

بررسی تست توبرکولین در کودکان مدارس ابتدایی و تغییرات آن یک

سال بعد از تست اول

دکتر فرهاد صالح زاده، دکتر شهنام عرشی

چکیده

زمینه و هدف: امروزه کنترل بیماری سل از اولویت های بهداشتی کشورهای در حال توسعه، از جمله کشور ما است. از شاخص های اندازه گیری و ارزیابی برنامه کشوری مبارزه با سل، تعیین نسبت سال (ARI) است. این شاخص نشان می دهد که در فاصله یک سال چند درصد از افراد یک جامعه با میکروب سل آلوده شده و تست توبرکولین آنها مثبت شده است. مطالعه حاضر در کودکان مدارس ابتدایی شهر اردبیل به منظور ارزیابی نتیجه تست توبرکولین و بررسی تغییرات تست مجدد به فاصله یک سال از تست اول طراحی گردیده است تا میزان خطر عفونت سلی در این محدوده سنی مشخص گردد.

روش کار: در این مطالعه کودک دبستانی در مدرسه ابتدایی شهر اردبیل که به طور تصادفی ساده و با محدوده سنی - سال با میانگین سنی \pm / سال بودند انتخاب گردیدند. تمامی افراد طی دو نوبت در اردیبهشت و تحت انجام تست توبرکولین قرار گرفتند. در هر دو نوبت نتایج تست ها ثبت و سپس آنالیز شدند. در این مطالعه PPD بیش از mm مثبت ارزیابی شده است.

: بین تمام افراد بررسی شده (/ %) در هر دو نوبت تست PPD مثبت داشتند و تعداد (/ %) در هر دو نوبت تست PPD منفی داشتند و در (/ %) تغییرات PPD از منفی (نوبت اول) (نوبت دوم) مشاهده گردید و در نفر نتیجه مشکوک بود. در کل، / % افراد مورد مطالعه سابقه دریافت واکسن BCG را داشتند.

گیری: نتایج این پژوهش نشانگر آنست که اولاً با گذشت زمان در کودکان سنین مدرسه تست توبرکولین کمتر تحت تاثیر واکسیناسیون BCG قرار می گیرد و از طرفی میزان تغییرات تست توبرکولین از منفی به مثبت بسیار بالا بوده (/ %) و نشانگر آلودگی شدید منطقه است.

واژه های کلیدی: نسبت سالانه خطر عفونت سلی، واکسن ب ت ژ

هر چند در مطالعه مودیدو و همکاران این تاثیر بی اهمیت و قابل اغماض نشان داده شده است []، در مطالعه ای این تاثیر واکسن تا سن سالگی و در مطالعه ای دیگر تا سن سالگی بوده است [] و [] . بنابراین در کودکان سنین مدرسه و بالغین، تغییرات مثبت تست توبرکولین صرفاً در اثر آلودگی میکوباکتریوم توبرکلوزیس تلقی شده و اثر واکسیناسیون محسوب نمی گردد [] و [] .

در یک مطالعه تست جلدی توبرکولین در کودکان ساله ایرانی واکسینه شده با BCG در % / بوده است [] . به طور کلی در ارزیابی تست توبرکولین نتایج تست با سفتی بیش از mm در اثر عفونت سلی و کمتر از mm منفی تفسیر می گردد. mm - در اثر عوامل غیر توبرکلوزی بوده و mm - با دقت و احتیاط بیشتری تفسیر می گردد [] . بنابراین در کودکان سنین مدرسه که بین سال سن داشته باشند، انجام دو نوبت تست توبرکولین به فاصله یک سال و بررسی نتایج سال اول تست و مقایسه آن با سال دوم، از نظر ارزیابی شاخص های برنامه کشوری مبارزه با سل و میزان شیوع عفونت سلی اطلاعات ارزشمندی بدنبال خواهد داشت از طرفی در مطالعات متعددی ارزش استفاده از تست جلدی توبرکولین سریال (two step tuberculin skin test) در بیماریابی سل نشان داده شده است [] - [] . لذا با توجه به مقدمات فوق تجربیات ارایه شده این مطالعه در محدوده سنی - سال در دانش آموزان مدارس ابتدایی شهرستان اردبیل طراحی و انجام گردید.

مواد و روش ها

برای تعیین حجم نمونه مورد نظر بر اساس نقشه جغرافیایی، شهر اردبیل به چهار ناحیه شمال غربی و

تاریخ بیماری سل را می توان با قدمت بشر برابر دانست و امروزه کنترل این بیماری هنوز در اولویت های بهداشتی کشور های در حال توسعه، از جمله کشور . میزان شیوع و بروز بیماری سل در همه نقاط کشور یکسان نیست و بر اساس گزارش مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی، مناطق حاشیه ای کشور از جمله استان اردبیل از میزان بروز و شیوع بالایی برخوردار هست [] . از شاخص های اندازه گیری و ارزیابی برنامه کشوری مبارزه با سل، تعیین میزان شیوع عفونت سلی و نسبت سالانه خطر عفونت سلی

میزان شیوع عفونت سلی، درصد افراد آلوده شده با میکروب سل انسانی در جامعه را تعیین می نماید که با انجام تست توبرکولین و محاسبه زیر برآورد می شود:

$$\text{میزان شیوع عفونت} = \frac{\text{تعداد موارد توبرکولین مثبت}}{\text{تعداد موارد پس از حذف در یافت کنندگان قبلی BCG}} \times 100$$

خطر عفونت سلی نشان می دهد که در فاصله یکسال چند درصد از افراد یک جامعه با میکروب سل آلوده شده و تست توبرکولین آنها مثبت شده است و این نسبت از افرادی که سابقه تلقیح BCG ندارند بدست می آید [] .

تست جلدی توبرکولین هنوز از ابزار های تشخیص و بیمار یابی سل محسوب می گردد [] . ولی نتایج منفی آن در کنار فاکتور های خطر ساز باید با احتیاط بیشتری تفسیر گردد [] . مطالعات جدید تاثیر پذیری این تست حتی در اثر عوامل تغذیه ای و ریز مغذی ها و فاکتور هایی مثل جنس و مصرف سیگار را نشان داده است [] و [] .

بر اساس منابع علمی معتبر، تاثیر واکسیناسیون BCG در ارزیابی تست توبرکولین در سالهای اول عمر بالا بوده و با گذشت زمان از این تاثیر کاسته می شود [] .

شرقی، جنوب غربی و شرقی تقسیم شد و در هر ناحیه تعداد مدرسه بصورت تصادفی ساده انتخاب گردید. با توجه به اینکه طبق طرح سال بعد جمعیت مذکور مورد تست مجدد قرار می گرفتند دانش آموزان کلاس پنجم ابتدایی هر مدرسه حذف شدند. در مرحله اول تعداد دانش آموزان از مدرسه طی روزهای اردیبهشت مورد تست جلدی توپر کولین قرار گرفتند و در مرحله دوم که یک سال بعد انجام گرفت، گروه تحقیق موفق شد

از دانش آموزان سال گذشته را که PPD شده بودند شناسایی و از تاریخ الی اردیبهشت تست توپر کولین مجدد انجام دهد.

تعداد نفر بدلیلی نظیر انتقال، غیبت یا مرخصی از مطالعه نوبت دوم خارج شدند. برای کلیه دانش آموزان مورد مطالعه فرم و پرسشنامه مخصوص تحقیقاتی که شامل اطلاعات کلی، مشخصات، سن، مدرسه، شغل و تحصیلات والدین و سابقه واکسیناسیون BCG بود، تکمیل شد و نتایج تست نیز در همین

برای تست توپر کولین از محلول واحدی PPD-S درت متوسط تهیه شده توسط انستیتو پاستور استفاده شد که در سطح قدامی و یک سوم فوقانی ساعد چپ و به صورت داخل جلدی و به میزان ml / تزریق شد. الی ساعت بعد به روش pen technique و بر اساس قطر عرضی سفتی (کمتر از میلی متر مشکوک و بیش از (حاصل از تزریق تفسیر گردید [1].

سابقه واکسیناسیون BCG افراد بر اساس محل اسکار و کارت واکسیناسیون مورد بررسی قرار گرفت، تعدادی از جمعیت مورد مطالعه که محل اسکار نداشتند و کارت واکسیناسیون نیز در دسترس نبود در گروه مشکوک از نظر واکسیناسیون طبقه بندی شدند.

در این بررسی داده های حاصله توسط نرم افزار EPI مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت در تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار Harvard Graphics و آزمون های آماری کای دو، Students T-test, chi square test with Yates' correction or fisher exact استفاده شد.

یافته های حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که سن افراد مورد بررسی - سال با میانگین سنی $\pm /$ بود. از بین تمامی افراد مورد مطالعه در (/ %) PPD در هر دو نوبت مثبت بود. (/ %) از جامعه مورد بررسی در هر دو نوبت تست PPD منفی داشتند و در (/ %) نتیجه این تست مشکوک بود. (/ %) دارای PPD تغییر یافته بودند، بدین معنی که در نوبت اول نتیجه تست PPD منفی و در نوبت دوم، مثبت گزارش شد. تعداد و درصد افراد مطالعه شده از هر مدرسه، نسبت به کل افراد و فراوانی و درصد PPD (PPDV) بر اساس سن افراد مورد مطالعه در جدول شماره () به تفکیک ارایه شده است.

از میان کل افراد مورد مطالعه (/ %) واکسن BCG دریافت کرده بودند و تنها (/ %) سابقه واکسیناسیون منفی یا مشکوک داشتند. در بین تمامی افراد مورد مطالعه (/ %) دارای تست PPD تغییر یافته بودند که با توجه به تحلیل های انجام شده ارتباط معنی داری بین گروه سنی و تغییر PPD مشاهده نشد. فراوانی و درصد PPD (PPDV) بر اساس مدارس نشان می دهد ارتباط قوی و معنی داری بین تغییر PPD و مدرسه افراد مورد مطالعه وجود دارد ($P = /$) به طوری که در بعضی از مدارس مورد مطالعه درصد PPDV / % مشاهده گردید در حالیکه در تعدادی دیگر این میزان صفر گزارش شد. در مورد انجام واکسیناسیون BCG و

PPD به ارتباط معنی داری وجود نداشت . بطوریکه از PPD تغییر یافته داشتند. جدول شماره . فراوانی و درصد PPD (PPDV) بر اساس سن افراد مورد مطالعه

تعداد افراد	PPDV	
	درصد	تعداد
هر گروه سنی	/	/
	/	/
	/	/
	/	/
	/	/
	/	/
	/	/

PPD مثبت بود. در بررسی انجام شده بین PPD و سن افراد رابطه معنی داری وجود نداشت (جدول). چنانچه از جدول () استنباط می شود و با توجه به بررسی آماری انجام شده، ارتباط معنی داری فراوانی و درصد افراد با تست PPD مثبت و مدرسه وجود دارد ($P= /$). ارتباط موارد مثبت PPD با سابقه واکسیناسیون افراد نیز معنی دار به نظر می رسد.

جدول شماره . فراوانی و درصد PPD (PPDV) و نتایج تست PPD در مدارس بررسی شده

مدرسه	افراد مورد مطالعه		PPD		PPD		PPDV	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
	/	/	/	/	/	/	/	/
خرداد	/	/	/	/	/	/	/	/
اسد آبادی	/	/	/	/	/	/	/	/
صلواتی	/	/	/	/	/	/	/	/
صدیقه طاهره	/	/	/	/	/	/	/	/
شهید واحدی	/	/	/	/	/	/	/	/
	/	/	/	/	/	/	/	/
	/	/	/	/	/	/	/	/
عادل فرزانه	/	/	/	/	/	/	/	/
چمران	/	/	/	/	/	/	/	/
	/	/	/	/	/	/	/	/
آبان	/	/	/	/	/	/	/	/
	/	/	/	/	/	/	/	/
روشن	/	/	/	/	/	/	/	/
خوارزمی	/	/	/	/	/	/	/	/

مطالعه پیشنهاد می شود که تست توپر کولین هنوز به عنوان یک معیار ارزیابی ارزشمند در بیماری سل مورد ار گیرد.

تماس با بیمار مبتلا به سل مهمترین فاکتور در تغییر تست جلدی توپر کولین می باشد، عوامل متعدد تغذیه ای، تکرار واکسن BCG و اسکار BCG در این تغییر تاثیر عمده ای ندارد [] از طرفی در مطالعه ای نشان داده شده است که تغییر تست جلدی توپر کولین از منفی به مثبت با افزایش خطر بیماری سل همراه بوده است [].

از طرف دیگر مهمترین یافته در این مطالعه نتایج بالای تغییرات PPD در جمعیت مورد مطالعه در طی یک سال می باشد. بر اساس مطالعه کشوری در گروه های سنی مختلف و نقاط مختلف کشور در سال های قبل از انجام واکسیناسیون عمومی، ن

ARI در ایران - / درصد برآورد شده است [] ولی چنانچه از نتایج این مطالعه برآورد می شود، از نفر جمعیت مورد مطالعه (/ %) کل افراد دارای PPD تغییر یافته در طی یک سال بوده اند،

و در نوبت دوم مثبت گزارش گردیده است و بر اساس آنالیزهای آماری انجام شده ارتباط قوی و معنی داری بین تغییرات PPD و مدارس افراد مورد مطالعه وجود دارد، شاید این نتیجه گیری منطقی و معقولانه به نظر برسد که در مناطق خاصی از شهر اردبیل که تغییرات مشهود PPD وجود داشته است، پراکندگی بالایی از بیماری سل وجود دارد و توجه متولیان بهداشت جامعه به این نواحی باید بیشتر باشد. پیشنهاد می گردد در این مناطق شهر بررسی های بیشتری از نظر تعیین میزان دقیق PPDV و علت بالا بودن آن انجام گیرد. از طرف دیگر میزان تغییرات PPD از موارد منفی به موارد مثبت، با / % رقم بسیار بالا و قابل توجهی است و با میزان ARI تعیین شده برای کشور

به عبارت دیگر افراد با سابقه مثبت واکسیناسیون BCG (/ %) تست داشتند در ه در افراد با سابقه مشکوک یا منفی واکسیناسیون BCG (/ %) مثبت داشتند (/ P <). از آنجا که در PPD منفی بوده ارتباط موارد PPD سابقه واکسیناسیون افراد نیز معنی دار بوده است (/ P <). توجه به آنالیز آماری انجام شده استنباط می گردد، در هیچ کدام از افرادی که سابقه منفی یا مشکوک واکسیناسیون BCG داشته اند، PPD منفی نبوده است به عبارت دیگر در این افراد، حتماً PPD مثبت، مشکوک و یا تغییر یافته بوده است.

سل یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی کشور های در حال توسعه و از جمله کشور ماست. استفاده از BCG در ایجاد مصونیت در برابر بیماری سل، ساهاست که شناخته شده است. مارفان (Marfan) در سال وجود مصونیت در برابر بیماری سل را متذکر شد و در سال (Heimbeak) اولین فردی بود که BCG را به صورت زیر جلدی جهت ایجاد مصونیت به کار برد [].

استفاده از BCG در کشور ما در جدول واکسیناسیون کشوری مد نظر بوده و بر اساس گزارشات متعدد، انجام BCG از بروز تابلوهای شدید بیماری سل پیشگیری می نماید [] این امکان وجود دارد که BCG در ارزیابی بیماران بر اساس تست توپر کولین ایجاد اختلال نماید، نتایج حاصل از این مطالعه، نشان می دهد که در افراد مورد مطالعه که سابقه دریافت واکسن BCG دارند (/ %) توپر کولین در / % این افراد در دو نوبت متوالی به فاصله یک سال منفی بوده است بنابراین بر اساس این

responses of tuberculosis patients. Arch Bronconeumol. 2002 Dec; 38(12): 568-73.

4- Cuevas LE, Almeida LM, Mazunder P, Paixao AC, Silva AM, Maciel L, et al. Effect of Zinc on the tuberculin response of children exposed to adults with smear positive TB. Ann Trop Paediatr. 2002 Dec; 22(4): 313-9.

5- Jentoft HF, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A. Tuberculin reactivity: prevalence and predictors in BCG-Vaccinated young Norwegian adults. Respir Med. 2002 Dec; 96(12): 1033-9.

6- Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta- analysis of the effect of bacille Calmette Guerin vaccination Tuberculin skin test measurements. Thorax. 2002 Sep; 57(9): 804-9.

7- Mudido PM, Guwatudde D, Nakakeeto MK, Bukenya GB, Nsamba D, Johnson JL, et al. The effect of bacille Calmette- Guerin vaccination at birth on tuberculin skin test reactivity in Ugandan children. Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Oct; 3(10): 891-5.

8- Bozaykut A, Ipek IO, Ozkars MY, Seren LP, Atay E, Atay Z. Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 1-6- year- old children Acta Paediatr. 2002; 91(2): 235-8.

9- Guseva EM, Efimova EP, Stepankina TT, Chernyshova LV. Tuberculin sensitivity in infants and preschool children. Probl Tuberk. 2001 Sep; (1): 15-7.

10- Kuyucu N, Kuyucu S, Bakirtas A, Karacan C. BCG revaccination and tuberculin reactivity, Indian J Pediatr, 2001 Jan; 68(1): 21-5.

11- Bugiani M, Borraccino A, Migliore E, Carosso A, Piccioni P, Cavallero M, et al. Tuberculin reactivity in adult BCG- vaccinated subjects: a cross- sectional study. Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Apr; 7(4):320-6.

- گلکاری حمید، مسجدی محمدرضا. تست مانتو و

اسکار BCG در کودکان ساله ایرانی واکسینه شده. خلاصه مقالات کنگره سالیانه سل کشور، دانشگاه علوم پزشکی گیلان.

13- Chadha VK. Tuberculin test. Indian J Pediatr. 2001 Jan; 68(1): 53-8.

تفاوت قابل توجهی دارد. هر چند این اعداد قابل تعمیم نمی باشد ولی حکایت از شیوع بالای پراکندگی باسیل سل در شهرستان اردبیل دارد.

از نقاط ضعف این مطالعه نادیده گرفتن اثرات booster در تست جلدی توبرکولین دوم می باشد. البته در یک بررسی نشان داده شده است که این اثر در ساعت اول تست بیشترین بروز را داشته و فاصله دو تست زمان نزدیکی به هم دارند []. از طرفی میزان این فنومن حدوداً بین - % بر آورد می گردد []. لذا انتظار نمی رود که با توجه به فاصله طولانی تست دوم و درصد مثبت شدن آن. فنومن booster قابل ملاحظه ای در نتایج این مطالعه داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این طرح تحقیقاتی با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی اردبیل به انجام رسیده است بدین وسیله از زحمات معاونت محترم وقت دانشگاه آزاد اسلامی جناب آقای دکتر خیر... مهرانی، ریاست محترم وقت مرکز بهداشت شهرستان جناب آقای دکتر فرهاد پورفرضی، کلیه دانشجویان انجمن علمی و پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی و دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، بخصوص آقای دکتر مسعود بابایی و خانم سولماز سیفی تقدیر می گردد.

- مسجدی محمدرضا. راهنمای مبارزه با سل، مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی . صفحات

2-Almeida LM, Barbieri MA, Da Paixao AC, Cuevas LE. Use of purified protein derivative to assess the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high calmette- Guerin bacillus coverage. Pediatr Infect Dis J. 2001 Nov; 20(11): 1061-5.

3-Pina JM, Dominguez A, Alcaide J, Alvarez J, Camps N, Diez M, et al. Tuberculin test

- ولایتی علی اکبر. بیماری سل. مرکز نشر دانشگاهی،
 20- Tripathy SP. The case for BCG. *Ann Natl Acad Med Sci.* 1983 Jan- Mar; 19(1): 11-21.
 21- Lao LY, De Guio T. Tuberculin skin testing: determinat and reaction. *Respirology.* 1999 Sep; 4(3): 311-7.
 22- Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000 Oct; 4(10): 895-903.
 23- Singh D, Sutton C, Woodcock A. Repeat tuberculin testing in BCG- vaccinated subjects in UK. The booster effect varies with the time of reading. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Sep; 164(6): 962-4.
 24- Menzies D. What dose tuberculin reactivity after bacille Calmette- Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis.* 2000 Sep; 31 (Suppl 3): S71-4.

14- Larsen NM, Biddle CL, Sotir MJ, White N, Parrott P, Blumberg HM. Risk of tuberculin skin test conversion among health care workers: occupational versus community exposure and infection. *Clin Infect Dis.* 2002 Oct 1; 35(7): 796-801.
 15- Yano S, Shishido S, Kobayashi K. The tuberculin reaction two years after the initial two- step tuberculin skin test in our hospital. *Kekkaku.* 2002 Sep; 77(9): 605-8.
 16- Shigetoh E, Maeda A, Oiwa H, Yokosaki Y, Murakami I. Repeated tuberculin skin tests in nurse students- observation for 3 years. *Kekkaku.* 2002 Oct; 77(10): 659-64.
 17- Silva VM, Cunha AJ, Kritski AL. Tuberculin skin test conversion among medical students at a teaching hospital in Rio de Janerio. *Inf Central Hosp Epidemiol.* 2002 Oct; 23(10): 591-4.
 18- Carter ER, Lee CM. Interpretation of the Tuberculin skin test reaction by pediatric providers. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Mar; 21(3): 200-3.