

## بررسی پدیده بوستر (Booster Phenomenon) به دنبال تست

### PPD مکرر

### بیمارستان امام (۱۳۷۵)

دکتر خدیجه دانشجو (استادیار)\*، دکتر زهرا حق شناس (استادیار)\*،

\*بیمارستان امام خمینی

#### چکیده

**مقدمه:** آلودگی با میکوباکتریوم توبرکولوزیس توسط تست توبرکولین (PPD) مشخص می‌شود. در بعضی افراد با تست توبرکولین سریال افزایش اندازه واکنش به چشم می‌خورد که ممکن است مربوط به عفونت سل باشد. این حالت که به اثر بوستر معروف است، یک هفته پس از تست اول شروع و تا یکسال باقی می‌ماند. این مطالعه به بررسی تغییر اندوراسیون به دنبال تکرار تست پوستی PPD و مطالعه پدیده بوستر پرداخته است.

**مواد و روشها:** این مطالعه به مدت یکسال، جمعاً در ۸۰ مورد از کودکان مراجعه کننده به درمانگاه یا بستری در بخش کودکان

بیمارستان امام خمینی و گروهی از دانش‌آموزان کلاس چهارم و پنجم یک دبستان انجام شده است.

**یافته‌ها:** ۲۵ درصد کل نمونه‌ها (۲۰ نفر) افزایش اندوراسیون بیشتر یا مساوی ۵ میلی‌متر و ۷۵ درصد (۶۰ نفر) افزایش کمتر از این جد داشته‌اند و بین این دو اختلاف معنی‌دار وجود داشته است ( $p=0/05$ ). تعداد افرادی که مقدار اندوراسیون بیشتر یا مساوی ۷ میلی‌متر داشته‌اند ۱۲/۵ درصد بوده است.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** نتایج این تحقیق و تحقیقات مشابه حد این پدیده را در بچه‌ها ۷-۶ میلی‌متر مشخص نموده که در

سورت برخورد با این موارد حتماً باید آلودگی را در نظر داشته و اقدام به پروفیلاکسی نماییم

#### مقدمه

کودکان زیر ۱۵ سال می‌باشند (۱). مهمترین راه تشخیص آلودگی در بچه‌ها، تست پوستی PPD می‌باشد ولی این تست حساس بوده و مثبت و منفی کاذب دارد (۲). تکرار تست PPD باعث افزایش واکنش به صورت اندوراسیون می‌باشد که مهمترین معیار در تفسیر این تست بوده و این افزایش که به اثر بوستر (Booster Phenomenon) معروف است میزان آن حدود ۸/۷ درصد و اندازه آن حداکثر ۶ mm گزارش شده است (۳). شناخت این

در دهه اخیر تعداد موارد بیماری سل افزایش چشمگیر داشته و طبق تخمین WHO حدود یک سوم جمعیت دنیا یعنی ۲ میلیارد نفر به این عفونت آلوده هستند و در هر سال ۱/۳ میلیون مورد جدید اضافه می‌شود که از این تعداد ۴۵۰ هزار نفر آن

- سابقه سل در خانواده

## یافته‌ها

در ۲۰ نفر (۲۵ درصد موارد) افزایش اندوراسیون (سفتی) بیشتر یا مساوی ۵ میلی‌متر دیده شد یعنی اختلاف اندازه تست از نوبت اول به دوم بیشتر یا مساوی با ۵ میلی‌متر بود.

در ۶۰ نفر (۷۵ درصد موارد) افزایش سفتی در نوبت دوم تست کمتر از ۵ میلی‌متر بود که به تفکیک شامل ...

۱۸ نفر افزایش کمتر از ۵ میلی‌متر

۱۸ نفر عدم تغییر اندازه سفتی

۲۴ نفر کاهش اندازه سفتی

۱۹ نفر کاهش اندازه سفتی بیشتر یا مساوی ۵ میلی‌متر

۵ نفر کاهش اندازه سفتی بیشتر یا مساوی ۵ میلی‌متر

در کل بین دو گروه تغییر اندوراسیون و عدم این تغییر بر اساس آزمون T (T-test) تفاوت معنی‌دار وجود داشته ( $p < 0/05$ ) و تعداد افرادی که در آنها تغییر اندازه سفتی بیشتر یا مساوی ۷ میلی‌متر مشاهده شده (۱۰ نفر معادل ۱۲/۵ درصد) به مراتب کمتر از تعدادی بودند که این تغییر را نشان ندادند (۷۰ نفر معادل ۸۷/۵ درصد). در ۲۵ درصد جمعیت مورد بررسی تغییر مثبت اندوراسیون دیده شد که بیشتر تعداد به ترتیب در گروه سنی کمتر از یکسال (۵۰ درصد) و بیشتر از ۱۰ سال (۳۹ درصد) بود و کمترین میزان در گروه سنی ۱۰-۶ سال (۳/۳ درصد) قرار داشت (جدول شماره ۱).

موارد یکبار واکسینه ۲۷/۹ درصد تغییر اندازه سفتی داشته و موارد دو بار واکسینه ۲۲/۲ درصد که بر اساس آزمون مربع کای ارتباط معنی‌دار بین این تغییر سفتی و تعداد واکسیناسیون وجود ندارد (جدول شماره ۲).

در بررسی فوق بیشترین میزان تغییر سفتی در موارد اسکار مثبت بوده و هیچ موردی وجود نداشته که اسکار نداشته و افزایش اندوراسیون هم نداشته باشند بر اساس آزمون فیشر ارتباط معنی‌دار بین این دو وجود ندارد (جدول شماره ۳).

بیشترین میزان سفتی در مواردی بوده که فاصله تست از آخرین واکسیناسیون سل بیشتر از ۳ سال بوده (۲۶/۸ درصد) و کمترین میزان در مواردی بوده که فاصله تست از آخرین واکسیناسیون سل کمتر یا مساوی ۳ سال بوده (۱۶/۶ درصد) و بر

پدیده و مقدار آن به ما کمک می‌کند که تست پوستی مثبت واقعی را از تست‌های مثبت کاذب افتراق داده و آلودگی‌های واقعی را تشخیص دهیم. اثر بوستر در گروهی که واکسن BCG دریافت داشته‌اند، بیشتر شایع است (۴) و چون در منطقه ما BCG به طور معمول به همه بچه‌ها تزریق می‌شود برخورد با این پدیده شایع‌تر است و نیاز به بررسی در این زمینه بیشتر احساس می‌شود.

## مواد و روشها

مطالعه به صورت آینده‌نگر و توصیفی تحلیلی طرح‌ریزی و تست پوستی PPD در دو نوبت به فاصله دو هفته در کودکان زیر ۱۲ سال مراجعه کننده به درمانگاه و یا بستری در بخش کودکان بیمارستان امام خمینی و گروهی از دانش‌آموزان کلاس چهارم و پنجم یک دبستان دخترانه که حداقل چهار سال از آخرین نوبت تزریق واکسن سل در آنها گذشته بود، انجام شد. در تمام موارد تست پوستی با ۰/۱ سی‌سی از محلول ۵ واحدی به روش استاندارد توسط یک رزیدنت کودکان انجام گرفت (توضیح اینکه در زمان انجام مطالعه قبل از ورود به دبستان، واکسن سل مجدداً تزریق می‌شد) ۷۲ ساعت بعد تمام تست‌ها با روش استاندارد توسط همان فرد خوانده شد.

عوامل مختلف که منجر به کاهش پاسخ تست می‌شدند، از جمله تب، سرماخوردگی، بیماری‌های ویروسی مثل سرخک، سرخچه، اوریون و عوامل تضعیف کننده سیستم ایمنی مثل دارو یا بیماری، مد نظر قرار گرفته و باعث حذف تعدادی از نمونه‌ها شدند. در نهایت ۸۰ نفر (۶۲ نفر از مدرسه و ۱۸ نفر در بیمارستان) بررسی شدند. در مواردی که اندوراسیون در نوبت اول یا دوم مساوی یا بیشتر از ۱۵ میلی‌متر بود، رادیوگرافی ریه و CBC بعمل آمد.

### متغیرهای مورد بررسی شامل:

- میزان اندوراسیون تست در هر نوبت بر حسب میلی‌متر
- محدوده سنی که در چهار گروه زیر یکسال، ۵-۱ سال، ۱۰-۶ سال و بالای ۱۰ سال تقسیم شدند.
- سابقه واکسیناسیون و تعداد آن
- وجود اسکار BCG
- فاصله آخرین واکسن سل تا انجام تست PPD

اساس آزمون فیشر بین فاصله از آخرین واکسیناسیون و تغییر سفتی ارتباط معنی دار وجود ندارد (جدول شماره ۴).  
 بیشترین درصد تغییر اندوراسیون مربوط به موارد سابقه مثبت سل بوده (۴۲/۸ درصد) و کمترین میزان موارد عدم سابقه سل

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی مطلق تا نسبی تغییرات اندوراسیون بر حسب گروه سنی در کودکان زیر ۱۲ سال

گروه سنی	تغییر مثبت اندوراسیون		داشته		نداشته		درصد
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کمتر از یک سال	۱	۵۰	۱	۵۰	۲	۱۰۰	درصد
۱-۵ سال	۱	۲۰	۴	۸۰	۵	۱۰۰	درصد
۶-۱۰ سال	۱	۳/۳	۲۹	۹۶/۷	۳۰	۱۰۰	درصد
بالای ۱۰ سال	۱۷	۳۹/۵	۲۶	۶۰/۵	۴۳	۱۰۰	درصد
جمع	۲۰	۲۵	۶۰	۷۵	۸۰	۱۰۰	درصد

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی مطلق و نسبی تغییرات اندوراسیون و تعداد واکسیناسیون در کودکان زیر ۱۲ سال

تعداد واکسیناسیون	تغییر مثبت اندوراسیون		داشته		نداشته		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱	۱۲	۲۷/۹	۳۱	۷۲/۰۹	۴۳	۱۰۰	درصد
۲	۸	۲۲/۲	۲۸	۷۷/۷	۳۶	۱۰۰	درصد
جمع	۲۰	۲۵/۳	۵۹	۷۴/۶	۷۹	۱۰۰	درصد

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی مطلق و نسبی تغییرات اندوراسیون بر حسب وجود اسکار ب ت ز در کودکان زیر ۱۲ سال

اسکار	تغییر مثبت اندوراسیون		داشته		نداشته		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
دارد	۱۹	۲۶/۷	۵۲	۷۳/۲	۷۱	۱۰۰	درصد
ندارد	۰	۰	۷	۱۰۰	۷	۱۰۰	درصد
جمع	۱۹	۲۴/۳	۵۹	۷۵/۶	۷۸	۱۰۰	درصد

جدول شماره ۴- توزیع فراوانی مطلق و نسبی تغییرات اندوراسیون و فاصله از آخرین واکسیناسیون در کودکان زیر ۱۲ سال

فاصله تست از آخرین واکسیناسیون بر حسب سال	تغییر مثبت اندوراسیون		داشته		نداشته		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کمتر یا مساوی ۳ سال	۲	۱۶/۶	۱۰	۸۳/۳	۱۲	۱۰۰	درصد
بیشتر از ۳ سال	۱۸	۲۶/۸	۴۹	۷۳/۱۳	۶۷	۱۰۰	درصد
جمع	۲۰	۲۵/۳	۵۹	۷۴/۶	۷۹	۱۰۰	درصد

جدول شماره ۵- توزیع فراوانی مطلق و نسبی تغییرات اندوراسیون و سابقه سل در خود یا اطرافیان کودکان زیر ۱۲ سال

تفسیر مثبت		نداشته		جمع	
اندوراسیون	سابقه سل در خود یا اطرافیان	تعداد	درصد	تعداد	درصد
+	۳	۴	۵۷/۱	۷	۱۰۰
-	۱۷	۵۶	۷۶/۷	۷۳	۱۰۰
جمع	۲۰	۶۰	۷۵	۸۰	۱۰۰

## بحث

به دنبال برخورد آنتی ژن با میزبان واکنش ایمونولوژیک توسط میزبان شروع می شود به این ترتیب که آنتی ژن توسط پروتئین MHC class II گرفته می شود و به سلول T هیلپر یک (Th-1) معرفی می شود که این سلولها از طریق آزاد کردن گاما اینترفرون و اینترلوکین ۲ باعث پرولیفراسیون سلولی و فعال شدن سلولهای سیتوتوکسیک می شوند (۱،۲۸).

افزایش حساسیت تأخیری که در بیشتر افراد آلوده به باسیل سل وجود دارد، پایه تست مانتو قرار گرفته و باعث شده که این تست یک ابزار مفید تشخیصی به حساب آید. حساسیت توبرکولین، سه هفته تا سه ماه و اکثراً ۸-۴ هفته بعد از استنشاق ارگانسیم ایجاد می شود. تست مانتو تزریق داخل جلدی ۰/۱ سی سی از مشتق پروتئینی خالص شده (PPD) حاوی ۵ واحد توبرکولین است که با Tween 80 تثبیت شده است. مقدار اندوراسیون در پاسخ به تست ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از تزریق اندازه گیری می شود (۱،۱۰).

Boosting در حالتی ایجاد می شود که هیپرسنسی تیویتی به توبرکولین کاهش یافته و بنابراین واکنش به PPD اختصاصی نیست ولی به نظر می رسد که تست اول فاکتورهای را تحریک می کند که اندازه واکنش را در تست بعدی تحت تأثیر قرار می دهند و در نتیجه اندازه واکنش در تست دوم بیشتر می شود (۲،۱۳).

اگرچه توبرکولین نمی تواند شخص غیرآلوده را حساس کند ولی می تواند هیپرسنسی تیویتی را که کاهش یافته بود، دوباره تحریک کند (۶،۱۱).

حساس شدن توسط یک یا چند میکوباکتریوم غیر از توبرکولوز نیز ممکن است عامل آن باشد. مهم اینست که مشخص

کنیم آیا علت عفونت میکوباکتریوم توبرکولوزیس است یا نه و اگر هست عفونت جدیدی است یا قبلی (۲،۱۴).

اثر بوستر یک هفته پس از تست اول ایجاد و تا یک سال باقی می ماند و به غلط Conversion نامیده می شود (۲).

تست مثبت پس از تست منفی (Booster effect) ممکنست در عرض چند روز بعد از تست اول ایجاد شود و دائمی باشد که مسائل و مشکلات تفسیری را به دنبال دارد مثلاً تست مثبت به دنبال تست منفی که ۱۰ هفته بعد تکرار شده ممکنست حاصل عفونت اخیر (Conversion) یا اثر بوستر باشد ولی تست منفی اگر یک هفته بعد مجدداً تکرار شود و مثبت باشد بیشتر به نفع بوستر است تا Conversion (۶،۱۱).

اثر بوستر به ندرت در بچه ها دیده می شود و بیشتر بالای ۵۰ سال مشاهده می شود (۲). اغلب در افراد مسن، افرادی که با میکوباکتریوم غیر TB آلوده شده اند و در بچه ها به دنبال واکنس BCG دیده می شود. افرادی که با اثر بوستر مثبت می شوند، در خطر کمی هستند و به عنوان تست منفی تلقی می شوند (۶).

واکنش های مثبت کاذب به توبرکولین می تواند به علت حساسیت متقاطع با آنتی ژن های میکوباکتری های غیر از توبرکولوز باشد (NTM) که در محیط خیلی شایع هستند و معمولاً اندوراسیون کمتر از ۱۲-۱۰ میلی متر تولید می کنند و چند ماه تا چند سال باقی می ماند (۱۰).

تقریباً ۵۰ درصد شیرخوارانی که واکنس BCG دریافت می کنند، هیچوقت به تست PPD واکنش نشان نمی دهند و در آن عده که تست ابتدایی مثبت می شود در عرض ۲-۳ سال این واکنش از بین می رود (۱۰،۱۴).

واکسیناسیون قبلی BCG می تواند باعث واکنش مثبت کاذب به تست پوستی شود. به عبارت دیگر اثر بوستر در گروهی که واکنس BCG دریافت داشته اند، شایعتر است (۴). در بررسی توسط Horowitz که در سال ۱۹۹۵ انجام شد، حدود ۸۰ درصد

سنی بیش از ده سال اثر بوستر بیشتر دیده شده است (۵) (جدول شماره ۱).

به طور کلی ۲۵ درصد تغییر واکنش در مطالعه ما یک اختلاف معنی دار بوده و با مطالعات دیگر مطابقت دارد (۳). چون تعداد افرادی که در آنها اندازه این تغییر واکنش ۷ mm یا بیشتر بوده است (۱۲/۵ درصد) در مقایسه با گروهی که این حد واکنش را نداشته‌اند (۸۷/۵ درصد) به مراتب کمتر است و نیز چون در مطالعات مشابه که توسط Bass JA انجام شده حداکثر این رقم ۶ mm بوده (۳) بنابر این نتایج این تحقیق و تحقیقات مشابه حد این پدیده را در بچه‌ها ۷-۶ میلی‌متر مشخص نموده که در صورت برخورد با این موارد حتماً باید آلودگی را در نظر داشته و اقدام به پروفیلاکسی نماییم.

آلودگی به باسیل در شیرخواران، در صورتی که بدون درمان باقی بماند، تقریباً در ۴۰ درصد موارد ممکن است در عرض ۱-۲ سال به بیماری تبدیل شود که این رقم با افزایش سن کاهش می‌یابد. شناخت این موارد و پروفیلاکسی آنها می‌تواند اثر پیشگیری کننده ۱۰۰ درصد داشته باشد و این اثر تا حدود ۳۰ سال بعد باقی بماند (۱).

#### تقدیر و تشکر

با تشکر از دکتر مریم مفکر و دکتر فغانه فلاح که در جمع‌آوری اطلاعات با ما همکاری داشته‌اند.

موارد تست‌های مثبت، در اثر واکسن BCG ایجاد شده بود یعنی در حقیقت مثبت کاذب شناخته شد (۵). در مطالعه ما چون این واکسن بطور عمول در ایران تزریق می‌شود، این مقایسه ممکن نبود ولی مقایسه از نظر زمانی که از واکسن سل گذشته بود انجام گرفت که در مواردی که بیش از سه سال از واکسن گذشته بود، بیشترین میزان تغییر اندوراسیون را داشتیم (۲۶/۸ درصد) و در گروهی که این فاصله کمتر یا مساوی ۳ سال بود (۱۶/۶ درصد) بود (جدول شماره ۲).

در بررسی ما تغییر اندازه سفتی بیشتر یا مساوی ۵ mm در ۲۵ درصد بود و تغییر بیشتر یا مساوی ۷ mm در ۱۲/۵ درصد موارد بود. در مطالعه مشابه توسط Bass JA در سال ۱۹۸۱ این میزان حداکثر ۶ mm بود که در ۸/۳ درصد موارد دیده شده بود (۳). البته ایشان در افراد بزرگسال انجام شده بود که طبق مطالعات قبلی نیز انتظار داریم در سنین بالاتر این میزان بیشتر دیده شود (۴، ۲). این اختلاف شاید به دو دلیل باشد اول اینکه بررسی ما در گروهی بوده که اکثراً واکسن BCG دریافت داشته‌اند و اثر بوستر ناشی از تأثیر واکسن باشد همانطور که در مطالعه Horowitz در سال ۱۹۹۵ نیز در گروهی که این پدیده ظاهر شده است. ۷۱ درصد آنها واکسن BCG دریافت کرده بودند، ثانیاً برخورد با میکوباکتریوم‌های آنتیبیک که یکی از دلایل این واکنش می‌باشد احتمالاً در منطقه‌ای که آن مطالعه انجام شده است کمتر بوده است. در مطالعه ما نیز در گروه سنی کمتر از یک سال و گروه

## منابع

1. Jeffry R, Starke and Flor Munoz. Tuberculosis, in: Behrman. Richard E, Kliegman Robert M, Jenson Hall B. Nelson text book of pediatrics 16 th ed Philadelphia, W.B. Saunders company 2000; 885-897.
2. Vimlesh seth. Essentials of tuberculosis in children. Jaypee brothers Medical Publishers(p) Ltd 1997:48.
3. David W .HAAS, Mycobacterial disease in: Mandell. Gerald L, Benneth. John E, Dolin Raphael. Principles and practice of infectious disease 5<sup>th</sup> ed New York, Churchill living stone 2000: 2576-2604.
4. Jeffry R. Starke and Margaret H.D Smith. Tuberculosis . feigin Ralph D, cherry James D, Text book of pediatric infectious disease 4<sup>th</sup> ed Philadelphia W.B,Sanders company 1998: 1196 – 1230.
- 5- Jeffry R, Stark. Tuberculosis. Julia A, McMillan Catherine D, De Angelis Ralph D, Feigin Joseph B, Warshaw oski's pediatrics, Principles and practice 3th ed, lippincott Williams& wilkins A wolters kluter company 1999:1026 – 1039.
- 6- Fridland IR: the booster effect with repeat tuberculin testing in children and it's relationship to BCG vaccination S, Art, Med, J, English 1990 Apr 21-27: 387 –9.
- 7- Webster – ct, gordin-FM et al. Two stage tuberculin skintesting in individuals with HIV infection, community programs research on aids. AM,j,Respir –care –Med 1995, Mar 151 , p:805-8.
- 8- Fujii – T , Nakayama – S Ishida – T. The booster phenomenon in two step tuberculin testing of employees in a community hospital. Kansenshogaku – zasshi – 1999 Aug 73 (8):766-71.
- 9 – Tbe – M,Miyamae – T, Katakura – S, Mori – M .Analysis of tuberculin reactionm of tuberculous children below 4 years of age. Kansenshogaku – zasshi – 1999 Jul, 73(7):658 – 63.
- 10- Mensies – D. Interpretation of repeated tuberculin test, boosting, conversion and revwesion. Am. J. Respir – crit – Care – Med 1999 Jun:159(1) 12-21.
- 11 – Shininck – TM. .Diagnostic test needs for evaluating antituberculosis vaccines. Clin-infect-dis 2000 Jun.30 suppl 3(5)276-8.