

## ایمن‌زائی دو نوبت واکسن سرخک و تزریق مجدد آن در کودکان سن مدرسه

دکتر حسین داهیفار\*، دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر فریده موسوی، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر رسول همکار، PhD ویروس شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر ابوالفضل قربانی، پاتوبیولژیست، بیمارستان الله اکبر مریوان

دکتر سعید یعثوبی، دستیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر علی فرجی، دستیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### خلاصه

**هدف:** ایمنی از دو نوبت تزریق واکسن سرخک در سنین قبل و بعد از یکسالگی در کودکان تهرانی نامشخص است. اطلاع از آن در سن هفت سالگی و همچنین پس از تزریق نوبت سوم واکسن الزامی است.

**روش مطالعه:** موارد مطالعه شاگردان کلاس اول دبستانهای مختلف تهران هستند که بطور تصادفی انتخاب شده‌اند. دونوبت واکسن سرخک را در سنین ۹ و ۱۵ ماهگی دریافت کرده‌اند و در سن هفت سالگی مجدداً واکسن سرخک به آنها تزریق شده است. میزان آنتی‌بادی سرخک بروش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) در کودکان هفت ساله و ۴ تا ۶ هفته پس از تزریق مجدد واکسن سرخک اندازه‌گیری شده است.

**یافته‌ها:** در مجموع ۳۳۹ کودک مورد بررسی قرار گرفتند که تیتراژ آنتی‌بادی در ۱۳۲ نفر (۳۸/۹٪) آنها بیشتر از ۱۰ IU/ml (میانگین ۶۸/۳ IU/ml) و در ۲۰۷ نفر (۶۱/۶٪) کمتر از ۱۰ IU/ml بود. به ۴۲ نفر از کودکان فوق مجدداً نوبت سوم واکسن سرخک تزریق شده که در ۳۲ نفر آنها تیتراژ آنتی‌بادی سرخک کمتر از ۱۰ IU/ml بود، در دو نفر (۶/۸٪) از ۳۲ کودک میزان تیتراژ آنتی‌بادیشان پس از نوبت سوم اصلاً افزایش نیافت و در بقیه کودکان (۹۳/۷٪) میزان تیتراژ آنتی‌بادی آنها پس از نوبت سوم ۷۱/۳ IU/ml بود و در ۱۰ نفر (۲۳/۸٪) از ۴۲ کودک میانگین تیتراژ آنتی‌بادی قبل و بعد از تزریق نوبت سوم واکسن سرخک به ترتیب ۵۸ IU/ml و ۱۶۸ IU/ml بود. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی در کودکانی که میزان آنتی‌بادی آنها قبل از مرحله سوم بالا بود در مقایسه با گروهی که کم بود افزایش تیتراژ آنتی‌بادی آنها نسبت به گروه دیگر بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** کودکانی که دو نوبت واکسن سرخک را قبل و بعد از یک سالگی دریافت کردند، هنوز از نظر ایمنولوژیکی درمقابل بیماری سرخک در سن ۷ سالگی مقاوم می‌باشند.

\*مسئول مقاله، آدرس:

تهران، میدان تجریش، مرکز پزشکی شهید،  
بخش کودکان

E-mail: dr\_dahifar@yahoo.com

### واژه‌های کلیدی: سرخک، مصون سازی، ایمنی‌سازی مجدد، ELISA، کودکان

### مقدمه

کمتر از ۶ ماه روش مناسبی است [۱، ۲]. بعلت اینکه میزان تولید آنتی‌بادی (seroconversion) در کودکان کمتر از یک سال کم می‌باشد [۳، ۴، ۵] پیشنهاد می‌شود واکسن سرخک مجدداً در سن ۱۵ ماهگی تزریق گردد.

در مناطقی که خطر ابتلاء به بیماری سرخک در کودکان کم سن وجود دارد تجویز واکسن سرخک حتی در سنین

از کیت Enzygnost Anti Measles Virus IgG (Dade Behring, Marburg, Germany) و آزمایش شد. میزان تیتراآنتی‌بادی کمتر از ۱۰ IU/ml منفی تلقی گردید که براساس استاندارد تعیین شده توسط کارخانه سازنده کیت بود.

قبل از انجام نمونه‌گیری رضایت نامه کتبی از والدین کودکان اخذ شد. انجام این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید گردید.

### یافته‌ها

در مجموع از ۳۳۹ کودک در مرحله اول نمونه‌گیری شد که ۲۰۶ نفر (۶۰/۸٪) دختر و ۱۳۳ نفر (۳۹/۲٪) پسر بودند. کلیه کودکان دو نوبت واکسن سرخک را حدود ۶ سال قبل از مطالعه دریافت کرده بودند. تعداد ۱۳۲ نفر (۳۸/۹٪) در مقابل بیماری سرخک ایمن بودند. میانگین و انحراف معیار میزان تیتراآنتی‌بادی آنها  $50/95 \pm 68/33$  IU/ml (محدوده ۱۵-۴۰ IU/ml) بود. از این تعداد ۷۸ نفر (۵۹/۱٪) دختر و ۵۴ نفر (۴۰/۹٪) پسر بودند. تیتراآنتی‌بادی در ۲۰۷ نفر باقیمانده (۶۱/۱٪) کمتر از ۱۰ IU/ml بود که ۱۲۸ نفر آنان (۱/۱۸٪) دختر و ۷۹ نفر (۳۸/۲٪) پسر بودند و اختلاف معنی‌داری بین دختر و پسر وجود نداشت ( $p < 0/05$ ).

نوبت سوم تجویز واکسن در سن ۷ سالگی انجام شد و پاسخ آنتی‌بادی نیز در همین سن ارزیابی شد. فقط دسترسی به ۴۲ (۱۲/۴٪) دانش آموز که همه دختر بودند وجود داشت. در این کودکان ۴ تا ۶ هفته پس از نوبت سوم تزریق واکسن، تیتراآنتی‌بادی اختصاصی سرخک اندازه‌گیری شد. میزان تیتراآنتی‌بادی قبل از نوبت سوم واکسن در ۳۲ نفر (۷۶/۲٪) از ۴۲ کودک کمتر از ۱۰ IU/ml بود. تیترا آنتی‌بادی در دو کودک (۶/۳٪) از ۳۲ نفر بعد از نوبت سوم واکسن سرخک اصلاً افزایش پیدا نکرد و در ۳۰ کودک دیگر (۹۳/۷٪) میزان تیتراآنتی‌بادی آنها چهار برابر یا بیشتر افزایش یافت. میانگین و انحراف معیار تیتراآنتی‌بادی در این کودکان پس از نوبت سوم واکسن  $71/3 \pm 63/5$  IU/ml (محدوده ۲۵-۲۵۰ IU/ml) بود. میانگین و انحراف معیار تیتراآنتی‌بادی در ۱۰ کودکی که (۲۳/۸٪) تیترا مثبت

مطالعاتی که در شیرخوارانی که قبل و بعد از یکسالگی واکسن دریافت کرده‌اند انجام شده نشان داده است که واکنش آنها به نوبت دوم از جهت تولید آنتی‌بادی درمقایسه با آنهایی که یک نوبت واکسن را بعد از یکسالگی دریافت کرده‌اند کم می‌باشد [۳، ۴].

در ایران، دونوبت واکسن سرخک در سنین ۹ و ۱۵ ماهگی توسط وزارت بهداشت و درمان پزشکی برای همه کودکان از سالها قبل انجام می‌گرفت ولی میزان تولید آنتی‌بادی این برنامه مشخص نشده است. این مطالعه به منظور تعیین وضعیت ایمنی این کودکان انجام شد.

### مواد و روشها

این مطالعه بصورت مقطعی توصیفی در سال ۱۳۸۲ انجام شد. گروه مورد مطالعه شامل کودکان هفت ساله سالم دبستانی هستند که بطور تصادفی از دبستانهای مناطق مختلف تهران انتخاب شدند. این کودکان در سنین ۹ و ۱۵ ماهگی براساس کارت ایمن‌سازی‌شان واکسن سرخک را دریافت کرده بودند و در معاینه بدنی سالم بودند ولی سابقه پزشکی آنها نامشخص بود. سرم کلیه کودکان از نظر تیتراآنتی‌بادی سرخک آزمایش شد. قبل از نمونه‌گیری از ورید کوبیتال برای پیشگیری از ایجاد درد محل خونگیری با کرم موضعی (EMLA Crème, ASTRA, Sodertalje, Sverige) بیحس گردید.

از کودکانی که تیترا آنتی‌بادی پائین‌تر از ۱۰ IU/ml داشتند برای اندازه‌گیری مجدد تیترا آنتی‌بادی بعد از تزریق نوبت سوم واکسن دعوت شد. نوبت سوم واکسن ترکیبی سرخک و سرخچه Serum institute of INDIA LTD 212/2, Hada Psar, Pune-411.28, INDIA بود که از آذر تا دیماه ۱۳۸۲ توسط وزارت بهداشت به همه افراد سنین ۵ تا ۲۵ ساله تزریق گردید. ۴-۶ هفته پس از دریافت این واکسن مجدداً نمونه‌گیری از کودکان برای تعیین میزان آنتی‌بادی سرخک انجام گرفت.

اندازه‌گیری میزان تیتراآنتی‌بادی سرخک در بخش ویروس‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران به روش ELISA و مطابق با روش توصیه شده توسط سازمان بهداشت جهانی انجام گرفت. تمام سرم‌ها از نظر IgG آنتی‌بادی سرخک (آزمایش کمی) با استفاده

پیش‌بینی نمود کودکان مورد مطالعه ما نیز در مقابل بیماری سرخک ایمن باشند. البته این موضوع شامل افرادی که علیرغم تزریق واکسن افزایش تیترا آنتی بادی را نشان ندادند نمی‌شود که احتمالاً ناشی از شکست واکسن می‌باشد. در گزارش آمریکا حدود ۱۰-۲٪ شکست اولیه واکسن را ذکر کرده‌اند که تأیید کننده پیشنهاد آکادمی کودکان آمریکا می‌باشد [۱۰].

شیوع بیماری سرخک در دو گروه سنی بیشتر دیده می‌شود: اول در کودکان سنین قبل از دبستان و دوم در سنین دبستان و بالاتر (۹ تا ۱۳ سال). شیوع در سنین قبل از دبستان بیشتر در کودکانی است که واکسن دریافت نکرده‌اند در حالی که شیوع آن در کودکان سنین مدرسه و دبیرستان در کودکانی است که واکسینه شده‌اند. Gustafson و همکارانش [۱۴] شیوع بیماری سرخک در شاگردان دبیرستانی را گزارش کردند که بیشتر از ۹۹٪ آنها دانش‌آموزانی بودند که واکسن سرخک را دریافت کرده بودند.

شیوع شکست ثانوی واکسن را حدود ۱۰-۲٪ تخمین می‌زنند [۱۰]. در مطالعه ما شیوع شکست ثانوی واکسن حدود ۷۱/۴٪ بود (۳۰ نفر از ۴۲ نفر) که براساس افزایش چهاربرابر و یا بیشتر تیترا IgG بعد از نوبت سوم واکسن است که تأیید کننده گزارش قبلی است [۱۵]. علت این درصد بالا ارزیابی پاسخ ایمنی ۶ سال پس از واکسیناسیون سرخک است که چندان دقیق نمی‌باشد. برای این منظور باید پاسخ ایمنی طی ۲ تا ۳ هفته پس از تزریق واکسن ارزیابی شود چرا که تیترا آنتی بادی به مرور زمان کاهش می‌یابد.

پاسخ ایمنی نشان‌دهنده آمادگی به عفونت است و لازمه ابتلا به بیماری نیست. بدین ترتیب، اکثر افرادی که قبلاً واکسن سرخک دریافت کرده‌اند به نظر می‌رسد که درمقابل بیماری مقاوم باشند و تعیین تیترا آنتی بادی بخصوص برای آنان بسیار مشکل است [۱۶] و احتمالاً افرادی که میزان تیترا آنتی بادی آنها کم می‌باشد مانند افرادی که میزان تیترا آنتی بادی آنها بالا است از بیماری سرخک محافظت می‌شوند [۱۷]. Chen و همکارانش معتقدند در گروهی که میزان تیترا آنتی بادی آنها به روش Neutralization Plague Reduction بیشتر از ۱۲۰ بوده ممکن است بیماری بدون بثورات ایجاد شود [۱۶]. مطالعات قبلی هم پیدایش بیماری خفیف را در

داشتند قبل و بعد از نوبت سوم واکسن به ترتیب  $58 \pm 68/4 \text{ IU/ml}$  و  $168 \pm 105/3 \text{ IU/ml}$  بود. میزان تیترا آنتی بادی بعد از نوبت سوم واکسن در ۱۰ کودک نسبت به ۳۰ کودک دیگر بیشتر بود.

## بحث

مطالعات قبلی نشان می‌دهد، تجویز واکسن سرخک در سن کمتر از ۱۰ ماهگی منجر به ایجاد آنتی بادی دائمی نمی‌شود [۵] و تزریق واکسن مجدد نیز سبب پاسخ ایمنی زودگذر می‌شود [۸]. در آمریکا، در سال ۱۹۸۹ موارد بیماری سرخک ۴۲۳٪ نسبت به سال قبل از آن افزایش نشان داد و ۴۰/۱٪ از موارد سال ۱۹۸۹ در افرادی بود که بطور مناسب واکسینه شده بودند (شکست واکسن Vaccine Failure) [۹]. شکست واکسن ممکن است اولیه (پاسخ ایمنی هرگز ایجاد نشده) یا ثانویه (ایمنی ابتدا ایجاد شده ولی بمرور زمان از بین رفته) باشد. براساس این مطالعات و به منظور کاهش شکست واکسن آکادمی کودکان آمریکا دو نوبت تزریق واکسن سرخک را توصیه می‌کند [۱۰] که نوبت دوم آن در سنین ۱۱ تا ۱۲ سالگی است و کمیته مشورتی واکسن سرخک را در سن ۴ تا ۶ سالگی پیشنهاد می‌کند [۱۱].

مطالعه ما میزان تیترا آنتی بادی کمتر از  $10 \text{ IU/ml}$  را در ۶۱/۶٪ کودکان در سن ۷ سالگی نشان داد ولی چون این کودکان از ۶ سال قبل تاکنون پیگیری نشده‌اند و هر ساله میزان تیترا آنتی بادی آنها آزمایش نگردیده تا این موضوع که این شکست اولیه و یا ثانویه است مشخص نیست.

سؤال مهم بالینی این است که آیا این کودکان که نوبت دوم واکسن سرخک را دریافت کرده‌اند و آنتی بادی آنها قابل اندازه‌گیری نیست به عفونت طبیعی سرخک حساس هستند یا خیر؟ در این مطالعه، افزایش تیترا آنتی بادی بیشتر از چهاربرابر اولیه با تزریق نوبت سوم واکسن در ۹۳٪ کودکان مورد مطالعه ثابت کننده مقاومت در برابر بیماری سرخک بوده که برخلاف نتایج تحقیقات قبلی است [۴، ۳]. مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از این است که کودکانی که در سن کمتر از یکسالگی و مجدداً در ۱۵ ماهگی واکسن سرخک دریافت می‌نمایند نشانه‌های بالینی بیماری سرخک را در تماس با بیماران مبتلا به سرخک نشان نمی‌دهند [۱۲]. بنابراین می‌توان

## نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد دو نوبت واکسن سرخک در کودکان سنین ۹ تا ۱۵ ماهگی هنوز دارای پاسخ ایمونولوژیکی در سن ۷ سالگی هستند. شکست ثانویه واکسن در کودکانی که با تزریق نوبت سوم، تیتراژ آنتی‌بادی آنها چهار برابر بیشتر گردید، نشان داده شد.

## سیاسگزاری

محققین از خانمهای روشن، سلوکی، جبارزاده و استیری بخاطر نمونه‌گیری دقیق‌شان و خانم سعادت‌مند که در انجام آزمایشات کمک‌های فراوانی نمودند و بخصوص تمام مدیران دبستانها و والدین کودکان که همکاری لازم را نمودند، تشکر و قدردانی می‌کنند. همچنین این تحقیق توسط شورای پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسیده و با پشتیبانی آن شورا اجرا گردید که بدینوسیله از آنان تشکر می‌شود.

افرادی که قبلاً واکسن سرخک دریافت کرده بودند نشان داده‌اند [۱۸، ۱۹، ۲۰]. بنابراین تظاهر بالینی شکست ثانوی واکسن ممکن است خفیف‌تر از افراد بدون ایمنی باشد. Markowitz و همکارانش ثابت نمودند که پاسخ anamnestic ممکن است افراد را در مقابل بیماری سرخک محافظت نماید [۲۱]. برای افتراق شکست اولیه از ثانویه واکسن باید آنتی‌بادی IgM اختصاصی سرخک اندازه‌گیری شود [۱۸، ۲۲، ۲۳] که متأسفانه در این مطالعه انجام نشد.

## محدودیت‌ها

با محدودیت‌هایی که در مطالعه ما وجود داشت احتمالاً افراد با میزان تیتراژ آنتی‌بادی کمتر از  $10 \text{ IU/ml}$  ناشی از شکست ثانویه واکسن بوده و کودکانی که میزان تیتراژ آنتی‌بادی آنها بیشتر از  $10 \text{ IU/ml}$  است در مقابل بیماری سرخک مقاوم می‌باشند که برای تأیید آن احتیاج به تحقیق بیشتر در آینده می‌باشد. عدم مطالعه آنتی‌بادی IgM اختصاصی سرخک برای افتراق شکست اولیه از ثانویه از محدودیت‌های دیگر مطالعه بود.

## Measles antibody in previously two dose immunized and reimmunized in school age children

**H Dahifar\* MD**, Pediatrician, Assoc Prof, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

**F Moussavi MD**, Pediatrician, Ass Prof, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

**R Hamkar PhD**, virologist, Ass Prof, Tehran University of Medical Sciences

**A Ghorbani MD**, Patobiologist, Allah-o-akbar Hospital, Marivan

**S Yassobi, MD** Pediatrics Resident, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

**A Faraji, MD** Pediatric Resident, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

\* Correspondence author,  
Address: Shohada Medical  
Center, Pediatric department,  
Tajrish Sq, Tehran, IR Iran  
E-mail: dr\_dahifar@yahoo.com

### ABSTRACT

**Background:** The aim of this study was to determine measles antibody titer in children who received two doses of vaccine and were reimmunized at 7 years of age.

**Methods:** The school children were randomly chosen from various areas of Tehran who had received two doses of measles vaccine at 9 and 15 months of age and reimmunized at 7 years of age. Measles antibody was measured in children aged 7 years and 4-6 weeks after reimmunization by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Findings:** A total of 339 children were evaluated. Antibody titers in 132 (38.9%) children were more than 10 IU/ml (mean 68.3 IU/ml) and 207 (61.1%) less than 10 IU/ml. Antibody titers in 32 of 42 children who had been reimmunized were less than 10 IU/ml. In two (6.3%) of 32 children antibody titers did not rise after reimmunization and the mean antibody titer in remainder (30) of the children was 71.3 IU/ml. Antibody titers in 10 (23.8%) of 42 children before and after reimmunization were 58 and 168.5 IU/ml respectively. After reimmunization, the mean antibody titer in children with high titer before reimmunization was higher than those with low antibody titer.

### Conclusion:

This study indicates that children with two dose measles immunization before and after the first year of age are still immunologically resistant against measles at 7 years of age. Immunization is the most efficacious and cost effective intervention available to improve the health and wellbeing of children and prevention of the infectious disease.

**Key Words:** Measles, Revaccination, Immunization, Children, Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA .

### References:

1. Evanston IL. Report of the committee on infections disease. The 1982 Red Book. 19<sup>th</sup> ed. American Academy of Pediatrics 1982, P 136.
2. Katz SL. International Symposium on Measles Immunization: summary and recommendations. Pediatrics 1983; 71:653-4.
3. Wilkins J, Weherle PF. Additional evidence against measles vaccine administration to infants less than 12 months of age: Altered immune response following active/passive immunization. J Pediatr 1979;94:865-9.

4. Linnemann CC Jr, Dine MS, Roselle GA, et al. Measles immunity after revaccination: Results in children vaccinated before 10 months of age. *Pediatr*. 1982;69:332-5.
5. Linemann CC, Dine MS, Gloom JE, et al. Measles antibody in previously immunized children. *Am J Dis Child* 1972; 124:53-7.
6. Wilkins J, Wehrle PF, Portnoy B. Live, Further attenuated rubeola vaccine: Serologic responses among term and low birth weight infants. *Am J Dis Child* 1972; 123:190.
7. Schluederberg A, Lamm SH, Landrigan PJ, et al. Measles immunity in children vaccinated before one year of age. *Am J Epidemiol* 1972; 67:402.
8. Deseda-Tous J, Cherry JD, Spencer MJ, et al. Measles revaccination. *Am J Dis Child* 1978; 132: 287.
9. Centers for Disease Control. Measles. United States, 1989 and first 20 weeks 1990. *MMWR* 1990; 39:353-63.
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Infections Disease. Measles reassessment of the current immunization policy. *Pediatrics* 1989; 84:1110-3.
11. Center for Disease control. Measles prevention: recommendations of the Immunization Practice Advisory Committee (ACIP) *MMWR*.1980;38(No 5-9):1-18.
12. Shasby DM, Shape TC, Down H, et al: Epidemic measles in a highly vaccinated population. *N Engl J Med* 1977; 296:585-9.
13. Markowitz LE, Preblud SR, Orenstein WA, et al. Patterns of transmission in measles outbreaks in the United States, 1985-1986. *N Engl J Med* 1989; 320:75-81.
14. Gustapson TL, Lievens AW, Brunell PA. et al. Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population. *N Engl J Med* 1987; 316:771-4.
15. MAJ Robert R. Wittler MC, Bruce C. et al. Measles revaccination response in a school age population. *Pediatr* 1991; 88:1024-30.
16. Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990;162:1036-42.
17. Stokes J Jr, Reilly CM, Buynak EB, et al. Immunologic studies of measles. *Am J Hyg* 1961: 74: 293-303.
18. Aaby P, Leeuwenburg J. Patterns of transmission and severity of measles infection; a reanalysis of data from the Mackakosa area, Kenya. *J Infect Dis* 1990; 161:171-4.
19. Smith FR, Curran AS, Raciti A, et al. Reported measles in persons immunologically primed by prior vaccination. *J Pediatr* 1982; 101:391-3.
20. Pederson IR, Mord horst CH, Glikmann G, et al. Subclinical measles infection in vaccinated seropositive individuals in arctic Greenland. *Vaccine* 1989; 7:345-8.
21. Markowitz LE, Preblud SR, Fine PF, et al. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 9:101-10.
22. Linnemann CC, Hegg MF, Rotte TC, et al. Measles IgM response during reinfection of previously vaccinated children. *J Pediatr*. 1973; 82:798-801.
23. Nage G, Kosa S, Takatsys, et al. The use of IgM tests for analysis of causes of measles vaccine failures: experience gained in an epidemic in Hungary in 1989 and 1981. *I Med Virol* 1984; 13:93-103.