

بیماری اوریون، چالش‌های فعلی و چشم‌اندازهای آینده

اشرف محمدی^{۱*}، فاطمه اثنی‌عشری^۲، زهره ازیتاصدیق^۳، محمد کاظم شاه‌کرمی^۲

۱. دکترای دامپزشکی، دکترای بیوتکنولوژی (دانشیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج

کشاورزی، کرج، ایران

۲. دکترای تخصصی ویروس‌شناسی پزشکی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج

کشاورزی، کرج، ایران

۳. دکترای تخصصی ویروس‌شناسی پزشکی، محقق، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج

کشاورزی، کرج، ایران

*نویسنده مسئول: اشرف محمدی amohammadi43@gmail.com

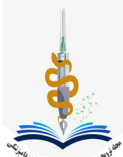
تاریخ دریافت: ۱۴۰۴-۰۵-۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴-۱۰-۰۸

چکیده

بیماری اوریون مشکل بهداشت عمومی در جهان است که توسط ویروس اوریون، عضوی از خانواده پارامیکسوویریده، ایجاد می‌شود. انسان‌ها تنها میزبان شناخته شده برای ویروس اوریون هستند و بیماری از طریق قرار گرفتن در معرض قطرات تنفسی و بزاق گسترش می‌یابد. اولین واکسن اوریون در سال ۱۹۶۷ میلادی در ایالات متحده ساخته شد. در ایران نیز در سال ۱۳۶۶ شمسی در موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی تولید گردید. در سال ۱۹۷۷ تولید و معرفی واکسن سه‌گانه سرخک-اوریون-سرخچه (MMR)، انجام واکسیناسیون اوریون را در کودکان خردسال تسهیل کرد. در حال حاضر بیش از پنج دهه از مصرف واکسن اوریون در جهان و ایران می‌گذرد و به عنوان یک بیماری قابل پیشگیری با واکسن تعریف شده است. اگرچه توسعه و مصرف واکسن اوریون در کنار برنامه‌های بهداشتی-پیشگیری توانسته است محافظت لازم را ایجاد و همه‌گیری اوریون را کنترل کند، اما تغییرات ژنوتیپی و آنتی‌ژنی موجب افزایش مجدد عفونت‌های اوریون در سراسر جهان شده است و شیوع آن حتی در جمعیت‌هایی با پوشش واکسیناسیون بالا در حال افزایش بوده و ویروس عفونی همچنان یک تهدید برای سلامت عمومی در سراسر جهان است. در این مقاله ویروس‌شناسی اوریون، عوارض بیماری و واکسن‌های دارای مجوز اوریون و پاسخ‌های ایمنی معمول ایجاد شده پس از واکسیناسیون اوریون بررسی می‌گردد. علاوه بر این، محدودیت‌ها و چالش‌های واکسن‌های اوریون مورد بحث قرار گرفته و راه‌کارهایی برای بهبود کیفیت واکسن ارایه می‌گردد.

کلمات کلیدی

اوریون، واکسن، ایمنی، اثربخشی، چالش



بیان مساله و اهمیت موضوع

اوريون با نام‌های گوشك، بناگوشك و بناريشك نیز شناخته می‌شود. اولین بار بقراط علائم چنین بیماری را در سال ۴۱۰ قبل از میلاد مسیح گزارش کرده است. اوريون یک بیماری ویروسی مسری است که عمدتاً غدد بزاقی به‌ویژه غدد پاروتید (بناگوشی) را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری توسط ویروس اوريون، عضوی از خانواده پارامیکسوویریده، ایجاد شده و در سنین ۱۰-۵ سال شایع‌تر است (تصویر شماره ۱).

اوريون از طریق قطرات تنفسی عطسه، سرفه یا صحبت کردن یا تماس مستقیم با بزاق آلوده از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود. علائم آن عبارتند از (تصویر شماره ۲):

- درد در غدد بزاقی متورم در یک یا هر دو طرف صورت
- مشکل در بلع غذا
- درد هنگام جویدن
- سردرد
- دردهای عضلانی
- ضعف و خستگی
- ازدست‌دادن اشتها و تهوع
- خشکی دهان
- عوارض اوريون خطرناک و آسیب‌زننده است:
- مننژیت و آنسفالیت ناشی از حضور ویروس در مغز و پرده‌های مغزی که می‌تواند منجر به ناشنوایی گردد.

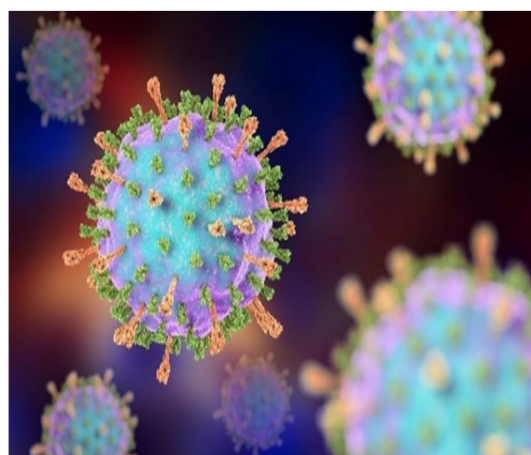
- تورم بیضه و تخمدان که در مواردی می‌تواند به عقیمی بیانجامد.

این بیماری دارای واکنشی مؤثر است که در بیش از ۱۰۰ کشور و از جمله ایران در برنامه‌های واکسیناسیون اجباری گنجانده شده است. قبل از شروع واکسیناسیون در جهان، میزان شیوع اوريون بین ۱۰۰-۱۰۰۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال در سطح جهان متغیر بود و شیوع آن هر ۲ تا ۵ سال در ماه‌های زمستان و بهار در کشورهای دارای آب و هوای معتدل رخ می‌داد. قبل از معرفی واکسن اوريون، کودکان خردسال در سن مدرسه، بیشترین گروه آسیب‌پذیر بودند (۲). از زمان معرفی واکسن، میزان ابتلا به اوريون در سطح جهان با یک بار واکسیناسیون بیش از ۸۸٪، دو بار واکسیناسیون (دز اول در ۱۵-۱۲ ماهگی و دز دوم در ۶-۴ سالگی) ۹۷٪ کاهش یافته است. در سال ۲۰۰۱ میزان ابتلا به اوريون به ۰٫۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت کاهش یافت (۳).

آنچه بسیار اهمیت دارد این است که برنامه‌های ایمن‌سازی که کودکان پیش‌دبستانی را هدف قرار داده و انتقال ویروس را در بین گروه‌های سنی پایین‌تر کاهش داده و منجر به تغییر اپیدمیولوژیک بیماری به سمت گروه سنی بالاتر شده است. در دو دهه اخیر، مطالعات انجام گرفته در کشورهایی با پوشش بالای واکسن، مانند ایالات متحده (در سال ۲۰۰۶ تعداد ۶۵۰۰ مورد در میان نوجوانان واکسینه



تصویر شماره ۲- تورم یک طرفه غدد بزاقی در کودک مبتلا به اوريون.



تصویر شماره ۱- ویروس اوريون.

(۹۲٪ - ۴۹٪) و برای دو دز ۸۸٪ (۹۵٪ - ۶۶٪) است که به طور کلی ایمنی ایجاد شده توسط ویروس اوریون، کمتر از اثربخشی واکسن های سرخک و سرخچه در واکسن MMR است گزارش ها نشان داده اند، دریافت کنندگان واکسن اوریون پس از دز اول دچار تغییر سرمی نمی شوند و معمولاً پس از دریافت دز دوم واکسن، پاسخ ایمنی ایجاد می شود. ایمنی در برابر اوریون با اندازه گیری پاسخ های آنتی بادی خنثی کننده علیه پروتئین های HN و F ارزیابی می شود.

روش سنجش ایمنوسوربت متصل به آنزیم (ELISA) به طور گسترده برای آزمایش سرولوژیکی IgG استفاده می شود. با این حال، این روش قادر به تمایز بین سطوح آنتی بادی های خنثی کننده و آنتی بادی های غیرخنثی کننده نیست و بنابراین مستعد نتایج غیرقابل اعتماد برای ایمنی است. خنثی سازی کاهش پلاک (PRN) به عنوان یک نشانگر طلایی استاندارد و معقول برای ایمنی در برابر عفونت ویروس اوریون پیشنهاد شده است (۷). اما این روش سنجش بصورت تجاری در دسترس نبوده و نیاز به زمان طولانی و نیروی کار ماهر دارد. دیگر این که سطح آنتی بادی خنثی کننده ویروس به سویه ویروس مورد استفاده بستگی دارد، به همین دلیل نتایج بین سنجش ها متفاوت ارزیابی می شود. پاسخ های سلولی القا شده توسط واکسن می تواند نقش محافظتی در برابر عفونت ویروس اوریون داشته باشند، اگرچه نقش دقیق آنها هنوز مشخص نیست.

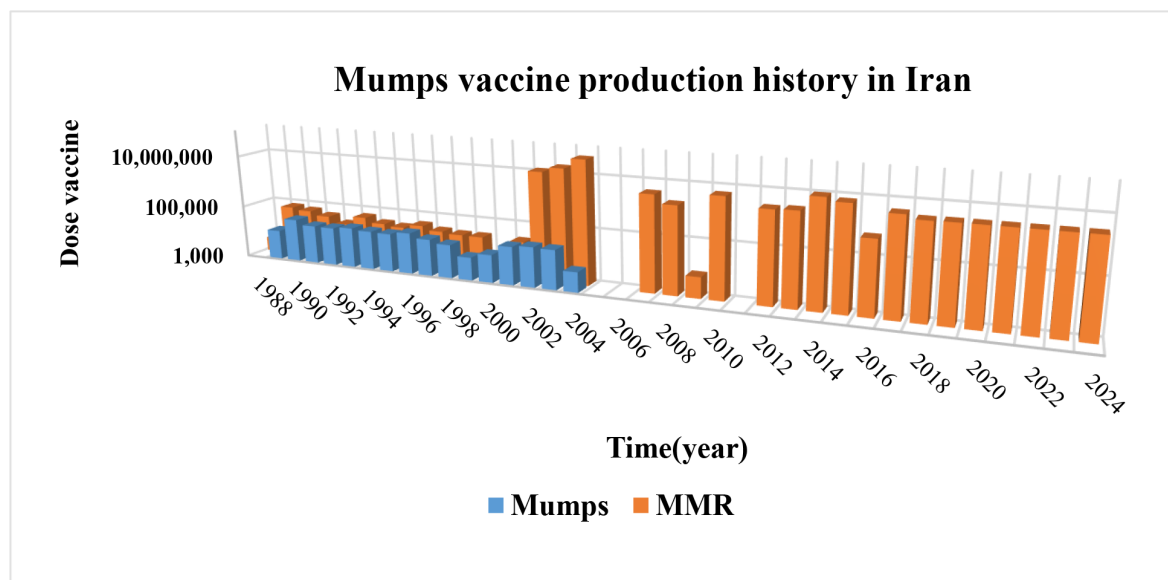
شده ۱۳ تا ۱۷ سال و در سال های ۲۰۱۰-۲۰۰۹ تعداد ۳۵۰۰ مورد در رده سنی ۱۸ تا ۲۴ سال، کانادا، استرالیا و برخی از کشورهای اروپایی، نشان داده است که بیش از ۸۵٪ از افراد مبتلا، قبلاً دو دز واکسن حاوی ویروس اوریون را دریافت کرده بودند (۵). این گزارشات فرصتی فراهم می کند تا تظاهرات بالینی، تشخیص و عوارض عفونت های قابل پیشگیری با واکسن و مکانیسم های ایمنولوژیکی که ممکن است در پاسخ های ضعیف به واکسن نقش داشته باشند، مجدداً بررسی شود (۱).

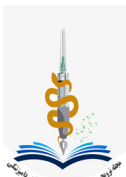
دستآورد

پس از اجباری شدن واکسیناسیون همگانی کودکان در ایران (در سال ۱۳۶۳)، به همت آقای دکتر میرشمسی و همکارانش در موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، واکسن های سرخچه در سال ۱۳۶۵ و اوریون در سال ۱۳۶۶ ساخته شدند. در سال ۱۳۶۷ با انجام فرمولاسیون و ادغام آنها با واکسن سرخک (تولید سال ۱۳۴۸)، واکسن سه گانه MMR ساخته و در برنامه واکسیناسیون کشور قرار گرفت. در حال حاضر پوشش واکسیناسیون در ایران ۹۵٪ گزارش شده است. ایمن سازی علیه اوریون، تعداد موارد سالیانه را به میزان قابل توجهی در کشورمان کاهش داده است (نمودار شماره ۱).

بسته به سویه خاص در واکسن مورد استفاده (جدول شماره ۱)، میانگین اثربخشی واکسن اوریون برای یک دز ۷۸٪

نمودار شماره ۱ - تاریخچه و آمار تولید واکسن اوریون در ایران (موسسه رازی) بر حسب دز در قالب اوریون و سه گانه MMR.





اوریون، در دوران کودکی، باعث ایجاد حافظه پایدار سلول‌های T چند عملکردی CD8 می‌شود؛ با این حال، ارزیابی پاسخ‌های سلول‌های T اختصاصی ویروس اوریون در شرایط شیوع اوریون ممکن است شواهدی از این که آیا سطح سلول‌های T چند عملکردی می‌تواند با محافظت در برابر اوریون مرتبط باشد یا خیر، را ارائه نمی‌دهد (۸). مطالعات و مقالات مرتبط با میزان ابتلا به اوریون در ایران

گزارش شده است که سطح سلول‌های T CD4 اختصاصی ویروس اوریون، اینترفرون گاما و اینترلوکین-۱۰ پس از واکسیناسیون به اندازه سطح پس از عفونت طبیعی بالا است. اما در مواردی، پاسخ‌های لنفوپرولیفراتیو القا شده پس از واکسیناسیون، نشان‌دهنده همبستگی ضعیف بین ایمنی سلولی و اثربخشی واکسن در برابر بیماری اوریون است. پیشنهاد شده است که عفونت طبیعی با ویروس

جدول ۱- سویه‌های ویروسی تخفیف حدت یافته در تولید واکسن.

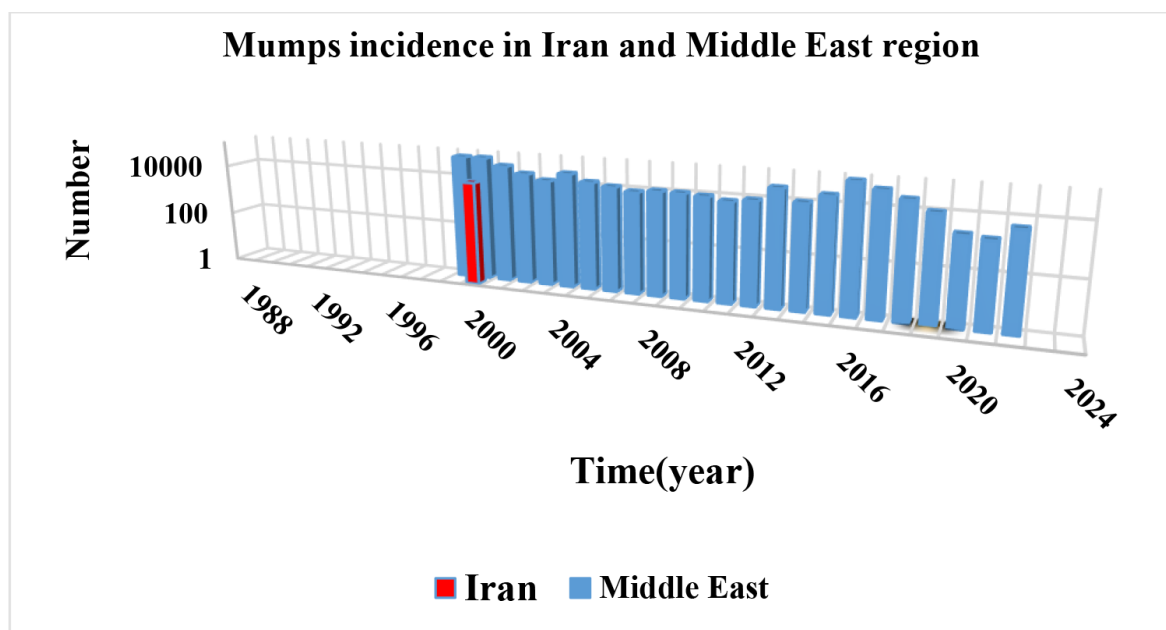
Vaccine Strain	Manufacturer	Area of Use
Hoshino	Kitasato, Institute Razi Vaccine and Serum Research Institute	Japan, Korea, Iran
(Jeryl Lynn (MumpsVax	Merck and C.	Worldwide
Leningrad-3	Moscow State Facility for Bacterial Preparations	Former Soviet Union
Leningrad-Zagreb	Institute of Immunology of Zagreb	Croatia, India, and Slovenia
Miyahara	Chem-Sero Therapeutic Research Institute	Japan
NK M-46	Chiba	Japan
Pavivac	Sevapharma	Czech Republic
RIT-4385	GlaxoSmithKline Biologicals	Europe
(Rubini (discontinued	Swiss Serum Institute	Switzerland
S-12	Razi Vaccine and Serum Research Institute	Iran
Sofia-6	Center for Infectious and Parasitic Diseases	Bulgaria
Torii	Takeda	Japan
Urabe	GlaxoSmithKline Biologicals (discontinued)	Worldwide
(Jeryl Lynn(B strain	Sanofi-Pasteur	Worldwide

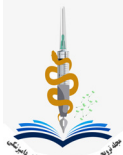
از کودکان و نوجوانان ایرانی در سنین ۷ تا ۱۸ سال فاقد آنتی بادی IgG قابل تشخیص علیه اوریون می باشند (۴). در کشورهای دیگر نیز تقریباً یک سوم موارد گزارش شده اوریون در بین افراد ۱۵ سال و بالاتر به ویژه در بین دانشجویان دانشگاه، گزارش شده است. بسیار اهمیت دارد که بدانیم الگویی مشابه به اوریون، در مورد سرخک و سرخجه نیز مشاهده شده است. اما از آن مهم تر این است که در حال حاضر سطوح استاندارد آنتی بادی IgG که به عنوان نشانگر محافظت در برابر اوریون باشد، وجود ندارد. اگرچه، نتیجه مثبت IgG اختصاصی ویروس اوریون در سنجش های تجاری که به عنوان نماینده ای برای ایمنی استفاده می شود، ممکن است محافظت مداوم را تأیید نکند، اما نتیجه منفی IgG می تواند در رد محافظت در برابر اوریون مفید باشد. شیوع بیماری در بین بزرگسالان جوان در سراسر جهان نشان دهنده ظهور مجدد اوریون در کشورهایی است که زمانی انتقال ویروس را با موفقیت کنترل کرده بودند. این امر می تواند به دلیل شکست اولیه یا ثانویه واکسن باشد. شکست اولیه واکسن ناشی از پاسخ ایمنی ناکارآمد پس از واکسیناسیون است. اما شکست ثانویه واکسن نتیجه کاهش ایمنی در طول زمان است. از آنجایی که بسیاری از افراد آلوده در شیوع های اخیر اوریون، آخرین دز واکسن خود را حداقل ۱۰ سال قبل از ابتلا به اوریون دریافت کرده اند، می توان نتیجه گیری کرد که علت احتمالی ظهور مجدد

تا قبل از اجرای برنامه واکسیناسیون و همچنین بعد از آن بسیار کم است. با این حال در مطالعات محدودی که صورت گرفته مشخص گردیده است؛ در سال ۱۳۶۸، افراد بالای ۷۰ سال و نیز در رده سنی زیر ۱۹ سال، مستعد ابتلا به اوریون بودند (۴). همچنین قبل از شروع واکسیناسیون همگانی در سال ۱۳۶۳، ۳۴٫۲٪ از جمعیت شیراز و ۸۲٫۳٪ از کودکان ۵ ساله و ۲۹٫۴٪ از کودکان ۱۰ ساله در تهران از نظر سرمی منفی گزارش شده اند. در ایران در سال ۱۳۷۲ به میزان ۵۰٪ جمعیت تحت مطالعه، در سال ۱۳۷۳ به میزان ۳۱٫۹۶٪، در سال ۱۳۸۲ به میزان ۳۱٫۹٪ و در سال ۱۳۸۷ به میزان ۳۴٫۹٪ از کودکان در معرض خطر ابتلا به بیماری اوریون و فاقد آنتی بادی محافظت کننده گزارش شده اند (۴ و ۶). بدون شک موارد ابتلا به اوریون در ایران نیز همانند سایر نقاط جهان، پس از معرفی و اجرای سیاست واکسیناسیون کاهش چشمگیری پیدا کرده است (نمودار شماره ۲) به طوری که تعداد موارد گزارش شده از ایران توسط سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۹، معادل ۱۰۴۷ نفر بوده است (نمودار شماره ۲) (۴ و ۵).

در ایران، نتایج یک بررسی با آزمایش ELISA که بر روی نمونه های گرفته شده (با میانگین ۱۲ سال پس از آخرین واکسیناسیون)، از ۳۰ استان انجام گردید، نشان داد ۷۷٫۲٪ افراد دارای پاسخ مثبت آنتی بادی اختصاصی ایمونوگلوبولین (IgG) بودند به عبارت دیگر تقریباً ۲۲٫۸٪

نمودار شماره ۲- میزان شیوع موارد بیماری اوریون در ایران در مقایسه با منطقه خاورمیانه در خلال سال های ۲۰۲۴-۱۹۸۸.





MMR را توصیه کرد. مطالعات نشان داده است افرادی که دز سوم واکسن را دریافت کرده بودند، در مقایسه با افرادی که فقط دو دز دریافت کرده بودند، ۷۸٪ کمتر به اوریون مبتلا شدند (۷).

از زمان توسعه واکسن حاوی اوریون، میزان ابتلا به اوریون به طرز چشمگیری کاهش یافته است. با این حال، شیوع مکرر اوریون علیرغم انجام واکسیناسیون، نیاز به انجام مطالعات تحقیق و توسعه (R&D) در ارتباط با ماده موثره اوریون واکسن MMR را دوچندان می‌کند. نتایج این مطالعات می‌تواند مکانیسم‌های عامل کاهش ایمنی را روشن کند و به توسعه کاندیداهای جدید واکسن که در محافظت از جمعیت‌ها مؤثرتر هستند، کمک کند.

به عنوان مثال اخیرا یک واکسن زیر واحد، متشکل از آنتی‌ژن HN خالص شده اوریون و استفاده از سویه SP اوریون گزارش شده است. ایمنی ایجاد شده به واسطه این واکسن در برابر ویروس اوریون نوع وحشی، محافظت کامل ایجاد می‌کند. در سال ۲۰۱۴، سویه‌های اوریون اصلاح شده ژنتیکی، فاقد ژن SH، ژن V یا هر دو ژن V و SH گزارش شده است. مطالعه نشان داده است سویه‌ی فاقد دو ژن SH و V علاوه بر ایجاد پاسخ سلول T، پاسخ‌های آنتی‌بادی خنثی‌کننده‌ای را ایجاد می‌کند که قابل مقایسه با پاسخ‌های ایجاد شده توسط سویه SH یا سویه V و قوی‌تر از پاسخ‌های ایجاد شده توسط سویه جریلین (JL) بود. همچنین با استفاده از ژنتیک معکوس، یک کلون DNA مکمل (cdNA) از ویروس اوریون نو ترکیب MuV-S79 تولید شده است. تزریق داخل بینی واکسن آزمایشی در مدل حیوانی، پاسخ آنتی‌بادی خنثی‌کننده کارآمد و طولانی مدت را در برابر چالش با سویه وحشی اوریون ایجاد کرده است (۱۴).

توصیه ترویجی

در حال حاضر و با واکسن‌های موجود، موارد زیر باید انجام گیرد:

- ارزیابی محافظت طولانی مدت توسط جز اوریون پس از دریافت دو دز واکسن MMR
- اجرای سیاستی که دز سوم واکسن MMR را مقرون به صرفه‌تر نماید
- جداسازی افراد آلوده، ردیابی به موقع تماس‌های فرد بیمار، دادن آگاهی به عموم
- علاوه بر این، برای بهبود بی‌ضرری و اثربخشی واکسن‌های اوریون، لازم است در سه زمینه زیر مطالعات R&D انجام گیرد.
- انتخاب سویه بهتر برای تولید واکسن
- تکنیک‌های تکثیر ویروس
- پلتفرم‌های مدرن واکسن

اوریون، شکست ثانویه واکسن است. اما نکته مهم این است که حتی اگر از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اوریون برای تشخیص ایمنی در افرادی که قبلاً واکسینه شده‌اند استفاده شود، تیر آستانه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده مورد نیاز برای ایجاد ایمنی، هنوز مشخص نشده است (۵).

عوامل موثر در افزایش موارد بیماری در بین جمعیت‌های واکسینه شده با واکسن اوریون

الف) وقتی عفونت به صورت طبیعی از طریق گردش ویروس وحشی و به اندازه دوران قبل از واکسیناسیون رایج نباشد، تقویت سیستم ایمنی نیز اتفاق نمی‌افتد. لذا در میان جوانانی که قبلاً واکسینه شده‌اند، به مرور زمان کاهش ایمنی اتفاق می‌افتد و به دنبال آن باید انتظار افزایش تعداد عفونت با ویروس اوریون را داشت (۲). علاوه بر این ترکیبی از عوامل مختلف، از جمله رابطه مستقیم میان کاهش ایمنی و فاصله زمانی بیشتر از تاریخ دریافت واکسن، قرار گرفتن در معرض تماس نزدیک و شدید ویروس، محدودیت‌های آزمایش‌های تشخیصی موجود برای اوریون و تأخیر در تشخیص و گزارش بیماری و عدم تطابق آنتی‌ژنی ویروس واکسن و ویروس نوع وحشی در گردش، در شیوع بیماری در مناطق دارای سطح بالای پوشش واکسیناسیون، نقش کلیدی دارد (۲، ۷).

ب) نواقص واکسن‌های اوریون، واکسن‌های موجود دو محدودیت دارند: بی‌ضرری و اثربخشی پس از تجویز واکسن MMR، همراه با واکنش‌های گذرا و موضعی، مانند درد و حساسیت در محل عفونت که معمولاً ظرف ۲ تا ۳ روز پس از تلقیح مشاهده می‌شوند. بروز واکنش‌های سیستمیک که به صورت تب ($< 103^{\circ}\text{C}$) درجه فارنهایت / 39.4°C درجه سانتی‌گراد) ظاهر شده و می‌تواند ۷ تا ۱۲ روز پس از دریافت واکسن در ۵ تا ۱۵ درصد از افراد رخ دهند (۷). اما آنچه نگران‌کننده است ابتلا به مننژیت آسپتیک بوده که در مورد سویه‌های اورابه، 3-L و Z-L و در کشورهای مختلف به موارد آن گزارش شده است. اثربخشی پایین واکسن‌های اوریون ناشی از افت غیرقابل قبول پاسخ ایمنی در طول زمان است. بر اساس مطالعات انجام شده بسیاری از افراد آلوده در موارد شیوع‌های اخیر اوریون، آخرین دز واکسن خود را حداقل ۱۰ سال قبل دریافت کرده‌اند، که نشان می‌دهد شکست ثانویه واکسن علت احتمالی ظهور مجدد اوریون است. نکته مهم این است که اگرچه از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اوریون برای تشخیص ایمنی در افراد قبلاً واکسینه شده استفاده می‌شود، اما تیر آستانه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده مورد نیاز برای ایجاد ایمنی هنوز مشخص نشده است. به همین دلیل از سال ۲۰۱۷، کمیته مشورتی اقدامات ایمن‌سازی (ACIP) برای افراد در معرض خطر ابتلا به اوریون، تجویز دز سوم واکسن

