

## بررسی وضعیت ایمنی سرخجه زنان در سن بارداری استان

## مازندران در سال های ۷۸-۷۹

محمدجعفر صفار (M.D.) \* ابوالقاسم عجمی (Ph.D.) \*\* فاطمه پورفاطمی (M.D.) \*\*\*

## چکیده

سابقه و هدف : سرخجه یک بیماری ویروسی است که اغلب در کودکان و نوجوانان عارض می‌گردد. ابتلا به سرخجه در دوران حاملگی در مادری که نسبت به بیماری حساس می‌باشد، می‌تواند عوارض وخیمی در جنین به صورت مرگ و سقط جنین تا ناهنجاری‌های شدید مادرزادی (به نام سندرم سرخجه مادرزادی= CRS) ایجاد کند. یکبار ابتلا به بیماری سبب تولید مصونیت خواهد گشت و سنجش میزان ایمونوگلوبین از گروه IgG به عنوان شاخصی در تعیین افراد مصون به بیماری به کار می‌رود. از آنجا که در ایران واکسن سرخجه رایج نیست، لذا بر آن شدیم تا وضعیت ایمنی نسبت به سرخجه را در زنان در سن باروری در سطح استان مازندران بررسی کنیم.

مواد و روش ها : گروه مورد مطالعه ما را ۱۴۲۰ نفر از دختران آماده ازدواج که جهت آزمایشات قبل از ازدواج به مراکز بهداشتی مراجعه کرده‌اند تشکیل می‌دهند. این پژوهش یک مطالعه مقطعی (Cross sectional) می‌باشد. روش نمونه‌گیری تصادفی ساده بوده است بدین صورت که از هشت شهر استان که تصادفی انتخاب شدند از هر شهر براساس نسبت جمعیتی سال ۱۳۷۷ تعدادی نمونه در نظر گرفته و سپس تیترانتی بادی سرخجه (IgG) با روش الیزا اندازه‌گیری شد و موارد به صورت مثبت (وجود آنتی بادی- مقاوم) و منفی (عدم وجود آنتی بادی- حساس) گزارش شدند.

نتایج : از کل ۱۴۲۰ نمونه مورد بررسی تعداد ۱۰۹ نفر (۷/۷ درصد) بر اساس مناطق مختلف نسبت به سرخجه حساس بوده و ۱۳۱۱ نفر (۹۲/۳ درصد) نسبت به بیماری مصونیت داشتند. نسبت افراد حساس ۶/۲ درصد، ۱۰/۲۵ درصد، ۴/۹ درصد، ۵/۵۵ درصد، ۵/۶ درصد، ۵/۱ درصد، و ۸/۹ درصد به ترتیب در شهرهای قائم شهر، بابل، آمل، ساری، نوشهر، بهشهر، رامسر، و نور بوده است.

استنتاج : با توجه به حساس بودن حدود ۸ درصد از زنان در سن باروری استان به سرخجه و خطر کسب عفونت فوق در دوران بارداری و متعاقب آن به دلیل آندمیک بودن بیماری در منطقه و مشکل تشخیص بالینی بیماری، توصیه می‌شود که تمام دختران قبل از رسیدن به سن باروری خصوصاً در دوران کودکی بر علیه بیماری فوق به طور فعال واکسینه شوند.

واژه های کلیدی : سرخجه، سندرم سرخجه مادرزادی، ایمنی

این تحقیق طی شماره ۱۸-۷۸ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

\* فوق تخصص عفونی اطفال- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران ✉ ساری- بلوار پاسداران- مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

\*\* دکترای ایمونولوژی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران \*\*\* متخصص اطفال

## مقدمه

۹۹ درصدی CRS دارد (۹،۸،۷). در کشورما، واکسیناسیون بر علیه سرخجه الزامی نمی باشد و نسبت بسیار کمی از کودکان به طور شخصی بر علیه آن واکسینه می شوند. به دلیل عدم الزام گزارش موارد سرخجه مادرزادی از میزان شیوع CRS آمار صحیحی وجود ندارد که بتوان مشکل ناشی از آن را برآورد نمود ولی مطالعات و گزارشات متعدد از مناطق مختلف ایران حکایت از آندمیک بودن بیماری در ایران و وجود خانم های حساس به بیماری در سراسر کشور دارد (۱۷ تا ۱۰) که مشابه دیگر نقاط جهان بدون انجام واکسیناسیون بوده که از آن مناطق نسبت های مختلفی از CRS گزارش شده است (۷،۶،۵،۴،۳،۱). مطالعه فوق جهت تعیین ایمنی به سرخجه در پُرخطرترین گروه بیماری (دختران آماده ازدواج و بارداری) در سطح استان مازندران برای تعیین شیوع بیماری در منطقه، احتمال خطر CRS، و تعیین اولویت واکسیناسیون ضد سرخجه انجام شده است.

## مواد و روش ها

گروه مورد مطالعه را ۱۴۲۰ نفر از دختران آماده ازدواج ( $d=0/015$ ،  $p=0/10$ ،  $n=1420$ ) استان مازندران تشکیل می دادند. این پژوهش یک مطالعه مقطعی (Cross sectional) است و از نظر نوع تحقیق، یک تحقیق سرواپیدمیولوژیک به حساب می آید. در این پژوهش به طور تصادفی هشت شهر از استان مازندران را انتخاب نموده و براساس نسبت جمعیتی سال ۱۳۷۷ تعدادی نمونه را در شهرهای مختلف به شرح زیر در نظر گرفتیم:

بهبه شهر: ۱۷۷	قائم شهر: ۱۷۷	بابل: ۲۷۳
آمل: ۲۷۹	ساری: ۲۸۷	نوشهر: ۱۱۲
رامسر: ۵۹	نور: ۵۶	

اطلاعات مورد نیاز از طریق پرسشنامه (سن، وضعیت

اگرچه سرخجه یک بیماری ویروسی خفیف در دوران کودکی می باشد، اما وقتی در طی دوران حاملگی خصوصاً در سه ماهه اول بارداری رخ دهد باعث سقط و مرگ جنین، ضایعات و آسیب های شدید بافت ها و دستگاه های مختلف بدن به نام سندرم سرخجه مادرزادی (Congenital rubella syndrome) می گردد که دارای عوارض دایمی مثل بیماری های مادرزادی قلبی و عروقی، عقب ماندگی شدید ذهنی و جسمی، کوری، کری و غیره می باشد (۳،۲،۱).

مطالعاتی که در چند سال اخیر در کشورهای در حال توسعه انجام شده است حکایت از بروز اپیدمی های سرخجه هر ۴ تا ۷ سال یکبار دوران فعالیت ۱ تا ۲ ساله، در اواخر زمستان و اوایل بهار دارد که مشابه همه گیری های قبل از واکسیناسیون همگانی سرخجه در کشورهای پیشرفته می باشد (۳).

به دلیل سیر بالینی خفیف و علائم و نشانه های غیر اختصاصی بیماری تشخیص بالینی بیماری مخصوصاً بعد از بلوغ و در دوران بارداری اغلب امکان پذیر نمی باشد (۳،۱) و از آنجا که قسمت عمده عوارض CRS جبران ناپذیر بوده و یا در صورتی که درمان پذیر باشند احتیاج به مراقبت های فراوان و اعمال جراحی متعدد با هزینه های گزاف دارند، بهترین کار پیشگیری از بروز CRS با پیشگیری از ابتلا به بیماری سرخجه در هنگام بارداری می باشد که نیازمند ایجاد مقاومت و مصونیت در قبل از سنین باروری خواهد بود (۶،۵،۴).

با توجه به وجود واکسن بسیار مؤثر با توان ایجاد ایمنی طولانی مدت از دوران کودکی بهترین روش پیشگیری از CRS انجام واکسیناسیون بر علیه سرخجه در دوران کودکی است و مطالعات و تجربیات موجود از کشورهایی که از روش فوق استفاده نموده اند حکایت از کاهش بیش از ۹۹ درصدی سرخجه و ۹۵ تا

نفر (۹۲/۳ درصد) از نظر وجود آنتی بادی مثبت بودند. از ۱۴۲۰ نمونه مورد بررسی، به تفکیک شهرها، موارد حساس در جدول شماره ۱ آورده شده است.

از ۱۴۲۰ مورد نمونه بررسی از طیف سنی ۱۲ سال تا ۴۰ سال با میانگین و انحراف معیار سنی  $20.75 \pm 4.8$  موارد منفی و حساس و موارد مثبت و مقاوم در جدول شماره ۲ آورده شده است. می توان براساس موارد مثبت و منفی عیار آنتی بادی با توجه به سن نتیجه گرفت که با افزایش سن موارد مثبت (ایمن) علیه سرخچه بالا نمی رود و موارد مثبت عیار آنتی بادی با سن ارتباطی ندارد که این مطلب به روشنی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

همچنین در بررسی پرسشنامه ها مشخص گردید که فاکتورهای مختلف دیگر از جمله سابقه واکسیناسیون، سابقه ابتلا، سطح سواد، و محل سکونت نیز در میزان ایمنی تأثیر نداشته اند.

سواد، شغل، سابقه واکسیناسیون، و بیماری بثور (به دست آمد. دو میلی لیتر خون از خانم هایی که جهت آزمایشات قبل ازدواج به مراکز بهداشتی خود مراجعه می نمودند به فواصل مشخصی گرفته شد و سرم آنها را جدا کرده و در حرارت ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری کردیم. پس از تکمیل نمونه ها و آوردن آنها به مراکز استان با روش الیزا و با استفاده از کیت Rubella IgG ساخت شرکت ایتالیا براساس دستورالعمل آنتی بادی ضد سرخچه (Anti Rubella IgG) مورد سنجش قرار گرفت.

نتایج به دست آمده به صورت موارد مثبت (وجود آنتی بادی- مقاوم) و یا منفی (عدم وجود آنتی بادی- حساس) گزارش شدند.

### نتایج

از ۱۴۲۰ نمونه مورد مطالعه با طیف سنی ۱۲ تا ۴۰ سال جهت وجود ایمنی نسبت به سرخچه ۱۰۹ نفر (۷/۷ درصد) دارای عیار آنتی بادی منفی و ۱۳۱۱

جدول شماره ۱: فراوانی و درصد موارد منفی آنتی بادی علیه سرخچه با تفکیک شهرهای انتخاب شده استان مازندران

شهر		نتیجه آزمایش						
بهبهر	ساری	قائم شهر	بابل	آمار	نور	نوشهر	رامسر	
۱۷۷	۲۸۷	۱۷۷	۲۷۳	۲۷۹	۵۶	۱۱۲	۵۹	
۱۰	۱۴	۱۱	۲۸	۳۲	۵	۶	۳	
۵/۶	۴/۹	۶/۲	۱۰/۲۵	۱۱/۵	۸/۹	۵/۵۵	۵/۱	

جدول شماره ۲: فراوانی و درصد موارد مثبت آنتی بادی علیه سرخچه با تفکیک سن در استان مازندران

سن (سال)		نتیجه آزمایش					
۱۲-۱۵	۱۶-۲۰	۲۱-۲۵	۲۶-۳۰	۳۱+			
۱۱۴ / ۹۰/۵	۶۵۲ / ۹۲/۵	۳۴۸ / ۹۳	۱۱۱ / ۹۰/۱	۸۷ / ۹۲/۵	موارد مثبت		
۱۲ / ۹/۵	۵۳ / ۷/۵	۲۶ / ۷	۱۱ / ۹/۹	۷ / ۷/۵	موارد منفی		
۱۲۶	۷۰۵	۳۷۴	۱۲۲	۹۳	جمع		

## بحث

باشد در معرض خطر سندرم سرخجه مادرزادی برای جنین خویش قرار دارند. برای تعیین وضعیت بیماری سرخجه و ایمنی نسبت به آن در مناطق دیگر جهان نیز مطالعات متعددی بر روی جمعیت‌های مختلف خصوصاً دختران ۵ تا ۴۰ ساله انجام گرفته است. نتایج حاصله از نقاطی که از واکسیناسیون فعال سرخجه استفاده نمی‌کنند حکایت از مشابهت وضعیت اپیدمیولوژیکی بیماری با وضعیت ایران دارد. مثلاً در مطالعه‌ای که بر روی افراد ۱ تا ۲۹ ساله در استان ازبک‌ترکیه انجام شده است، نسبت افراد حساس به بیماری از ۸/۴ تا ۶۱/۷ درصد متفاوت بوده به طوری که با افزایش سن از موارد حساس به بیماری کاسته شده است و از حدود ۱۵ سالگی به بعد تغییر قابل ملاحظه‌ای با مطالعه ما در این استان نداشته است (۱۸). مشابه مطالعه فوق از بحرین گزارش شده است که موارد حساس به بیماری در کودکان ۶ ساله ۶۷/۸ درصد و از ۱۴ سالگی به بعد ۱۰ درصد بوده است (۱۹). در مطالعه برزیل بر روی جمعیت ۵ تا ۴۰ ساله حکایت از کسب تدریجی مقاومت به بیماری از یک سالگی به بعد تا ۱۴ تا ۱۵ سالگی و تثبیت آن پس از این محدوده سنی دارد (۲۰). در یک مطالعه هدایت شده توسط WHO در ۴۵ کشور جهان در سال ۱۹۹۵ نسبت افراد حساس به عفونت در خانم‌های سن باروری ۱۰ تا ۲۵ درصد گزارش شده است (۲۱،۴). در بررسی مطالعات مناطقی از جهان که به طور جدی و برای بیش از یک دهه از واکسیناسیون فعال بیماری برای همگان استفاده می‌کنند درمقایسه موارد بیماری سرخجه و سندرم سرخجه مادرزادی در آنجا با استفاده از واکسیناسیون همگانی خصوصاً در دوران کودکی از موارد بیماری بیش از ۹۹ درصد و از موارد CRS بیش از ۹۵ درصد کاسته شده است (۹،۸،۷،۶). براساس آمار، موارد CRS از نقاط مختلف جهان،

برمبنای نتیجه کل مطالعه تعداد ۱۳۱۱ نفر (۹۲/۳ درصد) از دختران در شرف ازدواج و بارداری نسبت به ویروس سرخجه مقاوم بوده اند. در مقایسه نسبت فوق برمبنای سنین مختلف جمعیت مورد مطالعه تفاوتی مشاهده نشده است که حکایت از آندمیک بودن بیماری در تمام منطقه استان مازندران و خطر کسب عفونت طبیعی در سنین کودکی می‌نماید. پنج تا دوازده درصد از جمعیت مورد بررسی براساس سنین متفاوت مراجعه برای ازدواج به عفونت حساس و با توجه به آندمیک بودن بیماری در منطقه در معرض خطر کسب عفونت در دوران بارداری بوده که می‌تواند منجر به عوارض عفونت در این ایام گردد.

درمقایسه نتایج مطالعه فوق با مطالعات انجام شده در سایر مناطق ایران که در سال‌های مختلف در سطح یکی از شهرها انجام گرفته‌اند تفاوت قابل ملاحظه‌ای مشاهده نشده است. در مطالعه سال ۱۳۵۷ تبریز نسبت موارد ایمنی به سرخجه در خانم‌های ۱۸ تا ۲۵ ساله ۹۵ درصد (۱۵) و در همان سال در تهران در گروه سنی مزبور ۸۰/۱ درصد (۱۶) گزارش شده است. در مطالعه سال‌های اخیر همدان نسبت فوق ۸۹/۹ درصد (۱۰) و یزد ۹۰/۷ درصد بوده است (۱۲). همچنین وضعیت ایمنی دختران دبیرستانی قائم شهر را ۹/۷۵ درصد (۱۷) گزارش نموده اند. ارزیابی و مقایسه نتایج سنجش وضعیت ایمنی به عفونت سرخجه در گروه‌های پرخطر فوق حکایت از آندمیک بودن عفونت در ایران و خطر زیاد کسب بیماری در سنین کودکی می‌نماید به طوری که بیش از ۹۰ درصد دختران پس از بلوغ (مرحله باروری) نسبت به بیماری به طور طبیعی و بدون انجام واکسیناسیون فعال مقاومت کسب کرده‌اند. حدود ۱۰ درصد آنان نیز در محیط آندمیک فوق به ویروس حساس هستند، لذا همیشه در معرض خطر کسب بیماری بوده و اگر در هنگام بارداری

۱- بررسی ویرولوژیک بر روی جنین‌های مرده و نوزادان مشکوک به عفونت مادرزادی با افزایش امکانات، اطلاعات عمومی و تخصصی راجع به بیماری و CRS.

۲- تزریق واکسن سرخچه به تمام دختران دبیرستانی، دختران آماده ازدواج در سه ماه قبل از آن، و خانم‌های پس از زایمان. اگرچه این روش از موارد CRS در گروه‌های فوق جلوگیری می‌کند، ولی بار ویروس را در جامعه کاهش نمی‌دهد.

۳- ایمن‌سازی همگانی یکباره برای تمام دختران یکسال لغایت سن ازدواج و خانم‌ها پس از زایمان با واکسن MMR به همراه برنامه واکسیناسیون MMR کشوری از کودکی. این روش بهترین روش پیشگیری بوده ولی دارای هزینه ابتدایی بالایی می‌باشد (۲۳، ۲۲، ۶، ۵).

خصوصاً آمریکا، فنلاند، و برزیل که قبل از انجام واکسیناسیون فعال تا حدود ۶/۵ درصد هزار مورد تولد زنده و پس از آن کاهشی فراتر از ۹۵ درصد داشته است. با توجه به این که بعضی از موارد CRS با علائم منفرد مثل کری یا بیماری‌های قلبی مادرزادی با نشانه‌های تأخیری اتفاق افتاده که یافته رابطه اتیولوژیک را مشکل می‌سازد (۱) لذا عدم یا اندک بودن موارد گزارش CRS در ایران دلیلی بر عدم وجود آن نبوده بلکه احتمالاً موارد تشخیص داده نشده زیاد می‌باشد. با توجه به مجموعه موارد فوق، برای شناخت دقیقتر نقش سرخچه در موارد سقط تعیین شیوع موارد CRS و عفونت‌های مادرزادی پیشگیری از آن مجموعه‌ای از راه حل‌های زیر توسط مراجع ذیصلاح مورد بررسی و عنایت و به کار گرفته شود:

#### فهرست منابع

- Cooper LZ, Preblud SR. Rubella. In: Remington RS, Klein JO (eds), *infectious diseases of the fetus and newborn infants*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 1995; 268-311.
- Overall Jr-Jc. Viral infection of the fetus and neonate. In: Feigin-Cherry *textbook of pediatric infectious diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Saunders Co. 1998; 856-92.
- Cherry JD. Rubella virus. In: feigin-cherry *textbook of pediatric infectious diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Saunders Co. 1998; 1922-41.
- Cutts FT, Robertson SE, Ortega J.LD, Samuel R. Controlled rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in *developing countries. Part 1, Burden of diseases from CRS*. WHO. 1997; 75(1): 55-64.
- Plotkin SA. Eradication of rubella. *JAMA*. 1999; 1281(6): 561-65.
- Robertson SE, Cutts FT, Ortega J.LD, Samuel R. Control of rubella and congenital rubella syndrome in developing countries. Part 2, vaccination against Rubella. WHO. 1997; 75(1): 69-80.
- Ochi SL, Edmonds LE, Dyer K, Greaves WL, et al. Rubella in the United State 1970-1985. *Am. J. Epid.* 1989; 129(2): 349-61.
- Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, et al. The elimination of indigenous measles, mumps and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *New Engl. J. of Med.* 1994; 331(21): 1397-1401.

9. Masses E, Nascimento M, Vang HM, et al. A model design of a vaccination strategy against in a non-immunized community of Saopaulo state (Brazil). *Epidemol Infect.* 1994; 112: 579-94.
۱۰. کریمی، محمد مهدی؛ شیشه‌بیان، بهروز. بررسی میزان مصونیت به سرخجه در دختران دبیرستان شهر همدان. *مجله نبض*، سال ششم، شماره پنجم، بهمن ۱۳۷۵، ۳۹-۴۳.
۱۱. مردانی، مسعود. بررسی وضعیت ایمنی نسبت به سرخجه در زنان ۱۰ تا ۱۹ ساله استان چهارمحال و بختیاری. *مجله پژوهش در پزشکی دانشگاه شهید بهشتی*، سال ۱۹، شماره ۱ و ۲، فروردین - شهریور ۱۳۷۴، ۳۴-۴۱.
۱۲. ندوشن، حسین هادی. بررسی میزان IgG بر ضد سرخجه در دانش آموزان دختر مقطع دبیرستان شهر یزد. *مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد*، سال پنجم، شماره سوم، پاییز ۱۳۷۶، ۵۰-۵۳.
۱۳. وزرس گیلان شهرزاد. *بررسی سرواپیدمیولوژی ایمنی نسبت به سرخجه در دختران دبیرستانی ۱۵ تا ۲۰ ساله*. انستیتوپاستور ایران، ۱۳۷۰.
۱۴. قاسمیان، صفایی. بررسی تیتراژ آنتی بادی سرخجه در گروه سنی دختران ۱۵ تا ۱۸ ساله در دبیرستان های استان اصفهان و زنان ۴۰ ساله استان اصفهان. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۶۸.
۱۵. پورمقدس، صادق، ابراهیم. بررسی وضع ایمنی در کودکان ۲ تا ۱۲ ساله برای سرخک و زنان ۱۸-۲۵ ساله برای سرخجه در آذربایجان شرقی. دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۵۶-۱۳۵۷.
۱۶. نفر آبادی، ماه طلعت. *بررسی وضع ایمنی زنان ۱۸-۲۵ ساله تهران برای سرخجه و روشی در واکسیناسیون*. دانشگاه تهران، دانشکده بهداشت. ۱۳۵۶-۱۳۵۷.
۱۷. منصوری، سید داود؛ بابامحمودی، فرهنگ. بررسی وضعیت میزان تیتراژ آنتی بادی ضد سرخجه در سرم دختران دبیرستان های قائم شهر در سال ۱۳۷۶. مراکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی.
18. Akst S, Egemen A, Ozacar T, Kurugol Z. et al. Rubella seroprevalence in an unvaccinated rubella population in Izmir recommendation for vaccination in Turkey. *Ped. Inf. Dis. J.* 1999; 18(7): 557-80.
19. Dutta SR, Atrash HK, Mathew L, Mathew PP, et al. Seroepidemiology of rubella in Bahrain. *Inter. Epidemiol.* 1985; 14(4): 618-23.
20. Azevedo Neto RS, Silveria ASB, Nokes DJ, Yang HM. et al. Rubella seroepidemiology in a non-immunized population of Saopaulo state (Brazil). *Epidemol. Inf.* 1994; 113: 167-173.
21. Miller KA, Zager TD. *Rubella susceptibility in an adolescent female population*. Mayo Clinic Press. 1984; 59: 31-34
22. Plotkin SA. Where rubella is still a problem. *Ped Inf Dis J.* 1999; 18: 575-6.
23. Trallero EP, Cilla G, Urbietta M. Rubella immunization of men advantages of herd immunity. *Lancet.* 1996; 348(10).