

شیوع سرمی انتی بادی بر علیه بوردتلا پرتوسیسی در گروه های سنی مختلف

علی اسلامی فر^۱، آرزو آقاخانی^۱، محمد بنی فضل^۲، لطیف گچکار^۳، اکبر خادم صادق^۴ و آمیتیس رضانی^{۵*}

۱. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران

۲. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور

۳. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴. کارشناس آزمایشگاه، انستیتو پاستور ایران

۵. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران

* نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، بخش تحقیقات بالینی، تلفن: ۰۲۱۶۶۹۶۸۸۵۲، نمابر: ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷،
aramezani@hotmail.com :

پذیرش برای چاپ: اردیبهشت هشتاد و نه

دریافت مقاله: اسفند هشتاد و هشت

چکیده

سابقه و هدف: سیاه سرفه یک بیماری تنفسی واگیردار و قابل پیشگیری توسط واکسن می باشد. استفاده از واکسن پرتوسیسی موارد بیماری را کاهش داده اما گردش بوردتلا پرتوسیسی را ریشه کن نکرده است. هدف از این مطالعه تعیین میزان شیوع سرمی انتی بادی بر علیه بوردتلا پرتوسیسی در گروه های سنی مختلف افراد ساکن شهر تهران می باشد.

روش کار: این مطالعه توصیفی روی ۱۱۰۱ نفر در سنین بین ۸ ماه تا ۲۰ سال انجام شده است. پلاسمای این افراد از نظر آنتی بادی بر علیه توکسین پرتوسیسی (PT)، هموگلوبین فیلامنتوس (FHA)، ولیپوساکارید های مختلف (LPS) با روش الیزا مورد بررسی قرار گرفت. همه این افراد حداقل ۳ دوز واکسن ۳ گانه کزاز و دیفتیری و سیاه سرفه (DwPT) را در سال اول زندگی و متعاقب آن دو دوز بوستر در سنین ۱۸ ماهگی و ۶-۴ سالگی دریافت کرده بودند.

یافته ها: شیوع کلی آنتی بادی پرتوسیسی ۴۸٪ و میانگین سطح آنتی بادی $47/7 \pm 44$ بود. بیش از نیمی (۵۳/۱٪) از کودکان ۸ ماه تا ۶ سال از نظر آنتی بادی پرتوسیسی منفی بودند. از نظر سطوح و میزان آنتی بادی پرتوسیسی بین گروه های سنی مختلف اختلاف معنی داری وجود داشت و با بالا رفتن سن نیز به طور معنی داری افزایش می یافت.

نتیجه گیری: مطالعه ما نشان داد که بیش از نیمی از کودکان واکسینه فاقد پاسخ آنتی بادی به واکسن می باشند. بنابراین استفاده از یک واکسن موثر با ایمنی کافی ضروری است. همینطور این مطالعه نشان داد که عفونت بوردتلا پرتوسیسی در نوجوانان و بالغین جوان ایرانی شایع است و تجویز دوز بوستر در این سن جهت پیشگیری از بیماری و کنترل گردش ارگانسیم مفید به نظر می رسد.

واژگان کلیدی: بوردتلا پرتوسیسی، سرواید میولوزی

مقدمه

گردد. واکسیناسیون روتین نوزادان به گونه ای موثر در کاهش مرگ و میر و عوارض بیماری در کودکان نقش داشته است ولی موجب حذف بوردتلا پرتوسیسی در گردش نگشته است (۳و۴). ایمنی ایجاد شده به دنبال واکسیناسیون در طول زندگی پایدار نبوده و عفونت های مجدد در اثر کاهش سطوح آنتی بادی می تواند ایجاد گردد (۵). کودکان در سنین مدرسه، بالغین و بزرگسالان به دلیل کاهش ایمنی ناشی از واکسن با گذشت زمان، مستعد عفونت بوده و نقش اساسی در انتقال بیماری به نوزادان پیش از واکسیناسیون را دارند (۶).

سیاه سرفه یک بیماری تنفسی واگیردار و قابل پیشگیری توسط واکسن می باشد (۱). این بیماری در کودکان به صورت سرفه های حمله ای، whooping cough و متعاقب آن استفراغ مشاهده می گردد ولی در بالغین غالباً به صورت آتیپیک و تنها با سرفه های طولانی مشخص می شود (۲).

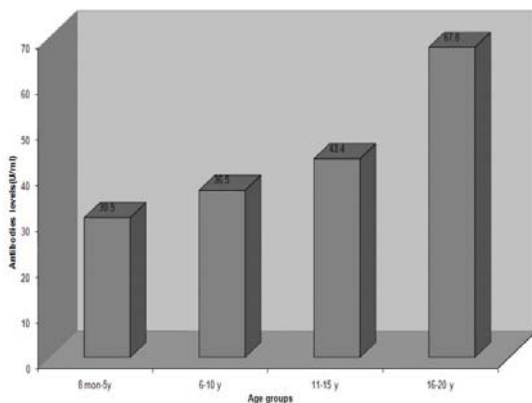
ایمنی ذاتی نسبت به سیاه سرفه در سنین پایین ایجاد شده و با تکرار تماس با ارگانسیم، که به عنوان یادآور طبیعی عمل می کند، حفظ می

یافته ها

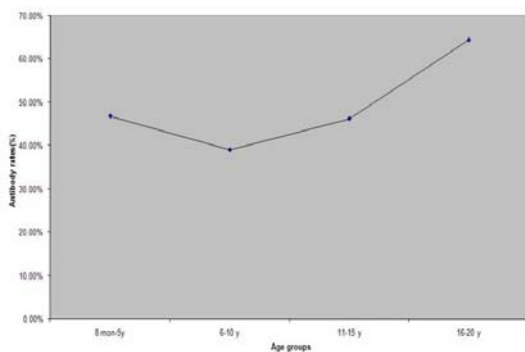
۱۱۰۱ نفر (۶۰۶ مذکر و ۴۹۵ مونث) بین سنین ۸ ماه تا ۲۰ سال در این مطالعه وارد شدند. این افراد به ۴ گروه سنی: یک (۸ ماه تا ۵/۹ سال (۲۱۱ نفر) ؛ دو) ۶ تا ۱۰/۹ سال (۳۶۱ نفر) ؛ سه) ۱۱ تا ۱۵/۹ سال (۲۸۷ نفر) ؛ و چهار) ۱۶ تا ۲۰/۹ سال (۲۴۲ نفر) تقسیم شدند.

شیوع کلی آنتی بادی پرتوسیس $47/7 \pm 4/4$ U/ml (۵۱-۴۵٪: CI) بود. میانگین سطح آنتی بادی $47/7 \pm 4/4$ U/ml بود. شیوع سرمی آنتی بادی پرتوسیس در گروه سنی ۱: $46/9$ ٪، گروه ۲: $39/1$ ٪، گروه ۳: $46/3$ ٪، گروه ۴: $64/5$ ٪ بود. اختلاف معنی داری از نظر مثبت بودن آنتی بادی پرتوسیس در بین گروههای سنی ملاحظه گردید ($P < 0/001$). به جز گروه سنی ۶ تا ۱۰ سال، افزایش معنی داری نیز در میزان آنتی بادی پرتوسیس با افزایش سن ملاحظه شد (نمودار ۱). شیوع سرمی آنتی بادی پرتوسیس با افزایش سن، افزایش یافته بود. در هیچ گروه سنی اختلاف معنی داری بین جنس و میزان مثبت بودن آنتی بادی پرتوسیس مشاهده نشد.

نمودار ۱. میزان آنتی بادیهای IgG پرتوسیس در گروه های سنی مختلف



نمودار ۲. میانگین سطوح آنتی بادیهای IgG پرتوسیس در گروه های سنی مختلف



ایمونیزاسیون با واکسن ۳ گانه کزاز و دیفتتری و سیاه سرفه (DwPT) بیش از ۵۰ سال است که در ایران انجام می شود (۷). در حال حاضر واکسن سیاه سرفه در ایران طبق دستورالعمل کشوری به شکل whole cell pertussis در ترکیب با توکسوئید کزاز و دیفتتری (DTP) به صورت تزریق ۳ دوز اولیه در سنین ۲، ۴، ۶ ماهگی و ۲ دوز یادآور در ۱۸ ماهگی و ۶ سالگی تجویز می شود. میزان پوشش واکسن طبق گزارش EMRO در سال ۱۹۹۷ نزدیک به ۱۰۰٪ بوده است (۸). بروز سیاه سرفه در ایران از ۴۰٪ در ۱۰۰۰۰ جمعیت در سال ۱۹۷۸ به ۰/۵٪ در سال ۲۰۰۷ کاهش یافته است (۹).

در حال حاضر واکسن Acellular pertussis در بازار عرضه شده که ایمنی موثر و بی خطری در برابر سیاه سرفه ایجاد می کند و قابل استفاده در نوجوانان و بالغین نیز می باشد (۱۲-۱۰). میزان حفاظت این واکسن ۹۲٪ تخمین زده شده است (۱۰). امروزه تزریق یادآور این واکسن به نوجوانان مورد بحث بوده و در کشورهایی مانند فرانسه، آلمان، کانادا و آمریکا تجویز می گردد (۱۵-۱۳).

از آنجا که در ایران مطالعات اندکی بر روی سرواپیدمیولوژی این عفونت در طیف وسیع سنی انجام گرفته است بر آن شدیم تا میزان شیوع سرمی این آنتی بادی را در گروه های سنی مختلف افراد ساکن شهر تهران بررسی نماییم.

روش کار

در این مطالعه مقطعی ۱۱۰۱ نفر شامل ۶۰۶ مذکر و ۴۹۵ مونث در سنین بین ۸ ماه تا ۲۰ سال ساکن شهر تهران مورد مطالعه قرار گرفتند. پلاسمای این افراد از نظر آنتی بادی بر علیه توکسین پرتوسیس (PT)، هموگلوبین فیلامنتوس (FHA)، ویلیوساکارید های مختلف (LPS) با روش الیزا مورد بررسی قرار گرفت. همه افراد واکسن whole cell pertussis را به صورت تزریق ۳ دوز اولیه در سنین ۲، ۴، ۶ ماهگی و ۲ دوز یادآور در ۱۸ ماهگی و ۶ سالگی دریافت کرده بودند. کلیه افراد مبتلا به بیماری های مزمن و کسانی که IVIG دریافت کرده بودند از مطالعه خارج شدند.

پس از اخذ رضایت نامه و پر کردن پرسشنامه توسط پزشک از آنها ۲ سی سی خون گرفته شد و سطوح آنتی بادی پرتوسیس در آنها توسط (IBL International, GmbH, Hamburg, Elisa Test Kit Germany) تعیین گردید. بر اساس دستورالعمل کیت مقادیر کمتر از ۱۶ U/ml، ۱۶-۲۴ U/ml و بیش از ۲۴ U/ml به ترتیب به عنوان منفی، equivocal و مثبت در نظر گرفته شد.

یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۶ و آزمونهای آماری t و chi-square (یا تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی داری اختلافات روی $P < 0/05$ قرار داده شد. داده ها به صورت means \pm standard deviations و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش شدند. مقادیر آنتی بادی در گروه های سنی مختلف با آزمون آماری کروسکال والیس انالیز شد. ضریب اطمینان (CI) ۹۵٪ نیز محاسبه گردید.

ایتالیا و یونان نشان داد که کارایی واکسن و پاسخ آنتی بادی به واکسن های Whole-cell بسیار پایین است. (۲۳،۲۴) در مطالعه اخیر ۳۹/۱٪ کودکان ۱۰-۶ ساله آنتی بادی پرتوسیس را نشان دادند. این یافته تایید می کند که واکسن Whole-cell DTP که معمولاً به کودکان ۶-۴ ساله تجویز می شود از نظر ایمونوژنیک موثر نیست. ایمونوژنیسیته پایین واکسن های DTWP می تواند به سویه باکتری مورد استفاده یا فرمولاسیون و پروتکل آماده سازی واکسن مرتبط باشد (۲۵).

مطالعات اندکی در مورد شیوع سرمی پرتوسیس در ایران انجام شده است. مطالعه ای در اصفهان سرولوژی مثبت ۴۸٪ را برای IgG-PT در نوجوانان مبتلا به سرفه مزمن گزارش کرد (۲۶). Hashemi و همکارانش شیوع سرمی IgG-PT را در بالغین بدون علامت ساکن غرب ایران، ۴۷/۶٪ با میانگین سطح سرمی ۷۱/۷ U/ml نشان دادند (۲۷). در مطالعه دیگری که توسط زارعی و همکاران در کودکان در سنین قبل از مدرسه انجام گرفت، پاسخ به واکسن در ۷۰/۳٪ افراد مشاهده شد (۲۵). این نتایج متفاوت می تواند ناشی از عوامل مختلفی مانند تعداد افراد مورد مطالعه، سن گروه های مورد مطالعه و عوامل دموگرافیک و اپیدمیولوژیک باشد.

نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که بیش از نیمی از کودکان واکسینه فاقد پاسخ آنتی بادی به واکسن می باشند. بنابراین استفاده از یک واکسن موثر با ایمنی کافی ضروری است. همینطور این مطالعه نشان داد که عفونت بوردتلا پرتوسیس در نوجوانان و بالغین جوان ایرانی شایع است و تجویز دوز بوستر در این سن جهت پیشگیری از بیماری و کنترل گردش ارگانسیم مفید به نظر می رسد. به هر حال قبل از تصمیم گیری نهایی در خصوص واکسیناسیون پرتوسیس در نوجوانان و بالغین جوان، ارزیابی فواید بهداشتی این واکسن، خطرات، قیمت و مقرون به صرفه بودن آن ضروری است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از انستیتو پاستور ایران به جهت حمایت مالی از طرح فوق قدردانی می نمایند.

میانگین سطح آنتی بادی پرتوسیس در گروه سنی ۱: $32 \pm U/ml$; گروه ۲: $45/4 \pm 36/5 U/ml$; گروه ۳: $46/1 \pm 43/4 U/ml$; گروه ۴: $55/6 \pm 67/8 U/ml$ بود. اختلاف معنی داری بین گروه های سنی و میانگین سطح آنتی بادی مشاهده گردید ($P < 0.01$) که با بالا رفتن سن نیز به طور معنی داری افزایش یافت (نمودار ۲). تیتر مساوی یا بالاتر از $150 U/ml$ در ۳/۳٪ افراد و تنها در گروه سنی ۸ ماه تا ۶ سال مشاهده شد. با افزایش سن موارد دارای تیتر بالا افزوده شد و به حداکثر $20/7$ ٪ در گروه سنی ۱۶ تا ۲۰ سال رسید. میانگین سطح آنتی بادی در مردان و زنان به ترتیب $48/4 \pm 45/2 U/ml$ و $47 U/ml \pm 42/6$ بود و اختلاف معنی داری بین جنس و سطوح آنتی بادی پرتوسیس مشاهده نشد.

بحث

در این مطالعه شیوع سرمی آنتی بادی بر علیه بوردتلا پرتوسیس در گروه های سنی مختلف افراد ساکن شهر تهران تعیین گردیده است. شیوع کلی آنتی بادی IgG پرتوسیس ۴۸٪ و میانگین سطح آنتی بادی $47/7 \pm 44 U/ml$ بود. در مطالعه ما با بالا رفتن سن، افزایش معنی داری در میزان و سطح آنتی بادی پرتوسیس مشاهده شد که پیک آن در گروه سنی ۱۶ تا ۲۰ سال مشاهده گردید.

مطالعات سرواپیدمیولوژی مختلف شیوع آنتی بادی حفاظتی پرتوسیس را از ۳۰٪ تا ۹۷٪ متفاوت نشان داده اند (۱۸-۱۶). در دیگر مطالعات گزارش شده که این آنتی بادی با بالا رفتن سن افزایش می یابد (۳،۴،۱۹،۲۰). از آنجا که آنتی بادی های ناشی از واکسن بعد از ۴ سال از آخرین دوز شروع به کاهش می کنند (۲۱) و ایمنی به واکسن پرتوسیس به صفر تا ۲۰٪ بعد از ۱۰ سال از واکسیناسیون کاهش می یابد (۲۲) بنابراین افزایش سطوح و میزان آنتی بادی پرتوسیس در افراد مورد مطالعه ما نشان دهنده اکتساب عفونت طبیعی با بوردتلا پرتوسیس در جوامع شلوغ با احتمال بالای بیماری های مسری می باشد. کودکان بزرگتر و نوجوانان می توانند به عنوان منبع عفونت برای نوزادان و شیرخوارانی که برنامه واکسیناسیون را تکمیل نکرده اند عمل نمایند.

در بررسی ما بیش از نیمی (۵۳/۱٪) از کودکان واکسینه ۸ ماه تا ۶ سال فاقد پاسخ آنتی بادی به واکسن بودند که می تواند به علت ایمونوژنیسیته پایین واکسن های DTWP موجود در کشور باشد. مطالعات مشابه نیز در

REFERENCES

1. Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. Clin Infect Dis. 2001; 32:1691-7.
2. Wright SW. Pertussis infection in adults. South Med J 1998;91:702-8
3. Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. Curr Probl Pediatr 1984; 14:1-78.
4. Cherry JD, Brunnell PA, Golden GS, Karen DT. Report of the Task Force on pertussis and pertussis immunization. Pediatrics 1988;81(Suppl.):939-84.

5. Socan M, Prosenk K, Vegnuti M. Seroprevalence of IgG antibodies to pertussis toxin in the Slovene population. *Wien Klin Wochenschr.* 2006; 118(11-12):336-40.
6. 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; 190:335–340.
7. Zarei S, Jeddi-Tehrani M, Akhondi MM, Zeraati H, Pourheidari F, Ostadkarampour M, Tavangar B, Shokri F. Primary immunization with a triple diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine in Iranian infants: an analysis of antibody response. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2009; 8(2):85-93.
8. Movahedi M, Haghdoost AA, Pournik O, Hajarizadeh B, Fallah MS. Temporal variations of health indicators in Iran comparing with other Eastern Mediterranean Region countries in the last two decades. *J Public Health.* 2008; 30(4):499-504
9. Zahraei SM, Doosti F. Distribution of pertussis in Iran in 2007. The 17th Iranian congress on Infectious diseases and tropical medicine. Tehran, Iran. 2008. p. 129.
10. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005; 353:1555-63.
11. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-3):1-34.
12. Chan SH, Tan PT, Han HH, Bock HL. Immunogenicity and reactogenicity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine as a single-dose booster in Singaporean adults. *Singapore Med J* 2006; 47:286-90.
13. Wharton M. Prevention of pertussis among adolescents by vaccination: taking action on what we know and acknowledging what we do not know. *Clin Infect Dis* 2004; 39:29-30.
14. Campins-Marti M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. *Vaccine* 2001; 20:641-6.
15. von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:744-50.
16. Diez-Domingo J, Ballester A, Baldo JM, Planelles MV, Villarroya JV, Alvarez T, et al. Incidence of pertussis in persons < or =15 years of age in Valencia, Spain: seroprevalence of antibodies to pertussis toxin (PT) in children, adolescents and adults. *J Infect.* 2004;49(3):242-7
17. Garcia-Corbeira P, Dal-Re R, Aguilar L, Garcia-de-Lomas J. Seroepidemiology of Bordetella pertussis infections in the Spanish population: a cross-sectional study. *Vaccine.* 2000;18(21):2173-6
18. Wilder-Smith A, Ng S, Earnest A. Seroepidemiology of pertussis in the adult population of Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2006;35(11):780-2
19. Strebel P, Nordin J, Edwards K, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995–1996. *J Infect Dis.* 2001; 183:1353–9.
20. Mink CM, Cherry JD, Christenson P, et al. A search for Bordetella pertussis infection in university students. *Clin Infect Dis.* 1992; 14:464–471.

21. Keitel WA, Edwards KM. Pertussis in adolescents and adults: time to reimmunize? *Semin Respir Infect* 1995; 10:51-7.
22. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:20-8.
23. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334:341-348.
24. Polyzou A, Pournaras S, Dafni U, Sofianou D, Christeli E, Patrinos S, Tsakris A. Sero epidemiology of *Bordetella pertussis* immune responses in a healthy population in northern Greece. *J Clin Lab Anal.* 2004; 18(3):211-4.
25. Zarei S, Jeddi-Tehrani M, Akhondi MM, Zeraati H, Kheirkhah T, Ghazanfari M, Shokri F. Immunogenicity of a triple diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine in Iranian preschool children. *Iran J Immunol.* 2007; 4(2):101-9.
26. Sherkat R, Salehy H, Yazdani R. The assessment of the *bordetella pertussis* in adults with cough \geq 6 weeks. The 14th Iranian Congress on Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2005. p. 216.
27. Hashemi SH, Ranjbar M, Hajilooi M, Seif-Rabiei MA, Bolandi M, Moghimi J. Seroprevalence of Immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin among asymptomatic medical students in the west of Iran: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2009; 9:58.