

دانشگاه تهران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

موضوع

واکسن ضد فلج اطفال

پراختیاری

جناب آقای پروفسور محمود منبازی

دانشیار بیماریهای اطفال بیمارستان بهلولی

نگارش

فرهنگ رضایی

شماره پایان نامه

سال تحصیلی ۴۵-۱۳۴۴

۱۰۹۹۱

تقدیم ہے :

استاد ارجمند جناب آئی

پروفیسور مسعود فریدی

۱۰۹۹۱

## فهرست فلد رجسات

صفحه	موضوع
۱	تاریخچه واکسن واکتر سالک
۲	تجرباتی که از واکسیناسیون ضد فلج اطفال در کشورهای مختلف بدست آمده است
۱۰	خلاصه مطالب
۱۱	تست سالم بودن واکسن
۱۱	کنترل پدیده غیرفعال کردن ویروس
۱۱	تیمبر ویروس
۱۲	غیرفعال کردن ویروس
۱۲	روشهای اضافی
۱۳	تست کشت نسجی در یک نمونه واکسن
۱۵	تست کشت نسجی نهایی
۱۵	تست سالم بودن برای میمون
۱۷	تست های دیگر سالم بودن واکسن
۱۸	انتخاب ویروس بمنظور تهیه واکسن غیرفعال
۱۹	تست های انترژی

## فهرست فلد رجای

- ۲۰ مواردی که بطور تئوری در اثر واکسیناسیون ضد فلج اطفال حاصل میشود  
استعمال واکسن ضد فلج اطفال تحت شرایط ایجاد مولژیک مختلف توسط  
اداره بهداشت
- ۲۲ طرح واکسیناسیون ضد فلج اطفال در وزارت
- ۲۳ طرح تکنیک بررسی سرولوژیک
- ۲۵ تصفیه‌های آنتی ژنی و توانایی واکسن ضد فلج اطفال
- اندازه گیری قدرت مخلوط کننده با در زهر بر طبق ظرفیت نیکاسیون کپسولان ۲۵
- ۲۶ انتخاب و بررسی فلج اطفال برای غیرفعال کردن
- ۲۷ احتیاطات و موارد استعمال مطبوعه واکسن در کترسالک
- تاریخچه و ایجاد مصونیت بر علیه بیماری فلج اطفال بوسیله ویروس زنده یا
- ۲۸ واکسن ساین
- مطالعات ایجاد مصونیت افراد انسانی بر علیه بیماری فلج اطفال بوسیله
- ۲۹ ویروسهای زنده ضعیف شده
- ۳۰ در واکسن ساین و طرز تجویز آن
- ۳۱ مواردی که استعمال واکسن ساین قدغن است

طابع

## تاریخچه واکسن دکتر سالک

متوجه شدند که — Weller , Robins , Enders .

ویروسهای پولیومیلیت در کشت نسج سلولهای انسانی غیر از نسج عصبی تکثیر مییابند از این کشت برای تولید ویروس بمقدار زیاد استفاده کرده و برای تهیه واکسن بکار بردند .

کشف واکسن پولیومیلیت اولین بار توسط دکتر Salk در سال ۱۹۵۳ به کمک سازمان بین المللی فلج اطفال آمریکا انجام گرفت . دکتر سالکو همکاریهایش در مدت تهیه محلول ویروس پولیومیلیت که مناسب برای تهیه واکسن غیر فعال بود مطالعات زیادی نمود و برای غیرفعال نمودن محلول ویروس از فرمالتید استفاده کردند .

بعلاوه ارزش تست های خنثی کننده را در تعیین جواب آنتی کور — ( باد زهر ) در انسان و حیوان تلقیح شده شرح دادند .  
بر طبق مطالعه ای دکتر سالک واکسن ضد فلج اطفال بمقدار زیاد در آمریکا و کشورهای دیگر جهان تهیه گردید ، در زمینه آزمایش در آمریکا مقدار زیاد از واکسن را در سال ۱۹۵۴ با کنترل دقیق مصرف کردند . نتیجه مصرف واکسن بطور دقیق توسط پنجم مشخصی که تحت نظر دکتر T. Francis بود تخمین زده شد . نتیجه واکسیناسیون در آوریل ۱۹۵۵ اعلام گردید که — خلاصه آنها می توان چنین نگاشت .

“ واکسن دکتر سالک واکسن سالم و موثری است ”

---

قدم بعدی بکار بردن واکسن در تعداد زیادی اطفال و ارزیابی نتیجه آن بود هرگز در تاریخ پزشکی چنین بعثت سرمدی در ارزیابی نتیجه واکسیناسیون بحمل نیامده بود .

اخبار حوادث نامطلوب در تعقیب استعمال واکسن در امریکا منجر به توهم زیاد ی بین افراد عامی ونویسندگان امور بهداشتی گردید و اینها از سائلی که مربوط به واکسن ضد فلج اطفال بود و هنوز روشن نشده بود اطلاعی نداشتند در بسیاری از کشورهای اطلاعات مربوط به واکسن از راه مطبوعات غیر علمی و قبل از بحث عمود میرسید .

معدله در اواخر بهار و در سرتاسر تابستان وائیز ۱۹۵۵ واکسن دکتر سالك بمقدار زیاد در امریکا - کانادا و دانمارک بمقدار کمتر در آلمان و فریقای جنوبی بکار رفت . در این هنگام بامصرف واکسن بمقدار زیاد فرصت مناسبی به دست آمد که مجدداً فوائد واکسن ضد فلج اطفال ارزیابی شده و تجربیاتی در هر کشور حاصل گردد .

تجرباتی که از واکسیناسیون ضد فلج اطفال در کشورهای مختلف به دست آمد باست

---

بهترین ارزیابی دافر بر سالم وموثر بودن واکسن بررسی نتیجه استعمال آن در انسان بود باست .

گروهی که مسئول تحقیق درباره واکسن ضد فلج اطفال بود شرح خلاصهای از نوع واکسن وطرز استعمال آنها در کشورهای مختلف در یافت کردند .

معدله شرحی که به هیئت مذکور میرسید نا کامل و ابتدائی بود گروه مامور در بررسی نتایج واکسیناسیون در ۱۹۵۵ در امریکا اولین گزارش مکتومی را -

در یافت نمود .

نتایج زیر بطور خلاصه گزارشی است که توسط **Dr. A.D. Langhari** انتشار یافته است .

مدارک لا پراتواری واپید میولن پانچشان مید هد که بعضی از انواع واکسن که بوسیله لا پراتوار **Gatter** بخش شده حاوی ویروس پاتوژن بحد ازیست بود و جمعا در اثر واکسیناسیون ۲۰۴ مورد بیماری فلج اطفال دیده شد که از این ده ۷۹ مورد پولیومیالیت در کودکان تلقیح شد بود . ۱۰۵ نفر از این ده پاکویدگان واکسینه شده تماس خانوادگی تم داشته و بقیه مبتلا شدگان در اثر تماس اجتماعی مبتلا به فلج اطفال گردیدند .

تقریبا در سه چهارم از موارد فوق فلج ظاهر شده بود که در حدود ۱۱ مورد مرگ و میر داشته است ( ۲۵ ) .

شروع بیماری فلج اطفال در کودکان واکسینه شده در روز ۴-۱۴ بعد از تزریق واکسن بوده در حالیکه در مورد اطفالی که بعلت تماس خانوادگی پاکویدگان واکسینه شده دچار بیماری شده بودند در روز ۱۵-۲۸ گنایند و دو سراسر دوره کمون بود بیماری ظاهر گشت . در تعداد کمی از موارد که بیماری بعلت تماس با بیماران ظاهر شده بود دوره کمون کمی طولانی تر از مورد بیماری بعلت تماس خانوادگی بود .

در دو سوم موارد در کودکان واکسینه ایضا فلج از انتهای عضو تزریق شده ظاهر شد و این ارتباط کاملا شبیه گزارشی است که **Bodian** از تزریق ویروس فلج اطفال به میمون **Gynnelgus** بدست آورد .

جدا کردن ویروس فلج اطفال در حدود ۶ موارد پلیومیالیت نوع فلج دهنده و یک سوم موارد نوع غیر فلجی گزارش داده شده بود. ویروس نوع یک را در تمام موارد غیر از مورد ۶ مشاهده کردند ولی ویروس نوع ۲ و ۳ فقط در یک مورد مشاهده شد. تست های لایبراتوری در همه نوع واکسن که بوسیله لایبراتوار Cutter پخش شده بود نشان داد که در ۲ مورد آن ویروس فلج اطفال جدا شد است و ویروس نوع یک در ۶ مورد و ویروس نوع دو در ۱ مورد و ویروس نوع ۳ در ۲ مورد - مشاهده گردید.

شیوع بیماری در اطفال واکسینه نشان داد که تاکنون ابتلاء در ۶ مورد وجود دارد که ویروس یک جدا شد است. تعداد کمی از موارد فلج اطفال بعلمت واکسیناسیون مربوط به لایبراتوار دیگری در این زمان کشف گردید.

ارتباط ایمنی بین این موارد سه زن مسئولین بهداشتی را بطور قوی - برانگیخت که موارد فلج اطفال بدنیال واکسیناسیون تعدادی نبود و احتیاج به بررسی و اطمینان نظر بیشتری دارد ولی امتحانات میکروبیولوژی در این موارد ویروس فلج اطفال را نشان نداد.

در فاصله بین ۱۲ آوریل تا ۲ مه ۱۹۵۵ تقریباً ۴ میلیون دوز واکسن ضد فلج اطفال بوسیله ۵ لایبراتوار مختلف تهیه گردید و یکصدگان آمریکائی تزریق شد و با اطمینان چند مورد فلج اطفال که از یک لایبراتوار گزارش شد هیچ گونه موردی از بیماری مشاهده نگردید.

در اواخر ماه مه استاندارد های مطمئنی برای تهیه واکسن ضد فلج اطفال بحموم اعلام گردید. تا ۱۵ نوامبر همان سال تقریباً ۲۱ میلیون دوز واکسن ضد -



فلج اطفال بوسیله اداره بهداشت و اطباء خصوصی مصرف گردید. يك بررسی همگانی برای یافتن موارد بیماری در افراد واکسینه شده بطور مداوم انجام گرفت. از واکسنهایی که از اواخر ماه مه ۱۹۵۵ بکار رفت هیچ گونه واقعه غیر مترقبه‌ی نداد.

تزریق واکسن را با اطفال ۷ و ۸ ساله محدود کرده و بآنها فقط یکبار واکسن تزریق کردند. در اواسط سپتامبر ۱۹۵۶ هنگامیکه اطفال پس از تعطیلات تابستانی فعالیت خود را از سر میگرفتند يك زمان مناسب برای بررسی مجدد بود. گزارش‌های ماتی که در اول نوامبر ۱۹۵۵ از یازده ایالت آمریکا رسیده بود. نشان داد که شیوع نوع فلجی بیماری در اطفال همسن واکسینه نشده تقریباً دو تا سه برابر افراد واکسن زده میباشد. شیوع بیماری برای نوع غیر فلجی کمتر بود و بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش نشان میداد.

در تحقیق این گزارشات مقدّماتی امکان وجود منابع اشتباه را بایستی بخاطر داشت و تا تکامل گزارشات نهائی تفسیرات واقعی از یافته‌های مقدّماتی را بایستی در نظر گرفت.

يك مقدّمات مستقل در تخمین تاثیر واکسن تجزیه و تحلیل شیوع بیماری در سنین مختلف میباشد.

مداره بدست آمده از سی و سه ایالات متحده آمریکا از ۳ ژوئیه تا ۱۴ اکتبر ۱۹۵۶ نشان داد که شیوع بیماری برای موارد فلجی در بین اطفال ۷-۸ ساله بطور مشخصی کاهش میباشد. همچنین آثار و قرائن بدست آمده نشان داد که کودکانی که فقط یکبار واکسن زدند بمقدار زیادی در برابر بیماری مصون میباشند.

دکتر F.P. Nagler گزارش داد که تولید واکسن ضد فلج اطفال در

کانادا بوسیله لبراتوار Connought کورنثو انجام گرفت و تکمیل

کشت نسجی مشکل از سلولهای زنده کلبه میمون رزوس را بشیوه Mait Land

بکار بردند نوع ویروس انتخاب شده همان است که در آمریکا تولید شده بود .

آنها ابتدا فرمل را بمحلول ویروس افزودند و سپس محلول ویروس را از فیلتر

شیشهای بود نموده و فرمل اضافی را خنثی کردند . واکسن تا اینجا مونووالان بود

بعد مخلوط ویروس ( Pool ) تهیه کرده و سپس حداقل احتیاجات ( Minimum

Requirment ) واکسن را در روی این مخلوط طبق دستور سازمان بهداشت

جهانی تعیین کردند . واکسن های مونووالان و تریوالان را در کشت نسجی آزمایش

کرده و بوسیله لبراتوار Connought بر روی میمونها استعمال کردند

در این زمان در حدود ۲۵ نوع واکسن تری والان با اداره بهداشت طی و اداره

بهداشت اتاوا ارائه گردید که در غذای داوطلبان ریخته و تحت بررسی قرار دادند .

در ماه آوریل و ژوئن ۱۹۵۵ تقریباً ۸۶۰۰۰۰ کودک دبستانی را در سنین-

۶-۹ سالگی تلقیح کردند . در تمام ایالات دوز واکسن بمفاصله ۴ هفته تزریق شد

و در بعضی ایالات سه دوز واکسن تزریق گردید . در اکثر موارد تزریق زیرجلدی

انجام گرفت و تقریباً ۱۰۰۰۰۰ کودک بطور داخل عضلانی واکسینه گردیدند . در

هر ایالت یک تم برای بررسی نتایج واکسیناسیون و مقایسه با اطفال واکسن نزده

در سن انتخاب گردید . سه مورد بیماری اطفال از نوع فلج دهنده در کودکان

در حدود هفته چهارم واکسیناسیون گزارش گردید .

یک تحقیق دقیق در این مورد نشان داد که تعداد در یک مورد امکان ارتباط

بین واکسیناسیون و بیماری وجود دارد .

نتایج مقدماتی از بعضی ایالات تا آخر اکتبر همان سال نشان داد که کاهش قابل ملاحظه‌ای از شیوع فلج در کودکان واکسینه شده با مقایسه با کودکان واکسن نزده همسن وجود دارد .

تولید واکسن در لاهور **Connought** از سر گرفته

شد و آنها متد فیلتراسیون و کنترل را شبیه بعدی که بوسیله انستیتوی بهداشت شرح داده شد بکار بردند .

واکسیناسیون مقدماتی در اطفال ۷-۸ ساله در بستانی مجدد در سال ۱۹۵۶

از سر گرفته شد و در پائیز ۱۹۵۷ پلند وزیر بهداشت آوری ( **Booster** ) به کودکانی که دو تزریق اولیه داشتند داده شد .

بمجرد اینکه نتیجه واکسیناسیون ضد فلج اطفال در ۱۹۵۵ در امریکا

در دسترس قرار گرفت مسئولین بهداشتی کشور داتلاند تصمیم به واکسیناسیون گرفتند و بلافاصله واکسن را بطریق‌های که دکتر سالک و همکارانش شرح داد مهیج کردند .

واکسن را با اطفال ۷-۱۲ ساله تزریق نمودند .

واکسیناسیون در کشور داتلاند از ۲۵ آوریل ۱۹۵۵ شروع گردید و جمعا

۴۲۵۰۰۰ کودک در آوریل و مه و ژوئن همان سال واکسینه گردیدند و برای تکثیر

ویروس فلج اطفال از سلولهای نسج کلیه **Traypsinized** استفاده نمودند .

نوع ویروس انتخاب شده انواع ویروسهای ۱ و ۲ و ۳ بودند که بترکیب بنامهای

**Mez1 , Brunhilde** از دسته لانزیک و **Sankott**

از دسته لغون بود .

ویروسهای Mafi و Sankette از لابراتوار دکتر سالک

دریافت شد و همانهایی بودند که برای تولید واکسن ضد فلج کودکان در امریکا مورد استفاده قرار گرفت .

پاساز کشت نسجی ویروس Brunhild را از لابراتوار دکتر اندرز دریافت کرده و ۱۲ مرتبه در کشت نسجی انسان پاساز داده و بعداً شش پاساز در نسج کلبه میمون داده شد . تستهای دال بر سالم بودن و بی خطر بودن واکسن طبق طرح حداقلی احتیاجات که در ۲۶ مه بیان گردیده بود قبل از استعمال واکسن بکار رفت .

واکسیناسیون بطریق زیر جلد در دونوبت بمقدار ۰/۱۰ سی سی - ۰/۱ سی سی در هر تزریق انجام گرفت و یک دوز مجدد واکسن ۹-۱۲ ماه پس از اولین تزریق انجام گردید .

واکسینونی که در تعقیب واکسیناسیون بیروش جلدی ایجاد شد خفیف بوده و شامل فورم موضعی دست در محل تزریق بود . یک بررسی مفصّل مافی نشان داد که این عارضه فقط در حدود ۰/۱ - ۰/۲ درصد کودکان تزریق شده ظاهر گردیده است . هیچ مورد بیماری در کودکان واکسینه مشاهده نشد و هیچ گونه واکنش خطرناکی جلب توجه نکرد . یک نظر مفصّل مافی به ۲۱۰۰ نمونه سرم قبل از واکسیناسیون نشان داد که ۱۳٪ کودکان ۸ ساله هیچگونه پاد زهری در مقابل سه نوع ویروس - بیماری فلج اطفال ندارند . پاد زهر نسبت بمقدار سه نوع ویروس در حدود ۲۴٪ از سرمها بود . مطالعات مفصّل مافی اندازگیری پاد زهر در ۴۸ مورد از این کودکان نشان داد که انواع ویروس ۲ و ۳ در حالیکه خاصیت انقی ژنی رضایت بخشی دارند

اما مرجعاً ویروس نوع ۱ خاصیتانژی ژنی زیاد تری را دارا میباشد از ابتدای ماه ژوئیه . . . . ۲۵۰ کود کمتر سنین ۹ ماهه تا ۷ ساله یا کمیا در مرتبه واکسینه گردیدند . و هیچ گونه راکسیون در کودکان واکسینه شده مشاهده نگردید .

تاثیر معونیت بخش واکسن ضد فلج اطفال را که در دانمارک استعمال شده نمیتوان بدقت تخمین زد زیرا که شیوع بیماری در ۱۹۵۵ در آن کشور بسیار کمبوده و تنها در این سال ۷ مورد فلج اطفال نوع فلجی گزارش داده شده است .

پروفسور P. Lepine گزارش داد که از سال ۱۹۵۱ قسمت ویروس شناسی انستیتو پاستور پاریس انواع مختلف ویروس فلج اطفال را به منظور واکسیناسیون مورد مطالعه قرار داد . تولید واکسن غیر فعال بعنوان یک اقدام موقتی مورد رسیدگی قرار گرفت تا استعمال واکسن فاز ویروس زنده ضعیف شده را درآینده نزدیک مورد مطالعه و بررسی قرار دهند .

بیش از یک سال مطالعات مقدماتی برای اصلاح محیطهای ترکیبی ( شامل محیط نمره ۱۹۹ Connaught ) تا احتیاجات کشت از سلولهای حساس نظیر سلولهای این تئال کتیه معونتهای مختلف انریلاتی یا فیروپلاستهای پسا منشا انسانی ) انجام گرفت .

برای تکامل و تجهیز لابراتوارهای مخصوص تهیه کننده واکسن مطالعاتی بر روی ماحصل کشت ویروس در تحت شرایط مختلف انجام گرفت . این تحقیقات در زمینه ذخیره تعریفه درجه حرارت و مدت غیرفعال کردن ویروس بود . همچنین مطالعات مقدماتی در زمینه قدرت انژی ژنی و تست های غیرفعال کننده و ویروس انجام گرفت . تولید واکسن بتدریج بمقدار ۱۰۰ لیتر در هفته رسید در این زمان میبایستی

مسئولین بهداشتی در زمینه تهیه برنامه واکسیناسیون تصمیمی اتخاذ ننهادند  
 یک ماه از کودکان ۲-۷ ساله که هیچ گونه یاد زهر بر طبق ویروس فلج اطفال  
 نداشته اند انحصار کرده و سه تزریق زیر جلدی واکسن غیر فعال را با آنها  
 تزریق نمودند و سطح یاد زهر ضد ویروس فلج اطفال را در مدت ۱۴ ماه پس از  
 تزریق مورد توجه دقیق قرار دادند در همان زمان با بررسی سرولوژیک در افراد  
 جوان اجتماع انجام گرفت و آنرا برای تمام سنین و در تحت شرایط اقتصادی مختلف  
 بسط دادند .

### بطور خلاصه

در تمام گزارشها چنین استنباط میشود که واکسیناسیون ضد فلج اطفال  
 بطور موفقیت آمیزی در بسیاری از کشورها بکار رفته در امریکا بعضی از واکسینا مسئولین  
 ایجاد بیماری از نوع فلج دهند و در دهه کنونی از کودکان واکسینه بود . از طرف دیگر  
 استعمال واکسن Gatter سبب ابتلا افراد از خانواده که با کودک تزریق  
 شده در تماس بودند گردید که بصورت فلج اطفال نوع فلج دهند ظاهر شد . در  
 موارد قلبی واکسیناسیون اطفال سبب ابتلا افراد گردید که در اجتماع با  
 کودک واکسینه در تماس بودند .

فیر از موارد فلج اطفال فوق الذکر که جمعا از ۲۰۹ مورد بحث و بررسی نمیکند  
 چندین میلیون کودک آمریکایی بدون هیچگونه فارضای بر ضد بیماری فلج اطفال  
 واکسینه گردیدند .

اخیرا روشن شده که واکسیناسیون بنوع خود تاثیر قابل توجهی در کاهش  
 شیوع بیماری داشته و میزان شیوع فلج اطفال بطور قابل توجهی در بین کودکان

واکسینه شده نسبت به کودکان واکسن نژده کا هشتم یافته است .  
 گزارشاتی که در سال ۱۹۵۶ از کانادا رسیده نشان میداد که شیوع فلج  
 اطفال نوع فلجی در ۸۶۰۰۰۰ کودک واکسینه شده نسبت به کودکان همسن  
 واکسینه نشده بطور قابل توجهی کاهش یافته است .

### تست سالم بودن واکسن " Safety Testing "

تست سالم بودن واکسن که امروزه در تمام دنیا بکار میرود از تجربیاتی است  
 که در امریکا بدست آمده و بوسیله تست واکسن سازی طرزمان بهداشت جهانی  
 شرح داده شده است .

مدارکی که به کمیته واکسن ضد فلج اطفال اداره بهداشت امریکا رسیده  
 نکات زیر را جهت تست سالم بودن واکسن یادآوری میکند .

#### کنترل پدیده غیرفعال کردن ویروس

کنترل پدیده غیرفعال کردن ویروس بوسیله فرمالین بطریق زیر شرح داده  
 شده است .

۷۲ ساعت قبل از شروع به غیرفعال کردن مطلق ویروس از فلتر **Seitz**

نمره یک یا فلتر چینی خیلی ظریف عبور میدهند .

#### تستر ویروس

تستر ویروس بعد از فلتراسیون در حدود  $10^{-6}$  یا بیشتر است و اینرا بوسیله

تست هائی که در آن ده لوله با فلظت ویروسی یک **log steps** یا ده لوله

با فلظت نیم **log steps** است تعیین میکنند .