

رابطه موارد مننژیت آسپتیک با تزریق واکسن MMR

دکتر شهرام عبدلی اسکویی: استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Shahramskouie66@yahoo.com

دکتر محمد برزگر: دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر آرمین ملکیان: استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۴/۱۲/۲، پذیرش: ۸۵/۸/۱

چکیده

زمینه و اهداف: اوریون عمدتاً بیماری دوران کودکی است که با تب و تورم پاروتید شناخته میشود. مننژو انسفالیت و مننژیت آسپتیک عارضه اصلی آن است. واکسن زنده ضعیف شده اوریون در بسیاری از کشورها تزریق میشود. واکسن ایجاد بیماری خفیف و بدون سرایتی می کند ولی در بخشهایی از اروپا، ژاپن و کانادا گونه های خاصی از ویروس واکسن باتب، تشنج، تورم پاروتید و مننژیت آسپتیک همراه بوده اند. وجود مواردی از تب، تشنج، تورم پاروتید و سفتی گردن در فاصله کمتر از یک ماه از تزریق واکسن انگیزه انجام این مطالعه بود. هدف این مطالعه بررسی عارضه مننژیت آسپتیک ناشی از تزریق واکسن MMR و تعیین ویژه گیهای بالینی و آزمایشگاهی و فاصله زمانی بروز آن از تزریق واکسن بود.

روش بررسی: در یک بررسی مقطعی از تابستان ۱۳۸۳ تا تابستان ۱۳۸۴ موارد مننژیت آسپتیک بستری در مرکز پزشکی کودکان تبریز مورد مطالعه گرفته و سن، جنس، علت بستری، علائم بالینی و آزمایشگاهی و فاصله زمانی از شروع علائم تا تزریق واکسن مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: از میان ۶۵ مورد مننژیت آسپتیک بستری در بخشهای اعصاب و عفونی، در ۴۴ مورد (۶۷/۷٪) سابقه تزریق واکسن MMR در فاصله زمانی کمتر از یک ماه وجود داشت (میانگین $21/7 \pm 4/7$ روز). ۷۵٪ بیماران مذکر، متوسط سن بیماران ۳۱/۵ ماه و $40/9 \pm 4/9$ آنها ۱۳ ماهه بودند. تب و تشنج و تورم پاروتید همراه با علائم تحریک مننژ به ترتیب با $29/5 \pm 54/5$ و $29/5 \pm 54/5$ شیوعترین علائم بیماری محسوب میشدند. متوسط کل سلولها و لنفوسیتهای مایع مغزی نخاعی در این بیماران به ترتیب برابر با $674/43 \pm 545/76$ و $550/25 \pm 456/79$ در میلیتر مکعب و میزان متوسط پروتئین و قند مایع مغزی نخاعی به ترتیب برابر با $25/76 \pm 41/34$ و $54/3 \pm 11/74$ میلی گرم در دسی لیتر بود. در این بیماران رابطه معنی داری میان فصول سال و بروز موارد مننژیت آسپتیک مورد مطالعه بدست نیامد ($p > 0/05$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه ما دلالت بر وقوع مننژیت آسپتیک به دنبال تزریق واکسن MMR مورد استفاده در سیستم بهداشتی می نماید. بدلیل وجود ویروس وحشی و احتمال دخالت سایر ویروس ها استفاده از روشهایی چون PCR علیرغم محدودیت ها و پیچیدگیهای آن توصیه میشود. با وجود بهبودی کامل همه موارد مورد بررسی در این مطالعه، این عارضه باید بدلیل وقوع آن در فاصله زمانی کمتر از یک ماه از زمان انجام واکسیناسیون باید مورد توجه قرار گرفته و گزارش شود.

کلید واژه ها: مننژیت آسپتیک، مننژو انسفالیت اوریونی، واکسن (سرخک، اوریون، سرخچه)

مقدمه

اوریون یک بیماری حاد مسری ناشی از ویروس اوریون از خانواده پارامیکسو ویریده است. اوریون عمدتاً بیماری دوران کودکی است و در ماههای پائیز و زمستان بیشتر دیده میشود. حداکثر سرایت بیماری از دو روز قبل از شروع تورم تا پنج روز پس از آن رخ میدهد. دوره نهفتگی بیماری ۱۸-۱۶ روز و شایعترین علائم بیماری تب و تورم پاروتید است. این تورم در ۸۰-۷۰ درصد موارد دو طرفه است (۱). در ۳۰٪ موارد گرفتاری پاروتید مشخص نیست (۲). مننژیت آسپتیک و مننژو انسفالیت شایعترین عارضه اوریون محسوب می شوند. تظاهرات بالینی این عارضه بر اساس سن بیمار متفاوت است. در کودکان بزرگتر علائم تحریک مننژ

بارزتر و در کودکان خردسال علائم غیر اختصاصی همچون خواب آلودگی غالب ترند. در یک مطالعه تب در ۹۴٪، استفراغ در ۸۴٪، سفتی گردن در ۷۱٪، خواب آلودگی در ۶۹٪، تورم پاروتید ۴۷٪ و تشنج در ۱۸٪ گزارش شد (۳). متوسط سلولهای مایع مغزی نخاعی در مننژیت آسپتیک ۲۵۰ عدد در میلیتر مکعب است. قند پایین نیز در ۲۰٪ موارد مشاهده می شود (۴). در مواردیکه گرفتاری و تورم پاروتید وجود دارد علائم مننژیت ۵ روز پس از شروع آن بروز می کند. اما این عارضه می تواند قبل از شروع اوریون و حتی بدون آن نیز بروز کند. میانگین مدت زمان بستری در این بیماران $5/1 \pm 2/4$ روز بوده و در پسرها کمی طولانی تر است. از عوارض

تعیین دقیق تاریخ واکسیناسیون رویت و بذل مایع مغزی نخاعی انجام و جهت آنالیز (قند، سلول و پروتئین)، کشت و تست آگلوتیناسیون لانتکس ارسال گردید. سن، جنس، علائم و نشانه های بالینی و نتیجه آزمایش مایع مغزی نخاعی ثبت و از آزمونهای آماری کای اسکوارو χ^2 مستقل جهت آنالیز داده ها بوسیله نرم افزار SPSS استفاده شد. در هیچ یک از موارد فوق سابقه تماس با فرد مبتلا به اوربون حدقل در خانواده بیمار وجود نداشت.

یافته ها

در این بررسی ۴۴ کودک از میان ۶۵ بیمار مبتلا به مننژیت آسپتیک که سابقه تزریق واکسن در ۳۰ روز اخیر رداشته اند مورد مطالعه قرار گرفتند. از این میان ۳۳ مورد مذکر (۷۵٪) و بقیه مونث بودند. رابطه معنی داری میان جنس و عارضه مننژیت آسپتیک در این مطالعه وجود داشت ($p < 0.001$). متوسط سن بیماران ۳۱/۵ ماه بود که کوچکترین آنها ۱۰ ماهه و بزرگترین آنها ۸۰ ماهه بود. مورد ۱۰ ماهه که بر اساس برنامه قبلی برای دریافت واکسن سرخک مراجعه کرده بود واکسن MMR دریافت کرده بود. ۴۰/۹٪ کودکان ۱۳ ماهه و ۳۶/۳٪ آنها ۶-۴ ساله بودند (سن معمول واکسن). علائم اصلی بیماری به هنگام مراجعه شامل تب به تنهایی ۲/۳٪، تب و تشنج ۵۶/۸٪، تورم پاروتید و علائم تحریک مننژ ۲۹/۵٪، تورم پاروتید همراه با تشنج ۲/۳٪ و استفراغ به تنهایی ۶/۹٪ بود. میانگین تب در این بیماران ۳۸/۴ ± ۰/۵ درجه سانتی گراد بود. متوسط فاصله زمانی از شروع علائم تا تاریخ انجام واکسیناسیون $21/1 \pm 4/7$ روز بود. کمترین فاصله ۱۴ روز و بیشترین فاصله ۳۰ روز بود. رابطه معنی داری میان سن بیماران و علائم بیماری مشاهده گردید به طوری که میانگین سنی کودکان مبتلا به تب و تشنج $13/92 \pm 2/7$ ماه و میانگین سنی کودکانی که با تورم پاروتید و علائم تحریک مننژ مراجعه کرده بودند $10/35 \pm 1/62$ ماه بود ($p < 0.001$). متوسط سلولهای مایع مغزی نخاعی $674/43 \pm 545/76$ در میلیمتر مکعب و متوسط لنفوسیت های مایع مغزی نخاعی $456/79 \pm 550/2$ در میلیمتر مکعب بود. متوسط در صد لنفوسیت ها به کل سلول ها در مایع مغزی نخاعی این بیماران ۸۱٪ بود. متوسط میزان پروتئین و قند مایع مغزی نخاعی به ترتیب برابر $25/76 \pm 1/34$ و $11/74 \pm 0/30$ میلیگرم در دسی لیتر بود. ۳۲٪ موارد در فصل بهار، ۲۵٪ در تابستان ۲۵٪ در پاییز و ۱۸٪ در زمستان رخ داده بود. در این مطالعه ارتباطی میان فصل سال و بروز مننژیت آسپتیک بدست نیامد ($p > 0.05$).

بحث

تزریق واکسن اوربون ایجاد بیماری بدون سرایت و خفیفی میکند. بروز مننگوانسفالیت بدنال واکسن و در طی ۳۰ روز پس از آن در ایالات متحده امریکا که از گونه Jeryl-lynn استفاده می کنند (۴/۰ در هر ملیون دوز) از جمعیت عادی بیشتر نبوده

دیگر اوربون می توان به اورکیت، پانکراتیت و کری عصبی یک طرفه نیز اشاره کرد (۱). مطالعه kanra و همکاران نشان می دهد که بیماران مبتلا به مننگوانسفالیت اوربونی آستانه شنوایی بالاتری دارند و در مقایسه با بیماران مبتلا به اوربون در معرض خطر بیشتری قرار دارند (۵). امروزه در کشورهایی که واکسن MMR تزریق می شود بیماری اوربون و عوارض آن ناشایع است. واکسن زنده ضعیف شده اوربون برای اولین بار در سال ۱۹۶۷ ساخته و به بازار عرضه شد. این واکسن به طور معمول در کودکان ۱۲ ماهه و دوز دوم آن در ۶-۴ سالگی تزریق می شود (۶). تزریق دوز دوم واکسن اهمیت فراوانی دارد. از سال ۱۹۸۲ تزریق واکسن در کشور فنلاند آغاز شد و این کشور اولین کشور عاری از موارد بومی اوربون است و از سال ۱۹۹۶ بجز ۴ مورد وارداتی موردی از اوربون گزارش نشده است. بررسی طولانی در این کشور موردی از مرگ و یا عارضه ماندگار ناشی از واکسن را نشان نداده است (۷). واکسن اوربون در پیشگیری از بروز بیماری ۹۵٪ موثر است (۸) و در بیش از ۹۷٪ افراد ایجاد آنتی بادی با اثر محافظتی با دوام طولانی می کند. عوارض واکسن نادر است. تب تشنج، مننژیت، آنسفالیت، کری عصبی یک طرفه و بیثورات جلدی نادر بوده و ممکن است رابطه علت و معلولی با واکسن نداشته باشد (۶). در کشور ما نیز از تیر ماه ۱۳۸۳ تزریق واکسن اوربون به صورت تجویز MMR آغاز شد. واکسن مورد استفاده در کشور ما از گونه Hoshino است. از آنجا که در کشور ما نیز همسو با سایر کشور های پیشرفته جهان از میزان بروز بیماری های قابل پیشگیری با واکسن کاسته شده است پی گیری و گزارش عوارض ناشی از واکسن بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. وجود مواردی از تورم پاروتید با عوارضی همچون سفتی گردن، تب و تشنج در فاصله حدود ۳ هفته پس از واکسیناسیون در تابستان ۱۳۸۳ منجر به انجام این مطالعه یک ساله شد. سابقه تزریق واکسن MMR در ۳۰ روز اخیر در کودکان مبتلا به مننژیت آسپتیک بستری در بخش های اعصاب و عفونی مرکز پزشکی کودکان تبریز مورد پرسش قرار گرفت. هدف از انجام این مطالعه بررسی عارضه مننژیت آسپتیک ناشی از تزریق واکسن MMR و تعیین ویژگیهای بالینی و آزمایشگاهی و فاصله زمانی آن از تزریق واکسن است. بدیهی است که آشنایی و توجه همکاران به این گونه عوارض و گزارش موارد آن به سیستم بهداشتی کشور به ارتقای کیفی واکسن منجر خواهد شد.

مواد و روش ها

در این مطالعه که به صورت مقطعی و به مدت یکسال از تابستان ۱۳۸۳ تا تابستان ۸۴ انجام شد. تمامی کودکانی که با تب و تشنج در بخش اعصاب و یا با تب و علائم تحریک مننژ و گاه تورم پاروتید در بخش عفونی و یا تشخیص مننژیت آسپتیک (پلئوسیتوز مایع نخاعی با ارجحیت لنفوسیت و کشت مایع مغزی نخاعی منفی) بستری شده بودند، از نظر دریافت واکسن MMR مورد سوال قرار گرفته و کارت واکسیناسیون آنها برای

کشور آلمان نیز هیچ موردی از مننژیت آسپتیک بدنال واکسن مشاهده نشد (۱۴). بدلیل آنکه مطالعه ما تنها در یک مرکز پزشکی انجام گرفته قادر به تعیین میزان بروز این عارضه نخواهد بود. علیرغم اینکه مطالعات مختلف به بروز عارضه مننژیت آسپتیک بدنال واکسن MMR اشاره کرده اند و حتی در برخی از کشورها علیرغم واکسیناسیون با MMR اپیدمی اورپون تداوم داشته است، اما بدلیل وجود ویروس وحشی اورپون در حال گردش در جامعه و احتمال دخالت ویروس های دیگر علیرغم نبودن الگوی فصلی در بیماران مورد مطالعه ما باید برای اثبات نقش ویروس اورپون از روشهای دقیقی چون PCR استفاده کرد. ولی استفاده از این روش محدودیت و پیچیدگیهای زیادی در افتراق ویروس وحشی از گونه های ویروس واکسن دارد. بطوریکه Katayama و همکارانش برای افتراق این ویروس ها از روش آنالیز Single strand conformation polymorphism بر روی ژن P استفاده کرده و توانستند موارد مننژیت آسپتیک ناشی از گونه های واکسن از جمله Hoshino را ثابت کنند (۱۵). با وجود اینکه تزریق واکسن به وضوح از میزان موارد اورپون کاسته است و تمامی موارد مننژیت آسپتیک مورد مطالعه ما با حال عمومی خوب وبدون عارضه از بیمارستان مرخص شدند. اما بدلیل آنکه موارد مورد بررسی در فاصله زمانی کمتر از ۳۰ روز پس از واکسن رخ داده اند باید مورد توجه و پیگیری از نظر عوارض احتمالی قرار گیرند.

نتیجه گیری

ضمن استقبال از واکسیناسیون عمومی بر علیه بیماری اورپون، ضروری است که مطالعات بیشتری در مورد عوارض احتمالی دیگر واکسن اورپون استفاده شده در کشور صورت گیرد.

تقدیر و تشکر

با تشکر از زحمات خانم دکتر نسترن کیوانچهره که در تکمیل پرسشنامه های بیماران بستری مشارکت فعال داشتند.

است. اما در بخش هایی از اروپا، کانادا و ژاپن که از گونه های Hoshino و Leningrad3, Urabe AM9 استفاده شده مواردی از مننژیت آسپتیک مشاهده و گزارش شده است (۹-۱۲). MC Donald و همکاران موارد مننژیت آسپتیک اورپونی را در فواصل سال های ۱۹۷۳-۱۹۸۸ در کشور کانادا مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که ۴ مورد اخیر آنها ناشی از گونه Urabe AM9 واکسن اورپون بوده است و بقیه موارد که در اثر اورپون رخ داده است در فصول زمستان و بهار مشاهده شده است. در حالیکه در مطالعه ما رابطه معنی داری بین فصول سال و ابتلا به مننژیت آسپتیک وجود نداشته و حتی در زمستان میزان آن به طور نسبی کمتر بوده است. در مطالعه MC Donald نسبت بیماران مذکر به مونث ۵ به ۱ بوده است. علائم شایع به ترتیب عبارت بودند از تب، استفراغ، سفتی گردن و تورم پاروتید. تشنج در ۳۰٪ بیماران مشاهده شده بود. متوسط سلول های مایع مغزی نخاعی با ارجحیت لنف ۵۱۳ عدد در میلیمتر مکعب بود و در ۵۵٪ بیماران پروتئین مایع مغزی نخاعی بیش از ۴۰ میلی گرم در صد بوده و در تمام آنها نسبت قند مایع مغزی نخاعی به قند خون بیش از ۰/۴ بود که تفاوت معنی داری میان موارد ناشی از ویروس اورپون و موارد ناشی از واکسن به لحاظ آزمایشگاهی مشاهده نشد (۹). در مطالعه کشور ترکیه که در آن واکسیناسیون MMR انجام نمیشود متوسط سن مبتلایان به مننژیت آسپتیک $7/6 \pm 2/6$ سال بوده و متوسط سلول های مایع مغزی نخاعی ۵۴۰ در میلیمتر مکعب پروتئین ۵۶/۹۷ و قند ۵۳/۶۷ میلیگرم در دسیلیتر گزارش شد، که سن متوسط بیماران در مقایسه با مطالعه ما بالاتر است و نتایج آزمایشگاهی آن با نتایج مطالعه ما قابل مقایسه است (۴). Demicheli و همکاران در مطالعه خود به عوارضی چون پاروتیدیت، تب، تشنج و حتی مننژیت آسپتیک و افزایش میزان بیقراری و تحریک پذیری بدنال واکسن MMR بویژه گونه Urabe اشاره کرده اند. اما ارتباط مننژیت آسپتیک با گونه Jeryl-lynn را نامحتمل دانسته اند (۱۳). از طرفی در یک بررسی ۲ ساله در

References:

1. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th edition, Saunders Company, London, 2004; 3305-14.
2. Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ: *Infectious Diseases of children* 10th ed, Mosby company, ST. louis, 1998; 280-289.
3. Azimi PH, Cramblett HG. Mumps meningoencephalitis in children. *J.A.M.A.*, 1969; **207**: 509-512.
4. Kanra G, Isik P, Kara A, Cengiz AB, Secmeer G, Ceyhan M. Complementary findings in clinical and epidemiologic features of mumps and mump meningoencephalitis in children without mumps vaccination. *Pediatr Int.* 2004; **46**(6): 663-8.
5. Kanra G, Kara A, Cengiz AB, Isik P, Ceyhan M, Atas A. Mumps meningoencephalitis effect on hearing. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; **21**(12): 1167-9.
6. Pickering LK, Red book Report of Committee on Infectious Diseases, 26th edition. Elk Grove Village: *American Academy of Pediatrics*, 2003: 10-38.
7. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA.* 2000; **284**(20): 2643-7.

8. Sugg WC, Finger JA, Levine RH, Pagano JS. Field evaluation of live virus mumps vaccine. *J. Pediatr.* 1986; **72**: 461-466.
9. MC Donald JC, Moore DL, Quennec P. Clinical and epidemiologic features of mumps meningoencephalitis and possible vaccine-related disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; **8**(11): 751-5.
10. Cizman M, Mozetic M, Radescek-Raker R. Aseptic meningitis after vaccination against measles and mumps. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; **8**: 302-8.
11. Colville A, Pugh S. Mumps meningitis and measles, mumps and rubella vaccine. *Lancet.* 1992; **340**: 876.
12. Sugiura A, Yamada A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; **10**: 209-13.
13. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; **19**(4): Access in www.Pubmed.com
14. Schlipkoter U, Muhlberger N, Von Kries R, Weil J. Surveillance of measles-mumps-rubella vaccine associated aseptic meningitis in Germany. *Infection.* 2002; **30**(6): 351-5.
15. Katayama K, Oya A, Tanabayashi K, Okazaki K, Hishiyama M, Yamada A. Differentiation of mumps vaccine strains from wild viruses by single-strand conformation polymorphism of the P gene. *Vaccine.* 1993; **11**(6): 621-3.