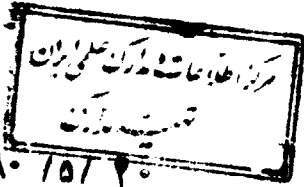
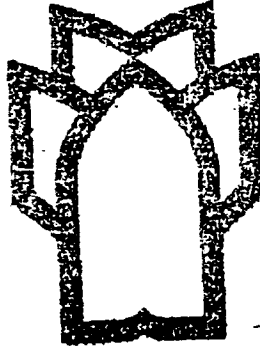


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



۱۳۸۰/۱۵/۲۰



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتراى تخصصی رشته

بیماریهای عفونی و گرمسیری

عنوان :

بررسی سروایدمیولوژی سرخجه در دختران کرمانشاهی در

بدو ازدواج در سال ۱۳۷۸

استاد راهنما :

دکتر حسین حاتمی (دانشیار)

استاد مشاور :

دکتر فروزان کریمی

۲۲۷۹۴

۳۹۴۷

نگارش :

دکتر فاطمه فیروزی

تقدیم به :

استاد فرزانه

جناب آقای دکتر حاتمی معلم تلاشهای خستگی ناپذیر

تقدیم به:

همسر عزیزم که طی این طریق بی مدد دلسوزانه اش میسر نبود.

با تقدیر و تشکر از:

خانمها خالقی، جهانشاهی، عباس آبادی و میری که در تهیه و تایپ این پایان نامه
نهایت مساعدت را مبذول فرمودند.

فهرست مطالب طرح تحقیقاتی بررسی سرواپیدمیولوژی سرخجه،
در دختران کرمانشاهی در بدو ازدواج طی سال ۱۳۷۸

صفحه	عنوان
۱	چکیده
۱	واژه های کلیدی
۲	مقدمه
۲	ویروس شناسی
	<u>اپیدمیولوژی</u>
۳	انتشار
۳	سرایت
۴	شیوع
۵	پاسخ ایمنی
۶	عفونت مجدد
۶	بیماریزایی
۸	پاتولوژی
۸	تظاهرات بالینی در عفونت اکتسابی
۱۰	تظاهرات بالینی در عفونت مادرزادی
۱۱	تشخیص بالینی
۱۱	تشخیص آزمایشگاهی در عفونت اکتسابی
۱۳	ارزیابی میزان خطر در زن حامله مواجهه یافته
۱۴	غربالگری آنتی بادی سرخجه
	<u>تشخیص عفونت مادرزادی</u>
۱۴	آزمایشات پس از تولد
۱۵	آزمایشات قبل از تولد

کنترل

۱۶	واکسن
۱۷	عوارض جانبی واکسن
۱۸	ممنوعیتهای واکسن
۲۰	به چه کسانی واکسن بزنیم؟
۲۱	ایمن سازی غیرفعال
۲۱	جداسازی
۲۲	اداره بیماری (Management)
۲۳	بگیری زنان حامله مواجهه یافته
۲۴	اهداف مطالعه
۲۵	روش اجرای پژوهش
۲۵	نتایج
۲۶	بحث و نتیجه گیری
۳۳	رفرنس ها
۳۸	نمودار ۱
۳۹	نمودار ۲
۴۰	نمودار ۳
۴۱	نمودار ۴
۴۲	نمودار ۵
۴۳	نمودار ۶
۴۴	جدول ۱
۴۵	جدول ۲

بسمه تعالی

بررسی سرواپیدمیولوژی سرخجه در دختران

کرمانشاهی، در بدواز دواج، طی سال ۱۳۷۸

چکیده

سرخجه یکی از بیماری های ویروسی خفیف واغلب تحت بالینی است که معمولاً با عارضه جدی همراه نیست ولی اگر در طول حاملگی، خصوصاً در دوماهه اول بارداری، رخ دهد، ویروس عامل آن میتواند با انتقال به جنین، سبب ایجاد سندرم سرخجه مادرزادی ویامرگ جنین شود. طبق تخمین کارشناسان سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۰، تنها در کشورهای در حال توسعه، سالانه بیش از یکصد هزار مورد سندروم سرخجه مادرزادی، به وقوع می پیوندد.

در حال حاضر در بسیاری از کشورهای برای پیشگیری از این بیماری وعوارض جنینی حاصله، برنامه ایمن سازی توسط واکسن اجرامیشود. اما در کشور ما هنوز واکسیناسیون بر علیه سرخجه به صورت گسترده وحتى در گروه های خاص، انجام نمیشود.

مطالعه ما بمنظور تعیین وضعیت ایمنی دختران کرمانشاهی در بدواز دواج صورت گرفته است که به صورت توصیفی - مقطعی، بوده، بر روی ۲۴۰ مورد انجام شده است. لازم به ذکر است که بررسی سروولوژیک، به روش الایزابه صورت کمی بوده است.

نتایج حاصله، نشانگر ایمنی حدود ۸۰ درصد، نسبت به سرخجه، بوده است و ارتباط معنی داری بین وضعیت ایمنی افراد تحت مطالعه با سن، میزان تحصیلات، محل سکونت، سابقه ابتلاء به بیماری بثوری شبه سرخجه وجود نداشته است.

باتوجه به حساس بودن حدود ۲۰٪ از دختران کرمانشاهی در بدواز دواج، توصیه میشود غربالگری قبل از ازدواج برای آنها صورت گیرد و در صورت مصون نبودن، بر علیه سرخجه واکسینه شوند.

واژه های کلیدی: سرخجه، سرواپیدمیولوژی، دختران، ازدواج،

کرمانشاه

مقدمه:

سرخجه برای اولین بار در اواسط قرن هجدهم توسط دو پزشک آلمانی به نامهای Bergen و Orlow توصیف شد. در آن زمان بنام آلمانی Roteln شناخته شد و سپس به "سرخک آلمانی" تغییر نام داد. تا سالها، سرخجه به کرات با سرخک اشتباه میشد ولی در قرن نوزدهم، تفاوتهای بالینی بین این دو بیماری شرح داده شد و به عنوان یک بیماری مجزا توسط کنگره بین المللی طب در لندن (۱۸۸۱) پذیرفته شد. در مقایسه، این بیماری توجه کمی را به خود جلب کرد زیرا عفونت، عموماً خفیف بود و عوارض شدید نادر بودند. تا این که در دهه ۱۹۴۰ ارتباط بین عفونت مادری و نقص های مادرزادی مثل کاتاراکت، بیماری قلبی و کاهش شنوایی شناخته شد. در سال ۱۹۶۲، پارکین و همکارانش موفق به کشت سلولی ویروس سرخجه شدند. تست های خنثی کننده و مهارها گلو تیناسیون در سالهای ۱۹۶۲ و ۱۹۶۷ شناخته شدند. تا سال ۱۹۶۸ ساختمان ویروس شناخته نشد (۲).

ویروس شناسی

ویروس سرخجه یک RNA ویروس پوشش دار است که متعلق به خانواده توگاویریده است و برخلاف سایر توگاویروس های میزبان بی مهره شناخته نشده ای ندارد. ویرون، قطر متوسط ۵۸ نانومتر دارد و دارای هسته مرکزی 30 (Core) نانومتری می باشد. هسته مرکزی توسط پوشش لیپو پروتئینی بابرآمدگیهای ۵۸ نانومتری احاطه شده است. از نظر خصوصیات فیزیکی توسط پاک کننده ها و حلالهای آلی غیرفعال میشود.

ویروس به طریق آندوسیتوز وارد سلول میشود. رسپتورهای سلولی شناخته نشده اندولی مولکولهای چربی غشاء نقش ضروری در این مورد دارند. چرخه تکثیر در درون سیتوپلاسم صورت می گیرد (۲).

اپیدمیولوژی

انتشار:

سرخرجه انتشار جهانی دارد. قبل از انجام واکسیناسیون در نیمکره جنوبی حداکثر میزان حمله از ماههای مارس تا می بود (۳). در کشورهای بدون سیاست موثر جهت واکسیناسیون اطفال یا کشورهای که سیاست واکسیناسیون آنها فقط زنان را مورد هدف قرار داده است، هنوز هم سرخرجه اندمیک است، همراه با طغیان هایی در بهار و اوایل تابستان (۴). همه گیریهای کوچک سرخرجه در مناطقی که واکسیناسیون صورت نمی گیرد هر ۶-۹ سال رخ میدهد و فواصل همه گیریهای بزرگ تا ۳۰ سال می باشد. نزدیکترین اپیدمی بزرگ در ایالات متحده از ۱۹۶۲ تا ۱۹۶۴ رخ داد که ۱۲۵۰۰۰۰ نفر مبتلا شدند (۱). و بیش از ۳۰۰۰۰ شیرخوار در طی این مدت آلوده شدند (۳).

سرایت:

انسان تنها میزبان ویروس سرخرجه شناخته شده است. در موارد اکتسابی سرایت به طریق تنفسی است. مواجهه طولانی مدت لازم است. در جمعیت های بسته مثل پادگان ها و زندانها میزان سرایت به ۱۰۰-۹۰ درصد می رسد. در کسانی که قبلاً مبتلا شده اند یا واکسن گرفته اند، بعد از مواجهه مکرر و طولانی مدت امکان عفونت مجدد، ندرتاً وجود دارد. شیرخوارانی که به صورت مادرزادی مبتلا شده اند می توانند به عنوان یک مخزن بالقوه عمل کنند، زیرا تا مدت هانی می توانند ویروس را به صورت کامل خنثی کنند. نیمی از این شیرخواران تا ۶ ماه و در صدی از اینها تا ۱ سال ویروس را دفع می کنند (۳). به علاوه این شیرخواران میزان بیشتری از ویروس را دفع می کنند و علی رغم داشتن عیار بالای آنتی بادی خنثی کننده، ویروس را به مدت

طولانی مدت دفع میکنند که این پدیده بنام "Puzzling" گفته میشود. در سرخجه اکتسابی، بیشترین زمان سرایت در هنگام بروز راش است ولی دفع ویروس از گلو، از ۱۰ روز قبل تا ۱۵ روز پس از بروز بثورات جلدی وجود دارد (۱).

شیوع:

در جمعیت های حساس حداکثر شیوع سنی ۹-۵ سال است (۴). در بچه های زیر ۱ سال بیماری نادر است. با انجام واکسیناسیون گسترده ویژگی های جمعیت شناسی (دموگرافیک) سرخجه تغییر پیدا کرده است. در مجموع از شیوع کاسته شده است و بیشتر در بالغین جوان و Teenage رخ میدهد (۳).

مطالعات سرواپیدمیولوژیک نشان میدهد که نسبت افراد سروولوژی مثبت، با بالا رفتن سن افزایش می یابد بنحوی که در بچه های ۹-۱۱ ساله ۵۰٪ و در زنان سنین باروری ۸۵-۸۰ درصد می باشد (۲). تخمین میزان خطر عفونت مادرزادی، بدنبال عفونت مادری در مطالعات مختلف متفاوت بوده است که علت این مسئله تفاوت در تعریف عفونت مادرزادی است. در بعضی مطالعات، سروولوژیک و در بعضی دیگر، علایم عفونت مادرزادی به عنوان معیار تعریف، قلمداد شده است. در هر صورت بیشترین شیوع عفونت ثابت شده با سروولوژی، در ارتباط با ابتلاء مادر در هفته ۴-۶ حاملگی بوده است و پس از آن میزان مثبت شدن سروولوژی شروع به کاهش، در طول انتهای سه ماهه اول و سه ماهه دوم می کند.

در طول سه ماهه سوم، خطر ایجاد عفونت مادرزادی مجدداً افزایش می یابد، بطوریکه به ۶۰٪ در هفته ۳۶-۳۱ حاملگی و ۱۰۰٪ در ترم می رسد. بیشترین خطر ایجاد سندرم سرخجه مادرزادی در سه ماهه اول است و پس

از آن حتی علی‌رغم افزایش مجدد تیتراژ، کاهش می‌یابد بطوریکه بعد از هفت هفته ۱۶-۲۰، خطر ناهنجاری مادرزادی اگر هم وجود داشته باشد کم است.

پاسخ ایمنی

پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌بادی‌های IgG و IgM و IgA بسرعت پس از ظهور راش ایجاد می‌شود. IgG اختصاصی تا آخر عمر باقی می‌ماند، اما ممکن است در سنین بالاتر سطح پایین‌تری داشته باشد. IgG1 و IgG3 ایمنوگلوبولین‌های غالب هستند و IgG4 تنها در بعضی نمونه‌ها یافت می‌شود. IgM اختصاصی ظرف چهار روز از شروع راش پدیدار شده، ۱۲-۴ هفته باقی می‌ماند، اما شناسایی آن در سرم، بستگی به حساسیت تست مورد استفاده دارد. IgM ممکن است تا یکسال پس از عفونت اکتسابی یا واکنش‌های ثانویه تداوم یابد. IgA سرم و نازوفارنکس تا حداقل ۵ سال پس از عفونت، قابل شناسایی است. IgD و IgE پس از شروع عفونت سریعاً ایجاد می‌شوند و تا حداقل ۶ ماه باقی می‌مانند.

مردان پاسخ ایمنی سریع‌تری نسبت به زنان دارند. پاسخ ایمنی وابسته به سلول‌های ظرف چند روز از شروع راش ایجاد شده و تا سال‌ها باقی می‌مانند (۲). یک حمله بیماری ایمنی مادام‌العمر می‌دهد زیرا ویروس تنها یک تایتل آنتی‌ژنی دارد و IgG تا آخر عمر باقی می‌ماند. تاریخچه ایجاد سرخچه معیار قابل اعتمادی برای وجود ایمنی نیست.

بچه‌هایی که از مادران IgG مثبت بدنمایی آید تا ۶-۴ ماه مصون هستند (۸).

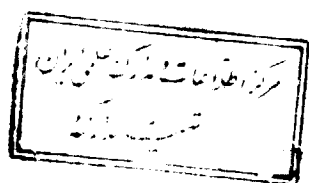
عفونت مجدد

علی رغم حضور آنتی بادی اختصاصی نسبت به سرخجه، عفونت مجدد ممکن است رخ دهد. عفونت مجدد با افزایش قابل توجه تیتر آنتی بادی در فردی که قبلاً مصونیت داشته و هم اکنون تماس مجدد پیدا کرده است، مشخص میشود. عفونت مجدد، اکثرابی علامت است و اگرچه ویروس در دستگاه تنفسی فوقانی به صورت موضعی تکثیر می یابد ولی وجود ویروس در خون غیر معمول است (۱). عفونت مجدد در ۱۶ هفته اول حاملگی در ۸٪ موارد منجر به عفونت جنین میشود ولی آسیب جنینی نادرست است (۲). عفونت مجدد در افراد واکسینه شده بیش از افرادی که به صورت طبیعی ایمنی کسب کرده اند رخ می دهد، حتی اگر عیار آنتی بادی یکسان باشد (۱).

بیماریزایی

در مورد عفونت اکتسابی، ویروس از طریق دستگاه تنفسی فوقانی وارد شده، از آنجا از طریق سیستم لنفاوی یا ویرمی موقت به غدد لنفاوی که محل تکثیر است، می رسد. حداکثر ویرمی ۱۷-۱۰ روز پس از مواجهه است و در انتهای این دوره یعنی در روز ۱۸-۱۶ بثورات ظاهر میشوند.

ویروس ظرف چند روز از خون پاک میشود، ولی در لنفوسیت ها و منوسیت های خون محیطی ممکن است ۴-۱ هفته باقی بماند. ترشح ویروس از نازوفارنکس، کلیه، دستگاه گوارش، دهانه رحم صورت می گیرد که شروع آن از روز نهم تا یازدهم پس از مواجهه است.



بیشترین دفع ویروس از نازوفارنکس است و بالاترین میزان ترشح ویروس از ۵ روز قبل تا ۶ روز پس از ظهور بثورات است (۲). همانند سرخک، بثورات همزمان با ایجاد ایمنی و محوشدن ویروس از خون ظاهر میشوند که پیشنهادکننده این نظر است که بثورات بواسطه ایمنی ایجاد میشود. اگرچه کمپلکس های ایمنی گردشی در جریان سرخجه تولید میشوند به نظر نمی رسد نقشی در بروز بثورات جلدی داشته باشند (۱). در مورد علایم مفصلی نیز مکانیسم ایمونولوژیک مطرح است (۲).

در عفونت مادرزادی، انتقال به جنین از طریق جفت در طول عفونت اولیه (و ندرتاً عفونت مجدد) رخ میدهد. عفونت مادرزادی پیش آگهی های مختلفی می تواند داشته باشد. از جمله، عدم وجود شواهدی دال بر عفونت، جذب جنین، سقط خودبخود، تولد نوزاد مرده، عفونت جفت بدون درگیری جنین، عفونت جفت و جنین با هم. هرچه سن حاملگی پایین تر باشد، احتمال ناهنجاریهای جنینی بیشتر است خصوصاً اگر در طی ۸ هفته اول حاملگی باشد. آسیب جنینی به دو طریق صورت میگیرد. یکی از طریق سیتولیز و اسکولیت منتشر و نقص ژنتیک، دیگری از طریق پاسخهای التهابی ناشی از حضور مداوم ویروس در خون.

باتوجه به وجود این دو مکانیسم، تظاهرات بالینی سرخجه مادرزادی رامیتوان به سه دسته موقت، دائم، تاخیری تقسیم کرد. تظاهرات موقت شامل تولد نوزاد کم وزن ترمبوسیتوپنی، هیپاتیت، منگوانسفالیت، تظاهرات دائمی شامل نقایص قلبی از جمله ASD و PS، ضایعات چشمی، کری حسی - عصبی، تظاهرات تاخیری شامل کری حسی - عصبی، ناهنجاریهای غدد درون ریز، پان آنسفالیت پیشرونده. در حدود نیمی از نوزادان متولد نشده با سندرم سرخجه مادرزادی، در بدو تولد طبیعی اند و ممکن است سالها بعد نقایص تاخیری در آنها ایجاد شود (۳).

پاتولوژی (آسیب شناسی)

در عفونت اکتسابی، ادم خفیف بافتهای لنفورتیکولروهایپریپلازی غیراختصاصی فولیکولوگاهی از بین رفتن مورفولوژی فولیکولی وجود دارد. در عفونت مادرزادی، سلولهای بافتی نرمال توسط مجتمع های کوچکی از سلولهای آلوده شده، از هم جدامی شوند. نکروز سلولی و التهاب در حداقل است. یک واسکولیت تونرالسوزه وجود دارد و تمام ارگان هابه درجاتی درگیرند و هیپوپلازی یک یافته مشخصه است. کلسیفیکاسیون اطراف عروقی در مغز و هیپاتیت سلول ژانت گزارش نشده است. در جفت، هیپوپلازی، التهاب، ادم خفیف، تغییرات گرانولومی، آنژیوپاتی نکروزان وجود دارد. وقتی عفونت در سه ماهه آخر حاملگی رخ میدهد درگیری جفت گسترده تر است (۳).

تظاهرات بالینی در عفونت اکتسابی

سرخجه به صورت تیبیک، یک بیماری خفیف با عوارض محدود است و علایم در بالغین برجسته تر از اطفال است. مطالعات، نسبت عفونتهای تحت بالینی به بالینی را از یک نهم تا یک هفتم به ترتیب در جمعیت های غیر نظامی و پادگانها یا جمعیت های بسته تخمین میزنند. دوره نهفتگی معمولا ۱۶-۱۷ روز است ولی از ۱۴ روز تا ۲۱ روز هم میتواند باشد. در بچه ها اولین علامت، بثورات پوستی است و در بالغین، بثورات پوستی ۱-۵ روز پس از علایم پرودرومال رخ میدهد، این علایم شامل تب خفیف، سردرد، سستی، بی اشتها، کونژونکتیویت خفیف، کوریزا، فارنژیت، سرفه و لنفادنوپاتی (پس سری، پشت گوشی و یا گردنی) • بثورات پوستی در بالغین معمولا خارش دار است و با ظهور آنها علایم پرودرومال از بین میروند. گاهی قبل یا همراه با بثورات جلدی یک انانتم (Forschheimer spots) که شامل ماکول های قرمز کوچک روی کام نرم است، دیده میشود. بثورات جلدی موربیلی فورم بوده، ۱-۵ روز طول می کشد و از صورت و پشت گوشها شروع شده، ظرف ۱-۲