

## بررسی سطح سرمی آنتی بادی بر علیه انفلوانزا بعد از واکسیناسیون کاروان حجاج و گروه

## کنترل در شهر گرگان

عبدالوهاب مرادی

دانشیار وپروس شناسی  
دانشگاه علوم پزشکی گرگان

عبدالله عباسی

استادیار بیمارهای عفونی  
دانشگاه علوم پزشکی گرگان

آزادرضا منصوریان

دانشیار گروه بیوشیمی و بیوفزیک  
دانشگاه پزشکی گرگان

علیرضا احمدی

دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی  
دانشگاه علوم پزشکی گرگان

عبدالجلیل ساریخانی

کاردان علوم آزمایشگاهی معاونت پژوهشی  
دانشگاه علوم پزشکی گلستان

مسعود بازوری

کارشناس میکروب شناسی  
دانشگاه علوم پزشکی گلستان

نویسنده مسئول: عبدالوهاب مرادی

پست الکترونیکی: abmoradi@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۱۷۷۲۱۰۷

آدرس: گرگان، بلوار هیرکان، ابتدای جاده شصت کلاته  
مجموعه فلسفی - دانشکده پزشکی - گروه میکروب شناسی

وصول مقاله: ۸۶/۷/۲۴

اصلاح نهایی: ۸۶/۱۱/۶

پذیرش مقاله: ۸۷/۱/۲۴

## چکیده

**زمینه و هدف:** انفلوانزا بیماری بسیار مسری است و بهترین روش برای پیشگیری از آن واکسیناسیون می باشد. این مطالعه برای بررسی تغییرات سطح سرمی آنتی بادی بعد از واکسیناسیون علیه انفلوانزا با واکسن مورد استفاده در ایران در سال ۲۰۰۵/۲۰۰۶ در یک کاروان حج ۲۰۰ نفری و مقایسه آنها با افراد شاهد طراحی گردید.

**روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی از ۱۹۶ نفر واکسینه شده علیه انفلوانزا بعد از ۷ هفته، و ۲۰۰ نفر نیز که از نظر سن با افراد واکسینه شده همسان بودند، نمونه سرم تهیه شد. تمام نمونه ها به روش ممانعت از هم‌آگلوتیناسیون برای تعیین سطح سرمی آنتی بادی علیه انفلوانزا مورد آزمایش قرار گرفتند.

**نتایج:** میانگین سنی افراد مورد مطالعه در گروه واکسینه شده  $52/2 \pm 1$  سال و در گروه کنترل  $48/64 \pm 5/1$  سال است. در ۱۱۵ نفر (۵۸/۷٪) افراد واکسینه شده و در ۱۵ نفر (۷/۵٪) افراد گروه کنترل، تیترا محافظت کننده (۱/۴۰) یافت شد. میانگین تیترا آنتی بادی در افراد واکسینه شده  $10/9 \pm 143/4$  و در گروه کنترل  $3/2 \pm 18/34$  واحد بود که از نظر آماری با  $(P < 0/001)$  بطور معناداری باهم اختلاف دارند.

**بحث و نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد میانگین تیترا آنتی بادی در افراد واکسینه شده و گروه کنترل، از نظر آماری به طور معناداری باهم اختلاف دارند و تأثیر واکسن تلقیح شده را نشان می دهند.

**واژه های کلیدی:** واکسیناسیون، انفلوانزا، گرگان

## روش بررسی

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی ۱۹۶ نفر علیه انفلوانزا با واکسن *influvac 2005/2006* ساخت کشور هلند واکسینه شدند. واکسن حاوی ۴۵ میکروگرم پروتئین هماگلوپتینین و نورآمینیداز بود و از ویروسهای زیر استخراج شده بود. بعد از ۷ هفته ۵ میلی لیتر از آنها خون گرفته شد و سرم آنها جمع آوری و تا زمان انجام آزمایش در منهای ۲۰ درجه سانتیگراد نگهداری شد. ویروسهای واکسن عبارت بودند از:

1-A/California/7/2004 (H3N2)-Like strain  
(A/New York/55/2004 NYMC X-157)

2-A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-Like strain  
(A/New Caledonia/20/99 IVR-116)

3-B/Shanghai/361/2002-like train  
(B/Jiangsu/10/2003)

۲۰۰ نفری که از نظر سن با افراد واکسینه شده همسان بودند، از نمونه های سازمان انتقال خون انتخاب شدند و سرم تهیه شد. در زمان نمونه گیری از ۱۹۶ نفر فرم جمع آوری اطلاعات که دربرگیرنده اطلاعات دموگرافیک بود پر شد. تمام نمونه های افراد واکسینه شده و گروه کنترل به روش ممانعت از هماگلوپتیناسیون برای تعیین سطح سرمی آنتی بادی علیه انفلوانزا با استفاده از واکسنهای فوق بعد از تیتراژ آنها (به عنوان آنتی ژن) مورد آزمایش قرار گرفتند و تیتراژ آنتی بادی مشخص گردید (۹/۸). تیتراژ بالای ۴۰ واحد آگلوپتیناسیون با تست ممانعت از هماگلوپتیناسیون آنتی بادی محافظت کننده در نظر گرفته شد (۱۱ و ۱۰). نتیجه تیتراسیون آنتی بادی در سرم همراه با اطلاعات دموگرافیک وارد رایانه شد سپس میانگین تیتراژ آنتی بادی در دو گروه مورد مطالعه (افراد واکسینه شده و نشده) با آزمونهای آماری مناسب مانند *T-Test* مقایسه شد. برای بررسی ارتباط گروههای سنی، جنس و وجود آنتی بادی محافظت کننده در افراد با استفاده از آزمونهای آماری مانند کای اسکوار تجزیه و تحلیل گردید.

انفلوانزا بیماری بسیار مسری است و حدود ۱۰٪ جمعیت دنیا سالیانه به این بیماری مبتلا می شوند. انفلوانزا ششمین عامل مرگ در جهان و چهارمین عامل مرگ در افراد مسن می باشد. ویروس عامل بیماری از طریق سرفه و عطسه از فردی به فرد دیگر براحتی منتقل می شود و در جامعه بسرعت گسترش می یابد. عفونت با ویروس انفلوانزا می تواند بدون علائم بالینی، منجر به بیماری شدید و حتی مرگ گردد. تقریباً ۳۰ تا ۵۰٪ افرادی که با این ویروس آلوده می شوند علائم بالینی خاصی ندارند، اما می توانند باعث انتقال بیماری از فردی به فرد دیگر شوند. بهترین روش برای پیشگیری از بیماری، واکسیناسیون می باشد. مرکز کنترل بیماریها در آمریکا گزارش می دهد واکسیناسیون در افراد کمتر از ۶۰ سال در ۷۰ تا ۹۰٪ موارد از ابتلا به بیماری انفلوانزا جلوگیری می کند و در افراد بالای ۶۵ سال از ۳۰ تا ۴۰٪ موارد ابتلا به بیماری ممانعت می نماید (۱). مطالعه ای از آمریکا گزارش می نماید در تمام ۸۸ نفری که علیه انفلوانزا واکسینه شدند با روش ممانعت از هماگلوپتیناسیون (HI) افزایش سطح سرمی آنتی بادی مشاهده شد (۲). در ۵۰۰۰۰ نفر از سنین مختلف که در لهستان با علیه انفلوانزا واکسینه شدند حاکی از افزایش تیتراژ سطح سرمی آنتی بادی علیه انفلوانزا با روش HI بوده است (۳). در مطالعه ای که در فرانسه صورت گرفت از ۲۸۵ نفری که علیه انفلوانزا واکسینه شدند فقط در ۲۱ نفر تغییر سطح سرمی آنتی بادی مشاهده شده است (۴). در انگلیس از ۱۳۷ نفری که واکسینه شدند و بالای ۸۲ سال سن داشتند فقط در ۱۸/۲٪ آنها تغییر سطح سرمی آنتی بادی مشاهده گردید (۵). در یک مطالعه مورد شاهدهی در ترکیه، که علیه انفلوانزا واکسینه شده اند در گروه واکسینه شده افزایش تیتراژ آنتی بادی به طور معناداری نسبت به گروه شاهد بیشتر بوده است (۶). در مطالعه ای در نروژ ۱۹ نفر علیه انفلوانزا واکسینه شدند که در همه آنها افزایش سطح سرمی آنتی بادی مشاهده شده است (۷). این مطالعه به منظور بررسی تغییرات سطح سرمی آنتی بادی در افراد واکسینه نسبت به افراد واکسینه نشده و مشخص نمودن نسبت افزایش تیتراژ آنتی بادی تا سطح محافظت کننده طراحی گردید.

در ۱۹۶ نفر افراد واکسینه شده ۱۱۵ نفر (۵۸/۷٪) و در افراد گروه کنترل ۱۵ نفر (۷/۵٪) آنتی بادی محافظت کننده علیه انفلوانزا یافت شد. میزان ایمنی بر علیه ویروس انفلوانزا در افراد واکسینه شده و گروه کنترل در جدول ۱ و همین میزان بر حسب گروههای سنی در جدول شماره دو نشان داده شده است.

در این مطالعه ۳۹۶ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه مورد از ۱۹۶ نفر واکسینه شده علیه ویروس انفلوانزا ۹۵ نفر (۴۸/۵٪) مرد و ۱۰۱ نفر (۵۱/۵٪) زن بودند. در گروه شاهد از ۲۰۰ نفر مورد بررسی ۱۷۶ نفر (۸۸٪) مرد و ۲۴ نفر (۱۲٪) زن بودند میانگین سنی افراد مورد مطالعه در گروه واکسینه شده  $52/2 \pm 11$  سال و در گروه کنترل  $48/64 \pm 5/39$  سال است.

جدول ۱: فراوانی موارد تیترا بالای ۱/۴۰ آنتی بادی علیه ویروسهای واکسن تلقیح شده در گروه واکسینه و گروه کنترل در گرگان در سال ۱۳۸۴

گروهها	نتایج		جمع
	تیترا بالای ۱/۴۰ (مثبت)	تیترا کمتر از ۱/۴۰ (منفی)	
واکسینه شده	۱۱۵ (۵۸/۷٪)	۸۱ (۴۱/۳٪)	۱۹۶ (۱۰۰٪)
واکسینه نشده	۱۵ (۷/۵٪)	۱۸۵ (۹۲/۲٪)	۲۰۰ (۱۰۰٪)

\* تیترا بالای ۱/۴۰ آنتی بادی علیه ویروسهای واکسن تلقیح شده انفلوانزا در این بررسی محافظت کننده در نظر گرفته شد.

جدول ۲: فراوانی موارد تیترا بالای ۱/۴۰ آنتی بادی علیه ویروسهای واکسن تلقیح شده در گروه واکسینه و گروه کنترل به تفکیک گروههای سنی در گرگان در سال ۱۳۸۴

گروههای سنی	گروه واکسینه شده		گروه واکسینه نشده		جمع
	تیترا بالای ۱/۴۰ (مثبت)	تیترا کمتر از ۱/۴۰ (منفی)	تیترا بالای ۱/۴۰ (مثبت)	تیترا کمتر از ۱/۴۰ (منفی)	
گروههای ۳۰-۴۰ سال	۲۶ (۶۸/۴٪)	۱۲ (۳۱/۶٪)	۰	۲۶ (۱۰۰٪)	
سنی ۴۰-۵۰ سال	۲۸ (۵۱/۹٪)	۲۶ (۴۱/۸٪)	۹ (۶/۴٪)	۱۳۱ (۹۳/۶٪)	
۵۰-۶۰ سال	۳۶ (۵۹٪)	۲۵ (۴۱٪)	۶ (۱۸/۸٪)	۲۶ (۸۱/۳٪)	
بالای ۶۰ سال	۲۵ (۵۸/۱٪)	۱۸ (۴۱/۱٪)	۰	۲ (۱۰۰٪)	
	۱۱۵ (۵۸/۷٪)	۸۱ (۴۱/۳٪)	۱۵ (۷/۵٪)	۱۸۵ (۹۲/۵٪)	

\* تیترا بالای ۱/۴۰ آنتی بادی علیه ویروسهای واکسن تلقیح شده انفلوانزا در این بررسی محافظت کننده در نظر گرفته شد

میانگین تیترا آنتی بادی علیه ویروس انفلوانزا در گروه مورد مطالعه ۱۴۳/۴ واحد با خطای استاندارد ۱۰/۸۹ و در گروه شاهد ۱۸/۳۴ با خطای استاندارد (SE) ۳/۲۱ بود که در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

جدول شماره ۳: میانگین و شاخصهای پراکندگی تیترا آنتی بادی در دو گروه مورد مطالعه

گروهها	تیترا آنتی بادی	تعداد	میانگین تیترا آنتی بادی	انحراف معیار	خطای استاندارد
گروه واکسینه شده	۱۹۶	۱۴۳/۴	۱۵۲/۵۸	۱۰/۸۹	
گروه کنترل	۲۰۰	۱۸/۳۴	۴۵/۵۱	۳/۲۱	

مشاهده شده است (۷)، در مطالعه ما این میزان ۵۸/۷٪ افراد واکسینه شده را شامل می شود که ممکن است دلیل آن عوامل محیطی و زمینه ای در فرد واکسینه شده باشد. مطالعه دیگری نیز این میزان را ۷۲٪ گزارش نموده (۱۲) که با نتیجه مطالعه ما همخوانی ندارد. مطالعه ای که در فرانسه صورت گرفته میزان تغییر تیتراژ آنتی بادی را در افراد واکسینه شده ۷/۴٪ گزارش نموده است (۱۳). مطالعه ای که در ایران بر ۳۲۳۷۰ حاجی اجرا شده و به ۳۴۶۵ نفر از آنها واکسن انفلوانزا تزریق شده است در ۵۲٪ موارد نسبت به گروه واکسینه نشده از ابتلا به بیماریهای شبه انفلوانزا جلوگیری نموده است (۱۴) که با نتیجه مطالعه ما همخوانی دارد. ولی ممکن این نتایج متفاوت از مطالعات در کشورهای مختلف ناشی از شرایط انتخاب نمونه، تکنیکهای جستجوی آنتی بادی، عوامل زمینه ای افراد واکسینه شده، عوامل محیطی و بویژه تفاوت در گروه سنی افراد مورد مطالعه، بستگی داشته باشد. میانگین تیتراژ آنتی بادی در افراد واکسینه شده ۱۴۳/۴ با SE برابر ۱۰/۸۹ و در گروه کنترل ۱۸/۳۴ با SE برابر ۳/۲ است که از نظر آماری به طور معناداری با هم اختلاف دارند و تاثیر واکسن تلقیح شده را در تغییر میزان تیتراژ آنتی بادی در افراد واکسینه شده نشان می دهد و با مطالعه صورت گرفته در ترکیه (۶) همخوانی دارد. یکی از محدودیتهای این تحقیق عدم اندازه گیری میزان تیتراژ آنتی بادی بر علیه هر یک از ویروسهای واکسن تلقیح شده است. نهایتاً با توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد می گردد در مواردی که احتمال اپیدمی و شیوع بیماری انفلوانزا در منطقه یا کشور وجود دارد واکسیناسیون بر علیه ویروس انفلوانزا در افراد با ریسک بالا صورت گیرد. با واکسینه کردن این افراد میتوان آنتی بادی به میزان محافظت کننده در بیش از ۵۰٪ این افراد ایجاد نمود و با واکسیناسیون این افراد را از ابتلا شدید به بیماری انفلوانزا و عوارض ناشی از آن محافظت نمود.

### تشکر و قدردانی

از کلیه افرادی که در این مطالعه شرکت کردند و کارکنان درمانگاه که امور مربوط به معاینات بالینی را انجام می دادند، صمیمانه تشکر می نمایم. هزینه اجرای این طرح را معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان تامین کرد.

میانگین تیتراژ آنتی بادی در گروه واکسینه شده و گروه کنترل توسط آزمون T-test با هم مقایسه شدند که با  $P$  Value=0.000 اختلاف معناداری را در  $CI=95\%$  محدوده (۱۴۴/۲۲ و ۱۰۲/۹۱) نشان می دهد. میانگین تیتراژ آنتی بادی بر علیه انفلوانزا در گروه واکسینه شده در مردان ۱۵۳/۷۲ با SE برابر ۱۵/۹ و در زنان ۱۳۳/۷ با SE برابر ۱۴/۹ بود. مقایسه میانگین آنتی بادی در دو جنس در گروه واکسینه اختلاف معناداری را با آزمون T-Test نشان نداد.

### بحث

نتایج مطالعه نشان داد در افرادی که واکسینه شده بودند ۱۱۵ نفر (۵۸/۷٪) و در افراد گروه کنترل ۱۵ نفر (۷/۵٪) موارد آنتی بادی محافظت کننده یافت شد که نشان دهنده اثربخشی واکسن در افراد واکسینه شده می باشد و از طرفی وجود این مقدار آنتی بادی محافظت کننده در ۷/۵٪ گروه کنترل حاکی از گردش ویروسهای واکسن در بین جمعیت شهر گرگان می باشد. بخصوص که در یک درصد این افراد تیتراژ آنتی بادی بالای ۵۱۲ واحد همآگلوتیناسیون یافت شد. مطالعه ای از امریکا نشان می دهد واکسیناسیون در افراد کمتر از ۶۵ سال در ۷۰ تا ۹۰٪ موارد محافظت کننده می باشد و با نتایج مطالعه ما همخوانی ندارد، ولی در مورد افراد بالای ۶۵ سال که میزان محافظت کنندگی را بین ۳۰ تا ۴۵ درصد گزارش نموده است، تا حدودی همخوان می باشد. (۱) چون این میزان در مطالعه ما در افراد ۶۰ تا ۸۰ ساله حدود ۵۸/۱٪ می باشد، در آنها به علت واکسیناسیون آنتی بادی به میزان محافظت کننده ایجاد شده است. مطالعه ای از ترکیه نشان داده است در افراد واکسینه شده نسبت به افراد گروه کنترل افزایش تیتراژ آنتی بادی علیه ویروس انفلوانزا معنادار بوده است (۴) و با نتیجه مطالعه ما همخوانی دارد و همین موضوع در مطالعه ما به صورت معنادار خودش را نشان می دهد. نتیجه مطالعه ای از نروژ نشان داده که در تمام افراد واکسینه شده افزایش تیتراژ آنتی بادی علیه ویروس انفلوانزا

## References

- 1) National Foundation for Infectious Diseases. *Improving Influenza Vaccination Rates in Health Workers*. CDC. 2004
- 2) Gardner EM, Bernstein ED, Popoff KA, Abrutyn E, Gross P, Murasko DM *Immune response to influenza vaccine in healthy elderly: lack of association with plasma beta-carotene, retinol, alpha-tocopherol, or zinc*. Mech Ageing Dev. 2000 Aug 15;117(1-3):29-45
- 3) Brydak L, Rudnicka H, Gut W, Magdzik W, Kańtoch M *Seroconversion after vaccine with trivalent influenza vaccine during the epidemic season 1990/1 in Poland* Przegl Epidemiol. 1992;46(3):221-9
- 4) Odelin MF, Pozzetto B, Aymard M, Defayolle M, Jolly-Million J. *Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1988-1989: clinical and serological data*. Gerontology. 1993;39(2):109-16
- 5) Potter JM, O'Donnell B, Carman WF, Roberts MA, Stott DJ *Serological response to influenza vaccination and nutritional and functional status of patients in geriatric medical long-term care*. Age Ageing. 1999 Mar;28(2):141-5
- 6) Cavdar C, Sayan M, Sifil A, Artuk C, Yilmaz N, Bahar H, et al. *The comparison of antibody response to influenza vaccination in continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis and renal transplantation patients*. Scand J Urol Nephrol. 2003;37(1):71.
- 7) Brokstad KA, Cox RJ, Major D, Wood JM, Haaheim LR. *Cross-reaction but no avidity change of the serum antibody response after influenza vaccination*. Vaccine. 1995 Nov;13(16):1522.
- 8) Arnold NL, Slade BA, Jones MM, Popovsky MA *Donor follow-up of influenza vaccine-related multiple viral enzyme immunoassay reactivity* Vox Sang. 1994;67(2):191-4
- 9) T. Mokhtari-Azad, H. Mohammadi, A. Moosavi, Z. Saadatmand and R. Nategh. *Influenza surveillance in the Islamic Republic of Iran from 1991 to 2001*. Eastern Mediterranean Health Journal. 2004. 10(3):315 - 321
- 10) Yang Y, Verkuilen J, Rosengren KS, Mariani RA, Reed M, Grubisich SA, Woods JA. *Effects of a Taiji and Qigong intervention on the antibody response to influenza vaccine in older adults*. Am J Chin Med. 2007;35(4):597-607.
- 11) Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA, Klimov A, Cohen L, Baldassano RN *Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease*. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007 Jul;5(7):851-6.
- 12) Michiels Barbara, Philips Hilde, Coenen Samuel, Yane Fernande, Steinhauer Toon, Stuyck Sofie, Denekens Joke and Van Royen Paul. *The effect of giving influenza vaccination to general practitioners: a controlled trial*. BMC Medicine 2006, 4(17):3-10
- 13) Castilla J, Arrequi L, Baleztena J. *Incidence of Influenza and Influenza vaccine effectiveness in the 2004-2005 seasons*. An Sist Sanit Navar. 2006 29(1):97-106
- 14) M. Razavi, M. Sadeghi-Hasanabadi and P. Salamati. *The comparison of Influenza vaccine efficacy on respiratory disease among Iranian pilgrims in the 2003 and 2004 hajj seasons*. Acta Medica Iranica, 2005;43(4):279-281.