

## مقایسه اندازه تست توبرکولین در ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق در دانشجویان کمتر از ۲۵ سال در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

دکتر فریده ابراهیمی تاج<sup>۱</sup>، دکتر عبدالحسین محمدی خانقاه<sup>۲</sup>، دکتر مؤده رضانی<sup>۳</sup>، دکتر خاطره عنبری<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: استادیار کودکان، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

E-mail: farima\_ebro@yahoo.com

<sup>۲</sup> پزشک عمومی <sup>۳</sup> استادیار پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی ایران <sup>۴</sup> متخصص پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

### چکیده

**زمینه و هدف:** تست پوستی توبرکولین (مانتو) وسیله قابل اطمینانی برای بررسی عفونتهای اولیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است. در این آزمایش آنتی ژن مناسب، مشتق پروتئینی خالص شده توبرکولین (PPD) میباشد. واکنش‌ها را با اندازه گیری قطر ناحیه سفید شده (اندوراسیون) با لمس کردن محل تزریق، بعد از ۴۸ و ۷۲ ساعت می‌سنجند. اطلاعات کمی راجع به مقایسه خواندن تست در ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق وجود دارد لذا این مطالعه با هدف مقایسه نتایج قرائت این دو زمان انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه بصورت نیمه تجربی، تست توبرکولین ۵ واحدی بر روی ۱۲۰ دانشجوی پزشکی در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در طی دیماه ۸۲ تا خرداد ۸۳ توسط دانشجوی پزشکی دوره دیده صورت گرفته است. افراد با سابقه ضعف سیستم ایمنی، سوء تغذیه، مصرف کورتون از مطالعه حذف شدند.

**یافته‌ها:** اندازه گیری ۷۲ ساعت بعد از تلقیح بطور معنی داری بیشتر از اندازه گیری پس از ۴۸ ساعت بود. میانگین ۴/۲۲ در مقابل ۲/۷۹ میلی متر با ( $p < 0.001$ ). در این افراد اندازه تست جلدی پس از ۷۲ ساعت بطور متوسط ۱/۴۷ میلی متر بیش از اندازه گیری پس از ۴۸ ساعت بود. اختلاف اندازه اندوراسیون بین ۴۸ و ۷۲ ساعت در دو جنس و در سابقه تماس با سل، اختلاف معنی دار داشته است ( $p < 0.000$ ).

**نتیجه گیری:** در این مطالعه بخوبی نشان داده شده است که اندازه تست توبرکولین ۵ واحدی در افراد بالغ بطور مشخصی در ۷۲ ساعت بیش از واکنش بعد از ۴۸ ساعت است. با توجه به یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌شود تا در موارد منفی شدن PPD در زمان قرائت بعد از ۴۸ ساعت، مجدداً PPD بعد از ۷۲ ساعت مورد قرائت قرار گیرد.

**کلمات کلیدی:** آزمون پوستی توبرکولین، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، اندوراسیون، تست مانتو

پذیرش: ۸۸/۸/۲۰

دریافت: ۸۶/۱۱/۸

### مقدمه

در همه آزمایشهای معمول بایستی از دوز متوسط آن استفاده کرد. در اکثر کشورها مخصوصاً آمریکا این دوز ۵ واحدی است که با سنجش بیولوژیکی علیه آنتی ژن مرجع (PPD-S) استاندارد می‌گردد [۳]. آزمایش توبرکولین معمولاً روی سطح و نترال ساعد انجام می‌شود و واکنش‌ها را با اندازه گیری قطر عرضی ناحیه سفید شده با لمس کردن آن بعد از ۴۸

آزمایش پوستی توبرکولین وسیله قابل اطمینانی برای بررسی عفونتهای اولیه مایکوباکتریومی است. تفسیر درست این آزمایش به دقت و اطلاعات کافی نیاز دارد. در این آزمایش آنتی ژن مناسب، مشتق پروتئین خالص شده توبرکولین (purified protein PPD- derivative) می‌باشد [۲،۱].

### روش کار

در این مطالعه نیمه تجربی ۱۲۰ نفر از دانشجویان رشته پزشکی کمتر از ۲۵ سال بیمارستان حضرت رسول که در سال ۸۲-۸۳ در بیمارستان مشغول کارورزی بودند، در طی یک نمونه گیری آسان، تحت آزمون پوستی PPD قرار گرفتند. به این ترتیب که به هر فردی که در محدوده سنی ذکر شده و بدون سابقه سرماخوردگی اخیر و بیماریهای تضعیف کننده سیستم ایمنی و یا مصرف داروهای ایمونوساپرسیو همچون کورتون بوده اند، میزان  $0.1cc$  از محلول PPD (۵ واحدی) به طریق داخل جلدی در سطح قدامی ساعد تزریق گردید. بعد از ۴۸ ساعت و ۷۲ ساعت میزان قطر عرضی اندوراسیون به وجود آمده توسط انترنی که آموزش دیده بود و تزریقات را او انجام داده بود، خوانده شد و نتایج بدست آمده در فرم مادر ثبت گردید. سابقه واکسیناسیون BCG، وجود اسکار BCG، سابقه تماس با فرد مبتلا به سل یا مشکوک به سل و بیماریهای زمینه ای مثل بیماری ریوی در چک لیست وارد شد. اطلاعات پس از ورود به نرم افزار SPSS، آمار توصیفی بصورت جداول توزیع فراوانی، نمودارها، شاخص های آماری میانگین و انحراف معیار ارائه گردید و همچنین با استفاده از آزمون های آماری مربوطه از جمله paired t test آنالیز آماری انجام گرفت.

### یافته ها

در این مطالعه ۷۱ نفر (۵۹/۲٪) از افراد بررسی شده زن و ۴۹ نفر (۴۰/۸٪) مرد بودند. میانگین سنی افراد مورد بررسی  $1/54 \pm 22/12$  سال بود (جدول ۱).

ویژگی مقادیر	مونت	مذکر	کل
فراوانی	۷۱	۴۹	۱۲۰
درصد	۵۹/۲٪	۴۰/۸٪	۱۰۰٪
میانگین سن	۲۱/۹۲	۲۲/۴۱	۲۲/۱۲
انحراف معیار	۱/۵۷	۱/۴۵	۱/۵۴

۷۲ ساعت می سنجند و اندازه بیش از ۱۵ میلی متر مثبت تلقی می شود [۳،۱]. تست مانتو (توبرکولین) در تعیین عفونت سل نهفته بطور گسترده ای استفاده می شود. همچنین این تست در بررسی افرادی که مشکوک به سل فعال هستند ولی کشت آن ها از نظر مایکوباکتریوم منفی است هم بکار می رود. معمولاً توصیه بر آن است که تستی که به روش mantoux تزریق می شود باید در فواصل ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از تزریق خوانده شود [۴].

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۲ توسط سینگ<sup>۱</sup> و همکارانش انجام شده از محلول ۱۰ واحدی جهت انجام آزمایش PPD برای ۱۱۶ فرد سالم استفاده شده است و در زمانهای ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از آن، میزان واکنش مورد بررسی قرار گرفته است. اندازه اندوراسیون ها بعد از ۷۲ ساعت واضحاً بیشتر از ۴۸ ساعت بوده است. بدین ترتیب در این مطالعه چنین نتیجه گیری شده است که در بالغین اندازه واکنش مانتو در طی ۷۲ ساعت به میزان قابل توجهی بیشتر از واکنش فوق در طی ۴۸ ساعت است [۵].

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۶ انجام شده است، ۱۶٪ از دانشجویان پزشکی سال اول و ۴۱٪ از دانشجویان سال پنجم اندوراسیون ۴۸ ساعته بیشتر یا مساوی ۱۰ میلی متر داشته اند [۶].

چون اطلاعات کمی راجع به مقایسه خواندن تست در ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از تزریق وجود دارد [۳] و شیوع بیماری سل در کشور ما با سایر کشورهای مورد مطالعه متفاوت است (شیوع بالاتر سل و مدت زمان تماس باعث تغییر در اندازه تست جلدی می شود) بر آن شدیم که تفاوت قرائت تست جلدی سل را در ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق تعیین نمائیم.

<sup>1</sup> Singh

تمامی افراد بررسی شده، سابقه واکسیناسیون ب.ت.ژ (باسیل کالمت گرن) و scar آن را داشته و همچنین ۸۶/۷٪ از دانشجویان مورد بررسی سابقه هیچ گونه تماسی با فرد مبتلا به سل یا موارد مشکوک تماس با باسیل آن را نداشتند، در صورتیکه در ۱۳/۳٪ سابقه چنین تماسی مثبت بود. هیچ یک از افراد سابقه بیماری زمینه ای، از جمله بیماری ریوی را نداشتند. میانگین اندوراسیون بعد از ۴۸ ساعت از تزریق مایع PPD برابر  $۳/۰۷ \pm ۲/۷۹$  میلی‌متر بود.

(جدول ۲) که حداقل آن صفر و حداکثر آن ۴ میلی‌متر بود.

میانگین افزایش اندوراسیون از ساعت ۴۸ تا ۷۲ در دانشجویان مؤنث برابر  $۱/۴۸ \pm ۱/۳۲$  میلی‌متر و در دانشجویان مذکر برابر  $۱/۴۵ \pm ۱/۵۹$  میلی‌متر بود که از نظر آماری این اختلاف معنی دار نبود.

از نظر سابقه تماس با باسیل سل و یا بیمار مبتلا به سل نیز اختلاف آماری معنی داری بین دو جنس دیده نشد.

در آنالیزهای تفکیکی بر اساس سابقه تماس افراد با باسیل سل میانگین اندوراسیون بعد از ۴۸ ساعت در

جدول ۲. میانگین اندوراسیون و تغییرات آن در ساعت های ۴۸ و ۷۲

موارد مورد بررسی	تعداد	میانگین	انحراف معیار	p.value
اندازه اندوراسیون پس از ۴۸ ساعت	۱۲۰	۲/۷۹	۳/۰۷	—
اندازه اندوراسیون پس از ۷۲ ساعت	۱۲۰	۴/۲۲	۴/۱۲	—
اختلاف اندازه اندوراسیون بین ۴۸ تا ۷۲ ساعت	۱۲۰	۱/۴۳	۱/۴۷	۰/۰۰۱

افراد بدون سابقه تماس، برابر  $۱/۸۱$  میلی‌متر و در افراد با سابقه تماس، برابر  $۹/۱۹$  میلی‌متر بوده است. (جدول ۳) که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < ۰/۰۰۱$ ). میانگین اندوراسیون بعد از ۷۲ ساعت در افراد بدون سابقه تماس با باسیل سل برابر  $۲/۸۳$  میلی‌متر و در افراد دارای سابقه تماس برابر  $۱۳/۳۱$  میلی‌متر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود. ( $p < ۰/۰۰۱$ ) (جدول ۳).

جدول ۳. میانگین سن و اندوراسیون و تغییرات آن در ساعتهای ۴۸ و ۷۲ بر حسب سابقه تماس

P value	تعداد	سابقه تماس با سل	موارد مورد مقایسه
۰,۰۰۰	۱۰۴	منفی	اندازه اندوراسیون بعد از ۴۸ ساعت
	۱۶	مثبت	
۰,۰۰۰	۱۰۴	منفی	اندازه اندوراسیون بعد از ۷۲ ساعت
	۱۶	مثبت	
۰,۰۰۰	۱۰۴	منفی	اختلاف اندوراسیون بین ۴۸ و ۷۲ ساعت

میانگین افزایش اندوراسیون از ساعت ۴۸ تا ۷۲ در افراد بدون سابقه تماس برابر  $۱/۰۲$  میلی‌متر و در

اندوراسیون کمتر از ۵ میلی‌متر در  $۸۳/۳٪$  و بین ۵-۱۰ میلی‌متر در  $۱۰٪$  و بزرگتر یا مساوی ۱۰ میلی‌متر در  $۶/۷٪$  افراد مورد مطالعه دیده شد.

میانگین اندوراسیون بعد از ۷۲ ساعت از تزریق PPD برابر  $۴/۱۲ \pm ۴/۲۲$  میلی‌متر بود که حداقل آن ۱ میلی‌متر و حداکثر آن ۱۸ میلی‌متر بود.  $۷۵٪$  افراد پس از ۷۲ ساعت اندوراسیون بزرگتر یا مساوی ۱۰ میلی‌متر داشتند. میانگین افزایش اندوراسیون بین ۴۸ و ۷۲ ساعت برابر  $۱/۴۷ \pm ۱/۴۳$  mm بود.

بین میانگین اندازه اندوراسیون در ۴۸ ساعت با میانگین اندازه اندوراسیون در ۷۲ ساعت اختلاف آماری با ( $p < ۰/۰۰۱$ ) بدست آمد (جدول ۲).

در آنالیز تفکیکی بین دو جنس مؤنث و مذکر، میانگین اندوراسیون بعد از ۴۸ ساعت در افراد مؤنث برابر  $۴/۲۵ \pm ۲/۳۶$  میلی‌متر و در افراد مذکر برابر  $۳/۲۳ \pm ۳/۰۲$  میلی‌متر بدست آمد که از نظر آماری اختلاف فوق معنی‌دار نبود میانگین اندوراسیون در ساعت ۷۲ در افراد مؤنث برابر  $۴/۰۴ \pm ۳/۹۶$  میلی‌متر و در افراد مذکر برابر

افراد دارای سابقه تماس ۴/۱۳ میلی متر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.001$ ).

### بحث

در این مطالعه ۱۲۰ دانشجوی پزشکی کمتر از ۲۵ سال که در حال گذراندن دوره کارآموزی و کارورزی خود در بیمارستان رسول اکرم (ص) بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ترکیب جنسی افراد ۵۹/۲٪ زن و ۴۰/۸٪ مرد بودند که با توجه به روش نمونه گیری آسان و تعداد بیشتر خانمها نسبت به آقایان در بین دانشجویان پزشکی، بروز چنین نتیجه ای مورد انتظار بود. با توجه به شیوع بالای سل در ایران و پوشش قابل قبول واکسن سل در سطح کشور، تمام دانشجویان مورد مطالعه اسکار ناشی از ب. ث. ژ (باسیل کالمت گرن) را داشتند. ۸۶/۷٪ سابقه هیچگونه تماس مشکوکی را با باسیل سل نداشتند اما ۱۳/۳٪ چنین سابقه ای را ذکر می کردند با توجه به این موضوع که در داخل بیمارستان احتمال مواجهه با بیماران مبتلا به سل باگذشت زمان بیشتر می شود، جای بررسی بیشتری از نظر میزان مواجهه وجود دارد که انجام مطالعه ای دیگر با هدف فوق را می طلبد.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۱ در آمریکا توسط Von Reyn انجام شد، نشان داده شد که مایکوباکتریوم غیر توبرکولوزی مسئول بیشتر تست های مثبت تا ۱۴ میلی متر در بین دانشجویان پزشکی و کارکنان بهداشتی است [۷].

در مطالعه سینگ و همکاران تغییر اندوراسیون از ساعت ۴۸ تا ۷۲ با محلول PPD ۱۰ واحدی برابر  $1/7 \pm 0/65$  میلی متر بوده است [۵]. که مشابه نتایج بدست آمده در این مطالعه است. هر چند که میانگین اندوراسیون در ۴۸ ساعت در مطالعه سینگ برابر ۴/۹۵ میلی متر و در ۷۲ ساعت برابر ۹/۴ میلی متر بوده است که در مطالعه ما اندازه اندوراسیون های ایجاد شده تقریباً نصف مقادیر فوق

می باشد که شاید بتوان بروز چنین نتیجه ای را ناشی از حجم مایع PPD مصرف شده و یا کیفیت ماده مورد آزمایش و یا حتی کیفیت پاسخگویی ایمنی افراد نسبت به مواد موجود در مایع PPD دانست.

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۶ انجام شده است ۱۶٪ از دانشجویان پزشکی سال اول و ۴۱٪ از دانشجویان سال پنجم اندوراسیون بیشتر یا مساوی ۱۰ میلی متر داشته اند [۶]. اما در مطالعه ما تنها ۶/۷٪ چنین نتیجه ای را نشان داده اند که می تواند ناشی از اختلاف کیفیت مایع PPD مصرف شده باشد و یا می تواند ناشی از اختلاف میزان آلودگی افراد در منطقه باشد.

در مطالعه ای که توسط کوبلنز و همکاران در هلند انجام شده است، بین قرائت تست توبرکولین در روز سوم یا چهارم پس از تلقیح توبرکولین یک واحدی، اختلاف وجود نداشته است [۸]. در مطالعه تات که در آمریکا انجام شده نیز اختلافی بین قرائت تست بین روز سوم و هفتم، وجود نداشته است [۹]. این مسئله نشان می دهد که گذشت زمان بعد از ۷۲ ساعت در قرائت تست پوستی سل تاثیری ندارد.

همچنین در مطالعه حاضر دیده شد که ۸۱/۷٪ خانمها اندوراسیون ۷۲ ساعته کمتر از ۵ میلی متر داشتند. در صورتیکه تنها ۶۵/۳٪ آقایان اندوراسیونی در این طیف داشتند. از سوی دیگر ۱۲/۷٪ از خانمها اندوراسیون بیشتر یا مساوی ۱۰ میلی متر داشتند در حالیکه این میزان در آقایان ۱۰/۲٪ بود. به این ترتیب درمی یابیم که تغییرات اندوراسیون در خانمها از نظر تغییر جنسی بسیار کمتر از آقایان بوده است و می توان گفت که در آقایان در صورت قرائت PPD در ساعت ۴۸ موارد منفی کاذب بیشتری نسبت به خانمها رخ خواهد داد.

در افراد دارای سابقه تماس با فرد مسلول، تغییرات میانگین اندوراسیون در ساعت های ۴۸ و ۷۲ بیشتر از افراد بدون سابقه تماس بوده است که از لحاظ آماری نیز اختلاف معنی داری مشاهده شده است و

خواهیم داشت در صورتیکه با قرائت آن بعد از ۷۲ ساعت از موارد منفی کاذب کاسته خواهد شد که این حالت در افراد مذکر (و در افراد دارای سابقه تماس با فرد مسلول) بالاتر است.

با توجه به یافته های این مطالعه پیشنهاد می شود تا در موارد منفی شدن نتیجه آزمون، PPD در ۴۸ ساعت، بعد از ۷۲ ساعت مجددا قرائت شود. بخصوص در مواردی که بیمار مذکر باشد و یا سابقه تماس با فرد مبتلا به سل را داشته باشد.

با توجه به اینکه تماس با افراد مبتلا به سل می تواند سبب حساس شدن فرد نسبت به باسیل سل شود و واکنش نسبت به PPD را تشدید کند، نتایج فوق قابل انتظار بوده اند.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه می توان چنین نتیجه گیری کرد که با قرائت PPD در ۴۸ ساعت پس از تزریق، موارد منفی کاذب بیشتری

### Reference

- 1- Flor M. Munoz and Jeffrey R. Strake-tuberculosis -Beherman R, Kliegman R. Nelson's Textbook of pediatrics. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders Company, 2004:961-62.
- 2- Hall B. Jenson and Robert S. Baltimore tuberculosis-Marcadante K, Kliegman R, et al. Nelson's essentials of pediatrics. 5th ed. Philadelphia, Saunders Company 2006: 567-8.
- 3- Mc Ravigliion- R.G O'Brien -tuberculosis- Braunwald E. "Harrison's principles of Internal Medicine." 16<sup>th</sup> ed. USA, McGraw Hill Companies, 2005: 953-66.
- 4- Micheal D. Iseman-tuberculosis-Goldman L. "Cecil text Book Of Medicine" 22<sup>nd</sup> ed. USA, Saunders Company, 2004: 1894-96.
- 5- Singh D, Sutton C, Woodcock A. Tuberculin test measurement, Variability due to the time of reading, Chest. 2002; 122(4):1299 – 1301.
- 6- Munoz-Barret JM, Macias-Hernandez AE, Hernandez-Ramos I, Duran-Martinez E, Martinez-Magdalena RM, Medina-Valdovinos H, et al. Comparative tuberculin reactivity to two protein derivatives. Rev Invest Clin. 1996 Sep-Oct; 48(5): 377-81.
- 7- Von Reyn CF, Horsburgh CR, Olivier KN, Barnes PF, Waddell R, Warren C, et al. Skin test reactions to *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States. Int J Tuberc Lung Dis. 2001 Dec; 59(12): 1122 – 8.
- 8- Cobelens F, Van Deutakom, Draayer-Jansen I. Tuberculin skin test reaction by time of reading among Dutch traveller. Int J Tubercle Dis. 2003 Aug; 7(8); 758-63.
- 9- Tat D, Polenakovic H, Herchlin T. Comparing iterferon-gamma release assay with tuberculin skin test reading at 48-72 hours and 144-168 hours with use of 2 commercial reagent. Cline Infect Dis. 2005 Jan 15; 40(2):246-50. Epub 2004Dec 17.