

مقایسه ارزش تشخیصی روش القای خلط و برونکوسکوپی در تشخیص سل در افراد مشکوک به سل بدون خلط و خلط منفی دکتر بهزاد حسن پور^۱، دکتر شهلا افراسیابیان^۲، دکتر کتایون حاج باقري^۳، دکتر ناصح سیگاری^۴، دکتر ابراهیم قادری^۵

۱- متخصص عفونی، معاون آموزشی بیمارستان توحید سنندج، دانشگاه علوم پزشکی کردستان (مؤلف مسؤول) Behzadmohsenpour@yahoo.com

۲- استادیار گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۳- استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۴- پزشک هماهنگ کننده سل و جذام دانشگاه علوم پزشکی کردستان

چکیده

زمینه و هدف: بررسی اسیر خلط جهت تایید تشخیص سل ریوی توصیه شده است. روش القای خلط یک روش غیر تهاجمی برای نمونه‌گیری خلط است. در مطالعات دیگری روش القای خلط به عنوان یک روش بی‌خطر و مؤثر برای تشخیص میکروبیولوژیک سل در بیماران اسیر منفی گزارش شده است. این مطالعه به مقایسه ارزش تشخیصی روش القای خلط و برونکوسکوپی در تشخیص سل ریوی می‌پردازد.

روش بررسی: ۵۶ بیمار مشکوک به سل بستری شده در بخش عفونی و ریوی بیمارستان توحید سنندج بررسی شدند. القای خلط و برونکوسکوپی در ۲ روز متوالی بر اساس دستورالعمل استاندارد از بیماران بعمل آمد. اسیر نمونه‌های بدست آمده با هر دو روش از نظر وجود باسیل اسید فست بررسی شد. معیارهای خروج شامل آسم شدید یا بیماری انسدادی شدید ریوی و حاملگی بود.

یافته‌ها: از ۵۶ بیمار مشکوک به سل که دارای اسیر خلط منفی و یا بدون خلط بودند، بعد از القای خلط ۸ (۱۴/۳٪) بیمار (۵ بیمار اسیر منفی و ۳ بیمار بدون خلط) مثبت شدند. برونکوسکوپی در ۷ (۱۲/۵٪) بیمار مثبت گردید که این تفاوت معنی‌دار بود ($p=0/000$).

نتیجه‌گیری: روش القای خلط در تشخیص سل ریوی نسبت به برونکوسکوپی، روش دارای خطر کمتر، آسانتر و حساستر است. مطالعه حاضر تایید می‌کند که روش القای خلط با سالین هیپرتونیک یک روش مفید برای افزایش کیفیت تشخیص سل در بیماران دارای اسیر خلط منفی یا بدون خلط است.

کلید واژه‌ها: سل، سل ریوی، القای خلط، تشخیص
وصول مقاله: ۸۶/۷/۱۲ اصلاح نهایی: ۸۶/۹/۴ پذیرش مقاله: ۸۶/۹/۱۰

مقدمه

سال ۱۹۹۳ میلادی، سل را بعنوان یک فوریت جهانی اعلام کرد (۲). پاندمی ایدز و بدنبال آن همراهی سل و ایدز و اپیدمی موارد سل مقاوم به درمان، نگرانی‌های موجود در خصوص سل در دنیا را افزایش داده است (۳،۴).

در سال ۱۹۸۲ نظریه خوشبینانه کنترل بیماری سل تا سال ۲۰۰۰ ارائه شد. در سال

سل یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته شده است و علیرغم تمام موفقیت‌های بدست آمده در زمینه کنترل و پیشگیری بیماری‌های عفونی در دنیا و بخصوص در کشورهای توسعه یافته، بیماری سل هنوز هم بعنوان یک مشکل جدی بهداشت عمومی در دنیا مطرح است (۱). بر همین اساس بود که سازمان بهداشت جهانی در

بهرتر از آن بوده است (۱۸-۱۶). در این روش با وسیله‌ای به نام نبولایزر، سالین هیپرتونیک ۳٪ یا ۵٪ توسط امواج اولتراسوند به ذرات بسیار ریزی تبدیل می‌شود که با استنشاق آن، راه‌های هوایی تحریک شده و باعث ایجاد سرفه می‌شود، همچنین اسمولاریته داخل آئول افزایش یافته و حرکت مایع به داخل آئول اتفاق می‌افتد که با سیلها در آن مایعات تجمع یافته غوطه‌ور می‌شوند (۱۹).

این روش تقریباً غیر تهاجمی بوده و هزینه کمتری نیز به همراه دارد و مطالعات مختلفی بر انجام آن تاکید کرده‌اند (۱۶,۱۸,۲۰) هر چند در برخی مطالعات این روش را در افراد دارای خلط خودبخودی مفید گزارش نکرده‌اند (۲۱-۲۳). Li اعلام کرد که این روش ساده، ارزان و مؤثر است (۲۴). همچنین روش القای خلط به پرسنل کمتری نسبت به برونکوسکوپی احتیاج داشته و آلودگی آن نیز کمتر است (۱۹,۲۵).

این مطالعه به بررسی ارزش تشخیصی القای خلط به عنوان روشی تشخیصی سل ریه در افراد با اسمیر خلط منفی و یا بدون خلط در مقایسه با BAL^۲ توسط برونکوسکوپی می‌پردازد.

روش بررسی

در این مطالعه که به صورت Lab investigation انجام شد، کلیه بیماران (۵۶ نفر) مشکوک به سل ریوی که اسمیر آنها منفی بود یا فاقد خلط بودند و جهت برونکوسکوپی ارجاع داده شدند

۱۹۸۵ موارد سل مجدداً در دنیا رو به افزایش نهاد و اپیدمی اول سل تحت عنوان بازگشت جهانی بیماری سل و سپس اپیدمی دوم تحت عنوان همراهی HIV و سل مطرح شد و اپیدمی سوم یعنی بروز سل مقاوم به دارو بدنبال آن ایجاد شد و در حال حاضر یک سوم مردم دنیا با باسیل سل آلوده شده‌اند (۱,۵).

در حال حاضر سل به عنوان یکی از معضلات سیستم بهداشتی در دنیا مطرح است و سالانه ۸ میلیون مورد جدید سل در دنیا بروز می‌کند (۶). یکی از مشکلات برنامه سل تأخیر در تشخیص بیماران مبتلا به سل ریوی است (۷) که باعث گسترش آلودگی در جامعه می‌گردد و بروز موارد HIV مثبت که تشخیص سل ریوی در آنها مشکل‌تراست نیز به این تأخیر دامن زده است (۸-۱۰).

تشخیص سل ریوی در حال حاضر بر اساس مشاهده مستقیم اسمیر خلط و کشت می‌باشد ولی این روش به تبحر فرد آزمایشگر و کیفیت نمونه خلط وابسته است (۸,۱۱) در حالی که تشخیص سریع و دقیق سل ریوی اسمیر مثبت از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱۲-۱۵).

اخیراً مطالعات فراوانی بر روی نمونه‌گیری خلط از بیماران مشکوک به سل ریوی با کمک نبولایزر و به صورت القای خلط^۱ صورت گرفته است و نتایج چشمگیری نیز در این زمینه بدست آمده است. حتی در بعضی از مطالعات نتایج القای خلط با برونکوسکوپی برابر و یا

با این روش به صورت صبحگاهی و بعد از شستشو دهان بیمار قبل از انجام فرایند انجام شد. در این پژوهش از سالین هیپرتونیک ۵٪ استفاده شد و برونده دستگاه روی ۱ میلی‌لیتر در دقیقه تنظیم گردید. استنشاق بخور تولید شده توسط دستگاه به مدت ۲۰ دقیقه و توسط ماسک و تحت نظر پزشک انجام شد. در صورت بروز علائم تنگی نفس فرآیند قطع شده و بیمار به مدت ۱ ساعت تحت نظر قرار می‌گرفت.

داده‌ها در برنامه آماری SPSS13 وارد شده و توسط تستهای آماری کای دو و فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و صحت روش القای خلط و برونکوسکوپی محاسبه شد و در نهایت صحت تست نیز مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه برونکوسکوپی به عنوان روش استاندارد طلایی تشخیصی در نظر گرفته شد و شاخصهای زیر نیز محاسبه گردید:

$\frac{d}{d+b}$ ویژگی	$\frac{a}{a+c}$ حساسیت
ارزش اخباری مثبت $\frac{a}{a+b}$ ارزش اخباری	
منفی $\frac{d}{c+d}$	

این مطالعه ۸ نفر (۳/۱۴٪) با روش القای خلط و ۷ نفر (۵/۱۲٪) با روش برونکوسکوپی دارای نتیجه مثبت بودند. ۵۳ نفر (۶/۹۴٪) سرفه، ۵ نفر (۹/۸٪) هموپتزی،

مورد بررسی قرار گفتند. پس از جمع‌آوری اطلاعات از طریق پرسشنامه و معاینات بالینی بیماران تحت برونکوسکوپی قرار گرفتند و دو روز بعد برای آنها القای خلط صورت گرفت.

برونکوسکوپی و بال با روش استاندارد و توسط یک پزشک فوق تخصص ریه انجام گرفت. معیار ورود به مطالعه شامل فرد مشکوک به سل (بیمار دارای سرفه بیش از سه هفته) دارای خلط منفی یا بدون خلط و انجام برونکوسکوپی بود. با توجه به خطر برونکوسکوپی و جلوگیری از مسائل اخلاقی در پژوهش، نیاز به انجام برونکوسکوپی به عنوان یک معیار ورود در نظر گرفته شد تا به انجام برونکوسکوپی اجباری در این مطالعه نیاز نباشد. معیارهای خروج شامل حاملگی، نارسایی تنفسی (PO2<90)، نارسایی شدید قلبی، سابقه آسم و سن کمتر از ۱۵ سال بود.

نحوه انجام القای خلط: در صورت رضایت بیمار، نمونه‌گیری

نتیجه القای خلط	بیمار	سالم
+	مثبت حقیقی (a)	مثبت کاذب (b)
-	منفی کاذب (c)	منفی حقیقی (d)

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۶ نفر شامل ۲۹ نفر (۵۱/۸٪) مرد و ۲۷ نفر (۴۸/۲٪) زن مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی ۱۶/۳ ± ۵۶/۳ سال بود. در

القاي خلط	برونکوسکوپي	
	مثبت	منفي
مثبت	۶	۲
منفي	۱	۴۷
جمع	۷	۴۹

حساسیت: ۸۶٪، ویژگی: ۹۶٪، ارزش اخباري مثبت: ۷۵٪، ارزش اخباري منفي: ۹۸٪، صحت: ۹۵٪، منفي کاذب: ۱۴٪

جدول ۲: بررسی آزمون با روش القاي خلط در مقایسه با هر دو روش

نتیجه القاي خلط	ابتلا به سل*		جمع
	مثبت	منفي	
مثبت	۸	۰	۸
منفي	۱	۴۷	۴۸
جمع	۹	۴۷	۵۶

(*) با مثبت شدن اسمیر یکی از نمونه‌های خلط بیمار با روش القاي خلط و یا برونکوسکوپي، بیماران در گروه ابتلا به سل قرار گرفتند.

حساسیت: ۸۹٪، ویژگی: ۱۰۰٪، ارزش اخباري مثبت: ۱۰۰٪، ارزش اخباري منفي: ۹۸٪، صحت: ۹۸٪، منفي کاذب: ۱۱٪

جدول ۳: بررسی آزمون با روش برونکوسکوپي در مقایسه با هر دو روش

نتیجه برونکوسکوپي	ابتلا به سل		جمع
	مثبت	منفي	
مثبت	۷	۰	۷
منفي	۲	۴۷	۴۹
جمع	۹	۴۷	۵۶

حساسیت: ۷۸٪، ویژگی: ۱۰۰٪، ارزش اخباري مثبت: ۱۰۰٪، ارزش اخباري منفي: ۹۶٪، صحت: ۹۶٪، منفي کاذب: ۲۲٪

جدول ۴: رابطه بین موارد مثبت در روش القاي خلط و برونکوسکوپي

القاي خلط	بال	
	مثبت	منفي
منفي	۱	۴۷
مثبت	۶	۲
جمع	۷	۴۹

۶ نفر (۱۰/۷٪) پلورال افیوژن و ۳۱ نفر (۵۵/۴٪) ضایعات همخوان با سل داشتند. در ۴۴ نفر (۷۸/۶٪) نتیجه اسمیر خلط با روش

معمولي منفي بود و ۱۲ نفر (۲۱/۴٪) قادر به دادن نمونه خلط نبودند و از ۴۴ نفر دارای اسمیر خلط منفي، تعداد ۵ نفر (۱۱/۴٪) بعد از القاي خلط، اسمیر مثبت پیدا کردند. روش القاي خلط در این مطالعه در کلیه بیماران با موفقیت انجام شد و در یک مورد تهوع ایجاد گردید.

روش القاي خلط در مقایسه با روش برونکوسکوپي دارای حساسیت ۸۶٪، ویژگی ۹۶٪، ارزش اخباري مثبت ۷۵٪، ارزش اخباري منفي ۹۸٪ و صحت ۹۵٪ بود (جدول ۱). در صورت در نظر گرفتن کلیه بیماران تشخیص داده شده با هر دو روش به عنوان استاندارد تشخیصي، القاي خلط دارای حساسیت ۸۹٪، ارزش اخباري منفي ۹۸٪ و صحت ۹۸٪ و روش برونکوسکوپي دارای حساسیت ۷۸٪، ارزش اخباري منفي ۹۶٪ و صحت ۹۶٪ بود (جدول ۲ و ۳).

در ۶ مورد (۷۵٪) از بیماران تشخیص داده شده، نتیجه گرافي قفسه سینه با سل همخواني داشت و در ۲ مورد (۲۵٪) همخواني نداشت. تعداد موارد تشخیص داده شده با روش القاي خلط و برونکوسکوپي به صورت معني‌داري متفاوت بود ($p=0/000$) (جدول ۴).

جدول ۱: بررسی حساسیت و ویژگی روش القاي خلط

نتیجه	در مقایسه با برونکوسکوپي	
	نتیجه	جمع

P: ۰/۰۰۰

df: ۱

بحث

اسمیر خلط اولین قدم در تشخیص سل ریوی در برنامه‌های بهداشتی شناخته می‌شود که می‌تواند در ۲۰ تا ۷۵٪ موارد سل فعال منفی باشد (۲۶، ۲۷). مثبت شدن نمونه خلط وابسته به کیفیت نمونه است (۲۴).

سل اسمیر منفی یکی از مشکلات بالینی در برنامه مبارزه با سل است خصوصاً در کشورهایی که شیوع سل و آیدز در آنها بالا است (۲۸). سل اسمیر منفی در بین کودکان و افراد مسن و همچنین افراد با ضعف سیستم ایمنی بیشتر است که از علت‌های آن می‌توان به عدم توانایی این افراد در نمونه‌گیری خلط اشاره کرد (۲۷، ۲۸). حدود ۵۰ تا ۷۵٪ بیماران مشکوک به سل خلط منفی و دارای ضایعات ریوی در عرض یک سال به طرف سل اسمیر مثبت پیشرفت می‌کنند بنابراین تشخیص باکتریولوژیک سل در این افراد اهمیت ویژه‌ای دارد (۲۸، ۲۷).

برخی از بیماران سرفه‌های خشک دارند و یا قادر به دادن خلط نیستند و نمونه خلط با کیفیت مناسب نمی‌دهند. روش‌هایی از قبیل بال، سواپ حلقی و لاواژ معده وجود دارند ولی روش‌های تهاجمی هستند و محدودیتهای خاص خودشان را دارند (۱۶، ۲۷)، ولی در حال حاضر استفاده از روش القای خلط برای مطالعات پاتولوژیک ریه افزایش یافته است (۲۹). در این روش که از سالین هایپرتونیک همراه با

آگونیست‌های یا بدون آن استفاده می‌شود (۲۶) تولید خلط بهبود می‌یابد و می‌توان از آن برای مطالعه التهاب راه‌های هوایی نیز استفاده کرد (۳۰). القای خلط نه فقط کمیت خلط بلکه کیفیت آن را نیز بهبود می‌بخشد (۲۷). این روش در کودکان نیز روشی مناسب و بی‌خطر است (۱۷).

در مطالعه ما ۱۱/۴٪ موارد دارای اسمیر خلط منفی و در ۶/۸٪ افراد بدون خلط، بعد از استفاده از روش القای خلط، اسمیر آنها مثبت شد. McWilliams اعلام کرد که بهترین استراتژی در افراد بدون خلط یا دارای اسمیر منفی استفاده از القای خلط است. در مطالعه او در ۲۶/۴٪ افراد دارای اسمیر منفی تشخیص سل با القا داده شد (۶).

در مطالعه‌ای که توسط Hartung و همکارانش انجام شد ۲۹٪ بیماران مشکوک به سل که در ابتدا اسمیر معمولی آنها منفی بود بعد از روش القای خلط، مثبت شدند (۴۴). در مطالعه Li میزان مثبت شدن خلط بعد از القای خلط در افراد مشکوک به سل بدون خلط ۲۶/۸٪، در افراد دارای خلط کم ۲۹٪ و در افراد اسمیر منفی ۳۸/۸٪ بود (۲۴).

در مطالعه‌ای که روی ۱۲۹ فرد مشکوک به سل که قادر به خلط دادن نبودند و یا خلط آنها منفی بود انجام شد مشخص گردید که روش القای خلط از برونکوسکوپی حساستر است و در آن مطالعه ۹۶/۳٪ با القای خلط و ۵۱/۹٪ با برونکوسکوپی تشخیص داده شدند. در مطالعه گوپتا نیز ۱۰۰ نفر بیمار مشکوک به سل دارای خلط منفی

گزارش کرده‌اند (۳۲). در مطالعه Merrick نیز روش القای خلط بر روش معمولی ارجحیتی نداشته است (۲۱).

در مطالعه ما در کلیه بیماران این روش با موفقیت انجام شد و فقط در یک مورد تهوع بوجود آمد. این روش عوارضی از قبیل تهوع، استفراغ و اسپاسم راه‌های هوایی را می‌تواند ایجاد کند (۱۹). در مطالعه‌ای، در ۹۹/۱٪ بیماران این روش با موفقیت انجام شد و در ۱۴/۹٪ موارد تهوع بوجود آمد (۱۹). در مطالعه گوپتا نیز در ۹۷٪ موارد القای خلط با موفقیت انجام شد و در هیچ بیماری عارضه جانی مشاهده نشد (۲۷). در مطالعه Zar و همکارانش نیز در ۹۵/۳٪ از بیماران القای خلط با موفقیت انجام شد (۱۷).

در مطالعه ما ۷۵٪ موارد مثبت ضایعات همخوان با سل را در رادیوگرافی سینه داشتند و در ۲۵٪ موارد ضایعات همخوان با سل نبود. در مطالعات دیگری نیز گزارش شد که با در نظر گرفتن رادیوگرافی سینه می‌توان حساسیت و ویژگی تشخیص را بالا برد ولی در مطالعه دیوید و همکارانش در ۲۴/۱٪ موارد دارای القای خلط مثبت، گرافی سینه نرمال بود (۱۹) که این مسئله نشان می‌دهد گرافی سینه نباید به عنوان معیار ورود بیمار به بررسی از نظر سل باشد.

همانطور که در نتایج مشهود است در صورت در نظر گرفتن کلیه بیماران تشخیص داده شده با هر دو روش به عنوان استاندارد، روش القای خلط دارای حساسیت ۸۹٪، ارزش

بررسی شدند که از این تعداد ۳۸ نفر (۳۸٪) بعد از القای خلط، اسیر مثبت پیدا کردند (۱۶).

همانطور که مشاهده می‌شود میزان مثبت شدن موارد در مطالعه ما از مطالعات دیگر کمتر بود که علت آن به نحوه نمونه‌گیری و محل انجام تحقیق مربوط است. در مطالعات دیگر کلیه بررسی‌ها در مورد سل انجام شده و در نهایت برونکوسکوپی یا القای خلط در مورد آنها انجام شده بود ولی در مطالعه ما اولین آزمایش اسیر خلط بود و این مسئله به تنهایی می‌تواند احتمال وجود موارد مثبت در آن مطالعات را افزایش دهد. در کل، مطالعات دیگر نیز نشان دادند که این روش می‌تواند باعث بهبود تشخیص گردد (۲۵) هر چند در برخی مطالعات ذکر شده است که در صورت یک بار استفاده از روش القای خلط، احتمال منفی کاذب بیشتر می‌شود (۱۶). در مطالعه ما از یک بار القای خلط برای هر فرد استفاده شد که با افزایش دفعات القای خلط نتایج بهتر خواهد شد و با افزایش دفعات، تشخیص بهتر می‌شود (۱۹، ۲۵). در یک مطالعه توسط اسیر خلط با انجام یک بار القای خلط ۶۴٪، دو بار ۸۱٪، سه بار ۹۱٪ و چهار بار ۹۸٪ موارد مبتلا به سل تشخیص داده شدند (۲۵).

البته در برخی مطالعات این روش را چندان مفید ندانسته‌اند. مثلاً "Saglam و همکارانش روش القای خلط از نمونه خلط خودبخودی فرد را حساستر ولی جهت تشخیص سریعتر لاواژ برونکوالوئولار را بهتر

در مقایسه با برونکوسکوپی در بیماران HIV مثبت و منفی برخوردار است (۱۸).

نتیجه‌گیری

روش القای خلط در تشخیص سل ریوی نسبت به برونکوسکوپی دارای خطر کمتر، آسانتر و حساس‌تر است. مطالعه حاضر تایید می‌کند که روش القای خلط با سالین هیپرتونیک یک روش مفید برای افزایش کیفیت تشخیص سل در بیماران دارای اسمیر خلط منفی یا بدون خلط است.

با توجه به اینکه روش القای خلط نسبت به روش برونکوسکوپی راحت‌تر و کم عارضه‌تر بنظر می‌رسد و از سوی دیگر با توجه به اینکه حساسیت این روش در مطالعه، نسبت به روش برونکوسکوپی بیشتر بوده است، بنظر می‌رسد توجه بیشتر به این روش و بکارگیری آن و همچنین انجام مطالعات دیگر در این زمینه می‌تواند در تایید این فرضیه راهگشا باشد.

تشکر و قدردانی

این طرح با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شده است. نویسندگان مقاله تشکر و قدردانی خود را نسبت به شرکت‌کنندگان در مطالعه و همچنین کلیه پرسنل پرستاری شاغل در بخشهای عفونی و برونکوسکوپی بیمارستان توحید سنج که در اجرای مطالعه همکاری داشته‌اند، ابراز می‌دارند.

اخباری منفی ۹۸٪ و صحت ۹۸٪ و روش برونکوسکوپی دارای حساسیت ۷۸٪، ارزش اخباری منفی ۹۶٪ و صحت ۹۶٪ می‌باشد. پس حساسیت این روش در تشخیص بیماران مسلول دارای خلط منفی یا بدون خلط بیشتر از برونکوسکوپی و لاواژ برونکوالئولار است.

در مطالعه اندرسون (۳۳) و یک مطالعه دیگر (۳۴) نیز حساسیت تشخیصی یک نمونه خلط اخذ شده توسط القای خلط با برونکوسکوپی برابر گزارش شد. در مطالعات دیگری این روش با لاواژ معده مقایسه شده بود مثلاً در مطالعه Kawada و همکارانش روش القای خلط از لاواژ معده حساسیت بیشتری داشت (۲۰) و در مطالعه Zar و همکارانش نیز میزان تشخیص یک نمونه خلط با روش القای خلط با سه نمونه لاواژ معده برابر بود (۱۷).

در مطالعه دیگر بازده تشخیصی القای خلط و بال در بین افراد ساکن منطقه‌ای با شیوع بالای سل و ایدز مورد مقایسه قرار گرفت. از ۲۰۷ بیمار HIV منفی اسمیر و کشت نمونه بدست آمده از القای خلط و بال برای جدا کردن باسیل سل به ترتیب ۹۷٪ و ۹۰٪ و در بین بیماران HIV مثبت، اسمیر و کشت نمونه بدست آمده از طریق القای خلط و بال به ترتیب ۹۸٪ و ۸۶٪ مثبت بود و آنها گزارش کردند که انجام القای خلط روش این برای تشخیص سل ریوی بوده و از بازده خوبی

References

1. Ravignion MC, Obrien RJ. Tuberculosis. In: Braunwald Engene, ets. Harrison's principles of Internal medicine 16 th ed, New York: McGrawe Hill. 2005. p. 953-966.
2. World Health Organization. WHO report on the tuberculosis epidemic. WHO/TB/97.224. Ginebra: World Health Organization 1997.

۳. میرحقانی لیلا، ناصحی مهشید. راهنمای کشوری مبارزه با سل. چاپ اول، تهران: مرکز مدیریت بیماریها، ۱۳۸۱.
۴. قانع شیرزای رضا. سل و اصول مبارزه با آن، چاپ اول، شیراز: مرکز تحقیقات بیماری سل استان فارس، ۱۳۷۹.
5. Haas DW. Mycobacterial Diseases. In: Mandel D, Bennett S. Principles and practice in infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Chuchill livingstone. 2000. p. 2576-607.
6. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995; 73: 20-6.
7. Nasehi M, Mohammad K, Gouya M.M, Majdzadeh S.R, Zamani G, Holakoi K, Salek S. Health care delay in diagnosis and treatment of contagious tuberculosis in I.R.IRAN-2003. Tanaffos 2003; 8: 55-64.
8. Falloon J. Pulmonary manifestations of human immunodeficiency virus infection. IN: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone. 2000 .p. 1415-1426.
9. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc and Lung Dis 2000; 4: 7-107.
10. Long R. Smear-negative pulmonary tuberculosis in industrialized countries. Chest 2001; 120:330-334.
۱۱. اداره کل پیشگیری و مبارزه با بیماریها. مبانی تشخیص آزمایشگاهی سل، چاپ اول، تهران: نشر صدا، ۱۳۷۷. صفحه ۳۱
12. Alcaide F, Galí N, Domínguez J, Berlanga P, Blanco S, Oru's P, and et al. Usefulness of a new mycobacteriophage-based technique for rapid. Journal of Clinical Microbiology 2003; 41: 2867-2871.
13. Albay A, Kisa O, Baylan O, Doganci L. The evaluation of FASTPlaqueTBTM test for the rapid diagnosis of Tuberculosis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2003; 46: 211-215.
14. Negi SS, Khan SF, Gupta S, Pasha ST, Khare S, Lal S. Comparison of the conventional diagnostic modalities, bactec culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis. Indian J Med Microbiol 2005; 23: 29-33.
15. Foulds H, O'Brien R. New tools for the diagnosis of tuberculosis: the perspective of developing countries. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 778-783.
16. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002; 7: 010-4.
17. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet 2005; 365: 30-4.
18. Zar HJ, Apolles P, Argent A, Klein M, Burgess J, Hanslo D, and et al. The etiology and outcome of pneumonia in human immunodeficiency virus-infected children admitted to intensive care in a developing country. Pediatr Crit Care Med 2001; 2: 108-112.
19. Bell D, Leckie V, McKendrick M. The role of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Journal of Infection 2003; 47: 317-321.
20. Kawada H, Suzuki N, Takeda Y, Toyoda E, Takahara M, Kobayashi N, and et al. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Kekkaku 1996; 71: 603-606.
21. Merrick ST, Sepkowitz KA, Walsh J, Damson L, McKinley P, Jacobs JL. Comparison of induced versus expectorated sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis by acid-fast smear. Am J Infect Control 1997; 25: 463-466.
22. Parry CM, Kamoto O, Harries AD, Wirima JJ, Nyirenda CM, Nyangulu DS, and et al. The use of sputum induction for establishing a diagnosis in patients with suspected pulmonary tuberculosis in Malawi. Tuber Lung Dis 1995; 76: 72-76.
23. Fishman JA, Roth RS, Zanzot E, Enos EJ, Ferraro MJ. Use of induced sputum specimens for microbiological diagnosis of infections due to organisms other than Pneumocystis Carinii. J Clin Microbiol 1994; 32:131-134.

24. Li LM, Bai LQ, Yang HL, Xiao CF, Tang RY, Chen YF, and et al. Sputum induction to improve the diagnostic yield in patients with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuber Lung Dis* 1999; 3:1137-9.
25. Al-Zahrani K, Al Jahdali H, Rene P, Menzies D. Yield of smear, culture and amplification tests from repeated sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuber Lung Dis* 2001; 5: 855-860.
26. Yazdani A, Kiran AL, Murthy K.J.R. Sputum induction by oral salbutamol. *Ind J Tub* 2002; 49: 221-224.
27. Gupta KB, Garg S. Use of sputum induction for establishing diagnosis in suspected pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2005; 52: 143-146.
28. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 97-107.
29. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25-9.
30. Pavord ID, Pizzichini MMM, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997; 52: 498-501.
31. Hartung TK, Maulu A, Nash J, Fredlund VG. Suspected pulmonary tuberculosis in rural South Africa-sputum induction a simple diagnostic tool? *S Afr Med J* 2002; 6: 455-458.
32. Saglam L, Akgun M, Aktas E. Usefulness of induced sputum and fiberoptic bronchoscopy specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Int Med Res* 2005; 33: 260-5.
33. Anderson C, Inhaber N, Menzies RI. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1570-1574.
34. Conde MB, Soares LM, Mello CQ, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, and et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2238-2240.