

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تأسیس ۱۳۳۸، شماره ۵۷ (۱۳۸۲)، صفحه ۳۴

## ارزیابی نتایج PPD بعد از واکسیناسیون BCG و رابطه آن با اسکار حاصل از این واکسن در شیرخواران استان کرمانشاه

دکتر کاظم سخا<sup>۱</sup>، دکتر مرگان آقائی<sup>۲</sup>

### چکیده

**زمینه و اهداف:** با توجه به واکسیناسیون BCG در دوران نوزادی مطالعه ای با اهداف زیر صورت گرفت: نتایج تست PPD بعد از تزریق واکسن در دوره نوزادی به روش استاندارد چقدر است؟ نتایج تست PPD بعد از واکسن در شیر مادرخوار و غیرشیر مادر خوار چگونه است؟ میزان اسکار ناشی از واکسیناسیون BCG چقدر است؟ و چه رابطه ای بین اسکار BCG و نتایج تست PPD وجود دارد، و چند درصد شیرخواران دچار آدنیت ناشی از واکسن می گردند؟

**روش بررسی:** تعداد ۱۵۰ نوزاد (۸۷ پسر و ۶۳ دختر) متولد شده در کرمانشاه که توسط یک تکنسین ماهر بعد از تولد واکسن BCG دریافت نموده بودند در سه ماهگی با ۰/۱ میلی لیتر از محلول ۵ واحدی PPD تهیه شده در انستیتو رازی ایران مورد مطالعه قرار گرفتند.

**یافته ها:** در ۱۴۶ شیرخوار (۹۷/۳۳٪) اسکار BCG وجود داشت، میانگین اسکار ایجاد شده  $5/28 \pm 1/56$  mm بود، بین دختر و پسر اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $p > 0/05$ ).

نتایج تست مانتو پس از ۷۲ ساعت نشان داد که میانگین این تست  $3/25 \pm 0/1$  می باشد. شصت و هشت نفر (۴۵/۳۳٪) تست مانتو کمتر از ۵ mm و ۷۰ نفر (۴۶/۶۶٪) بین ۵-۹ و ۱۱ نفر (۷/۳۳٪)  $10-14$  mm و یک نفر (۰/۶۶٪)  $15$  mm داشت. در این خصوص هم اختلاف معنی داری بین دختر و پسر دیده نشد ( $p > 0/05$ ). شیرخوارانی که اسکار BCG نداشتند غیر از یک نفر تست PPD منفی داشتند، شیرخوارانی که اسکار BCG داشتند و تست مانتو آنها منفی بود متوسط اسکار ایجاد شده در آنها  $3/72 \pm 4/42$  و در گروهی که تست مانتو بیش از ۵ mm داشتند متوسط اسکار در آنها  $3/3 \pm 0/85$  بود. بین اندازه اسکار BCG و اندازه تست مانتو رابطه مستقیم وجود داشت ( $p < 0/05$ ).

تفاوت آماری از نظر نتایج تست مانتو و اسکار BCG بین شیر مادرخواران و شیر بطری خواران وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). و در ۵/۳۳٪ شیرخواران آدنیت زیر بغل دیده شد.

**نتیجه گیری:** مطالعه حاضر نشان می دهد که ۹۷٪ از نوزادانی که بعد از تولد واکسینه می گردند، سه ماه بعد دارای اسکار BCG بوده و دفاع آنها در مقابل باسیل سل افزایش می یابد. همچنین این مطالعه نشان می دهد که تشخیص سل بر مبنای تست مانتو بیش از ۱۰ mm بعد از واکسیناسیون مطلق نبوده و باید از سایر اقدامات تشخیصی در کودکان استفاده نمود.

**کلید واژه ها:** سل، واکسیناسیون BCG، تست PPD

۱- استادیار گروه بیماریهای کودکان مرکز پزشکی کودکان تبریز - نویسنده رابط

۲- دستیار کودکان مرکز پزشکی کودکان تبریز

## مقدمه

یکی از برنامه های مهم و اساسی در کنترل سل، تزریق واکسن BCG در دوران نوزادی است؛ واکسن BCG از باسیل زنده ویروس گاوی با ویروالانس کمتر ( Bacille Calmette Guerin ) تهیه می گردد. این واکسن سبب تحریک ایمنی بدن شده و موجب افزایش قدرت دفاعی بدن در مقابل باسیل سل می گردد به طوری که به دنبال واکسن، باسیل سل ممکن است وارد بدن شود ولی در اغلب موارد بالا بودن قدرت دفاعی بدن موجب کنترل یا سبب مرگ باسیل می گردد(۱).

بررسی در بیشتر کشور های غربی نشان داده که در کودکانی که از تغذیه خوبی برخوردارند، واکسیناسیون BCG ۸۰٪ قدرت پیشگیری از سل بیش از ۱۵ سال را دارد به شرطی که واکسن قبل از آلوده شدن به سل اولیه تزریق گردد(۱).

جوابهای ایمنی ناشی از واکسیناسیون BCG نشان دهنده تکامل ایمنی سلولی (T cell) و افزایش فعالیت مونوسیتها می باشد. مطالعات انجام شده در سانتیاگو شیلی نشان می دهد که واکسیناسیون BCG سبب افزایش توانایی مونوسیتهای ماکروفاژ در برداشت باسیلهای مایکوباکتریوم توبرکولوز بدون کشتن آنها در نیود لنفوسیتها می گردد(۲).

در حال حاضر سل نسبت به سایر بیماریهای عفونی مهمترین بیماری کشنده می باشد به طوری که سالانه حدود بیش از سه میلیون مرگ را (که ۳۰۰۰۰۰ آن را کودکان زیر ۱۵ سال تشکیل می دهد) شامل می شود و سبب مرگ ۷۰۰۰ و ابتلای ۲۴۰۰۰ مورد جدید روزانه می گردد و در کشور های آلوده به HIV توبرکولوز در حال گسترش بوده و سل ممکن است به فورمهای غیر معمول تظاهر نماید(۳، ۱).

در سال ۱۹۹۴ وقتی برنامه توسعه واکسیناسیون (EPI Expanded Programme on Immunization) توسط WHO توصیه گردید کمتر از ۵٪ کودکان جهان در مقابل ۶ بیماری عفونی از جمله توبرکولوز واکسینه بودند. در ایران واکسن BCG از سال ۱۳۶۷ (۱۹۸۸) جزو برنامه گسترش ایمن سازی و EPI قرار گرفت. آمار ۱۹۹۵ نشان داد که واکسیناسیون BCG در سطح بالاتری در جهان مورد استفاده قرار گرفته چرا که این واکسن در برنامه EPI ارزش بیشتری داشته و از انتشار خونی باسیل سل در کودکان جلوگیری می کند(۳). نتایج به دست آمده از امتحانات کنترل راندمی و موارد نشان می دهد که اثرات حفاظتی واکسن در مقابل توبرکولوز نامعلوم و غیرقابل پیشگویی بوده و

اثرات حفاظتی آن صفر تا ۸۰٪ می باشد. آخرین بررسیهای متآنالیزی نشان می دهد که اثرات حفاظتی واکسن BCG در ابتلا به سل ریوی نا مشخص ولی در مقابل منژیت و سل میلیبری به ترتیب ۸۶٪ و ۷۵٪ می باشد (۴، ۳).

## مواد و روش تحقیق

این مطالعه یک مطالعه توصیفی تحلیلی است که روی ۱۵۰ نوزاد که در نیمه دوم سال ۷۶ و نیمه اول و دوم سال ۷۷ در زایشگاههای مختلف کرمانشاه به دنیا آمده و توسط یک تکنسین ماهر با واکسن BCG واکسینه شده بودند انجام گرفت. واکسن به مقدار ۰/۵ ml به صورت داخل جلدی در حد فاصل  $\frac{1}{3}$  فوقانی و  $\frac{2}{3}$  تحتانی ناحیه خارجی بازوی دست راست تلقیح شده بود. پس از سه ماه که این شیرخواران جهت دریافت واکسن ثلاث و OPV مراجعه کرده بودند ابتدا از نظر وجود اسکار BCG و وجود لنفادنیت معاینه شدند. اسکار ایجاد شده برحسب mm اندازه گیری شد سپس تست مانتو با محلول ۵ واحدی PPD تهیه شده از استیتو رازی ایران به مقدار ۰/۱ میلی لیتر به صورت داخل جلدی در  $\frac{1}{3}$  میانی سطح قدامی دست چپ انجام شد. نتیجه، ۷۲ ساعت بعد با اندازه گیری بزرگترین قطر عرضی اندوراسیون ثبت گردید. بررسی آماری با برنامه نرم افزار EPI مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## یافته ها

در مطالعه انجام شده روی ۱۵۰ شیرخوار سه ماهه که در بدو تولد با واکسن BCG واکسینه شده و در طی این تحقیق تست توبرکولین روی آنها انجام گرفت، نتایج زیر به دست آمد:

اسکار BCG در ۱۴۶ شیرخوار (۹۷/۲۳٪) وجود داشت و در ۴ شیرخوار (۲/۶٪) شامل دو دختر و دو پسر دیده نشد. اندازه اسکار ایجاد شده از صفر تا ۹ میلی متر متغیر بود. میانگین اسکار ایجاد شده mm  $1/65 \pm 5/28$  بوده که در دختر ها  $3/6 \pm 5$  و در پسر ها  $2/4 \pm 5/85$  بود و در کل تفاوت آماری بین دو گروه از نظر اسکار ایجاد شده وجود نداشت ( $p > 0/05$ ).

در ۲۰ نفر (۱۳/۳۳٪) تست مانتو ۸-۹ mm بود و شامل ۹ پسر (۱۰/۴٪) و ۱۱ دختر (۱۷/۴۶٪) بوده که همگی دارای اسکار BCG بودند. هفت نفر (۴/۶۶٪) از شیرخواران تست مانتو ۱۰-۱۲ mm داشتند که شامل ۵ پسر (۵/۷٪) و ۲ دختر (۳/۱۸٪) بوده و همگی دارای اسکار BCG بودند. چهار نفر (۲/۶۶٪) از شیرخواران مورد بررسی تست مانتو ۱۳-۱۴ mm داشتند که شامل یک پسر (۱/۱۵٪) و ۳ دختر (۴/۸٪) می شد. تنها یک مورد (۰/۶۶٪) شیرخوار پسر (۱/۱۵٪) تست مانتو ۱۵ mm داشت (جدول ۱). در کل ۶۸ نفر (۴۵/۳۳٪) از شیرخواران تست مانتو کمتر از ۵ mm و ۷۰ نفر (۴۶/۶۶٪) تست مانتو ۵-۹ mm و ۱۱ نفر (۷/۳۳٪) تست مانتو ۱۰-۱۴ mm و یک مورد (۰/۶۶٪) تست مانتو ۱۵ mm داشتند (جدول ۲). بین دو گروه دختر و پسر تفاوت آماری از نظر اندازه تست مانتو وجود نداشت ( $p > 0.05$ ).

نتایج تست مانتو پس از ۷۲ ساعت نشان داد که میانگین تست مانتو  $3/25 \pm 0/1$  mm بوده که حداقل آن صفر و حداکثر آن ۱۵ میلی متر بود. در ۷ نفر (۴/۶۶٪) تست مانتو صفر میلی متر بود که همگی به جز یک نفر اسکار BCG داشتند که شامل ۴ پسر (۴/۵٪) کل پسران) و ۳ دختر (۴/۸٪) دختران) بودند. ۲۴ نفر (۱۶٪) تست مانتو ۱-۲ mm داشتند که شامل ۱۵ پسر (۱۷/۲۴٪) و ۹ دختر (۱۴/۲۸٪) بودند و یک نفر فاقد اسکار BCG بود. سی و هفت نفر (۲۴/۶۶٪) تست مانتو ۳-۴ mm داشتند که شامل ۱۹ پسر (۲۱/۸۳٪) و ۱۸ دختر (۲۸/۵۷٪) بوده و یک نفر فاقد اسکار بود. سی و سه نفر (۲۲٪) از شیرخواران تست مانتو ۵ mm میلی متر داشتند که در این گروه هم یک نفر فاقد اسکار BCG بود و شامل ۲۴ پسر (۲۷/۵٪) و ۹ دختر (۱۴/۲۸٪) بودند. هفده نفر (۱۱/۳۳٪) تست مانتو ۶-۷ mm داشتند که همگی دارای اسکار BCG بودند و شامل ۹ پسر (۱۰/۳۴٪) و ۸ دختر (۱۲/۷٪) بودند.

جدول ۱، توزیع کودکان واکسینه شده در نوزادی با BCG بر حسب اندازه تست مانتو

اندازه تست مانتو (میلی متر)	وضعیت اسکار BCG		جنس		جمع	
	دارد	ندارد	مذکر	مونث	تعداد	%
صفر	۶	۱	۴	۳	۷	۴/۶۶
۱-۲	۲۳	۱	۱۵	۹	۲۴	۱۶
۳-۴	۳۶	۱	۱۹	۱۸	۳۷	۲۴/۶۶
۵	۳۲	۱	۲۴	۹	۳۳	۲۲
۶-۷	۱۷	۰	۹	۸	۱۷	۱۱/۳۳
۸-۹	۲۰	۰	۹	۱۱	۲۰	۱۳/۳۳
۱۰-۱۲	۷	۰	۵	۲	۷	۴/۶۶
۱۳-۱۴	۴	۰	۱	۳	۴	۲/۶۶
بیش از ۱۵	۱	۰	۱	۰	۱	۰/۶۶
جمع	۱۴۶	۴	۸۷	۶۳	۱۵۰	۱۰۰

جدول ۲، نتایج بررسی تست PPD سه ماه بعد از واکسیناسیون BCG

اندازه تست مانتو (میلی متر)	تعداد	%
کمتر از ۵	۶۸	۴۵/۳۳
۵ تا ۹	۷۰	۴۶/۶۶
۱۰ تا ۱۴	۱۱	۷/۳۳
۱۵	۱	۰/۶۶

mm بوده و متوسط اسکار ایجاد شده در آنها  $2/01 \pm$  mm بود که جمعا شامل  $12/5\%$  موارد می گردد. در ۸ مورد ( $5/33$ )  $10/33\%$  آدنیت زیر بغل وجود داشت که هیچ یک از موارد فوق چرکی یا فیستولیزه نبود، از این ۸ مورد ۵ پسر و ۳ مورد دختر بودند. از ۱۵۰ شیرخوار مورد مطالعه  $137$  ( $91/33\%$ ) نفر شیر مادرخوار و ۱۳ مورد ( $8/66\%$ ) شیرببری خوار بودند، میانگین اندازه تست مانتو و اسکار BCG در هر دو گروه تقریبا مساوی و تفاوت آماری معنی داری باهم نداشتند ( $p > 0/05$ ).

### بحث و نتیجه گیری:

مطالعه حاضر نشان می دهد که بیش از ۹۷٪ از نوزادانی که بعد از تولد واکسینه می گردند سه ماه بعد دارای اسکار BCG بوده و دفاع بدن در مقابل باسیل سل در آنها افزایش می یابد. در مطالعه ای که در Botswana در ۱۹۹۶ بین کودکان ۳ تا ۶ ماهه واکسینه شده در وسعت بیشتری انجام گرفت، نشان می دهد که به دنبال واکسیناسیون BCG اندوراسیون تست مانتو مساوی یا بیش از ۱۰ میلی متر بیشتر ناشی از عفونت با میکوباکتریوم توبریکولوز می باشد، لذا بدین وسیله اهمیت تست PPD در کودکان واکسینه شده جهت بیماریابی را مشخص می نماید (۵) ولی در مطالعه ما  $8\%$  و در مطالعه دکتر ولایتی در تهران از ۴۱۶ شیرخوار حدود  $10\%$  تست مانتو با اندوراسیون مساوی یا بیش از ۱۰ میلی متر داشتند (۶). گرچه با افزایش سن از اندازه اندوراسیون تست مانتو کاسته می شود ولی بررسیهای انجام شده در ایران نشان می دهد که تشخیص سل بر مبنای تست مانتو بیش از ۱۰ میلی متر بعد از

شیر خوارانی که اسکار BCG نداشتند به جز یک نفر همگی PPD منفی داشتند و اندازه PPD مورد مثبت  $5 \text{ mm}$  بود. متوسط PPD شیرخوارانی که اسکار BCG داشتند  $2/1 \pm 5/12$  mm بود. حد اکثر اندازه تست مانتو در دختران  $14 \text{ mm}$  بود که در دو مورد وجود داشت؛ میانگین اندازه تست مانتو در این گروه  $1/6 \pm 6$  و در گروه پسران  $3/15 \pm 4/78$  mm بود؛ حداکثر اندازه تست مانتو در پسران  $15 \text{ mm}$  بوده که در یک مورد دیده شد. شیرخوارانی که اسکار BCG داشتند و تست مانتو آنها منفی بود، متوسط اسکار ایجاد شده  $3/72 \pm 4/42$  mm و در گروهی که تست مانتو بیش از  $5 \text{ mm}$  داشتند، متوسط اسکار تولید شده  $2/2 \pm 5/85$  mm بود. بین اندازه اسکار BCG و اندازه تست مانتو تفاوت آماری معنی داری وجود داشت ( $p < 0/05$ ). در شیرخوارانی که تست PPD آنها منفی بود، اسکار BCG ایجاد شده در یک مورد ( $14/28\%$ )  $2 \text{ mm}$  و در دو مورد ( $28/57\%$ )  $3 \text{ mm}$  و در چهار مورد  $4$ ،  $5$ ،  $6$ ،  $8$  mm بوده که متوسط اسکار تولید شده  $3/72 \pm 4/42$  mm می باشد.

در شیرخوارانی که تست PPD زیر  $5 \text{ mm}$  داشتند اسکار BCG ایجاد شده از  $9 \text{ mm}$  تا  $2$  متغیر و متوسط اسکار ایجاد شده در آنها  $4/7 \pm 5/11$  mm بود که جمعا  $42\%$  موارد تستهای مانتو منفی را شامل می گردند. در شیرخوارانی که تست PPD بین  $9 \text{ mm}$  تا  $5$  داشتند اسکار BCG ایجاد شده از  $9 \text{ mm}$  تا  $2$  متغیر و متوسط اسکار ایجاد شده  $4/4 \pm 5/4$  mm بود که کلا  $46\%$  موارد را شامل می شوند. شیرخوارانی که تست PPD بین  $15$  تا  $10 \text{ mm}$  داشتند اسکار BCG ایجاد شده در آنها متغیر و بین  $9$  تا  $5$

لذا به نظر می رسد اگر واکسیناسیون BCG در سه ماهگی انجام گیرد احتمالاً نتایج آن بسیار مطلوبتر از بعد از تولد خواهد بود .

### تقدیر و تشکر

از کلیه همکاران بهداشتی در مراکز بهداشتی شهرستان کرمانشاه که در این تحقیق و بررسی با ما همکاری داشتند کمال سپاس و تشکر را داریم .

واکسیناسیون مطلق نبوده و باید از سایر امکانات تشخیصی در کودکان استفاده نمود . در ۱۵۰ شیرخوار مورد مطالعه ما ۴۵/۳۳٪ کودکان PPD منفی داشتند که مشابه با برخی از کشورها نظیر انگلستان می باشد. واکسیناسیون مجددی که در شیلی برای شیرخواران یک ساله که به علت منفی بودن تست مانتو در سه ماهگی بعد از واکسیناسیون دوران نوزادی انجام گرفته نشان می دهد که تست مانتو آنها در این سن مثبت می گردد و این نشان می دهد که تکامل ایمنی روند تاثیر واکسن BCG را افزایش می دهد(۶)

### References:

1. Crofton J, Horne N and Miller F. Tuberculosis in children: Clinical tuberculosis. 1<sup>st</sup> ed., London , Macmillan,1992; P: 30-47
2. Sopulveda RL, Arredondo S, Rodrigues E, Gonzalez B, Leiva LE, Sorensen RU. Effect of human newborn BCG immunization on monocyte viability and function at 3 months of age. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1(2): 122-7
3. Hashimoto T. BCG vaccines for the prevention of tuberculosis in the world. Kekkaku 1997; 72(11): 629-37
4. Cohn DL . Use of the Bacille Calmette-Guerin vaccination for the prevention of tuberculosis. Am J Med Sci 1997; 313(6):372-6
5. Tuberculin skin test survey in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. Botswana 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46 36 846-51

ولایتی، ع ا: ارزیابی تست مانتو و اسکار BCG سه ماه پس از واکسیناسیون، مسایل رایج طب اطفال . هفدهمین کنگره بزرگداشت استاد دکتر محمد قریب، ص ۴۷۵-۴۷۱، ۱۳۷۴