آزمون توبرکولین و کاربرد بالینی آن

مجلهٔ نظام پزشکی
سال نهم، شمارهٔ ۱، صفحه ۴۲، ۱۳۶۲

دکتر مهری کدخدایان*

مقدمه :

در حدود ۸ سال بعد از کشف و کشت باسیل سل یعنی در سال ۱۸۹۰، کخ موفق به کشف توبرکولین از فیلترای کشت باسیل سل گردید. کخ در آن زمان تصور می نمود که از این ماده می توان در درمان سل استفاده کرد. ولی مشاهدات وی در مورد تزریق توبرکولین که در افراد مبتلا به توبرکولوز ایجاد تب، لرز، استفراغ و دیگر علائم می نمود لیکن در افراد غیر سلی هیچگونه واکنشی بوجود نمی آورد، نشان داد که این ماده ارزش تشخیصی نه درمانی دارد(۱). هنوز بعد از گذشت ۹۲ سال از آن زمان آزمون توبرکولین ارزان‌ترین، بی خطرترین و بهترین وسیله جدا کردن افراد آلوده به میکرب سل (بخصوص کودکان) بشمار می رود ، زیرا عقیده بر آن است که در تحقیقات دسته جمعی و اپیدمیولوژیکی، پرتونگاری ریه بدون وجود علائم و آزمایش های بالینی نباید انجام شود (بعلت خطر پرتونگاری و عوامل اجتماعی و اقتصادی) (۳). نظر به وفور بیماری سل در ایران و انجام آزمون توبرکولین بعنوان یک تست تشخیصی در اقصی نقاط مملکت این مقاله که چکیده‌ای از جدیدترین مقالات منتشر شده در باره آزمون توبرکولین همراه با تجربیات ۱۰ ساله اینجانب در انستیتو پاستور ایران است ، بمناسبت سده بزرگداشت روبرت کخ تقدیم همکاران ارجمند میگردد.

* بیمارستان بوعلی — تهران.

تاریخچه :

از ژانویه سال ۱۸۹۱ که فقط ۵ ماه از کشف توبرکولین توسط کخ گذشته بود، استفادهٔ تشخیصی از توبرکولین آغاز شد. در ابتدا دامپزشکان از این ماده برای تشخیص سل دام‌ها استقبال فراوانی کردند و یکی از این دامپزشکان پرفسور Eber از برلین بود که گزارش های فوق العاده جالبی را ارائه نمود. بدین ترتیب که ۸۵٪ از ۱۳۴ دامی که آزمون توبرکولین مثبت داشتند، ضایعات سلی در کالبد گشائی (اتوپسی) نیز داشتند و ۸۹٪ از ۱۱۳ دامی که آزمون توبرکولین منفی داشتند ، هیچگونه ضایعه‌ای در کالبد گشائی (اتوپسی) نداشتند (۱).

درهمین زمان Leonard-Pearson آمریکائی که مدتی در آزمایشگاه کخ کار می کرد، بعد از برگشت به آمریکا آزمایش هایی نظیر Eber در حیوانات انجام داد. از ۷۹ حیوانی که با OT (Old-Toberculine)آزمایش شدند، ۳۰عدد آزمون مثبت وجودداشت. که همه در کالبد گشائی (اتوپسی) ضایعاتی داشتند. ولی مهم اینکه هیچکدام از این دام‌ها از نظر بالینی علائم مشخص نداشتند. از همان موقع این عقیده پدید آمد که آزمون توبرکولین قادر است عفونت ناپیدای سلی (infection) را آشکار نماید، باین ترتیب در آن زمان توانستند با آزمون های دوره‌ای توبرکولین در زمانهای معین و

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-25]

ذبح حیواناتی که تست مثبت داشتند به سرعت تعداد دامهای مسلول را تقلیل داده و سل را بین دامها ریشه کن نمایند. البته به موازات کاربرد بیشتر توبرکولین نکات مبهمی نیز بوجود می آمد ، مثلاً اینکه بعضی دام ها با آزمون توبرکولین مثبت در کالبد گشائی ضایعه ای نداشتند که امکان آزمون مثبت کاذب مطرح می گردید و عده ای تصور می نمودند انجام تست و یا خواندن و تفسیر آن غلط بوده و عده ای دیگر معتقد بودند بعضی ضایعات در کلینیک و یا حتی در کالبد گشائی بچشم نمی خورد (۱).

نقش میکوباکتری های غیرتوبرکولوزی(۱):

در سال ۱۹۲٤ E.G. Hasting فرضیه ای را مطرح کرد که ممکنست ارگانیسم های دیگری در مثبت کردن آزمون توبرکولین دخالت کنند و آزمون مثبت کاذب را باعث شوند و این فرضیه پایه ای برای شناخت و کشف میکوباکتری های غیر توبرکولوزی گردید و نشان داده شد که واکنش متقابل در مورد آلودگی به این میکوباکتری ها و میکوباکتری توبرکولوزیس و بویس وجود دارد و بتدریج واکنش های مثبت کاذب در انسان نیز شناخته شد.

در مورد مقدار تزریق شده توبرکولین دیده شد که گاهی افراد واکنشهای موضعی شدید حتی با غلظت پائین توبرکولین نشان می دهند لذا توصیه شد از آزمون با غلظت های زیاد در مرحله اول خود داری شود و بعکس بعضی افراد با مقادیر کم جواب نداده بلکه با مقادیر غلیظ عکس العمل نشان می دادند. بعداً Hasting و همکارانش باسیل اسید فست بدست آمده از ضایعات غیر سلی حیواناتی که آزمون مثبت داشتند ولی علائمی نداشتند ، به حیوانات دیگر تزریق و آنها را بدینوسیله به توبرکولین حساس نمودند. Mariette و Fenger نشان دادند که واکنشهای حاصله از غلظت بالای توبرکولین راکسیونهای False-Positive (مثبت کاذب) هستند و عقیده داشتند در انسان نیز واکنشهای مثبت کاذب ممکنست بعلت میکوباکتری های غیر سلی باشد و این فرضیه را ارائه دادند که: در باسیلهای اسیدفست ماده پروتئینی مشترکی وجود دارد که اگر انسان یا حیوان آلوده به این میکوباکتری ها با مقادیر زیاد و کافی تست توبرکولین شود، نسبت بآن حساسیت لازم را نشان خواهد داد یا بعبارت دیگر آزمون مثبت خواهد شد. در مطالعات متعددی که انجام شد بسیاری از محققان این عقیده ثابت را داشتند که آزمون مثبت با غلظت های کم توبرکولین بعلت میکوباکتری توبرکولوزیس و آزمون مثبت با غلظت های بالا (۲۵۰ واحد) مربوط به عفونتهای غیر سلی با میکوباکتری هائی که قرابت پادگنی (آنتی ژنیکی) با میکرب سل دارند و در بعضی نقاط جهان بیشترند، می باشد. عفونت با این میکوباکتری ها اغلب ناپیداست، از انسان به انسان قابل سرایت نیست و اهمیت بیماریزائی ندارد. با شناخت این میکوباکتری ها و تهیه توبرکولین های اختصاصی توانستند میزان این عفونتهای غیر توبرکولوزی را در بعضی نقاط جهان دریابند. در زیر بعضی از این توبرکولین های اختصاصی و منشاء آن ذکر شده است:

P.P.D-B پادگن(آنتی ژن)تهیه شده از Battey Bacillus

P.P.D-G از سوش Gause میکروباکتری Scrofulaceum

P.P.D-Y از میکوباکتری Kansasii

P.P.D-A از میکوباکتری Avium

P.P.D-F از میکوباکتری Fortuitum

ارزش آزمون توبرکولین درمطالعات اپیدمیولوژیکی:

برای روشن شدن اهمیت آزمون توبرکولین باید دانست که گرفتاری بسل در دو مرحله اتفاق می افتد ، ابتدا آلودگی به میکرب سل یا (Infection) سپس بیماری سل (Disease). جدول زیر تقسیم بندی تربرکولوز را در سال ۱۹۷٤ بر این مبنی نشان می دهد (۳).

گروه صفر- این افراد هیچگونه تماس قبلی با بیمار مسلول نداشته اند و آلودگی بوقوع نپیوسته و آزمون توبرکولین منفی است.

گروه یک- در این گروه افراد سابقه تماس وجود داشته ولی آلودگی اتفاق نیافتاده است (تست توبرکولین منفی است).

گروه دو- آلودگی با میکرب سل صورت گرفته ولی

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-25]

بیماری سل بوجود نیامده است (آزمون توبرکولین مثبت است ولی هیچگونه علائم بالینی یا رادیولوژیکی یا باکتریولوژیکی مثبت وجود ندارد).

گروه سه- این گروه از افراد همان مبتلایان به بیماری سل میباشند که آلودگی میکرب و بیماری سل واقعی دارند یعنی علاوه بر مثبت بودن آزمون توبرکولین کلیهٔ علائم بالینی و پاراکلینیکی دلالت بر وجود یک سل فعال در آنان را می نماید.

از مطالعهٔ این جدول نتیجه می گیریم که بیماران سلی در گروه سه قرار می گیرند و فردی که فقط آلودگی با میکرب سل پیدا کرده و در گروه دو و در این مرحله با انجام پرتونگاری از ریه می توان اطمینان حاصل کرد که این فرد جزء دسته سه نمی باشد. حال اگر فردی فقط تماس با بیمار مسلول داشته باشد ، همین تاریخچه او را در دسته یک قرار می دهد و آزمون توبرکولین است که می تواند فردی که در دسته دو قرار دارد از فردی که فقط تماس داشته و در دسته یک است جدا کند. اگر فردی حتی تماس با بیمار مسلول نداشته باشد، آن فرد در دسته صفر قرار می گیرد. همه افراد کرهٔ زمین از نظر تماس با میکرب سل در یکی از چهار گروه بالا قرار می گیرند. عفونت (Infection) حاصل با میکوباکتری توبرکولوزیس باعث حساسیت جلدی به توبرکولین می شود و این اتفاق وقتی می افتد که فردی معمولاً دریک مدت طولانی تماس با بیمار مسلول داشته باشد و هوای تنفسی آلوده به میکرب سل را استنشاق نماید. این فرد ممکنست یک حساسیت تاخیری Dealy Hypersensitivity نسبت به باسیل سل پیدا کند و در نتیجه آزمون توبرکولین وی مثبت گردد و این تنها وسیلهٔ تشخیصی در مرحلهٔ آلودگی به میکرب سل می باشد. دوره نهانی (کمونی) حدود ٦ ــ ٨ هفته بین ورود میکرب و ظاهر شدن آلودگی یعنی مثبت شدن آزمون وجود دارد.

مثبت شدن آزمون توبرکولین نتیجه ترشح و فعالیت لنفوکین ها ولنفوسیت های T می باشد که درموضع تزریق توبرکولین تجمع می نمایند.عفونت با میکرب سل معمولاً در سراسرزندگی بدون حادثه وابتلا باقی می ماند اما ممکنست از همان ابتدا سل Progressive primary T.B درجوانان وغالباً در نوزادان و شیرخواران اتفاق بیافتد. البته عوامل متعددی در این امر دخالت دارند ولی غالباً مدتها بعد از عفونت Infection شخص سلامت است تا بعللی بیماری شعله ور گردد Reactivation. این حادثه اغلب در افراد سالمند اتفاق می افتد (٧٠٪ موارد ٥٠ سال ببالا).

توبرکولین و انواع آن : توبرکولین ماده بیولوژیکی است و از نظر شیمیائی اسید نوکلئیک و پلی ساکارید و ایمونوژنیک نیست (٤). دو نوع پادگن (آنتی ژن) جهت تشخیص موجوداست یکیOT(Old Tuberculine)و دیگریP.P.D (Protein Derivative Purified)

OT که توسط کخ درسال ١٨٩٠ تهیه گردید ، پروتئینی خام و شامل مقادیری مواد خارجی است که افراد بآن حساسیت نشان می دهند و باعث اشتباه در تفسیر آزمون توبرکولین می گردد بعلاوه واکنشهای متقابل (Cross-Reaction)نسبت به میکوباکتری های آتیپیک با این نوع توبرکولین بیش از P.P.D می باشد. در حال حاضر ازOT فقط در بعضی موارد از Multiple Puncture Test استفاده می گردد.

P.P.D:ازسال ١٩٣٠ کوششهائی جهت تهیهٔ ماده ای باخلوص بیشتر جهت انجام آزمون توبرکولین صورت گرفت تا اینکه Seibert در سال ١٩٣٤ موفق به تهیه P.P.D گردید که توبرکولینی خالص ، قوی و پایدار بود و واکنشهای مزاحم و غیر اختصاصی آن بحداقل رسیده بود (P.P.D را از اتوکلاوه کردن کشت باسیل سل و ته نشین نمودن (Precipitation) توسط اسیدتری کلرواستیک یا سولفات آمونیم بدست آوردند).

در سال ١٩٤١ Seibert و Glenn یک Lot از توبرکولین که بوسیله سولفات آمونیم ته نشین شده بود Lot·49608 از یک سوش باسیل سل انسانی ساختند ، که در سال ١٩٥٢ بوسیله WHO بعنوان استاندارد بین المللی مورد قبول قرار گرفت و بنام P.P.D-S شناخته شد (١). در انگلستان و کپنهاک شبیه آنرا ساخته اند و یک واحد از نوع دانمارکی معادل ٣ واحد P.P.D.S است (٨).بر طبق دستور سازمان بهداشت جهانی کلیهP.P.Dهای تهیه شده باید از نظرBioequivalency با P.P.D استاندارد مقایسه و تائید

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-25]

گردند (۳). محلولهای غلیظ OT و P.P.D مقاوم هستند ولی محلولهای رقیقی که برای انجام آزمون توبرکولین مورد استفاده قرار می گیرند کمتر مقاومند و در مقابل نور خورشید و گرما غیر فعال می گردند ولی چنانچه در شیشه های تیره و دور از نور و حرارت در یخچال باشد ، حداکثر تا ٦ ماه اثرات خود را حفظ می نمایند (۳). برای اینکه ماده پروتئینی فعال موجود در توبرکولین از جذب به ظروف شیشه ای و سرنگ در امان بماند باید بآن ماده‌ای بنام Tween 80 اضافه نمود تا در هر تزریق یک مقدار پروتئین کافی وارد بدن شود. قدرت توبرکولین با واحد سنجیده می شود که ۱ واحد توبرکولین (TU) تقریباً برابر با ۰/۰۱ میلی گرم OT و ۰/۰۰۰۲ میلی گرم از P.P.D است. با وجود اضافه کردن Tween 80 تعویض ظروف و از ظرفی بظرفی دیگر ریختن توبرکولین از فعالیت آن می کاهد و حتی توصیه می شود که بلافاصله بعد از کشیدن در سرنگ استفاده شود (۱).

روش تزریق توبرکولین و انواع آزمونها: طریقه انجام آزمون از بدوکشف توبرکولین تاکنون تحولات زیادی پیدا کرده است. بعد از روش های جلدی Vonpirquet و Moro - Percutaneous وطریقه کونژنکتیویت Calmette و نوع تغییرشکل یافته آزمون کخ توسط Hamburger و انواع آزمون Multiple Puncture و Patch.Test درحال حاضر دقیق ترین روش طریق تزریق انترادرمیک است که Charles Mantoux فرانسوی در سال ۱۹۰۸ پیشنهاد کرده است. گرچه انجام این طریق آزمون استاندارد است ولی انواع Multiple Puncture بعلت سهولت عمل گاهی در تحقیقات دسته جمعی یا در مطب پزشکان انجام می شود. در اغلب این آزمونها امروزه از P.P.D استفاده می شود.

انواع آزمون Mutliple Puncture عبارتند از (۱ و ۲):

Heaf Test و Monovacc Test (در این وسیله هنوز احتمالاً OT بکار میرود).

Sterneedle Test و Heaf Test و Apli Test که مختصراً به شرح سه نوع از آنها که هنوز استفاده از آن شایع است میپردازیم.

Heaf Test: برای تحقیقات دسته جمعی بکار می رود، دستگاه خاصی بنام Heaf Gun که شامل ٦ عدد سوزن یک میلیمتری آغشته به P.P.D کنسانتره می باشد ، با فشار پوست را سوراخ می کند ، آزمون بعد از ۳ تا ۷ روز خوانده می شود، وجود ٤ یا بیشتر پاپول نشان دهنده تست مثبت است. بطور معمول نباید این آزمون را جانشین مانتو کرد زیرا موارد مثبت کاذب زیاد است و هر آزمون مثبت باید با مانتو تکرار شود.

Tine-Test: وسیله کوچکی است که یکبار مصرف می شود (Disposible) ، ٤ تیغه کوچک آغشته به OT یا P.P.D غلیظ دارد و اغلب در مطب پزشکان بکار می رود. واکنش مثبت شامل یک یا بیشتر پاپول است که هر کدام حداقل ۲ میلیمتر قطر داشته باشد ، ٤٨ تا ۷۲ ساعت بعد خوانده می شود و بعلت عوامل تکنیکی آزمون های منفی کاذب اتفاق می افتد و کلیه تست های مشکوک یا مثبت باید با آزمون مانتوی استاندارد مقایسه گردد.

Monovacc-Test: در سطح خارجی این دستگاه یک حلقه و یک تیغه برای خراش دادن ، یک لوله پلاستیکی حاوی OT نیز در اطراف نقاط متصل به تیغه وجود دارد که با فشار لوله محلول توبرکولین به نقاط مزبور می رسد. با فشار روی پوست بازو توبرکولین داخل پوست می گردد ، واکنش مشکوک ۲ میلیمتر اندازه دارد درحالیکه واکنش های مثبت بزرگتر و اغلب وزیکول دارند. در مورد ارزش این آزمون Test و مقایسه با Tine-test و Heaf-Test اطلاعات کمی در دسترس است.

انترا درموآ کسیون مانتو: آزمون توبرکولین باید صحیح انجام شود تا از نتایج آن کاملاً مطمئن باشیم. باید از سرنگهای پلاستیکی مخصوص توبرکولین با سوزن نمرهٔ ۲٦ ــ ۲۷ استفاده کرد و در موقع تزریق سطح مورب سوزن را به سمت بالا قرار داد و مقدار ۰/۱ میلی لیتر از محلول P.P.D-S در سطح قدامی ساعد (که معمولاً پوست آن نازک تر از سطح خلفی است و فاقد مو می باشد و خواندن و تفسیر Test را آسانتر می نماید) تزریق می گردد. تزریق باید در سطحی ترین لایهٔ جلد انجام شود و یک برآمدگی تاول مانند باندازهٔ ٦ ــ ۱۰ میلیمتر در موضع ایجاد گردد که دقایقی چند بعد از تزریق از بین خواهد رفت. سوزن نباید تا چند ثانیه بیرون آورده شود تا از نشت Leakage مایع به بیرون جلوگیری بعمل آید (۸). در آمریکا مقدار معمولی برای تشخیص یا حتی تحقیق ۵ واحد P.P.D است که برابر ۰/۰۰۰۱ میلی گرم WHO می باشد. در بسیاری ممالک دیگر بر طبق پیشنهاد WHO بخصوص برای

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-25]

بزرگسالان از ۲ واحد P.P.D استفاده می شود زیرا بعلت ازدیاد حساسیت Hypersensitivity افراد واکنشهای شدید و مزاحم با واحد بیشتر زیادتر است. آزمون با توبرکولین غلیظ (۱۰۰ ــ ۲۵۰ واحدی) را باید فقط در موارد خاصی مانند بچه های دچار سؤ تغذیه که در آنها هیپرسانسیتیویته توبرکولینی دچار اختلال و مهار شده است انجام داد (۸).

قبل از تفسیر و خواندن آزمون توبرکولین مختصری از چگونگی مثبت شدن این تست را شرح می دهیم. (Sensitin عوامل بیولوژیکی اختصاصی هستند که در بیماریهای عفونی از آنها برای آزمون پوستی استفاده می شود و اغلب برای پیش آگاهی و مطالعات اپیدمیولوژیکی مفید هستند مثل لپرومین در جذام و توبرکولین در سل و غیره).

بعد از تزریق هر نوع ماده Sensitin از جمله توبرکولین قبل از اینکه از نظر بالینی در محل تزریق عکس العملی نشان داده شود، تجمع سلولهای پلی مورفونوکلئر بسرعت انجام می گیرد و بعد از ۵ ــ ٦ ساعت منونوکلئرها (لنفوسیت ها) جایگزین آنها می شوند (هیپرسانسیتیویته تاخیری ١٤ ــ ۷۲ ساعت بحداکثر می رسد و بسته به نوع Sensitin و فرد این زمان متغیر است). تجمع سلولی در اطراف عروق خونی و زوائد جلدی و بافت تحت جلدی پیدامی شود و کم کم یک ناحیهٔ قابل لمس و سفت (Induration) بوجود می آید اگر عکس العمل شدید باشد ممکنست وزیکول و حتی نکروز حاصل گردد. بندرت در محل واکنش ممکنست سلولهای اپی تلیوئید تجمع یابند که در این صورت ضایعه شکل گرانولوم بخود می گیرد (٤). هر عاملی که باعث مهار در عمل لنفوسیت های T گردد مانع این تجمع گشته و آزمون توبرکولین را به غلط منفی می کند که تحت عنوان تست های کاذب منفی False Negative شرح داده خواهد شد.

خواندن و تفسیر آزمون توبرکولین : جواب آزمون بعد از ٤٨ ــ ۷۲ ساعت خوانده می شود. برای خواندن خط کش نرم و روشنی باید انتخاب نمود. حدود اندوراسیون نه فقط با چشم دیده می شود بلکه باید با دست لمس گردد. اندوراسیون در قسمت قدامی ساعد بطور عرضی (خط کش عمود بر ساعد باشد) اندازه گیری می شود و قرمزی تنها قابل ملاحظه و با ارزش نمی باشد و نباید بعنوان آزمون مثبت گزارش شودودر برگ گزارش نکات زیر قید گردد ، اندازه اندوراسیون به میلیمتر ، نام پادگن (آنتی ژن)،قدرت پادگن، Lot No آنتی ژن ، تاریخ انجام آزمون ، تاریخ قرائت آزمون.

مقدار قویتر توبرکولین واکنش شدیدتری ایجاد می کند و بالعکس. همچنین اندازه واکنش به مقدار توبرکولین تزریق شده بستگی دارد. استفاده از پادگن با قدرتهای مختلف همواره مورد بحث و اختلاف بوده است. از بکار بردن توبرکولین ۲۵۰ واحدی (بجز در موارد محدود و استثنائی) باید خودداری کرد زیرا اغلب بواسطه تشدید واکنشهای متقابل (Cross-Reaction) بخصوص در مناطقی که میکوباکتری های آتیپیک زیادند بیش از آنچه کمک کننده باشد، گمراه کننده است (۱).

بطور ساده نتایج آزمون مانتو به این ترتیب تفسیر می گردد : اندوراسیون کمتر از ۵ میلیمتر منفی است (Negative)، اندوراسیون بین ۵ ــ ۹ میلیمتر مشکوک (Doubt -Full) و رآکسیونهای ۱۰ میلیمتر و یا بیشتر مثبت (Positive) است. واکنش شدید همراه لنفادنو پاتی و انفلتراتیو لوکال با اختلال حال عمومی و تب گاهی مشاهده می شود. در مورد جواب توبرکولین باید عوامل مختلف از قبیل سن ــ وضع تغذیه ــ شدت بیماری ــ شیوع میکوباکتری های آتیپیک در منطقه ــ سابقه واکسیناسیون B.C.G ، امکان تماس فرد با بیمار مسلول و دیگر عواملی که در یک میزبان وجود دارد در نظر داشت و در نظر گرفتن این عوامل در مورد آزمون های مشکوک تکرار تست را توصیه نمود . آزمون مثبت توبرکولین معادل با ایجاد عفونت Infection سلی با میکوباکتری توبرکولوزیس می باشد. تعیین یک عدد بعنوان نقطه شروع برای مثبت شدن آزمون (که ما آنرا ۱۰ میلیمتر ذکر کردیم) باوضعیت جغرافیائی یک منطقه وشیوع میکوباکتری های آتیپیک بستگی کامل دارد که با مطالعه وسیع در یک منطقه انجام پذیر است مثلاً مطالعاتی که در سال ۱۹٦۲ در اسکیموهای آلاسکائی انجام شده (۳) نشان داده است عفونت های میکوباکتری آتیپیک در آن منطقه فوق العاده کم و نادر است و در این افراد واکنشهای بالای ۵ میلیمتر را منطبق با Infection سلی می دانند. بالعکس در بعضی نواحی امریکا (ایالات جورجیا و دیگر ایالات جنوب شرقی امریکا) شیوع میکوباکتری های آتیپیک فوق العاده زیاد است و چنانچه در این منطقه عدد ۵ را نقطه مطلوب قرار دهیم. بسیاری

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-25]

از واکنشها که در نتیجه میکوباکتری های غیر سلی است بحساب توبرکولوز گذارده می شود (۳و۱) ولی چنانچه عدد مطلوب را ۱۵ میلیمتر انتخاب کنیم تقریباً هیچ واکنش مثبت کاذب یا رآکسیونهای متقابل نخواهیم داشت ، کلیه موارد ۱۵ میلیمتر ببالا را می توان بحساب عفونت سلی گذارد ولی امکان اینکه مواردی از عفونت سلی را بحساب Cross Reaction بگذاریم وجوددارد. بنابر این برای اینکه عفونت های سلی را از دست ندهیم ۱۰ میلیمتر را انتخاب می کنیم که با انتخاب این عدد در اغلب نقاط جهان می توان گفت عفونت های سلی از غیر سلی مشخص می گردند ، البته باز هم این عدد تخمینی است و هر منطقه با مطالعه دقیق شیوع میکوباکتری های آتیپیک و سلی میتواند عدد دقیق تری برای آن منطقه پیدا نماید (۳و۱). تعداد کمی از واکنشهای مثبت کاذب ممکنست در نتیجه خطا در خواندن تست، استفاده از مقادیر بالا که نابجا بکار برده می شود (۲۵۰ واحد) و یا دیگر عوامل مثل بکار بردن ترانسفرفاکتور و غیره باشند (۱) ولی علت مهم تفسیر غلط یک راکسیون بعنوان آزمون توبرکولین مثبت وقتی است که میکوباکتری غیر سلی در کار باشد. معمولاً این واکنشهای متقابل کوچکتر از راکسیونهای واقعی در نتیجهٔ میکوباکتری سلی هستند. هر چه شیوع این میکوباکتری ها بیشتر باشد تفسیر تست مشکل تر است ، مسلماً در مقابل آزمون False-Positive نباید خشک و فرمول وار تصمیم گرفت مثلاً در کسانیکه تماس نزدیک با بیماران مبتلا به سل دارند یا در پرتونگاری تصویری مشکوک به سل دارند یا بچه های کوچک که در تماس مستقیم با بیماران سلی هستند و عموماً کودکان زیر ۲ سال، باید توجه و دقت کافی مبذول داشت و در این موارد مساله Cross Reaction و آزمون مثبت کاذب را مطرح نکرد بلکه با یک تست مشکوک وضعیت های بالینی ذکر شده حکم می کند مورد را یک عفونت سلی Infection فرض نموده و بیمار را تحت درمان قرار دهیم (۳ و ۸). آزمون مانتو جهت مطالعات اپیدمیولوژیکی و بررسی افراد بظاهر سالم نیز بکار میرود و اهمیت آن در مورد یافتن افراد آلوده بخصوص در موارد تماس اطفال با بیمار مسلول و درمان پیشگیری (Chemoprophylaxis) درآنهامی باشد، انجام آزمون بطور دوره‌ای در پیگیری افراد آزمون توبرکولین منفی که در تماس با بیمار توبرکولوزی می باشند قابل ارزش است، مثلاً چنانچه فردی آزمون کوچکتر از ۱۰ میلیمتر دارد و در مطالعات بعدی به حدود ۱۰ میلیمتر یا بیشتر می رسد و حداقل ۶ میلیمتر در زمانی حدود ۲ سال افزایش می یابد، باید آلوده شده فرض کرد (۱).

Booster-Effect : یکی از علل مهم آزمون های توبرکولینی کاذب بعلت Booster-Effect می باشد که نخستین بار توسط Steele وWillis در سال ۱۹۳۴ شرح داده شد و بعدها مطالعات آنها توسط دیگران دنبال گردید.

Booster Effect تشدید و بیشتر شدن اندازه واکنش توبرکولینی در دومین Test است که با مقایسه با آزمون اول انجام می گیرد. این پدیده به عوامل زیادی مربوط است از جمله طریقه انجام تست توبرکولین و خواندن آن ، اختلاف در قدرت پادگن (آنتی ژن) و عوامل میزبان در موقع انجام دو تست و غیره.

قدر مسلم آنستکه تکرار آزمون در افراد غیر آلوده (تست منفی) آنها را به توبرکولین حساس نمی کند و مساله Booster-Effect در مورد تست های مثبت است. اگرچه هیپرسانسیتیو یته تاخیری به توبرکولین با هر نوع میکوباکتری و یا B.C.G انجام شود ممکنست بتدریج در طول سالها کم گردد و واکنش حاصله از آزمون توبرکولین سالها بعد از عفونت Infection ممکنست خیلی نامشخص گردد. اما تحریکی که تست مجدد توبرکولین می نماید ممکنست عمل Booster-Effect را انجام داده و اندازه واکنش را بیشتر نشان دهد. پدیده بوستر در هر سنی اتفاق می افتد ولی با بالا رفتن سن این اثر تشدید می گردد و اغلب در میان افراد بالای ۵۵ سال دیده می شود (۱). معمولاً این اثر در افراد حداقل یک هفته بعد از تزریق توبرکولین بوجود می آید و می تواند تا مدتها و حتی یکسال باقی بماند.

وجود پدیده بوستر گاهی در تفسیر تست ایجاد اشکال می نماید. بدین ترتیب که آیا تشدید آزمون از یک فاصله زمانی در نتیجه این پدیده است یا اینکه عفونت جدیدی با میکوباکتری توبرکولوزیس روی داده ، باین دلیل روش (تست توبرکولین دو مرحله ای) بخصوص جهت کارکنان بیمارستانهای مسلولین پیشنهاد می گردد.

اخیراً مرکز کنترل بیماریها Centre for Disease Control C.D.C در جورجیا پیشنهاد کرده است که کارکنان بیمارستانهائی که با بیماران مسلول سروکار دارند در دو مرحله تست توبرکولین شوند. مطالعاتی در این زمینه انجام شده ، بعضی این روش را در جدا کردن افرادی

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-25]

که بتازگی آلوده شده اند موثر می دانند و بعضی دیگر این پیشنهاد را برای همه جا قبول ندارند و معتقدند باید هر منطقه بسته به سن افراد مورد آزمایش و شیوع میکوباکتری های آتیپیک این توصیه را جهت کارمندان بیمارستانها بکار برند تا صرفه جوئی در هزینه و وقت گردد و لااقل هر بیمارستان قبل از اقدام به این عمل یک مطالعه نمونه (Pilot) در مورد کارکنان انجام داده و بعد از بررسی نتایج تصمیم قطعی گرفته شود (۹). در بعضی مناطق جغرافیائی که حساسیت به میکوباکتری های غیر توبرکولوزی وجود دارد و شایع می باشد و در افرادی که در این مناطق هستند و تاریخچه ای از تماس با سل TB ندارند خاصیت Boostering باحتمال زیاد مربوط به عفونت میکوباکتری های غیر توبرکولوزی می باشد (۱).

رابطه شدت واکنش آزمون توبرکولین با ابتلاء به سل:

خطر ابتلاء و پیشرفت سل با اندازه واکنش نسبت به P.P.D رابطه دارد (۱ و ۳). در یک مطالعه تعداد ابتلاء در کسانیکه واکنش ۰ ــ ۵ میلیمتری داشته اند، بعد از زمان معین ۳۶ مورد در ۱۰۰/۰۰۰ ، در افرادیکه واکنش ٦ــ ۱۱ میلیمتر داشته اند ، ۱۱۰ در ۱۰۰/۰۰۰ و در کسانیکه واکنش ۱۲ میلیمتر یا بیشتر داشته اند، ۳۸۰ در ۱۰۰/۰۰۰ بوده است (۱).

آزمون های منفی کاذب False negative Tests

در سال ۱۹۷۲ کمیته ای از طرف (NIH) Nationl Institute Of Health مأمور بررسی در باره علل تست های منفی کاذب گردید که بعد از بررسی و مطالعه چندین علت را باعث تست های منفی کاذب دانستند از جمله جذب توسط شیشه که مسالهٔ Tween 80 تاکید گردید و مسائلی در مورد توبرکولین هائی که در تجارت در دسترس بود که از نظر فعالیت بیولوژیکی با P.P.D-S اکی والان نبودند. با از بین بردن این عیوب میزان آزمون های منفی در امریکا کاهش یافت ولی هنوز عللی برای تستهای منفی وجود دارد که در جدول زیر نشان داده شده است(۱).

* در کسانی که ایزونیازید دریافت می کنند در مراحل آخر درمان ممکنست آزمون توبرکولین منفی یا خیلی ضعیف باشد (٤ و ۸).

** بچه های کمتر از ٦ ماه و اغلب کمتر از ۳ ماه ممکنست با وجود عفونت سلی نتوانند جواب مثبت به توبرکولین بدهند (۸).

عوامل مربوط به فردی که تست می شود:

الف ــ عفونت ها

ویرال : سرخک ــ اوریون ــ آبله مرغان

باکتریال : تیفوئید ــ بروسلوز ــ تیفوس ــ جذام ــ سیاه سرفه ــ توبرکولوز حاد و خطرناک ــ پلورزی توبرکولوزی (با مایع حاوی لنفوسیت فراوان)

قارچی : بلاستومیکوزیس امریکای جنوبی

ب ــ واکسیناسیون با ویروسهای زنده مثل سرخک، اروبون، پولیومیلیت

پ ــ اختلال های متابولیکی مثل : نارسائی مزمن کلیه

ت ــ عوامل تغذیه ای مثل :

Severe Protein Depletion

ث ــ بیماریهای سیستم لنفاوی مثل هوچکین ــ لنفوما ــ لوسمی لنفوسیتیک مزمن ــ سارکوئیدوز

ج ــ * داروها : کورتیکوستروئید و بسیاری عوامل ایمونوسو پرسور دیگر

چ ــ * *سن : نوزاد و بیماران مسن

ح ــ عفونت جدید و یا پیشرفته و خطرناک سلی

خ ــ متفرقه : درماتیت Atopic استرس ــ جراحی ــ سوختگی. بیماریهای روانی Mental Illiness پیوند همراه با واکنش میزبان.

عوامل مربوط به توبرکولین :

الف ــ طرز نگهداری غلط (باید در تاریکی و داخل یخچال نگهداری و از یخ زدن مایع جلوگیری شود).

ب ــ حل کردن غلط و نادرست محلول توبرکولین

پ ــ دناتوده شدن

ت ــ ایجاد آلودگی (با شرایط آسپسی کامل رفتار شود تا از آلودگی خودداری گردد).

ث ــ جذب شدن توسط ظروف (با اضافه کردن

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-25]

Tween 80 تا اندازهٔ زیادی این عیب برطرف شده ، ولی باید از انتقال به ظروف متعدد خودداری شود و بعد از کشیدن داخل سرنگ بسرعت تزریق گردد).

عواملی که به تجویز توبرکولین مربوط می گردد :

الف ــ مقدار پادگن خیلی کم و ناچیز باشد.

ب ــ بعد از کشیدن توبرکولین مدتی در سرنگ باقی بماند.

پ ــ عمیق تزریق شود.

عوامل مربوط به قرائت و گزارش نتایج آزمون :

الف ــ هرگونه خطا و اختلال در نوع گزارش.

ب ــ آگاه و ورزیده نبودن فردیکه آزمون را می خواند.

در اغلب موارد مکانیسم های ایمونولوژیک مسئول برای تستهای کاذب ناشناخته‌اند. در سال ۱۹۷۲ نشان داده شده که حالت آلرژی و مهار سلولهای لنفوسیت که در بعضی بیماریهای حاد و علل ذکر شده در بالا اتفاق می افتد برگشت پذیر است و ترانسفورماسیون لنفوسیتها در بیماران قبل از این بیماری حاد و در ضمن بیماری و بعد از آن در یک فرد Infected (آلوده به میکرب سل) بطور Invitro مطالعه شده است (۵).

میزان آزمون‌های منفی بستگی به نوع بیماران تست شده دارد. اگر بیماران جوان هستند و بیماری زمینه ای خاص ندارد ، میزان تستهای منفی در بین این افراد مبتلا به توبرکولوز کمتر است ولی گروهی از بیماران که مسن هستند و سل پیشرفته دارند ممکنست آزمون منفی کاذب در اینها بیشتر باشد، (تا ۳۰٪) گزارش شده است(۱).

در میان این بیماران بهتر است نقطه سنجش آزمون را پائین بیاوریم (پائین‌تر از ۱۰ میلیمتر) و بهتر است برای اطمینان از انجام و قرائت گزارش آزمون را بعد از یک هفته با ۵ واحد توبرکولین تکرار نمائیم (۱).

آزمون توبرکولین بعد از B.C.G

B.C.G معمولاً آزمون توبرکولین را مثبت می کند که بستگی به عوامل زیادی دارد مانند سوش B.C.G - قدرت واکسن-زمان واکسیناسیون ــ شیوع بیماری سل در اطراف فرد واکسینه که غالباً اطلاعات کافی در این موارد و بعلاوه وسیله ای هم در دست نداریم که آزمون ناشی از B.C.G را از تست ناشی از عفونت فرق بدهیم. ولی باید گفت چنانچه واکنش خیلی بزرگ باشد (معمولاً ۱۰ ــ ۱۵ میلیمتر اندوراسیون را می توان به حساب واکسن گذارد) باید به عفونت با میکوباکتری سلی مشکوک شد (۱).

در مورد آزمون بعد از واکسیناسیون B.C.G باید مطالب زیر را بخاطر داشت:

۱ ــ ممکنست بعد از واکسیناسیون B.C.G تست توبرکولین منفی باقی بماند (Conversion بعد از واکسیناسیون ۱۰۰٪ نیست).

۲ ــ واکنش بعد از واکسیناسیون معمولاً خیلی شدید نیست (حداکثر ۱۰ ــ ۱۵ میلیمتر).

۳ ــ حساسیت به توبرکولین اغلب بعد از مدتی که از واکسیناسیون گذشت از بین می رود.

عوارض ناشی از تزریق توبرکولین :

واکنشهای جانبی و مزاحم در مصرف توبرکولین شایع نیست و با مقدار مصرف شده برای آزمون هیچگونه عارضه ای ایجاد نمی گردد، باعث فعال شدن سل نهفته نمی شود (۸) و راکسیونهای زودرس خیلی نادر ولی گزارش شده است (۶).

در معدودی از افراد حساس ممکنست جواب آزمون پوستی با مقدار معمولی توبرکولین بصورت تاول و زخم و آدنو پاتی موضعی و حتی تب باشد که باید برای جلوگیری از عفونتهای ثانوی محل زخم پانسمان شود. بعضی پمادهای موضعی و بخصوص گازوازلین را توصیه می کنند ولی استروئید موضعی هیچگونه فایدهٔ خاصی ندارد(۲).

باید دانست که تکرار آزمون توبرکولین در مثبت شدن تست منفی هیچگونه اثری ندارد و حتی بیش از ۳۰ تزریق در سال نتوانسته است یک آزمون منفی توبرکولین را مثبت نماید (۸).

تازه‌های توبرکولین :

مطالعات در مورد کشف پادگن بهتر و اختصاصی تر جهت انجام آزمون توبرکولین ادامه دارد. اخیراً کوششهائی بعمل آمده تا تست های اختصاصی تر از آزمون توبرکولین جهت تشخیص سل و تعیین آلودگی به میکوباکتری توبرکولوزیس بکار رود و از واکنشهای مثبت کاذب حتی الامکان جلوگیری بعمل آید. در این مطالعات پادگن (آنتی ژن) شماره ۵ میکوباکتری توبرکولوزیس بجای توبرکولین جهت تشخیص بکار رفته و نتایج درخشانی داشته است که علاوه بر بی زیانی برای انسان منحصراً در میکوباکتری توبرکولوزیس و بویس وجود دارد و از واکنشهای مثبت کاذب جلوگیری می نماید. مطالعات درباره آن ادامه دارد (۷).

نتیجه :

از آزمون توبرکولین بعنوان ساده‌ترین وسیله برای تشخیص آلودگی به میکروب سل می توان استفاده نمود (هر چند در

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-25]

تشخیص بیماری سل نقش عمده‌ای ندارد و بیشتر برای تعیین آلودگی نزد کودکان و بررسی های اپیدمیولوژیکی بکار می رود) و باوجودیکه آزمون حساسیت ۱۰۰٪ ندارد ولی در حال حاضر آزمون دیگری برای جداکردن موارد Infection توبرکولوزی وجود ندارد.

انجام آزمون (Test) بطریق صحیح و دانستن اطلاعات کافی در مورد آن برای افرادی که بنحوی توبرکولین را بکار می برند ضرور است.

REFERENCES:

1- Dixie, E., Snider, JR.: The tuberculine skin test. Am. Rev. Res. Dis. Vol 125- No: 3 Part 2, Page 103-118, March 1982.

2- Hanson, ML., Comstock, GW: Efficacy of Hydro Cortison oinment in the treatment of local reaction to tuberculine skin test. Am. Rev. Res. Dis. 97: 742-743, -- 1978.

3- Lee. B., Reichman, M.D, F.C.C.P: Tuberculine Skin testing "The State of the Art" Chest 76, 764-770, Dec. 1979 (Supplement).

4- Poul, D. Hoeprich (Editor): Infectious Diseases 1972 by Harper and Row, Publisher, Inc. Page 147-150, 356-358.

5- Smith, J.A., Reichman, LB.: Lymphocyte transformation: "An aid in the diagnosis of tuberculosis in Patient with non reactive skin test" Am. Rev. Res. Dis. 106: 194-201, 1972.

6- Tarlo, SM., Day, JH., Mann. P., Day, MP.: Immediate Hypersensitivity to tuberculine. Chest 1977, Vol 71: Page 33-37.

7- Thomas, M., Danedl, Frits Van Der Kuyp and patricia .A Anderson Initial clinical Trial of Mycobacterium Tuberculosis antigen 5 in Tuberculin Positive human-subjects. Am. Rev. Res. Dis. Vol 123, NO: 5, Page 517-520, 1981.

8- Vaughan, Mckay, Behrman. Nelson Text Book of Pediatrics. Eleventh Edition1979 by W.b. Saunders Company page 823-824.

9- WILLiam, M., Valenti. Bessa. Anderws: Absence of the booster Phenomenon in serial tuberculine skin testing. Am. Rev. Res. Dis. Vol 125, No:3, Page 323-325, March 1982.

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-25]