

واکسیناسیون ب ث ژ

و بررسی نتایج واکسیناسیون در ایران

مجله علمی نظام پزشکی

سال دوم، شماره ۴-۵، صفحه ۳۳۰-۳۳۱، ۱۳۵۱

دکتر جواد فیض *

مقدمه

در ممالک اروپای شمالی و غربی و بعد در نقاط دیگر مورد استفاده واقع شد جنگ دوم جهانی در استعمال این واکسن وقفه ای بوجود آورد تا اینکه از سال ۱۹۴۸ در خلال سه سال به ۱۳ میلیون نفر در ممالک اروپائی و آسیائی واکسن ب ث ژ تزریق گردید. سپس بکمک یونسف، بر نامه واکسیناسیون در ۴۵ کشور، منجمله کشور ایران تنظیم شد و از ۴۱۹ میلیون نفر تست تو بر کولین بعمل آمد و تقریباً به ۲۰۰ میلیون نفر که تست جلدی منفی داشتند (Non reactors) واکسن ب ث ژ تزریق شد.

در کشورهاییکه بر نامه واکسیناسیون را اجراء کردند نسبت ابتلاء به سل کاهش یافت ولی این نسبت حتی در کشورهاییکه بر نامه واکسیناسیون هم نداشتند، مانند کشور آمریکای شمالی بواسطه بالا رفتن سطح بهداشت و تغذیه، تنزل کرد. در اینجا نمیتوان اظهار نظر کرد که این کاهش در نقاط دیگر تا چه حد مربوطه به اثر واکسن، و تا چه میزان مربوط به عوامل دیگر بوده است.

ارزش واکسن ب ث ژ در جلوگیری از بیماری سل

در خلال ۱۵ سال گذشته برای پی بردن به میزان ارزش واکسن ب ث ژ، و حفاظت افراد در مقابل ابتلاء به بیماری سل، مطالعات و پژوهشهایی انجام گرفته است که خلاصه آن در جدول شماره (۱) منعکس است.

۱- در انگلستان، در سال ۱۹۵۰ توسط شورای تحقیقات پزشکی بریتانیا (British Medical Research Council (MRC)، یک گروه اطفال که از لحاظ سن بهم نزدیک بودند و از نظر بهداشت و درمان وضعی مساعد داشتند. مورد مطالعه واقع شدند. این بررسی شامل ۵۶۷۰۰ کودک ۱۴ تا ۱۵ ساله مدارس انگلستان بود. قبل از

از زمانیکه دکتر کالمت (Calmette) در انستیتو پاستور شهر لیل فرانسه در صد بر آمد واکسنی بر علیه سل تهیه کند، در حدود ۶۰ سال میگذرد. او و همکار دامپزشکش دکتر Camille Guerin، از گاو آلوده به سل با سیلی جدا کرد که پس از ۲۳۰ مرتبه کشت در محیط سیب زمینی آغشته به صفرای گاو و گلیسرین سوشی بدست آورد که بعلت ضعیف شدن بیماری زا نبود، و بعنوان واکسن عرضه گردید و نام Bacillus Calmette Guerin (BCG) بر آن گذارده شد.

در اوایل سال ۱۹۲۱، این واکسن بشکل خوراکی به اطفال شهر پاریس داده شد و عوارضی مشاهده نگردید، سپس شکل تزریق داخل جلدی آن، که ارزش بیشتری از شکل خوراکی دارد، تهیه و استعمال گردید. (۱).

در سال ۱۹۳۰، واکسن ب ث ژ به ۲۴۹ شیر خوار اهل شهر لوبک در آلمان داده شد که به مرگ ۷۳ نفر از آنها منجر شد. تحقیقات در باره این واقعه غیره منتظره نشان داد که در تهیه واکسن بجای سوش ضعیف شده اشتباهاً سوش قوی (ویرو لانت) بکار رفته است، بعضی از باکتریولوژیستهای آمریکائی چنین تصور کردند که سوش واکسن بصورت ویرو لانت در آمده است، و این خود در تأخیر پذیرش این واکسن در آمریکا عامل مهمی بود.

پذیرش و استعمال واکسن:

ممالک اسکاندیناوی که از دیر زمانی بیماری سل مشکل عمده بهداشتی آنها بود از این واکسن استقبال کردند. سپس این واکسن

* دانشکده پزشکی دانشگاه اصفهان.

داده‌اند. گروه اول افرادی که دارای تست توبر کولین منفی بودند و واکنش هم نشده‌اند ۹۴ نفر، گروه واکنش شده ۱۰۶ نفر و آنهایی که خود بخود و بطور طبیعی دارای تست توبر کولین مثبت بوده‌اند ۱۰۵ نفر، جدول شماره (۲).

در خلال چندماه ۷۰ نفر از دانش‌آموزان که تست جلدی آنها منفی بود، به مثبت تبدیل شد و ۴۱ نفر از آنها رادیوگرافی ریه غیرطبیعی پیدا کردند، و از ترشح معده ۳۷ نفر آنها با سیل سل جدا گردید.

این سه گروه برای مدت ۱۲ سال تحت نظر قرار گرفتند و در این مدت دو مورد سل ریه در گروه واکنش شده، و ۱۴ مورد در افرادی که واکنش نشده، و ۹ مورد در افرادی که در ابتدای مطالعه دارای تست مثبت خود بخود بودند، تشخیص داده شد. جدول شماره (۲).

جدول شماره ۳- پیدایش بیماری سل در دختران دانش‌آموز در ۵ سال

۴۱ مورد عفونت اولیه سل ۱۴ مورد انواع مختلف سل که یک نفر آنها فوت نمود.	۹۴ نفر	افرادیکه واکنش نشده بودند
۲ مورد سل ریوی	۱۰۶ نفر	افراد واکنش شده
۹ مورد انواع مختلف سل	۱۰۵ نفر	افرادیکه در موقع مطالعه دارای تست مثبت بودند

جدول فوق نشان میدهد که پیدایش بیماری سل در گروه واکنش شده کمتر از گروه واکنش نشده میباشد.

عوامل مؤثر در تعیین ارزش واکنش‌های بیولوژیکی

۱- اختلاف در صفات و قدرت واکنش: سوشهای قوی و ضعیف واکنش، واکنشهایی با شدت‌های متفاوت در تست توبر کولین بوجود می‌آورند (۱۱) از طرف دیگر در آنستیتوهای پاستور، راکفلر، و سرم‌سازی دانمارک نشان داده شده که قدرت مصونیت حاصل شده از واکنش بت‌ت مربوط است به تعداد باسیلهای محتوی واکنش که قدرت حیاتی دارند، سن واکنش، و بالاخره میزان حرارت و اشعه‌ای که واکنش پس از ساخته شدن در معرض آن قرار گرفته است. گرچه تمام سوشهای واکنش که امروزه در آزمایشگاههای مختلف دنیا ساخته شده از سوش اصلی و مادری یعنی همان سوشهایی که Calmette & Guerin بوجود آورده‌اند میباشد، ولی این سوش اولیه در نتیجه قرار گرفتن در محیط‌های مختلف، و تکنیک‌های گوناگون برای نگهداری آنها، تغییراتی از نظر شکل، کشت و حفاظتی که در حیوانات آزمایشگاهی بوجود می‌آورد، پیدا کرده است (Dubos 1956).

در انسان این سوشهای مختلف از نظر بوجود آوردن حساسیت

نیستند، ولی نتیجه حاصل شده از دو مطالعه یکی است، و نشان داده شده که واکنش‌های بیولوژیکی به میزان ۸۰٪ افراد را در مقابل ابتلا به بیماری سل مصون و محفوظ میدارد.

سومین مطالعه بوسیله Rosenthal در شیکاگو و چهارمین مطالعه در الجزایر بعمل آمد، هر دو مطالعه مربوط به نوزادان واکنش‌دهنده است. نکته مهم آنکه قبل از واکنش‌های بیولوژیکی، تست توبر کولین بعمل نیامده است. در مطالعه Rosenthal نسبت حفاظت در مقابل بیماری سل در نتیجه واکنش‌های بیولوژیکی در حدود ۸۰٪ ذکر گردیده، ولی قضاوت نسبت به مطالعه در الجزایر مشکل است زیرا نتیجه ذکر شده روی کل مرگ و میر بعلل مختلف بوده است و بدیهی است که نتیجه مثبت از آن برای بیماری سل نمیتوان گرفت.

کومستوک (از انستیتوی بهداشت آمریکا) در نواحی روستایی جنوب آمریکا شمالی، با ۱۴ سال پیگیری بیماران تحت مراقبت خود، نشان داد که کاهش بیماری سل در نتیجه واکنش‌های بیولوژیکی ۱۴٪ بیش نیست جدول شماره (۱).

در مطالعه MRC، در افرادی که تست جلدی آنها به ۱۰۰ واحد توبر کولین منفی بوده واکنش‌های بیولوژیکی انجام شد، یا بعنوان گروه شاهد منظور شده‌اند، در حالیکه در مطالعه ای که بوسیله Comstock، روی سرخ پوستان آمریکایی انجام گرفته است افرادی واکنش یا بعنوان شاهد منظور شده‌اند که تست جلدی آنها به مقدار کم توبر کولین (۵-۱۰ واحد) منفی بوده است.

بنابراین امکان اینکه افرادی در دو گروه واکنش و کنترل که حساسیت کم به توبر کولین داشته باشند وجود دارد، در نتیجه نسبت ابتلا به سل (Attack rate) در گروهی که واکنش نشده‌اند کم بوده است. اگر افراد دارای حساسیت ضعیف و خفیف نسبت به توبر کولین در هر دو گروه، واکنش و گروه کنترل، وجود داشته باشند، تفاوت حقیقی حاصل شده از واکنش‌های بیولوژیکی در گروه واکنش شده از گروه واکنش نشده جلوه گر نخواهد شد.

باید در اینجا متذکر شد که سوش بت‌ت استعمال شده همچنین روش واکنش‌های بیولوژیکی، و گروه واکنش‌دهنده در مطالعات انگلستان و آمریکا تفاوت داشته است. از طرف دیگر هیچگونه پیگیری و همچنین انجام تست توبر کولین بعد از واکنش‌های بیولوژیکی در آمریکا انجام نگرفته که اثر واکنش و یا صحیح بودن تکنیک را مشخص سازد.

مطالعه دیگری که بر اساس طرح مشخصی نبوده و بطور اتفاقی انجام گرفته است، و از نظر علمی و تعیین ارزش بت‌ت بسیار ارزنده میباشد عبارت است از مطالعه T. Hyge در دانمارک، نزد دختران دانش‌آموزیکه در مجاورت یکی از معلمین خود که دچار سل مسری بود قرار گرفته‌اند. این دانش‌آموزان سه گروه را تشکیل

سل بتدریج روبه کاهش میرود. ۸۰ تا ۹۵٪ موارد بیماری سل در کسانی که عفونت اولیه داشته‌اند، بوجود می‌آید. در حقیقت در اثر عوامل گوناگونی که از ذکر آن در اینجا خودداری میشود یک کانون خاموش و سرد «فعال» (Reactive) میگردد. کارشناسان امر معتقدند که امکان دارد با استعمال داروهای شیمیایی پیشگیر، از پیدایش بیماری اکثر این افراد جلوگیری بعمل آورد.

توصیه مقامات بهداشتی آمریکا درباره موارد استعمال ب ث ژ
الف: در مورد فرد، اگر روش‌های تازه جهت پیدا کردن افراد مبتلی به سل، جدا کردن آنها، و درمان و پیشگیری کاملاً اجرا گردد، مهار کردن بیماری کاملاً موفقیت‌آمیز خواهد بود. بنابراین ب ث ژ را باید موقعی بکار برد که تدابیر فوق را نتوان بکار بست. ب ث ژ را نباید در فردیکه دارای تست تو بر کولین منفی است، و تماس غیر قابل اجتناب با بیمار مسلول دارد، و مراقبت بیمار امکان ندارد و درمان اوقالی نظارت نیست، بکار برد.

ب: در آمریکا از نظر اپیدمیولوژی مواردی برای استعمال ب ث ژ در گروه‌ها و جمعیتها وجود ندارد، حتی واکسیناسیون کادر پزشکی و دانشجویان پزشکی و وابسته‌های پزشکی نیز توصیه نشده است درباره چنین افرادی باید مرتباً تست جلدی بعمل آید و در صورتیکه تست جلدی آنها مثبت شد تحت درمان با داروهای پیشگیر قرار گیرند، و فرد مزبور تعقیب و منشاء عفونت جستجو و درمان شود. در اپیدمیهای کوچک نیز ب ث ژ توصیه نشده است زیرا در اینجا هم میتوان منشاء بیماری را پیدا و بیمار را درمان کرد و آنهایی را که دارای تست جلدی مثبت هستند تحت درمان پیشگیر قرار داد. بعقیده مسئولین بهداشت آمریکا با تزریق ب ث ژ گروهی را کنترل خواهند شد، و این گروه در میان گروهی که بطور طبیعی دچار عفونت شده‌اند داخل میشوند و بدین ترتیب در بر نامه کنترل سل در آینده اشکال بوجود خواهند آورد.

تلقیح ب ث ژ ارزش تست تو بر کولین را در موارد زیر از بین خواهد برد. (۱۵)

- ۱- در مواردیکه تست جلدی بعنوان یک کلید تشخیص کلینیکی برای پیدا کردن عفونتهای جدید سلی بکار میرود.
 - ۲- برای تعیین اندکس عفونت سل در گروه‌ها و جمعیتها.
 - ۳- برای تعیین محل و منشاء عفونت سلی.
 - ۴- بعنوان یک وسیله بیماریابی قبل از رادیوگرافی سینه.
 - ۵- در تشخیص افتراقی امراضی که از نظر کلینیکی شبیه سل هستند.
- گروه دیگر از کارشناسان بیماری سل در آمریکا، نسبت به تلقیح ب ث ژ موافق محدودیت‌های ذکر شده در بالا نیستند (۱۶-۱۷) و معتقدند که باید از اسلحه‌های موجود برای مبارزه با سل استفاده کرد، و ب ث ژ را در افرادی که در معرض خطر شدید هستند مانده:

جلدی، و همچنین واکنش موضعی محل تزریق بایکدیگر تفاوت دارند، ولی درباره اثر استحقاقی (Protective effect) که این سوشهای مختلف بوجود می‌آورند عقاید مختلف وجود دارد.

۲- چون عفونت یا باسیل‌های غیر کلاسیک (Atypical - Tuberculosis) نیز تست جلدی تو بر کولین ضعیفی بوجود می‌آورد و پیدایش این حالت باعث بوجود آمدن مقاومت در مقابل بیماری سل خواهد شد، لذا شیوع این عفونتهای غیر کلاسیک در هر جمعیتی در ارزش‌یابی واکنس مؤثر خواهد بود.

۳- عوامل مربوط به تکنیک و نحوه استعمال واکنس.
۴- عوامل مربوط به وضع و حالت گروهی که واکنسین میشوند (مانند: عوامل اجتماعی، نژاد، سوء تغذیه). در اینجا باید متذکر شد، اختلاف فاحشی که در مطالعات کشورهای مختلف از نظر تعیین ارزش واکنس مشاهده میگردد ممکن است مربوط به عوامل ذکر شده بالا باشد.

ب- در نظر گرفتن مطالب فوق میتوان اظهار نظر کرد که ب ث ژ واکنسین است مؤثر، بی خطر، و قابل اطمینان بخصوص با تهیه نوع Freeze-dried واکنس که مشکلات قبلی منجمله از بین رفتن فعالیت حیاتی باسیل واکنس در محیط خارج حل شده است. (۱۳-۱۴).

بطور کلی میتوان گفت نزد افرادی که دارای تست منفی بوده، و در نتیجه تلقیح واکنس ب ث ژ واکنش تو بر کولین مثبت پیدا کرده‌اند میزان ابتلاء به بیماری سل به نسبت ۸۰٪ کاهش خواهد یافت. این مطلب به این معنی نیست که رقم بیماری سل در اجتماع در نتیجه واکسیناسیون ۸۰٪ کم گردد زیرا ۹۵٪ موارد جدید بیماری سل در افرادی بوجود خواهد آمد که بطور طبیعی دچار عفونت سلی بوده‌اند (مخصوصاً در افرادی که دچار دیابت، سیلیکوز، فیبروز و یا تحت درمان با کورتون بوده‌اند).

وضع و نظر مقامات بهداشتی ممالک متحده آمریکا

در سال ۱۹۴۶ ممالک اروپائی و واکسیناسیون ب ث ژ را بعنوان مبارزه با بیماری سل قبول کردند. در آمریکا کمیته‌ای تشکیل شد که نتیجه این واکنس را بررسی کند. چون اثر ب ث ژ در آن زمان مشخص نبود لذا استعمال آن توصیه نشد. در کمیته‌های متعددی که از آن به بعد بوسیله کارشناسان تشکیل یافت استعمال ب ث ژ محدودتر گردید. همچنین اظهار نظر شد که واکسیناسیون ب ث ژ یک حس اطمینان غیر حقیقی و کاذب بوجود می‌آورد و واکسیناسیون ب ث ژ نباید جانشین تدابیر متداول پیشگیری سل گردد بلکه وسیله‌ای است که بطرق دیگر پیشگیری سل اضافه میشود. در کشور آمریکا، بر طبق مطالعات انجام شده میزان ابتلاء به عفونت

جدول شماره ۳. قانونگزاری درباره استعمال واکسن ب ت ژ

نام کشور	تاریخ قانونگزاری	گروهی که بطور اجباری باید واکسینه شوند	طریقه بکار بردن ب ت ژ
آرژانتین	۱۹۶۰	نوزادان افراد با تست توبرکولین منفی	خوردن برای نوزادان داخل جلدی برای کودکان بزرگتر از ۳۰ روز
فیلاد	۱۹۵۰	تمام افراد با تست توبرکولین منفی	داخل جلدی
فرانسه	۱۹۵۰	شیرخواران، دانش آموزان، معلمان کارکنان بیمارستان، کارگران و سرپازان	داخل جلدی از طریق خراش پوست
آلمان غربی	۱۹۵۱	تمام افراد با تست توبرکولین منفی از ۶ تا ۸ سال، بزرگسالان در صورتیکه با بیماری سلی تماس داشته باشند	داخل جلدی
ژاپن	۱۹۴۹	تمام افراد با تست توبرکولین منفی	داخل جلدی از طریق خراش پوست
سوئد	۱۹۴۱	دانشجویان پزشکی و کارکنان بیمارستان	داخل جلدی
چکسلواکی	۱۹۵۲	تمام نوزادان واکسیناسیون مکرر تا سن ۳۰ سال	داخل جلدی
روسیه شوروی	۱۹۶۲	نوزادان و دانش آموزان واکسیناسیون مکرر تا سن ۳۰ سال	داخل جلدی
یوگوسلاوی	۱۹۵۰	تمام افرادی که دارای تست توبرکولین منفی میباشند از یک تا ۲۴ سال	داخل جلدی

افراد خانواده بیماری که دچار بیماری سل مسری است، دانشجویان پزشکی، پرستاران و مستخدمینی که با بیماران مسلول سروکار دارند، باید بکار برد. در مورد دانشجویان پزشکی و پرستاران که در تماس دائمی مسلولها هستند، توصیه شده است که آزمون پوستی سالانه انجام گیرد، و در صورتیکه واکنش توپوکولین مثبت بود تحت درمان قرار گیرند، باید متذکر شد که آزمون پوستی سالانه دانشجویان پزشکی و پرستاران کافی نیست، زیرا امکان اینکه این افراد در طول سال با باسیل سل تماس پیدا کنند زیاد است لذا باسیل سل بین يك تا ۱۲ ماه فرصت خواهد داشت که فعالیت کند و به احتمال قوی ایجاد بیماری خواهد کرد. لذا بهتر است که به دانشجویان پزشکی و پرستاران واکسن ب ت ژ تزریق کرد.

انتشار و تکثیر ب ت ژ در بدن

برای اینکه اثر استحضاطی مطلوب از ب ت ژ حاصل گردد بساید ب ت ژ در بدن شخص واکسینه شده انتشار و تکثیر یابد. استروم (Strom) واکسن ب ت ژ که بر آن علامت گذاری P.32 شده بود از راه جلد تزریق و مشاهده کرد که باسیل برای مدت چند دقیقه در محل تزریق باقی میماند، و در خلال ۱۰-۱۵ دقیقه به غدد لنفاوی ناحیه مزبور رفته سپس به غدد لنفاوی پشت صفاق، و بعداً به کبد، طحال، ریه، و کلیه انتشار می یابد.

در اتوپسی ۳۱ بیمار که بعلم مختلف (۱۴ نفر کودک کمتر از یکسال بعلم پنومونی و بقیه کودکان بزرگتر، در نتیجه تصادم و حادثه) فوت شده، و از یکماه تا ۱۲ سال قبل از مرگشان واکسینه شده بودند، در محل تزریق ب ت ژ، غدد لنفاوی ناحیه تزریق و قفسه صدری، کبد، طحال و کلیه، گرانولومهایی مشاهده کردند که از سلولهای اپیتلیوئید و سلولهای غول آسا تشکیل یافته بود ولی کازیفیکاسیون یا نکروز وجود نداشت. این گرانولومها تا سه سال بعد از واکسیناسیون هم دیده شده است و در آزمایش باکتریولوژیک در دومورد باسیل شبیه باسیل ب ت ژ جدا گردید. این مشاهدات نشان میدهد که ب ت ژ در بدن انتشار خواهد یافت و تغییرات نسبی بوجود خواهد آورد که به کازیفیکاسیون و نکروز منتهی نخواهد شد و بعد از مدتی از بین خواهد رفت (۱۸).

قانونگزاری درباره استعمال ب ت ژ

در بسیاری از کشورها واکسیناسیون ب ت ژ اجباری است (جدول شماره ۳) در بعضی از کشورها اختیاری است مانند: استرالیا، سوئیس، انگلستان، هندوستان، دانمارک، کانادا، و بلژیک.

ارتباط پیدایش مصونیت و حساسیت به توبرکولین در تعقیب واکسن ب ت ژ:

آیا بین مصونیت حاصل شده از واکسن ب ت ژ و درجه میزان حساسیت به توبرکولین رابطه ای وجود دارد؟ درخو کچه هندی يك رابطه مستقیم بین میزان حفاظت از تزریق واکسن و درجه مثبت شدن تست جلدی وجود دارد. (۱۸) در انسان ثابت شده است که درجه مثبت بودن تست جلدی ارتباطی بامیزان حفاظت و مقاومت در مقابل بیماری سل ندارد. افرادی که بعد از واکسیناسیون ب ت ژ تست جلدی منفی دارند، در حقیقت مقاومت کمتری از آنهاست که تست توبرکولین مثبت دارند، نخواهند داشت.

مطالعه آزمایشگاهی، تحریک لنفوسیت های حساس به توبرکولین و میزان میتوز حاصل شده از آنها، عدم ارتباط درجه حساسیت و تظاهر تست جلدی را نشان داده است (۲۰). روی این اصل و همانطور که در انگلستان عمل میگردد، تست جلدی بعد از واکسیناسیون ضرور نمی باشد و همچنین کاهش یا از بین رفتن تست جلدی توبرکولین بعد از واکسیناسیون نشانه لزوم تجدید واکسیناسیون ب ت ژ نیست. (۲-۲۱) حساسیت و آلرژی حاصل شده در تعقیب واکسیناسیون، در صورتیکه شخص در تماس عفونت

اولین بررسی درباره واکسیناسیون ب‌ث‌ژ بدون انجام آزمون جلدی توبرکولین در سال ۱۹۳۱ بوسیله خود Calmette تشویق و در الجزایر انجام گرفت، و واکنش بطور خوراکی بکار رفت و واکنش نامساعدی مشاهده نگردید. در سال ۱۹۵۹-۱۹۵۷ در لئوپولدویل آفریقا به ۳۵۰۰۰ نفر (این رقم ۹۵٪ کودکان مدارس و ۷۰٪ بزرگسالان این ناحیه را تشکیل میدهد)، بدون تست توبرکولین قبلی واکنش ب‌ث‌ژ تزریق گردید و فقط چند مورد آدنیت چرکی در کودکان مشاهده شد.

سازمان بهداشت جهانی در این باره مطالعاتی انجام داده است. در کنیا در سال ۱۹۶۱-۶۳، تعداد ۳۲۰۰ دانش آموز مورد مطالعه قرار گرفتند. تست جلدی ۶۰۰ نفر از آنها مثبت بود. بعد از تزریق واکنش ب‌ث‌ژ در خلال نهم‌ماه پی‌گیری مشاهده شد که واکنش موضعی زودرس و وسیعتر، همچنین نکروز و پیدایش واکنش کلونید، در گروه باتست توبرکولین مثبت زیاده‌تر از گروه باتست توبرکولین منفی بود و هیچ مورد آدنیت چرکی مشاهده نشد. مطالعه در داهومی و همچنین مطالعه دیگری در موریتانیا نشان داد که خدمت متوسط قطر ضایعه پوستی محل تزریق بعد از واکسیناسیون ب‌ث‌ژ در افرادی که دارای حساسیت بودند، بیشتر و زمان طولانی‌تری برای بهبود لازم بود. (۱۸) بعد از این مطالعات کارشناسان سازمان بهداشت جهانی در هشتمین گزارش خود در اوت ۱۹۶۴ چنین نتیجه گرفتند که واکسیناسیون ب‌ث‌ژ، بدون تست توبرکولین موجب ضایعه موضعی یا عمومی که سلامت فرد را در خطر بیندازد نخواهد شد، (۲۴-۲۵) و توصیه شده است، کشورهاییکه هزینه و نیروی انسانی لازم برای انجام تست جلدی قبل از واکسیناسیون در اختیار ندارند، واکسیناسیون ب‌ث‌ژ بدون تست توبرکولین قبلی، انجام دهند. در اینجا باید متذکر شد، قبل از اینکه این رویه در یک کشوری بموقع اجراء درآید باید برنامه‌ای تدوین شود که مورد قبول توده مردم باشد و همچنین سنی که واکسیناسیون باید انجام گیرد مشخص گردد.

مزایای واکسیناسیون ب‌ث‌ژ بدون تست توبرکولین قبلی عبارت است از:

- ۱- کاهش هزینه واکسیناسیون همگانی.
 - ۲- صرفه‌جویی در نیروی انسانی.
 - ۳- عده‌ای که برای خواندن تست جلدی رجوع نمی‌کنند، همان نوبت اول واکنش خواهند شد و همچنین واکنش ب‌ث‌ژ را می‌توان با واکنش‌های دیگر تزریق کرد.
- از طرف دیگر واکسیناسیون ب‌ث‌ژ بدون تست توبرکولین قبلی معایبی نیز دارد که عبارتست از:

طبیعی قرار نگیرد، ضعیف خواهد شد. بنابراین از بین رفتن حساسیت جلدی دلیل فقدان مصونیت و محافظت نیست.

زمان پیدایش مصونیت و حفاظت بعد از واکسیناسیون ب‌ث‌ژ و مدت آن.

واکسیناسیون هیچگونه اثری در پیشگیری بیماری سل چه از نظر پیدایش یا شدت آن قبل از آنکه اثر واکسیناسیون وارد مرحله عمل گردد، نخواهد داشت. بیماری سل در همان هفته‌های اول بهمان نسبت در شخص واکنش‌دهنده و واکنش‌ننده بوجود می‌آید ولی پس از ۲/۵ تا ۳ ماه بعد از واکسیناسیون، حفاظت و مصونیت بدست آمده است. برحسب مطالعه MRC این محافظت بتدریج کاهش می‌یابد. (در اولین دو سال و نیم بعد از واکسیناسیون محافظت ۸۰٪ بوده است، و از ۲/۵ تا ۵ سال بعد از واکسیناسیون ۷۱٪ و از ۵ تا ۷ سال ۷۱٪ و از ۷ تا ۱۰ سال بعد از واکسیناسیون میزان محافظت به ۶۱٪ کاهش یافته است. اما این کاهش از نظر آمار قابل اهمیت نیست زیرا دو مرتبه میزان محافظت به ۷۹٪ رسیده است). براساس این مطالعه و مطالعات E. Sergent, J.D. Aronson میتوان اظهار نظر کرد که اگر واکنش با قدرت حیاتی کافی، و تکنیک صحیح استعمال شود، مصونیت و محافظت حاصل شده ممکن است به بیش از ۱۰ سال ادامه یابد.

آیا محافظتی که واکنش ب‌ث‌ژ بوجود می‌آورد در مقابل همه انواع کلینیکی سل یکسان است؟

اثر ب‌ث‌ژ در پیشگیری از انواع کلینیکی سل متفاوت میباشد. مطالعه‌ای که بوسیله ژر نهریو (Gernez-Rieux) در فرانسه انجام گرفته است و دانش آموزان مدارس مورد مطالعه بوده‌اند، نشان میدهد که واکسیناسیون ب‌ث‌ژ اثر استحقاقی برای عفونت سل اولیه به میزان ۸۸٪ و برای سل‌ریه به میزان ۶۶٪ بوجود می‌آورد. مطالعات دیگر نشان داده‌است که اثر پیشگیری ب‌ث‌ژ برای سل‌ریه، وسل اعضاء دیگر یکسان است ولی بنظر میرسد که اثر پیشگیری واکنش ب‌ث‌ژ برای سل اذرنی و مننژیت بیشتر است تا اشکال دیگر، گرچه این اثر اختصاصی از نظر آمار ارزشی نخواهد داشت.

واکسیناسیون ب‌ث‌ژ بدون تست توبرکولین قبلی:

منظور از واکسیناسیون ب‌ث‌ژ بوجود آوردن حساسیت به توبرکولین در اشخاص است که قبلاً به عفونت سلی دچار نشده باشند. بنابراین واکسیناسیون را باید در افرادی که حساسیت به توبرکولین ندارند بکار برد. بسیاری از کارشناسان بیماری سل معتقدند که واکسیناسیون ب‌ث‌ژ در افرادی که دارای حساسیت هستند ضرری بوجود نمی‌آورد. در مقابل عده‌ای از جمله سیلوریا (Silveria) معتقد است که ب‌ث‌ژ اثر نامساعد سوء روی ضایعه سلی که در حال نهفته و پنهانی است و حتی روی سل حاد و فعال دارد (۱۸).

مبارزه با بیماری سل، تابع وزارت بهداشت ایجاد شده است. وظائف و فعالیت این مراکز عبارت است از انجام دادن خدمات پیشگیری و درمانی (بیماریابی، درمان، بالا بردن سطح ایمنی، ایجاد هم آهنگی بین عملیات بیماریابی و درمانی و بسط خدمات اجتماعی) به جمعیتی محدود (۳۷). چون این کلینیک‌ها فقط در مراکز استانها وجود دارد، بعلمت مراجعین زیاد از شهرها و روستاها اجرای دواصل بالا (پیشگیری و درمان) مشکل است و کم‌تر اثری از آن دیده میشود ولی در هر حال خدمات خود را برفع بیماران انجام میدهند.

در این مراکز کودکانی که بوسیله پزشکان خصوصی معرفی میشوند، یا خود رجوع میکنند و دارای تست توبر کولین منفی هستند، واکسینه میگردند.

فعالیت دیگر این مراکز عبارت است از اعزام گروه‌های واکسیناسیون ب ث ژ به چند دبستان در بعضی از شهرها و واکسینه کردن بعضی از دانش آموزان آن دبستانها، بدون انجام دادن تست توبر کولین قبلی.

موقعیکه صحبت از ارزش و اثر واکسن ب ث ژ در پیشگیری بیماری سل می‌شود، منظور از واکسیناسیون همگانی است و آن عبارت از واکسیناسیون اکثر جمعیت از یک تا ۲۵ سالگی است که سازمان بهداشت جهانی بدون انجام تست توبر کولین توصیه کرده است. از طرف دیگر بر طبق مطالعات انجام شده اگر واکسیناسیون همگانی در یک گروه سنی مثلا هفت سالگی انجام گیرد، آنهم در کاهش دادن بیماری سل در آینده مؤثر خواهد بود. ولی انجام دادن واکسیناسیون مثلاً دو تا سه هزار کودک در یک شهر بزرگ آنهم بدون اطلاع از وضع اپیدمیولوژیک بیماری آن منطقه به هیچ وجه ارزشی در پیشگیری بیماری سل نخواهد داشت و بنظر میرسد عملی بیهوده و بدون برنامه است.

چون اطلاعاتی از وضع اپیدمیولوژی بیماری سل در هر منطقه‌ای در دسترس نیست لذا در برنامه واکسیناسیون دبستانها امکان دارد دارد کودکانی واکسینه شوند که کمتر از ۵٪ آنها دارای تست توبر کولین مثبت باشند بنابراین واکسیناسیون در این گروه ضرورت ندارد، و انجام تست توبر کولین و مشخص کردن دانش-آموزانی که دارای تست توبر کولین مثبت هستند و تعقیب آنها در اجتماع و پیدا کردن منشاء و مبدأ سرایت (بیماریابی) بنظر منطقی‌تر و مؤثرتر میباشد. از طرف دیگر اگر در دبستانی تست جلدی توبر کولین ۲۵٪ کودکان مثبت باشد، در اینصورت این نسبت

نوزادی که از مادر مبتلی به سل حاد متولد شده، کندینگ (Kending) با ۱۱ سال پی گیری نشان داد که جدا کردن اینگونه نوزادان کافی نیست، زیرا از ۳۰ نوزادی که از مادر مبتلی به سل حاد بدنیا آمده بودند و بلافاصله واکسینه شدند هیچ یک مبتلی به سل نشدند ولی از ۷۵ نوزادی که واکسینه نشدند ۳۷ نفر مبتلی و ۶ نفر آنها فوت کردند (دونفر در تعقیب منتهی سلی (۲۸)).

چهارم: **چگونه میتوان واکسیناسیون ب ث ژ را متوقف ساخت؟**

هزینه و بازده هر برنامه مخصوصاً برنامه واکسیناسیون نباید از لحاظ اقتصادی مشخص و مورد توجه قرار گیرد. اگر به وضعیتی برسیم که باید ده هزار نفر را واکسینه کنیم تا از ابتلاء یک نفر به بیماری سل جلوگیری گردد، در این موقع میتوان واکسیناسیون ب ث ژ را متوقف ساخت. بطور کلی اگر هزینه درمان نگهداری بیماران سلول بیش از هزینه واکسیناسیون است باید واکسیناسیون را ادامه داد ولی اگر عکس این موضوع باشد میتوان واکسیناسیون قطع کرد.

واکسیناسیون ب ث ژ در پیشگیری بیماری جذام

واکسن ب ث ژ برای پیشگیری از بیماری جذام در نقاط مختلف جهان که این بیماری شایع است بکار رفته و نتایج گزارش شده متفاوت است، و نمیتوان درباره اثر آن بطور قاطع اظهار نظر کرد (۲۹).

در اوگاندا نشان داده شده است که واکسیناسیون ب ث ژ برای پیشگیری نوع توبر کولویید جذام که در آفریقا زیاد است، مؤثر میباشد. در گینه جدید نسبت ابتلاء به جذام بعد از واکسیناسیون ب ث ژ رو به کاهش رفته است. در نقاطی مانند برمه که نوع لپروماتوی جذام شایع میباشد واکسیناسیون ب ث ژ مؤثر نبوده است (۲۹).

ب ث ژ و مهار بیماری سل در ایران

نخستین مایه کوبی ب ث ژ و رواج آن در ایران:

در سال ۱۳۲۶ نخستین آزمایش توبر کولین و سپس تزریق ب ث ژ که در انستیتو پاستور ایران در تهران تهیه شده بود، در سنین مختلف بکار رفت. تهیه و بکار بردن این واکسن که در ایران دیر شروع گردیده بود بسرعت سیر تکامل خود را بدست آورد. بطوریکه انتشارات انستیتو پاستور ایران نشان میدهد واکسن ب ث ژ در گروه‌های سنی مختلف که به انستیتو پاستور ایران در تهران مراجعه کرده‌اند تزریق گردیده و واکنش موضعی مزاحمی دیده نشده است، بطوریکه قطر متوسط واکنش موضعی محل تزریق واکسن از هفت میلیمتر کمتر و واکنش توبر کولین بعد از واکسیناسیون از ۱۲ میلیمتر بیشتر بوده است (۳۵، ۳۶).

مراکز مبارزه با بیماری سل

در مراکز استانها و شهرهای بزرگ درمانگاههایی بنام مراکز

این گروه جلوگیری کند.

۳- در جمعیتی که نسبت سالانه عفونت اولیه سل کم و بسیار ناچیز است، اینجاست که واکسیناسیون همگانی ضرورت ندارد، بعضی مناطق دنیا که دارای سازمان بهداشتی و پیشگیری هستند به این مرحله رسیده‌اند.

برای بررسی اپیدمیولوژی بیماری سل در هر منطقه باید میزان شیوع بیماری بوسیله تست جلدی، امتحان خلط و رادیوگرافی تعیین و مشخص گردد. اگر در امتحان مستقیم خلط حداقل یک درصد افراد، باسیل کخ وجود داشته باشد میتوان بیماری سل را در آن اجتماع شایع دانست. اگر بین دودهم و یک درصد باشد متوسط و اگر کمتر از دودهم درصد باشد شیوع بیماری کم است. از طرف دیگر نسبت افراد دارای آزمون پوستی مثبت (راکتور) در هر اجتماع باید مشخص گردد و همچنین میزان و نسبت سالانه تبدیل تست منفی‌ها به تست مثبت تعیین گردد.

پی‌ریزی برنامه مبارزه با سل باید متکی بر اطلاعات ذکر شده باشد تا منجر به کاهش و کنترل بیماری در آینده گردد.

ب: لزوم سازمان بهداشتی وسیع برای مطالعه بیماری سل و پیکار با آن.

در کشوری چون ایران که در حال پیشرفت و انقلاب صنعتی است و با توجه به اثرات سوء بیماری سل از نظر اقتصادی، ایجاب میکند که پیکار با سل در سطح وسیعی گسترش یافته به‌رقیمتی که هست و در حداقل مدت اجراء گردد.

برای مطالعه و مبارزه با بیماری سل وجود سازمان بهداشتی اختصاصی در سطح کشور لازم است. این شبکه باید در میان توده‌های مردم و فعالیت آن همه جانبه باشد (بررسی اپیدمیولوژی بیماری، واکسیناسیون همگانی ب‌ث‌ژ، بیماریابی، درمان بیماران و درمان پیشگیر در افرادی که دارای تست توبرکولین مثبت هستند و امکان پیدایش بیماری سل حاد و فعال در آنهاست مانند: دیابت، سیلیکوز، فیبروزیه). در صورتیکه از نظر فنی و اقتصادی، وجود شبکه بهداشتی اختصاصی مبارزه با سل امکان پذیر نباشد، ادغام چنین سازمان بهداشتی مبارزه با سل در سازمان بهداشتی موجود کشور برای اجرای برنامه فوق لازم و ضرور است.

چون هدف، جلوگیری از انتشار بیماری سل به نسل جوان که هنوز آلوده نگردیده است میباشد، لذا با بررسی اپیدمیولوژی بیماری سل میتوان برنامه‌ای تدوین کرد، بدین‌ترتیب که اگر بیماری سل در منطقه‌ای شیوع دارد واکسیناسیون ب‌ث‌ژ را در دوره شیر-خواری انجام داد، و در مناطقی که شیوع کمتری دارد در موقع

نشانه شیوع عفونت سل در محلی که دانش‌آموزان آن دبستان سکونت دارند میباشد و باید واکسیناسیون ب‌ث‌ژ را در آن محل در ابتدای تولد انجام داد تا در کاهش بیماری سل در آینده مؤثر باشد. برای اجرای برنامه واکسیناسیون مؤثر و مفید باید دانست که نسبت افرادی که دارای شرایط استفاده از واکسن هستند چقدر میباشد و همچنین نسبت افراد واجد شرایط که بالاخره واکسینه میشوند چقدر خواهد بود. بطور مثال: اگر تصور کنیم که واکسن ب‌ث‌ژ ۸۰٪ مؤثر است و واکسیناسیون را در گروهی که ۷۵٪ افراد سنین یک تا ۲۵ سالگی آن گروه دارای تست توبرکولین منفی هستند، بکار ببریم، بنابراین کاهش بیماری سل عبارت خواهد بود از شصت درصد ($60\% = 75\% \times 80\%$). ولی اگر ۱۰٪ افراد آن گروه یا کمتر که دارای شرایط لازم هستند واکسینه شوند کاهش بیماری سل بسیار ناچیز خواهد بود، در حقیقت این برنامه‌ای است که فعلاً اجراء میگردد.

اقدامات لازم در جهت واکسیناسیون ب‌ث‌ژ و مهار بیماری سل در ایران

الف: تعیین وضع اپیدمیولوژی بیماری سل:

برای اینکه حداکثر استفاده از هر برنامه مبارزه با بیماریها مخصوصاً واکسیناسیون ب‌ث‌ژ در مبارزه با سل بدست آید، باید اپیدمیولوژی بیماری سل در هر منطقه از کشور و بطور کلی در سراسر کشور روشن گردد، و مشخص شود که مردم هر منطقه از کشور از نظر بیماری سل در کدام یک از حالات زیر قرار گرفته‌اند.

۱- جمعیتی که اکثر آنها دارای تست توبرکولین مثبت هستند و نسبت سالانه افرادی که دارای تست منفی بوده‌اند و تبدیل به مثبت میشوند زیاد میباشد. این وضع در بسیاری از کشورهای در حال پیشرفت وجود دارد و وضعی است که ۳۰ سال قبل در اروپا وجود داشت. در این صورت ب‌ث‌ژ در کاهش دادن سل مؤثر خواهد بود. در اینجا سؤالی پیش خواهد آمد که بچه‌گروهی باید ب‌ث‌ژ تزریق کرد، چون اکثر جوانها دارای تست جلدی مثبت هستند لذا واکسیناسیون ب‌ث‌ژ را باید در ابتدای تولد و یا حداقل در سال اول بکار برد.

۲- جمعیتی که افراد با تست توبرکولین مثبت در آن زیاد هستند ولی نسبت سالانه افرادی که دارای تست منفی بوده و تبدیل به مثبت میشوند کاهش یافته است.

این وضع در بسیاری از کشورهای پیشرفته که برنامه مبارزه با سل را اجراء کرده‌اند و مخصوصاً درمان را بطور وسیع اجراء میکنند وجود دارد. در این حالت اکثر کودکان بسن بلوغ میرسند و هنوز دارای تست جلدی منفی هستند. بنابراین مؤثرترین موقع واکسیناسیون در حدود سنین بلوغ میباشد که از پیدایش سل در

امکان پذیر است وجود دارد، بنابراین در انجام هر برنامه پیشگیری باید راهی را انتخاب کرد که عملی و نتیجه و بازده آن فوری و در حداکثر باشد در حال حاضر با توجه به بودجه موجود و کم بود نیروی انسانی کاردان، برای اینکه قدمی در جهت مبارزه با بیماری سل برداشته شود، بهتر است که تمام نیروی موجود را در مناطقی که بیماری سل شایع است، (محل‌هایی که توده‌های انبوه مردم بطور متراکم زندگی میکنند و بعضی مناطق روستائی آلوده)، بکاربرد و واکسیناسیون همگانی ب ت ژ بدون تست تو بر کولین انجام داد و از انجام واکسیناسیون ب ت ژ در جمعیت‌هایی که امکان بیماری سل کم است، و از اپیدمیولوژی بیماری سل در آنها اطلاعی در دست نیست جداً خودداری کرد.

و ورود ب مدرسه، و همچنین به افرادی که در سنین بلوغ دارای تست تو بر کولین منفی هستند واکسن ب ت ژ تزریق کرد. از طرف دیگر در مناطقی که بیماری سل انتشار چندانی ندارد میتوان بر نساء کنترل بیماری که از کودکان شروع شود اجراء کرد، بدین ترتیب که از کودکان تست تو بر کولین بعمل آورد و آنهایی را که دارای آزمون مثبت هستند جدا کرد سپس با تحقیق درباره اطرافیان و همبازیها، منشاء بیماری را تشخیص و کودک را تحت درمان پیشگیر و بیمار را تحت درمان قرار داد.

اولین قدم در راه مبارزه با بیماری سل

چون همیشه اشکال بزرگی بین برنامه آرمانی و آنچه در عمل

REFERENCES:

- 1- Calmette A. Guerin C. Boquet A., et Negre L.: La vaccination préventive contre la tuberculose par le B.C.G. (Paris, 1927, Masson et Cie, ed., 1024 P.).
- 2- British Medical Research Council: B.C.G. and Vole. Bacillus Vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Third report to the M. R. C. by their tuberculosis vaccines clinical Trial Committee (Brit med., J., 1963, I, 973-978).
- 3- Pollock, T.M., Sutherland, I., and Hart, P.D.: the specificity of Tuberculin reaction in man, Tubercle, 1959, 40: 336.
- 4- Pollock, T.M.: B.C.G. vaccination in man. Tubercle 6: 399-412, 1959.
- 5- Aronson, J. D., Aronson E F. and Taylor A.: A twenty years appraisal of B.C.G. vaccination in the control of tuberculosis (Arch. intern. Med.) 1958. 101, 880-893.
- 6- Rosenthal, S.R. (1956): The role of B.C.G. vaccination in the prevention of tuberculosis in infancy and childhood, Amer. Rev. Tuberc., 74, Part II, 313.
- 7- Rosenthal S.R.: B.C.G. vaccination against tuberculosis (Boston, 1957 Little, éd).
- 8- Comstock, G.W., Palmer C.E.: Long-term result of B.C.G. vaccination in the Southern United State. Amer. Rev. Resp. Dis 94, 553-568, 1966.
- 9- Hyge T.: Epidemic of tuberculosis in a state school, with an observation period of 12 years (Acta tuberc. scand., 1956, 2, 89-107).
- 10- Frimodt-Moller J. Thomas J. and Parthasarathy R.: Observations on the protective effect of B.C.G. vaccination in a south Indian rural population (Bull. World Health Org., 1964, 30, 545-574).
- 11- Levy (F.M), Conge G., Pasquier J.F., Mauss H. and Dubos R.J. The effect of B.C.G. vaccination on the fate of virulent tubercle bacilli in mice. (Amer. Rev. resp., 1961, 84, 28-36).
- 12- Dubos R. J., Pierce C.H. and Schaeffer W.B.: Antituberculous immunity induced in mice by vaccination with living cultures of attenuated tubercle bacilli (J. exp. Med., 1953, 97, 207-220).
- 13- Lorber J., and Menneer, P.C (1958): British Freeze-dried B.C.G.: A clinical Trial in Children, Tubercle Lond., 39, 7.
- 14- Medical Research Council (1958): Freeze-bried B.C.G.: Vaccine: Results of Laboratory Test and of Trials among School children in Middlesex, Brit. Med. J., i, 79.
- 15- B.C.G. U.S. Public Health Service recommendation on the use of B.C.G. vaccination in the United State, NTA Bulletin, 53: Jan., 1967.

- 16- B.C.G., NTA Bulletin, 53: 1, Jan., 1967.
- 17- Smith, D. W. Why Not Vaccinate Against Tuberculosis. Annals of Internal Medicine 72: 419-422, 1970.
- 18- Mande, R. Fillastre, C.B.C.G. vaccination (for the international children center) Dawsons of Pall Mall London. 1968.
- 19- Strom L. A study of the cutaneous absorption of B.C.G. vaccine labelled with radioactive phosphate in subjects with or without immunity. Acta tuberc. scand., 1955, 31, 141-162.
- 20- Matsaniotis, N., Tsngchi, C., Lancet., 1: 892-93 April, 1969.
- 21- Hart, P.D.A., Sutherland, I, Thomas, J. Tubercle, London. 1967, 48, 201.
- 22- Sergent E., Cattanei A. and Ducros-Rougebieff A.: Premunition antituberculeuse par le B.C.G. Compagne contrôlée, poursuivie à Alger depuis 1935 (Arch. inst. pasteur Alger., 1956, 34, 477-479).
- 23- Gernez-Rieux Ch., Gervois M., Voisin C. and Lebeurie R. La tuberculose chez les anciens vaccinés par scarifications de B.C.G. Rev. Tuberc. (Paris), 1955, 19, 537.
- 24- W.H.O. B.C.G. Recent development. WHO/TB/Techn. Information, 25, 30 June, 1964.
- 25- W.H.O. Technical guide for the evaluation of B.C.G. vaccination programmes (WHO/TB/Techn. Guide/ 2, Rev. 3, II December 1963).
- 26- Gerbeaux J. and Hebert-Jouas J.: Étude critique de 40 observations d'enfants admis avec le diagnostic de tuberculose initiale, antérieurement vaccinés par le B.C.G. (Arch. Franc. Pediat., 1962, 2, 219-230).
- 27- Roegel E., Lang G. and Weitzenblum E.: Surinfection tuberculeuse par piqûres anatomiques d'un sujet vacciné par le B.C.G. Rev. Tuberc. (Paris), 1965, 29, 346-351.
- 28- Kendig, E.L.: The place of B.C.G. vaccination in the management of infant born of tuberculosis mother. New Eng. J. Med. 281. 10, 520-23, 1969.
- 29- Becheli, L. M.: B.C.G. vaccination of children against Leprosy. Bull. WHO (1969) 41: 260-267.
- 30- The Paradox of B.C.G.: New England J. Med., 281:559, Sept., 1969.
- 31- Sikand B. K. and pamra S. P.: B.C.G. vaccination among school children without prior tuberculin testing (Ind. J. Tuberc. 1964, 12 3-10).
- 32- Springett V.H. The value of B.C.G. vaccination (Tubercle, 1965, 46, 76-84).
- 33- B.C.G. and the tuberculin test, Lancet, 1:192-3, Jan., 1969.
- 34- Zorini, A.C.: The Prospective use of B.C.G. and Isoniaside chemoprophylaxis in prevention of tuberculosis in developed and developing countries. Disease of the chest 48: 351-356, 1965.

۳۵- دکتر م. قدسی: مایه کوبی بر ضد سل بوسیله ب.ث.ژ (پرمونی زاسیون). اذانتشارات انستیتو پاستور ۱۳۳۷

۳۶- دکتر م. قدسی: گزارش ده ساله از مایه کوبی بر ضد سل بوسیله ب.ث.ژ. اذانتشارات انستیتو پاستور ۱۳۳۸

۳۷- دکتر م. شهریاری: طرح پیشنهادی مبارزه با سل در ایران. اذانتشارات وزارت بهداشت.