

واکنش توپر کولینی در شیر خواران ۴/۵ ماهه و کودکان ۷ ساله

واکسینه شده با BCG در بدو تولد

دکتر عزت‌ا. قائمی*^۱، محمدعلی وکیلی^۲، دکتر بهناز خدابخشی^۳، دکتر سپیده بخشنده‌نصرت^۴
دکتر سعید آقاپور^۵، دکتر محمد نعیمی طبیعی^۶، علیجان تبرائی^۷، مهندس سیدابراهیم حسینی^۸

چکیده

مقدمه و هدف: بیش از یک‌سوم جمعیت جهان آلوده به باسیل سل هستند. واکسیناسیون منظم با BCG به عنوان تنها واکسن مجاز و ایمن، سالهاست که برای کنترل این بیماری در ایران و بسیاری از نقاط جهان انجام می‌شود، ولی کارایی آن در نقاط مختلف، متفاوت و مورد اختلاف است. این مطالعه به منظور مشخص کردن سطح واکنش توپرکولینی ۴/۵ ماهه و ۷ سال پس از واکسیناسیون بدو تولد در سطح استان گلستان انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۲۷۰۰ شیرخوار ۴/۵ ماهه و ۲۴۰۰ کودک ۷ ساله در سطح استان گلستان با نمونه‌گیری خوشه‌ای انتخاب شدند. پس از هماهنگی و کسب مجوز از خانواده‌ها، مسؤولین مراکز بهداشتی و نیز مسؤولین اداره‌های آموزش و پرورش استان و مدارس انتخاب شده، در هر فرد مورد بررسی، وجود اسکار BCG بررسی شد. سپس ۰/۱ میلی‌لیتر محلول توپرکولین 5T.U به صورت داخل جلدی تزریق گردید. اندوراسیون حاصله ۴۸-۷۲ ساعت بعد ارزیابی و ثبت گردید. نتایج به صورت تعیین فراوانی ثبت و نیز با آزمون تی با یکدیگر مقایسه گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه جمعاً ۲۵۵۹ شیرخوار ۴/۵ ماهه و ۲۱۹۳ کودک ۷ ساله در بررسی نهایی شرکت کردند. فراوانی اسکار BCG در شیرخواران ۹۷/۹ درصد و در کودکان ۷ ساله ۸۷/۸ درصد برآورد گردید که تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0/05$). میانگین قطر اندوراسیون در شیرخواران ۲/۹۲ میلی‌متر و در ۷ ساله‌ها تنها ۰/۶۶ میلی‌متر بود که تفاوت آنها از نظر آماری معنی‌دار است. بیش از ۸۲ درصد از کودکان ۷ ساله و ۴۴/۷ درصد شیرخواران فاقد هرگونه واکنش توپرکولینی بودند که این تفاوت نیز از نظر آماری معنی‌دار است ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: میزان واکنش توپرکولینی مثبت در شیرخواران استان علی‌رغم واکسیناسیون بدو تولد، ۴/۵ ماه پس از واکسیناسیون بدو تولد بسیار پایین است و این میزان در کودکان ۷ ساله به شدت کاهش یافته است. این یافته نشانگر آنست که واکسیناسیون بدو تولد در مثبت شدن تست توپرکولین نقش زیادی ندارد. نتایج همچنین نشان می‌دهد که وجود اسکار در محل تزریق واکسن می‌تواند نشانه مناسبی برای ارزیابی سابقه واکسیناسیون در شیرخواران باشد. با توجه به منفی بودن تست توپرکولین در اکثریت شیرخواران پیشنهاد می‌گردد کارایی واکسن در پیشگیری از بیماری سل با روش‌های دیگری مثل ارزیابی بروز بیماری در کودکان در یک مطالعه دراز مدت و طی چند سال و یا از طریق تعیین سطح سیتوکین‌ها بعد از واکسیناسیون تعیین گردد.

واژه‌های کلیدی: واکنش توپرکولینی، واکسن BCG، اسکار، کودک

این طرح مصوب مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور بوده و با حمایت مالی این مرکز انجام شده است.

* ۱- دانشیار گروه میکروپزشکی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

نشانی: گرگان، ابتدای جاده شصتکلا، دانشکده پزشکی گرگان، گروه میکروپزشکی

تلفن: ۴۴۲۱۶۵۱ و ۴۴۲۱۶۵۳-۰۱۷۱، پست الکترونیک: eghaemi@yahoo.com

۲- کارشناس ارشد آمار حیاتی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

۳- متخصص عفونی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی گرگان ۴- متخصص زنان و زایمان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی گرگان

۵- پزشک عمومی ۶- کارشناس ارشد میکروپزشکی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

۷- عضو هیأت علمی گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

مقدمه

سل از قدیمی ترین بیماری های عفونی شناخته شده بشری است که هنوز هم از علل مهم بروز بیماری و مرگ و میر در جهان می باشد. بیش از یک سوم جمعیت جهان با باسیل مولد این بیماری یعنی میکوباکتریوم توپرکلوزیس آلوده هستند که این نشانگر پراکندگی وسیع باکتری در نقاط مختلف جهان است. بروز ۷-۸ میلیون مورد جدید بیماری در هر سال و مرگ سالانه ۳ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ میلادی که بخش عمده ای از آن کشورهای در حال توسعه می باشد، اهمیت این بیماری را نشان می دهد (۱ و ۲). علی رغم تمام تلاش های به عمل آمده در درمان و کنترل یا پیشگیری از این بیماری، بیش از ۹۰ میلیون مبتلا و بیش از ۳۰ میلیون مورد مرگ در اثر این بیماری تنها در دهه ۹۰ میلادی اتفاق افتاده است (۳).

برای پیشگیری از بروز بیماری سل و یا حداقل اشکال خطرناک و منتشر آن، واکسیناسیون منظم نوزادان در بدو تولد با واکسن BCG در ایران و بسیاری از نقاط جهان انجام می شود. به طوری که سالانه حدود ۱۰۰ میلیون کودک آن را دریافت می کنند و اکثر آنها در کشورهای زندگی می کنند که بروز متوسط یا بالایی از سل را دارد (۴). کارایی واکسن در پیشگیری از بیماری سل مورد تردید است و در نقاط مختلف از صفر تا ۸۰ درصد برآورد شده است ولی چون اعتقاد بر آن است که حداقل از بروز فرم های منتشر و خطرناک بیماری جلوگیری می کند و از طرفی واکسن جایگزین مطمئن و ایمن هم در دسترس نیست، کاربرد این واکسن به فراوانی در جهان ادامه دارد (۵).

استفاده از واکنش توپرکولینی بعد از واکسیناسیون با BCG شایع ترین روش ارزیابی واکسن است (۶). همچنین از این تست، که بر مبنای بررسی واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری علیه آنتی ژن های باسیل سل استوار است، به عنوان پارامتری در شناسایی افراد آلوده به باسیل استفاده می شود (۷). میزان واکنش توپرکولینی بعد از تزریق واکسن BCG در نقاط مختلف متفاوت است و آنرا بین صفر تا ۹۰ درصد متغیر گزارش کرده اند (۸).

بعضی عوامل که میزان واکنش توپرکولینی را تحت تاثیر قرار می دهد عبارتند از: نوع واکسن، دوز واکسن (۴)، سن واکسیناسیون، زمان انجام تست توپرکولینی، سابقه برخورد با میکوباکتریوم های محیطی، سابقه تماس با افراد مسلول (۳)، فاصله زمانی انجام تست با زمان واکسیناسیون، وضعیت تغذیه

کودک و تعداد دفعات واکسیناسیون (۹). این عوامل سبب شده است که تفسیر تست توپرکولین به خصوص در افرادی که سابقه واکسیناسیون دارند، دشوار شود و بعضی از کشورهای توسعه یافته مثل امریکا که بروز بیماری سل در آنها پایین است و به منظور کارآمد نگهداشتن تست توپرکولین از واکسیناسیون نوزادان در بدو تولد خودداری می کنند.

در کشور ما بروز سالانه سل حدود ۴۰۰۰۰ مورد و ریسک سالانه عفونت سلی برابر ۰/۵ درصد (۱۰) استان گلستان با بروز ۴۵/۵ مورد بیماری سل در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از مهم ترین استان های درگیر با این بیماری در کشور محسوب می شود (آمار معاونت بهداشتی استان) و مثل سایر نقاط و مطابق پیشنهاد سازمان جهانی بهداشت واکسیناسیون منظم با BCG در بدو تولد انجام می شود.

مطالعه حاضر به منظور مشخص کردن سطح واکنش توپرکولینی ۴/۵ ماه و ۷ سال بعد از واکسیناسیون بدو تولد در کودکان سطح استان گلستان انجام گردید.

مواد و روش ها

این مطالعه به روش هم گروهی تاریخی انجام شد که در آن میزان واکنش توپرکولینی در دو گروه کودک ۴/۵ ماهه و ۷ ساله در طول یک سال (از دی ماه ۱۳۸۰ تا دی ماه ۱۳۸۱) ارزیابی شده است. این دو گروه از نظر قومیت، جنس و محل زندگی در شهرها یا روستاهای استان با یکدیگر همسان شدند. ۱۰ درصد کل نوزادان متولد شده در یک سال که معادل ۲۷۰۰ نوزاد بود، بعد از یک مطالعه اولیه روی ۵۰ شیرخوار در استان با d معادل ۰/۱ و اطمینان ۹۵ درصد، با نمونه گیری خوشه ای از کل شهرها و روستاهای سطح استان انتخاب شدند. این افراد که همگی تحت پوشش واکسیناسیون بدو تولد قرار داشتند و در زمان مراجعه به مراکز و خانه های بهداشتی استان برای واکسن ثلاث (دبفتری، کزاز و سیاه سرفه) سوم در ۴/۵ ماهگی مورد مطالعه قرار گرفتند. همچنین ۲۴۰۰ کودک ۷ ساله که در حال تحصیل در کلاس اول مدارس ابتدایی بودند با نمونه گیری خوشه ای از کل سطح استان انتخاب گردیدند.

واکسیناسیون بدو تولد مطابق برنامه کشوری به وسیله سوش واکسن تهیه شده از انستیتو پاستور ایران و با تزریق ۰/۰۵ میلی لیتر از سوش زنده ضعیف شده در بازوی راست توسط مراکز بهداشتی انجام شده بود (۱۱). وجود کارت واکسیناسیون و نیز وجود اسکار به عنوان نشانگر واکسیناسیون

واکسینال (۹-۵ میلی متر) دیده شد و در ۲/۶ درصد بقیه اندوراسیون بالاتر یا مساوی ۱۰ میلی متر داشتند (جدول ۲). میانگین قطر اندوراسیون در این گروه ۲۹/۲ میلی متر برآورد شد. در حالی که در کودکان ۷ ساله میانگین قطر تورم تنها ۰/۶۶ میلی متر بود که تفاوت آماری معنی داری با گروه اول نشان می دهد ($P < 0/05$). قطر اندوراسیون نیز در دو گروه تفاوت معنی داری داشت. به طوری که بیش از ۸۰ درصد این کودکان فاقد هر گونه اندوراسیون و واکنش در محل تزریق توپر کولین بودند ($P < 0/05$). در مجموع در ۷۸/۵ درصد از شیرخواران و ۹۷/۶ درصد از کودکان مورد بررسی تست جلدی توپر کولین علی رغم دریافت واکسن BCG در بدو تولد منفی بود.

حداکثر قطر واکنش توپر کولینی در شیرخواران ۲۹ میلی متر و در کودکان ۷ ساله ۲۱ میلی متر می باشد.

جدول ۱: فراوانی اسکار BCG در کودکان ۷ ساله و شیرخواران استان گلستان واکسینه شده در بدو تولد

نام گروه	اسکار BCG دارد		اسکار BCG ندارد	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
شیرخواران ۴/۵ ماهه	دختر	۱۱۹۰ (۹۷/۸)	۲۷ (۲/۲)	
	پسر	۱۳۱۶ (۹۸/۱)	۲۶ (۱/۹)	
	جمع	۲۵۰۶ (۹۷/۹)	۵۳ (۱/۲)	
کودک ۷ ساله	دختر	۹۳۴ (۸۸/۱)	۱۲۶ (۱۱/۹)	
	پسر	۹۹۲ (۸۷/۶)	۱۴۱ (۱۲/۴)	
	جمع	۱۹۲۶ (۸۸/۷)	۲۶۷ (۲/۳)	

جدول ۲: میزان واکنش توپر کولینی در کودکان ۷ ساله و شیرخواران استان گلستان واکسینه شده در بدو تولد

نام گروه	قطر اندوراسیون (میلی متر)						
	صفر	۱-۴	۵-۹	≥ 10	کل	میانگین	
شیرخواران	تعداد	۱۱۴۳	۸۶۴	۴۸۶	۶۶	۲۵۵۹	۲/۲۹
	درصد	۶/۴۴	۸/۳۳	۱۹	۶/۲	۱۰۰	
کودکان ۷ ساله	تعداد	۱۷۵۱	۳۸۳	۱۴	۳۸	۲۱۹۳	۶۶/۰
	درصد	۲/۸۰	۵/۱۷	۶/۰	۷/۱	۱۰۰	

در نظر گرفته شد.

برای هر دو گروه از والدین، مسئولین بهداشتی و آموزش و پرورش استان و منطقه مجوز و موافقت لازم دریافت گردید. برای تمامی افراد مورد پژوهش ابتدا پرسشنامه ای حاوی مشخصات فردی و خانوادگی تکمیل شد. سپس وجود اسکار BCG در بازوی آنها بررسی شد و نهایتاً به آنها ۰/۱ میلی لیتر از محلول توپر کولین ۵ واحدی (STU) ساخته انستیتو رازی با سرنگ انسولین به صورت داخل جلدی در ساعد تزریق گردید. بعد از ۷۲-۴۸ ساعت اندوراسیون (تورم و سفیدی) در محل تزریق با خط کش میلی متری اندازه گیری و ثبت شد. قطر کمتر از ۵ میلی متر منفی، ۵-۹ میلی متر مثبت ناشی از واکنش و مساوی ۱۰ و بیشتر میلی متر بعنوان مثبت غیر واکسینال در نظر گرفته شد.

شیرخواران و کودکان مسلول اثبات شده، کسانی که مبتلا به بیماری های تب دار بودند، کسانی که واکنش BCG را در بدو تولد دریافت نکرده بودند و نیز کسانی که در زمان مناسب برای قرائت اندوراسیون حضور پیدا نمی کردند، از مطالعه حذف شدند. نتایج بعد از ورود به نرم افزار SPSS با آزمون تی با یکدیگر مقایسه گردید. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد ($\alpha = 0/05$) تعیین گردید.

یافته ها

از ۲۷۰۰ شیرخوار ۴/۵ ماهه و ۲۴۰۰ کودک ۷ ساله که در ابتدا وارد مطالعه شدند، در نهایت ۲۵۵۹ نفر و ۲۱۹۳ به ترتیب تا پایان مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند.

از شیرخواران، ۱۲۱۷ نفر (۴۷/۶ درصد) و از کودکان ۷ ساله ۱۰۶۰ نفر دختر (۴۸/۳ درصد) و بقیه پسر بودند. همچنین ۴۶ درصد از شیرخواران و ۵۰/۸ درصد کودکان ۷ ساله ساکن مناطق شهری بودند و بقیه ساکن روستاهای استان بودند. از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

۲۵۰۶ نفر از شیرخواران (۹۷/۹ درصد) و ۱۹۲۶ نفر از کودکان ۷ ساله (۸۷/۸ درصد) دارای اسکار BCG در بازو بودند که از نظر آماری با اختلاف معنی داری کمتر از شیرخواران می باشد ($P < 0/05$ ، جدول ۱). اما ارتباط معنی داری بین جنسیت و وجود اسکار در هیچ کدام از دو گروه مورد بررسی دیده نشد.

میزان سفیدی و تورم یا اندوراسیون در محل تزریق توپر کولین در شیرخواران به این ترتیب بود که ۴۴/۷ درصد آنها فاقد هر گونه واکنشی بودند. در ۱۹ درصد واکنش

بحث

در این مطالعه ۲۱ درصد از شیرخواران و ۲/۳ درصد از کودکان ۷ ساله واکنش توپرکولینی بزرگتر یا مساوی ۵ میلی متر داشتند و میانگین قطر اندوراسیون حتی در شیرخواران کمتر از ۳ میلی متر بود. عموماً ۱۲-۸ هفته بعد از واکسیناسیون BCG، واکنش توپرکولینی از طریق فعال شدن واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری در اکثریت افراد مثبت می شود. تحریک این سیستم و از طریق فعال شدن لنفوسیت های T کمکی تیپ ۱ و سیتوکین های حاصل از آن منجر به فعال شدن ماکروفاژها می شود و وجود ماکروفاژ فعال می تواند در کنترل میکوباکتریوم توپرکلوزیس بعد از ورود به بدن نقش اساسی داشته باشد (۱۲).

تعیین دلایل این واکنش ضعیف توپرکولینی از اهداف این مطالعه نبود ولی اولین بار متزایس و همکارانش در مطالعه ای که روی کودکان در ناحیه کویک کانادا انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که واکسیناسیون با BCG در بدو تولد تاثیر اندکی در مثبت شدن تست توپرکولین دارد (۱۳). علاوه بر آن مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ توسط سانتیاگو در کشور پرو انجام شد نیز نشان داد که میانگین اندوراسیون در کودکان ۶ ماهه که در بدو تولد واکنش دریافت کرده بودند، تنها ۲/۹ میلی متر می باشد (۱۴). مطالعه حاضر نیز به خوبی تایید کننده این نظریه است. صادقیان و همکاران نیز در مطالعه ای در شیراز و روی ۱۵۷۶ کودک زیر ۶ سال نشان دادند که در حدود ۲۶ درصد از کودکان زیر یک سال فاقد هرگونه واکنش توپرکولینی بوده اند و میانگین قطر اندوراسیون نیز در این کودکان حدود ۷/۸ میلی متر بوده است. اگرچه نتایج این محقق از نظر میزان توپرکولین مثبت و نیز قطر اندوراسیون از مطالعه ما بسیار بالاتر است ولی در مقایسه با سایر تحقیقات، صادقیان اظهار می دارد که میزان مثبت شدن تست توپرکولین بعد از دریافت واکسن (Conversion rate) در ایران پایین تر از بسیاری از نقاط دیگر می باشد (۱۰) که این نکته در این تحقیق نیز اثبات شده است.

مطالعات نشان داده است که وجود واکنش توپرکولینی ارتباطی با ایجاد ایمنی و توانایی پیشگیری از بروز بیماری سل را ندارد (۱۵ و ۱۶). در مطالعه مورد شاهدهی وسیعی که در عربستان سعودی برای بررسی تاثیر واکسن BCG در ایجاد تست توپرکولین انجام شد، نیز ثابت گردید که حدود ۸۸ درصد افراد واکسینه شده همچنان توپرکولین منفی باقی

مانده اند. اما در بررسی و پیگیری درازمدت آنها از نظر ابتلا به سل مشخص شد که علی رغم منفی بودن تست توپرکولین، واکنش قدرت ایمنی بخشی مناسبی داشته است (۱۷). بنابراین وجود یا عدم وجود واکنش توپرکولینی نمی تواند دلالت بر وجود یا عدم وجود ایمنی در برابر بیماری سل باشد.

مطالعه ما نشان داد که بعد از ۷ سال از واکسیناسیون بدو تولد عملاً واکنش تاثیری بر واکنش توپرکولینی ندارد زیرا میانگین قطر اندوراسیون در کودکان ۷ ساله حتی از ۱ میلی متر هم کمتر است. این یافته با نتایج مطالعه انجام شده در اردن روی کودکان قبل از ورود به مدرسه (۶ ساله) مشابهت بسیاری دارد، یعنی در آن مطالعه در ۹۶/۶ درصد این کودکان واکنش توپرکولینی دیده نشده است و تنها ۰/۷ درصد واکنش در حد ۵-۹ میلی متری داشته اند، اما نکته حایز اهمیت آنست که این مطالعه روی کودکانی انجام شد که هرگز واکسن BCG دریافت نکرده بودند. چی و همکارانش در مرور و جمع بندی چندین مطالعه انجام شده در نقاط مختلف به این نتیجه رسیده اند که واکنش توپرکولینی در کسانی که در دوران نوزادی واکسن BCG دریافت می کنند، به سرعت و در عرض ۵ سال از بین می رود (در صورتی که پایداری اثر واکسن در کسانی که در سنین بالاتر واکسینه می شوند بیشتر است) (۴). همچنین وانگ در مطالعه مروری که به صورت متاآنالیز در مورد تاثیر واکسن BCG روی تست توپرکولین انجام داد، به این نتیجه رسید که اثر این واکسن روی تست PPD حداکثر تا ۱۵ سال ادامه می یابد (۸). اما صادقیان معتقد است که عمر تاثیر واکسن روی واکنش توپرکولینی در استان فارس تنها ۴ سال می باشد. اگرچه مطالعه ما به صورت مقطعی انجام شد و روند کاهش واکنش توپرکولینی را بررسی نکرد ولی به خوبی نشان داد که تاثیر واکسن را در ۷ سالگی بر تست توپرکولین می توان نادیده گرفت (۱۰).

از دلایل دیگری که ممکن است در ایجاد این پاسخ ضعیف در کودکان استان گلستان دخیل باشد، می توان از نوع واکسن مورد استفاده، نوع توپرکولین مورد استفاده، مهارت کارشناسان در تزریق توپرکولین و قرائت قطر اندوراسیون و نیز وضعیت سیستم ایمنی در کودکان ایرانی و به خصوص کودکان استان گلستان نام برد. حجم نمونه مورد بررسی در این تحقیق به اندازه کافی بزرگ در نظر گرفته شده تا احتمال تاثیر عوامل مداخله گر به حداقل برسد. در هر صورت مطالعه کامل تر برای یافتن علت این واکنش ضعیف توپرکولینی

ضروری است.

در بعضی از مطالعاتی که برای بررسی سابقه و کارایی واکسن BCG انجام می‌شود، از بررسی اسکار BCG استفاده می‌گردد. اگرچه اسکار در همه افراد ایجاد نمی‌شود ولی در اکثر افراد وجود دارد و نسبتاً پایدار است. در کشور پرو وجود اسکار را به عنوان معیار مناسب برای سابقه دریافت واکسن در نظر می‌گیرند زیرا بیش از ۹۹ درصد کودکان مورد بررسی در ۶ ماهگی اسکار داشتند (۱۴).

در مطالعه ما بیش از ۹۷ درصد از شیرخواران و ۸۷ درصد کودکان ۷ ساله اسکار BCG داشتند که از این نظر با یافته‌های دیگران (۵/۹۱ درصد-۹۷ درصد) مطابقت دارد (۱۸ و ۱۹). ایجاد اسکار بعد از دریافت واکسن در دو جنس دختر و پسر در هر دو گروه سنی مورد مطالعه مشابه بوده است و تفاوت معنی‌داری بین آنها دیده نمی‌شود. ولی مشخص شد که در هر دو جنس در ۷ سالگی کمتر از شیرخواران است. شاید علت این پدیده نوع واکسن به کار رفته در ۷ سال پیش باشد که توانمندی کمتر در ایجاد اسکار داشته است ولی احتمال دیگر آنست که با گذشت زمان قطر اسکار کاهش یابد (۱۰) که این مسأله از طریق پیگیری اسکار شیرخواران این مطالعه در ۷ سال آینده مشخص خواهد شد.

صادقیان معتقد است که بعد از ۴ سالگی در کودکان ایرانی واکنش توپر کولینی مثبت می‌تواند به منزله عفونت سلولی ارزیابی شود و ناشی از واکسن نمی‌باشد (۱۰). یوان نیز در تحقیق خود به این نتیجه رسیده است (۳). پایین بودن میزان واکنش توپر کولینی در این استان نیز این احتمال را مطرح می‌کند که وجود واکنش توپر کولینی مثبت حتی در

منابع

شیرخواران واکسینه شده ممکن است در ارتباط با عفونت سلولی باشد و ضروری است که بیمار را از نظر بیماری سل مورد ارزیابی‌های بیشتر قرار داد.

اما بررسی کارایی واکسن در پیشگیری از بیماری سل در استان گلستان که بالاترین موارد بروز بیماری را در سطح کشور دارد می‌تواند اهمیت ویژه‌ای داشته باشد. به همین دلیل پیگیری دراز مدت بروز بیماری در افرادی که در این مطالعه بررسی شده‌اند در دو گروه توپر کولین مثبت و منفی پیشنهاد می‌شود. همچنین بررسی مقایسه‌ای سطح سیتوکین‌ها در کودکان توپر کولین مثبت و منفی به دنبال تلقیح محلول توپر کولین و بررسی سطح فعال شدن لئوسیت‌های Th ۱ و ۲ در این کودکان می‌تواند تصویر روشن‌تری از کارایی واکسن BCG در این استان به دست دهد.

از آنجایی که اکثر تحقیقات با ساختار هم‌گروهی تاریخی، از جمله این مطالعه، در مواجهه با متغیرهای مداخله‌گر دارای محدودیت‌هایی هستند، با انتخاب تعداد نمونه قابل توجه در گروه‌های مورد مطالعه در این بررسی تلاش کردیم نقش این متغیرها در یافته‌های اصلی به حداقل برسد.

تشکر و قدردانی

اجرای این تحقیق با حمایت مالی و معنوی مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور انجام شده است که بدینوسیله از همه آنها قدردانی به عمل می‌آید. همچنین از معاونت و شورای پژوهشی و معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی گلستان و سازمان آموزش و پرورش استان گلستان که امکان اجرای این تحقیق را فراهم کردند، سپاسگزاری می‌شود.

Med. 2001; 164 (6): 958-961.

5) Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995; 96(1 Pt 1): 29-35.

6) Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis*. 2000; 31 Suppl 3: S71-4.

7) Kosecik M, Emiroglu H, Tatli MM, Koc A, Atas A. Prevalence of tuberculous infection and the impact of BCG vaccination on tuberculin testing among primary schoolchildren in Turkey. *Indian Pediatr*. 2002; 39(4): 362-5.

1) Stop TB at the Source. WHO report on the Tuberculosis Epidemic 1995. Tuberculosis Programme. WHO, Geneva. 1995; P: 183.

2) Mohan A, Sharma S. *Epidemiology*. In: Tuberculosis. By: Sharma S, Mohan A. 1th edition. Pub by Jaypee Brothers CO. New Delhi. 2001; PP: 117-32.

3) Uyan AP, Baskin E, Buyukbese E, Gokalp AS. Evaluating Bacillus -Calmette-Guerin Vaccination by Tuberculin skin test response. *Indian pediatrics*. 2000; 37:1106-10.

4) CHEE CBE, SOH CH, BOUDVILLE IC, CHOR SS, WANG YT. Interpretation of the Tuberculin Skin Test in Mycobacterium bovis BCG-vaccinated Singaporean Schoolchildren. *Am J Respir Crit Care*

- 8) Wang L, Turner MO, Elwood RK, chulzer MS, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002; 57:804-809.
- 9) CDC. ACIP: Use of BCG Vaccines in the Control of Tuberculosis: A Joint Statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR*. 1988; 37(43); 663-664.
- 10) Sadeghi Hasanabadi A, Hadi N, Yaghoot M. Tuberculin reaction and BCG scar in children vaccinated at birth. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 1998; 4(Issue 1): 21-26.
- ۱۱) سخا، ک. آقائی م. ارزیابی نتایج PPD بعد از واکسیناسیون BCG و رابطه آن با اسکار حاصل از این واکسن در شیرخواران استان کرمانشاه. *مجله پزشکی دانشگاه علوم تبریز*. ۱۳۸۲. شماره ۵۷. صفحات ۳۴ تا ۳۸.
- 12-Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 4th edition W.B. Saunders. Philadelphia. 2002; PP: 292-7.
- 13) Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145(3):621-5.
- 14) Santiago EM, Lawson E, Gillenwater K, Kalangi S, Lescano AG, Du Quella G, et al. A prospective study of bacillus Calmette-Guerin scar formation and tuberculin skin test reactivity in infants in Lima, Peru. *Pediatrics*. 2003; 112(4): e298.
- 15) Fine PE, Ponnighaus JM, Maine NP. The relationship between delayed type hypersensitivity and protective immunity induced by mycobacterial vaccines in man. *Lepr Rev*. 1986; 57(Suppl 2): 275-83.
- 16) Bothamley GH, Cooper E, Shingadia D, Mellanby A. Tuberculin testing before BCG vaccination. *BMJ*. 2003; 327(7409): 243-4.
- 17) al-Kassimi FA, al-Hajjaj MS, al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(5 Pt 1): 1575-8.
- 18) Kroger L, Katila ML, Korppi M, Brander E, Pietikainen M. Rapid decrease in tuberculin skin test reactivity at preschool age after newborn vaccination. *Acta Paediatr*. 1992; 81(9): 678-81.
- 19) Jason J, Archibald LK, Nwyanwu OC, Kazembe PN, Chatt JA, Norton E, et al. Clinical and immune impact of Mycobacterium bovis BCG vaccination scarring. *Infect Immun*. 2002; 70(11): 6188-95.