Archive of SID

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۱، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۲: ۱۵۲-۱۶۳

● **مقاله مروری** **کد مقاله: ۱۷**

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- با تست‌های تشخیص سل فعال آشنا شوند
- به روش‌های جدید کشت، آگاهی یابند

روش‌های تشخیص سل فعال ریوی

دکتر رسول علیان نژاد ۱
دکتر حمیدرضا ابطحی ۲
دکتر عنایت صفوی ۲
دکتر غلامرضا درخشان دیلمی ۲
دکتر شهرام فیروزبخش ۲
سارا مساح نیا ۳
دکتر محمدرضا زاهدپورانارکی ۴*

۱- دستیار گروه بیماری‌های ریه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- دانشیار گروه بیماری‌های ریه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- مربی پرستاری
٤- استاد گروه بیماری‌های ریه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* **نشانی نویسنده مسؤول:** تهران- بیمارستان امام خمینی- بخش ریه

تلفن: ۰۱۳۱۵۵٤۲٤٦۰

نشانی الکترونیکی:
respiratory_center@yahoo.com

چکیده

سل یکی از دلایل مهم بیماری و مرگ‌ومیر در سراسر جهان در نظر گرفته می‌شود. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۹ ۹/٤ میلیون نفر مبتلا به سل فعال هستند. راه‌های تشخیص سل فعال شامل: ظن بالینی، پاسخ به درمان، گرانی قفسه صدری، تست جلدی توبرکولین اسمیر مستقیم، کشت مایکوباکتریوم و روش‌های Nucleic Acid Amplification (NAA) است. تست ایده‌ال برای بیماری سل ریوی فعال باید به آسانی قابل اجرا باشد و نتیجه سریع بدهد (یک روز)، حساسیت و ویژگی بالا داشته باشد، ارزان باشد و در شرایط مختلف نتایج یکسان داشته باشد، حدالامکان به طور خودکار انجام شود یا روی نمونه به راحتی کار شود و امکان بررسی حساسیت دارویی را بدهد. همچنین امکان تشخیص مایکوباکتریوم توبرکولوزیس را از سایر مایکوباکتریوم‌ها داشته باشد.

اسمیر مستقیم روش اصلی برای تشخیص سل فعال است ولی این روش فاقد حساسیت کافی است و تنها ٤٤٪ موارد جدید را تشخیص می‌دهد. کشت به عنوان روش اصلی برای تشخیص سل فعال است. هر چند اختصاصیت و ویژگی آن بالاست ولی به زمان زیاد و تجهیزات آزمایشگاهی نیاز دارد. این تست نه تنها امکان بررسی سایر مایکوباکتریوم‌ها بلکه امکان بررسی حساسیت دارویی را نیز فراهم می‌کند و همچنین راه را برای ارزیابی ژنو تایپ برای مطالعات اپیدمیولوژیک در صورت نیاز فراهم می‌سازد. روش‌های (NAA) می‌تواند در یک روز انجام شود ولی متأسفانه به طور کامل استاندارد نشده‌اند و دقت تشخیصی آن به طور قابل ملاحظه‌ای متغییر است و نیازمند تجهیزات گران‌قیمت و پرسنل می‌باشد.

واژگان کلیدی: TB، ریه، تشخیص

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۱۱/۱۸ تاریخ اصلاح نهایی: ۹۲/٦/۲٦ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۱/٦/۲۰

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

با پیشرفت علم و تلاش‌های سازمان‌های مختلف جهانی سل همچنان یکی از بیماری‌های مرگ‌آور در جهان باقی مانده است و بسیاری از انسان‌ها به این بیماری مبتلا و به علت نبود امکانات چه بسا جان خود را از دست می‌دهند. تخمین زده می‌شود که ۴۳٪-۱۹ جمعیت جهان با مایکوباکتریوم توبرکولوزیس آلوده شده‌اند، باکتری که توسط روبرت کخ پزشک آلمانی در ۲۴ مارس ۱۸۸۲ کشف شد و نامش برای همیشه ماندگار شد. تشخیص صحیح و زودرس سل ریوی نقش مهمی در کاهش عوارض و مرگ‌ومیر این بیماری و کنترل اپیدمی آن در جامعه دارد.

سل به وسیله قطرات تنفسی از فردی به فردی دیگر منتقل می‌شود. اگر چه بعضی افراد بعد از آلودگی با باسیل سل دچار بیماری فعال سل می‌شوند ولی اغلب این افراد بدون علامت و مخفی یا خاموش (Latent) باقی می‌مانند. بیماری سل خاموش یا مخفی Latent tuberculosis infection (LTBI) در ۱۵٪-۵ موارد به بیماری فعال تبدیل می‌شود، که این میزان در افراد دچار نقص ایمنی بیشتر است. در اکثر مناطق دنیا به علت فقدان منابع و امکانات کافی فقط به اولویت اصلی این استراتژی یعنی تشخیص و درمان این بیماران سل فعال پرداخته می‌شود و سل مخفی نه تشخیص داده می‌شود نه درمان می‌شود.

طبق آخرین گزارش WHO:

۱/۷ میلیون نفر به علت سل (۳۸۰/۰۰۰ خانم) در سال ۲۰۰۹ فوت کرده‌اند که از این تعداد ۳۸۰/۰۰۰ دچار HIV بوده‌اند که این مقدار معادل ۴۷۰۰ مرگ در روز است. مرگ ناشی از سل از سال ۱۹۹۰ به میزان ۳۵٪ افت کرده است و این میزان همچنان در حال کاهش است. موارد سل جدید در سال ۲۰۰۹ به میزان ۹/۴ میلیون نفر است شامل ۳/۳ میلیون نفر زن که ۱/۱ میلیون نفر آن در بین افراد دچار HIV است. میزان کلی موارد جدید سل ۱۳۷ مورد در هر یکصدهزار در سال ۲۰۰۹ است که این میزان نسبت به گزارش سال ۲۰۰۴ مبنی بر ۱۴۲ مورد در هر یکصدهزار نفر کاهش داشته است ولی میزان این کاهش آهسته است [۱].

تشخیص سل فعال

تشخیص سریع سل باعث شروع درمان سریع‌تر سل، کاهش انتقال بیماری و کاهش اتلاف منابع می‌شود. لازم است تستی باشد که حساسیت آن بالا باشد تا موردی بدون تشخیص باقی نماند و همچنین ویژگی آن بالا باشد تا هزینه‌های درمان ناشی از ظن بالینی کاهش یابد لذا تست ایده‌ال برای بیماری سل فعال باید نتیجه سریع بدهد (یک روز)، حساسیت و ویژگی بالا داشته باشد، ارزان باشد و در شرایط مختلف نتایج یکسان داشته باشد، حدالامکان به طور خودکار انجام شود یا روی نمونه به راحتی کار شود و نیاز به مهارت تکنیکی بالا نباشد، و امکان بررسی حساسیت داروئی را بدهد.

راه‌های تشخیص سل فعال شامل: ظن بالینی، پاسخ به درمان، گرانی قفسه صدری، تست جلدی توبرکولین رنگ آمیزی برای اسید فاست باسیل، کشت برای مایکوباکتریوم و اخیراً روش‌های NAA Nucleic Acid Amplification است.

تشخیص بیماری سل

روش استاندارد Standard reference برای تشخیص بیماری فعال سل همچنان قضاوت بالینی است یعنی پاسخ به درمان مناسب باقیمانده است، اگر چه اثبات میکروبیولوژیک روش ارجح است ولی در حال حاضر فقط ۵۷٪ موارد سل به طور باکتریولوژیک ثابت می‌شوند. اسمیر AFB، کشت مایکو باکتریال و روش NAA می‌تواند در تأیید تشخیص بیماری سل به کار رود. در مورد سل ریوی، روش به دست آوردن نمونه حساسیت روش‌های تشخیصی را تغییر می‌دهد. بعد از شناخت مایکو باکتریوم توبرکولوزیس مهم‌ترین مسأله بررسی حساسیت داروئی است.

تست‌های تشخیص سل ریوی

تست جلدی توبرکولین Tuberculin skin test (TST)

TST به طور اولیه برای تشخیص سل فعال به کار رفت اما به مرور زمان بررسی حساسیت و اختصاصی بودن این تست در زمره مواردی قرار گرفت که تکیه بر آن را برای تشخیص بیماری زیر سؤال برد. واکنش متقاطع با مایکو باکتریوم‌های نان توبرکولوزیس (NTM) و M.bovis BCG، با تشخیص بیماری مخفی LTBI و تغییر در پاسخ‌های ایمنی در سل فعال از جمله مواردی بود که اختصاصی بودن آن را محدود نمود. حساسیت تشخیصی متغییر تست جلدی توبرکولینی برای سل فعال در ۹۴٪-۶۵ موارد در زمره مواردی بود که این تست را برای این منظور نامناسب نمود [۲،۳،۴،۵،۶،۷].

مطالعه انجام شده توسط WHO در سال ۱۹۵۰ نشان داد که

www.SID.ir

Archive of SID

حساسیت تشخیص تست جلدی توبرکولین برای واکنش ۱۰mm حدود ۹۳٪ و حساسیت ۷۸٪ هنگامی که واکنش ۱۴mm معیار مثبت بودن تست جلدی قرار گیرد [۸]. حساسیت تست در شرایط خاص کاهش می‌یابد مثلاً در بیمار بسیار بدحال یا سل منتشر تا ۵۰٪ کاهش می‌یابد [۹]. تست جلدی توبرکولین فاقد حساسیت و ویژگی کافی برای تشخیص سل فعال است لذا استفاده از آن در این تشخیص بیماری مفید نیست.

تشخیص بر اساس خلط

اسمیر مستقیم

برای اثبات تشخیص سل ریوی لازم است نمونه ریه برای بررسی میکروسکوپی (اسمیر آزمایشگاه ارسال گردد. تشخیص سل ریوی به شدت تحت تأثیر روش‌های به دست آوردن نمونه است. اولین قدم به دست آوردن نمونه خلط است که لازم است سه نمونه خلط در سه روز جدا و رنگ‌آمیزی AFB انجام شود [۱۰-۱۱]. اگر چه کاربرد جمع‌آوری سه نمونه خلط مورد سؤال است [۱۲] و با توجه با اینکه نمونه سوم به میزان کمی رسیدن به تشخیص را افزایش می‌دهد (۳-۵٪) لذا WHO دو نمونه خلط را برای بررسی‌های تشخیصی کافی می‌داند [۱۳] البته به شرطی که آزمایشگاه از نظر کنترل کیفیت مورد تأیید باشد. و طبق توصیه WHO حداقل یک نمونه در ابتدای صبح باشد به دلیل اینکه امکان دستیابی به تشخیص در ابتدای صبح بیشتر است.

نمونه به طور همزمان برای تهیه اسمیر و کشت ارسال می‌گردد چون اطلاعات به دست آمده از کشت برای تأیید تشخیص لازم است. عامل محدودکننده حساسیت تشخیصی اسمیر برای سل ریوی نیاز این روش به وجود ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ باسیل سل در هر سی‌سی نمونه برای رسیدن به تشخیص است [۱۴] حساسیت تشخیصی خلط از ۸۰٪-۳۴ گزارش شده است [۱۲-۱۴-۱۵-۱۶]، حساسیت این روش در بیماران با ضایعات کاویتری بالا و بیماران با سرفه کم یا بیماری نه چندان پیشرفته کم است.

اگر چه تلاش‌های زیادی برای ایجاد روش‌های تشخیصی جدید در سال‌های اخیر صورت گرفته است ولی در بیشتر کشورهای فقیر روش اسمیر مستقیم همچنان روش اصلی اولیه تشخیص سل باقی مانده است. استفاده از میکروسکوپ فلورسنت به میزان ۱۰٪ حساسیت تشخیص را افزایش می‌دهد هر چندکه از نظر ویژگی تفاوتی با میکروسکوپ نوری ندارد ولی از نظر زمان به وقت کمتری نیاز دارد. با توجه به محدودیت‌های شناخته شده اسمیر مستقیم [۱۷-۱۸]، تلاش‌هایی برای بهبود این روش صورت گرفته است که شامل Light – Emitting Diode (LED) Based Fluorescence Microscopy استفاده از روش‌های آماده‌سازی نمونه خلط (processing method) و بهبود روش جمع‌آوری نمونه و تشخیص در همان روز Front – Loaded microscopy است [۱۹]. اگر چه مقالات چاپ شده در این زمینه محدود است ولی به نظر می‌رسد که تکنولوژی LED در شرایطی که میکروسکوپ فلوروسنت مهیا نباشد جایگاه خوبی داشته باشد [۲۰].

اگر بیمار مشکوک به سل ریوی است اما نتیجه اسمیر منفی است یا قادر به ایجاد خلط نیست (به طور معمول فقط ۴۴٪ موارد جدید و ۱۵-۲۰٪ موارد جدید در اطفال به وسیله اسمیر خلط تشخیص داده می‌شوند [۲۱] راه‌های تشخیص دیگر باید مد نظر قرار گیرد مثل تحریک ایجاد خلط Sputum induction، شستشوی معده، برونکوسکوپی که در زیر مورد بحث قرار می‌گیرد. همچنین اخیراً وسیله‌ای به نام فلوت ریه lung flute برای تحریک تولید خلط ابداع شده است [۲۲].

تحریک تولید خلط Sputum Induction (SI)

این روش اولین بار در تشخیص سل فعال در سال ۱۹۶۱ به وسیله آقای هانسلر و همکاران ابداع شد [۲۳]. آنها روش قبلی مرسوم سیتولوژی خلط برای تشخیص کانسر ریه را مناسب‌سازی کردند.

مقایسه روش SI با روش شستشوی معده

مطالعات اولیه مقایسه SI با روش شستشوی معده بود [۲۳-۲۴]. و نشان داد در فردی که خلط ندارد یا اسمیر خلط منفی است روش SI نسبت به روش شستشوی معده (Gastric washing) در به دست نمونه برای کشت ارجحیت دارد ولی هر دو روش به عنوان مکمل یکدیگر محسوب می‌شوند [۲۴]. GW احتمالاً میزان رسیدن به تشخیص را افزایش می‌دهد و طبق نظر یک محقق، ارزش این روش در سال‌های اخیر کمتر از میزان واقعی برآورد شده است [۲۵]. اگر چه نقش GW در بزرگسالان کاملاً محدود است ولی جایگاه SI در بیمارانی که قادر به ایجاد خلط نیستند یا نتیجه اسمیر خلط منفی است و به طور کلاسیک مشکوک به سل هستند کاملاً ثابت شده است.

این مطالعات نشان می‌دهد که SI نمونه کافی برای تشخیص می‌دهد و میزان رسیدن به تشخیص را به طور قابل توجهی افزایش

www.SID.ir

Archive of SID

می‌دهد. به نظر می‌رسد که روش SI در کشورهای با منابع مالی محدود روش به صرفه‌ای Cost-effective باشد.
در یک مطالعه در مونترال کانادا روی ۵۰۰ بیمار نشان داد که استفاده از SI تکراری امکان تشخیص را افزایش می‌دهد و لازم است این روش در این گروه از بیماران به شدت مد نظر قرار گیرد [۲۶].

مقایسه روش SI با برونکوسکوپی فیبراپتیک

مطالعه آقای مک ویلیام و همکاران در مقایسه این دو روش نشان داد توان تشخیصی SI بعد از سه بار تکرار ۹۶/۳٪ بود و کاربردی بودن تکرار SI را ثابت کرد. در مقایسه توان تشخیصی برونکوسکوپی فقط ۵۱/۹٪ بود و نشان داد که روش SI به طور قابل ملاحظه‌ای حساس‌تر از برونکوسکوپی در این گروه از بیماران (بیمارانی که قادر به دادن خلط نیستند یا اسمیر خلط آنان منفی است) [۲۷]. همچنین هزینه انجام برونکوسکوپی سه برابر انجام سه بار SI است. در مطالعه دیگر از کانادا، آقای اندرسون و همکاران نتیجه‌گیری کردند که توان تشخیص SI از برونکوسکوپی بیشتر است در حالی که هزینه برونکوسکوپی بیش از ۸ برابر SI است.
لذا روش مناسب و ارجح این است که در صورتی که نتیجه SI منفی است و فرد از نظر رادیولوژیک مشکوک به سل است برونکوسکوپی تشخیص انجام شود، این استراتژی تقریباً هیچ موردی را بدون تشخیص باقی نمی‌گذارد [۲۷].
لذا روش SI می‌تواند در کشورهای فقیر و ثروتمند به خوبی انجام شود و هم در بیماران HIV مثبت و منفی است [۲۸] و توان تشخیص و هزینه‌ی آن با برونکوسکوپی قابل مقایسه است.
اگر چه بعضی از محققین هیچکدام از دو روش را توصیه نمی‌کنند مگر در شرایط واقعاً ضروری، به علت خطرات ایجاد شده برای پرسنل و سایر بیماران ناشی از تشکیل قطرات (ائروسل) حین انجام این روش‌ها هر چند این هشدار بیشتر برای محیط‌هایی است که وسایل و اقدامات محافظتی کافی وجود ندارد [۲۹].

نقش برونکوسکوپی فیبراپتیک FOB

روش‌های برونکوسکوپی شامل:
(BB) bronchial brushing
(BAL) broncho alveolar lavage
(BW) bronchial washing
(TBB) Trans bronchial biopsy
post Bronchoscopy sputum collection (PB)
می‌باشد. طبق بررسی محققین بیشترین استفاده FOB در تشخیص سل ریوی برای موارد مشکوک به سل است که خلط ندارند یا اسمیر منفی است یا بیماران که تشخیص قطعی ندارند و بیوپسی ریه برای رسیدن به تشخیص و رد سایر علل لازم است. این منافع برونکوسکوپی باید بر هزینه‌ها یا نگرانی‌های مربوط به کنترل عفونت و خطرات انجام TBB در بیماران غلبه کند.
کاربرد FOB در این شرایط دارای دو بخش است: اول ایجاد نمونه در بیمارانی که خلط کافی برای رسیدن به تشخیص ندارند. دوم، تشخیص سریع (به وسیله اسمیر یا پاتولوژی) در هر دو حالت فوق و امکان مداخله سریع‌تر و درمان به موقع قبل از حصول جواب کشت.
البته همه مطالعات چنین قدرت بالای تشخیص را برای FOB ذکر نکردند و قطعاً بستگی به کاربرد آن دارد [۳۰-۳۱]. توانایی FOB برای رسیدن به تشخیص سریع، به عنوان قدم اساسی در درمان سل ریوی، از محدوده ۷۰٪ تا ۳۰٪ است و امکان رسیدن به تشخیص با کشت روی نمونه برونکوسکوپی بالاتر خواهد بود [۳۲-۳۳-۳۴-۳۵-۳۶-۳۷-]. اگر چه قدرت تشخیص با این روش بستگی به تکنیک مورد استفاده دارد ولی گزارش‌ها عمدتاً مربوط به قدرت تشخیص FOB به طور کلی می‌باشد.

کشت باسیل سل

برای مثبت شدن کشت مایکو باکتریوم توبرکولوزیس نیاز به ۱۰ تا ۱۰۰ ارگانیزم می‌باشد. حساسیت تشخیص کشت بسیار عالی است از ۹۳٪-۸۰ [۱۴-۱۶].
کشت، حساسیت تشخیص مایکوباکتریوم توبرکولوزیس را افزایش می‌دهد و اجازه شناخت انواع گونه‌های مایکوباکتریوم را می‌دهد و همچنین امکان بررسی حساسیت دارویی، و در صورت نیاز بررسی ژنوتایپی برای اهداف اپیدمیولوژیک را فراهم می‌سازد [۱۴] لذا لازم است همه نمونه‌ها برای کشت ارسال گردد سه نوع محیط کشت وجود دارد محیط جامد که شامل محیط کشت با پایه تخم مرغ (egg-base) مثل lowenstein-jensen (LJ) و کشت با پایه اگار agar-base مثل middle brook ۷H۱۰،۷H۱۱ و محیط مایع مثل Middle brook ۷H۱۲، Other broths. محیط-های جامد، روش استاندارد طولانی برای کشت مایکوباکتریوم بوده است و آهسته‌تر از محیط‌های مایع از نظر رشد مایکوباکتریوم هستند. در واقع محیط‌های ۷H۱۰، ۷H۱۱، LJ ممکن است

www.SID.ir

Archive of SID

مایکوباکتریوم را کمتر از ۴ هفته تشخیص دهند [۳۸-۳۹-۴۰] اما نیاز به زمان طولانی‌تر یعنی ۸-۶ هفته دارند قبل از اینکه به عنوان کشت منفی در نظر گرفته شوند.

محیط‌های مایع و با استفاده از پروب DNA منجر به تشخیص نوع مایکوباکتریوم کمتر از ۲ هفته در نمونه‌های اسمیر مثبت و تا حدودی طولانی‌تر در نمونه‌های اسمیر منفی می‌شوند [۳۹-۴۰-۴۱].

فرمولاسیون کشت‌های مایع broth media هم به صورت دستی و اتوماتیک و استفاده از روش‌های رادیومتریک یا کالریمتریک برای تشخیص مایکوباکتریوم است. نمونه محیط‌های فوق شامل:

BACTEC 460TB

BACTEC MB 9000 Radiometric method

محیط‌های مایع امکان تعیین سریع حساسیت داروئی و آنتی بیوگرام را فراهم می‌آورد به ویژه اگر از روش مستقیم استفاده شود. در روش مستقیم Direct susceptibility که ممکن است روی نمونه اسمیر مثبت انجام شود، به طور همزمان در لوله حاوی آنتی‌بیوتیک و بدون آنتی‌بیوتیک انجام شود و همزمان با نتیجه کشت نتیجه آنتی بیوگرام نیز مشخص شود. روش‌های جدید کشت نیز در حال بررسی است.

روش‌های جدید کشت

کشت‌های اتوماتیک مایع Automated liquid cultures محیط‌های کشت مایع اتوماتیک مثل BacT / ALERT MP و BD BACTEC MGIT در حال حاضر محیط‌های کشت استاندارد برای جداسازی مایکوباکتریوم است متا آنالیزهای اخیر نشان می‌دهد که این محیط‌های کشت برای تشخیص مایکوباکتریوم حساس‌تر است و می‌تواند توان تشخیص را تا ۱۰٪ در مقایسه با محیط‌های کشت جامد افزایش دهد [۴۳-۴۵] این روش‌ها تأخیر در رسیدن به نتیجه را از هفته به روز کاهش می‌دهند، همچنین استفاده از محیط‌های مایع برای بررسی حساسیت دارویی منجر به کاهش بیشتر اتلاف وقت می‌شود اگر چه محیط‌های مایع استعداد بیشتری برای آلودگی دارند و نیازمند وجود روش‌های آموزش استاندارد کنترل کیفیت هستند. به علاوه این روش‌ها گران و نیازمند سرمایه‌گذاری هستند. در سال ۲۰۰۷، WHO طی بیانیه‌ای سیاست‌های خود مبنی بر استفاده از سیستم‌های کشت مایع و تأیید اختصاصی از طریق شناخت آنتی ژن میاکوباکتریوم را منتشر کرد [۴۵].

روش‌های کشت جدید و غیر مرسوم

به علت اینکه محیط‌های کشت مایع اتوماتیک گران هستند و مستلزم تجهیزات خاصی هستند، لذا محققین روش‌های جدید کشت را برای تشخیص سل و بر روی حساسیت دارویی دنبال کردند، که شامل microscopic observation drug susceptibility [۴۵] MODS و Thin - layer agar (LAT) [۴۶] که تشخیص بر اساس مشاهده و مورفولوژی تیپیک کولونی‌ها است و [۴۷] direct nitrate reductase assay (NRA) که به عنوان روش Griess شناخته می‌شود و با مشاهده تغییر رنگ برای رشد باسیل سل است شناخته می‌شود [۴۷]. اگر چه این روش‌ها امیدوارکننده به نظر می‌رسند و امکان استفاده از مواد ارزان‌تر را فراهم می‌کند و از نظر زمان جواب‌دهی نیز شبیه محیط‌های کشت مایع است ولی این روش‌ها هنوز به خوبی استاندارد نشده‌اند و قبل از استفاده در کارهای تشخیصی نیازمند آموزش و بهینه‌سازی روش‌ها است مطالعات مروری اخیر این تست‌ها بررسی کرده‌اند [۴۸-۴۹].

روش‌های مولکولار

Nucleic Acid Amplification Assay (NAA)

روش NAA با استفاده از پروب نوکلئیک اسید سکانس نوکلئیک اسیدهای گونه‌های اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس را تکثیر می‌کند. اندازه‌گیری NAA قادر به تشخیص مستقیم مایکوباکتریوم توبرکولوزیس در نمونه‌های بالینی است. این روش تکمیل‌کننده روش‌های مرسوم تشخیص سل فعال است. این روش نیازمند حداقل ۱۰ باسیل در نمونه برای تشخیص است [۱۴]. اگر چه حساسیت این روش در نمونه‌های اسمیر منفی کمتر از نمونه‌های اسمیر مثبت است، ولی حساسیت روش‌های جدیدتر این تست نسبت به قبل افزایش یافته است و حساسیت آنها در نمونه‌های اسمیر منفی و همه نمونه‌ها افزایش یافته است [۵۰-۵۱].

در حال حاضر دو نوع تجاری آن که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است: AMPLICOR و MTD.

در روش AMPLICOR از PCR برای تکثیر نوکلئیک اسیدهای هدف استفاده می‌شود. FDA استفاده از این روش در نمونه‌های اسمیر مثبت در سال ۱۹۹۶ تأیید کرد.

نوع COBAS AMPLICOR نوع اتوماتیک AMPLICOR مایکوباکتریوم توبرکولوزیس است.

www.SID.ir

Archive of SID

روش MTD یک استراتژی ایزوترمال (Isothermal) برای تشخیص RNA مایکوباکتریوم توبرکولوزیس است. FDA این روش را برای استفاده در نمونه‌های اسمیر مثبت ریوی در سال ۱۹۹۵ تأیید کرد. همچنین یک فرمول جدید AMTDII or E-MTD ،for enhanced MTD (MTD) در سال ۱۹۹۸ برای نمونه‌های اسمیر مثبت و در سال ۱۹۹۹ برای تشخیص باسیل سل هم در نمونه‌های اسمیر مثبت و هم اسمیر منفی را تأیید کرد.

در مطالعات بالینی و آزمایشگاهی، روش اولیه MTD حساسیتی بین ٪۹۸-۸۳ برای نمونه‌های اسمیر مثبت [۱۶-۵۲-۵۳] و ٪۸۱-۷۰ در نمونه‌های اسمیر منفی داشت.

روش AMPLICOR حساسیت ٪۹۲-۷۴ برای نمونه‌های اسمیر مثبت [۱۵-۲۳-۲۴-۵۴-۵۵-۵۶] و حساسیت ۷۳-۴۰ ٪ برای نمونه‌های اسمیر منفی [۱۵-۱۶-۵۰-۵۵-]، و ویژگی این روش بین ٪۹۹-۹۳ بود.

در مطالعاتی که دو روش AMPLCOR، MTD مقایسه شدند، روش MTD مختصر ارجحیت بر AMPLICOR داشت [۱۶-۵۴-۵۷-۵۸] روش Enhanced MTD (E-MTD) با افزایش حساسیت تشخیص همراه بود ۱۷۴ [۵۰-۵۱-۵۲-۵۹] به ویژه در نمونه‌های اسمیر منفی [۴۶-۴۷].

طبق مطالعات فوق، به طور کلی حساسیت روش E-MTD ٪۹۵/۲ و ویژگی ٪۹۹/۱ بود. در نمونه‌های اسمیر مثبت هم حساسیت و هم ویژگی ٪۱۰۰ بود ولی در نمونه‌های اسمیر منفی حساسیت ٪۹۰/۲ و ویژگی ٪۹۹/۱ بود [۵۰].

روش‌های دیگری مثل real-time PCR ابداع شده است که به طور قابل قبولی با AMPLLCOR [۶۰-۶۱] و E-MTD [۶۰] قابل مقایسه است.

توصیه‌هایی CDC برای تفسیر NAA برای تشخیص سل فعال به صورت زیر است:

الف) NAA اگر هر دوی اسمیر و NAA مثبت بودند تشخیص سل ریوی نزدیک به یقین است و می‌توان درمان ضد سل را شروع کرد در حالی که منتظر جواب کشت هستیم. ارزش اخباری مثبت برای NAA برای بیماران اسمیر مثبت ٪۹۵ است.

ب) اگر NAA مثبت و اسمیر مستقیم منفی باشد قضاوت کلینیکی برای شروع درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد در حالی که منتظر پاسخ جواب کشت هستیم و یا برای انجام تست‌های مورد نیاز دیگر تصمیم می‌گیریم. در این حالت می‌توان NAA را روی نمونه دیگری انجام داد و تشخیص سل را در نظر بگیریم در صورتی که NAA روی دو نمونه یا بیشتر مثبت شود در حالی که منتظر کشت هستیم.

ج) اگر اسمیر مثبت و NAA منفی بود لازم است از نظر وجود مهارکننده‌ها بررسی و تست تکرار شود. اگر مهارکننده یافت نشد، تست باید روی نمونه‌های بعدی تکرار شود و اگر همچنان اسمیر مثبت و NAA منفی بود، فرض می‌شود بیمار دچار مایکوباکتریوم‌های نان توبرکولوزیس است. قضاوت برای شروع درمان کلینیکی است در حالی که منتظر پاسخ جواب کشت هستیم و یا برای انجام تست‌های مورد نیاز دیگر تصمیم می‌گیریم. اگر مهارکننده یافت شد NAA روی این نمونه کمک تشخیصی نخواهد کرد.

د) اگر اسمیر و NAA منفی بود، قضاوت برای شروع درمان کلینیکی است در حالی که منتظر پاسخ جواب کشت هستیم و یا برای انجام تست‌های مورد نیاز دیگر تصمیم می‌گیریم. تست‌های NAA موجود از حساسیت کافی برای رد سل در بیماران اسمیر منفی که از نظر بالینی مشکوک به سل هستند برخوردار نیست و فقط ٪۵۰-۸۰ بیماران اسمیر منفی و کشت مثبت سل ریوی را تشخیص می‌دهد ولی ویژگی ٪۹۷-۹۸ در متا آنالیز نشان داده است [۶۲].

مسأله هزینه انجام NAA مهم‌ترین عامل محدودکننده برای استفاده از این به ویژه در کشورهای فقیر و در حال توسعه روش است. مطالعه‌ای در نایبروبی- کنیا نشان داد که اسمیر AFB از نظر محاسبه هزینه فایده مؤثرتر از AMDLICOR (NAA) است [۶۳].

مطالعه هزینه اثر بخشی در فنلاند نشان داد که اضافه کردن روش COBAS AMPLICOR PCR (NAA) به اسمیر و کشت به صرفه نیست مگر اینکه در افراد اسمیر مثبت انجام شود [۶۴].

به علاوه این روش قادر است اسیدهای نوکلئیک را هم در باسیل مرده و زنده تشخیص دهد و ممکن است به طور کاذب در کسی که اخیراً سل فعال داشته و به طور مؤثری درمان شده‌اند و بیماران با کانسر برونکوزنیک مثبت شود [۶۵-۶۶-۶۷].

بر خلاف NAA که هم از DNA یا mRNA برای تشخیص باسیل سل استفاده می‌کند. استفاده از mRNA با نیمه عمر چند دقیقه‌ای نشانه خوبی از زنده بودن باسیل سل است. روش‌هایی که mRNA را تشخیص می‌دهد فقط موقعی مثبت می‌شود که باسیل سل زنده وجود داشته باشد و لذا روش حساسی برای ارزیابی درمان کافی و بررسی حساسیت دارویی است [۶۸].

اگر چه روش NAA طی سالیان گذشته مورد استفاده قرار گرفته است ولی استفاده از آن در کشورهای ثروتمند محدود باقی مانده است.

در مجموع متا آنالیزها نشان می‌دهد که NAA ویژگی بالا دارد

www.SID.ir

Archive of SID

ولی حساسیت متغییر و نه خیلی بالا دارد به ویژه در افراد سل ریوی اسمیر منفی و سل خارج ریوی [۶۹-۷۰]. چندین تست جدید NAATs اخیرا ابداع شده است [۷۱]. FIND در حال حاضر در حال بررسی این تست‌ها در کشورهای با شیوع بالاست. تست Xpert MTB / RIF اخیراً نشان داد که ۹۵٪ تمام بیماران را تشخیص داده است[۷۲].

تست‌های با پایه ایمنی Immune – based test

مقالات مروری سیستماتیک در مورد تست‌های سرولوژیک و تشخیص آنتی‌بادی Serologic/Antibody detection test نشان می‌دهد که ارزش بالینی تست‌های سرولوژیک تجاری به دلیل دقت ناکافی و یکسان نبودن نتایج کم است [۷۳-۷۴].

مطالعه اخیر توسط TDR / WHO روی ۱۹ تست تجاری نشان داد که همه تست‌های بررسی شده عملکرد غیر دقیق و نامناسب داشتند [۷۵].

مطالعه مروری اخیر دقت آنتی‌ژن‌های خالص شده برای تشخیص سرولوژیک را بررسی کرد [۷۶]. اگر چه هیچ آنتی‌ژنی حساسیت تشخیص کافی برای جایگزینی روش اسمیر مستقیم میکروسکوپی را نداشت ولی این مقاله مروری منجر به شناخت چندین نوع آنتی‌ژنی که می‌تواند کاندید خوبی برای تست‌های تشخیصی آنتی‌بادی برای سل ریوی در بیماران HIV و بدون HIV باشد کمک کرد. همچنین این مقاله مروری نشان داد که ترکیب چند آنتی‌ژن حساسیت بالاتری از یک نوع آنتی‌ژن خواهد داشت.

تست‌های تشخیص آنتی‌ژن Antigen detection tests

روش تشخیص آنتی‌ژن توانائی غلبه بر بعضی مشکلات شناخته شده در روش ارزیابی آنتی‌بادی به ویژه در بیماران آلوده به HIV را دارد. اگر چه چندین روش ارزیابی آنتی‌ژن بررسی شده است، سنجش lipoarabinomannan (LAM) (یک لیپوگلیکان پایدار در جدار سلول مایکوباکتریال) کاندید بسیار خوبی در مطالعات اولیه به ویژه در بیماران HIV مثبت بوده است [۷۷].

مدارک اولیه و جذابیت مربوط به ساده بودن روش انجام منجر به تجاری سازی سریع این روش شد ولی مطالعات بعدی در مناطق شایع سل نشان داد که قابلیت و عملکرد LAM متغییر و نامناسب است و حساسیت کمتر از حد انتظار دارد [۷۸-۷۹]. اگر چه بعضی اطلاعات جدیدتر مطرح‌کننده عملکرد بهتر LAM در بیماران HIV مثبت با تضعیف ایمنی پیشرفته است [۸۰]. تلاش برای بهبود و مناسب‌سازی تست تشخیص LAM ادامه دارد.

مراجع

1- WHO report.Tuberculosis global fact 2010/2011.

2- Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. Tuber Lung Dis 1995;76(2):114– 21.

3- Chaparas SD, Vandiviere HM, Melvin I, et al.Tuberculin test. Variability with the Mantoux procedure.Am Rev Respir Dis 1985;132(1):175– 7.

4- Fietta A, Meloni F, Cascina A, et al. Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of Mycobacterium tuberculosis infection. Am J Infect Control 2003;31(6):347–53.

5- Vekemans J, Lienhardt C, Sillah JS, et al. Tuberculosis contacts but not patients have higher gamma interferon responses to ESAT-6 than do community controls in The Gambia. Infect Immun 2001;69(10):6554– 7.

6- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detectionoftuberculosisinfection:aninterferongamma -based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004;170(1):59 –64.

7- Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(4):824–8.

8- Harboe M. Antigens of PPD, old tuberculin, and autoclaved Mycobacterium bovis BCG studied by crossed immunoelectrophoresis. Am Rev Respir Dis 1981;124(1):80.

www.SID.ir

Archive of SID

9- Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993;17(6):968–75.

10- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities, 1994.MMWR Recomm Rep 1994;43(RR-13):1–132

11- Jacubowiak W. TB manual. National tuberculosis programme guidelines. Geneva (Switzerland)7 World Health Organization; 2001.

12- Mathew P, Kuo YH, Vazirani B, et al. Are three sputum acid-fast bacillus smears necessary for discontinuing tuberculosis isolation? J Clin Microbiol 2002;40(9):482–3.

13- implementing the stop TB strategy:a handbook for national tuberculosis control programmes.Genova, WHO,2008)

14- Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September10 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161 (4 Pt 1):1376– 9

15- ohen RA, Muzaffar S, Schwartz D, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis using PCR assays on sputum collected within 24 hours of hospital admission. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(1):156–61.

16- Dalovisio JR, Montenegro-James S, Kemmerly SA,et al. Comparison of the amplified Mycobacterium tuberculosis (MTB) direct test, Amplicor MTB PCR,and IS6110-PCR for detection of MTB in respiratory specimens. Clin Infect Dis 1996;23(5):1099 – 106 [discussion: 1107– 8].

17- Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006;6:570–81.

18- Mase SR, Ramsay A, Ng V, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:485–95.

19- Cambanis A, Yassin MA, Ramsay A, et al. A one-day method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in rural Ethiopia. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:230–2.

20- Minion J, Sohn H, Pai M. Light-emitting diode technologies for TB diagnosis: what's on the market? Expert Rev Med Devices 2009;6(4):341–5.

21- WHO. Global Tuberculosis Control 2009. Epidemiology, Strategy, Financing, Geneva, 2009.22

22- Fujita A, Murata K Respirology 2009; 14: 899–902.

23- Hensler NM, Spivey Jr CG, Dees TM. The use of hypertonic aerosol in production of sputum for diagnosis of tuberculosis. Comparison with gastric specimens. Dis Chest 1961;40:639– 42.

24- Carr DT, Karlson AG, Stilwell GG. A comparison of cultures of induced sputum and gastric washings in the diagnosis of tuberculosis. Mayo Clin Proc 1967;42(1):23–5.

25- Dickson SJ, Brent A, Davidson RN, et al. Comparison of bronchoscopy and gastric washings in the investigation of smear-negative pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis 2003;37(12):1649–53.

26- Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, et al. Yield of smear, culture and amplification tests from repeated sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5(9):855 – 60.

27- McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, et al. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002;57(12):1010-4.

28- Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference

www.SID.ir

Archive of SID

center in Rio de Janeiro, Brazil. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(6):2238– 40

29- Larson JL, Ridzon R, Hannan MM. Sputum induction versus fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(5):1279– 80.

30- Russell MD, Torrington KG, Tenholder MF. A tenyear experience with fiberoptic bronchoscopy for mycobacterial isolation. Impact of the Bactec system. Am Rev Respir Dis 1986;133(6):1069–71.

31- Palenque E, Amor E, Bernaldo de Quiros JC.Comparison of bronchial washing, brushing and biopsy for diagnosis of pulmonary tuberculosis. Eur J Clin Microbiol 1987;6(2):191 –2.

32- Mehta J, Krish G, Berro E, et al. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis.South Med J 1990;83(7):753– 5.

33- Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, et al. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. Chest 1991; 99(1): 92– 7.

34- Chawla R, Pant K, Jaggi OP, et al. Fibreoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1988;1(9):804 –6.

35- So SY, Lam WK, Yu DY. Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy.Tubercle 1982;63(3):195– 200.

36- Sarkar SK, Sharma GS, Gupta PR, et al. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis.Tubercle 1980;61(2):97– 9.

37- Uddenfeldt M, Lundgren R. Flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis.Tubercle 1981;62(3):197 –9.

38- Ichiyama S, Shimokata K, Takeuchi J. Comparative study of a biphasic culture system (Roche MB Check system) with a conventional egg medium for recovery of mycobacteria. Aichi Mycobacteriosis Research Group. Tuber Lung Dis 1993;74(5):338– 41.

39- Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, et al.Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. J Clin Microbiol 1983;18(2):384– 8.

40- Kanchana MV, Cheke D, Natyshak I, et al. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for the recovery of mycobacteria. Diagn Microbiol Infect Dis 2000;37(1):31– 6.

41- Sharp SE, Lemes M, Erlich SS, et al. A comparison of the Bactec 9000MB system and the Septi-Chek AFB system for the detection of mycobacteria. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;28(2):69 –74.

42- Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Health Technol Assess 2007;11:1–178.

43- Cruciani M, Scarparo C, Malena M, et al. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB,with or without solid media, for detection of mycobacteria.J Clin Microbiol 2004;42:2321–5.

44- World Health Organization. The use of liquid medium for culture and DST. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2007. Available at: http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index3.html. Accessed October 1, 2009.

45- Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay forthe diagnosis of TB. N Engl J Med 2006;355:1539–50.

46- Martin A, Munga Waweru P, Babu Okatch F, et al. Implementation of the thin layer agar for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting in Homa Bay, Kenya. J Clin Microbiol 2009;47:2632–4.

47- Shikama ML, Ferro e Silva R, Villela G, et al. Multicentre study of nitrate reductase assay for rapid detection of rifampicin-resistant M. tuberculosis. Int

www.SID.ir

Archive of SID

J Tuberc Lung Dis 2009;13:377–80

48- Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. Eur Respir J 2005; 26: 339–50.

49- Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in Mycobacterium tuberculosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2009;56:103–11.

50- Bergmann JS, Yuoh G, Fish G, et al. Clinical evaluation of the enhanced Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test for rapid diagnosis of tuberculosis in prison inmates. J Clin Microbiol 1999;37(5):1419– 25.

51- Chedore P, Jamieson FB. Routine use of the Gen-Probe MTD2 amplification test for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens in a large public health mycobacteriology laboratory. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;35(3):185– 91.

52- Gamboa F, Fernandez G, Padilla E, et al. Comparative evaluation of initial and new versions of the Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct the diagnosis of tuberculosis 267 Test for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory and nonrespiratory specimens.J Clin Microbiol 1998;36(3):684–9.159

53- Coll P, Garrigo M, Moreno C, et al. Routine use of Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct (MTD) test for detection of Mycobacterium tuberculosis with smear-positive and smear-negative specimens. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7(9):886 – 91.

54- Della-Latta P, Whittier S. Comprehensive evaluation of performance, laboratory application, and clinical usefulness of two direct amplification technologies for the detection of Mycobacterium tuberculosis complex. Am J Clin Pathol 1998; 110(3):301–.

55- Wobeser WL, Krajden M, Conly J, et al. Evaluation of Roche Amplicor PCR assay for Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 1996;34(1):134–9

56- Laifer G, Widmer AF, Frei R, et al. Polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis: impact on clinical management of refugees with pulmonary infiltrates. Chest 2004;125(3):981– 6.

57- Tevere VJ, Hewitt PL, Dare A, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis by PCR amplification with pan-Mycobacterium primers and hybridization to an M. tuberculosis-specific probe. J Clin Microbiol 1996;34(4):918–23.

58- Wang SX, Tay L. Evaluation of three nucleic acid amplification methods for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens.J Clin Microbiol 1999;37(6):1932– 4.

59- Piersimoni C, Callegaro A, Scarparo C, et al. Comparative evaluation of the new Gen-Probe Mycobacterium tuberculosis amplified direct test and the semiautomated Abbott LCx Mycobacterium tuberculosis assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory and extrapulmonary specimens [see comments]. J Clin Microbiol 1998;36(12):3601–4.

60- Miller N, Cleary T, Kraus G, et al. Rapid and specific detection of Mycobacterium tuberculosis from acid fast bacillus smear-positive respiratory specimens and BacT/ALERT MP culture bottles by using fluorogenic probes and real-time PCR. J Clin Microbiol 2002;40(11):4143– 7.

61- Cleary TJ, Roudel G, Casillas O, et al. Rapid and specific detection of Mycobacterium tuberculosis by using the Smart Cycler instrument and a specific fluorogenic probe. J Clin Microbiol 2003; 41(10): 4783–6.

62- Centers for Disease Control and Prevention. Update. Nucleic acid amplification tests for tuberculosis [in process citation]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49(26):593–

63- Roos Roos BR, van Cleeff MR, Githui WA, et al. Costeffectiveness of the polymerase chain

www.SID.ir

Archive of SID

reaction versus smear examination for the diagnosis of tuberculosis in Kenya: a theoretical model. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2(3):235– 41.

64- Rajalahti I, Ruokonen EL, Kotomaki T, et al.Economic evaluation of the use of PCR assay in diagnosing pulmonary TB in a low-incidence area. Eur Respir J 2004;23(3):446– 51.

65- Yuen KY, Chan KS, Chan CM, et al. Use of PCR in routine diagnosis of treated and untreated pulmonary tuberculosis. J Clin Pathol 1993; 46(4): 318 –22

66- Schluger NW, Kinney D, Harkin TJ, et al. Clinical utility of the polymerase chain reaction in the diagnosis of infections due to Mycobacterium tuberculosis. Chest 1994; 105(4): 1116– 21.

67- Pfyffer GE, Kissling P, Wirth R, et al. Direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens by a target-amplified test system.J Clin Microbiol 1994;32(4):918–23.

68- Divinagracia RM, Harkin TJ, Bonk S, et al. Screening by specialists to reduce unnecessary test ordering in patients evaluated for tuberculosis [see comments].Chest 1998; 114(3):681– 4.268 brodie & schluger.

69- Greco S, Girardi E, Navarra S, et al. The current evidence on diagnostic accuracy of commercial basednucleic acidamplification tests for thediagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2006;61:783–90.

70- Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis.Lancet Infect Dis 2003;3:633–43.

71- Boehme CC, Nabeta P, Henostroza G, et al. Operational feasibility of using loop-mediated isothermal amplification for diagnosis of pulmonary tuberculosis in microscopy centers of developing countries.J Clin Microbiol 2007;45:1936–40

72- Cepheid announces new diagnostic technology in ongoing efforts to halt the spread of TB. Avail able at: http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/media/press/090324.html. Foundation for Innovative New Diagnostics, 2009. Accessed June 17, 2009

73- Steingart KR, Henry M, Laal S, et al. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis.Thorax 2007;62:911–8.

74- Steingart KR, Henry M, Laal S, et al. Commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. PLoS Med 2007;4:e202.

75- World Health Organization. Diagnostics Evaluation Series No.2. Laboratory-based evaluation of 19 commercially available rapid diagnostic tests for tuberculosis. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2008.

76- Steingart KR, Dendukuri N, Henry M, et al. Performance of purified antigens for serodiagnosis of pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. Clin Vaccine Immunol 2009;16:260–76.

77- Boehme C, Molokova E, Minja F, et al. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigencapture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005; 99: 893–900.

78- Daley P, Michael JS, Hmar P, et al. Blinded evaluation of commercial urinary lipoarabinomannan for active tuberculosis: a pilot study. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13(8):989–95.

79- Mutetwa R, Boehme C, Dimairo M, et al. Diagnostic accuracy of commercial urinary lipoarabinomannan detection in African TB suspects and patients. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13(10): 1253–9.

80- Lawn SD, Edwards D, Kranzer K, et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease.AIDS 2009;23(14):1875–80.

www.SID.ir

Archive of SID

آزمون

۱- در اسمیر مستقیم چند نمونه خلط برای بررسی‌های تشخیصی کافی است؟

الف) ۱ نمونه
ب) ۲ نمونه
ج) ۳ نمونه
د) ۶ نمونه

۲- کدام یک از موارد زیر از مزایای اسمیر مستقیم محسوب نمی‌شود؟

الف) پاسخ سریع
ب) حساسیت بالا
ج) ارزان و در دسترس بودن
د) عدم تشخیص گونه‌های مختلف مایکوباکتریوم

۳- کدام یک از موارد زیر در مورد کاربرد تست توبرکولین در تشخیص سل فعال صحیح است؟

الف) حساسیت تشخیصی آن بسیار متغییر است
ب) ویژگی بالا دارد
ج) تفسیر توسط افراد مختلف غالباً یکسان است
د) نیاز به مهارت تکنیکی بالا دارد

۴- برای مثبت شدن کشت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس نیاز به چند ارگانیسم می‌باشد؟

الف) ۱۰ تا ۱۰۰ ارگانیسم
ب) ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ ارگانیسم
ج) ۱ تا ۱۰ ارگانیسم
د) ۱ تا ۱۰ ارگانیسم

۵- اگر بیمار مشکوک به سل ریوی است اما نتیجه اسمیر منفی است یا قادر به ایجاد خلط نیست اقدام بعدی تشخیصی دیگری که باید مد نظر قرار گیرد چیست؟

الف) برونکوسکوپی ولاواژ
ب) القای تولید خلط
ج) شستشوی معده
د) Lung flut

۶- روش استاندارد باکتریولوژیک برای تشخیص سل فعال کدام است؟

الف) اسمیر مستقیم
ب) کشت
ج) NAA
د) تست توبرکولین

۷- کدامیک از موارد ذیل از معایب کشت مایکوباکتریوم می‌باشد؟

الف) ویژگی بالا
ب) حساسیت بالا
ج) تأخیر زیاد در پاسخ‌دهی
د) امکان بررسی حساسیت دارویی

۸- زمان مناسب برای تهیه خلط چه زمانی است؟

الف) تمام نمونه‌ها ناشتا در ابتدای صبح باشد
ب) حداقل یک نمونه ناشتا کافی است
ج) لازم نیست نمونه ناشتا باشد
د) حداقل یک نمونه در انتهای روز کافی است

۹- از مزایای Nucleic Acid Amplification Assay (NAA) **می‌باشد؟**

الف) ویژگی بسیار بالا دارد
ب) حساسیت متغییر دارد
ج) نیازمند صرف زمان زیادی است
د) نیاز به پرسنل آموزش دیده و امکانات آزمایشگاهی پیچیده است

۱۰- تهیه اسمیر با میکروسکوپ فلوورسنت چه مزیتی نسبت به روش مرسوم دارد؟

الف) حساسیت تشخیصی را ۱۰٪ افزایش می‌دهد
ب) ویژگی تشخیصی را ۱۰٪ افزایش می‌دهد
ج) از نظر زمانی به وقت بیشتری احتیاج دارد
د) از نظر هزینه تفاوت چندانی ندارد

۱۱- در مورد بیمارانی که خلط ندارند یا اسمیر منفی است کدام یک از موارد زیر در مورد شستشوی معده صحیح است؟

الف) روش القای خلط نسبت به شتشوی معده ارجح است
ب) شستشوی معده امکان رسیدن به تشخیص را افزایش نمی‌دهد
ج) روش شستشوی معده در بزرگسالان بسیار کاربردی است
د) نقش لاواژمعده به طور کامل ثابت نشده است

www.SID.ir