

بررسی نتایج آزمون مانتو در کودکان دریافت کننده واکسن BCG در دوران نوزادی

دکتر محمدحسین داعی پاریزی^۱، دکتر محمدباقر حسینی^۲ و آرش رمضانی^۳

خلاصه

واکسن BCG نقش مهمی در پیشگیری از اشکال شدید سل در کودکان دارد. عوارض ناشی از این واکسن در کودکان بدون اختلال ایمنی شایع نیست. یکی از مشکلات واکسن BCG ایجاد واکنش افزایش حساسیت نسبت به توبرکولین و اشکال در تفسیر آزمون مانتو می باشد. اطلاع از تغییرات نتیجه آزمون مانتو در اثر گذشت زمان از تزریق واکسن، در تفسیر این آزمون و در تشخیص بیماری سل دارای اهمیت ویژه ای است. از آنجا که بررسی جامعی در این مورد در کشور ما صورت نگرفته است، این پژوهش بر روی ۲۴۷ کودک سه ماهه تا ۸ ساله ی بستری در بیمارستان شماره یک دانشگاه علوم پزشکی کرمان که عوامل مخدوش کننده نتیجه آزمون مانتو در آنها حذف شده بود، انجام گردید. از بین کودکان بستری، کودکانی وارد این مطالعه شدند که در محدوده سنی سه ماه تا ۸ سال قرار داشته و واکسن BCG را در دوره نوزادی دریافت کرده بودند. نتیجه آزمون مانتو در ۷۸ نفر (۳۱/۶٪) از بیماران منفی (اندوراسیون ۰-۴mm)، در ۱۳۸ نفر (۵۵/۹٪) مشکوک (۵-۹mm) و در ۳۱ نفر (۱۲/۶٪) مثبت (۱۰mm و بیشتر) بود. در جمعیت مورد بررسی، میزان اندوراسیون حاصل از آزمون مانتو ارتباط معنی داری با افزایش سن نداشت ($P=0/341$; $t=0/262$)، اما با تفکیک کودکان به دو گروه سنی زیر یک سال و بالای یک سال ارتباط معنی داری مشاهده شد: در گروه سنی کمتر از ۱۲ ماه، با افزایش سن میزان اندوراسیون به طور معنی داری کاهش می یافت ($P=0/002$; $t=-0/2857$): در حالی که در گروه ۱۲ ماه و بالاتر، با افزایش سن میزان اندوراسیون به طور معنی داری افزایش می یافت ($P=0/014$; $t=0/1812$). این مطالعه نشان داد که در چند ماه اول زندگی و بعد از ۲۴ ماهگی احتمال یافتن پاسخ های مثبت (۱۰mm و بالاتر) بیشتر است، و لذا این نتایج را به راحتی می توان به اثر واکسن در شش ماه اول زندگی یا عوامل محیطی که شامل تماس بیشتر با میکوباکتریوم توبرکولوزیس و میکوباکتریوم های آتپیک برای گروه سنی بالاتر از ۲۴ ماه هستند، مربوط دانست. هر چند که در این موارد نیز بررسی از نظر ابتلا به سل لازم است. با این حال، در سنین شش تا ۳۶ ماهگی که بیشترین موارد منفی آزمون در این گروه سنی است، می بایست برخورد محتاطانه تری با موارد اندوراسیون ۱۰mm و بیشتر داشت.

واژه های کلیدی: واکسن BCG، آزمون مانتو، کودکان، اندوراسیون

مقدمه

کودکان نقش مهمی در انتقال و اپیدمیولوژی سل ایفا می‌کنند (۱۸،۲۰)، زیرا کودکانی که در تماس نزدیک و مداوم در محیط خانه با فرد مبتلا به سل قرار می‌گیرند، اغلب دچار عفونت سلی محدود می‌شوند که گاهی مدت‌ها خاموش باقی می‌ماند. همین کانون غیرفعال ممکن است در آینده به علت استرس‌های مختلف از جمله اختلال در سیستم ایمنی، تغییرات هورمونی به خصوص در جنس مؤنث و در زمان بلوغ و نیز سوء تغذیه، حاملگی و پیری فعال شود (۶،۹،۱۸،۱۹،۲۰). لذا این کودکان به عنوان مخزنی از باسیل سل که خود به وسیله بالغین بیمار آلوده شده‌اند، در اپیدمیولوژی بیماری نقش مهمی ایفا می‌کنند (۱۸،۱۹).

تلقیح واکسن BCG راه ساده و بی‌خطری است که درجات بالایی از مصونیت را در کسانی که قبلاً با باسیل سل آلودگی پیدا نکرده‌اند، ایجاد می‌کند (۲،۷،۱۸). استفاده همگانی از واکسن BCG یکی از ارکان مبارزه و کنترل بیماری سل محسوب می‌شود. طبق توصیه WHO در مورد تزریق واکسن سل در دوره نوزادی، در ایران نیز واکسن BCG از سال ۱۳۶۸ به طور روتین در دوره نوزادی تزریق می‌شود (۲۲). واکسن مورد استفاده در ایران واکسنی است که در انستیتو پاستور ایران تهیه می‌شود و اصل سوپه‌ای است که از انستیتو پاستور پاریس دریافت شده است. یکی از اثرات جانبی این واکسن، ایجاد واکنش افزایش حساسیت نسبت به توبرکولین و گاهی ایجاد جواب مثبت آزمون مانتو است (در اغلب موارد اندوراسیون حاصل کمتر از ۱۰mm می‌باشد) که ممکن است برای ۵ سال نیز مثبت باقی بماند (۱۷،۱۸). از آن جایی که آزمون مانتو یکی از معیارهای تشخیصی مهم عفونت سلی در کودکان است (۷،۱۲،۱۷،۱۸)، مثبت شدن این آزمون در کسانی که BCG دریافت کرده‌اند، ارزیابی نتیجه آن را در بیماران مشکوک به عفونت سلی با مشکل روبرو می‌سازد. از طرفی اندوراسیون آزمون مانتو بعد از تزریق واکسن BCG با افزایش زمان بعد از تزریق واکسن تغییر می‌کند. اطلاع از این تغییرات ما را در تفسیر نتایج این آزمون در گروه‌های سنی مختلف که در دوره نوزادی واکسینه شده‌اند، یاری می‌کند.

بررسی‌های انجام شده در کشورهای مختلف در این زمینه نتایج متفاوتی در برداشته است. این ارتباط در بعضی کشورها با افزایش سن به صورت کاهش (۲۳) و بعضاً بدون تغییر (۲۱) بوده است. در کشور ما اطلاعی از این ارتباط در دست نیست. به منظور مشخص شدن میزان آزمون مانتوی مثبت، مشکوک و منفی در کودکانی که در دوره نوزادی در شرایط بهداشتی کشور ما واکسن

BCG دریافت کرده‌اند و بررسی تغییرات آن بر حسب سن، این تحقیق انجام شد. در کنار این مسائل، فراوانی عفونت سلی در افراد با PPD مثبت مورد مطالعه که در دوره نوزادی واکسینه شده‌اند، مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین ارتباط بین متغیرهایی چون جنس و محل سکونت (شهر یا روستا)، و میزان فراوانی موارد مثبت، مشکوک و منفی حاصل از آزمون مانتو در کودکان واکسینه شده مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی و نمونه‌گیری

از میان کودکان بستری در بخش کودکان بیمارستان شماره یک دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کودکانی وارد این مطالعه شدند که در گروه سنی ۳ ماه تا ۸ سال قرار داشته و واکسن BCG را در دوره نوزادی دریافت کرده بودند. علت انتخاب کودکان در این محدوده سنی این بود که واکنش افزایش حساسیت معمولاً تا ۳ ماه بعد از تزریق واکسن به طور کامل در برابر واکسن ایجاد می‌شود. از طرفی، سن اکثر بیماران بستری در بخش کودکان، زیر ۹ سال بود. بررسی از تاریخ ۷۷/۶/۱ تا ۷۸/۶/۱ به مدت یک سال انجام شد. حجم نمونه با استفاده از فرمول برآورد ضریب همبستگی و تبدیل Z فیشر با آلفای ۰/۰۵ و فاصله اطمینان ۹۵٪ و توان ۹۰٪، ۲۴۵ نفر تعیین گردید.

کودکانی که سابقه اختلال ایمنی مادرزادی و یا اکتسابی، دریافت استروئید، بدخیمی، دزیدراتاسیون شدید، سوء تغذیه شدید، دیابت و ابتلای اخیر به بیماری‌های ویرال مانند اوریون، سرخک، آبله مرغان و آنفلونزا داشتند، وارد مطالعه نشدند. علاوه بر موارد ذکر شده، اگر بیماری حال عمومی مناسبی نداشت، تا بهبود حال عمومی انجام آزمون مانتو به تأخیر افتاد. با توجه به حذف عوامل مخدوش‌کننده شناخته شده تا حدی می‌توان این کودکان را نماینده کودکان زیر ۹ سال جامعه دانست. مسلم است تعمیم دقیق آن نیاز به بررسی در سطح وسیع‌تری دارد. در صورتی که بتوان از ابتدای تولد، افرادی را تا سنین بالا به طور کامل پیگیری کرد، باز هم نتایج دقیق‌تر خواهد شد (اغلب در این نمونه تحقیقات در شرایط ما، پی‌گیری کامل و همه‌جانبه بیماران با مشکل روبرو است).

در صورتی که از نظر تکنیکی اشکالی در حین تزریق محلول PPD روی می‌داد، فرضاً اگر مایع زیرجلد می‌رفت، برای پرهیز از اثر booster تزریق دوم انجام نمی‌شد و بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

برای هر کودک پرسشنامه مخصوصی پر می‌شد که حاوی اطلاعاتی شامل نام، نام خانوادگی، تاریخ بستری، محل سکونت

همان‌گونه که در جدول ۱ مشخص است، از ۲۴۷ کودک مورد بررسی، ۱۰۳ مورد (۴۲٪) دختر و ۱۴۴ مورد (۵۸٪) پسر بودند. محدوده سنی کودکان از سه ماه تا ۹۶ ماه (۸ سال) و میانگین سن آنان $(\text{mean} \pm \text{SD})$ $27/6 \pm 28/9$ ماه بود. میانگین سن دو جنس اختلاف معنی‌داری نداشت ($P=0/187$). بین دو جنس از نظر وزن و قد اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (در مورد وزن $P=0/621$ و در مورد قد $P=0/421$). از ۲۴۷ کودک، ۱۷۱ نفر (۶۹/۲٪) در شهر و ۷۶ نفر (۳۰/۸٪) در روستا ساکن بوده‌اند.

جدول ۱: سن کودکان بستری در بیمارستان شماره ۱ که در دوره نوزادی واکسن BCG دریافت کرده‌اند

جنس	تعداد	درصد	میانگین سن	انحراف معیار
دختر	۱۰۳	۴۲	۳۲	۲۹
پسر	۱۴۴	۵۸	۲۷	۲۶
جمع	۲۴۷	۱۰۰	۲۹	۲۸

هیچ‌کدام از کودکان مورد بررسی سابقه ابتلای قبلی از بیماری سل را نداشتند. اما در سه مورد سابقه ابتلا به سل در بستگان درجه اول آن‌ها وجود داشت. در جدول ۲ توزیع بیماران مورد مطالعه از نظر علت مراجعه مشخص شده است.

جدول ۲: توزیع بیماران بستری مورد مطالعه، بر حسب تشخیص اولیه

علت	فراوانی	درصد
بنومونی	۴۶	۱۸/۶
گاسترو آنتریت	۳۷	۱۵/۰
عفونت دستگاه ادراری	۲۶	۱۰/۵
مسمومیت	۱۴	۵/۶
تب و تشنج	۱۰	۴/۰
منزیت در مرحله بهبودی	۱۰	۴/۰
برونشیت، آسم	۸	۳/۲
ایپی‌سی	۷	۲/۸
آنمی فقر آهن	۶	۲/۴
بوروری ترومبوسیتوپنیک	۴	۱/۶
ایدیوپاتیک (بدون دریافت استروئید)		
بیماری مادرزادی قلب	۴	۱/۶
سندرم نفروتیک (قبل از دریافت استروئید)	۳	۱/۲
سایر موارد	۷۳	۲۹/۵
جمع	۲۴۷	۱۰۰

(شهر یا روستا)، سابقه ابتلا به سل در کودک یا اطرافیان، اندازه قطر اندوراسیون آزمون مانتو (در سطح عرضی به میلی‌متر) ۴۸ ساعت بعد از انجام آزمون، نحوه اثبات انجام واکسیناسیون BCG (مشاهده اسکار یا کارت واکسن)، قد و وزن می‌شد. در صورتی که اندازه اندوراسیون بعد از ۴۸ ساعت ۱۰mm یا بیشتر (مثبت) بود، اطلاعات دیگری در پرسشنامه بیمار ثبت می‌گردید که شامل نتیجه CBC و سدیماتاسیون خون، عکس سینه و نیز سابقه تماس با بیمار مبتلا به سل بود. رادیوگرافی‌های بیماران توسط رادیولوژیست خوانده می‌شد و در صورتی که بیمار سدیماتاسیون بالا و عکس سینه به نفع سل داشت، اسمیر از ترشحات صبحگاهی معده جهت بررسی از نظر باسیل سل ارسال و نتیجه آن در پرسشنامه بیمار ثبت می‌گردید.

به همه کودکان مورد بررسی ۰/۱ml از محلول ۵ واحدی توپرکولین به روش داخل جلدی با سرنگ انسولین با سرسوزن شماره ۲۷ در قسمت قدامی ساعد تزریق می‌گردید. اندوراسیون حاصل بعد از ۴۸ ساعت اندازه‌گیری می‌شد. برای به حداقل رساندن میزان خطا (bias) در تزریق و خواندن نتیجه آزمون، تمام اقدامات به طور ثابت به عهده یکی از مجریان طرح بود. قطر اندوراسیون در تمام موارد در سطح عرضی و با استفاده از خط کش مدرج اندازه‌گیری و به میلی‌متر ثبت می‌شد. پیش از انجام آزمون، والدین بیماران در جریان بررسی قرار گرفته و تزریق محلول PPD پس از کسب اجازه از آنان صورت می‌گرفت. دریافت واکسن BCG در دوره نوزادی به طریق زیر مسجل می‌شد:

الف) مشاهده اسکار BCG در قسمت فوقانی - خارجی بازوی راست بیمار
ب) بررسی کارت واکسیناسیون

نتایج

پس از جمع‌آوری داده‌ها، اطلاعات مربوط به ۲۴۷ کودک بستری در بخش‌های کودکان بیمارستان شماره یک که آزمون PPD بر روی آنها انجام شده بود، با استفاده از برنامه EPI6 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میانگین متغیرهای سن، وزن و قد در دو جنس با استفاده از آزمون t student مورد مقایسه قرار گرفت. برای بررسی رابطه مثبت، منفی و مشکوک آزمون مانتو با جنس و محل سکونت کودکان از آزمون χ^2 و برای بررسی رابطه میزان اندوراسیون آزمون مانتو با سن از ضریب همبستگی و رگرسیون خطی استفاده شد. سطح معنی‌دار بودن اختلافات $P < 0/05$ منظور گردید.

جدول ۴: نتیجه آزمون مانتو بر حسب محل سکونت در کودکانی که واکسن BCG دریافت کرده‌اند

محل سکونت	نتیجه آزمون			
	منفی	مشکوک	مثبت	جمع
شهر	تعداد	۵۸	۹۱	۱۷۱
	درصد	۳۳/۹	۵۳/۲	۱۰۰
روستا	تعداد	۲۰	۴۷	۷۶
	درصد	۲۶/۴	۶۱/۸	۱۰۰

$$\chi^2=۱/۷۰۷۵۵ \quad DF=۲ \quad P=۰/۴۲۵۸$$

جدول ۵: نتیجه آزمون مانتو بر حسب جنس در کودکانی که واکسن BCG دریافت کرده‌اند

جنس	نتیجه آزمون			
	منفی	مشکوک	مثبت	جمع
دختر	تعداد	۳۷	۵۴	۱۰۳
	درصد	۳۵/۹	۵۲/۴	۱۰۰
پسر	تعداد	۴۱	۸۴	۱۴۴
	درصد	۲۸/۵	۵۸/۳	۱۰۰

$$\chi^2=۱/۵۲۲۲ \quad DF=۲ \quad P=۰/۴۶۲۰$$

برای افراد با آزمون مثبت اقدامات زیر انجام شد:

- ۱- بررسی سابقه تماس با بیمار مبتلا به سل که تنها در یک مورد از افراد با آزمون مانتو مثبت وجود داشت.
- ۲- رادیوگرافی قفسه سینه: اما هیچیک از افراد مورد بررسی که PPD مثبت داشتند، در رادیوگرافی آنها علائمی به نفع سل فعال یا سل قدیمی (کلسیفیکاسیون) وجود نداشت.
- ۳- بررسی اسمیر ترشحات صبحگاهی معده از نظر باسیل سل: پیش‌بینی شد در صورتی که شکی بر سل فعال در افراد مورد مطالعه وجود داشته باشد، سه نوبت ترشحات آسپیره شده صبحگاهی معده جهت بررسی از نظر BK فرستاده شود، اما با توجه به این که هیچیک از بیماران شرایط فوق را نداشتند، ترشحات آسپیره شده صبحگاهی معده از نظر باسیل سل جز در چند مورد معدود ارسال نشد و اسمیر این نمونه‌ها نیز از نظر BK منفی بود.

با توجه به نتایج حاصل از بررسی‌های فوق، هیچ موردی از ابتلا به سل فعال در ۳۱ کودک دارای آزمون مانتوی مثبت

کودکانی که مبتلا به بیماری‌های ضعیف‌کننده سیستم ایمنی بوده یا مبتلا به بیماری‌های دیگری بودند که ممکن است سبب آنژی به PPD شود، از مطالعه حذف می‌گردیدند.

تمامی کودکان مورد مطالعه واکسن BCG را در دوره نوزادی دریافت کرده بودند. نحوه اثبات تزریق BCG در ۱۹۰ نفر (۷۶/۹٪) با مشاهده اسکار محل تزریق BCG در قسمت خارجی بازوی راست بود و در ۵۷ نفر (۲۳/۱٪) با مشاهده کارت واکسیناسیون صورت گرفت.

میانگین اندوراسیون ناشی از تزریق PPD روی ساعد اطفال که ۴۸ ساعت بعد از تزریق خوانده می‌شد، $۵/۶۷ \pm ۳/۵۷$ mm (mean \pm SD) بود که داده‌ها از کمترین مقدار صفر تا بیشترین مقدار ۲۰ mm متغیر بود. نتیجه آزمون مانتو بر اساس میزان اندوراسیون اندازه‌گیری شده به سه گروه به شرح زیر تقسیم شد: منفی (۰-۴ mm)، مشکوک (۵-۹ mm) و مثبت (۱۰ mm) و بیشتر). فراوانی موارد منفی، مشکوک و مثبت آزمون مانتو در کودکان مورد بررسی در جدول ۳ نشان داده شده است. از ۲۴۷ مورد آزمون انجام شده در کودکان، ۱۶۹ نفر (۶۸/۵٪) نسبت به آزمون reactive (دارای اندوراسیون ۵ mm و بالاتر) بودند که در این میان ۳۱ مورد (۱۲/۵٪) اندوراسیون ۱۰ mm و بالاتر داشتند. همانطور که دیده می‌شود، نتایج مشکوک، عمده موارد (۵۵/۹٪) را در بر می‌گیرند. جدول ۴ نتیجه آزمون مانتو را بر حسب محل سکونت کودکان نشان می‌دهد.

جدول ۳: فراوانی موارد مثبت، منفی و مشکوک آزمون مانتو در کودکانی که واکسن BCG دریافت کرده‌اند

اندازه اندوراسیون	تعداد	درصد
منفی (۰-۴ mm)	۷۸	۳۱/۶
مشکوک (۵-۹ mm)	۱۳۸	۵۵/۹
مثبت (≥ 10 mm)	۳۱	۱۲/۵
جمع	۲۴۷	۱۰۰

ارتباط معنی‌داری بین محل سکونت کودکان در شهر یا روستا و نتیجه آزمون مانتو مشاهده نشد ($\chi^2=۱/۷۰۷۵۵$ ، $DF=۲$ ، $P=۰/۴۲۵۸$). در هر دو گروه کودکان شهری و روستایی اکثریت آنها اندوراسیون در حد متوسط داشتند. جدول ۵ نتیجه آزمون مانتو را در بیماران مورد مطالعه به تفکیک جنس نشان می‌دهد.

جدول ۶: فراوانی نتایج آزمون مانتو بر حسب گروه‌های سنی شش ماهه در کودکانی که در دوره نوزادی واکسن BCG دریافت کرده بودند

گروه سنی (ماه)	تعداد افراد گروه	وضع اندوراسیون (درصد هر گروه)			آزمون reactive (مجموع درصد مشکوک و منفی)
		مثبت	مشکوک	منفی	
۰-۵	۳۴	۷/۶	۵۵/۹	۲۶/۵	۸۲/۴
۶-۱۱	۶۵	۲۳/۳	۵۵/۴	۱۲/۳	۶۷/۷
۱۲-۱۷	۳۴	۳۲/۴	۵۸/۸	۸/۸	۶۷/۶
۱۸-۲۳	۱۴	۵۷/۲	۳۵/۶	۷/۲	۴۲/۸
۲۴-۲۹	۹	۴۴/۴	۳۳/۴	۲۲/۲	۵۵/۶
۳۰-۳۵	۱۴	۳۵/۷	۶۴/۳	-	۶۴/۳
۳۶-۴۱	۱۰	۴۰	۲۰	۲۰	۴۰
۴۲-۴۷	۶	۱۶/۷	۸۳/۳	-	۸۳/۳
۴۸-۵۳	۸	۱۲/۵	۸۷/۵	-	۸۷/۵
۵۴-۵۹	۳	۶۶/۷	-	۳۳/۳	۳۳/۳
۶۰-۶۵	۱۱	۵۴/۶	۳۶/۴	۹	۴۵/۴
۶۶-۷۱	۲	۵۰	-	۵۰	۵۰
۷۲-۷۷	۱۲	۱۶/۷	۵۰	۳۳/۳	۸۳/۳
۷۸-۸۳	۱	-	۱۰۰	-	۱۰۰
۸۴-۸۹	۱۵	۱۳/۴	۸۶/۶	-	۸۶/۶
۹۰-۹۵	۹	-	۱۰۰	-	۱۰۰

افزایش سن داشت. ($P=0/002$ $\alpha=-0/2857$). ولی در گروه سنی بالای یک سال ($n=148$)، میزان آزمون مثبت مانتو ارتباط مستقیم معنی‌داری با افزایش سن نشان داد ($P=0/014$ $\alpha=0/1812$).

بحث

از میان ۲۴۷ کودک مورد بررسی که در دوره نوزادی واکسن BCG دریافت کرده بودند، آزمون مانتو در ۳۱ نفر (۱۲/۶٪) از آنها مثبت شد. این میزان مشابه نتایج به دست آمده در سایر کشورها است (۱،۲۰). با بررسی‌های انجام شده در این افراد هیچ شواهدی به نفع بیماری سل یافت نشد. این امر می‌تواند نشانگر اثربخش بودن واکسن در پیشگیری از اشکال جدی سل و

تشخیص داده نشد. در یک کودک که آزمون مانتوی مثبت در حد ۲۰mm بود، ولی در بررسی انجام شده نکته مثبتی به نفع سل فعال نداشت، ایزونیازید بعنوان پروفیلاکسی برای بیمار شروع شد (سن بیمار زیر ۶ سال بود).

در بررسی ارتباط ظاهری بین اندازه اندوراسیون حاصل از آزمون مانتو و سن، ضریب همبستگی مثبت به دست آمد اما این همبستگی از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/3412=0/0262$). برای بررسی بیشتر، کودکان مورد مطالعه از نظر سنی به دو گروه زیر یک سال و بالای یک سال تقسیم شدند و رابطه بین میزان اندوراسیون آزمون مانتو و سن در هر یک از دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت. در گروه زیر یک سال ($n=99$)، میزان آزمون مانتو مثبت ارتباط معنی‌داری در جهت معکوس با

قسمت عمده موارد را تشکیل می‌داد، به نظر می‌رسد در این منطقه میکوباکتریوم‌های غیرسلی از شیوع بالایی برخوردار باشند که همین مسأله باعث ایجاد پاسخ بیشتر موارد مشکوک (۹-۶mm) می‌گردد. در این رابطه بررسی بیشتر لازم است. در این مطالعه، بین فراوانی موارد مثبت، منفی و مشکوک حاصل از آزمون مانتو و محل سکونت کودکان (شهری یا روستایی بودن) ارتباط معنی‌داری یافت نشد ($P=0/4258$). این برخلاف نتیجه حاصل از بعضی تحقیقات از جمله در امارات متحده (۴،۲۴) است که در آنجا فراوانی موارد اندوراسیون مثبت در مناطق شهری بیشتر بوده و این امر به بیشتر بودن جمعیت ساکن در شهرها و طبعاً تماس بیشتر با بیماران مبتلا به سل نسبت داده شده است.

همچنین در بررسی حاضر بین جنسیت و فراوانی موارد مثبت، منفی و مشکوک آزمون مانتو ارتباط معنی‌داری به دست نیامد ($P=0/4620$). در گزارش‌های دیگری نیز بر این نکته تأکید شده است (۱۰،۱۱،۱۴،۱۵،۱۶،۱۸،۲۱). قد ($r=0/01$)، وزن ($P=0/434$) و $r=0/000$ کودکان نیز با نتیجه آزمون مانتو ارتباط معنی‌داری نداشت. این نتایج نیز مشابه سایر گزارش‌های منتشر شده است (۱،۳،۵،۷،۸،۱۰،۱۱،۱۳،۱۴).

در تفکیک سنی کودکان زیر یک سال و بالای یک سال، در گروه اخیر با افزایش سن میزان اندوراسیون نیز افزایش یافته بود و این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار بود ($r=0/1812$) و $P=0/014$. این امر مشابه نتایج ذکر شده از سایر کشورهاست و می‌توان آن را با نکات زیر ربط داد:

الف) همانطور که می‌دانیم، در دسترس بودن لنفوسیت‌های حساس شده به مقدار کافی یکی از عوامل مهم و تعیین‌کننده در میزان اندوراسیون حاصل از آزمون مانتو است. بنا به نظر متخصصین، تعداد لنفوسیت‌های مورد نظر بعد از سن ۹ ماهگی افزایش می‌یابد (۵).

ب) با افزایش سن کودکان بعد از یک سالگی به تدریج از موارد ابتلا به بیماری‌های ویروسی که ممکن است باعث ایجاد آنژی‌های موقت شود، کاسته می‌شود.

ج) با افزایش سن، تماس کودکان با میکوباکتریوم‌های غیرسلی افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که این امر عامل مهمی در ایجاد راکسیون‌های ۵mm و بالاتر باشد.

د) اثر بوستر PPD: در صورتی که به هر دلیل قبلاً برای کودک آزمون مانتو انجام شده باشد، با تکرار آزمون نتیجه اندوراسیون حاصل نسبت به قبل بیشتر خواهد بود. این امر ممکن است در کودکانی که قبلاً هم سابقه بستری در

همچنین اشکال ریوی در کشور ما باشد. البته برای تعمیم نتایج لازم است که بررسی‌های بیشتری با حجم نمونه بالاتری انجام گردد. از آنجایی که واکسن BCG در سال‌های اخیر تقریباً به همه نوزادان متولد شده در ایران تزریق شده است، امکان تعیین گروه شاهد مقدور نبود.

در پنج مورد که اندوراسیون‌های ناشی از آزمون مانتو بیشتر از ۱۷-۱۸mm به دست آمد، و در سایر بررسی‌ها (ESR, CBC, رادیوگرافی قفسه سینه و سابقه تماس) نیز نکته مثبتی به نفع عفونت سلی وجود نداشت. توصیه شد که این کودکان را دو هفته دیگر جهت پیگیری بیاورند اما متأسفانه هیچ‌کدام مراجعه مجدد نداشتند.

اگرچه اکثر بررسی‌ها (جز تعداد معدودی از متون و مقالات) اشاره به این دارند که تأثیر BCG بر تفسیر نتایج آزمون مانتو قابل چشم‌پوشی است (۳) و تمام موارد اندوراسیون ۱۰mm و بالاتر را، حتی در صورتی که بیمار واکسن BCG دریافت کرده باشد، باید مثبت واقعی تلقی نمود (۴،۲۰). معهداً با توجه به تجارب اساتید در این زمینه، اندوراسیون‌های تا حد ۱۷-۱۸mm را در صورتی که سایر یافته‌ها از نظر سل منفی باشد، می‌توان ناشی از واکسن تلقی کرد و نیازی به درمان و نیز تجویز ایزونیازید به عنوان پروفیلاکسی نیست؛ البته شرط حتمی در این زمینه امکان پیگیری این افراد است.

در این بررسی، ۱۶۹ نفر (۶۸/۵٪) از کودکان واکسینه شده نسبت به آزمون مانتو reactive (دارای اندوراسیون ۵mm یا بالاتر) بودند که این میزان نسبت به نتایج سایر کشورها قدری بالاتر است (اسپانیا ۵۳/۱٪، کودکان آسیایی ساکن آمریکا ۵۰٪، فرانسه ۲۷/۵٪ و عربستان سعودی حدود ۲۰٪) (۳،۹،۱۳). با این حال، نتایج ما شبیه نتایجی است که از چین گزارش شده است (۶۲/۷٪) (۱۸). اختلاف نتایج حاصله را می‌توان ناشی از عوامل زیر دانست:

الف) قراردادهای وضع شده برای تعیین موارد منفی، مشکوک و مثبت که بسته به سلیقه محققین مختلف متفاوت بوده است (مثلاً در بعضی از موارد، اندوراسیون ۴mm- را منفی دانسته‌اند و در بعضی موارد دیگر اندوراسیون ۵mm- و یا حتی ۶mm- را منفی به حساب آورده‌اند). در این بررسی نیز اگر قرارداد انتخابی ۵mm- منظور می‌شد، در بیش از نیمی از موارد (۱۳۳ مورد، ۵۳/۸٪) پاسخ منفی حاصل می‌شد.

ب) با توجه به این بررسی و سایر بررسی‌های مشابه از جمله بررسی ۱۰ سال پیش در مرکز مبارزه با بیماری‌های ریوی کرمان (۳)، که در آن بررسی نیز موارد اندوراسیون مشکوک

که شرح آن رفت.

در انتها متذکر می‌شویم در صورتی که شرایط اجازه می‌داد، بهتر آن بود که نمونه‌گیری در سطح جامعه‌ای انجام می‌شد که نماینده واقعی از جامعه کودکان نه فقط کودکان بستری در بیمارستان باشد. هرچند در تمام موارد سعی بر این بوده که عوامل مخدوش‌کننده شناخته شده حذف گردند. متأسفانه در موارد منفی نیز امکان تکرار آزمون وجود نداشت. در مطالعات دیگری که در سایر کشورها انجام شده است، کودکانی که در ابتدا آزمون منفی داشتند و بعد از چند هفته تست شده بودند و اکثریت آنها آزمون مثبت پیدا کرده بودند. (در فرانسه ۷۰٪ و در اسپانیا نیز ۷۰٪ موارد منفی در آزمون مجدد مثبت شده بودند (۱۳)). لازم به ذکر است که حتی منفی بودن آزمون مانتو سه ماه و یا بیشتر بعد از تزریق واکسن همیشه نشانه عدم ایمنی‌بخشی واکسن نمی‌باشد. با توجه به تأکیدی که بر اثرات تغذیه بر آزمون مانتو و سایر مکانیسم‌های ایمنی شد، توصیه به تغذیه با شیر مادر و همچنین روش‌های صحیح تغذیه کمکی برای پیشگیری از سوء تغذیه و تبعات ناشی از آن به خصوص در سنین حساس ۶ ماهگی تا ۱۸ ماهگی ضروری به نظر می‌رسد.

در ضمن با توجه به اینکه در این بررسی در کودکان واکسینه شده هیچ موردی از ابتلا به سل مشاهده نشد (علی‌رغم وجود بیماری سل در بزرگسالان اجتماع که به نظر نمی‌رسد کاهش محسوسی در سال‌های اخیر پیدا کرده باشد)، به نظر می‌رسد گونه‌ای از BCG که در ایران به کار می‌رود، به میزان زیادی مؤثر بوده است و باید برای کنترل بیماری سل واکسیناسیون BCG همچنان ادامه یابد. در جدول ۶ ارتباط بین اندوراسیون و افزایش سن در گروه‌های سنی شش ماهه نشان داده شده است. همچنان که دیده می‌شود، در سنین بین ۶ تا ۳۶ ماهگی موارد آزمون منفی ($<5\text{mm}$) بالا است.

تحقیقات نشان داده است که این گروه سنی بیشترین استعداد ابتلا به سل را دارا هستند (۷، ۱۶، ۱۸) که یکی از دلایل آن را می‌توان پاسخ نامناسب و ناکافی به میکوباکتریوم توبریکولوزیس در این گروه دانست. این یافته‌ها تأکیدی بر این امر است که در گروه سنی ۶-۳۶ ماه واکنش‌های 10mm و بالاتر را باید مثبت تلقی کرد (۱۷). بدین ترتیب، در این گروه سنی، در مواردی که اندوراسیون آزمون مانتو 10mm یا بالاتر است ولی سایر بررسی‌ها طبیعی است، توصیه به دادن ایزونیازید به عنوان پروفیلاکسی می‌شود، در مقایسه با سنین بالای سه سال که این توصیه برای اندوراسیون‌های 15mm و بالاتر صورت می‌گیرد. از سوی دیگر، در دو سوی طیف یعنی ابتدای شیرخوارگی که

بیمارستان داشته‌اند، رخ داده باشد. تعداد دفعات بستری شدن در بیمارستان در بررسی حاضر منظور نشده است. (ه) می‌توان چنین تصور کرد که با افزایش سن و افزایش قابلیت کودکان برای تحرک و حضور بیشتر در جامعه، امکان تماس با افراد بالغ مبتلا به بیماری سل در جامعه بیشتر می‌شود. (و) تغذیه از عوامل مهم در تعیین میزان اندوراسیون است. از طرفی سوء تغذیه در کشور ما بیشتر در سنین پایین مشهود است، به ویژه در سنین ۶ تا ۱۸ ماهگی که کودک به تدریج از تغذیه با شیر مادر به سمت تغذیه با غذای سفره می‌رود. بیشترین موارد پاسخ منفی آزمون مانتو نیز در همین سنین است. همانند نتایج سایر کشورها (۱۰)، در گروه سنی زیر یک سال (۱۲-۳ ماه) با افزایش سن، میزان اندوراسیون حاصل از آزمون مانتو کاهش یافته و این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/002$ ، $r=0/2857$). این امر را می‌توان ناشی از عوامل زیر دانست:

الف) همان‌گونه که ذکر شد، تغذیه از عوامل بسیار مهم در پاسخ به آزمون توبریکولین دانسته شده است (۲۱). در کشور ما، تا سنین ۶-۴ ماهگی اغلب کودکان صرفاً با شیر مادر تغذیه می‌شوند. مشکلات تغذیه‌ای کودکان و سوء تغذیه‌های بالینی از زمان شروع غذای کمکی بیشتر رخ می‌دهد. مسائل فرهنگی و منطقه‌ای در این امر بسیار مؤثر هستند، لذا با افزایش سن در گروه زیر ۱۲ ماه، بعد از سنین ۶-۴ ماهگی انتظار می‌رود سوء تغذیه به تدریج افزایش یافته و به تبع آن، پاسخ منفی آزمون مانتو نیز بیشتر دیده شود. (ب) انجام واکسیناسیون سرخک و آنژری موقت ناشی از تزریق آن در سن ۹ ماهگی با مشاهدات ما هماهنگی کامل داشت (۲۳).

ج) کاهش ایمنی‌کسب شده از طریق جفت و افت ایمونوگلوبولین‌های مادری منجر به ابتلای شیرخواران زیر یک سال به انواع عفونت‌های ویروسی و باکتریایی در این گروه سنی به خصوص بعد از سن ۶ ماهگی می‌شود. این امر را می‌توان عاملی برای آنژری موقت شیرخواران نسبت به آزمون مانتو دانست.

د) تماس محدود شیرخواران با میکوباکتریوم‌های آتیبیک که عمدتاً در خاک و گرد و غبار و سایر منابع محیطی پراکنده هستند و همچنین احتمال کمتر حضور این کودکان در جامعه، از جمله عواملی هستند که می‌تواند توجیه گر پاره‌ای از موارد منفی آزمون باشد.

ه) عدم کسب کفایت سیستم ایمنی سلولی وابسته به سلول‌های T

اندوراسیون‌های بالا مشاهده می‌شود، و بعد از سه سالگی که با افزایش سن قطر اندوراسیون نیز افزایش داشت، این افزایش را می‌توان مربوط به سیر طبیعی واکنش‌های (برای سنین زیر ۶ ماه) و یا عوامل محیطی از جمله تماس با میکوباکتریوم‌های غیرسلی (برای سنین بالاتر از ۳ سال) دانست. هر چند تمام موارد

اندوراسیون ۱۰mm و بالاتر نیاز به بررسی (عکس سینه، ESR، CBC) دارد، ولی در این گروه‌های سنی اندوراسیون تا ۱۵mm و بعضاً حتی تا ۱۸-۱۷mm را می‌توان ناشی از تلقیح واکسن BCG محسوب کرد و این گونه افراد را صرفاً پیگیری نمود.

Summary

An Evaluation of the Results of Mantoux Test in Children Received BCG Vaccine during the Neonatal Period

MH. Daie Parizi, MD.,¹ MB. Hosseini, MD.,² and A. Ramazani³

1. Professor, 2. Resident of Pediatrics, 3. Intern, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

BCG vaccination has an important role in preventing the serious forms of tuberculosis in children. Adverse effects of BCG vaccination are uncommon in immunocompetent children. One of the side effects of BCG vaccine is its potential for producing hypersensitivity to tuberculin and difficulties in interpretation of PPD test results. Knowledge of the normal variations in the induration of Mantoux (PPD) test with age is of utmost importance in the interpretation of this test. Since no comprehensive study has been performed on this subject in our country, we undertook this investigation on 247 children with ages from three months to 8 years who had been admitted to pediatric ward of Kerman university hospital No. 1 and in whom all confounding variables had been omitted. Of all children hospitalized in our pediatric wards, those cases entered this study who were three months to 8 years of age and who had received BCG vaccine in the neonatal period. The result of PPD test was negative (induration of 0-4 mm) in 78 cases (31.6%), doubtful (5-9mm) in 138 cases (55.9%), and positive in 31 cases (12.6%). There was no statistically significant correlation between the degree of induration in the PPD test and age of the children ($r=0.0262$; $p=0.341$). However, when the study group was divided into two age groups of below one year and above one year of age, we found two different trends; In the former age group the amount of induration decreased significantly with age ($r=-0.2857$; $p=0.002$), while in the latter group induration increased significantly with age increase ($r=0.1812$; $p=0.014$). This investigation demonstrated that in the first few months of life and in the period after 24 months of age, there is a higher probability for finding positive results ($\geq 10\text{mm}$). We can attribute these results to the effect of vaccination-in infants younger than six months of age and environmental factors such as increased contact of children with atypical Mycobacteria for children above 24 months of age, though it is necessary to investigate these cases for the presence of tuberculosis. In infants from 6 to 36 months of age, who have the highest rate of negative results, a more cautious approach must be taken in case of the PPD induration diameter of 10 mm or above.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2001; 8(1): 1-10

Key Words: BCG vaccine, Mantoux test, Children, Induration

منابع

۱. حسینی، محمدباقر و متانت، حسنعلی: بررسی عوارض شایع واکسن BCG در نوزادانی که در بیمارستان باهنر واکسینه شده‌اند. پایان‌نامه دکترای عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۱۳۷۳.
۲. حیدر نژاد، حسن: سل کودکان. تهران، انتشارات دفتر مرکزی جهاد دانشگاهی، ۱۳۶۹، ص ۵۹-۳۹.
۳. داعی پاریزی، محمدحسین و سواد کوهی، سیما: ارزیابی نتیجه تست PPD بعد از واکسیناسیون BCG. اولین کنگره عفونی اطفال، جلد ۱، کتاب کنگره، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۶۹، ص ۶۷-۵۶.
4. Al Kassimi FA, Al Hajjaj MS, Al Orainey IO and Bamgboye EA. Dose the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5pt1): 1575-1578.
5. Awasthi S and Moin S. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis. *Indian Pediatr* 1999; 36(5): 455-460.
6. Bener A, Uduman S and Bin Othman SA. Factors associated with tuberculin reactivity among children in United Arab Emirates. *Respir Med* 1996; 90(2): 89-94.
7. Ciesielski SD. BCG vaccination and the PPD test: What the clinician needs to know. *J Fam Pract* 1995; 40(1): 76-80.
8. Comstock GW. Does the protective effect of neonatal BCG vaccination correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Critcare Med* 1996; 154(1): 263-264.
9. Davidson RN. Child hood tuberculosis-problems ahead. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(1): 5-6.
10. Gonzalez B, Heiba IM, Gerszencveig R, Sepulveda RL, Elston RC and Sorensen RU. Tuberculin reactivity in families of infants who failed to develop tuberculin reactivity after BCG immunization birth. *Tuber Lung Dis* 1994; 75(2): 144-148.
11. Grindulis H, Baynham MID, Scott PH, Thompson RA and Wharton BA. Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1984; 59(7): 614-619.
12. Hass DW and Desperz RM. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R(Eds). Principles and practice of infectious diseases. 4th ed., New York, Churchill Livingstone, Inc 1995; pp2213-2250.
13. Herranz Alvarez M, Vazquez Gallardo R, Choucino Garrido N, Otero Buamonde MI, Quiles Sotillo P and Minguella Garcia I. A retrospective study on tuberculin in children under 19. *An ESP Pediatr* 1996; 44(3): 234-238.
14. Kustiman T, Garna H, Abdulkadir J and Nurhadi E. The correlation between PPD and BCG vaccination. *Paediatr Indones* 1979; 19(1-2): 1-10.
15. Kwiatkowska S and Rozniecki J. Current opinions on the value of tuberculin test in diagnosis of tuberculosis. *Pneumonol Allergol Pol* 1995; 63(7-8): 361-365.
16. Larsson LO, Magnusson M, Skoogh BE and Lind A. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. IV. The influence of BCG vaccination. *Eur Respir J* 1992; 5(5): 584-586.
17. Liard R, Petit J, Burghard G and Perau G. Tuberculin screening and vaccination with BCG in primary children in Bas-Rin

- in 1976/77. *Rev Fr Mal Resp* 1983; 11(3): 189-199.
18. Lu CC. A study of the PPD (10TU) skin test in BCG vaccinated children under two years of age. *Act Paediatr Sin* 1979; 20(3): 170-181.
19. Miret Cuadras P, Pina-Gutierrez JM and Juncosa S. Tuberculin reactivity in Bacillus Calmette-Guerin vaccinated subjects. *Tuber Lung Dis* 1996; 77(1): 52-58.
20. Neveu PJ, Buscot N and Souillou JP. Dissociation between humoral and cellular responses to PPD after BCG vaccination. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1980; 62(4): 409-414.
21. Smith MHD and Stark GI. tuberculosis and opportunistic mycobacterial infections. In: Feigin RD and Cherry JD (Eds). Textbook of pediatric infectious diseases. 4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998; pp1196-1239.
22. Speert DP. Tuberculosis. In: Krugman S, Katz SL and Gershon AA (Eds). Infectious diseases of children. 9th ed., St. Louis, Mosby Yearbook, 1992; pp551-572.
23. Starke JR. Tuberculosis. In: Behrman RE, Kliegman RM and Arvin AM (Eds). Nelson textbook of pediatrics. 15th ed., Philadelphia, W.B Saunders Co., 1996; pp834-840.
24. Uduman SA, Bener A and Bin Othman SA. Neonatal BCG vaccination and tuberculin skin sensitivity among school children of the united Arab Emirates. *Ann Trop Pediatr* 1996; 16(4): 533-537.