

تعیین میزان شیوع، حساسیت و ویژگی علایم و نشانه‌های بالینی کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی

مسعود مختاری^۱، امیر رضا لاری‌پور تهرانفر^۱، دکتر شراره مقیم^۲، دکتر علیرضا دهقانی^۳،
دکتر زیبا فرج‌زادگان^۴، نفیسه‌السادات حسینی^۵، دکتر سید علی رضوی‌نسب^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی نوعی عفونت شایع است که به طور عمده ملتحمه و گاهی قرنیه‌ی چشم را درگیر می‌کند. علایم و نشانه‌های این بیماری به طور معمول با علایم و نشانه‌های دیگر انواع کونژنکتیویت هم‌پوشانی دارد. در این مطالعه با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی (PCR یا Polymerase chain reaction) به عنوان تست استاندارد شیوع، حساسیت و ویژگی این معیارهای بالینی سنجیده شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی مقطعی در طی سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. ۱۹۵ نمونه‌ی چشمی از بیماران با تظاهرات عمومی کونژنکتیویت اخذ شد. علایم و نشانه‌های بیماری نیز ثبت گردید. نمونه‌ها به کمک PCR به عنوان استاندارد تشخیصی جهت وجود بقایای آدنوویروسی آزمایش گردید. با استفاده از آمار توصیفی و آزمون‌های حساسیت و ویژگی، داده‌ها تحلیل شد.

یافته‌ها: تعداد ۱۹۵ نمونه‌ی چشمی از ۱۰۶ زن (۵۵ درصد) و ۸۷ مرد (۴۵ درصد) با میانگین سنی $7/1 \pm 27/3$ سال جمع‌آوری شد. شیوع آدنوویروس در این نمونه‌ها ۱۱/۴ درصد بود. شیوع هر علامت و یا نشانه در دو گروه بیماران با تست مثبت و منفی تفاوت معنی‌داری نداشت. حساس‌ترین علامت شروع ناگهانی و حساس‌ترین نشانه پرخونی ملتحمه (هر دو ۱۰۰ درصد) برآورد شد، در حالی که کمترین مقادیر حساسیت برای بلفارواسپاسم و تشکیل غشا یا غشای کاذب (هر دو صفر درصد) محاسبه گردید. بیشترین ویژگی متعلق به بلفارواسپاسم (۹۸/۸۴ درصد) و کمترین ویژگی از آن پر خونی ملتحمه (۱/۱۶ درصد) بود.

نتیجه‌گیری: علایم و نشانه‌های متعددی در زمینه‌ی ابتلا به کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی به شمار آمده است که فراوانی آن‌ها اختلاف معنی‌داری با انواع غیر آدنوویروسی نداشتند. پر خونی ملتحمه حساس‌ترین نشانه‌ی ابتلا به انواع آدنوویروسی است. هیچ علامت اختصاصی شایعی در تشخیص این بیماری قابل کاربرد نیست.

واژگان کلیدی: کراتوکونژنکتیویت، آدنوویروس، حساسیت و ویژگی، واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی

ارجاع: مختاری مسعود، لاری‌پور تهرانفر امیر رضا، مقیم شراره، دهقانی علیرضا، فرج‌زادگان زیبا، حسینی نفیسه‌السادات، رضوی‌نسب سید علی. **تعیین میزان شیوع، حساسیت و ویژگی علایم و نشانه‌های بالینی کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۱؛ ۳۰ (۲۱۵): ۲۰۳۸-۲۰۲۹

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای به شماره‌ی ۳۹۱۰۶۴۴ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

- ۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، گروه باکتری و ویروس‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه چشم‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- کارشناس ارشد، گروه باکتری و ویروس‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۶- پزشک عمومی، دستیار پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

Email: moghim@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شراره مقیم

مقدمه

کونژنکتیویت به التهاب ملتحمه‌ی چشم، غشای مخاطی واقع در سطح داخلی پلک و سطح خارجی کره‌ی چشم که تا صلبیه گسترش دارد، اطلاق می‌گردد (۱). علل مختلفی برای ایجاد چنین وضعیتی بیان شده است که می‌توان آن‌ها را در دو گروه کلی غیر عفونی و عفونی قرار داد (۲). تروما، آلرژی، کمبود مواد غذایی و عوامل محرک (Irritant) می‌توانند باعث کونژنکتیویت شوند و حتی این وضعیت می‌تواند نتیجه‌ی یک بیماری سیستمیک مثل استیونز جانسون یا هیپوتیرویدیسم باشد (۳-۵). این در حالی است که ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها از علل عفونی کونژنکتیویت هستند (۶). آدنوویروس شایع‌ترین علت عفونی کونژنکتیویت است (۷-۸) تا جایی که شیوع آن تا ۴۰ درصد کل انواع کونژنکتیویت‌ها و ۶۵-۹۰ درصد کونژنکتیویت‌های ویروسی برآورد شده است (۹، ۶، ۴).

آدنوویروس در انسان می‌تواند ارگان‌های متنوعی را درگیر کند. این ویروس قادر است در اطفال بیماری عصبی گذرا ایجاد کند. علاوه بر آن، بیماری گوارشی با تظاهر غالب اسهال و عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی به وسیله‌ی آن گزارش شده است. این ویروس موجب افزایش مرگ و میر در بیماران پذیرنده‌ی عضو پیوندی و دچار نقص ایمنی می‌شود (۱۰، ۱).

آدنوویروس می‌تواند موجب درگیری چشمی نیز شود؛ به نحوی که شایع‌ترین علت چشم قرمز در جهان آدنوویروس گزارش شده است (۴). درگیری چشمی به واسطه‌ی این ویروس در چهار فرم طبقه‌بندی گردیده است: ۱- کونژنکتیویت فولیکولر

نامعین که شایع‌ترین فرم درگیری چشمی با این ویروس است (۱۱)، ۲- تب حلقی ملتحمه‌ای، ۳- کونژنکتیویت خونریزی دهنده‌ی حاد و ۴- کراتوکونژنکتیویت اپیدمیک (۱۲-۱۳، ۱). به طور معمول بین فرم‌های ذکرشده خط تمایز قطعی وجود ندارد (۸).

تشخیص کونژنکتیویت بر پایه‌ی اخذ شرح حال و معاینه‌ی بالینی استوار است. احتقان و پر خونی ملتحمه تظاهر اصلی آن است که به طور معمول در همراهی با آن ترشحات چشمی، تورم پلک‌ها، احساس خارش و وجود جسم خارجی هم دیده می‌شود (۱۴-۱۵، ۸، ۶، ۲).

هیچ علامت یا نشانه‌ی خاصی شاه علامت تشخیص اتیلوژی کونژنکتیویت نیست (۱۶-۱۷). علایم در اوایل بیماری چندان اختصاصی نیستند (۱۸) و تمایز دقیقی فیما بین علل کونژنکتیویت به ویژه انواع ویروسی و باکتریایی وجود ندارد (۱۹، ۱۷، ۶، ۱). به همین علت این بیماری یکی از چالش برانگیزترین بیماری‌های چشمی برای پزشکان به شمار می‌رود (۳).

اگر چه استفاده‌ی شایع از آنتی‌بیوتیک‌ها خطر وقایع ناگوار حاصل از کونژنکتیویت‌های باکتریایی را کاهش داده است، اما به همین نسبت موجب افزایش مقاومت دارویی، سمیت دارویی و بار اقتصادی شده است. لحاظ کردن این مسایل در مدیریت یک کونژنکتیویت عفونی حاد لازم است (۶، ۲). این در حالی است که کونژنکتیویت آدنوویروسی در قیاس با انواع باکتریایی به علت زمان سرایت طولانی‌تر و شانس بیشتر وقوع اپیدمی، ناخوشی (Morbidity) قابل توجهی به همراه دارد (۸).

بیمارانی که قادر به ارائه‌ی شرح حال و نیز همکاری در انجام معاینه‌ی فیزیکی و بیومیکروسکوپی اسلیت لامپ نبودند یا به هر علت داروی چشمی مصرف نموده بودند، کودکان کمتر از ۵ سال به دلیل عدم توانایی در بیان صحیح علایم و همکاری ضعیف و بیماران با تشخیص مسجل دیگر، از مطالعه خارج شدند.

پروتکل مطالعه، مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قرار گرفت. پس از شرح جامع مطالعه برای بیماران و اخذ رضایت‌نامه‌ی آگاهانه‌ی کتبی، توسط متخصص چشم‌پزشکی از بیمار شرح حال گرفته شد و معاینه‌ی فیزیکی و بیومیکروسکوپی توسط اسلیت لامپ به عمل آمد.

به منظور جمع‌آوری اطلاعات از یک پرسشنامه‌ی پژوهشگر ساخته که روایی و پایایی آن مورد تأیید قرار گرفته بود، استفاده شد. پرسشنامه شامل سؤالات مربوط به علایم و نشانه‌های عمومی کونژنکتیویت (پر خونی ملتحمه، هر گونه ترشح چشمی، خارش، احساس وجود جسم خارجی در چشم و ادم پلک‌ها) و علایم و نشانه‌های اختصاصی‌تر برای کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی بود. این علایم اختصاصی شامل شروع ناگهانی کمتر از یک هفته، شرح حال برخورد اخیر کمتر از دو هفته با فرد مبتلا به قرمزی چشم، دو طرفه بودن غیر هم‌زمان، کموزیز، خونریزی تحت ملتحمه‌ای، تب، تاری دید، نورهراسی، درد چشم، کراتیت نقطه‌ای برجسته، لنفادنوپاتی پره‌اوریکولار، تشکیل غشا یا غشای کاذب، بلفارواسپاسم، اشک‌ریزش و ترشح آبکی و تشکیل فولیکول یا پاپیلا بود.

روش‌های مختلفی جهت تشخیص کونژنکتیویت‌های آدنوویروسی در دسترس است (۲۲-۲۰). اگر چه جداسازی و کشت ویروس به عنوان استاندارد طلایی تشخیص مطرح است، اما هزینه‌بر و وقت‌گیر بودن آن (۲۹-۲ روز و به طور متوسط حدود دو هفته) و نیز نیازمندی به حداقل تعداد معینی ویروس جهت مسجل شدن تشخیص باعث شده است تا در حال حاضر از آن به عنوان انتخاب اول نام برده نشود (۲۵-۲۳، ۱۰). به تازگی استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی (PCR یا Polymerase chain reaction) با توجه به دقت، حساسیت و سرعت انجام آن و نیز توانایی تعیین سروتیپ‌ها روش تشخیصی مرسوم آدنوویروس به شمار می‌رود (۲۸-۲۶، ۱۲، ۴-۵). به خصوص که در عفونت‌های چشمی و در طی دوره‌ی نهفتگی و همچنین در افراد بدون علامت چشمی احتمال مثبت شدن نتیجه‌ی PCR در حدود صفر است. تا به امروز به اثبات نرسیده است که آدنوویروس می‌تواند به عنوان فلور طبیعی سطح چشم باشد (۲۹، ۷).

در این مطالعه با استفاده از PCR شیوع، حساسیت و ویژگی علایم و نشانه‌های کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی بررسی شدند.

روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی مقطعی در طی سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. از بین بیماران مراجعه‌کننده به اورژانس چشم‌پزشکی، ۱۹۵ نمونه‌ی چشمی از بیماران مشکوک مبتلا به کونژنکتیویت اخذ شد. معیار ورود به مطالعه داشتن علایم عمومی کونژنکتیویت بود.

از هر دو گروه مشکوک و غیر مشکوک به کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی به کمک سواب پنبه‌ای نمونه‌گیری به روش استریل انجام شد (۳۰). سواب‌ها در ۰/۵ میلی‌لیتر محلول PBS (Phosphate buffered saline) استریل قرار داده شدند و در اسرع وقت به آزمایشگاه ویروس‌شناسی ارسال گردیدند. نمونه‌ها تا زمان انجام در ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شدند.

برای استخراج DNA دوپست و پنجاه میکرولیتر از هر نمونه با هم حجم خود در بافر استخراج مخلوط شد و به روش فنل کلروفورم DNA آن‌ها استخراج گردید. به طور خلاصه، ۵۰۰ میکرولیتر فنل به نمونه اضافه شد و پس از مخلوط کردن به مدت ۱۵ دقیقه در ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید. مایع رویی به لوله‌ی جدید منتقل شد و هم حجم آن کلروفورم اضافه و مرحله‌ی سانتریفوژ تکرار گردید. مایع رویی به لوله‌ی جدید منتقل و DNA با ۵۰۰ میکرولیتر اتانول رسوب داده شد. نمونه‌ها در ۵۰ میکرولیتر آب مقطر حل و تا زمان انجام آزمایش در فریزر نگهداری شدند.

به منظور تشخیص حضور DNA آدنوویروس آزمایش PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای هگزون پیشرو (hex1F) با توالی (5'-GCC SCA RTG GKC WTA CAT GCA CAT C-3' و هگزون پیرو (hex2R) با توالی (5'-CAG CAC SCC ICG RAT GTC AAA-3') انجام پذیرفت (۳۱). واکنش PCR در حضور ۳ میلی‌مول $MgCl_2$ ، نیم میکرومول dNTP، ۲/۵ میکرولیتر Xbuffer ۱۰، ۱۰ پیکومول از هر پرایمر و ۵ میکرولیتر از DNA استخراج شده، در

حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام پذیرفت. مراحل PCR شامل ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه و به دنبال آن ۳۵ سیکل ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۵۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه بود (۳۱). برای هر نمونه شاهد مثبت و منفی در نظر گرفته شد. سپس نمونه‌های PCR در ژل آگاروز ۱/۵ درصد الکتروفورز شدند. پس از آن ژل با اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شد و باندهای DNA از نظر وجود آدنوویروس در حضور مارکر وزن ملکولی و شاهد‌های PCR بررسی گردید. نمونه‌های مثبت باندهایی ۳۰۱ جفت بازی به اندازه‌ی باند شاهد مثبت نشان دادند.

هر علامت یا نشانه در بیمار با توجه به نتیجه‌ی PCR به عنوان استاندارد تشخیصی کراتوکونژنکتیویت در یکی از گروه‌های مثبت-درست (وجود علامت یا نشانه در حضور کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی؛ True positive به اختصار TP)، مثبت-نادرست (وجود علامت یا نشانه در غیاب کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی؛ False positive به اختصار FP)، منفی-نادرست (عدم وجود علامت یا نشانه در حضور کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی؛ False negative به اختصار FN) و منفی-درست (عدم وجود علامت یا نشانه در غیاب کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی؛ True negative به اختصار TN) قرار گرفت.

یافته‌ها

نمونه‌های چشمی از میان مراجعه‌کنندگان جمع‌آوری شد که ۱۰۶ نفر آن‌ها (۵۵ درصد) زن و ۸۷ نفر آن‌ها (۴۵ درصد) مرد بودند. میانگین سن مراجعین

به پر خونی ملتحمه (۱۰۰ درصد) بود. کمترین شیوع را به ترتیب بلفارواسپاسم (۱/۰۳ درصد) و تشکیل غشا یا غشای کاذب (۲/۰۵ درصد) داشتند. در بین نمونه‌های مثبت از جهت وجود ژنوم آدنوویروس از طریق PCR بیشترین فراوانی را پر خونی ملتحمه و شروع ناگهانی (۱۱/۲۸ درصد) داشتند. این در حالی بود که هیچ بیماری با نمونه‌ی مثبت دچار بلفارواسپاسم یا تشکیل غشا یا غشای کاذب نشده بود.

۷/۱ ± ۲۷/۳ سال بود (دامنه‌ی سنی ۶-۷۲ سال). از بین ۱۹۵ نمونه در آزمون PCR تعداد ۲۲ نمونه (۱۱/۳۹ درصد) از جهت وجود DNA آدنوویروس مثبت تشخیص داده شدند.

میزان شیوع و حساسیت و ویژگی هر علامت یا نشانه (در کل بیماران و به تفکیک نتیجه‌ی تست) در جدول ۱ نشان داده شده است.

بیشترین شیوع در بین علامت‌ها و نشانه‌ها متعلق

جدول ۱. مقایسه‌ی شیوع، حساسیت و ویژگی علایم و نشانه‌ها به تفکیک نتیجه‌ی PCR

علامت یا نشانه	کل بیماران تعداد (درصد)	PCR مثبت تعداد (درصد)	PCR منفی تعداد (درصد)	مقدار P	حساسیت درصد	ویژگی درصد
علایم عمومی کونژنکتیویت						
پر خونی ملتحمه	۱۹۵ (۱۰۰/۰۰)	۲۲ (۱۱/۲۸)	۱۷۱ (۸۷/۶۹)	۰/۶۱۲	۱۰۰/۰۰	۱/۱۶
خارش	۱۲۹ (۶۶/۱۵)	۱۴ (۷/۱۸)	۱۱۵ (۵۸/۹۸)	۰/۷۹۱	۶۳/۶۴	۳۳/۵۳
احساس وجود جسم خارجی	۵۸ (۲۹/۷۴)	۸ (۴/۱۰)	۵۰ (۲۵/۶۴)	۰/۴۷۱	۳۶/۳۶	۷۱/۱۰
ادم پلک‌ها	۱۱۰ (۵۶/۴۱)	۱۲ (۶/۱۵)	۹۸ (۵۰/۲۶)	۰/۸۵۱	۵۴/۵۵	۴۳/۳۵
ترشح چشمی	۱۷۳ (۸۸/۷۲)	۲۰ (۱۰/۲۶)	۱۵۳ (۷۸/۴۶)	۰/۷۳۰	۹۰/۹۱	۱۱/۵۶
علایم کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی						
شرح حال برخورد با بیمار مبتلا به قرمزی چشم	۳۷ (۱۸/۹۷)	۴ (۲/۰۵)	۳۳ (۱۶/۹۲)	۰/۹۲۰	۱۸/۱۸	۸۰/۹۲
شروع ناگهانی	۱۸۴ (۹۴/۳۶)	۲۲ (۱۱/۲۸)	۱۶۲ (۸۳/۰۸)	۰/۲۲۳	۱۰۰	۶/۳۶
یک طرفه و سپس دو طرفه بودن	۹۸ (۵۰/۲۶)	۱۴ (۷/۱۸)	۸۴ (۴۳/۰۸)	۰/۱۸۳	۶۳/۶۴	۵۱/۴۵
کمزیز	۲۷ (۱۳/۸۵)	۲ (۱/۰۳)	۲۵ (۱۲/۸۲)	۰/۴۹۳	۹۰/۹	۸۵/۵۵
خونریزی تحت ملتحمه‌ای	۷ (۳/۵۹)	۱ (۰/۵۱)	۶ (۳/۰۸)	۰/۷۹۸	۴/۵۵	۹۷/۶۹
تب	۵ (۲/۵۶)	۱ (۰/۵۱)	۴ (۲/۰۵)	۰/۵۳۲	۴/۵۵	۹۷/۶۹
تاری دید	۱۹ (۹/۷۴)	۳ (۱/۵۴)	۱۶ (۸/۲۱)	۰/۵۱۳	۱۳/۶۳	۹۰/۷۵
فوتوفوبی	۷۴ (۳۷/۹۵)	۹ (۴/۶۲)	۶۵ (۳۳/۳۳)	۰/۷۶۱	۴۰/۹۱	۶۲/۴۳
درد چشم	۸۱ (۴۱/۵۴)	۸ (۴/۱۰)	۷۳ (۳۷/۴۴)	۰/۶۰۱	۳۶/۳۶	۵۷/۸۰
کراتیت نقطه‌ای برجسته	۴ (۲/۰۵)	۱ (۰/۵۱)	۳ (۱/۵۴)	۰/۳۸۱	۴/۵۵	۹۸/۲۷
لنفادنوپاتی پره‌اوریکولار	۲۹ (۱۴/۸۷)	۵ (۲/۵۷)	۲۴ (۱۲/۳۱)	۰/۲۷۲	۲/۷۳	۸۶/۱۳
تشکیل غشا یا غشای کاذب	۴ (۲/۰۵)	۰	۴ (۲/۰۵)	۰/۴۷۱	۰	۹۷/۶۹
بلفارواسپاسم	۲ (۱/۰۳)	۰	۲ (۱/۰۳)	۰/۶۱۲	۰	۹۸/۸۴
اشک‌ریزش و ترشح آبکی	۱۲۱ (۶۲/۰۵)	۱۷ (۸/۷۲)	۱۰۴ (۵۳/۳۳)	۰/۱۱۸	۷۷/۲۷	۳۹/۸۹
تشکیل فولیکول	۷۹ (۴۰/۵۱)	۱۲ (۶/۱۵)	۶۷ (۳۴/۳۶)	۰/۱۵۵	۵۴/۵۵	۶۱/۲۷
تشکیل پایلا	۲۶ (۱۳/۳۳)	۱ (۰/۵۱)	۲۵ (۱۲/۸۲)	۰/۱۹۸	۴/۵۵	۸۵/۵۵

PCR: Polymerase chain reaction

شکل ابتلا به کونژنکتیویت است که می‌تواند باعث بروز ناخوشی و عواقب ناگوار چشمی دراز مدت شود و به دلیل قدرت سرایت بالا بروز همه‌گیری توسط آن دور از انتظار نخواهد بود. این بیماری یکی از علل شایع غیبت از سر کار و مدرسه به شمار می‌رود. به دلیل هم‌پوشانی علایم و نشانه‌های انواع کونژنکتیویت تشخیص دقیق و حتمی نوع آدنوویریوسی تنها بر پایه‌ی کلینیک مشکل به نظر می‌رسد. با وجود مطالعات متعددی که شیوع این نوع بیماری در آن سنجیده شده است، تا به حال تعیین حساسیت و ویژگی علامت و نشانه‌های کراتوکونژنکتیویت آدنوویریوسی انجام نشده است.

ملتحمه‌ی چشمی واجد طیف وسیع و کاملی از سلول‌های ایمنی شامل لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های لانگرهانس، ماست سل‌ها، ماکروفاژها و حتی سلول‌های پلی‌مورفونوکلیر است. از آن جا که اکثر پاتوژن‌های مولد کونژنکتیویت از جمله آدنوویروس در سیر بیماری‌زایی خود مسیر کمابیش یکسانی را که قدم اول آن اتصال (Adherence) است، می‌پیمایند و باعث فعال شدن آبشارهای التهابی به نسبت مشابهی می‌شوند، علایم و نشانه‌های التهاب به طور شایع دیده می‌شوند و افتراق آن‌ها بر اساس اتیولوژی دشوار است (۳۲).

به منظور دقت بیشتر تشخیص می‌بایست از معیارهایی استفاده شود که حساس و ویژه باشند. برای یک وضعیت بالینی معیاری حساس است که در آن وضعیت به طور حتم دیده شود و معیاری ویژه تلقی می‌گردد که فقط در آن وضعیت مشاهده شود. در مطالعه‌ی حاضر با توجه به حساسیت ۱۰۰ درصدی پر خونی ملتحمه و شروع ناگهانی

پر خونی ملتحمه شایع‌ترین نشانه در بیماران با تست آدنوویروس منفی بود (۷۸/۶۹ درصد). در همین گروه به ترتیب بلغارواسپاسم (۱/۰۳ درصد) و کراتیت نقطه‌ای (۱/۵۴ درصد) کمترین علامت و نشانه بود. با توجه به مقادیر P در جدول ۱ هیچ علامت و یا نشانه‌ای در کراتوکونژنکتیویت آدنوویریوسی در دیگر موارد کونژنکتیویت به طور معنی‌دار بیشتر دیده نشد.

حساس‌ترین علامت شروع ناگهانی (۱۰۰ درصد) و حساس‌ترین نشانه پر خونی ملتحمه (۱۰۰ درصد) برآورد شد. در حالی که کمترین مقادیر حساسیت برای بلغارواسپاسم و تشکیل غشا یا غشای کاذب (صفر درصد) محاسبه شد. بیشترین ویژگی متعلق به بلغارواسپاسم (۹۸/۸۴ درصد) و کمترین ویژگی از آن پر خونی ملتحمه (۱/۱۶ درصد) بود.

بحث

بر اساس نتایج به دست آمده دریافتیم که شیوع هر علامت و یا نشانه در هر دو گروه بیماران با PCR مثبت در مقایسه با PCR منفی تفاوت معنی‌داری نداشت. حساس‌ترین علامت شروع ناگهانی و حساس‌ترین نشانه پر خونی ملتحمه برآورد شد. در حالی که کمترین مقادیر حساسیت برای بلغارواسپاسم و تشکیل غشا یا غشای کاذب محاسبه شد. بیشترین ویژگی متعلق به بلغارواسپاسم و کمترین ویژگی از آن پر خونی ملتحمه بود.

کونژنکتیویت یکی از شایع‌ترین و چالش‌برانگیزترین بیماری‌های چشمی است که از پزشکان انتظار تشخیص صحیح و درمان اتیولوژیک آن می‌رود. کراتوکونژنکتیویت آدنوویریوسی شایع‌ترین

(کمتر از یک هفته) می‌توان گفت در صورتی که بیماری واجد این علامت و نشانه نباشد، تشخیص کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی تا حدود زیادی برای وی رد می‌شود. شروع سریع آبشار التهابی و ازودیلاتاسیون فوری عروقی در اکثر موارد کونژنکتیویت باعث می‌شود که بتوان پر خونی ملتحمه را یک معیار همیشه حاضر در کونژنکتیویت‌ها دانست (۶). اکثر بیماری‌های ملتحمه مانند کونژنکتیویت‌های باکتریایی، آلرژیک و ویروسی علائم خود را به سرعت نشان می‌دهند و همین باعث می‌شود که در شروع بیماری تعیین علت قابل افتراق نباشد (۱۷). بنابراین شروع ویژگی پایین معیار شروع ناگهانی در این مطالعه قابل توجیه است.

از آن جا که کونژنکتیویت‌ها در غالب موارد خود محدودشونده هستند و دوره‌ی بیماری به ندرت از ۲ هفته فرا می‌رود، مراجعه‌ی بیمار اغلب در دوره‌ی حاد پیدایش علائم است و شروع ناگهانی را ذکر می‌کند (۳۳، ۱۲). وجود دلایل فراوانی مثل التهابات ملتحمه در زمینه‌ی انواع عفونت‌ها، آلرژی، سموم و سرطان‌ها، تحریکات مستقیم چشم، پاسخ‌های رفلکسی به هر گونه ماده‌ی خارجی، استفاده از ازودیلاتورهای سیستمیک یا موضعی و اختلالات اتونومیک و عروقی که همگی می‌توانند قرمزی چشم و پر خونی ملتحمه را ناشی شوند، باعث شده است تا این نشانه واجد کمترین ویژگی (۱/۳۶ درصد) در این مطالعه باشد (۸).

ایجاد لخته‌ی التهابی و پیدایش غشا یا غشای کاذب در برخی انواع نادر کونژنکتیویت و در موارد شدید کونژنکتیویت آدنوویروسی دیده می‌شود و در بسیاری از موارد با ترشحات چرکی چشمی اشتباه

گرفته می‌شود. بلغارواسپاسم ناگهانی بیشتر در زمینه‌ی بیماری‌های سیستمیک دیده می‌شود؛ اگر چه در برخی بیماران مبتلا به کونژنکتیویت هم دیده شده است. بلغارواسپاسم و تشکیل غشا یا غشای کاذب از موارد بسیار نادری هستند که در کونژنکتیویت‌ها دیده می‌شوند (۸) و در مطالعه‌ی ما هم حساسیت کمی (هر دو صفر درصد) را نشان دادند. در عین حال وجود بلغارواسپاسم در زمینه‌ی علائم کونژنکتیویت با وجود شیوع و حساسیت پایین، بیشتر به نفع اتیولوژی آدنوویروسی است (ویژگی ۹۸/۸۴ درصد).

بیماران مورد مطالعه ممکن است به دلیل ناراحتی خود نتوانند علائم بیماری را به درستی بیان کنند. به عنوان مثال بیمار ممکن است احساس وجود جسم خارجی را درد بیان کند یا این که نورهراسی را به جای تاری دید عنوان نماید. به دلیل دشواری در عینی ساختن چنین علائم ذهنی و نیز مهارت پزشک که بی‌ارتباط با ثبت علائم با وضوح و شیوع کمتر (مثل وجود غشا یا غشای کاذب) نیست، خطای پزشک را هم باید مد نظر قرار داد.

محدودیت‌های مطالعه‌ی ما در بر نگرفتن تمام بازه‌های سنی و حجم نمونه‌ی ناکافی بود که باعث می‌شود مقادیر به دست آمده با مقادیر واقعی اختلاف احتمالی داشته باشند. بنابراین انجام مطالعات با حجم نمونه‌ی بیشتر موجه به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

تاکنون علائم و نشانه‌های متعددی در زمینه‌ی ابتلا به کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی ذکر شده‌اند. اگر چه برخی از این علائم و نشانه‌ها شیوع بالایی در جمعیت مبتلایان به کونژنکتیویت نشان داده‌اند، اما

هیچ علامت یا نشانه‌ی خاصی شاه‌علامت و مشخصه‌ی ابتلا به کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی لقب نمی‌گیرد که به طور معنی‌داری در مبتلایان به انواع غیر آدنوویروسی دیده نشود. پر خونی ملتحمه حساس‌ترین نشانه‌ی ابتلا به انواع آدنوویروسی است، به نحوی که نبود آن معادل است با رد شدن تشخیص کراتوکونژنکتیویت آدنوویروسی. نتایج این مطالعه هیچ علامت اختصاصی شایعی را جهت تشخیص این

بیماری نشان نداد.

تشکر و قدردانی

از آقایان حمیدرضا سراجی، دکتر حمیدرضا شمشکی، دکتر سامان محمدزاده سالیانی، دکتر فاروق پارسی‌پور به دلیل مشارکت فعالانه در اجرای طرح و از کلیه‌ی پرسنل محترم اورژانس چشم بیمارستان فیض به خاطر کمک‌های ارزشمندشان تشکر می‌شود.

References

- Slonim CB, O'Brien TP, Sambursky R. Adenoviral conjunctivitis. Ocular infection and inflammation 2009; 1(4): 3-9.
- Reuter G, Meleg E, Kiss G, Albert N, Fekete Z, Szucs G. Molecular detection of adenovirus type-8 epidemic keratoconjunctivitis in Hungary. Orv Hetil 2007; 148(28): 1311-5. [In Hungarian].
- Visscher KL, Hutnik CM, Thomas M. Evidence-based treatment of acute infective conjunctivitis: Breaking the cycle of antibiotic prescribing. Can Fam Physician 2009; 55(11): 1071-5.
- Shamsi-Shahrabadi M, Mousavi E, Monavari SHR, Ataei-Pirkooh A, Bakhtiari P. Incidence of adenoviral conjunctivitis in patients referred to the Iran university affiliated hospital. Iran J Virol 2009; 3(2): 7-11.
- El-Sayed ZM, Abd-El Fatah GA. Rapid detection of oculo-pathogenic adenovirus in conjunctivitis. Curr Microbiol 2008; 56(2): 105-9.
- Thanathane O, O'Brien TP. Conjunctivitis: systematic approach to diagnosis and therapy. Curr Infect Dis Rep 2011; 13(2): 141-8.
- Capriotti JA, Pelletier JS, Stewart KP. The Evaluation of anti-adenoviral therapeutic agents for use in acute conjunctivitis [Online]. 2012. Available from: URL: <http://www.intechopen.com/books/authors/conjunctivitis-a-complex-and-multifaceted-disorder/the-evaluation-of-anti-adenoviral-therapeutic-agents-for-use-in-acute-conjunctivitis>.
- Reidy JJ. External disease and cornea. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2011.
- Maranhao AG, Soares CC, Albuquerque MC, Santos N. Molecular epidemiology of adenovirus conjunctivitis in Rio de Janeiro, Brazil, between 2004 and 2007. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2009; 51(4): 227-9.
- Woo PC, Lau SK, Choi GK, Fung HT, Shek KC, Miao J, et al. Resequencing microarray for detection of human adenoviruses in patients with conjunctivitis. J Clin Virol 2010; 47(3): 282-5.
- Teoh DL, Reynolds S. Diagnosis and management of pediatric conjunctivitis. Pediatr Emerg Care 2003; 19(1): 48-55.
- Banik U, Adhikary AK, Suzuki E, Inada T, Okabe N. Multiplex PCR assay for rapid identification of oculo-pathogenic adenoviruses by amplification of the fiber and hexon genes. J Clin Microbiol 2005; 43(3): 1064-8.
- Saitoh-Inagawa W, Oshima A, Aoki K, Itoh N, Isobe K, Uchio E, et al. Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis by PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. J Clin Microbiol 1996; 34(9): 2113-6.
- Riordon-Eva P, Whitcher JP. Vaughan & Asbury's general ophthalmology. 17th ed. New York, NY: Mc Graw-Hill Professional; 2008. p. 98-108.
- Cooper RJ, Hallett R, Tullo AB, Klapper PE. The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982-96. Epidemiol Infect 2000; 125(2): 333-45.
- Webb LA. Manual of eye emergencies. 2nd ed. Amsterdam, Netherland: Elsevier; 2004. p. 51-3.
- Rietveld RP, van Weert HC, ter RG, Bindels PJ. Diagnostic impact of signs and symptoms in acute infectious conjunctivitis: systematic literature search. BMJ 2003; 327(7418): 789.
- Cheung D, Bremner J, Chan JT. Epidemic kerato-conjunctivitis--do outbreaks have to be epidemic? Eye (Lond) 2003; 17(3): 356-63.
- Rietveld RP, ter RG, Bindels PJ, Sloos JH, van Weert HC. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and

- symptoms. *BMJ* 2004; 329(7459): 206-10.
20. Aoki K, Kato M, Ohtsuka H, Ishii K, Nakazono N, Sawada H. Clinical and aetiological study of adenoviral conjunctivitis, with special reference to adenovirus types 4 and 19 infections. *Br J Ophthalmol* 1982; 66(12): 776-80.
 21. Mielke J, Grub M, Freudenthaler N, Deuter CM, Beck R, Zierhut M. Epidemic keratoconjunctivitis. Detecting adenoviruses. *Ophthalmologe* 2005; 102(10): 968-70. [In German].
 22. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. *Medical microbiology*. 1st ed. Stuttgart, Germany: Thieme; 2005. p. 416-8.
 23. Madisch I, Wolfel R, Harste G, Pommer H, Heim A. Molecular identification of adenovirus sequences: a rapid scheme for early typing of human adenoviruses in diagnostic samples of immunocompetent and immunodeficient patients. *J Med Virol* 2006; 78(9): 1210-7.
 24. Tabbara KF, Omar N, Hammouda E, Akanuma M, Ohguchi T, Ariga T, et al. Molecular epidemiology of adenoviral keratoconjunctivitis in Saudi Arabia. *Mol Vis* 2010; 16: 2132-6.
 25. Mejia-Lopez H, Matias-Florentino M, Velez-Montoya R. Identification of adenovirus associated with conjunctivitis by molecular methodology. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81(7): 375-82. [In Spanish].
 26. Matsui K, Shimizu H, Yoshida A, Nagaoka E, Nishio O, Okuda K. Monitoring of adenovirus from conjunctival scrapings in Japan during 2005--2006. *J Med Virol* 2008; 80(6): 997-1003.
 27. Cooper RJ, Yeo AC, Bailey AS, Tullo AB. Adenovirus polymerase chain reaction assay for rapid diagnosis of conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(1): 90-5.
 28. Dalapathy S, Lily TK, Roy S, Madhavan HN. Development and use of nested polymerase chain reaction (PCR) for the detection of adenovirus from conjunctivitis specimens. *J Clin Virol* 1998; 11(1): 77-84.
 29. Kimura R, Migita H, Kadonosono K, Uchio E. Is it possible to detect the presence of adenovirus in conjunctiva before the onset of conjunctivitis? *Acta Ophthalmol* 2009; 87(1): 44-7.
 30. Matsui K, Saha S, Saitoh M, Mizuki N, Itoh N, Okada E, et al. Isolation and identification of adenovirus from conjunctival scrapings over a two-year period (between 2001 and 2003) in Yokohama, Japan. *J Med Virol* 2007; 79(2): 200-5.
 31. Allard A, Albinsson B, Wadell G. Rapid typing of human adenoviruses by a general PCR combined with restriction endonuclease analysis. *J Clin Microbiol* 2001; 39(2): 498-505.
 32. O'Brien TP, Hazlett LD. Pathogenesis of ocular infection. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection and immunity*. St Louis, MO: Mosby; 1996. p. 200-14.
 33. Gottsch JD, Froggatt JW, III, Smith DM, Dwyer DM, Borenstein P, Karanfil LV, et al. Prevention and control of epidemic keratoconjunctivitis in a teaching eye institute. *Ophthalmic Epidemiol* 1999; 6(1): 29-39.

Determination of Prevalence, Sensitivity and Specificity of Clinical Signs and Symptoms of Adenoviral Keratoconjunctivitis

Masoud Mokhtari¹, Amir Reza Laripour Tehranfar¹, Sharareh Moghim MD²,
Ali Reza Dehghani MD³, Ziba Farajzadegan MD⁴, Nafiseh Sadat Hosseini MSc⁵,
Seyyed Ali Razavinasab MD⁶

Original Article

Abstract

Background: Adenoviral keratoconjunctivitis is a prevalent form of eye infection which involves the conjunctiva and less commonly the cornea. The signs and symptoms of the disease are more often overlapped with other causes of conjunctivitis. In this study, we applied polymerase chain reaction (PCR) as a sensitive test for diagnosis of adenovirus to determine the prevalence, sensitivity, and specificity of each sign and symptom of adenoviral keratoconjunctivitis.

Methods: This descriptive, analytic, cross-sectional study was conducted from September 2011 to September 2012 at Feiz Hospital of Ophthalmology and laboratory of virology, affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Iran. After obtaining ocular specimens from 195 patients with general signs and symptoms of conjunctivitis, their signs and symptoms were recorded. The specimens were tested by PCR to evaluate adenoviral etiology. Prevalence, sensitivity, and specificity of each sign or symptom was measured based on the findings of PCR.

Findings: The ocular specimens were collected from 106 (55%) males and 87(45%) females with the mean age of 27.3 ± 7.1 years old. The prevalence of adenoviral keratoconjunctivitis was 11.4%. There was no significant difference in signs and symptoms between patients with positive and negative adenoviral PCR test. The most sensitive (100%) sign and symptom were conjunctival hyperemia and sudden onset, respectively. The least sensitive (0%) sign and symptom were blepharospasm and membrane/pseudomembrane formation, respectively. The most specific (98.84%) and the least specific (1.16%) were blepharospasm and conjunctival hyperemia, respectively.

Conclusion: Although many signs and symptoms accounted for adenoviral conjunctivitis, there was no hallmark for disease diagnosis. Conjunctival hyperemia is a sensitive criterion to diagnose adenoviral keratoconjunctivitis and there was no prevalent specific criterion for this purpose.

Keywords: Keratoconjunctivitis, Adenovirus, Sensitivity and specificity, Polymerase chain reaction

Citation: Mokhtari M, Laripour Tehranfar AR, Moghim Sh, Dehghani AR, Farajzadegan Z, Hosseini NS, Razavinasab SA. **Determination of Prevalence, Sensitivity and Specificity of Clinical Signs and Symptoms of Adenoviral Keratoconjunctivitis.** J Isfahan Med Sch 2013; 30(215): 2029-38

* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 391064 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Virology and Bacteriology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Department of Virology and Bacteriology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- General Practitioner, Research Assistant, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Corresponding Author: Sharareh Moghim MD, Email: moghim@med.mui.ac.ir