مجله تخصصی اپیدمیولوژی ایران؛ ۱۳۸۹، دوره ٦، شماره ۱: صفحات ۳۲- ۲٦.

مقاله پژوهشی

ارزیابی تست کوانتی فرون طلایی در تشخیص توبرکلوزیس

حسین لشکردوست[۱]، بهرام ضیغمی[۲]، محمود محمودی[۳]، جعفر حسن زاده[٤]، اندیشه حامدی[٥]، سید حمید رضا طباطبایی[٦]، فرهاد سمیعی منش[۷]، منصور کشفی[۸]

[۱] کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، ایران
[۲] استاد آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران
[۳] استاد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
[٤] استادیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران
[٥] کارشناس بهداشت عمومی، دانش آموخته دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران
[٦] استادیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران
[۷] آزمایشگاه ایمونولوژی بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
[۸] مربی، گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران
نویسنده رابط: حسین لشکردوست، نشانی: بجنورد، خیابان طالقانی، خیابان هنر، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی. تلفن: ۰۵۸۴-۲۲۴۶۰۹۴،
نمابر: ۰۵۸۴-۲۲۴۶۱۴۴، پست الکترونیک: doostaria@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۲/۲۱؛ پذیرش: ۱۳۸۸/۸/۲

مقدمه و اهداف: بدلیل وجود معایب تست‌های روتین تشخیص سل، تصمیم‌گیری برای درمان این بیماری، بر اساس مجموعه چند تست تشخیصی است. پژوهش حاضر با هدف ارزیابی تست تشخیصی کوانتی فرون طلایی در تشخیص سل صورت پذیرفته است.

روش کار: مطالعه حاضر یک پژوهش از نوع بررسی تست‌ها می‌باشد. بررسی بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به سل و ۴۶ فرد سالم صورت پذیرفت. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از شاخص‌های آماری حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی، نسبت‌های درستنمایی، نسبت شانس و تجزیه و تحلیل منحنی مشخصه عملکرد استفاده شده است.

نتایج: شاخص‌های اعتبار کوانتی فرون (با فاصله اطمینان ٪ ۹۵) در پژوهش حاضر به قرار زیر است: حساسیت ٪۹۰/۰ (۹۷/۶-۷۳/۰)، ویژگی ٪۹۵/۷ (۹۹/۳-۸۳/۸)، ارزش اخباری مثبت ۹۳/۱ (۹۸/۹-۷۶/۳)، ارزش اخباری منفی ۹۳/۶ (۹۸/۴-۸۱/۳)، سطح زیر منحنی ROC برابر ۰/۹۴۲ (۱/۰-۰/۸۸)بود، که به طور معنی‌داری از سطح زیر منحنی به دلیل شانس، در این تجزیه و تحلیل تفاوت داشت (P<۰/۰۰۰۱). در تجزیه و تحلیل این منحنی، بهترین نقطه مرزی برای تست تشخیصی کوانتی فرون برابر ۰/۳۵ واحد بین‌المللی بود.

نتیجه‌گیری: با وجود شاخص‌های اعتبار قابل قبول، و از طرفی هزینه نسبتا سنگین برای تست کوانتی فرون، پیشنهاد می‌شود که از این تست فقط برای تشخیص سل‌های ریوی اسمیر منفی و خارج ریوی کشت منفی، سل کودکان و ارزیابی موارد تماس با بیماران سلی استفاده شود.

واژگان کلیدی: تست‌های تشخیصی، کوانتی فرون، شاخص‌های روایی، سل

مقدمه

بیماری سل در بین مجموعه بیماری‌های عفونی و از جمله بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن، از اولویت اساسی برخوردار است. از سل به عنوان فوریت جهانی نام برده می‌شود. این بیماری هر ساله انسان‌های بیشتری را نسبت به ایدز و مالاریا به کام مرگ می‌کشاند و بر روی بار کلی بیماری‌ها و از جمله شاخص دالی، افزایش موارد مقاوم به دارو، و همچنین افزایش احتمال ابتلای افراد اچ. آی. وی مثبت به سل، تأثیرات قابل توجهی دارد. بیماری سل دارای مرتبه هفتم در بار جهانی بیماری‌ها بر اساس معیار دالی است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۰ همچنان جایگاه کنونی خود را حفظ کند. در حال حاضر یک بررسی کامل برای تشخیص بیماری سل شامل تاریخچه پزشکی، معاینه بالینی، رادیو گرافی از ارگان مشکوک، و بررسی‌های میکروب شناسی است. نیز می‌توان تست پوستی توبرکولین، جراحی بیوپسی و سایر بررسی‌ها را در این ارزیابی وارد نمود. اکثر تست‌های تشخیصی روتین سل معایبی دارند و تصمیم‌گیری برای درمان ضد سل بر اساس مجموعه چند تست تشخیصی است. تشخیص قطعی و صد در صد بیماری توبرکلوزیس از طریق یافتن باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در نمونه‌های بالینی که از بیمار گرفته می‌شود، به دست می‌آید (ویژگی ۱۰۰ درصد)؛ در نتیجه، دیگر بررسی‌ها و تست‌های تشخیصی سل، صد در صد قطعی نیستند. روش‌هایی که در اکثر

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-30]

نقاط جهان برای تشخیص بیماری سل از آن‌ها استفاده می‌شود، به طور کلی به دسته‌های زیر تقسیم‌بندی می‌شوند:

۱- شرح حال و تاریخچه پزشکی بیمار

۲- معاینه بالینی

۳- بررسی‌های میکروبشناسی[خلط، برونکوسکوپی، بیوپسی، واکنش زنجیره پلیمراز[۱] و سایر روش‌های میکروبشناسی]

۴- رادیوگرافی

۵- تست پوستی توبرکولین

۶- روش‌های آزمایشگاهی نوین و در حال پژوهش و ارزیابی

تست تشخیصی کوانتی فرون، مکانیسم غیر مستقیمی را برای پی‌بردن به عفونت اختصاصی با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می‌کند. مطالعات مربوط به ارزیابی این تست تشخیصی در سایر کشورها صورت پذیرفته است و تا کنون پژوهش مستندی درباره ارزیابی این تست در کشور منتشر نشده است. خلاصه نتایجی که قبلا روی بعضی از شاخص‌های اعتبار این تست تشخیصی، صورت گرفته است، در جدول شماره ۱ خلاصه شده است (۱۰-۱). به دلیل پایین بودن شاخص‌های اعتبار آزمایش‌های روتین سل، هزینه‌های زیادی صرف تشخیص‌های بعدی، بار اضافی درمان‌های نامناسب و هزینه‌های مربوط به عدم تشخیص بیماران می‌شود (۱۱،۱۲). با توجه به اهمیت بیماری سل و نیز معایب، کاستی‌ها و محدودیت‌های آزمون‌های تشخیصی روتین در مورد این بیماری، جایگزینی آزمایش یا وسیله تشخیصی که محدودیت و معایب سایر روش‌ها را نداشته باشد، ضروری به نظر می‌رسد. پژوهش حاضر با هدف ارزیابی آزمون تشخیصی کوانتی فرون طلایی و بررسی مزایا، معایب و کاربرد آن در نظام بهداشتی- درمانی کشور، صورت پذیرفته است.

روش کار

مطالعه حاضر یک پژوهش از نوع بررسی تست‌ها است. روش نمونه‌گیری به صورت آسان و از افراد مناسب در دسترس بیمار و سالم بوده است. جامعه بیماران مورد مطالعه کلیه بیماران مبتلا به سل (که تحت پوشش مراکز بهداشتی- درمانی مرکز بهداشت شماره ۲ شهرستان مشهد بوده‌اند)، است. معیارهای ورود و خروج افراد شرکت کننده در این مطالعه از قرار زیر بوده است: بیمارانی واجد شرایط ورود به مطالعه بودند که از موارد جدید تشخیص داده شده بودند؛ به عبارت دیگر بیمارانی که کمتر از دو ماه از تشخیص بیماری آن‌ها می‌گذشت، واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. افراد گروه کنترل هم از داوطلبان در دسترس انتخاب شدند که کمترین شانس ابتلا به بیماری سل یا عفونت سلی داشتند. موارد در نظر گرفته شده برای احتمال کم از نظر وجود بیماری یا عفونت سلی برای افراد شاهد، موارد زیر بودند: عدم سابقه تماس مستقیم با فرد مسلول، عدم وجود علایم بالینی دال بر وجود بیماری سل (ریوی یا خارج ریوی)، در نظر گرفتن محل زندگی که در مجاورت محل سکونت افراد مسلول نباشد. آزمون طلایی[۲] به کار رفته در این مطالعه شامل تشخیص میکروبشناسی نمونه‌های مورد بررسی، به همراه تشخیص قطعی توسط پزشک متخصص مراکز بهداشتی- درمانی، بود.

تعداد نمونه مورد نیاز طبق معادله زیر محاسبه گردیده است(۱۳):

$$n=\frac{[z_{1-\beta}\sqrt{\pi(1-\pi)}]+[z_{1-\alpha}\sqrt{(\pi-\delta)(1-\pi+\delta}]}{\delta^2}$$

در این فرمول، احتمال خطاهای نوع اول (α) و دوم (β)، هر دو، ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

π: حساسیت یا (ویژگی) مورد انتظار آزمون: حساسیت مورد انتظار آزمون مورد بررسی ۹۰ درصد و ویژگی آن را ۹۸ درصد در نظر گرفتیم.

δ: (خطا) حد پائینی فاصله مورد انتظاری است که با حساسیت یا ویژگی مورد انتظار در نظر گرفته می‌شود. این مقدار برای حساسیت ۰/۲۵ و برای ویژگی آزمایش ۰/۱۵ در نظر گرفته شده است. در نتیجه نیاز به ۳۰ بیمار و ۴۶ فرد غیر بیمار بوده، و کل نمونه مورد نیاز ۷۶ نفر بود.

کوانتی فرون طلایی یک آزمایش خونی است که مقدار اینتر فرون گاما[۳] آزاد شده (به وسیله سلول‌های خونی در پاسخ به آنتی ژن) را اندازه‌گیری و مقایسه می‌کند. در این آزمایش، تولید اینتر فرون گاما در تمام خون (که با آنتی ژن‌هایی شامل دو پروتئین اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به نام‌های ESAT-6[۱] و CFP-10[۲] هستند، توسط گلبول‌های سفید تحریک به تولید می‌شوند) اندازه گیری می‌شود. دستورالعمل سنجش اینتر فرون گاما برای تست تشخیصی کوانتی فرون، در داخل بسته

[۱] PCR: Polymerase Chain Reaction

[۲] Gold Standard

[۳] IFN

[۱] Early Secretory Antigen Target-6

[۲] Culture Filtrate Protein-10

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-30]

بندی شرکت سازنده کیت آزمایشگاهی وجود دارد. بعد از نمونه‌گیری، نمونه‌های خون باید همراه با آنتی ژن‌های تست درون لوله‌ها، بین ۲۴-۱۶ ساعت انکوبه شود. لوله‌های آزمایش شامل دو ترکیب از پپتیدهای مصنوعی است که نماینده ESAT-6 و CFP-10 به عنوان آنتی ژن‌های آزمایش است. و نیز شامل فیتو هماگلوتینین (میتوژنی که به عنوان کنترل کننده عیار مثبت به کار می‌رود) و سالین (نمونه خنثی که سطح زمینه‌ای اینترفرون گاما را اندازه‌گیری می‌کند) است. بعد از انکوباسیون، غلظت اینترفرون گاما رها شده از طریق تفریق مقدار آن در نمونه خنثی خون[۴] از مقدار ESAT-6 و CFP-10 یا پلاسمای تحریک شده با میتوژن، مشخص می‌شود. نتایج کوانتی فرون را می‌توان به وسیله نرم‌افزاری که توسط کارخانه تولید کننده فراهم شده است نیز محاسبه کرد (۱۴). به منظور کاهش تورش ناشی از آزمایش کننده، بیمار یا سالم بودن نمونه‌ها برای آزمایش‌گر نا معلوم بوده است.

به طور خلاصه مراحل انجام آزمایش کوانتی فرون به شرح ذیل است:

۱- جمع‌آوری خون

۲- انکوبه سازی و آماده کردن پلاسما

۳- انجام آزمایش الایزا

۴- تجزیه و تحلیل داده‌ها

روش اجرای پژوهش به این صورت بوده است که پس از خرید کیت آزمایشگاهی کوانتی فرون، تهیه وسایل لازم و نیز کسب اجازه از معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی خراسان رضوی، نمونه‌گیری از افراد واجد شرایط مطالعه، انجام شد. از بیماران مناسبی که به مراکز بهداشتی شهری مراجعه می‌کردند، پس از کسب رضایت نامه اخلاقی و امضای آن و نیز پر کردن پرسشنامه تحقیق، مقدار ۴ سی سی خون گرفته می‌شد. سپس نمونه‌های خون بنا به توصیه شرکت سازنده کوانتی فرون، و ظرف مدت کمتر از ۲ ساعت، به آزمایشگاه ایمونولوژی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد فرستاده می‌شد. نمونه‌های خون به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتیگراد نگهداری می‌شدند و پس از جمع‌آوری پلاسما در ۷۰- درجه سانتی‌گراد فریز و نگهداری شدند. از داوطلبین سالم واجد شرایط هم با شرایط مشابهی نمونه‌ها به دست می‌آمد و فریز می‌شدند. جمع‌آوری نمونه‌ها از ۲۵ آبان ۱۳۸۷ تا ۱۲ دی ۱۳۸۷ صورت پذیرفت. از افرادی که حاضر به شرکت در مطالعه و خون دهی نبودند، بررسی به عمل نیامد. پس از جمع‌آوری کل نمونه‌های لازم، آزمایش کوانتی فرون با روش الایزا انجام شد و داده‌های بدست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از شاخص‌های آماری حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی، نسبت‌های درستنمایی، نسبت شانس، تجزیه و تحلیل منحنی مشخصه عملکرد(ROC)[۳] و آزمون آماری کای دو استفاده شده است. فاصله اطمینان ۹۵ در صد برای قضاوت آماری در نظر گرفته شده است. از نرم افزارهای آماری SPSS، Epi Info و Excel برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید (۱۵).

یافته ها

بررسی بر روی ۷۶ نمونه انجام شد. این نمونه ها شامل ۳۹ مرد و ۳۷ زن بودند. دامنه سنی افراد بین ۱۱ تا ۷۵ سال با میانگین ۳۷/۲ (انحراف معیار ۱۵/۷) و میانه ۳۵ سال بود. کل افراد شامل ۳۰ بیمار و ۴۶ غیر بیمار بود. از ۳۰ بیمار، ۲۴ نفر سل ریوی و ۶ نفر سل خارج ریوی داشتند.

جداول شماره ۲ و ۳، شاخص‌های اعتبار به دست آمده در این مطالعه را برای تست کوانتی فرون نشان می‌دهد. شاخص‌های اعتبار کوانتی فرون (با فاصله اطمینان ٪ ۹۵) در پژوهش حاضر به قرار زیر است: حساسیت ٪۹۰/۰ (۹۷/۶-۷۳/۰)، ویژگی ٪۹۵/۷ (۹۹/۳-۸۳/۸)، ارزش اخباری مثبت ٪۹۳/۱ (۹۸/۹-۷۶/۳)، ارزش اخباری منفی ٪۹۳/۶ (۹۸/۴-۸۱/۳)، در صد مثبت کاذب و منفی کاذب به ترتیب ۴/۳ و ۱۰/۰، نسبت درستنمایی مثبت ۲۰/۹ (۸۰/۶-۵/۲)، نسبت درستنمایی منفی ۰/۱ (۰/۳-۰/۰۳) و نسبت شانس مثبت شدن کوانتی فرون در بیماران نسبت به غیر بیماران ۲۰۰/۳ (۱۳۲۹/۳-۳۰/۵) برابر بوده. حساسیت در زنان ۸۵/۷ و در مردان ۹۳/۸ در صد بود، که از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده (P=۰/۴). ویژگی در هر دو گروه برابر ۹۵/۷ در صد بوده. توافق کلی کوانتی فرون با آزمون استاندارد در مطالعه، ۹۳/۴ در صد بوده. آماره کاپا نیز به طور معناداری بالاتر از ۰/۷۵ بود (جدول شماره ۳). کاپای ۰/۸۶۲ به دست آمده، نشان از توافق بسیار خوب بین این دو تست است.

[۳] Receiver Operating Characteristics

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-30]

جدول شماره ۱- مقایسه نتایج بررسی‌های گذشته بر روی شاخص‌های اعتبار کوانتی فرون

شماره منبع	نوع مطالعه	حساسیت (٪)	ویژگی (٪)	%PPV*	%NPV†	LR+‡	LR-§
۱	پژوهشی	۶۴	-	-	-	-	-
۲	پژوهشی	۹۳	۱۰۰	۱۰۰	۹۵	۳۷/۱	۰/۱
۳	پژوهشی	۶۰	-	۲۳	۸۶	-	-
۴	متا آنالیز	۷۰	۹۶	-	-	-	-
۵	پژوهشی	۹۳	۹۸	-	-	-	-
۶	متا آنالیز	۷۵	-	-	-	-	-
۷	پژوهشی	۸۵	-	۸۰	-	-	-
۸	پژوهشی	۸۱	-	-	-	-	-
۹	پژوهشی	۷۰	۹۱	-	-	-	-
۱۰	پژوهشی	۸۹	-	-	-	-	-

* ارزش اخباری مثبت

† ارزش اخباری منفی

‡ نسبت درستنمایی مثبت

§ نسبت درستنمایی منفی

تجزیه و تحلیل منحنی ROC برای تست کوانتی فرون که شکل ۱ را حاصل نموده ، به قرار زیر است: سطح زیر منحنی ROC برابر ۰/۹۴۲ (۱/۰-۰/۸۸)بود، که به طور معنی‌داری از منحنی شانس در این تجزیه و تحلیل تفاوت داشت (P<۰/۰۰۰۱). در تجزیه و تحلیل این منحنی، بهترین نقطه مرزی برای تست تشخیصی کوانتی فرون برابر ۰/۳۵ واحد بین‌المللی بود. این نقطه همان نقطه‌ای است که شرکت سازنده کوانتی فرون پیشنهاد کرده است. حاصلضرب حساسیت (۰/۹۰۰) در ویژگی (۰/۹۵۷) در این نقطه مرزی برابر ۰/۸۶۱ بوده است (جدول شماره ۴). لازم به ذکر است که قیمت تمام شده انجام تست کوانتی فرون برای هر نفر در زمان پژوهش، حدود ۴۳۰۰۰۰ ریال بوده است.

بحث

در این مطالعه بر آن شدیم تا کاربرد تست تشخیصی کوانتی فرون را در برنامه کشوری مبارزه با سل ارزیابی کنیم. تاکنون پژوهش‌های بسیاری در زمینه روش‌های جدید تشخیص سل (از جمله بر روی کوانتی فرون) در سایر کشورها صورت گرفته است. ولی پژوهش‌های مناسبی که برای مقایسه نتایج تحقیق در این مطالعه لازم بود، به صورت معدودی وجود داشتند. پژوهش‌های قبلی، باید معیارهای زیر را برای ورود به مطالعه حاضر می‌داشتند: ۱- بررسی بر روی تست کوانتی فرون ۲- بررسی حداقل یکی از شاخص‌های روایی (حساسیت، ویژگی،...) و ۳- نماینده بودن افراد مورد پژوهش برای جامعه بیمار و سالم. گفتنی است که این سه معیار با هم در نظر گرفته شده است تا نتایج مطالعات با هم قابل مقایسه باشند. عمده مطالعاتی که اخیراً صورت پذیرفته‌اند، بر روی تست‌های کوانتی فرون، الی- اسپات، PCR و دو یا سه نوع تست بودند. از آنجا که هدف اصلی از تولید تست‌های جدید (مانند کوانتی فرون و الی- اسپات)، کشف موارد عفونت یافته به سل بودند است، در اکثر مطالعات انجام شده، جامعه پژوهش، موارد عفونت یافته (سالم یا بیمار) و افراد با احتمال کم از نظر وجود عفونت سلی بودند؛ که نتایج چنین مطالعاتی با مطالعه حاضر قابل مقایسه نیست. بررسی‌های مشابه هم اکثرا بر روی دو شاخص حساسیت و ویژگی (و مخصوصاً حساسیت به تنهایی) تمرکز داشتند. در نتیجه پس از بررسی متعدد بانک‌های اطلاعاتی در دسترس، پژوهش‌هایی که در جدول شماره ۱ لیست شده‌اند، انتخاب شدند. همچنین تا اتمام پژوهش حاضر، پژوهش مشابه و مستندی در ایران پیدا نشد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-30]

جدول شماره ۲- شاخص‌های اعتبار کوانتی فرون با فواصل اطمینان ٪۹۵ (تعداد نمونه: ۷۶ نفر)

شاخص	مقدار برآورد	٪۹۵ فاصله اطمینان
حساسیت	۹۰/۰	۷۳/۰-۹۷/۶
ویژگی	۹۵/۷	۸۳/۸-۹۹/۳
ارزش اخباری مثبت	۹۳/۱	۷۶/۳-۹۸/۹
ارزش اخباری منفی	۹۳/۶	۸۱/۳-۹۸/۴
در صد مثبت کاذب	۴/۳	-
در صد منفی کاذب	۱۰/۰	-
نسبت درستنمایی مثبت	۲۰/۹	۵/۲-۸۰/۶
نسبت درستنمایی منفی	۰/۱	۰/۰۳-۰/۳
نسبت شانس	۲۰۰/۳	۳۰/۵-۱۳۲۹/۳

جدول شماره ۳- شاخص‌های توافق تست کوانتی فرون و آزمون طلایی

در صد توافق	۹۳/۴	-
مقدار کاپا	۰/۸۶۲	۰*/۷۴۴-۰/۹۷۹

***٪۹۵ فاصله اطمینان**

جدول شماره ٤- تجزیه و تحلیل منحنی مشخصه عملکرد (ROC) برای کوانتی فرون

سطح زیر منحنی	۰/۹۴۲
انحراف استاندارد	۰/۰۳۱
٪۹۵ فاصله اطمینان برای برآورد سطح زیر منحنی	۰/۸۸-۱/۰
مقدار P	۰/۰۰۰۱>
بهترین نقطه مرزی برای کوانتی فرون	۰/۳۵ واحد بین‌المللی
حاصلضرب حساسیت در ویژگی، برای بهترین نقطه مرزی	۰/۸۶۱

حساسیت کوانتی فرون در این مطالعه ۹۰ درصد به دست آمد که از دو مطالعه (۲،۵) کمتر بوده است. ولی از هشت مطالعه دیگر بیشتر بوده (۱،۳،۴،۶،۷،۸،۹،۱۰). ویژگی که ما در این مطالعه به دست آوردیم ۹۵/۷ درصد بوده که از مطالعه‌ای که به وسیله دتژن (۲) انجام شد (۱۰۰ در صد) و مطالعه هارادا (۵) (با ویژگی ۹۸ در صد)، کمتر بود. مطالعه سیستماتیکی که پای انجام داده بود (۴)، ویژگی مشابه مطالعه حاضر داشت (۹۶ درصد). ولی در پژوهشی که لی و همکاران (۹) انجام دادند، ویژگی کمتری برای کوانتی فرون بدست آوردند (۹۱ درصد).

ارزش اخباری مثبت و منفی در مطالعه‌ای که دتژن انجام داده بود (۲)، به ترتیب ۱۰۰ و ۹۵ در صد بود که از مطالعه حاضر (با ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۹۳/۱ و ۹۳/۳ درصد) بیشتر بود. ولی این دو شاخص در مطالعه‌ای که دوان (۳) انجام داده بود، بسیار کمتر بوده است (PPV و NPV به ترتیب ۲۳ و ۸۶ درصد). نسبت درستنمایی مثبت در مطالعه ما ۲۰/۹ بوده است که از مطالعه‌ای که دتژن انجام داده بود (۲) کمتر بوده است (با LR+ ۳۷/۱). احتمال نتیجه منفی کوانتی فرون در افراد بیمار نسبت به افراد سالم (نسبت درستنمایی منفی)، در این پژوهش، ۰/۱ برابر بوده که با نسبتی که دتژن و همکارانش به دست آورده بودند، برابر بود. در این مطالعه شانس نتیجه مثبت در بیماران حدود ۲۰۰ برابر غیر بیماران بوده. مطالعه‌ای این شاخص را بدست نیاورده بود. در این پژوهش، تجزیه و تحلیل منحنی ROC، که بهترین و پیشرفته ترین ابزار ارزیابی تست‌های تشخیصی در حال حاضر است (۱۵)، برای تست کوانتی فرون صورت گرفته است. سطح زیر منحنی به دست آمده۰/۹۴۲ بوده که مقدار قابل قبولی برای یک تست تشخیصی است. در این مطالعه، دستورات شرکت سازنده کیت (اجرای تست، نگهداری کیت‌ها و نمونه‌ها، آزمایش الایزا، نحوه خواندن، نقطه مرزی و...) رعایت شد. منطقه مرزی پیشنهادی شرکت سازنده ۰/۳۵ واحد بین‌المللی برای کوانتی فرون است. مطالعه ما هم این نقطه را ایده آل ترین نقطه مرزی دانسته است. حاصلضرب ویژگی در حساسیت در این نقطه ۰/۸۶۱ بوده که بیشترین مقدار ممکن نسبت به سایر نقاط بوده. لی و همکاران (۹)، نقطه مرزی ۰/۱۳ واحد بین‌المللی را پیشنهاد کرده بودند، در آن مطالعه، این نقطه نسبت به نقطه پیشنهادی شرکت سازنده (۰/۳۵ واحد بین‌المللی)، حساسیت را از ۰/۷ به ۰/۸۶ افزایش، و ویژگی را از ۰/۹۱ به ۰/۸۷ کاهش می‌داد.

از نقاط ضعف تست‌هایی که سنجش اینتر فرون گاما را انجام می‌دهند، وجود نتایج نامشخص[1] (علاوه بر بیمار و سالم) است. در این حالت به ناچار آزمایش باید تکرار شود. خوشبختانه مطالعه ما نتیجه نا مشخص نداشت.

در مطالعاتی که قبلا بر روی روایی کوانتی فرون، در جوامع مختلف، انجام شده است، نتایج متغیری دیده می‌شود که مهم‌ترین عامل در تغییر نتایج را می‌توان شیوع متفاوت عفونت سلی در افراد گروه کنترل در هر مطالعه صورت گرفته، دانست. از آنجا که

[1] Indeterminate results

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-30]

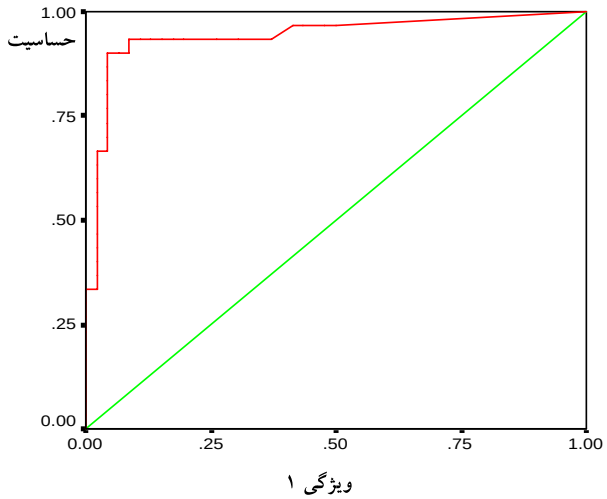
عفونت سلی رابطه بسیار قوی با شیوع و بروز بیماری سل (مخصوصا نوع اسمیر مثبت) دارد، و مطالعات گذشته، در جوامع متفاوت از نظر بار بیماری سل، انجام گرفته است، توجیه این تفاوت‌ها منطقی به نظر می‌رسد. در این مطالعه بیمارانی انتخاب شده‌اند که تست میکروب‌شناسی آنان علاوه بر تشخیص پزشک مثبت باشد تا به ویژگی نزدیک به صد در صد برسد. افراد کنترل هم از افرادی انتخاب شدند که کمترین شانس ابتلا به عفونت و بیماری سل داشته باشند. از آنجا که تاکنون آزمون طلایی مناسب و دقیقی برای تفکیک موارد غیر بیمار عفونت یافته از افراد سالم کشف نشده است (بر طبق مطالعات گذشته، حتی توبرکولین هم آزمون مناسبی نمی‌باشد)، مهم‌ترین مشکل در مطالعات مربوط به ارزیابی تست‌های تشخیصی سل که با روش‌های ایمونولوژیک انجام می شوند، تفکیک موارد عفونت یافته غیر بیمار از افراد سالم است. در نتیجه بهترین راه تفکیک این افراد، در حال حاضر، ارزیابی سابقه تماس افراد با باکتری عامل بیماری سل است که در این مطالعه به آن پرداخته شده است.

خلاصه‌ای از مزایا و معایب تست تشخیصی کوانتی فرون را که از این مطالعه و مطالعات قبلی به دست آمده است، می‌توان به شرح ذیل نام برد:

مزایای کوانتی فرون: جواب‌گیری سریع (در کمتر از ۳۰ ساعت)، کاملاً اختصاصی بودن تست تشخیصی، شاخص‌های اعتبار خوب و قابل قبول مخصوصاً در جمعیت‌های با فراوانی کم توبرکلوزیس و قابلیت تکرار آزمایش به صورت نامحدود.

معایب کوانتی فرون: وابسته بودن کشور به واردات کیت از خارج کشور؛ هزینه گزاف اجرای این تست تشخیصی در حال حاضر؛ مشکلات خونگیری، همکاری و رضایت بیماران به خون دهی؛ وجود دقت کافی در فرایند قبل تا بعد از آزمایش (از خونگیری تا خواندن جواب آزمایش)؛ لزوم امکانات آزمایشگاهی با قابلیت انجام الایزا؛ لزوم وجود افراد آموزش دیده و ماهر در زمینه انجام تست‌های مربوط به الایزا؛ مقرون به صرفه نبودن انجام یک آزمایش برای تنها یک نفر (در حال حاضر کیت‌های موجود در بازار، باید برای حدود ۳۰ نفر با هم اجرا شود تا حداقل هدر رفتن کیت را داشته باشیم)؛ احتمال وجود نتایج نامشخص؛ عدم شناسایی و تشخیص بین فرد عفونت یافته و فرد بیمار با انجام این تست؛ محدودیت در اجرای این تست تشخیصی در جوامع با شیوع نسبتا بالای توبرکلوزیس.

از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به تعداد نسبتاً کم افراد مورد پژوهش اشاره کرد که به لحاظ بار مالی ایجاد شده،



نمودار شماره ۱- منحنی مشخصه عملکرد (ROC) برای تست تشخیصی کوانتی فرون

توان انجام مطالعه روی افراد بیشتر مقدور نبود. ولی با استناد به منبع شماره ۱۵، که مطالعات مربوط به تست‌های تشخیصی را به سه رتبه از لحاظ توان مطالعه نموده است، مطالعه حاضر در رتبه دوم قرار می‌گیرد. از محدودیت‌های دیگر این مطالعه، انجام نشدن پژوهش مستندی درباره کوانتی فرون در کشور و نیز کمبود مطالعاتی بوده که تست‌های تشخیصی را با آزمون‌های قوی آماری ارزیابی کند.

نتیجه‌گیری

در یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان نتایج کاربردی زیر را از پژوهش حاضر برداشت کرد:

علیرغم روایی قابل قبول تست کوانتی فرون، کاربرد این تست بنا به بار مالی نسبتاً سنگینی که ایجاد می‌کند، در همه موارد ضروری به نظر نمی‌رسد. پیشنهاد می‌شود که از این تست برای تشخیص سل‌های (ریوی و خارج ریوی) اسمیر و کشت منفی، سل کودکان و ارزیابی موارد تماس با بیماران سلی استفاده شود. لذا همچنان می‌توان از برنامه جاری مبارزه با سل به عنوان اولین و مقرون به صرفه ترین روند تشخیصی استفاده کرد. اجرای آزمایش کوانتی فرون، فقط در مواردی که با تست‌های تشخیصی روتین نتوان به وجود یا عدم وجود بیماری در شخص مشکوک به سل پی برد، ضروری به نظر می‌رسد.

با توجه به شاخص‌های اعتبار قابل قبول کوانتی فرون در تحقیق به عمل آمده، و هزینه گزاف خرید کیت آزمایشگاهی تست مزبور، لزوم خود کفا بودن کشور عزیزمان در تولید کیت‌های آزمایشگاهی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-30]

که سنجش اینترفرون گاما را انجام می‌دهند، از لحاظ اقتصاد سلامت امر ضروری به نظر می‌رسد.

توصیه می‌شود که برای ارزیابی کامل تر روی تست کوانتی فرون، موارد زیر بررسی شوند: تاثیر نقص سیستم ایمنی بدن بر شاخص‌های اعتبار کوانتی فرون؛ بررسی اثر درمان ضد سل بر شاخص‌های اعتبار کوانتی فرون؛ تحلیل هزینه اثر بخشی کوانتی فرون در برنامه کشوری مبارزه با سل؛ ارزیابی کوانتی فرون برای آزمون طلایی برای عفونت سلی.

تشکر و قدردانی

از راهنمایی‌های علمی و فنی ارزشمند آقای علی احمدی (دانشجوی Ph.D اپیدمیولوژی) و آقای دکتر رضا ایمانی (ریاست محترم دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد) و نیز از همکاری صمیمانه سرکار خانم دکتر هما کاوه، و آقایان دکتر محمد حسن نمایی و دکتر محمد پیری و پرسنل محترم مراکز بهداشتی- درمانی شهری مرکز بهداشت شماره ۲ شهرستان مشهد، در پیدا کردن نمونه‌های مناسب برای مطالعه سپاسگزاری می‌شود. از داوطلبین و بیماران محترم که حاضر به شرکت در این پژوهش شدند، سپاسگزاریم. پژوهش حاضر از طرح مصوب شماره ۴۱۵۵ معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تأمین اعتبار گشته است. از همکاری مرکز تحقیقات ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد قدردانی می‌شود.

منابع

1- Adetifa IM, Lugos MD, Hammond A, Jeffries D, Donkor S, Adegbola RA, et al. Comparison of two interferon gamma release assays in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in the Gambia. BMC Infect Dis 2007; 7: 122.
2- Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon-γ release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of Tuberculosis, CID 2007; 45: 322-8.
3- Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low Sensitivity of a Whole-Blood Interferon-γ release assay for detection of active tuberculosis, CID 2007; 44: 69-73.
4- Pai M, Zwerling A, Menzies D, Systematic Review: T-Cell–based assays for the diagnosis of latent Tuberculosis infection: an update, Ann Intern Med 2008; 149.
5- Harada N., Higuchi K, Yoshiyama T, Kawabe Y, Fujita A, Sasaki Y, et al, Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection, J Infect 2008; 56: 348-53.
6- Pai M, Menzies D, Interferon-γ Release Assays: What is their role in the diagnosis of active Tuberculosis? CID 2007; 44: 74-77.
7- Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN, et al, Prospective evaluation of whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active Tuberculosis, CDLI 2005; 12, 491-6.
8- Britton WJ, Gilbert GL, Wheatley J, Leslie D, Rothel JS, Jones SL, et al. Sensitivity of human gamma interferon assay and tuberculin skin testing for detecting infection with Mycobacterium tuberculosis in patients with culture positive tuberculosis, Tuberculosis 2005; 85, 137-45.
9- Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh Y-M, Lim C-M, et al. Comparison of two commercial interferon-γ assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection, Eur Respir J 2006; 28: 24-30.
10- Kang YA, Lee HW, Hwang SS, Um S-W, Han SK, Shim Y–S, et al. Usefulness of Whole-Blood interferon-γ assay and interferon-γ Enzyme-Linked Immunospot assay in the diagnosis of active pulmonary Tuberculosis, CHEST 2007; 132: 959-65.
11- WHO: Tuberculosis. Fact Sheet No 104, , Available at: [http://www.who.int/ mediacentre/ factsheets/ fs104/ en/]. (Accessed December 21 2007)
12- World Health Organization, The Stop TB Strategy, "vision, goal, objectives and targets 2008", Accessed May 9, 2008, Available at: http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/en/index.html
13- Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies, J Clinic Epidemiol 2005; 58.
14- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P. Guidelines for using the Quanti FERON-TB Gold test for mycobacterium tuberculosis infection, CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report 2005; 54.
15- Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. Statistical methods in diagnostic medicine, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2002.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-30]

This document was created with Win2PDF available at http://www.daneprairie.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-30]

Iranian Journal of Epidemiology 2010; 6(1): 26-32.

Original Article

Assessment of Quanti FERON-TB Gold (In-Tube) Test in Tuberculosis Diagnosis

Lashkardoost H[1], Zeighami B[2], Mahmoudi M[3], Hassanzadeh J[4], Hamedi A[5], Tabatabaee HR[6], Sameemanesh F[7], Kashfi SM[8]

1- Epidemiologist, Bojnord University of Medical Sciences, Iran
2- Professor, Epidemiology Department, School of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Iran
3- Professor, Immunology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Iran
4- Assistant Professor, Epidemiology Department, School of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Iran
5- Expert of Public Health, Graduate of Shiraz University of Medical Sciences, Iran
6- Assistant Professor, Epidemiology Department, School of Health, Shiraz University of Medical, Iran
7- Immunology lab, Emam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Iran
8- Public Health Department, School of Health, Shiraz University of Medical Sciences
Corresponding author: Lashkardoost H., doostaria@yahoo.com

Background & Objective: Because of uncertainty in interpretation of some tests for diagnosing TB, decision making for the tuberculosis treatment is based on multiple diagnostic tests. This study was conducted to assess the accuracy of Quanti FERON-TB Gold test in tuberculosis diagnosis.

Methods: The study was carried out on 30 cases and 46 controls. Statistical indices of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, likelihood ratios, odds ratio and Receiver Operating Characteristics (ROC) curve were estimated.

Results: Sensitivity of QFT-G was 90.0% (95% CI=73.0-97.6), specificity 95.7% (95% CI=83.8-99.3), positive predictive value 93.1% (95% CI=76.3-98.9), negative predictive value 93.6% (95% CI=81.3-98.4). The area under ROC curve was 0.942 (95% CI=0.88-1.00), that significantly differed from chance diagonal area (P<0.0001). The optimum cut point for the Quanti FERON-TB Gold test was 0.35 IU/ml, with sensitivity of 0.90 and specificity of 0.957.

Conclusions: The Quanti FERON-TB Gold test displayed good validity indices in this study. Since the utility of this test has a high cost therefore this test would not be offered for routine tuberculosis detection. It suggested that this test are applicable for smear and culture negative tuberculosis, child tuberculosis, and assessment of TB contact tracing.

Keywords: Diagnostic tests, Quanti FERON, Validity indices, Tuberculosis

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-30]