

ایمنی زائی و شکست ایمنی در مایه کوبی ضد سرخک

چکیده

ایمنی زائی واکسن سرخک به عوامل زیادی بستگی دارد که در این تحقیق سعی شده است این عوامل مورد بررسی قرار گیرند: نوزاد در چند ماهه اول تولد به علت همراه داشتن پادتن از ابتلا به سرخک مصون می ماند، در بعضی از جوامع عقب نگه داشته شده نوزادان این پادتن مادری را خیلی زود از دست می دهند و نسبت به بیماری در سن ۴-۵ ماهگی حساس می گردند، در کشورهای رو به رشد پادتن مادری تا سن ۹ ماهگی دوام می آورد، حال آنکه در جوامع پیشرفته این پادتن تا بعد از یک سالگی نیز وجود دارد و از آنجائی که پادتن مادری مانعی در ایمنی زائی واکسن سرخک به شمار می رود زمان مناسب برای مایه کوبی سرخک موقعی است که پادتن مادری به کلی محو شده باشد. علاوه بر پادتن مادری سن کودک در هنگام مایه کوبی نیز در پاسخ ایمنی مؤثر می باشد چنانچه پاسخ ایمنی در کودکان بعد از یک سالگی به علت تکامل سیستم ایمنی بیشتر از بچه های زیر یک سال می باشد. درصد پاسخ ایمنی در بچه های که دارای سوء تغذیه و آنهایی که خوب تغذیه می شوند به یک میزان می باشد ولی محو پادتن در بچه های گروه اول سریع تر از گروه دوم می باشد. نوع واکسن نیز در ایمنی بخشی واکسن سرخک مؤثر است روش هایی که از حدت بیشتری برخوردارند پادتن بیشتری تولید می کنند و به علاوه پاسخ ایمنی با واکسنهایی که در روی سلول دیپلوئید تهیه شده باشد بیشتر از سایر واکسنها می باشد. تماس فرد واکسنه با بیمار مبتلا به سرخک باعث عفونت بدون ظهور بیماری شده و باعث افزایش تتر پادتن و طولانی شدن دوره ایمنی می گردد (پوستر طبیعی). علاوه بر عواملی که ذکر گردید شرایط مناسب نگهداری واکسن تا هنگام تزریق در ایمنی بخشی واکسن سرخک مؤثر است.

ما در یک مطالعه تحقیقاتی سه سوبه فوق العاده تخفیف حدت یافته Aik-HDC, Aik-HDC heat treated و Edmonston Zagreb HDC (جدول ۱) را از نظر قدرت ایمنی زائی مورد مطالعه قرار دادیم که نتایج آن در مجله Ann. Inst. pasteur/viral به چاپ رسیده است (۷۴).

چنانچه مشاهده می شود درصد Sero conversion و همچنین حد متوسط عیار پادتن ایجاد شده در دو واکسن آخری که بیشتر تخفیف حدت داده شده کمتر از واکسن اولی می باشد، روی این اصل این امکان وجود دارد که تعدادی از شکست ایمنی ها در مایه کوبی سرخک مربوط به تخفیف حدت یافته شدن بیش از حد ویروس سرخک باشد.

اثر سن در هنگام مایه کوبی در ایمنی زائی واکسن سرخک

مطالعات سرواپیدمیولوژی نشان داده است که تعداد زیادی از شکست ایمنی ها در مایه کوبی سرخک مربوط به بچه های است که قبل از سن یک سالگی واکسنه شده اند.

Reynolal, Start 1972; Carrier, Handy), Conrad 1972, Krugman 1977a, Yeager, Davis, Ross, Harvey 1977. Shape, Doves, Polkowski Shusby Herrman 1977) که در این مورد معمولاً باقیمانده پادتن مادری را مسئول آن می دانند. روی این اصل در بعضی از کشورها توصیه می شود که اولین مایه کوبی را در سن ۱۲-۱۵ ماهگی که پادتن مادری محو می گردد انجام دهند (b 1977 Kerugman). معیناً چون بیماری سرخک در سنین پائین (قبل از سن یک سالگی) معمولاً با عوارض شدید و تلفات همراه است (۱۱) بایستی در مورد زمان مایه کوبی یعنی به محض اینکه پادتن مادری از بین رفت تصمیم گیری نمود.

مطالعاتی که در سطح دنیا انجام گرفته نشان می دهد که کاتابولیسیم پادتن مادری در بچه های که در

شده بیشتر و هم دوام آن طولانی تر و درصد ایمنیت نیز بالاتر خواهد بود.

سوبه اولیهای که ما برای تهیه واکسن سرخک بکار می بردیم عبارت است از سوبه سوژی یاما (Sugiyama) که دارای حدت نسبتاً بالائی بوده و واکسنهای نسبتاً بالائی نیز ایجاد می کند، این سوبه از قدرت ایمنی زائی بسیار بالائی برخوردار بود ولی به علت واکسنهای شدید و عدم رغبت مردم تزریق آن کنار گذاشته شد، بعدها واکسن دیگری به نام Aik-C تهیه نمودیم این سوبه که با استفاده از سوبه ویرولان Edmonston آمریکا (A) و با همکاری ایران (I) و انستیتو کیتازاتو (K) ژاپن تهیه شده بود ابتداء در روی سلول اولیه کلیه بره، تخفیف حدت داده شده و سپس در روی سلول فیبروبلاست جوجه (C) تهیه و کلون گردید و در ژاپن به میزان قابل توجهی مورد استفاده قرار گرفت و بعدها امتیاز استفاده از این سوبه جهت تولید واکسن در اختیار کمپانیهای واکسن سازی دنیا مثل مریو - بهرننگ - انستیتو پاستور پاریس و اسمیت کلاین و غیره قرار گرفت. این سوبه که در تهیه آن انستیتو رازی ایران با انستیتو کیتازاتو ژاپن همکاری داشت به طور مجانی در اختیار ما قرار گرفت ما به علت عدم دسترسی مستمر به سلول فیبروبلاست جوجه SPF تصمیم گرفتیم که این سوبه را در روی سلول دیپلوئید انسان عادت دهیم و پس از چند پاساژ در روی سلول مزبور واکسن سرخک Aik-C HDC را تهیه نمودیم که از نظر ایمنی زائی با سوبه Edmonston zagreb رقابت می کند و واکسنهای بعد از مایه کوبی آن نیز بسیار خفیف و ناچیز می باشد (۷۶). به طور کلی واکسنهایی که در روی سلول دیپلوئید انسان (HDC) تهیه می شوند از نظر ایمنی زائی بر سایر واکسنها برتری دارند زیرا واکسنهای تهیه شده در روی HDC قدرت رشد و تزیاید بیشتری در داخل بدن اطفال داشته و در نتیجه ایمنی بهتری را ایجاد می نماید، به طوری که حتی در بدن اطفالی که واجد مقدار کمی از پادتن مادری باشند این واکسن مؤثر بوده و پادتن مادری اثر کمتری در روی بی اثر کردن واکسن دارد (شکل ۱).

● دکتر عباس شفیعی ● دکتر حسین میرشمسی

● دکتر ایران یوسفی

اعضاء هیئت علمی مؤسسه تحقیقاتی رازی

● با همکاری

● زهره حمزه لو، صابر نصیری، علی ساسانی

کارشناسان مؤسسه تحقیقاتی رازی

مقدمه

ایمنی زائی واکسن سرخک به چه عواملی بستگی دارد؟! اگر به این عوامل واقف باشیم به طور غیر مستقیم علت و یا علل شکست ایمنی در مایه کوبی سرخک روشن خواهد شد.

در این رابطه عوامل زیر مورد بحث قرار می گیرد:

- ۱- نوع واکسن (از نظر روش و تکنولوژی تهیه آن)
- ۲- سن کودک در هنگام مایه کوبی
- ۳- پاسخ ایمنی در بچه های زیر یک سال
- ۴- پاسخ ایمنی به مایه کوبی مجدد پس از یک سالگی در بچه های که به مایه کوبی اول پاسخ نداده اند.
- ۵- مرور بر وضعیت سیستم ایمنی در هنگام تولد و نوزادی تا یک سالگی
- ۶- پاسخ ایمنی به مایه کوبی در بچه های که واجد پادتن ضد سرخک می باشند.
- ۷- طول دوره ایمنی در مایه کوبی سرخک که در این رابطه سن، تغذیه، سوبه واکسن، تکنولوژی تهیه واکسن، تماس فرد واکسنه با بیمار مبتلا به سرخک و غیره مورد بحث قرار می گیرد.
- ۸- روزانه خطر (Window problem)
- ۹- Honey moon
- ۱۰- یافته ها و بررسی های اخیر

نوع واکسن

به طور کلی هر چه سوبه ویروس بکار رفته در تهیه واکسن سرخک حدت بیشتری داشته باشد ایمنی بالاتری نیز خواهد داشت یعنی هم میزان پادتن تولید

نگارنده و همکاران نیز نظیر چنین حالتی را در روی تعداد معدودی از اطفالی که قبل از سن ۸ ماهگی واکسینه شده بودند مشاهده نمودیم، در این گونه اطفال حتی در مایه کوبی سوم و چهارم نیز اثری از پاسخ ایمنی ملموس نبود و به نظر می‌رسد که مایه کوبی اطفال قبل از آنکه سیستم ایمنی آنها به حد بلوغ ایمنی برسد باعث ایجاد تحمل ایمنی (Immune Tolerance) می‌گردد.

مروری بر وضعیت سیستم ایمنی در هنگام تولد و پس از تولد

وضعیت ایمنی در هنگام تولد

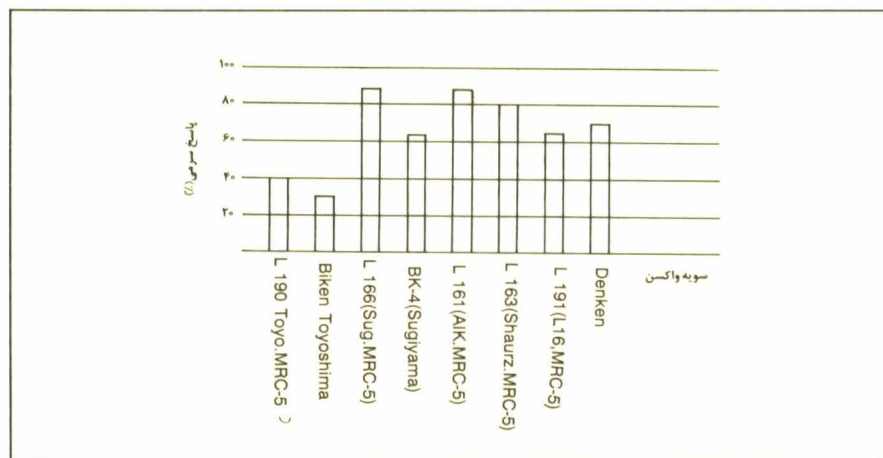
چون دسترسی به خون بندناف در هنگام تولد آسان می‌باشد بنابراین بیشتر مطالعاتی که در این زمینه توسط W.H.Hitzig (۱۹۸۴) انجام گرفته است در روی خون بندناف انجام شده و نتایجی که بدست آورده است به شرح زیر خلاصه می‌گردد (۷۷).

پاسخ ایمنی به مایه کوبی مجدد پس از یک سالگی در بچه‌هایی که به مایه کوبی اول پاسخ نداده‌اند

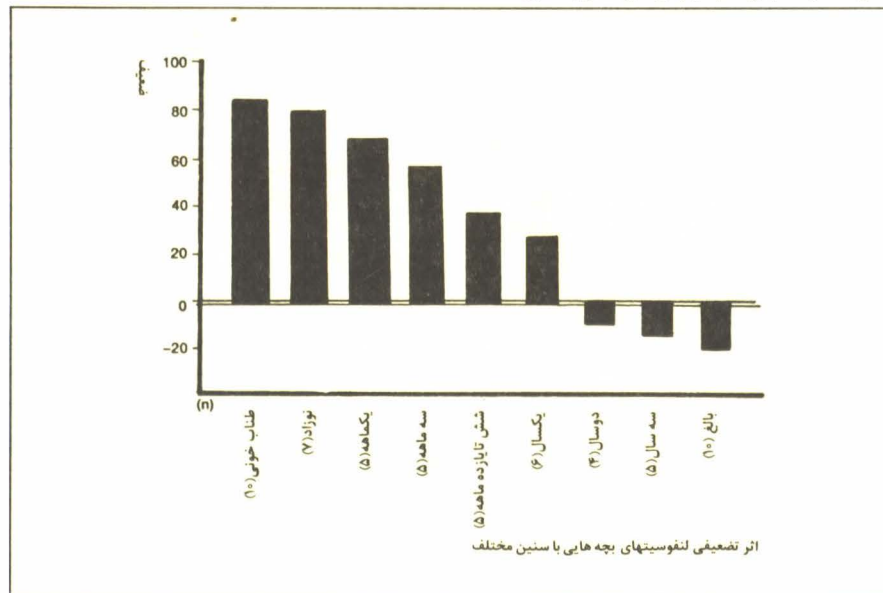
Shaoyan و همکاران (۱۹۸۲) سی بچه را که به مایه کوبی اول پاسخ نداده بودند مجدداً پس از یک سالگی واکسینه نمودند و پاسخ ایمنی این بچه‌ها ۹۶/۷ درصد در مایه کوبی مجدد بود و از نظر عیار ایمنی نیز مانند بچه‌هایی بودند که بعد از سن یک سالگی فقط یکبار واکسینه شده بودند.

ولی مطالعات Wilkins و همکاران (۱۹۷۹) و Linnermann و همکاران (۱۹۸۳) نشان داده‌اند که اطفالی که در سنین ۶-۹ ماهگی واکسینه شده‌اند و نسبت به واکسن پاسخ نداده‌اند اگر مجدداً پس از یک سالگی به آنها واکسن تزریق گردد به تزریق دوم نیز پاسخ نمی‌دهند و آنها معتقدند که مایه کوبی اول باعث بلوکه شدن سیستم ایمنی می‌گردد.

شکل ۱- تزاید ایمنی‌زایی سوشهای مختلف ویروس سرخک پس از پاساز روی HDC (MRC₅)



شکل ۲- اثر تضعیفی لئوسیت‌های T بچه‌های با سنین مختلف



جهان سوم زندگی می‌کنند خیلی سریع‌تر از بچه‌های کشورهای پیشرفته بوده و پادتن مادری خود را زودتر از دست می‌دهند ولی از نظر پاسخ ایمنی (Immune response) نسبت به واکسن سرخک تفاوتی بین دو گروه وجود ندارد، مطالعاتی که ما در ایران (جدول ۲) روی ۶۴۵ نمونه سرم نوزادان ۱ تا ۳۶ روز از جمعیت نقاط مختلف تهران انجام داده‌ایم نشان می‌دهد که در بدو تولد (نوزادان ۱ تا ۳۰ روز) ۱۴/۸ درصد آنها فاقد پادتن مادری می‌باشند که این میزان به تدریج تزیاید حاصل نموده تا سن ۷ ماهگی که درصد اطفال سرم منفی به ۷۵ درصد می‌رسد این میزان در ماه هشتم به ۴۵ درصد کاهش می‌یابد چون حداقل سن مایه کوبی در برنامه مایه کوبی عمومی حداقل ۹ ماه پیشنهاد شده است بنابراین اطفال سرم منفی از ۷۵ درصد در سن ۷ ماهگی به ۴۵ درصد در سن ۸ ماهگی را می‌توان به وقوع بیماری سرخک در اینگونه اطفال دانست و در همین راستا همانطور که در جدول مربوطه نشان داده شده است حد متوسط عیار پادتن در بدو تولد (یک ماهگی) ۲/۰۹ برحسب LOG₁₀ بوده که به تدریج تا سن ۷ ماهگی کاهش یافته و به ۰/۶۱ می‌رسد و از آن به بعد مجدداً افزایش تدریجی پیدا می‌نماید که این خود شاهد وقوع بیماری در سنین بین ۷-۸ ماهگی در اطفالی که هنوز به سن مایه کوبی نرسیده‌اند، می‌باشد (۴۳).

پاسخ ایمنی در بچه‌های زیر یک سال و فاقد پادتن مادری

مطالعات Shaoyan و همکاران (۱۹۸۲) نشان داده است که اطفال:

۴-۶ ماهه، ۶۴/۴۹ درصد و ۷-۸ ماهه، ۸۴/۲۴ درصد و ۹-۱۱ ماهه، ۹۴ درصد نسبت به واکسن پاسخ می‌دهند، یعنی هر چه سن بالاتر می‌رود پاسخ ایمنی نیز افزایش حاصل نموده و به علاوه میزان متوسط پادتن تولید شده نیز افزایش می‌یابد یعنی در اطفال مسن‌تر پادتن ایجاد شده بیشتر می‌باشد.

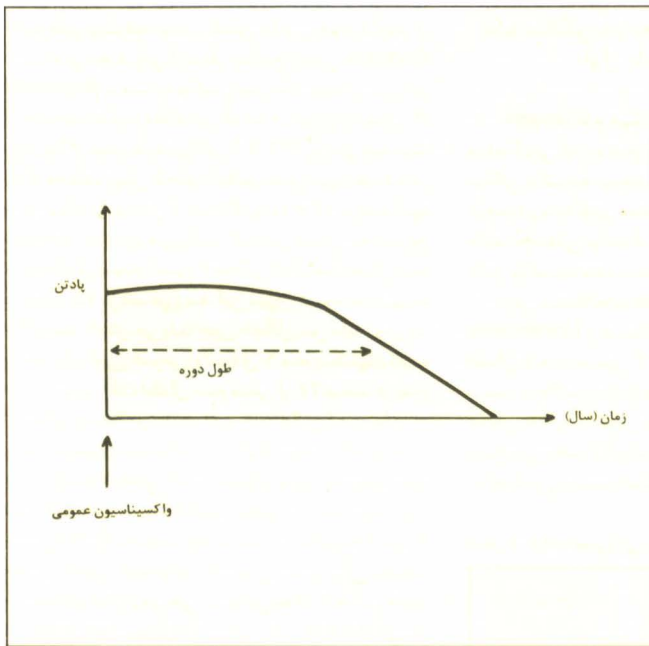
این مطالعه نشان می‌دهد که بسیاری از موارد شکست ایمنی مربوطه به عدم تکامل سیستم ایمنی می‌باشد و نه به علت پادتن مادری و به نظر می‌رسد که این تئوری تا اندازه‌ای صحیح می‌باشد زیرا در مورد بیماری‌های عفونی ویروسی مثال‌های زیادی در این رابطه وجود دارد:

بیش از پنجاه درصد مبتلایان به SSPE (Subacute Sclerosing Pan Encephalitis) افرادی هستند که در زیر سن یک سالگی به بیماری سرخک مبتلا شده‌اند.

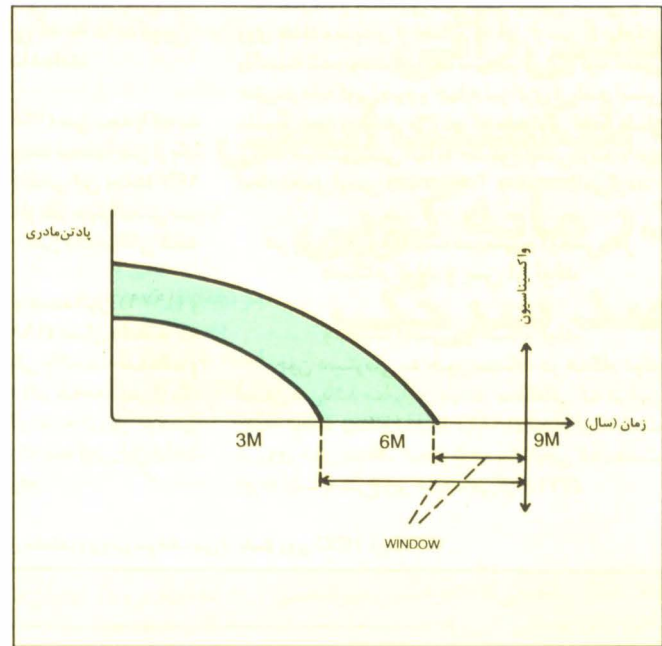
بیش از هشتاد درصد حاملین ویروس هیپاتیت B افرادی هستند که در چند ماهه اول تولد به این بیماری مبتلا شده‌اند.

نوزادانی که از مادران مبتلا به هریس ژنتال (HSV-2) به دنبال می‌آیند اغلب به علت الودگی به این ویروس، مبتلا به عوارض سخت ناشی از این ویروس شده و از بین می‌روند.

به این مجموعه می‌توان سایر بیماری‌های ویروسی مادرزادی مانند روبلا و سیتومگالوویروس را اضافه نمود.



شکل ۴- طول دوره Honey moon



شکل ۳- روزنه خطر کودکانی که در ۱۵ ماهگی مایه کوبی شده‌اند

ب: درصد پاسخ ایمنی در این گونه موارد بستگی به سویه واکسن دارد.
ج: پادتن قبل از مایه کوبی اثری در پاسخ ایمنی ندارد.

طول دوره ایمنی در مایه کوبی سرخک

ایمنی حاصله پس از ابتلاء به بیماری طبیعی سرخک ظاهراً برای تمام مدت عمر باقی می‌ماند (Kanum ۱۹۸۴). طول ایمنی که در اثر مایه کوبی سرخک حاصل می‌گردد نامطمئن‌تر و احتمالاً برای تمام مدت عمر باقی نمی‌ماند زیرا میزان پادتن تولید شده در اثر مایه کوبی سرخک کمتر از میزان پادتن حاصله پس از آلودگی طبیعی می‌باشد و به نظر می‌رسد در جوامعی که از بیماری سرخک سالهای مبری باشند پادتن به تدریج کاهش می‌یابد بنابراین هر چه میزان پادتن تشکیل شده در اثر مایه کوبی کمتر باشد کاهش و محو پادتن زودتر عملی می‌گردد. با توجه به مطالبی که قبلاً گفته شد می‌توان به طور خلاصه دوره ایمنی سرخک در اثر مایه کوبی را به عوامل زیر نسبت داد:

- ۱- سن در هنگام مایه کوبی (Age dependent): گفته شده است که بچه‌های زیر یکسال پاسخ خوبی نسبت به واکسن ندارند.
- ۲- تغذیه (Nutrient dependent) در کشورهای جهان سوم که دچار فقر پروتئینی می‌باشند محو پادتن سریع‌تر است.
- ۳- سویه واکسن (Strain dependent) سویه‌های واجد حدت بالاتر، پادتن بیشتری تولید می‌کنند.
- ۴- تکنولوژی تهیه واکسن (Cell dependent): واکسنهایی که در روی سلول HDC تهیه شده باشند عبار بالاتری از پادتن را تولید می‌نمایند.
- ۵- تماس با بیمار مبتلا به سرخک طبیعی: که به عنوان

تولد به علت مشکلات موجود در تهیه نمونه خون، کمتر مطالعه شده است و فقط توانستند در دو مورد اظهار نظر نمایند (شکل ۲).

کم شدن تدریجی فعالتهای T suppressor

سنتز IgG به تدریج افزایش می‌یابد و لنفوسیت‌هایی که مسئول ساختن IgG₊ و IgG₊ می‌باشند تا سن ۶ ماهگی تعدادشان به میزان بالغین می‌رسد ولی بالعکس لنفوسیت‌هایی که مسئول ساختن IgG₊ و IgG₊ می‌باشند حتی تا سن ۳ سالگی نیز تعدادشان کمتر از بالغین می‌باشد.

با توجه به مطالب بالا شاید بتوان دلیلی برای مقاوم شدن بیماری هیپاتیت B در نوزادان و کاربرد شدن آنها در آینده، مقاوم شدن بیماری سرخک در اطفال زیر یک سال و ابتلاء آنها به SSPE در بزرگسالی و عدم پاسخ مقاوم نسبت به واکسن سرخک قائل شد.

پاسخ ایمنی به مایه کوبی مجدد در بچه‌هایی که دارای پادتن ضد سرخک می‌باشند

در این بررسی ما چهار نوع واکسن را که با سویه‌های سوژی یاما، دنکن، شوارز و لیننگراد ۱۶ تهیه شده بودند مورد ارزیابی قرار دادیم که نتایج حاصله از این بررسی در جدول (۳) منعکس می‌باشد.

نتیجه

الف: در اکثر موارد تزریق واکسن به افراد ایمن نه تنها باعث نقصان تیترا پادتن نمی‌گردد بلکه در حقیقت مانند یک بوستر عمل می‌نماید.

بررسی‌های سینتولوژیک

تفاوتی بین تعداد کل لکوسیت‌ها در نیمه دوم ایستنی و هنگام زایمان در خون نوزاد مشاهده نمی‌شود فقط در هنگام زایش و استرس زایمان تعداد گرانولوسیت‌های نوتروفیل افزایش می‌یابد.

در منوسیت‌ها که مورد توجه ما در این بررسی می‌باشد تغییرات بسیار جزئی دیده می‌شود و نتایج در بچه‌های نارس و رسیده تقریباً یکسان می‌باشد و در درصد لنفوسیت‌های T و B قبل از تولد و در هنگام تولد اختلافی دیده نمی‌شود. تعداد لنفوسیت‌ها کشته‌های طبیعی (NK) در نوزادان کمتر می‌باشد.

و اما در تحت گروه‌های لنفوسیت‌های T (T helper و T suppressor) در خون بندناف و خون افراد بالغ اختلافات چشمگیری مشاهده می‌شود: نسبت TH و TS در خون بند ناف ۱:۱ می‌باشد در صورتیکه نسبت TH و TS در خون بالغین ۲:۱ می‌باشد.

اعمال ایمنولوژیک ایمنوسیت‌های خون بندناف در هنگام زایمان

فعالتهای T suppressor در هنگام زایمان در روی سلولهای B بیشتر می‌باشد. فعالیت T helper ضعیف می‌باشد. فعالتهای لنفوسیت‌های B در خون بندناف با مقایسه با خون بالغین کمتر می‌باشد که شاید یکی از علل آن فعالیت بیشتر T suppressor باشد. لنفوسیت‌های B خون بندناف از ساختن بعضی از پادتن‌ها مانند IgG و IgA عاجزند و قادرند عمدتاً IgM تولید نمایند.

وضعیت ایمنی نوزاد پس از تولد

مطالعه وضعیت و تغییرات سیستم ایمنی پس از

یک بوستر باعث بالا رفتن پادتن و طولانی شدن دوره ایمنی خواهد شد.
۶- به مجموعه فوق بایستی شرایط مناسب نگهداری تزریق واکسن را اضافه نمود.

روزنه خطر

فاصله زمانی بین محو کامل پادتن مادری تا زمان اولین مایه‌کوبی سرخک که در حال حاضر در مملکت ما ۹ ماهگی می‌باشد را اصطلاحاً روزنه خطر (Window problem) (W.H.O. 1989) می‌گویند (۷۵). و در این مرحله است که بچه اگر در محیط آلوده باشد خطر ابتلا به سرخک او را تهدید می‌نماید بالطبع هر چه محو پادتن مادری سریع‌تر باشد این پنجره گشادتر و بالنتیجه بچه مدت طولانی‌تری در معرض خطر خواهد بود. گشادای و عرض این پنجره متناسبانه برای تمام بچه‌ها یکسان نیست و همانطور که بعداً خواهیم دید بستگی به میزان پادتن قرض گرفته از مادر (Loan Ab.) دارد و در بعضی‌ها زودتر و در بعضی‌ها دیرتر این پادتن به صفر می‌رسد بنابراین تصمیم‌گیری در مورد زمان مایه‌کوبی در مواقعی که آلودگی در جامعه باشد مشکل می‌باشد. در بعضی از ممالک پیشرفته مانند ایالات متحده این پنجره بسیار تنگ می‌باشد. چنانچه پادتن مادری تا بعد از یکسالگی دوام آورد و اولین مایه‌کوبی در کودکان در سن ۱۵ ماهگی انجام پذیرد در این حالت در کشورهای جهان سوم این پنجره به علت محو سریع پادتن مادری گشادتر می‌باشد (شکل ۳).

Honey moon

پس از یک مایه‌کوبی عمومی در یک منطقه و به دنبال آن مایه‌کوبی مرتب بچه‌هایی که در سالهای بعد به دنیا می‌آیند، یک ایمنی ظاهری در منطقه ایجاد می‌شود. در نتیجه چند سالی بیماری در چنین منطقه‌ای مشاهده نمی‌شود و مأمورین بهداشتی منطقه چون بیماری وجود ندارد مسئله درگیری با بیماری را فراموش می‌کنند این فاصله زمانی را که بیماری وجود ندارد اصطلاحاً Honey moon می‌نامند (۷۵) (شکل ۴)، غافل از اینکه ایمنی حاصله در اثر مایه‌کوبی عمومی به تدریج سیر نزولی پیدا نموده و گروه ایمن شده رفته رفته ایمنی خود را از دست داده و به افراد حساس جامعه تبدیل می‌گردند، حال اگر فرد آلوده‌ای وارد چنین منطقه‌ای شود افراد حساس شده به بیماری مبتلا می‌گردند و به این ترتیب بیماری شایع می‌گردد، نظیر چنین حالتی را بارها و بارها در مورد شیوع طاعون گاوی در مملکت شاهد بوده‌ایم و هر چند سال یکبار بیماری به طور ناگهانی ظاهر شده و پس از یک مایه‌کوبی عمومی ایمنی گروهی در گاوها برقرار می‌گردد و بیماری خاموش می‌گردد و دامپزشک منطقه وجود چنین خطری را فراموش می‌کند تا اپیدمی مجدد اتفاق بیفتد.

طول مدت Honey moon نیز در جوامع مختلف متفاوت است و در کشورهای مترقی طولانی‌تر و در کشورهای جهانی سوم و آنهایی که در فقر غذایی هستند کوتاه‌تر می‌باشد (۷۵).

بررسی پادتن ضد سرخک در بانوان قبل از ازدواج (۱۹۹۰-۱۹۹۱)

مانند سرخچه در سنین باروری جنین و نوزاد خطر آفرین باشد افت ایمنی ضد سرخک در این گونه افراد بایستی مورد توجه بیشتری قرار گیرد.

حد متوسط تیتر پادتن گروههای سنی تحت مطالعه بین ۲/۳ تا ۲/۵۴ (Log 2) می‌باشد با توجه به اینکه در بیماریهای ویروسی من جمله سرخک عفونت مجدد (Reinfection) در افرادی که تیتر پادتن آنها ۱:۱۶ (4 Log 2) و کمتر می‌باشد اتفاق می‌افتد و باعث بالا رفتن تیتر پادتن می‌گردد یکنواخت باقیماندن تیتر متوسط پادتن در گروههای سنی تحت مطالعه نشانگر آن است که به هر حال در اثر اجرای طرح گسترش ایمن‌سازی (EPI) در حال تغییر و گزارشات وقوع بیماری در بزرگسالان را می‌توان به آن مربوط دانست.

در مجموع عیار پادتن در مادران قبل از ازدواج فوق‌العاده پائین بوده بنابراین مقدار پادتن منتقله از مادر به جنین به همان نسبت پائین می‌باشد به طوری که در همان ماههای اول تولد پادتن خود را از دست می‌دهند و نسبت به بیماری حساس می‌گردند از طرفی همانطور که قبلاً اشاره شد به علت عدم تکامل سیستم ایمنی در چند ماهه اول تولد تزریق واکسن به اینگونه اطفال بی اثر می‌باشد بنابراین:

۱- برای تقویت پادتن منتقله از مادر به جنین بهتر است مادرانی که عیار پادتن ضد سرخک در آنها ناچیز می‌باشد یک بار بر علیه بیماری واکسینه شوند این موضوع توسط دکتر میرشمسی و نگارنده در جلسه CVI (Children Vaccine Initiative) پیشنهاد شد (CVI committee 1992). ولی چون ممالک پیشرفته با مسائلی چون سرخک بزرگسالان و سرخک اطفال زیر

در این بررسی جمعاً ۸۰۶ نمونه سرم از ۶ مرکز بهداشتی در نقاط مختلف تهران جمع‌آوری و مورد آزمایش قرار گرفته‌اند نمونه‌های فوق در هفت گروه سنی ۱۶-۱۲، ۲۱-۱۷، ۲۶-۲۲، ۳۱-۲۷، ۳۶-۳۲، ۴۱-۳۷، ۶۱-۴۲ سال تقسیم و مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

تعداد افراد هر گروه در جدول مربوطه مشخص و تیتر پادتن بدست آمده بر حسب Log₂ و همچنین حد متوسط تیتر پادتن هر گروه در جدول شماره ۴ نشان داده شده است در ستون آخر جدول درصد افراد فاقد پادتن (Sero negative) بر حسب گروه سنی ارائه شده است.

همانطور که در جدول شماره ۴ و نمودار ۵ مشخص شده است در گروه سنی ۱۶-۱۲ سال حداکثر افراد فاقد پادتن وجود دارد و در گروههای سنی بعدی درصد افراد فاقد پادتن کاهش یافته و بعد به تدریج زیاد می‌گردد به طوری که در گروههای سنی ۳۱-۲۷ سالگی ۸/۱ درصد، ۳۶-۳۲ سالگی ۱۴/۲٪ و در گروه سنی ۴۱-۳۲ سالگی به ۲۰٪ می‌رسد. کاهش چشمگیر افراد فاقد پادتن در سنین ۲۱-۱۷ سالگی احتمالاً به علت وقوع بیماری در این سنین می‌باشد و همچنین برای گروههای سنی ۳۶-۳۲ سالگی و ۴۱-۳۷ سالگی نیز به این علت می‌باشد.

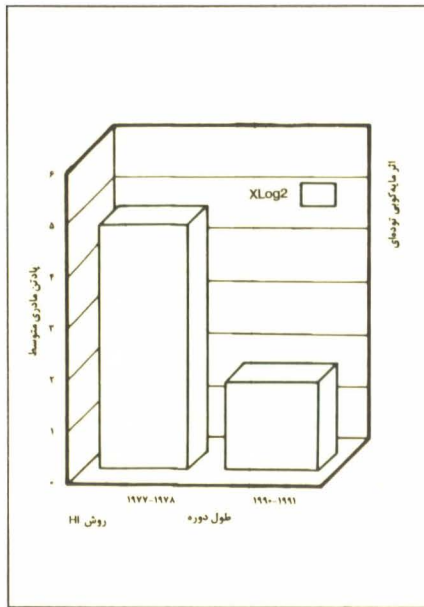
با توجه به افزایش چشمگیر افراد فاقد پادتن در سنین باروری و با توجه به اینکه سرخک نیز می‌تواند

جدول شماره ۱- مقایسه سه سوبه تخفیف حدت یافته از نظر قدرت ایمنی‌زایی

مشخصات واکسن	سن ماه	Sero conversion %	حد متوسط عیار پادتن (Log ₂)
AIK-HDC	۷-۱۱	۶۳	۵/۳۸
	۱۲-۷۲	۹۱	۶/۶۷
AIK - HDC Heat treated	۷-۱۱	۲۲	۵/۲۸
	۱۲-۷۲	۷۰	۶/۱۰
Edmonston Zag. HDC	۷-۱۱	۳۵	۴/۸۷
	۱۲-۷۲	۵۰	۵/۹۰

جدول شماره ۲- پادتن مادری ضد سرخک در اطفال زیر یکسال (۱۹۹۰-۱۹۹۱)

سن (روز) M	تیتر (log ₂) HI						کل	متوسط تیتر (log ₂)	فاقد پادتن (درصد)
	۰	۱	۲	۳	۴	۵			
۱(۱-۳۰)	۲۸	۹	۸۸	۴۶	۱۷	۱	۱۸۹	۲/۰۹	۱۴/۸
۲(۳۱-۶۰)	۲۹	۱۸	۴۶	۱۴	۰	۲	۱۰۹	۱/۴۸	۲۶/۶
۳(۶۱-۹۰)	۲۶	۵	۲۵	۷	۰	۰	۶۳	۱/۲۰	۴۱/۲
۴(۹۱-۱۲۰)	۲۴	۰	۷	۱۱	۰	۰	۴۲	۱/۱۱	۵۷/۱
۵(۱۲۱-۱۵۰)	۱۹	۰	۸	۱	۰	۰	۲۹	۰/۷۹	۶۵/۵
۶(۱۵۱-۱۸۰)	۲۲	۳	۵	۰	۰	۱	۳۱	۰/۶۷	۷۰/۹
۷(۱۸۱-۲۱۰)	۲۷	۰	۷	۰	۲	۰	۳۶	۰/۶۱	۷۵/۰
۸(۲۱۱-۲۴۰)	۱۸	۵	۹	۳	۱	۳	۴۰	۱/۲۲	۴۵/۰
۹(۲۴۱-۲۷۰)	۱۷	۱	۱	۱	۲	۲	۲۵	۱/۲	۶۸/۰
۱۰(۲۷۱-۳۰۰)	۱۳	-	۲	۵	۳	۱	۲۵	۱/۶۸	۵۲/۰
۱۱(۳۰۱-۳۳۰)	۲	۳	۲	۴	۷	۱	۲۰	۲/۹	۱۰/۰
۱۲(۳۳۱-۳۶۰)	۸	۳	۹	۶	۵	۳	۳۶	۲/۴۱	۲۲/۲
کل	۲۳۳	۴۷	۲۰۹	۹۸	۳۸	۱۳	۶۴۵		۳۶/۱



شکل ۶ - کاهش پادتن مادری (مقایسه سالهای ۷۸-۷۷ و ۹۱-۹۰)

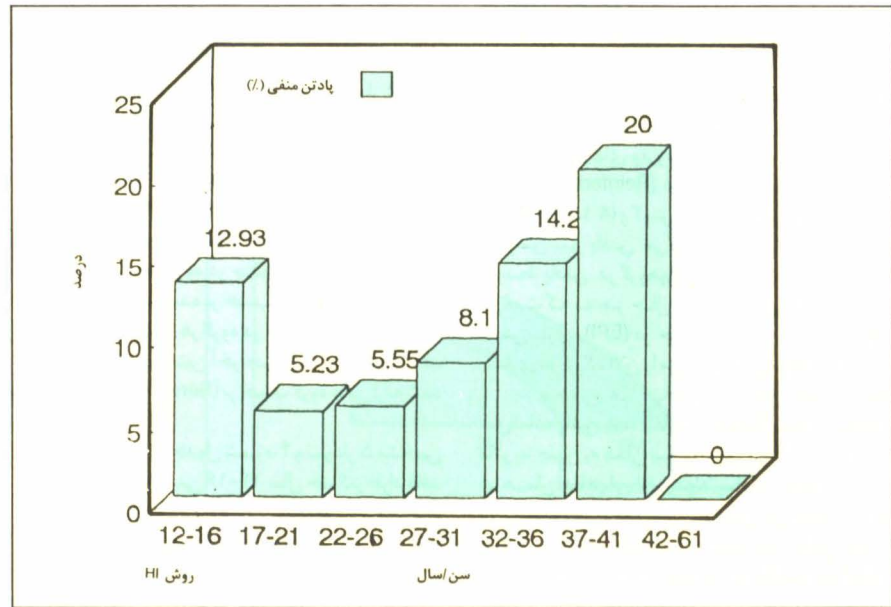
قرار گرفته‌اند در صورت تیکه بیش از دو دقت افزایش تیتراژ پادتن مشاهده شود بیماری مثبت به حساب آمده است در جدول شماره ۷ رابطه بین پوشش مایه کوبی و وقوع بیماری در استانهای مختلف کشور نشان داده شده است. در این جدول استانهائی به حساب آمده‌اند که نمونه کافی ارسال کرده بودند.

همانطور که ملاحظه می‌شود رابطه خوبی بین میزان پوشش و میزان وقوع بیماری در اکثر موارد وجود دارد، بجز در بعضی از موارد استثنائی مانند خوزستان که با آنکه پوشش نسبتاً بالائی را نشان می‌دهد باز وقوع بیماری بالاست و می‌توان این طور تفسیر نمود که در صورت صحیح بودن گزارشات، واکسن در شرایط مناسب حمل و توزیع نشده است!

نمونه‌گیری از افرادی صورت گرفته که دارای بثورات جلدی بوده و توسط پزشک عمومی مشکوک به سرخک گزارش شده‌اند و اعداد و ارقامی که در محاسبه پوشش و وقوع بیماری گزارش شده است بر پایه لیست بیمارانی است که دارای بثورات بوده‌اند نه بر پایه کل جمعیت واکسینه و یا غیر واکسینه بدون علامت.

نمونه سرم بیماران ارسالی در مقابل پادکنهای سرخک و روبلا آزمایش شده‌اند همانطور که در جدول ۸ نشان می‌دهد اکثریت بیماران، مبتلا به بیماری بثوری روبلا و یا سایر بیماریهای بثوری دیگر (اکوکوکسالی پارو ویروس و...) بوده‌اند. تعدادی از بیماران دارای عیار ضد سرخک و عیار ضد روبلا بالائی بوده‌اند که نشان می‌دهد بیمار هر دو بیماری را در چند هفته یا چند ماه اخیر گرفته‌است و در مورد محاسبه وقوع بیماران مبتلا به سرخک هم انهایی که به سرخک تنها واکنش نشان داده‌اند و هم انهایی که نسبت به سرخک و روبلا هر دو واکنش نشان داده‌اند مجموعاً محاسبه شده‌اند.

در جدول شماره ۸ همچنین میزان VE در آنهائی که یک بار واکسینه شده‌اند و همچنین آنهائی که دوبار تزریق شده‌اند محاسبه و ثبت شده است.



شکل ۵ - جمعیت زنان سرم منفی در تهران

وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی در شهرستانها از افراد مشکوک به بیماری سرخک جهت بررسی به مؤسسه رازی ارسال شده است، آنچه که گزارش می‌شود مبتنی بر اطلاعات ناقصی است که در اختیار ما قرار داده شد و طبق گزارشاتی که همراه نمونه‌ها ارسال گردید در مجموع یک بار و دو بار مایه کوبی سرخک در گروه تحت آزمایش ۳۵/۲۹ درصد بیشتر پوشش نداشتند (جدول ۶).

البته احتمالاً اداره مبارزه با بیماریهای واگیر شهرستانها سعی نموده‌اند که نمونه‌ها را بیشتر از مناطقی انتخاب و ارسال دارند که از پوشش کمتری برخوردار بوده‌اند.

به هر حال ارزش ایمنی‌زائی واکسن V.E (Vaccine Efficacy) بر مبنای اطلاعات مکتوب ارسالی و نتایج آزمایشگاهی بدست آمده با استفاده از فرمول:

$$V.E. = \frac{ARU - ARV}{ARU} \times 100$$

که در آن میزان مبتلایان در غیر واکسینه‌ها
ARU = Attack rate in unvaccinated

و میزان مبتلایان در واکسینه‌ها
ARV = Attack rate in Vaccinated

و ارزش ایمنی‌زائی واکسن
V.E. = Vaccine Efficacy

محاسبه و ارائه داده شده است.

ستار تشخیصی آزمایشگاهی بیماری سرخک

نمونه‌های سرم در صورتیکه در دوره نقاهت (Convalescent) یا بلافاصله پس از آن گرفته شده باشد و عباری به میزان ۱:۶۴ (روشن HI) و بالاتر داشته باشند از نظر سرخک مثبت قلمداد شده‌اند، در مورد نمونه‌های سرمی که در دوره حاد بیماری گرفته شده‌اند نمونه دوم سرم نیز هم زمان با نمونه اول مورد آزمایش

یک سال مواجه نمی‌باشند و این نوع جلسات توسط آنها برنامه‌ریزی می‌شود لذا زیاد مورد توجه و بحث قرار نگیرد. در این رابطه نگارنده فکر می‌کند که هر کشوری بسته به شرایط اپیدمیولوژی بیماری در منطقه خود باید تصمیم‌گیری و جهت ایمن‌سازی گروههای در خطر بر حسب شرایط منطقه‌ای برنامه‌ریزی نماید.
۲- همانطور که در جدول ۴ مشاهده می‌گردد درصد قابل توجهی از مادران در بعضی از گروههای سنی فاقد پادتن ضد سرخک بوده و امکان ابتلاء آنها به بیماری سرخک وجود دارد در این رابطه نگارنده به چندین مورد بیماری در دوران حاملگی و همچنین شاهد دو مورد سرخک مادرزادی در نوزادان بوده است. روی این اصل جهت جلوگیری از این نوع حوادث و جلوگیری از ابتلاء مادران در دوران حاملگی پیشنهاد یک بار مایه کوبی سرخک زیاد دور از منطق نمی‌باشد.

افت پادتن مادری نتیجه گسترش ایمن‌سازی (EPI)

همانطور که اشاره شد در اثر گسترش ایمن‌سازی وقوع ابتلاء به سرخک در جامعه پائین آمده در نتیجه عمل بوستر طبیعی انجام نشده و سطح پادتن مادران یا پائین آمده یا آنکه به صفر می‌رسد، در نتیجه تعداد نوزادانی که به دنیا می‌آیند یا فاقد پادتن بوده و یا از پادتن مادری کمی برخوردار می‌باشند. برای اثبات این تئوری، نتایج به دست آمده از بررسیهای انجام شده در سال (۱۹۹۱-۱۹۹۰) را با بررسی مشابهی که در سال (۱۹۷۷-۱۹۷۸) یعنی قبل از طرح EPI انجام داده‌ایم (۴۳) مورد مقایسه قرار داده‌ایم (جدول ۵ و نمودار ۶).

بررسی شکست ایمنی در مایه کوبی سرخک

در این بررسی جمعاً ۲۴۴۲ نمونه سرم ادارات تابعه

متأسفانه سن اطفال در هنگام مایه کوبی نوبت اول و فاصله آن با مایه کوبی نوبت دوم دقیقاً گزارش نشده است، روی این اصل نمی توان VE را در اطفال زیر یکسال و بالای یک سال از یکدیگر تفکیک نمود. افراد مبتلا اکثراً بین سنین ۵-۱۰ سال بوده اند و به ندرت سنین ۱۲-۱۴ ساله در آنها دیده می شود. اخیراً مواردی هم از بروز سرخک در بزرگسالان در مناطق بوشهر و سیستان و بلوچستان داشته ایم که مورد تأیید آزمایشگاهی قرار گرفته است که جزو این طرح آورده نشده اند.

بحث

در چند ماهه اول تولد نوزادان به دنیا آمده از مادر به علت پادتن منتقله از مادر نسبت به سرخک ایمنی دارند بعضی از این نوزادان پادتن را خیلی زود حتی قبل از سن ۵ ماهگی از دست می دهند (۴-۱) ولی در بعضی دیگر مخصوصاً در کشورهای در حال توسعه این پادتن تا ۹ ماهگی دوام می آورد (۷-۵) در کشورهای توسعه یافته این پادتن حتی تا بعد از یک سالگی نیز در درصد کمی از بچه ها قابل تشخیص می باشد (۱۰-۸) از آنجائی که عده ای معتقدند که این پادتن مادری مانعی در جهت پاسخ ایمنی نسبت به مایه کوبی می باشد، بهترین زمان مایه کوبی را موقعی می دانند که این پادتن به کلی محو شود.

در مطالعاتی که ما و عده ای دیگر انجام داده اند معتقدند که عدم پاسخ ایمنی در بچه های زیر ۹ ماه مربوط به عدم تکامل سیستم ایمنی است و نه پادتن مادری. متأسفانه در بسیاری از کشورها به علت وفور موارد بیماری، بسیاری از بچه های زیر ۹ ماه یعنی قبل از آنکه به سن مایه کوبی برسند به بیماری مبتلا می گردند (۳، ۴، ۶، ۱۱ و ۱۴) و از آنجائی که ایمنی مادری در سنین مختلف در بچه ها محو می گردند بنابراین نمی توان به طور دقیق سنی را جهت مایه کوبی آنها پیشنهاد نمود (۱۵).

ارزیابی اثر مایه کوبی

دو روش قابل قبول جهت ارزیابی اثر مایه کوبی وجود دارد یکی پاسخ سرمی (Sero Conversion) و دیگری شمارش موارد بیماری در منطقتی که مایه کوبی در آن انجام شده است. یکی از روشهای معمولی اندازه گیری پاسخ سرمی آزمایش حساسیت کافی جهت تشخیص میزان کم پادتن را ندارد، بنابراین جهت ارزیابی پاسخ ایمنی باید از روشهای دقیق تری مانند P.R. (Plague Reduction) استفاده نمود.

همانطور که قبلاً اشاره شد پاسخ ایمنی در بچه های زیر یک سال نسبت به مایه کوبی سرخک بستگی به سن آنها در هنگام تزریق واکسن دارد هر چه سن پایین تر باشد پاسخ ایمنی هم کمتر خواهد بود، به عبارت دیگر هر چه سن بالاتر رود به علت تکامل بیشتر سیستم ایمنی پاسخ سرمی نیز بهتر خواهد بود.

در تأیید مطالب ذکر شده نتایج بدست آمده از بررسیهای متعدد نشان می دهد که در کشورهای در حال رشد حداکثر پاسخ ایمنی در بچه های است که از سن ۹

ماهگی به بعد واکسینه شده اند و حال آنکه مطالعات انجام شده در کشورهای کانادا و ایتالیا نشان می دهد که اکثر شکست ایمنی ها در بچه های اتفاق می افتد که در سنین ۹ تا ۱۱ ماهگی واکسینه شده اند (۸، ۱۰، ۱۶، ۱۹ و ۲۴).

هنوز علت پاسخ سرمی بیشتر در کشورهای روبه رشد نسبت به کشورهای توسعه یافته کاملاً مشخص نشده است عده ای آنرا مربوط به پادتن مادری می دانند که در کشورهای در حال رشد میزان پادتن منتقل شده از مادر کمتر از کشورهای توسعه یافته بوده و بالنتیجه نسبت به واکسن در سن ۹ ماهگی بهتر پاسخ می دهند. نوزادان به دنیا آمده در جهان سوم مقدار پادتن انتقالی از مادر به آنها کمتر بوده و در بررسی میزان پادتن در مادران قبل از ازدواج و سرم نوزادان مشاهده نمودیم تعداد قابل توجهی از مادران یا فاقد پادتن بوده و یا از پادتن کمی برخوردارند. عده ای دیگر نیز عوامل ژنتیکی را سقوط سریع پادتن در نوزادان دخیل می دانند. سوء تغذیه یکی از عواملی است که به نظر می رسد در این رابطه نقش عمده ای داشته باشد، نوزادان دچار سوء تغذیه به نظر می رسد جهت جبران کمبود پروتئین به متابولیسم کردن پادتن منتقل شده از مادر بپردازند.

اگر چه ذکر می کنند که سوء تغذیه باعث تغییراتی در پاسخ ایمنی می گردد ولی تزریق واکسن سرخک به بچه های دچار سوء تغذیه بی ضرر و موثر می باشد و مطالعات نشان داده است که بچه های دچار سوء تغذیه در مایه کوبی سرخک به همان میزان پادتن خنثی کننده ایجاد می کنند، اما از ایجاد پادتن ترشعی Iga محرومند (۲۶) و به علاوه در این گونه از بچه ها تشکیل پادتن کندتر از بچه های طبیعی می باشد (۲۷) ولی در هر حال در صد پاسخ ایمنی نسبت به واکسن سرخک در هر دو گروه یکسان می باشد. بعضی از مأمورین بهداشتی از تزریق واکسن سرخک به بچه های بیمار خودداری می کنند مطالعات انجام شده نشان داده است که مختصر کسالت بچه در هنگام مایه کوبی تأثیری در پاسخ ایمنی

و واکنش بعد از مایه کوبی ندارد (۳۲ و ۳۳). اثر ایمنی زانی واکسن سرخک در بیش از ۹۰ درصد بچه های که در ۱۲ ماهگی و بعد از آن تزریق شده اند مکرراً به ثبوت رسیده است (۳۵) و حال آنکه همین مطالعات نشان داده است که پاسخ ایمنی در بچه های زیر یک سال کمتر می باشد (۲۳، ۳۶ و ۳۷) برای مثال بچه های که در گامبیا در سن ۶-۸ ماهگی با واکسن سرخک واکسینه شده اند پاسخ سرمی در آنها فقط ۳۷ درصد و حال آنکه همین واکسن در بچه های ۹ ماهگی ۸۹ درصد پاسخ سرمی داشته است (۱۴).

Brown نشان داده است که شکست ایمنی در کنیا بیشتر در بچه های اتفاق افتاده است که در سنین بین ۶ تا ۹ ماهگی واکسینه شده اند.

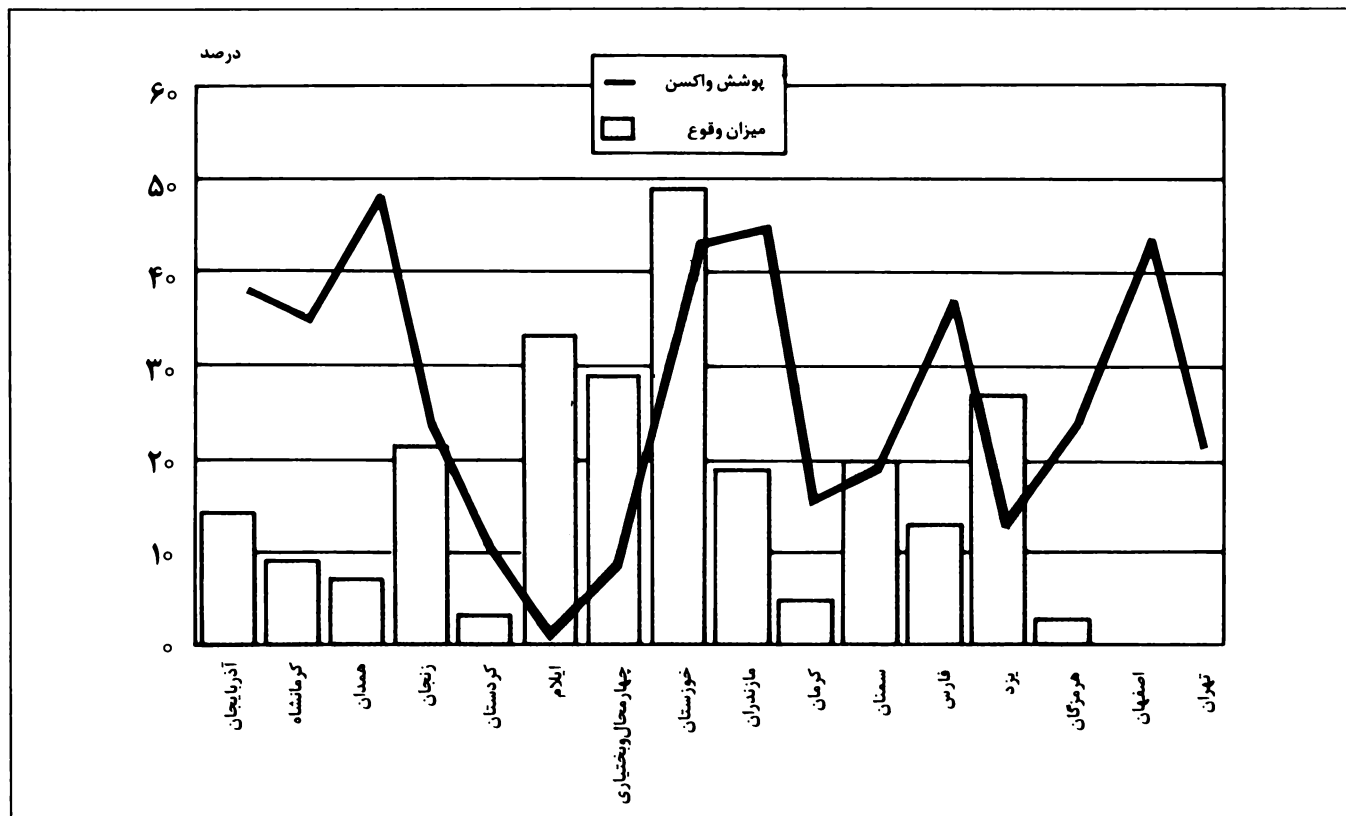
برای مقابله با شکست ایمنی در بچه های که زیر یک سالگی واکسینه شده اند برنامه دوبار واکسیناسیون در بعضی از کشورها به مرحله اجرا در آمده است (۴۰ و ۴۸) اولین تزریق در سن ۸-۶ ماهگی و دومین تزریق ۶-۴ ماه بعد انجام می پذیرد، ظاهراً به نظر می رسد بچه های که نسبت به واکسن اول پاسخ نداده اند در دومین تزریق ایمنی لازم ایجاد گردد ولی بارها مشاهده شده است که بچه های که نسبت به واکسن اول پاسخ نداده اند در دومین تزریق ایمنی لازم ایجاد گردد ولی بارها مشاهده شده است که بچه های که در سنین ۶ تا ۹ ماهگی واکسینه شده اند و آزمایش HI در آنها منفی بوده است نسبت به واکسن دوم نیز پاسخ نمی دهند (۴۹ و ۵۰) و در این رابطه معتقدند که تزریق اول واکسن باعث بلوکه کردن سیستم ایمنی شده و در نتیجه کودک نسبت به بیماری حساس باقی می ماند. مطالعات دقیق تر نشان داده است که اینگونه بچه ها دارای مقدار کمی پادتن خنثی کننده می باشند ولی هنوز مشخص نیست که آیا این میزان کم پادتن می تواند ایمنی با دوامی در طفل ایجاد نماید؟! ولی مطالعاتی که در آمریکا انجام گرفته است نشان داده است که درصد بالائی از بچه های که در سنین ۹ تا ۱۲ ماهگی واکسینه

جدول شماره ۳- پاسخ ایمنی به مایه کوبی مجدد در بچه های ایمن یا چهار واکسن تجربی

پاسخ سرمی %	وضعیت پادتن پس از تزریق مجدد			تعداد نفرات	سویه واکسن
	نقصان	بی تفاوت	افزایش تیتراژ		
۷۱	۲	۱۲	۳۴	۲۸	سوزی یاما
۵۲/۵	-	۸	۱۱	۱۹	دنکن
۷۹/۳	-	۱۲	۲۶	۵۸	شوارز
۵۶/۸	۲	۲۰	۲۹	۵۱	لیننگراد ۱۶

جدول شماره ۴- تیتراژ پادتن HI سرخک در زنان قبل از ازدواج

سن (سال)	تیتراژ HI						کل	متوسط تیتراژ (log ₂)	فاقد پادتن (%)
	۰	۱	۲	۳	۴	۵			
۱۲-۱۶	۱۵	۳	۵۱	۳۷	۹	۱	۱۱۶	۲/۵۴	۱۲/۹۳
۱۷-۲۱	۲۰	۲۴	۱۸۲	۱۱۹	۳۳	۲	۳۸۲	۲/۴۶	۵/۲۳
۲۲-۲۶	۱۰	۱۲	۹۷	۴۵	۱۵	۱	۱۸۰	۲/۳۸	۵/۵۵
۲۷-۳۱	۶	۴	۳۲	۳۰	۱	۱	۷۴	۲/۴۴	۸/۱
۳۲-۳۶	۴	۱	۱۳	۸	۲	۰	۲۸	۲/۵۴	۱۴/۲
۳۷-۴۱	۳	۰	۷	۴	۱	۰	۱۵	۲/۵	۲۰
۴۲-۶۱	۰	۰	۸	۱	۱	۰	۱۰	۲/۳	۰/۱۰۰
کل	۵۸	۲۴	۳۹۲	۲۴۵	۶۲	۵	۸۰۹		۷/۱۹



شکل ۷ همبستگی بین پوشش ایمنی و میزان وقوع بیماری در سرخک

حل خواهد شد مطالعات اولیه به وسیله Sabin و همکاران (۶۲) و میرشمسی و همکاران (۷۳) نشان می‌دهد که واکسن تهیه شده در روی سلول دیپلوئید و مصرف آن به طریقه تنفسی (Aerosol) می‌تواند مکمل این هدف باشد با استفاده از این روش ۸۶-۱۰۰ درصد بچه‌های ۴-۶ ماهه مکزیکی نسبت به واکسن سرخک پاسخ داده و افزایش پادتن در سرم آنها مشاهده شده‌است و حال آنکه در گروه شاهد مشاهده که به طریق تزریق زیر جلدی واکسینه شده‌بودند فقط ۳۶ درصد نسبت به واکسن سرخک واکنش سرمی داشته‌اند و اگر این روش در بررسیهای بیشتر مورد تأیید قرار گیرد ممکن است روشی مناسبی جهت کنترل بیماری در کشورهای روید رشد باشد.

نکات مورد توجه در گسترش ایمنی‌سازی (Expanded Program on Immunization):

پاسخ سرمی به دنبال مایه‌کوبی در سنین ۶ تا ۱۲ ماهگی متفاوت می‌باشد بنابراین نمی‌توان سن واحدی را برای تزریق واکسن سرخک جهت اخذ حداکثر ایمنی برای تمام کشورها پیشنهاد نمود برنامه‌ای که در حال حاضر در اکثر کشورهای رو به رشد اجراء می‌گردد یک بار مایه‌کوبی در سن ۹ ماهگی می‌باشد ولی این موضوع نباید به صورت یک قانون غیر قابل انعطاف تلقی شود و مأمورین بهداشتی که در مناطق مبتلا به فقر غذایی خدمت می‌کنند می‌توانند نسبت به مایه‌کوبی کودکان ۸-۶ ماهگی در صورتیکه در معرض خطر باشند اقدام نمایند و در صورتیکه این گونه از بچه‌ها مجدداً به مرکز

مواردی از بیماری در بچه‌های واکسینه داخل کشور نشان می‌دهد که احتمالاً ایمنی حاصله از مایه‌کوبی سرخک پس از چند سال از بین می‌رود. به طور کلی بچه‌هایی که قبل از یک سالگی واکسینه شده‌اند نسبت به بچه‌هایی که بعد از یک سالگی واکسینه می‌شود پادتن کمتری تولید می‌نمایند (۸، ۱۷، ۱۸، ۳۱) و احتمالاً اینگونه افراد هستند که پس از چند سال پادتن آنها محو می‌گردد و وجود این مسئله می‌تواند در ریشه‌کشی بیماری سرخک مشکلاتی را ایجاد نماید. یکی از مسائلی که کشورهای در حال رشد با آن مواجه می‌باشند مسئله بروز سرخک در بچه‌های زیر دو سال می‌باشد که معمولاً با علائم شدید و گاهی کشنده همراه است روی این اصل است که فعلاً دنیا به تحت کنترل در آوردن بیماری فکر می‌کنند نه ریشه‌کشی کامل آن. و اگر با مایه‌کوبی بتوانند بروز سرخک را در بچه‌های زیر دو سال کنترل نمایند از مرگ و میر تعداد زیادی از اطفال جلوگیری و گردش ویروس طبیعی در این گروه سنی در خطر کاهش یافته و در نتیجه محو پادتن حاصله پس از مایه‌کوبی مجدد بچه‌های بزرگ‌تر نمی‌تواند مسئله مهمی در برنامه ایمن‌سازی باشد و به علاوه در این رابطه می‌توان به مایه‌کوبی مجدد بچه‌های بزرگ‌تر که در معرض بیماری می‌باشند پرداخت. و در حال حاضر این برنامه در بعضی از کشورهای مرفعی مانند آمریکا و اروپا به مرحله اجرا در آمده‌است. اگر بتوان بچه‌هایی که واجد پادتن مادری هستند به طور مؤثر بر ضد سرخک واکسینه نمود بسیاری از مسائل موجود در زمینه کنترل بیماری

شده‌اند نسبت به سرخک طبیعی مقاوم می‌باشند (۱۹، ۲۱ و ۴۹).

اجراء برنامه دو بار مایه‌کوبی در چک واسلوواکی نشان داده است که این برنامه می‌تواند در جلوگیری از انتقال بیماری در مناطق الوده اثر مثبت داشته باشد (۴۲). نظیر چنین نتایجی را در برنامه‌ای که در کاستاریکا انجام پذیرفته‌است بدست آورده‌اند (۴۷) ولی در هر حال اجراء برنامه دو بار مایه‌کوبی دارای مشکلاتی است که باید در نظر گرفته شود.

عده‌ای از محققین معتقدند که ایمنی سرخک پایدار نبوده و پس از چند سال از بین می‌رود (۱۷، ۵۱ و ۵۶) Krugman. نشان داده است که ۳۶ درصد بچه‌هایی که نسبت به واکسن سرخک واکنش سرمی داشته‌اند میزان پادتن آنها پس از ۱۶ سال به کمتر از ۱:۸ سقوط نموده‌است ولی در هر حال در آزمایش خنثی نمودن حضور پادتن در آنها به ثبوت رسیده است و مایه‌کوبی مجدد در اینگونه افراد باعث صعود مجدد پادتن می‌گردد.

اینلا، به سرخک در بعضی از بچه‌های واکسینه، دیده شده‌است (۵۳ و ۵۴) و علائم بیماری سرخک در آنها مشاهده ولی علائم معمولاً خفیف‌تر و ملایم‌تر از بچه‌های غیر واکسینه می‌باشد (۵۳، ۶۰ و ۶۱). محققین نشان دادند که ۲۲ کودک که نسبت به واکسن سرخک در آزمایش سرمی واکنش مثبت نشان داده بودند در یک ایمنی که ۶ سال بعد اتفاق افتاده به بیماری سرخک مبتلا شده‌اند (۴۶) این گزارشات خارجی و همچنین

جدول شماره ۵ - مقایسه متوسط پادتن مادری (قبل و بعد از EPI)

سن (ماه)	HI (سالها) (log ₂) تیر متوسط HI	
	۱۹۷۷-۱۹۷۸	۱۹۹۰-۱۹۹۱
۱	۵/۲۵	۲/۰۹
۲	۵/۷۵	۱/۴۸
۳	۵/۲	۱/۲
۴	۴/۵۵	۱/۱۱
۵	۵/۰	۰/۷۹
۶	۴/۶۶	۰/۶۷
۷	۴/۸۵	۰/۶۱
۸	۴/۰	۱/۴۲
۹	۴/۰	۱/۲
۱۰	۴/۵	۱/۶۸
۱۱	۵	۲/۹
۱۲	۴/۵	۲/۴۱

جدول شماره ۶ - پوشش مایه کوبی افراد تحت مطالعه

مایه کوبی شده		مایه کوبی نشده	کل
یک تزریق	دو تزریق	تعداد	تست شده
تعداد: ۴۹۸	تعداد: ۳۴۹	تعداد: ۱۵۹۵	۲۴۴۲
%۲۰/۳۹	%۱۴/۹	%۶۵/۳۲	
پوشش کل		%۳۵/۲۹	

بهداشتی مراجع نمودند بایستی نسبت به مایه کوبی مجدد آنها پس از ۹ ماهگی فوراً اقدام نمایند. اطلاعات لازم در مورد هر منطقه باید دقیقاً جمع آوری و میزان ابتلاء به سرخک در سنین زیر یک سالگی کاملاً مشخص گردد و با جمع آوری این اطلاعات و نتایج پاسخ سرمی به واکسن در این گونه از بچه‌ها باید دقیقاً بررسی و سن دقیق مایه کوبی برای ارائه گسترش ایمن سازی مورد استفاده قرار گیرد. به طور کلی باید سعی نمود شکست ایمنی در بچه‌هایی که قبل از موعد معمول واکسینه شده‌اند به حداقل رسانید تا به اعتماد مردم نسبت به اثر واکسن سرخک خدشه‌ای وارد نشود. مسئله ابتلاء به سرخک بچه‌های زیر ۹ ماه را می‌توان با واکسینه نمودن اطفال سنین ۹-۱۱ ماهگی حل نمود و به این ترتیب درصد عمده‌ای از این اطفال ایمنی پیدا نموده و به تدریج با بالا رفتن سطح ایمنی گردش ویروس طبیعی در اطفال کاهش یافته و خودبخود موارد بیماری در اطفال زیر ۹ ماه نیز کاهش می‌یابد.

در بعضی از کشورها با مهار کردن بیماری در کودکان زیر دو سال در اثر مایه کوبی مرتب، حد متوسط سن ابتلاء به سرخک افزایش یافته است (۴۲، ۴۵، ۶۴ و ۶۵) نظیر چنین وضعی در بعضی از نقاط کشور ایران چنانچه مطالعات ما نشان می‌دهد مشاهده می‌گردد.

منابع مورد استفاده

- 365-371.
- 20- Lepow, M.L. et al. 1975. Measles immunization status in 1972 among first and second grade school children in danbury connecticut pediatrics 55: 348-353.
- 21- Arbeter, A.M. et al. 1972. Measles immunity, reimmunization of children who previously recieved live measles vaccine and gamma globulin. J. Pediatr. 81: 737-741.
- 22- Rawls, W. E. et al. 1975. Analysis of measles epidemic, possible role of vaccine failures. Can. Med. Assoc. J. 113: 941-944.
- 23- Cutrict R. W. et al. 1972. Measles in previously vaccinated children evaluation of an outbreak. Am. J. Dis. Child. 124: 851-857.
- 24- Midulla M.L. et al. 1974. Vaccinazione control it morbillo in bambini diera infectiote. Minerva pediatr. 28: 2425-2428.
- 25- Hafez M.G. et al. 1977. Antibody production and complement system in protein energy malnutrition. J.Trop. Med. 80: 36-38.
- 26- Chandra R.K. 1975. Reduced secretary antibody response to live attenuated measles and palio virus vaccine in molnuriobed children. Br. Med. J. 2: 583-585.
- 27- Wesley a. M. et al. 1979. Immunization against measles in children at risk for attenuated live measles vaccines: the need for revised recommendation. J. pediatr. 91: 766-767.
- 10- Yeager A.S. et al. 1977. Measles immunization success and failure. J. Am. Med. Asooc. 237: 347-351.
- 11- Morley, D. 1969. Severe measles in tropics. Br. Med. J. 1: 297-300.
- 12- Blanksom J.M. 1975. Measles and its problem as seen in Ghena. J. trop. pediatr. 21: 51-54.
- 13- Morley, D. 1974. Measles in developing world. proc. Soc. Med. 67: 1112-1115.
- 14- Hull H.F. et al. 1983. Measles mortality and vaccine efficacy in rural west Africa. Lancet 1: 972-975.
- 15- Griffith A.H. 1975. Measles vaccination in tropical countries. Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. 69: 29-30.
- 16- Reynolds. D. et al; Immunity to measles in children vaccinated before and after 1 year of age. Am. J. Dis. Child. 124: 848-850.
- 17- Schluederberg. A.S. et al. 1973. Measles immunity vaccineated before 1 year of age. Am. JH. Epidemil. 97: 402-409.
- 18- Linnemann. C.C. et al. 1972. Measles antibody in previously immunized children. Am. J. Dis. Child. 124:53-57.
- 19- Linnemann. C.C. 1973. Measles vaccine: Immunity, reinfection, anrevaccination. Am. J. Epidemiol. 97: 409-418.
- 1- Morley, D.C. et al. 1967. Measles in east and central Africa. East. Africa. Med. J. 44: 409-508.
- 2- Allmood Pareds. J. 1974. El impacto old saranpion en centroamerica. Bol. of Sanit panama 76: 503-311.
- 3- Disc. B. 1975. The provision of measles vaccine for an urban population. S. Afr. Med. J. 49: 1507-1513.
- 4- Woothoeve. A.M. et al. 1977. Agents affecting health of mother and child in a rural area of kenya III. The epidemiology of measles. Trop. Geogr. Med. 29: 428-440.
- 5- Ministry of health of kenya and world health organization. 1977. Measles immunity in the first year after birth and the optimum age for vaccination in kenyan children. Bull WHO 55: 21-30.
- 6- Hayden. R.J. 1972. Reduced dosage measles vaccination trial in nairobi. East. Afr. Med.J. 49: 213-218.
- 7- Dick. B.T. et al. 1975. A minimum age for measles vaccine administration to coloured children. S. Afr. Med. J. 49: 1951-1954.
- 8- Albrecht. P. et al. 1977. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months. mechanism of measles vaccine failure. J. pediatr. 91: 715-718. 1977.
- 9- Krygman R.D. et al. 1977. Further

induced by measles vaccine in latin American children 6-12 months of age. Bull. Pan. Am. Health. Organization.

32- Report of the committee on infectious disease. 1977. Evenston Illinois, American Academy of pediatrics 19en.

33- Recommendation of the public health service advisory committee on immunization practices morbid mortal, Wkly Ref. 27: 427-430, 1978.

34- Harris M.F. 1979. The safety of measles vaccine in severe illners 5 Afri. Med. J. 55: 38.

35- Mecormick J.B. and et al. 1977. Measles vaccine efficacy determined from secondary attack rates during a severe epidemic. J. pediatri 90: 13-16.

36- Shasby D. M. et al. 1977. Epidemic measles in a highly vaccinated population. N. Engl. J.Med. 296: 585-589.

37- Marks J.S. et al. 1978. Measles vaccine efficacy in children previously vaccinated at 12 month of age. Pediatrics 62: 955-960.

38- Borgono J.M. et al. 1971. Cino anos de expertiencia con el programe de vacunacion on child. Res. Med. Chil 99: 500-506.

39- Brown, J.D. 1977. Studies of the measles immunization status of children admitted to pediatrics observation word of kenyatta national hospital Nairobi during november and December 1976 Eeast. Afri. Med. J. 54: 531-534.

40- King B. 1978. Measles vaccination in a rural Tanzanian community. East. Afr. Jed. J. 55: 252-255.

41- Silbert M.W. 1979. Immunization in childhood. S. Afr. Med. J. 55: 383-385.

42- Seyda J. 1983. Control of measles in cyechosloahia (CSSR). Rev. Infect. Dis. 5: 564-567.

43- Mirchamsy H.; A. Shafyi et al. 1979. Age of measles immunization in tropics Dev. Biol. Stand. 41: 191-194.

جدول شماره ۷ رابطه بین پوشش مایه کوبی و وقوع بیماری در استانهای مختلف کشور

استان	درصد پوشش	درصد شیوع (تأییدشده از نظر سرولوزیک)
آذربایجان	۳۹/۹۰	۱۴/۵۹
کرمانشاه	۳۹/۳۴	۹/۰۳
همدان	۵۰/۲۳	۶/۶۹
زنجان	۲۶/۷۶	۲۱/۲۳
کردستان	۱۲/۵	۲/۵
ایلام	۳/۷۷	۳۲/۰۷
چهارمحال و بختیاری	۱۱/۷۶	۲۶/۴۱
خوزستان	۴۹/۶۰	۴۷/۵۷
مرکزی	۴۹/۱۲	۱۹/۲۹
کرمان	۲۰/۰	۴/۰
سمنان	۲۲/۳۲	۲۰/۲۷
فارس	۴۲/۱۵	۱۳/۷۲
یزد	۱۸	۲۶
هرمزگان	۳۹/۵۸	۲/۶۸
اصفهان	۵۰	۰/۰۰
تهران	۲۶/۵۷	۰/۰۰

جدول شماره ۸ واکنش سرمی بیماران در مقابل یادگن‌های سرخک و سرخچه

استان	کل نمونه‌ها	تشخیص سرولوزیک				۷E در واکنشها	
		سرخک	سرخچه + سرخک	سرخچه	سایر	یک تریق	دو تریق
آذربایجان	۷۸۱	۵۹	۵۵	۱۸۱	۲۳۲	۵۵۱/۷۱	۸۱/۴۲
کرمانشاه	۴۶۵	۲۶	۱۶	۱۴۵	۲۷۸	۶۴	۶۸
همدان	۲۰۹	۴	۱۰	۱۱۵	۸۰	۸۳/۳۳	۱۰۰
زنجان	۳۲۵	۳۱	۳۸	۱۴۵	۱۱۱	۷۹/۲۴	۸۶/۷۹
کردستان	۴۰	-	۱	۲۵	۱۵	*	*
لرستان	۱	-	۱	-	۰	*	*
ایلام	۵۳	۱۵	۱۲	۱۱	۱۵	۱۰۰	۱۰۰
چهارمحال و بختیاری	۳۴	۱	۹	-	۲۴	*	*
خوزستان	۱۰۳	۲۵	۲۴	۲۳	۳۱	۵۱/۶۱	۹۰/۳۲
مرکزی	۵۷	۶	۵	۲۲	۲۴	۷۱/۴۲	۷۱/۴۲
مازندران	۳۶	۳	۴	۱۴	۱۵	*	*
گیلان	۹	۹	۰	۴	۵	*	*
کرمان	۲۵	-	۱	۱۲	۱۲	*	*
سمنان	۷۴	۸	۷	۲۲	۳۷	۸۱/۸۱	۸۱/۸۱
فارس	۱۰۲	۴	۱۰	۴۶	۴۲	*	*
یزد	۵۰	۳	۱۰	۳۲	۵	۱۰۰	۱۰۰
هرمزگان	۴۸	۵۱	-	۲۲	۲۵	*	*
سراسر و بختیاری	۱۳	۵	۳	۱	۴	*	*
اصفهان	۱۰	-	۰	۷	۳	*	*
تهران	۷	-	۰	۵	۲	*	*

* وضعیت مایه کوبی گزارش نشده است.

of measles vaccine given simultaneously with DPT J. Trop. pediatr. 20: 126-129.

30- Ifekmunigue A.E. et al. 1980. Immune response in measles and smallpox vaccination in malnourished children. A.J. Chin. path. 33: 621-624.

31- Ministry of health of Brazil. 1981. Sero conversion rates and measles antibody titre

severe disease. Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. 73: 710-715.

28- McMurray D. N. et al. 1979. Influence of moderate malnutrition in morbidity and antibody response following vaccination with live attenuated measles virus vaccine. Bull. pan. Am. Health. Organ. 13: 25-57.

29- Marshal, R. J. et al. 1974. Effectiveness

- 69- Bremond J. G.E. et al. 1975. Evaluation of a measles-smallpox vaccination campaign by seroepidemiologic method. *Am. J. Epidemiol.* 102: 564-577.
- 70- Wallace R.B.P.J. et al. 1973. Trial of a reduced dose of measles vaccine in Nigerian children. *Bull. WHO* 53: 361-364.
- 71- Ruben F.L.E.A. et al. 1973. Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever and DPT antigens to Nigerian children. *Bull WHO.* 48: 175-181.
- 72- Hendrickse R.G.D. et al. 1966. Measles vaccination, Report of a large scale trial of further attenuated measles vaccine in Nigeria. *J. Trop. Med. Hyg.* 69: 112-116.
- 73- Mirchamsy, H.; Shafiyi, A. et al. 1988. Use of live attenuated measles vaccine prepared in human diploid cell for reimmunization. *Epidemiol. Inf.* 101: 437-443.
- 74- Sassani, A.; Mirchamsy H.; Shafiyi A. et al. 1987. Excessive attenuation of measles virus as a possible cause of failure in measles immunization. *Ann. Inst. Pasteur. / Virol* 138: 491-501.
- 75- EPI. 1989. Global Advisory group-measles control in the 1990's EPI/GAC/89/W.P.8 12th meeting 16-20. Oct. Tokyo
- 76- Mirchamsy, H. et al. 1977. Comparative field trial of five measles vaccines produced in human diploid cells (MRC-5) *J. Biol. Stan.* 5: 1-8.
- 77- HiTZIG.W.H. 1984. T and B Lymphocyte system: significance in perinatal infectious disease. *Med. Lab. Suppl.* 21-30.
- J.Pub. Health 69: 325-333.
- 56- Rauls W.E. et al. 1975. Analysis of a measles epidemic: possible role of vaccine failure. *Can. Med. Assoc. J.* 113: 941-944.
- 57- Krugman, S. 1983. Further attenuated vaccine. characteristic and use. *Rev. Infec. Dis.* 5: 477-481.
- 58- Deseda-Tatus et al. 1978. Measles revaccination persistence and degree of antibody titre by type of immune response. *Am. J. Dis. Child.* 132: 287-290.
- 59- Hadsey N.A. et al. 1980. Risk factors in SSPE. *Am. J. Epidemiol* 113: 415-425.
- 60- Medical research council clinical trial of live measles vaccine given alone and live vaccine prepared by killed vaccine. 1977. *Lancet* 2: 571-575.
- 61- Welliver R.C.J.D. et al. 1972. Typical modified and atypical measles. *Arch. Intern. Med.* 137: 39-41.
- 62- Sabin A. B. et al. 1983. Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. *JAMA* 249: 2651-2662.
- 63- Guyer B.A. et al. 1975. Need for a heat stable measles vaccine for use in west and central Africa. *New. Engl. J. Med.* 262:534.
- 64- Orenstein W. A. et al. 1978. Current status of measles in the united states 1973-1977. *J. Infec. Dis.* 137: 847-853.
- 65- Miller C.L. 1983. Current impact of measles in the united kingdom. *Rev. Infec. Dis.* 5:427-432.
- 66- Expanded program on immunization. 1979. Measles immunization. *Wkly Epidom. Rec.* 54: 337-339.
- 67- Burrows J. et al... At what age should measles vaccine be given? Report of a small trial. *Gent. Africa Me.* 22: 45.
- 68- Hendrickse R.G. et al. 1968. Measles vaccination with reduced dose. *Br. Med. J.* 4: 28-30.
- 44- Mirchamsy H. 1979. Measles immunization in Iran. *Rev Infect. Dis* 5: 491-494.
- 45- Ilic D.M. 1983. Edmonston Zagreb strain of measles vaccine epidemiologic evaluation in yugoslavia. *Rev. Infec. Dis* 5: 558-563.
- 46- Yihao Z. et al. 1983. Introduction to the control of measles by vaccination in the peoples's republic of china. *Rev. Infect. Dis.* 5: 562-573.
- 47- Decoto E.M.L. 1983. Evaluation of the measles vaccination program in Costa Rica. *Rev. Infec. Dis.* 5: 588-591.
- 48- Mandava M.P. and J. Renme. 1983. Current measles control in Tanzania. *Rev. Infect. Dis.* 5: 554-557.
- 49- Wilkins, J. et al. 1979. Additional evidence against measles vaccine administration to infants less than 12 months of age: Altered immune response following active/passive immunization. *J. pediatr* 94: 865-869.
- 50- Linnemane C.C. et al. 1983. Measles immunity after revaccination results in children vaccinated before 10 months of age. *pediatrics* 69: 332-335.
- 51- Bass J.W. et al. 1976. Booster vaccination with further live attenuated measles vaccine. *J. Am. Med. Assoc.* 235: 31-34.
- 52- Watson G.I. et al. 1975. Revaccination against measles, a pilot study. *J.R. Coll Gen pract* 25:863-873.
- 53- Cherry J.D. et al. 1973. A clinical and serological study of 103 children with measles vaccine failure. *J. pediatr.* 82: 802-808.
- 54- Linnemann, C.C. et al. 1973. Measles IgM response during reinfection of previously vaccinated children. *J. pediatr.* 82: 798-801.
- 55- onil, A.E. 1978. The measles epidemic in calgary 1974-1975: The duration of protection conferred by vaccine. *Com.*