

تعیین عوامل مؤثر بر مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط در بیماران سل ریوی با استفاده از مدل نیمه پارامتری کاکس

زهرا عرب‌برزو^۱، حبیب‌اله اسماعیلی^{۲*}، منور افضل آقایی^۳، امین سمیعی^۴، عباس بهرام‌پور^۵

خلاصه

مقدمه: بیماری سل یکی از مهم‌ترین بیماری‌های قرن است که کلیه اعضا از جمله ریه‌ها را درگیر می‌کند. بروز ۹ میلیون مورد جدید سل و مرگ سالانه ۱/۵ میلیون نفر در جهان، این بیماری را مورد توجه قرار داده است. هدف این مطالعه شناسایی عوامل مؤثر بر مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط در این بیماران می‌باشد. **روش:** این مطالعه کوهورت تاریخی بر روی بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت که از آغاز مهر ۱۳۹۱ تا پایان شهریور ۱۳۹۳ برای درمان به مراکز بهداشتی و درمانی دانشگاه علوم پزشکی مشهد مراجعه و تشکیل پرونده داده بودند انجام شد. متغیرهای پژوهش شامل متغیرهای دموگرافیک و ویژگی‌های بیماری بود. از آزمون لگ رنک، روش کاپلان مایر و رگرسیون کاکس برای تحلیل داده‌ها استفاده شد ($\alpha < 0/05$). **یافته‌ها:** از تعداد ۱۱۴۱ نفر، ۵۴/۸٪ زن و ۴۵/۲٪ مرد بودند. میانگین زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران ۲ ماه بود. در پایان ماه دوم و سوم درمان به ترتیب ۷۸٪ و ۸۹٪ بیماران اسمیر خلط منفی داشتند. بر اساس رگرسیون کاکس، جنسیت و سطح باسیل در آغاز درمان با مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط ارتباط معنادار داشت. **نتیجه‌گیری:** توجه ویژه به آموزش بیماران و سیستم مراقبتی در مردان و افرادی که سطح باسیل بالا در آغاز درمان دارند می‌تواند در مبارزه با سل یاری‌کننده باشد. **واژه‌های کلیدی:** سل ریوی، مدل کاکس، خلط

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران ۲- استاد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات مدیریت و عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران ۳- استادیار پزشکی اجتماعی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران ۴- معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران ۵- استاد آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: esmailyH@mums.ac.ir

پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۴/۹

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۵/۳/۲۰

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱۰/۱۵

مقدمه

سل بیماری عفونی حاد یا مزمنی است که عامل اصلی آن باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است (۱). سل می‌تواند تمامی قسمت‌های بدن را درگیر کند اما در ۸۰ درصد موارد ریه‌ها را درگیر می‌کند. حدود یک سوم جمعیت جهان به این میکروب آلوده و در معرض ابتلا به این بیماری هستند. هر ساله حدود ۹ میلیون نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند که از این تعداد حدود ۱/۵ تا ۲ میلیون نفر فوت می‌کنند. انتقال این بیماری اغلب از راه تنفس است. به‌طوریکه این بیماران با عطسه و سرفه خود قطرات ریز میکروب را در هوا پخش کرده و باعث گسترش عفونت می‌شوند (۲). بار باسیلی که در ترشحات تنفسی فرد مبتلا وجود دارد یکی از عوامل میزان گسترش عفونت و یک عامل پیشگویی‌کننده درمان است (۳). بررسی اسمیر خلط بیماران در پایان ماه دوم درمان (مرحله حمله‌ای) می‌تواند به‌عنوان یک نشان‌گر سریع درمان محسوب شود (۴). انتظار می‌رود که ۸۰ تا ۹۰ درصد از بیماران تا پایان ماه دوم درمان اسمیر خلط آنها منفی شود (۵). مطالعات مختلف نشان‌دهنده عواملی مانند سطح باسیل در آغاز درمان، مقاومت چند دارویی، سن، دخانیات، شواهد رادیوگرافی قفسه سینه، دیابت و سابقه ابتلا به سل بر پاسخ درمانی دخیلند (۱۲-۱۴، ۶). مطالعات انجام شده در این زمینه در ایران محدود است که می‌توان به مطالعه‌ای که طی سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۷۸ در سه مرکز (بیمارستان امام خمینی و مرکز بهداشت غرب و بیمارستان مسیح دانشوری) تهران انجام شد اشاره کرد. که در این مطالعه میزان بار باسیل در ابتدای درمان، وجود تخریب شدید بافتی و حفره در رادیوگرافی بیمار از عوامل مؤثر بر مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط شناخته شدند (۱۳). در مطالعه‌ای دیگر در خوزستان طی

سال‌های ۱۳۹۲-۱۳۸۴ سن، جنس، تأخیر و اشتباه در تشخیص را به‌عنوان عوامل مؤثر بر شکست درمان معرفی کردند (۱۴). تحلیل بقا یکی از روش‌های آماری است که برای مطالعه مدت زمان تا رخداد پیشامد استفاده می‌شود در گذشته این نوع تحلیل بیشتر برای مطالعه مرگ و میر استفاده می‌شد اما امروزه در اکثر زمینه‌های علمی که شامل بررسی مدت زمان تا رخداد یک پیشامد مانند مدت زمان تا منفی شدن اسمیر خلط در بیماران سل ریوی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (۱۵). مطالعه‌ای مشابه در همدان طی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۸۵ بر روی ۴۴۰ بیمار سل ریوی اسمیر مثبت انجام گرفت. میان مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط در این بیماران ۳ ماه گزارش شد. نتایج رگرسیون کاکس نشان داد از بین عوامل مورد بررسی (سن، جنس، منطقه سکونت و سطح باسیل در آغاز درمان) هیچ یک بر مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط تأثیر نداشتند (۱۶). بنابراین، با توجه به این که تأخیر در منفی شدن اسمیر خلط می‌تواند به‌عنوان یک عامل پیش‌آگهی بر پاسخ درمان باشد، هدف از این مطالعه تعیین مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط در بیماران سل ریوی اسمیر مثبت و شناسایی عوامل مؤثر بر دوره درمان با استفاده از مدل نیمه پارامتری کاکس است.

روش بررسی

این مطالعه کوهورت تاریخی بر روی ۱۱۴۱ فرد مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت جدید که از آغاز مهر سال ۱۳۹۱ تا پایان شهریور سال ۱۳۹۳ برای درمان به مراکز بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی مشهد مراجعه کرده بودند انجام شد. داده‌های پژوهش با استفاده از پرسشنامه‌ای با توجه به مقالات و کتب مربوطه تهیه گردید و توسط سه نفر از متخصصین اصلاح و مورد تایید قرار گرفت که بر اساس

میکروسکوپی باشد آن را به صورت ۳+ گزارش گردید. مدت زمان از شروع درمان تا منفی شدن اسمیر خلط به عنوان متغیر زمان بقا در نظر گرفته شد. بنابراین افرادی که قبل از پایان مطالعه فوت کرده و یا از مطالعه خارج شده یا تا پایان مطالعه اسمیر خلط آنها منفی نشده بود به عنوان مشاهدات سانسور (ناتمام) در نظر گرفته شدند. در این مطالعه توزیع زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران با منحنی کاپلان مایر رسم گردید و جهت مقایسه مدت زمان منفی شدن اسمیر در زیر گروه‌های مختلف از آزمون لگ رنگ استفاده شد. برای تعیین عوامل مؤثر بر مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط از رگرسیون نیمه پارامتری کاکس استفاده گردید. سطح معناداری برای تمام آزمون‌های آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم افزارهای SPSS19 و SAS انجام شد.

نتایج

از تعداد ۱۱۴۱ نفر تحت مطالعه، ۶۲۵ نفر (۵۴/۸ درصد) زن و ۵۱۶ نفر (۴۵/۲ درصد) مرد بودند. ۱۸۹ نفر (۱۶/۶ درصد) با ملیت غیر ایرانی و ۹۵۲ نفر (۸۳/۴ درصد) ایرانی بودند که از این تعداد محل سکونت ۲۵۸ نفر (۲۲/۷ درصد) از بیماران روستا و ۸۸۰ نفر (۷۷/۳ درصد) شهر بود. سطح باسیل در آغاز درمان برای ۳۱۶ نفر (۲۷/۹ درصد) از بیماران ۲+ و برای ۴۵۷ نفر (۴۰/۱ درصد) از بیماران ۳+ گزارش شد. بیشترین مبتلایان در گروه سنی ۶۰ سال به بالا بودند (جدول ۱).

آن داده‌ها از پرونده بیماران استخراج گردید. معیار ورود به مطالعه مبتلا بودن بیمار به سل ریوی اسمیر مثبت بود که بر اساس پروتکل استاندارد کشوری بیماری که حداقل دو آزمایش اسمیر مثبت از نظر باسیل اسید فاست داشته یا بیماری که یک نمونه اسمیر خلط مثبت و تغییرات رادیوگرافیک مؤید بیماری را داشته و یا یک نمونه اسمیر خلط و یک مورد کشت خلط مثبت داشته باشد بیمار سل ریوی اسمیر مثبت می‌باشد. بر اساس پروتکل استاندارد کشوری بیماران سل ریوی اسمیر مثبت به مدت شش ماه تحت درمان بودند. در رژیم درمانی شش ماهه (برای موارد جدید بیماری) دومه اول درمان که مرحله حمله‌ای نام دارد چهار داروی ایزونیاژید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامد و در ادامه به مدت چهار ماه دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین استفاده می‌شوند (۱۷). در این پژوهش در پایان ماه‌های دوم، سوم، چهارم و ششم از بیماران نمونه گرفته شد. متغیرهای مورد بررسی در این پژوهش سن، جنس، محل سکونت، ملیت، سابقه تماس با فرد مبتلا به سل، سابقه بستری مرتبط با سل، دیابت و سطح باسیل در آغاز درمان با توجه به تعداد میکروب سل در میدان‌های میکروسکوپی تعیین گردید که بر اساس آن، چنانچه ۹-۱ باسیل در هر ۱۰۰ میدان میکروسکوپی وجود داشته باشد آن را به صورت ۹-۱ باسیل نشان داده، چنانچه ۹۹-۱۰ باسیل در هر ۱۰۰ میدان میکروسکوپی وجود داشته باشد آن را به صورت ۱+ و اگر ۱-۱۰ باسیل در هر میدان میکروسکوپی باشد آن را به صورت ۲+ و اگر بیش از ۱۰ باسیل در هر میدان

جدول ۱: توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه برحسب متغیرهای مورد بررسی

متغیر	تعداد (درصد)
جنس (n=۱۱۴۱)	زن ۶۲۵ (۴۵/۸)
	مرد ۵۱۶ (۴۵/۲)
ملیت (n=۱۱۴۱)	غیر ایرانی ۱۸۹ (۱۶/۶)
	ایرانی ۹۵۲ (۸۳/۴)
محل سکونت (n=۱۱۳۸)	روستا ۲۵۸ (۲۲/۷)
	شهر ۸۸۰ (۷۷/۳)
	باسیل ۹-۱ ۶۵ (۵/۷)
سطح باسیل در ابتدای درمان (n=۱۱۳۲)	+۱ ۲۹۴ (۲۵/۸)
	+۲ ۳۱۶ (۲۷/۷)
	+۳ ۴۵۷ (۴۰/۱)
سابقه تماس با فرد مبتلا به سل (n=۱۰۱۱)	دارد ۳۳۰ (۳۲/۶)
	ندارد ۶۸۱ (۶۷/۴)
سابقه بستری مرتبط با سل (n=۱۱۱۲)	ندارد ۸۳۷ (۷۵/۲)
	دارد ۲۷۵ (۲۴/۸)
دیابت (n=۵۸۹)	ندارد ۴۵۰ (۷۳/۹)
	دارد ۱۳۹ (۲۶/۱)
گروه سنی (سال)	۱-۱۵ ۱۶ (۱/۴)
	۱۶-۳۰ ۲۳۳ (۲۰/۴)
	۳۰-۶۰ ۳۵۶ (۳۱/۲)
	۶۰-۹۹ ۵۳۶ (۴۷)

دوم درمان، ۲۲ درصد از بیماران همچنان آسمیر خلط مثبت بودند. که این تعداد تا پایان ماه سوم، چهارم، ششم و بیشتر به ترتیب به ۱۱ درصد، ۳ درصد و ۲ درصد رسید (جدول ۲).

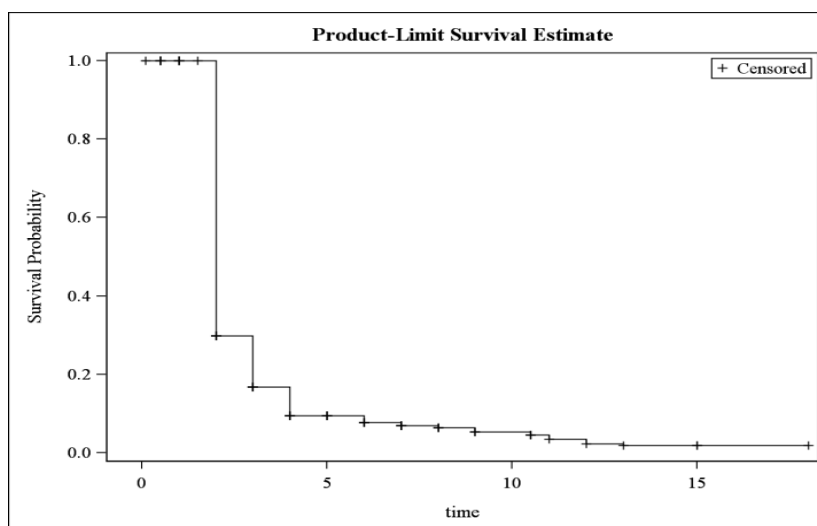
توزیع فراوانی زمان منفی شدن آسمیر خلط بیماران در پایان ماه‌های دوم، سوم، چهارم، ششم و بیشتر در جدول ۲ آورده شده است. نتایج جدول نشان می‌دهد که تا پایان ماه

جدول ۲. توزیع فراوانی بیماران اسمیر مثبت و منفی برحسب ماه

کل	فراوانی تعداد (درصد)		زمان
	+	-	
۱۱۴۱	(۲۲) ۲۵۲	(۷۷/۹) ۸۸۹	پایان ماه دوم
۱۱۴۱	(۱۱) ۱۲۶	(۸۹) ۱۰۱۵	پایان ماه سوم
۱۱۴۱	(۳) ۳۵	(۹۶/۹) ۱۱۰۶	پایان ماه چهارم
۱۱۴۱	(۲) ۲۳	(۹۷/۹) ۱۱۱۸	پایان ماه ششم و بیشتر

تا پایان ماه سوم این مقدار به ۹ درصد و در پایان ماه چهارم و ششم به ترتیب به ۳ و ۲ درصد رسید. و از ماه دهم به بعد تنها ۱ درصد از بیماران اسمیر مثبت باقی ماندند (نمودار ۱)

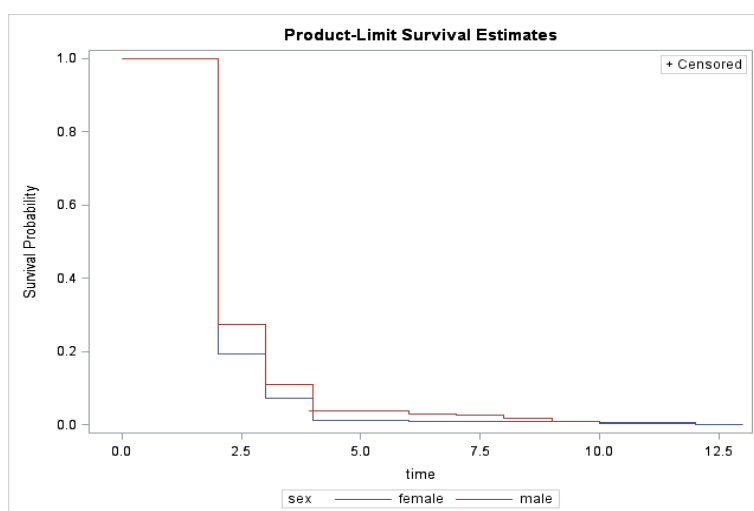
با استفاده از روش کاپلان مایر، توزیع مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط در بیماران سل ریوی ترسیم شد. با توجه به این نمودار می توان گفت تقریباً تا پایان ماه دوم درمان تقریباً ۲۲ درصد از بیماران همچنان اسمیر مثبت بودند که



نمودار ۱. نمودار کاپلان مایر زمان منفی شدن اسمیر خلط

که در گروه سنی بالا قرار داشتند، سرعت منفی شدن اسمیر خلط کمتر از افرادی بود که در گروه های سنی پایین تر قرار داشتند. ($P=0/023$). همچنین سطح باسیل در آغاز درمان نیز معنادار شناخته شد ($P=0/02$). نتایج در نمودار ۲ نشان داده شده است. نتایج آزمون لگ رنگ برای دیگر متغیرها معنادار شناخته نشد ($p>0/05$).

برای بررسی اختلاف زمان منفی شدن اسمیر خلط در زیر گروه های مختلف متغیرهای مورد بررسی از آزمون لگ رنگ استفاده شد. طبق این آزمون سرعت منفی شدن اسمیر خلط در زنان بیشتر از مردان بود ($P=0/004$). سرعت منفی شدن اسمیر خلط برای افرادی که سابقه بستری مرتبط با سل را داشتند بیشتر از سایرین بود ($P=0/004$). در افرادی



نمودار ۲. منحنی کاپلان مایر زمان منفی شدن اسمیر خلط بر حسب جنسیت

متناسب برای همه متغیرها بررسی شد. شایان ذکر است که در آزمون سوپریمم کلموگروف فرضیه مورد بررسی (H_0) برقرار بودن فرضیه خطرات متناسب است. که بر اساس جدول ۳ فرض خطرات متناسب برای همه متغیرها برقرار بود.

در پایان ماه ششم درمان، ۸۳/۲ درصد از افراد اسمیر خلط منفی داشتند و ۱۶/۸ درصد سانسور شده بودند. برای نشان دادن تأثیر همزمان متغیرها بر سرعت منفی شدن اسمیر خلط از مدل نیمه پارامتری کاکس استفاده شد. ابتدا با استفاده از آزمون سوپریمم کلموگروف فرضیه خطرات

جدول ۳. نتایج آزمون سوپریمم برای متغیرهای مورد بررسی

متغیر	جنس	سن	ملیت	دیابت	بار باسیل	سابقه بستری	محل سکونت	سابقه تماس
مقدار احتمال	۰/۸۷۷	۰/۲۴۴	۰/۹۰۸	۰/۲۴۶	۰/۲۷۸	۰/۵۴۲	۰/۹۳۶	۰/۳۴۵

اسمیر خلط ۴۸ درصد بیشتر از افرادی بود که درجه اسمیر خلط آنان در آغاز درمان +۳ بود. (نسبت مخاطره: ۱/۴۸ و فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۸۷۲-۱/۱۷۷). برای افرادی که سطح باسیل خلط ۲+ را در آغاز درمان داشتند، سرعت منفی شدن اسمیر خلط ۲۵ درصد بیشتر از افرادی بود که سطح باسیل ۳+ را در آغاز درمان داشتند. (نسبت مخاطره: ۱/۲۵ و فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۵۶۷-۱/۹۹۹). مقدار مخاطره و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای دیگر متغیرها در جدول شماره ۴ آورده شده است.

بر اساس رگرسیون کاکس تنها متغیرهای جنسیت و سطح باسیل در آغاز درمان معنادار شناخته شدند. به طوری که سرعت منفی شدن اسمیر خلط در زنان تقریباً ۲۵ درصد بیشتر از مردان بود (نسبت مخاطره: ۱/۲۵ و فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۵-۱/۰۴). سرعت منفی شدن اسمیر خلط در بیمارانی که ۹-۱ باسیل در آغاز درمان داشتند، ۷۸ درصد بیشتر از افرادی بود که درجه اسمیر آنان در آغاز درمان +۳ بود (نسبت مخاطره: ۱/۷۸ و فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲/۵۱۷-۱/۲۵۸). همچنین در افرادی که سطح باسیل ۱+ را در آغاز درمان داشتند، سرعت منفی شدن

جدول ۴: نسبت مخاطره متناسب کاکس و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای متغیرهای پژوهش

عوامل خطر	رگرسیون چند گانه	نسبت مخاطره (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	Pvalue
جنسیت	زن	۱/۲۵۱(۱/۰۴-۱/۵)	۰/۰۱۷
	مرد	—	
محل سکونت	روستا	۱/۰۱(۰/۸۷-۱/۱۷)	۰/۸۹
	شهر	—	
ملیت	غیر ایرانی	۱/۱(۰/۸۷۳-۱/۳۸۷)	۰/۴۱۹
	ایرانی	—	
سطح باسیل در آغاز درمان	باسیل ۱-۹	۱/۷۸(۱/۲۵۸-۲/۵۱۷)	۰/۰۰۱
	+۱	۱/۴۸(۱/۱۷۷-۱/۸۷۲)	۰/۰۰۹
	+۲	۱/۲۵(۰/۹۹۹-۱/۵۶۷)	۰/۰۵
	+۳	—	
سابقه تماس با فرد مبتلا به سل	ندارد	۱/۰۰۵(۰/۸۲۵-۱/۲۶۶)	۰/۹۵
	دارد	—	
سابقه بستری مرتبط با سل	ندارد	۱/۱۸۳(۰/۹۵۱-۱/۴۷۲)	۰/۱۳۱
	دارد	—	
دیابت	ندارد	۱/۱۷(۰/۸۹۲-۱/۳۷۲)	۰/۳۵
	دارد	—	
گروه سنی (سال)	۱-۱۵	۱/۹۸۶(۰/۸۶۲-۴/۵۷۷)	۰/۱۰۷
	۱۶-۳۰	۰/۸۹۸(۰/۶۹۸-۱/۱۵)	۰/۴۰۱
	۳۱-۶۰	۰/۸۶۸(۰/۷۰۶-۱/۰۶۷)	۰/۱۷۹
	۶۰-۹۰	—	

بحث

مراکز بهداشتی و درمانی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. در این مطالعه، زمان بقا یک زمان قراردادی است که از شروع درمان تا منفی شدن اسمیر خلط به عنوان زمان بقا در

این مطالعه با هدف شناسایی عوامل مؤثر بر مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط در بیماران سل ریوی اسمیر مثبت در

۱+ در آغاز درمان، به ترتیب ۷۸ درصد و ۴۸ درصد بیشتر از بیمارانی است که سطح باسیل آنان در آغاز درمان ۳+ است و برای افرادی که سطح باسیل ۲+ را در آغاز درمان دارند، ۲۵ درصد بیشتر از افرادی است که سطح باسیل آنان در آغاز درمان ۳+ است. در مطالعات مشابهی که در پرتقال، هند و ایران انجام گرفته است، افراد با درجه ۹-۱ باسیل و ۱+ شانس بهبودی بیشتری نسبت به افراد با درجه باسیل ۲+ و ۳+ داشته‌اند. مطالعات اخیر دیابت را به عنوان یک عامل تأثیرگذار بر منفی شدن اسمیر خلط شناسایی کرده‌اند (۱۹، ۲۲، ۲۳). دیابت می‌تواند با کاهش مقاومت سیستم ایمنی بدن به عنوان یک عامل مهم و جدی در فعال کردن سل نهفته و بروز سل فعال اسمیر مثبت نقش داشته باشد (۲۴). در مطالعه حاضر، سرعت منفی شدن اسمیر خلط در بیماران غیر دیابتی ۱۷ درصد بیشتر از بیماران دیابتی بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار شناخته نشد. به نظر می‌رسد عوامل واسطه‌ای دیگری مانند سن بر تأثیر دیابت بر مدت زمان منفی شدن خلط مؤثر باشند. در گروه‌های سنی بالا به علت وجود بیماری‌های همراه و عدم تشخیص سریع، مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط افزایش می‌یابد. در مطالعه‌ای مشابه در آفریقا، شانس منفی شدن اسمیر خلط برای گروه زیر ۳۳ سال ۳/۷ برابر افراد بالای ۳۳ سال بود (۲۵). یک مطالعه مروری سیستماتیک در سال ۲۰۱۱ نشان داده که شانس مثبت ماندن اسمیر خلط در گروه سنی بالاتر از ۶۰ سال، ۲/۹۳ برابر افراد با گروه سنی ۲۹-۲۰ سال است (۲۲). در مطالعه حاضر سرعت منفی شدن اسمیر خلط در بیماران گروه سنی ۱۵-۳۰، ۱۶-۱ و ۶۰-۳۱ سال به ترتیب ۹۸ درصد بیشتر، ۱۱ درصد کمتر و ۱۴ درصد کمتر از افرادی بود که سن بالای ۶۰ سال داشتند

نظر گرفته شد. میان مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط در این بیماران دو ماه بود. بر اساس مدل نیمه پارامتری کاکس متغیرهای جنسیت و سطح باسیل در آغاز درمان از عوامل مؤثر بر مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط شناسایی شدند. به طوری که در ایران زنان پیش‌آگهی بهتری نسبت به مردان دارند. در مردان به علت حضور بیشتر در بیرون از منزل و عدم پایبندی به مصرف دارو، سرعت منفی شدن اسمیر خلط کمتر از زنان است. همچنین هرچه بار باسیل در آغاز درمان بیشتر باشد سرعت منفی شدن اسمیر خلط کاهش می‌یابد. در این مطالعه تا پایان ماه دوم درمان، ۷۸ درصد از بیماران اسمیر خلط منفی داشتند که در پایان ماه سوم این مقدار به ۸۹ درصد رسید. مطابق پروتکل کشوری درمان سل، میزان منفی شدن اسمیر در پایان ماه دوم درمان برای موارد جدید حداقل ۸۵ درصد و برای افراد با درمان مجدد حداقل ۸۰ درصد است. در مطالعه‌ای مشابه در مارا کو میزان منفی شدن اسمیر خلط در پایان ماه‌های اول و دوم به ترتیب ۷۳ درصد و ۹۵ درصد گزارش شده است (۱۸). در این مطالعه ۴۷ درصد از بیماران سن بالای ۶۰ سال را داشتند که وجود بیماری‌های همراه مانند فشار خون، نارسایی کلیوی و... در این گروه سنی می‌تواند یک عامل تأثیرگذار بر تأخیر در مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران باشد. بر اساس نتایج مدل کاکس جنسیت از لحاظ آماری معنادار شناخته شد. به طوری که سرعت منفی شدن اسمیر خلط در زنان تقریباً ۲۵ درصد بیشتر از مردان بود که این نتیجه با مطالعه موسوی در ایران همخوانی دارد (۱۴). اما جنسیت در مطالعاتی در برزیل (۱۹)، ترکیه (۲۰) و اسپانیا (۲۱) معنادار شناخته نشده است. سطح باسیل در آغاز درمان نیز عامل مؤثر بر منفی شدن اسمیر خلط شناخته شد. سرعت منفی شدن اسمیر خلط برای بیماران با سطوح ۹-۱ باسیل و

تسریع در مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران گردد. در عین حال محدودیت مهم این مطالعه گذشته نگر بودن آن است که امکان اندازه گیری متغیرهای تأثیرگذار بر منفی شدن اسمیر خلط از جمله HIV، هپاتیت، مصرف دخانیات و اعتیاد به مواد مخدر و BMI ممکن نبود. لذا پیشنهاد می شود مطالعات آینده نگر تاریخی دیگری با بررسی متغیرهای تأثیرگذار بیشتر انجام شود.

سپاسگزاری

این مقاله بر گرفته از طرح تحقیقاتی با کد ۹۳۱۱۴۳ دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد نویسندگان بر خود لازم می دانند از همکاری معاونت دانشگاه علوم پزشکی مشهد و تمامی کسانی که در اجرای این پژوهش صادقانه کمک کردند کمال سپاسگزاری را به عمل آورند.

References

1. Global tuberculosis control 2009. epidemiology, strategy, 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.
3. Mitchison DA. Clinical development of anti-tuberculosis drugs. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(3):494-5.
4. Banu Rekha V, Balasubramanian R, Swaminathan S, Ramachandran R, Rahman F, Sundaram V, 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(5):452-8.
5. Frieden T. Toman's Tuberculosis Case Detection, Treatment, and Monitoring- Questions and Answers. World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 2nd edition, 2004.
6. Bermejo M, Gil S, Velasco M, Prado A, Garcia C, Guijarro M. Tuberculin test in diabetic patients in a health center. *Aten Primaria* 1995; 16:154-7.
7. Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA, Meier P, Richardson R. Tuberculosis among diabetics: the Philadelphia survey. *Am Rev Tuberc* 1952; 65(1:2):1-50.
8. Gopi PG, Chandrasekaran V, Subramani R, Santha T, Thomas A, Selvakumar N, et al. Association of conversion & cure with

که در این مطالعه عامل سن از لحاظ آماری معنادار شناخته نشد.

نتیجه گیری

با توجه به موقعیت جغرافیایی ایران و همجواری استان خراسان رضوی با کشورهای افغانستان و پاکستان که از بروز بالای سل برخوردارند و عدم انجام مطالعه ای مشابه در منطقه، این مطالعه به منظور تعیین عوامل مؤثر بر مدت زمان منفی شدن اسمیر خلط بیماران سل ریوی اسمیر مثبت انجام شد که در آن عوامل جنسیت و سطح باسیل در آغاز درمان معنادار شناخته شد. بنابراین، پایبندی درمان در مردان به علت حضور کمتر در منزل و افزایش آگاهی های فردی و اجتماعی در مراجعه زود هنگام برای درمان می تواند سبب

- initial smear grading among new smear positive pulmonary tuberculosis patients treated with Category I regimen. *Indian J Med Res* 2006; 123(6):807-14.
9. Güler M, Unsal E, Dursun B, Aydin O, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Pract* 2007; 61(2):231-5.
 10. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006; 144(9):650-9.
 11. Mboussa J, Monabeka H, Kombo M, Yokolo D, Yoka-Mbio A, Yala F. Course of pulmonary tuberculosis in diabetics. *Rev Pneumol Clin* 2003; 59(1):39-44.
 12. Wang JY, Lee LN, Yu CJ, Chien YJ, Yang PC: Tami Group. Factors influencing time to smear conversion in patients with smear positive pulmonary tuberculosis. *Respirology* 2009; 14(7):1012-9.
 13. Sudbakhsh A, Ahmadi nejad Z. Factors Influencing Time to Sputum Conversion Among Patients with Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis hospital Emam. *Medical Journal of Tehran University of Medical Sciences* 2003; 61(1):47-56.
 14. Mousavi SA, Fararoi M, Hasanzadeh J, Feghhhi AA, Tabatabai HR. Factors associated with treatment failure in patients with Tuberculosis in Khuzestan province during 2006-2014. *Armaghane-danesh Journal (YUMSJ)* 2015; 19(12): 1040-8.
 15. Corporation S. Ststs Survival analysis and epidemiological tables. Reference Manual Release 8 Texasi, Colleague station, 2013:142.
 16. Khazaei S, Kousehlou Z, Karami M, Zahiri A, Bathaei SJ. Smear-positive pulmonary tuberculosis and its determinants: a retrospective cohort study in Hamadan province, Iran. *Iranian Journal of Epidemiology* 2013; 9(1):32-40.
 17. Nasehi M, Mirkhaghani L. Country guide TB. Tehran, Andishmand, 2010.
 18. Bouti kh, Aharmim A, Marc K, Soualhi M, Zahraoui R, Benamor J, et al. Factors Influencing Sputum Conversion among Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis Patients in Morocco. *Hindawi Publishing Corporation ISRN Pulmonology* 2013; ID: 486508.
 19. Garrido mda S, Penna ML, Perez-Porcuna TM, de Souza AB, Marreiro LS, Albuquerque BC, et al. Factors Associated with Tuberculosis Treatment Default in an Endemic Area of the Brazilian Amazon: a case control study. *PLOS one* 2012; 7(6): e39134.
 20. Telzac EE, Fazzl BA, Pollard CL, Tarett CS, Jestman JE, Blum S. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. From the Division of Infectious Diseases, Bronx Lebanon Hospital Center, and the Department of Medicine and Department of Epidemiology and Social Medicine,

- Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York. 1997.
21. Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, Bernabe-Ortiz A. Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated Factors. *PLOS One* 2015; 10(3): e0119332.
 22. Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol* 2011; 40(2): 417-28.
 23. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, Tukvadze N, Howards P, et al. Diabetes Mellitus, Smoking Status, and Rate of Sputum Culture Conversion in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Cohort Study from the Country of Georgia. *PLOS One* 2014; 9(4): e94890.
 24. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5(7).
 25. Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. Lippincott Williams & Wilkins. *AIDS* 2005; 19(18).

Determining Factors Affecting Time to Sputum Smear Conversion in Pulmonary Tuberculosis Patients Using Cox Semi-Parametric Method

Zahra Arab borzoi, B.Sc. ¹, Habibollah Esmaily, Ph.D. ^{2*}, Monavar Afzal Aghaei, Ph.D. ³, Amin Samiei, M.D., M.P.H. ⁴, Abas Bahrampoor, Ph.D. ⁵

1. Master Student of Biostatistics, Biostatistics and Epidemiology Department, School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2. Professor of Biostatistics, School of Health, Management and Social Determinant of Health Research Center, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran
3. Assistant-Professor of Social-Medical Sciences, Biostatistics and Epidemiology Department, School of Health, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran
4. Vice Chancellor for Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
5. Professor of Biostatistics, Health Sciences Research Center & Biostatistics and Epidemiology Department, School of Health, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran

* Corresponding author; e-mail: EsmailyH@mums.ac.ir

(Received: 4 Jan 2016 Accepted: 29 June 2016)

Abstract

Background & Aims: Tuberculosis is one of the most important diseases of century that involves all the human organs including lungs. Due to the yearly occurrence of 9 millions new cases and 1.5 millions deaths in the world, tuberculosis is in the center of attention. The aim of this study was to indentify factors affecting the time required for sputum smear conversion in patients.

Methods: This historical cohort study was performed on tuberculosis patients with pulmonary involvement and positive smear referred to Health Centers of Mashhad University of Medical Sciences from September 2012 to July 2014. The demographic characteristic of patients and features of disease were used as variables. Log Rank test, Kaplan-Meier method and Cox regression were used to analyze data ($\alpha < 0.05$).

Results: Out of 1141 patients, 54.8% were female and 45.2% were male. The medium time to sputum smear conversion was 2 months. At the end of the second and third months of treatment, respectively 78% and 89% of patients had negative smear. Based on Cox regression, gender and bacillus level at the beginning of treatment significantly affected the time to sputum smear conversion.

Conclusion: Special attention must be paid to the patient education and to the male patients and those with high level of bacillus at diagnosis time.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, Cox Models, Sputum

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2016; 23(6): 671-682