

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

محمد جعفر صفار<sup>۱</sup>  
ابوالقاسم عجمی<sup>۲</sup>  
نرگس مسلمی زاده<sup>۳</sup>  
علیرضا خلیلیان<sup>۴</sup>  
هیوا صفار<sup>۵</sup>  
جلیل شجاعی<sup>۶</sup>

### 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 می‌باشند. هدف مطالعه حاضر بررسی شیوع ایمنی سیاه سرفه و سنجش توان ایمنی زایی دوز یادآور واکسن سیاه سرفه نوع بالغین در خانم‌های سنین باروری که احتمال حامله شدن آنان در آینده نزدیک بوده، و همچنین تعیین میزان پایداری ایمنی حاصله یک سال پس از واکسیناسیون آنان می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** به تعداد ۱۱۴ نفر از زنان ۳۵-۱۸ ساله سالم، بدون ممنوعیت دریافت واکسن سه گانه دیفتتری-کزاز-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 تیترا آنتی‌بادی آنان تهیه گردید. غلظت آنتی‌بادی IgG ضد سیاه سرفه در نمونه‌های سرمی با روش الیزای کمی اندازه‌گیری شدند. تیترا آنتی‌بادی بیش از ۱۵۰ واحد در میلی لیتر در نمونه‌های قبل از واکسیناسیون به‌عنوان عفونت اخیر سیاه سرفه قلمداد گردید. یافته‌های قبل و بعد از واکسیناسیون با روش Paired t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند ( $p < 0.05$ ) معنی‌دار تلقی گردید.

**یافته‌ها:** میزان شیوع سرمی و میانگین تیترا آنتی‌بادی 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 تیترا آنتی‌بادی آنان به‌طور معنی‌داری 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 تیترا آنتی‌بادی نسبت به قبل از واکسیناسیون به‌طور معنی‌داری 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 بی‌خطر و بسیار ایمنی‌زا بوده است. آنتی‌بادی تولیدی با غلظت مناسب برای بیش از یک سال حفظ گردید. با توجه به یافته‌ها و مرور مطالعات دیگر واکسیناسیون هدفمند زنان در قبل از بارداری می‌تواند به‌عنوان یک روش حفاظت شیرخواران جوان مطرح باشد. پیگیری طولانی‌تر با نمونه بیش تر توصیه می‌شود.

**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 ۱۰-۱ ساله عارض می‌شده و همه کودکان

سیاه سرفه بیماری حاد، فوق‌العاده مسری و قابل پیشگیری با واکسن دستگاه تنفسی انسان می‌باشد. در

E-mail: Saffar@softhome.net

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

۱. گروه عفونی کودکان، 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 بیماری‌ها، 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 (۹، ۱۳)، و یا ایمن سازی هدفمند "نووالدین" و اطرافیان نزدیک نوزاد تازه به دنیا آمده (Cocooning strategy) می باشند (۱۲، ۱۴). 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 (۱۰، ۱۵، ۱۷). 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 بارداری، 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 دیفتری،

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 نمونه های 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<sub>95</sub> مربوطه و نسبت افراد ایمن در هر مرحله تعیین شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از روش های آماری توصیفی انجام گرفت. نسبت افراد ایمن و میانگین تیتراژ آنتی بادی در سه مرحله مطالعه با هم دیگر با تست آماری Paired t-test مقایسه شدند ( $p < 0/05$ ) معنی دار تلقی گردید.

### یافته ها

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 می باشد. در نحوه پاسخ ایمنی افرادی که در قبل از واکسیناسیون ایمنی سرمی نداشتند با آنان که ایمن بوده اند 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).

کزاز و سیاه سرفه آسولار (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 کرده اند و ارزیابی نقش احتمالی آنتی بادی مادری انتقال یافته به نوزاد در چگونگی پاسخ شیرخوار به واکسیناسیون مرسوم کشوری با واکسن های سلولی سیاه سرفه (واکسن سه گانه توکسوئید دیفتری، کزاز و سیاه سرفه سلولی، (DTWP) می باشند. 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 توکسوئید دیفتری، 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 خون ها تهیه گردید، نمونه سرم ها 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)

همان‌طور که در جدول شماره ۱ دیده می‌شود یک سال پس از واکسیناسیون نسبت افراد ایمن و میانگین تیتراژ 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 تیتراژ 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

بر اساس نتیجه مطالعه حاضر بیش از دو سوم زنان مورد مطالعه ایمنی سرمی بر علیه عفونت سیاه سرفه با میانگین تیتراژ آنتی‌بادی (۳۸/۴۶) انحراف معیار ۶۸/۱۹ واحد در میلی‌لیتر 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 تیتراژ 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 (۱۸، ۱۹). در مطالعه اول که برای سنجش توان ایمنی زایی واکسن سه‌گانه دیفتیری،

کزاز، و سیاه سرفه سلولی (DTwP) مورد استفاده برای ایمن‌سازی کودکان ایرانی انجام شد. شیوع ایمنی سرمی مادران کودکان ۲ ماهه و میانگین تیتراژ آنتی‌بادی آنان به ترتیب ۸۷/۹ درصد و (۴۸/۱) انحراف معیار ۶۷/۰ واحد در میلی‌لیتر 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. به طوری که حدود ۷۳ درصد افراد جوان ۳۵-۱۸ ساله ایمنی سرمی با میانگین تیتراژ آنتی‌بادی (۴۵/۵۶)  $83/10$  واحد در میلی‌لیتر داشتند (۱۹). مجموع یافته‌های فوق حاکی از بومی بودن عفونت و فعالیت دائمی 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 (۲۰، ۲۱) 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 تیتراژ 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 ۱۳۹۰-۱۳۸۸

| تعداد کل افراد ایمن (درصد) | میانگین تیتراژ آنتی‌بادی EU/mL | CI 95%        | سطح معنی‌داری میانگین تیتراژ آنتی‌بادی |
|----------------------------|--------------------------------|---------------|--|
| ۱۱۴/۷۹ (درصد) ۶۹/۳*        | ۶۸/۱۹ (۳۸/۴۶)                  | ۶۰/۱۵-۷۷/۴۳   | گروه الف با $p < 0/0001$               |
| ۱۱۳/۰۶ (درصد) ۹۳/۸         | ۱۵۲/۸۲ (۷۰/۳۱)                 | ۱۳۷/۶-۱۶۴/۶   | گروه ب با $p = 0/0776$                 |
| ۳۲/۳۱ (درصد) ۹۶/۸۷         | ۱۵۴/۵۸ (۴۶/۱۹)                 | ۱۳۲/۹۰-۱۷۷/۲۰ |  |
| ۸۱/۷۵ (۹۲/۶)               | ۱۴۹/۸۱ (۳۳/۱۸)                 | ۱۳۰/۹۰-۱۶۶/۸۰ |  |
| ۹۷/۸۰ (۸۲/۴)*              | ۱۰۷/۰۰ (۴۴/۷۵)                 | ۹۷/۰۸-۱۱۷/۰   | 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  $p < 0/05$ )

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 آنتی‌بادی 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 آنتی‌بادی در افراد واکسینه شده به تدریج کاهش یافته بود ولی غلظت قابل اندازه گیری آنتی‌بادی 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 آنتی‌بادی در ۸۲/۴ درصد افراد دوام یافته است. (مطالعه برای تعیین روند متابولیسم آنتی‌بادی 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 آنتی‌بادی اختصاصی را در نوزادان جدید اندازه گیری کردند. در مقایسه با نوزاد به دنیا آمده در حاملگی قبلی مادران فوق، میانگین تیترا آنتی‌بادی 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 (۸-۱۸/۴) 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

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 آنتی‌بادی مادری به جنین، به دلیل غلظت بسیار کم آنتی‌بادی مادری میزان آنتی‌بادی انتقالی به نوزادان مناسب و کافی نبوده است (۲۴). در مطالعه Plans و همکاران در کاتالونیا- اسپانیا اگر چه شیوع سرولوژیکی آنتی‌بادی ضد سیاه سرفه در زنان تازه زائو ۷۲/۸ درصد بوده ولی به دلیل غلظت بسیار پایین آنتی‌بادی مادری، در ۲۷ درصد نوزادان، آنتی‌بادی 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 آنتی‌بادی اختصاصی را نشان می‌دهند (۲۰،۲۱). ولی آنتی‌بادی

خطر تداخل پاسخ ایمنی بدن با واکنش‌های دیگر نیز وجود دارد (۳۹-۳۶). سرانجام یکی از جذاب‌ترین راهکار ایمن‌سازی شیرخواران جوان، ایمن‌سازی آنان از طریق ایمن‌سازی مادران در خلال سه ماهه سوم بارداری می‌باشد (۱۰، ۱۷، ۴۰). از سالیان قبل، واکنش‌های زنان حامله با واکنش 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 واکنش‌های جدید دوران بارداری وجود ندارد. اگرچه کمیته واکنش‌های ایمن‌سازی کشوری آمریکا (ACIP) بارداری را منع قطعی برای انجام ایمن‌سازی سیاه‌سرفه در نظر نگرفته است (۲۰) ولی محدودیت‌های حقوقی-اخلاقی و بروز عوارض مادری-جنینی بی‌ارتباط به واکنش‌های ایمن‌سازی با آن مانع انجام چنین تحقیقاتی شده است (۱۰، ۴۰). از طرف دیگر نقش و اثر وقفه‌ای احتمالی تیترا بالای آنتی‌بادی مادری در شیرخوار در پاسخ به واکنش‌های ایمن‌سازی فعال کودک به خصوص به واکنش سلولی سیاه‌سرفه از محدودیت‌های دیگر راهکار فوق می‌باشد (۴۱، ۴۲). برای تعیین سلامتی و بی‌خطری واکنش dTaP بر مادر و جنین در دوران بارداری، و سنجش اثر احتمالی آنتی‌بادی مادری بر چگونگی پاسخ شیرخوار به واکنش‌های ایمن‌سازی مرسوم و اولیه کودکان، انجام مطالعات بالینی طولانی مدت با تعداد نمونه‌های مناسب و زیادتر توصیه می‌شود.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که واکنش‌های ایمن‌سازی یادآور واکنش سیاه‌سرفه نوع بالغین در زنان سنین باروری بی‌خطر و بسیار ایمن‌زا بوده است. آنتی‌بادی تولیدی با غلظت مناسب برای بیش از یک سال حفظ گردید. با توجه به یافته‌ها و مرور مطالعات دیگر، تا یافتن یک روش مناسب ایمنی بخشی در نوزادان، واکنش‌های ایمن‌سازی یادآور زنان در قبل از بارداری می‌تواند به عنوان یک روش حفاظت شیرخواران جوان مطرح باشد. پیگیری طولانی‌تر با نمونه‌های بیشتر توصیه می‌شود.

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

## References

1. Cherry JD, Heininger U. pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin, Cherry, Demmeler- Harison, Kaplan editors. Textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Elsevier Saunders. 2009: 1683-1706.
2. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: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):1230-7.
4. Greenberg DP. Pertussis in adolescents: increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 721-8.
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;23:985-9.
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;26:293-9.
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: 484-92.
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: 628-34.
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; 30; 25: 2634-42.
10. Mooi FR. de Greeff SC. The case for maternal vaccination against Pertussis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 614-24.
11. Edwards KM, Halasa N. Are pertussis fatalities in infants on the rise? What can be done to prevent them? *J Pediatr*. 2003; 143:552-3.
12. McIntyre P, Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:215-223.
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 23;26:3903-8.
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: 1339-45.
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 Eds. Elsevier – Saunders. 2011;P:1214-1230.
16. Wood N, Siegrist CA. Neonatal immunization: where do we stand? *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24: 190-5.

17. Gall SA. Vaccines for pertussis and influenza: recommendations for use in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2008; 51: 486-97.
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: 916-8.
19. Saffar MJ, Khalilian AR, Rafee AR, Parsaei MR, Imanikhani S, Shojaei J, Saffar H. Bordetella pertussis IgG and IgA antibodies seroprevalence among 1-35 y-old population: the role of subclinical pertussis infection. *Indian J Pediatr.* 2012; 79:353-7.
20. American Academy of Pediatrics. Pertussis. In: Pickering L, Baker CJ, Kimberlin D, Long SS, eds *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009:504-19.
21. Edwards KM, Decker MD. pertussis vaccines. In: Plotkin, Orenstein, Offit, editors. *Vaccines.* Fifth ed. 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: 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;69:4516-20.
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; 15; 190: 335-40.
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: 1023-5.
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: 59-61.
27. Healy CM, Rench MA, Edwards KM, Baker CJ. Pertussis serostatus among neonates born to Hispanic women. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 1439-42.
28. Nooitgedagt JE, de Greeff SC, Elvers BH, de Melker HE, Notermans DW, van Huisseling H, Versteegh FG. Seroprevalence of Bordetella pertussis infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin. *Clin Infect Dis.* 2009; 1; 49: 1086-9.
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 23; 25: 8172-9.
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: 535-44.
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: 380-5.
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; 44:1271-7.
  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; 30:608-10.
  34. Munoz F, Englund J. Infant pertussis: is cocooning the answer? *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 893-6.
  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: 1479-95.
  36. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini MA, Marconi M, Strano F, Rondini G, Chirico G. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics*. 2003; 111: 1042-5.
  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: 327-32.
  38. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, Siegrist CA, Zepp F. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr*. 2008; 152: 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: 209-15.
  40. Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine*. 2003, 28; 21(24): 3483-6.
  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;161:487-92.
  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: 580-4.