

الذم
الرحمن الرحيم





سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی

دستیابی به تکنولوژی تولید واکسن‌ها و فرآورده‌های بیولوژیک انسانی



موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی

۱۳۹۴

دستیابی به تکنولوژی تولید واکسن‌ها و فرآورده‌های بیولوژیک انسانی

تهیه و تنظیم: موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی

ناشر: سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی

سال انتشار: ۱۳۹۴

شمارگان: محدود

آدرس: کرج، حصارک - خیابان شهید بهشتی، صندوق پستی ۳۱۹۷۵/۱۴۸ - کدپستی: ۳۱۹۷۶۱۹۷۵۱.

تلفن: ۰۲۶-۳۴۵۷۰۰۳۸-۴۶ دورنگار: ۰۲۶-۳۴۵۵۲۱۹۴

سامانه الکترونیک: www.rvsi.ir

فهرست مطالب

۷	دیفتری - کزاز - سیاه‌سرفه
۱۱	سرخک - سرخچه - اوریون
۳۳	واکسن خوراکی فلج اطفال
۳۵	توبرکولین انسانی
۴۲	سرم های درمانی

مقدمه

سازمان بهداشت جهانی (WHO) از سال ۱۹۷۴ واکسیناسیون علیه سه بیماری دیفتی، کزاز و سیاه‌سرفه را جزء برنامه گسترده ایمن‌سازی (EPI) قرار داده و اکثر کشورها از این برنامه تبعیت می‌کنند. نتیجه این برنامه کاهش مرگ‌ومیر نوزادان و کودکان بر اثر سه بیماری مهلک دیفتی، کزاز و سیاه‌سرفه است. WHO آمار مرگ‌ومیر کودکان زیر ۵ سال بر اثر بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن در سال ۲۰۰۲ را ۲/۵ میلیون نفر تخمین می‌زند که ۱۱٪ به علت سیاه‌سرفه و ۸٪ به علت کزاز بوده و این آمار در سال ۲۰۰۳ به ۲ میلیون نفر کاهش یافته است.

از سال ۱۳۲۰ واکسن توأم دیفتی و کزاز (DT) و از سال ۱۳۲۸ واکسن سه‌گانه دیفتی، کزاز و سیاه‌سرفه (DTP) توسط موسسه سرم‌سازی رازی تولید شده و همگام با روش‌های تولید واکسن در دنیا ارتقاء یافته است. سالیان متمادی است که واکسن‌های Td، DTP، و DT ساخت موسسه رازی موفقیت خود را در ایمن‌سازی افراد جامعه نشان داده و بررسی‌های متعددی کارایی مثبت آن‌ها را در کنترل سه بیماری دیفتی و کزاز و سیاه‌سرفه نشان داده است.



واکسن DTP

۱-۱ معرفی محصول

واکسن DTP (ثلاث یا سه‌گانه) برای ایمن‌سازی و نوزادان و کودکان بین سنین شش هفته‌ای تا شش سالگی مصرف می‌شود. واکسن سه‌گانه محتوی محلول‌های تصفیه و تغلیظ شده توکسوئید دیفتری و کزاز و سوسپانسیون باکتری کشته‌شده سیاه‌سرفه است که بر روی فسفات آلومینیوم جذب شده است. هر دز واکسن در مجموع ۰/۵ میلی‌لیتری محتوی مواد زیر است:

- ۱- توکسوئید دیفتری: ۱۵ واحد فلوکولان
- ۲- توکسوئید کزاز: ۱۰ واحد فلوکولان
- ۳- باکتری کشته سیاه‌سرفه: ۴ واحد بین‌المللی محافظت‌کننده
- ۴- فسفات آلومینیوم: ۰/۳ تا ۰/۶ میلی‌گرم (بر مبنای یون فلز)
- ۵- تیومرسال: ۰/۰۱٪

برای ایجاد ایمنی اساسی و پایه‌ای تزریق ۰/۵ میلی‌لیتری به فاصله چهار تا هشت هفته انجام می‌گیرد و چهارمین تزریق یک سال بعد صورت می‌پذیرد. این واکسن در ایران در مؤسسه رازی ساخته می‌شود.

تاریخچه محصول

در سال ۱۹۴۳ قانون مایه‌کوبی همگانی به تصویب مجلس شورای ملی رسید و به دنبال آن ایمن‌سازی گروه‌های هدف انجام شد. واکسن‌های موردنیاز علیه بیماری‌های دیفتری، سیاه‌سرفه، کزاز و فلج اطفال و سرخک سال‌های اولیه از خارج از کشور وارد می‌شد ولیکن نظر به توانمندی مؤسسه سرم‌سازی وقت (مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی فعلی) و وجود اساتید آن، به‌ویژه مرحوم آقای دکتر حسین میرشمسی، تولید واکسن‌های موردنیاز DTP در این مؤسسه انجام گرفت. پس از پیروزی انقلاب اسلامی ایران، گام‌های بلندی برای ایجاد توسعه شبکه خدمات بهداشتی اولیه (Primary Health Care) برداشته شد، هرچند که با فعالیت مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی، قدم‌های بزرگی در تأمین واکسن‌های موردنیاز کودکان کشور در سال‌های قبل از

انقلاب برداشته شده بود، لیکن استقبال عمومی خوبی انجام نشد، بطوری که استقبال خانواده‌های تحصیل کرده نیز بسیار محدود بود. طبق بررسی‌های انجام‌شده در اوایل پیروزی انقلاب، حداکثر پوشش ایمن‌سازی کودکان، ۳۰ درصد و ایمن‌سازی زنان باردار علیه کزاز ۳/۷ درصد بود. از سال ۱۳۶۳ تلاش برای تقویت ایمن‌سازی کودکان با محدودیت تولید داخلی واکسن آغاز شد و برنامه توسعه ایمن‌سازی (EPI) از سال ۱۳۶۴ رسماً به‌عنوان یک جز اساسی از فعالیت‌های خدمات بهداشتی اولیه آغاز شد. از سال ۱۳۶۹ پوشش ایمن‌سازی کودکان زیر یک سال که بیش از ۹۰ درصد بود به بالای ۹۵ درصد در سال ۱۳۷۵ رسید.

اهمیت و ضرورت

این واکسن همان‌طور که در بالا به آن اشاره شد در قبال سه بیماری دیفتی، کزاز و سیاه‌سرفه تجویز شود.

۱- بیماری دیفتی

دیفتی بیماری باسابقه طولانی است که نامش در زمان بقراط نیز به ثبت رسیده است. اپیدمی‌های این بیماری به دفعات رخ داده و مسئول مرگ‌ومیر زیادی بوده است. عامل بیماری باکتری به نام کورینه باکتریوم دیفتی بوده و انسان تنها منبع و مخزن کورینه باکتریوم دیفتی است، در موارد کلینیکی بیماری، ناقلینی که بدون علائم بالینی هستند، باکتری را همراه با قطرات و ترشحات گلو، بینی و پوست خود دفع می‌کنند. در دیفتی کلاسیک ناحیه عفونت و ابتلا بینی و حلق است باسیل در این نواحی تکثیر یافته و از توکسین قوی تولید می‌نماید. این توکسین موجب نکروز موضعی شده و تکثیر باکتری‌ها و تولید توکسین در ضایعات بافتی حاصله ادامه می‌یابد.

استفاده گسترده از توکسوئید مؤثر و کارآمد جهت مبارزه با دیفتی به سبب ریشه‌کنی نسبی این بیماری در کشورهای پیشرفته شده است. با این‌وجود در بسیاری از کشورهای در حال توسعه دیفتی به حالت آندمیک مشاهده می‌شود.

هم‌اکنون ایمن‌سازی کودکان توسط توکسوئید دیفتی در اکثر کشورهای جهان رواج دارد. به‌جز در مواردی نادر، توکسوئید دیفتی را به شکل یک آنتی‌ژن به‌تنهایی مورد استفاده قرار نمی‌دهند، بلکه همراه با توکسوئید کزاز و واکسن بورد تاپروتویس به‌صورت ترکیبی تجویز می‌کنند. فرم ترکیبی یاد شده را DTP و یا واکسن سه‌گانه (ثلاث) نیز می‌نامند.

۲- بیماری کزاز

کلمه کزاز از ریشه یونانی تتانوس و از فعل تینو که به معنی کشیدگی گرفته شده است. عامل بیماری کلسترییدیوم تتانی است که یکی از گونه‌های مهم جنس کلسترییدیوم است. این باسیل در اکثر خاک‌های زراعی نقاط مختلف دنیا یافت می‌شوند. این باسیل با تولید دو نوع سم باعث بیماری‌زایی در انسان می‌شود. علائم بیماری کزاز را به نورو توکسین آن که بسیار سمی است نسبت می‌دهند. توکسین آن بسیار سمی است و با اضافه نمودن فرمالین به توکسین باکتری ماده‌ای به نام توکسوئید ایجاد می‌شود که فاقد خاصیت سمی بوده و خواص آنتی‌ژنی دارد. اتصال توکسین باکتری به بافت هدف (سیناپس‌های عصبی) باعث افزایش ایمپالس‌های عصبی در محل اتصالات سیناپسی شده و در نتیجه موجب گرفتگی و انقباض عضلات خواهد شد.

علائم بالینی به‌صورت گرفتگی عضلانی ظاهر شده که اغلب اولین اسپاسم در عضله فکی بروز کرده و

سپس انقباضات پیشرفت کرده و در سایر عضلات نیز بروز می‌کند. عوارض تنفسی در این بیماری شدید بوده و میزان مرگومیر ناشی از آن زیاد است. به دلیل انتشار وسیع عامل بیماری (کلستریدیوم تتانی) معمولاً آلودگی با اسپور باکتری زیاد است، ولی واقعیت این است که در اکثر موارد شرایط بی‌هوازی نیز موجود بوده تا باکتری فرصت تکثیر و رشد پیدا کند و بیماری علائم خود را ایجاد نماید. در حال حاضر ایمن‌سازی با توکسوئید این واکسن برای ایجاد ایمنی در انسان انجام می‌گیرد که در کودکان به‌عنوان بخشی از جدول واکسن‌های مربوط به بیماری‌های قابل‌پیشگیری و همراه با واکسن دیفتتری دوگانه خردسال (DT) و یا همراه با واکسن دیفتتری و سیاه‌سرفه (DTP) تزریق می‌شود و همچنین، در خانم‌های باردار همراه با واکسن دیفتتری دوگانه بزرگسال (Td) و یا در افرادی که زخم‌های مشکوک به آلودگی با کلستریدیوم تتانی دارند تجویز می‌شود.

۳- سیاه‌سرفه

نام سیاه‌سرفه به‌تنهایی شرح کاملی از بیماری است. سرفه همراه با صدای بلند (بازدم صدادار) مهم‌ترین علامت بالینی برای تشخیص این بیماری است. این بیماری به هرگونه سرفه شدید اطلاق می‌شود. عامل ایجادکننده بیماری کوکو باسیل‌های کوچک و گرم منفی هستند، بنام بوردتلا پرتوسیس که به مجاری فوقانی تنفسی متصل شده و فاکتورهای بیماری‌زای متعددی توسط این باکتری تولید می‌شود که منجر به ظهور علائم بالینی می‌شود.

بورددتلا پرتوسیس فقط در انسان یافت می‌شود و در اکثر موارد تنها توسط اشخاص انتقال می‌یابد که عفونت فعال داشته باشند. پس از سپری شدن دوره کمون باکتری علائم تنفسی شامل، عطسه، آبریزش بینی و سرفه شروع می‌شود.

در مرحله دوم نشانیها به سمت سرفه‌های غیرقابل کنترل پیش می‌رود. این بیماری در اکثر نقاط دنیا انتشار داشته و بیشتر در نواحی معتدل و در مناطق سردسیر به چشم می‌خورد. تمامی افراد در سنین مختلف به بیماری مبتلا می‌شوند ولی ابتلا به بیماری بیشتر مختص دوران نوزادی و کودکی است.

واکسن سلولی علیه بیماری سیاه‌سرفه از یک یا چند سویه بورددتلا پرتوسیس به دست می‌آید و واکسن آن به‌صورت یک آنتی‌ژن تنها به کار نمی‌رود و آن را عمدتاً به‌عنوان بخشی از واکسن DTP (واکسن ثلاث یا سه‌گانه) تزریق می‌کنند.

واکسن دوگانه یا توأم دیفتتری و کزاز

واکسن دوگانه یا توأم برای دو بیماری دیفتتری و کزاز است و در سنین بالای شش سال و در کودکان حساس به واکسن سه‌گانه از آن استفاده می‌شود. ترکیب واکسن دوگانه نیز شبیه واکسن سه‌گانه است با این تفاوت که عامل ضد سیاه‌سرفه را ندارد. این واکسن نیز در موسسه رازی تولید می‌شود. موارد استعمال:

اگر پس از تزریق واکسن سه‌گانه، کودک علائمی را که بروشور واکسن به‌عنوان علائم هشدار دهنده از آن یاد شده نشان دهد. در نوبت‌های بعدی به جای واکسن سه‌گانه باید واکسن دوگانه خردسالان (DT) را تزریق نمود. همچنین برای ایمن‌سازی کودکان بیش از شش سال و نوجوانان و بزرگسالان از واکسن توأم بزرگسالان (Td) استفاده می‌شود.

نقش واکسن در کنترل بیماری: (DT, Td, DTP)

هم‌اکنون ایمن‌سازی کودکان توسط توکسوئید دیفتتری در اکثر کشورهای جهان رواج دارد. به‌جز در مواردی، توکسوئید دیفتتری را به شکل یک آنتی‌ژن به‌تنهایی مورد استفاده قرار نمی‌دهند، بلکه همراه با توکوئید کزاز و واکسن بوردتلاپر توستیس به‌صورت ترکیبی تجویز می‌کنند. فرم ترکیبی یاد شده را DTP یا واکسن ثلاث می‌نامند. غالباً توکسوئید دیفتتری و کزاز را با نمک‌های نامحلول آلومینیوم همراه می‌سازند. جزء بوردتلاپر توستیس به‌عنوان یاور عمل کرده و باعث پاسخ بهتر سیستم ایمنی و تولید آنتی‌توکسین بیشتر علیه هر دو توکسوئید می‌شود. برای واکسیناسیون برنامه و زمان بندی‌های متفاوتی در کشورهای مختلف توصیه شده، اما تمامی تلاش‌ها جهت ارتقاء میزان آنتی‌توکسین به مقدار ۰/۰۱ واحد بین‌المللی در هر میلی‌لیتر است که می‌تواند در برابر سویه‌های توکسین زای کورینه باکتریوم دیفتتری حفاظت قابل توجهی ایجاد کند.

واکسن سلولی سیاه‌سرفه که از یک یا چند سویه به دست می‌آید، دارای سویه‌هایی است که در نهایت بتواند میزان غلظت باکتری در هر دز انسانی (نیم میلی‌لیتری) معادل کدورتی برابر با ۴۰ IU واحد بین‌المللی باشد. قبل از اضافه کردن یاور هر مجموعه از لحاظ وجود آگلوتینوژن‌های ۱، ۲ و ۳ مورد بررسی قرار می‌گیرد. این واکسن را همراه با دیفتتری و کزاز مورد استفاده قرار می‌دهند. تجویز دو یا سه دز از توکسوئید (هر دفعه به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر) و با فواصل زمانی مناسب می‌تواند در طی چند هفته موجب افزایش سطح آنتی‌توکسین در خون شده و ایمنی کامل ایجاد کند. میزان کافی و مناسب آنتی‌توکسین در بررسی‌های متفاوت بین ۰/۰۵ تا ۰/۱ واحد بین‌المللی در هر میلی‌لیتر گزارش شده، در حال حاضر مقدار ۰/۰۱ واحد بین‌المللی در هر میلی‌لیتر سرم مورد قبول است. ایمنی ایجاد شده پس از انجام دوره کامل مشتمل بر سه بار واکسیناسیون یک ایمنی پایدار است و می‌تواند مادام‌العمر باشد.

ملاحظات اقتصادی واکسن

بر اساس آمارهای موجود واکسن‌ها سالیانه از مرگ میلیون‌ها کودک در جهان جلوگیری می‌کند و البته تلاش‌های روزافزونی برای تولید واکسن‌های جدید و پیشگیری از دیگر بیمارها نیز در جریان است. گفته می‌شود با وجود واکسن‌ها در قرن بیستم، علاوه بر پیشگیری از مرگ و میر نوزادان، به‌طور متوسط امید به زندگی تا سی سال افزایش یافته است.

واکسیناسیون با واکسن DTP باعث سلامت بهتر کودکان در مدرسه خواهد شد و در نتیجه بزرگسالان نیز نیروی کاری سالم و مطلوب‌تری خواهند داشت. برنامه ایمن‌سازی در دنیا بیش از ۷۰٪ از جمعیت دنیا را پوشش می‌دهد این برنامه اشخاص را در برابر ۶ بیماری کزاز، دیفتتری، سیاه‌سرفه، سرخک، پولیو (فلج اطفال) و سل ایمن می‌کنند، بطوریکه مبتلایان جوان از ۲۳٪ در سال ۱۹۷۰ به کمتر از ۱۰٪ تا به امروز رسیده است. پوشش جهانی واکسیناسیون برای بیماری دیفتتری و کزاز و سیاه‌سرفه برای هر دز در حدود ۷۴ سنت بوده است.

میزان تولید واکسن DTP در سال طبق گزارش unicef در حدود ۶۰۰ میلیون دز است. در حال حاضر در دنیا به میزان ۷۴٪ از واکسن‌های انسانی توسط شرکت pfzier, GSK, Sanofi, Novartis تولید می‌شود و ۲۶٪ مابقی را دیگر کمپانی‌های بزرگ دنیا تولید می‌کنند.

از سوی دیگر، مطالعات اقتصادی مربوط به واکسن‌های درمانی و جدید غالباً توسط نهادهای دولتی و خصوصی صورت می‌گیرد. همچنین، در بررسی‌های ماهوی برآوردهای اقتصادی در این مطالعات، مشخص می‌شود در مطالعات مربوط به واکسن‌های جدید بیشتر متغیرهای مرتبط با کیفیت زندگی به‌عنوان

خروجی بخش سلامت پرداخته می‌شود و در بررسی آثار اقتصادی واکسن‌های سنتی و برنامه‌های متداول واکسیناسیون بیشتر از متغیرهای مرتبط با ناتوانی‌ها و اثرات مضر بیماری‌ها بر زندگی افراد جامعه استفاده می‌شود.

همچنین، تأثیرات اقتصادی واکسن‌های پیشگیرانه و سنتی غالباً همراه با اثرات نیروی انسانی شاغل در این بخش و زیر ساخت‌های نظام ایمن‌سازی به‌صورت توأم محاسبه می‌شود.

بر اساس برآوردهای بانک جهانی تنها چهار واکسن (BCG, DTP, MMR, OPV) سالیانه از مرگ دو میلیون کودک در جهان جلوگیری می‌کند همچنین طبق گزارش‌ها و مطالعات بانک جهانی سایر منافع و تأثیرات واکسیناسیون و سرمایه‌گذاری در تهیه و تأمین واکسن شامل موارد زیر می‌شود:

۱- بر اساس مطالعات بانک جهانی هر ۱۴ تا ۲۰ دلار سرمایه‌گذاری در بخش واکسیناسیون امید به زندگی و طول عمر افراد را یک سال افزایش می‌دهد.

۲- نسبت هزینه-فایده سرمایه‌گذاری در بسیاری از واکسن‌ها (نسبت بین منافع حاصل از عدم مراقبت‌های درمانی و سلامت افراد حاصل از واکسیناسیون به هزینه‌های تأمین واکسن و واکسیناسیون) بیش از دو است. به عبارت دیگر منافع ملی و اقتصادی سرمایه‌گذاری در این بخش دو برابر بیش از هزینه‌های آن است.

۳- سرمایه‌گذاری در بخش واکسیناسیون با توجه به افزایش سلامت افراد و به تبع افزایش کارآمدی جسمی، باعث افزایش درآمد نیز می‌شود. مطالعات بانک جهانی نشان می‌دهد، متوسط دستمزد افرادی که به‌طور کامل واکسینه می‌شوند حدود ۱۴ دلار بیش از افرادی است که واکسینه نشده‌اند.

۴- مهم‌ترین یافته تحقیقات بانک جهانی در زمینه واکسیناسیون، محاسبه نرخ بازده داخلی یا IRR این بخش از هزینه‌های اجتماعی دولت‌ها است بر این اساس نرخ بازده داخلی برنامه‌های واکسیناسیون در سال ۲۰۰۵ بالغ بر ۱۲/۴٪ بوده است که پیش بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۲۰ به نرخ ۱۸٪ بالغ گردد. در بررسی مقایسه‌ای این نرخ با نرخ بازده داخلی سرمایه‌گذاری در بخش آموزش ملاحظه می‌شود، سرمایه‌گذاری در بخش واکسیناسیون نرخ بازده بالاتری نسبت به بخش آموزش دارد، بنابراین منافع اقتصادی اجتماعی سرمایه‌گذاری در این بخش بالاتر از سرمایه‌گذاری در بخش آموزش است. البته باید توجه داشت که این برآوردها کلی بوده و نمی‌توان نتایج آن را به همه جوامع با استانداردهای بهداشتی متفاوت و پایه علمی مختلف تعمیم داد.

۵- تأثیرات واکسن‌ها از رویکردهای حذفی است که این موضوع در مقالات علمی در خصوص منافع و آثار واکسن‌ها قابل بررسی است.

در صورتی که واکسن‌ها از شبکه سلامت کشور حذف شود میزان مرگ و میر کودکان بشدت افزایش می‌یابد.

معرفی بیماری سرخک

واژه انگلیسی Measles که در زبان فارسی به آن سرخک اطلاق می‌شود احتمالاً از ریشه لاتین misellus و این کلمه نیز از لغت Miser که در لاتین به miserable می‌شود، گرفته شده است

سرخک بیماری حاد و بسیار مسری با انتشار جهانی است که غالباً به‌عنوان بیماری دوران کودکی

تلقی می‌شود، ولی ابتلا به آن در افراد بزرگسال فاقد ایمنی نیز امکان‌پذیر است و گاهی تظاهرات بالینی شدیدی نظیر آنسفالیت و پنومونی را به همراه دارد.

این بیماری که به عقیده محققین از قدمت چندانی برخوردار نیست، احتمالاً از موربیلی و ویروس‌های حیوانی منشأ گرفته است. از دیدگاه فیلوژنتیکی این ویروس شباهت زیادی به عامل بیماری طاعون گاوی دارد و به نظر می‌رسد در محیطی که انسان‌ها و گاوها در نزدیکی یکدیگر زندگی می‌کرده‌اند، تکامل یافته باشد. از آنجایی که بقاء ویروس سرخک نیاز به جمعیت زیادی از افراد حساس دارد، به عقیده بلاک این بیماری نخستین بار حدود ۲۵۰۰ سال قبل از میلاد در مراکز اولیه تمدن در خاورمیانه و در جمعیت‌های مستقر در کنار رودخانه‌ها، به سبب تراکم مناسب جمعیت انسانی زنجیره انتقال ویروس به افراد حساس، تکامل شده است.

رازی فیلسوف و پزشک مشهور ایرانی نخستین بار در قرن دهم میلادی، از جنبه بالینی بین آبله و سرخک تفاوت قائل شد و از سرخک با عنوان حصبه یا جوش در زبان عربی یاد کرد. در طی سال‌های ۱۲۰۰ - ۱ بعد از میلاد همه‌گیری‌های سرخک در اروپا و خاور دور به وقوع پیوست اما این بیماری برای اولین بار در سال ۱۲۲۴ به عنوان بیماری کودکان مورد توجه قرار گرفت. عوارض ناشی از سرخک نخستین بار در قرن ۱۸ توصیف شد و جیمز لوکاس جراح انگلیسی در سال ۱۷۹۰، اولین مورد آنسفالومیلیت ناشی از سرخک را در یک زن جوان گزارش داد.

سانویجز در سال ۱۷۶۳ کلمه موربیلی را صرفاً مختص سرخک دانست و علاوه بر آن نام روبئولا را به این بیماری اطلاق کرد. پس از کشف آمریکا توسط اروپائیان بیماری‌های دنیای قدیم نظیر سرخک و آبله به جمعیت‌های بکر و دست‌نخورده جدید راه یافت و در اثر ابتلا به این بیماری‌ها حدود ۵۶ میلیون نفر جان باختند. در سال ۱۸۴۶ پیترپانوم تحقیقات بسیاری بر روی همه‌گیری‌های سرخک در جزیره فارو به انجام رساند و از سرخک به عنوان یک بیماری به شدت مسری با دوره نهفتگی ۱۴ روز یاد کرد. وی همچنین در مطالعات خود به ایمنی مادام‌العمر ناشی از عفونت سرخک و مسیر انتقال ویروس از راه تنفس اشاره نمود.

در سال ۱۹۱۱ گلدبرگر و اندرسون با استفاده از ترشحات پالایش یافته از حلق بیماران مبتلابه سرخک در مرحله حاد، بیماری را به میمون ماکاک منتقل کردند و مسری بودن بیماری را بار دیگر به اثبات رساندند. در سال ۱۹۵۴ اندرس و پی‌بلز، برای اولین بار، موفق به جداسازی ویروس سرخک از طریق تلقیح خون پسر بچه مبتلابه سرخک به نام دیوید ادمونستون به کشت سلول اولیه کلیه جنین پریمات‌ها شدند و یافته‌های این دو محقق با آزمایشات سرولوژیک مورد تأیید قرار گرفت. پس از آن ویروس در شرایط آزمایشگاهی بر روی انواعی از سلول‌ها از جمله کشت بافت جنین جوجه رشد و سازش داده شد و در نهایت مطالعات انجام‌شده به تولید و گسترش واکسن کشته‌شده و تخفیف حدت یافته سرخک در اوایل دهه ۱۹۶۰ منجر شد.

از نظر طبقه بندی، ویروس سرخک به جنس موربیلی ویروس از زیر خانواده پارامیکسوویرینه، خانواده پارامیکسوویریده و راسته مونونگاویرالز تعلق دارد. تقسیم‌بندی جدید بر اساس شاخص‌های مورفولوژیکی، تشکیلات ژنومی، فعالیت‌های بیولوژیک پروتئین‌ها و شباهت‌های موجود در ترادف‌های کدکننده پروتئین‌ها صورت گرفته است. از دیدگاه شکل‌شناسی ویروس‌های سرخک به صورت ذرات چندشکلی، گاه کروی و حتی رشته‌ای با قطر ۳۰۰-۱۰۰ نانومتر مشاهده می‌شود، این ذرات با پوشش دولایه لیپیدی با ضخامت ۲۰-۱۰ نانومتر احاطه شده‌اند. بر روی پوشینه خارها یا زوائد گلیکوپروتئینی به نام پپلومر و به طول ۱۵-۹ نانومتر قرار دارند.

ژنوم ویروس سرخک از نوع RNA تک رشته‌ای یکپارچه با پتانسیل منفی و وزن مولکولی $4/5 \times 10^6$

دالتون است و با دارا بودن ۱۶۰۰۰ نوکلئوتید، شش پروتئین ساختمانی و دو پروتئین غیرساختمانی را کد می‌کند. علاوه بر این ژنوم ویروسی مناطق غیر کدکننده‌ای را در بر می‌گیرد که نقش تنظیمی در همانندسازی ژنوم، ترجمه، پردازش و ویرایش پروتئین‌های ویروس دارند. در دو طرف ژنوم ویروس ترادف‌های خارج سیستمی قرار دارند که ۶ ژن L و H و F و M و P و N را احاطه کرده‌اند و ترادف راهنما و دنباله نامیده می‌شوند. حضور این ترادف‌های کنترلی در دو انتهای ژنوم در فرآیند رونویسی و همانندسازی ضروری به نظر می‌رسد. در فاصله هر دو ژن، نواحی محافظت‌شده بین ژنی وجود دارد که کنترل رونویسی را عهده‌دار است.

اهمیت و ضرورت بیماری سرخک

سرخک یک عفونت معمول دوران کودکی در انسان است که از راه دستگاه تنفس انتشار می‌یابد. از ویژگی‌های بیماری می‌توان به دوره کمون ۱۴-۱۰ روزه و یک دوره پیش‌درآمد همراه با تب، آبریزش بینی، سرفه و کونژکتیویت و به دنبال آن ظهور دانه‌های ماکولوپاپولار پوستی اختصاصی ویروس، اشاره کرد. بروز دانه‌های جلدی هم‌زمان با ظهور پاسخ‌های ایمنی و پاکسازی ویروس و بهبودی با ایمنی مادام‌العمر در مقابل عفونت مجدد سرخک همراه است میمون‌هایی که به‌طور تجربی و یا در اثر تماس با انسان با سویه‌های وحشی آلوده شده‌اند بیماری مشابهی را نشان می‌دهند و به همین دلیل اکثر یافته‌ها در زمینه جزئیات آسیب‌زایی و مکان‌های تکثیر ویروس از مطالعه بر روی پرمات‌های غیرانسانی به‌دست‌آمده است.

تکثیر اولیه و انتشار ویروس

ویروس از طریق ذرات معلق (آئروسول) و یا قطرات آلوده دستگاه تنفسی انتشار یافته و از طریق دستگاه تنفسی وارد بدن می‌شود. عفونت اولیه در مسیر تنفسی و با تکثیر ویروس در سلول‌های پوششی نای و نایژه (برونش‌ها) و ماکروفاژهای مستقر در دستگاه تنفس آغاز می‌شود و سپس احتمالاً از طریق ماکروفاژها یا سلول‌های دندریتیک مستقر در دستگاه تنفس به بافت‌های لنفاوی موضعی انتقال می‌یابد. تکثیر و همانندسازی ویروس در گره‌های لنفاوی منطقه‌ای به ظهور ویرمی و گسترش ویروس از طریق خون و آلوده کردن اندام‌های مختلف منجر می‌شود.

نظواهرات بالینی سرخک و عوارض آن سرخک کلاسیک

دوره کمون سرخک ۱۴-۱۰ روز و علائم اولیه آن شامل تب، بی‌حالی، بی‌اشتهایی و متعاقباً سرفه، زکام و التهاب ملتحمه است. طول مدت مرحله مقدماتی بیماری ۲ تا ۳ روز است و در این هنگام لکه‌های کوچک قرمز با مرکز سفید مایل به آبی به نام دانه‌های کوپلیک در مخاط دهان ظاهر شده و تشخیص اولیه سرخک را امکان‌پذیر می‌سازد. مرحله مقدماتی با ظهور دانه‌های جلدی پایان می‌پذیرد. دانه‌های جلدی سرخک به‌صورت ماکولوپاپولار بوده، ابتدا در صورت و پشت گوش و سپس در تنه و اندام‌های تحتانی تظاهر می‌یابند و معمولاً ۴-۳ روز بعد از بروز ناپدید می‌شوند. درگیری گسترده بافت‌های لنفاوی ممکن است به تورم غدد لنفاوی بزرگی خفیف طحال و التهاب آپاندیس منجر گردد. چنانچه سرخک با عوارض جانبی همراه نباشد، بهبودی به‌سرعت پس از ظهور دانه‌های جلدی، به وقوع می‌پیوندد. از دیگر بیماری‌های ناشی از عفونت با این ویروس می‌توان به بیماری تنفسی، بیماری گوارشی،

بیماری عضله قلب، بیماری چشمی، بیماری عصبی شامل پان‌انسفالیت اسکروزدهنده تحت حاد (SSPE)، آنسفالومیلیت حاد منتشره ((ADEM در افراد خود ایمن، آنسفالیت ناشی از اجسام گنجیده سرخک (MIBE) در افراد دچار سرکوب ایمنی اشاره کرد.

آثار اقتصادی واکسیناسیون با واکسن سرخک ساخت رازی در ایران

اولین ایمن‌سازی در ایران بر علیه ویروس سرخک در سال ۱۳۴۵ با استفاده از سه سویهٔ ادمونستون B، بکنهام ۳۱ و شوارتز انجام پذیرفت. از سال ۱۳۵۵ از واکسن AIK-C که به رشد در سلول فیروبلاست جنین جوجه سازش داده شده بود، بر علیه سرخک استفاده شد. سپس این سویه در مؤسسه رازی به سلول دیپلوئید انسان عادت داده شد که از آن در کتاب Vaccines نوشته پلاتکین تحت عنوان AIK-HDC یاد شده است. این واکسن در افراد حساس به پروتئین‌های تخم‌مرغ هیچ‌گونه واکنشی ایجاد نمی‌کند و تکثیر آن در داخل بدن بهتر انجام می‌پذیرد.

در حال حاضر، واکسن سرخک در ایران به صورت تکی یا مونووالان و یا پلی‌والان و به همراه واکسن‌های سرخجه و اوریون (MMR) و بی‌والان همراه با سرخجه (MR) مورد استفاده قرار می‌گیرد. دوز اول واکسن سرخک در ۱۵ ماهگی و دوز دوم در ۱۸ ماهگی تزریق می‌شود. آر آن زمان تاکنون سالانه حداقل شش میلیون و حداکثر دوازده میلیون دز واکسن تولید و در اختیار وزارت بهداشت قرار گرفته شده است. از این طریق هر ساله از خروج مبالغ هنگفتی که می‌بایست به صورت ارز برای خرید واکسن مصرف می‌شود جلوگیری شده است.

آثار بهداشتی واکسن سرخک ساخت رازی در ایران

تا پیش از اجرای برنامه واکسیناسیون در ایران، موارد ابتلا به سرخک بین ۵۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰ گزارش شده و میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرخک در نقاط صعب‌العبور و روستایی حدود ۲۰-۱۰ درصد و بیشتر در سنین ۲-۱ سالگی بود. نخستین ایمن‌سازی بر علیه سرخک توسط شادروان دکتر نفیسی و همکاران وی تحت نظارت بهداری در سال ۱۳۴۵ صورت گرفت. در نیمه دوم سال ۱۳۴۶ با شروع واکسیناسیون بر علیه سرخک توسط وزارت بهداشت و همکاری مؤسسه رازی، میزان ابتلا به سرخک و مرگ‌ومیر ناشی از آن کاهش یافت. در سال ۱۳۴۹ واکسن سرخک توسط مؤسسه رازی در داخل کشور تهیه و با بکارگیری آن، حدود ۳۷ درصد از جمعیت حساس واکسینه شدند. تا سال ۱۳۵۷ موارد ابتلا به بیماری کاهش و سپس در فواصل سال‌های ۱۳۵۷ تا ۱۳۶۱ به تدریج افزایش یافت. از سال ۱۳۶۳ تا ۱۳۷۰، به‌کارگیری برنامه‌های واکسیناسیون سبب کاهش بیماری شد. از سال ۱۳۷۰ تا ۱۳۷۶ علی‌رغم اجرای برنامه واکسیناسیون در نقاط مختلف، اپیدمی‌های سرخک در مناطقی چون کرمان، سیستان و بلوچستان گزارش شد.

بر اساس آخرین گزارش مکتوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، میزان بروز سرخک در ایران تا سال ۱۳۷۶ به ۲/۴ درصد در هر هزار نفر جمعیت رسید. از آن زمان تا سال ۱۳۸۲ و پیش از اجرای برنامه واکسیناسیون عمومی توسط واکسن سرخک و سرخجه در سنین ۵ تا ۲۵ سال، تعداد موارد مثبت، ۶۵۸ نفر گزارش شد. پس از اجرای برنامه واکسیناسیون عمومی، تعداد موارد مثبت در سال‌های ۹۲-۸۳ حداکثر به ۳۵ نفر رسید. در حال حاضر بالای نود درصد در جمعیت جامعه ایران نسبت به ویروس سرخک ایمن هستند. این مسئله بدان معنی است که در صورت بروز و شیوع بیماری در جامعه بالای نود درصد سطح ایمنی خوبی داشته و در مقابل عفونت شدید مقاومت نشان خواهند داد.

آینده‌نگری و چشم‌انداز

برنامه ایمن‌سازی جاری کودکان علیه بیماری‌های قابل‌پیشگیری با واکسن از افتخارات نظام سلامت کشور پس از پیروزی انقلاب اسلامی است. موسسه رازی با تولید واکسن‌های متعدد مانند سرخک و در اختیار گذاشتن آن‌ها در اختیار برنامه ایمن‌سازی همگانی مملکتی نقش کلیدی در اجرای آن ایفا کرده است.

به‌موازات شکل‌گیری شبکه بهداشتی-درمانی در کشور و ایجاد ساختارهای لازم، برنامه گسترش ایمن‌سازی در سال ۱۳۶۳ با هدف ایجاد مصونیت فعال در کودکان گروه سنی زیر یک سال در برابر بیماری سرخک و بیماری‌های دیگری مثل دیفتی، کزاز، سیاه‌سرفه، فلج اطفال و سل آغاز شد.

در سال ۱۳۷۲ برنامه ایمن‌سازی هپاتیت B در برنامه گسترش ایمن‌سازی ادغام و از سال ۱۳۸۳ نیز پس‌ازآنجام ایمن‌سازی سرتاسری سرخک و سرخچه که طی آن ۳۳ میلیون نفر جمعیت رده سنی ۵ تا ۲۵ سال واکسینه شدند، واکسن سه‌گانه سرخک، سرخچه و اوریون جایگزین واکسن سرخک در برنامه ایمن‌سازی جاری کشور شد.

دستیابی به پوشش بالای ۹۵ درصد در سطح کشور و سطح شهرستان سبب شده تا بیماری‌هایی که در ۳۰ سال گذشته، موارد بالایی از مرگ‌ومیر کودکان جامعه را تشکیل می‌دادند، کاهش چشمگیری پیدا نمایند. موفقیت‌های چشمگیر در برنامه‌های پیشگیری و حذف سرخک در آینده نزدیک از مهم‌ترین دستاوردهای تولید واکسن سرخک و بوسيله موسسه رازی و استفاده آن در برنامه توسعه ایمن‌سازی در طی چهل سال گذشته بوده است و این در حالی است که پوشش پایین واکسیناسیون در کشورهای هم‌جوار و عدم دسترسی به واکسن مناسب سبب شیوع بالای بیماری‌های قابل‌پیشگیری با واکسن در آن کشورها شده است.

تولید واکسن باکیفیت و مطابق با استانداردهای جهانی علیه بیماری‌های قابل‌پیشگیری توسط واکسن در موسسه رازی یکی از موفق‌ترین فعالیت‌های انجام‌شده به‌منظور حفاظت کودکان و سایر گروه‌های هدف ایمن‌سازی و کاهش بار بیماری‌های مربوطه در کشور جمهوری اسلامی ایران بوده است.

بااین‌وجود، موسسه رازی بر آن شده است که با بهره‌گیری از دانش و فن‌آوری‌های نوین و گسترش و توسعه واکسن‌های جدید به‌منظور حفاظت هر چه بیشتر از کودکان و سایر گروه‌های هدف ایمن‌سازی در مقابل بیماری‌های قابل‌پیشگیری، نسبت به فراهم‌سازی مقدمات تجهیز آزمایشگاه‌های مدرن و منطبق با اصول تولید باکیفیت خوب گام‌های اساسی برداشته است. در این راستا هدف نهایی کوتاه‌مدت را کنترل، حذف و ریشه‌کنی بیماری سرخک با واکسن قرار داده است.

اهداف بلندمدت موسسه رازی تداوم وضعیت عاری از سرخک تا زمان ریشه‌کنی جهانی بیماری و حذف بیماری سرخک تا سال ۱۳۹۳ است.

واکسن سرخچه

تاریخچه

ویروس سرخچه عامل اتیولوژیک یک بیماری خفیف راش دار همراه با تب پایین، لنفادنوپاتی و بثورات موربیلی فرم کوتاه‌مدت است که برای اولین بار در اواخر قرن ۱۸ شرح داده شد و توسط Bergen پزشک آلمانی Rutheln نام گرفت (Fields 2007). اولین محققانی که بیماری را از دیگر اگزانتیم‌ها تشخیص دادند پزشکان آلمانی بودند، از این‌رو در زبان انگلیسی معمولاً عنوان سرخک آلمانی را به آن داده‌اند (Fields 2007, Vaccines 2012). در سال ۱۸۴۱، یک پزشک بریتانیایی اصطلاح Rubella یک نام لاتین به

معنی قرمز کوچک را ابداع نمود. برای ۱۰۰ سال بعدی بیماری سرخجه توجه کمی را به خود معطوف داشت، اما در سال ۱۹۴۱ Norman Gregg چشم‌پزشک استرالیایی آب‌مرورید مادرزادی را به سرخجه مادری ارتباط داد. گزارش‌های اپیدمیولوژیست‌ها و تراتولوژیست‌های استرالیایی، سوئدی، آمریکایی و بریتانیایی در سال‌های بعد نقش سرخجه در آب‌مرورید مادرزادی را تأیید کرده و همچنین متوجه ارتباط هم‌زمان بیماری قلبی و کری در نوزادان شدند. بنابراین سه‌گانه مشخصه سرخجه مادرزادی تعیین شد (Vaccines 2012).

جداسازی و کشت ویروس سرخجه توسط Neva و Weller (۱۹۶۲) در دانشکده پزشکی هاروارد، بوستون و Parkman و همکاران (۱۹۶۲) در موسسه تحقیقات نظامی والترید، واشینگتن DC انجام گرفت. گروه اول حضور ویروس سرخجه را توسط اثر سایتوپاتیک آن در سلول‌های آمیون انسان تعیین کردند، در حالی که گروه دوم یک روش وابسته به تداخل با رشد انتروویروس‌ها در کشت سلول کلیه میمون سبز آفریقایی (AGMK) را توسعه دادند.

اپیدمی وسیع سال‌های ۱۹۶۴ و ۱۹۶۵ در ایالات متحده که هزاران بارداری را تحت تأثیر قرار داد، منجر به شناسایی سندرم سرخجه مادرزادی (CRS) بسط یافته شد که هیپاتیت، اسپلنومگالی، ترومبوسیتوپنی، انسفالیت، عقب‌ماندگی ذهنی و ناهنجاری‌های متعدد دیگر را به ناشنوایی، آب‌مرورید و بیماری‌های قلبی توضیح داده شده قبلی اضافه کرد و در نتیجه آن تلاش‌های وسیعی در راستای تولید واکسنی مؤثر برای بیماری صورت گرفت (Vaccines ۲۰۱۲).

بین سال‌های ۱۹۶۵ و ۱۹۶۷ چندین سویه سرخجه تضعیف‌شده توسعه داده شد و به آزمایش‌های بالینی رسید و سرانجام در سال ۱۹۶۹-۱۹۷۰ واکسن سرخجه به صورت تجاری در اروپا و آمریکای شمالی مورد استفاده قرار گرفت. از اواخر دهه ۱۹۷۰ واکسیناسیون تأثیر عمده‌ای بر اپیدمیولوژی سرخجه و CRS داشته است.

خصوصیات بیولوژیک

ویروس سرخجه در حالت طبیعی دارای دامنه میزبان محدود (فقط انسان) است، اما در آزمایشگاه در طیف گسترده‌ای از سلول‌های اولیه، نیمه مداوم و مداوم با منشأ پستانداران رشد می‌کند. در سلول‌های آمیون انسان در سلول‌های مداوم از جمله کلیه خرگوش (RK-13) و کلیه بچه همستر (BHK-21) برای تشکیل پلاک مناسب هستند. حتی در این رده‌های سلولی، نمونه‌های تازه اغلب سایتوپاتیک نیستند و نیاز به انطباق توسط پاساژ سریالی دارند. (Fields 2007, Vaccines 2012).

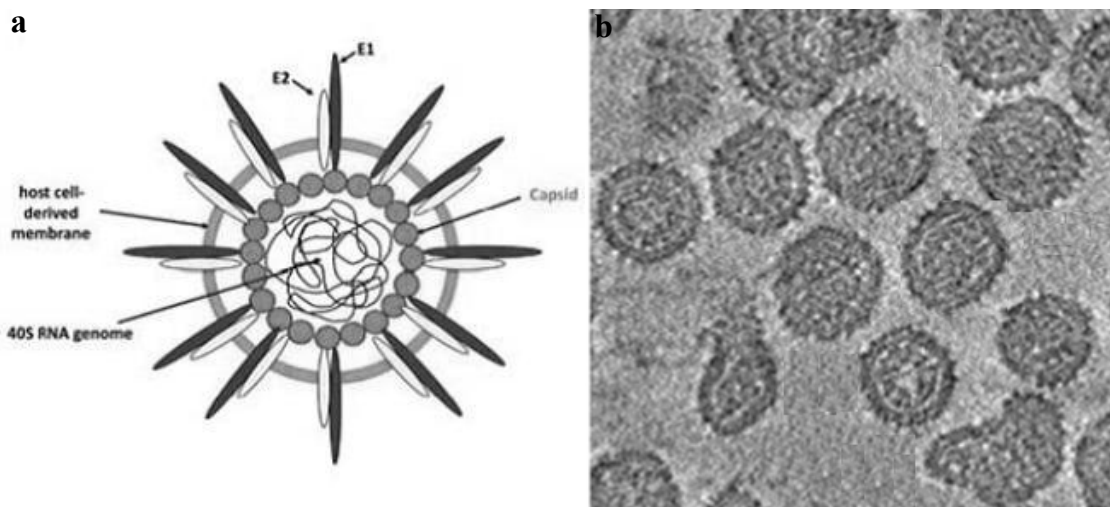
در هنگام کشت، تمام سویه‌های ویروس سرخجه کمی نسبت به دما حساس‌اند که باعث بازده بالاتر ویروس در ۳۵ درجه سانتی‌گراد نسبت به ۳۷ درجه سانتی‌گراد می‌شود. (Fields 2007).

بیماری‌زایی ویروس سرخجه

عفونت سرخجه اکتسابی دو ناحیه را تحت تأثیر قرار می‌دهد که در آن مداخله ایمنی می‌تواند مؤثر باشد. ناحیه اول در نازوفارنکس است جایی که ویروس اولین بار همانندسازی کرده و از آنجا به گره‌های لنفاوی محلی گسترش می‌یابد. ایمنوگلوبولین ترشحي (IgA)، آنتی بادی موجود در نازوفارنکس القا شده توسط بیماری قلبی یا واکسیناسیون، می‌تواند تکثیر مخاطی را مسدود کند. ناحیه دوم که گره‌های لنفاوی محلی است حدود یک هفته پس از شروع دوره کمون آلوده می‌شود که در آن زمان ویرمی می‌تواند با حضور آنتی‌بادی کسب‌شده به صورت فعال یا غیرفعال مسدود شود (Vaccines 2012). در حین ویرمی (حضور ویروس در خون و بروز تب) در یک زن باردار، ویروس اغلب جفت را آلوده

می‌کند. به نظر می‌رسد که همانندسازی در جفت مقدم بر عفونت جنینی باشد که منجر به ورود ویروس به داخل گردش خون جنین می‌شود و از آن طریق اندام‌های جنینی را آلوده می‌کند. آزمایش نشان می‌دهد که سلول‌های جنینی انسان از دودمان‌های بسیار مختلف نسبت به همانندسازی ویروسی حساس هستند و عفونت غیر سایتوپاتیک مزمن را توسعه می‌دهند. همین پدیده در بدن رخ می‌دهد، با این تفاوت که فقط چند سلول در هر زمان آلوده می‌شوند. در تعدادی از اندام‌ها، از جمله عدسی چشم، حلزون گوش و مغز آسیب ناشی از ویروس بیشتر سایتوپاتیک است. تخریب سلول‌های اندوتلیال منجر به واسکولیت و ایسکمی می‌شود.

به‌طور خلاصه، عمل ویروس سرخجه در اندام‌زایی توسط عوامل مختلفی و از جمله پاتولوژی داخل سلولی، مهار تکثیر و آپوپتوز واسطه‌گری می‌شود.



ویریون ویروس سرخجه: (a) نمای شماتیک ویریون سرخجه: (b) طبیعت چندشکلی ویروس سرخجه، ویریون‌ها در اندازه و شکل متغیر هستند.

تشخیص

تشخیص بالینی عفونت اکتسابی بسیار نادر است و بدون پشتیبانی آزمایشگاهی بی‌فایده است. آنتی‌ژن تهیه‌شده در موسسه رازی که قابل‌استفاده در تست‌های سرولوژی از جمله CF، NT، و HI است می‌تواند عفونت سرخجه را در آزمایشگاه به‌راحتی مورد تأیید قرار دهد این آنتی‌ژن به‌صورت لیوفیلیزه تهیه و توانایی نگهداری در شرایط آزمایشگاه را در زمان طولانی دارد. آنتی‌ژن یادشده قابلیت تشخیص محدوده قابل‌قبول برای مثبت و یا منفی نمونه را دارد.

جداسازی ویروس می‌تواند از خون و نازوفارنکس در طول دوره پیش‌درآمد و از نازوفارنکس برای تا دو هفته پس از بروز به دست آید. اگرچه احتمال بازیابی ویروس به‌شدت چهار روز پس از راش کاهش می‌یابد).

واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز (PCR) برای تشخیص RNA سرخجه به‌ویژه برای تشخیص قبل از تولد عفونت سرخجه جنین مفید است. رونویسی معکوس RT-PCR اجازه تشخیص سرخجه در طول راش، قبل از ظهور آنتی‌بادی‌های ایمنوگلوبولین M (IgM) را می‌دهد. روش (PCR) TaqMan real-time نیز برای تشخیص ویروس سرخجه استفاده می‌شود.

تشخیص سرولوژیک و اجازه اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها را با آزمایش مهار هم‌گلوتیناسیون (HI) می‌دهد.

تشخیص سرولوژیک وابسته به افزایش چهار برابر در تیتراژ IgG سرم بین نمونه‌های مرحله حاد و نقاهت یا حضور آنتی‌بادی IgM در نمونه‌های مرحله حاد است. برای اندازه‌گیری IgM، استفاده از الایزای جذبی ارجحیت دارد زیرا در این روش تمهیداتی برای جلوگیری از مثبت کاذب ناشی از آنتی‌بادی IgG، بکار گرفته شده و نتایج می‌تواند تا ۶ هفته بعد از عفونت حاد مثبت باشد.

عفونت سرخجه مادرزادی در نوزاد با تشخیص ویروس، ژنوم ویروسی، آنتی‌بادی‌های IgM، آنتی‌بادی‌های IgG با آویدیتی پایین، فقدان آنتی‌بادی‌ها علیه پروتئین E1، یا آنتی‌بادی‌های پایدار فراتر از زمان فروپاشی پیش‌بینی شده برای آنتی‌بادی‌های مادری منتقل شده به صورت غیرفعال، همراه است. نتیجه منفی PCR انجام شده روی نمونه‌های جنینی یا مایع آمنیوتیک در حین بارداری شاهد خوبی علیه عفونت داخل رحمی سرخجه است.

آثار اقتصادی واکسن در کنترل و همه‌گیری بیماری

قبل از اجرای برنامه‌های ایمن‌سازی، و واکسیناسیون سرخجه در دنیا به صورت اندمیک و فصلی منظم شیوع داشته است که در ماه‌های بهار در آب و هوای معتدل روی می‌داد. علاوه بر این اپیدمی‌های سرخجه در فواصل ۶ تا ۹ ساله، زمانی که جمعی از افراد مستعد به اندازه آستانه می‌رسیدند، رخ می‌داد. در کشورهای گرمسیری اپیدمی‌ها هنوز روی می‌دهند، اما فقدان برنامه‌های نظارت مؤثر، همراه با فقدان علائم بالینی جدی در کودکان مبتلا، ارزیابی آن‌ها را دشوار ساخته است. تنوع منطقه‌ای در سن ابتلا^۱ سرخجه، شیوع این بیماری و ظهور و شیوع اپیدمی‌ها توسط تراکم جمعیتی، فاکتورهای اجتماعی، اقتصادی و سطوح مراقبت‌های پزشکی در این جامعه سنجیده می‌شود. (در اروپا، تنوع گسترده‌ای در نفوذ عفونت سرخجه در بین کشورها وجود دارد و نرخ تولیدمثل بین ۳ تا ۸ است. بسیاری از عفونت‌های دوران کودکی بدون علامت یا بدون راش هستند و بنابراین شناخته نشده‌اند. در کشورهای جزیره‌ای و در کشورهایی که جمعیت کمتری دارند، سن متوسط عفونت سرخجه بالاتر است و بسیاری از کودکان در حالی که از دیدگاه سرمی منفی‌اند به بلوغ می‌رسند. تحت این شرایط، ورود ویروس به مکان‌هایی که در آن‌ها افراد جوان جمع می‌شوند، منجر به گسترش اپیدمی می‌شود (Vaccines 2012). اپیدمیولوژی سرخجه در کشورهای در حال توسعه را می‌توان از شیوع سرمی آنتی‌بادی‌های سرخجه استنباط کرد. در کشور ایران به دلیل استفاده از واکسن سرخجه رازی و واکسیناسیون همگانی کودکان و بانوان در سنین قبل از ازدواج عفونت سرخجه مادرزادی تا حد بسیار زیادی کاهش یافته و بالای ۹۰ درصد جمعیت حساس جامعه از این نظر ایمن هستند در کشورهایی که واکسیناسیون سرخجه انجام نشده و عفونت مادرزادی هنوز رایج است نوزادان بقا یافته سطوح بالایی از ویروس را برای ماه‌های زیادی پس از تولد پراکنده می‌کنند و یک منبع بالقوه را برای ماندگاری ویروس در طبیعت برای مدت نسبتاً طولانی تشکیل می‌دهند (Vaccines 2012). زنان مرتبط با جمعیت‌هایی که شیوع سرخجه در آن‌ها مکرراً رخ می‌دهد، مانند سربازان، کودکان در سن مدرسه، با احتمال بیشتری در معرض قرار می‌گیرند. در نتیجه، وابستگان ارتشی و معلمان مدارس در معرض خطر بالایی هستند. زنان باردار دارای کودکان بزرگ‌تر نیز در خطر بیشتری هستند.

هرچند شیوع‌های سرخجه می‌توانند ناگهانی باشند، اما غالباً تمام افراد حساس در جمعیت‌های بزرگ را از پای در نمی‌آورند و در نتیجه پیشینه در معرض شیوع سرخجه قرار گرفتن، لزوماً نشان‌دهنده ایمنی ضد سرخجه نیست. حتی مهم‌تر از آن ذکر این واقعیت است که ۱۰٪ تا ۸۵٪ از عفونت‌ها در شیوع‌های مختلف ناپیدا بوده یا حداقل بدون شواهدی از ظهور بیماری بودند. عفونت بدون راش در دوران بارداری

1. onset

نیز می‌تواند به بیماری جنینی منجر شود (Vaccines 2012). با این اوصاف استفاده او بیش از ۲۴۰ میلیون دز واکسن در راه پیشگیری از بیماری و عوارض ناخواسته از ابتلا و یا شیوع بیماری نه تنها باعث جلوگیری از خروج میلیون‌ها ریال ارز از مملکت شده است. بلکه با جلوگیری از عوارض بیماری مانند سندرم سرخجه مادرزادی و یا ناشنوایی و یا آب‌مروارید و ناراحتی‌های قلبی به شکل دیگری از هزینه‌های درمان بیماری‌های فوق کاسته است. و از این راه نیز منجر به صرفه‌جویی اقتصادی شده است. ارزش واقعی یک دز واکسن سرخجه وقتی مشخص خواهد شد که هزینه درمان هریک از نارسایی‌های ذکر شده در بالا محاسبه گردد. به بیان دیگر ارزش اقتصادی هر دز واکسن سرخجه معادل با هزینه درمان تمام عوارض ناشی از عدم وجود واکسن با کیفیت و همچنین عدم دسترسی به سلامت کامل ذهنی و حرکتی کودکانی خواهد بود که بدون تزریق واکسن با عوارض ناشی از عدم واکسیناسیون به دنیا می‌آیند.

اثر واکسیناسیون سرخجه در بهداشت عمومی

اهمیت موضوع سرخجه مادرزادی را می‌توان با نتایج حاصل از آخرین اپیدمی بزرگ آمریکا در سال‌های ۱۹۶۴ تا ۱۹۶۵ سنجید. به‌طور تخمینی ۱۲/۵ میلیون مورد سرخجه، از جمله حدود ۲۰۰۰ مورد انسفالیت رخ داد. بیش از ۳۰,۰۰۰ بارداری تحت تأثیر این اپیدمی قرار گرفتند و از این تعداد، حدود ۵۰۰۰ زن باردار تصمیم به سقط جنین پزشکی گرفتند که قطعاً دست کم گرفته شده و حدود ۶,۲۵۰ زن، جنین را با سقط‌های خود به خودی از دست دادند. ۲,۱۰۰ نوزاد مرده متولد شد و یا بلافاصله بعد از تولد درگذشتند. سرخجه ۹ مادرزادی در ۲۰,۰۰۰ نوزادی که سقط نشدند، رخ داد. از این تعداد ۱۱,۶۰۰ نفر ناشنوا، ۳,۵۸۰ نفر کور و حدود ۱,۸۰۰ نفر از نظر ذهنی ناتوان بودند. درمان‌گی تحمیل شده بر انسان با چنین آسیب شدیدی به‌خوبی قابل تصور است. هزینه‌های اقتصادی برای هر کودک مبتلابه سرخجه ۹ مادرزادی در حدود ۲۲۱,۶۶۰ دلار برآورد شده و کل هزینه اپیدمی می‌تواند ۱,۵ بلیون دلار تا سال ۱۹۶۵ باشد (Vaccines ۲۰۱۲).

قبل از استفاده از واکسن، اپیدمی‌های سرخجه حدود ۵٪ از جمعیت را درگیر می‌کردند، اگرچه تنها حدود ۱۰٪ از این موارد به مقامات بهداشت عمومی گزارش می‌شدند. تجزیه و تحلیل توزیع سنی در دوران پیش از واکسن ۶۰٪ موارد را در کودکان کوچک‌تر از ۱۰ سال و ۲۳٪ را در افراد بزرگ‌تر از ۱۵ سال نشان داده است. در ایران در زمینه شناسایی بیماری و میزان ایمنی جمعی پژوهش‌های بسیار زیادی انجام شده است. طبق تحقیقات انجام شده میزان ایمنی با سن تناسب مستقیم داشته، به‌طوری‌که در کودکان یک‌ساله به دلیل وجود پادتن مادری ایمنی ناشی از واکسن کمتر از دختران در سنین نوجوانی است. همچنین، در رابطه با ایمنی متعاقب واکسیناسیون بر طبق مطالعات زیاد انجام شده بالای نود درصد جامعه از نظر بیماری سرخجه دارای پادتن هستند و این امر به دلیل استفاده گسترده از واکسن سرخجه رازی و پوشش واکسیناسیون وسیع در کودکان و بانوان در معرض خطر است. طبق مطالعات انجام شده در خصوص کیفیت واکسن در همه کودکان واکسینه شده پادتن کافی ترشح شده و تعداد قابل توجهی از کودکان تا بیست روز پس از مایه‌کوبی ویروس سرخجه را از راه ترشحات حلق و بینی و حنجره دفع نموده‌اند. همچنین، واکسیناسیون در زنان جوان شهرنشین در حدود ۹۳ درصد و در روستانشینان ۸۹ درصد و در طبقات مرفه در حدود ۹۲ درصد ایمنی داده است.

تصویر سرخجه در جهان در حال توسعه، پیچیده است. اگرچه یافته‌های سرواپیدمیولوژی، شاهد میزان بالای عفونت در اوایل زندگی بوده است، استثناهای زیادی از جمله جمعیت‌های جزیره‌ای، چندین کشور غرب آفریقایی، شهر کلکته و مراکش وجود دارد. بنابراین شاید بتوان گفت سرخجه بیماری است که با امواج اپیدمیک می‌آید اما می‌تواند در یک منطقه برای مدتی وجود نداشته

باشد (Vaccines 2012).

جزئیات اپیدمیولوژی بیماری سرخجه مادرزادی فقط برای چند کشور جهان شناخته شده است. دسته‌های سرخجه مادرزادی در کشورهای در حال توسعه گزارش شده‌اند و شکی وجود ندارد که هر کجا زنان باردار فاقد آنتی‌بادی در معرض شیوع سرخجه قرار بگیرند، موارد سرخجه مادرزادی به دنبال آن خواهد آمد. آنچه در کشور ما از تحقیقات انجام شده برمی‌آید بیانگر این نکته است که در صد زنان فاقد آنتی‌بادی بسیار ناچیز شده است که پیامد تولید واکسن باکیفیت بالا و مصرف وسیع و گسترده در برنامه واکسیناسیون همگانی بوده است.

عوارض سرخجه

علائم مفصلی

شایع‌ترین عارضه سرخجه طبیعی درد مفاصل یا آرتریت حاد به خصوص در دختران نوجوان و جوان است. به‌طور کلی می‌توان گفت که ویروس سرخجه یک ویروس بسیار متمایل به مفصل است و یکی از چندین محرک ویروسی ایجاد دژنراتیو آرتریت مزمن است.

ترومبوسیتوپنی

عفونت‌های ویروسی می‌تواند با کاهش پلاکت‌ها توسط مهار تولید پلاکت و یا لیز کردن آن‌ها همراه باشد.

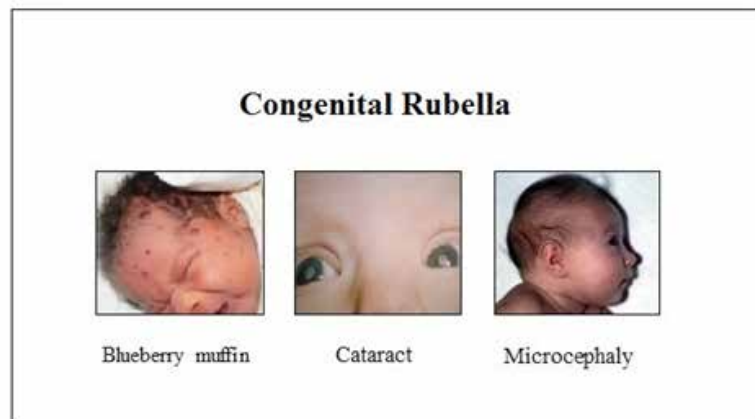
انسفالوپاتی

جدی‌ترین عارضه سرخجه پس از تولد، انسفالوپاتی یا انسفالومیلیت پس از عفونت است. با تخمین بروز یک در ۶۰۰۰ مورد از عفونت طبیعی، انسفالیت سرخجه به‌ندرت در کشورهای باسیاست‌های واکسیناسیون همگانی گزارش شده است.

دوره بیماری معمولاً در عرض چند روز به پایان می‌رسد و ۸۰٪ از بیماران به‌طور خودبه‌خود بهبود می‌یابند. در ۲۰٪ از بیماران که نجات نمی‌یابند، سیر بیماری به‌طور معمول شامل کما، دیسترس تنفسی، آپنه و سپس مرگ است که معمولاً در عرض چند روز پس از شروع علائم رخ می‌دهد (Fields 2007).

سندرم سرخجه مادرزادی

عفونت در دوران جنینی به دنبال انتقال از طریق جفت از مادر، عواقب وخیمی برای جنین در حال رشد دارد. به نظر نمی‌رسد که عفونت مادری کمی قبل از لقاح منجر به عفونت داخل رحمی شود. با این حال، هنگامی که عفونت پس از شروع بارداری روی می‌دهد، ویروس در پرزهای جفتی حدود ۱۰ روز پس از شروع راش در مادر حاضر بوده و می‌تواند در جنین پس از ۲۰ تا ۳۰ روز تشخیص داده شود. انتقال از طریق جفت در ۹۰٪ موارد در طی ۸ هفته اول بارداری روی می‌دهد و در سه‌ماهه دوم به پایین‌ترین سطح ۲۵ تا ۳۵ درصد سقوط کرده و دوباره نزدیک زایمان افزایش می‌یابد. (Vaccines 2012).



عوارض ناشی از سرخجه مادرزادی

شایع‌ترین تظاهرات بالینی سرخجه مادرزادی عوارض چشمی، قلبی و از دست دادن شنوایی هستند. در این راستا، بروز بالای ناشنوایی حسی عصبی (حدود ۸۰٪) آب‌مروارید در ۵۰ تا ۶۰ درصد نوزادان آلوده‌شده در ۸ هفته اول بارداری، تشخیص داده شده است. بیماری قلبی مادرزادی نیز در بیش از نیمی از نوزادان یافت شده و معمولاً به صورت مجراهای باز شریان ریوی یا تنگی دریچه قلب آشکار می‌شود. نقایص معمول دیگر شامل گلوکوم، رتینوپاتی، عقب‌ماندگی روانی حرکتی، پورپورای ترومبوسیتوپنی نوزادان، هپاتومگالی و یا اسپلنومگالی و عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی هستند. علائم نادرتر (رؤیت شده در ۵ تا ۱۰ درصد موارد) شامل آدنوپاتی، رادیولوسنت استخوانی، هیپاتیت و کم‌خونی همولیتیک هستند. بسیاری از تظاهرات بالینی سرخجه مادرزادی در هنگام تولد یا مدت کوتاهی پس از آن مشهودند که شامل راش ماکولوپاپولر آبی قرمز (پورپوریک) است و راش بلوبری مافین نامیده می‌شود. برخی از علائم بالینی، از جمله بزرگی کبد و طحال و یرقان گذرا هستند و در عرض چند هفته در نوزادان بقا یافته، برطرف می‌شوند. چنانچه کمی رشد داخل رحمی قابل‌رفع باشد، آهسته‌تر روی می‌دهد. دیگر نقایص به صورت عوارض دائمی و به‌طور کلی غیر پیش‌رونده از اثرات دوران جنینی ویروس سرخجه باقی می‌مانند. علاوه بر این، نقایصی وجود دارند که در بدو تولد شناسایی نشده و می‌توانند در دوران کودکی (عقب‌ماندگی ذهنی یا فیزیکی) و با در جوانی (دیابت نوع I) آشکار شوند (Fields 2007, Vaccines 2012).

واکسن سرخک سرخجه و اوریون (MMR)

در بسیاری از کشورها واکسیناسیون با واکسن سه‌گانه که شامل ویروس‌های سرخک سرخجه و اوریون (MMR) است، صورت می‌گیرد. فرمول سه‌گانه واکسن رازی (شامل ویروس سرخک تضعیف‌شده AIK عفونی کشت بافت TCID₅₀ 1000)، ویروس اوریون (HOSHINO (TCID₅₀ 5000) و ویروس سرخجه (TAKAHASHI (TCID₅₀ 1000) است. سه فرمولاسیون در اروپا و جاهای دیگر با سویه‌های ویروسی متفاوت اما با همین دوز عفونی در واکسن در دسترس هستند. در بعضی از مؤسسات دیگر دنیا (GlaxoSmithKline) شامل همان سه ویروس بوده اما غلظت ویروس اوریون حداقل در TCID₅₀ ۵۰۰۰ داده شده است. برای کسانی که ترجیح می‌دهند علیه اوریون واکسینه نشوند، یک ترکیب سرخک و سرخجه [MR] توسط موسسه رازی تولید شده است.

مایه سه‌گانه ضد سرخک و سرخجه و اوریون از سال ۱۳۷۰ هجری شمسی در موسسه رازی تهیه

شده است به‌طور خلاصه واکنش پس از تزریق مایه بسیار خفیف بوده و تنها تب یکی‌دوروزه و کمی بشورات که معمولاً دو هفته پس از تزریق مایه ضد سرخک دیده می‌شود در این کودکان مشاهده شده است. در یکی دو مورد هم ورم یک‌طرفه زودگذر غده بناگوش در هفته سوم پس از مایه‌کوبی دیده است. طبق تحقیقات انجام‌شده روی سرم کودکان واکسینه شده در سرم اکثر این کودکان شش هفته پس از مایه‌کوبی پادتن ضد هر سه بیماری وجود داشته است. و این بدان معنا است که کودکان از این نظر در مقابل هر سه بیماری ایمن هستند.

تولید واکسن سرخک سرخجه و اوریون (MMR)

ویروس سرخجه TAKAHASHI در کشت سلول تک لایه دیپلوئید انسانی یا WI-۳۸ یا MRC-۵ فیبروبلاست ریه جنین تولید شده است. در مورد کشت ویروس سرخک نیز از کشت سلول تک لایه دیپلوئید انسانی WI-۳۸ یا MRC-۵ فیبروبلاست ریه جنین و یا از کشت فیبروبلاست جنین جوجه عاری از عوامل بیماری‌زا (SPF)) استفاده می‌شود برای ویروس اوریون نیز از کشت فیبروبلاست جنین جوجه عاری از عوامل بیماری‌زا (SPF)) استفاده می‌شود. کشت‌های سلول تلقیح شده با بذر ویروس در ۳۰-۳۷ درجه انکوبه می‌شوند. پس از ۷-۴ روز از انکوباسیون اولیه، مقدار کافی ویروس در محیط رویی برای برداشت وجود دارد. محیط تازه اضافه‌شده و برداشت‌های بعدی می‌تواند هر ۳-۲ روز برای چندین هفته انجام شود. پایدار کننده‌ها به ویروس‌های برداشتی، اضافه می‌شود و به‌وسیله لیوفیلیزاسیون خشک می‌شوند. واکسن (MMR) نهایی اساساً عاری از سرم حیوانی است، واکسن هنگامی که لیوفیلیزه شود هاپروتونیک است. هنگام استفاده با آب مقطر استریل عاری از ماده نگه‌دارنده (۱/۰-۰/۵) ترکیب شده، که واکسن را به حالت نرمال یا کمی هاپروتونیک بازیابی می‌کند.

پایداری واکسن

واکسن مزبور در حالت یخ‌زده در 70°C یا 20°C بسیار پایدار است. در 4°C ، قدرت بقاء^۲ ویروس و نیز واکسن برای حداقل ۳ سال حفظ می‌شود. در دمای اتاق، حداکثر تا ۳ ماه پایدار بوده و بعد از آن افت قابل توجهی وجود دارد. واکسن در 37°C سه هفته دوام می‌یابد. واکسن باید در 8°C - 2°C و دور از نور نگهداری شود. ویروس پس از محلول شدن، ناپایدار است و باید طی ۸ ساعت استفاده شود.

نتایج واکسیناسیون و نقش واکسن رازی در کنترل بیماری

پاسخ‌های ایمنی

واکسیناسیون موجب القای آنتی‌بادی از هر دو کلاس IgM و IgG و پاسخ‌های ایمنی سلولی و همچنین پاسخ‌های IgA ترشحی می‌شود.

اکثر مطالعات در زمینه ایمنی‌زایی واکسن با اندازه‌گیری پاسخ‌های HI انجام شده است. اگرچه پاسخ‌های خنثی‌سازی می‌توانند از نظر بیولوژیک مهم‌تر باشند. توسط روش HI، ۹۵-۱۰۰٪ از افراد دریافت‌کننده واکسن سه‌گانه سرخک سرخجه و اوریون رازی، ۲۸-۲۱ روز پس از واکسیناسیون مقادیر آنتی‌بادی بالارونده سرم را با میانگین هندسی تیتراهای آنتی‌بادی از ۱:۳۰ تا ۱:۳۰۰ را بسته به روش تیتراسیون نشان می‌دهند.

القا آنتی‌بادی خنثی‌کننده به‌طور خاصی قابل توجه است و به‌طور منظم و بی‌درنگ پس از تزریق واکسن مشاهده می‌شود.

یک ویژگی مهم واکسن فوق توانایی آن به القای آنتی‌بادی IgA ترشحی در نازوفارنکس است و همان‌طور که مورد بحث قرار گرفته می‌تواند از عفونت مجدد با ویروس وحشی جلوگیری کند. این ویژگی واکسیناسیون با واکسن سه‌گانه ویروسی فوق را مشابه عفونت طبیعی می‌کند بدین‌صورت که ایمنی موضعی را القا می‌کند. پاسخ‌های IgA ترشحی با واکسیناسیون داخل جلدی با واکسن سه‌گانه ویروسی فوق به دلیل تکثیر ویروس در نازوفارنکس القا می‌شوند، آنتی‌بادی‌های IgA، تا چند سال پس از واکسیناسیون با ویروس‌های فوق شناسایی شدند.

بدون شک واکسیناسیون مانند بیماری با تولید اولیه آنتی‌بادی‌های کلاس Igm دنبال می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها بعد از یک ماه از واکسیناسیون به اوج می‌رسند و حدود یک ماه دیگر باقی می‌مانند اما ممکن است به مدت طولانی‌تر در سطوح پایین وجود داشته باشند.

پاسخ‌های ایمنی سلولی نیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. پرولیفراسیون لنفوسیت‌ها در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها ویروس‌های فوق سه هفته پس از واکسیناسیون، بدون سرکوب از دیاد حساسیت توبرکولینی، ظاهر می‌شود. پاسخ‌های سلولی نسبتاً کوتاه‌مدت نیز در دیگر مطالعات دیده شده‌اند. سایتوتوکسیسیته سلول T محدود به آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA) پس از ایمن‌سازی افزایش می‌یابد.

ویرمی بین ۱۱-۷ روز پس از تلقیح ویروس‌های فوق در قالب واکسن ثابت شده است با این حال، ویرمی پایین و ناپایدار و دفع حلقی ویروس مشهود است و از حدود ۷ تا ۲۱ روز پس از واکسیناسیون تیترا پایین معمولاً کمتر از ۱۰ PFU در هر سواب است. اوج دفع، تقریباً روز یازدهم پس از واکسیناسیون است. اگر به‌درستی آزمایش شود، اساساً تمام دریافت‌کنندگان واکسن دفع ویروس از نازوفارنکس را نشان می‌دهند.

آثار بهداشتی واکسن سه‌ظرفیتی MMR

پاسخ‌ها به هر سه ویروس به‌عنوان بخشی از ترکیبات MMR برابر با پاسخ‌ها بعد از واکسیناسیون هر ویروس به‌صورت منفرد و یا مونوالان به‌عنوان آنتی‌ژن واحد است. در واکسن‌های سه‌ظرفیتی سرخک-سرخجه و اوریون-سطوح آنتی‌بادی هر ویروس معادل با واکسن تک‌ظرفیتی را تولید می‌کنند. مطالعات مقایسه‌ای ترکیبات سه‌گانه واکسن سه‌گانه رازی (MMR) (مقادیر آنتی‌بادی بالارونده سرم عالی را نسبت به ستک تک ویروس‌ها در فرم مونوالان ه بعد از هر واکسن نشان داده‌اند.

به‌طور خلاصه، واکسن سه‌ظرفیتی MMR پاسخ‌های ایمنی را القا می‌کند که از نظر کیفیت مشابه اما از نظر کمیت کمتر از پاسخ‌های بعد از بیماری طبیعی هستند). ویروس زنده ویرمی و دفع حلقی را تولید می‌کند. اما هر دو مقدار کمی دارند و غیرمسمری هستند. پاسخ‌های آنتی‌بادی IgG و IgM به دنبال واکسیناسیون دیده می‌شود. عفونت طبیعی موجب آنتی‌بادی ترشحی در بینی می‌شود که می‌تواند در پیشگیری از عفونت مجدد مفید باشد

تداوم ایمنی از آثار مهم بهداشتی واکسیناسیون با واکسن سه‌ظرفیتی MMR رازی است

مطالعه شیوع سرمی و سلولی در مقابل واکسن رازی نشان داد که، ۱۰ سال پس از دریافت بیش از ۹۵٪ از دریافت‌کنندگان واکسن هنوز سروپازتیو بودند. مطالعه دیگر روی بقای آنتی‌بادی واکسن MMR رازی انجام شده روی افراد ۳۳-۱۷ ساله که در کودکی واکسینه شدند، آنتی‌بادی‌ها را در ۷۱٪ از کسانی که یک دوز دریافت کردند و ۹۹٪ از کسانی که دو دوز دریافت کردند نشان داد.

پیگیری زنان واکسینه شده قبل از بلوغ و یا در زمان بارداری نشان داد که بعد از ۲۰ سال حدود ۷٪ سرونگتیو و ۹٪ سروپازتیو ضعیف بودند. در مطالعه‌ای، تداوم خوب آنتی‌بادی‌ها تا ۱۰ سال پس از تلقیح

با ویروس سرخجه و اوریون واکسن رازی گزارش شده است. تداوم آنتی‌بادی و حفاظت همچنین به دنبال استفاده از سویه سرخک واکسن رازی دیده شد. در موارد نادر که بالای ۱۰ سال پس از دریافت سویه دنبال شدند، ۱۵٪ با تست HI منفی بودند، اما باین‌حال ایمنی مجدد باعث القای پاسخ‌های ثانویه شد. مطالعه پیگیر افرادی که با واکسن رازی واکسینه شده‌اند همچنین تداوم خوب آنتی‌بادی‌ها و فعالیت سلول T را نشان داد.

در بسیاری از مطالعات انجام‌شده روی تداوم پس از واکسیناسیون به نظر می‌رسد اکثر دریافت‌کنندگان واکسن آنتی‌بادی‌ها را حفظ می‌کنند. با توجه به عدم شیوع بیماری‌ها در کشور ایران که به خوبی واکسینه شده‌اند، تداوم حفاظت می‌تواند مرتبط با پاسخ‌های حافظه ایمنی باشد که محافظت‌کننده هستند. یک مطالعه کوچک اخیر تداوم خوب سلول‌های B خاطره را در بزرگسالان واکسینه شده با سرخجه موجود (به‌عنوان بخشی از MMR در واکسن رازی نشان داده است).

آینده‌نگری و چشم‌انداز در مورد واکسن چندگانه

از سال ۱۳۸۳ نیز پس از انجام ایمن‌سازی سرتاسری سرخک و سرخجه، واکسن سه‌گانه سرخک - سرخجه - اوریون (MMR) جایگزین واکسن سرخک در ایمن‌سازی جاری شد. اجرای برنامه ایمن‌سازی کودکان سبب شده تا بیماری‌هایی که در ۳۰ سال گذشته موارد بالایی از مرگ‌ومیر کودکان جامعه را تشکیل می‌دادند، کاهش چشمگیری پیدا کند.

واکسن‌های ترکیب‌شده یا همراه شده با واکسن سه‌گانه یکی از رویکردهای موسسه رازی در ارتباط با تولید واکسن است. چه از این طریق با یک‌بار تزریق واکسن می‌توان علیه چند نوع واکسن ایمنی ایجاد کرد.

وقتی واکسن سرخجه به کودکان در سن پیش‌دبستانی داده می‌شود، آن تقریباً همیشه همراه با واکسن سرخک و اوریون به‌عنوان واکسن MMR و یا اخیراً در واکسن سرخک اوریون سرخجه آبله‌مرغان (MMRV) است. نتایج عالی برای هر دو ترکیب واکسن به‌عنوان ترکیب واکسن سه‌گانه یا چهارگانه گزارش شده است. هیچ عارضه‌ای برای دادن MMR حتی در حضور ایمنی برای یک یا دو تا از ترکیبات آن وجود، با به‌کارگیری راهکارهای ذیل در راستای کنترل، حذف و ریشه‌کنی بیماری‌های هدف برنامه گام برداشته و جمهوری اسلامی ایران را در جایگاه والایی از نظر بهداشتی قرار داده است.

افزایش تولید واکسن در راستای ایمن‌سازی جاری کلیه کودکان از بدو تولد

- تولید واکسن و افزایش آن به‌منظور ارائه در برنامه‌های انجام ایمن‌سازی تکمیلی برای واکسن MMR با توجه به اهداف تعیین‌شده و دستیابی به پوشش بالا بیش از ۹۵ درصد در روزهای ملی ایمن‌سازی
- افزایش کیفیت واکسن و اجرای مقررات و استانداردهای جهانی به‌منظور شرکت در برنامه‌های مراقبت بیماری‌های هدف برنامه گسترش ایمن‌سازی

- موفقیت برنامه به‌وسیله اندازه‌گیری سطح پوشش ایمن‌سازی و کاهش میزان مرگ‌ومیر و ابتلا کنترل، حذف و ریشه‌کنی بیماری‌های قابل‌پیشگیری با واکسن مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

تأمین واکسن به‌مثابه مهم‌ترین عناصر لازم برای حذف سرخک و سرخجه و سرخجه مادرزادی به‌صورت انجام واکسیناسیون همگانی و نظارت اپیدمیولوژیک و ویرولوژیکی برای سرخک سرخجه و سرخجه مادرزادی، پوشش بالای نوزادان با MR یا MMR، دوز دوم در مراحل بعدی زندگی و یک برنامه برای واکسیناسیون بزرگسالان، یا در زمان بازدیدهای معمول برای دلایل دیگر یا در مبارزات جمعی^۳

است. مورد آخر می‌تواند فقط شامل زنان جوان یا زنان تا ۳۹ سالگی بسته به منابع باشد اما برای کنترل کامل‌تر، مردان نیز باید واکسینه شوند (Vaccines 2012)

آثار اقتصادی

ایمن‌سازی دوران کودکی یک سرمایه‌گذاری جهانی برای نجات زندگی سالیانه دو میلیون نفر در دنیاست. علیرغم پیشرفت‌های بسیار خوب در سطح جهانی، متأسفانه بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۷، همچنان سالیانه تعداد زیادی از کودکان دنیا در اثر بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن می‌میرند.

۲۵۰۰۰۰ نفر در اثر سیاه‌سرفه، ۷۰۰۰۰۰ نفر در اثر سرخک، ۲۰۰۰۰۰۰ نفر در اثر کزاز نوزادی، ۴۵۰۰۰۰ نفر در اثر هموفیلوس آنفلوانزا ۵۰۰۰۰۰۰ هزار نفر در اثر اسهال‌های ویروسی و ۵۰۰۰۰۰۰ نفر در اثر هپاتیت ب. این میزان معادل ۲۵ درصد کل مرگ‌های کودکان زیر ۵ سال در دنیا است که به راحتی قابل پیشگیری با واکسن است.

بر اساس برآورد وزارت بهداشت، میزان مرگ کودکان زیر پنج سال کشور در سال ۱۳۵۷، برابر با ۱۵۴ در هزار تولد زنده بوده که در سال ۱۳۸۹، به حدود ۲۰ در هزار تولد زنده کاهش یافته است. یعنی از اولین سال انقلاب تاکنون به میزان هفتاد درصد مرگ‌ومیر کودکان در اثر ابتلا به بیماری‌های قابل پیشگیری در اثر تولید و توزیع واکسن باکیفیت خوب کاهش یافته است. همچنین مصرف سالیانه حداقل ۶ و حداکثر ۱۲ میلیون دز واکسن MR یا MMR که معادل جلوگیری از میلیون‌ها دلار ارز از کشور است نقش مهمی را در عرصه اقتصادی کشور داشته است. وضعیت ایمنی جمعیت کشور در مقابل بیماری‌های فوق و پایداری آن علیرغم مرزهای پرخطر و ورود غیرقابل کنترل مهاجران فاقد ایمنی لازم از مهم‌ترین آثار اقتصادی تولیدات واکسن در موسسه رازی بوده که کماکان با این امید که دیگر هیچ کودکی ایرانی در اثر ابتلا به چنین بیماری‌هایی در کشور از بین نرود با ادامه تولید فرآورده‌های استراتژیک فوق همچنان این سنگر را حفظ کرده است.

واکسن اوریون

واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته اوریون به صورت واکسن منووالان اوریون، دوگانه سرخک-اوریون و سه‌گانه سرخک-سرخجه و اوریون در دسترس هستند که به صورت واکسن لیوفیلیزه تهیه می‌شوند. زمانی که حلال (آب مقطر استریل) به واکسن لیوفیلیزه افزوده می‌شود، به صورت محلول درآمده و باید فوراً مصرف گردد یا اینکه در صفر تا هشت درجه سانتی‌گراد و به‌دور از نور نگهداری شود و در صورت عدم مصرف پس از هشت ساعت دور ریخته شود.

تجویز واکسن به این صورت است که به ازای هر دز واکسن لیوفیلیز شده ۰/۵ سی‌سی از حلال همراه واکسن به ویال اضافه کرده و پس از حل شدن ۰/۵ سی‌سی زیر جلد تزریق می‌شود. واکسن لیوفیلیز شده باید در حرارت ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد دور از نور نگهداری شود. برای نگهداری به مدت طولانی می‌توان آن را در منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری کرد که در این صورت حلال مربوطه نباید فریز شود، ولی باید در دمای کمتر از ۲۵ درجه سانتی‌گراد و ترجیحاً در ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود.

واکسن لیوفیلیز شده در صورتی که دور از نور و درجه حرارت ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد (یخچال معمولی) و یا در درجه حرارت پایین‌تر (فریزر) نگهداری شود تا ۲۴ ماه پس از تاریخ تولید قابل نگهداری

است. واکسن تخفیف حدت یافته می‌تواند به‌تنهایی و یا به‌صورت سه‌گانه تجویز شود. این واکسن باعث ایمنی در ۹۵ درصد از افراد واکسینه شده می‌شود. واکسیناسیون بعد از یک‌سالگی و معمولاً در ۱۵ ماهگی انجام می‌شود و تزریق نوبت دوم نیز در سنین ۴ تا ۶ سالگی انجام می‌شود. واکسن در زنان باردار و یا هنگامی که احتمال بارداری می‌رود، در موارد پرتودرمانی و در هنگام استفاده از داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی نباید استفاده شود. واکسیناسیون در موارد تب شدید و یا عفونت‌های شدید تنفسی تا رفع بیماری و بهبود علائم باید به تأخیر افتد.

تاریخچه محصول

بیماری گوشک که در زبان فرانسه اوریون (Oreillon) و در انگلیسی ورم بناگوش همه‌گیر^۴ نامیده می‌شود، از ریشه لغت لاتین Mumps به معنی دهن‌کجی (Grimace) و من‌کردن (Mumbling) گرفته‌شده است. برای نخستین بار پنچ قرن قبل از میلاد مسیح، توسط بقراط^۵ به‌صورت یک بیماری همه‌گیر خفیف که از طریق تورم غیر چرکی غدد پاروتید و گاهی اوقات همراه با تورم دردناک یک یا هر دو بیضه قابل تشخیص است، توصیف شد. دکتر هامیلتون (Hamilton) در سال ۱۷۹۰ اولین کسی بود که درگیری CNS (سیستم اعصاب مرکزی) را در مبتلایان به اوریون ثابت کرد (۶-۳۸-۵۱).

در سال‌های ۱۸۹۳، ۱۹۰۶، ۱۹۰۷ و حتی بعد، مطالعات انجام‌شده توسط دانشمندان دیگر دلالت بر وجود یک کوکسی قابل‌کشت داشت که عامل اوریون معرفی شد، ولی بررسی‌های دقیق حاکی از این بود که این موجودات یا جزء فلور طبیعی هستند و یا عامل ثانویه هستند و از مایعات موجود در غدد بزاقی هم جدا نمی‌شوند. در سال ۱۹۱۴ در فرانسه، دانشمندی به نام گروند ((Grodon بزاق فرد مبتلابه اوریون را که در چند روز اول بیماری جدا شده بود، از صافی Berkefeld عبور داد و با تزریق درون صفاقی به میمون، پاروتیت (التهاب غدد بزاقی) را مشاهده کرد. در سال ۱۹۳۳، محقق بنام کرموگرانت (Kermogant) عنوان کرد که عامل اوریون، یک اسپیروکت است و از مایعات دهان و گلوی مبتلایان که از صافی عبور داده‌شده، می‌توان آن را جدا کرد ولی از CSF آن‌ها اسپیروکتی جدا نشد (۱-۴۷-۵۱).

در سال ۱۹۳۴ دو دانشمند بنام‌های جانسون ((Johnson و گودپاسچر (Goodpasture)) در یک مطالعه متوجه شدند که عامل اتیولوژیک اوریون یک ویروس است. آن‌ها به غدد بزاقی میمون رزوس، بزاق بیماران مبتلا را تلقیح کردند، پس از جداسازی غدد بزاقی زمانی که عصاره آن را به میمون‌ها و کودکان غیر مبتلا تلقیح کردند متوجه تورم غدد بزاقی در افراد سالم شدند. در نتیجه این مطالعه مشخص شد که عامل بیماری اوریون قابل‌عبور از فیلتر است. در سال ۱۹۴۵ هابل ((Habel و اندرز ((Enders موفق به کشت ویروس اوریون در جنین جوجه شدند و با تکثیر ویروس در جنین جوجه و کشت بافت، امکان تهیه واکسن غیرفعال و واکسن‌های زنده ویروسی فراهم شد.

برای نخستین بار در سال ۱۹۴۶ واکسن غیرفعال ویروس اوریون به‌صورت آزمایشی تولید شد و در داوطلبان انسانی در سال ۱۹۵۱ مورد آزمایش قرار گرفت. ویروس به‌وسیله فرمالین غیرفعال شده بود تا به‌عنوان عامل ایمنی‌زایی مورد آزمایش قرار گیرد. این واکسن باعث مقاومت افراد در برابر بیماری می‌شد ولی به دلیل اینکه دوره دوام نسبتاً کوتاهی داشت هیچ‌گاه به‌صورت گسترده مورد استفاده قرار نگرفت.

4. Epidemic Parotitis

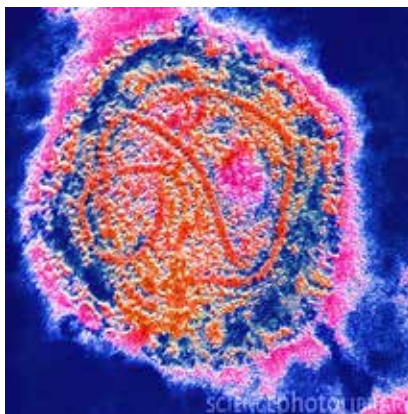
5. Hippocrates

مطالعات بعدی روش‌های مختلف جداسازی ویروس را شرح داد، استفاده از تلقیح به فضای آمیوتیک تخم‌مرغ جنین دار از اولین روش‌های متداول برای جداسازی این ویروس بوده است. سپس از کشت سلول برای جداسازی این ویروس استفاده شد و مشخص شد که آثار سایتوپاتیک (CPE) ویروس بر روی سلول شامل ایجاد سین سی شیا در اثر فیوز شدن سلول‌های مجاور بوده که منجر به تشکیل سلول عظیمی که محتوی تعداد زیادی هسته است، می‌شود. کشت ویروس در تخم‌مرغ جنین دار و کشت سلولی امکان تهیه سویه‌های واکسینال و ویروس زنده تخفیف حدت یافته را میسر ساخت.

در سال ۱۹۶۶ هیلمن (Hillman) و بانیاک (Bunyak) ویروس بیماری اوریون را در سلول‌های جنین جوجه کشت دادند و برای اولین بار واکسن تخفیف حدت یافته ویروس اوریون را تولید کردند. یک سال بعد واکسن تخفیف حدت یافته ویروس اوریون در آمریکا مجوز تولید گرفت و این واکسن که با تخفیف حدت سوش جریل لین (Jeryl Lynn) ویروس اوریون ساخته شده بود، باعث مصونیت طولانی‌مدت در برابر بیماری در بیش از ۹۰ درصد از افراد واکسینه شده شده و پس از آن در اکثر کشورهای توسعه‌یافته به‌عنوان بخشی از واکسن سه‌گانه به همراه سرخک، سرخچه در برنامه واکسیناسیون مورد استفاده قرار گرفت. در کشور ایران برای تولید واکسن اوریون، از بدو راه‌اندازی خط تولید واکسن یعنی از سال ۱۹۸۱ تا به الآن از سویه هوشینو (Hoshino) اهدایی کشور ژاپن استفاده می‌شود.

اهمیت بیماری

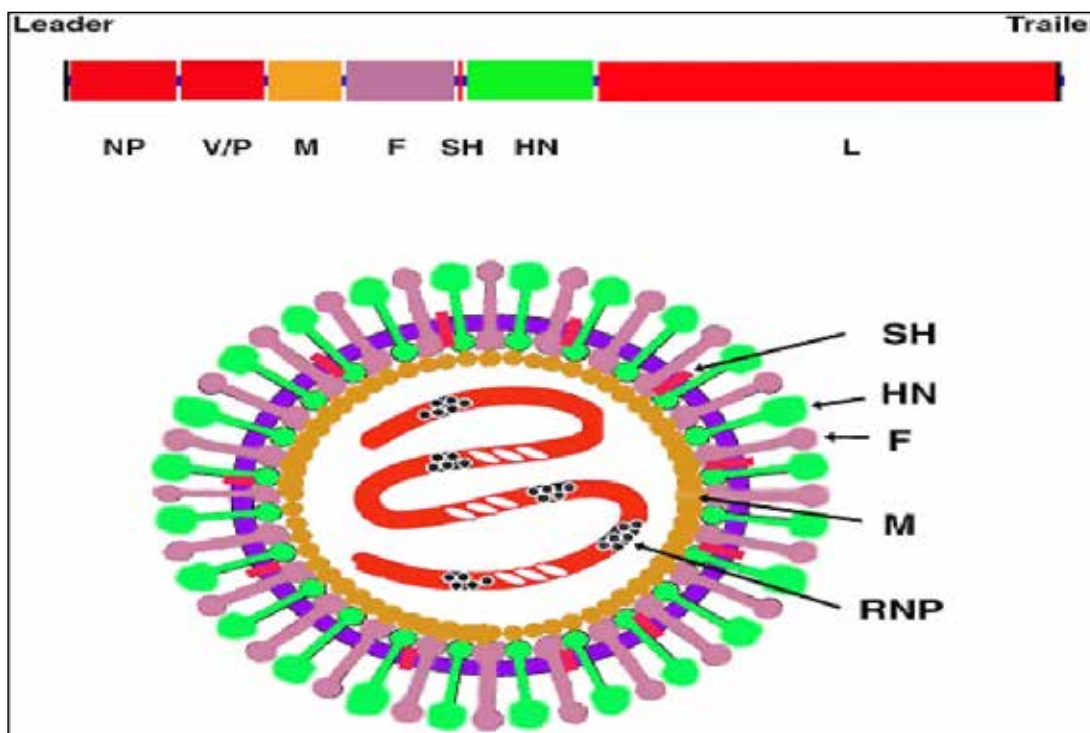
ویروس اوریون یک ویروس پوشش‌دار و پلئومورفیک بوده و توسط یک پوشینه که یک غشاء لیپیدی است، احاطه می‌شود. پوشش پارامیکسوویروس‌ها بسیار شکننده به نظمی آید و بر همین اساس این ویروس‌ها در برابر شرایط ذخیره‌سازی، حساس بوده و در زیر میکروسکوپ الکترونی مطابق شکل زیر با حاشیه نامنظم دیده می‌شوند.



تصویر میکروسکوپ الکترونی پارتیکل ویروس اوریون TE، Mumps virus

یک نمونه از پارتیکل شماتیک ویروس اوریون در شکل زیر نشان داده شده است. دو گلیکوپروتئین در سطح پوشش ویروس قرار می‌گیرند که گلیکو پروتئین بزرگ‌تر ویروس (HN)، دارای فعالیت نورآمینیدازی و هماگلوتینین بوده و لیگاند اصلی ویروس است و گلیکو پروتئین دیگر (F)، که گلیکو پروتئین ادغام نام

داشته و دارای فعالیت همولیزین بوده و بسیار شکننده است. ویروس از نظر آنتی ژنی پایدار است و تنها دارای یک سروتیپ است. RNA ویروس به تنهایی عفونت را نیست، اما اگر نوکلئوکپسید کامل وارد سلول هدف شود منجر به ایجاد عفونت در سلول می شود و این به دلیل نقش اساسی پروتئین های ویروس در ایجاد عفونت است.



پارتیکل ویروس اوربون

روش انتقال

انسان تنها میزبان طبیعی ویروس اوربون است. باین وجود تماس نزدیک بین کودکان و حیوانات دست آموز، در مواردی منجر به پاروتیت سگی ناشی از عفونت اوربون شده است. بیماری اوربون به شکل تجربی در میمون، سگ، گربه، راسو، خرگوش، خوکچه هندی، همستر شیرخوار و بالغ، موش سوری شیرخوار و موش صحرایی (رت) شیرخوار گزارش شده است. عفونت تجربی در میمون باعث ایجاد علائم مشابه با انسان می شود. مدل های حیوانی برای مطالعه سیکل زندگی ویروس ایجاد شده اند. این مدل ها همچنین پس از تزریق سویه های تخفیف حدت یافته مختلف به ارزیابی ایمنی زایی، کمک می کند. وجود ویروس اوربون با مشاهده اثرات سایتوپاتیک در لایه های سلولی مشخص می شود و با همالگوتیناسیون توسط گلبول های قرمز خوکچه هندی تأیید می شود. اثرات سایتوپاتیک ویروس اوربون در سلول آلوده منجر به تشکیل سین سی شیا و تخریب سلولی در طول ۶ تا ۸ روز می شود. استفاده از متد همادزورپشن (Haemadsorption) با استفاده از گلبول های قرمز خوکچه هندی در مورد سویه های فاقد CPE مشخص کمک کننده است).

بیماری زایی بیماری

ویروس اوربون از بزاق بیمار در حدود ۱۰-۷ روز یعنی ۶ روز قبل از بروز پاروتیت و ۵ روز پس

از بروز علائم بالینی دفع می‌شود. ویروس از طریق دهان یا مجرای تنفسی فوقانی توسط انتقال قطرات ناشی از ترشحات تنفسی آلوده وارد می‌شود، اگرچه ممکن است از طریق ملتحمه چشم نیز وارد شود. این ویروس ابتدا در سلول‌های اپیتلیال مجاری فوقانی تنفسی تکثیر می‌کند و سپس از طریق ویرمی عفونت به گره‌های لنفاوی مجاور و پس از آن به ترجمان‌های هدف دیگر منتقل می‌شود.

دوره کمون بیماری در حدود ۱۸ روز است ولی گاهی بین ۷ تا ۲۵ روز متغیر است. شروع بیماری با یک تب خفیف همراه بوده در حدود ۹۵ درصد موارد بیماری با پاروتیت همراه است. ترجمان‌های مختلف شامل بیضه، سیستم اعصاب مرکزی، اپیدیدیم، پروستات، تخمدان، کبد، پانکراس، تیروئید، کلیه، گوش داخلی، چشم، تیموس، قلب، غدد پستانی، ریه، مغز استخوان و مفاصل ممکن است در طی بیماری اوریون درگیر شود. این ارگان‌ها معمولاً پس از پاروتیت درگیر می‌شوند و علائم بالینی آن ممکن است قبل، همراه یا بعد از پاروتیت ظاهر شود.

به دلیل متغیر بودن دوره کمون بیماری، کنترل سرایت اوریون مشکل است. اختصاصی‌ترین یافته بالینی در موارد دارای علائم کلینیکی، پاروتیت است. در این بیماران علائم اولیه مانند بی‌اشتهایی و بی‌حالی، تب، سردرد، ضعف و به دنبال آن تورم غدد بناگوشی و سایر غدد بزاقی رخ می‌دهد. پاروتیت یک تا ۷ روز پس از آغاز علائم بالینی اولیه آشکار می‌شود و به‌طور معمول دوطرفه است، اگرچه ممکن است که یک غده یکتا دو روز زودتر متورم شود. معمولاً همراه با پاروتیت، تورم و قرمزی مجاری استنسن^۷ نیز مشاهده می‌شود که سلول‌ها پوسته‌پوسته‌شده و انکلوژیون‌های داخل سیتوپلاسمی و آنتی‌ژن‌های ویروسی در سلول‌های مجاری مشاهده می‌شود.

عوارض بیماری

عوارض بیماری اوریون ممکن است در مراحل مختلف عفونت با ویروس رخ دهد که اصولاً بروز عوارض در سنین بعد از بلوغ و در مردان بیشتر ممکن است مشاهده شود. اصلی‌ترین عوارض عفونت اوریون شامل موارد زیر است:

- اورکیت (تورم بیضه‌ها)
- پانکراتیت (التهاب پانکراس)
- مننژیت
- مننکو آنسفالیت
- عوارض کلیوی

سایر عوارض

یکی از عوارض بیماری اوریون از دست دادن شنوایی که معمولاً یک‌طرفه بوده و به علت التهاب گوش داخلی ایجاد می‌شود، است. آرتریت یا التهاب مفاصل به‌صورت یک پلی آرتریت مهاجر در بزرگسالان مبتلا ایجاد می‌شود. اما در کودکان نادر است و این عارضه بیشتر مچ‌ها، زانو، شانه و آرنج را درگیر می‌کند. میوکاردیت به‌طور معمول از موارد نادر عفونت اوریونی است و عفونت خفیف میوکارد بدون اینکه تشخیص داده شود ممکن است، رخ دهد. همچنین التهاب غدد تیروئید در مبتلایان بزرگسال نیز از عوارض این عفونت ویروسی است.

نقش واکسن اوریون در کنترل بیماری

بیماری اوریون انتشار جهانی دارد و منحصر به یک منطقه خاص نیست. این ویروس در تمام مدت سال به صورت اندمیک وجود دارد ولی شروع آن در اوایل بهار و اواخر زمستان افزایش می‌یابد. اپیدمی این بیماری در مراکز رخ می‌دهد که افراد مستعد، باعث تسهیل انتشار ویروس می‌شوند. بیماری اوریون بسیار مسری بوده و ویروس در اثر تماس مستقیم و از طریق قطرات تنفسی انتقال می‌یابد. این بیماری در سنین زیر یک‌سالگی شایع نیست و علت آن به دلیل دریافت ایمنی اکتسابی از مادر و مصون بودن در برابر عفونت است. بیش از نیمی از موارد گزارش شده بیماری اوریون را کودکان سنین ۵ تا ۹ ساله تشکیل می‌دهند. حدود یک‌سوم عفونت‌های ویروس اوریون بدون علامت است و افراد مبتلا به عفونت بدون علامت به‌طور معمول ایمنی در برابر ویروس کسب می‌کنند و خود منبعی برای انتقال عفونت به افراد دیگر هستند.

علیرغم اینکه ویروس اوریون دارای یک سروتیپ است ولی ژنوتیپ‌های متعددی از این ویروس در مناطق مختلف دنیا در گردش هستند. واکنش متقاطع بین این ژنوتیپ‌ها همیشه یکسان نیست و گاهی کاهش تیتراژ آنتی‌بادی علیه یک ژنوتیپ نمی‌تواند ایمنی مناسبی در بعضی از ژنوتیپ‌های دیگر ایجاد کند. این امر یکی از مهم‌ترین دلایل شکست واکسیناسیون است و سبب شده که ویروس کماکان در سراسر جهان در گردش باشد. طغیان‌های ویروسی حتی در کشورهای پیشرفته با پوشش واکسیناسیون مناسب نیز گزارش می‌شود. در کشورهای توسعه‌یافته عفونت اوریون مجدداً در حال شکل گرفتن بوده و در این کشورها با تغییر الگوی اپیدمیولوژی اکثریت موارد بیماری را افراد بالغ و نوجوان تشکیل می‌دهند.

مولکول‌تر اپیدمیولوژی اوریون از طریق شناسایی ژنوتیپ‌های مختلف بوده و بیش از یک ژنوتایپ ممکن است به‌طور هم‌زمان در یک ناحیه جغرافیایی در حال گردش باشد. در برنامه جهانی ایمنی‌زایی با واکسن زنده تخفیف حدت یافته اوریون که در ۱۰۶ کشور جهان تا سال ۲۰۰۰ میلادی اجرا شده بود در بسیاری از کشورها با پوشش واکسیناسیون بالا، کاهش شیوع اوریون به کمتر از یک مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت منجر شد.

نقش واکسن در ایمنی کودکان

تابه حال بررسی‌های بسیاری بر روی عملکرد سیستم ایمنی در پاسخ به واکنش‌های آنتی‌ژنی ویروس اوریون انجام شده است. این پاسخ‌ها از طرف هر دو سیستم ایمنی هومورال و سلولی اعمال شده و مؤثر بوده است. پس از یک‌بار عفونت با ویروس اوریون، ایمنی دائمی ایجاد می‌شود، زیرا که این ویروس فقط دارای یک سروتیپ است. پاسخ آنتی‌بادی در افرادی که به‌صورت طبیعی مبتلا می‌شوند، نسبت به اشخاصی که واکسن زنده تخفیف حدت یافته دریافت کرده‌اند، زودتر افزایش می‌یابد. پنج تا هفت هفته پس از واکسیناسیون آنتی‌بادی علیه ویروس در خون ظاهر می‌شود و با سنجش این آنتی‌بادی می‌توان ایمنی‌زایی واکسن تخفیف حدت یافته را ارزیابی کرد.

تشخیص آزمایشگاهی

شناسایی دقیق بیماری اوریون معمولاً بر پایه نشانه‌های بالینی مانند پاروتیت و انجام آزمایش‌های تأییدی برای اطمینان از تشخیص بالینی است. تشخیص کلینیکی اوریون بخصوص در موارد مننژیت و انسفالیت در صورت عدم وجود پاروتیت مشکل است، چراکه پاروتیت ممکن است در اثر عفونت سایر ویروس‌ها مثل کوکساکسی ویروس، پارا آنفولانزا و ویروس اپشتین بار نیز ایجاد شود. بنابراین، تشخیص

آزمایشگاهی ویروس اوربون به‌وسیله جداسازی و شناسایی ویروس و همچنین روش‌های سرولوژیک انجام می‌شود (۴۰-۷۷).

روش‌های سرولوژیک که اصولاً برای اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضدویروس اوربون به کار می‌روند شامل تست ممانعت از هم‌آگلوتیناسیون^۸، تست فیکساسیون کمپلمان، تست خنثی‌سازی سرم^۹، تست ELISA^{۱۰} و سایر تست‌های دیگر از قبیل (ایمنو فلورسانس^{۱۱}، رادیو ایمنواسی^{۱۲} RIA، همولیز در ژل^{۱۳}، PCR - RT^{۱۴}) است.

درمان

معمولاً در اوربون و عوارض ناشی از آن درمان به شکل علامتی و با توجه به علائم بیمار انجام می‌شود و درمان دارویی مؤثری وجود ندارد. درمان با مسکن‌های تب‌بر از جمله آسپرین و استامینوفن برای تسکین درد ناشی از التهاب غدد بزاقی و کاهش تب استفاده می‌شود. استفاده از کمپرس سرد بر روی ناحیه غدد بزاقی نیز احتمالاً درد را کاهش می‌دهد. درمان اورکیت با توصیه استراحت به شکل خوابیده و مصرف مسکن‌های حاوی کدئین انجام می‌گیرد. تزریق ایمنوگلوبولین تأثیری در پیشگیری از بیماری و یا درمان آن ندارد. در یک بررسی که بر روی گروهی از مردان بالغ که علائم پاروتیت را نشان می‌دادند، مشخص شد که تجویز ۲۰ سی‌سی ایمنوگلوبولین ضدویروس اوربون، به شکل داخل عضلانی که مبتلابه اوربون شده‌اند می‌تواند ۷/۸ - ۲۴/۲ درصد وقوع اورکیت را کاهش دهد. بنابراین، ایمنی درمانی با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و پلی کلونال با عیار بالا مشروط بر اینکه در مراحل ابتدایی بیماری مورد استفاده قرار گیرد، می‌تواند مفید باشد. همچنین، درمان با اینترفرون (آلفا) ۲ - ممکن است در موارد اپیدیدیمو اورکیت مورد استفاده قرار گیرد.

آثار بهداشتی استفاده از واکسن

بیماری اوربون به علت انتقال ویروس به‌وسیله ترشحات بزاقی و دستگاه تنفس، مایعات دفع شده و حتی اشیاء آلوده قابل‌سرایت بوده و یک بیماری واگیر تلقی می‌شود. بنابراین، رعایت موازین بهداشت فردی، اجتناب از تماس نزدیک و تا حدی جداسازی بیماران و انجام مراقبت‌های پزشکی می‌تواند احتمال سرایت بیماری را به حداقل برساند و در همه‌گیری‌ها مانع از توسعه بیماری شود. کنترل بیماری اوربون به دلیل متغیر بودن دوره کمون بیماری و همچنین حضور ویروس در بزاق قبل از شروع علائم کلینیکی و تعداد بالای افراد بدون علائم دشوار است. تاکنون دو نوع واکسن، غیرفعال شده توسط فرمالین (کشته‌شده) و زنده تخفیف حدت یافته برای بیماری اوربون به‌کاربرده شده است. واکسن غیرفعال شده به دلیل دوره ایمنی کوتاه‌مدت و اثر محافظتی کم مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. در حال حاضر ایمنونیزاسیون با واکسن زنده ویروسی ضعیف شده بهترین راه کنترل و پیشگیری از بیماری

8. Hemagglutination Inhibition

9. Seronutralization

10. Enzyme-Linked Immunosorbent assay

11. Immunofluorescence

12. Radioimmunoassay

13. Hemolysis-in-gel Test

14. Reverse Transcriptase- Polymerase chain reaction

است. در حال حاضر، تمام واکسن‌های مورد استفاده حاوی ویروس زنده تخفیف حدت یافته هستند. برای واکسن‌های زنده ویروس اوریون، پاساژ روی کشت سلولی جنین جوجه تخفیف حدت یافته به‌طور قابل توجهی باعث کاهش بروز بیماری و عوارض ناشی از عفونت با ویروس وحشی شده است. واکسن اوریون در شکل تک‌ظرفیتی یا مونووالان (فقط واکسن اوریون) و یا در ترکیب با واکسن ویروس زنده سرخچه (واکسن MR) و یا در ترکیب با واکسن‌های ویروسی زنده سرخچه و سرخک (واکسن MMR) در دسترس است. یک واکسن مؤثر و کارآمد باید حاوی مقدار کافی پارتيکل ویروسی باشد تا پس از واکسیناسیون پاسخ ایمنی سلولی و هومورال مطلوب در فرد ایجاد شود.

تاریخچه واکسیناسیون در جهان

در سال ۱۹۴۵ هابل و اندرز برای اولین بار موفق به کشت ویروس اوریون در جنین جوجه شدند و یک سال بعد، یعنی در سال ۱۹۴۶ موفق به تولید واکسن کشته‌شده شدند. این واکسن در ۸۰ درصد از افراد باعث کاهش بروز علائم بیماری می‌شد. اگرچه این نوع واکسن تا حدی در ایمنی‌زایی مؤثر بود اما به دلیل دوره کوتاه ایمنی‌زایی و تقویت ایمنی‌زایی مؤثر نیازمند تزریق واکسن یادآور بود و به همین دلیل این واکسن فقط تا اواخر دهه ۱۹۵۰ در ایالت متحده مورد استفاده قرار گرفت. در سال ۱۹۶۷، واکسن تخفیف حدت یافته سوش جریل لین در تخم‌مرغ جنین دار ایزوله شد و سپس با پاساژ بر روی سلول فیبروبلاست جنین جوجه تخفیف حدت یافت و پس از اخذ مجوز در ایالت متحده به‌طور گسترده در سراسر جهان مورد استفاده قرار گرفت. مطالعات بالینی متعدد صورت گرفته بر روی این سویه نشان داد که دارای کارایی بالایی است و باعث ایمنی‌زایی در ۷۳ درصد از افراد واکسینه شده می‌شد.

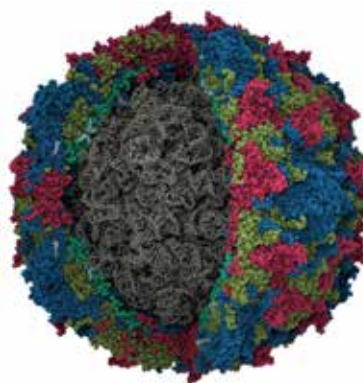
در بین تمام سویه‌های مختلف ویروس اوریون، مطالعات زیادی بر روی سه سویه جریل لین، اورابه AM۹ ((Urabe AM۹ و Kilham انجام گرفته است. از جمله سویه واکسینال جریل لین و دوسویه مشتق از آن به نام JI۲ و JI۵ به دلیل عدم گزارش مننژیت پس از واکسیناسیون با این سویه به‌عنوان یکی از بی‌ضررترین سویه‌ها که نوروویروانس آن به‌خوبی تخفیف حدت یافته شناخته شده است. در ضمن گزارش مننژیت آسپتیک پس از واکسیناسیون ۱ در ۸۰۰۰۰۰ مورد بوده است. همین‌طور سویه اورابه AM۹ که سال‌ها در تولید واکسن به کار می‌رفت، به علت موارد نسبتاً زیاد مننژیت پس از واکسیناسیون از لیست سویه‌های مجاز بسیاری از کشورها خارج شد.

تمام واکسن‌های اوریونی که هم‌اکنون مورد استفاده قرار می‌گیرند، حاوی ویروس‌های زنده تخفیف حدت یافته هستند. در حال حاضر بیش از ۱۰ سویه ویروسی تخفیف حدت یافته در سراسر جهان برای تولید واکسن به کار می‌روند. بیشتر واکسن‌های تولیدی حاوی حداقل ۱۰۰۰ CCID₅₀ پارتيکل ویروس اوریون در هر دوز واکسن هستند.

Hoshino Strain

این سویه ژاپنی برای تولید واکسن در کشت سلولی جنین جوجه تولید می‌شود و سویه‌ای است که در حال حاضر در ایران در موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی برای تهیه واکسن اوریون به کار می‌رود.

واکسن خوراکی فلج اطفال (OPV)



معرفی محصول

واکسن خوراکی فلج اطفال (OPV) برای ایمن‌سازی علیه بیماری فلج اطفال استفاده می‌شود. عامل بیماری ویروس فلج اطفال از جنس انتروویروس (*Enterovirus*) و خانواده پیکورناویریده (*Picornaviridae*) است. این ویروس شامل سه سروتیپ متفاوت (۱ و ۲ و ۳) بوده که دارای خصوصیات آنتی‌ژنیک متفاوت هستند. ویروس فلج اطفال بسیار کوچک (۲۷ تا ۳۰ نانومتر) بوده و پوشش آن دارای تقارن بیست‌وجهی است. ژنوم ویروس از یک قطعه RNA به طول تقریبی ۷۵۰۰ نوکلئوتید تشکیل شده است. واکسن OPV از ترکیب سروتیپ‌های ویروس با ماده پایدارکننده مناسب تهیه می‌شود. واکسن OPV به صورت سه‌ظرفیتی (Trivalent)، دو ظرفیتی (Bivalent) و یا تک‌ظرفیتی (Monovalent) تهیه می‌شود. هر یک از این واکسن‌ها در شرایط خاصی ممکن است استفاده شوند. استفاده از واکسن OPV همانند مواجهه طبیعی با ویروس فلج اطفال سبب شروع روندهایی می‌شد که نهایتاً منجر به ایجاد ایمنی همورال (سیستمیک) و مخاطی (موضعی) می‌شود. در ابتدا، آنتی‌بادی IgM به صورت غالب تولید می‌شود و از ۱ تا ۳ روز پس از واکسیناسیون قابل شناسایی است. سپس، این آنتی‌بادی در ۲ تا ۳ ماه پس از واکسیناسیون ناپدید می‌شود. تولید آنتی‌بادی IgG اختصاصی ویروس در همین زمان شروع می‌شود و می‌تواند در تمام طول عمر ادامه یابد و سبب ایمنی فرد شود.

تاریخچه محصول

امروزه ۱۲ تولیدکننده با استفاده از سویه‌های سابقین اقدام به تولید واکسن OPV می‌کنند. این تولیدکنندگان در کشورهای ایران، بلژیک، چین، فرانسه، اندونزی، ایتالیا، ژاپن، مکزیک، روسیه و ویتنام قرار دارند. هم‌اکنون بیش از ۴۰ سال از تولید اولین بچ واکسن خوراکی فلج اطفال در موسسه رازی می‌گذرد. پس از تولید و کنترل کیفی اولین بچ‌های واکسن توسط سازمان بهداشت جهانی و شخص سابقین، موسسه رازی مفتخر به کسب مجوز تولید به‌عنوان ششمین کشور تولیدکننده واکسن OPV شد. تولید این واکسن در ایران با تلاش جمعی از دانشمندان کشور از جمله مرحوم دکتر حسین میر شمس‌ی آغاز و به همت سایر محققین ادامه یافت. در طی این مدت، قریب به کل واکسن مصرفی در ایران توسط موسسه رازی تولید شده است. تاکنون مطالعاتی بر روی بهینه‌سازی شرایط تولید، فرمولاسیون و ارزیابی این فراورده صورت پذیرفته است. همچنین ارزیابی‌های ژنتیکی و فنوتیپی واکسن

موسسه رازی نشان‌دهنده‌ی مناسب بودن شرایط تهیه آن است. بررسی بچ‌های متوالی از برداشتی‌های واکسن با روش مولکولی علاوه بر روش معمول کشت، تأیید کننده‌ی عاری بودن ویروس‌های برداشتی از آلودگی میکوپلازما است. واکسن تولیدی در موسسه رازی در بستر سلولی دیپلوئید انسانی MRC-5 تهیه می‌شود. استفاده از بسترهای سلولی مطمئن از جمله سلول دیپلوئید MRC-5 می‌تواند از خطر انتقال عوامل ناخواسته بکاهد. استفاده از بسترهای سلولی پریماتهای غیرانسانی جهت تهیه‌ی واکسن فلج اطفال در سایر مناطق جهان موجب آلودگی بخشی از این جوامع به ویروس SV40 شده است.

آثار بهداشتی استفاده از واکسن فلج اطفال

در سال ۱۳۳۷ هجری شمسی دکتر صادق مختارزاده استاد دانشکده پزشکی دانشگاه تهران با بررسی بیش از سیصد مورد بیماری به افزایش نسبی موارد حاد تعداد مبتلایان به بیماری فلج کودکان اشاره کرده‌اند که از این عده ۲۱۷ نفر از شهر تهران و مابقی از دیگر نقاط کشور بوده‌اند. در سال ۱۳۴۸ دکتر رسول پورنکی در مقاله‌ای به این نکته اشاره نموده‌اند که با توجه به وجود پادتن فراوان در سنین مختلف مردم سراسر کشور بیماری فلج کودکان یک بیماری بومی ایران است. در سال‌های قبل از ۱۳۵۱ رقم مبتلایان از یک هزار مورد هم تجاوز می‌نموده است.

مطالعات صورت پذیرفته بر روی واکسن موسسه رازی نشان‌دهنده‌ی اثربخشی، کارایی و بی‌ضرری مناسب این واکسن است. از سال ۱۹۹۷ میلادی هیچ سویه‌ی وحشی داخلی (indigenous) و از سال ۲۰۰۱ میلادی هیچ موردی با منشأ خارجی (Exogenous) از ایران جدا نشده که خود مؤید اثربخشی واکسن است. قریب به پانزده سال است که کشور ایران با تلاش تولیدکنندگان واکسن فلج اطفال عاری از بیماری است. این در حالی است که کشورهای هم‌جوار همواره با موارد بیماری مواجه بوده‌اند.

اهمیت و ضرورت

بیماری فلج اطفال یک بیماری حاد عفونی است که توسط یکی از سه سروتیپ ویروس فلج اطفال ایجاد می‌شود. دهان راه ورود ویروس است. تکثیر اولیه ویروس در دهان، حلق و روده‌ها انجام می‌شود. سیستم اعصاب مرکزی ممکن است از راه جریان خون مورد حمله ویروس قرار گیرد. پولیو ویروس‌ها به انواع بخصوصی از اعصاب حمله می‌کنند و در جریان تکثیر داخل سلولی سبب تخریب این سلول‌ها می‌شوند. سلول‌های شاخه‌ی قدامی طناب نخاعی بیشتر درگیر می‌شوند، ولی در موارد شدید بیماری ممکن است گانگلیونهای خاکستری واسطه‌ای و حتی خلفی درگیر شوند.

دو نوع واکسن ایمن و مؤثر برای پیشگیری از فلج اطفال وجود دارد. واکسن غیرفعال شده (IPV) یا سالک اولین واکسنی بود که در سال ۱۹۵۲ توسط Jonas Salk ساخته شد. پس از کار آزمایشی بالینی وسیع بر روی واکسن، در نهایت در سال ۱۹۵۵ مجوز استفاده از آن صادر شد. دومین نوع واکسن، واکسن خوراکی تضعیف حدت یافته (OPV) است.

آینده‌نگری و چشم‌انداز

مهم‌ترین هدف برنامه ایمن‌سازی محافظت از گروه‌های در معرض خطر ابتلا به بیماری از طریق ایجاد میزان مؤثر آنتی‌بادی در بدن گیرندگان واکسن است. برای دستیابی به این هدف باید تلاش کرد که کلیه افراد گروه هدف در دسترس قرار گرفته و تحت پوشش برنامه قرار گیرند. پوشش بالای ایمن‌سازی در جامعه، علاوه بر ایمن نمودن تک‌تک افراد سبب ایجاد مصونیت

عمومی در جامعه هم می‌شود، به نحوی که اگر افرادی واکسینه نشده باشند نیز محافظت‌شده و خطر ابتلای آنان و بروز طغیان بیماری در جامعه کاهش می‌یابد. هرچند با اقدامات انجام‌شده در سال‌های اخیر و تولید کافی و باکیفیت واکسن فلج اطفال و ارائه آن به سازمان‌های درگیر همواره پوشش واکسن‌ها در سطح کشوری بالای ۹۵ درصد بوده است، لیکن برای دسترسی کامل به اهداف برنامه باید پوشش ایمن‌سازی گروه‌های هدف بالاتر از ۹۵ درصد در سطح هر شهرستان باشد. در غیر این صورت، وجود جمعیت‌های پراکنده از افراد غیر واکسینه در سطوح شهرستانی زمینه ایجاد طغیان‌های بیماری را فراهم می‌کند.

با توجه به ریشه‌کنی بیماری که از سال ۱۹۹۷ سابقه آن در ایران ثبت‌شده و همچنین ریشه‌کنی تیپ دو در جهان و ایران ضرورت تغییر برنامه واکسیناسیون از واکسن زنده به واکسن کشته از اولویت‌های برنامه‌های جهانی و موسسه رازی در ارتباط با تولید واکسن است. لذا، در این راستا چشم‌انداز موسسه رازی تولید واکسن دوگانه یا بی‌والان متشکل از تیپ‌های یک و سه به‌صورت زنده و هم‌زمان با آن تولید واکسن کشته فلج اطفال متشکل از هر سه تیپ است.

آثار اقتصادی واکسن فلج اطفال رازی در ایران

واکسن همانند یک فرآورده بیولوژیک است و لذا همانند هر داروی دیگری می‌تواند واکنش‌ها و عوارض ناخواسته‌ای را به همراه داشته باشد. واکسن‌ها برخلاف داروها به‌منظور حفظ سلامت افراد و توسط افراد سالم استفاده می‌شوند. چگونگی تولید واکسن باکیفیت بالا و تولید اقتصادی آن در میزان دستیابی به اهداف برنامه ایمن‌سازی نقش کلیدی دارد.

استفاده از تجهیزات مناسب برای تولید باکیفیت، افراد آموزش‌دیده و مجرب در خطوط تولید به همراه برقراری نظام تضمین کیفیت و کنترل و متعاقب آن ایمن‌سازی، از جمله عوامل مهم تضمین‌کننده حفظ کیفیت اجرای برنامه ایمن‌سازی هستند.

در صورت بی‌توجهی به این امر، اثربخشی ایمن‌سازی به میزان قابل‌توجهی کاسته می‌شود و هدف اصلی که محافظت افراد در برابر بیماری‌ها است، حاصل نخواهد شد. از روزهای آغازین تولید واکسن خوراکی فلج اطفال تاکنون نزدیک به نیم‌قرن می‌گذرد. تاکنون بیش از ۲/۵ بلیون دز واکسن در موسسه رازی تولید و کنترل و در اختیار برنامه واکسیناسیون همگانی قرار گرفته است. از این طریق نه‌تنها با جلوگیری از خروج بیش از چندین میلیون دلار در سال صرفه‌جویی ارزی را به همراه داشته، بلکه جلوگیری از بیماری افراد و فلج شدن کودکان که در صورت بیماری به دلیل عوارض بیماری بعضاً با درمان‌های گزاف قدرت زندگی عادی را نیز از دست می‌داده‌اند، از آثار اقتصادی این فرآورده است. اعطای سلامت به کودکان جامعه و قدرت حرکت به‌صورت طبیعی که با هیچ مقداری از ریال و یا دلار قابل جبران نمی‌تواند باشد از آثار اقتصادی تولید واکسن مزبور بوده است.

معرفی محصول (توبرکولین انسانی)

موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی با ۹۰ سال پیشینه، از نظر تنوع محصولات با بیش از ۷۰ نوع محصول، بزرگ‌ترین مرکز تولید واکسن و فرآورده‌های بیولوژیک در دنیاست و موسسه بیش از ۶۰ درصد نیاز کشور را در زمینه واکسن و فرآورده‌های بیولوژیک تأمین می‌کند که با این میزان تولید، نقش مؤثری در سلامت جامعه ایفا می‌کند. تولیدات موسسه در سه حوزه مصارف انسانی، مصارف دامی و طیور نقش ایفاء می‌کند. علاوه بر تولید واکسن در زمینه تولید آنتی‌ژن‌های تشخیصی نیز فعالیت می‌کند.

و یکی از موارد تشخیصی در بیماری سل استفاده از PPD یا توبرکولین است که کمپکسی از مجموعه پروتئینی است که از سه سویه انسانی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس DT, PN, C به دست می‌آید. موسسه رازی فناوری ساخت و تولید توبرکولین را از حدود ۴۵ سال پیش به دست آورده و دانش آن را بومی کرده این مسئولیت به عهده بخش تحقیق و تولید توبرکولین و مالیین موسسه رازی گذاشته شده است، و این بخش انواع توبرکولین‌های انسانی، گاوی و مرغی را تولید می‌کند و تولید توبرکولین انسانی با استفاده از سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکولوزیس انجام می‌پذیرد.

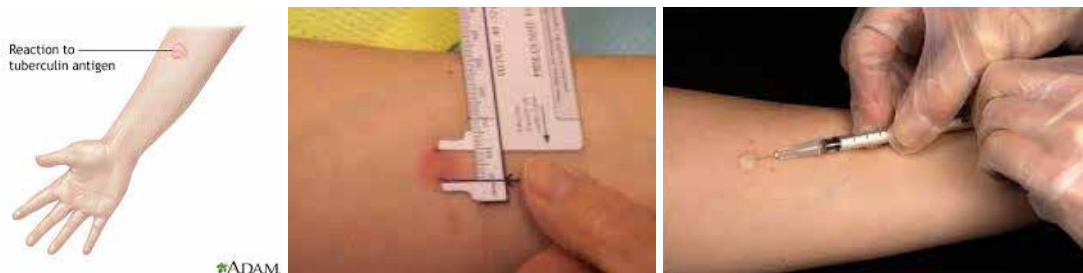
توبرکولین ماده‌ای است در مقابل اشعه ماوراءبنفش مقاومت می‌نماید و فقط خواص آن موقعی کم می‌شود که رقیق شود. لذا، آن را به صورت لیوفیلیزه یا غلیظ نگهداری می‌کند. از نظر شیمیائی توبرکولین را جزء مواد پروتئینی به شمار می‌آورند، زیرا همین مواد هستند که به وسیله اسیدتری کلرواستیک و سولفات آمونیوم رسوب می‌یابند. به عقیده زابیر خواص توبرکولین مربوط به مشتقات پروتئینی است و سایر ترکیبات پلی ساکاریدی و لیپوئیدی خاصیت مزبور را ندارند و برای بدن سالم به هیچ وجه اثری ندارند و برای مسلولین سه نوع واکنش کانونی، موضعی و عمومی ایجاد می‌کند و ضمناً پایدار نیز خواهند بود. هرچند به توبرکولین (پی - پی - دی) یا عبارت خالص معرفی می‌شود، اما در واقع مخلوطی از پروتئین‌ها و سایر ترکیبات آنتی زنی هستند.

توبرکولین انسانی در ویال‌های شیشه‌ای قهوه‌ای در حجم ۵ میلی‌لیتری حاوی ۵۰ دز توبرکولین تولید می‌شود. این توبرکولین از استوک غلیظ توبرکولین به همراه تویین، نمک طعام، گلیسرین، فنل، تامپون فسفات به دست می‌آید. تست و روشی که با استفاده از توبرکولین برای تشخیص به کار می‌رود. به نام تست مانتو معروف شده است. اصولاً استفاده از توبرکولین برای تست غربالگری و تشخیص افراد مشکوک به بیماری سل کاربرد دارد و به صورت زیر مصرف و تجویز می‌شود.

اساس تست مانتو تزریق داخل جلدی ۰/۱ میلی‌لیتر از توبرکولین انسانی با استفاده از سرنگ و سوزن استریل است. هر دز تزریق شامل ۵ واحد بین‌المللی است. چگونگی انجام تست مانتو به شرح ذیل است:

- ۱- محل توصیه شده برای تزریق در قسمت جلو ساعد یک سوم بالایی است.
 - ۲- ابتدا موضع مورد نظر را با یک ماده مناسب ضد عفونی نمایید. چند لحظه صبر کنید تا محل تزریق خشک شود.
 - ۳- برای تزریق ۰/۱ میلی‌لیتر توبرکولین ترجیحاً «از سرنگ انسولین یا سرنگ با سرسوزن شماره ۲۶ یا ۲۷ استفاده شود.
 - ۴- درپوش پلاستیکی ویال را با ماده مناسب ضد عفونی کنید. تا خشک شدن درپوش چند لحظه منتظر بمانید. پس از طی زمان فوق سوزن را به آرامی در داخل درپوش پلاستیکی وارد کنید و ۰/۱ میلی‌لیتر از آنتی‌ژن انسانی را به داخل سرنگ بکشید.
 - ۵- سرسوزن را با زاویه مناسب (۱۵ درجه) به نحوی که در بین جلد شود وارد کنید. در صورتی که سرسوزن در محل مناسب خود باشد در محل تزریق تاول رنگ پریده‌ای به ۱۰ میلی‌متر ایجاد می‌شود که پس از چند دقیقه محو می‌شود.
- پس از گذشت ۴۸ الی ۷۲ ساعت این تست قرائت می‌شود. حساسیت تنها با تورم قابل قبول است و قرمزی مورد قضاوت نیست. مشخصات تورم قابل لمس در محل تزریق باید به وسیله خط کش اندازه‌گیری و بر حسب میلی‌متر ثبت شود..

نتیجه	اندازه تورم در کل تزریق (mm)
منفی	۰-۵
مشکوک	۵-۹
+	۱۰-۱۹
++	۲۰-۲۹
+++	۳۰-۳۹



تاریخچه محصول

رابرت کخ متوجه شد مایع رویی کشت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس حامل موادی است که باعث پاسخ التهابی در بیماران آلوده به ارگانیزم می‌شود. این ماده PPD یا توبرکولین نامیده شد PPD پروتئینی تخلیص شده که توسط Florence seibert و همکاران آماده شد و اکنون این ماده در تشخیص عفونت قبلی با مایکوباکتریوم استفاده می‌شود.

در گذشته پزشکان برای تشخیص سل فقط متکی بر معاینات بالینی بودند حال آنکه در بیشتر موارد افراد مبتلابه سل فاقد علائم بالینی بودند. در سال ۱۸۶۸ ژان آنتونی ویلمن که یک جراح نظامی فرانسوی بود موفق شد، به‌صورت تجربی امکان انتقال بیماری سل را از خرگوش نشان دهد، ولی بزرگ‌ترین نقطه عطف در تاریخچه این بیماری، در ۲۴ مارس سال ۱۸۸۲ اتفاق افتاد که دکتر رابرت کخ در مجمع فیزیولوژیست‌ها در برلین، جداسازی عامل بیماری سل را اعلام نمود.

در سال ۱۸۹۰ کخ اعلام کرد ماده‌ای را از عصاره‌ی کشت میکرب سل بر روی محیط آبگوشت جدا کرده که هم در لوله کشت آزمایشگاهی و هم در بدن دام‌ها از رشد سل جلوگیری می‌کند، این ماده به توبرکولین شهرت یافت.

این توبرکولین توسط کخ از کشت مایکوباکتریوم سل در محیط گلیسرین دار تهیه و بعداً در اثر حرارت و تبخیر تغلیظ شد و یک‌دهم حجم اولیه رسید و سپس وی آن را از فیلترهای مخصوص گذراند. مایع به‌دست‌آمده قهوه‌ای‌رنگ بود این فرآورده مشتمل بر ترکیبات جداری، سیتوپلاسمی و اتولیتیکی متنوعی از باسیل‌های سل و نیز ترکیبات محیط کشت بود و چون اقدام خاصی برای جداسازی و تخلیص ماده یا مواد مؤثر این فرآورده انجام نمی‌شد، ماده به‌دست‌آمده در واقع مخلوطی از انواع ترکیبات حاصل از رشد میکروب سل همراه با ترکیبات محیط کشت بود. کخ معتقد بود جزء فعال توبرکولین، پروتئین و یا دست‌کم از ترکیبات وابسته به آن است. این توبرکولین را امروزه بنام توبرکولین قدیمی می‌شناسیم. طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، توبرکولین قدیمی یک پالوده تغلیظ شده حاوی فرآورده‌های محلول ناشی از رشد و انهدام باسیل سل رشد کرده در محیط مایع است و یک میلی‌لیتر از این توبرکولین معادل ۱۰۰/۰۰۰ واحد توبرکولین است. تولید این ماده آسان است ولی با معایب زیادی همراه است که به همین دلیل امروزه کاربرد این نوع توبرکولین منسوخ شده است.

مطالعه اولیه برای تولید PPD برای اولین بار توسط زایبر انجام پذیرفت زایبر در جریان مطالعات اولیه خود به کمک تکنیک الکتروفورز وجود تفاوت‌های اساسی در میزان پروتئینی و پلی ساکارید و نیز اسید نوکلئیک نمونه‌های مختلف این نوع توپرکولین را نشان داد، زایبر در سال ۱۹۳۲، توپرکولین استاندارد را تهیه کرد، ولی این محصول شامل مقدار قابل توجهی نوکلئیک اسید بود، او در تحقیقات بعدی سعی کرد تا میزان اسد نوکلئیک اسید را در محصول خود کاهش دهد و در نهایت در سال ۱۹۴۱ وی روش نهایی خود برای تولید توپرکولین استاندارد را منتشر کرد و تولید توپرکولین استاندارد (PPD-S) توسط زایبر تهیه شد و به‌طور گسترده در آمریکا در موارد انسانی استفاده شد.

در سال ۱۹۳۵، موسسه (Bureau Of Animal Industry) BAI در آمریکا از سه سویه انسانی مایکوباکتریوم توپرکولوزیس *DT, PN, C* که بر روی محیط گلیسرینه و آسپارژینه رشد کرده بودند در تولید PPD استفاده کرد، در سال ۱۹۳۸ (Veterinary Laboratory Of the Ministry Of Agriculture) VLA در ویرجیا از این سه سویه اقدام به تولید PPD کرد.

موسسه رازی در سال ۱۳۳۵ اقدام به تهیه این سه سویه انسانی مایکوباکتریوم توپرکولوزیس *DT, PN, C* از موسسه (Veterinary Laboratory Of the Ministry Of Agriculture) VLA در ویرجیا نمود. با توجه به این‌که از این سویه‌ها علاوه بر استفاده در مصارف پزشکی در انسان در گذشته برای تهیه و تولید توپرکولین پستانداری نیز استفاده می‌شد (توپرکولین پستانداری به همراه توپرکولین مرغی برای تشخیص بیماری سل در دام‌ها استفاده می‌شود ولی امروزه به‌جای توپرکولین پستانداری از توپرکولین گاوی استفاده می‌شود) و در سال ۱۳۳۶ برای اولین بار توپرکولین پستانداری با استفاده از این سه سویه انسانی مایکوباکتریوم توپرکولوزیس *DT, PN, C* به‌صورت آزمایشی تهیه و در سال‌های بعد بر اساس نیاز جامعه و درخواست وزارت بهداشت تولید توپرکولین انسانی در موسسه رازی آغاز شد و تست‌های کنترلی بر روی محصول نیز در بخش توپرکولین راه‌اندازی شد و با توجه به مدارک موجود در سال ۱۳۴۶ میزان تولید توپرکولین پستانداری و مرغی به ۱۵۰۴۳۵ دز و تولید توپرکولین انسانی در سال ۱۳۴۸ به ۳۲۴۵۰ دز رسید و تا به امروز نیز تولید توپرکولین انسانی با این سویه‌ها همچنان ادامه دارد و سالیانه به‌طور متوسط بنا بر درخواست وزارت بهداشت و نیاز مراکز درمانی خصوصی و مراکز تحقیقاتی یک میلیون دز توپرکولین انسانی تهیه می‌شود.

اهمیت و ضرورت

بیماری سل یک بیماری بسیار قدیمی است و سال‌هاست که انسان‌ها را از بین می‌برد. این بیماری اگر درمان نشود کشنده است. ضمناً هر بیمار سلی می‌تواند سالانه ۱۰ تا ۱۵ نفر دیگر را در خانواده و نزدیکیان خود آلوده کند. در صورتی که با تشخیص به‌موقع و درمان صحیح بیماران مبتلابه سل، به‌راحتی می‌توان با این بیماری مبارزه کرد.

سل یک بیماری باکتریال است که به‌وسیله مایکوباکتریوم توپرکولوزیس (و گاه اعضای مایکوباکتریوم توپرکولوزیس کمپلکس شامل مایکوباکتریوم بویس و مایکوباکتریوم افریکانوم) ایجاد می‌شود. این ارگانیسم‌ها همچنین تحت عنوان Tubercle Bacilli (به‌واسطه ایجاد ضایعاتی با نام توپرکل) و یا باسیل اسید فاست (AFB) شناخته می‌شوند. باسیل سل می‌تواند در بافت‌ها به حالت خفته در آمده و برای سال‌ها در همین وضعیت باقی بماند. عفونت سلی (یا آلودگی به میکروب سل) زمانی اتفاق می‌افتد که فرد باسیل سل را در بدنش حمل کند، اما تعداد باکتری‌ها کم بوده و در حالت خفته قرار داشته باشند. در این حالت، این باکتری‌های خفته تحت کنترل سیستم دفاعی بدن بوده و باعث بیماری نمی‌شوند. بسیاری از مردم جهان به این عفونت دچار بوده و در عین حال سالم هستند.

بیماری سل حالتی است که در آن یک یا چند ارگان بدن بیمار شده و ابتلای خود را با بروز علائم و نشانه‌های بالینی متظاهر می‌کنند که این امر به دلیل آن است که باسیل‌های سل موجود در بدن شروع به تکثیر نموده و تعدادشان به حدی می‌رسد که بر دفاع بدن غلبه می‌کنند. مهم‌ترین منبع عفونت، بیماری است مبتلا به سل ریوی (pulmonary TB) که سرفه می‌کند و معمولاً دارای گسترده خلط مثبت است. سرفه در چنین فردی سبب ایجاد ذرات کوچک عفونی می‌شود که این ذرات از ترشحات تنفسی، با قطری بین ۵-۱ میکرومتر حاوی باسیل‌های سل تشکیل شده‌اند. هر سرفه قادر است تا ۳۰۰۰ ذره عفونی را تولید کند. این ذرات عفونی همچنین می‌توانند از طریق صحبت کردن، عطسه، تف کردن و آواز خواندن در هوا منتشر شده و مدت‌ها به صورت معلق در هوا باقی بمانند.

تابش مستقیم نور خورشید ظرف مدت ۵ دقیقه باسیل سل را می‌کشد، اما این‌ارگانیسم‌ها می‌توانند مدت‌ها در تاریکی زنده بمانند. به همین دلیل است که انتقال عموماً در مکان‌های بسته صورت می‌پذیرد. ذرات عفونی یادشده به قدری کوچکند که از مکانیسم‌های دفاعی برونش‌ها و مجاری تنفسی عبور کرده و به آلوئل‌های ریوی - یعنی محلی که در آن تکثیر باسیل‌ها و عفونت آغاز می‌شود، راه می‌یابند. سل از طریق غذا، آب، تماس جنسی، تزریق خون یا نیش حشرات انتقال نمی‌یابد.

خطر عفونت سلی در هر فرد به دو عامل «میزان مواجهه با ذرات عفونی» و «حساسیت فرد نسبت به عفونت» بستگی دارد. این خطر در یک فرد حساس، در صورت تماس نزدیک، طولانی و زیر یک سقف با بیمار مبتلا به سل ریوی اسامیر خلط مثبت بالاست. در حالی که خطر انتقال عفونت از فرد مبتلا به سل ریوی اسامیر خلط منفی کم و از بیمار مبتلا به سل خارج ریوی از آن هم کمتر است.

از راه‌های مبارزه با این بیماری می‌تواند به شناسایی افراد مبتلا و درمان آن‌ها با داروهای ضد سل، شناسایی افراد آلوده که، هنوز به سل مبتلا نشده‌اند، واکسیناسیون توسط واکسن ب‌ت‌ث ارتقاء آموزش‌های بهداشتی و سطح اقتصادی فرهنگی در جامعه اشاره کرد.

درمان این بیماری از حدود ۲۵ سال پیش در ایران رایگان شده است و از طریق چهار آنتی بیوتیک خوراکی این درمان انجام می‌شود که باید به صورت ناشتا این آنتی بیوتیک‌ها میل شوند. درمان شش ماه تا یک سال طول می‌کشد ولی آلودگی مایکوباکتریایی تا آخر عمر باقی می‌ماند. پس از درمان سل، هیچ عارضه‌ای از آن به جا نمی‌ماند. سازمان بهداشت جهانی روشی به نام داتس DOTS را که در حال حاضر به کشورهای جهان به ویژه کشورهای در حال توسعه از جمله ایران پیشنهاد کرده و ایران به عنوان کشور پیش‌تاز در منطقه، اکنون بیشتر از ۲۵ سال است در همه مراکز بهداشتی درمانی، با اجرای داتس در کنترل مبتلایان به سل موفق بوده است. در این روش، نمونه سه نوبت خلط از فرد مشکوک به سل گرفته می‌شود و در صورت تأیید بیماری، درمان دارویی و همچنین پی‌گیری بیمار تا درمان کامل، رایگان و سرپایی و بی‌نیاز به بستری شدن بیمار، انجام می‌شود. توصیه کارشناسان این است که در صورت مشاهده فردی مشکوک به سل، وی را به نزدیک‌ترین مرکز بهداشتی درمانی معرفی کنید تا مراحل تشخیصی و درمانی بیمار، کامل و رایگان صورت گیرد.

آثار اقتصادی

باسیل سل می‌تواند در بافت‌ها به حالت خفته درآمده و برای سال‌ها در همین وضعیت باقی بماند. نکته مهم در مورد این میکروارگانیسم آن است که بسته به pH، فشار اکسیژن و دیگر ویژگی‌های محلی از بدن که در آن قرار می‌گیرد می‌تواند از سرعت رشد متفاوتی برخوردار باشد و لذا هم‌زمان جمعیت‌های میکروبی با رفتارهای تکثیری مختلف را ایجاد کند که بالطبع هر گروه جمعیتی از این باسیل‌ها از یکی از داروهای خط اول ضد سل بهتر تأثیر می‌پذیرد؛ که این خود یکی از دلایل لزوم درمان چند دارویی در سل است. که این

امر باعث افزایش هزینه‌های درمانی برای فرد و جامعه می‌شود. بالاترین شیوع بیماری سل در طبقات پائین تر نشانه‌ی اهمیت عوامل اقتصادی-اجتماعی مانند فقر، بی‌سوادی، تراکم جمعیت، ضعف بهداشت محیط، سوء تغذیه و بالا بودن تعداد افراد خانواده است. این‌ها عوامل غیراختصاصی تعیین‌کننده بیماری سل هستند. بررسی‌ها نشان داده است که بیماری سل کم‌وبیش به‌طور یکسان در مناطق شهری و روستایی پراکنده است. همه این عوامل با یکدیگر وابستگی درونی داشته و انتشار آلودگی را مساعد می‌سازند. اهمیت شغل در ابتلا به بیماری سل چندان زیاد نیست، البته شاید به‌جز مشاغلی که میزان بروز بالا نشانگر تماس بیش از حد بیماران یا عوامل بیماری‌زا است.

بیش از ۹۰ درصد موارد بیماری و مرگ ناشی از سل در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد، هر ۱۵ ثانیه یک نفر به علت بیماری سل فوت می‌شود و هر روز ۵۰۰۰ نفر در جهان در اثر این بیماری جان می‌سپارند و تقریباً «سالانه ۲ میلیون مرگ ناشی از این مرض رخ می‌دهد در حال حاضر بیش از ۱۶ میلیون بیمار مبتلا به سل فعال وجود دارد و تقریباً یک سوم جمعیت جهانی آلوده به میکروب سل هستند تقریباً ۲۰٪ بیماران مبتلا به سل به یک یا دو داروی اصلی ضد سل مقاوم هستند کشورهای ۷۵٪ موارد بیماری در آن‌ها به فعال‌ترین گروه سنی به لحاظ اقتصادی (یعنی ۱۵ تا ۵۴ سالگی) تعلق دارد. در این کشورها یک فرد بزرگسال مبتلا به سل به‌طور متوسط ۳ الی ۴ ماه قادر به کار کردن نبوده و لذا ۲۰ تا ۳۰ درصد درآمد سالانه خانواده وی از دست می‌رود؛ این در حالی است که با مرگ چنین فردی به‌طور متوسط ۱۵ سال درآمد خانواده به‌طور یکجا از بین خواهد رفت.

هزینه درمان و بستری یک بیمار مبتلا به سل در حدود ۱۷۵۰۰۰ تومان است. در حدود ۱۸ میلیون تومان هزینه داروی هر بیمار مبتلا به سل مقاوم (MDR) است که با احتساب هزینه بستری، حدود ۲۵ میلیون تومان در ایران می‌شود و در صورت نیاز به جراحی این رقم به حدود ۲۵۰ میلیون تومان برای هر بیمار مبتلا به MDR TB خواهد رسید.

در حال حاضر ۲۰ میلیون نفر بیمار مبتلا به سل، در ۲۲ کشور جهان اسکان دارند و از میان ۲۲ کشور جهان دو کشور افغانستان و پاکستان جزء همسایگان ایران و محل صدور بیماری به کشورمان هستند و همچنین عراق با بحران‌های چندساله اخیر آن و کشورهای تازه استقلال یافته شمال کشور با شیوع بالای سل مقاوم به چند دارو، ضرورت توجه بیش از پیش را به این بیماری نشان می‌دهد طبق آخرین گزارش‌ها، برآورد می‌شود که سالانه از هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر ایرانی، ۲۳ مورد جدید به سل مبتلا شوند که از این تعداد ۱۱ نفر سل ریوی اسمیر مثبت هستند و این موضوع باعث افزایش هزینه‌های کنترلی برای جلوگیری از انتشار این بیماری از این کشورها برای دولت می‌شود و با توجه به اینکه کار با عامل بیماری سل نیاز به سطح ایمنی بالایی دارد و آزمایشگاه‌های تشخیصی برای بیماری سل نیاز به امکانات خاصی دارد، این امر هزینه‌های گزافی را برای آزمایشگاه‌های تشخیصی و مراکز تولیدی باعث می‌شود و در نتیجه این هزینه‌ها به بیمار منتقل می‌شود.

در حال حاضر، سه بیماری عفونی از نظر سازمان جهانی بهداشت اولویت کشورها است: بیماری سل، ایدز و مالاریا. در نتیجه این سه بیماری در حوزه سلامت هم در سرلوحه کار قرار دارد. بر این اساس اداره کنترل بیماری‌های سل و جذام در مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر وزارت بهداشت به وجود آمد که این امر نیازمند نیروی متخصص و امکانات لازم را، دارد که آثار اقتصادی و هزینه‌های خاصی را برای جامعه تحمیل می‌کند.

واضح است که سل به‌جز لطمات اقتصادی، اثرات منفی غیرمستقیم دیگری نیز بر کیفیت زندگی بیماران یا افراد خانواده آن‌ها دارد. (نظیر طرد شدن زنان مبتلا از خانواده‌هایشان به دلیل نگرش‌های

غلط موجود یا ترک تحصیل فرزندان بیماران به دلایل مختلف) که این عوامل علاوه بر آثار اجتماعی در جامعه، به‌طور غیرمستقیم ممکن آثار اقتصادی داشته باشند. هزینه‌ها و امکاناتی که جامعه برای یک دانش‌آموز در گذشته فراهم کرده است به علت بیماری دانش‌آموز این هزینه‌ها انجام شده به جامعه برگشت‌پذیر نیست و نیروی فعال از جامعه طرد و غیرفعال می‌شود.

آثار بهداشتی

بیماری سل شاید قدیمی‌ترین بیماری عفونی باشد که بشر می‌شناسد. آثار بجای مانده از مصر باستان و یونان باستان و جاهای دیگر نشان می‌دهد قدمت آن به ۴۰۰۰ یا ۵۰۰۰ قبل برمی‌شود و از همان زمان از نظر بهداشت دارای اهمیت بوده است و امروزه به دنبال مشاهده اهمیت رو به فزونی سل به‌عنوان یک معضل بهداشت عمومی، سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۹۳ این بیماری را یک اورژانس جهانی اعلام کرد. باوجود این اعلان، در بسیاری از کشورهای دارای بار بالای بیماری، برنامه‌های کنترلی موجود نیز در دستیابی به میزان‌های بیماریابی و موفقیت درمان موارد سل عفونی (اسمیر مثبت) ناتوان ماندند که این امر را به‌جز به دلیل فقر، رشد جمعیت، مهاجرت و افزایش موارد سل ناشی از اپیدمی HIV در برخی کشورها می‌توان اساساً به دلایل زیر: درمان بیماران مسلول، عدم اطمینان از دسترسی مردم و بیماران به خدمات تشخیصی و درمانی و ازجمله درمان تحت نظارت مستقیم (DOT)، اعمال رژیم‌های ناقص درمانی و شکست در جا انداختن موضوع استفاده از رژیم‌های درمانی استاندارد، فقدان نظارت و همچنین یک نظام مدیریت اطلاعات برای ارزشیابی نتیجه، اعمال سیاست‌گذاری‌های بهداشتی اشتباه منجر به کاهش بودجه و حمایت‌های مالی خدمات بهداشت عمومی باشد.

عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌تواند در هر سنی اتفاق افتد. از زمان عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، فرد می‌تواند برای سال‌های سال و حتی تمام عمر در مرحله‌ی عفونت باقی بماند. اغلب افراد غیر مبتلا به ویروس ایدز (حدود ۹۰٪ موارد) در صورت عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هرگز به بیماری فعال سل مبتلا نمی‌شوند. در چنین افرادی که فاقد علائم بالینی اما آلوده به میکروب سل هستند، تنها مدرک نشان‌دهنده‌ی عفونت ممکن است داشتن یک تست پوستی توبرکولین مثبت باشد. شانس بروز بیماری در فاصله زمانی کوتاهی پس از عفونت در بالاترین حد خود قرار دارد، اما با گذشت زمان به‌طور ثابت کاهش می‌یابد. در شیرخواران و کودکان به دلیل ناکامل بودن سیستم ایمنی، خطر ابتلا به سل (یعنی تبدیل عفونت به بیماری) بیشتر از بزرگسالان است و همچنین در این گروه سنی احتمال انتشار سل از ریه‌ها به سایر بخش‌های بدن بالاتر است. در کودکان بیمار، ابتلا به سل معمولاً ظرف دو سال اول بعد از مواجهه و عفونت اتفاق می‌افتد. اما اغلب کودکان آلوده، در زمان طفولیت به بیماری مبتلا نشده و سل در آن‌ها ممکن است بعدها در زمانی در طول عمرشان ایجاد شود. استرس‌های فیزیکی و روانی متفاوتی ممکن است سبب پیشرفت و تبدیل مرحله‌ی عفونت به بیماری سل گردد و این بیماری می‌تواند اغلب بافت‌ها و اندام‌های بدن "به‌ویژه ریه‌ها" را گرفتار سازد.

در حال حاضر، بیماری سل یکی از اولویت‌ها کشورهای از نظر سازمان جهانی بهداشت است: بیماری سل، در نتیجه این بیماری در حوزه سلامت هم در سرلوحه کار قرار دارد تمام کشورهای عضو متعهد هستند که سیاست‌های اعمال شده توسط سازمان جهانی بهداشت را رعایت کنند. زندان‌ها به علت فضای بسته و تراکم جمعیت و نوع زندان‌ها برای بروز ابتلا به سل مناسب هستند.

بیماری سل بر همه ابعاد زندگی بشر اثر می‌گذارد تا جایی که هیچ بیماری به اندازه سل بر ابعاد اجتماعی، فرهنگی، اخلاقی، سیاسی و اقتصادی تأثیرگذار نیست. در چند سال اخیر میزان مرگومیر ناشی از سل کاهش یافته ولی نوع دیگری از آن بنام سل مقاوم افزایش یافته که بسیار نگران‌کننده

است. در بیماری سل اگر افراد به خوبی و منظم درمان نشوند بیماری شان مزمن خواهد شد. در حقیقت باکتری حساس سل که به داروها حساس بوده تبدیل به باکتری مقاوم به سل می شود. علل متعددی در بروز این مقاومتها مؤثر هستند که یکی از این علل، عدم رعایت بهداشت عمومی و انتشار موارد مقاوم در جامعه است. همچنین، بی توجهی از کشف موارد جدید می تواند خطر ساز باشد. درمان نامنظم نیز می تواند یکی از علل بروز این مقاومتها باشد. اپیدمی ایدز، معتادهای تزریقی، بی خانمانها نیز نقش مؤثری در بروز نوع مقاوم سل دارند. بنابراین، برای اینکه بیماری کاهش داده شود باید در اجرای برنامه های سل با تأکید بر زندانها، مهاجرین، حاشیه شهرها و نظارت بهداشتی بر مسافرتها، افزایش بیماریابی توجه لازم را داشته باشیم و بر این اساس بخشنامه ادغام برنامه کنترل و مراقبت سل در نظام شبکه در سال ۱۳۶۹ از سوی اداره کل مبارزه با بیماریها صادر و به کلیه استانهای کشور ابلاغ شد و وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در سال ۱۳۷۵ بنا به توصیه های بین المللی DOTS و نیز پیشنهاد کمیته فنی کشوری وقت طی بخشنامه ای ضمن ارائه راه برد جهت مبارزه مؤثر با بیماری سل، کلیه دانشگاه های علوم پزشکی و خدمات درمانی کشور را ملزم به اجرای آن نمود.

آینده نگری و چشم انداز

با توجه به اهمیت بیماری سل و تشخیص به موقع این بیماری، کنترل و تشخیص این بیماری از اولویتهای وزارت بهداشت و موسسه رازی است. در قدم اول تولید توپرکولین با امکانات موجود در موسسه رازی ادامه خواهد یافت. در مرحله بعد، با توجه به مقررات جدید GMP و امکان صادرات این محصول ساخت سایت بین المللی تولید توپرکولین در چند مرحله در استان مرکزی شعبه اراک موسسه انجام می شود که مرحله نخست آن در زمینی به مساحت ۵۰۰ مترمربع، با اعتباری بالغ بر ۴۰ میلیارد ریال به مدت دو سال آغاز می شود که از محل اعتبارات استانی و تجهیزات آن از منابع ملی تأمین می شود. تشخیص سریع و به موقع سل برای شروع درمان به موقع و مناسب ضروری است. روشهای رایج تشخیص سل از حساسیت و ویژگی کافی برخوردار نیستند. آنتی ژنهای مختلف مایکوباکتریایی در واکنش با سیستم ایمنی میزبان دخیل هستند از جمله آنتی ژنهای ترشحی مایکوباکتریوم توپرکلوزیس ESAT۶ است که دارای وزن مولکولی حدود ۶ کیلو دالتون و طول ۹۵ اسید آمینه است. ژن کد کننده ESAT۶ بر روی منطقه ژنومی RD-۱ قرار گرفته است، که RD-۱ در تمامی سویه های بیماریزا حفظ شده است در حالی که در BCG از دست رفته است. بنابراین این پروتئین فقط در نوع بیماریزای مایکوباکتریوم توپرکلوزیس موجود است و در سویه هایی مانند BCG، مایکوباکتریوم بوویس و مایکوباکتریوم آویوم موجود نیست. ESAT۶ به دلیل اختصاصی بالا می تواند نشانگر مناسبی برای تشخیص عفونت های مایکوباکتریایی، میزان پیشرفت و شدت آن باشد و در مجموع آنتی ژن مناسبی برای استفاده در روشهای تشخیص بیماری سل است. کارهای مطالعاتی بر روی این آنتی ژن در نهایت منجر به تولید کیت تشخیصی سل انسانی با استفاده از ردیابی ترشح گاما اینترفرون در مواجهه با پروتئین های تخصصی مایکوباکتریوم های بیماریزای کمپلکس توپرکلوزیس مانند ESAT-۶ و CFP-۱۰ می شود. از موارد دیگر که در برنامه تحقیقاتی و مطالعاتی بخش در نظر گرفته شده است می تواند به مورد تولید پروتئین های نوترکیب جهت تشخیص آلودگی با مایکوباکتریوم و بیماری سل اشاره کرد.

سرم های درمانی

محصولات

- سرم پلی والان ضد زهرمار: این محصول از تصفیه و تغلیظ پلاسما ی اسب تهیه می شود.

اجزاء فعال این سرم، فراگمنت‌های $F(ab^2)_p$ ایمونوگلوبولین‌های ضد سم مار است. این سرم، زهر شش نوع از مارهای مهم و خطرناک ایران است:

- *Echis carnatus* (افعی جعفری)
- *Naja naja oxiana* (مار کبری)
- *Vipera albicornuta* (افعی زنجانی)
- *Vipera lebetina* (افعی گرزه)
- *Agkistrodon halys* (افعی قفقازی)
- *pseudocerastes persicus* (افعی شاخ‌دار).

هر میلی‌لیتر از سرم پلی‌والان ضد زهر مار دارای توانائی خنثی‌کنندگی بیش از LD_{50} (بر اساس خاصیت کشندگی بر روی موش) زهر هر یک از مارهای یادشده است.

سرم پلی‌والان ضد زهر عقرب:

این محصول از تصفیه و تغلیظ پلاسماي اسب تهیه می‌شود. اجزاء فعال این سرم، فراگمنت‌های $F(ab^2)_p$ ایمونوگلوبولین‌های ضد سم عقرب هستند. این سرم، زهر شش نوع از عقرب‌های مهم و خطرناک ایران است.

- *Andoroctonus crassicauda*
- *Buthotus saulcyi*
- *Buthotus schach*
- *Odontobothus doriae*
- *Hemiscorpius leptorus*
- *Mesobuthus eupeus*

هر میلی‌لیتر از سرم پلی‌والان ضد زهر عقرب دارای توانائی خنثی‌کنندگی بیش از LD_{10} (بر اساس خاصیت کشندگی بر روی موش) زهر هر یک از عقرب‌های فوق‌الذکر است.

آنتی‌توکسین دیفتري: این محصول از تصفیه و تغلیظ پلاسماي اسب تهیه می‌شود. اجزاء فعال این سرم، فراگمنت‌های $F(ab^2)_p$ ایمونوگلوبولین‌های ضد توکسین دیفتري هستند. هر میلی‌لیتر از آنتی‌توکسین دیفتري دارای توانائی خنثی‌کنندگی بیش از ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی توکسین دیفتري است. **آنتی‌توکسین کزاز:** این محصول از تصفیه و تغلیظ پلاسماي اسب تهیه می‌شود. اجزاء فعال این سرم، فراگمنت‌های $F(ab^2)_p$ ایمونوگلوبولین‌های ضد توکسین کزاز هستند. هر میلی‌لیتر از آنتی‌توکسین دیفتري دارای توانائی خنثی‌کنندگی بیش از ۱۵۰۰ واحد بین‌المللی توکسین دیفتري است.

تاریخچه

حدود ۵۴ سال پیش، دکتر لطیفی تولید آنتی‌ونوم در موسسه رازی را راه‌اندازی کرد که در آن زمان واحدهایی از این دست در دنیا محدود به کشورهای توسعه‌یافته بود. بعلاوه ایشان تا زمان پایان خدمت خود در موسسه، کامل‌ترین کلکسیون مارهای ایران را در بخش جانوران سمی بنا کرد و حاصل ۳۹ سال کارش را که مطالعه بیش از ۱۳۰,۰۰۰ مار ایران بود در کتاب مارهای ایران گرد آورد. ایشان به‌عنوان یکی از اعضای مشاورین سازمان جهانی بهداشت در زمینه سم و سرم کمک مؤثری به شروع مطالعه سم و تولید آنتی‌ونوم در کشورهایی چون لیبی و سریلانکا کرد و در پروژه‌های تحقیقاتی که برای سازمان جهانی بهداشت (WHO) انجام داد، درراه مطالعه سم و تولید ضد سم برای چندین نوع مار بسیار سمی

و خطرناک‌گام‌های مهمی برداشت و با این کار مفید از مرگ عده زیادی از افراد در کشورهای توسعه‌نیافته یا در حال توسعه آسیا و آفریقا که هر سال بر اثر مارگزیدگی جان خود را از دست می‌دادند، جلوگیری کرد. دکتر لطیفی سال‌ها به‌عنوان بازرس و بعدها بازرس ارشد سازمان جهانی بهداشت، کارشناس خبره و مورد اعتماد این سازمان بود تا کیفیت کار تولید آنتی‌ونوم در انستیتوهای کشورهای دیگر را مورد ارزیابی قرار دهد. در سال ۲۰۰۰ میلادی مرکز بین‌المللی بیوگرافی کمبریج انگلستان، دکتر محمود لطیفی را جزء ۲۰۰۰ چهره برجسته قرن ۲۱ انتخاب کرد، و دو سال بعد در سال ۲۰۰۲ توسط همین موسسه به‌عنوان یکی از ۱۰۰ چهره برجسته قرن بیست و یکم شناخته شد. همچنین، موسسه بیوگرافی آمریکا در سال ۲۰۰۱ ایشان را به‌عنوان عضو مشاورین بورد تحقیقاتی معرفی کرد و در سال ۲۰۰۲ نامزد دریافت مدال نوبل از جانب همان آکادمی شد.

وی، ابتدا برای فراگیری مارشناسی و روش تولید آنتی‌ونوم دو سال به موسسه بوتانتان در ساوث‌پائولوی برزیل رفت، اما پس از این دوره برای تکمیل مطالعاتش در مورد خزنده‌ها، سم‌شناسی و تولید آنتی‌ونوم به کشورهای و مؤسسات دیگر در اروپا و آمریکا سفر کرد.

ایشان، همچنین توانست روش‌های مرسوم در تولید آنتی‌ونوم را بهبود بخشد. در روش متداول برای تهیه آنتی‌ونوم، بعد از سم‌گیری باید سم تضعیف‌شده و به اسب تزریق می‌شد و آنگاه ضد سم ساخته شده در خون اسب جداسازی و تصفیه می‌شد، در این مرحله دکتر لطیفی سعی در اجرای روش‌های جدید و به‌روز کردن روش‌های مورد استفاده در بخش جانوران سمی داشت، از جمله آن که در سال ۱۳۵۷ روش موسوم به پاپ (POP) را برای تصفیه سرم راه‌اندازی کرد که بر روش‌های قبلی برتری داشت.

سرانجام با انجام دقیق همه مراحل دکتر لطیفی موفق به ساخت آنتی‌ونوم میکس برای پنج‌گونه افعی و یک‌گونه کبرا خطرناک ایران و تولید آنتی‌ونوم اختصاصی برای هر کدام از این شش مارسمی شد. مهارت ایشان در سم‌شناسی و مقالات متعددی که در این زمینه منتشر کرد به‌غیر از کسب درجه استاد پژوهش در هیئت‌علمی موسسه رازی در ۱۳۵۷، عضویت در انجمن سم‌شناسی آمریکا را نیز برای او به‌ارمغان آورد، همچنین تحقیقات ارزنده او در مورد تولید آنتی‌ونوم در ایران باعث شد تا به‌عنوان یکی از اعضای گروه متخصصین مشاور سازمان جهانی بهداشت در زمینه مطالعه سم و استاندارد کردن پادزهر مار و عقرب انتخاب شود و در این سمت پنج طرح تحقیقاتی برای سازمان جهانی بهداشت انجام داد، از جمله؛ مطالعه و تولید آنتی‌ونوم اختصاصی برای افعی‌های جنس اکیس (Echis) که یکی از خطرناک‌ترین مارهای سمی جهان است و در شمال آفریقا و غرب آسیا پراکنده شده‌اند. وی همچنین مطالعه مشابهی را در مورد افعی راسل که خطرناک‌ترین افعی جنوب شرق آسیاست، انجام داد. پس از تولید پادزهر مار، تحقیقات برای تولید پادزهر عقرب آغاز شد که در این راه پژوهش‌های دکتر رضا فرزانی پی‌راهگشا بود، و در سال ۱۳۵۱ دومین محصول بخش یعنی سرم پلی‌والان ضد عقرب‌زدگی برای تأمین نیاز کشور تولید شد. امروزه پادزهرهای ضد مارگزیدگی و عقرب‌زدگی که در موسسه رازی و با همکاری بخش جانوران سمی و تصفیه سرم‌های درمانی تولید می‌شود، از جمله فرآورده‌های استراتژیک محسوب می‌شوند، زیرا از منبع دیگری نمی‌توان آن‌ها را تهیه کرد و البته خوشبختانه به‌طور کامل نیاز کشور از این جهت تأمین می‌شود. بعلاوه، هر کشوری جانوران سمی خاص خود را دارد و پادزهر آن نیز خاص است که در صورت نبود این صنعت و فرآورده‌های آن، مصدومان دچار مشکل خواهند شد. در حال حاضر، بخش جانوران سمی و تصفیه سرم‌های درمانی با تولید بیش از ۱۱۰ هزار آمپول از پادزهرهای عقرب‌زدگی و مارگزیدگی به‌عنوان یکی از معتبرترین مراکز تحقیق و تولید پادزهر در خاورمیانه شناخته می‌شود.

اهمیت و ضرورت

برآوردها نشان می‌دهد که در حدود ۵ میلیون نفر سالانه توسط مارها گزیده می‌شوند. حدوداً ۱۲۵۰۰۰ نفر سالانه مرگ‌ومیر در اثر مارگزیدگی گزارش می‌شود. مارها از گروه جانوران خون‌سرد هستند و به همین

دلیل در فصل سرما قادر به فعالیت نیستند. آن‌ها معمولاً در دمای بین ۲۵ تا ۳۲ درجه سانتی‌گراد فعالیت دارند. در بسیاری از موارد عوارضی مانند سردرد، تهوع، و درد در ناحیه شکم در مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه ظاهر می‌گردند. احتمالاً بروز این عوارض به دلیل ورود سریع تکسین‌های موجود در زهرمار به داخل گردش خون و یا ترشح مواد آتوکویدی در محل گزش و ورود آن‌ها به داخل سیستم گردش خون است. وقتی زهرمار وارد سیستم گردش خون شد به سرعت وارد بافت‌های مختلف شده و یکی از بافت‌هایی که بیشترین میزان زهر در آنجا تجمع پیدا می‌کند کلیه‌ها هستند و مقداری از زهر از طریق ادرار دفع می‌شود. همچنین پپتیدهای موجود در زهرمار از گردش خون خارج شده به بافت‌های بین سلولی وارد می‌گردند. بعضی از این پپتیدها وارد فضای پیش سیناپس یا پس سیناپس اتصالات عصبی می‌گردند. به جز مقالات محدودی که منتشر شده‌اند، هنوز اطلاعات دقیقی از سینتیک توزیع، دفع و سم‌زدایی زهرمارها به دست نیامده است. اما زهرمارهایی که دارای نوروکسین هستند معمولاً در مدت ۲-۴ ساعت از لحاظ کلینیکی عوارض آن‌ها قابل مشاهده می‌شود. همچنین عوارض کلینیکی زهرمارهایی که دارای عوامل انعقادی خون هستند در مدت ۳۰ دقیقه عوارض خود را نشان می‌دهند. اطلاعات کمی در مورد متابولیسم زهرمارها موجود است اما مسلماً اکثر مواد موجود در زهرمارها به صورت فعال وجود داشته و نیازی به تغییرات جهت فعال شدن آن‌ها در بدن مصدوم وجود ندارد. زهر معمولاً به سرعت وارد کلیه‌ها شده و در آنجا تمرکز یافته و از طریق دفع ادرار خارج می‌شود. سرنوشت بعضی از اجزاء زهر مانند نوروکسینها خیلی مشخص نیست اما به نظر می‌رسد آن‌ها طی مراحل خصوصیت سمیت خود را از دست می‌دهند.

مارگزیدگی توسط مارهای کبرا و افعی باعث درد شدید در محل نیش مار می‌شود. زهر این مارها می‌تواند باعث تورم شدید در محل گزش گردد که به سرعت گسترش یابد. گاهی از اوقات این تورم همراه با خونریزی در محل گزش گزارش شده است. زهرمار کبرا گاهی از اوقات می‌تواند باعث از بین رفتن بافت اطراف محل گزش گردد. وقتی مصدوم مارگزیده به پزشک مراجعه می‌نماید پزشک باید بداند که مسئله مرگ و زندگی یک انسان در میان است پس باید اولاً به سرعت عمل کند و ثانیاً سرعت عمل نباید از دقت او بکاهد. مصدوم مارگزیده باید حتماً در بخش مراقبت‌های ویژه بستری گردد و محل زخم نیش مار باید تمیز گردد. سرم ضد کزاز به مصدومانی که نسبت به کزاز ایمنی ندارند باید تزریق گردد. مایعات بدن از طریق داخل وریدی باید تأمین گردد. خون‌گیری برای آزمایش‌های اشاره شده در فوق که نیاز به انجام آن‌ها است باید انجام گیرد. لازم به ذکر است که در حدود ۲۵٪ از مارگزیدگی‌ها به دلایل مختلف زهرمار نتوانسته است وارد بدن گردد. اما حتی مصدومانی که عوارض مارگزیدگی از خود بروز ندهند باید حداقل ۱۲ ساعت تحت مراقبت قرار گیرند. در مصدومانی که زهرمار وارد بدن شده باشد باید محل نیش علامت‌گذاری شده و هر نیم ساعت یکبار مورد بررسی قرار گیرد*. در صورتی که عوارض مارگزیدگی ظاهر نگردد و نیز در آزمایش‌های هیچ‌گونه علامت ناهنجاری‌های انعقادی خون در مدت ۱۲ ساعت دیده نشود، مصدوم می‌تواند از بیمارستان ترخیص گردد. به مصدوم در هنگام ترخیص باید هشدار داده شود که در صورت ظاهر شدن هرگونه از علائم مانند درد، قرمزی سطح پوست، تورم، تب، خون شاش، تهوع، استفراغ، بی‌حالی و مشکلات تنفسی باید فوراً به بیمارستان برگردد. تزریق آنتی‌بیوتیک‌ها به‌عنوان پروفیلاکتیک معمولاً برای مصدومانی که عوارض خاصی را بروز نداده‌اند پیشنهاد نمی‌شود. مگر اینکه محل زخم بسیار عمیق باشد. مصدومان مورد گزش از طرف مارهایی که زهر آن‌ها دارای نوروکسین است مانند مار کبرا حداقل مدت ماندن آن‌ها در بیمارستان ۲۴ ساعت پیشنهاد شده است. در صورتی که مصدوم دچار مشکلات تنفسی شده است باید فوراً از ونتیلاتور جهت هوا رسانی به شش‌ها استفاده گردد. در صورتی که مصدوم در حالت شوک قرار دارد باید انفوزاسیون وریدی مایعات به سرعت انجام و سپس استفاده از داروهایی که می‌توانند جریان خون را به عضوهای حساس مانند قلب افزایش دهند می‌تواند مؤثر باشند.

آثار اقتصادی

قیمت متوسط جهانی هر ویال آنتی ونوم در سطح جهانی در حدود ۴۰۰ دلار است، با توجه به تولید ۱۳۰۰۰۰ ویال انواع آنتی ونوم و آنتی توکسین سالیانه از خروج در حدود ۵۲ میلیون دلار (معادل یکصد و پنجاه میلیارد تومان) ارزش از کشور جلوگیری می نماید. از طرف دیگر به طور مستقیم و غیرمستقیم زمینه اشتغال بیش از ۲۰۰۰ نفر را فراهم کرده است. در ضمن فضای تحقیقاتی و آموزشی ایجاد شده منشأ خدمات بسیار قابل توجه و تربیت سالیانه در حدود ۲۰ نفر متخصص که پایان نامه هایشان را در بخش جانوران سمی می گذرانند شده است. در این بخش چندین آزمایشگاه رفرنس شامل آزمایشگاه رفرنس سموم جانوری، آزمایشگاه رفرنس عقرب، آزمایشگاه رفرنس خزندگان سمی مستقر است که خدمات علمی بروز و پیشرفته را در سطح ملی و بین المللی ارائه می دهند. بخش جانوران سمی از بخش های فعال موسسه است و سالیانه تعداد زیادی مقالات علمی ISI و پژوهشی در زمینه مختلف نانو تکنولوژی، توکسیکولوژی، جانورشناسی و... منتشر می نماید که قدم های مؤثری در زمینه تولید علم و کسب دانش فنی برای کشور بشمار می روند.

آثار بهداشتی

سالیانه در حدود یکصد هزار گزش در کشور اتفاق می افتد که در صورت عدم وجود پادزهرهای تولید موسسه می تواند به یک بحران بهداشتی ملی منجر شود، چراکه در اکثر موارد فراورده های تولید این بخش مشابه خارجی معادل ندارند. بنابراین فراورده های تولید این بخش از مرگومیر تعداد زیادی از مصدومان جلوگیری کرده و منشأ خدمات بسیار ارزشمندی در زمینه بهداشتی کشور محسوب می شود.

آینده نگری و چشم انداز

- امروزه به دلیل کیفیت بالای سرم های درمانی ضد مارگزیدگی و عقرب گزیدگی، صادرات آن ها به کشورهای عراق، ارمنستان، آذربایجان، اردن و سودان انجام می شود که به دلیل محدودیت تولید، توان صادرات بیش از این مقدار وجود ندارد که با بهره برداری از ساختمان جدید B1 تولید سرم های درمانی بر اساس استانداردهای جهانی و GMP به دو برابر افزایش خواهد یافت.
- علاوه بر ساختمان B1، پروژه «ایستگاه تحقیقات کردان» نیز در حال راه اندازی است. در این پروژه خط تولید پلاسما و خون گیری از اسب ها، برای تولید سرم های ضد مارگزیدگی و عقرب زدگی تحول چشمگیری خواهد یافت. پیش از این خون گیری از اسب ها به صورت سنتی انجام می شد، اما با به کارگیری دستگاه جدید «پلاسما فرز» و استفاده از فضای تمیز (اتاق تمیز) در این پروژه، هم پلاسما از نظر کیفیت ارتقاء می یابد و هم حیوان سرم دهنده از سلامت بالایی برخوردار خواهد بود. با استفاده از ویژگی های دستگاه پلاسما فرز می توان به ارتقای کیفیت سرم های درمانی نیز کمک کرد. در خون گیری دستی در یک مرحله می توان به ۲/۵ لیتر پلاسما دست یافت، در حالی که با استفاده از این دستگاه، در یک مرحله می توان ۱۰ لیتر پلاسما به دست آورد که این امر گام مؤثری در راستای افزایش کیفیت و همچنین افزایش تولید سرم های درمانی ضد مارگزیدگی و عقرب زدگی خواهد بود.
- هم اکنون ۶۰ هزار آمپول ضد مارگزیدگی و ۷۰ هزار آمپول ضد عقرب زدگی و ۳۰۰۰ آمپول ضد دیفتری به درخواست وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی تولید می شود که البته تمامی تولیدات باید به تأیید اداره دارو و غذای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی برسد. موسسه رازی جزء معدود کشورهای تولیدکننده سرم های درمانی و تنها کشور تولیدکننده در منطقه است. کشورهای اندونزی، تونس و برزیل نیز از جمله تولیدکننده های سرم های درمانی هستند که البته تولیدات مؤسسه رازی نسبت به آن ها از کیفیت بالاتری برخوردار است.