

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

## بیمارستان امام (۱۳۷۵)

دکتر خدیجه دانشجو (استادیار)\*، دکتر زهرا حق‌شناس (استادیار)،\*

\*بیمارستان امام خمینی

### چکیده

**مقدمه:** آلدگی با میکوباکتریوم توپرکولوزیس توسط تست توپرکولین (PPD) مشخص می‌شود. در بعضی افراد با تست توپرکولین سریال افزایش اندازه واکنش به چشم می‌خورد که ممکن است مربوط به عفونت سلی نباشد. این حالت که به اثر بوستر معروف است، که هفته پس از تست اول شروع و تا یکسال باقی می‌ماند. این مطالعه به بررسی تغییر اندوراسیون به دنبال تکرار تست پوستی PPD و طالعه 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.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** نتایج این تحقیق و تحقیقات مشابه حد این پدیده را در بچه‌ها ۶-۷ میلی‌متر مشخص نموده که در سورت برخورد با این موارد حتماً باید آلدگی را در نظر داشته و اقدام به پروفیلاکسی نماییم.

کودکان زیر ۱۵ سال می‌باشند (۱). مهمترین راه تشخیص آلدگی 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

### مقدمه

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 آلدگی 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 متعادل ۱۲/۵ درصد) به مرتب کمتر از تعدادی بودند که این تغییر را نشان ندادند (۷۰ نفر متعادل 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 ۶-۱۰ سال (۳۳ 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 باشدند 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 آنودگی‌های 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 طرح ریزی 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 مجدد تزریق می‌شد) ۷۲ ساعت بعد تمام تست‌ها با روش استاندارد توسط همان فرد خوانده شد.

عوامل مختلف که منجر به کاهش پاسخ تست می‌شوند، 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 شدنند. 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، ۱-۵ سال، 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 آخرين واكسيناسيون و تغيير 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

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

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

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

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

جمع		نداشته		داشته		تغییر مثبت اندوراسیون	
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	اسکار	تعداد
۱۰۰	۷۱	۷۳/۲	۵۲	۲۶/۷	۱۹	دارد	۱۹
۱۰۰	۷	۱۰۰	۷	۰	۰	ندارد	۰
۱۰۰	۷۸	۷۶/۶	۵۹	۲۴/۳	۱۹	جمع	۱۹

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

جمع		نداشته		داشته		تغییر مثبت اندوراسیون	
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	فاصله تا از آخرين واکسیناسیون بر حسب سال	تعداد
۱۰۰	۱۲	۸۲/۳	۱۰	۱۶/۷	۲	کمتر یا مساوی ۳ سال	۲
۱۰۰	۷۷	۷۳/۱۳	۴۹	۲۶/۸	۱۸	بیشتر از ۳ سال	۱۸
۱۰۰	۷۹	۷۶/۷	۵۹	۲۵/۳	۲۰	جمع	۲۰

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

جمع		نداشته		داشته		تغییر مثبت	
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	اندوراسیون	یا اطرافیان
۱۰۰	۷	۵۷/۱	۴	۴۲/۸	۳	+	
۱۰۰	۷۳	۷۶/۷	۵۶	۲۳/۲	۱۷	-	
۱۰۰	۸۰	۷۵	۶۰	۲۵	۲۰	جمع	

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 می‌ماند و به غلط Conversion نامیده می‌شود (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 بچه‌ها دیده می‌شود و بیشتر بالای ۵۰ سال مشاهده می‌شود (۲). اغلب در افراد مسن، افرادی که با میکوباکتریوم غیر TB آلوده شده‌اند و در بچه‌ها به دنبال واکسن BCG دیده می‌شود. افرادی که با اثر بوستر مثبت می‌شوند، در خطر کمی هستند و به عنوان تست منفی تلقی می‌شوند (۶).

واکنش‌های مثبت کاذب به توبرکولین می‌تواند به علت حساسیت متقاطع با آنتی‌ژن‌های میکوباکتری‌های غیر از توبرکولوز باشد (NTM) که در محیط خیلی شایع هستند و معمولاً اندوراسیون کمتر از ۱۰-۱۲ میلی‌متر تولید می‌کنند و چند ماه تا چند سال باقی می‌مانند (۱۰).

تقریباً ۵۰ درصد شیرخوارانی که واکسن BCG دریافت می‌کنند، هیچوقت به تست PPD واکنش نشان نمی‌دهند و در آن عده که تست ابتدایی مثبت می‌شود در عرض ۲-۳ سال این واکنش از بین می‌رود (۱۰،۱۴).

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

## بحث

به دنبال برخورد آنتی‌ژن با میزبان واکنش ایمونولوژیک توسط میزبان شروع می‌شود به این ترتیب که آنتی‌ژن توسط پروتئین MHC class II گرفته می‌شود و به سلول T هلپر یک (Th-1) معرفی می‌شود که این سلولها از طریق آزاد کردن گاما ایترفرون و ایتلرولوکین ۲ باعث پرولیفراسیون سلولی و فعال شدن سلولهای سیتوتوکسیک می‌شوند (۱،۲،۸).

افزایش حساسیت تأخیری که در بیشتر افراد آلوده به باسیل سل وجود دارد، پایه تست مانع قرار گرفته و باعث شده که این تست یک ابزار مفید تشخیصی به حساب آید. حساسیت توبرکولین، سه هفته تا سه ماه و اکثر ۴-۸ هفته بعد از استنشاق ارگانیسم ایجاد می‌شود. تست مانع تزریق داخل جلدی ۰/۱ سی سی از مشتق پروتئینی خالص شده (PPD) حاوی ۵ واحد توبرکولین است که با ۸۰ Tween ۸۰ ثابت شده است. مقدار اندوراسیون در پاسخ به تست ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از تزریق اندازه‌گیری می‌شود (۱،۱۰).

Boosting در حالتی ایجاد می‌شود که هیپرسنی تیویتی به توبرکولین کاهش یافته و بنابراین واکنش به PPD اختصاصی نیست ولی به نظر می‌رسد که تست اول فاکتورهایی را تحریک می‌کند که اندازه واکنش را در تست بعدی تحت تأثیر قرار می‌دهند و در نتیجه اندازه واکنش در تست دوم بیشتر می‌شود (۲،۱۳).

اگرچه توبرکولین نمی‌تواند شخص غیرآلوده را حساس کند ولی می‌تواند هیپرسنی 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

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

به طور کلی ۲۵ درصد تغییر واکسن 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 نداشته اند (۸۷/۵ درصد) به مراتب کمتر است و نیز چون در مطالعات مشابه که توسط Bass JA انجام شده حد اکثر این رقم ۶ mm بوده (۳) بنابر این نتایج این تحقیق و تحقیقات مشابه حد این پدیده را در بچه ها ۶-۷ میلی متر مشخص نموده که در صورت برخورد با این موارد حتماً باید آلدگی را در نظر داشته و اقدام به پروفیلاکسی نماییم.

آلدگی 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 می باید. شناخت این موارد و پروفیلاکسی آنها می تواند 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 منکر و دکتر فناه فلاخ که در جمع آوری اطلاعات با ما همکاری داشته اند.

موارد تست های مثبت، در اثر واکسن BCG ایجاد شده بود یعنی در حقیقت مثبت کاذب شناخته شد (۵). در مطالعه ما چون این واکسن بطور عموم در ایران تزریق می شود، 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 (۱۷/۶ 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 حد اکثر 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 (۲، ۴). این اختلاف شاید به دو دلیل باشد اول اینکه بررسی ما در گروهی بوده که اکثراً واکسن BCG دریافت داشته اند 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 میکوباکتریوم های آنپیک که یکی از دلایل این واکنش می باشد احتمالاً در منطقه ای که آن مطالعه انجام شده است کمتر بوده است. در مطالعه ما نیز در گروه سنی کمتر از یک سال و گروه

## مراجع

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 revvesion. 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.