

## تحقیقی

### واکسیناسیون سرخجه در بارداری و وضعیت سرولوژیک نوزادان

الهام خوری\*<sup>۱</sup>، آسیه سادات بنی عقیل<sup>۱</sup>، دکتر رامین آذرهوش<sup>۲</sup>

۱- کارشناس ارشد مامائی و عضو هیأت علمی دانشکده مامائی و پرستاری دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۲- استادیار گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** واکسن سرخجه از ویروس زنده ضعیف شده تهیه می‌شود. چنانچه این واکسن در دوره پرهیز بارداری تزریق گردد، می‌تواند جنین را در معرض خطر قرار دهد. این تحقیق با هدف تعیین وضعیت سرولوژیک IGM سرخجه در نوزادان مادرانی که در طی ۳ ماه قبل تا ۳ ماه بعد از تزریق واکسن MR باردار شدند (دوره پرهیز)، انجام گرفت.

**روش بررسی:** این مطالعه کوهورت روی ۲۵۳ مادر در مرکز آموزشی درمانی دزیانی گرگان طی سال‌های ۸۳-۱۳۸۲ انجام شد. گروه مورد (۱۱۶ نفر، ۴۵/۸ درصد) شامل مادرانی بودند که به‌طور سهوی واکسن MR از نوع RA27/3 را در دوره پرهیز دریافت کرده بودند و گروه شاهد (۱۳۷ نفر، ۵۴/۲ درصد) از میان مراجعه‌کنندگان واکسن‌نزده مراجعه‌کننده به همان مرکز برای زایمان به‌طور تصادفی انتخاب شدند. گروه شاهد از نظر عوامل زمینه‌ای و مداخله‌ای با گروه مورد همسان شدند. میزان IGM سرمی سرخجه بندگان نوزادان برای تشخیص سرولوژیک عفونت جنینی در هر دو گروه پس از زایمان به روش ELISA اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده توسط آزمون‌های آماری کای اسکوئر و T-Test با سطح معناداری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میزان موارد مثبت IGM نوزادی (یک مورد در هر گروه) در دو گروه مورد و شاهد مشابه بود. علی‌رغم این که تفاوت موجود در دو گروه معنی‌دار نبود، اما حداکثر خطر نسبی تئوری در این مطالعه برابر با ۴/۳۹۲ درصد به دست آمد (۴/۳۹۲) و CI ۰/۲۷۱:۹۵ درصد، (RR=۱/۰۹۱).

**نتیجه‌گیری:** علی‌رغم عدم وجود تفاوت معنی‌دار آماری در میزان موارد مثبت شدن IGM سرخجه نوزادی در دو گروه، به دلیل خطر نسبی به دست آمده پیشنهاد می‌شود که کماکان در دوره پرهیز، واکسیناسیون صورت نگیرد.

**کلید واژه‌ها:** واکسن سرخجه، IGM سرخجه، واکسن MR، بارداری، سندرم سرخجه مادرزادی

\* نویسنده مسئول: الهام خوری، پست الکترونیکی: elikami20@yahoo.com

نشانی: گرگان، ابتدای جاده شصتکلا، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، دانشکده پرستاری و مامائی بویه، تلفن: ۴۴۳۰۳۵۱ (۰۱۷۱)، شماره: ۴۴۲۵۱۷۱

وصول مقاله: ۸۷/۲/۲۳، اصلاح نهایی: ۸۷/۵/۲۳، پذیرش مقاله: ۸۷/۷/۱۳

## مقدمه

سرخجه بیماری ویروسی است که معمولاً به‌طور شایع کودکان را گرفتار می‌کند و سبب بروز علائم خفیفی در آنان می‌گردد. اما آنچه که بر اهمیت بیماری سرخجه می‌افزاید و لزوم مبارزه با آن را ایجاب می‌کند، احتمال ابتلای زنان باردار به‌ویژه در سه ماهه اول بارداری است که با عوارضی مانند سقط، مرگ جنین و نقایص مادرزادی شدید در جنین همراه است که تحت عنوان سندرم سرخجه مادر زادی (CRS) (Congenital Rubella Syndrome) شناخته می‌شود. چنانچه مادری در سه ماهه اول بارداری به سرخجه مبتلا شود، سقط درمانی را در مورد او توصیه می‌کنند. اساسی‌ترین راهکار در این خصوص، پیشگیری از وقوع بیماری در زنان باردار است که بدین منظور در اکثر کشورهای جهان برنامه ایمن‌سازی علیه این بیماری به‌مورد اجراء گذاشته شده است (۱ و ۲).

با توجه به این‌که ویروس سرخجه یک تراتوژن قوی انسانی است و واکسن آن نیز با ویروس زنده ضعیف شده تهیه می‌شود، از این‌رو اضطراب و دلواپسی عمده‌ای برای مادرانی که سه‌واکسن واکسن را در زمان بارداری دریافت کرده‌اند، وجود دارد. زیرا احتمال عبور ویروس از جفت و در نتیجه ابتلاء جنین به انواع ناهنجاری‌ها وجود دارد (۲ و ۳). از این‌رو با توجه به عدم وجود مطالعات کافی در ایران در رابطه با خطرات دریافت واکسن سرخجه در دوره پرهیز تزریق واکسن‌های حاوی ویروس زنده (۳ ماه قبل از بارداری یا طی ۳ ماهه اول بارداری) بر آن شدیم که به دنبال برنامه واکسیناسیون همگانی سرخک و سرخجه (MR) (Measles Rubella) (نوع RA 27/3) در ایران که از تاریخ ۱۵ آذر لغایت ۱۰ دی ماه سال ۱۳۸۲ در جمعیت ۲۵-۵ سال انجام شد، تحقیقی با هدف تعیین وضعیت سرولوژیک IgM سرخجه نوزادان در بدو تولد به منظور تشخیص عفونت جنینی انجام دهیم.

## روش بررسی

این مطالعه تحلیلی کوهورت در مرکز آموزشی درمانی دزیانی گرگان از ۶ بهمن ۸۲ لغایت ۱۴ بهمن ماه سال ۱۳۸۳

انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه شامل تمامی زنان باردار بستری شده برای انجام زایمان در زایشگاه بیمارستان دزیانی بود. واحدهای پژوهش شامل کلیه زنان باردار دارای مشخصات واحد پژوهش یعنی سن کمتر از ۲۶ سال، تاریخ اولین روز آخرین قاعدگی (Last Menstrual Period) (LMP) بین ۸۲/۶/۱۵ (۳ ماه قبل از شروع واکسیناسیون) لغایت ۸۳/۱/۲۴ (۳ ماه پس از پایان واکسیناسیون به‌علاوه دوهفته پروسه لکه‌گیری واکسن) بود. ملاک‌های حذف در این مطالعه شامل سابقه تماس با فرد مشکوک یا مبتلا به بیماری سرخجه، سابقه تولد نوزاد ناهنجار و سن بارداری کمتر از ۲۰ هفته بود. گروه مورد شامل زنانی بود که در طی ۳ ماه قبل یا ۳ ماه بعد از تزریق واکسن MR (دوره پرهیز) باردار شده بودند و گروه شاهد به‌جز عدم دریافت واکسن در سایر موارد مشابه گروه مورد بودند. به‌خاطر محدود بودن گروه مورد از روش سرشماری استفاده شد.

ابزار گردآوری داده‌ها، پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات مربوط به ویژگی‌های دموگرافیک (سن، تحصیلات، محل زندگی، شغل، درآمد ماهیانه) و سابقه مامایی از نظر تعداد فرزندان، سابقه سقط، زایمان پره‌ترم، LMP، زمان تزریق واکسن، زمان زایمان و اطلاعاتی درباره سابقه داشتن فرزند ناهنجار و سابقه تماس با بیمار مبتلا به سرخجه بود. افراد مورد پژوهش پس از اخذ رضایت انتخاب شدند.

برای تشخیص سطح IgM سرم نوزادان، پس از زایمان ۴ سسی از خون بندناف آنها جمع‌آوری و بلافاصله به آزمایشگاه مرکز ارسال شد. پس از سانتریفوژ، سرم جدا شده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان آزمایش نگهداری شد.

وجود IgM سرخجه در خون بند ناف برای تشخیص سرولوژیک عفونت جنینی، با استفاده از کیت Equipar Diagnostic (محصول ایتالیا) و به روش ELISA بررسی گشت. در این مطالعه بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده عدد cut-off (۰/۳۱۵) تعیین شد که بالاتر از آن به عنوان مثبت و پائین‌تر از آن منفی در نظر گرفته شد. نتایج مثبت به وسیله

بالینی منطبق با سندرم سرخجه مادرزادی نداشتند، اما در این مطالعه حداکثر احتمال خطر نسبی تئوری مثبت شدن IgM نوزادی در فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر با ۴/۳۹۲ درصد بود. نتیجه به دست آمده مشابه با اکثر مطالعات محققین دیگر است. به طوری که Modlin نیز حداکثر احتمال خطر عفونت جنینی ناشی از تزریق مادری واکسن سرخجه را بین ۱۰-۵ درصد گزارش نمود، اما خطر واقعی آن را کمتر دانست (۴). Lenice به نقل از مطالعات دیگر ذکر می‌کند که ویروس واکسن سرخجه می‌تواند، تقریباً در ۵ درصد موارد از سد جفتی عبور کند (۳). همکار نیز در تأیید یافته‌های ما بیان می‌نماید که شواهد سرولوژیکی عفونت مادرزادی سرخجه با تولد نوزادان طبیعی (از نظر بالینی) از مادران واکسینه شده در اوایل بارداری همراه است (۵).

مطالعه Tookey در لندن نشان داد، از بین ۸۷ مادر بارداری که در بین سال‌های ۹۰-۱۹۸۱ به طور اتفاقی واکسن سرخجه دریافت کرده بودند، تنها یک نوزاد با شواهد سرولوژیک عفونت مادرزادی سرخجه که در بدو تولد سالم بود و آثاری از علائم بالینی سندرم سرخجه مادرزادی در وی مشهود نبود، شناسایی شد. Tookey ذکر می‌نماید که خطر ناشی از تزریق سهوی واکسن در دوره پرهیز بارداری اندک بوده و جایز نیست که در چنین مواقعی به طور روتین ختم بارداری توصیه شود (۶). با این وجود Tookey در پاسخ به گزارش مطالعه جوزفسون (۲۰۰۰) که توصیه نمود، واکسن سرخجه می‌تواند در اوایل بارداری بی‌خطر باشد، نگرانی خود را چنین اعلام داشت که در برنامه ملی نظارت بر سرخجه مادرزادی از ۲۵ نوزاد آزمایش شده از مادران غیرایمن به سرخجه که در طی بارداری واکسن دریافت کرده بودند، ۴ نوزاد در بدو تولد  $IgM^+$  بودند. گرچه هیچ‌یک مبتلا به سندرم سرخجه مادرزادی نبودند، اما هنوز هم بارداری از موارد منع تزریق واکسن سرخجه محسوب شده و نباید تزریق آن در بارداری بی‌خطر توصیه شود (۷).

مطالعه دیگر در برزیل تعداد موارد  $IgM^+$  نوزادی را در مادران غیرایمن به هنگام واکسیناسیون ۱۰ نوزاد

تست تأییدی طبق دستور کیت شرکت سازنده، مورد آزمایش قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده به وسیله آزمون‌های آماری کای اسکوئر (متغیرهای کیفی) و t-test (متغیرهای کمی) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۲۵۳ مادر شرکت‌کننده در طرح واکسیناسیون کشوری MR (واجد مشخصات پژوهش) مورد بررسی قرار گرفتند. گروه مورد شامل ۱۱۶ نفر (۴۵/۸ درصد) بودند که در دوره پرهیز واکسینه شده بودند و گروه شاهد ۱۳۷ نفر (۵۴/۲ درصد) بودند که هیچ‌گونه تزریق واکسنی نداشتند.

۴۱ نفر (۳۵ درصد) از گروه مورد طی ۳ ماه قبل از بارداری و ۷۵ نفر (۶۵ درصد) در طی ۳ ماه اول حاملگی واکسن MR را دریافت نموده بودند. نتایج در خصوص وضعیت سرولوژیک نوزادان گروه‌های مورد بررسی نشان داد که در هر یک از دو گروه مورد و شاهد یک مورد IgM مثبت نوزادی وجود داشت (جدول ۱)، اما تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از این نظر مشاهده نشد.

جدول ۱: توزیع فراوانی وضعیت سرولوژیک نوزادان از نظر IgM به تفکیک گروه مورد و شاهد

	IgM مثبت		مورد
	تعداد (درصد)		
	۱ (۰/۹)	۱۱۵ (۹۹/۱)	مورد
	۱ (۰/۷)	۱۳۶ (۹۹/۳)	شاهد
کل	۲ (۰/۸)	۲۵۱ (۹۹/۲)	

### بحث

نتایج این مطالعه بیانگر آن بود که اختلاف معنی‌داری از نظر وضعیت سرولوژیک IgM سرخجه نوزادی در دو گروه مورد و شاهد وجود ندارد. به طوری که یک مورد IgM مثبت نوزادی در گروه مورد (۰/۹ درصد) و یک مورد نیز در گروه شاهد (۰/۶ درصد) مشاهده شد. لذا خطر مثبت شدن IgM سرخجه نوزادی و یا عفونت جنینی در زنان واکسینه شده در دوره پرهیز، تقریباً برابر افراد واکسینه نشده بود. در عین حال هر دو نوزاد  $IgM^+$  در بدو تولد طبیعی بودند و هیچ‌یک علائم

واکسن سرخجه RA27/3 در بارداری حمایت نمود (۸). در مطالعه ما علی‌رغم آن که مادران هر دو گروه مورد و شاهد اظهار داشتند که در طول بارداری با فرد مبتلا به سرخجه در تماس نبودند، اما یک مورد  $IgM^+$  نیز در گروه شاهد وجود داشت که می‌توان آن را با توجه به غیراختصاصی بودن برخی علائم سرخجه، به احتمال تماس مادر باردار با فرد مبتلا به سرخجه‌ای دانست که از نظر بالینی علایمی چون راش نداشته و یا آن که مادر احتمالاً به عفونت مجدد سرخجه مبتلا شده که با علایم بالینی مشخصی همراه نبوده است.

از آنجایی که تعداد نوزادان و مادران بررسی شده افزایش یافته است، لذا اندک بودن خطر آلودگی جنین به ویروس واکسن سرخجه، آشکارتر شده است (۵). در مطالعه همکار علی‌رغم نتایج آزمایشگاهی دال بر وجود  $IgM^+$  نوزادی در مادران واکسینه شده، تمام آنان در بدو تولد و تا یک‌سالگی طبیعی بودند. بنابراین می‌توان عفونت داخل رحمی نوزادان را فقط به عنوان یک عفونت سرخجه مادرزادی تحت بالینی در نظر گرفت و چنانچه مادر باردار سهواً واکسینه شود یا با فاصله کوتاهی از واکسن باردار شود، با احتمال بسیار زیاد می‌توان گفت آنها و فرزندانشان دچار عوارض سوء نخواهند شد (۵).

### نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های پژوهش، علی‌رغم عدم وجود تفاوت معنی‌دار در میزان موارد مثبت شدن  $IgM$  سرخجه نوزادی و یا به عبارت دیگر عفونت جنینی در نزد گروه مورد و شاهد، اما به دلیل خطر نسبی به‌دست آمده، پیشنهاد می‌شود که کماکان در دوره پرهیز، واکسیناسیون صورت نگیرد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان به خاطر تصویب و حمایت مالی طرح مصوب، کلیه ماما‌های زایشگاه و کارکنان محترم آزمایشگاه مرکز آموزشی درمانی دزیانی گرگان و نیز از مشاور آمار اعلام می‌دارند.

(۷/۶ درصد) گزارش نمود که هیچ‌یک واجد علائم CRS در بدو تولد تا سه ماهگی نبودند و در مقایسه با اطلاعات به‌دست آمده از کل زایمان‌های منطقه، تفاوتی از نظر میانگین وزن تولد، وزن کم‌هنگام تولد، زایمان زودرس و جنس نوزادان وجود نداشت و بدین ترتیب نتیجه گرفت که واکسیناسیون سرخجه برای مادران باردار نیز بی‌خطر است (۳).

قابل ذکر است که محدودیت مطالعه حاضر، عدم آگاهی محققین از چگونگی وضعیت ایمنی قبل از واکسیناسیون مادران بود و علت این امر طراحی و شروع پژوهش پس از سپری شدن دوره پرهیز تزریق واکسن بود که انجام آزمایش مربوطه در این زمان ارزش تشخیصی نداشت. لذا با انتخاب تصادفی گروه شاهد که بتواند معرف جامعه از نظر چگونگی وضعیت ایمنی مادران نسبت به سرخجه باشد، سعی بر رفع این محدودیت شد. علاوه بر این، تحقیق دیگری در ایران انجام شد که زنان باردار واکسینه شده در طی دوره پرهیز را از نظر وضعیت ایمنی به سه گروه غیر ایمن (A)، ایمن (B) و وضعیت نامشخص (C) (به دلیل عدم مراجعه به موقع برای آزمایش تعیین وضعیت) تقسیم کرده و سپس آنها را تا زمان زایمان پیگیری نمودند (۵). محققین بیان کردند با آن که گروه (C) وضعیت ایمنی نامشخص داشتند، اما در نهایت از نظر آماری نسبت موارد  $IgM^+$  نوزادی در این گروه با گروه A اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (۵). با توجه به این که نتایج مطالعه فوق به منظور مقایسه گروه با ایمنی نامشخص (C) و گروه غیرایمن (A)، اختلاف معنی‌داری را از نظر وضعیت سرولوژیک نوزادان نشان نداد، لذا به‌نظر نمی‌رسد که محدودیت در این پژوهش، یعنی نامشخص بودن ایمنی مادران قبل از واکسیناسیون لطمه قابل توجهی به نتایج وارد آورده باشد. از طرفی براساس یافته‌های Badila به دنبال پیگیری زنان باردار دریافت‌کننده سهوی واکسن در دوره پرهیز با وجود مشخص بودن وضعیت ایمنی مادران در دو گروه ایمن و غیرایمن، هیچ مورد نوزاد  $IgM^+$  و سندرم مادرزادی سرخجه در بین دو گروه یافت نشد و نتایج به دست آمده از بی‌خطری

## References

- 1) Da Silva e Sá GR, Camacho LA, Siqueira MM, Stavola MS, Ferreira DA. Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. *Panam Salud Publica*. 2006; 19(6):371-8.
- 2) Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A*. 2004; 130A (1):52-4.
- 3) Minussi L, Mohrdieck R, Bercini M, Ranieri T, Sanseverino MT, Momino W, et al. Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. *Reprod Toxicol*. 2008; 25(1):120-3.
- 4) Modlin JF, Herrmann K, Brandling-Bennett AD, Eddins DL, Hayden GF. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *N Engl J Med*. 1976; 294(18):972-4.
- 5) Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-Goo A, Jelyani KN, et al. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine*. 2006;24(17):3558-63.
- 6) Tookey PA, Jones G, Miller BH, Peckham CS. Rubella vaccination in pregnancy. *CDR (Lond Engl Rev)*. 1991;1(8):R86-8.
- 7) Tookey P. Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ*. 2001;322(7300):1489.
- 8) Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, Saenz E, Cerda I, Reef S, et al. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(9):830-5.