The effect of fish oil on two-step tuberculin test in hospitalized patients: A randomized controlled trial

N. Arfa[1], A. Allami[1]

[1] Department of Infectious Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Corresponding Address: Abbas Allami, Department of Infectious Diseases, Bu-Ali Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
Tel: +98-28-33379630, Email: allami9@yahoo.com
Received: 20 Sep 2017; Accepted: 13 Jan 2018

Abstract

Background: According to national tuberculosis control guide, two-step tuberculin skin test (TST) should be done in the elderly, if the initial test is negative. However, it raises questions about the usefulness of this approach.

Objective: This study aimed to explore the effects of fish oil supplements on the two-step tuberculin test in hospitalized patients.

Methods: In this randomized controlled clinical trial, 128 patients randomly allocated to control group (receiving placebo, n=64) and treatment group (receiving fish oil supplements, n=64) during 2016. Fish oil supplement group was treated with 2 g daily for 4 consecutive days. The outcome was considered a change in 2 sequential TST induration sizes. Significant increase in the size of the secondary induration compared to primary was considered 6 mm or more.

Findings: There was significant difference between primary and secondary indurations of two groups (higher in treatment group) (P=0.04). According to the results of analysis of variance and correlation tests, two effective factors were identified: initial induration and residence location (P=0.014 and P=0.002, respectively). In both groups, no clinically significant increase in the size of induration was observed.

Conclusion: It seems that the number of cases considered as infected with tuberculosis does not increase with two- rather than one-step tuberculin skin test. Also, the short-term administration of fish oil supplements does not change this result.

Keywords: Fish oils, Polyunsaturated fatty acids, Dietary supplements, Tuberculin test, Clinical trial

Citation: Arfa N, Allami A. The effect of fish oil on two-step tuberculin test in hospitalized patients: A randomized controlled trial. J Qazvin Univ Med Sci 2018; 21 (6): 22-29.

اثر روغن ماهی بر آزمون پوستی توبرکولین دو مرحله‌ای در بیماران بستری: یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده

دکتر نرجس ارفع[۱]، دکتر عباس علامی[۱]

[۱] گروه بیماری‌های عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
آدرس نویسنده مسئول: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، بیمارستان بوعلی، بخش بیماری‌های عفونی، تلفن ۳۳۳۷۹۶۳۰- ۰۲۸
تاریخ دریافت: ۹۶/۶/۲۹ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۲۳

چکیده

زمینه: طبق دستورالعمل کشوری مبارزه با سل، آزمون توبرکولین دو مرحله‌ای به‌ویژه در سالمندان در صورت منفی بودن آزمون اولیه باید انجام شود. با این وجود در مورد فایده انجام آن ابهاماتی وجود دارد.

هدف: این مطالعه با هدف بررسی اثرات مکمل روغن ماهی بر نتایج آزمون توبرکولین دو مرحله‌ای در بیماران بستری انجام گردید.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده، ۱۲۸ بیمار بستری در سال ۱۳۹۵ به‌طور تصادفی به دو گروه ۶۴ نفره دارونما و دریافت‌کننده مکمل روغن ماهی (گروه تجربی) تقسیم شدند. روزانه دو گرم مکمل روغن ماهی به گروه تجربی در طول ۴ روز متوالی داده شد. میزان تغییر در ایندوراسیون بار اول و دوم به‌عنوان پیامد اصلی مطالعه در نظر گرفته شد. ۶ میلی‌متر یا بیش‌تر در افزایش ایندوراسیون ثانویه نسبت به ایندوراسیون اولیه به‌عنوان معیار افزایش در اندازه واکنش در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین تفاوت بین اندازه ایندوراسیون اولیه و ثانویه در گروه تجربی به‌طور قابل توجهی بالاتر بود (P=۰/۰۴). همچنین اندازه اولیه ایندوراسیون و محل زندگی فرد دو متغیر دیگری بودند که به‌ترتیب در آزمون‌های آماری همبستگی پیرسون و آنالیز واریانس جزء عوامل تأثیرگذار بر میزان افزایش ایندوراسیون شناخته شدند (به‌ترتیب P=۰/۰۱۴ و P=۰/۰۰۲). در هر دو گروه افزایش معنی‌دار بالینی در اندازه ایندوراسیون مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد انجام آزمون دومرحله‌ای توبرکولین نسبت به آزمون یک مرحله‌ای، باعث افزایش تعداد مواردی که به‌عنوان مبتلایان به عفونت سل در نظر گرفته می‌شوند، نمی‌گردد. همچنین تجویز کوتاه مدت مکمل روغن ماهی نیز تغییری در این نتایج ایجاد نمی‌نماید.

کلیدواژه‌ها: روغن ماهی، اسیدهای چرب اشباع نشده، مکمل‌های غذایی، آزمون توبرکولین، کارآزمایی بالینی

مقدمه:

از تعداد ۹۹۱۵ مورد مبتلا به سل گزارش شده کشور در سال ۱۳۹۵ بیش‌ترین میزان بروز سل مربوط به گروه سنی ۶۵ سال به بالا بوده است که حاکی از موفقیت کشور در کنترل این بیماری نسبت به دهه ۴۰ شمسی است. با این وجود باید توجه نمود که در طول ده سال گذشته (۱۳۸۴ تا ۹۴) میزان شیوع سل در کشور ثابت باقی مانده است.[۱] بخشی از این عدم کاهش به‌دلیل تأخیر در تشخیص بیماری (به‌علت مراجعه دیر بیماران و یا تشخیص دیرهنگام توسط پزشکان) و ورود بیماران مهاجر از کشورهای همسایه است. باید در نظر داشت که برای کاهش شیوع سل، راهبرد غربال‌گری مبتلایان به عفونت نهفته سل به‌اندازه کافی مورد توجه قرار نگرفته است. در حدود یک سوم افراد جهان دچار عفونت نهفته سلی (نه بیماری) هستند.[۲]

عفونت نهفته سل با توجه به پاسخ ایمنی به پروتئین‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در غیاب علایم

بالینی و نشانه‌هایی از بیماری‌های فعال تعریف شده است.[۳] آزمون پوستی توبرکولین (TST) به‌طور گسترده‌ای برای تعیین واکنش ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریوم استفاده می‌شود. در کشورهای توسعه یافته، براساس نتایج آزمون توبرکولین در مورد نیاز افراد به درمان فرم نهفته سل (به‌ویژه افراد مستعد تبدیل عفونت به بیماری) تصمیم‌گیری می‌شود.[۴] یکی از اشکالات آزمون توبرکولین نتیجه منفی کاذب در بعضی موارد مانند؛ روش ناصحیح انجام آزمون، سوءتغذیه، سالمندی و ابتلا به بیماری‌های ناتوان‌کننده همچون نارسایی مزمن کلیه است. از جمله اقداماتی که برای کاهش موارد منفی کاذب توصیه شده است؛ آموزش نحوه صحیح انجام آزمون توبرکولین است.[۵] در صورتی‌که سیستم ایمنی سلولار تقویت شود احتمال می‌رود موارد منفی کاذب کاهش یابد. یکی از اقداماتی که در موارد منفی توصیه شده است انجام آزمون توبرکولین دو مرحله‌ای است که در آن، آزمون به فاصله یک هفته تکرار می‌شود.[۶]

امگا ۳ روغن ماهی شامل داکساهگزانوئیک اسید (DHA) و ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA) است که هر دو اسیدهای چرب (FA) "N-3" ضروری هستند که به‌عنوان تنظیم‌کننده پدیده‌های التهابی شناخته شده‌اند.[۷] مطالعات اپیدمیولوژیک مزایای استفاده از روغن ماهی در بیماری‌های التهابی و حتی غیرالتهابی دستگاه‌های مختلف بدن انسان را نشان داده‌اند.[۸-۱۰] گزارش‌های متناقضی در مورد اثرات روغن ماهی در عملکرد سیستم ایمنی سلول T در انسان وجود دارد. بیش‌تر مطالعات حیوانی که در آن‌ها FA با دوز بالا و یا به‌مدت طولانی تجویز گردیده است، نشان داده‌اند که روغن ماهی پاسخ‌های ایمنی را هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی سرکوب می‌کند.[۱۱-۱۳] به‌طور مشابه در برخی از مطالعات انسانی نیز سطح بالا و یا مدت زمان طولانی تجویز روغن ماهی باعث اختلال در پاسخ لنفوسیتی شده است.[۱۴] در برخی از مطالعات کمبود (N-3) FA به‌عنوان یک عامل مؤثر در بروز آنرژی پوستی معرفی شده است،[۱۵] اما در مطالعات دیگر مکمل امگا ۳ تأثیری در نتیجه آزمون افزایش حساسیت تأخیری نداشته است.[۱۶] با توجه به پیش زمینه موجود در مورد تأثیرات روغن ماهی بر سیستم ایمنی سلولار و این‌که بعضی مطالعات جدید نیز نتایج مثبتی دال بر افزایش دقت آزمون توبرکولین متعاقب مصرف روغن ماهی در افراد سالم نشان داده‌اند،[۱۷] از این‌رو هدف از این مطالعه، بررسی این اثر در بیماران بستری در بیمارستان است.

❋مواد و روش‌ها:

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده در ابتدای سال ۱۳۹۵ با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین شروع شد. نمونه‌ها از میان بیماران بستری در بخش‌های عفونی، داخلی و اعصاب مرکز آموزشی- درمانی بوعلی در طول همان سال انتخاب گردیدند. بیماران بستری پس از توضیح شرایط مطالعه در صورت رضایت و عدم ابتلا به سل فعال وارد مطالعه شدند. هرگونه عدم رضایت برای مشارکت در مطالعه و برآورد اولیه مدت بستری بیمار کم‌تر از ۷ روز، فوت بیمار حین تحقیق، خروج بیمار از بیمارستان و ترک مصرف دارو و تردید در مصرف صحیح دوز تجویز شده به‌عنوان معیارهای خروج افراد تحت مطالعه از فرایند تحقیق در نظر گرفته شد. رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از شرکت‌کنندگان گرفته شد. اطلاعات دموگرافیگ، محل سکونت، سیگار کشیدن، سابقه مواجهه با بیمار مبتلا به سل و سابقه تزریق واکسن سل با استفاده از پرسش‌نامه جمع‌آوری شد. همچنین محل تزریق واکسن بیماران از نظر وجود اسکار مورد معاینه قرار گرفت.

با استفاده از اعداد تصادفی تولید شده توسط نرم‌افزار Statics and Sample Size ورژن ۵ (تولید توالی تخصیص تصادفی)، شرکت‌کنندگان به‌طور تصادفی در دو گروه دارونما و دریافت‌کننده روغن ماهی (گروه تجربی) قرار گرفتند. آزمون توبرکولین در ابتدا و سپس به فاصله ۱

هفته بعد از تلقیح اولیه برای هر دو گروه انجام می‌شد. آزمون دوم برای شرکت‌کنندگان هر دو گروه انجام شد. مداخله در گروه تجربی ۱ گرم کپسول ژل نرم روغن ماهی شامل؛ ۱۸۰ میلی‌گرم EPA و ۱۲۰ میلی‌گرم DHA (تولید شرکت Enriching (Nutralife) EIG Global Health ساخت کشور کانادا) هر دوازده ساعت بود. کپسول به مدت ۴ روز متوالی داده شد. انتخاب دوز مکمل روغن ماهی با اثرات فیزیولوژیکی بدون هرگونه سمیت صورت گرفت.[۱۸]

پیامد اصلی تغییر در اندازه سفتی دو آزمون متوالی (اولیه و ثانویه) در نظر گرفته شد. شش میلی‌متر یا بیش‌تر به‌عنوان معیار برای تشخیص افزایش ارزشمند از نظر بالینی در اندازه واکنش در نظر گرفته شد.[۱۹،۶و۲۰] نحوه انجام و خواندن نتایج آزمون توبرکولین با توجه به دستورالعمل‌های استاندارد به فرد انجام‌دهنده (دستیار تحقیق) آموزش داده شد.[۲۱] همه شرکت‌کنندگان با ۰/۱ میلی‌لیتر از محلول توبرکولین ۵ واحدی (5-TUPPD؛ مؤسسه رازی تهران) مورد آزمایش قرار گرفتند. محلول توبرکولین داخل جلدی در قسمت قدامی ساعد چپ تزریق شد. محل تزریق با نشان‌گر حساس مشخص شده بود. نتیجه آزمون (حداکثر قطر عرضی سفتی اندازه‌گیری شده با یک خط‌کش) پس از حدود ۷۲ ساعت از تزریق خوانده و عوارض ناشی از تزریق بررسی و ثبت شد. محقق مسئول خواندن نتیجه دومین آزمون توبرکولین (Tuberculin Skin Test, TST) به این موضوع که بیمار به کدام گروه تخصیص یافته آگاهی نداشت (کورسازی). شرکت‌کنندگان در این کارآزمایی بالینی می‌توانستند هر زمان که بخواهند از مطالعه خارج شوند.

متغیرهای کمی پیوسته به‌صورت میانگین±انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت فراوانی (درصد) گزارش شد. جهت مقایسه نتایج گروه تجربی با دارونما از آزمون مجذور کای در مورد متغیرهای اسمی و آزمون تی مستقل، آنالیز واریانس و همبستگی پیرسون برای متغیرهای کمی پیوسته و نرم‌افزار SPSS ۲۲ استفاده شد. مقدار P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

❋ یافته‌ها:

از ۱۴۶ نفر که در ابتدای مطالعه انتخاب شده بودند، ۱۴ نفر پس از انجام آزمون توبرکولین اولیه در مرحله دوم مطالعه شرکت ننمودند (به دلیل ترخیص از بیمارستان، عدم تمایل به ادامه مطالعه و یا مرگ). از ۱۳۲ نفری که به دو گروه مطالعه تخصیص داده شد (۶۷ نفر گروه دریافت‌کننده روغن ماهی، ۶۵ نفر دارونما)، در نهایت ۱۲۸ نفر در دو گروه مطالعه را به‌اتمام رساندند. میانگین سنی گروه تجربی ۱۷/۲۸±۵۴/۷ و دارونما ۲۰/۵±۵۱/۴۴ سال بود. ۸۱ نفر (۶۳/۳ درصد) از شرکت‌کنندگان مرد و ۷۶/۶ درصد آنان در شهر زندگی می‌کردند. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر ویژگی‌های مورد بررسی از قبیل؛ سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن و محل سکونت وجود نداشت که نشان‌دهنده توزیع متوازن افراد به گروه‌های مورد مطالعه (همگن بودن) است. هفت نفر از بیماران وارد شده به مطالعه سابقه شناخته شده از تماس با بیمار مبتلا به سل داشتند (جدول شماره ۱). شیوع عوارض جانبی گزارش شده توسط بیماران در دو گروه مشابه یکدیگر بود. در هیچ‌کدام از دو گروه افزایش میزان سفتی ثانویه نسبت به سفتی اولیه بیش از ۶ میلی‌متر نبود. میزان افزایش ایندوراسیون در گروه دریافت‌کننده روغن ماهی نسبت به دارونما بیش‌تر بود (جدول شماره ۲)، این اختلاف اگرچه از نظر آماری معنی‌دار بود ولی میزان اختلاف از نظر بالینی قابل توجه نبود. اندازه اولیه سفتی و محل زندگی فرد دو متغیر دیگری بودند که به‌ترتیب در آزمون‌های آماری همبستگی پیرسون و آنالیز واریانس (جدول شماره ۳) جزو عوامل تأثیرگذار بر میزان افزایش سفتی شناخته شدند (سطح معنی‌داری به‌ترتیب ۰/۰۱۴ و ۰/۰۰۲). تجزیه و تحلیل زیرگروهی نشان داد تأثیرگذاری این دو عامل بیش‌تر در زیرگروه دریافت‌کننده روغن ماهی وجود دارد.

جدول ۱- ویژگی‌های جمعیتی بیماران

متغیر		گروه میانگین±انحراف معیار یا (درصد) تعداد			سطح معنی‌داری
		روغن ماهی	دارونما	مجموع	
سن		۵۴/۱۷±۷/۲۸	۵۱/۲۰±۴۴/۵	۵۳/۰۷±۱۸/۹۶	۰/۳۳
جنس	مرد	۴۳ (۶۷/۲)	۳۸ (۵۹/۴)	۸۱ (۶۳/۳)	۰/۳۶
	زن	۲۱ (۳۲/۸)	۲۶ (۴۰/۶)	۴۷ (۳۶/۷)	
محل زندگی	شهر	۴۵ (۷۰/۳)	۵۳ (۸۲/۸)	۹۸ (۷۶/۶)	۰/۰۹*
	روستا	۱۹ (۲۹/۷)	۱۱ (۱۷/۲)	۳۰ (۲۳/۴)	
بخش بستری	عفونی	۵۳ (۸۲/۸)	۵۲ (۸۱/۳)	۱۰۵ (۸۲)	۰/۸۲
	داخلی	۷ (۱۰/۹)	۹ (۱۴/۱)	۱۶ (۱۲/۵)	
	ICU	۴ (۶/۳)	۳ (۴/۷)	۷ (۵/۵)	
استعمال سیگار	دارد	۱۲ (۱۸/۸)	۹ (۱۴/۱)	۲۱ (۱۶/۴)	۰/۴۷
	ندارد	۵۲ (۸۱/۳)	۵۵ (۸۵/۹)	۱۰۷ (۸۳/۶)	
اسکار	دارد	۴۳ (۶۷/۲)	۴۲ (۶۵/۶)	۸۵ (۶۶/۴)	۰/۸۵
	ندارد	۲۱ (۳۲/۸)	۲۲ (۳۴/۴)	۴۳ (۳۳/۶)	
تماس با بیمار سل	ندارم	۴۱ (۶۴/۱)	۳۸ (۵۹/۴)	۷۹ (۶۱/۷)	۰/۰۷*
	دارم	۶ (۹/۴)	۱ (۱/۶)	۷ (۵/۵)	
	خاطر ندارم	۱۷ (۲۶/۶)	۲۵ (۳۹/۱)	۴۲ (۳۲/۸)	
سابقه واکسن سل	ندارم	۰	۱ (۱/۶)	۱ (۰/۸)	۰/۴۷
	دارم	۵ (۷/۸)	۳ (۴/۷)	۸ (۶/۳)	
	خاطر ندارم	۵۹ (۹۲/۲)	۶۰ (۹۳/۸)	۱۱۹ (۹۳)	

* معنی‌دار

جدول ۲- مقایسه متغیرهای پیامد و عوارض در طی دو مرحله به تفکیک گروه تجربی و دارونما

متغیر	گروه میانگین±انحراف معیار یا (درصد) تعداد			سطح معنی‌داری
	روغن ماهی	دارونما	مجموع	
اندازه ایندوراسیون				
اولیه	۱/۵۸±۳/۵۹	۱/۴۲±۳/۵۵	۱/۵±۳/۵۶	۰/۸۱
ثانویه	۲/۰۹±۴/۱۳	۱/۵۸±۳/۶۹	۱/۸۴±۳/۹۱	۰/۴۶
میزان اختلاف	۰/۵۲±۱/۲۲	۰/۱۶±۰/۷۲	۰/۳۴±۱/۰۱	۰/۰۴*
عوارض دارویی				
ندارد	۵۵ (۸۵/۹)	۵۴ (۸۴/۴)	۱۰۹ (۸۵/۲)	۰/۹۸
تهوع	۲ (۳/۱)	۳ (۴/۷)	۵ (۳/۹)	
مزه	۵ (۷/۸)	۵ (۷/۸)	۱۰ (۷/۸)	
نفخ	۲ (۳/۱)	۲ (۳/۱)	۴ (۳/۱)	

* معنی‌دار

جدول ۳- مقایسه میزان اختلاف اندازه ایندوراسیون به تفکیک گروه‌ها و متغیرهای کیفی (تجزیه و تحلیل زیرگروهی)

متغیر		گروه (انحراف معیار) سایز ایندوراسیون		سطح معنی‌داری
		روغن ماهی	دارونما	
جنس	مرد	۰/۶۰(۱/۳۳)	۰/۲۱(۰/۸۷)	۰/۲۲۱
	زن	۰/۳۳(۰/۹۷)	۰/۰۸(۰/۳۹)	
محل زندگی	شهر	۰/۲۹(۰/۸۹)	۰/۰۹(۰/۴۰)	۰/۰۰۲*
	روستا	۱/۰۵(۱/۶۸)	۰/۴۵(۱/۵۱)	
بخش بستری	عفونی	۰/۵۵(۱/۲۳)	۰/۱۹(۰/۷۹)	۰/۶۰۶
	داخلی	۰/۵۷(۱/۵۱)	۰	
	ICU	۰	۰	
استعمال سیگار	ندارد	۰/۴۲(۱/۱۴)	۰/۱۳(۰/۷۲)	۰/۱۰۲
	دارد	۰/۹۲(۱/۵۱)	۰/۳۳(۰/۷۱)	
اسکار	ندارد	۰/۳۳(۱/۰۶)	۰/۰۹(۰/۴۳)	۰/۳۱۷
	دارد	۰/۶۰(۱/۲۹)	۰/۱۹(۰/۸۳)	
تماس با بیمار سل	ندارم	۰/۳۴(۱/۰۴)	۰/۲۱(۰/۸۷)	۰/۰۳۸*
	دارم	۱/۵۰(۱/۷۶)	۰	
	خاطر ندارم	۰/۵۹(۱/۳۳)	۰/۰۸(۰/۴۰)	
سابقه واکسن سل	ندارم	۰	۰	۰/۴۷۲
	دارم	۱/۲۰(۱/۶۴)	۰	
	خاطر ندارم	۰/۴۶(۱/۱۸)	۰/۱۷(۰/۷۴)	

* معنی‌دار

❋بحث و نتیجه‌گیری:

مطالعه حاضر با هدف درک بهتر از اثرات آزمون توبرکولین دو مرحله‌ای در بیماران بستری با و بدون مکمل روغن ماهی (با هدف بهبود در عملکرد سیستم ایمنی بدن داوطلبان بیمار) صورت گرفت. این یکی از معدود مطالعات گزارش اثرات کوتاه مدت اسیدهای چرب روغن ماهی بر پاسخ ایمنی سلولی بیماران است. مطالعه‌های انجام شده در زمینه اثرات امگا ۳ بر روی سیستم ایمنی، نتایج مختلفی را گزارش کرده‌اند.[۱۷-۱۵] تفاوت در نتایج این مطالعه‌ها ممکن است به دلایل مختلفی از جمله تفاوت در طرح مطالعه و جمعیت مورد بررسی این مطالعه‌ها باشد.

در مطالعه حاضر، افزایش میزان سفتی ثانویه نسبت به اولیه در هیچ‌کدام از دو گروه از نظر بالینی معنی‌دار نبود. نتایج حاصل از مطالعه حاضر مشابه برخی مطالعه‌های گذشته می‌باشد. در مطالعه مورتی و همکاران همچون نتایج مطالعه حاضر در گروه دارونما، آزمون دو مرحله‌ای باعث کاهش موارد منفی نگردیده بود. در آن مطالعه پیشنهاد شده بود که از آزمون دو مرحله‌ای تنها در مواردی استفاده شود که قرار است آزمون TST، سالیانه تکرار شود.[۲۲] همچنین در مطالعه کلی و همکاران نشان داده شد که تجویز روغن ماهی در نتایج واکنش پوستی افزایش حساسیت تأخیری، تغییری ایجاد نمی‌نماید.[۲۳]

در مطالعه علامی و همکاران که بر روی افراد سالم جوان (دانشجویان رشته‌های علوم پزشکی) انجام شده بود، افزایش سفتی متعاقب TST در گروه شاهد یک پدیده نادر بود (۱/۲ درصد موارد).[۱۷] در مطالعه حاضر موردی از افزایش واضح از نظر بالینی در گروه دارونما (از جمله زیرگروه سالمندان) مشاهده نشد. به‌نظر می‌رسد علت افزایش مختصری بیش‌تر در مطالعه اول، جوان و سالم بودن جمعیت مورد مطالعه و عملکرد بهتر سیستم ایمنی سلولار در این جمعیت نسبت به بیماران بستری باشد که واجد میانگین سنی بالاتر بودند. به‌نظر می‌رسد توصیه دستورالعمل کشوری در زمینه انجام آزمون توبرکولین دو مرحله‌ای در زیرگروه سالمندان نیاز به بازنگری دارد.

در مطالعه حاضر، افزایش اندازه سفتی TST در روستاییان بیش‌تر از ساکنین شهر مشاهده شد. این موضوع می‌تواند ناشی از دو پدیده مختلف باشد. یکی به دلیل عملکرد بهتر سیستم ایمنی ساکنین روستا و دوم شیوع بیش‌تر عفونت نهفته سل در این زیرگروه باشد. پدیده "تقویت طبیعی" در مناطق آندمیک سل پدیده‌ای شناخته شده است.[۲۴و۲۵] در مطالعه حاضر، سایز سفتی اولیه و محل سکونت عوامل پیشگویی‌کننده میزان افزایش سفتی در آزمون دو مرحله‌ای توبرکولین بود. به‌نظر می‌رسد انجام آزمون دو مرحله‌ای توبرکولین نسبت به آزمون یک مرحله‌ای در بیماران بستری باعث افزایش تعداد مواردی که به‌عنوان مبتلایان به عفونت سل در نظر گرفته شده، نمی‌شود. همچنین تجویز کوتاه مدت مکمل روغن ماهی نیز تغییری در تعداد مواردی که به‌عنوان مبتلایان به عفونت سل در نظر گرفته می‌شود، ایجاد نمی‌نماید.

از آن‌جا که در این مطالعه یک جمعیت محدود از بیماران در یک مرکز آموزشی –درمانی مورد مطالعه قرار گرفت؛ مطالعات با مقیاس بزرگ‌تر و به‌صورت چند مرکزی در شرایط بالینی متفاوت (از جمله نوع بیماران و دوز تجویزی روغن ماهی) برای تأیید این نتیجه‌گیری نیاز است. همچنین به‌نظر می‌رسد در صورتی‌که نتایج آزمون TST با آزمون کوآنتی فرون همراه گردد؛ می‌توان در مورد کارایی روش دو مرحله‌ای و اثر مکمل روغن ماهی در غربال‌گری مبتلایان به عفونت سل اظهارنظر دقیق‌تری نمود.

❋سپاس‌گزاری:

بدین‌وسیله از حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قزوین و پرستاران همکار در پژوهش حاضر که ما را در به انجام رساندن این مهم

یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

این مطالعه در سامانه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) به شماره IRCT2015070520882N4 ثبت گردیده است.

❋مراجع:

1. Estimates of TB and MDR-TB burden are produced by World Health Organization in consultation with countries 2016. Generated: 2018-02-27, Available at: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=IR&outtype=html [cited 2018 Feb 27].

2. WHO. Tuberculosis 2016. Available from:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/. Updated in: 2017 Mar.

3. Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. Nat Rev Microbiol 2009; 7(12): 845-55. doi: 10.1038/nrmicro2236.

4. Sheldon L. Morris. Developing a Clinical Tuberculin Test: Tuberculin Characteristics. In: Reichman LB, Bhavaraju R, editors. Guidelines for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in the 21st Century. 2nd ed. Newark: New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute; 2008. 18-23.

5. Nasehi M, Mirhaghani L. National tuberculosis control guide. 2nd ed.Tehran: Andishmand Publisher; 2009. 5-21. [In Persian].

6. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(1): 15-21. doi: 10.1164/ajrccm.159.1.9801120.

7. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. Br J Nutr 2012; 107(Suppl 2): S171-S84. doi: 10.1017/S0007114512001560.

8. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. Nat Rev Neurosci 2014; 15(12): 771-85. doi: 10.1038/nrn3820.

9. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? Br J Clin Pharmacol 2013; 75(3): 645-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.

10. Mickleborough TD. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in physical performance optimization. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2013; 23(1): 83-96.

11. de Arruda LLM, Ames FQ, de Morais DR, Grespan R, Gil APM, Silva MARCP, et al. A single administration of fish oil inhibits the acute inflammatory response in rats. Asian Pac J Trop Med 2017; 10(8): 765-72. doi: 10.1016/j.apjtm.2017.07.019.

12. Dasilva G, Pazos M, García-Egido E, Gallardo JM, Rodríguez I, Cela R, et al. Healthy effect of different proportions of marine ω-3 PUFAs EPA and DHA supplementation in Wistar rats: Lipidomic biomarkers of oxidative stress and inflammation. J Nutr Biochem 2015; 26(11): 1385-92. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.07.007.

13. Gibson D, Gill SK, Brown K, Tasnim N, Ghosh S, Innis S, et al. Maternal exposure to fish oil primes offspring to harbor intestinal pathobionts associated with altered immune cell balance. Gut Microbes 2015; 6(1): 24-32. doi: 10.1080/19490976.2014.997610.

14. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J Am

Coll Nutr 2002; 21(6): 495-505.
15. D'vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA, Lee-Pullen TF, Metcalfe J, Holt BJ, et al. Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses. Clin Exp Allergy 2012; 42(8): 1206-16. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012. 04031.x.
16. Song HJ, Grant I, Rotondo D, Mohede I, Sattar N, Heys SD, et al. Effect of CLA supplementation on immune function in young healthy volunteers. Eur J Clin Nutr 2005; 59(4): 508-17. doi: 10.1038/sj.ejcn. 1602102.
17. Allami A, Haji Ali F, Jafarpour H, Mohammadi N. The effect of fish oil fatty acid supplementation on two-step tuberculin skin test: a randomized controlled clinical trial. Biotech Health Sci 2017; 4(1): e39876. doi: 10.5812/bhs.39876.
18. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: The epidemiological evidence. Environ Health Prev Med 2002; 6(4): 203-9. doi: 10.1007/BF02897971.
19. Menzies R. Interpreting repeated tuberculin skin tests. In: Reichman LB, editors. Guidelines for the diagnosis of latent tuberculosis infection in the 21st century. 2nd ed. Newark: New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute; 2008. 38-46.
20. Monárrez-Espino J, Enciso-Moreno JA, Laflamme L, Serrano CJ. Serial QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay and tuberculin skin test to diagnose latent tuberculosis in household Mexican contacts: conversion and reversion rates and associated factors using conventional and borderline zone definitions. Mem Inst Oswaldo Cruz 2014; 109(7): 863-70. doi: 10.1590/0074-0276140085
21. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention NCfHA, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers, appendix C: Administration and measurement of the TST 2013. Available at: http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/appendixC.htm. Updated in: April 3, 2013 [cited 2018 Feb 27].
22. Murthy M, Selvam S, Jesuraj N, Bennett S, Doherty M, Grewal HM, et al. Two-step tuberculin skin testing in school-going adolescents with initial 0-4 millimeter responses in a high tuberculosis prevalence setting in South India. PloS One 2013; 8(9): e71470. doi: 10.1371/journal.pone.0071470.
23. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Mackey BE. Dietary docosahexaenoic acid and immunocompetence in young healthy men. Lipids 1998; 33(6): 559-66.
24. Schiller I, Vordermeier HM, Waters WR, Whelan AO, Coad M, Gormley E, et al. Bovine tuberculosis: effect of the tuberculin skin test on in vitro interferon gamma responses. Vet Immunol Immunopathol 2010; 136(1-2): 1-11. doi: 10.1016/j.vetimm.2010. 02.007.
25. Beveridge NE, Price DA, Casazza JP, Pathan AA, Sander CR, Asher TE, et al. Immunisation with BCG and recombinant MVA85A induces long-lasting, polyfunctional Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ memory T lymphocyte populations. Eur J Immunol 2007; 37(11): 3089-100. doi: 10.1002/eji.200737504