

فلج کودکان

دکتر شهره شاه محمودی، دکتر رخشنده ناطق

پولیومیلیت یا فلج کودکان یک بیماری حاد عفونی است که می‌تواند سیستم عصبی مرکزی را به شدت گرفتار کند و منجر به علائم فلج شل حاد گردد. بیماری پولیومیلیت از زمان‌های بسیار قدیم وجود داشته است به طوری که در تصاویر و کتیبه‌های بسیار قدیمی آثاری از علائم این بیماری به صورت کوچکی اندام، بخصوص پاها، مشاهده می‌شود. این بیماری اولین بار در اوایل قرن ۱۹ میلادی توصیف شد و مواردی از فلج که با تب همراه بودند گزارش شد. در سال ۱۸۴۰ فون هاینه^۱ علائم بیماری را به طور دقیق‌تری توصیف کرد. کارهای فون هاینه و دانشمندی سوئدی به نام مدین^۲ باعث شد اوایل پولیومیلیت را بیماری هاینه-مدین^۳ بنامند. در ۱۸۷۰ شارکو^۴ و جوفروی^۵ گزارشی از تغییرات پاتولوژی در نورونهای شاخ قدامی نخاع در پولیومیلیت منتشر کردند.

گزارش‌های بالینی و اپیدمیولوژی از این بیماری از اواخر قرن ۱۹ و اوایل قرن ۲۰ وجود دارد، اما مطالعه‌های اساسی در مورد آن از سال ۱۹۰۸ آغاز شد. در این سال دانشمندان اتریشی لندشتاینر^۶ و پوپر^۷ بیماری را به میمون‌ها انتقال دادند و در آنان ضایعه‌های هیستوپاتولوژی مشخص ایجاد کردند، ولی علیرغم این پیشرفت‌ها عواملی باعث گیج شدن دانشمندان شد. برداشتهای اشتباه از نتایج تحقیقات باعث شده بود این باور به وجود آید که ویروس فقط نوروتروپیک است، راه اصلی ورود آن به سیستم عصبی از طریق بینی است و انتشار ویروس به سیستم عصبی قبل از ویرمی و از طریق عصب بویایی است. این برداشتهای اشتباه و تلاشهای بی‌فایده برای واکسیناسیون در اواسط قرن بیستم باعث شده بود فضایی منفی و بدبینانه برای یافتن یک واکسن موثر برای پولیومیلیت به وجود آید.

در سال ۱۹۴۹ اندرز^۸ و همکارانش توانستند ویروس پولیو را با استفاده از کشت سلولهای غیرعصبی، تکثیر کنند. تستهای نوترالیزاسیون که بر پایه تحقیقات اندرز طراحی شدند، نشان دادند که ویروس پولیو دارای سه سروتایپ است و بیشتر افراد آلوده به ویروس، تظاهرات بالینی پولیومیلیت را نشان نمی‌دهند. این تحقیقات زمینه ساز تولید واکسن شدند و اطلاعات گیج‌کننده آن زمان را سر و سامان دادند. واکسنهای مختلفی تولید شد که معروفترین

¹ von Heine

² Medin

³ Heine-Medin disease

⁴ Charcot

⁵ Joffroy

⁶ Landsteiner

⁷ Popper

⁸ Enders

آنها واکسن پولیوی غیرفعال شده سالک^۱ بود که از راه تزریق عضلانی تجویز می‌شد و در سال ۱۹۵۵ در آمریکا مجوز مصرف گرفت. پس از آن واکسن زنده ضعیف شده سابین^۲ بود که به صورت قطره خوراکی مصرف می‌شد و در ۱۹۶۱-۱۹۶۲ مجوز مصرف گرفت. مصرف این واکسن‌های موثر، افت تدریجی اپیدمی‌ها و موارد بیماری را به دنبال داشت تا جایی که امکان ریشه‌کنی از طریق ایمن‌سازی مناسب به‌اثبات رسید. در سال ۱۹۸۸ برنامه ریشه‌کنی جهانی ویروس پولیو از طرف سازمان جهانی بهداشت تدوین و ارائه گردید و فعالیت در سطح جهانی از جمله در کشور ما برای به انجام رساندن هدف فوق، به طور گسترده شروع شد.

نکاتی در خصوص اهمیت بهداشتی پولیومیلیت

بیشترین موارد آن در سنین کمتر از پنج سالگی رخ می‌دهد ولی فقط یک مورد از هر ۲۰۰ مورد عفونت، منجر به فلج غیرقابل برگشت می‌گردد و حدود ۱۰-۵ درصد مبتلابان به شکل فلجی، در اثر گرفتاری و فلج عضلات تنفسی، جان خود را از دست می‌دهند. موارد پولیو از سال ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۵ به میزان ۹۹٪ کاهش یافته و از رقم ۳۵۰۰۰۰ مورد به ۷۴ مورد، رسیده است و همه‌گیری‌های بیماری، از بیش از ۱۲۵ کشور و منطقه در سال ۱۹۸۸، امروزه فقط در دو کشور پاکستان و افغانستان ادامه یافته است. شایان ذکر است که تازمانی که حتی یک مورد پولیو در یک نفر از کودکان جهان وجود دارد، تمامی کشورها در معرض خطر انتشار ویروس، خواهند بود. البته در اغلب کشورهای جهان، کوشش‌هایی در راستای ریشه کنی فلج اطفال و برخی از بیماری‌های عفونی دیگر، در دست انجام است.

سبب شناسی

ویروس عامل بیماری پولیومیلیت، نوعی RNA ویروس از خانواده پیکورناویریده، جنس انتروس‌ها و شامل سه سروتیپ ۱ و ۲ و ۳ است. در ضمن تکثیر به علت ایجاد موتاسیون، ژنوتیپ‌های مختلف در داخل هر سروتیپ ایجاد می‌شود. پولیوویروس‌ها تقارن بیست وجهی دارند و بدون پوشش هستند. در ساختمان آنها چهار نوع پروتئین وجود دارد و اپی‌توپهای آنتی ژنیک موجود بر روی آنها مسئول ایجاد ایمنی علیه این ویروس‌ها است. پولیوویروس‌ها در برابر آنتی بیوتیک‌ها و عوامل شیمی درمانی شناخته شده مقاوم هستند. تحقیقات برای یک داروی موثر در حال انجام است ولی تاکنون هیچ دارویی به صورت تجاری عرضه نشده است. ویروس پولیو به حلال‌های چربی از جمله اتر و کلروفرم حساس نیست و در بسیاری از دترجنتها و دمای معتدل پایدار است. فرمالدئید، گلووتارالدئید، اسید قوی، هیپوکلریت سدیم و کلر آزاد می‌تواند ویروس را غیرفعال کند. غلظت، pH، مواد آلی خارجی، و زمان تماس می‌تواند در میزان غیرفعال شدن ویروس توسط این مواد موثر باشد. میزان پایداری ویروس در محیط، به حرارت و خشکی بستگی دارد. در سطوح آلوده تیترو ویروس در اثر خشک شدن کاهش می‌یابد و این کاهش تیترو به میان

¹ Salk inactivated polio vaccine

² Sabin live, attenuated vaccine

خلل و فرج سطح و حضور مواد آلی بستگی دارد. ویروس پولیو در دمای انجماد سال‌ها، در یخچال معمولی چند هفته و در محیط ۲۰ درجه به مدت چند روز عفونی باقی می‌ماند. وجود بعضی نمک‌ها (مانند کلرید منیزیم) مقاومت ویروس در مقابل گرما را افزایش می‌دهد و از این موضوع در تولید واکسن زنده استفاده شده است. از پاستوریزاسیون می‌توان برای غیرفعال‌سازی ویروس پولیو در مواد بیولوژیک استفاده کرد. مانند سایر عوامل عفونی، در مورد ویروس پولیو نیز می‌توان از اشعه ماوراء بنفش برای ضدعفونی سطوح استفاده نمود.

ایدمیولوژی توصیفی و رویداد بیماری

دوره نهفتگی

دوره نهفتگی بیماری پولیومیلیت حدود ۷ تا ۱۴ روز و با دامنه وسیع تر ۲ تا ۳۵ روز است.

سیر طبیعی

راه ورود معمول ویروس، از طریق دهان است. ویروس ابتدا به صورت موضعی در لوزه‌ها و پلاک‌های پیر و گره‌های لنفاوی گردن و در روده کوچک تکثیر می‌یابد. در این مرحله ویروس‌ها را می‌توان در ترشحات حلق و در مدفوع یافت بطوری که به مدت یک تا شش هفته یا حتی به مدت طولانی‌تر می‌توان ویروس را از مدفوع جدا نمود. زمان ویرمی حدود روز هفتم ورود این ویروس به بدن تخمین زده شده است. ویرمی بسیار کوتاه مدت و فقط چند روز است. اگر در طول مدت ویرمی، ویروس بتواند خود را از طریق خون به دستگاه عصبی برساند امکان ایجاد علائم عصبی از جمله فلج شل حاد پیش می‌آید. عفونت با ویروس پولیو می‌تواند منجر به یکی از علائم زیر شود:

۱. عفونت بدون علامت^۱: بخش عمده‌ای از عفونت‌های پولیوویروسی از نظر بالینی، نشانه‌ای ندارد و هرچه سن پایین‌تر باشد، امکان ایجاد عفونت بدون علامت بیشتر است.
۲. بیماری خفیف^۲: در این نوع بیماری ممکن است علائم مختلفی از قبیل تب، گلودرد، سردرد، تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی و درد شکم بروز نماید که می‌تواند از چند ساعت تا چند روز به طول انجامد.
۳. مننژیت آسپتیک^۳: در این حالت علاوه بر علائم بالینی ذکر شده در نوع خفیف، علائم مننژیت نیز ظاهر می‌شود که از ۲ تا ۱۰ روز طول می‌کشد. درصد کمی از این بیماران به سمت فلج پیش می‌روند.
۴. پولیومیلیت فلجی^۴: پولیومیلیت فلجی ممکن است به دنبال بیماری خفیف ظاهر شود (این حالت بخصوص در خردسالان مشاهده می‌شود) یا اینکه فلج شل حاد بدون علائم پیش‌تاز در بیمار ظاهر گردد. میزان آسیب از یک مورد به موردی دیگر متفاوت است و چند روز بعد از شروع علائم فلجی، درگیری ماهیچه‌ای به حداکثر خود می‌رسد. بهبود تدریجی در عرض شش ماه ممکن است حاصل شود و به‌ندرت بیشتر طول می‌کشد. به

¹ Inapparent infection

² Minor illness

³ Aseptic meningitis

⁴ Paralytic poliomyelitis

طور معمول علائم باقی مانده بعد از شش ماه برای همه عمر باقی می‌ماند و بسته به مکان و گستردگی حمله ویروس دو شکل بالینی مختلف دارد:

۴-۱- نوع نخاعی^۱: ابتلا به طور معمول غیرقرینه است و می‌تواند ماهیچه‌های ساق پا، شکم، پشت، ماهیچه‌های بین دنده‌ای، دیافراگم، بازو، کمر بند شانه‌ای یا گردن را درگیر نماید.

۴-۲- نوع بولبار یا بصل النخاعی^۲: در این حالت مراکز حیاتی تنفس، گردش خون و تنظیم حرارت مختل می‌شود و تعداد و عمق تنفس، نظم قلب و فشار خون تغییر می‌کند.

در نوع نخاعی- بصل النخاعی مجموعه‌ای از اختلال‌های نوع نخاعی و بصل النخاعی وجود خواهد داشت. از دیگر عواقب بیماری پولیومیلیت در سالهای اخیر به سندرومی به نام سندرم پس پولیو^۳ اشاره می‌شود که در آن به‌ندرت سالها بعد از ابتلا، بازگشت علائم تحلیل ماهیچه‌ای و پیشرفت حالت فلجی اتفاق می‌افتد. دلیل آن به درستی روشن نیست و اختلاف عقیده در مورد تاثیر سن یا پایداری ویروس در بدن یا از بین رفتن پایانه‌های عصبی تشکیل شده در ضمن بهبود نسبی وجود دارد.

انتشار جغرافیایی

از زمان‌های بسیار قدیم بیماری پولیومیلیت به صورت بومی در تمام دنیا وجود داشته است. در اواخر قرن ۱۹ با پیشرفت شرایط اقتصادی و بهداشتی در بعضی از کشورها از جمله آمریکا و کشورهای غرب اروپا، اپیدمی‌هایی از این بیماری پدیدار شد و گسترش یافت و توجه پژوهشگران را به لزوم پیشگیری و تولید واکسن جلب نمود. واکسن‌های کشته (غیرفعال شده) و زنده (ضعیف شده) پولیوویروس در دهه ۱۹۵۰ تهیه شد و به تدریج در مقیاس وسیع در دسترس کشورهای، بخصوص کشورهای پیشرفته، قرار گرفت. به این صورت کنترل پولیومیلیت در این کشورها، شروع شد و از حدود ۷۰۰۰ مورد در سال ۱۹۵۵ در ۲۳ کشور اروپایی، کانادا، امریکا، استرالیا و زلاندنو به حدود ۱۰۰۰ مورد در ده سال بعد رسید و به تدریج منجر به حذف بیماری در بسیاری از کشورهای مذکور گردید. روند کاهش موارد سالیانه در کشورهای در حال توسعه همانند کشورهای پیشرفته نبود، به طوری که در سال ۱۹۸۵ از بیش از ۴۰۰۰۰۰ مورد بیماری در سطح جهان، بیشترین موارد مربوط به کشورهای در حال رشد بود. در این سال‌ها بررسی‌های مولکولی، راه اندازی و معلوم شد که بعضی از موارد بیماری یا اپیدمی‌هایی که به‌ندرت در نواحی پاک شده اتفاق می‌افتد در اثر ورود سوش‌های وحشی از مناطق بومی است. بدین صورت لزوم ریشه‌کنی پولیو از تمام دنیا به‌روشنی معلوم شد و بالاخره منجر به تصمیم‌گیری سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۸۸ و ارائه طرح ریشه‌کنی پولیو از تمام دنیا تا سال ۲۰۰۰ شد.

استمرار چرخش ویروس‌های وحشی در برخی از کشورها (مانند افغانستان و پاکستان)، ورود ویروس وحشی به کشورهای عاری از ویروس، و همچنین مشکل وجود ویروس‌های مشتق از واکسن، باعث شده که ریشه‌کنی جهانی

¹ Spinal

² Bulbar

³ Post-Polio Syndrome

حتی تا سال ۲۰۱۵ هم انجام نشود. طبق آخرین برنامه ریزی سازمان جهانی بهداشت، پایان ریشه کنی به سال ۲۰۱۹ موکول شده ولی با توجه به وضعیت کشورهای پاکستان و افغانستان امکان پیش بینی زمان دقیق برای ریشه کنی جهانی ممکن نیست.

برای رسیدن به هدف ریشه کنی فلج کودکان، راهکار تدوین شده توسط سازمان جهانی بهداشت به کمک تشکیلات منطقه‌ای آن سازمان در کشورهای مختلف دنیا شروع شد و در سال ۱۹۹۴ به اوج خود رسید. فعالیت برای ریشه کنی، منجر به کاهش موارد و بالاخره حذف آن در بسیاری از کشورهای جهان شد. خلاصه راهبر تدوین شده توسط سازمان جهانی بهداشت برای ریشه کنی در ادامه آورده شده است.

فعالیت‌های پیشنهادی برای ریشه کنی پولیو

۱. ایمن سازی گسترده از طریق انجام برنامه‌های واکسیناسیون همگانی سالیانه علاوه بر واکسیناسیون معمول در کودکان کمتر از ۵ سال و ایمن‌سازی اضافی به صورت لکه گیری در گروه‌های در معرض خطر.
۲. ردیابی بیماران مبتلا به فلج شل حاد در کودکان زیر ۱۵ سال.
۳. بررسی بالینی، اپیدمیولوژی و ویروس‌شناسی بر روی بیماران گفته شده در بالا. بررسی ویروس‌شناسی شامل موارد ذیل می باشد:

۱-۳- جداسازی ویروس از نمونه‌های بیماران و کودکان در تماس با بیماران

۲-۳- تعیین سروتایپ ویروس‌های جدا شده (سروتایپ ۱ یا ۲ یا ۳)

۳-۳- تعیین سوش ویروس‌های جدا شده (سوش واکسن، سوش وحشی، سوش‌های مشتق شده از واکسن)

۴-۳- ارسال سوش‌های وحشی و مشتق از واکسن به مرکز کنترل بیماریها برای تعیین ژنوتیپ ویروس

نمودار ۱ تعداد موارد فلج کودکان تایید شده در جهان از سال ۲۰۰۵ تا ۲۲ سپتامبر ۲۰۱۵ را نشان می‌دهد. جهت نظارت بر انجام فعالیت‌های ریشه‌کنی، سازمان جهانی بهداشت دنیا را به شش منطقه عملیاتی آمریکا، اروپا، غرب اقیانوس آرام، مدیترانه شرقی، آسیای جنوب شرقی و آفریقا تقسیم‌بندی نموده است. وضعیت ریشه‌کنی در این مناطق تا سال ۲۰۱۵ به این قرار است:

منطقه آمریکا: اولین منطقه‌ای است که در آنجا ریشه‌کنی ویروس پولیوی وحشی انجام گرفته است به طوری که از سال ۱۹۹۱ به بعد وجود ویروس وحشی در این منطقه گزارش نشده است.

منطقه غرب اقیانوس آرام: از سال ۲۰۰۰ گزارشی از چرخش ویروس وحشی در این منطقه داده نشده است. در این منطقه تنها در کشور چین در سال ۲۰۱۱، ۲۱ مورد پولیوی ۱ وحشی وارداتی شناسایی شد و با انجام واکسیناسیون تکمیلی به سرعت محدود گردید.

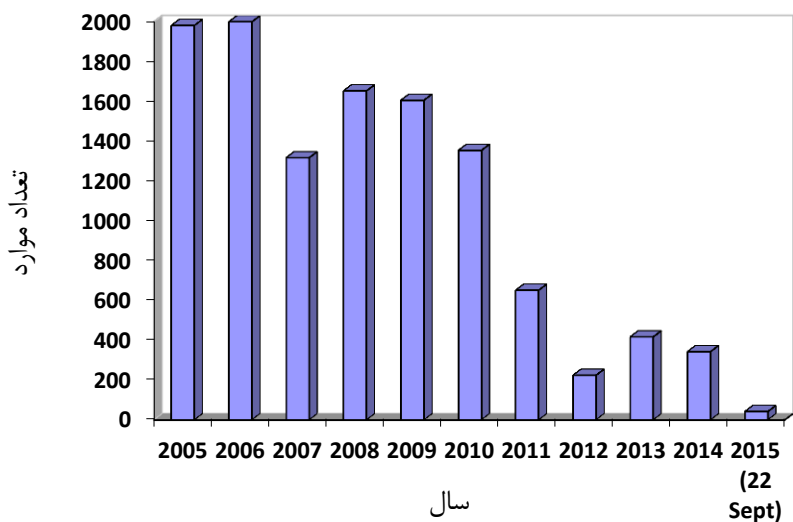
منطقه اروپا: آخرین ویروس‌های وحشی این منطقه در سال ۲۰۰۱ جداسازی شده است. در این منطقه در سال ۲۰۱۰ تنها در کشورهای تاجیکستان، ترکمنستان و قزاقستان به ترتیب ۴۶۰، ۳ و ۱ مورد پولیوی ۱ وحشی وارداتی

شناسایی شد و با انجام واکسیناسیون تکمیلی به سرعت محدود گردید.

منطقه آسیای جنوب شرقی: گردش ویروس وحشی در این منطقه از ژانویه ۲۰۱۱ متوقف شده و هندوستان آخرین کشور این منطقه بود که در سال ۲۰۱۱ از ویروس پولیو پاک شد.

منطقه آفریقا: نیجریه آخرین کشور این منطقه بود که گردش ویروس وحشی در آن ادامه داشت و ویروس وحشی را به کشورهای مجاور صادر می‌کرد. آخرین مورد ویروس وحشی در این منطقه در جولای ۲۰۱۴ از کشور نیجریه گزارش شد و با بهبود واکسیناسیون در این کشور به نظر می‌رسد که گردش ویروس وحشی متوقف شده باشد.

منطقه مدیترانه شرقی: در این منطقه که کشور ما هم جزو آن است گردش ویروس وحشی هنوز در دو کشور پاکستان و افغانستان ادامه دارد. علاوه بر آن به علت شرایط سیاسی و جنگ و ناامنی در برخی از کشورهای این منطقه، در سالهای اخیر ویروس وحشی وارداتی در کشورهایی که قبلاً ویروس وحشی را حذف کرده بودند دیده شده است (یمن، سوریه، عراق).



نمودار ۱- تعداد موارد سالیانه فلج کودکان تایید شده در دنیا از ابتدای سال ۲۰۰۵ تا ۲۲ سپتامبر ۲۰۱۵

وضعیت بیماری در ایران

از زمانهای بسیار قدیم بیماری پولیومیلیت در ایران بومی بوده و به علت نادر بودن موارد بالینی توجه چندانی جلب نکرده است بطوری که بعد از جنگ جهانی دوم، شیوع بیماری در بین کودکان خارجی مقیم ایران این تصور را به وجود آورده بود که انتقال پولیوویروس‌ها از طریق آنان انجام گرفته است. بررسی‌های سرواپیدمیولوژی در سالهای ۱۳۵۳-۱۳۵۴ و بعد از آن انجام گرفت. پژوهش‌هایی که برای جداسازی پولیوویروس‌ها از کودکان بیمار انجام شد نشانگر گردش وسیع این ویروس‌ها در کشورمان بود و درصد بالایی از ویروس‌های جدا شده را پولیوویروس نوع ۱

تشکیل می‌داد. همراه با بهبود وضع بهداشت بخصوص در شهرهای بزرگ، تعداد موارد سالیانه پولیو افزایش پیدا کرد. در سنین پایین عفونت پولیو ویروسی به‌طور معمول به سیستم گوارشی محدود می‌شود. افزایش سطح بهداشت باعث می‌شود که عفونت در کودکان و نوزادان کاهش یابد و تعداد افرادی که در سنین بالاتر، اولین بار با این ویروس تماس می‌یابند، افزایش پیدا کند. عفونت برای اولین بار با این ویروس‌ها در سنین بالاتر باعث می‌شود که علائم بیماری شدیدتر باشد.

همزمان با گسترش واکسیناسیون در مناطق مختلف دنیا در دهه ۱۹۶۰، کاربرد واکسن در ایران شروع شد. ابتدا شهرهای بزرگ و به تدریج شهرهای کوچکتر و بالاخره مناطق روستایی مورد واکسیناسیون قرار گرفتند. سپس واکسن خوراکی پولیو (OPV)^۱ جزو برنامه واکسیناسیون معمول کودکان قرار گرفت. در سال‌های ۱۹۶۸ تا ۱۹۸۲ موارد پولیوی گزارش شده در سال از ۶۰ تا بیش از ۱۰۰۰ مورد متفاوت بوده و احتمالاً همیشه با واقعیت مطابقت نداشته است.

با ارائه برنامه ریشه‌کنی جهانی پولیومیلیت برای سال ۲۰۰۰، در ایران فعالیت برای ریشه‌کنی طبق معیارهای توصیه شده از طرف سازمان جهانی بهداشت شروع شد. مرکز فعالیتهای ریشه‌کنی در اداره مدیریت و پیشگیری از بیماریهای واگیر در وزارت بهداشت قرار داشت و این فعالیتهای در سال ۱۹۹۴ به اوج خود رسید. در این سال همراه با شروع اولین برنامه واکسیناسیون همگانی کودکان در ایران، بخش ویروس‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران که از سال ۱۹۶۹ در زمینه جداسازی پولیو ویروس از بیماران و بررسی‌های سرواپیدمیولوژی برای تعیین سطح ایمنی و ارزشیابی واکسیناسیون فعالیت داشت به عنوان مرکز کشوری تشخیص فلج اطفال ایران به رسمیت شناخته شد و طبق معیارهای بین‌المللی برای جداسازی ویروس از بیماران مبتلا به فلج شل حاد و کودکان در تماس با آنها و تعیین نوع ویروس‌های جدا شده با روش میکرونوترالیزاسیون اقدام نمود. همراه با پیشرفت برنامه‌های ریشه‌کنی، ردیابی سالیانه بیماران مبتلا به فلج شل حاد افزایش یافت و در سال ۱۹۹۵ به حد مطلوب (بزرگتر یا مساوی یک مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ کودک زیر ۱۵ سال) رسید. در جدول ۱، تعداد موارد فلج شل حاد در سالهای ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴ نشان داده شده است که نمایانگر پیشرفت تدریجی در ردیابی بیماران است.

در سال ۱۹۹۵، روش‌های تفکیک پولیو ویروس‌های وحشی از واکسن در مرکز کشوری تشخیص فلج اطفال ایران راه اندازی شد و به این ترتیب روند کاهش بروز ویروس‌های وحشی پولیو در کودکان مبتلا به فلج شل حاد ایران مشخص گردید. روش‌های تفکیک پولیو ویروس‌های وحشی از واکسن از سال ۲۰۰۰ تاکنون چند بار توسط سازمان جهانی بهداشت به روز شده اند و دستورالعمل کنونی WHO برای جداسازی، تعیین تایپ، تعیین سوش و غربالگری پولیو ویروس مشتق از واکسن شامل کشت سلولی و استفاده از روش مولکولی Reverse Transcription Real Time PCR است که در مرکز کشوری فلج اطفال ایران راه اندازی شده و به کار گرفته می‌شود.

در جدول ۱ میزان جداسازی ویروس‌های پولیوی وحشی از ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴ نیز آورده شده و به‌طوری که ملاحظه می‌شود میزان کاهش ویروس‌های وحشی چشمگیر بوده و از سال ۲۰۰۱ به صفر رسیده است. از طرف دیگر باید در

^۱ Oral Polio Vaccine

نظر داشت که از سال ۱۹۹۵ پولیوی وحشی تیپ ۲ از ایران ریشه‌کن گردید و از سال ۱۹۹۶ به بعد شاهد جداسازی دو تیپ ۱ و ۳ وحشی بودیم که تا سال ۲۰۰۰ نیز ادامه پیدا کرد. از طرف دیگر بررسی پراکندگی جغرافیایی در مورد ویروس‌های وحشی در ایران نشان می‌دهد که در سال‌های قبل از شروع برنامه ریشه‌کنی، ویروس‌های وحشی از استانهای مختلف کشور جدا می‌شدند ولی در سالهای بعد، انتشار جغرافیایی محدود شده و در سالهای آخر به استان سیستان و بلوچستان محدود شد. از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۰ ویروس‌های وحشی جدا شده در کشور ما وارداتی و مربوط به کشورهای پاکستان و افغانستان بودند.

جدول ۱- توزیع فراوانی سالیانه موارد فلج شل حاد در ایران

سال	تعداد موارد فلج بررسی شده	درصد موارد مثبت از نظر پولیوویروس وحشی
۱۹۹۲	۷۰	۲۱/۴۰
۱۹۹۳	۵۱	۱۷/۶۰
۱۹۹۴	۱۶۴	۱۲/۱۰
۱۹۹۵	۳۶۵	۰/۸۰
۱۹۹۶	۴۶۲	۲/۵۰
۱۹۹۷	۴۰۹	۳/۱۰
۱۹۹۸	۳۷۳	۱/۰۷
۱۹۹۹	۲۳۷	۲/۵۳
۲۰۰۰	۳۲۷	۱/۲۲
۲۰۰۱	۳۷۸	۰/۰۰
۲۰۰۲	۴۲۷	۰/۰۰
۲۰۰۳	۴۷۳	۰/۰۰
۲۰۰۴	۴۰۴	۰/۰۰
۲۰۰۵	۴۳۱	۰/۰۰
۲۰۰۶	۴۸۵	۰/۰۰
۲۰۰۷	۵۶۳	۰/۰۰
۲۰۰۸	۵۵۵	۰/۰۰
۲۰۰۹	۵۴۹	۰/۰۰
۲۰۱۰	۶۲۰	۰/۰۰
۲۰۱۱	۶۰۳	۰/۰۰
۲۰۱۲	۶۹۷	۰/۰۰
۲۰۱۳	۷۱۸	۰/۰۰
۲۰۱۴	۷۵۸	۰/۰۰

هر ساله ویروس‌های پولیوی وحشی جدا شده از سراسر دنیا به مرکز ارجاع پولیوویروسها در مرکز کنترل و پیشگیری بیماریها (CDC) در آمریکا فرستاده می‌شود تا از طریق تعیین توالی ژنتیکی و مقایسه این سوش‌ها با سوش‌های جدا شده در مناطق دیگر، منشا احتمالی و خط سیر ورود ویروس وارداتی شناسایی شود. نتایج این بررسی‌های ژنتیک نشان داد که اغلب پولیوویروس‌های وحشی جدا شده در ایران در سالهای قبل از شروع برنامه واکسیناسیون همگانی، ارتباط ژنتیکی با سوش‌های جدا شده در کشورهای همجوار شمال غربی و شرقی و شرق ایران داشته است، در حالیکه در سالهای بعد از واکسیناسیون همگانی، اغلب پولیوویروسهای وحشی جدا شده در ایران تنها با ویروس‌های جدا شده در پاکستان و افغانستان ارتباط نزدیک داشته‌اند.

روند زمانی

در مناطق با آب و هوای معتدل پولیو ویروس‌های وحشی گردش وسیع تری در فصل تابستان و پاییز دارند، در حالیکه در نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری چرخش ویروس در تمام سال به صورت یکنواخت و گاه در فصول بارانی چرخش شدیدتر است. ویروس‌های واکسن در همه فصول یافت می‌شوند.

تأثیر سن، جنس و موقعیت اجتماعی

در عفونت‌های پولیوویروسی، شدت علائم ایجاد شده با سن ارتباط دارد، به طوری که با افزایش سن، شدت علائم و امکان ایجاد فلج شل حاد بیشتر می‌شود. به عبارت دیگر، خردسالان که بهترین انتشار دهندگان این ویروس‌ها هستند به طور معمول عفونت را بدون علائم پشت سر می‌گذارند. حساسیت متفاوت در سنین مختلف به اختلاف در فراوانی گیرنده‌های ویروسی در سطح سلولها و همینطور عوامل اپیدمیولوژی (مانند دوز ویروس آلوده کننده و راه ورود) نسبت داده شده است. در جمعیت‌های متراکم با سطح بهداشت پایین، تماس اولیه با پولیوویروس‌ها به طور معمول در سنین پایین انجام می‌شود و در این گروه‌های سنی عامل سن از یک طرف و وجود پادتن مادری از طرف دیگر به طور معمول منجر به عفونت‌های بدون علامت می‌شود به طوری که درصد بالایی از کودکان نسبت به هر سه سروتیپ پولیو دارای پادتن هستند و به ندرت موارد فلج شل حاد در گروه‌های سنی پایین مشاهده می‌شود. در ایران نیز بیشترین میزان جداسازی ویروس‌های وحشی در گروه‌های سنی کمتر از ۵ سال بوده است. بیماری فلج شل حاد در پسران بیشتر از دختران مشاهده می‌شود که دلیل واقعی آن به درستی روشن نیست. دفع ویروس با تیترا بالاتر و به مدت طولانی‌تر در پسران بیش از دختران گزارش شده است. احتمالاً در معرض قرار گرفتن بیشتر پسرها در مقایسه با دخترها در این زمینه موثر است. در ایران نسبت رویداد فلج شل حاد در پسرها نسبت به دخترها بطور متوسط حدود ۳ به ۲ بوده است.

تأثیر عوامل مساعد کننده

تعدادی از عواملی که شانس ابتلا به فلج شل حاد را افزایش می‌دهند، شناخته شده‌اند که از آنها می‌توان به

بارداری، خستگی، ورزش، تزریق عضلانی، عوامل ژنتیکی، درمان با کورتیکواستروئیدها، سرما، سوء تغذیه مزمن و برداشتن لوزه‌ها اشاره نمود. گزارش‌هایی مبنی بر ایجاد فلج بصل النخاعی در اثر آسیب دیدن اعصاب در ضمن عمل لوزه وجود دارد.

افرادی که نقص ایمنی، به خصوص نقص ایمنی هومورال، دارند بیشتر در معرض بیماری در اثر عفونت پولیوویروسی قرار دارند و در این زمینه ویروس‌های واکسن خوراکی پولیو نیز می‌توانند، بیماری ایجاد کنند. گزارش‌هایی مبنی بر پایداری پولیوویروسها به مدت چند سال در افرادی که دچار نارسایی سیستم ایمنی هستند وجود دارد.

حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

تمام افرادی که سابقه ابتلا به عفونت‌های پولیو ویروسی را ندارند و یا به درستی واکسینه نشده‌اند نسبت به این ویروس‌ها حساس هستند. شیرخواران می‌توانند پادتن بر ضد ویروس را از مادر کسب کنند ولی به نظر می‌آید که وجود این پادتن‌ها نتواند جلوی تکثیر ویروس‌های وارد شده را بگیرد و به همین دلیل واکسیناسیون برای پولیوویروس در هفته اول تولد نیز توصیه شده است. در کشورهای در حال رشد با بهداشت پایین درصد قابل توجهی از بیماری فلج شل حاد در سن کمتر از یک سال گزارش شده است.

میزان حمله‌های ثانویه

عفونت با هر یک از سه سروتیپ ویروس پولیو ایمنی پایدار بر علیه همان سروتیپ ایجاد می‌کند و از حملات ثانویه جلوگیری می‌کند.

منابع و مخازن، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت

انسان تنها مخزن پولیوویروس‌ها است و برخی نخستین‌های دیگر را نیز می‌توان به صورت تجربی آلوده نمود. در انسان آلوده، قبل از شروع علائم یا در موقع شروع علائم می‌توان ویروس را به مدت یک یا دو هفته از حلق جدا نمود ولی به‌طور معمول بعد از هفته اول شروع بیماری، میزان ویروس در حلق بسیار پایین است. با وجود این، تیتراژی از ویروس به مدت چند هفته در مدفوع وجود دارد. در کشورهایی که سطح بهداشت بالایی دارند انتشار از طریق حلق راه مهم انتقال شخص به شخص است، در حالی که در شرایط بهداشتی پایین، راه اصلی انتقال مدفوعی-دهانی است.

پایداری پولیوویروس‌ها در خارج از بدن (مانند آب‌های آلوده) بستگی به pH و مواد آلی و میکروارگانیسم‌های موجود در آب و به خصوص دمای آن دارد. پولیوویروس‌ها در دمای حدود ۲۰ درجه تا چند روز عفونی باقی می‌مانند و به همین دلیل امکان آلودگی به صورت غیرمستقیم از طریق آب آلوده (به خصوص فاضلاب‌ها) امکان پذیر است. حشره‌های خانگی نیز می‌توانند در انتقال مکانیکی ویروس موثر باشند.

پیشگیری و کنترل

پیشگیری اولیه

۱- آموزش

ارتقای آگاهی‌های بهداشتی و تاکید بر لزوم انجام واکسیناسیون به موقع کودکان و تشویق به همکاری در برنامه‌های واکسیناسیون همگانی ارکان اصلی آموزش و پیشگیری اولیه پولیو هستند.

۲- واکسیناسیون

در حال حاضر واکسن زنده خوراکی (OPV) و واکسن غیرفعال شده (IPV)^۱ موجود است که هر دو در ایجاد ایمنی موثر هستند. واکسن زنده خوراکی مصرف گسترده تری در دنیا دارد و واکسن غیرفعال شده به صورت محدودتر در برخی کشورها به کار برده می شود. در حال حاضر در بعضی کشورها به صورت مخلوط از دو واکسن فوق استفاده می شود.

واکسن زنده خوراکی

واکسن زنده خوراکی از سویه‌های ضعیف شده ویروس وحشی تهیه می شود که در اثر پاساژ متوالی موتاسیون در آنها ایجاد شده و ویرولانسی آنها کاهش می یابد. به طور معمول موتاسیون‌ها در قسمت‌های مختلف ژنوم از جمله انتهای 5' آن اتفاق می افتد. موتاسیون در این بخش گرایش ویروس‌های پولیو به نورون‌های عصبی را کاهش می دهد. واکسن زنده خوراکی در مقایسه با واکسن غیرفعال شده، کاربرد بیشتری در برنامه‌های ریشه‌کنی داشته و از طریق انجام واکسیناسیون‌های همگانی با این واکسن، ریشه کنی در بسیاری از نقاط دنیا انجام گرفته یا در حال انجام می باشد. برای این نوع واکسن محاسن و معایبی شمرده می شود.

مزایای واکسن زنده خوراکی عبارتند از:

۱. همانند عفونت با ویروس وحشی، ایمنی هومورال و روده‌ای ایجاد می کند. ایمنی ایجاد شده به طور معمول دائمی است و تولید پادتن ترشحی در روده از تکثیر ویروس‌های وحشی وارد شده به بدن ممانعت می کند و به این طریق از گردش ویروس‌های وحشی در جامعه پیشگیری می شود. به همین دلیل در برنامه‌های ریشه کنی از این واکسن به طور وسیع استفاده شده و منجر به ریشه کنی پولیومیلیت در اغلب کشورهای دنیا شده است.
۲. تجویز خوراکی آن به راحتی انجام می گیرد و ارزانتر از واکسن غیرفعال شده است و برای واکسیناسیون به تعلیم بخصوصی نیاز ندارد.
۳. ویروس واکسن می تواند از افراد واکسینه به افراد در تماس سرایت کند و در نتیجه امکان ایمن نمودن تماس‌های حساس پیش می آید.

¹ Inactivated Polio Vaccine

اشکال‌های واکسن زنده خوراکی نیز به شرح زیر است:

۱. ایجاد بیماری فلج شل حاد مربوط به ویروس واکسن (توضیح در ادامه)
۲. نیاز به میمون برای کنترل کیفیت واکسن از نظر نداشتن نوروویرولاسن
۳. واکسن زنده خوراکی در مناطق با سطح بهداشت پایین ممکن است بعد از تلقیح تعداد واکسن پیشنهاد شده جواب ایمنی مورد انتظار را ایجاد نکند و به همین دلیل تجویز دوزهای اضافی در این مناطق ممکن است لازم شود.

۴. ایجاد بیماری فلج شل حاد وابسته به ویروس واکسن از مهمترین معایب واکسن زنده خوراکی است. ویروس پولیو به علت داشتن ژنوم از جنس RNA فاقد ثبات ژنتیکی است. این خاصیت که از آن در ساختن واکسن زنده خوراکی این ویروس استفاده می‌شود، باعث می‌گردد در ضمن تکثیر ویروس واکسن در بدن انسان، احتمال برگشت مجدد ویروس واکسن به ویروس بیماریزا و ایجاد فلج شل در فرد واکسینه یا افراد دیگر به وجود آید. این ویروس‌های مشتق شده از واکسن به دو دسته اصلی مشابه واکسن^۱ و پولیو ویروس مشتق از واکسن^۲ تقسیم بندی شده اند.

الف) ویروس‌های مشابه واکسن: این دسته از ویروس‌ها در ضمن تکثیر ویروس واکسن در بدن فرد واکسینه شده یا افراد حساس در تماس نزدیک با او ایجاد می‌شود و می‌تواند منجر به فلج شل حاد شود. این دسته از ویروس‌ها معمولاً با ویروس واکسن کمتر از ۱٪ اختلاف ژنتیکی دارند. بروز فلج شل حاد در یک نفر از هر پانصد هزار نفر در اولین دوز واکسن و یک نفر در چند میلیون نفر در واکسیناسیون‌های بعدی اتفاق می‌افتد.

ب) ویروس‌های مشتق از واکسن: این ویروس‌ها که با ویروس واکسن ۱۵-۱ درصد اختلاف ژنتیکی دارند خود به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند:

iVDPV: در بدن بیماران مبتلا به ضعف ایمنی در اثر تکثیر مداوم ویروس واکسن، ایجاد می‌شود و می‌تواند مانند ویروس وحشی فرد را فلج کند. در این ویروس‌ها علاوه بر موتاسیون‌های مختلف، معمولاً نوترکیبی بین سروتیپ‌های مختلف پولیوویروس با هم مشاهده می‌شود. بیمارانی که حامل این نوع ویروس هستند مخزن مهم ویروس پولیوی بیماریزا در کشورهای عاری از ویروس محسوب می‌شوند و در زمان ریشه کنی که واکسیناسیون بر علیه ویروس پولیو به کلی متوقف شده می‌توانند باعث بروز اپیدمی پولیومیلیت در افراد غیرواکسینه شوند. در کشور ما نیز از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۵، پانزده مورد پولیوویروس مشتق از واکسن از نوع iVDPV در بیماران مبتلا به نقص ایمنی هومورال شناسایی شده که ۱۴ مورد آن منجر به ایجاد فلج در طفل شده است.

cVDPV: در اثر گردش ویروس واکسن بین افراد غیرایمن در جامعه ایجاد می‌شود. در مدت یک سال گردش، ویروس دچار یک درصد اختلاف ژنتیکی با ویروس واکسن می‌گردد. در این ویروس‌ها علاوه بر موتاسیون‌های مختلف، نوترکیبی بین پولیوویروس و انتروویروس‌های گروه C مشاهده می‌شود. این نوع ویروس نیز مانند ویروس

¹ OPV Like

² Vaccine Derived Polio Virus: VDPV

وحشی می تواند فلج شل حاد ایجاد نماید بطوری که در برخی از کشورها اپیدمی‌هایی از این نوع ویروس باعث فلج شدن تعداد زیادی کودک غیرواکسینه شده است. اپیدمی های cVDPV بخصوص با تایپ ۲ در کشورهایمانند نیجریه، سومالی، کنگو، پاکستان و افغانستان که پوشش واکسیناسیون کامل ندارند به کرات مشاهده شده است. aVDPV: نوعی از پولیوویروس مشتق از واکسن است که در دو گروه بالا قرار نمی گیرد، یعنی نه از فرد دچار نقص ایمنی جدا شده و نه در جامعه به گردش افتاده است. این نوع ویروس معمولا در جستجوهای پایش محیطی در فاضلابها و آبهای سطحی یافت می شود. گزارشهایی از حضور این نوع ویروس در افراد کاملا سالم نیز مشاهده شده است.

واکسن غیرفعال شده

این نوع واکسن از غیرفعال کردن ویروس وحشی پولیو تولید می شود. مزایای واکسن غیرفعال شده عبارتند از:

۱. ایمنی هومورال مناسبی ایجاد می کند و تزریق آن را می توان با واکسن DPT همراه کرد.
۲. به دلیل غیرفعال بودن، امکان تکثیر و موتاسیون و ایجاد بیماری ندارد.
۳. از فرد واکسینه شده به اطرافیان منتقل نمی شود.
۴. در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی می تواند مورد مصرف قرار گیرد.

اشکالات واکسن غیرفعال شده عبارتند از:

۱. ایمنی در سطح روده به اندازه کافی ایجاد نمی کند، در نتیجه ویروس وحشی امکان تکثیر در سیستم گوارشی خواهد داشت.
 ۲. راه مصرف آن سخت تر از واکسن زنده خوراکی است و واکسن گران تری است.
 ۳. بعد از اتمام دوره اول واکسیناسیون، تزریق دوزهای یادآور بعد از هر چند سال ضروری است.
- در سالهای اخیر واکسن غیرفعال با قدرت ایمنی زایی بالاتری به نام eIPV از طریق تغلیظ و خالص سازی تولید شده است که خاصیت ایمنی زایی بالاتری نسبت به واکسن غیرفعال معمولی دارد.
- به دلیل مزایا و اشکالاتی که در مورد واکسن زنده و نیز غیرفعال شده پولیوویروس مشاهده شده، در بعضی کشورها از ترکیبی از این دو واکسن برای ایمن سازی استفاده می شود که در این الگو به طور معمول چند دوز از واکسن زنده خوراکی به دنبال چند دوز از واکسن غیرفعال شده تجویز می گردد و نتایج مناسبی با این روش به دست آمده است (۱). برنامه معمول ایمن سازی کودکان برای پولیو در کشور ما استفاده از واکسن خوراکی سه ظرفیتی (مخلوطی از پولیو ۱ و ۲ و ۳ و واکسن) در بدو تولد، و سپس ماههای ۲، ۴، ۶، ۱۸ و یک دوز هم پیش از ورود به دبستان است.
- لازم به ذکر است از آپریل سال ۲۰۱۶ تمامی کشورها باید از واکسن خوراکی دو ظرفیتی (که دارای تیپ های ۱ و ۳ واکسن است) به همراه یک دوز IPV سه ظرفیتی استفاده کنند. این تغییر به سه دلیل انجام می شود: ۱- پولیوویروس تیپ ۲ وحشی ریشه کن شده است ۲- تیپ ۲ پولیوویروس واکسن بیشترین میزان پولیوویروس مشتق از واکسن را ایجاد می کند ۳- پولیوویروس واکسن تیپ ۲ با ایمنی زایی تیپهای ۱ و ۳ تداخل کرده و

ایمنی زایی آنها را در واکسن خوراکی کاهش می‌دهد. لازم به یادآوری است که ویروس پولیوی وحشی تیپ ۲ در سال ۱۹۹۹ ریشه کن شده، ویروس پولیوی وحشی تیپ ۳ از سال ۲۰۱۴ در هیچ نقطه‌ای از جهان مشاهده نشده، ولی پولیوی وحشی تیپ ۱ در دو کشور افغانستان و پاکستان همچنان در گردش است.

پیشگیری ثانویه و ثالثیه

پس از ظهور علائم فلج شل حاد پولیوی، درمان آن سودی نداشته و بیمار در نهایت به فلج دچار می‌شود. در این مرحله تنها می‌توان استراحت در بستر، تجویز مسکن در صورت وجود درد، و وینتیلاتور برای مواردی که مشکل تنفسی وجود دارد توصیه نمود. تغذیه بیمار نیز باید تحت نظر باشد. در بیمار فلج شده، فیزیوتراپی با تمرین‌های متوسط تا حدی کمک‌کننده است. ترمیم‌های ارتوپدیک فقط از شدت دفورمیتی‌ها می‌کاهد ولی هیچگاه سلامت کامل را به فرد باز نمی‌گرداند.

منابع

1. Charcot JM, Joffroy A. Cas de paralysie infantile spinale avec lesins des cornes anterieures de la substance grise de la moelle epiniere. Arch Physiol Norm Pathol 1870;3: 134-52.
2. Mark Pallansch, Steven Oberste, Lindsay Whitton. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsakieviruses and Newer Enteroviruses In: Fields Virology, Vol 1, Sixth Edition, Lippincot-Williams & Wilkins. 2013, Chapter 17, pp 490-530.
3. Bodian D. Emerging concept of poliomyelitis infection. Science 1955; 122: 105-8.
4. Enders JF, Wellers TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. Science 1949; 109: 85-7.
5. Aycock WL. The significance of the age distribution of poliomyelitis: evidence of transmission through contact. Am J Hyg 1928; 8:35-54.
6. Bodian D, Morgan IM, Howe HA. Differentiation of types of poliomyelitis viruses. III. The grouping of fourteen strains into three basic immunological types. Am J Hyg 1949;49:234-245.
7. WHO. Global Poliomyelitis Eradication by the year 2000, Plan for Action (revised) Geneva: WHO 2007.
8. WHO. Global Eradication of Poliomyelitis. Geneva: WHO, 1998.
9. http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Data&Monitoring/Wild_poliovirus_list_2009_2014_23DEC.pdf
10. www.polioeradication.org
11. Bajoghli M, Naficy AR, Vafai A, Shafa G. Paralytic poliomyelitis in Isfahan. Env Child Health 1977, Oct: 236-8.
12. WHO, Polio Laboratory Manual. 4th Edition 2004. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68762/1/WHO_IVB_04.10.pdf
13. Morenes DM, Pallansch MA. Epidemiology. In: Robert HA (edi). Human enterovirus infections. Am Society for Microbiol, Washington DC, 1995; pp 3-22.
14. Mandell, Douglas, Bennet. Principle and Practice of Infectious Diseases, 4th edi, 1995.
15. Dowdle WR, Birmingham ME. The biological principles of poliovirus eradication. JID 1997; 175: S286-92.

16. <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx>
17. World Health Organization, Poliomyelitis Fact sheet, Available at: <http://www.who.int/wer/2014/wer8936.pdf?ua=1> . [Last accessed April 2016].
۱۸. پورنگی ر. پولیومیلیت در ایران. مجله علمی نظام پزشکی. سال ۱۳۴۸ شماره ۱: ۶-۲۰.
۱۹. مختارزاده ص، شریفی ج. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه تهران. سال ۱۳۴۸، شماره ۱۰: ۹۰۷-۸۹۳.