

عوامل تعیین کننده دوره زمانی منفی شدن اسمیر خلط بیماران سل ریوی در استان همدان: یک مطالعه همگروهی تاریخی

سلیمان خزایی¹، زهرا کوسه‌لو²، منوچهر کرمی³، علی ظهیری⁴، جلال بطحایی⁵

¹ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

² دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

³ استادیار اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی و گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

⁴ معاونت امور بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

⁵ معاونت امور بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

نویسنده مسئول: منوچهر کرمی، نشانی: دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده بهداشت، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی. کد پستی: 6517838736، تلفن: 0811-8380026

پست الکترونیک: ma.karami@umsha.ac.ir

تاریخ دریافت: 1391/4/7؛ پذیرش: 1391/10/2

مقدمه و اهداف: بیماری سل یکی از مهم‌ترین علت‌های مرگ ناشی از بیماری‌های عفونی تک‌عاملی است که دارای رتبه دهم در بار جهانی بیماری‌ها است. با وجود دسترسی به درمان مؤثر برای بیماری سل ریوی، زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران مبتلا تحت تأثیر عوامل مختلف، مطابق انتظار نیست. این مطالعه با هدف تعیین دوره زمانی منفی شدن اسمیر خلط بیماران و عوامل مؤثر بر آن انجام شده است.

روش کار: در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی، تمامی بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت در استان همدان طی سال‌های 1385 تا 1390، وارد مطالعه شدند. داده‌های مربوط به مشخصات جمعیت‌شناختی، بالینی و درمانی بیماران، از جمله زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران، از نرم‌افزار مخصوص ثبت بیماران مسلول استخراج شد. دوره زمانی منفی شدن اسمیر خلط بیماران با استفاده از منحنی بقای کاپلان-مایر، ترسیم و عوامل مؤثر بر آن با استفاده از مدل مخاطره متناسب کاکس، تعیین گردید. **نتایج:** از مجموع 440 بیمار مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت، 51٪ (221 بیمار) مرد و 49٪ (219 بیمار) زن بودند. محل سکونت 57٪ (251 بیمار) شهر و بقیه روستا بود. میان مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط در بیماران، 3 ماه بود. در پایان ماه دوم درمان، اسمیر خلط 69٪ بیماران منفی شد و این میزان در پایان ماه سوم درمان، به 88٪ رسید. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه درباره زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران در پایان ماه دوم درمان، بیان‌گر دست نیافتن به میزان مورد انتظار درمان بیماران مسلول در جامعه مورد مطالعه است. **واژگان کلیدی:** سل ریوی، منفی شدن اسمیر خلط، سل، همدان

مقدمه

پیش‌بینی می‌شود تا سال 2020 هم‌چنان جایگاه کنونی خود را حفظ کند و حتی تا رتبه هفتم بالا رود (2). میکروب سل بیشتر بر افرادی که سیستم ایمنی ضعیف‌تری دارند، تأثیر می‌گذارد که این خود یا ناشی از افزایش سن و یا به‌علت هم‌ابتلائی با دیگر بیماری‌ها، مانند دیابت، بیماری‌های کلیوی و یا سیلیکوزیس است (3). همچنین، عواملی مانند مصرف داروهای سرکوب‌گر سیستم ایمنی، پیوند عضو و برخی سرطان‌ها، خطر تبدیل عفونت نهفته سلی را به بیماری فعال افزایش می‌دهند (3-5). عفونت ویروس ایدز، با تضعیف سیستم ایمنی، بزرگ‌ترین عامل گسترش بیماری

تقریباً یک سوم جمعیت جهان به میکروب سل آلوده‌اند و در خطر ابتلا به بیماری سل قرار دارند. هر ساله حدود 9 میلیون نفر به سل فعال مبتلا می‌شوند و 2-1/5 میلیون نفر در اثر این بیماری جان می‌سپارند (1). بیش از 90٪ موارد بیماری و مرگ ناشی از سل در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد، کشورهای که 75٪ موارد بیماری در آن‌ها به فعال‌ترین گروه سنی، به لحاظ اقتصادی، یعنی 15 تا 54 سالگی تعلق دارد (2).

این بیماری بزرگ‌ترین علت مرگ ناشی از بیماری‌های عفونی تک‌عاملی است و دارای مرتبه دهم در بار جهانی بیماری‌هاست و

(14). در برخی مطالعه‌ها نیز، تأثیر مصرف سیگار در افزایش طول مدت منفی شدن اسمیر خلط بیماران مشاهده شده است (15).

با توجه به اهمیت موضوع و اینکه مثبت باقی ماندن اسمیر در پایان ماه دوم درمان، به عنوان یکی از عوامل مؤثر در تعیین پیش‌آگهی نتیجه درمان بیماران سلی بوده است، هدف از این مطالعه تعیین مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران در استان همدان و تعیین عوامل مؤثر بر افزایش طول این دوره است.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه هم‌گروهی تاریخی است که در آن همه موارد مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت استان همدان، شامل 440 بیمار، طی سال‌های 1385 تا 1390 بررسی شد. اطلاعات بیماران مسلول شناسایی شده استان همدان از برنامه نرم‌افزاری ثبت بیماران مسلول (TB Register) و همچنین، دفاتر ثبت بیماران در شهرستان‌ها استخراج گردید. افراد غیر بومی دارای پرونده در این استان، از مطالعه خارج گردیدند. براساس راهکار کشوری، بیمار سل ریوی اسمیر مثبت به عنوان مهم‌ترین شاخص بروز سل در کشور، به بیماری گفته می‌شود که از سه نمونه خلط جمع‌آوری شده از او طی سه روز متوالی، دو نمونه یا هر سه نمونه خلط تهیه شده از نظر باسیل اسید فاست مثبت باشد، یا بیماری که یک نمونه اسمیر خلط مثبت و تغییرات رادیوگرافیک مؤید بیماری داشته باشد و یا یک نمونه اسمیر خلط و یک مورد کشت خلط او مثبت باشد. در بیماران جدید در پایان ماه دوم (چنانچه مثبت شد، پایان ماه سوم نمونه تهیه می‌شود)، پایان ماه چهارم و پایان درمان نمونه خلط تهیه می‌شود و چنانچه پایان ماه پنجم اسمیر خلط بیمار مثبت شد، نشان می‌دهد بیمار دچار شکست درمان شده است و در ماه‌های سه، پنج و پایان درمان اسمیر خلط تهیه می‌شود. از این‌رو، تعیین زمان منفی شدن اسمیر خلط در بازه‌های زمانی پیش‌گفته امکان‌پذیر بود. متغیر زمان مورد مطالعه در این تحقیق از زمان شروع درمان تا زمان منفی شدن اسمیر خلط بود. بنابراین، افرادی که قبل از پایان مطالعه فوت کرده یا به هر شکل، از مطالعه خارج شده یا تا پایان مطالعه اسمیر خلط آن‌ها منفی نشده بود، به عنوان مشاهدات سانسور در نظر گرفته شدند. دوره زمانی منفی شدن اسمیر خلط بیماران با استفاده از منحنی بقای کاپلان مایر ترسیم شد و سپس با استفاده از آزمون لگ - رتبه، میانه زمان تا منفی شدن اسمیر خلط در سطوح

سل در سال‌های اخیر بوده است. در آفریقا به علت افزایش موارد HIV، شاهد 2-3 برابر شدن بروز سل در دهه 90 میلادی بوده‌ایم. برای افراد مبتلا به عفونت هم‌زمان ویروس ایدز و مایکوباکتریوم توبرکلوزیس خطر ایجاد سل فعال به 5-10 درصد در هر سال می‌رسد (6).

سل ریوی اسمیر مثبت عامل اصلی انتقال میکروب سل در جامعه است. افراد درمان نشده ریوی اسمیر مثبت سالانه می‌توانند 10 تا 15 نفر را آلوده سازند (7). انتقال از طریق ریز قطره‌های آلوده تنفسی فرد منشا، رخ می‌دهد. میزان گسترش عفونت سل به بار باسیل سل موجود در ترشحات تنفسی فرد، تماس نزدیک با بیماران و طول دوره درمان آنتی‌میکروبی بستگی دارد. با شروع درمان مؤثر آنتی بیوتیکی میزان باسیل سل به سرعت کاهش می‌یابد که این امر نشان‌گر کاهش عفونت‌زایی فرد بیمار است. با وجود نشان‌گرهای مختلف سروولوژیکی، باسیل‌های باقی‌مانده در خلط، مقیاس اندازه‌گیری مهمی برای پاسخ به درمان است (8). تأخیر در منفی شدن اسمیر خلط بیمار بیش از دو تا سه ماه از شروع درمان می‌تواند نشانه‌ای از شکست درمان باشد (9). مطابقت تعاریف استاندارد، بیماری که حداقل دو آزمایش اسمیر خلط مثبت، از نظر باسیل سل داشته باشد، یا بیماری که یک آزمایش اسمیر خلط مثبت این باسیل، همراه با تغییر اترادی و گرافیک قفسه سینه، تأییدکننده سل ریوی داشته باشد، یا یک مورد اسمیر مثبت همراه کشت مثبت خلط داشته باشد، سل اسمیر مثبت انگاشته می‌شود (10). در بیمارانی که رژیم تک‌درمانی سل را دریافت می‌کنند، بررسی اسمیر خلط در پایان مرحله حمله‌ای (پایان ماه دوم) به عنوان یک نشان‌گر سریع موفقیت درمان، انجام می‌شود. اگر اسمیر مثبت باقی بماند، یک ماه دیگر به مرحله حمله‌ای افزوده می‌شود (11).

مطابق راهنمای کشوری مبارزه با سل، میزان منفی شدن اسمیر خلط در پایان مرحله حمله‌ای برای موارد اسمیر مثبت جدید و عود، باید حداقل 85٪ و برای درمان مجدد حداقل 80٪ باشد، حال آن‌که میزان بالای منفی شدن، میزان بالای بهبودی را در پی دارد (10).

عواملی مهم، مانند افزایش سن، شواهد رادیولوژیک قفسه سینه و وجود تعداد زیاد باسیل در اسمیر خلط بیمار در آغاز درمان (13، 12، 7) در این‌که اسمیر و کشت خلط بیماران پس از دو ماه منفی نشود، دخیلند. شواهد محدودی درباره تأثیر ژنوتیپ مایکو باکتریوم بر منفی شدن اسمیر خلط بیماران وجود دارد

با اسمیر خلط 2+ تشخیص داده شدند و تحت درمان قرار گرفتند و 5٪ بیماران نیز با اسمیر خلط 3+ تحت درمان قرار گرفتند (جدول شماره 1). توزیع فراوانی زمان منفی شدن اسمیر خلط افراد مورد مطالعه در پایان ماه‌های دوم، سوم، پنجم و ماه ششم یا بیشتر، به ترتیب، 69٪، 19٪، 8٪ و 4٪ بود. با این وجود، مطابق راهکار کشوری درمان سل، چنانچه پس از 5 ماه درمان، اسمیر خلط بیمار همچنان مثبت باقی بماند، شکست درمان انگاشته می‌شود و مرحله دوم درمان باید برای این بیماران شروع شود. بنابراین، میزان شکست درمان در بین بیماران 4٪ بود.

نتایج آزمون آماری کای دو برای سنجش رابطه زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران در پایان ماه‌های دوم، سوم، پنجم و ماه ششم یا بیشتر با متغیرهای جنس، منطقه سکونت، گروه سنی و سطح باسیل در آغاز درمان، در جدول شماره 2 نشان داده شده است. همان‌طور که در این جدول دیده می‌شود، رابطه منفی شدن اسمیر خلط بیماران در پایان ماه‌های دوم، سوم، پنجم و ماه ششم یا بیشتر، با متغیرهای منطقه سکونت، گروه سنی و سطح باسیل در ابتدای درمان معنی‌دار بود، اما این رابطه با متغیر جنس از نظر آماری معنی‌دار نبود.

عوامل مورد بررسی (سن، محل سکونت، سطح باسیل در ابتدای درمان و گروه‌های سنی) مقایسه شد. همچنین از مدل رگرسیون کاکس برای بررسی اثر هم‌زمان متغیرها بر زمان مورد نظر استفاده شد. برای اطمینان از متناسب بودن مخاطره در سطوح متغیرها، ابتدا آزمون شوئن فیلد انجام شد که طبق این آزمون، فرض متناسب بودن مخاطره برای تمام متغیرهای جنس، منطقه سکونت، سطح باسیل در ابتدای درمان و گروه‌های سنی برقرار بود. سطح معنی‌داری برای تمام آزمون‌های آماری 0/05 در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata نسخه 11، تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه، 223 بیمار مبتلا به سل در استان، از مجموع 440 بیمار، بررسی شدند که 221 (50/5٪) نفر آن‌ها مرد و 219 (49/5٪) نفر زن بودند. 251 (57٪) بیمار ساکن مناطق شهری استان و 189 (43٪) بیمار روستایی بودند. تعداد بیماران گروه‌های سنی 1 تا 15 ساله، 16 تا 30 ساله، 31 تا 60 ساله و بالای 60 سال، به ترتیب، 9 (2/05٪)، 61 (13/86٪)، 126 (28/64٪) و 244 (55/45٪) نفر بودند. در 34٪ موارد، بیماران

جدول شماره 1- ویژگی‌های جمعیت‌شناختی، بالینی و درمانی بیماران جامعه مورد مطالعه

جمع	فراوانی (درصد)	متغیر
440	221 (50/5)	مرد
	219 (49/5)	زن
440	251 (57)	شهر
	189 (43)	روستا
440	115 (26)	1-9 باسیل
	99 (23)	+1
	149 (34)	+2
	23 (5)	+3
	54 (12)	دیگر
440	305 (69)	2 ماه
	84 (19)	3 ماه
	35 (8)	5 ماه
	16 (4)	6 ماه و بیشتر

** 1-9 باسیل: 1-9 باسیل در هر 100 میدان میکروسکوپی

+1: 10-99 باسیل در هر 100 میدان میکروسکوپی

+2: 1-10 باسیل در هر میدان میکروسکوپی

+3: بیش از 10 باسیل در هر میدان میکروسکوپی

جدول شماره 2- زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران بر حسب منطقه سکونت، جنسیت و سطح باسیل در آغاز درمان

مقدار احتمال #	جمع	پایان ماه ششم درمان و بیشتر	پایان ماه پنجم درمان	پایان ماه سوم درمان	پایان ماه دوم درمان	زمان منفی شدن (ماه)
<0/001	251 (100)	12 (4/8)	29 (11/6)	56 (22/3)	154 (61/3)	منطقه سکونت شهری
	189 (100)	4 (2/1)	6 (3/2)	28 (14/8)	151 (79/9)	روستایی
0/272	221 (100)	10 (4/5)	22 (10)	43 (19/5)	146 (66)	جنس مرد
	219 (100)	6 (2/7)	13 (6)	41 (18/7)	159 (72/6)	زن
0/014	115 (100)	2 (1/75)	2 (1/75)	19 (16/5)	92 (80)	1-9 باسیل
	99 (100)	1 (1)	8 (8)	18 (18/2)	72 (72/8)	1+
	149 (100)	10 (6/8)	23 (15/4)	40 (26/8)	76 (51)	2+
	23 (100)	3 (13)	2 (8/5)	2 (8/5)	16 (70)	3+
	54 (100)	0	0	5 (9/3)	49 (90/7)	دیگر
<0/001	9 (100)	2 (22/2)	1 (11/1)	3 (33/35)	3 (33/35)	1 تا 15 سال
	61 (100)	2 (3/3)	5 (8/2)	12 (19/7)	42 (68/8)	16 تا 30 سال
	126 (100)	6 (4/7)	12 (9/5)	35 (27/8)	73 (58)	30 تا 60 سال
	244 (100)	6 (2/5)	17 (7)	34 (13/9)	187 (76/6)	بالای 60 سال

مقادیر احتمال محاسبه شده با استفاده از آزمون کای دو

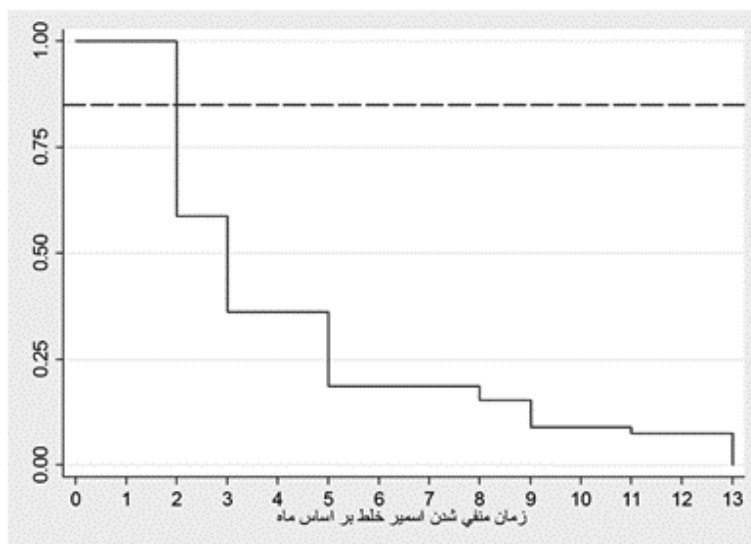
مقادیر احتمال پس از ادغام خانه های مجاور برای گروه سنی، به صورت کمتر از 30 سال، 30-60 سال و بالای 60 سال و برای سطح باسیل، به صورت یک و کمتر و دو و بیشتر محاسبه شده است.

با استفاده از نمودار کاپلان مایر، منحنی زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران ترسیم گردید. همان طور که در شکل شماره 1 دیده

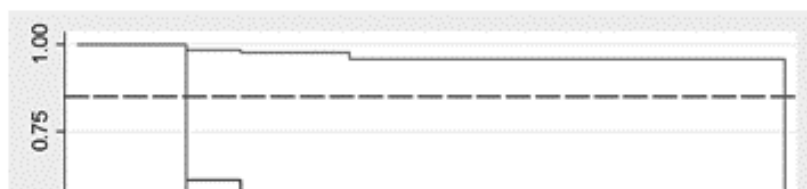
شماره 3 آورده شده است. براساس این مدل، سرعت رخداد منفی شدن اسمیر خلط در زنان، تقریباً 9 درصد بیشتر از مردان بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار نیست (نسبت مخاطره برابر با 1/09 با فاصله اطمینان 95 درصد: 1/34 - 0/89)، بنابراین جنسیت روی زمان بقا اثر نداشت. سرعت رخداد منفی شدن اسمیر خلط در روستاییان 19 درصد بیشتر از ساکنان مناطق شهری به دست آمد که این تفاوت نیز از لحاظ آماری معنادار نبود (نسبت مخاطره برابر با 1/19 با فاصله اطمینان 95 درصد: 1/47 - 0/97). سرعت رخداد منفی شدن اسمیر خلط بیماران با سطوح 9-1 باسیل در ابتدای درمان و بیماران با سطح باسیل 1+ به ترتیب، 52 درصد و 39 درصد، بیشتر از بیمارانی است که سطح باسیل آغاز درمان آن‌ها 3+ بوده است. سرعت رخداد منفی شدن اسمیر خلط در افراد حامل باسیل 2+، تقریباً برابر افراد حامل باسیل 3+ است که این تفاوت از لحاظ آماری معنادار نیست. سرعت رخداد منفی شدن اسمیر خلط در بیماران گروه سنی زیر 15، 30-16 و 60-31 سال، در مقایسه با گروه سنی بالای 60 سال، به ترتیب، 42 درصد کمتر، 15 درصد بیشتر و 5 درصد کمتر بود. این تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نبود. البته گفتنی است که چون آثار متقابل این متغیرها معنادار نبود، از آوردن آثار متقابل چشم‌پوشی شده است.

می‌شود، در پایان ماه دوم درمان، 31٪ بیماران هم‌چنان اسمیر مثبت باقی ماندند و این میزان در پایان ماه سوم درمان به 12٪ مورد کاهش یافت. تعداد محدودی از بیماران بعد از ماه 13 درمان (مجموع دو دوره درمانی) اسمیر خلطشان منفی شد (نمودار شماره 1). نتایج آزمون لگ-رنک برای بررسی اختلاف زمان منفی شدن اسمیر خلط در مردان و زنان بیان‌گر معنی‌دار بودن ($P=0/02$) است، به طوری که زنان پیش‌آگهی بهتری در منفی شدن اسمیر خلط، در مقایسه با مردان داشتند. طبق این آزمون، اختلاف زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران مسلول ریوی اسمیر مثبت بین موقعیت روستا و شهر معنادار مشاهده گردید ($P=0/02$). به این شکل که بیماران ساکن مناطق روستایی پیش‌آگهی بهتری نسبت به ساکنان مناطق شهری داشتند. همچنین، زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران مسلول ریوی اسمیر مثبت، در سطح 5 درصد بین سطوح مختلف تعداد باسیل قبل از درمان، معنادار بود ($P<0/001$). طبق نمودار، بیمارانی که قبل از درمان سطح بیش از 10 باسیل در هر میدان میکروسکوپی (3+) داشتند، پیش‌آگهی بدتری نسبت به دیگر بیماران داشتند (نمودار شماره 2).

نتایج مدل رگرسیون مخاطرات تناسبی کاکس برای تعیین عوامل مؤثر بر زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران در جدول



نمودار شماره 1 - منحنی کاپلان مایر برای زمان صفر شدن اسمیر خلط



نمودار شماره 2- منحنی کاپلان مایر زمان منفی شدن اسمیر خلط بر حسب سطح باسیل در آغاز درمان و تعدیل شده با منطقه سکونت، جنسیت و گروه سنی

جدول شماره 3 - نسبت مخاطره متناسب کاکس و فاصله اطمینان 95٪ مربوطه برای متغیرهای جنس، منطقه سکونت، سطح باسیل در آغاز درمان و گروه سنی

فاصله اطمینان 95٪				
متغیر	نسبت مخاطره	کران بالا	کران پایین	مقدار احتمال
جنس*	1/09	1/34	0/89	0/411
منطقه سکونت	1/19	1/47	0/97	0/097
1-9	1/52	2/54	0/91	0/106
+1	1/39	2/33	0/83	0/205
+2	0/98	1/62	0/59	0/938
سایر	3/16	1/65	1/04	0/036
1-15	0/58	1/19	0/28	0/140
31-60	1/15	1/56	0/58	0/356
>60	0/95	1/20	0/75	0/679

* در این جدول برای متغیرهای جنس، منطقه سکونت، سطح باسیل و گروه سنی، به ترتیب، جنس مرد، سکونت در شهر، سطح باسیل +3 و گروه سنی 60 ساله و بالاتر، به عنوان مبنا در نظر گرفته شده اند.

بحث

پایان ماه اول و دوم درمان به ترتیب 34/8٪ و 78/6٪ به دست آمده است (19).

در مطالعه حاضر میزان شکست درمان برابر 4٪ موارد تحت درمان بوده است. راهنمای کشوری مبارزه با سل استاندارد این شاخص را کمتر از 2٪ بیان کرده است. با این وصف، میزان شکست درمان در استان بیش از 2 برابر مورد انتظار کشوری بوده است. در مطالعه انجام شده در اتیوپی در سال 2012، میزان شکست درمان در بین 407 بیمار 10/8٪ بود و در این مطالعه، سن بالاتر از 40 سال، نداشتن شغل و ابعاد خانواده بیشتر از 5 نفر، به عنوان عوامل تأثیرگذار بر شکست درمان بیماران مطرح گردید (20). در بررسی انجام شده از موارد سل ریوی اسمیر مثبت ثبت شده در سال 2007 در 22 کشور اروپایی، در مجموع میزان شکست درمان برابر 3/6٪ بود (21).

با توجه به آن که در این مطالعه عمده بیماران بررسی شده سن بالاتر از 60 سال داشته اند، می توان یکی از علت های احتمالی درصد بالای موارد شکست درمان را سن بالای بیماران در نظر گرفت.

با توجه به آن که نظام درمان کوتاه مدت زیر نظارت مستقیم (DOTS¹) (با توجه به قابلیت اجرایی آن)، در روستاها به شکلی منظم تر انجام می شود، می توان خوش بین بود که پیش آگهی بهتر در مناطق روستایی تا حدودی متأثر از اجرای نظام درمان کوتاه مدت زیر نظارت مستقیم باشد. از نقاط قوت این مطالعه می توان به درمان یکسان و استاندارد بیماران مطابق با راهکار کشوری سل اشاره کرد؛ هیچ کدام از بیماران مطابق با سلیقه پزشک درمان نشده اند. همچنین با توجه به حساس بودن و اهمیت بیماری سل و عدم عرضه داروها از سوی بخش خصوصی، می توان اطمینان داشت که تمام بیماران مسلول استان طی این مدت در مطالعه وارد شده اند.

به هر حال با توجه به آن که مطالعه حاضر به صورت گذشته نگر انجام شده، دارای محدودیت هایی است و امکان بررسی برخی متغیرها، مانند مصرف دخانیات، اعتیاد به مواد مخدر، بیماری های زمینه ای نظیر دیابت و همچنین HIV/AIDS، بر منفی شدن اسمیر خلط بیماران امکان پذیر نبود، توصیه می شود مطالعه های مشابه به صورت آینده نگر و با در نظر گرفتن متغیرهای بیشتر در سطح کشور و در مناطق مختلف انجام شود تا نتایجی عینی تر و کاربردی تر به دست آید.

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که زنان، نسبت به مردان، پیش آگهی بهتری برای منفی شدن اسمیر خلط دارند. همچنین، افراد ساکن در مناطق روستایی، نسبت به مناطق شهری، اسمیر خلطشان در بازه زمانی کوتاه تری منفی می شود. می توان این گونه استدلال کرد که پایداری به درمان در زنان می تواند بهتر از مردان باشد و زنان، نسبت به مردان، با حساسیت بیشتری درمان خود را دنبال می کنند. از سوی دیگر، چون سوابق عوامل خطر سازی مانند اعتیاد به مواد مخدر و شیوع HIV/AIDS در کشور ما در مردان نسبت به زنان بیشتر است، این امر می تواند به عنوان متغیرهای تأثیرگذار بر تأخیر روی منفی شدن اسمیر خلط آن ها اثرگذار باشد. در مطالعه های مشابه نیز، افراد با سن بالاتر از 45 سال و جنس مرد در فاصله زمانی طولانی تری اسمیر خلطشان منفی شده است. از جمله دلایل رابطه بین سن بالا و تأخیر در منفی شدن اسمیر خلط، می توان به ضعف سیستم ایمنی و تأخیر در مراجعه برای دریافت خدمات بهداشتی و درمانی اشاره کرد (11، 16). افرادی که با تعداد کمتر باسیل سل در نمونه خلط تشخیص داده می شوند، پیش آگهی بهتری برای منفی شدن اسمیر خلط، نسبت به افرادی دارند که 2+ یا 3+ شناسایی می شوند. مطالعه های مشابه نیز این یافته را تصدیق کرده اند (9، 7). در بررسی مشابه در هند، مشخص شد بیماران سلی با اسمیر منفی و یا اسمیر اولیه کمباسیل و 1+، در مقایسه با بیماران با اسمیر اولیه 2+ و 3+ میزان بهبود بیشتری دارند (17). در مطالعه انجام شده در دانشکده پزشکی آسام مشخص شد بیماران با درجه بالای مثبت بودن اسمیر، میزان تغییر اسمیر از مثبت به منفی در پایان ماه های اول و دوم و سوم، در مقایسه با بیمارانی که اسمیر اولیه آن ها با درجه های کمتری مثبت است، به طور معنی داری کمتر است (18).

در مطالعه ما در پایان ماه دوم درمان 31٪ بیماران همچنان اسمیر مثبت باقی ماندند و این میزان در پایان ماه سوم درمان به 12٪ کاهش یافت. حال آن که مطابق راهنمای کشوری مبارزه با سل، میزان منفی شدن اسمیر خلط در پایان مرحله حمله ای برای موارد اسمیر مثبت جدید و عود، باید حداقل 85٪ و برای درمان مجدد حداقل 80٪ باشد. یعنی هنوز با رسیدن به استاندارد کشوری فاصله وجود دارد. در مطالعه ای که با همین عنوان در کشور عمان انجام شد، میزان منفی شدن اسمیر خلط بیماران در

¹ Directly Observed Treatment Short- course

نتیجه گیری

ابتلا به HIV/AIDS بر میزان شکست درمان بیماران ضروری به نظر می‌رسد. شناسایی بیماران در مراحل ابتدایی بیماری که غلظت باسیل سل در حداقل است، می‌تواند سبب تسریع در منفی شدن اسمیر خلط بیماران و رسیدن به استانداردهای کشوری در این زمینه گردد.

تشکر و قدردانی

از معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی همدان که اطلاعات مورد نیاز طرح را در اختیار نویسندگان قرار دادند، سپاسگزاری می‌شود.

نتایج این مطالعه درباره زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران در پایان ماه دوم درمان، بیانگر دست نیافتن به میزان مورد انتظار درمان بیماران مسلول در جامعه مورد مطالعه است. اطمینان از پایداری به درمان در بیماران، به‌ویژه در مناطق شهری، به‌علت دشواری‌های موجود در امر اجرای DOTs و همچنین مردان، به‌علت حضور کمتر در منزل و مسافرت‌های احتمالی و کنترل کمتر آن‌ها ضروری به نظر می‌رسد. تعیین مقاومت اولیه دارویی در بیماران به‌منظور استفاده از رژیم درمانی مناسب می‌تواند در کاهش موارد شکست درمان تأثیرگذار باشد. با این حال انجام یک مطالعه آینده‌نگر برای بررسی متغیرهایی مانند دیابت، اعتیاد و

منابع

1. Global tuberculosis control 2009; epidemiology s, financing, WHO Report 2009, Geneva, World health organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411).
2. Treatment of tuberculosis; Guideline for national programmes, World health organization 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).
3. Davies PDO. TB in the elderly in industrialized countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 1157-9.
4. Zevallos M, Justman JE. Tuberculosis in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2003; 19: 121-38.
5. Vachharajani T, Oza U, Phadke A. Tuberculosis in renal transplant recipients: Rifampicin sparing treatment protocol. *Int Urol Nephrol* 2003; 34: 551-3.
6. Fitzgerald WD, Sterling RT, Hass WD. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell J, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2010: 3129-59.
7. Telzak EE, Fazal BA, Turett GS, Justman JE, S. B. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 775-6.
8. Mitchison DA. Clinical development of anti-tuberculosis drugs. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 494-5.
9. Singla R, Osman MM, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Shaikh MA. Factors predicting persisting sputum smear positivity among pulmonary tuberculosis patients 2 months after treatment. *Int. J Tuberc Dis.* 2003; 7: 58-64.
10. Nasehi M, Mirhaghani L. Country guide TB. Tehran: Andishmand; 2010.
11. Rekha VB, Balasubramanian R, Swaminathan S, et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of Category-1 regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: An analysis of risk factors. *Indian J Med Res.* 2007; 126: 452-8.
12. Pajankar S, Khandekar R, Al Amri M, Al Lawati M R. Factors influencing sputum smear conversion at one and two months of tuberculosis treatment. *Oman Medical Journal.* 2008; 23: 263-8.
13. Güler M, Ünsal E, Dursun B, Aydin Ö, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Prac.* 2007; 61: 231-5.
14. Parwati I, van Crevel R, van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 103-111.
15. Metanat M, Sharifi-Mood B, Parsi M, Sanei-Moghaddam S. Effect of cigarette smoking on sputum smear conversion time among adult new pulmonary tuberculosis patients: A study from Iran Southeast Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases. 2010; 5: 14-17.
16. Gaur SN, Dhingra VK, Rajpal S, Aggarwal JK. Tuberculosis in the elderly and their treatment outcome under DOTs. *Indian J Tuberc.* 2004; 51: 83-7.
17. Kanade S, Nataraj G, Anita R, Mehta P. Correlation between smear Positivity Grade at Two Months with Culture Positivity and Final Outcome in Patients Receiving Antituberculosis Treatment. *Bombay Hospital Journal.* 2010; 52: 183.
18. S Bawri, S Ali, C Phukan, B Tayal, P Baruwa. Study of Sputum Conversion in New Smear Positive Pulmonary Tuberculosis Cases at the Monthly Intervals of 1st, 2nd & 3rd Month Under Directly Observed Treatment, Short Course (Dots) Regimen. *Lung India.* 2008; 25: 118-23.
19. Sumant Pajankar, Rajiv Khandekar, Musallam Amer Al Amri, Mohammed Redha Al Lawati. Factors Influencing Sputum Smear Conversion at One and Two Months of Tuberculosis Treatment. *Oman Medical Journal.* 2008; 23: 263-8.
20. Berhe G, Enquelassie F, Aseffa A. Treatment outcome of smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Tigray Region, Northern Ethiopia. *BMC Public Health.* 2012; 12: 2-9.
21. Manissero D, Hollo V, Huitric E, Ködmön C, Amato-Gauci A. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic area: efforts needed towards optimal case management and control. *Eurosurveillance.* 2010; 15: 1-9.

Iranian Journal of Epidemiology 2013; 9(1): 32-40.

Original Article

Time to Sputum Conversion among Patients with Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis and its Determinants: A Retrospective Cohort Study in Hamadan Province, Iran

Khazaei S¹, Kousehlou Z², Karami M³, Zahiri A⁴, Bathaei SJ⁵

1- MSc Student of Epidemiology, Department of Biostatistics&Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2- MSc Student of Biostatistics, Department of Biostatistics & Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3- Assistant Professor of Epidemiology, Research Center for Health Sciences and Department of Biostatistics & Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

4-BSc, Deputy for Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

5-BSc, Deputy for Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Corresponding author: Karami M., ma.karami@umsha.ac.ir

Background & Objectives: Tuberculosis (TB) is the largest single cause of death from infectious diseases and has a ten rating of global burden of disease. Despite the availability of effective treatment for pulmonary TB, sputum conversion of patients affected by various factors. This study aimed to determine the time course of sputum conversion in patients and possible affected factors in this process.

Methods: In this Retrospective cohort study, 440 patients with smear-positive pulmonary TB in Hamadan province from 21 March 2006 to 20 March 2012 referred to health centers were included. Demographic, clinical data and treatment status of patients, including the time of sputum smear negative were extracted using TB Register software from patient registry. Time to sputum conversion was considered monthly during the patient's treatment and shown by Kaplan-Meier survival curve. The effects of some determinants; including gender, location, age group and number of bacilli in the sputum of patients at the beginning of treatment were determined using Cox proportional hazard regression model.

Results: From 440 patients with smear-positive pulmonary TB, 51% (221 patients) were male and 49% (219 patients) were female. Fifty seven percent (57%) were living in urban and others in rural. The median of sputum conversion was 3 months. Totally, sputum conversion rate at the end of month 2 and 3 were 69% and 88%, respectively.

Conclusion: Our findings revealed that there has been a considerable difference between the expected sputum conversion rate and the observed rate in Hamadan province, Iran.

Keywords: Pulmonary tuberculosis (TB), Sputum conversion, Tuberculosis, Hamadan