نمونه در این مطالعه ۷٤ نفر بود که بر اساس علائم بالینی، کشت و اسمیر تشخیص سل در آن‌ها اثبات شده بود و بیماری زمینه‌ای دیگری نداشتند. همه بیماران در بدو ورود اسمیر مثبت بودند که شدت مثبت بودن اسمیر در ٤۳ بیمار (۵۸/۱٪) +۲ و در ۳۱ بیمار دیگر (٤۱/۹٪) +۳ بود که در نمودارهای ۱-و ۲- نشان داده شده است. همچنین ٤۹ بیمار در رادیوگرافی قفسه سینه نشانه‌های مثبت ابتلا به سل را داشتند (٦٦/۲٪) و ۲۵ بیمار فاقد cavity(۳۳/۷٪) بودند که در نمودار شماره ٤ـ۳ ـ نشان داه شده است.

نتایج سطح سرمی خون محیطیIgM آنتی فسفاتیدیل کولین بیماران قبل و بعد از درمان در جدول شماره۱ نشان داده شده است که بر اساس آزمون Pair t بین سطح سرمی IgM آنتی فسفاتیدیل خون محیطی قبل و بعد از درمان تفاوت معنا داری وجود دارد (P<۰/۰۰۱).

سطح سرمی IgM آنتی فسفاتیدیل کولین در دو گروه دارای cavity و فاقد cavity قبل از درمان در جدول شماره۲ نشان داده شده است. بر اساس نتایج آزمون t میانگین سطح سرمی خون محیطی IgM آنتی فسفاتیدیل کولین قبل از درمان در گروه دارای cavity به طور معناداری بالاتر از گروه بدون cavity بود (p=.۰۰۸).

سطح سرمی خون محیطیIgM آنتی فسفاتیدیل کولین بعد از درمان در دو گروه دارای cavity و فاقد cavite در جدول۳ نشان داده شده است. بر اساس آزمون t، سطح سرمی IgMآنتی فسفاتیدیل کولین بعد از درمان نیز در گروه دارایcavity به طور معناداری از گروه بدون cavity بالاتر است (p=۰/۰۱٦). میانگین میزان کاهش سطح سرمی IgMآنتی فسفاتیدیل کولین بعد از درمان در دو گروه دارای cavity و فاقد cavite در جدول ٤ آمده است که از لحاظ آماری بر اساس آزمون t این تفاوت معنادار نبوده است (p=۰/۲۱).

بر اساس آزمون همبستگی Spaerman، بین درجه مثبت بودن اسمیر خلط و سطح سرمی خون محیطی IgM آنتی فسفاتیدیل کولین قبل از درمان همبستگی معناداری وجود نداشت (p=۰/۳۵۸).

همچنین بر اساس آزمون هم بستگی Spaerman، بین درجه مثبت بودن اسمیر خلط و سطح سرمی خون محیطی IgM آنتی فسفاتیدیل کولین بعد از درمان نیز همبستگی معناداری وجود نداشت (p=۰/٤۳۵).

براساس آزمون کای دو در درجه مثبت بودن اسمیر خلط بیماران بین دو گروهدارای cavity وفاقد cavity

تفاوت معنا داری وجود نداشت (p=۰/۷۹۳) که در جدول ٤ــ٥ــ نشان داده شده است. بر اساس آزمون Spaerman بین میزان کاهش سطح سرمی خون محیطی IgM آنتی فسفاتیدیل کولین و درجه مثبت بودن اسمیر خلط بیماران بعد از درمان ارتباط هم جهت و معناداری مشاهده شده (p=۰/۰۰۳) و (r=۰/۳٤٥). به ازای هر یک درجه کاهش اسمیر خلط، ۰/۳٤ IU/dL سطح سرمی خون محیطی IgM آنتی فسفاتیدیل کولین کاهش می‌یابد.

جدول‌ها

جدول ۱. سطح سرمی خون محیطی IgM آنتی فسفاتیدیل کولین بیماران قبل و بعد از درمان

سطح سرمی IgM آنتی فسفاتیدیل کولین	میانگین	انحراف معیار	P value
قبل از درمان	۲,۱۱	۰,۶۷	<۰,۰۰۱
بعد از درمان	۱,۹۰	۰,۶۱	

جدول ۲. سطح سرمی IgM آنتی فسفاتیدیل کولین در دو گروه دارای cavity و فاقد cavity قبل از درمان

(Cavity)حفره	میانگین سطح سرمیIgM آنتی فسفاتیدیل کولین	(SD) انحراف معیار	P value
دارد	۲,۲٦	۰,٦۹	۰,۰۰۸
ندارد	۱,۸۲	۰,۵۳	

جدول۳. سطح سرمی خون محیطیIgM آنتی فسفاتیدیل کولین بعد از درمان در دو گروه دارای cavity و فاقد cavity

(Cavity)حفره	میانگین سطح سرمیIgM آنتی فسفاتیدیل کولین	(SD) انحراف معیار	P value
دارد	۲,۰۲	۰,٦۷	۰,۰۱٦
ندارد	۱,٦٦	۰,۳۹	۰,۰۱٦

جدول ٤. میانگین میزان کاهش سطح میانگین میزان کاهش سطح سرمی IgMآنتی فسفاتیدیل کولین بعد از درمان در دو گروه دارای cavity وفاقد caviteدر جدول ٤-٤. آمده است. سرمی IgMآنتی فسفاتیدیل کولین بعد از درمان در دو گروه دارای cavite وفاقد cavite

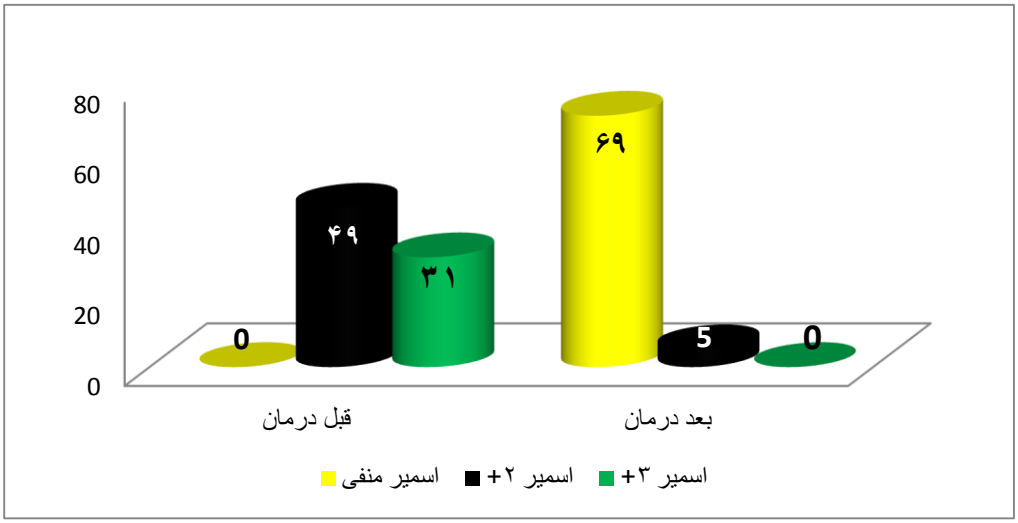
(Cavity)حفره	میانگین میزان کاهش سطح سرمیIgM آنتی فسفاتیدیل کولین	(SD) انحراف معیار	P value
دارد	-۰/۲۳	۰/۲۰	۰/۲۱
ندارد	-۰/۱٦	۰/۳۱	۰/۲۱

جدول ٥. میزان درجه مثبت بودن اسمیر خلط بیماران بین دو گروهدارای cavity وفاقد cavity

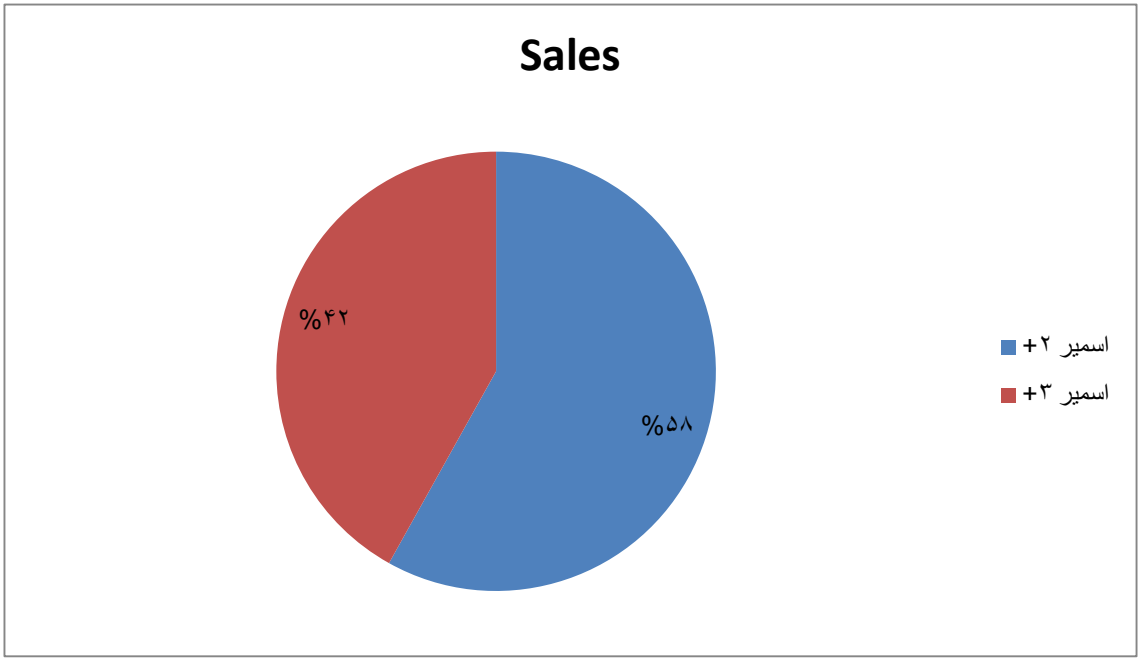
Cavity (حفره)	تعداد کل	اسمیر ۲+	اسمیر ۳+	P value
دارد	٤۹	۲۹ %٥۹,۲	۲۰ %٤۰,۸	۰,۷۹۳
ندارد	۲٥	۱٤	۱۱	

		%٥٦	%٤٤	

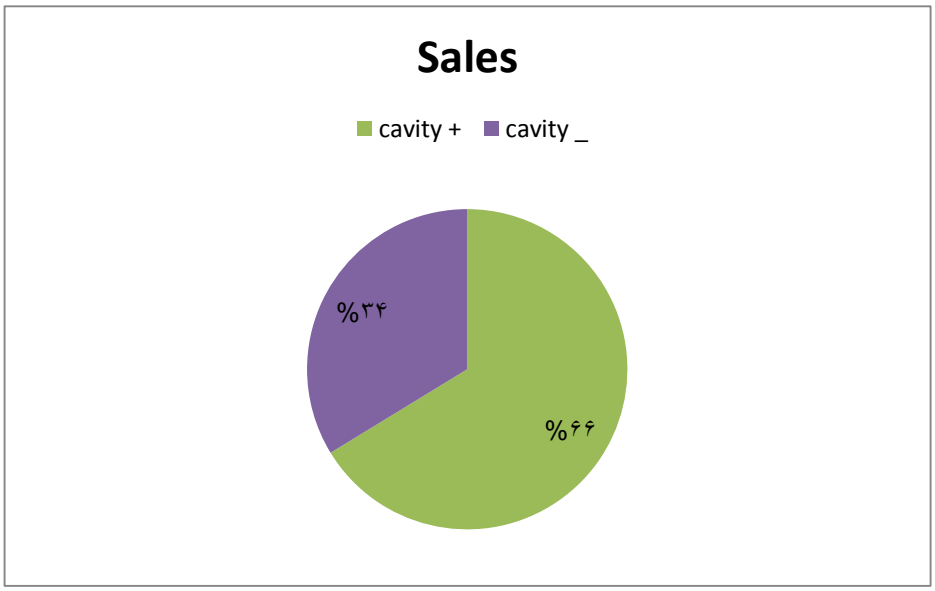
نمودارها



نمودار شماره ۱. فراوانی شدت مثبت شدن اسمیر قبل و بعد از درمان بیماران



نمودار ۲. شدت مثبت اسمیر در بیماران، قبل از درمان بودن



نمودار ۳. میزان درگیری ریوی در رادیو گرافی قفسه سینه بیماران

بحث

سل یکی از عامل عمده مرگ و میر در سراسر دنیاست. این بیماری که ناشی از باکتری است، به مجموعه مایکوباکتریوم توبرکلوز متعلق است که نوعاً ریه‌ها را درگیر می‌کند؛ گرچه تا یک سوم موارد دیگر اعضای بدن نیز درگیر می‌شوند. چنان چه درمان مناسب صورت گیرد، عملاً تمامی عفونت‌های ناشی از سویه‌های حساس به دارو بهبود می‌یابند(۱۷). برخی بر این فرضیه‌اند که اجداد باستانی مایکو باکتریوم توبر کلوزیز انسان نماها را ۳ میلیون سال قبل در شرق آفریقا مبتلا کرده و از آن زمان با میزبان انسان تکامل پیدا کرده‌اند (۱۸). باسیل سل، دارای پیشینه‌ای بسیار دور و دراز است و در دهه‌های کنونی، پژوهشگران ژاپنی نشان دادند که سابقه آن به حدود ۳۵ هزار سال پیش باز می‌گردد (۱۹). در مطالعهٔ پیش رو، ۷٤ بیمار مثبت تحت درمان دارویی قرار گرفتند. بعد از درمان دو ماهه بیماران، وضعیت مثبت شدن بیماری تغییر چشمگیری پیداکرد؛ به طوری که ٦۹ بیمار (۹۳/۲٤%) منفی شدند و تنها ۵ بیمار٦/۷۵% مثبت (در حد +۲) باقی ماندند که نتایج آن مقایسه با مطالعاتی که توسط Kumaresan و همکارانش در سال۱۹۹۸ صورت گرفت (که تغییرات بیماری در افراد مثبت بعد از دو ماه درمان ۸۵% بوده) و نیز مطالعات Nowak و همکارانش در سال۱۹۸۷ (که تغییرات بعد از دو ماه درمان ۸٤% بوده) و همچنین بررسی‌های Rrider در سال ۱۹۹٦ (که این تغییرات ۷۵% بوده است)، افزایش نشان می‌دهد. پاسخ به

درمان در بیماران با توجه به نوع باسیل، مقاومت دارویی و حتی تغییرات رادیولوژیک متفاوت است (۷). با وجود این، با بررسی پاسخ درمانی بیماران می‌توان گفت که داروهای استفاده شده در این استان دارای کارایی مناسبی هستند و بیماران نیز در روند درمانی همکاری لازم را دارند. تغییرات رادیولوژیک مانند ایجاد بیماری به عنوان یکی از فاکتورهای پیشگویی کننده پاسخ به درمان نام برده شده است. در بررسی رادیولوژیک از قفسه سینه بیماران مشخص شد که در گرافی ٤٩ بیمار از ٧٤ بیمار (٦٦/٢٪) حاضر در مطالعه تغییرات رادیولوژیک وجود دارد. در مطالعه Thorson و همکاران در سال ۲۰۰۷ که در کشور ویتنام انجام شد، در بررسی گرافی قفسه سینه بیماران مشخص گشت که ٤٩٪ بیماران در ریه خود تغییرات رادیولوژیک دارند که از مطالعه حاضر کم‌تر می‌باشد. همچنین در مطالعه‌ای که توسط فرهمند وهمکارانش در سال ۱۳۸۲ در شهر رفسنجان انجام شده است، تغییرات رادیولوژیک تنها در ۲۷٪ بیماران گزارش شده که بسیار پایین‌تر از مطالعه حاضر است. شیوع بیش‌تر تغییرات رادیولوژیک در بیماران این استان می‌تواند مطرح کننده این موضوع باشد که مدت زمان ابتلا تا شناسایی بیماران در این استان طولانی‌تر بوده است و به پایش مناسب افراد تحت خطر و افزایش سطح آگاهی مردم نیاز احساس می‌شود. اگر چه در مطالعه Thorson و همکارانش میان میزان کاویته و پاسخ به درمان رابطه معناداری وجود داشت (۳۷)؛ در مطالعه حاضر میان پاسخ به درمان و وجود کاویته در ریه بیماران اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد. با وجود معرفی آنتی بیوتیک‌های ضد مایکو باکتریوم توبرکلوزیس، بیماری سل هنوز به عنوان عامل تهدید کننده سلامت مطرح بوده و تا به امروز، جزء یکی از بیماری‌های خطرناک منجر به مرگ محسوب می‌شود (۲۰و۲۱). امروزه شیوع این بیماری در کشورهای در حال توسعه و آمار بالای مرگ و میر ناشی از آن، بسیاری از محققان را بر آن داشته تا در زمینه شناسایی روش‌های مناسب تر برای تشخیص درمان این بیماری گام بردارند (۲۲). اپیدمیولوژی در تعیین بروز و میزان شیوع سل نقش به سزایی دارد؛ به همین دلیل امروزه اپیدمیولوژی سل در مطالعات کنترلی بیماری‌های عفونی اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده است (۲۳). بیماری سل،شایع‌ترین بیماری عفونی در جهان است. با این همه به نظر می‌رسد که بیماری سل تا سال ۲۰۲۰ هم جزء یکی از ده بیماری همه‌گیر باقی خواهد ماند. موضوع مهم در مورد بیماری سل،چگونگی کنترل آن و پیشگیری از آن است (۲۰،۲۱و۲٤). امروزه افزایش قابل توجهی در موارد توبر کلوزیس، خصوصاً با افزایش موارد افراد مبتلا به ایدز در سراسر دنیا دیده می‌شود (۲۰و۲۱) و همچنین امروزه بیماری سل از بزرگ‌ترین مسائل بهداشتی جهان است (۲۵). میزان گسترش بیماری سل پس از چندین دهه کاهش، هم زمان با شیوع ایدز در جهان افزایش یافته. سازمان جهانی بهداشت تخمین زده است که اگر کنترل شیوع این بیماری در جهان بیش‌تر نگردد، در فاصله سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰

نزدیک به یک میلیارد نفر از مردم جهان به آن آلودگی جدید پیدا می‌کنند. ازین تعداد تخمین زده می‌شود کـه ۲۰۰ میلیون نفر بیمار و ۳۵ میلیون نفر مرگ به دنبال داشته باشد (۲٦).

همچنین در ایـران، مـوارد تـوبر کلـوزیس، بـه دلیـل مهـاجرت از کشـورهای دارای شـیوع بـالای سـل (ماننـد افغانستان)، افزایش قابل توجهی نشان داده و نسبت سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم در ایـران، شـدیدا تحت تأثیر افزایش موج مهاجرت است (۲۷). در حال حاضر ۱۳/۷ میلیون نفر در جهـان بـه بیمـاری سـل مبـتلا هستند که بیش از ۸۰% این موارد، تنها به ۲۲ کشور در حال توسعه مربوط می‌باشد. ۹۵% موارد بیمـاری و ۹۸% موارد مرگ ناشی از سل در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد (۲۸). کشـورهایی کـه ۷۵% مـوارد بیمـاری در آن‌ها به فعال‌ترین گروه سنی به لحاظ اقتصادی(۱۵ تا ٥٤ سالگی) تعلق دارد (۲۹). همسایگی ایـران بـا دو کشـور افغانستان و پاکستان که در زمره ۲۲ کشور با بار بالای بیماری در دنیا هستند وهمچنبن عراق (بـا بحران‌هـای چنـد ساله اخیر آن) و کشورهای تازه استقلال یافته شمال کشور (با شیوع بالای سل مقاوم به چنـد دارو) ضـرورت توجـه بیش از پیش مسئولان مربوط را به این بیماری متذکر می‌کند (۳۰).

بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی از میزان شیوع سل در سال ۲۰۰۷ میلادی، دو کشـور افغانسـتان بـا ۲۳۸ در ۱۰۰ هزار نفر و پاکستان با ۲۲۳ در ۱۰۰ هزار نفر جزء پنج کشور اول منطقه مدیترانه شرقی از نظر شیوع سل می‌باشند. همچنین طبق گزارش این سازمان شیوع سل طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۷ در ایران روند نزولی داشته؛ به طوری که از ٤۰ در ۱۰۰ هزار نفر در سال ۲۰۰۰، به ۲۷ در ۱۰۰ هزار نفر در سال ۲۰۰۷ رسیده است (۳۱).

بیماری سل، دارای رتبه هفتم در بار جهانی بیماری‌هاست. ۲۵% مرگ‌هـای قابـل پیشـگیری در افـراد بـالغ در کشورهای در حال توسعه به دلیل سل می‌باشد. این بیماری سـالانه ۳۰۰ هـزار کـودک را بـه کـام مـرگ می‌کشـاند (۳۲). سل بیماری عفونی کشنده‌ای است که باعث افزایش مرگ ومیـر زنـان جـوان در سـنین بـاروری و در نتیجـه باعث افزایش کودکان یتیم می‌شود. از جمله مشکلات دیگری که این بیماری به دنبال دارد، کاهش درآمد خانواده و از هم گسیختگی خانواده افراد مسلول است (۳۳). بیماری سل باعث افزایش مرگ و نـاتوانی می‌شـود (۳٤). زنـان در سنین باروری نسبت به مردان هم سن خود نسبت به این بیماری حساس‌ترند. بیش از ۹۰۰ میلیـون زن ۱۵-٤٤ سال در سراسر دنیا به سل آلوده هستند و ۹% مرگ‌های زنان این گروه سنی ناشی از سل است (۳۵). این بیمـاری، به خصوص در کشورهای در حال توسعه بر خانواده و جامعه تأثیر عمیق اقتصادی دارد. فرد مسلول حدود ٤ ماه کار خود را از دست می‌دهد و به این ترتیب ۲۰- ۳۰ % درآمد سالیانه خانوار از دست می‌رود؛ به خصـوص ایـن کـه ۷۵% موارد بیماری‌ها در سنین ۱۵-٤۵ رخ می‌دهد که افراد در این سنین از نظر اقتصادی فعال هستند. (۳٦).

یکی از روش‌های پر کاربرد مولکولی برای تشخیص سریع گونه‌های مایکو باکتریوم، روش PCR-RFLP است

کـه در آن تکنیک‌هـای(Polymerase chian reaction) PCR و RFLP (Restriction fragment length polymorphism) به صورت همراه استفاده می‌شوند (۳۷).

در سـال‌های اخیـر روش‌هـای جدیـدتری، ماننـد انگشـت نگـاری DNA بـرای تعیـین گونـه مـایکو بـاکتریوم توبرکلوزیس مطرح شده است؛ اما روش‌هایی ماننـد IS٦١١٠-RFLP کـه بـرای اهـداف اپیـدمیولوژیکی مناسـب می‌باشند، به دلیل هزینه زیاد مورد استقبال قرار نگرفته‌اند (٢٦).

روش‌های استاندارد پایش پاسخ به درمان سل به تغییرات میکروسکوپی و کشت خلط تکیـه دارد. در بیمـارانی که تست خلطشان اسمیر یا کشت منفی است، جایگزین برای این روش‌ها مورد نیاز است (١٦).

بهترین راه تشخیص بیماری، جداکردن ارگانیسم از خلط و سایر مایعات بدن یا یافتن ارگانیسم در اسـمیر اسـید فست و نمونه پاتولوژی می‌باشد (۳۸). پس از اجرای درمان، روش استاندارد جهت پیگیـری درمـان نیـز اسـمیر و کشت مثبت می‌باشد(۷). استفاده از اسمیر و کشت، به عنوان روش شناسایی بیماری و روشی بـه منظـور پیگیـری درمان بیماران دارای محدودیت‌هایی است که به نظر می‌رسد باید از روش‌های مدیدی در شناسایی و پیگیـری ایـن بیماران استفاده گردد. در شناسایی بیماران، افراد مسن و کودکان، گرفتن نمونهٔ مناسب و کافی مشکل اسـت و بایـد جواب نمونهٔ ابتدایی مشخص باشد (۳۹).

با توجه به نتایج این مطالعه، استفاده ازIgM آنتی فسفاتیدیل کولین خون محیطی می‌تواند برای پیگیـری پاسـخ به درمان در بیماران مسلول، خصوصاً در بیمارانی که جمع‌آوری نمونه خلط در آن‌ها ممکن نیست؛ مـورد اسـتفاده قرار بگیرد. با توجه به نتایج این مطالعه، اجرای پژوهشی جامع‌تر که علاوه بر اسمیر، کشت و IgM آنتی فسفاتیدیل کولین علائم بالینی بیماران را مورد توجه قرار دهد، می‌تواند در یافتن روشی مناسـب بـه منظـور درمـان و پیگیـری بیماران مبتلا به سل کمک کننده باشد.

References

۱. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL. Harrison'sprinciples of internal medicine. ۱۸th Ed. New York: McGraw-Hill; ۲۰۱۲.

۲. World Health Organization. Diagnostic and treatment delay in tuberculosis. ۲۰۰٦. www.emro.who.int/dsaf/dsa۷۱۰.pdf/ Accessed May ۲۰۰۹.

۳. Incidence of tuberculosis in Iran. Ministry of Health and Medical Education. Center for Disease Control. Available from: http://www.cdc.hbi.ir/ Accessed January December ۲٦, ۲۰۱۰.

٤.Moghtaderi A, Alavi-Naini R, Rahimi-Movaghar V. Tuberculous myelopathy: current aspects of neurologic sequels in the southeast of Iran. Acta Neurol Scand ۲۰۰٦; ۱۱۳: ۲٦۷–۲۷۲.

٥.Coban AY, Cihan CC, Bilgin K, Uzun M, Akgunes A, Cetinkaya E, Durupinar B. Blood agar for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis against first-line drugs.Int J Tuberc Lung Dis. ۲۰۰٦ Apr;۱۰(٤):٤٥۰-۳.

٦. . Mandell, Douglas, Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, ٤th edition, newyork : Churchill Livingstone;۲۰۰۰:۱٤٥۲-۹٦.

۷.CDC. Controlling tuberculosis in United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. In: Recommendations and reports: CDC. MMWR; ۲۰۰٥: ۱۸۱.

۸. WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines.Geneve,Switzerland:WHO Press; ۲۰۱۰.

۹. Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of mycobacteria. Annu Rev Biochem ۱۹۹٥;٦٤:۲۹-٦۳.

۱۰. Jacobsen M, Mattow J, Repsilber D, Kaufmann SH. Novel strategies to identify

biomarkers in tuberculosis. Biol Chem ۲۰۰۸;۳۸۹:٤۸۷-۹٥.

۱۱. Hardy RR. B-۱ B cell development. J Immunol ۲۰۰٦;۱۷۷:۲۷٤۹-٥٤.

۱۲. Russo RT, Mariano M. B-۱ cell protective role in murine primary Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin infection. Immunobiology ۲۰۱۰;۲۱٥:۱۰۰٥-۱٤.

۱۳. Baumgarth N. The double life of a B-۱ cell: self-reactivity selects for protective effector functions. Nat Rev Immunol ۲۰۱۱;۱۱:۳٤-٤٦.

۱٤. Converse PJ, Dannenberg AM, Estep JE, Sugisaki K, Abe Y, Schofield BH, Pitt ML. Cavitary tuberculosis produced in rabbits by aerosolized virulent tubercle bacilli. Infect Immunity ۱۹۹٦;٦٤:٤۷۷٦-۸۷.

۱٥. Dannenberg AM. Liquefaction and cavity formation in pulmonary TB: a simple method in rabbit skin to test inhibitors. Tuberculosis (Edinburgh, Scotland) ۲۰۰۹;۸۹:۲٤۳-۷.

۱٦. Goodridge A, Cueva C, Lahiff M, Muzanye G, Johnson JL, Nahid P, Riley LW. Anti-phospholipid antibody levels as biomarker for monitoring tuberculosis treatment response. Tuberculosis (Edinb). ۲۰۱۲ May;۹۲(۳):۲٤۳-۷. Epub ۲۰۱۲ Mar ۱۰.

۱۷.Raviglione M, O□ Brien R. Section ۸, Chapter۱٦٥(Tuberculosis). Harrison□ s principles of internal medicine. ۱۸th edition. Volume۱. New York. Mc Grow Hill. ۲۰۱۲

۱۸.Fitzgerald D, Sterling T, Haas D. Mandell G, Benett J, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases (۷th ed.). Philadelphia, ISBN ۹۷۸-۰-٤٤۳-۰٦۸۳۹-۳. Churchill Livingstone/ Elsevier. Pp. Chapter ۲٥۰. (۲۰۱۰).

۱۹. Azizi M H, History of the fight against tuberculosis in the world and Iran. Medical History Quarterly. Summer ۲۰۱۰. Second year, Number ۳: ۲۱_۳٤

۲۰. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A, Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of worldwide epidemic. JAMA ۱۹۹۵;۲۷۳:۲۲۰-٦.

۲۱.Daly CL, Small PM, Schecter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction_fragment_length polymorphisms.N Engl J med ۱۹۹۲; ۳۲٦: ۲۳۱_٥.

۲۲. Qaemi A, Gil P, Moradi A, Tabarayi A. Isothermal Technique: A New Instrument for the Detection of Mycobacterium NASBA Tuberculosis. Journal of Laboratory Sciences. Spring and summer of ۲۰۱۰. Volume Four (No. ۱).

۲۳-Narayanan S. Molecular epidemiology of tuberculosis, review Article. ۲۰۰٤.

۲٤.Who repot. Global tuberculosis control(.Accessed in may ۱۰, ۲۰۱۳, at http://www.tbrieder.org/publiation book_english/m۲٤۳۹۲.pdf).

۲٥. Rafiee s, Besharat S, Jabbari A, Golalipour F And Nasermoaadeli A. Epidemiology of Tuberculosis in Northeast of Iran: A Population – Based Study. IJMS, Vol ۳٤, No ۳, Septe,ber ۲۰۰۹.

۲٦. Rafiee B., Farazi A., Sadeghi D., Ghani S., Nazari R., Keshavarzi R., Sadeghi D., Ghani S., Tadayn K, Mosavari. PCR-RFLP Comparison of Biochemical Manifestations in the Determination of Human Tumors. World of Germs. Summer ۱۳۸۹. Third year. The second issue (۷th series): ۱۰۹-۱۱٥

۲۷.Groenen P, Bunschoten AE, van Soolingen D, et al. Nature of DNA polymorphism in the direct repeat cluster of mycobacterium tuberclusis: Application for strain differentiation by a novel typing method . Mol Microbiol ۱۹۹۳;۱۰:۱۰٥۷_٦٥.

۲۸.Manzouri L, Farajzadegan Z, Babak A, Farid F and Fadaeinobari R. Tuberculosis

Program Evaluation in Isfahan District, Journal of Isfahan Medical School. February ۲۰۱۰; Vol ۲۷, No ۱۰۲,. P: ۷٤۲-۷٥۲.

۲۹. http:// www. Cdc.hbi.ir/World_global_tb.html.

۳۰. http://www.cdc.hbi.ir/Iran_global_tb_map.htm

۳۱. Who. Report ۲۰۰۹, Global Tuberculosis control: Epidemiology, strategy. Financing. (who/HTM/TB/۲۰۰۹/٤۱۱)

۳۲. National TB control program. ۳ rd ed. Tehran: Seda Center Press; ۲۰۰۲. P. ۹-۱۰, ۳٤-٥, ٥۸٬۱۰۹,

۳۳. Center Disease Management, Handbook of Tuberculosis Compaign, ۱ st ed, Tehran. Seda publish center; ۲۰۰۲. P.۹-۲۳. [Persian].

۳٤. Proceedings of the National Consensus Conference on Tuberculosis, December ۳-٥, Division of Tuberculosis Prevention and Control (DTPC), office of Special Health Initiatives, Laboratory Centre for Disease Control, Health Protection Branch, Health Canada, ۱۹۹۷; p.۲.

۳٥. Anonymous, ۲۰۰۱a.www.emro. who. Int/stb/Events. Regional Meetings- NTpo۳-Documents. Htm.

۳٦. WHO. The Stop TB Initiative, ۲۰۰۰ Report, World Health

۳۷. Thorson A, Hoang Long N, Olof Larsson L. Chest X-ray findings in relation to gender and symptoms: a study of patients with smear positive tuberculosis in Vietnam. Scandinavian journal of infectious diseases ۲۰۰۷٬۳۹:۳۳-۳۷.

۳۸. Mirhaghani L, Nasehi M. Country Guide Bassel Struggle. Ministry of Health and Medical Education Publications, Center for Disease Management, ۲۰۰۲.

۳۹. Ghadiri K, Izadi B, Afsharian M, Rezaei M., Namdari S., et al. Evaluation of diagnostic

value of serological tests (IgM, IgG, IgA) in diagnosis of tuberculosis in Kermanshah during ۲۰۰۳-۲۰۰٤. Iranian and Tropical diseases of Iran winter ۲۰۰٦; ۱۱ (۳۵): ۵۵-۵۸.