• **مقاله مروری**

عفونت منینگوکوکی و واکسن‌های مؤثر بر آن

***دکتر کمال عابدینی[۱]، دکتر محمد درویشی[۲]، دکتر سعید زارعی[۳]، دکتر محمود صمدپور[٤]، دکتر آرمن اسکندری[٤]**

چکیده

منینژیت نایسریایی سر دسته علل منینژیت باکتریایی و دیگر عفونت‌های باکتریایی مهاجم در سراسر دنیا می‌باشد. نقش منینگوکوک به عنوان یک علت منینژیت باکتریایی در سالهای اخیر برجسته‌تر شده است که علت آن کاهش منینژیتهایی است که توسط هموفیلوس آنفلوآنزا نوع b و استرپتوکوک پنومونیه به دلیل ورود واکسن‌های کونژوگه جدید، کاهش لیستریا به دلیل کاهش آلودگی غذاها با لیستریامنوسایتوژن و کاهش استرپتوکوکهای گروه B به دلیل کموپروفیلاکسی حین زایمان در زنان است.

ایجاد واکسن پنوموکوک در شش دهه قبل، امکان پیشگیری از بیماریهای باکتریال داخلی کپسولی مهاجم را با واکسن نشان داد. واکسنهای پلی‌ساکاریدی خالص برای زیر گروههای نایسریا منینژیتیدیس A و C چند دهه بعد ایجاد شدند. واکسنهای اولیه قدرت ایمنی‌زایی ضعیفی داشتند زیرا پلی‌ساکاریدهایی که استفاده می‌شدند با وزن ملکولی پایین بودند، در حالی که واکسنهای پلی‌ساکاریدی با وزن مولکولی بالای صد هزار خاصیت ایمنی‌زایی عالی دارند.

واکسن‌های کنژوگه منینگوکوکی معمولاً وابسته به سلول T هستند که از نظر ایمونولوژیکی نسبت به واکسن‌های پلی‌ساکاریدی بهبودهای زیادی یافته‌اند. پروتئین‌های حامل مورد برای واکسن‌های کنژوگه منینگوکوکی شامل پروتئین توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری و ماده کراس-راکتیو دیفتری 197(CRM) می‌باشند.

خاصیت ایمنی‌زایی انواع مختلفی از واکسن‌های زیر گروه B بر پایهٔ پروتئین غشاء خارجی مورد مطالعه قرار گرفته است ارزیابی واکسیناسیون با سه دوز واکسن B:4:p1/15 کوبایی و واکسن 16 و B:15:p1/7 نروژی نشان داد که در بیش از دو سوم کودکان و بزرگسالان و حداقل ۹۰٪ نوزادان میزان SBA حداقل چهار برابر شده است.

کلمات کلیدی: نایسریا منینژیتیدیس، واکسن، عفونت منینگوکوکی

مجله علمی ابن سینا / اداره بهداشت و درمان نهاجا (سال دوازدهم، شماره اول، بهار ۱۳۸۸، مسلسل ۳۱)

۱. متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی آجا. تلفن: ۳۹۹۵۴۹۵۵ (*مؤلف مسؤول)

۲. متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی آجا، اداره بهداشت و درمان نهاجا

۳. پزشک هوایی، اداره بهداشت و درمان نهاجا

۴. پزشک عمومی، اداره بهداشت و درمان نهاجا

مقدمه

واکسن‌های منینگوکوکی

منینگوکوک ارگانیسم شایعی است که به طور طبیعی تنها در انسان‌ها یافت می‌شود. این ارگانیسم به طور شایع به صورت بدون علامت در نازوفارنکس حمل می‌شود و به ندرت سبب عفونت مهاجم می‌گردد.

شیوع حامل بودن در بررسی‌های مختلف تفاوت دارد اما عموماً در بالغین و جوانان در بالاترین میزان خود می‌باشد [۱].

ایجاد واکسن پنوموکوک در شش دهه قبل، امکان پیشگیری از بیماری‌های باکتریال داخلی کپسولی مهاجم را با واکسن نشان داد. واکسن‌های پلی‌ساکاریدی خالص برای زیر گروههای نایسریا منتژیتیدیس A و C چند دهه بعد ایجاد شدند. واکسن‌های اولیه قدرت ایمنی‌زایی ضعیفی داشتند زیرا پلی‌ساکاریدهایی که استفاده می‌شدند با وزن ملکولی پایین بودند، در حالی که واکسن‌های پلی‌ساکاریدی با وزن مولکولی بالای صد هزار خاصیت ایمنی‌زایی عالی دارند. خاصیت ایمنی‌زایی واکسن‌های منینگوکوکی نیز توسط استیلاسیون-O تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۲].

واکسن‌های پلی ساکاریدی

پلی‌ساکارید زیر گروه A در کربن ۳ خود ۷۰ تا ۹۵ درصد O- استیله است و استیله شدن از طریق ژن mynC روی می‌دهد. در یک بررسی که از سرم افراد واکسینه با واکسن پلی‌ساکاریدی استفاده شده بود، نشان داده شد که اکثریت آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه پلی‌ساکارید زیر گروه A دارای اپی‌توپ‌های O- استیل هستند. در یک بررسی در موش‌ها، مشخص شد در ایمونیزاسیون با واکسن کنژوگه د –اُ- استیله تیتر SBA، ۳۲ برابر کمتر از ایمونیزاسیون با واکسن اُ- استیله مشابه است [۳و۴].

زیر گروه‌های C، W-135 و Y نیز درجات مختلفی از استیلاسیون-O را دارند، اگر چه قدرت ایمنی‌زایی پلی‌ساکاریدی این زیر گروه‌ها نامشخص است. تا همین اواخر تنها واکسنی که در ایالات متحده برای استفاده مجوز داشت، واکسن پلی‌ساکاریدی A/C/W-135/Y (MPSV4) بود که تحت عنوان Menomune شناخته می‌شود و توسط شرکت پاستور سانوفی تولید شده است. در کشورهای دیگر، ترکیبات پلی‌ساکاریدهای کپسولی مونووالنت و دیگر ترکیبات استفاده شده‌اند. همه چهار جزء MPSV4 در بزرگسالان و کودکان بزرگتر خاصیت ایمنی‌زایی دارد. کارآیی و تأثیر واکسن برای زیر گروه‌های A و C نشان داده شده است. پلی‌ساکارید زیر گروه A حتی تا ۳ ماهگی نیز مقداری خاصیت ایمنی‌زایی دارد اما به اندازه کودکان بزرگتر و بزرگسالان نیست و پلی‌ساکارید زیر گروه C در کودکان کمتر از ۲ سال ایمنی‌زایی ضعیفی دارد. ایمنی‌زایی زیر گروه W-135 و Y به تنهایی، در ترکیب یا با هم و در کنار زیر گروه‌های A و C به عنوان یک واکنش چهارتایی (تتراوالنت) نشان داده شده است. MPSV4 در افراد فاقد طحال که طحال آنها به دلیل تروما یا تومورهای غیر لنفوئیدی برداشته شده است خاصیت ایمنی‌زایی دارد [۵].

در افراد مبتلا به کمبود کمپلمان انتهایی، واکسن ایمونوژنیک است و به نظر می‌رسد که تا حدی موجب پیشگیری بالینی احتمالاً توسط آنتی‌بادی‌های اُپسونیک شود کارآیی و تأثیر زیر گروه‌های C و A در بزرگسالان و کودکان در سنین مدرسه نشان داده شده است. در سربازان نظامی که در خطر بالای ابتلا به عفونت منینگوکوکی هستند، کارایی کوتاه مدت زیر گروه C ۸۹/۵٪ می‌باشد. تأثیر پلی‌ساکاریدC در سنین ۲ تا ۲۹ سال طی یک اپیدمی در تگزاس ۸۵٪ بود [۶].

طی یک همه‌گیری در مصر در اوایل دهه ۷۰، کارآیی در کودکان در سنین مدرسه ۸۹٪ بود. در مورد کارآیی زیر گروه‌های W-135 و Y اطلاعاتی وجود ندارد و مجوز واکسن براساس اطلاعات به دست آمده از خاصیت ایمنی‌زایی آن بوده است. داده‌های کمی در مورد دوره پیشگیری توسط MPSV4 وجود دارد. سطوح آنتی‌بادی سرم در نوزادان و کودکان کمتر از ۵ سال به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد اما در بزرگسالان

سالم آنتی‌بادی‌های را می‌توان پس از ۱۰ سال شناسایی کرد. بهر حال، پیشگیری بالینی طی زمان در کودکان و بزرگسالان افت می‌کند. در یک بررسی در بورکینافاسو که تأثیر واکسن در سه سال مورد بررسی قرار گرفته بود، تأثیر واکسن پلی‌ساکاریدی زیر گروه A در سالهای اول، دوم و سوم پس از ایمونیزاسیون در کودکان ۴ ساله و بیشتر به ترتیب ۸۵، ۷۴ و ۶۷٪ بود. در میان کودکان زیر ۴ سال تخمین زده شد که تأثیر واکسن به ترتیب ۱۰۰، ۵۲ و ۸٪ باشد [۷]

استفاده روتین از واکسن پلی‌ساکاریدی منگوکوکی در سربازان ارتش آمریکا توانسته است اپیدمی‌هایی که در ارتش قبل از واکسیناسیون شایع بودند را حذف کند و بیماری ایجاد شده توسط زیر گروه‌های واکسن نیز ناشایع بوده است. علی‌رغم استفاده از MPSV4 در جمعیت‌های انتخاب شده، محدودیت‌های بزرگی وجود دارند که استفاده گسترده از آن را محدود کرده‌اند که از آن جمله می‌توان به عدم ایمنی‌زایی در نوزادان، فقدان حافظه ایمونولوژیک و پاسخ به یادآور (بوستر) و طول مدت نسبتاً کوتاه پیشگیری اشاره نمود. مطالعات بر روی واکسن‌های پلی‌ساکاریدی زیر گروه A تأثیر مشخصی را بر حامل بودن نشان نداده‌اند. اگر چه برخی شواهد وجود دارند مبنی بر اینکه واکسن‌های پلی‌ساکاریدی منگوکوکی ممکن است تا حدی بر حمل زیر گروه C در نازوفارنکس در هفته‌های دوم تا ششم پس از واکسیناسیون تأثیر داشته باشند ، واکسن‌های پلی‌ساکاریدی در کل به نظر نمی‌رسد ایمنی اساسی در این دسته ایجاد کنند. واکسن‌های پلی‌ساکاریدی منگوکوک نشان داده شده که پاسخ ایمونولوژیک کمی ایجاد می‌کنند. در این پدیده، پاسخ آنتی‌بادی در افرادی که قبلاً با واکسن‌های پلی‌ساکاریدی منگوکوک واکسینه شده‌اند نسبت به افرادی که اولین دوز را می‌گیرند کمتر می‌باشد. این مسأله در همه گروه‌های سنی روی می‌دهد، اما در کودکان کمتر از ۲ سال برجسته‌تر است. طول دوره پاسخ کم ناشناخته است اما می‌تواند برای ۲ تا ۵ سال وجود داشته باشد. احتمالاً این موضوع ناشی از تمایز نهایی سلول‌های B است که با بیش از یک دوز واکسن پلی‌ساکاریدی تحریک شده‌اند. البته، اهمیت بالینی پاسخ کم ناشناخته است [۸-۷].

واکسن‌های پلی‌ساکاریدی منگوکوک دهه‌ها است که به‌طور گسترده استفاده شده‌اند و بی‌خطر محسوب می‌شوند. واکنش‌های جانبی مثل درد محل تزریق و اریتم شایع اما معمولاً خفیف هستند، همچنین تب گذرا در بیش از ۵٪ از واکسن‌ها روی می‌دهد. واکنش‌های جانبی شدید نادر هستند. پاسخ آلرژیک سیستمیک به میزان صفر تا یک مورد در هر میلیون دوز تجویز شده روی می‌دهد و آنافیلاکسی به میزان کمتر از یک مورد در هر میلیون دوز روی می‌دهد.

واکسن‌های کنژوگه منگوکوکی

واکسن‌های کنژوگه منگوکوکی معمولاً وابسته به سلول T هستند که از نظر ایمونولوژیکی نسبت به واکسن‌های پلی‌ساکاریدی بهبودهای زیادی یافته‌اند. پروتئین‌های حامل مورد برای واکسن‌های کنژوگه منگوکوکی شامل پروتئین توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری و ماده کراس-راکتیو دیفتری (CRM)197 می‌باشند. واکسن‌های کنژوگه منگوکوکی چندین دهه است که ایجاد شده‌اند اما به تازگی وارد بازار شده‌اند. یکی از مزایای اصلی آن ایجاد ایمونوژنیسیته در نوزادان است که این گروه سنی با بالاترین بروز را محافظت می‌کند. مزایای دیگر شامل القاء حافظه ایمونولوژیک، ایجاد پاسخ یادآور و توانایی غلبه بر پاسخ کم ایمنی که توسط واکسن‌های پلی‌ساکاریدی ایجاد می‌شود، می‌باشد [۱۱-۱۰].

واکسن کونژوگه منگوکوکی زیر گروه C نیز حمل نایسریا منژیتیدیس را در نازوفارنکس کاهش می‌دهد که منجر به کاهش انتقال به افراد غیر واکسینه می‌شود. واکسن‌های کونژوگه هموفیلوس آنفلونزا تیپ b و پنوموکوکی به طور شگفت‌انگیزی شیوع بیماری را در کودکان آلوده به این ارگانیسم‌ها کاهش می‌دهند در حالی که واکسن‌های پلی‌ساکاریدی خاصیت ایمنی‌زایی و تأثیر محدودی در کودکان کم سن و سال دارند [۱۳-۱۲].

بدلیل تأثیر ایمنی‌زایی واکسن‌های کونژوگه، این واکسن‌ها تأثیر زیادی بر سلامت جامعه طی ۱۵ سال گذشته داشتند که این نتیجه از تجربیات با واکسن‌های کونژوگه هموفیلوس آنفلونزای تیپ b، پنوموکوکی و مننگوکوکی زیر گروه C حاصل شده است. در مورد هموفیلوس آنفلونزای تیپ b، کاهش خیلی زیادی در نوزادان زیر یک سال روی داد، زمانی که واکسن کونژوگه هموفیلوس آنفلونزای تیپ b برای استفاده در کودکان ۱۸ ماهه و بیشتر مجوز گرفت. اخیراً واکسن کونژوگه هپتاوالنت پنوموکوک در کودکان منجر به کاهش زیاد بروز عفونت پنوموکوکی مهاجم در بزرگسالان گشته است. تجربه واکسن‌های کونژوگه زیر گروه C از نظر تأثیر بالقوه نمایی مشابه واکسن‌های کونژوگه مننگوکوکی در دیگر کشورها داشته است. عفونت با زیر گروه Y در بریتانیا خیلی کم می‌باشد. در اواخر سال ۱۹۹۹، بدلیل مواجه شدن با میزان بالای عفونت زیر گروه C، یک برنامه ایمونیزاسیون وسیع با ۳ واکسن کونژوگه زیر گروه C آغاز شد. برنامه واکسیناسیون در ۲، ۳ و ۴ ماهگی به برنامه ایمونیزاسیون معمول نوزاد افزوده شد و علاوه بر این، فعالیت در کودکان زیر ۱۸ سال آغاز گشت. میزان پوشش واکسیناسیون حدود ۹۰٪ نوزادان و ۸۵٪ کودکان زیر ۱۸ سال بود [۱۵-۱۴].

شواهد دال بر تأثیر بالای واکسن و اثر ایمنی‌زایی آن وجود دارد. از زمان ورود واکسن‌های کونژوگه زیر گروه C در بریتانیا، تقریباً حمل نازوفارنژیال نایسریا منتژیتیدیس زیر گروه C در افراد ۱۵ تا ۱۷ ساله دو سوم افت کرده است و مشابه همین کاهش در میزان بروز مننگوکوک زیر گروه C در همه سنین جوامع غیر واکسینه وجود داشته است. سه واکنش کونژوگه زیر گروه C وجود دارند که در بریتانیا اروپا و استرالیا مجوز گرفته‌اند. اخیراً گزارش شده که یک واکسن کونژوگه مننگوکوک C در کوبا، کانادا با تأثیر تخمینی ۹۸/۶٪ مؤثر می‌باشد [۱۷-۱۶].

در مطالعه‌ای که اخیراً در بریتانیا انجام شده مشخص گردید که تأثیر واکسن در نوزادانی که در ۲ و ۳ و ۴ ماهگی واکسینه شده‌اند علی‌رغم تأثیر پیشگیرانه‌ی آن در دیگر گروه‌های سنی بیش از یک سال تداوم نمی‌یابد. تأثیر این داروها باید با احتیاط تفسیر شود زیرا به دلیل فاصلهٔ اطمینان ۹۵٪ تأثیر حقیقی آن در این گروه می‌تواند تا ۷۱٪ باشد. با این وجود، این مطالعه شک را در مورد طول مدت پیشگیری حاصل از ایمونیزاسیون در نوزادان در غیاب یک دوز یادآور افزایش می‌دهد همچنین این داده‌ها سؤالات را در مورد نقش حافظه ایمونولوژیک در پیشگیری را در نبود سطوح پیشگیری‌کننده آنتی‌بادی افزایش می‌دهد. همچنین آنها ضرورت بررسی فعال و مداوم از جهت ایجاد بیماری مننگوکوکی را پس از مجوز گرفتن یک واکسن جدید ایجاب می‌کنند [۱۹-۱۸]

واکسن‌های زیر گروه B

این مفهوم غلط در عامه وجود دارد که هیچ گونه واکسن زیر گروه B وجود ندارد. در حالی که هیچ محصول دارای مجوزی در ایالات متحده وجود ندارد، با این وجود انواع مختلفی از واکسن‌های زیر گروه B وجود دارند که در موقعیت‌های خاصی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. البته، تولید واکسن جامع زیر گروه B مشکلی است که علی‌رغم دهه‌ها تحقیقات فعال همچنان برطرف نشده است. این موضوع مشکل‌ساز است زیرا بخش زیادی از بیماری مننگوکوکی در کشورهای توسعه‌یافته توسط این زیر گروه ایجاد می‌شود. در ایالات متحده زیر گروه B عامل تقریباً یک سوم همه‌ی عفونت‌های مننگوکوکی و نیمی از موارد آن در نوزادان محسوب می‌شود. علاوه بر این سوش‌های زیر گروه B علت اصلی بیماری در بسیاری از بخش‌های دیگر کشورهای توسعه یافته همانند کشورهای در حال توسعه هستند لذا، ارائه راه حل قطعی برای پیشگیری از بیماری مننگوکوکی ممکن نخواهد بود مگر اینکه واکسن B که در نوزادان مثل سایر گروه‌های سنی مؤثر باشد در دسترس قرار بگیرد [۲۰].

دلیل اصلی که تولید واکسن برای زیر گروه B را نسبت به دیگر زیر گروه‌های مهم مشکل‌تر می‌سازد واکنش متقاطع ایمونولوژیک بین پلی‌ساکارید زیر گروه B و بافت عصبی انسان می‌باشد. وجود این واکنش متقاطع منجر به جستجو برای

سوش‌های جایگزین برای ایجاد واکسن زیر گروه B شده است که اغلب با استفاده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی غشای خارجی منینگوکوک صورت می‌گیرد.

بیماری زیر گروه B به دو شکل اپیدمیولوژیکی روی می‌دهد: بیماری آندمیک و گسترش طولانی مدت. بیمار آندمیک زیر گروه B توسط گروهی متنوع از سوش‌ها روی می‌دهد که ساخت واکسن را با مشکل مواجه می‌نماید. برای مثال یکی از آنتی‌ژن‌هایی که برای واکسن‌های زیر گروه B به عنوان هدف انتخاب شده است porA است porA یک پروتئین غشاء خارجی ایمونولوژیک است که پایه‌ای برای تقسیم‌بندی زیر گروه‌های منینگوکوک است. porA در سوشهایی که سبب بیماری آندمیک می‌شوند بسیار متغیر است و نقشی اساسی در بیرون کشیدن SAAS خاص سوش بدنبال حمل در نازوفارنکس، عفونت منینگوکوکی مهاجم و ایمونیزاسیون با وزیکول غشاء خارجی زیر گروه B برعهده دارد. بنابراین واکسن‌های زیر گروه B که در آنها از وزیکولهای غشاء خارجی استفاده می‌شود باید پلی والنت باشند. در یک مطالعه در مورد تغییرپذیری سوشهای آندمیک زیر گروه B که در نواحی مختلف ایالات متحده انجام شد مشخص گردید که انواع porA که ۲۰ نوع است باید در واکسن وزیکول غشاء خارجی زیر گروه B وجود داشته باشند تا ۸۰٪ سوش‌های عامل بیماری آندمیک را پوشش دهد [۲۱].

porB و FetA که از پروتئین‌های غشاء خارجی هستند نیز کاملاً از نظر آنتی‌ژن متنوع می‌باشند در یک بررسی که اخیراً بر روی تعداد محدودی از بیماران منینگوکوکی انتخاب شده بود پیشنهاد گردید که تعداد محدودی از ترکیبات porA – FetA نیاز است تا در واکسن استفاده شود که ساختار آنتی‌ژنیک فشرده‌ای از پروتئین‌های غشاء خارجی نایسریا منژیتیدیس را شامل می‌شود. کاربرد این سوش لازم است تا با جمع‌آوری حجم نمونهٔ بزرگتری اعتبار یابد. مشکل دیگری که با استفاده از واکسن‌های بر پایهٔ porA ایجاد می‌شود حذف ژن porA است و نشان می‌دهد از بین رفتن تأثیر واکسن می‌تواند ناشی از این مکانیسم باشد، چنانچه از porA به عنوان آنتی‌ژن اولیه واکسن استفاده شود[۲۳-۲۲].

همه‌گیری‌های طولانی مدت زیر گروه B بیشتر توسط یک کلونی منفرد ایجاد می‌شود و بنابراین به طور بالقوه بیشتر قابل پیشگیری با واکسن هستند. اورگون یک مورد شیوع طولانی‌مدت با زیر گروه B را تجربه کرده است که در دهه ۱۹۹۰ آغاز گشت. میزان بروز عفونت منینگوکوکی که توسط همهٔ زیر گروه‌ها ایجاد شدند در حدود ۴ در هر صد هزار نفر در اواسط دهه ۹۰ بود که اساساً میزان بروز آن خیلی بالاتر از مابقی قسمت‌های ایالات متحده بود. ۶۵٪ از بیماری توسط سوش‌های زیر گروه B ایجاد شدند که بیشتر آنها توسط یک کلون منفرد ایجاد شدند (16 و B:15:p1/7). یک مورد اپیدمیک طولانی مدت از عفونت زیر گروه B در نیوزلند نیز توسط کلونی دیگر روی داده است (4 و B:4:p1/7b) که در اوایل دهه‌ی ۱۹۹۰ شروع شد [۲۴].

همچنین در نیوزلند در اوایل دهه‌ی ۹۰ یک مورد همه‌گیری طولانی مدت عفونت با زیر گروه B توسط کلونی دیگر روی داد (4 و B:4:p1/7b). اشخاص با اصلیت اقیانوس آرام و مائوری به میزان خیلی زیادی به بیماری مبتلا بودند و میزان بروز در هر صد هزار نفر جمعیت به ترتیب ۴۵/۶ و ۲۰/۶ بوده است. میزان متناظر آن در نوزادان کمتر از یک سال به ترتیب ۶۱۱ و ۲۴۷ مورد بوده است. بدلیل ماهیت طولانی مدت همه‌گیری و میزان بروز بالای آن در سال ۲۰۰۱ دولت نیوزلند با مشارکت شرکت واکسن‌سازی کایرون و انستیتوی بهداشت عمومی نروژ اقدام به ساخت آزمایش و تولید یک واکسن وزیکول غشاء خارجی نمود که حاوی porA و porB و نیز لیپوساکارید مخصوص سوش‌های نیوزلندی بود. این واکسن در سال ۲۰۰۴ در نیوزلند مجوز گرفت و در حال حاضر به میزان گسترده‌ای در نوزادان و کودکان آن کشور مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۵].

خاصیت ایمنی‌زایی انواع مختلفی از واکسن‌های زیر گروه B بر پایهٔ پروتئین غشاء خارجی مورد مطالعه قرار گرفته است ارزیابی واکسیناسیون با سه دوز واکسن B:4:p1/15 کوبایی و

واکسن 16 و B:15:p1/7 نروژی نشان داد که در بیش از دو سوم کودکان و بزرگسالان و حداقل ۹۰٪ نوزادان میزان SBA حداقل چهار برابر شده است. البته خاصیت ایمنی‌زایی در برابر سوش اپیدمیک هترولوگ 3 و B:15:p1/7 کمتر سودمند بود، نوزادان هیچ پاسخی به آن نمی‌دادند و در کودکان و بزرگسالان به ترتیب در ۳۱ تا ۳۵٪ و ۳۷ تا ۶۰٪ میزان SBA حداقل چهار برابر می‌شد. یک واکسن وزیکول غشاء خارجی نروژی که از سوش 16 و B:15:p1/7 شناخته شده بوده برای ایمونوزاسیون ۲۰ محقق استفاده شد که در خطر عفونت آزمایشگاهی بودند این واکسن سه مرتبه و در فواصل دو ماهه استفاده شد [۲۶].

در سه چهارم و ۹۴٪ از افراد میزان تیتر SBA به ترتیب پس از دو و سه دوز تا چهار برابر افزایش می‌یافت بدلیل تنوع ژنتیکی پروتئین porA در سوش‌های زیر گروه B و کاهش ایمنی‌زایی در برابر سوش‌های هترولوگ، محققان در هلند یک واکنش نو ترکیب ژنتیکی ساختند که شامل شش پروتئین porA بود که مسئول ۸۰ درصد سوش‌های عامل بیماری در بریتانیا بودند. نوزادان در بریتانیا در ۳،۲ و ۴ ماهگی ایمونیزه شدند و سپس در ۱۲ تا ۱۸ ماهگی یک دوز یادآور دریافت نمودند. پس از دریافت دوز سوم، تیتر SBA در برابر یکی از شش جزء واکنش در ۸۱ درصد نوزادان تا چهار برابر افزایش یافت، در حالیکه پاسخ به هر یک از پنج جزء دیگر زیر ۵۰ درصد بود. این کار در حد مطلوب است به دلیل اینکه بالاترین میزان بروز عفونت منگوکوکی زیر گروه B در میان نوزادان روی می‌دهد. از سوی دیگر، میزان SBA در سرم کودکان قبل از دوز چهارم و پس از آن ۷۸ تا ۹۵ درصد چهار برابر شد. واکسن‌های بر پایه پروتئین غشاء خارجی زیرگروه B برای کنترل همه‌گیری‌های کلونی موفقیت نسبتاً کمی داشته است. برای مثال، یک واکسن که از سوش B:4:p1.15 ساخته شده به ۱۰ تا ۱۴ ساله‌ها در کوبا تجویز شد که تأثیری تا حد ۸۳٪ داشت. در کودکان ۲ تا ۳ ساله در سائوپائولوی برزیل که دو دوز واکسن در برابر سوش مشابه دریافت کرده بودند، میزان تأثیر تخمین زده شده تا ۴۷٪ بود [۲۷].

متأسفانه، تا به امروز هیچ مطالعه‌ای انجام نشده که پیشگیری بالینی را در نوزادان نشان دهد که به دلیل میزان بالای بیماری و اهمیت زیر گروه B در این جمعیت مشکل بزرگی محسوب می‌شود. اگر چه، اطلاعات کمی در مورد تأثیر واکسن‌های پروتئین غشاء خارجی زیر گروه B بر حمل نازوفارنکس نایسریا منتژیتیدیس وجود دارد، مطالعات انجام شده در نروژ و شیلی نیز تأثیری را نشان نداده‌اند.

دیگر واکسن‌ها

تلاش‌هایی صورت گرفته است تا با تغییر شیمیایی پلی‌ساکارید یک واکسن پلی‌ساکاریدی برای زیر گروه B ساخته شود. یک نمونه واکسنی که اخیراً تولید شده در افراد بزرگسال خاصیت ایمنی‌زایی ضعیفی داشته است که نشان می‌دهد که این سوش سودمند نمی‌باشد. علاوه‌بر این جای تردید وجود دارد که شرکت‌های واکسن‌سازی روی تولید واکسنی سرمایه‌گذاری کنند که از نظر تئوری فقط می‌تواند تولید آنتی‌بادی‌هایی را تحریک کند که با آنتی‌ژنهای عصبی انسانی واکنش متقاطع دارند. یکی از پیشرفت‌های ایجاد شده در زمینه تولید واکسن منگوکوک تعیین توالی کامل DNA سوشهای زیر گروه A، B و C می‌باشد [۲۸].

با استفاده از ژنتیک معکوس، محققان در تلاشند تا آنتی‌ژنهایی را که برای واکسن زیر گروه B می‌توانند استفاده شوند را شناسایی کنند. اخیراً مشخص شده آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد یک آنتی‌ژن نسبتاً حفظ شده در میان سوش‌های مختلف زیرگروه B از نظر ژنتیکی در نوزادان موش محافظت کننده می‌باشند. بر پایه این سوش آنتی‌ژن‌های امیدوارکننده دیگری نیز شناسایی شده‌اند. آنتی‌ژن‌های دیگری که با درجات مختلفی از موفقیت کشف شده‌اند شامل پروتئین A سطحی نایسریایی، پروتئین B متصل شونده به ترانسفرین و پروتئین غشاء خارجی تحت عنوان HO.8 می‌باشد. آنتی‌ژن‌های نایسیریا لاکتامیکا که یک گونه نایسریایی است که در نازوفارنکس انسان یافت می‌شوند، نیز به عنوان واکسن احتمالی منگوکوک

مطرح هستند.

لیپوپلی‌ساکارید سم‌زدایی شده نیز به عنوان واکسن بالقوه به دلیل داشتن لیپوپلی‌ساکارید داخل مرکزی مطرح شده است [۲۹].

پیشگیری در کشورهای در حال توسعه

یک روش جامع برای پیشگیری از عفونت منگوکوکی با واکسن نیاز به تولید واکسنی دارد که بتوان آن‌را در کشورهای در حال توسعه استفاده کرد. این موضوع مستلزم دستیابی به یک واکنش با فرمولاسیون مناسب و با قیمتی پایین است. اگرچه واکسن‌های کنژوگه در حال حاضر منحصراً در کشورهای توسعه‌یافته وجود دارند، اما بیشترین تأثیر آنها در زیر صحرای آفریقای خواهد بود که همچنان اپیدمی‌های مخرب زیر گروه A ادامه دارد [۳۰].

نمای آینده

اگرچه پیشرفت‌های زیادی با تأثیر اخیر واکسن جدید کنژوگه ایجاد شده است، اما پیشگیری از عفونت منگوکوکی همچنان راه طولانی را در پیش دارد. در نهایت اینکه ما به واکسنی نیاز داریم که بتوان آن‌را به نوزادان تجویز نمود، گروهی که بیشترین میزان بروز بیماری در آنها است. علاوه بر این، ساخت واکسن در برابر بیماری اندمیک زیر گروه B همچنین به عنوان یک هدف باقی می‌ماند. البته با روش‌های جدید ژنومیک و پروتئومیک، آنتی‌ژن‌های جدیدی کشف شده‌اند که امیدها را همچنان زنده نگه داشته‌اند. در نهایت اینکه تولید واکسن‌های کنژوگه سودمند که بتوان در کشورهای در حال توسعه بخصوص در زیر صحرای آفریقای استفاده کرد باید ادامه یابد [۳۱].

References

1. **Kellerman SE, McCombs K, Ray M, et al.** Genotype-specific carriage of *Neisseria meningitidis* in Georgia counties with hyper- and hyposporadic rates of meningococcal disease. J Infect Dis. 2002; **186:**40–48.
2. **Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al.** Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med. 2000; **342:**15–20.
3. **Lemercinier X, Jones C.** Full 1H NMR assignment and detailed O-acetylation patterns of capsular polysaccharides from *Neisseria meningitidis* used in vaccine production. Carbohydr Res. 1996; **296:**83–96.
4. **Jolley KA, Wilson DJ, Kriz P, et al**. The influence of mutation, recombination, population history, and selection on patterns of genetic diversity in *Neisseria meningitidis*. Mol Biol Evol. 2005; **22:**562–569.
5. **Longworth E, Fernsten P, Mininni TL, Vogel U, et al.**. O-Acetylation status of the capsular polysaccharides of serogroup Y and W135 meningococci isolated in the UK. FEMS Immunol. Med Microbiol. 2002; **32:**119–123.
6. **Platonov AE, Vershinina IV, Kuijper EJ, et al**. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. Vaccine. 2003; **21:**4437–4447.
7. **Urwin R, Holmes EC, Fox AJ, et al.**. Phylogenetic evidence for frequent positive selection and recombination in the meningococcal surface antigen PorB. Mol Biol Evol. 2002; **19:**1686–1694.
8. **Granoff DM, Feavers IM, Borrow R.** Meningococcal vaccines, *In* S. A. Plotkin and W. A. Orenstein (ed.), Vaccines, 4th ed. Saunders, New York, N.Y. p. 959–987
9. **Danzig L.** Meningococcal vaccines. Pediatr Infect Dis J. 2004; **23:**S285– S292.
10. **Lesinski GB, Westerink MA.** Novel vaccine strategies to T-independent antigens. J Microbiol Methods. 2001; **47:**135–149.
11. **Lesinski GB, Westerink MA.** Vaccines against polysaccharide antigens. Curr Drug Targets Infect. Disord. 2001; **1:**325–334.
12. **Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R, et al.** Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. J Infect Dis. 2000; **181:**761–764.
13. **Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, et al.**. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. BMJ. 2003; **326:**365–366.
14. **Maiden MC, Stuart JM.** Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. Lancet. 2002; **359:**1829–1831.
15. **Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, et al.** Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2003; **348:**1737–1746.

16. **De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, et al.** Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. JAMA. 2004; **292:**2491–2494.
17. **Djibo SP, Nicolas JM, Alonso A, etal.** Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger 1995–2000. Trop Med Int Health. 2003; **8:**1118–1123.
18. **Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, et al.** Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet. 2004; **364:**365–367.
19. **Tondella ML, Popovic T, Rosenstein NE, et al.** Distribution of *Neisseria meningitidis* serogroup B serosubtypes and serotypes circulating in the United States. J. Clin. Microbiol. 2000; **38:**3323–3328.
20. **Urwin R, Russell JE, Thompson EA, et al.**. Distribution of surface protein variants among hyperinvasive meningococci: implications for vaccine design. Infect. Immun. 2004; **72:**5955–5962.
21. **Baker MG, Martin DR, Kieft CE, et al.** A 10-year serogroup B meningococcal disease epidemic in New Zealand: descriptive epidemiology, 1991–2000. J Paediatr Child Health. 2001; **37:**S13–S19.
22. **Jodar L, Feavers IM, Salisbury D, et al.** Development of vaccines against meningococcal disease. Lancet. 2002; **359:**1499–1508.
23. **Bruge J, Bouveret-Le Cam N, Danve B, et al.** Clinical evaluation of a group B meningococcal N-propionylated polysaccharide conjugate vaccine in adult, male volunteers. Vaccine. 2004; **22:**1087–1096.
24. **Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, et al.** Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet. 2001; **357:**195–196.
25. **Seward RJ, Towner KJ.** Evaluation of a PCR-immunoassay technique for detection of *Neisseria meningitidis* in cerebrospinal fluid and peripheral blood. J Med Microbiol. 2000; **49:**451–456.
26. **Parent du Chatelet I, Traore Y, Gessner BD, et al.** Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. Clin Infect Dis. 2005; **40:**17–25.
27. **Erickson LJ, De Wals P, McMahon J, et al.** Complications of meningococcal disease in college students. Clin Infect Dis. 2001; **33:**737–739.
28. **Diggle MA, Clarke SC.** Detection and genotyping of meningococci using a nested PCR approach. J Med Microbiol. 2003; **52:**51–57.
29. **Rosenstein NE, Stocker SA, Popovic T, et al.** Lack of evidence for chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*, Africa. Emerg Infect Dis. 2001; **7:**163–164.
30. **Rintala E, Kauppila M, Seppala OP, et al.** Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. Crit Care Med. 2000; **28:**2373–2378.
31. **Miller E, Salisbury D, Ramsay M.** Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. Vaccine. 2001; **20:**S58–S67.

Meningococcal infection and its effective antibiotics

*Abedini K [1], Darvishi M [1], Zareiy S [2], Samadpoor M [3], Eskandari A[3]

Abstract

Neisseria meningitidis is a leading cause of bacterial meningitis and other invasive bacterial infections, both in the United States and worldwide. The role of the meningococcus as a cause of bacterial meningitis has become more important in recent years with the declines in meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* because of the introduction of new conjugate vaccines, *Listeria* because of efforts to reduce the contamination of food with *L. monocytogenes*, and group B streptococcus because of the use of chemoprophylaxis during parturition in women.

The development of a pneumococcal vaccine six decades ago demonstrated the feasibility of vaccine prevention of invasive encapsulated bacterial diseases. Purified polysaccharide vaccines for serogroups A and C *N. meningitidis* were developed several decades later. Early vaccines were poorly immunogenic apparently because the polysaccharides that were used were of low molecular weight, whereas vaccines made from polysaccharide with a molecular weight over 100,000 had excellent immunogenicity.

Meningococcal conjugate vaccines, are typically T-cell dependent, which as regards of immunologic improvements over polysaccharide vaccines. The carrier proteins used for meningococcal conjugate vaccines have included tetanus toxoid protein, diphtheria toxoid, and diphtheria cross-reactive material (CRM)197.

The immunogenicity of a variety of outer membrane protein- based serogroup B vaccines has been studied. In an evaluation of three doses of a Cuban B:4:P1.15 vaccine and a Norwegian B:15:P1.7,16 showed that more than two-thirds of children and adults had at least a fourfold rise in SBA, as did at least 90% of infants.

Key words: N. meningitides, Vaccin, Meningococcal infection

*1. MD. Infectious disease department, Be'sat hospital of IRIAF

2. IRIAF Health Administration

3. Researcher, IRIAF Health Administration