

ارزیابی میزان تأثیر واکسن BCG تلقیح شده در بدو تولد با اندازه گیری اسکار BCG ایجاد شده و انجام تست توبرکولین سه ماه بعد از واکسیناسیون در بیمارستان طالقانی شهر اراک

دکتر صدیقه رفیعی طباطبائی^{*}، حسن محبتی[§]

چکیده

واکسن B.C.G^(۱) با قدمت ۷۹ ساله همچنان بیشترین واکسن مصرفی در دنیاست. در سال ۱۹۹۳ میلادی بطور متوسط ۸۵ درصد کودکان در دنیا این واکسن را دریافت کرده اند. مصونیت زایی و تأثیر واکسن در مطالعات مختلف بین ۲ تا ۸۳ درصد متفاوت گزارش شده است.

این مطالعه به منظور ارزیابی میزان تأثیر واکسیناسیون B.C.G در دوره نوزادی صورت گرفت، در ۷۹۴ شیرخوار واکسینه شده با B.C.G در بدو تولد، سه ماه پس از واکسیناسیون قطر اسکار B.C.G اندازه گیری و سپس تست توبرکولین با محلول ۵ واحدی PPD^(۲) انجام شد. این مطالعه از آذر ماه ۱۳۷۷ لغایت تیر ماه ۱۳۷۸ در زایشگاه طالقانی شهر اراک انجام گرفت. قطر اسکار B.C.G در ۹۶ درصد موارد بیشتر یا مساوی ۳ میلیمتر (اسکار مثبت) و در ۴ درصد موارد کمتر از ۳ میلیمتر بوده است. پاسخ تست توبرکولین در ۳۰۹ نفر (۲۹٪) کمتر از ۵ میلیمتر (منفی) و در ۴۳۶ نفر (۵۵ درصد) بین ۵-۹ میلیمتر (مشکوک یا مثبت واکسینال) و در ۴۹ نفر (۶ درصد) بیشتر یا مساوی ۱۰ میلیمتر مثبت بود. در این مطالعه بین اندازه اسکار B.C.G شدت پاسخ تست توبرکولین رابطه آماری معنی دار وجود داشت.

کل واژگان: واکسن B.C.G، تست توبرکولین، اسکار B.C.G، توبرکولوزیس (سل)

مقدمه

علیرغم انتقال اپیدمیولوژیک بیماریها، هنوز هم مرگ ناشی از بیماریهای واگیر با وجود موفقیت های خارق العاده ۳۰ سال اخیر، غرامت سنگین و غالباً اجتناب ناپذیری را از ابنای بشر می گیرند. در برآورد علل مرگ های سال ۱۹۹۰ در بار جهانی بیماریها، سل علت دو میلیون مرگ در جهان بوده است. بطوریکه انتظار می رود علیرغم کاهش در بیماریهای عفونی در سالهای آینده در جهان، سل همچنان جایگاه کنونی خود را حفظ کند و منبعی عمده برای بار بیماری در آینده در کشورهای در حال توسعه باشد (۱).

علیرغم ساختن واکسن سل توسط کالمت و گرین (Calmette & Guerin) در اوایل دهه سوم قرن بیستم که پیشرفت خارق العاده ای را در امر پیشگیری بیماران موجب شد، هنوز هم سل مشکل دنیای امروز است. از آنجائیکه مصونیت ایجاد شده توسط واکسن سل ۱۰۰٪ نمی باشد و در مطالعات مختلف در دنیا بین

* عضو هیأت علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

§ دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک

1- Bacille Calmette- Guerin 2- Purified Protein Derivative

اندازه گیری شد سپس تست تورکولین با محلول ۵ واحدی PPD تهیه شده در انستیتو پاستور ایران به میزان ۰/۱ میلی لیتر توسط سرنگ انسولین در قسمت قدامی ساعد دست چپ بصورت داخل جلدی تزریق شد. قطر ندول حاصله از تزریق حدود ۸-۵ میلی متر بود. ۷۲ ساعت پس از تزریق فقط ۷۹۴ شیرخوار مراجعه کردند که توسط خط کش مدرج بزرگتر قطر اندوراسیون ثبت و براساس واحد میلی متر به عنوان پاسخ تست تورکولین گزارش شد. نتایج بدست آمده پس از ورود به رایانه با تست آماری X^2 و t-Test آنالیز شد.

نتایج

از ۷۹۴ شیرخوار مورد بررسی ۳۸۱ نفر (۴۸٪) پسر و ۴۱۳ نفر (۵۲٪) دختر بودند. در بررسی آنها در سن سه ماهگی قطر اسکار B.C.G در ۷۶۳ مورد (۹۶٪) بیشتر یا مساوی ۳ میلی متر و در ۳۱ نفر (۴٪) کمتر از ۳ میلی متر بود (جدول ۱). طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت قطر اسکار B.C.G بیشتر یا مساوی ۳ میلی متر مثبت و کمتر از ۳ میلی متر منفی تلقی می شود. پاسخ تست تورکولین در ۳۰۹ نفر (۳۹٪) کمتر از ۵ میلی متر (منفی) و در ۴۳۶ نفر (۵۵٪) در حد ۵-۱۰ میلی متر (مشکوک یا مثبت واکسینال) و در ۴۹ نفر (۶٪) بیشتر یا مساوی ۱۰ میلی متر (مثبت) بود (جدول ۲).

حداقل قطر اندوراسیون حاصل از تزریق محلول PPD، ۳ میلی متر و حداکثر ۱۶ میلی متر بود و در تمام موارد بدن بال تزریق محلول PPD اندوراسیون ۳ میلی متر یا بیشتر ایجاد شده و هیچ موردی از آنرزی وجود نداشت. از تعداد ۳۰۹ موردی که تست مانتو کمتر از ۵ میلی متر داشتند، تعداد ۲۸۳ نفر (۹۱/۵٪) اسکار B.C.G داشتند و تعداد ۲۶ نفر (۸/۵٪) اسکار منفی بودند. از این تعداد ۳۰۹ نفری، ۱۱۸ مورد واکسن ایرانی و ۱۹۱ مورد واکسن فرانسوی دریافت کرده بودند

۸۳-۲ درصد متفاوت گزارش شده است (۲) برآن شدیم تا کارآیی واکسن را در جامعه خود بررسی کنیم. برای تعیین کارآیی واکسن B.C.G می توان از تست مانتو جهت ارزیابی میزان حساسیت ایجاد شده توسط واکسن و از میزان اسکار ایجاد شده برای ارزیابی Reactogenicity واکسن استفاده کرد. هر چند این دو پدیده الزاماً مترادف با میزان مصونیت زایی نمی باشند، ولی از آنجا که همان عوامل که بر ایجاد اسکار و مثبت شدن تست مانتو مؤثر هستند روی مصونیت زایی نیز تاثیر دارند لذا با بررسی آنها می توان روشهای تزریق واکسن، نوع واکسن، مقدار آن و سن واکسیناسیون را ارزیابی کرد و با بهبود آنها حداکثر مصونیت زایی توسط واکسن را بدست آورد.

روش کار

این مطالعه بصورت توصیفی - تحلیلی و آینده نگر (Prospective) می باشد. بررسی در طول مدت ۷ ماه (آذر ماه ۱۳۷۷ تا پایان تیر ماه ۱۳۷۸) بر روی ۱۱۰۰ نوزاد ترم و سالم متولد شده با زایمان طبیعی یا سزارین در بیمارستان طالقانی شهر اراک انجام گرفت. نوزادان از بدو تولد تا حداکثر سه روزگی واکسن B.C.G را توسط یک تکنسین آموزش دیده با استفاده از محلول B.C.G تهیه شده در انستیتو پاستور ایران و یا انستیتو لویون فرانسه دریافت کردند. واکسن مصرفی قبل از تاریخ انقضای مصرف شده و در شرایط زنجیره سرد نگهداری شده بود. در هر واکسیناسیون ۰/۵ میلی لیتر از محلول واکسن بصورت داخل جلدی (Intradermal) در ناحیه بازوی راست حدافاصل $\frac{1}{3}$ فوقانی و $\frac{2}{3}$ تحتانی ناحیه خارجی بازو روی عضله دلتوئید تزریق شد. سپس توسط یک دعوت نامه افراد فوق جهت انجام تست مانتو و اندازه گیری اسکار واکسن بعد از سه ماه پس از دریافت واکسن دعوت شدند که تعداد ۸۴۰ نفر مراجعه کردند. در این زمان ابتدا شیرخواران از نظر اسکار بررسی شدند که اسکار بوسیله خط کش مدرج

(جدول ۲).

بحث

مطالعه بر روی ۷۹۴ شیرخوار ترم و سالم که به روش سزارین یا زایمان طبیعی دنیا آمده بودند و در طی سه روز اول پس از تولد، واکسن B.C.G را دریافت کرده بودند نشان داد که بیش از ۹۶٪ نوزادانی که واکسینه شده بودند سه ماه بعد دارای اسکار B.C.G بودند و فقط ۴٪ اسکار منفی بودند. بروز اسکار در این حد بسیار مطلوب، نشان دهنده رعایت اصول واکسیناسیون بخصوص نگهداری واکسن و نحوه تلقیح آن می باشد. در مقایسه با آماری که در طرح «سلامت و بیماری در ایران» بدست آمد و در آن اسکار B.C.G در کمتر از $\frac{1}{3}$ واکسینه ها وجود داشت، نقش پرسنل ورزیده در نگهداری و مصرف واکسن را تأیید می کند.

در این مطالعه ۶۱٪ از شیرخواران در سن سه ماهگی پس از تلقیح واکسن B.C.G بدو تولد، تست مانتوی آنها مثبت شده است.

اگرچه این رقم از مطالعات قبلی چون مطالعه ولایتی و همکاران که ۶۳/۵٪ (۳) و نیلفروشان و همکاران ۶۸٪ (۴) کمتر می باشد ولی از ارقام مربوط به پاشپور در اورمیه ۴۱/۸٪ (۵) و دکتر خواجه کرم الدینی ۵۰٪ (۶)، بیشتر است. در مقایسه با مطالعات خارجی مثل شیلی ۹۴٪ (کمتر ولی در مقایسه با آمار انگلستان ۵۰٪) و سریلانکا ۳۰٪ (بیشتر بوده است (۷).

در مطالعه انجام شده در شیلی، در شیرخوارانی که در سه ماهگی تست توبرکولین آنها بدنبال واکسیناسیون B.C.G منفی بوده، در یک سالگی مجدداً واکسیناسیون بر روی آنها انجام شد و این بار تست توبرکولین همگی آنها سه ماه بعد مثبت شده بود (۳ و ۴). بدین ترتیب نتیجه گیری شده که اختلاف در مثبت شدن تست توبرکولین بدنبال واکسیناسیون B.C.G در دوره نوزادی به علت تفاوت های طبیعی در تکامل سیستم ایمنی نوزادان می باشد که خود احتمالاً ناشی از تفاوت در ساختار ژنتیک نوزادان است (۲).

یک یافته مشابه بین بررسی حاضر و تعدادی از

از تعداد ۴۳۶ نفری که تست مانتوی ۱۰-۵ میلی متر داشتند تعداد ۴۳۱ نفر (۹۸/۸٪) اسکار B.C.G داشتند و ۵ نفر (۱/۲٪) اسکار منفی بودند که از این تعداد ۱۸۱ نفر واکسن ایرانی و ۲۵۵ نفر واکسن فرانسوی دریافت کرده بودند (جدول ۲).

از تعداد ۴۹ نفری که تست مانتوی آنها بیشتر یا مساوی ۱۰ میلی متر بود، صد درصد اسکار مثبت بودند که از این میان ۳۳ مورد واکسن ایرانی و ۱۶ مورد واکسن فرانسوی دریافت کرده بودند.

با توجه به نتایج فوق تفاوت آماری معنی داری بین واکسن ایرانی و فرانسوی از نظر تست مانتو وجود نداشت ($P < 0.005$).

در بین شیرخواران اسکار مثبت، ۴۹ نفر (۶٪) دارای پاسخ مثبت تست توبرکولین، ۴۳۶ نفر (۵۵٪) دارای پاسخ مشکوک یا مثبت واکسینال و ۳۰۹ نفر (۳۹٪) دارای پاسخ منفی بودند. در بین شیرخواران اسکار منفی، ۲۶ نفر (۸۴٪) دارای پاسخ منفی تست توبرکولین و ۵ نفر (۱۶٪) دارای پاسخ مشکوک (مثبت واکسینال) بودند (نمودار ۱).

از نظر آماری تفاوت معنی داری از نظر اندازه اسکار حاصله از B.C.G بین واکسن ایرانی و فرانسوی وجود نداشت ($P < 0.005$).

رابطه ای بین اندازه اسکار B.C.G و اندازه تست مانتو وجود داشت بطوریکه هر چه اندازه اسکار B.C.G بیشتر می شد اندازه PPD هم افزایش می یافت ($P < 0.005$). بین دو گروه اسکار مثبت و منفی از نظر اندازه پاسخ تست توبرکولین تفاوت وجود داشت که از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.005$) به این مفهوم که نسبت درصد پاسخ های منفی تست توبرکولین در شیرخواران اسکار منفی و نسبت درصد پاسخ های مثبت توبرکولین در شیرخواران اسکار مثبت بیشتر بود.

حیات این بیماری در شیرخواران و کودکان کم سن و سال، پیشنهاد می شود که تست مانتو در سن ۳ ماهگی همزمان با واکسیناسیون معمول کشوری انجام شده و در کسانی که تست منفی است دوباره واکسیناسیون صورت گیرد و در موارد مثبت قطر سفتی آن بطور دقیق اندازه گیری و در کارت واکسیناسیون کودک ثبت شود.

مطالعات دیگر، وجود همبستگی بین اندازه اسکار B.C.G و شدت پاسخ به تست تورکولین است (۸۷، ۴).

پیشنهاد کاربردی
با توجه به شیوع بیماری سل در کشور ما و نقش واکسن B.C.G در پیشگیری از شکل های تهدید کننده

جدول ۱- توزیع کودکان واکسینه شده در نوزادی برحسب اندازه اسکار واکسن B.C.G در بیمارستان طالقانی از آذر ماه ۷۷ لغایت تیر ماه ۷۸

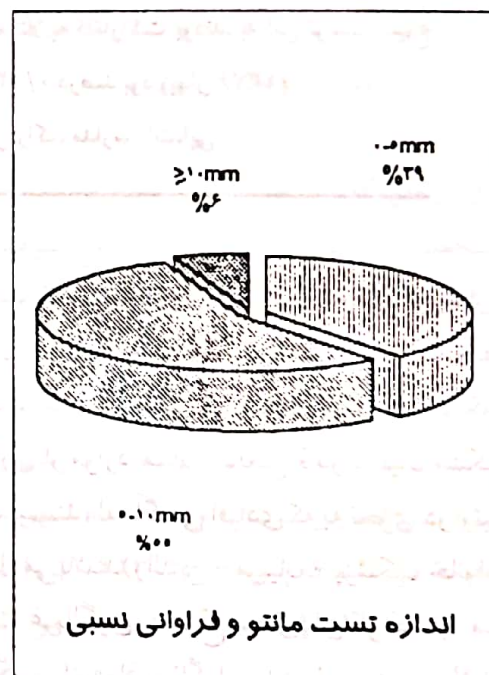
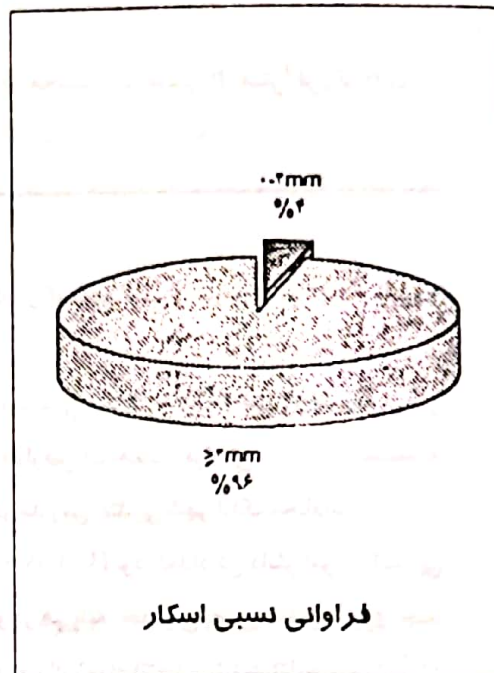
اندازه اسکار	فرارانی معنی	فرارانی نسبی	اسکار ناشی از واکسن ایرانی	فرارانی نسبی	اسکار ناشی از واکسن فرانسوی	فرارانی نسبی	جمع	درصد
$x < 2mm$	۳۱	٪۴	۱۸	٪۵۸	۱۳	٪۴۲	۳۱	٪۱۰۰
$2 \leq x < 5mm$	۷۶۳	٪۹۶	۳۱۴	٪۴۱/۵	۴۴۹	٪۵۸/۵	۷۶۳	٪۱۰۰
$x \geq 5mm$	۷۹۴	٪۱۰۰	۳۳۲	٪۴۲	۴۶۲	٪۵۸	۷۹۴	٪۱۰۰
جمع								

جدول ۲- توزیع کودکان واکسینه در نوزادی و پاسخهای مختلف تست تورکولین در شیرخواران دارای اسکار B.C.G مثبت و منفی در سه ماهگی در بیمارستان طالقانی از آذر ماه ۷۷ لغایت تیر ماه ۷۸

اندازه (mm)	تست مانتو	فرارانی معنی	فرارانی نسبی	وضعیت اسکار B.C.G در واکسن ایرانی		وضعیت اسکار B.C.G در واکسن فرانسوی	
				دختر	پسر	دختر	پسر
$x < 5$	۳۰۹	٪۳۹	۲۸۳	ندارد	۲۶	ندارد	۲۸۳
$5 \leq x < 10$	۴۳۶	٪۵۵	۴۳۱	ندارد	۲۸۳	ندارد	۴۳۱
$x \geq 10$	۴۹	٪۶	۴۹	ندارد	۲۶	ندارد	۴۹
جمع (ستون)	۷۹۴	٪۱۰۰	۷۹۴	ندارد	۲۶	ندارد	۷۹۴

References:

- ۱- موری، جی. ال. کریستوفر، لویز، آلن. دی.، بار جهانی بیماریها، ترجمه دکتر پژمان شادپور، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، یونسف، آبان ۱۳۷۷، صص ۲۰-۱۸.
- ۲- ولایتی، علی اکبر، سل در کودکان، تهران، انتشارات دانش پژوه، ۱۳۷۴، صص ۷۹-۵۴.
- ۳- ولایتی، علی اکبر و همکاران، ارزیابی تست مانتو و اسکار B.C.G سه ماه پس از واکسیناسیون، مسایل رایج طب اطفال در هفدهمین کنگره و بزرگداشت دکتر قریب، ۱۳۷۴، صص ۴۷۱-۴۷۵.
- ۴- نیلفروشان، محمدعلی و همکاران، ارزیابی میزان تأثیر واکسیناسیون B.C.G در دوره نوزادی، مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران، سال دوم، شماره ۳، پاییز ۱۳۷۴، صص ۴۷۱-۴۷۵.
- ۵- پاشاپور، نادر، اثرات واکسن B.C.G در دوره نوزادی، مجموعه مقالات ششمین کنگره بین المللی بیماریهای کودکان، مهر ماه ۱۳۷۳، صص ۱۷-۱۲.
- ۶- خواجه کرم الدین، مهرانگیز، جهانشاهی، علیرضا، ارزیابی قدرت ایمن سازی واکسن B.C.G توسط آزمون تویرکولین در کودکان زیر یکسال، مجله بیماریهای کودکان ایران، سال پنجم، شماره ۴، ۱۳۷۴، صص ۱۹-۱۴.
- ۷- نیلفروشان، محمدعلی، ایمن سازی همگانی و واکسن هیپاتیت B، مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران، سال اول، شماره ۱، بهار ۱۳۷۳، صص ۴۹-۴۴.
- 8- Nelson W.E., Behrman R.E., Essentials of pediatrics, Philadelphiam, Saunders, 1998, 3th ed., PP: 356-367.



نمودار ۱- توزیع کودکان واکسینه شده در نوزادی برحسب اندازه اسکار واکسن BCG و اندازه تست مانتو آنها در سن سه ماهگی در بیمارستان طالقانی از آذر ۷۷ لغایت تیر ۷۸