

Pertussis Seroimmunity and One Year Immunogenicity of Combined Adult Type Pertussis Vaccine in Pre marriage Girls, 2009-2011

Mohammad Jafar Saffar¹,
Abolghasem Ajami²,
Narges Moslemizadeh³,
Alireza Khalilian⁴,
Hiva Saffar⁵,
Jalil Shojai⁶

¹ Department of Pediatric Infectious Diseases, Thalassemia Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Immunology, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Department of Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Department of Pathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Center for Disease Control and Prevention, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 20, 2012 ; Accepted February 17, 2013)

Abstract

Background and purpose: After marked reduction of pertussis during recent two decades the incidence of disease is increasing, particularly in early infancy. The main sources of infection in this age group are mother and other household close contacts. Our purpose was to examine whether administering prepregnancy pertussis booster dose can induce long-term protection enough to provide higher maternal antibodies levels to their offsprings compared with prebooster titers.

Materials and methods: Totally 114 healthy 18-35 year-old childbearing age women planning to become pregnant were boosted with one dose of adult type pertussis vaccine. Blood samples were obtained before, four weeks, and one year after boosting. Sera were tested for IgG antipertussis-antibodies using ELISA method. Descriptive statistical method and paired t-test were used to compare the data before and after vaccination.

Results: Seroprevalence rate and mean concentration of antibodies at before vaccination were 69.3% and 68.19 (SD 38.46) Eu/mL, respectively which significantly increased to 93.8% and 152.82 (SD 70.31) EU/mL, respectively. One year after vaccination these rates were significantly higher than before vaccination (82.4%, and 107.0 (SD44.75) EU/mL, respectively). Serologically recent pertussis infection was detected in 3.5% of the women.

Conclusion: Pertussis booster immunization was safe, well tolerated and highly immunogenic and resulted in immunity which was preserved for more than one year. Further investigations with larger sample size and longer duration are recommended. According to these findings and review of literature, targeted prepregnancy pertussis vaccine boosting may be an alternative strategy to protect young infants.

Keywords: Pertussis, pregnancy, pertussis booster, dTap, young infant.

شیوع ایمنی سیاه سرفه و توان ایمنی زایی واکسن سه گانه بالغین در زنان سنین باروری قبل از حاملگی

محمد جعفر صفار^۱
ابوالقاسم عجمی^۲
نرگس مسلمی زاده^۳
علیرضا خلیلیان^۴
هیوا صفار^۵
جلیل شجاعی^۶

چکیده

سابقه و هدف: پس از واکسیناسیون همگانی کودکان و کاهش قابل ملاحظه بیماری سیاه سرفه در جهان، از دو دهه گذشته، مجدداً موارد بروز بیماری به خصوص در شیرخواران جوان افزایش یافت. منبع عمده ذخیره و انتقال عفونت به شیرخوار، مادر و اطرافیان نزدیک کودک در محیط خانواده می باشند. هدف مطالعه حاضر بررسی شیوع ایمنی سیاه سرفه و سنجش توان ایمنی زایی دوز یادآور واکسن سیاه سرفه نوع بالغین در خانم های سنین باروری که احتمال حامله شدن آنان در آینده نزدیک بوده، و همچنین تعیین میزان پایداری ایمنی حاصله یک سال پس از واکسیناسیون آنان می باشد.

مواد و روش ها: به تعداد ۱۱۴ نفر از زنان ۳۵-۱۸ ساله سالم، بدون ممنوعیت دریافت واکسن سه گانه ديفتری-کز-سیاه سرفه و احتمال باردار شدن در آینده نزدیک، یک دوز واکسن حاوی سیاه سرفه نوع بالغین تزریق گردید. نمونه خون قبل از واکسیناسیون، ۴ هفته بعد و یک سال بعد برای سنجش وضعیت ایمنی و تعیین میانگین تیتراژ آنتی بادی آنان تهیه گردید. غلظت آنتی بادی IgG ضد سیاه سرفه در نمونه های سرمی با روش الیزای کمی اندازه گیری شدند. تیتراژ آنتی بادی بیش از ۱۵۰ واحد در میلی لیتر در نمونه های قبل از واکسیناسیون به عنوان عفونت اخیر سیاه سرفه قلمداد گردید. یافته های قبل و بعد از واکسیناسیون با روش Paired t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند ($p < 0.05$) معنی دار تلقی گردید.

یافته ها: میزان شیوع سرمی و میانگین تیتراژ آنتی بادی ضد سیاه سرفه در قبل از واکسیناسیون به ترتیب ۶۹/۳ درصد و (انحراف معیار ۳۸/۴۶) ۶۸/۱۹ واحد در میلی لیتر بوده است. ۴ هفته پس از واکسیناسیون نسبت افراد ایمن و میانگین تیتراژ آنتی بادی آنان به طور معنی داری افزایش یافته و به ۹۳/۸ درصد و انحراف معیار ۷۰/۳، ۱۵۲/۸۲ واحد در میلی لیتر رسید. یک سال پس از واکسیناسیون همچنان نسبت افراد و میانگین تیتراژ آنتی بادی نسبت به قبل از واکسیناسیون به طور معنی داری بالاتر و بیشتر باقی مانده است {۸۲/۴} درصد انحراف معیار ۴۶/۷۵، ۱۰۷/۰۰ حدود ۳/۵ درصد زنان عفونت اخیر سرولوژیکی داشتند.

استنتاج: واکسیناسیون یادآور واکسن سیاه سرفه نوع بالغین در زنان سنین باروری بی خطر و بسیار ایمنی زا بوده است. آنتی بادی تولیدی با غلظت مناسب برای بیش از یک سال حفظ گردید. با توجه به یافته ها و مرور مطالعات دیگر واکسیناسیون هدفمند زنان در قبل از بارداری می تواند به عنوان یک روش حفاظت شیرخواران جوان مطرح باشد. پیگیری طولانی تر با نمونه بیش تر توصیه می شود.

واژه های کلیدی: سیاه سرفه، دوز یادآور بالغین، ایمنی سیاه سرفه، واکسن قبل از بارداری

مقدمه

سالیان قبل از واکسیناسیون، بیشترین موارد بیماری در کودکان ۱-۱۰ ساله عارض می شده و همه کودکان

سیاه سرفه بیماری حاد، فوق العاده مسری و قابل پیشگیری با واکسن دستگاه تنفسی انسان می باشد. در

E-mail: Saffar@softhome.net

مؤلف مسئول: هیوا صفار - تهران: خیابان امیرآباد، بیمارستان شریعی

۱. گروه عفونی کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. گروه آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۶. مرکز کنترل بیماری ها، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۷/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۸/۳۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۱/۲۹

تا رسیدن به سن بلوغ حداقل یک بار به آن مبتلا می شده اند. پس از شروع و برقراری واکسیناسیون همگانی کودکان با پوشش مناسب، موارد بروز و گزارش سالیانه بیماری کاهش قابل ملاحظه ای پیدا کرد. چندین سال پس از شروع واکسیناسیون، علی رغم تداوم برنامه ایمن سازی کودکان با پوشش بالا، موارد رخداد و گزارش شده سیاه سرفه در اکثر کشورهای جهان افزایش تدریجی ولی قابل توجه پیدا کرده است (۲،۱). اگرچه در افزایش موارد بیماری سالیان اخیر، همه گروه های سنی به آن مبتلا شده اند ولی بیشترین موارد بیماری در گروه های سنی: کودکان بزرگتر از ۱۰ سال (۳) و شیرخواران کوچکتر از ۶ ماه (۴) گزارش شده که هر دو گروه سنی فوق، اهمیت فوق العاده ای در اپیدمیولوژی بیماری سیاه سرفه سالیان اخیر پیدا کرده اند (۳، ۴). در نوجوانان و جوانان، بیماری سیاه سرفه معمولاً بیماری بسیار شدیدی نبوده و با عوارض جدی و خطرناکی همراه نمی گردد. اما این گروه سنی به عنوان مهم ترین منبع حفظ عامل بیماری زا در جامعه و انتقال آن به دیگر افراد به خصوص شیرخواران نقش مهمی ایفا می کنند (۵، ۶). از طرف دیگر بر اساس شیوع سنی بیماری، بیشترین موارد گزارش بروز سالیانه بیماری در گروه سنی شیرخواران، به خصوص شیرخواران کوچکتر از ۶ ماه سنی که هنوز امکان ایجاد ایمنی فعال و کافی وجود ندارد دیده می شود. بیماری سیاه سرفه در این گروه سنی بسیار شدیدتر بوده و با عوارض جدی تر مثل بستری شدن در بیمارستان، پنومونی، آپنه، تشنج، آنسفالوپاتی و حتی مرگ همراه می گردد (۷، ۸). برای پیشگیری یا کاستن از موارد بیماری سیاه سرفه و یا شدت آن در شیرخواران جوان راهکارهای مختلفی پیشنهاد شده است (۹-۱۲). یکی از روش های توصیه شده حفاظت غیر مستقیم شیرخواران بر علیه سیاه سرفه با ایجاد ایمنی جمعی در جامعه (Herd Immunity) از طریق انجام واکسیناسیون دوره ای نوجوانان- جوانان Universal Adolescent-adult Booster Immunization

با واکسن های جدید سیاه سرفه نوع بالغین همراه با تداوم برنامه واکسیناسیون همگانی کودکان در پوشش مناسب (۱۳، ۹)، و یا ایمن سازی هدفمند "نووالدین" و اطرافیان نزدیک نوزاد تازه به دنیا آمده (Cocooning strategy) می باشند (۱۴، ۱۲). برنامه پیشنهادی دیگر برای حفاظت و حمایت نوزادان بر علیه سیاه سرفه ایمنی سازی مستقیم آنان با انجام واکسیناسیون نوزاد از بدو تولد (Active Neonatal Immunization) (۱۵، ۱۶) و یا انتقال ایمنی اختصاصی مادر به جنین و نوزادش با ایمن سازی مادران (Maternal Immunity) می باشند (۱۵، ۱۷، ۱۰). هر یک از راهکارهای فوق شامل موارد ارجحیت ها و محدودیت های خاص خود بوده و لذا توصیه می شود که هر کشوری با توجه به محدودیت ها و امکانات موجود در جامعه، مناسب ترین راهکار را انتخاب نموده و به کار گیرند.

مقاله حاضر، گزارش مرحله اول یک مطالعه آینده نگر برای بررسی وضعیت سرمی زنان در قبل از حاملگی، سنجش سلامتی و ایمنی زایی واکسن سیاه سرفه سه گانه نوع بالغین در آنان در قبل از باردارشدن، بررسی نقش آنتی بادی سرمی آنان در میزان پاسخ ایمنی به واکسیناسیون، و تعیین نسبت دوام آنتی بادی یک سال پس از واکسیناسیون یادآور می باشند.

مواد و روش ها

مطالعه آینده نگر (کوهورت) از بهمن ۱۳۸۷ برای دو مرحله طراحی گردید. در مرحله اول افراد مورد مطالعه از میان زنانی که برای مشاوره قبل از بارداری به کلینیک زنان- زایمان و دخترانی که برای آزمایشات قبل از ازدواج مرسوم کشوری به مرکز بهداشت شهرستان ساری مراجعه و احتمال حاملگی در آنان نسبتاً بالا بوده انتخاب شده اند. هدف اولیه مطالعه سنجش بی خطری و توان ایمنی زایی واکسن های جدید سیاه سرفه نوع بالغین (حاوی توکسوئیدهای دیفتی،

کزاز و سیاه سرفه آسلولار (dTAP) و میزان دوام ایمنی حاصله برای یک سال پس از آن بوده است. هدف دوم مطالعه، تعیین روند متابولیسم درازمدت آنتی بادی تولیدی برای ۳-۴ سال پس از واکسیناسیون، سنجش نسبت آنتی بادی اختصاصی انتقال یافته از مادر به نوزادش در هنگام زایمان، در زنانی که طی ایام مطالعه بارداری شده و زایمان کرده‌اند و ارزیابی نقش احتمالی آنتی بادی مادری انتقال یافته به نوزاد در چگونگی پاسخ شیرخوار به واکسیناسیون مرسوم کشوری با واکسن‌های سلولی سیاه سرفه (واکسن سه گانه توکسئید دیفتیری، کزاز و سیاه سرفه سلولی، (DTWP) می‌باشند. مطالعه توسط کمیته اخلاق و پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأیید گردید. معیار ورود به مطالعه شامل سن ۳۵-۱۸ سال، حامله نبودن، عدم وجود بیماری مزمن و ضعف سیستم ایمنی، عدم سابقه دریافت واکسن توکسئید دیفتیری، کزاز نوع بالغین (dT) طی ۵ سال گذشته و یا دریافت ایمن گلوبولین، خون و یا ترکیبات خونی طی ۳-۴ ماه گذشته، عدم سابقه واکنش نامناسب به واکسن در دوران کودکی و سرانجام موافقت کتبی زوجین بوده است. پس از دادن اطلاعات و کسب رضایت مکتوب، به همه زنان و تهیه ۵ سی سی خون وریدی یک دوز واکسن dTaP در عضله دلتوئید تزریق گردید.

Covaxis, Sanofi Pasteur MSD: (PT 2.5, FHA:5, FIM: 5, PRN:3 all µg, d:2Lf, T: 5Lf)

عوارض جدی واکسن با قرمزی، سفتی و درد محل تزریق بیش از ۵ سانتی متر، تب بالاتر از ۳۸/۵ درجه سانتی گراد برای سه روز بعد و یا تشنج و عوارض جدی دیگر طی یک هفته پس از واکسیناسیون در تماس افراد با مرکز بهداشت یا کلینیک ثبت گردید. ۴ هفته و یک سال پس از تزریق واکسن مجدداً نمونه خون‌ها تهیه گردید، نمونه سرم‌ها مورد سنجش تیتراژ آنتی بادی IgG ضد سیاه سرفه با روش الیز (ELISA) کمی و با استفاده از کیت شرکت IBL Hamburg Germany (Bordetella pertussis IgG: IBL quantitatively ELISA kit anti PT, anti FMA, anti LPS together)

قرار گرفتند. غلظت ۲۴ EU/mL و بالاتر به عنوان تیتراژ ایمنی بخش و حفاظت کننده در نظر گرفته شده و کمتر از آن منفی تعیین گردیدند. تبدیل تیتراژ منفی به مثبت و یا افزایش بیش از ۲ برابر تیتراژ آنتی بادی در افراد با ایمنی قبلی به عنوان پاسخ ایمنی قلمداد شدند. تیتراژ آنتی بادی بیش از ۱۵۰ واحد در میلی لیتر در نمونه‌های سرمی قبل از واکسیناسیون به عنوان عفونت اخیر در نظر گرفته شدند. میانگین تیتراژ آنتی بادی (MCA) در قبل و پس از واکسیناسیون و CI_{95} مربوطه و نسبت افراد ایمن در هر مرحله تعیین شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از روش‌های آماری توصیفی انجام گرفت. نسبت افراد ایمن و میانگین تیتراژ آنتی بادی در سه مرحله مطالعه با همدیگر با تست آماری Paired t-test مقایسه شدند ($p < 0.05$) معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

تعداد ۱۱۴ زن با میانگین سنی (۷/۲۲) انحراف معیار ۲۴ سال وارد مطالعه شدند. نسبت افراد ایمن و میانگین تیتراژ آنتی بادی آنان در قبل از واکسیناسیون به ترتیب ۷۹ از ۱۱۴ نفر (۶۹/۳ درصد) و ۳۸/۴۶ EU/ml انحراف معیار ۶۸/۱۹ و ۶۰/۱۵-۷۷/۴۳ CI بوده است. ۴ هفته پس از واکسیناسیون، نسبت افراد ایمن به: ۹۳/۸ درصد در مقابل ۶۹/۳ درصد ($p < 0.0001$) افزایش و میانگین تیتراژ آنتی بادی به (۷۰/۳۱) انحراف معیار ۱۵۲/۸۲ در مقابل (۳۸/۴۶) انحراف معیار ۶۸/۱۹ و $p < 0.0001$ افزایش یافت. همچنین ۳/۵ درصد (۴ از ۱۱۴ نفر) افراد دارای تیتراژ آنتی بادی بیش از ۱۵۰ واحد/میلی لیتر داشتند که احتمالاً نشانه عفونت اخیر سیاه سرفه می‌باشد. در نحوه پاسخ ایمنی افرادی که در قبل از واکسیناسیون ایمنی سرمی نداشتند با آنان که ایمن بوده‌اند تفاوت معنی داری وجود نداشت به ترتیب با MCA (۴۶/۱۹) انحراف معیار ۱۵۴/۵۸ در مقابل (۷۳/۱۸) انحراف معیار ۱۴۹/۸۱، $P=NS$ و ۹۶/۸۷ درصد در مقابل ۹۲/۶ درصد، $P=NS$ (تست Fisher).

همان‌طور که در جدول شماره ۱ دیده می‌شود یک سال پس از واکسیناسیون نسبت افراد ایمن و میانگین تیر آنتی‌بادی آنان کاهش یافته و به ۸۲/۴ درصد و (۴۴/۷۵) انحراف معیار ۱۰۷/۰۰ واحد/ میلی لیتر رسیده است که هنوز تفاوت قابل توجه معنی‌داری با ارقام قبل از واکسیناسیون دارد: به ترتیب نسبت افراد ایمن ۸۲/۴ درصد در مقابل ۶۹/۳ درصد $p < 0.0001$ و میانگین تیر آنتی‌بادی (۴۴/۷۵) انحراف معیار ۱۰۷/۰ در مقابل (۳۸/۴۶) انحراف معیار ۶۸/۱۹ $p < 0.05$ بوده است. عوارض تعریف شده جدی به واکسیناسیون گزارش نشده است.

بحث

براساس نتیجه مطالعه حاضر بیش از دو سوم زنان مورد مطالعه ایمنی سرمی بر علیه عفونت سیاه سرفه با میانگین تیر آنتی‌بادی (۳۸/۴۶) انحراف معیار ۶۸/۱۹ واحد در میلی لیتر داشتند. همچنین ۳/۵ درصد زنان مورد مطالعه شواهد سرمی عفونت اخیر سیاه سرفه را داشته‌اند. پس از تجویز دوز یادآور واکسن dTaP نسبت افراد ایمن و میانگین تیر آنتی‌بادی سرمی آنان افزایش قابل توجه و معنی‌داری یافت. وجود ایمنی در قبل از واکسیناسیون تأثیر معنی‌داری بر پاسخ افراد به واکسیناسیون نداشته است (جدول شماره ۱). یافته‌های مطالعه حاضر هماهنگی نزدیکی با نتایج مطالعات دیگر انجام شده در منطقه دارد (۱۹، ۱۸). در مطالعه اول که برای سنجش توان ایمنی زایی واکسن سه گانه دیفتی، کزاز،

و سیاه سرفه سلولی (DTwP) مورد استفاده برای ایمن‌سازی کودکان ایرانی انجام شد. شیوع ایمنی سرمی مادران کودکان ۲ ماهه و میانگین تیر آنتی‌بادی آنان به ترتیب ۸۷/۹ درصد و (۴۸/۱) انحراف معیار ۶۷/۰ واحد در میلی لیتر بوده است (۱۸). همچنین در مطالعه دیگر که جهت بررسی شیوع ایمنی سرمی در جمعیت ۳۵-۱ ساله و نقش موارد عفونت‌های سیاه سرفه بدون علائم بالینی در ایجاد و حفظ ایمنی سرمی صورت گرفت. نتایج حاکی از کاهش نسبت ایمنی حاصل از واکسیناسیون در کودکان سنین ۱۰-۷ ساله بوده ولی از سن ۱۱ سالگی موارد ایمنی سرمی مجدداً افزایش قابل توجه و معنی‌داری پیدا کرده بود. به‌طوری که حدود ۷۳ درصد افراد جوان ۳۵-۱۸ ساله ایمنی سرمی با میانگین تیر آنتی‌بادی (۴۵/۵۶) $83/10$ واحد در میلی لیتر داشتند (۱۹). مجموع یافته‌های فوق حاکی از بومی بودن عفونت و فعالیت دایمی باسیل سیاه سرفه در منطقه و احتمالاً کشور ایران می‌باشد. لذا خطر بالقوه انتقال عفونت به افراد مستعد به عفونت به خصوص شیرخواران جوان وجود دارد. همان‌طور که انتظار می‌رفت و نتایج مطالعات مختلف قبلی نیز دلالت دارند (۲۱، ۲۰) تجویز دوز یادآور واکسن dTaP به زنان مورد مطالعه بسیار سالم و بی‌خطر بوده و در اکثر افراد پاسخ ایمنی بسیار مناسب و قوی به واکسن دیده شده و به‌طور معنی‌داری نسبت افراد ایمن و میانگین تیر آنتی‌بادی به‌دست آمده در آنان در مقایسه با وضعیت قبل از ایمن‌سازی افزایش یافته بود (جدول شماره ۱). ایمنی سرمی حاصل از

جدول شماره ۱: وضعیت ایمنی سیاه سرفه زنان مورد مطالعه، چگونگی پاسخ آنان به دوز یادآور واکسن سیاه سرفه و نقش آنتی‌بادی قبلی در پاسخ به واکسن و وضعیت ایمنی یک سال پس از واکسیناسیون. ساری ۱۳۸۸-۱۳۹۰

تعداد کل افراد ایمن (درصد)	میانگین تیر آنتی EU/mL انحراف معیار	CI 95%	سطح معنی‌داری میانگین تیر آنتی بادی
گروه الف: قبل از واکسیناسیون ۱۱۴/۷۹ (۶۹/۳)*	۶۸/۱۹ (۳۸/۴۶)	۶۰/۱۵-۷۷/۴۳	گروه الف با $p < 0.0001$
گروه ب: یک ماه پس از واکسیناسیون ۱۱۳/۰۶ (۹۳/۸)	۱۵۲/۸۲ (۷۰/۳۱)	۱۳۷/۶-۱۶۴/۶	گروه ب با $p776 = 0.0001$
گروه ب ۱ افراد مستعد قبل از واکسن ۳۲/۳۱ (۹۶/۸۷)	۱۵۴/۵۸ (۴۶/۱۹)	۱۳۲/۹۰-۱۷۷/۲	
گروه ب ۲ افراد ایمن قبل از واکسن ۸۱/۷۵ (۹۲/۶)	۱۴۹/۸۱ (۷۳/۱۸)	۱۳۰/۹۰-۱۶۶/۸	
گروه ج: یک سال پس از واکسیناسیون ۹۷/۸ (۸۲/۴)*	۱۰۷ (۴۴/۷۵)	۹۷/۰۸-۱۱۷	گروه الف با $P < 0.0001$

* تفاوت آماری بین نسبت افراد ایمن در قبل (۶۹/۳ درصد) و یک سال پس از واکسیناسیون (۸۲/۴ درصد) (گروه الف با ج) $p < 0.05$

واکسیناسیون همگانی دوران کودکی و یا ناشی از عفونت و بیماری سیاه سرفه به تدریج کاهش یافته و طی ۱۰-۳ سال به غلظت غیر قابل اندازه گیری می‌رسد (۲۲، ۲۳). نتیجه کاهش تدریجی ایمنی سیاه سرفه، پیدایش جمعیت مستعد به عفونت در سنین بالاتر به خصوص ایام نوجوانی و جوانی می‌گردد. بیش‌ترین میزان افزایش مجدد بیماری سیاه سرفه در طی دو دهه اخیر در این گروه‌های جمعیتی عارض شده و این افراد به‌عنوان منبع بزرگ عفونت و انتقال آن به افراد دیگر به خصوص به شیرخواران جوان که در صورت کسب عفونت بیماری آنان شدیدتر بوده و با عوارض جدی‌تر همراه می‌گردد نقش اساسی دارند (۴، ۳). کاهش یافتن سطح ایمنی سیاه سرفه در زنان سنین باروری منجر به کاهش انتقال ایمنی مناسب به جنین و نوزاد آنان خواهد شد. لذا هم خودش و هم نوزادش به کسب عفونت حساس و مستعد باقی می‌مانند که نتایج مطالعات مختلف مؤید آن می‌باشد (۲۸-۲۴).

Healy و همکاران در یک مطالعه که برای بررسی سطح ایمنی مادر و چگونگی انتقال آن به نوزادش انجام داده‌اند در یافتند که علیرغم توان انتقال فعال بیش از ۱۵۰ درصد آنتی بادی مادری به جنین، به دلیل غلظت بسیار کم آنتی بادی مادری میزان آنتی بادی انتقالی به نوزادان مناسب و کافی نبوده است (۲۴). در مطالعه Plans و همکاران در کاتالونیا- اسپانیا اگر چه شیوع سرولوژیکی آنتی بادی ضد سیاه سرفه در زنان تازه زائو ۷۲/۸ درصد بوده ولی به دلیل غلظت بسیار پایین آنتی بادی مادری، در ۲۷ درصد نوزادان، آنتی بادی ضد سیاه سرفه در آنان قابل اندازه گیری نبوده است، هم چنین ۱/۸ درصد زائوها شواهد اخیر عفونت سیاه سرفه نیز داشتند (۲۵). اکثر کسانی که سابقه ایمنی قبلی بر علیه سیاه سرفه داشته باشند در صورت کسب عفونت جدید و یا دریافت دوز یادآور واکسن سیاه سرفه، پاسخ ایمنی تشدید یافته و مناسب با تولید غلظت بالایی از آنتی بادی اختصاصی را نشان می‌دهند (۲۱، ۲۰). ولی آنتی بادی

حاصله دوام طولانی مدت ندارد. مطالعات اندکی برای سنجش دوام ایمنی حاصل از واکسیناسیون یادآور واکسن سیاه سرفه در کودکان بزرگ‌تر و بالغین انجام شده است (۲۹-۳۲). در مطالعه Le T و همکاران ۱۸ ماه پس از تجویز دوز یادآور واکسن سیاه سرفه، در همه افراد واکسینه شده آنتی بادی بر علیه انواع آنتی ژن واکسن سیاه سرفه قابل اندازه گیری و پایدار مانده بوده است (۳۰). در مطالعه McIntyre و همکاران، سه سال پس از تجویز دوز یادآور واکسن dTaP اگر چه نسبت افراد ایمن و میانگین تیترا آنتی بادی در افراد واکسینه شده به تدریج کاهش یافته بود ولی غلظت قابل اندازه گیری آنتی بادی بر علیه انواع مختلف آنتی ژن در اکثر افراد وجود داشته است (۳۱)، و این رقم در مطالعه ۵ ساله Edelman و همکاران ۹۹-۶۵ درصد بوده است (۳۲). در مطالعه حاضر، یک سال پس از واکسیناسیون یادآور، غلظت بسیار بالایی از آنتی بادی در ۸۲/۴ درصد افراد دوام یافته است. (مطالعه برای تعیین روند متابولیسم آنتی بادی در گذر زمان و نقش ایمنی مادری در پاسخ شیرخوار به واکسن سلولی سیاه سرفه موجود ادامه دارد). در مطالعه مشابه Leuridan و همکاران، تعدادی از زنان را در فاصله زمانی بین دو حاملگی و پس از زایمان قبلی با یک دوز واکسن dTaP واکسینه نمودند (۳۳). پس از زایمان بعدی تیترا آنتی بادی اختصاصی را در نوزادان جدید اندازه گیری کردند. در مقایسه با نوزاد به دنیا آمده در حاملگی قبلی مادران فوق، میانگین تیترا آنتی بادی نوزادان متولد شده از بارداری بعدی و جدید به طور معنی داری بالاتر از نوزادان حاملگی قبلی بوده است. میانگین فاصله زمانی بین تجویز واکسن و زایمان بعدی ۱۲/۷ ماه (۴/۱۸-۸) ماه بوده است. تا تعیین یک یا چند راهکار مؤثر و کم خطر، بر اساس نتایج مثبت یک ساله مطالعه حاضر و با احتمال پایداری طولانی‌تر ایمنی حاصله، و مرور مطالعات دیگران (۲۸-۲۵)، برای ایجاد ایمنی و حفاظت نوزادان بر علیه سیاه سرفه، می‌توان از راهکار تجویز

هدفمند دوز یادآور واکسن سیاه سرفه به زنانی که تمایل به حامله شدن دارند و به مراکز بهداشتی-درمانی مراجعه دارند برای تقویت ایمنی آنان بر علیه سیاه سرفه بهره گرفته تا در صورت بارداری امکان انتقال آنتی بادی با غلظت بالاتری به نوزادش وجود داشته باشد. راهکارهای متفاوتی برای ایمن سازی و حفظ شیرخواران جوان از خطر عفونت سیاه سرفه پیشنهاد شده است. واکسیناسیون یادآور دوره‌ای نوجوانان و جوانان هدفی ایده آل ولی دراز مدت برای ایجاد ایمنی جمعی در جامعه می باشد که کاهش یا قطع زنجیره انتقال عفونت بین افراد خواهد شد. اگر چه برنامه واکسیناسیون همگانی فوق سالم و بسیار مؤثر می باشد ولی نیازمند هزینه بسیار زیاد می باشد. غیر از مشکل تأمین هزینه و تهیه واکسن کافی برای انجام واکسیناسیون نبود آگاهی مناسب اجتماعی در باب خطر بیماری سیاه سرفه در بالغین و نقش آنان در انتقال عفونت به نوزادان بسیار حساس از موانع اساسی راهکار فوق می باشد (۹). راهکار نسبتاً مؤثر ولی غیر مستقیم دیگر در تأمین امنیت ضد سیاه سرفه شیرخواران جوان تجویز واکسن سیاه سرفه بلافاصله پس از زایمان به تازه مادران و پدران و احتمالاً اطرافیان نزدیک نوزاد تازه متولد شده می باشد (۱۴-۱۲). این روش در کاستن از احتمال بروز سیاه سرفه نوزادان تا نیمی از موارد مؤثر بوده ولی تا ایجاد ایمنی حفاظت بخش در والدین و اطرافیان حدود ۲-۳ هفته زمان نیاز بوده (۳۰، ۲۹) و روشی گران نیز می باشد (۳۵، ۳۴، ۱۴). پس از تهیه واکسن های جدید آسلولار سیاه سرفه با عوارض بسیار کم تر از نوع سلولی آن و با اتکا به نتایج مطالعات دهه ۱۹۵۰-۱۹۴۰ (۲۱، ۱) تمایل زیادی برای انجام واکسیناسیون در روزهای اول تولد، یا ایمن سازی مادران در خلال بارداری به وجود آمد. یافته های چند مطالعه کوچک انجام شده حاکی از بی خطر بودن و ایمنی زایی مناسب واکسن در ایام نوزادی بوده اگر چه تا ایجاد ایمنی مناسب در شیرخوار چند ماه وقت لازم بوده و

خطر تداخل پاسخ ایمنی بدن با واکسن های دیگر نیز وجود دارد (۳۹-۳۶). سرانجام یکی از جذاب ترین راهکار ایمن سازی شیرخواران جوان، ایمن سازی آنان از طریق ایمن سازی مادران در خلال سه ماهه سوم بارداری می باشد (۱۰، ۱۷، ۴۰). از سالیان قبل، واکسیناسیون زنان حامله با واکسن کزاز بدون عوارض خاص مورد استفاده بوده و در کاهش یا حذف موارد کزاز نوزادان و مادران بسیار موفق بوده است ولی مطالعات بالینی جامع برای واکسیناسیون سیاه سرفه با واکسن های جدید دوران بارداری وجود ندارد. اگر چه کمیته واکسیناسیون کشوری امریکا (ACIP) بارداری را منع قطعی برای انجام ایمن سازی سیاه سرفه در نظر نگرفته است (۲۰) ولی محدودیت های حقوقی-اخلاقی و بروز عوارض مادری-جنینی بی ارتباط به واکسیناسیون ولی هم زمان با آن مانع انجام چنین تحقیقاتی شده است (۴۰، ۱۰). از طرف دیگر نقش و اثر وقفه ای احتمالی تیر بالا ای آنتی بادی مادری در شیرخوار در پاسخ به واکسیناسیون فعال کودکش به خصوص به واکسن سلولی سیاه سرفه از محدودیت های دیگر راهکار فوق می باشد (۴۱، ۴۲). برای تعیین سلامتی و بی خطری واکسن dTaP بر مادر و جنین در دوران بارداری، و سنجش اثر احتمالی آنتی بادی مادری بر چگونگی پاسخ شیرخوار به واکسیناسیون مرسوم و اولیه کودکان، انجام مطالعات بالینی طولانی مدت با تعداد نمونه های مناسب و زیاده تر توصیه می شود. در پایان می توان نتیجه گیری کرد که واکسیناسیون یادآور واکسن سیاه سرفه نوع بالغین در زنان سنین باروری بی خطر و بسیار ایمنی زا بوده است. آنتی بادی تولیدی با غلظت مناسب برای بیش از یک سال حفظ گردید. با توجه به یافته ها و مرور مطالعات دیگر، تا یافتن یک روش مناسب ایمنی بخشی در نوزادان، واکسیناسیون هدفمند زنان در قبل از بارداری می تواند به عنوان یک روش حفاظت شیرخواران جوان مطرح باشد. پیگیری طولانی تر با نمونه بیش تر توصیه می شود.

References

1. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin , Cherry JD, Demmeler-Harison , Kaplan , (eds). Textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. : Elsevier Saunders; 2009. p. 1683-1706.
2. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5 Suppl): S10-18.
3. Güriş D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 28(6): 1230-1237.
4. Greenberg DP. Pertussis in adolescents: increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(8): 721-728.
5. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(11): 985-989.
6. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(4): 293-299.
7. Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, Srivastava PU, Wallace GS. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Pediatrics* 2008; 121(3): 484-492.
8. Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7): 628-634.
9. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25(14): 2634-2642.
10. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against Pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(9): 614-624.
11. Edwards KM, Halasa N. Are pertussis fatalities in infants on the rise? What can be done to prevent them? *J Pediatr* 2003; 143(5): 552-553.
12. McIntyre P, Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(3): 215-223.
13. Bailleux F, Coudeville L, Kolenc-Saban A, Bevilacqua J, Barreto L, André P. Predicted long-term persistence of pertussis antibodies in adolescents after an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine, based on mathematical modeling and 5-year observed data. *Vaccine* 2008; 26(31): 3903-3908.
14. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010; 50(10): 1339-1345.
15. Grove Jr, JE. Prevention of fetal and early life Infections through maternal-nenonatal immunization. In: Remington, Klien, Wilson, Nizet, Maldonado editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborns*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011. p. 1214-1230.
16. Wood N, Siegrist CA. Neonatal immunization:

- where do we stand? *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24(3): 190-195.
17. Gall SA. Vaccines for pertussis and influenza: recommendations for use in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51(3): 486-497.
 18. Saffar MJ, Ajami A, Khalilian AR, Qaheri A, Saffar H. Pertussis seroimmunity among mother-infant pairs and infant immune response to pertussis vaccination. *Indian Pediatr* 2007; 44(12): 916-918.
 19. Saffar MJ, Khalilian AR, Rafee AR, Parsaei MR, Imanikhani S, Shojaei J, et al. Bordetella pertussis IgG and IgA antibodies seroprevalence among 1-35 y-old population: the role of subclinical pertussis infection. *Indian J Pediatr* 2012; 79(3): 353-357.
 20. American Academy of Pediatrics. Pertussis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, (eds). *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 504-519.
 21. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, (eds). *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Saunders; 2008. p. 467-517.
 22. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5 Suppl): S58-61.
 23. Esposito S, Agliardi T, Giammanco A, Faldella G, Cascio A, Bosis S, et al. Long-term pertussis-specific immunity after primary vaccination with a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis, and hepatitis B vaccine in comparison with that after natural infection. *Infect Immun* 2001; 69(7): 4516-4520.
 24. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004; 190(2): 335-340.
 25. Plans P, Jansà J, Doshi N, Harrison TG, Plasència A. Prevalence of pertussis antibodies in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(11): 1023-1025.
 26. Gonik B, Puder KS, Gonik N, Kruger M. Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies in mothers and their newborn infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13(2): 59-61.
 27. Healy CM, Rench MA, Edwards KM, Baker CJ. Pertussis serostatus among neonates born to Hispanic women. *Clin Infect Dis* 2006; 42(10): 1439-1442.
 28. Nooitgedagt JE, de Greeff SC, Elvers BH, de Melker HE, Notermans DW, van Huisseling H, et al. Seroprevalence of Bordetella pertussis infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin. *Clin Infect Dis* 2009; 49(7): 1086-1089.
 29. Barreto L, Guasparini R, Meekison W, Noya F, Young L, Mills E. Humoral immunity 5 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2007; 25(48): 8172-8179.
 30. Le T, Cherry JD, Chang SJ, Knoll MD, Lee ML, Barenkamp S, et al. Immune response and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study. *J Infect Dis* 2004; 190(3): 535-544.
 31. McIntyre PB, Turnbull FM, Egan AM, Burgess MA, Wolter JM, Schuerman LM. High levels

- of antibody in adults three years after vaccination with a reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2004; 23(3): 380-385.
32. Edelman K, He Q, Mäkinen J, Sahlberg A, Haanperä M, Schuerman L, et al. Immunity to pertussis 5 years after booster immunization during adolescence. *Clin Infect Dis* 2007; 44(10): 1271-1277.
 33. Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(7): 608-610.
 34. Munoz F, Englund J. Infant pertussis: is cocooning the answer? *Clin Infect Dis* 2011; 53(9): 893-896.
 35. Westra TA, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther* 2010; 32(8): 1479-1495.
 36. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini MA, Marconi M, Strano F, et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1): 1042-1045.
 37. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2008; 153(3): 327-332.
 38. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008; 152(5): 655-660.
 39. Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(3): 209-215.
 40. Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003; 21(24): 3483-3486.
 41. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 1990; 161(3): 487-492.
 42. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995; 96 (3 Pt 2): 580-584.