

بررسی قدرت تست کولداگلوتینین در تشخیص TB

دکتر سید احمد خلیفه سلطانی^۱، دکتر صفرعلی طالاری^۲، مهندس ناصر ولایی^۳، دکتر وحید شاه سنایی^۴
دکتر مهدی فرمانی^۵، دکتر محسن جعفرپور^۶

چکیده

سابقه و هدف: نظر به شیوع سل و مراحل پیچیده و کند تشخیص قطعی آن و عوارض شناخته شده و بروز مقاومت و اهمیت تشخیص به موقع و گاهی سریع آن و با این ذهنیت که احتمالاً تست کولداگلوتینین می‌تواند در مراحل مقدماتی تشخیص مبتلایان به TB مفید باشد و به منظور تعیین قدرت این تست در تشخیص بیماران مسلول، این تحقیق در این بیماران و گروه شاهد آنها در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۷۸ انجام گرفت. مواد و روش‌ها: تحقیق با طراحی تشخیصی روی تعداد ۱۰۱ نفر شامل ۳۶ بیمار با تشخیص قطعی TB و ۶۵ بیمار غیر TB انجام گرفت. از هر دو گروه ۱ میلی‌لیتر خون دریافت و تست کولداگلوتینین به روش *Bed side* انجام شد. در کسانی که آگلوتیناسیون به وقوع نپیوست تست منفی و در موارد تست مثبت بر اساس میزان آگلوتیناسیون که به صورت کلامپ‌های گلوبول‌های قرمز در جدار لوله تشکیل شده بود به روش کیفی، کلاس‌های درجات ۱+، ۲+، ۳+ و ۴+ مشخص گردیدند و میزان حساسیت و اختصاصیت، *PPV* و *NPV* آن (بر حسب درجات مختلف تست) نسبت به تشخیص قطعی TB تعیین گردید.

یافته‌ها: ۳۶ بیمار TB به نسبت مساوی مرد و زن با دامنه سنی ۱۳ تا ۸۶ سال و میانگین سنی ۵۰/۸ سال بودند که ۶۹/۵ درصد مبتلا به سل ریوی و ۳۰/۵ درصد مبتلا به سل خارج ریوی بودند. در صورتی که پاسخ تست کولداگلوتینین فقط در حد ۳+ و ۴+، مثبت قلمداد گردد، میزان حساسیت آن ۴۴/۴ درصد، اختصاصیت ۹۸/۵ درصد، ارزش پیشگویی مثبت آن ۹۴/۱ درصد، ارزش پیش بینی منفی آن ۷۶/۲ درصد و کارآئی کلی تست ۷۹/۲ درصد بود. با پاسخ‌های درجات کمتر از ۳+ میزان حساسیت و اختصاصیت تغییر می‌کرد. به صورتی که حساسیت تست به ۸۹ درصد می‌رسید.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: به نظر می‌رسد تست کولداگلوتینین ارزش پیش‌بینی مثبت قابل قبولی در بیماری سل دارد. احتمالاً می‌توان در غربالگری و هم‌چنین به عنوان روش تشخیص تأییدی به خصوص در مراحل اولیه برخورد با بیمار و نیز در بررسی تأثیر درمانی مبتلایان از این آزمون استفاده کرد. تصمیم‌گیری قطعی نسبت به یافته‌های آن نیاز به تکرار دارد.

واژگان کلیدی: سل، کولداگلوتینین، روش‌های تشخیصی.

۱- گروه بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- گروه انگل‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان،

به همین جهت و به علت اینکه راه‌های تشخیص سریع *TB* هم‌چون استفاده از *PCR* و ... همه‌جا در دسترس نمی‌باشد، به نظر می‌رسد هرگونه تست تشخیصی دیگری که به همراه مجموعه تست‌های تشخیصی ذکر شده در بالا بتواند به نزدیک‌تر شدن تشخیص پزشک به واقعیت کمک کند، در راستای این هدف باید به کار گرفته شود و بر اساس اینکه در برخورد با بیماران به طور تصادفی متوجه مثبت شدن تست کولداگلوتینین در بیماران سل شدیم و سپس مشخص گردید که مدتی پس از انجام درمان موفقیت‌آمیز بیماران این تست منفی می‌شود ولی در بیماران با *TB* مقاوم این مثبت شدن تست دوام پیدا می‌کند و با عنایت به اینکه این تست ساده، ارزان، در دسترس و سریع می‌باشد لذا به منظور تعیین قدرت آن در تشخیص *TB* این تحقیق بر روی مبتلایان به *TB* قطعی و گروه شاهد آنها در بیمارستان شهید بهشتی کاشان انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی (*Diagnostic*) انجام گرفت، تعداد ۳۶ فرد مبتلا به *TB* که با تشخیص قطعی در بیمارستان تحت درمان قرار گرفته بودند و نیز تعداد ۶۵ بیمار دیگر با تشخیص‌های غیر از *TB* انتخاب شدند.

بیماری‌هایی که می‌توانند تست کولداگلوتینین را مثبت نمایند شامل پنومونی مایکوپلاسمایی، مونونوکلئوز عفونی، لنفوم، هودچکین، اوریون، سرخک، مسمولک، سیروزکبدی و آنمی همولیتیک (۲) از گروه افراد شاهد حذف گردیدند.

یکی از دغدغه‌ها و نگرانی‌های متخصصین عفونی و جامعه پزشکی تشخیص بیماران مبتلا به *TB* است. بیماری سل اشکال مختلف و متنوع بالینی دارد و علائم بسیاری از امراض را می‌تواند تقلید نماید (۱). در مواردی بیماران نه در مراحل اولیه بلکه در مراحل پیشرفته و در تابلوهای بالینی پیچیده از جمله *ARDS*، عفونت‌های مختلف و پروسه‌های غیرعفونی ریوی یا به صورت بدخیمی‌های خونی و غیره مراجعه می‌کنند. در صورتی که پزشک بخواهد منتظر جواب تشخیص قطعی *TB* بماند فرصت و بیمار هر دو از دست می‌روند. در این موارد پزشکان با تجارب کلینیکی و ظن به تشخیص *TB* با جمع‌بندی تفسیر مجموعه‌ای از روشهای پاراکلینیکی مانند رادیوگرافی، *ESR*، *CBC*، تست *PPD* و غیره باید درمان بیمار را هر چه سریعتر آغاز نمایند. هر کدام از این تست‌ها کاستی‌های مخصوص خود را دارد. مثلاً در بعضی موارد توبرکلوز اندوئرونکیال، ممکن است رادیوگرافی قفسه صدری طبیعی باشد. در بسیاری موارد بیماری سل ممکن است *ESR* چندان افزایش نداشته و یا حتی طبیعی باشد، فرمول شمارش گلبولی طبیعی باشد یا حتی واکنش لکوموئید را نشان دهد یا در مواردی مثل پلورزی، پریتونیت، پریکاردیت، سل ارزنی و یا حتی در سل ریوی پیشرفته یا در افراد پیر تست *PPD* منفی می‌باشد (۳).

تداوم این روند در تشخیص در مراحل حساس، می‌تواند باعث تأثیر در درمان و یا گاهی حتی *Over treatment* گردد که هر کدام عوارض و پیامدهای خاص خود را دارند که از جمله به عوارض دارویی، اشتباه در تشخیص اصلی و مرگ و میر باید اشاره کرد.

bedside (۲) در صورتی که آگلوتیناسیون گلبولهای قرمز به وقوع نمی‌پیوست تست منفی و موارد تست مثبت بسته به شدت آگلوتیناسیون و کلامپ گلبولهای قرمز در جدار لوله به درجات ۱+، ۲+، ۳+ و ۴+ تفکیک شدند (تصویر ۱).

تشخیص قطعی *TB* به روش‌های اسمیر خلط، اسمیر شیره معده، بیوپسی، اسمیر *BAL* و مننژیت *TB* صورت گرفت. از هر نمونه، یک میلی‌لیتر خون گرفته و در لوله‌های *PT* ریخته و پس از انجام آزمایش به روش

تصویر ۱- نمایش تست کولداگلوتینین

۳۶ بیمار مسلول ۱۸ نفر (۵۰ درصد) مرد و ۱۸ نفر (۵۰ درصد) زن بودند. طیف سنی بیماران ۸۶-۱۳ سال و میانگین سنی آنها ۵۰/۸ سال بود. ۵/۶۹ درصد مبتلا به سل ریوی و ۵/۳۰ درصد مبتلا به سل خارج ریوی بودند.

روش‌های تشخیص بیماران مسلول به ترتیب اسمیر مثبت خلط (۶۸/۷ درصد)، پاتولوژی (۱۸/۷ درصد) مننژیت *TB* (۶/۲ درصد)، اسمیر مثبت *BAL* (۳/۱ درصد)، اسمیر مثبت مایع آسیت (۳/۱ درصد) اسمیر مثبت شیره معده (۳/۱ درصد) و عود بیماری (۳/۱ درصد) بود.

خصوصیات فردی بیماران، راه‌های تشخیص، نوع سل، درجه مثبت شدن اسمیر خلط، علائم بالینی و جواب تست کولداگلوتینین در فرم اطلاعاتی وارد گردید و میزان حساسیت، اختصاصیت، ارزش پیش بینی مثبت، ارزش پیش بینی منفی و میزان حساسیت و اختصاصیت و نیز کارآئی کلی تست کولداگلوتینین نسبت به استاندارد تشخیص *T.B* تعیین گردید.

یافته‌ها

تحقیق روی ۳۶ بیمار مبتلا به *TB* و ۶۵ فرد غیر مبتلا به *TB* جمعاً روی ۱۰۱ نفر انجام گرفت. از

جدول ۱- توزیع مبتلایان به TB و گروه شاهد آنها بر حسب تشخیص قطعی و تست کولداگلوتینین $\leq 3^+$

جمع	ندارد	دارد	TB
			تست cold
۶۴	۱	۱۶	مثبت
۸۴	۶۴	۲۰	منفی
۱۰۱	۶۵	۳۶	جمع

در جدول شماره ۲ شاخص‌های پنج‌گانه حساسیت بر حسب درجات مختلف معیار مثبت بودن تست کولداگلوتینین (منفی تا $4+$) ارائه گردیده نشان می‌دهد که هرچه درجات معیار مثبت کولداگلوتینین افزایش یابد PPV افزایش و بر عکس NVP کاهش می‌یابد.

در جدول شماره ۱ توزیع نمونه‌ها بر حسب تشخیص قطعی و تست کولداگلوتینین با موارد مثبت ($3 \leq$) ارائه گردید نشان می‌دهد اگر صد بیمار مبتلا به TB باشند تست قادر به مشخص کردن $4/4$ آنها بوده (حساسیت) و اگر ۱۰۰ نفر غیر مبتلا به TB باشند، تست قادر به جدا کردن $5/98$ نفر آنها خواهد شد (اختصاصیت).

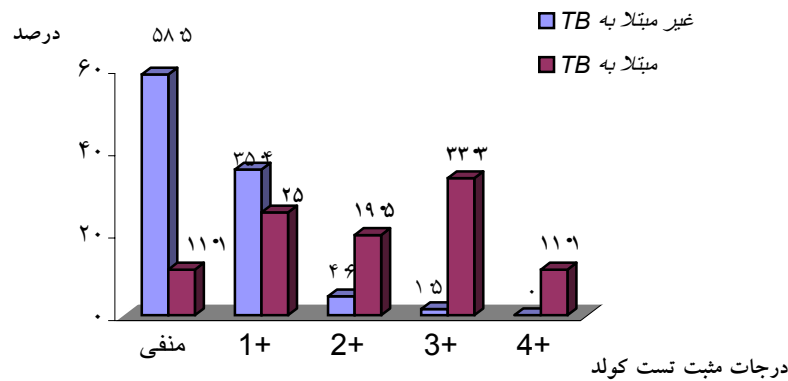
اگر تست اعلام کند که فرد مبتلا به TB است با احتمال $1/94$ درصد فرد واقعاً مبتلا است (PPV) و اگر تست اعلام کند که فرد TB ندارد به احتمال $2/76$ درصد واقعاً مبتلا به TB نیست (NPV). کارآئی کلی تست $2/79$ درصد بود.

جدول ۲- توزیع نمونه‌ها بر حسب شاخص‌های تشخیصی و به تفکیک درجات مثبت تست

کارآئی کلی تست	ارزش پیش بینی منفی	ارزش پیش بینی مثبت	اختصاصیت	حساسیت	درصد شاخص‌های تشخیصی تست
					معیار مثبت بودن تست
۶۹	۹۰	۵۴	۵۹	۸۹	$\geq 1+$
۸۳	۸۲	۸۵	۸۵	۶۴	$\geq 2+$
۷۹	۷۶	۹۴	$5/98$	۴۴	$\geq 3+$

درصد موارد تست منفی وجود داشت و در مورد تست مثبت $\leq 3^+$ ($P < 0.0001$) و در مورد تست مثبت $\leq 3^+$ در گروه غیرمبتلا $1/5$ درصد و در مبتلایان به TB $4/4$ درصد مثبت بوده است.

توزیع نمونه‌های مبتلایان به TB و گروه شاهد آنها بر حسب درجات مختلف مثبت شدن تست کولداگلوتینین در نمودار شماره ۱ ارائه گردید و نشان می‌دهد که در غیر مبتلایان به TB $5/98$ درصد موارد تست منفی و در مبتلایان به TB، $1/11$



نمودار ۱ - توزیع ۱۰۱ بیمار مبتلا به TB و غیرمبتلایان به آن برحسب درجات مثبت تست کولداگلوتینین

سالم، غیر بیمار) از این میزان در بیماران بستری در بیمارستان کمتر است، می‌توان نتیجه گرفت که شاید در صورت انجام این تست در گروهی از افراد عادی جامعه، میزان مثبت شدن تست در افراد غیر مسلول (گروه شاهد) کمتر از این میزان، در مطالعه حاضر خواهد بود.

با توجه به مطالب مذکور، ویژگی تست آگلوتیناسیون باید بیشتر از میزان محاسبه شده باشد. این در حالی است که تنها ۱/۵۸ درصد (۱ نفر از ۶۵ نفر گروه شاهد) نتیجه تست کولداگلوتینین قویاً مثبت داشته ($\geq 3+$) در حالی که ۴۴/۴ درصد بیماران مبتلا به سل تست قویاً مثبت ($\geq 3+$) داشتند.

اکنون به عنوان مثال تست آگلوتیناسیون سرد را با تست PPD مقایسه می‌کنیم. در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۷۵ روی ۱۸۰۹ نفر در کاشان انجام شده است. حساسیت تست PPD ۷۰/۲۰ درصد و ویژگی آن ۷۰/۶ درصد محاسبه شده است (۶). در منابع دیگر نیز حساسیت تست PPD در بیماران با سل ریوی ۷۵ درصد ذکر شده است (۶). البته تفسیر تست PPD به فاکتورهایی از قبیل میزان شیوع ابتلا به سل در جمعیت مورد نظر و میزان تماس و در

از ۲۵ بیمار سل ریوی ۱۳ مورد (۵۲ درصد) و از ۱۱ بیمار TB غیر ریوی ۳ مورد (۳۷/۳ درصد) تست کولداگلوتینین $\leq 3+$ داشتند که نشان می‌دهد موارد تست قویاً مثبت در سل ریوی نزدیک به دو برابر سل غیر ریوی بود. (*N.S.*) در مبتلایان به سل ریوی با اسمیر خلط قویاً مثبت ($3+$) ۱۴ نفر (۹۳/۳ درصد) تست کولداگلوتیناسیون مثبت و ۳ نفری که اسمیر منفی داشتند دو نفر تست کولداگلوتینین مثبت داشتند. (*N.S.*)

بحث

تحقیق نشان داد بر اساس تست کولداگلوتینین $\leq 3+$ ارزش پیش‌بینی مثبت تست ۹۴/۱ درصد و اختصاصیت ۹۸/۵ درصد بود. در بررسی پیشینه تحقیق مقاله تحقیقاتی که از این تست برای تشخیص TB استفاده کرده باشد، وجود ندارد و یا لااقل در دسترس قرار نگرفت و در یک مورد گزارش گردیده که این تست جهت TB به کار نرفته است (۴). با توجه به اینکه واکنش آگلوتیناسیون در این تست به علت وجود اتوانتی‌بادی‌ها است (۲) و این که میزان اتوانتی‌بادی‌های موجود در سرم افراد عادی (جامعه

استاندارد برای شاخص کولداگلوتینین استفاده کردیم و این تست نشان داد که اگر افراد مبتلا به سل باشند (با معیار مثبت تست $\leq 3^+$) ما در ۹۴/۱ درصد می توانیم آنها را شناسایی کنیم و (با معیار مثبت تست $\leq 1^+$) ارزش پیش بینی منفی آن ۹۰ درصد خواهد بود. با این ارقام این تست می تواند در غربالگری سریع بیماران به کار گرفته شود و احتمالاً در پیش بینی موارد مقاوم به درمان می تواند استفاده شود زیرا همانگونه که قبلاً اشاره شد در بیمارانی که تحت درمان قرار می گیرند پس از چند هفته شدت تست مثبت کولداگلوتینین کاهش یافته و سپس تست منفی می شود ولی در بیماران مبتلا به TB مقاوم دیده شد که این حادثه رخ نمی دهد و تست هم چنان مثبت باقی می ماند. (البته برای تعیین سیر مثبت ماندن تست در بیماران TB و زمان دقیق منفی شدن آن پژوهشی دیگر لازم است.

با توجه به اینکه نمونه های مثبت به حد کافی نبودند، انجام پژوهش های دیگر توصیه می شود. زیرا به هر حال صرف نظر از این تست، مسئله سل و تشخیص و کنترل آن از اولویت های پژوهش برای متخصصین و دست اندرکاران و متولیان بیماران مناطق گرمسیری است. در پایان از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر علیرضا شریف متخصص بیماری های عفونی برای انجام دقیق این تحقیق تشکر و قدردانی می شود.

معرض قرار گرفتن افراد با مایکوباکتریوم های اتیپیک بستگی دارد. در حالی که حساسیت و ویژگی تست کولداگلوتیناسیون برابر ۸۹ درصد و ۵۹ درصد می باشد. البته با در نظر گرفتن پاسخ ها قویاً مثبت حساسیت به ۴۴ درصد کاهش می یابد اما ویژگی تست به ۹۸/۵ درصد می رسد.

اخیراً دو تست تشخیصی جدید TB یعنی تست های آنتی ژن های اختصاص مایکوباکتریوم توپرکلوزیس به نام های *ESAT-6* , *CFP-10* به وجود آمده اند که حساسیت و اختصاصیت ترکیب این دو تست از تست PDD بیشتر است (۷۳ درصد حساسیت و ۹۳ درصد اختصاصیت) (۵). همانگونه که ملاحظه می شود ترکیب دو حالت اول و سوم در تست کولداگلوتینین با حساسیت ۸۹ درصد و اختصاصیت ۹۸/۵ درصد از این تست ها نیز بیشتر است. بدین مفهوم که اگر تست کولداگلوتینین در بیمار مشکوک به TB کاملاً منفی باشد. به احتمال زیاد تشخیص توپرکلوز بیعد است و در صورتی که تست قویاً مثبت شود به شرط رد کردن بیماری هایی که می توانند این تست را مثبت کنند، توپرکلوز قویاً برای بیمار مطرح است؛ با این تفاوت که تست PPD پس از ۷۲ ساعت، تست های فوق پس از ۹۶ ساعت ولی تست کولداگلوتینین سریعاً پاسخ می دهد. ضعیفی که در این تحقیق وجود داشت، مواد کم مبتلایان به TB بود. از طرف دیگر ما از روش

References:

1. Braunwald E, Fauci AS, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
2. Dabrow MB, Gabuzda TG. Acquired hemolytic anemia. In: Conn RB, et al, eds. *Current Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997.
3. Rom WN, Garay ST, editors. *Tuberculosis*. First ed. Boston: Little Brown; 1996.
4. Della RA, Trevisani G, Bombardieri S. Cryoglobulins and cryoglobulinemia; Diagnostic therapeutic considerations. *Clin Rev Allerg Immunol* 1998; 16: 249-64.
5. Laurens AH, Van Pinxter N. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens *ESAT-6* and *CFP10*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(2): 150-55.

۶. پیام م. تعیین فراوانی موارد تست PPD مبت در مراجعین به مرکز مبارزه با سل کاشان و ارتباط آن با بیماری سل در سال ۱۳۷۵. پایان نامه جهت اخذ دکترای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، ۱۳۷۵.

