

آزمون توبرکولین و کاربرد بالینی آن

مجله نظام پزشکی

سال نهم، شماره ۱۰، صفحه ۴۲، ۱۳۶۲

دکتر مهری کدخدایان*

مقدمه:

تاریخچه:

از ژانویه سال ۱۸۹۱ که فقط ۵ ماه از کشف توبرکولین توسط کخ گذشته بود، استفاده تشخیصی از توبرکولین آغاز شد. در ابتدا دامپزشکان از این ماده برای تشخیص سل دام‌ها استقبال فراوانی کردند و یکی از این دامپزشکان پروفسور Eber از برلین بود که گزارش‌های 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).

در همین زمان Leonard-Pearson آمریکائی که مدتی در آزمایشگاه کخ کار می‌کرد، بعد از برگشت به آمریکا آزمایش‌هایی نظیر Eber در حیوانات انجام داد. از ۷۹ حیوانی که با OT (Old-Toberculine) آزمایش شدند، ۳۰ عدد آزمون مثبت وجود داشت. 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 نایدای سلی (infection) را آشکار نماید، با این ترتیب در آن زمان توانستند با آزمون‌های دوره‌ای توبرکولین در زمانهای معین و

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 می‌نمود که از این ماده می‌توان 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 می‌نمود لیکن در افراد غیر سلی هیچگونه واکنشی بوجود نمی‌آورد، نشان داد که این ماده ارزش تشخیصی نه درمانی دارد (۱). هنوز بعد از گذشت ۹۲ سال از آن زمان آزمون توبرکولین ارزان‌ترین، بی‌خطertoین و بهترین وسیله جدا کردن افراد آلوده به میکروب سل (بخصوص کودکان) بشمار می‌رود، زیرا عقیده برآن است که در تحقیقات دسته جمعی و اپیدمیولوژیکی، پرتونگاری ریه بدون وجود علائم و آزمایش‌های بالینی نباید انجام شود (بعثت 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 درباره آزمون توبرکولین همراه با تجربیات ۱۰ ساله اینجانب در انتیتوپاستور ایران است، بمناسبت سده بزرگداشت رو برت کخ تقدیم همکاران ارجمند میگردد.

دارد که اگر انسان یا حیوان آلوده به این میکوباتکری 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 میکوباتکری توبرکولوزیس و آزمون مثبت با غلظت های بالا (۲۵۰ واحد) مربوط به عفونتهای غیر سلی با میکوباتکری هائی که قرابت پادگنی (آنتی زنیکی) با میکروب سل دارند و در بعضی نقاط جهان بیشترند، می باشد. عفونت با این میکوباتکری ها اغلب ناپیداست، از انسان به انسان قابل سراست نیست و اهمیت بیماری زائی ندارد. با شناخت این میکوباتکری ها و تهیه توبرکولین های اختصاصی توانستند میزان این غفونتهای غیر توبرکولوزی را در بعضی نقاط جهان دریابند. در زیر بعضی از این توبرکولین های اختصاصی و منشاء آن ذکر شده است:

Battey P.P. D-B Bacillus Scrofulaceum پادگن (آنتی زن) تهیه شده از Gause P.P. D-G از سوش میکرو باکتری Kansasii P.P. D-Y از میکوباتکری P.P. D-A از میکوباتکری Avium P.P. D-F از میکوباتکری For uitum

ارزش آزمون توبرکولین در مطالعات ایدمیولژیکی:
برای روشن شدن اهمیت آزمون توبرکولین باید دانست که گرفتاری بسل در دو مرحله اتفاق می افتد، ابتدا آلودگی به میکروب سل یا (Infection) سپس بیماری سل (Disease). جدول زیر تقسیم بندی تبرکولوز را در سال ۱۹۷۴ براین مبتنی نشان می دهد (۳).

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

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

گروه دو- آلودگی با میکروب سل صورت گرفته ولی

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 مهمی 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 تصویر 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 میکوباتکری های غیر توبرکولوزی (۱):

در سال ۱۹۲۴ 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 میکوباتکری های غیر توبرکولوزی گردید و نشان داده شد که واکنش متقابل در مورد آلودگی به این میکوباتکری ها و میکوباتکری توبرکولوزی 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 واکنش های 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 با سیل اسید فست بدست آمده از ضایعات غیر سلی حیواناتی که آزمون مثبت داشتند ولی علائمی نداشتند ، به حیوانات دیگر تزریق و آنها را بدین وسیله به توبرکولین حساس نمودند. Fenger Mariette نشان دادند که واکنش های حاصله از غلظت بالای توبرکولین راکسیونهای False-Positive (مثبت کاذب) هستند و عقیده داشتند در انسان نیز واکنش های مثبت کاذب ممکنست بعلت میکوباتکری های غیر سلی باشد و این فرضیه را اراده دادند که: در باسیلهای اسید فست ماده پروتئینی مشترکی وجود

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 بعلتی بیماری شعله ور گردد **Reactivation**. این حادثه اغلب در افراد سالم‌مند اتفاق می‌افتد (۷۰٪ موارد ۵۰ سال ببالا).

توبرکولین و انواع آن: توبرکولین ماده بیولوژیکی است و از نظر شیمیائی اسید نوکلئیک و پلی ساکارید و ایمونوژنیک نیست (۴). نوع پادگن (آنٹی ژن) جهت تشخیص موجود است یکی OT (Old Tuberculin) و (Protein Derivative Purified) P.P.D (Purified Protein Derivative) که توسط کخ در سال ۱۸۹۰ تهیه گردید، برتوئین خام و شامل مقادیری مواد خارجی است که افراد با آن حساسیت نشان می‌دهند و باعث اشتیاه در تفسیر آزمون توبرکولین می‌گردد بعلاوه واکنشهای متقابل (Cross-Reaction) نسبت به میکروب‌کتری‌های آتیپیک با این نوع توبرکولین بیش از P.P.D می‌باشد. در حال حاضر از OT فقط در بعضی موارد از **Multiple Puncture Test** استفاده می‌گردد.

P.P.D: از سال ۱۹۳۰ کوشش‌های جهت تهیه ماده‌ای با خلوص بیشتر جهت انجام آزمون توبرکولین صورت گرفت تا اینکه Seibert در سال ۱۹۳۴ 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 آمونیوم بدست آوردند.

در سال ۱۹۴۱ Glenn و Seibert یک Lot از توبرکولین که بوسیله سولفات آمونیوم ته نشین شده بود Lot ۴۹۶۰۸ از یک سوش باسیل سل انسانی ساختند، که در سال ۱۹۵۲ بوسیله WHO بعنوان استاندارد بین‌المللی مورد قبول قرار گرفت و بنام P.P.D-S شناخته شد (۱). در انگلستان و کپنهاگ شبیه آنرا ساخته‌اند و یک واحد از نوع دانمارکی معادل ۳ واحد P.P.D.S است (۸). بر طبق دستور سازمان بهداشت جهانی کلیه P.P.D های تهیه شده باید از نظر زمان بهداشت جهانی کلیه P.P.D های تهیه شده باید از Bioequivalency با P.P.D استاندارد مقایسه و تأیید

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 آلدگی میکرب و بیماری سل واقعی دارند یعنی علاوه بر مثبت بودن آزمون توبرکولین کلیه علائم بالینی و پاراکلینیکی دلالت بر وجود یک سل فعال در آنان را می‌نماید. از مطالعه این جدول نتیجه می‌گیریم که بیماران سلی در گروه سه قرار می‌گیرند و فردی که فقط آلدگی با میکرب سل پیدا کرده و در گروه دو و در این مرحله با انجام پرتونگاری از ریه می‌توان اطمینان حاصل کرد که این فرد جزء دسته سه نمی‌باشد. حال اگر فردی فقط تماس با بیمار مسلول داشته باشد، همین تاریخچه اورا در دسته یک قرار می‌دهد و آزمون توبرکولین است که می‌تواند 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 می‌گیرد. همه افراد کره زمین از نظر تماس با میکرب سل در یکی از چهار گروه بالا قرار می‌گیرند. عفونت (Infection) حاصل با میکروب‌کتری توبرکولوزیس باعث حساسیت جلدی به توبرکولین می‌شود و این اتفاق وقتی می‌افتد که فردی معمولاً در یک مدت طولانی تماس با بیمار مسلول داشته باشد و هوای تنفسی آلدگی 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 وسیله تشخیصی در مرحله آلدگی به میکرب سل می‌باشد. دوره نهانی (کمونی) حدود ۶-۸ هفته بین ورود میکرب و ظاهر شدن آلدگی یعنی مثبت شدن آزمون وجود دارد.

مثبت شدن آزمون توبرکولین نتیجه ترشح و فعالیت لنفوکین‌ها و لنفووسیت‌های T می‌باشد که در موضع تزریق توبرکولین تجمع می‌نمایند. عفونت با میکرب سل معمولاً در سراسر زندگی بدون حادثه وابلا ماقی می‌مانداماً ممکنست از همان ابتدا سل T.B در جوانان و غالباً Progressive primary

فشار پوست را سوراخ می‌کند، آزمون بعد از ۳ تا ۷ روز خوانده می‌شود، وجود 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 می‌شود (**Disposable**)، یعنی کوچک آگشته به **OT** یا **P.P.D** غلیظ دارد و اغلب در مطب پزشکان بکار می‌رود. واکنش مثبت شامل یک یا بیشتر پاپول است که هر کدام حداقل ۲ میلیمتر قطر داشته باشد، ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد خوانده می‌شود و بعلت عوامل تکنیکی آزمون‌های منفی کاذب اتفاق می‌افتد و کلیه تست‌های 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 می‌رسد. با فشار روی پوست بازو توبرکولین داخل پوست می‌گردد، واکنش مشکوک ۲ میلیمتر اندازه دارد در حالیکه واکنش‌های مثبت بزرگتر و اغلب وزیکول دارند. در مورد ارزش این آزمون **Test** و مقایسه با **Heaf-Test** و **Tine-test** اطلاعات کمی در دسترس است.

انترا در مورا کسیون مانتو: آزمون توبرکولین باید صحیح انجام شود تا از نتایج آن کاملاً مطمئن باشیم. باید از سرنگهای پلاستیکی مخصوص توبرکولین با سوزن نمره ۲۶-۲۷ استفاده کرد و در موقع تزریق سطح مورب سوزن را به سمت بالا قرار داد و مقدار ۱/۰ میلی لیتر از محلول **S-P.D** در سطح قدامی ساعد (که معمولاً پوست آن نازک تر از سطح خلفی است و فاقد موی باشد و خواندن و تفسیر **Test** را آسانتر می‌نماید) تزریق می‌گردد. تزریق باید در سطحی ترین لایه جلد انجام شود و یک برآمدگی تاول مانند باندازه ۶-۱۰ 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 می‌باشد. در بسیاری ممالک دیگر بر طبق پیشنهاد WHO بخصوص برای

گردند (۳). محلولهای غلیظ **OT** و **P.P.D** مقاوم هستند ولی محلولهای رقیقی که برای انجام آزمون توبرکولین مورد استفاده قرار می‌گیرند کمتر مقاومند و در مقابل نور خورشید و گرما غیرفعال می‌گردند ولی چنانچه در شیشه‌های تیره و دور از نور و حرارت در یخچال باشد، حداکثر تا ۶ ماه اثرات خود را حفظ می‌نمایند (۳). برای اینکه ماده پروتئینی فعال موجود در توبرکولین از جذب به ظروف شیشه‌ای و سرنگ در امان بماند باید با آن ماده‌ای بنام **Tween 80** اضافه نمود تا در هر تزریق یک مقدار پروتئین کافی وارد بدن شود. قدرت توبرکولین با واحد سنجیده می‌شود 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 می‌کاهد و حتی توصیه می‌شود که بلافارصله بعد از کشیدن در سرنگ استفاده شود (۱).

روش تزریق توبرکولین و انواع آزمونها: طریقه انجام آزمون از بدوكش توبرکولین تاکنون تغولات زیادی پیدا کرده است. بعد از روش‌های جلدی **Moro** و **Vonpirquet** و نوع **Percutaneous Calmette** و طریقه کونژنکتیویت **Hamburger** و انواع تغییرشکل یافته آزمون **Cut** توسط **Patch.Test** و **Multiple Puncture** در حال حاضر دقیق‌ترین روش طریق تزریق انترا درمیک است که فرانسوی Charles Mantoux در سال ۱۹۰۸ پیشنهاد کرده است. گرچه انجام این طریقه آزمون استاندارد است ولی انواع **Multiple Puncture** بعلت سهولت عمل گاهی در تحقیقات دسته جمعی یا در مطب پزشکان انجام می‌شود. در اغلب این آزمونها امروزه از **P.D** استفاده می‌شود. **انواع آزمون عبارتنداز (۱)**:

(۱) **Monovacc Test** و **Heaf Test** هنوز احتمالاً **OT** بکار میرود.
Apli Test و **Heaf Test** و **Sterneedle Test** مختصراً به شرح سه نوع از آنها که هنوز استفاده از آن شایع است می‌پردازیم.
Heaf Test: برای تحقیقات دسته جمعی بکار می‌رود، دستگاه خاصی بنام **Heaf Gun** که شامل ۶ عدد سوزن یک میلیمتری آگشته به **P.P.D** کنسانتره می‌باشد، با

میلیمتر، نام پادگن (آنتی زن)، قدرت پادگن، No آنتی زن، 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 مقابله (Cross-Reaction) بخصوص در مناطقی که میکوباكتری های آتیپیک زیادند بیش از آنچه کمک کننده باشد، گمراه کننده است (۱).

بطور ساده نتایج آزمون مانعه این ترتیب تفسیر می گردد: اندوراسیون کمتر از ۵ میلیمتر منفی است (Negative)، اندوراسیون بین ۵ – ۹ میلیمتر مشکوک (Doubt-Full) و راکسیونهای ۱۰ میلیمتر و بیشتر مثبت (Positive) است. واکنش شدید همراه لتفادن پاتی و انسفارزیت لوکال با اختلال حال عمومی و تب گاهی مشاهده می شود. در مورد جواب توبرکولین باید عوامل مختلف از قبیل سن – وضع تعذیه – شدت بیماری – شیوع میکوباكتری های آتیپیک در منطقه – سابقه واکسیناسیون G.C.B.C ، امکان تماس فرد با بیمار مسلول و دیگر عواملی که در یک میزان 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 میکوباكتری توبکولوزیس می باشد. تعیین یک عدد بعنوان نقطه شروع برای مثبت شدن آزمون (که ما آنرا ۱۰ میلیمتر ذکر کردیم) با وضعیت جغرافیائی یک منطقه و شیوه میکوباكتری های آتیپیک بستگی کامل دارد که با مطالعه وسیع در یک منطقه انجام پذیر است مثلاً مطالعاتی که در سال ۱۹۶۲ در اسکیموهای آسکانی انجام شده (۳) نشان داده است عفونت های میکوباكتری 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 تواحی امریکا (ایلات جورجیا و دیگر ایالت های جنوب شرقی امریکا) شیوع میکوباكتری های آتیپیک فوق العاده زیاد است و چنانچه در این منطقه عدد ۵ را نقطه مطلوب قرار دهیم. بسیاری

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

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

بعد از تزریق هر نوع ماده Sensitin از جمله توبرکولین قبل ازینکه از نظر بالینی در محل تزریق عکس العملی نشان داده شود، تجمع سلولهای پلی مورفوноکلئر بسرعت انجام می گیرد و بعد از ۵ – ۶ ساعت منوکلئه ها (لنفوسيت ها) جایگزین آنها می شوند (هیپرسانسیتیویته تاخیری ۱۴ – ۷۲ ساعت بحداکثر می رسد و بسته به نوع Sensitin و فرد این این زمان متغیر است). تجمع سلولی در اطراف عروق خونی و زوائد جلدی و بافت تحت جلدی پیدامی شود و کم کم یک ناحیه 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 (۴). هر عاملی که باعث مهار در عمل لنفوسيت 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 ۴۸ – 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 بطوط 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 شود و در برگ گزارش نکات زیر قید گردد ، اندازه اندوراسیون به

حدود ۱۰ میلیمتر یا بیشتر می‌رسد و حداقل ۶ میلیمتر در زمانی حدود ۲ سال افزایش می‌باید، باید آنده شده فرض کرد (۱).

Booster-Effect: یکی از علائم مهم آزمون‌های

توبرکولینی کاذب بعلت **Booster-Effect** می‌باشد که تختین بار توسط **Willis Steele** در سال ۱۹۳۴ شرح داده شد و بعدها مطالعات آنها توسط **DiMaggio** دنبال گردید.

Booster Effect تشدید و بیشتر شدن اندازه واکنش توبرکولینی در دومین **Test** است که با مقایسه با آزمون اول انجام می‌گیرد. این پدیده به عوامل زیادی مربوط است از جمله طریقه انجام تست توبرکولین و خواندن آن، اختلاف در قدرت پادگان (آنثی رن) و عوامل میزان در موقع انجام دوست وغیره.

قدر مسلم آنست که تکرار آزمون در افراد غیر آنده (تست منفی) آنها را به توبرکولین حساس نمی‌کند و مساله **Booster-Effect** در مورد تست‌های مثبت است. اگرچه هیپرانتیوتیوه تلخیری به توبرکولین با هر نوع میکوپاکتری و **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 می‌نماید ممکنست عمل نشان دهد. پدیده بوستر در هر سنی اتفاق می‌افتد ولی با بالا رفتن سن این اثر تشدید می‌گردد و اغلب در میان افراد بالای ۵۵ سال دیده می‌شود (۱). معمولاً این اثر در افراد حداقل یک هفته بعد از تزریق توبرکولین بوجود می‌آید و می‌تواند تا مدت‌ها و حتی یکسال باقی بماند.

وجود پدیده بوستر گاهی در تفسیر تست ایجاد اشکال می‌نماید. بدین ترتیب که آیا تشدید آزمون از یک فاصله زمانی در نتیجه این پدیده است یا اینکه عفونت جدیدی با میکوپاکتری توبرکولوزیس روی داده، بین دلیل روش (تست توبرکولین دو مرحله‌ای) بخصوص جهت کارکنان بیمارستانهای مسالوین پیشنهاد می‌گردد.

اخیراً مرکز کنترل بیماریها

C.D.C **Centre for Disease Control** در جورجیا پیشنهاد کرده است که کارکنان بیمارستانهای که با بیماران مسالو سروکار دارند در دو مرحله تست توبرکولین شوند. مطالعاتی در این زمینه انجام شده، بعضی این روش را در جدا کردن افرادی

از واکنشها که در نتیجه میکوپاکتری‌های غیرسلی است بحساب توبرکولوز گذارده می‌شود (۱۹۳) ولی چنانچه عدد مطلوب را ۱۵ میلیمتر انتخاب کنیم تقریباً هیچ واکنش مثبت کاذب با راکسیونهای متقابل نخواهیم داشت، کلیه موارد ۱۵ میلیمتر بالا را می‌توان بحساب عفونت سلی گذارد ولی امکان اینکه مواردی از عفونت سلی را بحساب **Cross Reaction** بگذاریم وجوددارد. بنابراین برای اینکه عفونت‌های سلی را از دست ندهیم ۱۰ میلیمتر را انتخاب می‌کنیم که با انتخاب این عدد در اغلب نقاط جهان می‌توان گفت عفونت‌های سلی از غیر سلی مشخص می‌گردد، البته باز هم این عدد تخمینی است و هر منطقه با مطالعه دقیق شیوع میکوپاکتری‌های آتیپک و سلی میتواند عدد دقیق تری برای آن منطقه پیدا نماید (۱۹۳).

تعداد کمی از واکنشهای مثبت کاذب ممکنست در نتیجه خطا در خواندن تست، استفاده از مقادیر بالا که نایجاً بکار برده می‌شود (۲۵۰ واحد) و یا دیگر عوامل مثل بکار بردن ترانسیفرافکتور وغیره باشد (۱) ولی علت مهم تفسیر غلط یک راکسیون بعنوان آزمون توبرکولین مثبت وقتی است که میکوپاکتری غیرسلی در کار باشد. معمولاً این واکنشهای متقابل کوچکتر از راکسیونهای واقعی در نتیجه میکوپاکتری سلی هستند. هر چه شیوع این میکوپاکتری‌ها بیشتر باشد تفسیر تست مشکل تر است، مسلمان در مقابل آزمون **False-Positive** باید 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 بچه‌های 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 وضعیت‌های بالینی ذکر شده حکم می‌کند مورد را یک عفونت سلی **Infection** فرض نموده و بیمار را تحت درمان قرار دهیم (۳ و ۸)، آزمون مانعجهت مطالعات اپیدمیولوژیکی و بررسی افراد بظاهر سالم نیز بکار می‌رود و اهمیت آن در مورد یافتن افراد آنده بخصوص در موارد تماس اطفال با بیمار مسلول و درمان پیشگیری (

(Chemoprophylaxis)) در آنها می‌باشد، انجام آزمون بطور دوره‌ای در پیگیری افراد آزمون توبرکولین منفی که در تماس با بیمار توبرکولوزی می‌باشند قابل ارزش است، مثلاً چنانچه فردی آزمون کوچکتر از ۱۰ میلیمتر دارد و در مطالعات بعدی به

عوامل مربوط به فردی که تست می شود:

الف - عفونت ها

ویرال : سرخک — اوریون — آبله مرغان

باکتریال : تیفوئید — بروسلوز — تیفوس — جذام — سیاه سرفه

— توبرکولوز حاد و خطرناک — پلورزی توبرکولوزی (با مایع حاوی لنفوسيت فراوان)

قارچی : بلاستومیکوزیس امریکای جنوی

ب - واکسیناسیون با ویروسهای زنده مثل سرخک،

ارویون، پولیومیلت

پ - اختلال های متابولیکی مثل : نارسائی مزمن کلیه

ت - عوامل تغذیه ای مثل :

Severe Protein Depletion

ث - بیماریهای سیستم لنفاوی مثل هوچکین — لنفوما —

لوسمی لنفوسيتیک مزمن — سارکوئیدوز

ج - * داروها : کورتیکوستروئید و بسیاری عوامل

ایمونوسوپرسور دیگر

چ - ** سن : نوزاد و بیماران مسن

ح - عفونت جدید و یا پیشرفت و خطرناک سلی

خ - متفرقه : درماتیت Atopic استرس — جراحی —

سوختگی. بیماریهای روانی Mental Illness پیوند

همراه با واکنش میزان.

عوامل مربوط به توبرکولین :

الف - طرز نگهداری غلط (باید در تاریکی و داخل

یخچال نگهداری و ازیخ زدن مایع جلوگیری شود).

ب - حل کردن غلط و نادرست محلول توبرکولین

پ - دناتوده شدن

ت - ایجاد آسودگی (با شرایط آسپسی کامل رفتار شود تا

از آسودگی خودداری گردد).

ث - جذب شدن توسط ظروف (با اضافه کردن

که بتنازگی آسوده شده آند مؤثر 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 شیوه میکوبانکری های آتیپک این توصیه را جهت کارمندان بیمارستانها بکار برند تا صرفه جوئی در هزینه وقت گردد ولاقل 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 حسامیت به میکوبانکری 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 Boosting باحتمال زیاد مر بوط بعفونت میکوبانکری های غیر توبرکولوزی می باشد (۱).

رابطه شدت واکنش آزمون توبرکولین با ابتلاء به سل :

خطر ابتلاء و پیشرفت سل بالاندازه واکنش نسبت به P.P.D رابطه دارد (۱ و ۳). در یک مطالعه تعداد ابتلاء در کسانیکه واکنش + — ۵ میلیمتری داشته اند، بعد از زمان معین ۳۶ مورد در ۱۰۰/۰۰۰، در افرادیکه واکنش ۶ — 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 مأمور بررسی درباره National Institute Of Health 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 مسئله Tween 80 تاکید گردید و مسائلی در مورد توبرکولین هایی که در تجارت در دسترس بود که از نظر فعالیت بیولوژیکی با P.P.D-S اکی والان نبودند. بازین بردن این عیوب میزان آزمون های منفی در امریکا کاهش یافت ولی هنوز علی برای تست های منفی وجود دارد که در جدول زیر نشان داده شده است (۱).

* در که کانی که ایزو نیازید دریافت می کنند در مراحل آخر درمان ممکنست آزمون توبرکولین منفی یا خیلی ضعیف باشد (۴ و ۸).

* بچه های کمتر از ۶ ماه و اغلب کمتر از ۳ ماه ممکنست با وجود عفونت سلی نتوانند جواب مثبت به توبرکولین بدهنند (۸).

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

- ۱ - ممکنست بعد از واکسیناسیون G.C.B. تست توبرکولین منفی باقی بماند (Conversion) بعد از واکسیناسیون ۱۰۰٪ نیست).
- ۲ - واکنش بعد از واکسیناسیون معمولاً خیلی شدید نیست (حداکثر ۱۵ میلیمتر).

۳ - حساسیت به توبرکولین اغلب بعد از مدتی که از واکسیناسیون گذشت ازین می‌رود.

عوارض ناشی از تزریق توبرکولین:

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

در محدودی از افراد حساس ممکنست جواب آزمون پوستی با مقدار معمولی توبرکولین بصورت تاول و زشم و آدنوپاتی موضعی و حتی تب باشد که باید برای جلوگیری از عفونتهاش ثانوی محل زخم پانسمان شود. بعضی پمادهای موضعی و بخصوص گازاروازیلین را توصیه می‌کنند 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 ترجهت انجام آزمون توبرکولین ادامه دارد. اخیراً کوشش‌هایی بعمل آمده تا تست‌های اختصاصی تراز آزمون توبرکولین جهت تشخیص سل و تعیین آلدگی به میکوباكتری توبرکولوزیس بکار رود و از واکنشهای مثبت کاذب حتی الامکان جلوگیری بعمل آید. در این مطالعات پادگن (آنتی زن) شماره ۵ میکوباكتری توبرکولوزیس بجای توبرکولین جهت تشخیص بکار رفته و نتایج درخشانی داشته است که علاوه بر بیانی برای انسان منحصر در میکوباكتری توبرکولوزیس و بویس وجود دارد و از واکنشهای مثبت کاذب جلوگیری می‌نماید. مطالعات درباره آن ادامه دارد (۷).

نتیجه:

از آزمون توبرکولین بعنوان ساده‌ترین وسیله برای تشخیص آلدگی به میکروب سل می‌توان استفاده نمود (هر چند در

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 می‌گردد:

- الف - مقدار پادگن خیلی کم و ناچیز باشد.
- ب - بعد از کشیدن توبرکولین مدتی در سرنگ باقی بماند.

پ - عمیق تزریق شود.

عوامل مربوط به قرائت و گزارش نتایج آزمون:

الف - هرگونه خطأ و اختلال در نوع گزارش.

ب - آگاه و وزیری‌ده نبودن فردیکه آزمون را می‌خواند. در اغلب موارد مکانیسم‌های ایمونولوژیک مسئول برای تست‌های کاذب ناشناخته‌اند. در سال ۱۹۷۲ نشان داده شده که حالت آرژی و مهار سلولهای لنفوسيت که در بعضی بیماری‌های حاد و عمل ذکر شده در بالا اتفاق می‌افتد برگشت پذیر است و ترانسفورماتیون لنفوسيتها در بیماران قبل از این بیماری حاد و در ضمن بیماری و بعد از آن در یک فرد (Infected) میکروب سل (Invitro) بطور مطالعه شده است (۵).

میزان آزمون‌های منفی بستگی به نوع بیماران تست شده دارد. اگر بیماران جوان هستند و بیماری زمینه‌ای خاص ندارد، میزان تست‌های منفی درین این افراد مبتلا به تuberکولوز 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 (پائین تراز 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 می‌کند که بستگی به عوامل زیادی دارد مانند سوش G.C.B. - قدرت واکسن-زمان واکسیناسیون - شیوع بیماری سل در اطراف فرد واکسینه که غالباً اطلاعات کافی در این موارد و بعلاوه وسیله‌ای هم در دست نداریم که آزمون ناشی از G.C.B. را از تست ناشی از عفونت فرق بدهیم. ولی باید گفت چنانچه واکنش خیلی بزرگ باشد (معمولًاً ۱۰ - ۱۵ میلیمتر اندوراسیون را می‌توان به حساب واکسن گذارد) باید به عفونت با میکوباكتری سلی مشکوک شد (۱).

موارد Infection توبرکولوزی وجود ندارد.
اجام آزمون (Test) بطریق صحیح و داشتن اطلاعات کافی در مورد آن برای افرادی که بنهوی توبرکولین را بکار می بند ضرور است.

تشخیص بیماری سل نقش عمده‌ای ندارد و بیشتر برای تعیین آنودگی نزد کودکان و بررسی های اپیدمیولوژیکی بکار می رود) و با وجودیکه آزمون حساسیت ۱۰۰٪ ندارد ولی در حال حاضر آزمون دیگری برای جدا کردن

REFERENCES:

- 1- Dixie, E., Snider, JR.: The tuberculin 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 ointment in the treatment of local reaction to tuberculin skin test. Am. Rev. Res. Dis. 97: 742-743, -- 1978.
- 3- Lee. B., Reichman, M.D, F.C.C.P: Tuberculin 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 tuberculin. Chest 1977, Vol 71: Page 33-37.
- 7- Thomas, M., Danedl, Frits Van Der Kuyp and patricie 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 Edition 1979 by W.b. Saunders Company page 823-824.
- 9- WILLiam, M., Valenti. Bessa. Anderws:Absence of the booster Phenomenon in serial tuberculin skin testing. Am. Rev. Res. Dis. Vol 125, No:3, Page 323-325, March 1982.