

بررسی تست توبرکولین در کودکان مدارس ابتدایی و تغییرات آن یک سال بعد از تست اول

دکتر فرهاد صالح زاده^۱، دکتر شهنام عرشی^۲

چکیده

زمینه و هدف: امروزه کنترل بیماری سل از اولویت های بهداشتی کشورهای در حال توسعه، از جمله کشور ما است. از شاخص های اندازه گیری و ارزیابی برنامه کشوری مبارزه با سل، تعیین نسبت سالانه عفونت سلی (ARI) است. این شاخص نشان می دهد که در فاصله یک سال چند درصد از افراد یک جامعه با میکروب سل آلوده شده و تست توبرکولین آنها مثبت شده است. مطالعه حاضر در کودکان مدارس ابتدایی شهر اردبیل به منظور ارزیابی نتیجه تست توبرکولین و بررسی تغییرات تست مجدد به فاصله یک سال از تست اول طراحی گردیده است تا میزان خطر عفونت سلی در این محدوده سنی مشخص گردد.

روش کار: در این مطالعه ۷۸۰ کودک دبستانی در ۱۷ مدرسه ابتدایی شهر اردبیل که به طور تصادفی ساده و با محدوده سنی ۸-۱۴ سال با میانگین سنی $9/92 \pm 1/29$ سال بودند انتخاب گردیدند. تمامی افراد طی دو نوبت در اردیبهشت ۱۳۷۷ و ۱۳۷۸ تحت انجام تست توبرکولین قرار گرفتند. در هر دو نوبت نتایج تست ها ثبت و سپس آنالیز شدند. در این مطالعه PPD بیش از ۱۰mm مثبت ارزیابی شده است.

یافته ها: بین تمام افراد بررسی شده ۵۵ نفر (۷/۱٪) در هر دو نوبت تست PPD مثبت داشتند و تعداد ۶۱۴ نفر (۷۸/۷٪) در هر دو نوبت تست PPD منفی داشتند و در ۳۳ نفر (۴/۲٪) تغییرات PPD از منفی (نوبت اول) به مثبت (نوبت دوم) مشاهده گردید و در ۷۸ نفر نتیجه مشکوک بود. در کل، ۹۸/۱٪ افراد مورد مطالعه سابقه دریافت واکسن BCG را داشتند.

نتیجه گیری: نتایج این پژوهش نشانگر آنست که اولاً با گذشت زمان در کودکان سنین مدرسه تست توبرکولین کمتر تحت تاثیر واکسیناسیون BCG قرار می گیرد و از طرفی میزان تغییرات تست توبرکولین از منفی به مثبت بسیار بالا بوده (۴/۲٪) و نشانگر آلودگی شدید منطقه است.

واژه های کلیدی: سل، تست توبرکولین، نسبت سالانه خطر عفونت سلی، واکسن ب ت ژ

۱- مؤلف مسئول: استاد یار گروه اطفال دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

۲- استاد یار گروه عفونی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

مقدمه

تاریخ بیماری سل را می توان با قدمت بشر برابر دانست و امروزه کنترل این بیماری هنوز در اولویت های بهداشتی کشور های در حال توسعه، از جمله کشور ما می باشد. میزان شیوع و بروز بیماری سل در همه نقاط کشور یکسان نیست و بر اساس گزارش مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی، مناطق حاشیه ای کشور از جمله استان اردبیل از میزان بروز و شیوع بالایی برخوردار هستند [۱]. از شاخص های اندازه گیری و ارزیابی برنامه کشوری مبارزه با سل، تعیین میزان شیوع عفونت سلی^۱ و نسبت سالانه خطر عفونت سلی^۲ می باشد.

میزان شیوع عفونت سلی، درصد افراد آلوده شده با میکروب سل انسانی در جامعه را تعیین می نماید که با انجام تست توبرکولین و محاسبه زیر برآورد می شود:

$$\text{میزان شیوع عفونت} = \frac{\text{تعداد موارد توبرکولین مثبت}}{\text{تعداد موارد پس از حذف در یافت کنندگان قبلی BCG}} \times 100$$

نسبت سالانه خطر عفونت سلی نشان می دهد که در فاصله یکسال چند درصد از افراد یک جامعه با میکروب سل آلوده شده و تست توبرکولین آنها مثبت شده است و این نسبت از افرادی که سابقه تلقیح BCG ندارند بدست می آید [۱].

تست جلدی توبرکولین هنوز از ابزار های تشخیص و بیماریابی سل محسوب می گردد [۲]. ولی نتایج منفی آن در کنار فاکتور های خطر ساز باید با احتیاط بیشتری تفسیر گردد [۳]. مطالعات جدید تاثیر پذیری این تست حتی در اثر عوامل تغذیه ای و ریز مغذی ها و فاکتور هایی مثل جنس و مصرف سیگار را نشان داده است [۴و۵].

بر اساس منابع علمی معتبر، تاثیر واکسیناسیون BCG در ارزیابی تست توبرکولین در سالهای اول عمر بالا بوده و با گذشت زمان از این تاثیر کاسته می شود [۶].

هر چند در مطالعه مودیدو و همکاران این تاثیر بی اهمیت و قابل اغماض نشان داده شده است [۷]. در مطالعه ای این تاثیر واکسن تا سن ۶ سالگی و در مطالعه ای دیگر تا سن ۷ سالگی بوده است [۸و۹]. بنابراین در کودکان سنین مدرسه و بالغین، تغییرات مثبت تست توبرکولین صرفاً در اثر آلودگی میکوباکتریوم توبرکلوزیس تلقی شده و اثر واکسیناسیون محسوب نمی گردد [۱۰و۱۱].

در یک مطالعه تست جلدی توبرکولین در کودکان ۲ تا ۶ ساله ایرانی واکسینه شده با BCG در ۷۹/۴٪ منفی بوده است [۱۲]. به طور کلی در ارزیابی تست توبرکولین نتایج تست با سفتی بیش از ۱۵mm در اثر عفونت سلی و کمتر از ۵mm منفی تفسیر می گردد. نتایج ۵-۹ mm در اثر عوامل غیر توبرکلوزی بوده و ۱۰-۱۴ mm با دقت و احتیاط بیشتری تفسیر می گردد [۱۳]. بنابراین در کودکان سنین مدرسه که بین ۷ تا ۱۲ سال سن داشته باشند، انجام دو نوبت تست توبرکولین به فاصله یک سال و بررسی نتایج سال اول تست و مقایسه آن با سال دوم، از نظر ارزیابی شاخص های برنامه کشوری مبارزه با سل و میزان شیوع عفونت سلی اطلاعات ارزشمندی بدنال خواهد داشت از طرفی در مطالعات متعددی ارزش استفاده از تست جلدی توبرکولین سریال (two step tuberculin skin test) در بیماریابی سل نشان داده شده است [۱۷-۱۴]. لذا با توجه به مقدمات فوق تجربیات ارایه شده این مطالعه در محدوده سنی ۷-۱۲ سال در دانش آموزان مدارس ابتدایی شهرستان اردبیل طراحی و انجام گردید.

مواد و روش ها

برای تعیین حجم نمونه مورد نظر بر اساس نقشه جغرافیایی، شهر اردبیل به چهار ناحیه شمال غربی و

در این بررسی داده های حاصله توسط نرم افزار EPI مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت در تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار Harvard Graphics و آزمون های آماری کای دو، Students T-test, chi square test with Yat's correction or fisher exact استفاده شد.

یافته ها

یافته های حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که سن افراد مورد بررسی ۱۴-۸ سال با میانگین سنی $9/92 \pm 1/29$ بود. از بین تمامی افراد مورد مطالعه در ۵۵ نفر (۷۱٪) نتیجه تست PPD در هر دو نوبت مثبت بود. ۶۱۴ نفر (۷۸٪) از جامعه مورد بررسی در هر دو نوبت تست PPD منفی داشتند و در ۷۸ نفر (۱۰٪) نتیجه این تست مشکوک بود. ۳۳ نفر (۴٪) نیز دارای PPD تغییر یافته بودند، بدین معنی که در نوبت اول نتیجه تست PPD منفی و در نوبت دوم، مثبت گزارش شد. تعداد و درصد افراد مطالعه شده از هر مدرسه، نسبت به کل افراد و فراوانی و درصد PPD تغییر یافته (PPDV) بر اساس سن افراد مورد مطالعه در جدول شماره (۱) به تفکیک ارائه شده است.

از میان کل افراد مورد مطالعه ۷۶۵ نفر (۹۸٪) واکسن BCG دریافت کرده بودند و تنها ۱۵ نفر (۱/۹٪) سابقه واکسیناسیون منفی یا مشکوک داشتند. در بین تمامی افراد مورد مطالعه ۳۳ نفر (۴٪) دارای تست PPD تغییر یافته بودند که با توجه به تحلیل های انجام شده ارتباط معنی داری بین گروه سنی و تغییر PPD مشاهده نشد. فراوانی و درصد PPD تغییر یافته (PPDV) بر اساس مدارس نشان می دهد ارتباط قوی و معنی داری بین تغییر PPD و مدرسه افراد مورد مطالعه وجود دارد ($P=0/001$) به طوری که در بعضی از مدارس مورد مطالعه درصد PPDV تا ۱۴/۹٪

شرقی، جنوب غربی و شرقی تقسیم شد و در هر ناحیه تعداد ۳ تا ۴ مدرسه بصورت تصادفی ساده انتخاب گردید. با توجه به اینکه طبق طرح سال بعد جمعیت مذکور مورد تست مجدد قرار می گرفتند دانش آموزان کلاس پنجم ابتدایی هر مدرسه حذف شدند. در مرحله اول تعداد ۸۷۸ دانش آموز از ۱۷ مدرسه طی روزهای ۵ لغایت ۲۲ اردیبهشت ۱۳۷۷ مورد تست جلدی توپر کولین قرار گرفتند و در مرحله دوم که یک سال بعد انجام گرفت، گروه تحقیق موفق شد ۷۸۰ نفر از دانش آموزان سال گذشته را که PPD شده بودند شناسایی و از تاریخ ۹ الی ۳۰ اردیبهشت تست توپرکولین مجدد انجام دهد.

تعداد ۹۸ نفر بدلیلی نظیر انتقال، غیبت یا مرخصی از مطالعه نوبت دوم خارج شدند. برای کلیه دانش آموزان مورد مطالعه فرم و پرسشنامه مخصوص تحقیقاتی که شامل اطلاعات کلی، مشخصات، سن، مدرسه، شغل و تحصیلات والدین و سابقه واکسیناسیون BCG بود، تکمیل شد و نتایج تست نیز در همین پرسشنامه ثبت می شد.

برای تست توپرکولین از محلول ۵ واحدی PPD-S با قدرت متوسط تهیه شده توسط انستیتو پاستور استفاده شد که در سطح قدامی و یک سوم فوقانی ساعد چپ و به صورت داخل جلدی و به میزان ۰/۱ ml تزریق شد. نتایج تست ۴۸ الی ۷۲ ساعت بعد به روش pen technique و بر اساس قطر عرضی سفتی (قطر کمتر از ۵ میلی متر منفی، بین ۵ تا ۹ میلی متر مشکوک و بیش از ۱۰ میلی متر مثبت) حاصل از تزریق تفسیر گردید [۱۸].

سابقه واکسیناسیون BCG افراد بر اساس محل اسکار و کارت واکسیناسیون مورد بررسی قرار گرفت، تعدادی از جمعیت مورد مطالعه که محل اسکار نداشتند و کارت واکسیناسیون نیز در دسترس نبود در گروه مشکوک از نظر واکسیناسیون طبقه بندی شدند.

مشاهده گردید در حالیکه در تعدادی دیگر این میزان صفر گزارش شد. در مورد انجام واکسیناسیون BCG و جدول شماره ۱. فراوانی و درصد PPD تغییر یافته (PPDV) بر اساس سن افراد مورد مطالعه

بطوریکه از ۳۳ نفر که PPD تغییر یافته داشتند، ۳۱ نفر (۹۳/۹٪) واکسن BCG دریافت کرده اند و فقط ۲ نفر (۶/۱٪) سابقه واکسیناسیون مشکوک یا منفی داشتند. در ۵۵ نفر (۷/۱٪) از افراد مورد مطالعه، نتیجه PPD مثبت بود. در بررسی انجام شده بین PPD مثبت و سن افراد رابطه معنی داری وجود نداشت (جدول ۲). چنانچه از جدول (۲) استنباط می شود و با توجه به بررسی آماری انجام شده، ارتباط معنی داری بین فراوانی و درصد افراد با تست PPD مثبت و مدرسه مربوطه وجود دارد ($P=0/001$). ارتباط موارد مثبت PPD با سابقه واکسیناسیون افراد نیز معنی دار به نظر می رسد.

مشاهده گردید در حالیکه در تعدادی دیگر این میزان صفر گزارش شد. در مورد انجام واکسیناسیون BCG و

جدول شماره ۱. فراوانی و درصد PPD تغییر یافته (PPDV) بر

سن	PPDV		تعداد افراد
	درصد	تعداد	
۸	۳/۷	۵	۱۳۶
۹	۴/۸	۸	۱۶۷
۱۰	۵/۵	۱۰	۱۸۳
۱۱	۳/۷	۸	۲۱۸
۱۲	۱/۴	۱	۷۳
۱۳	.	.	.
۱۴	۳۳/۳	۱	۳

جدول شماره ۲. فراوانی و درصد PPD تغییر یافته (PPDV) و نتایج تست PPD در مدارس بررسی شده

مدرسه	افراد مورد مطالعه		PPD مثبت		PPD منفی		PPDV	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
شیخ صفی	۸۷	۱۱/۱	۱۶	۱۸/۴	۴۹	۵۶/۳	۱۳	۱۴/۹
۱۵ خرداد	۵۰	۶/۴	۴	۸	۳۶	۷۲	۴	۸
اسد آبادی	۳۴	۴/۳	۱	۲/۹	۲۹	۵۸/۲	۱	۲/۹
سنایی	۴۳	۵/۵	۵	۱۴/۷	۲۹	۶۷/۴	۴	۹/۳
صلواتی	۴۳	۵/۵	۱	۲/۳	۳۸	۸۸/۴	۱	۲/۳
عفت	۴۶	۵/۹	۴	۸/۷	۳۹	۸۴/۸	.	.
صدیقه طاهره	۳۴	۴/۳	۴	۱۱/۸	۲۲	۶۴/۷	.	.
شهید واحدی	۳۹	۵	۶	۱۵/۴	۲۸	۷۱/۸	۲	۵/۱
حافظ	۲۳	۲/۹	۲	۸/۶	۱۹	۸۲/۶	۱	۴/۳
شهید مدنی	۳۲	۴/۱	۲	۶/۲	۱۸	۵۶/۲	۱	۳/۱
عادل فرزانه	۶۷	۸/۶	۱	۱/۵	۵۲	۷۷/۶	۱	۱/۴
چمران	۴۸	۶/۱	۱	۲/۱	۴۴	۹۱/۶	.	.
شاهد	۵۷	۷/۳	۶	۱۰/۵	۳۹	۶۸/۴	۴	۷
۱۳ آبان	۳۷	۴/۷	.	.	۳۵	۹۴/۶	.	.
حکمت	۶۵	۸/۳	۱	۱/۵	۶۳	۹۶/۹	۱	۱/۵
روشن	۴۹	۶/۳	۱	۲	۴۸	۹۷/۹	.	.
خوارزمی	۲۶	۳/۳	.	.	۲۶	۱۰۰	.	.

مطالعه پیشنهاد می شود که تست توپر کولین هنوز به عنوان یک معیار ارزیابی ارزشمند در بیماری سل مورد توجه قرار گیرد.

تماس با بیمار مبتلا به سل مهمترین فاکتور در تغییر تست جلدی توپرکولین می باشد، عوامل متعدد تغذیه ای، تکرار واکسن BCG و اسکار BCG در این تغییر تاثیر عمده ای ندارد [۲۱] از طرفی در مطالعه ای نشان داده شده است که تغییر تست جلدی توپر کولین از منفی به مثبت با افزایش خطر بیماری سل همراه بوده است [۲۲].

از طرف دیگر مهمترین یافته در این مطالعه نتایج بالای تغییرات PPD در جمعیت مورد مطالعه در طی یک سال می باشد. بر اساس مطالعه کشوری در گروه های سنی مختلف و نقاط مختلف کشور در سال های قبل از انجام واکسیناسیون عمومی، نسبت سالانه خطر عفونت سلی ARI در ایران ۱-۰/۵ درصد برآورد شده است [۱] ولی چنانچه از نتایج این مطالعه برآورد می شود، از ۷۸۰ نفر جمعیت مورد مطالعه ۳۳ نفر (۴/۲٪) کل افراد دارای PPD تغییر یافته در طی یک سال بوده اند، بدین معنی که نتیجه تست PPD در نوبت اول منفی و در نوبت دوم مثبت گزارش گردیده است و بر اساس آنالیزهای آماری انجام شده ارتباط قوی و معنی داری بین تغییرات PPD و مدارس افراد مورد مطالعه وجود دارد، شاید این نتیجه گیری منطقی و معقولانه به نظر برسد که در مناطق خاصی از شهر اردبیل که تغییرات مشهود PPD وجود داشته است، پراکندگی بالایی از بیماری سل وجود دارد و توجه متولیان بهداشت جامعه به این نواحی باید بیشتر باشد. پیشنهاد می گردد در این مناطق شهر بررسی های بیشتری از نظر تعیین میزان دقیق PPDV و علت بالا بودن آن انجام گیرد. از طرف دیگر میزان تغییرات PPD از موارد منفی به موارد مثبت، با ۴/۲٪ رقم بسیار بالا و قابل توجهی است و با میزان ARI تعیین شده برای کشور

به عبارت دیگر افراد با سابقه مثبت واکسیناسیون BCG، فقط ۵۱ نفر (۶/۶٪) PPD مثبت داشتند در حالی که در افراد با سابقه مشکوک یا منفی واکسیناسیون BCG ۴ نفر (۲۶/۶٪) PPD مثبت داشتند ($P < 0/02$). از آنجا که در ۴۱۶ نفر (۷۸/۷٪) نتیجه تست PPD، منفی بوده ارتباط موارد PPD منفی با سابقه واکسیناسیون افراد نیز معنی دار بوده است ($P < 0/001$). با توجه به آنالیز آماری انجام شده استنباط می گردد، در هیچ کدام از افرادی که سابقه منفی یا مشکوک واکسیناسیون BCG داشته اند، PPD منفی نبوده است به عبارت دیگر در این افراد، حتماً نتیجه تست PPD، مثبت، مشکوک و یا تغییر یافته بوده است.

بحث

سل یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی کشور های در حال توسعه و از جمله کشور ماست. استفاده از BCG در ایجاد مصونیت در برابر بیماری سل، سالهاست که شناخته شده است. مارفان (Marfan) در سال ۱۸۸۶ وجود مصونیت در برابر بیماری سل را متذکر شد و در سال ۱۹۲۹، هایم بک (Heimbeak) اولین فردی بود که BCG را به صورت زیر جلدی جهت ایجاد مصونیت به کار برد [۱۹].

استفاده از BCG در کشور ما در جدول واکسیناسیون کشوری مد نظر بوده و بر اساس گزارشات متعدد، انجام BCG از بروز تابلوهای شدید بیماری سل پیشگیری می نماید [۲۰] این امکان وجود دارد که BCG در ارزیابی بیماران بر اساس تست توپرکولین ایجاد اختلال نماید، نتایج حاصل از این مطالعه، نشان می دهد که در افراد مورد مطالعه که سابقه دریافت واکسن BCG دارند (۹۸/۱٪)، تست توپرکولین در ۷۸/۷٪ این افراد در دو نوبت متوالی به فاصله یک سال منفی بوده است بنابراین بر اساس این

responses of tuberculosis patients. Arch Bronconeumol. 2002 Dec; 38(12): 568-73.

4- Cuevas LE, Almeida LM, Mazunder P, Paixao AC, Silva AM, Maciel L, et al. Effect of Zinc on the tuberculin response of children exposed to adults with smear positive TB. Ann Trop Paediatr. 2002 Dec; 22(4): 313-9.

5- Jentoft HF, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A. Tuberculin reactivity: prevalence and predictors in BCG-Vaccinated young Norwegian adults. Respir Med. 2002 Dec; 96(12): 1033-9.

6- Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta- analysis of the effect of bacille Calmette Guerin vaccination Tuberculin skin test measurements. Thorax. 2002 Sep; 57(9): 804-9.

7- Mudido PM, Guwatudde D, Nakakeeto MK, Bukenya GB, Nsamba D, Johnson JL, et al. The effect of bacille Calmette- Guerin vaccination at birth on tuberculin skin test reactivity in Ugandan children. Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Oct; 3(10): 891-5.

8- Bozaykut A, Ipek IO, Ozkars MY, Seren LP, Atay E, Atay Z. Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 1-6- year- old children Acta Paediatr. 2002; 91(2): 235-8.

9- Guseva EM, Efimova EP, Stepankina TT, Chernyshova LV. Tuberculin sensitivity in infants and preschool children. Probl Tuberk. 2001 Sep; (1): 15-7.

10- Kuyucu N, Kuyucu S, Bakirtas A, Karacan C. BCG revaccination and tuberculin reactivity, Indian J Pediatr, 2001 Jan; 68(1): 21-5.

11- Bugiani M, Borraccino A, Migliore E, Carosso A, Piccioni P, Cavallero M, et al. Tuberculin reactivity in adult BCG- vaccinated subjects: a cross- sectional study. Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Apr; 7(4):320-6.

۱۲- گلکاری حمید، مسجدی محمدرضا. تست مانتو و اسکار BCG در کودکان ۲ تا ۶ ساله ایرانی واکسینه شده. خلاصه مقالات کنگره سالیانه سل کشور، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، ۱۳۷۴، صفحه ۹۳.

13- Chadha VK. Tuberculin test. Indian J Pediatr. 2001 Jan; 68(1): 53-8.

تفاوت قابل توجهی دارد، هر چند این اعداد قابل تعمیم نمی باشد ولی حکایت از شیوع بالای پراکنندگی باسیل سل در شهرستان اردبیل دارد.

از نقاط ضعف این مطالعه نادیده گرفتن اثرات booster در تست جلدی توبرکولین دوم می باشد. البته در یک بررسی نشان داده شده است که این اثر در ۸ ساعت اول تست بیشترین بروز را داشته و فاصله دو تست زمان نزدیکی به هم دارند [۲۳]. از طرفی میزان این فنومن حدوداً بین ۲۰-۱۰٪ بر آورد می گردد [۲۴]. لذا انتظار نمی رود که با توجه به فاصله طولانی تست دوم و درصد مثبت شدن آن، فنومن booster تاثیر قابل ملاحظه ای در نتایج این مطالعه داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این طرح تحقیقاتی با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی اردبیل به انجام رسیده است بدین وسیله از زحمات معاونت محترم وقت دانشگاه آزاد اسلامی جناب آقای دکتر خیر... مهرانی، ریاست محترم وقت مرکز بهداشت شهرستان جناب آقای دکتر فرهاد پورفرزی، کلیه دانشجویان انجمن علمی و پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی و دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، بخصوص آقای دکتر مسعود بابایی و خانم سولماز سیفی تقدیر می گردد.

منابع

۱- مسجدی محمدرضا. راهنمای مبارزه با سل، مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۵، صفحات ۵۷ تا ۶۴.

2-Almeida LM, Barbieri MA, Da Paixao AC, Cuevas LE. Use of purified protein derivative to assess the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high calmette- Guerin bacillus coverage. Pediatr Infect Dis J. 2001 Nov; 20(11): 1061-5.

3-Pina JM, Dominguez A, Alcaide J, Alvarez J, Camps N, Diez M, et al. Tuberculin test

- ۱۹- ولایتی علی اکبر. بیماری سل، مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۶۶، صفحه ۷۱۶.
- 20- Tripathy SP. The case for BCG. *Ann Natl Acad Med Sci.* 1983 Jan- Mar; 19(1): 11-21.
- 21- Lao LY, De Guio T. Tuberculin skin testing: determinat and reaction. *Respirology.* 1999 Sep; 4(3): 311-7.
- 22- Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000 Oct; 4(10): 895-903.
- 23- Singh D, Sutton C, Woodcock A. Repeat tuberculin testing in BCG- vaccinated subjects in UK. The booster effect varies with the time of reading. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Sep; 164(6): 962-4.
- 24- Menzies D. What dose tuberculin reactivity after bacille Calmette- Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis.* 2000 Sep; 31 (Suppl 3): S71-4.

- 14- Larsen NM, Biddle CL, Sotir MJ, White N, Parrott P, Blumberg HM. Risk of tuberculin skin test conversion among health care workers: occupational versus community exposure and infection. *Clin Infect Dis.* 2002 Oct 1; 35(7): 796-801.
- 15- Yano S, Shishido S, Kobayashi K. The tuberculin reaction two years after the initial two- step tuberculin skin test in our hospital. *Kekkaku.* 2002 Sep; 77(9): 605-8.
- 16- Shigetoh E, Maeda A, Oiwa H, Yokosaki Y, Murakami I. Repeated tuberculin skin tests in nurse students- observation for 3 years. *Kekkaku.* 2002 Oct; 77(10): 659-64.
- 17- Silva VM, Cunha AJ, Kritski AL. Tuberculin skin test conversion among medical students at a teaching hospital in Rio de Janerio. *Inf Central Hosp Epidemiol.* 2002 Oct; 23(10): 591-4.
- 18- Carter ER, Lee CM. Interpretation of the Tuberculin skin test reaction by pediatric providers. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Mar; 21(3): 200-3.