بررسی ارزش تشخیصی آزمایشات سرولوژیکی (IgA,IgG,IgM)درتشخیص بیماری سل درکرمانشاه درسالهای ۸۴-۱۳۸۲

کیقباد قدیری[۱]*، بابک ایزدی[۲]، ماندانااافشاریان[۳]، منصور رضائی[۴]، صحبت الله نامداری[۵]

۱. فوق تخصص بیماریهای عفونی اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۲. متخصص پاتولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۳. متخصص بیماریهای عفونی وگرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۴. Ph.D آمار حیاتی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۵. کارشناس بیماریها

* نشانی برای مکاتبه: بیمارستان آموزشی درمانی امام رضا(ع) کرمانشاه –مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی K_ghadiri@yahoo.com
دریافت مقاله: تیر هشتاد و پنج پذیرش برای چاپ: مهر هشتاد و پنج

چکیده

سابقه وهدف: *بیماری سل یکی ازشایع ترین بیماری های عفونی درسراسر جهان است. تشخیص بیماری سل درخیلی ازموارد مشکل بود و در اغلب موارد نیاز به استفاده از روشهای پاراکلینیکی وجود دارد. یکی از این روشها سنجش ایمونوگلوبولین های مختلف علیه آنتی ژن A-60 میکروب سل است.هدف از این مطالعه تعیین ارزش تشخیصی آزمایشات سرولوژیکی (IgM,IgG,IgA)علیه آنتی ژن A-60 دربیماری سل بود.*

روش کار: *ازتمامی بیمارانی که سل ریوی وخارج ریوی درآنها به اثبات رسید همراه گروه شاهد بدون بیماری سل نمونه سرمی تهیه شد و IgM,IgG,IgA علیه آنتی ژن A-60 اندازه گیری شد. گروه بیمار شامل ۱۷۶نفر بودند که ۱۲۴نفر بیماری سل ریوی اسمیر مثبت و ۵۲ نفر سل خارج ریوی داشتند. گروه شاهد شامل ۲۸۳ نفر بودندکه سل نداشتند.*

یافته ها: *حساسیت IgA، IgG, IgM به ترتیب ۱۵٪ ، ۵۳٪ و۴۰ ٪بود و ویژگی آنها به ترتیب ۱۰۰٪ ، ۷۵٪ و۹۰٪ بود. PPV به ترتیب ۱۰۰٪ ، ۵۷٪ و۷۲٪ و NPV به ترتیب ۶۵٪ ۷۲٪ و۷۰٪ به دست آمد. ترکیب ایمنوگلوبولین ها باعث افزایش حساسیت شد و بیشترین حساسیت مربوط به ترکیب IgG وIgA بود.*

نتیجه گیری: *مطالعه مانشان دادکه استفاده از روش الیزا برای اندازه گیری ایمنوگلوبولین ها علیه آنتی ژن A-60 میکوباکتریوم توبرکلوزیس در تشخیص بیماری سل کمک کننده است. هرچند حساسیت آنها زیاد نیست اما با ترکیبوایمنوگلوبولین ها حساسیت قابل قبول می گردد.*

واژگان کلیدی : *سل ، آنتی ژن A-60 ،سرولوژی –الیزا*

مقدمه

بیماری سل یکی ازشایعترین بیماریهای عفونی درسراسر جهان است. حدود دومیلیارد نفر ازمردم جهان به میکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده هستند. سل یکی ازسه بیماری عفونی مهم درجهان است وبراساس نظر سازمان بهداشت جهانی یک فوریت بهداشتی است (۱و۲). بیماری سل را به دوگروه عمده ریوی وخارج ریوی تقسیم می کنند که گروه اول شامل درگیری پارانشیم ریه بوده و گروه دوم درگیری سایر قسمتهای بدن ازجمله پلور را شامل می شود(۱و۲). سل ریوی خود شامل سل ریوی اسمیر منفی و اسمیر مثبت است .بهترین راه تشخیص بیماری جدا نمودن ارگانیسم ازخلط و سایر مایعات بدن یا یافتن ارگانیسم دراسمیر اسید فاست یا نمونه پاتولوژی می باشد. اما درخیلی ازموارد مانند کودکان و افراد مسن گرفتن نمونه خلط مشکل است و در خیلی ازموارد دیگر نمونه کافی بافتی دردسترس نیست لذا یا بیماری تشخیص داده نمی شود و یا بیمار براساس حدس وگمان درمان می شود(۱و۲).

درسالهای اخیر تلاشهای زیادی درجهت کمک به تشخیص بیماری سل، مانند کمک از PCRو سرولوژی انجام شده است. تست های سرولوژیکی درصورت داشتن ارزش تشخیص، به علت سادگی و سرعت در انجام و قیمت پائین، روش بسیار خوبی درتشخیص بیماری سل مورد استفاده قرار می گیرند که یکی ازآنها سنجشIgM، IgGوIgA علیه آنتی ژن A-60 مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به روش الیزا است. کیت آن بنام Anda TB ساخت کشور فرانسه دارای مجوز استفاده دراروپا است و در کشور ما هم بصورت انبوه دردسترس می باشد .

اما روشهای سرولوژیکی درنقاط مختلف دنیا نتایج مختلفی داشته اند ونتایج آن ازعدم ارزشمند بودن یامحدود بودن ارزش آن تا تستی دارای حساسیت و ویژگی بسیار بالا در نقاط مختلف جهان درتغییر بوده است (۳و۴و۵). باتوجه به مشکلات تشخیصی گفته شده ونتایج متناقص درمطالعات مختلف این مطالعه باهدف تعیین ارزش تست سرولوژیکی الیزا علیه آنتی ژن A-60 در تشخیص بیماری سل درطی سه سال دربیماران مسلول در شهر کرمانشاه انجام گرفت.

روش کار

مطالعه حاضر ازنوع تشخیصی بوده و روی بیماران مسلول و گروه شاهد آنان انجام گرفت. فرد مسلول درمطالعه به کسانی اطلاق می شد که بیماری آنها به وسیله اسمیر خلط یا کشت خلط یا نمونه بیوپسی همراه یافته های رادیولوژیکی و بالینی منطبق بر سل به اثبات می رسید واگر درپیگیری مشخص می شد که تشخیص سل اشتباه بوده است ازمطالعه خارج می گردید. در این مطالعه بیماران ریوی اسمیر منفی و مبتلایان به سل خارج ریوی بدون تشخیص کشت یا اسمیر بررسی نشدند. گروه شاهد افرادی بودند که در معاینه علامت و نشانه ای از بیماری سل یا دیگر بیماریهای عفونی نداشتند. نمونه سرمی ازتمامی افراد بیمار وگروه کنترل تهیه می شد وسریعا" باحفظ زنجیره سرما به آزمایشگاه منتقل می شد ومیزان ایمنوگلوبولین های IgM، IgGوIgA به روش الیزا توسط Anda T.B.test فرانسه تعیین می شد. فرد مسئول انجام آزمایش از جایگاه افراد بی خبر بود. براساس دستورالعمل کارخانه سازنده موارد مثبت IgM بالای یک واحد، IgG بالای ۲۲۵وIgA بالای 300واحد مثبت در نظر گرفته شد.

یافته ها

کل افراد مورد مطالعه شامل ۱۷۶ نفر مسلول و ۲۸۳ نفر گروه شاهد بودند . گروه بیمار ۱۲۴ مورد بیماری سل ریوی اسمیرمثبت و ۵۲ مورد دارای سل خارج ریوی بودند. میانگین سنی درگروه بیماران اسمیر مثبت ۴۴سال و در گروه خارج ریوی ۴۰سال و در گروه کنترل ۳۶سال بود. در افراد اسمیر مثبت ۵۸٪ موارد مذکر بودند و در افراد خارج ریوی این مقدار ۳۶٪ بود.

از ۱۷۶بیمار در ۲۷مورد IgM مثبت بود و در گروه کنترل از۲۸۳ مورد هیچ نمونه مثبتی ثبت نشد. حساسیت ،ویژگی ،ارزش اخباری مثبت(PPV)،ارزش اخباری منفی (NPV) و دقت IgM در تشخیص سل به ترتیب برابر با ۱۵٪ ،۱۰۰٪ ،۱۰۰٪،۶۵٪و ۷۵٪ محاسبه گردید. در گروه بیماران ریوی اسمیر مثبت در ۱۹نفر تست مثبت شد و دربیماران خارج ریوی ۸ نفر تست مثبت داشتند. حساسیت ،ویژگی ،NPV،PPV ودقت IgM در افتراق سل ریوی از خارج ریوی آن به ترتیب ۱۵٪ ،۱۰۰٪،۱۰۰٪ ،۸۶٪ و ۸۶٪ودرگروه بیماران خارج ریوی به ترتیب ۱۵٪،۱۰۰٪،۷۳٪، و۷۴٪ بود.

از۱۷۶ بیمار مسلول ۹۴ نفر از نظر IgG تست مثبت داشتند و در گروه کنترل هم از ۲۸۳نفر ۷۰نفر IgG مثبت داشتند. در بیماران اسمیر مثبت ریوی تعداد تست مثبت ها ۷۵ نفر و در بیماران با سل خارج ریوی ۱۹نفر بود. حساسیت، ویژگی ،NPV،PPV ،ودقت IgG در تشخیص سل به رتیب ۵۳٪، ۷۵٪، ۵۷٪، ۷۲ ٪ و ۶۶٪ و در افتراق سل ریوی از خارج ریوی به ترتیب ۶۰٪، ۷۵٪، ۵۲٪، ۸۱٪، ۷۰٪ بود.

از۱۷۶بیمار ۷۰نفر و از ۲۸۳ نفر گروه کنترل ۲۷ نفر تست IgA مثبت داشتند. دربیماران اسمیر مثبت ریوی ۵۱ نفر و در بیماران با سل خارج ریوی ۱۹نفر تست مثبت داشتند. حساسیت ،ویژگی، NPV،PPV،و دقت IgM برای تشخیص سل به ترتیب برابر ۴۰٪ ،۹۰٪،۷۲٪،۷۰٪ و۷۱٪ و برای افتراق نوع ریوی از خارج ریوی آن به ترتیب ۴۱٪،۹۰٪، ۶۵٪،۷۸٪،۷۵٪ بود.

وقتی ازترکیب ایمنوگلوبولین ها استفاده شد میزان حساسیت تستها افزایش پیداکرد. بیشترین حساسیت مربوط به IgG+IgA بود (جدول ۱).

جدول۱. توزیع ارزش اندازه گیری ترکیبی ایمنوگلوبولین های M، G و A در تشخیص سل و افتراق نوع ریوی از خارج ریوی آن.

		حساسیت	اختصاصیت	ارزش پیشگویی کنندگی مثبت	ارزش پیشگویی کنندگی منفی	دقت
در تشخیص سل	IgM+IgG	58/5	75/3	59/5	74/5	68
	IgM+IgA	46	90/5	75	72/9	73
	IgG+IgA	60/2	72/4	57/6	74/5	67
در افتراق سل ریوی از خارج ریوی	IgM+IgG	64/5	75/3	53/3	82/9	72
	IgM+IgA	46/8	79/5	68/2	79/5	77
	IgG+IgA	66	72/4	51/3	83	70

بحث

این مطالعه نشان داد که سنجش ایمنوگلوبولین ها علیه آنتی ژن A-60 میکروب سل به روش الیزا می تواند درتشخیص بیماری سل بخصوص دراثبات آن کمک کننده باشد هر چند حساسیت آن پایین است.

درمورد ارزش تشخیص آزمایش سرولوژی الیزا علیه آنتی ژن A-60 نتایج متفاوتی ارائه شده است .ارزش آن براساس مطالعات Van der werf TS درسال ۱۹۹۲ درغنا (۳)وTurneer وهمکاران (۴) درسال ۱۹۹۴ براساس مقایسه نتایج IgM وIgG درافراد بیمار وشاهد محدود است. مطالعه اولی در۵۳ بیمار با سل ریوی اسمیر مثبت و۳۰نفر شاهد و۶ نفر مبتلا به HIV انجام گرفت و مطالعه دوم در۸۱ نفر شاهد و ۳۵ نفر دارای سل بدون علامت ،۲نفر سل اولیه و ۱۱ نفر آدنیت سلی انجام گرفت. درمطالعه Pouthier F وهمکاران ۳۶/۵٪ افراد مسلول و آلوده به HIV و ۶۹/۲٪ افراد مسلول و غیر HIV دارای تست IgG مثبت علیه آنتی ژن A-60 بودند(۶). براساس مطالعه Simonney N وهمکاران هم ارزش تشخیص این آزمایش محدود برآورد شد (۷). اما درسال ۱۹۹۴ درمطالعه ای درومانی که توسط Banica D وهمکارانش انجام شد با مطالعه گروه شاهد وبیمار حساسیت تست الیزا علیه آنتی ژن A-60 بین ۹۰-۷۴٪ برآورد شد وبیشترین حساسیت مربوط به ایمنوگلوبولین IgA بود(۸). گرچه درمطالعه Sieminsko A هم درسال ۱۹۹۸ ارتباطی بین IgG وسل دربیماران دیده نشد (۹) اما براساس مطالعات ۱۹۹۷ درهندوستان (۱۰) و ۲۰۰۱ دراسپانیا (۱۱) این تست کمک کننده است و حساسیت حدود ۷۵٪ و ویژگی ۹۲٪ درتشخیص بیماری سل در بچه ها درهندوستان برای آن محاسبه شد. درمطالعه ای درعربستان هم حساسیت و ویژگی IgM وIgG در تشخیص بیماری سل ۸۷٪ و ۹۵٪ بیان شد (۱۲). براساس مطالعات انجام شده درسالهای ۲۰۰۱ و ۲۰۰۲ در ژاپن و لهستان هم این تستها در تشخیص بیماری سل کمک کننده بودند وبراساس مطالعه Wu HP درسال ۲۰۰۴ هم IgA تست ارزش مندی برای تشخیص بیماری سلی می باشد(۱۳).

درمطالعه ما بیشترین حساسیت درکل بیماران مسلول مربوط به IgG با حساسیت ۵۳٪ بود و در بیماران ریوی اسمیر مثبت حساسیت تستها بیشتر بود وIgG حساسیت ۶۰٪ ، IgA حساسیت ۴۱٪ و IgM حساسیت ۱۵٪ را دارا بودند. IgM با ویژگی ۱۰۰٪ دارای بیشترین ویژگی درمطالعه ما بود و IgG باویژگی ۷۵٪ کمترین ویژگی را دارا بود. ویژگی IgA هم ۹۰٪ بود. بیشترین PPV هم مربوط به IgM و کمترین آن مربوط به IgG بود.

درمطالعه ما برخلاف مطالعات Turneer و همکاران و مطالعه Van der werf وهمکاران و مطالعه Simonney N و همکاران روش الیزا دارای ارزش تشخیصی در تشخیص بیماری سل می باشد. بخصوص ویژگی تست ها بالا بود.اما ارزش روش سرولوژیکی نسبت به مطالعه Banica D وهمکاران کمتر است (حساسیت ۶۰-۱۵٪ درمقابل ۹۰-۷۴) و برخلاف مطالعه آنها که بیشترین حساسیت مربوط به IgA بود درمطالعه ما بیشترین حساسیت مربوط به IgG بود. نسبت به مطالعات انجام گرفته درعربستان ،ایتالیا و هند و مطالعه WU HP هم حساسیت و ویژگی این روش تشخیصی درمطالعه ما کمتر بود.اما نسبت به مطالعه آرژانتین (۱۴) بیشتر بود. مطالعه ما شباهت های زیادی به مطالعه Zielonka TM وهمکاران درسال ۲۰۰۲ درلهستان دارد. بدینصورت که حساسیت و ویژگی تست در هر دو مطالعه تقریبا" برابر هم بود و تست ها حساسیت کمتر و ویژگی بالاتری داشتند. ازلحاظ ترکیب تست ها هم دراین مطالعه بیشترین حساسیت مربوط به ترکیب IgG+IgA و کمترین حساسیت مربوط به ترکیب IgM+IgA بود. درمطالعه ما همانطور که گفته شد شبیه مطالعه لهستان بیشترین حساسیت مربوط به ترکیب IgG+IgA به تعداد ۶۰/۲٪ بود. اما درمطالعه Banica D بیشترین حساسیت مربوط به ترکیب IgM+IgA به مقدار ۷۵٪ بود. درمطالعه سال ۱۹۹۷ درهندوستان هم ترکیب IgM+IgA با حساسیت ۷۵/۵٪ بیشترین حساسیت را داشتند. درمطالعه سال ۱۹۹۸ درایتالیا هم ترکیب IgG+IgA مثل مطالعه ما بیشترین حساسیت راداشت. اما مقدار آن بالاتر بود(حساسیت ۸۹/۹٪ و ویژگی ۸۲/۳٪). درمورد PPV تست ها هم مطالعه ما شبیه مطالعات WU HP و مطالعه ۱۹۹۹ دهلی (۱۵) بود. هرچند در مطالعه فوق حساسیت از مطالعه ما بیشتر بود.

نتیجه گیری

براساس مطالعه مشخص شد روش سرولوژیکی الیزا علیه آنتی ژن A-60 می تواند در تشخیص بیماری سل کمک کننده باشد. هر چند حساسیت آن بالا نیست اما با ترکیب ایمنوگلوبولین ها می توان حساسیت تست را که مقداری پایین است افزایش داد .این مطالعه نشان می دهد که ارزش تشخیصی تست مذکور درکشور ما با خیلی ازنقاط دیگر جهان فرق دار د.

REFERENCES

1.Jeffrey R. Starke,Kimberly C .Smith.Chap 101,Fegigin, cherry ,Demmler, Kaplan.Text book of Pediatric Infectious Disease,Fifth Edition –Saunders-2004 P.1337-79

۲- میرحقانی .لیلا،ناصحی-مهشید،راهنمای کشوری مبارزه باسل ،انتشارات وزارت بهداشت درمان وآموزش پزشکی ،مرکز مدیریت بیماریها ۱۳۸۱

3. Van der werf TS,Das Pk,Van Soolingen. et al: Serodiagnosis of Tuber Culosis with A 60 antigen enzyme –Linked immunosorbent assay: failure in HIV–infected individual in Ghana. Med Microbiol Immunol (Berl).1992:181(2):71-6

4.Turneer M,Van Nerom E,Nya benda J,et al:Determination of humoral immunoglobulins M and G directed against mycobacterial antigen 60 failed to diagnose primary tuberculosis and mycobacterial adenitis in children. Am J Respir Crit care Med. 1994 Dec;150(6):1508-12

5. Alifiano M, De Pascalis R, Sofi a M, et al: Detection of IgG and IgA agaienst the extrapulmonary tuberculosis .thorax 1998may;54(5):377-80

6. Pouthier F,Perriens.JH, Mukadi Y.et al :Anti-A 60 immunoglobulin G in the serodiagnosis of tuberculosis in HIV–Seropositive and Seronegative Patients .AIDS.1994 Sep;8(9):1277-80

7. Simonney N, Molina JM, Molimard M,et al: Comparison of A 60 and three glycolipid antigens in an ELISA test for tuberculosis Clin microbial Infect. 1996 feb;2(3):214-222

8. Banica D, Al george G,Moisoiu A,et al:the possibilities for improving the Serological diagnosis of active tuberculosis by using new mycobacterial antigens and immunoblot and ELISA technics .Pneumoftiziologia. 1994 Jul-Dec;43(3-4):173-7

9. Sieminska A, wolska–Gos zka L, slominsk JM. Evaluation of the Correlation between the Level of IgG Antibodies against mycobactrial A-60 antigen and tuberculin reactivity in Persons without a history of tuberculosis and in active Pulmonary tuberculosis patients.

10. Cupta S,Bhatia R,data kk. Serological diagnosis of childhood tuberculosis by estimation of mycobactrial antigen 6o-specific immunoglobulin in the serum .Tuber lung dis.1997;78(1):21-7

11. Li lF , lin MC, chen NH. Serodiagnosis of tuberculosis by enzyme –linked immunosorbent assay for anti –A-60 and anti a 38 .chaggeng Yixue za zhi.1998 sep; 21(3):258-4

12.M.S. AL-Hajjaj, M.D.Gad-El Reb.C.O.Al-orainey and F.A. al-kassimi. Improved sensitivity for detection of tuberculosis cases by a modified Anda –TB ELISA test .Tubercle and lung disease vol 79(3) june 1999 P.181-5

13. Wu HP,shieh WB ,Hsien FK ,Huo cc. The significance of mycobacterium tuberculosis antibody against antigen 60 IgG in Patients with abnormal chest radiography .chang gung med J.2004 Del;27(12):869-76.

14. Zielonka TM,Demkowu,Filewska m.et al: Usefulness of antibodies against A 60 mycobacterial antigen in tuberculosis diagnosis pol Merkuriuse lek.2002 Jun;12(72):486-90

15. Singh P,Baveja CP,Talukdar et.al: Diagnostic Utility of ELISA test using antigen A-60 in Suspects Cases of Tuberculuo Miningitis in Pediatric age group .Indian J Pathol microbial .1999 jan; 42(1):11-4