

## واکسیناسیون در مقابل بیماری آنفلوآنزا

دکتر منیژه خاکپور\*

خلاصه: تا بحال مطالعات زیادی در مورد انسان در برابر بیماری آنفلوآنزا بعمل آمده است. استفاده از واکسن بر ضد این بیماری را بطور عمومی توصیه نمیکنند بخصوص باین علت که خواص آنتی ژنیک و ویروس های آنفلوآنزا از یک اپیدمی به اپیدمی دیگر و از یکسال تا سال دیگر ممکن است تغییر کند همچنین عوارض موضعی و عمومی در اثر واکسن مانع میشود که واکسیناسیون بر ضد این بیماری جزو برنامه عمومی واکسیناسیون قرار گیرد. مؤسسه بین المللی بهداشت آمریکا توصیه میکند که این واکسن را برای کسانی که در معرض خطر عوارض ثانوی هستند بکاربریم مانند افراد مسن و کسانی که دچار بیماریهای مزمن و ناتوان کننده هستند.

برای تهیه واکسن باید خواص آنتی ژنیک ویروس ارزیابی شود و واکسنی تهیه گردد که از نظر خواص آنتی ژنیک مشابه با ویروسی باشد که اپیدمی ایجاد کرده است تا بتوان مصونیت مورد نظر را بدست آورد.

برنامه واکسیناسیون دسته جمعی و عمومی بمنظور جلوگیری از بیماری آنفلوآنزا در حال حاضر جزو عملیات واکسیناسیون متداول نیست و فقط در موارد محدودی انجام میشود ولی احتمالاً در آینده نزدیکی در برنامه های واکسیناسیون عمومی قرار خواهد گرفت. علت اینکه واکسیناسیون بر ضد بیماری آنفلوآنزا بطور عمومی انجام نمیشود دو چیز است: یکی اینکه بیماری با فواصل شیوع پیدا میکند و گرچه تا حدی میتوان زمان شیوع آنرا پیش بینی نمود ولی هنوز بطور قطع نمیتوان انتظار بروز اپیدمی این بیماری را در موعد معین داشت و دیگر اینکه هنوز یک واکسن ایده آل و

\* - گروه بیماریهای ویروسی دانشکده بهداشت - دانشگاه تهران .

انتخابی که بتوان از آن استفاده وسیع و عمومی نمود تهیه نشده است بنابراین برای استفاده از این واکسن هنوز محدودیت‌هایی وجود دارد و سوارداستعمال آن بر مبنای مشخصات فردی، مشخصات بیماری، اطلاعات اپیدمیولوژیک و ویروژنیک، و همچنین نوع واکسن و قدرت حفاظت بخشی آن قرار دارد.

آنفلوآنزا یک بیماری خفیف است که اغلب اپیدمیهای آن بصورت دوره‌ای بروز می‌کند [۱] و در بین اپیدمیها فواصل چندساله وجود دارد چنانچه برای آنفلوآنزای تیپ A اپیدمیها با فواصل ۲ - ۳ ساله و برای آنفلوآنزای تیپ B اپیدمیها با فواصل ۳ - ۶ ساله پیدا میشوند. دوره‌ای بودن اپیدمیها بواسطه برهم خوردن تعادل بین افراد مصون و حساس در یک اجتماع است یعنی کم شدن نسبت افراد مصون باعث برقراری بیماری میشود و ضمناً تغییرات آنتی ژنیک و ویروس نیز در برقراری اپیدمی رل مهمی دارد.

در حال حاضر بهترین نوع واکسن غیر فعال آنفلوآنزا که در دسترس است جزو گروه واکسن‌هایی است که نمیتوان آنرا مورد استفاده عموم قرار داد [۲]. از نظر ایجاد مصونیت میتوان گفت که این واکسن تا حد نسبتاً خوبی مصونیت میدهد ولی ایجاد را کسینون عمومی و موضعی میکنند و بهمین علت اداره بهداشت آمریکا استعمال آنرا محدود و فقط در موارد خاص جاز دانسته است. افراد مسن و آنهایی که از بیماری‌های مزمن رنج می‌برند تنها کسانی هستند که در معرض خطر عوارض شدید و همچنین مرگ و میر از این بیماری در طی اپیدمی قرار دارند و بنابراین تنها برای آنها واکسیناسیون سالیانه توصیه میشود. ولی هنگامیکه احتمال بروز اپیدمی آنفلوآنزا می‌رود ممکن است برنامه واکسیناسیون را توسعه بیشتری داد ولی بهیچ وجه نباید جزو برنامه‌های واکسیناسیون عمومی قرار گیرد.

### وضع بیماری آنفلوآنزا در ایران و آمریکا در سالهای اخیر:

در پائیز و زمستان ۱۹۶۷ و ۱۹۶۸ در آمریکا در تمام ایالات باستثنای چهار



ایالت که شامل Oregon, California, Idaho, Nevada بودند بیماری آنفلوآنزا بصورت اپیدمی بروز کرد و در تمام این نواحی با مستثنای سواحل اقیانوس کبیر تعداد بیشماری از موارد مرگ و سیر سریع در اثر پنهونی آنفلوآنزائی گزارش شد [۳]. نوع ویروس توسط آزمایشگاههای ۴ ایالت، آنفلوآنزای تیپ A<sub>۲</sub> تشخیص داده شد که با ویروس جدا شده در پاندمی ۱۹۵۷ قابل تفکیک بود. در این دوره اپیدمی آنفلوآنزای تیپ B گزارش نشد و آخرین اپیدمی که از آنفلوآنزای تیپ B بروز کرد در سال ۱۹۶۵ و ۱۹۶۶ در شرق و در سال ۱۹۶۶ و ۱۹۶۷ در غرب بود که ویروس جدا شده از شرق و غرب با هم تشابه آنتی ژنیک داشتند.

بعثت دوره‌ای بودن بیماری اداره بهداشت آمریکا در اوایل سال ۱۹۶۸ پیش‌بینی نمود که این بیماری در سال ۱۹۶۸ و ۱۹۶۹ اپیدمی نخواهد داد [۲]. در حالیکه در اواخر سال ۱۹۶۸ و اوائل ۱۹۶۹ این بیماری عالمگیر شد و در ایالات متحده آمریکا مرگ و میر زیادی بیمار آورد و ویروسی که در این دوره بدست آمد جزو گروه A<sub>۲</sub> تشخیص داده شد ولی از نظر خواص آنتی ژنیک با ویروس A<sub>۲</sub> سال قبل تا حدی تفاوت داشت.

در ایران تا سالهای اخیر گزارش کاملی از چگونگی اپیدمی و نوع ویروس در دسترس نبود و اطلاعات ما از منابع شرق و غرب اخذ میشد تا اینکه در اواخر تابستان ۱۹۴۷ هنگامیکه هشتمین کنگره بیماریهای گرمسیری در تهران گشایش یافت ابتدا بیماری در بین شرکت کنندگان کنگره گرمسیری در تهران گشایش یافت ابتدا توسط بعضی از شرکت کنندگان کنگره از خاور دور بود و از همین راه ویروس به سایر نقاط دنیا انتقال یافت و بیماری در سراسر جهان برقرار گردید. گرچه در ایران گزارش سهمی از مرگ و میر داده نشده است ولی در ایالات متحده آمریکا تلفات زیادی بیمار آورد. این بیماری در اواخر پائیز سال ۱۳۴۷ در تهران به منتهای وفور خود رسید و چه در تابستان از بین شرکت کنندگان کنگره و چه در پائیز، ویروس توسط نگارنده [۵] جدا گردید. و تشخیص نوع A<sub>۲</sub> داده شد [۵] این تشخیص توسط دکتر Pereira از

جدول ۱ : آزمایش توقف عمل هما گلوتینین با سرم Ferret

عیار پادتن توقف دهنده عمل هما گلوتیناسیون (HI)					نوع ویروس
با پادتن نوع A <sub>۲</sub> /Hong Kong/۱/68	با پادتن نوع A <sub>۲</sub> /Tokyo/۱3/67	با پادتن نوع A <sub>۲</sub> /England/۱2/64	با پادتن نوع A <sub>۲</sub> /Singapore/۱/57		
۳۲۰	۱۲۰	۲۴۰	$\frac{> ۲۵۶۰}{}$	A <sub>۲</sub> /Singapore/۱/57	
۱۶۰	۴۸۰	$\frac{> ۲۵۶۰}{}$	۴۸۰	A <sub>۲</sub> /England/۱2/64	
< ۱۰	$\frac{۶۴۰}{}$	۸۰	۴۰	A <sub>۲</sub> /Tokyo/3/67	
> ۲۵۶۰	< ۱۰	۶۰	۲۴۰	A <sub>۲</sub> /Tehran/۱3/68*	
$\frac{> ۲۵۶۰}{}$	< ۱۰	۳۰	۶۰	A <sub>۲</sub> /HongKong/۱/68	
۲۵۶۰	< ۱۰	۶۰	۲۴۰	A <sub>۲</sub> /Tehran/29/68*	
> ۲۵۶۰	< ۱۰	۸۰	۲۴۰	A <sub>۲</sub> /Tehran/30/68*	

\* شماره‌های ۱۲-۲۹-۳۰ شماره نمونه‌هایی است که از آنها ویروس بدست آمده است.



مرکز جهانی آنفلوآنزاتائید گردید. جدول ۱ مشخصات ویروس آنفلوآنزای A<sub>۲</sub> تهران ۱۳۴۷ را با ویروسهای A<sub>۲</sub> که در سالهای قبل جدا شده‌اند مقایسه میکند. بهر حال این ویروس مشابه ویروسی که در آمریکا و خاور دور جدا شده بود شناخته شد (جدول ۱). بهر صورت دیده میشود که حتی نمیتوان به دوره‌ای بودن اپیدمیهای بیماری اتکا نمود زیرا امکان دارد برخلاف انتظار بیماری در زمان نامشخص باعث برقراری اپیدمی شود و این مسأله مشکل برنامه‌های واکسیناسیون را دوچندان میکند.

### تهیه واکسن

برای تهیه واکسن آنفلوآنزا اطلاعاتی در مورد مشخصات آنتی ژنیک ویروس در پاندسها و اپیدمیهای فواصل پاندمی و همچنین میزان مصونیت اجتماع لازم است و برای جمع کردن این اطلاعات لابراتوارهای مجهز کمک بزرگی مینمایند باین دلیل سازمان بهداشت جهانی مراکزی برای بررسی وضع بیماری آنفلوآنزا و همچنین جمع‌آوری اطلاعات ویروژیک و ایسولوژیک دایر کرده‌است که توسط آزمایش C-F با آنتی ژن S میتواند تمام سرمهای گرفته شده از موارد بیماریهای حاد تنفسی را مورد آزمایش قرارداد و وجود و یا سیر بیماری آنفلوآنزای A و B را مشخص نمایند (۶).

در طی هر اپیدمی سوش جدا شده ویروسی بلافاصله به مرکز جهانی آنفلوآنزا فرستاده میشود و خواص آنتی ژنیک و تغییراتی که در سوش پیدا شده مورد بررسی قرار میگردد و از روی این اطلاعات واکسن جدید غیرفعال فرمالینه ساخته میشود. فرمول واکسن سالیانه توسط Division of Biological standard از National Institute of Health که در Bethesda, Md. قرار دارد بررسی میشود و این بررسی حتمی و لازم است چون در تهیه واکسن برای ایجاد مصونیت مناسب لازم است که خواص آنتی ژنیک ویروس دقیقاً در نظر گرفته شود و با ویروسی که اپیدمی ایجاد کرده تشابه آنتی ژنیک داشته باشد [۷].



بطور متوسط واکسن آنفلوآنزا در موارد تجربی بیش از ۶۰٪ مصونیت در مقابل همان ویروس ویا ویروسهای مشابه میدهد ولی عملاً در واکسیناسیون عمومی به این رقم نمیرسیم. فاکتوری که در تهیه واکسن رل اساسی دارد مقدار آنتی ژن موجود در واکسن است و باید واکسن طوری تهیه شود که با حداقل مقدار آنتی ژن بتوان مصونیت کافی و حداقل عوارض حاصل از واکسیناسیون را بدست آورد.

برای تقلیل عوارض موضعی و عمومی Division of Biological standards دوز مشخصی برای افراد بالغ تعیین کرده است و آن ۶۰۰ واحد ccA است. (chick cell Agglutinating) [۲].

در سال ۱۹۶۷ و ۱۹۶۸ در آمریکا واکسن دوتائی با دوز ۶۰۰ واحد ccA بکاربرده شد و با اینکه سعی شد که این واکسن تا حد امکان خالص باشد و مواد ناخالصی آن حذف گردد باز هم چندین مورد راکسیون شدید در اثر تزریق واکسن مشاهده گردید. در همین سال واکسن چندتائی (Polyvalent) نیز تهیه گردید که آنهم حاوی ۶۰۰ واحد ccA ویروس بود ولی معمولاً در واکسن دوتائی از سوش تازه ویروس بیشتر از واکسن چندتائی قرار میدهند یعنی در واکسن چندتائی از سوشهای قدیمی A<sub>0</sub> و A<sub>1</sub> بیشتر است تا سوشهای جدید A<sub>۲</sub> و B.

جدول ۲- ترکیب واکسن آنفلوآنزای ۱۹۶۹ - ۱۹۶۸

تعداد واحد ccA در دوز بالغین		سوش	گروه ویروس
واکسن چندتائی	واکسن دوتائی		
۱۰۰	—	PR/8/34	A.
۱۰۰	—	Ann Arbor/1/57	A <sub>1</sub>
۱۰۰	۱۰۰ } ۳۰۰	A <sub>۲</sub> Jax/170/62	A <sub>۲</sub>
۱۰۰		Taiwan/1/64	A <sub>۲</sub>
۲۰۰	۳۰۰	Mass.	B
۶۰۰	۶۰۰		جمع

بنابراین مشخص است که در یک اپیدمی واکسن دوتائی مصنوعیت بهتری میدهد تا واکسن چندتائی.

در اوایل سال ۱۹۶۸ برای تهیه واکسن بمنظور استفاده در فصل آنفلوآنزا در ۱۹۶۸ و ۱۹۶۹ و ۱۹۶۹ واکسنهائی تهیه گردید ولی چنانکه ذکر شد در این سال برخلاف انتظار تغییراتی در خواص آنی ژنیکک ویروس آنفلوآنزا پیدا شد که گرچه این ویروس در آزمایشات تجربی مثل نوترالیزاسیون و HI با ویروس A<sub>۲</sub> قبلی را کسیون نشان میدهد [۵] ولی تا کنون گزارش جامعی درباره عکس العمل متقابل آن در افراد واکسینه شده در دست نیست.

### موارد استعمال واکسن

استعمال عمومی واکسن آنفلوآنزا تا زمانیکه این واکسن نتواند مصنوعیت ثابت و پایدار و در سطح کافی بدهد و تا زمانیکه را کسیون آن شدید است در افراد سالم و بالغ بهیچ وجه توصیه نمیشود [۱ - ۳]. بعلت پیش بینی نکردن برقراری اپیدمی ۶۸ - ۶۹ در آمریکا توسط اداره بهداشت آمریکا این بیماری تلفات زیادی در این مملکت داد بنابراین محمول کردن سالیانه بر ضد بیماری آنفلوآنزا بخصوص با واکسن دوتائی در گروهی از افراد که انتظار می رود اپیدمی بیماری در آنها سرگوسیر بالا داشته باشد توصیه میشود و این عمل در افراد مسن و آنهائی که از یک بیماری مزمن رنج میبرند بیشتر توصیه میشود.

کمیته برنامه های محمول سازی اداره بهداشت آمریکا بکاربردن واکسن آنفلوآنزا را در موارد زیر جایز دانسته است [۳]:

۱ - افراد مسن بیش از ۵۰ سال و بخصوص در آنهائی که سنشان از ۶۵ تجاوز است بکاربردن این واکسن تاکید میشود.

۲ - کسانی که مبتلا به یک بیماری مزمن هستند و بعلت آن توانائی خود را



از دست داده‌اند مانند بیماران قلبی، عروقی، ریوی، کلیوی و متابولیک که عبارتند از:

- ۱ - بیماران مبتلا به رماتیسم قلبی بخصوص استنوز میترال.
- ۲ - بیماران مبتلا به عوارض قلبی عروقی مانند آرتریواسکلروز قلب، فشارخون و بخصوص انسوفیزانس قلبی.
- ۳ - بیماریهای مزمن برنکوپولمونر مثل آستم - برنشیت مزمن فیبروسیتیک پرنشکتازی - فیروز ریوی - آسفیزم ریه و بالاخره سل ریوی.
- ۴ - بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس و آدیسون.

### انجام عملیات واکسیناسیون

در مواردیکه واکسیناسیون لازم است تمام تزریقات باید تحت جلدی باشد. برای افرادی که با آخرین سوش تغییر یافته  $A_2$  واکسینه شده‌اند، چنانچه احتمال بروز اپیدمی موجود باشد، تزریق یک دوز یادآور لازم است و بهتر است این دوز اواسط پائیز داده شود و در مواردی که واکسن قبلی داده نشده است تزریق دوبار با فاصله تقریباً دو ماه انجام میشود گرچه حتی یک دوز تاحدی ایجاد مصونیت میکند و تزریق دوز ثانوی در دو هفته بعد تیترا آنتی بادی را افزایش میدهد لکن روش اول بیشتر توصیه میشود.

دوز واکسن برای بالغین و اطفال بیش از ۱ سال یکسانتیمتر مکعب تزریق تحت جلدی در بک یا دونوبت بسته به شرایط است (چنانچه واکسن خالص تهیه شود دوز مساوی در حجم کمتری بکار میرود که حجم آن توسط کارخانه سازنده مشخص میگردد).

برای اطفال ۶ تا ۱ ساله ۰.۵ سانتیمتر مکعب در یک یا دونوبت است (چون واکسینون تب در این گروه سنی شدیدتر است بهتر است از داروهای تب بر نیز استفاده شود).

برای اطفال ۳ ماهه تا ۶ ساله ۱.۰ تا ۲.۰ سانتیمتر مکعب در دونوبت با فاصله ۱ - ۲ هفته و بعد یک نوبت سوم بمقدار ۱.۰ - ۲.۰ سانتیمتر مکعب دو ماه بعد.



راکسیون در مقابل واکسن معمولی آنفلوآنزا احتمالاً مربوط به ترکیبات ناخالص همراه با آن است که معمولاً بصورت سرخی، درد و سفتی در محل تزریق بروز میکنند و راکسیون عمومی ممکن است بصورت تب، سردرد و ضعف تظاهر کند ولی شیوع کمتری دارد.

در افراد مسن بعلت اینکه راکسیون عمومی شدیدتر است بهتر است از واکسنهای خیلی خالص استفاده شود. تا چند سال اخیر در افراد مسن از تزریق داخل جمادی استفاده میکردند ولی بعد ملاحظه گردید که اثر مصونیت بخشی آن کمتر از تزریق تحت جمادی است. ضمناً میبایستی بخاطر سپرده شود که چون این واکسن در تخم مرغ تهیه میشود حتی نوع خالص شده آنرا نباید در کسانی که به تخم مرغ حساسیت دارند بکاربرد و همچنین مانند سایر واکسنها در بیماریهای حاد عفونی و بیماریهای عصبی حاد بکاربردن واکسن جائز نیست.

#### References :

- 1 - The study of Influenza , U. S. P. H. S. Publication 792, 1960.
- 2 - Influenza , Respiratory Disease, National Communicable Disease Center, Report 84, 1968.
- 3 - Influenza Vaccine, Recommendation on Immunizing Practices . U. S. P. H. S. May, 1968.
- 4 - Saenz, A. C. et al., International Medical Conference Virus Unit, WHO, 1968.
- 5 - Khakpour, M. et al., Brit. Med. J. 4, 208, 1969.
- 6 - Lief, F. S. and Henle, W., J. Immunol. 85: 494, - 510, 1960.
- 7 - Medical Research Council Committee on Influenza and Other Respiratory Virus Vaccines. Brit. Med. J., 2, 267, 1964.
- 8 - Gundelfinger, B. F. et al., New Eng. J. Med., 259, 1005, 1958.
- 9 - Bashe, W. J. et al., New Eng. J. Med., 270, 870 - 1964.
- 10 - Influenza, respiratory Disease, U.S. P. H. S., Report 82, 1966.