

## تعیین ایمنی ضد دیفتری و ضد کزاز در جفت مادر و شیرخوار ۲ ماهه و سنجش نقش آنتی بادی مادری در پاسخ ایمنی شیرخوار به واکسن های دیفتری و کزاز

\*دکتر محمد جعفر صفار\* - دکتر علیرضا خلیلیان\*\* - دکتر ابوالقاسم عجمی\*\*\* - دکتر هیوا صفار\*\*\*\* - دکتر عباس قاهری\*\*\*\*\*

\*استاد گروه بیماریهای عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*استاد گروه آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\*استاد گروه ایمنونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\*\*رزیدنت پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*\*\*پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۲/۱۳

تاریخ پذیرش: ۸۶/۴/۱۹

### چکیده

مقدمه: ایمن سازی مادران بر علیه عفونت های خاص در ایام بارداری سبب ایجاد ایمنی شیرخوار در مقابل کسب آن عفونت ها می شود. هدف: سنجش وضعیت ایمنی ضد دیفتری و کزاز جفت های مادر و کودک ۲ ماهه مراجعه کننده برای انجام واکسیناسیون مرسوم کشوری و نقش ایمن سازی ضد دیفتری- کزاز دوران بارداری مادر بر آن، ارزیابی نقش واکسیناسیون مادر بر توان ایمنی زایی واکسن حاوی توکسینید دیفتری- کزاز در شیرخواران و تعیین نسبت مادرانی که برنامه ملی واکسیناسیون دوران بارداری را رعایت نکرده اند. مواد و روش ها: از ۱۱۰ جفت مادر و کودک ۲ ماهه به ظاهر سالم آنها، قبل از دریافت اولین دوز واکسن دیفتری، کزاز و سیاه سرفه "DTWP" و نیز از کودکان ۸-۴ هفته پس از تجویز سومین دوز واکسن، نمونه خون تهیه و تیتراژ آنتی بادی های ضد دیفتری و ضد کزاز با روش ELISA کمی اندازه گیری شد. سابقه واکسیناسیون ضد دیفتری- کزاز مادران (dT) در دوران بارداری ثبت و بر اساس آن مادران و کودکان آنان به دو گروه واکسن مثبت و واکسن منفی تقسیم شدند. میانگین تیتراژ آنتی بادی های ضد کزاز و دیفتری در دو گروه از مادران و شیرخواران ۲ ماهه آنان محاسبه و با روش آماری Paired t-test مقایسه شد و همچنین میانگین تیتراژ آنتی بادی های حاصل از تجویز ۳ دوز واکسن دو گروه از کودکان اندازه گیری و با روش آماری فوق مقایسه شد. نتایج: تعداد ۲۲ نفر (۲۰٪) از ۱۱۰ مادر در دوران بارداری واکسینه نشده بودند. تمام مادران واکسینه شده بر علیه دیفتری و کزاز ایمنی سرمی داشتند ولی از ۲۲ مادر واکسینه نشده تعداد ۶ مادر (۲۷٪) به دیفتری و ۱ نفر (۴/۵٪) به کزاز حساس بودند. در بررسی وضعیت ایمنی شیرخواران ۲ ماهه، نسبت افراد ایمن بر علیه دیفتری و کزاز در گروه کودکان متولد شده از مادران واکسینه شده به طور معنی داری بیش از کودکان گروه دیگر بوده است. میانگین تیتراژ آنتی بادی های ضد دیفتری و کزاز در مادران واکسینه شده و شیرخواران ۲ ماهه آنان به طور معنی داری بیشتر از گروه واکسینه نشده بوده است. میانگین تیتراژ آنتی بادی بر علیه دیفتری در مادران واکسینه شده و شیرخواران در مقابل مادران واکسینه نشده و کودکان آنان به ترتیب:  $0.78$  (SD  $0.26$ ) IU/ml در مقابل  $0.31$  (SD  $0.18$ )،  $p=0.000$  و  $0.50$  (SD  $0.33$ ) در مقابل  $0.17$  (SD  $0.15$ )،  $p=0.000$  و  $0.78$  (SD  $0.26$ ) IU/ml در مقابل  $0.45$  (SD  $0.18$ )،  $p=0.000$  و  $0.16$  (SD  $0.23$ ) در مقابل  $0.16$  (SD  $0.25$ )،  $p=0.000$  بوده است. تمام کودکان پس از دریافت ۳ دوز واکسن DTWP ایمنی کامل بر علیه عفونت های فوق کسب کرده و آنتی بادی مادری، مهارتی بر پاسخ ایمنی آنان نداشته است. نتیجه گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر، به دلیل عدم کفایت پوشش کافی واکسیناسیون dT در دوران بارداری، کوشش بیشتر برای ارتقای سطح پوشش واکسیناسیون برای حفاظت مناسب تر مادران و شیرخواران توصیه می شود. همچنین اجزای توکسینید دیفتری و کزاز موجود در واکسن DTWP مصرفی کشور از توان ایمنی زایی بسیار مناسبی برخوردار بوده و آنتی بادی مادری اثر مهارتی در پاسخ ایمنی شیرخوار به واکسن DTWP نداشته است.

کلید واژه ها: آبتنی / ایمنی / جفت / دیفتری / کزاز / نوزادان / واکسن سه گانه / واکسن کزاز

### مقدمه

یکی از راهکارهای اساسی و مقبول همگان در ایجاد ایمنی بر علیه بعضی عوامل بیماریزا در نوزادان و اوایل دوران شیرخواری، ایمن سازی مادران است (۱). اگرچه آنتی بادی های مادری انتقال یافته به شیرخوار سبب ایجاد مصونیت او برای چند ماه اول عمر می شود، ولی نتایج بعضی از مطالعات، بیانگر اثر

مهاری آنتی‌بادی مادری در پاسخ ایمنی شیرخوار به واکسن است(۲).

کزاز مادران و نوزادان یکی از عوامل مهم مرگ و میر در تعداد زیادی از کشورهای در حال توسعه است. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی "WHO" در سال ۲۰۰۰ تعداد ۳۰۹۰۰۰ نفر از جمله ۲۰۰۰۰۰ نوزاد و ۳۰۰۰۰۰ مادر از بیماری کزاز مردند(۳). در کشورهای در حال رشد تعداد زیادی از دختران نوجوان و جوان با وضعیت ایمنی نامعلوم بر علیه عفونت کزاز به سال‌های تولیدمثل و باروری وارد می‌شوند که در صورت عدم دریافت واکسن مناسب در ایام بارداری ممکن است خود و نوزادشان در معرض خطر عفونت کزاز قرار گیرند(۴ و ۵).

اپیدمیولوژی بیماری دیفتی در سطح جهان در حال تغییر است(۶ و ۷). ایمنی حاصل از عفونت طبیعی یا واکسیناسیون دیفتی در گذر زمان کاهش می‌یابد مگر آن که به صورت دوره‌ای واکسن یادآور تجویز شود. با توجه به کاهش ایمنی ضد دیفتی ناشی از واکسیناسیون دوران کودکی، نفرت زیادی از بالغین مستعد عفونت دیفتی می‌شوند(۸). بازپدیدی عفونت و بیماری دیفتی در کشورهای شوروی سابق و اروپایی سبب توجه جهانی به خطر بازگشت عفونت‌ها و بیماری‌های کنترل شده حتی در کشورهایی که سابقه طولانی و مؤثر واکسیناسیون داشتند شده است(۹ و ۱۰). در کشورهای زیادی واکسیناسیون بر علیه عفونت‌های دیفتی و کزاز در دوران بارداری به صورت برنامه ملی اجرا می‌شود(۱۱ و ۱۲).

پس از توصیه و برنامه ایمن‌سازی کمیته بسط واکسیناسیون E.P.I وابسته به سازمان بهداشت جهانی برای کشورهای در حال توسعه W.H.O(۱۳)، انجمن ملی برنامه‌ریزی واکسیناسیون وزارت بهداشت با پذیرش برنامه فوق انجام واکسیناسیون با واکسن سه‌گانه دیفتی - کزاز - سیاه سرفه (DTwP) در

ماه‌های ۱/۵، ۳، ۴/۵، ۱۵ ماهگی (در سال‌های اخیر این برنامه به ۲، ۴، ۶ و ۱۸ یا ۱۵ ماهگی تبدیل یافته) و ۶-۴ سالگی و سپس تجویز دوز یادآور واکسن حاوی دیفتی-کزاز بزرگسال (dT) را برای هر ۱۰ سال یک بار توصیه و اجباری نموده‌است. همچنین برای کاهش موارد و جلوگیری از کزاز مادران و نوزادان انجام واکسیناسیون مادران باردار در ماه‌های ۷-۴ بارداری با واکسن dT را پیشنهاد نموده‌اند(۲) دوز به فاصله یک ماه در مادرانی که سابقه واکسیناسیون نامعلوم و یک دوز برای آنان که بیش از ۳ دوز واکسن DTwP/DT/dT در گذشته دریافت کرده‌بودند). اگرچه برنامه واکسیناسیون فوق از سال ۶۳-۱۳۶۲ در ایران شروع شد ولی پوشش مناسب واکسن (بیش از ۹۵٪) از سال ۸-۱۳۶۷ حاصل شد. موفقیت برنامه کشوری واکسیناسیون فوق بسیار قابل توجه بوده به طوری که موارد بیماری دیفتی- کزاز گزارش شده به مرکز کنترل بیماری‌های وزارت بهداشت کاهش چشم‌گیری داشت(موارد دیفتی گزارش شده از سال ۸۴-۱۳۷۵، ۱۵۹ مورد و کزاز ۸۱ مورد با یک مورد کزاز نوزادی بوده‌است(دکتر سالارآملی، مرکز کنترل بیماری‌های وزارت بهداشت، ارتباط شخصی)).

متعاقب واکسیناسیون همگانی و کاهش موارد بروز بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن نقش مطالعات سرولوژی به عنوان وسیله‌ای مناسب برای مطالعات اپیدمیولوژی بیشتر آشکار شد. سنجش آنتی‌بادی خاص یک بیماری سبب آشنایی بهتر با وضعیت ایمنی بر علیه آن عفونت در جامعه شده و می‌توان گروه‌های در معرض خطر را شناسایی تا در صورت نیاز نسبت به اصلاح برنامه واکسیناسیون و پیشگیری از بازگشت احتمالی بیماری، اقدام نمود(۱۴).

مطالعه ما با اهداف تعیین وضعیت ایمنی ضد دیفتی و کزاز در مادران و شیرخواران ۲ ماهه آنان در قبل از شروع برنامه واکسیناسیون مرسوم کشوری کودکان،

ارزیابی رابطه بین ایمنی فوق و واکسیناسیون dT مادران در دوران بارداری، سنجش پاسخ ایمنی شیرخوار پس از واکسیناسیون با واکسن حاوی توکسوئید دیفتتری وکزاز موجود (واکسن DTwP) و رابطه آن با واکسیناسیون dT مادری و سرانجام، بررسی میزان پیگیری مادران به توصیه کشوری برنامه واکسیناسیون دوران بارداری طراحی و اجرا شد.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از فروردین ۱۳۸۴ لغایت پایان تیرماه ۱۳۸۵ در مراکز بهداشتی- درمانی شهر ساری وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد. افراد مورد مطالعه مادران و کودکان ۲ ماهه به ظاهر سالم آنان بوده که برای انجام واکسیناسیون مرسوم کشوری از جمله واکسن سه گانه دیفتتری، کزاز و سیاه‌سرفه [Diphtheria toxoid 15Lf, Tetanus toxoid 10Lf, whole cell Pertussis, 16 protective units, Razi institute, Iran] به مراکز فوق مراجعه کرده بودند. پس از معاینه بالینی و در صورت سالم بودن افراد به صورت پشت سر هم تا تهیه کل نمونه‌ها انتخاب می‌شدند. شیرخواران با سابقه نارسایی یا وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم، مبتلا به بیماری تب‌دار و یا بیماری حاد، مشکلات عصبی تشخیص داده نشده یا تشنج کنترل نشده، سابقه دریافت خون یا ترکیبات خونی یا ایمونوگلوبولین، و شواهد فقر ایمنی در مادر و یا شیرخوارش از مطالعه خارج شدند. شورای پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران و وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی انجام مطالعه را تأیید کردند.

قبل از انتخاب نمونه‌ها، اهداف مطالعه برای والدین توضیح داده شد و پس از کسب رضایت نامه کتبی از والدین جفت مادر و کودک وارد مطالعه شدند. قبل از تجویز اولین دوز واکسن DTwP حدود ۲ سی‌سی نمونه خون وریدی از جفت مادر و کودک و ۴-۸ هفته

پس از تجویز دوز سوم واکسن DTwP صرفاً از شیرخواران تهیه و سرم‌ها تا تهیه کل نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. پس از تهیه همه نمونه‌ها تیترآنتی‌بادی " IgG " ضد توکسین‌های دیفتتری و کزاز، با روش کمی ELISA و با استفاده از کیت‌های [Diphtheria IgG و Tetanus IgG IBL Immunobiological Laboratories, IBL Hamburg, German5] بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده در آزمایشگاه ایمونولوژی دانشکده پزشکی اندازه‌گیری شد. تیتر کمتر از ۰/۰۵ IU/ml برای دیفتتری و ۰/۱۰ IU/ml برای کزاز به عنوان منفی (Susceptible) در نظر گرفته شدند. تیترهای ۰/۵۰-۰/۵۱ برای دیفتتری و ۰/۵۰-۰/۱۰ برای کزاز به عنوان تیتر حفاظت بخش (protective) و تیتر بیش از ۰/۵۰ برای هر دو عفونت به عنوان ایمنی قاطع (full protection) در نظر گرفته شدند. پس از واکسیناسیون تغییر تیتر سرمی منفی آنتی‌بادی‌های شیرخوار به مثبت یا افزایش تیتر آنتی‌بادی مثبت قبل از واکسیناسیون به بیش از ۴ برابر به عنوان پاسخ مناسب ایمنی به واکسن قلمداد شد. بر اساس سابقه واکسیناسیون ضددیفتتری و کزاز dT مادر در دوران بارداری اخیر [dT adult, Diphtheria toxoid 2Lf, Tetanus toxoid 10Lf, Razi institute, Iran] جفت مادر-شیرخوار به دو گروه با سابقه واکسن مثبت و واکسن منفی تقسیم شدند. میانگین تیتر آنتی‌بادی‌ها و نسبت وضعیت ایمنی مادران و شیرخواران بر مبنای تیتر آنتی‌بادی‌های حفاظت بخش در دو گروه از مادران و کودکان محاسبه و با روش آماری Paired t- test مقایسه شدند. برای تعیین نقش واکسن مادری بر پاسخ ایمنی شیرخوار به واکسیناسیون DTwP، کودکان به دو دسته واکسن مثبت و واکسن منفی تقسیم شدند. میانگین تیتر آنتی‌بادی‌های ضددیفتتری و ضدکزاز پس از تجویز ۳ دوز واکسن در هر دو گروه اندازه‌گیری و سپس با روش آماری فوق مقایسه شدند. محاسبات با کمک نرم افزار SPSS11 و

ارقام  $p < 0/05$  به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

به ترتیب: (SD ۰/۲۶) ۰/۷۸ در مقابل، (SD ۰/۱۸) IU/ml

۰/۳۱،  $p=0/000$  برای کزاز به ترتیب: (SD ۱/۲۳) IU/ml

(SD ۱/۹۵) در مقابل (SD ۰/۴۵) ۰/۵۱،  $p=0/000$  بود.

در گروه کودکان ۲ ماهه، ۱۱/۴٪ و ۱۹٪ شیرخواران از مادران واکسینه شده در مقابل ۵۰٪ و ۳۲٪ کودکان متولد شده از مادران واکسن نگرفته به ترتیب به دیفتی و کزاز حساس بوده‌اند.

همچنین، میانگین تیتراژ آنتی‌بادی نیز در ۲ گروه از کودکان فوق به ترتیب برای دیفتی:

IU/ml (SD ۰/۳۳) ۰/۵۰ در مقابل (SD ۰/۱۵) ۰/۱۷،

$p=0/000$  برای کزاز: (SD ۱/۲۳) ۱/۱۶ در مقابل

(SD ۰/۲۵) ۰/۳۱،  $p=0/000$  بود. خلاصه نتایج گروه

شیرخواران در جدول ۲ آمده‌است.

پس از تجویز ۳ دوز واکسن سه گانه DTwP از ۱۱۰ شیرخوار مورد مطالعه مرحله اول، تعداد ۶۹ نفر با میانگین سنی (SD ۲۵) ۲۲۰ روز حاضر به ادامه مطالعه شدند. مهم‌ترین دلیل کاهش، عدم تمایل والدین به خون‌گیری از کودک بود. همه کودکان (۱۰۰٪) مورد مطالعه (از مادران واکسینه شده و نشده) پس از دریافت سه دوز واکسن DTwP، بر علیه عفونت‌های دیفتی و کزاز ایمنی سرمی کسب کردند.

## نتایج

در مرحله اول مطالعه ۱۱۰ جفت مادر- شیرخوار وارد مطالعه شدند. در بررسی سابقه واکسیناسیون دوران کودکی مادران خصوصاً DTwP مدرک قابل استنادی وجود نداشت. اکثر آنان به هر حال به روایت از مادرشان دریافت چند تزریق را در مراکز بهداشتی- درمانی در دوران کودکی خویش نقل قول می‌کردند. میانگین سنی مادران (SD ۵) ۲۶ سال و شیرخواران (SD ۷) ۶۵ روز بوده است. از نظر سابقه واکسیناسیون dT دوران بارداری مادران، تعداد ۲۲ نفر (۲۰٪) از ۱۱۰ مادر واجد شرایط دریافت واکسن، واکسینه نشده بودند. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی و نسبت ایمنی مادران واکسینه شده و شیرخواران آنان بر علیه دیفتی و کزاز به طور معنی‌داری بیش از مادران و کودکان واکسینه نشده بود. همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده است تمام مادران واکسینه شده بر علیه دیفتی و کزاز مصونیت داشته ولی تعداد ۶ و یک نفر در گروه مادران واکسینه نشده به ترتیب به دیفتی و کزاز حساس بودند. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی ضد دیفتی مادران واکسینه شده و نشده

جدول ۱: فراوانی ایمنی سرمی ضد دیفتی و ضد کزاز در مادران و رابطه آن با سابقه واکسیناسیون dT مادر

P value	واکسن مادر		
	واکسن منفی ۲۲ نفر	واکسن مثبت ۸۸ نفر	
۰/۰۰۰	۶ (۲۷/۲٪)	۰	دیفتی: حساس: (> ۰/۰۵۰)٪
۰/۰۰۲	۱۲ (۵۴/۶٪)	۱۹ (۲۱/۶٪)	مصون: (۰/۰۵۱-۰/۵۰)٪
۰/۰۰۰	۴ (۱۸/۲٪)	۶۹ (۷۸/۴٪)	ایمنی قاطع: (< ۰/۵۰)٪
۰/۰۰۰	۰/۳۱ (۱/۱۸)	۰/۷۸ (۰/۲۶)	میانگین تیتراژ آنتی‌بادی (IU/ml) (SD)
۰/۰۴۰	۱ (۴/۵٪)	۰	کزاز: حساس: (> ۰/۱۰)٪
۰/۰۰۰	۱۳ (۵۹٪)	۱۲ (۱۴٪)	مصون: (۰/۱۱-۰/۵۰)٪
۰/۰۰۰	۸ (۳۶/۵٪)	۷۶ (۸۶٪)	ایمنی قاطع: (< ۰/۵۰)٪
۰/۰۰۰	۰/۵۱ (۰/۴۵)	۱/۹۵ (۱/۲۳)	میانگین تیتراژ آنتی‌بادی (IU/ml) (SD)
dT: واکسن حاوی دیفتی و کزاز نوع بزرگسالان			

جدول ۲: فراوانی ایمنی ضد دیفتری و ضد کزاز در شیرخواران ۲ ماهه در قبل از دریافت اولین دوز واکسن DTWP و رابطه آن با سابقه واکسیناسیون dT مادرشان

شیرخواران از مادران			
P value	واکسن منفی ۲۲ نفر	واکسن مثبت ۸۸ نفر	
			دیفتری:
۰/۰۰۰	۱۱ (۵۰٪)	۱۰ (۱۱/۴)	حساس: (> ۰/۰۵۰)٪
۰/۰۴۰	۱۱ (۵۰٪)	۲۵ (۲۸/۴)٪	مصون: (۰/۰۵۱-۰/۵۰)٪
۰/۰۰۰	۰	۵۳ (۶۰/۲)٪	ایمنی قاطع: (< ۰/۵۰)٪
۰/۰۰۰	۰/۱۷ (۰/۱۵)	۰/۵۰ (۰/۳۳)	میانگین تیتراژ آنتی بادی (IU/ml) (SD)
			کزاز:
۰/۰۲۱	۷ (۳۲٪)	۱۷ (۱۹٪)	حساس: (> ۰/۱۰)٪
۰/۰۰۰	۱۳ (۵۹٪)	۱۹ (۲۱٪)	مصون: (۰/۱۱-۰/۵۰)٪
۰/۰۰۰	۲ (۹٪)	۵۲ (۶۰٪)	ایمنی قاطع: (< ۰/۵۰)٪
۰/۰۰۰	۰/۳۱ (۰/۲۵)	۱/۱۶ (۱/۲۳)	میانگین تیتراژ آنتی بادی (IU/ml) (SD)
dT : واکسن دیفتری و کزاز نوع بزرگسالان			
DTWP : واکسن دیفتری و کزاز و سیاه سرفه کودکان			

حاصل از ۳ دوز واکسن DTWP بین دو گروه کودکان فوق تفاوت معنی داری وجود نداشت. خلاصه نتایج فوق در جدول ۳ آمده است.

از ۶۹ کودک مورد مطالعه این مرحله، تعداد ۵۲ و ۱۷ نفر در قبل از دریافت اولین دوز واکسن DTWP به ترتیب به گروه‌های مادران با سابقه واکسن dT مثبت و منفی تعلق داشتند. در مقایسه میانگین تیتراژ آنتی بادی

جدول ۳: ایمنی زایی اجزاء توکسوئید دیفتری و کزاز واکسن (۱) DTWP و نقش واکسیناسیون (۲) dT مادری در پاسخ ایمنی ۶۹ شیرخوار به واکسن DTWP در کودکان ساروی

P value	کودکان از مادران dT منفی ۱۲ نفر	کودکان از مادران dT مثبت ۵۲ نفر	
			دیفتری:
۰/۰۰۰ P=	۰/۱۸ (۰/۱۵)	۰/۳۷ (۰/۳۰)	میانگین تیتراژ آنتی بادی IU/ml (SD)
۰/۸۱۴ P=	۰/۸۹ (۰/۲۵)	۰/۹۵ (۰/۴)	قبل از دوز اول DTWP
			بعد از دوز سوم DTWP
			کزاز:
۰/۰۰۰ P=	۰/۲۵ (۰/۲۵)	۰/۹۷ (۱/۱۰)	میانگین تیتراژ آنتی بادی IU/ml (SD)
۰/۹۷۰ P=	۲/۳۰ (۰/۷۲)	۲/۳۰ (۱/۰)	قبل از دوز اول DTWP
			بعد از دوز سوم DTWP
۱: DTWP : واکسن حاوی دیفتری - کزاز - سیاه سرفه کودکان			
۲: dT : واکسن نوع بزرگسال دیفتری و کزاز			

## بحث و نتیجه‌گیری

انجام واکسیناسیون همگانی در دوران کودکی و بارداری سبب کاهش شدید موارد بروز بیماری‌های عفونی قابل پیشگیری با واکسن شده‌است (۱۵). با کاهش موارد بروز بیماری‌ها برای چندین سال، آشنایی والدین، خانواده‌ها و پرسنل بهداشتی-درمانی خصوصاً افراد جوان‌تر با بیماری‌های فوق و عوارض آن کم می‌شود. متعاقب پدیده فوق کم‌توجهی و بی‌تفاوتی نسبت به بیماری‌های فوق عارض شده و متعاقباً از تمایل والدین به انجام واکسیناسیون کاسته می‌شود. کاهش پوشش واکسن موفقیت طرح‌های کنترلی بیماری‌های عفونی قابل پیشگیری با واکسیناسیون را به مخاطره می‌اندازد (۱۶). در یک مطالعه که برای بررسی نسبت موارد به کارگیری توصیه برنامه ملی واکسیناسیون دوران بارداری در بانوان باردار پرتغالی انجام گرفت، نمایانگر عدم انجام واکسیناسیون در ۵۰٪ از زنان باردار واجد شرایط بود (۱۷). میانگین تیتراژ آنتی‌بادی ضدکزاز در زنان واکسینه شده به طور معنی‌داری بیش از بانوان واکسینه نشده بود. از بانوان واجد شرایط دریافت واکسن که واکسینه نشده بودند، ۱۴/۷٪ آنتی‌بادی ضدکزاز کمتر از تیتراژ ایمنی بخش داشتند. در مطالعه ما حدود ۲۰٪ از مادران واجد شرایط دریافت واکسن، واکسن لازم را دریافت نکرده و میانگین تیتراژ آنتی‌بادی ضددیفتتری و کزاز ایشان نیز به طور معنی‌داری از مادران واکسینه شده کمتر بوده و نیز ۲۷/۲٪ و ۴/۵٪ مادران واکسینه نشده به ترتیب به دیفتتری و کزاز حساس بوده‌اند.

مطالعات سرولوژیکی متعددی برای ارزیابی و سنجش ایمنی بر علیه عفونت‌های دیفتتری و کزاز انجام شد. نتایج مطالعات فوق نشان می‌دهد که در صورت عدم دریافت واکسن یادآور (Booster) از ایمنی حاصل از واکسیناسیون DTWP دوران کودکی در گذر زمان کاسته شده و ممکن است شخص مستعد عفونت‌های

فوق مستعد شود (۸، ۹ و ۱۸). Kruszon - Moran و همکاران، در مطالعه خویش که برای سنجش وضعیت ایمنی ضد دیفتتری و ضد کزاز در زنان امریکایی انجام دادند، نشان دادند که بیش از نیمی از زنان بزرگتر از ۲۰ سال ایمنی مناسب را بر علیه عفونت‌های فوق نداشتند (۱۹). در مطالعه مشابه دیگر که روی جمعیت سنین مختلف انگلیسی-ولزی انجام شد، حدود ۲۰٪ از جمعیت ۲۴-۲ ساله به دیفتتری و حدود ۲۰٪ جمعیت ۳۴-۴ ساله به کزاز حساس بوده‌اند. همچنین نتایج مطالعه فوق نشان دهنده کاهش موارد ایمنی با افزایش سن افراد بوده و ۲ موج افزایش تیتراژ آنتی‌بادی و نسبت موارد ایمنی وجود داشت که با دو بار تجویز واکسن یادآور (دوز اول یادآور هنگام ورود به مدرسه و دوز دوم در هنگام ترک آن) هماهنگی داشت (۲۰). نتایج مطالعات دیگران نیز در تائید یافته‌های مطالعات فوق هستند (۲۱ و ۲۳). در مطالعه حاضر حدود ۲۷/۲٪ از مادران واکسینه نشده به عفونت دیفتتری، حساس بودند که این یافته‌ها با یافته‌های مطالعات دیگران هماهنگی دارد (۱۸، ۲۱ و ۲۲). برخلاف نسبت کم ایمنی بر علیه دیفتتری در مادران مورد مطالعه ما، به جز یک نفر همه مادران حتی مادران واکسینه نشده نسبت به کزاز مصونیت سرمی داشتند. مشابه این یافته در مطالعه Durbaca بر مادران رومانیایی نیز دیده شد (۲۴). در مطالعه فوق که روی جفت مادر-نوزاد با و/یا بدون واکسیناسیون کزاز مادر در دوران بارداری انجام شد، مشاهده شد که در گروه مادران واکسینه شده همه (۱۰۰٪) مادران و نوزادان ایمنی ضدکزاز داشتند. به هرحال، در گروه واکسینه نشده، علیرغم نسبت بسیار بالای ایمنی بر علیه کزاز در مادران (۹۳/۵۷٪) و نوزادان (۹۲/۸۵٪)، موارد ایمنی بر ضد دیفتتری به نسبت کمتر و به ترتیب ۷۹/۵٪ و ۷۷/۱٪ بود. ۱۰۰٪ مادران و نوزادان مطالعه فوق با واکسیناسیون ضدکزاز مادر در دوران بارداری بر علیه کزاز ایمنی کسب کرده بودند.

دلایل واقعی مصونیت بالای ضدکزاز مادران مورد مطالعه ما در مقابل نسبت پایین ایمنی ضددیفتری روشن نبوده، ولی می‌تواند ناشی از تجویز احتمالی واکسن توکسوئید کزاز متعاقب آسیب‌ها و تروما، دریافت واکسن یادآور در بعضی از مادران مطالعه فوق در هنگام تحصیل در دبیرستان (دانش‌آموزان دبیرستانی به طور غیرفعال و با پوشش بسیار کم از سال ۱۳۷۲ با واکسن dT بالغین واکسینه می‌شوند)، یا با احتمال کمتر ادامه ایمنی حاصل از واکسیناسیون DTWP دوران کودکی باشد. به هر حال، امکان اثبات دلایل فوق وجود ندارد.

ممکن است از توان ایمنی‌زایی واکسن‌های زنده یا کشته شده یا اجزای آنان در حضور آنتی‌بادی مادری کاسته شود. ارزش بالینی- بیولوژی پدیده مهاری آنتی‌بادی مادری در رابطه با واکسن‌های کشته شده و توکسوئیدی روشن نبوده و نتایج حاصل از مطالعات مختلف متناقض‌اند (۲۵ و ۲۶)، در مطالعه Bjorkholm و همکاران برای تعیین نقش آنتی‌بادی ضددیفتری با منشاء مادری در چگونگی پاسخ ایمنی شیرخوار به واکسن توکسوئید دیفتری، مشاهده شد که کاهش پاسخ ایمونولوژی شیرخوار در حضور تیترا بالای آنتی‌بادی بود (۲۵). در مطالعه دیگری که توسط Saras و همکاران برای سنجش اثر مهاری آنتی‌بادی‌های ضددیفتری و کزاز در پاسخ به واکسیناسیون انجام شد، کاهش پاسخ ایمونولوژی شیرخوار به دوز اول ولی اثر بخشی کامل پس از دریافت دوز دوم یا سوم واکسن گزارش شد (۲۶). در مطالعه ما نیز پس از تجویز ۳ دوز واکسن DTWP، تمام کودکان مورد مطالعه، ایمنی بسیار مناسب ( $95/7\%$  ایمنی قاطع) بر علیه هر دو عفونت دیفتری و کزاز کسب کرده و آنتی‌بادی مادری

شیرخوار در قبل از دریافت اولین دوز واکسن نقشی در چگونگی پاسخ ایمنی او نداشته است.

نتایج مطالعه ما بیانگر توان ایمنی‌زایی بسیار مناسب اجزای توکسوئید دیفتری و کزاز در واکسن DTWP بوده است. با توجه به عدم واکسیناسیون ۲۰٪ مادران واجد شرایط دریافت واکسن در دوران بارداری، برای افزایش سطح پوشش واکسن بخصوص پس از دوران کودکی، بکارگیری توصیه انجمن ایمن‌سازی کشوری برای کاستن از جمعیت حساس در معرض خطر ابتلا ضروری است. دادن آگاهی و آموزش به روز برنامه واکسیناسیون کشوری و به کارگیری صحیح آنان برای پرسنل بهداشتی درمانی بخصوص متخصصین زنان-مامایی (که ممکن است تنها منبع مراقبت بهداشتی زنان باشند) و متخصصین کودکان (که ممکن است تنها منبع مراقبت بهداشتی کودکان باشند) الزامی به نظر می‌رسد. لازم است اطلاعات کافی در رابطه با واکسیناسیون زنان و کودکان در اختیار والدین گذاشته شود و آنان به انجام واکسیناسیون تشویق شوند. همچنین ارزیابی دوره‌ای برنامه واکسیناسیون خصوصاً با کمک سرولوژی و سنجش آنتی‌بادی‌های اختصاصی هر واکسن در گروه‌های جمعیتی مختلف مفید خواهد بود. تشکر و قدردانی: طرح تحقیقاتی فوق با کمک مالی معاونت دارو و غذای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و همراهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده که جای تشکر فراوان دارد. از والدین کودکان که در انجام طرح ما را یاری دادند و از پرسنل مراکز بهداشتی درمانی و همکاران پرستار نمونه‌گیر خانم‌ها خراطپور، امین اسلامی، زندی و جعفرزاده سپاسگزاریم. همچنین از همکاری و همراهی معاونت محترم بهداشتی صمیمانه قدردانی می‌شود.

## منابع

1. Healy CM, Baker CJ. Prospect for Prevention of Childhood Infections by Maternal Immunization. *Current Opin Infectious Diseases* 2006;19(3):271-6
2. Siegrist C-A, Cordova M, Brandt C, Barria C, Berney M, Tougne C, Kovarik J, Lambert P-H. Determinant of Infant Responses to Vaccines in the

- Presence of Maternal Antibodies. *Vaccine* 1998; 16(14/15):1409-14.
3. World Health Organization, UNICEF, World Bank. Status of the World's Vaccine and Immunization. Geneva; World Health Organization, 2002.
4. Dietz V, Galazka A, van Loon F, Cochi S. Factors Affecting the Immunogenicity and Potency of Tetanus Toxoid: Implication for the Elimination of Neonatal and Non neonatal Tetanus as a Public Health Problem. *Bulletin of the World Health Organization* 1997; 75:81-93
5. Valendaer J, Birmingham M, Gasse F, Kurian M, Shaw C, Garnier S. Tetanus in Developing Countries: an Update on the Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative. *Vaccine* 2003; 21:3442-45.
6. Mattos – Guaraldi AL, Moreira LO, Damasco PV, Junior RH. Diphtheria Remains a Threat to Health in the Developing World: an Overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Riode Janeiro*, 2003;98(8):987-93.
7. Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine era. *J Infect Dis* 2000; 181(suppl 1):S2-9.
8. Galazka A, Robertson SE. Immunization against Diphtheria with Special Emphasis on Immunization of Adults. *Vaccine* 1996; 14(9):854-7.
9. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the Former Soviet Union: Reemergence of a Pandemic Disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(4):539-50.
10. Dittmann S, Roure C. Diphtheria, Plan of Action for the Prevention and Control of Diphtheria in the European Region (1994-1995). The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO ICP/EPI O 38(A). Copenhagen: WHO 1994.
11. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. Immunization policy. Geneva; WHO, 1996.
12. Black RE, Huber DH, Curlin GT. Reduction of Neonatal Tetanus by Mass Immunization of Non-pregnant Women: Duration of Protection Provided by One or Two Doses of Aluminum Adsorbed Tetanus Toxoid. *Bull World Health Organ* 1980;58:927-30.
13. World Health Organization. Expanded Program on Immunization. Feasibility of Elimination of Vaccine-Preventable Diseases. *Wkly Epidemiol Rec* 1984; 59:143-5.
14. DeMelker HE, VandenHolf S, Berbers GAM, Conyn-van-Spaendonk MAE. Evaluation of National Immunization Programme in the Netherlands: Immunity of Diphtheria, Tetanus Poliomyelitis, Measles, Mumps, Rubella and Haemophilus Influenza Typeb. *Vaccine* 2003; 21:716-20.
15. Dennehy PH, Peter G. Active Immunizing Agents. In: Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia; BV Saunders 2004:3136-82.
16. Katz SL. Dublin Reminds us About Measles. *Pediatric Infect Dis J* 2003; 22(7):579.
17. Goncalves G, Santos MA, Cutts FT, Barros H. Susceptibility to Tetanus and Missed Vaccination Opportunities in Portuguese Women. *Vaccine* 1999; 17:1820-5.
18. Simonson O. Vaccination Against Tetanus and Diphtheria: Evaluation of Immunity in the Danish Population, Guideline for Revaccination, and Methods for Control of Vaccination Programs. *Danish Med Bull* 1989; 36:24-47.
19. Kruszon-Moran DM, McQuillan GM, Chu SY. Tetanus and Diphtheria: Immunity Among Females in the U.S: are Recommendation Being Followed. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1070-6.
20. Maple PAC, Jonson CS, Wall EC, Vyse A, Edmunds WJ, Andrews NJ, Miller E. Immunity of Diphtheria and Tetanus in England and Wales. *Vaccine* 2001; 19:167-73.
21. Marlovits S, Stocker R, Efstroation A, Broughton K, Kaider A, Vecsei V, et al. Seroprevalence of Diphtheria Immunity Among Injured Adults in Austria. *Vaccine* 2001; 19:1061-7.
22. Chironna M, Germinario C, Lopalco PL, Carrozinni F, Barbuti S, Quarto M. Immunity to Diphtheria Immunity Among Refugees in Southern Italy. *Vaccine* 2003; 21:3157-3161.
23. Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutler RW, Virella G. A Population Based Serological Survey of Immunity to Tetanus in the U.S. *N Engl J Med* 1995; 332(12):761-6.
24. Durbaca S. Anti-tetanus and Anti-diphtheria Immunity in Newborns. *Roum Arch Microbiol Immunol* 1999; 58(3, 4):267-72.
25. Bjorkholm B, Granstrom M, Taranger J, Wahl M, Hagberg L. Influence of High Titers of Maternal Antibody on the Serologic Response of Infants to Diphtheria Vaccination three, Five and Twelve Months of Age. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:846-50.
26. Sarvas H, Kurikka S, Seppala IJT, Makela PH, Makela O. Maternal Antibodies partly Inhibit an Active Antibody Response to Routine Tetanus Toxoid Immunization in Infants. *J Infect Dis* 1992; 165(May): 997-9.



## Diphtheria and Tetanus Immunity in Placenta and two Months

### Infant

Saffar M.J.(MD), Khalilian A.R.(Ph.D), AjamiA .(Ph.D), Saffar H.(MD), Qaheri A.(MD)

#### Abstract

**Introduction:** Maternal immunization provides potential means for protecting infants against some infections with universal application.

**Objective:** This study was designed to determine the levels of immunity against Diphtheria and Tetanus in mothers & their two months old infants who referred for vaccination, and evaluate the relation of mothers vaccination on their infants immunity and determine the ratio of mothers who didn't observe the vaccination during pregnancy.

**Materials and Methods:** Sera were collected from 110 mother-infant pairs before DTwP vaccination and from 69 infants after receipt of three doses of DTP vaccine. Anti diphtheria, anti tetanus toxins IgG levels were measured by ELIZA. History of DT vaccination of mothers at pregnancy was recorded. The mean concentration of antibodies against diphtheria and tetanus in mother and their infants before vaccination and in infants after receipt of 3 doses of DTwP vaccine were measured and compared by paired t-test.

**Results:** Of 110 mothers, 22 (20%) did not receive dT vaccine. Of these 22 unvaccinated mothers, one (4.5%) and six (27.2%) were serologically susceptible to tetanus and diphtheria respectively. The mean concentrations of antibodies titers of unvaccinated mothers were significantly lower than vaccinated mothers. All infants acquired immunity against both infections after receipt of three doses of DTP vaccine. Infants' immune response to DTP was not affected by maternal immunization

**Conclusion:** Diphtheria – tetanus toxoids components of DTP vaccine were highly immunogenic, According to lack of vaccination in pregnancy, more effort must be made to increase the coverage rate of this highly immunogenic vaccine to sustain protection against diphtheria and tetanus.

**Key words:** Diphtheria/ Diphtheria/ Tetanus- Pertussis Vaccine/ Infant/ Immunity/ Placenta/ pregnancy/ Tetanus/ Tetanus Vaccine