

## سنجش دوام ایمنی واکسن سرخک ، ۶ سال پس از واکسن آیا دوز یادآور لازم است ؟

محمدجعفر صفار (M.D.) \* محمد انعامی (M.D.) \*\*

### چکیده

سابقه و هدف : به دلیل بروز همه گیرهای کوچک سرخک در افراد واکسینه شده و نیز جابجایی سن ابتلا به آن از اوان کودکی به سنین مدرسه؛ فرضیه کاهش ایمنی حاصله از واکسن سرخک در گذر زمان شکل گرفته است. این مطالعه جهت بررسی نظریه فوق طراحی گردید.

مواد و روش ها : تحقیق به روش هم گروهی انجام شد. دو گروه ۲۲۵ نفره از کودکان ۱۸-۱۶ ماهه و ۷-۷/۵ ساله که در گروه اول (مورد) از تزریق نوبت ۲ واکسن سرخک آنان ۶-۴ هفته و در گروه دوم (شاهد) ۶-۶/۵ سال گذشته بوده انتخاب شدند و مورد سنجش آنتی بادی ضد سرخک Anti Measles IgG با روش الیزا قرار گرفتند.

نتایج : در گروه مورد ۶ نفر از ۲۲۵ نفر (۲/۶٪) و در گروه دوم ۱۳ نفر از ۲۲۵ نفر (۵/۷٪) از نظر وجود ایمنی ضد سرخک منفی بوده اند که از نظر آماری معنی دار نمی باشد.

استنتاج : شواهد برای اثبات کاهش اثر ایمنی واکسن سرخک در اثر گذشت زمان کافی نبوده، لذا واکسیناسیون مجدد در سنین مدرسه ای توصیه نمی گردد. مطالعات مشابه دیگری در سنین بالاتر (۲۰-۱۰ سال پس از واکسیناسیون) برای بررسی دوام ایمنی سرخک پیشنهاد می شود.

واژه های کلیدی : سرخک ، واکسیناسیون سرخک ، ایمنی سرخک ، واکسن یادآور

### مقدمه

تا حدود ۹۸-۹۹ درصد کاسته شده و یک جابجایی نیز در گروههای سنی درگیر بوجود آمده است (۱، ۲، ۳).  
واکسن سرخک سبب تولید مصونیتی دراز مدت ولی ضعیف تر از بیماری طبیعی می گردد. عوامل مختلفی از جمله سن کودک در هنگام واکسیناسیون، نوع واکسن بکار گرفته شده، چگونگی نگهداری واکسن خصوصاً رعایت زنجیره سرد، وضعیت سلامتی

سرخک، بیماری ویروسی حاد با توان سرایت بالا، از بیماریهای عفونی شایع شیرخواران و کودکان نقاط مختلف جهان، با توان ایجاد بیماری شدید و مرگ و میر قابل توجه بوده که یک با ابتلا به آن سبب ایجاد مصونیت برای سرتاسر عمر می گردد. در ربع قرن اخیر، با استفاده از واکسیناسیون فعال همگانی علیه آن، از تعداد موارد یا شدت بیماری و یا مرگ و میر ناشی از آن

این تحقیق طی شماره ۴۱-۷۶ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده، با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

\* فوق تخصص عفونی کودکان ، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران ☒ ساری - مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

\*\* متخصص عفونی کودکان

دنیا نیز حاکی از نقش عوامل مختلف در ایجاد همه گیری های کوچک سرخک دارد (۳، ۵).

افزایش موارد ابتلا به سرخک در میان کودکان و نوجوانان واکسینه شده قبلی که از دوز آخر واکسن آنان بیش از ۵-۱۰ سال گذشته بود و جابجائی سنی موارد ابتلا به سرخک از دوران شیرخواری به سنین مدرسه خصوصاً در کشورهای فقیر، (۱۲) نظریه کاهش اثر ایمنی حاصله از واکسیناسیون سرخک در گذر زمان را شکل داده که مطالعاتی را در پی داشته که نتایج مختلف و متضادی را داشته است.

به عنوان مثال در مطالعه ناجوا (NAJWA) سن جابجائی سرخک از شیرخواری به سنین دبستان دیده شده (۱۲). در مطالعه ماتسون (Matson) و لرمان (Lermann) و کریستنسن (Christensen) نتایج حکایت از کاهش ایمنی حاصله از واکسن در طول زمان دارد (۷، ۱۰، ۱۳). ولی در مطالعات هارولد (Harold) گذشت زمان اثر منفی نداشته (۱۴) و در مطالعات انجمن و آکادمی کودکان آمریکا اثر ۲ دوز واکسن را بسیار کارا دانسته و اعلام داشتند گذر زمان اثری در کاهش ایمنی ندارد (۳، ۱۵) اختلاف نتایج فوق لزوم بررسی و تحقیق بیشتری را ضروری ساخته است.

در ایران نیز مواردی از همه گیریهای کوچک سرخک در میان کودکان و نوجوانان دیده شده که تعدادی از آنان در کودکان واکسینه شده قبلی بوده است (چاپ نشده). با توجه به روش متفاوت واکسیناسیون ایران با کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی نمی توان نتایج مطالعات آنان را برای ایران مورد پذیرش قطعی قرار داد. لذا ضرورت انجام مطالعه ای جهت تعیین دوران دوام ایمنی واکسن سرخک بر اساس برنامه کشوری جهت یافتن دلایل احتمالی همه گیری های کوچک و در صورت لزوم و امکان رفع آنان احساس

فرد گیرنده واکسن و... در میزان و چگونگی پاسخ بدن به واکسن و ایجاد ایمنی دخیل می باشند. بطوریکه انجام واکسیناسیون در حدود ۹-۸ ماهگی تا ۹۵-۸۱ درصد و در ۱۵ ماهگی تا حدود ۹۸ درصد کودکان واکسینه شده ایمنی قابل اندازه گیری بدست می آورند (۱، ۳، ۴).

بر اساس برنامه های پیشگیری و واکسیناسیون کشورهای مختلف، سن انجام واکسیناسیون، تعداد دفعات واکسن بر اساس برنامه های پیشگیری و واکسیناسیون کشورهای مختلف، سن انجام واکسیناسیون، تعداد دفعات واکسن تجویز شده با همدیگر متفاوت می باشند. مثلاً در حال حاضر در تعدادی از کشورهای جهان سوم و آفریقائی یک نوبت و در حدود ۱۲-۷ ماهگی، در تعدادی دیگر از کشورها یک نوبت ولی در ۱۸-۱۲ ماهگی، در برخی کشورهای دیگر منجمله ایران در دو نوبت ۹ و ۱۸-۱۲ ماهگی و در گروهی دیگر بخصوص اروپای شمالی و آمریکا دو نوبت ۱۵ ماهگی و ۱۲-۴ سالگی صورت می گیرد (۵).

پس از کاهش شدید موارد بیماری سرخک متعاقب واکسیناسیون همگانی از سال ۱۹۶۵ و بعد بخصوص طرح اجباری واکسیناسیون سازمان بهداشت جهانی W.H.O با عنوان E.P.I (Expanded program of Immunization) از سال ۱۹۸۱ افزایش موارد بیماری به صورت همه گیریهای کوچکتر در کودکان سنین مختلف و نوجوانان و جوانان واکسینه شده و نشده در طی سالهای اخیر از نقاط مختلف دنیا گزارش شده است که دلایل قطعی همه آنان روشن نمی باشد. در مواردی عدم انجام واکسیناسیون (۱، ۳، ۶، ۷، ۸) خصوصاً در کودکان کمتر از یکسال، در تعدادی نارسائی واکسن (عدم تولید پاسخ ایمنی مناسب با واکسن) (۹، ۱۰، ۱۱) و در گروهی نیز کاهش و از دست دادن ایمنی حاصله از واکسیناسیون در طی گذشت زمان (۱۰، ۱۷) مسئول تلقی شده اند. بررسی موارد گزارش شده از نقاط مختلف

۲۲۵ نفر گروه مورد ۱۳ نفر (۵/۷٪) از نظر وجود آنتی بادی سرخک منفی بوده اند نتایج در جدول ارائه شده است بررسی آماری  $X^2$  نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبوده است ( $X^2=2.72, P<0.1$ ) به تعبیر دیگر ایمنی واکسن سرخک ۶ سال بعد از واکسیناسیون وجود داشت.

جدول: توزیع وضعیت ایمنی کودکان ۶ سال پس از واکسن سرخک و گروه شاهد آنان شهر ساری در سال ۱۳۷۷

کودکان	دارای ایمنی	فاقد ایمنی	جمع
تازه واکسینه شده (شاهد)	۲۱۹ ٪۹۷/۳	۶ (۲/۷)	۲۲۵ (۱۰۰)
۶ سال بعد از واکسن (مورد)	۲۱۲ ٪۹۴/۳	۱۳ (۵/۷)	۲۲۵ (۱۰۰)

### بحث

بر مبنای نتایج حاصل از مطالعه فوق، ۶-۴ هفته پس از واکسیناسیون دوز دوم سرخک (ماه ۹ و ماه ۱۶-۱۵)، در ۹۷/۴ درصد کودکان، ایمنی قابل اندازه گیری ضد سرخک با روش الیزا وجود داشت که با نتایج حاصله از مطالعات مشابه دیگر (سنجش میزان ایمنی با دوز واکسن) هم خوانی دارد (۱، ۲، ۴، ۱۱، ۱۵، ۱۶) اگر چه پس از گذشت ۶ سال از آخرین دوز واکسن درصد افراد ایمن به ۹۴/۳ درصد کاهش یافت ولی کاهش فوق از نظر آماری معنی دار نبوده ( $X^2=2.72, P<0.1$ ) یعنی ۶ سال پس از واکسیناسیون سرخک، ایمنی ضد سرخک وجود داشت.

متعاقب واکسیناسیون فعال همگانی ضد سرخک در نقاط مختلف دنیا از سال ۱۹۶۵ به بعد و خصوصاً پس از طرح E.P.I سازمان بهداشت جهانی W.H.O از سال ۱۹۸۱، که انجام یک بار واکسن سرخک را برای تمام کودکان از ماه ۹-۶ زندگانی به بعد اجباری نموده است، اکثر کودکان کمتر از ۲ سال در سرتاسر جهان حداقل

می شود. مطالعه فوق جهت کسب هدف فوق طراحی و اجراء گردید.

### مواد و روش ها

تحقیق به روش هم گروه انجام گرفت. جهت انجام آن دو گروه ۲۲۵ نفره از کودکان شهر ساری از ۴ ناحیه مختلف شهر بر اساس نسبت جنسی به نسبت ۴۸ درصد پسر و ۵۲ درصد دختر انتخاب شدند. گروه اول (گروه شاهد) شامل تعداد ۲۲۵ شیرخوار ۱۸-۱۶ ماهه دختر و پسر با نسبت فوق بوده اند که بر اساس کارت واکسیناسیون آنان حدود ۶-۴ هفته از دوز دوم واکسن سرخک آنان گذشته بود.

گروه دوم (گروه مورد) را همان تعداد و نسبت ولی ۷-۷/۵ ساله از مدارس ابتدایی که بر اساس کارت واکسیناسیون آنان از آخرین نوبت واکسن سرخک آنان حداقل ۶ سال گذشته بود و بعد از آخرین دوز واکسن MMR نیز دریافت نکرده بودند تشکیل دادند. و از هر کودک با کسب رضایت والدین ۲ سی سی خون لخته تهیه و پس از جدا سازی سرم در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری تا کل نمونه ها جمع آوری شدند. نمونه ها با روش ELISA با استفاده از کیت Morbillo Ig G شرکت RADIM ایتالیا و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده مورد سنجش آنتی بادی ضد سرخک Anti Measles Ig G قرار گرفتند. نتایج بصورت موارد مثبت (وجود آنتی بادی- ایمن) و منفی (عدم وجود آنتی بادی- بدون ایمنی) گزارش گردید.

### نتایج

از تعداد ۴۵۰ نمونه مورد بررسی در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب ۴۸ و ۵۲ درصد پسر و دختر بوده اند. سن متوسط گروه شاهد ۱۶/۵ ماه با حدود سنی ۱۸-۱۶ ماه و گروه مورد ۷/۳ سال با طیف سنی ۸/۷-۷ سال بوده است. از ۲۲۵ نفر گروه شاهد تعداد ۶ نفر (۲/۷٪) و از

نتایج تمام مطالعات فوق حکایت از کاهش ایمنی حاصله از یکبار واکسیناسیون ضد سرخک در طی گذشت ایام می نماید حتی اگر واکسن پس از یک سالگی تجویز شده باشد. خصوصاً آنکه شانس مواجهه با ویروس وحشی سرخک و اثرات یادآور و تحریک کنندگی آن (Boosting Effects) در جامعه کاهش یافته است. اما مطالعات دیگری انجام یافته که نتایج متناقضی با نتایج مطالعات فوق داشته است.

به عنوان مثال در مطالعه هارولد و همکاران (Harold et al.) بر روی ۱۴۹ دانشجو با سابقه یکبار واکسیناسیون، ۹۸ درصد آنان ایمنی قابل اندازه گیری داشتند (۱۴). در مطالعات و بررسی های اپیدمیهای کوچک سرخک در جمعیت های مختلف انجام شده توسط آکادمی طب کودکان و کمیته بیماریهای عفونی و بهداشت آمریکا اعلام شد که شواهد کاهش ایمنی خصوصاً پس از دونوبت واکسیناسیون نادر بوده و عدم انجام واکسیناسیون یا پاسخ ناکافی به واکسن (Vaccine Failure) را مسئول همه گیری ها ذکر نموده اند (۳، ۱۵).

اثر مثبت دو نوبت واکسیناسیون بر علیه سرخک در بالا بردن سطح ایمنی، حفظ و نگهداری آن، در اغلب تحقیقات مورد تأیید قرار گرفته است (۳، ۵، ۶، ۹، ۱۰، ۱۵، ۱۶، ۱۸، ۱۹). اما اینکه کدام روش واکسیناسیون (مشابه برنامه ایران یعنی ۹ ماهگی و ۱۵ ماهگی یا همانند اروپای شمالی و آمریکا در ۱۵ ماهگی و ۴-۱۲ سالگی)، ایمنی بهتر و بالاتری را بدست می دهد نیاز به مطالعات بیشتری دارد. با در نظر گرفتن این نکته که ایمنی انتقالی از مادر ایمن به شیرخوار خویش، به چگونگی کسب ایمنی مادر بر علیه سرخک (یعنی از طریق بیماری طبیعی یا با واکسن) بستگی داشته و ایمنی غیرفعال شیرخواران مادران ایمن با واکسن عمر کوتاه تری دارند، لذا این گروه از شیرخواران در سنین کمتر (زیر یک سال) در خطر کسب بیماری طبیعی قرار می گیرند (۴، ۵،

یک دوز واکسن دریافت نموده اند که سبب کاهش شدید مواد بیماری سرخک و عوارض ناشی از آن شده است (۳، ۵، ۱۲). از سال ۱۹۸۵ علیرغم ادامه برنامه واکسیناسیون، افزایش نسبی موارد بیماری، بصورت همه گیریهای کوچکتر در گروههای سنی مختلف واکسینه شده و نشده عارض و گزارش گردید و جهت شناسایی علل آن، مطالعات مختلف و متعددی صورت گرفت که نتایج متفاوتی را در بر داشتند (۵-۳).

در مطالعه ناجوا (Najwa) در اردن، پس از برنامه واکسیناسیون اجباری کودکان در ۹ ماهگی از سال ۱۹۸۱، بیماری سرخک کاهش شدیدی در کودکان خصوصاً در کمتر از ۲ سالگی داشت (۱۲). پس از چند سال افزایش نسبی موارد بیماری در کودکان سنین مدرسه دیده شده که نشانه کاهش ایمنی حاصله از واکسیناسیون ۹ ماهگی در طی چند سال می باشد. در مطالعه همه گیریهای سرخک در بین ۴۲۰۰ محصل دبیرستان یکبار واکسینه شده توسط ماتسون و همکاران (Matson et al.)، ۱۸/۵ درصد نوجوانان فوق ایمنی قابل اندازه گیری نداشته و بیشترین موارد بیماری در کسانی رخ داد که از هنگام دریافت واکسن آنان ۱۴-۱۳ سال گذشته بود. این موضوع حکایت از کاهش ایمنی در اثر گذشت زمان دارد (۷). در مطالعات لرمان (Lermann) در فلسطین اشغالی و کریستنسن (Christenson) در سوئد نیز نتایج حاصله، از دست دادن ایمنی کسب شده از یک دوز واکسن در اثر گذشت زمان را نشان میدهد (۱۳، ۱۷).

در مطالعات Guris بر روی همه گیری سرخک، نشان داده شده که ایمنی حاصله از یک دوز واکسن حتی اگر پس از یک سالگی صورت پذیرد با دوام نبوده ولی ایمنی حاصله از دو نوبت واکسن بسیار مناسب و طولانی مدت خواهد بود (۶، ۱۶).

فاصله ۱۵-۲۰ سال بعد از آخرین دوز واکسن برای تعیین دوام ایمنی صورت گیرد.

### سپاسگزاران

از معاونت محترم پژوهشی وقت جناب دکتر عجمی و سایر همکاران ایشان در معاونت پژوهشی، جناب دکتر خلیلیان در مشاوره آماری، از جناب دکتر دهقان و همکاران ایشان در درمانگاه فرهنگیان، همکاران خانه های بهداشت ۲ و ۵ و ۸ و ۱۴ و ۱۵ و آقایان دودانگه و علامه در امر آزمایش نمونه ها سپاسگزاری می شود.

۲۰. از طرفی در آینده اکثر مادران نیز ایمنی واکسینال خواهند داشت، بدین لحاظ برای کاهش موارد خطر کسب سرخک در شیرخواران کمتر از یک سال بهترین برنامه واکسیناسیون تجویز ۲ دوز واکسن سرخک، دوز اول در کمتر از یک سالگی (۹-۷ ماهگی) و دومین دوز در ۱۵-۱۸ ماهگی (مشابه برنامه ایران) خواهد بود. اگرچه توصیه می شود مطالعاتی مشابه مطالعه فوق در

### فهرست منابع

1. Cherry JD. Measles, Feigin-cherry: Textbook of ped infect Dis 4 Th eds- saunders 1998; 2054- 74.
2. Peter G. Measles: in Red Book, Report of The Committee on infectious Dis. 1997; 344- 57.
3. American Academy of Pediatrics: Measles: Reassessment of The Current Immunization policy: Pediatrics: vol. 84 No. 6, 1989; 1110- 1113.
4. Carson MM, Spady DW, Albercht P, Beeler P. Acetal: Measles Vaccination of infants in a well-Vaccinated population: ped. inf. Dis. G. 1995; 14,1, 17- 22.
5. Rosenthal SR, Clements CJ. Two- dose measles vaccination schedules: Bulletin of the W.H.O, 1993; 71 (3-4), 421- 428.
6. Guris D, Auerbach SB, Vitek C, Mccready J. et al. Measles outbreak in Micronesia 1991-4: Ped. inf. Dis. J. 1998; 17, 1, 33- 39.
7. Rodoors DV, Gindler JS, Atkinson WL, merkowitz LE. High attack Rates and Case Fatality During a Measles Outbreak in groups With religious exemption to Vaccination 1993; 12: 288- 92.
8. Mason WH, Lanson J, Ross LA, Wright HT. Epidemic in the post Vaccine era ped inf. Dis. J. 1993, 12, 1, 42- 48.
9. Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, Anncolbourne S, et al. Measles Reimmunization in children Seronej after Initial Immunization: JAMA 1997: April 9, vol. 277 No= 1 1156- 58.
10. Matson DO, Byinjtton C, Canfield M, Albresht P, Feijim RD. Investigation of amesles Outbreak in a fully- Vaccinated school population: ped inf. Dis. J. 1993; 12- 4, 292- 300.
11. Berry S, Hernandez H, Kanashiro R, Campos M, et al. Comparison of High titer Edmonston- Zaqreb, Biken- CAM and Schwarz Measles vaccines in peruiian infants: Ped inf. Dis. J. 1992; 11, 15 822- 828.
12. NAJWA A. Khuri. Bulos: Measles in Jordan: a Pmototype of pmoblems with Measles in developing countries: Ped inf. Dis. J. 1995; 14, 1, 22- 26.

13. Christenson B, Bottiger M. Measles Antibody comparison of/ong term Vaccination titers, eanty Vaccination Titers and naturally acquired Immunity To and Booster effects on Measles Virus. *Vaccine*. 1994; 12(2)- 129- 33 Abst.
14. Harold AH, Rootzheim RE, Young DL, Anderson-M J: Effect of undocumented and Excluded Vaccination on measles Immunity in auniversity population *J. Flo. Med. ASSOCI*. 1993; 80 (3) 173- 7 Abst.
15. American Academy of Pediatrics: Immunization of Adolescents: Recormmendations of the Advisory Committee on Immunization pmactices, AAP, AAFP, AMA: Pediatrics vol. 99 No 3 March 1997.
16. Guris D, Mc Cready J, Watson JC, Atkinson WL. et al. Measles Vaccine effectiveness and duration of Vaccine Induced Immunity in the Absence of boosting From Exposure to Measles Virus: *ped Inf. Dis. J.* 1995; 15, 12, 1082- 1087.
17. Lermann Y, Riskin, Mashiach, Cohen: Immunity to Measles in adults in ISRA eal: *Infection*, 1993; (3) 154- 57 'Abst'.
18. Watson JC, Redd SC, Rhodes PH, Hadler SC. The Interruption of Transmission of indigenous Measles in VSA During 1993 *Ped inf. Dis. J.* 1998; 17, 5, 363- 66.
19. Johnson CE, Whitwall JK, Kumar ML, Staehle BO. et al. Antibody persistence after primary Measles- Mumps- Rubella vaccine and Ren ponse to a Second dose qiven at 4-6 Vs 11-13 Yrs, *Ped inf.Dis.J.* 1996; 15-8- 687- 93.
20. Pabst HF, Spady DW, Marusky RG, Carson M, et al. Reduced Measles Immunity in infants in a Well- Vaccinated population: *Ped inf.Dis.J.* 1992; 11-7 525-30.