

بررسی اپیدمیولوژیک سرمی سرخجه و تعیین مناسب ترین استراتژی ایمن سازی آن در کشور از طریق بررسی مبتنی بر جامعه در جمعیت غیر واکسینه صفر تا ۴۵ ساله شهرستان ارومیه

حمید رضا فرخ اسلاملو*: دستیار بهداشت مادر و کودک، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
حسن افتخار اردبیلی: استاد گروه خدمات بهداشتی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
کوروش هلاکویی نایینی: دانشیار گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
عباس رحیمی فروشانی: استادیار گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

فصلنامه پایش

سال اول شماره سوم تابستان ۱۳۸۱ صص

تاریخ پذیرش مقاله:

چکیده

بیماری سرخجه یک علت شایع بثورات جلدی توأم با تب در کودکان است که اهمیت آن برای سلامت جامعه در ارتباط با اثرات ناهنجاری‌زایی عفونت اولیه در زنان باردار است. مطالعه حاضر با هدف کمی ساختن نحوه انتقال سرخجه در جامعه‌ای که هیچگونه برنامه ایمن‌سازی قبل از زمان انجام مطالعه در آن وجود ندارد، انجام گرفت.

این مطالعه از نوع توصیفی بوده که به صورت مقطعی و مبتنی بر جامعه انجام شده است. ۷۹۵ نفر مرد و زن ۰ تا ۴۵ ساله ساکن نقاط روستایی شهرستان ارومیه از طریق نمونه‌گیری خوشه‌ای در ۳۰ خوشه انتخاب و به تفکیک گروه‌های سنی ۱ تا ۱۲ ماهه، ۱ تا ۵ ساله و ۵ تا ۴۵ ساله مورد پرسشگری و اخذ نمونه خون قرار گرفتند. نمونه‌های سرم از نظر وجود آنتی‌بادی اختصاصی IgG سرخجه به روش Enzyme Immunosorbent Assay (EIA) و با استفاده از ALFA BIOTECH Rubella IgG kit (Italy) مورد آزمایش قرار گرفتند. نتایج به دست آمده حاکی از آن است که ۵۷/۷ درصد از افراد مورد بررسی نسبت به سرخجه مصونیت دارند که این نسبت به دلیل انتقال آنتی‌بادی‌های مقاوم مادری در بدو تولد ۱۰۰ درصد بوده، در سال اول زندگی به خصوص ۹ ماه نخست، روند نزولی داشته و در ماه نهم به صفر رسیده است. میزان شیوع سرمی آنتی‌بادی‌های مقاوم بیماری در سال دوم و سوم زندگی صفر باقی مانده، از چهار سالگی افزایش یافته و در گروه سنی ۱۹-۱۵ ساله به اوج خود (۹۳/۴ درصد) رسیده و سپس از گروه سنی ۲۴-۲۰ ساله تا گروه سنی ۴۴-۴۰ ساله در حد بالا و بین ۸۵/۷ تا ۹۲/۷ درصد ثابت باقی می‌ماند. همچنین در جمعیت مورد بررسی ۸۹/۶ درصد از زنان در سنین باروری (۴۵-۱۵ سال) نسبت به بیماری سرخجه Seropositive هستند (نتیجه بررسی سرم آنها از نظر وجود آنتی‌بادی ضد سرخجه مثبت است). از طرفی با افزایش سن، درصد افراد ایمن بیشتر می‌شود، ولی سطح ایمنی (غلظت آنتی‌بادی) تا سن ۱۴-۱۰ سالگی افزایش و سپس با گذشت زمان به صورت قابل توجهی کاهش می‌یابد. در نهایت با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت متوسط سن ابتلا به بیماری سرخجه در کشور ما بیشتر از ۱۰ سالگی است و نیز نسبت زنانی که در سنین باروری به بیماری سرخجه حساس هستند (۱۰/۴ درصد) کم نبوده و خطر بروز سرخجه مادرزادی بیشتر از آن حدی است که تاکنون برآورد شده است. بنابراین توصیه می‌شود تزریق نوبت اول واکسن MMR در ۱۲ ماهگی انجام شود.

کلیدواژه‌ها: بیماری سرخجه، آنتی‌بادی اختصاصی سرخجه، Seropositive

* نویسنده اصلی: گروه خدمات بهداشتی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۶۱۱۲۷۹۵

E-mail: h-farrokhi@hotmail.com

مقدمه

بیماری سرخجه یک علت شایع بثورات جلدی توأم با تب در کودکان است که اهمیت آن برای سلامت جامعه در ارتباط با اثرات ناهنجاری زایی عفونت اولیه در زنان باردار است، زیرا می تواند عامل سقط خودبه خودی جنین، مرده زایی یا تولد نوزاد مبتلا به سندرم سرخجه مادرزادی (Congenital Rubella Syndrome-CRS) باشد [۱].

طبق برآورد، میانگین بروز CRS به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده در منطقه مدیترانه شرقی کمترین مقدار (۷۷/۴) و در منطقه آمریکا بیشترین مقدار (۱۷۵) را به خود اختصاص می دهد [۲]، که در سال های شیوع اپیدمی این تعداد تا ده برابر افزایش می یابد. واکسن سرخجه در سال ۱۹۶۹ مورد تأیید قرار گرفته و بلافاصله در کشورهای صنعتی مورد استفاده قرار گرفت، که تا کنون در آمریکا منجر به کاهش ۹۰ درصد از موارد سرخجه و CRS گردیده است [۳]. تا سال ۱۹۹۹، ۱۰۵ کشور (۴۹ درصد) از ۲۱۴ کشور عضو سازمان جهانی بهداشت (WHO) واکسن سرخجه را در برنامه ایمن سازی کشوری خود گنجانده اند، از طرف دیگر مناطقی از WHO در جهت حذف (Elimination) بیماری، اهدافی را تعیین و زمان بندی کرده اند، که برای منطقه مدیترانه شرقی زمان لازم جهت دستیابی به این هدف سال ۲۰۱۰ تعیین شده است [۲].

علی رغم مطالب یادشده، در ایران هیچگونه برنامه مراقبتی خاصی در مورد سرخجه اعمال نمی شود و تاکنون ایمن سازی بر علیه سرخجه از اولویت برخوردار نبوده است. در عین حال نظر به مصوبه کمیته کشوری گسترش ایمن سازی و توصیه WHO مبنی بر لزوم افزودن واکسن سرخجه به برنامه کشوری، چون از یک طرف انتخاب استراتژی مناسب ایمن سازی مستلزم به دست آوردن اطلاعات پایه در مورد بار بیماری (Burden of disease) ناشی از عفونت سرخجه و سرخجه مادرزادی و نیز انجام بررسی های سرولوژیک مبتنی بر جامعه جهت تعیین شاخص های اپیدمیولوژیک بوده [۴] و از طرف دیگر تاکنون بررسی سرولوژیک جامعی که کلیه گروه های سنی و جنسی را در بر گرفته و مبتنی بر جامعه باشد در سطح کشور انجام نگرفته است، انجام پژوهش جامعی برای پوشش اهداف مزبور غیرقابل اجتناب به نظر می رسد. مطالعه حاضر به این منظور و با هدف کمی ساختن نحوه انتقال

سرخجه در جامعه ای که هیچگونه برنامه ایمن سازی قبل از زمان انجام مطالعه در آن وجود ندارد، انجام گرفت.

مواد و روش کار

این مطالعه یک بررسی توصیفی است که به صورت مقطعی و مبتنی بر جامعه (Community based) انجام شده است. کلیه افراد گروه سنی ۰ تا ۴۵ سال که در سال ۱۳۸۰ ساکن نقاط روستایی شهرستان ارومیه بوده و واکسیناسیون بر علیه بیماری سرخجه انجام نداده بودند، جامعه آماری این بررسی را تشکیل دادند. در درون هر واحد آماری (خانوار معمولی ساکن در نقاط روستایی که دارای فردی در طیف سنی بین ۰ تا ۴۵ سال هستند) فقط یک نفر در گروه سنی مرتبط انتخاب و مورد نمونه برداری قرار گرفت. از آن جاکه نمونه گیری خوشه ای ارایه شده توسط WHO برای بررسی های ایمنولوژیک و سرولوژیک از کفایت و دقت کافی برخوردار است [۵]، این روش انتخاب گردید. همچنین برای محاسبه حجم نمونه در هر گروه سنی از فرمول:
$$n = \frac{Z^2pq}{d}$$
 استفاده شد. مقادیر شیوع مورد انتظار آنتی بادی IgG اختصاصی سرخجه (P) از دو مطالعه ای که در سال های ۱۳۵۱ [۶] در تهران و ۱۳۷۰ [۷] در شیراز انجام گرفته و نیز مقادیری که توسط WHO برای کشورهای در حال توسعه پیشنهاد و برآورد گردیده است [۸] انتخاب شدند. از طرفی با توجه به این که انتظار می رفت استفاده از نمونه گیری خوشه ای دقت نتایج نمونه را کاهش دهد، تعداد ۳۰ خوشه انتخاب شد تا میانگین نمونه ها توزیع نرمال داشته باشد.

در نهایت، با توجه به آن که به دلیل بزرگی جامعه مورد مطالعه نیازی به اعمال فاکتور ضریب جمعیتی (Population correction factor) وجود نداشت، حجم نمونه کلی برای هر دو جنس با استفاده از رابطه فوق و با احتساب $cluster\ effect = 2$ برای نمونه گیری خوشه ای و افزودن ۲۰ درصد به دلیل عدم مشارکت، ۷۰۰ نفر برآورد گردید.

بخشی از داده ها از طریق تکمیل پرسشنامه طی مصاحبه مستقیم با واحد آماری نمونه (یا والدین کودکان) برای تعیین اطلاعاتی در مورد خصوصیات جمعیتی و بررسی سابقه سرخجه به دست آمد و برای تکمیل داده ها در مرحله بعد مقدار ۳ میلی لیتر خون وریدی توسط سرنگ از افراد مورد مطالعه گرفته شد. بعد از باقی ماندن نمونه ها در درجه حرارت اتاق

بیشتر از آن نشانگر وجود آنتی‌بادی مقاوم به اندازه کافی و ایمن بودن فرد است (Seropositivity) [۲].

یافته‌ها

طی حدود دو ماه کار مداوم، ۷۹۵ نمونه خون از گروه‌های سنی مختلف در مناطق روستایی گرفته شد، ولی در فرایند انجام آزمایش سرولوژی، ۲۵ نمونه (۳/۱ درصد) به دلیل ناکافی بودن سرم حذف گردید. میزان شیوع سرمی آنتی‌بادی IgG اختصاصی سرخچه در ۷۷۰ نفر شرکت کنندگان باقیمانده (۳۹۲ نفر مؤنث و ۳۷۸ نفر مذکر) به تفکیک گروه‌های سنی یک‌ماهه تا یک‌ساله، یک تا پنج ساله و پنج تا ۴۵ ساله در جدول شماره ۱ ارایه شده است.

به مدت ۶۰-۳۰ دقیقه، با دور ۲۰۰۰-۱۵۰۰ در دقیقه به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه سانتریفوژ و سرم آنها جدا و در سرمای بیش از $^{\circ}\text{C}$ ۲۰- فریز شده و به آزمایشگاه مرجع ارسال گردید.

برای سنجش وجود یا عدم وجود سطح مقاوم آنتی‌بادی اختصاصی ضد سرخچه، آزمایش IgG با استفاده از روش Enzyme Immunosorbent Assay (EIA) انتخابی جهت بررسی این بیماری است و نیز با استفاده از روش ALFA BIOTECH rubella IgG kit (Italy) انجام گرفت. نقطه برش (Cut off point) مورد استفاده برای سطح آنتی‌بادی مقاوم نیز ۱۳ IU/ml در نظر گرفته شد که مقادیر

جدول شماره ۱- میزان شیوع سرمی آنتی‌بادی IgG سرخچه بر حسب گروه‌های سنی در روستاهای ارومیه

گروه سنی	وضعیت ایمنی		ایمن		حساس		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۰-۱ ماه	۸	۱۰۰	۰	۰	۸	۱۰۰		
۱-۲ ماه	۷	۸۷/۵	۱	۱۲/۵	۸	۱۰۰		
۲-۳ ماه	۶	۷۵	۲	۲۵	۸	۱۰۰		
۳-۴ ماه	۳	۴۹/۹	۴	۵۷/۱	۷	۱۰۰		
۴-۵ ماه	۵	۶۲/۵	۳	۳۷/۵	۸	۱۰۰		
۵-۶ ماه	۲	۱۵/۴	۱۱	۸۴/۶	۱۳	۱۰۰		
۶-۷ ماه	۳	۲۷/۳	۸	۷۲/۷	۱۱	۱۰۰		
۷-۸ ماه	۲	۱۶/۷	۱۰	۸۳/۳	۱۲	۱۰۰		
۸-۹ ماه	۲	۲۲/۲	۷	۷۷/۸	۹	۱۰۰		
۹-۱۰ ماه	۱	۸/۳	۱۱	۹۱/۷	۱۲	۱۰۰		
۱۰-۱۱ ماه	۰	۰	۱۳	۱۰۰	۱۳	۱۰۰		
۱۱-۱۲ ماه	۱	۱۰	۹	۹۰	۱۰	۱۰۰		
۱-۲ سال	۲	۶/۵	۲۹	۹۳/۵	۳۱	۱۰۰		
۲-۳ سال	۰	۰	۲۴	۱۰۰	۲۴	۱۰۰		
۳-۴ سال	۰	۰	۲۲	۱۰۰	۲۲	۱۰۰		
۴-۵ سال	۵	۲۵	۱۵	۷۵	۲۰	۱۰۰		
۵-۹ سال	۲۸	۲۵/۵	۸۲	۷۴/۵	۱۱۰	۱۰۰		
۱۰-۱۴ سال	۶۵	۶۱/۳	۴۱	۳۸/۷	۱۰۶	۱۰۰		
۱۵-۱۹ سال	۷۱	۹۳/۴	۵	۶/۶	۷۶	۱۰۰		
۲۰-۲۴ سال	۷۶	۸۸/۴	۱۰	۱۱/۶	۸۶	۱۰۰		
۲۵-۲۹ سال	۵۷	۸۹/۱	۷	۱۰/۹	۶۴	۱۰۰		
۳۰-۳۴ سال	۵۱	۹۲/۷	۴	۷/۳	۵۵	۱۰۰		
۳۵-۳۹ سال	۳۰	۸۵/۷	۵	۱۴/۳	۳۵	۱۰۰		
۴۰-۴۴ سال	۲۰	۹۰/۹	۲	۹/۱	۲۲	۱۰۰		
جمع	۴۴۵	۵۷/۸	۳۲۵	۴۲/۲	۷۷۰	۱۰۰		

در مجموع ۵۷/۸ درصد از افراد مورد بررسی، تیتتر سرمی مثبتی از آنتی‌بادی اختصاصی سرخجه داشتند (Seropositive)، که این نسبت در بدو تولد ۱۰۰ درصد بوده، در سال اول زندگی به خصوص ۹ ماه نخست، روند نزولی داشته و در ماه نهم به صفر رسیده است. میزان شیوع سرمی آنتی‌بادی‌های مقاوم بیماری در سال دوم و سوم زندگی باقی مانده، از چهار سالگی با سرعت قابل توجهی افزایش یافته و در گروه سنی ۱۹-۱۵ ساله به اوج خود (۹۳/۴ درصد) رسیده و سپس در گروه‌های سنی ۲۴-۲۰ تا ۴۴-۴۰ ساله در حد بالا بین ۸۵/۷ تا ۹۲/۷ درصد ثابت باقی می‌ماند. در جمعیت مورد بررسی ۸۹/۶ درصد از زنان در سنین باروری (۴۵-۱۵) نسبت به بیماری سرخجه، سرم مثبت Seropositive هستند.

در افرادی با تیتتر سرمی مثبت (Seropositive)، نسبت کسانی که دارای غلظت بالایی از آنتی‌بادی ($>100 \text{ IU/ml}$) هستند در گروه‌های سنی زیر یکسال، ۲-۱ سال، ۹-۵ سال، ۱۴-۱۰ سال، ۱۹-۱۵ سال، ۲۴-۲۰ سال، ۲۹-۲۵ سال، ۳۴-۳۰ سال و ۳۹-۳۵ سال به ترتیب عبارت است از: ۲۰/۸ درصد، ۵۰ درصد، ۸۰ درصد، ۱۰۰ درصد، ۸۳ درصد، ۷۶ درصد، ۶۶ درصد، ۵۱ درصد، ۴۰ درصد و ۲۵ درصد.

ما هیچگونه اختلاف معنی داری را در میزان شیوع یا غلظت آنتی‌بادی بر حسب جنس در هیچ گروه سنی مشاهده نکردیم. به منظور بررسی ارتباط بین بعد خانوار و وضعیت ایمنی نسبت به عفونت سرخجه، جمعیت مورد مطالعه به دو گروه خانوارهای کمتر از ۵ و بیشتر یا مساوی پنج نفر تقسیم شدند. از ۳۱۰ نفری که در خانوارهای کمتر از ۵ نفر زندگی می‌کردند، ۱۶۱ نفر (۵۱/۹ درصد) و از ۴۳۲ نفری که در خانوارهای با جمعیت بیشتری زندگی می‌کردند، ۲۶۴ نفر (۶۱/۱ درصد) ایمن بودند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است ($P=0/08$).

بحث و نتیجه‌گیری

تاکنون شیوع سرمی آنتی‌بادی‌های اختصاصی سرخجه تنها در مناطق محدودی از کشور بررسی شده است که در همه این مطالعات گروه‌های سنی خاصی به خصوص زنان در سنین باروری مورد توجه بوده‌اند. درحالی‌که در مطالعه حاضر تمامی گروه‌های سنی و جنسی تا ۴۵ ساله مورد مطالعه قرار گرفتند

که به این ترتیب، علاوه بر به‌دست‌آوردن داده‌های توصیفی ارزشمندی در ارتباط با چگونگی از دست‌دادن آنتی‌بادی‌های مادری در نوزادان و روند ابتلای افراد مستعد در سنین مختلف، با اعمال مدل‌های ریاضی بر روی این داده‌ها اطلاعات اپیدمیولوژیک منحصر به فردی همچون Force of infection و متوسط سن اولین ابتلا به سرخجه قابل محاسبه خواهد بود و البته این مهم با تکمیل مطالعه جاری و نیز تحلیل و احتساب داده‌های مربوط به مناطق انجام خواهد پذیرفت.

همچنین روند کاهش آنتی‌بادی‌های مادری سرخجه در تعیین بهترین زمان انجام واکسیناسیون بر علیه بیماری نقشی اساسی دارد، لذا با توجه به نسبت بالای سروپازیتیویته در نوزادان (۱۰۰ درصد)، روند کاهش سریع آن در ماه‌های اول زندگی و به صفر رسیدن این میزان در ۹ ماهگی که در نتیجه از دست دادن آنتی‌بادی‌های مقاوم مادری است، توصیه می‌شود تزریق واکسن MMR در ۱۲ ماهگی انجام شود. این اقدام از طریق کاستن تعداد افراد حساس به بیماری (Pool) در نوزادی، تلاش‌های حذف سرخجه را حمایت می‌کند. البته طبق نظریه Plotkin [۹]، در صورتی که استراتژی انتخاب‌شده برای ریشه‌کنی سرخجه محدود به واکسیناسیون کودکان باشد، این امر ۳۰-۴۰ سال بعد امکان تحقق دارد. به همین دلیل و نیز با توجه به تجربیات عملی چندین کشور، راهکار پیشنهادی باید دربرگیرنده واکسیناسیون زنان در سنین باروری نیز باشد. در کشورهایی همچون کشور ما که هنوز واکسن سرخجه در برنامه کشوری واکسیناسیون گنجانده نشده است، بیشتر موارد بیماری در گروه سنی بین ۱۵-۵ ساله اتفاق می‌افتد. این مطالعه نیز نشان داد که فقط ۲۵ درصد جمعیت ساکن در روستاهای ارومیه قبل از ۱۰ سالگی به سرخجه مبتلا می‌شوند و می‌توان نتیجه گرفت متوسط سن ابتلا بیشتر از ۱۰ سالگی است که این امر مغایر با برآورد سازمان جهانی بهداشت برای کشور های در حال توسعه در سال‌های قبل از شروع واکسیناسیون (بین ۷-۵ سالگی) است.

از طرفی وقتی که سطح مصونیت نسبت به سرخجه بررسی می‌شود، هر چند که درصد افراد ایمن با افزایش سن بیشتر می‌شود، ولی سطح ایمنی (غلظت آنتی‌بادی) تا سن

برای کشور ما برآورد شده است (۷۷/۴ مورد به ازای ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده). نتیجه مطالعه سال ۱۳۷۵ حسن افتخار و همکاران نیز مبنی بر این که خطر ناشنوایی حسی - عصبی منتسب به سرخجه مادرزادی ۱۲ درصد است، دلیلی دیگر بر این مهم است که گنجاندن دو نوبت تجویز واکسن MMR در برنامه کشوری واکسیناسیون امری اساسی و حیاتی است [۱۰].

۱۴-۱۰ سالگی افزایش و سپس با افزایش سن به صورت قابل توجهی کاهش می یابد. در نهایت نتایج این بررسی سرمی به روشنی نشان می دهد که بر خلاف آنچه که در مطالعات قبلی از نقاط مختلف کشور گزارش شده است [۶ و ۷]، نسبت زنانی که در سنین باروری به بیماری سرخجه حساس هستند (۱۰/۴ درصد)، حداقل در منطقه شمال غربی کشور کم نبوده و خطر بروز سرخجه مادرزادی بیشتر از آن حدی است که از طریق سازمان جهانی بهداشت

منابع

- 1- V&B (WHO). Control of rubella and CRS in developing countries. Geneva, 2000
- 2- V&B (WHO). Immunization strategies and surveillance needs. Report of a meeting on preventing CRS: Geneva, 2000
- 3- CDC. Rubella Prevention. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) 1990; 39: 1-18
- 4- Cutts FT, Vynnycky E. Modelling the incidence of CRS in developing countries. International Journal of Epidemiology 1999; 28:1176-84
- 5- V&B (WHO). Guidelines for surveillance of CRS and rubella. Field test version: Geneva, 1999
- 6- Saidi S. Epidemiological survey of rubella immunity in IRAN. Bulletin of WHO 1972; 46: 563-65
- 7- Kabiri M, Maattari A. The rubella immuno surveillance of Iranian females: An indication of the emergence of rubella outbreak in Shiraz, IRAN. Iranian Journal of Medical Sciences 1993; 18: 134-37
- 8- EPI/GAG (WHO). Rubella and congenital rubella syndrom in developing countries. 14th meeting, 1991
- 9- SE Robertson, FT Cutts, R Samuel. Control of rubella and CRS in developing countries: vaccination against rubella. WHO Bulletin; 75: 1151-65
- ۱۰- افتخار حسن، صدیقی ژیلا، محمد کاظم. سرخجه مادرزادی: علل معلولیت ناشنوایی کودکان در تهران، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۵