

ارزیابی عوامل مرتبط با زمان منفی شدن اسمیر خلط در بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت استان گلستان (۹۳-۱۳۸۹)

حمیده صادق زاده^۱، دکتر کورش اعتماد*^۲، دکتر یداله محرابی^۳، دکتر حسین حانمی^۴، دکتر تقی ریاحی^۵، دکتر حمیدرضا کمالی نیا^۶

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران. ۲- استادیار، گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات کنترل عوامل زیان آور محیط و کار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران. ۳- استاد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ۴- استاد، گروه MPH، دکتری تخصصی بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران. ۵- استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۶- پزشک عمومی، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سل با عامل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یکی از مرگبارترین بیماری‌های عفونی در جهان است. با شروع درمان مؤثر آنتی‌بیوتیکی، میزان باسیل سل به سرعت کاهش یافته و باسیل‌های باقیمانده در خلط، مقیاس اندازه‌گیری مهمی برای پاسخ به درمان است. این مطالعه به منظور تعیین عوامل مرتبط با زمان منفی شدن اسمیر خلط در بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت انجام شد. **روش بررسی:** این مطالعه همگروهی گذشته‌نگر روی ۲۰۹۳ بیمار سل ریوی اسمیر مثبت جدید ثبت شده در استان گلستان از فروردین ۱۳۸۹ تا اسفند ۱۳۹۳ انجام شد. پیامد مطالعه تعیین زمان منفی شدن اولین اسمیر حین درمان و سنجش ارتباط آن با متغیرهای جمعیت شناختی، تراکم باسیل در اسمیر اولیه، نتیجه کشت، رادیوگرافی قفسه سینه، دیابت و HIV بود. **یافته‌ها:** ۶۷/۵ درصد بیماران تا پایان ماه دوم اسمیر منفی داشتند. بین متغیرهای جنس، سن، وزن، تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان و نتیجه کشت با زمان منفی شدن اسمیر ارتباط آماری معنی‌داری نشان داد ($P < 0/05$). سن بالا، کم وزنی، بالا بودن تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان و افزایش تعداد کلنی در کشت بیماران اسمیر مثبت به‌عنوان عوامل پیش‌بینی‌کننده در زمان منفی شدن اسمیر نقش داشتند. **نتیجه‌گیری:** میزان منفی شدن اسمیر و موفقیت درمان در استان گلستان کمتر از حد انتظار تعیین شده بود. **کلید واژه‌ها:** سل، اسمیر خلط، زمان منفی شدن اسمیر خلط

* نویسنده مسؤول: دکتر کورش اعتماد، پست الکترونیکی etemadk@gmail.com

نشانی: تهران، بزرگراه چمران، خیابان تابناک، میدان شهید شهریاری، بلوار دانشجو، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، دانشکده بهداشت

کدپستی ۱۹۸۳۵۳۵۵۱۱، تلفن ۰۲۱-۲۲۴۳۲۰۴۰-۴۱، نمابر ۲۲۴۳۲۰۳۷

وصول مقاله: ۱۳۹۵/۶/۶، اصلاح نهایی: ۱۳۹۵/۱۱/۲۰، پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۲/۷

مقدمه

در مناطق روستایی و حاشیه یافت می‌شود (۵). در سال ۲۰۱۴، میزان بروز کل موارد سل در سطح جهان ۸۷ در ۱۰۰ هزار نفر، آفریقا ۱۳۵ در ۱۰۰ هزار نفر، آمریکا ۲۲ در ۱۰۰ هزار نفر، شرق مدیترانه ۷۱ در ۱۰۰ هزار نفر، اروپا ۳۰ در ۱۰۰ هزار نفر، جنوب شرق آسیا ۱۳۰ در ۱۰۰ هزار نفر، و غرب اقیانوس آرام ۷۲ در ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است (۴). در ایران میزان بروز سل در همه نقاط کشور یکسان نیست. در سال ۱۳۹۳ بروز سل ریوی با اسمیر خلط مثبت ۶/۴ مورد در ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است. در بین دانشگاه‌های علوم پزشکی سطح کشور، دانشگاه زابل ۴۳/۸ مورد در ۱۰۰ هزار نفر، استان سیستان و بلوچستان ۱۶/۹ مورد در ۱۰۰ هزار نفر و استان گلستان با ۲۲/۸ در ۱۰۰ هزار نفر بالاترین میزان بروز سل اسمیر مثبت را در کشور گزارش کرده‌اند (۵). همسایگی ایران با دو کشور

سل با عامل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یکی از مرگبارترین بیماری‌های عفونی در جهان است (۱). کارشناسان معتقدند یک سوم جمعیت جهان به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مبتلا هستند و در هر ثانیه یک نفر به این تعداد افزوده می‌شود (۳ و ۲). در سال ۲۰۱۴، ۹/۶ میلیون مورد جدید سل و ۱/۵ میلیون مرگ ناشی از آن (۱/۱ میلیون نفر HIV منفی و ۰/۴ میلیون نفر HIV مثبت) گزارش شد که عمده این موارد در کشورهای در حال توسعه است (۴). مردم کشورهای در حال توسعه به دلیل کمبود ایمنی، بیشتر در معرض خطر بیماری سل قرار دارند و به‌طور معمول این افراد به دلیل آلوده بودن به ویروس HIV و ایدز به بیماری سل مبتلا می‌شوند. در کشورهای توسعه یافته بیماری سل کمتر شایع است و به‌طور عمده

است و رمز اصلی رسیدن به اهداف توسعه هزاره کاهش میزان شیوع بیماری سل و مرگ به میزان ۵۰ درصد در مقایسه با سال ۱۳۹۰ و حذف بیماری تا سال ۲۰۵۰ میلادی است. علی‌رغم اقدامات انجام شده در راستای کنترل و درمان بیماری سل، میزان منفی شدن اسمیر خلط در پایان مرحله حمله‌ای و موفقیت درمان، کمتر از حد انتظار تعیین شده است (۱۹). این مطالعه به منظور تعیین عوامل مرتبط با زمان منفی شدن اسمیر خلط در بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت استان گلستان انجام گردید.

روش بررسی

این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر بر روی داده‌های بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبتی که سابقه درمان سدسل نداشتند یا کمتر از ۴ هفته دارو مصرف کرده و به عنوان سل ریوی اسمیر مثبت جدید از فروردین ماه سال ۱۳۸۹ تا اسفند ماه سال ۱۳۹۳ در سامانه ثبت بیماران مسلول گلستان ثبت شده بودند؛ به روش سرشماری انجام گردید.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات چک‌لیستی بود که با توجه به متغیرهای پژوهش تنظیم گردید. اعتبار محتوایی چک‌لیست بر مبنای دستورالعمل کشوری مبارزه با سل و پژوهش‌های مرتبطی که انجام شده بود؛ به دست آمد. با توجه به عینی بودن متغیرها و استخراج اطلاعات از سامانه ثبت بیماران مسلول و دفاتر استاندارد، معیار پایایی چک‌لیست تهیه شده هم برآورد شد.

با توجه به این که ارتباط عوامل مرتبط با زمان منفی شدن اولین اسمیر حین درمان مورد بررسی قرار گرفت؛ تاریخ تشخیص بیماری به عنوان رویداد اولیه (Initial Event) و منفی شدن اسمیر خلط به عنوان رویداد پایانی (End point Event) در نظر گرفته شد. بیمارانی که تا انتهای مطالعه اسمیر آنها منفی نشده و یا به هر علتی تا انتهای مطالعه فوت کرده بودند؛ به عنوان موارد ناتمام (Censored) تلقی گردید.

سه دسته متغیر شامل متغیرهای جمعیت شناختی (سن، جنس، وزن، محل سکونت، ملیت)، متغیرهای تشخیصی شروع درمان (تراکم باسیل در اسمیر، نتیجه کشت اسمیر، گزارش رادیوگرافی قفسه‌سینه، بیماری دیابت و HIV) و متغیرهای حین درمان (نتایج نمونه‌های حین درمان) مورد بررسی قرار گرفتند. معیاری که برای طبقه‌بندی تراکم باسیل اسمیر خلط (شروع و حین درمان) و نتیجه کشت اسمیر در نظر گرفته شد؛ بر اساس نتایج آزمایشگاهی گزارش شده بود. تظاهرات رادیولوژیک قفسه‌سینه بیماران براساس نتایج گزارش شده که در سامانه بیماران مبتلا به سل ریوی ثبت شده بود؛ به سه دسته Non Suggestive (بدون ضایعه)، Lees Suggestive (درگیری لوب‌های ریه اغلب به صورت انفیلتراسیون بدون کاویته) و More Suggestive (درگیری لوب‌های ریوی همراه با کاویته) طبقه‌بندی شدند.

افغانستان و پاکستان که در زمره ۲۲ کشور High Burden دنیا هستند و نیز عراق (با بحران‌های چند ساله اخیر آن) و کشورهای تازه استقلال یافته شمال کشور (با شیوع بالای سل مقاوم به چند دارو) ضرورت توجه بیش از پیش ما را به این بیماری متذکر می‌شود (۵).

۲۲ درصد افرادی که در تماس‌های طولانی مدت یا نزدیک با افراد مبتلا به سل هستند؛ در معرض خطر آلوده شدن به عفونت سل هستند (۶). یک فرد مبتلا به سل فعال، اما درمان نشده در طول یک سال می‌تواند ۱۵-۱۰ نفر (یا بیشتر) را آلوده کند (۳). در اکثر موارد خطر سرایت بیماری پس از دو هفته از آغاز درمان موثر از بین می‌رود (۵). با این حال Wang و همکاران برآورد کردند بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به سل احتمالاً پس از دو هفته از درمان همچنان عفونی باقی می‌مانند (۷). با وجود نشانگرهای مختلف سرولوژیکی، باسیل‌های باقیمانده در خلط، مقیاس اندازه‌گیری مهمی برای پاسخ به درمان سل است و تاخیر در زمان منفی شدن اسمیر خلط بیمار بیش از دو تا سه ماه از شروع درمان می‌تواند نشانه‌ای از شکست درمان باشد (۸). مطالعات اپیدمیولوژیک مختلف نشان داده‌اند نسبت بیماران اسمیر مثبتی که دو ماه پس از درمان مثبت باقی می‌مانند بیش از ۲۰ درصد (۳/۲۵-۳/۳ درصد) برآورد شده است (۷).

بیماران سل ریوی با اسمیر خلط مثبت تنها گروهی از بیماران مسلول هستند که ارزیابی روند موفقیت درمان آنها با انجام آزمایش اسمیر خلط امکان‌پذیر است. لذا در فواصل زمانی معین بنا به گروه درمانی هر بار دو نمونه تهیه و برای انجام آزمایش مستقیم به آزمایشگاه ارسال می‌گردد. فواصل زمانی در گروه درمانی یک هفته پایانی ماه دوم درمان، هفته پایانی ماه دوم مرحله نگهدارنده و طی ماه پایانی درمان است. مطابق راهنمای کشوری مبارزه با سل، میزان منفی شدن اسمیر خلط در پایان مرحله حمله‌ای برای موارد اسمیر مثبت جدید و عود حداقل ۸۵ درصد بوده و میزان بالای منفی شدن در پایان ماه دوم میزان بالای بهبودی را به همراه خواهد داشت (۵).

عواملی مانند جنس مذکر، سن بالا، الگوی رادیولوژیک قفسه‌سینه، تراکم بالای باسیل در اسمیر خلط شروع درمان، دیابت، HIV، مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، تغییرات وزن در طول درمان سل به خصوص در ماه‌های اول و مصرف نامرتب دارو، در منفی نشدن اسمیر خلط بیماران پس از دو ماه دخیل هستند (۱۶-۹). شواهد محدودی درباره اثر ژنوتیپ مایکوباکتریوم بر منفی شدن اسمیر خلط بیماران وجود دارد (۱۷) و در برخی مطالعات نیز اثر مصرف سیگار در افزایش طول مدت منفی شدن اسمیر خلط در بیماران مشاهده شده است (۱۴ و ۱۸).

در اهداف جهانی و کشوری برنامه کنترل سل، بیماری‌یابی و درمان مبتلایان به سل ریوی اسمیر مثبت مورد تاکید قرار گرفته

مطابق دستورالعمل کشوری سل، بیمار مبتلا به سل ریوی با اسمیر خلط مثبت که آزمایش مستقیم خلط آن پس از پنج ماه و یا بیشتر پس از شروع درمان هنوز مثبت باشد؛ به عنوان شکست درمان ثبت شده و مرحله دوم درمان برای بیمار آغاز می‌گردد (۵).

نرم افزارهای مورد استفاده SPSS-24، Excel-2013 و STATA-12 بود. برای توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. آنالیز تک متغیره در این مطالعه آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر بود که برای سنجش رابطه میزان منفی شدن اسمیر خلط بیماران در پایان ماه‌های دوم، سوم، چهارم، پنجم یا بیشتر با متغیرهای مطالعه استفاده شد. برای تعیین دوره زمانی منفی شدن اسمیر خلط از منحنی بقای کاپلان مایر استفاده گردید. برای آزمون برابری منحنی‌های کاپلان مایر و مقایسه زمان منفی شدن اسمیر خلط در سطح عوامل مورد بررسی نظیر سن، محل سکونت و تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان از آزمون لگاریتم رتبه‌ای استفاده شد. از مدل رگرسیون کاکس برای بررسی اثر هم زمان متغیرها بر زمان مورد نظر استفاده گردید. برای ارزیابی فرض خطرهای متناسب، از دو شیوه مبتنی بر آزمون (روش نیکویی برازش) و شیوه گرافیکی باقیمانده شوئنفلد استفاده شد. متغیرهایی که مفروضات مدل خطرهای متناسب کاکس را دارا بودند؛ وارد مدل شدند. برای برازش مدل کاکس به داده‌ها، احتمال گام به گام برای ورود و خروج متغیرها از مدل به ترتیب ۰/۰۵ تا ۰/۱ در نظر گرفته شد. سطح معنی داری برای تمام آزمون‌های آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

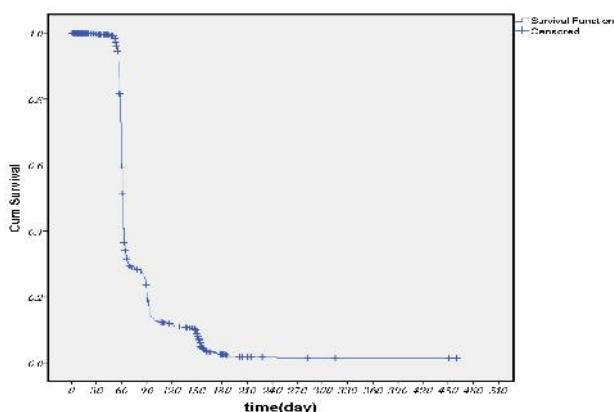
از ۲۰۹۳ بیمار مورد مطالعه، ۱۰۵۸ بیمار مرد (۵۰/۵ درصد)، ۱۰۳۵ بیمار زن (۴۹/۵ درصد) بودند. ۱۹۹۳ بیمار ایرانی (۹۵/۲ درصد) و ۱۰۰ بیمار غیرایرانی (۴/۸ درصد) بودند. ۳۹/۹ درصد بیماران در مناطق شهری، ۵۹/۷ درصد در روستا و ۰/۴ درصد در مناطق عشایری سکونت داشتند. میانگین و انحراف معیار سن و وزن بیماران به ترتیب 20.9 ± 4.9 سال و 53.7 ± 12.5 کیلوگرم بود. ۲۵۲ بیمار (۱۲/۵ درصد) به دیابت مبتلا بودند و ۱۷ بیمار (۰/۸ درصد) عفونت همزمان سل و HIV داشتند.

۴۲/۶ درصد بیماران در شروع درمان با اسمیر ۳+ و ۲+ و ۱۵/۸ درصد بیماران با اسمیر ۱+ و ۹- باسیل شناسایی شدند. ۱۵/۸ درصد بیماران کشت اسمیر بدو در زمان منفی و ۶۷/۷ درصد کشت اسمیر بدو در زمان مثبت داشتند. رادیوگرافی قفسه سینه ۷۲/۳ درصد از بیماران نشان دهنده درگیری لوب‌های ریوی همراه با کاویته بود. اسمیر ۶۷/۵ درصد بیماران در پایان ماه دوم، ۱۴/۶ درصد در پایان ماه سوم و ۷/۹ درصد بیماران در ماه پنجم منفی شد. میزان موفقیت درمان بیماران ۸۴/۴ درصد و میزان شکست درمان ۷/۲

درصد تعیین شد.

در خصوص منفی شدن اسمیر در پایان ماه دوم، سوم، پنجم و بیشتر در ارتباط با متغیرهای سن، جنس، وزن، تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان، تعداد کلنی در محیط کشت و نتیجه گزارش رادیوگرافی قفسه سینه اختلاف آماری معنی داری یافت شد ($P < 0.05$) و این ارتباط در مورد متغیرهای ملیت، محل سکونت، بیماری دیابت و HIV از نظر آماری معنی داری نبود.

اسمیر ۳۲/۵ درصد بیماران در پایان ماه دوم درمان همچنان مثبت بود و این میزان در پایان ماه سوم به ۱۷/۹ درصد کاهش یافت. میانگین زمان منفی شدن اسمیر ۸۱/۲۷ روز (۸۴/۳-۷۸/۱ CI: ۹۵ درصد) بود (شکل یک).



شکل ۱: منحنی بقای کاپلان مایر برای منفی شدن اسمیر خلط

میانگین و میان زمان منفی شده اسمیر خلط بیماران در جدول یک آمده است. هرچه تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان بیشتر باشد؛ میانگین زمانی منفی شدن اسمیر طولانی تر است و این ارتباط از نظر آماری معنی دار است. میانگین زمان منفی شدن اسمیر ۹- باسیل و ۳+ به ترتیب برابر با ۶۴/۵ روز (۶۷-۶۱/۹ CI: ۹۵ درصد) در مقابل ۹۹/۹ روز (۱۰۷-۹۲/۸ CI: ۹۵ درصد) بود ($P < 0.001$).

نتایج کشت اسمیر شروع درمان نشان داد که بیماران با نتیجه کشت شروع درمان منفی، میانگین زمان منفی شدن اسمیر در آنها کوتاه تر از بیمارانی است که نتیجه کشت آنها ۳+ بوده است (۷۱/۰۳ روز $74.2 - 67.8$ CI: ۹۵ درصد در مقابل ۹۲/۷ روز $101.2 - 84.2$ CI: ۹۵ درصد) ($P < 0.001$).

نتایج رادیوگرافی قفسه سینه بیماران نشان داد میانگین زمانی منفی شدن اسمیر در بیماران با گزارش رادیوگرافی قفسه سینه بدون ضایعه کوتاه تر از میانگین زمانی منفی شدن اسمیر در بیماران با گزارش رادیوگرافی قفسه سینه درگیری لوب‌های ریوی همراه با کاویته است (۶۷/۹ روز $74.1 - 61.6$ CI: ۹۵ درصد در مقابل ۸۳/۴ روز $86.4 - 79.1$ CI: ۹۵ درصد) ($P < 0.001$).

جدول ۱: میانگین و میانه زمان منفی شدن اسمیر به تفکیک متغیرهای مطالعه

متغیر	تعداد	میانگین (روز)	میانگین فاصله اطمینان ۹۵ درصد	میانه (روز)	خطای معیار میانه	P-value
جنس	مرد	۱۰۵۸	۸۲/۹	۷۸/۳-۸۷/۴	۰/۱	۰/۰۰۸
	زن	۱۰۳۵	۷۶/۰	۷۲/۸-۷۹/۲	۰/۱	
سن (سال)	< ۲۰	۱۸۰	۷۰/۰	۶۶/۷-۷۳/۳	۰/۳	۰/۰۰۹
	۲۰-۴۰	۶۴۶	۸۰/۵	۷۵/۰-۸۶/۰	۰/۲	
	۴۰-۶۰	۸۱۲	۷۸/۷	۷۵/۲-۸۲/۲	۰/۲	
	> ۶۰	۴۵۵	۸۶/۹	۷۹/۸-۹۴/۰	۰/۱	
وزن (کیلوگرم)	< ۳۰	۲۰	۸۷/۹	۶۷/۰-۱۰۸/۷	۰/۷	۰/۰۳۹
	۳۰-۵۰	۹۱۹	۸۲/۵	۷۸/۲-۸۶/۸	۰/۱	
	۵۰-۷۰	۹۷۵	۸۰/۰	۷۵/۰-۸۵/۰	۰/۱	
	> ۷۰	۱۷۹	۷۴/۱	۶۷/۸-۸۰/۴	۰/۳	
ملیت	ایرانی	۱۹۰۳	۸۰/۹	۸۴/۲-۷۷/۶	۰/۱	۰/۲۰
	غیر ایرانی	۱۰۰	۸۱/۶	۹۰/۱-۷۳/۰	۰/۸	
محل سکونت	شهر	۸۳۶	۸۰/۳	۷۵/۹-۸۴/۷	۰/۲	۰/۵۸
	روستا	۱۲۴۹	۷۹/۵	۷۶-۷-۸۲/۲	۰/۱	
	عشایر	۸	۶۸/۲	۴۶/۹-۸۹/۵	۳/۷	
تراکم باسیل اسمیر شروع درمان	۱-۹ باسیل	۱۷	۶۴/۵	۶۱/۹-۶۷/۰	۰/۲	< ۰/۰۰۱
	+۱	۷۱۳	۶۸/۵	۶۶/۷-۷۰/۳	۰/۱	
	+۲	۴۵۰	۷۵/۸	۷۲/۷-۷۹/۰	۰/۲	
	+۳	۷۵۳	۹۹/۹	۹۲/۸-۱۰۷/۰	۰/۹	
نتیجه کشت اسمیر شروع درمان	۵۰ کلنی <	۵۴۳	۷۸/۰	۷۵/۰-۸۰/۹	۰/۲	< ۰/۰۰۱
	+۱	۳۰۹	۸۱/۰	۷۵/۸-۸۶/۳	۰/۲	
	+۲	۲۶۲	۸۶/۲	۷۷/۵-۹۴/۹	۰/۴	
	+۳	۳۰۴	۹۲/۷	۸۴/۲-۱۰۱/۲	۲/۲	
گزارش گرافی قفسه سینه	بدون ضایعه	۹۷	۶۷/۱	۶۱/۶-۷۴/۱	۰/۴	< ۰/۰۰۱
	درگیری لوب‌های ریه اغلب بدون کاوریت	۳۵۳	۷۲/۰	۶۹/۴-۷۵/۷	۰/۲	
	درگیری لوب‌های ریوی با کاوریت	۱۵۱۳	۸۳/۲	۷۹/۱-۸۶/۸	۰/۱	
دیابت	ندارد	۱۸۳۸	۸۳/۴	۷۹/۹-۸۵/۹	۰/۱	۰/۰۲
	دارد	۲۵۵	۷۲/۸	۶۹/۲-۷۶/۵	۰/۳	
HIV	ندارد	۲۰۷۶	۸۱/۳	۷۸/۲-۸۴/۵	۰/۱	۰/۰۵
	دارد	۱۷	۶۴/۹	۵۸/۲-۷۱/۶	۱/۹	

سال و ۶۰-۴۰ سال به ترتیب ۳۱ درصد، ۱۳ درصد و ۱۰ درصد کوتاه‌تر از افرادی بود که در گروه سنی ۶۰ سال به بالا قرار داشتند ($P < ۰/۰۵$). زمان منفی شدن اسمیر در گروه‌های وزنی کمتر از ۳۰ کیلوگرم، ۵۰-۳۰ کیلوگرم و ۷۰-۵۰ کیلوگرم به ترتیب ۴۳ درصد، ۱۶ درصد و ۱۰ درصد کمتر از بیمارانی با وزن بالای ۷۰ کیلوگرم بود و این ارتباط فقط در گروه وزنی کمتر از ۳۰ کیلوگرم معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۲$).

به ازای افزایش تعداد باسیل در اسمیر شروع درمان سرعت منفی شدن اسمیر با تاخیر بیشتری اتفاق می‌افتد. به طوری که در بیمارانی با اسمیر ۱-۹ باسیل، +۱ و بیمارانی با اسمیر +۲ نسبت به بیمارانی که تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان آنها +۳ بود؛ به ترتیب ۲۲ درصد، ۳۰ درصد و ۴۹ درصد تاخیر در منفی شدن اولین اسمیر حین درمان داشتند.

نتایج بررسی ارتباط کشت با زمان منفی شدن اسمیر بیمارانی نشان داد که رخداد منفی شدن اسمیر در بیمارانی با افزایش هر کلنی به

بین متغیرهای جنس، سن، وزن، تراکم باسیل اسمیر شروع درمان، کشت، نتیجه رادیوگرافی قفسه سینه و بیماری دیابت با منفی شدن اسمیر در پایان ماه دوم درمان احتمال آماری معنی‌داری یافت شد ($P < ۰/۰۵$)؛ اما بین سایر متغیرهای طبقه‌بندی شده (ملیت، محل سکونت و بیماری HIV) عدم معنی‌داری آماری بین متغیرها مشاهده گردید (جدول ۲). اثر هم‌زمان متغیرهای پژوهش با زمان منفی شدن اسمیر با استفاده از مدل فرض خطرهای متناسب کاکس با دو شیوه مبتنی بر آزمون (روش نیکویی برازش) و روش گرافیکی باقیمانده شونفیلد مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین فرض خطرهای متناسب در هر دو روش برای همه متغیرها برقرار بود (جدول ۲).

بر اساس مدل کاکس مثبت ماندن اسمیر در زنان نسبت به مردان به‌طور غیرمعنی‌داری ۱۰ درصد کمتر بود ($HR = ۰/۹۰$ و $95\% CI: ۰/۸۲-۰/۹۹$). بنابراین جنس در زمان منفی شدن اسمیر نقش دارد (جدول ۳).

زمان منفی شدن اسمیر در گروه‌های سنی زیر ۲۰ سال، ۴۰-۲۰

جدول ۲: نتایج آزمون لگاریتم رتبه‌ای و آزمون نیکویی برازش برای بررسی فرض خطرهای متناسب به تفکیک متغیرهای مطالعه

متغیر	آزمون لگاریتم رتبه‌ای		فرض خطرهای متناسب	
	P-value	Chi-Square	Rho(...)	p-value
جنس	۰/۰۰۱	۱۱/۱	-۰/۰۱	۰/۳۵
سن	۰/۰۱	۱۱/۴	-۰/۰۲	۱/۳۰
وزن	۰/۰۳	۸/۳	۰/۰۰۱	۰/۰۰
ملیت	۰/۲۰	۱/۶	۰/۰۳	۲/۸۶
محل سکونت	۰/۳۵	۲/۰	۰/۰۱	۰/۳۵
تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان	< ۰/۰۰۱	۱۶۵/۵	-۰/۰۴	۳/۱۷
کشت اسمیر شروع درمان	< ۰/۰۰۱	۳۷/۷	۰/۰۰۸	۰/۱۴
نتیجه گرافی قفسه سینه	< ۰/۰۰۱	۱۵/۴	-۰/۰۰۷	۰/۱۱
دیابت	۰/۰۲	۵/۱	۰/۰۱	۰/۳۸
HIV	۰/۰۵۳	۳/۷	۰/۰۲	۰/۳۵

جدول ۳: نسبت مخاطره متناسب با کاکس و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای متغیرهای مطالعه

متغیر	نسبت مخاطره (Haz. Ratio)	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	
		کرن بالا	کرن پایین
جنس	۰/۹۰	۰/۴۹	۰/۸۲
	۱		
سن (سال)	< ۲۰	۱/۵۷	۱/۰۹
	۲۰-۴۰	۱/۱۳	۱/۰۰
	۴۰-۶۰	۱/۱۰	۰/۹۷
	> ۶۰	۱	
وزن (کیلوگرم)	< ۳۰	۰/۹۴	۰/۳۵
	۳۰-۵۰	۱/۰۰	۰/۷۱
	۵۰-۷۰	۰/۲۳	۰/۷۶
	> ۷۰	۱	
تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان	۱-۹ باسیل	۰/۱۸	۰/۷۴
	+۱	< ۰/۰۰۱	۰/۵۸
	+۲	< ۰/۰۰۱	۰/۴۳
	+۳	۱	
نتیجه کشت اسمیر شروع درمان	منفی	۰/۳	۰/۷۱
	۵۰ کلنی <	۰/۰۰۱	۰/۶۷
	+۱	< ۰/۰۰۱	۰/۵۸
	+۲	۰/۰۰۴	۰/۶۵
	+۳	۱	

انتظار وزارت بهداشت و درمان کشورمان (کمتر از ۲ درصد) همخوانی نداشت (۲۱).

نتایج این مطالعه نشان داد سرعت رخداد منفی شدن اسمیر در زنان نسبت به مردان سریع‌تر و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است. یافته‌های ما با نتایج مطالعه‌ای که در استان خراسان رضوی توسط عرب برزو و همکاران (۲۱) انجام گردید؛ در یک راستا است. به طوری که ۷۶/۲ درصد از ۱۱۴۱ بیمار از پایان ماه دوم اسمیر منفی داشتند و از این تعداد ۴۲/۷ درصد زن و ۳۰/۳ درصد مرد بودند و این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار بود (۲۱). نتایج مطالعاتی که در هند و پرتغال انجام شده نیز همین نتایج را دربرداشت (۲۲ و ۲۳).

نتایج این مطالعه نشان داد زنان نسبت به مردان پیش‌آگهی بهتری

محیط کشت، در بیماران با کشت منفی، کمتر از ۵۰ کلنی، ۲۰۰-۱۰۰ کلنی نسبت به بیماران با نتیجه کشت بیش از ۲۰۰ کلنی به ترتیب ۱۶ درصد، ۲۲ درصد، ۳۲ درصد و ۲۳ درصد با تاخیر بیشتری انجام شده است.

بحث

زمان منفی شدن اولین اسمیر حین درمان در ۶۷/۵ درصد بیماران ماه دوم (دوره حمله‌ای) درمان بود. این یافته با برآورد سازمان بهداشت جهانی مبنی بر منفی شدن اسمیر خلط حداقل ۸۰ درصد بیماران مبتلا به سل اسمیر مثبت جدید پس از دریافت دوره حمله‌ای درمان در یک راستا نیست (۲۰). شاخص میزان شکست درمان که در موارد جدید مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت محاسبه می‌گردد؛ در بازه زمانی مطالعه ما ۷/۲ درصد تعیین شد که این یافته با حدود

اسمیر در بیماران با افزایش هر کلنی به محیط کشت با تاخیر بیشتری انجام شده بود. نتایج مطالعه Caetano Mota و همکاران نشان داد افزایش تعداد کلنی در محیط کشت باعث تاخیر در منفی شدن اسمیر و کشت بیماران می‌گردد (۲۳). نتایج مطالعه Lee و همکاران نیز در همین راستا بود (۳۲). نتایج مطالعه Fortún و همکاران نیز نشان داد که طول درمان استاندارد بیماران دارای نتیجه کشت اسمیر مثبت، به طور متوسط نسبت به سایر بیماران یک ماه بیشتر است و این عامل با تعداد کاویت‌های ریه و تعداد باسیل در اسمیر تشخیصی ارتباط دارد (۳۳).

نتایج آنالیز تک متغیره نشان داد میانگین و میانه زمان منفی شدن اسمیر با الگوی رادیولوژیک رادیوگرافی قفسه‌سینه ارتباط معنی‌دار دارد. به طوری که میانگین و میانه منفی شدن اسمیر در بیماران با الگوی درگیری لوب‌های ریوی همراه با کاویت نسبت به سایر الگوها طولانی‌تر است؛ اما نتایج آنالیز چند متغیره ارتباط معنی‌داری را بین سرعت رخداد منفی شدن اسمیر و الگوی رادیولوژیک قفسه‌سینه نشان نداد. در مطالعه Bouti و همکاران الگوی رادیولوژیک یک عامل خطر مستقل برای تاخیر در منفی شدن اسمیر در بیماران تعیین شد (۳۱).

در مطالعه ما شیوع بیماری دیابت در بیماران ۱۲/۵ درصد تعیین شد. مطالعات متعدد برآورد کردند شیوع بیماری دیابت در بیماران مسلول بیشتر از جمعیت عمومی است (۳۴ و ۳۵). مطالعه Prasad و همکاران که در فیجی انجام شد؛ نشان داد ۱۱/۸ درصد بیماران مبتلا به سل هم زمان دیابت داشتند و اسمیر ۸۲ درصد از این بیماران در پایان ماه دوم منفی شده بود (۳۶). دیابت یک عامل خطر مستقل برای شکست درمان در بیماران مبتلا به سل است. زیرا نقص سیستم ایمنی در این بیماران باعث کاهش فعال شدن ماکروفاژهای آلوئول و ظرفیت تولید اینترلوکین می‌شود (۳۷).

نتایج این مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری بین زمان منفی شدن اسمیر و بیماری HIV نشان نداد. نتایج آنالیز تک متغیره‌ای که توسط Caetano Mota و همکاران انجام شد؛ نشان داد منفی شدن اسمیر و کشت خلط در بیماران مبتلا به HIV با تاخیر بیشتری انجام می‌شود و این نتیجه از نظر آماری معنی‌دار نیست (۲۳).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان منفی شدن اسمیر بیماران در پایان مرحله حمله‌ای کمتر از حداقل حدود انتظار تعیین شده بر اساس دستورالعمل کشوری سل است و به دنبال آن موارد شکست درمان بالاتر و دستیابی به میزان موفقیت درمان هم کمتر از حد انتظار است. متغیرهایی که در تاخیر زمان منفی شدن اسمیر در بیماران نقش داشتند؛ سن بالا، کم وزنی، بالا بودن تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان و افزایش تعداد کلنی در کشت بیماران اسمیر مثبت بود. این متغیرها به عنوان عوامل پیش‌بینی‌کننده در زمان منفی

نسبت به درمان دارند. علت این امر ممکن است به دلیل تمکین بهتر زنان جامعه مطالعه به درمان ضد سل و پیگیری بهتر زنان نسبت به مردان باشد. از سوی دیگر عوامل خطر سازی مثل مصرف دخانیات و اعتیاد به مواد مخدر در مردان بیش از زنان است که این امر در این اختلاف بی‌تاثیر نیست (۱۸ و ۲).

نتایج این مطالعه نشان داد که با افزایش سن، زمان منفی شدن اسمیر طولانی‌تر می‌شود و این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار است. نتایج مطالعه انجام شده در هند توسط Gopi و همکاران نشان داد که سن با زمان منفی شدن اسمیر ارتباط آماری معنی‌دار دارد (۲۴). مطالعات دیگری که در ترکیه و برزیل انجام شده نشان داد که شانس منفی شدن اسمیر در گروه سنی بالاتر کمتر از گروه‌های سنی پایین‌تر است (۱۱ و ۲۵). در مطالعه Kuaban و همکاران سن بالای ۴۰ سال یک متغیر پیش‌بینی‌کننده برای منفی نشدن اسمیر خلط تعیین شد (۲۶). در مطالعه Singla و همکاران در بیماران با سن بالای ۶۰ سال خطر مثبت ماندن اسمیر ۶ برابر بیماران گروه سنی ۴۰-۲۱ بود و این میزان در بیماران ۶۰-۴۱ ساله دو برابر بود (۲۷). از جمله دلایل تاخیر در زمان منفی شدن اسمیر با افزایش سن را می‌توان به ضعف سیستم ایمنی در سنین بالا و تاخیر در مراجعه برای دریافت خدمات مرتبط دانست (۹ و ۲۸).

نتایج این مطالعه نشان داد که با افزایش وزن، زمان منفی شدن اسمیر کوتاه‌تر می‌شود و این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار است. در مطالعاتی که در هند و پرتغال انجام شده؛ متغیر زمان منفی شدن اسمیر با متغیر وزن مورد ارزیابی قرار گرفته است و اختلاف آماری معنی‌داری در این خصوص مشاهده نشده است (۲۲ و ۲۳).

متغیرهای جمعیت‌شناختی دیگری که در این مطالعه ارزیابی شد ملیت و محل سکونت بیماران بود که ارتباط آماری معنی‌داری بین زمان منفی شدن اسمیر بیماران و این متغیرها مشاهده نگردید. نتایج دیگر مطالعات (۲۱ و ۲۸ و ۲۹) نیز با یافته‌های این مطالعه در یک راستا است.

متغیر دیگری که در این مطالعه بررسی شد تراکم باسیل در اسمیر شروع درمان بیماران بود که با زمان منفی شدن اسمیر ارتباط آماری معنی‌داری داشت و با نتایج دیگر مطالعات انجام شده در ایران (۲۱ و ۲۸ و ۳۰) در یک راستا بود.

در مطالعه Bouti و همکاران در مراکش تعداد باسیل در اسمیر قبل از درمان یک متغیر پیش‌بینی‌کننده در منفی شدن اسمیر خلط تعیین شد که اثر مستقیم در منفی شدن اسمیر در ماه دوم درمان داشت (۳۱). در مطالعه Singla و همکاران بیماران دارای تراکم زیاد باسیل در اسمیر قبل از درمان، ۶ برابر بیشتر از بیماران با تراکم کم باسیل در اسمیر، مثبت باقی ماندند (۲۷).

نتایج بررسی ارتباط کشت با زمان منفی شدن اسمیر بیماران هم ارتباط آماری معنی‌داری را نشان داد. به طوری که رخداد منفی شدن

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (شماره ۹۲/پ/الف پ/۸۸۶) خانم حمیده صادق زاده برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته اپیدمیولوژی از شعبه بین‌الملل دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی بود. بدین وسیله از مدیر گروه محترم پیشگیری و مبارزه با بیماری‌ها، پزشکی و کارشناس سل معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی گلستان و همه کارشناسان سل شهرستان‌های تابعه به خاطر همکاری صمیمانه در اجرای این مطالعه نهایت تشکر و سپاس خود را اعلام می‌داریم.

شدن اسمیر نقش داشتند. علاوه بر این متغیرهای دیگری که در منفی شدن اسمیر بیماران در پایان ماه دوم نقش داشتند؛ الگوی رادیولوژیک کاویته در رادیوگرافی قفسه‌سینه بیماران و ابتلاء هم‌زمان به بیماری دیابت بود. بنابراین با انجام بیماری‌ی هدفمند در گروه‌های در معرض خطر و تشخیص به موقع بیماری، نظارت بیشتر بر روند درمان و اجرای (Directly Observed Treatment Short- DOTS) در بیماران با نتیجه اسمیر بالاتر، تعیین حساسیت دارویی در اولین کشت مثبت بیماران به منظور تعیین مقاومت دارویی و ایجاد انگیزه برای تمکین و ادامه درمان در بیماران با سن بالا می‌توان به حداقل شاخص‌های تعیین شده برای موفقیت درمان دست پیدا کرد.

References

- World Health Organisation (WHO). Global tuberculosis report. 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf. Accessed 20 July 2016.
- World Health Organisation (WHO). Global tuberculosis control 2009. Epidemiology, strategy, financing. Available at: file:///C:/Users/19.12.93/Desktop/tub_Global%20TB%20full_report%202009.pdf. Accessed 20 July 2016.
- World Health Organisation (WHO). 2010/2011 Tuberculosis Global Facts. 2010 Nov. Available at: http://www.who.int/tb/publications/2010/factsheet_tb_2010.pdf. Accessed 20 July 2016.
- World Health Organisation (WHO). Global Tuberculosis Report 2015. 20th ed. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf. Accessed 20 July 2016.
- Nasehi M, Mirhaghani L. [Country guide TB]. 2nd ed. Tehran: Andishmand Publication. 2010; pp: 30-33. [Persian]
- Ahmed N, Hasnain SE. Molecular epidemiology of tuberculosis in India: moving forward with a systems biology approach. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011 Sep; 91(5): 407-13. doi: 10.1016/j.tube.2011.03.006
- 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 Sep; 14(7): 1012-19. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01598.x
- Mitchison DA. Clinical development of anti-tuberculosis drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Sep; 58(3): 494-95. doi: 10.1093/jac/dkl260
- Ukwaja KN, Oshi DC, Oshi SN, Alobu I. Profile and treatment outcome of smear-positive TB patients who failed to smear convert after 2 months of treatment in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014 Jul; 108(7): 431-38. doi: 10.1093/trstmh/tru070
- Pajankar S, Khandekar R, Amer Al Amri M, Redha Al Lawati M. Factors influencing sputum smear conversion at one and two months of tuberculosis treatment. *Oman Med J*. 2008 Oct; 23(4): 263-68.
- Güler M, Unsal E, Dursun B, Aydın O, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Pract*. 2007 Feb; 61(2): 231-35. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01131.x
- Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, Ottmani SE, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011 Jul; 9: 81. doi: 10.1186/1741-7015-9-81
- Chang JT, Dou HY, Yen CL, Wu YH, Huang RM, Lin HJ, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrug-resistance. *J Formos Med Assoc*. 2011 Jun; 110(6): 372-81. doi: 10.1016/S0929-6646(11)60055-7
- Ferrara G, Murray M, Winthrop K, Centis R, Sotgiu G, Migliori GB, et al. Risk factors associated with pulmonary tuberculosis: smoking, diabetes and anti-TNF drugs. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 May; 18(3): 233-40. doi: 10.1097/MCP.0b013e328351f9d6
- Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*. 2009 May; 48(10): 1413-19. doi: 10.1086/598191
- Bernabe-Ortiz A, Carcamo CP, Sanchez JF, Rios J. Weight variation over time and its association with tuberculosis treatment outcome: a longitudinal analysis. *PLoS One*. 2011 Apr; 6(4): e18474. doi: 10.1371/journal.pone.0018474
- 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 Feb; 10(2): 103-11. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70330-5
- 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]. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases*. 2010; 5(1): 14-17. [Article in Persian]
- Moosazadeh M, Nasehi MM, Amiresmaili M R, Nezammahalleh A. [Efficiency of directly observed treatment short-course (DOTS) strategy in treating patients with smear positive pulmonary tuberculosis]. *J Zabol Uni Med Sci Health Service*. 2013; 4(4): 47-56. [Article in Persian]
- World Health Organization (WHO). International Standard for tuberculosis care. 3rd ed. 2014. Available at: http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf. Accessed 3 July 2016
- Arab Borzou Z, Afzal Aghaei M, Esmaeli H, Samiei A, Jamali J, Mohammadzade Lari Sh. [Evaluating related factors with sputum smear negation at the end of the second month of tuberculosis treatment]. *Med J Mashad Univ Med Sci*. 2016; 58(10): 547-54. [Article in Persian]
- Banu Rekha VV, 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 Nov; 126(5): 452-58.

23. Caetano Mota P, Carvalho A, Valente I, Braga R, Duarte R. Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis. *Rev Port Pneumol*. 2012 Mar-Apr; 18(2): 72-79. doi: 10.1016/j.rppneu.2011.12.005 [Article in English, Portuguese]

24. Gopi PG, Chandrasekaran V, Subramani R, Santha T, Thomas A, Selvakumar N, et al. Association of conversion & cure with initial smear grading among new smear positive pulmonary tuberculosis patients treated with Category I regimen. *Indian J Med Res*. 2006 Jun; 123(6): 807-14.

25. Garrido Mda S, Penna ML, Perez-Porcuna TM, de Souza AB, Marreiro Lda S, 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. doi: 10.1371/journal.pone.0039134

26. Kuaban C, Bame R, Mouangue L, Djella S, Yomgni C. Non conversion of sputum smears in new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Yaoundé, Cameroon. *East Afr Med J*. 2009 May; 86(5): 219-25.

27. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Ai-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Jan; 10(1): 74-79.

28. Khazaei S, Kousehloou Z, Karami M, Zahiri A, Bathaei J. [Time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis and its determinants: A retrospective cohort study in Hamadan province, Iran]. *Iran J Epidemiol*. 2012; 9(1): 32-40. [Article in Persian]

29. Behnaz F, Mohammadzadeh M, Mohammadzade G. Five-year assessment of time of sputum smears conversion and outcome and risk factors of tuberculosis patients in central Iran. *Tuberc Res Treat*. 2015; Article ID: 609083. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/609083>

30. Farazi A, Jabari Asl M, Sofiyan M. [Effect of smear positive pulmonary tuberculosis patients on treatment

response]. *J Med Counc I.R. Iran*. 2011; 29(2): 150-56. [Article in Persian]

31. Bouti Kh, Aharmim M, Marc K, Soualhi M, Zahraoui R, Benamor J, et al. Factors influencing sputum conversion among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Morocco. *ISRN Pulmonology*. 2013; Article ID: 486507. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/486507>

32. Lee HY, Chae KO, Lee CH, Choi SM, Lee J, Park YS, et al. Culture conversion rate at 2 months of treatment according to diagnostic methods among patients with culture-positive pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014; 9(8): e103768. doi: 10.1371/journal.pone.0103768

33. Fortún J, Martín-Dávila P, Molina A, Navas E, Hermida JM, Cobo J, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: are there implications for removal of respiratory isolation? *J Antimicrob Chemother*. 2007 Apr; 59(4): 794-98.

34. Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Diabetes is a risk factor for pulmonary tuberculosis: a case-control study from Mwanza, Tanzania. *PLoS One*. 2011; 6(8): e24215. doi: 10.1371/journal.pone.0024215

35. Wang CS, Yang CJ, Chen HC, Chuang SH, Chong IW, Hwang JJ, et al. Impact of type 2 diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. *Epidemiol Infect*. 2009 Feb; 137(2): 203-10. doi: 10.1017/S0950268808000782

36. Prasad P, Gounder S, Varman S, Viney K. Sputum smear conversion and treatment outcomes for tuberculosis patients with and without diabetes in Fiji. *Public Health Action*. 2014 Sep; 4(3): 159-63. doi: 10.5588/pha.14.0023

37. Yaghini N, Mahmoodi M, Asadikaram GhR, Hassanshahi GhH, Khoramdelazad H, Arababadi MK. [Serum levels of interleukin10 (IL-10) in patients with type 2 diabetes]. *Iran Red Crescent Med J*. 2011 Oct; 13(10): 752.

Original Paper

Evaluation of factors associated with time to sputum smear conversion in smear-positive pulmonary TB patients in Golestan province, Iran (2009-14)

Sadeghzadeh H (B.Sc)¹, Etemad K (M.D, MPH, Ph.D)^{*2}, Mehrabi Y (Ph.D)³
Hatami H (M.D.MPH)⁴, Riyahi T (M.D)⁵, Kamaliniya HR (M.D, MPH)⁶

¹M.Sc Student of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ²Assistant Professor, Department of Epidemiology, Environmental and Occupational Hazards Control Research Center, Faculty of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ³Professor, Department of Epidemiology, Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ⁴Professor, Department of Master of Public Health, Faculty of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ⁵Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁶General Physician, Deputy for Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* is one of the deadliest infectious diseases in the world. The amount of the bacilli in tuberculosis will reduce rapidly by starting effective antibiotic treatment and the remained bacilli in the sputum will be an important scale to respond to treatment. This study was conducted to evaluate the examin factors associated with the conversion of positive smear to negative one in tubercular-pulmonary patients in Golestan province, in northern Iran.

Methods: This retrospective cohort study was carried out on 2093 patients with smear positive pulmonary tuberculosis registered in Golestan province, northern Iran from March 2009-14 referred to health centers. The outcome of this study was to determine the time of changing to negative of the first smear during the treatment and evaluating its relationship with demographic variables, the density of bacilli in the smear, culture, chest x-ray, diabetes and HIV.

Results: 67.5% of patients among 2093 smear-positive pulmonary tuberculosis patients were conversion rate of smear at the end of the second months. Results of Cox model showed relationship between gender, age, weight, density bacillus smear and culture results at the start of treatment and negative smears ($P < 0.05$). Old age, low weight, high density of bacillus in primary smear in the beginning of treatment and increasing of the number of colonies in culture of positive smear patients were considered as predictor factors in changing positive smear to negative one.

Conclusion: This study revealed that Conversion rate and treatment success in Golestan province was less than what was expected.

Keywords: Tuberculosis, Sputum smear, Time Sputum conversion

* Corresponding Author: Etemad K (M.D, MPH, Ph.D), E-mail: etemadk@gmail.com

Received 27 Aug 2016

Revised 9 Jan 2017

Accepted 25 Feb 2017