

بیماری دیفتری و نقش موسسه رازی در کنترل و پیشگیری از آن در ایران

مجتبی نوفلی^{۱*}، افشین حاجی زاده^۲

۱- عضو هیات علمی (دانشیار)، سرپرست گروه مطالعات آنتی ژن، بذر، سلول، توکسین موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی،

سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

۲- محقق، رئیس گروه انطباق مقررات و ممیزی موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج

کشاورزی، کرج، ایران

* نویسنده مسئول: دکتر مجتبی نوفلی noofeli1234@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰-۰۳-۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰-۰۵-۱۷

چکیده

دیفتری یا خناق یک بیماری عفونی حاد و بسیار واگیردار دستگاه تنفسی است. عامل دیفتری یک باسیل به نام کورینه باکتریوم دیفتری است که توسط ادوین کلبز کشف و شناسایی گردید. اولین موارد گزارش شده درباره بیماری دیفتری در جهان به اوایل قرن ۱۶ میلادی بر می گردد در حالی که در ایران این بیماری اولین بار در سال ۱۲۶۸ شمسی گزارش شده است. فرایند شناسایی و درمان بیماری دیفتری منجر به شناسایی توکسین باکتریایی (اگزوتوکسین)، تولید آنتی توکسین (آنتی سرم) و شکل گیری سروتراپی گردید و اولین جایزه نوبل پزشکی نیز بخاطر تلاش در جهت درمان بیماری دیفتری، اعطا شد. بروز بیماری در افراد واکسینه نشده و در آب و هوای معتدل با شرایط اقتصادی و اجتماعی پائین و تراکم زیاد جمعیت بیشتر دیده می شود که نوع تنفسی آن در پائیز، زمستان و بهار و نوع پوستی بیماری در تابستان بیشتر است. هر چند واکسیناسیون بطور کامل از بیماری محافظت نمی کند ولی از میزان مرگ و میر به شدت می کاهد و در صورت ابتلا، فرم بسیار خفیف تری از بیماری بروز می کند. به همت دانشمندان موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، در سال ۱۳۲۱ سرم ضد دیفتری و در سال ۱۳۲۵ واکسن توکسوئیدی این بیماری تولید و عرضه شد که تا کنون ادامه دارد.

کلمات کلیدی

واکسن، دیفتری، موسسه رازی



بیان مسئله و اهمیت موضوع

بروز بیماری دیفتری و گسترش آن در جهان، باعث شکل‌گیری اتفاقات مهمی در علوم پزشکی، باکتری‌شناسی و ایمنی‌شناسی گردید. بطوری که تا قبل از آن دانشمندان نمی‌دانستند باکتری‌ها قادر به تولید توکسین (اگزوتوکسین) هستند. تلاش در جهت یافتن روش درمانی برای دیفتری، منجر به تولید آنتی‌توکسین (آنتی‌سرم) و روش سروترایی گردید. به علاوه اولین جایزه نوبل پزشکی نیز بخاطر تلاش در جهت درمان بیماری دیفتری اعطا گردید.

دیفتری توسط سویه‌های سم‌زای کورینه باکتریوم دیفتری (باسیل کلبز- لوفلر) و به ندرت کورینه باکتریوم اولسرنس ایجاد می‌شود. کورینه باکتریوم دیفتری باسیل گرم مثبت، باریک، چماقی شکل، بدون حرکت و بدون اسپور است که در رنگ‌آمیزی به طور نامنظم رنگ شده و ۴ بیوتیپ دارد (میتیس، اینترمدیوس، بلفانتی و گراویس). تمامی این بیوتیپ‌ها می‌توانند سم‌زا (توکسیکوژن) باشند. سم بیشتر توسط باسیل‌های جوانتر و در حال رشد و نمو سریع تولید می‌شود. سم دیفتری از سم‌های قوی است. توکسین دیفتری در مقادیر ناچیز ۰٫۱ میکروگرم در هر کیلوگرم وزن بدن کشنده است. اگزوتوکسین باکتری از دو جزء A و B تشکیل شده است که جزء A این توکسین از ساخت پروتئین در تمامی سلول‌ها شامل سلول‌های میوکاردا، کلیوی و عصبی محیطی جلوگیری می‌کند و باعث تخریب این سلول‌ها می‌شود. جزء B باعث تسهیل عبور جزء A از غشاء سلول می‌شود و امکان دارد اثرات نکروتیک بر قلب و کبد، هیالورونیداز و همولیتیک نیز داشته باشد. باسیل دیفتری ابتدا وارد مخاط حلق، بینی و یا دهان می‌شود و پس از تکثیر در این مکان‌ها و پس از یک دوره نهفتگی، تولید توکسین نموده که عوارض دوردست را بجا می‌گذارد. هرچند اثرات

موضعی عامل بیماری، بصورت غشاء سفید تا خاکستری و سیاه بر حسب خونریزی دیده می‌شود که می‌تواند منجر به انسداد محل گردد.

مخزن اصلی کورینه باکتریوم دیفتری، انسان است. افراد بدون علامت به صورت مخزن باسیل عمل می‌کنند. به طور معمول انتشار از طریق قطرات تنفسی و تماس با ترشحات حلق، بینی و پوست از بیمار و یا فرد ناقل انجام می‌شود. در صورت عدم درمان، باسیل می‌تواند در ترشحات بینی یا حلق یا در زخم پوست یا چشم از ۲ تا ۶ هفته بعد از آلودگی زنده بماند. در صورتی که درمان مناسب و به موقع انجام شود، امکان سرایت بیماری تا ۴ روز می‌تواند باشد که از طریق تماس مستقیم و یا ناقلین صورت می‌گیرد. اگرچه راه‌های انتقال از طریق تماس با اشیاء آلوده و یا شیر خام محتمل می‌باشد ولی نادر است (۵).

الف) تاریخچه دیفتری در جهان

اولین موارد گزارش شده درباره بیماری دیفتری به اوایل قرن ۱۶ میلادی بر می‌گردد. به مرور و تا اواخر قرن نوزدهم با رشد زندگی شهرنشینی و افزایش احتمال سرایت آن از فردی به فرد دیگر، تهدید ناشی از این بیماری به شدت افزایش یافت تا جایی که به یکی از مهم‌ترین علل مرگ آن دوران تبدیل شد. تا قبل از سال ۱۸۲۶ دیفتری با نام‌های مختلف در سراسر دنیا شناخته شده بود، تا این که یک پزشک فرانسوی به نام پیر برتونو (Pierre Bretonneau) این بیماری را از مخملک متمایز کرده و آن را دیفتری نامید که از کلمه یونانی دیفترا به معنی چرم گرفته شده و بیان‌گر شبهه غشای ایجاد شده ناشی از چرک در انتهای گلو است که به دلیل ابتلا به این بیماری ایجاد می‌شود (تصویر شماره ۱). این بیماری خانمانسوز جان بسیاری از مردم جهان و از



تصویر شماره ۱- توده چرک در انتهای گلوئی فرد مبتلا به دیفتری (۵).

در آمریکا شد. این امر منجر به پایه‌گذاری الزامات کنترل کیفیت فراورده‌های بیولوژیک و تاسیس آزمایشگاه مرتبط در سال ۱۹۰۲ گردید که امروزه به نام (National Institutes of Health (NIH خوانده می‌شود. در سال ۱۹۰۵ کلمنز پیرکه و بلا شیک (Clemens Pirquet & Bela Schick) متوجه بروز علایمی همچون تب، تعریق، خارش و درد مفاصل در کودکانی شدند که تا ۲۰۰ میلی لیتر آنتی‌سرم دریافت کرده بودند. آنها این واکنش را "بیماری سرم" نامیدند (واکنش سیستم ایمنی بدن نسبت به آنتی‌بادی‌های خارجی).

در سال ۱۹۱۳ بلا شیک، از طریق تزریق زیر جلدی توکسین دیفتری و مشاهده واکنش متعاقب بدن، روشی را پایه‌گذاری کرد (آزمایش شیک) که نشان می‌داد آیا فرد قبلاً در معرض بیماری دیفتری بوده و نسبت به آن ایمنی دارد یا نه؟ با این کار صرفه‌جویی زیادی در مصرف آنتی‌سرم حاصل گردید چرا که صرفاً به افراد فاقد ایمنی، آنتی‌سرم دیفتری تجویز می‌گردید.

تا قبل از تولید واکسن توکسوئیدی دیفتری، برای القای ایمنی فعال در بدن، از ترکیب توکسین همراه با آنتی‌توکسین (TAT=Toxin Anti Toxin) استفاده می‌شد که نسبت صحیح این ترکیب را ویلیام پارک (William H. Park) در سال ۱۹۱۴ محاسبه نمود.

در سال ۱۹۲۳ گاستون رامون (Gaston Ramon)، دامپزشک فرانسوی، موفق به تهیه توکسوئید دیفتری و به عبارتی واکسن دیفتری گردید. او متوجه شد زمانی که توکسین دیفتری در معرض مقدار اندکی از فرمالدئید قرار گرفته و گرم شود، سمیت خود را از دست داده و در عین حال می‌تواند مانند

جمله افراد صاحب نام را گرفته است. بنا به گفته بسیاری از مورخین، جرج واشینگتن (اولین رئیس جمهور آمریکا) در سال ۱۷۹۶ با بیماری دیفتری درگذشت. در سال ۱۸۰۷ کودک چهار ساله ناپلئون بناپارت نیز بر اثر دیفتری جان خود را از دست داد از طرفی در سال ۱۸۷۸ به دنبال شیوع دیفتری در خانواده سلطنتی انگلستان، دختر و نوه ملکه ویکتوریا مردند.

در سال ۱۸۸۳ ادوین کلبز (Edwin Klebs)، باکتری‌عامل دیفتری را شناسایی کرد و نام آن را باکتری کلبز- لوفلر گذاشت. فردریک لوفلر (Friedrich Loeffler) در سال ۱۸۸۴ آن را کشت داد و برای اولین بار اثبات نمود که باکتری می‌تواند توکسین زا باشد (کشف آگزوتوکسین). در سال ۱۸۹۰ شیباسابورو کیتازاتو و امیل ون بهرینگ (Shibasaburo Kitasato & Emil von Behring) با حرارت دادن توکسین دیفتری و تزریق آن به حیوانات آزمایشگاهی، موفق به تولید آنتی‌توکسین شدند که اولین تجربه تولید آنتی‌سرم علیه یک میکروارگانیسم بود. در سال ۱۹۰۱ ون بهرینگ اولین جایزه نوبل پزشکی را به علت تلاش برای مبارزه با بیماری دیفتری دریافت نمود (تصویر شماره ۲).

به علت وجود تفاوت در میزان آنتی‌توکسین موجود در نمونه‌های سرمی، پال ارلیش (Paul Ehrlich) در سال ۱۸۹۷ استاندارد اندازه‌گیری آنتی‌توکسین دیفتری را به نام "واحد ایمنی ارلیش" پایه‌گذاری کرد که اولین روش استانداردسازی فراورده‌های بیولوژیک در جهان بود. در سال ۱۹۰۱ تزریق آنتی‌سرم آلوده به باکتری کزاز (حاصل از اسب مبتلا به کزاز) باعث مرگ ۱۳ کودک مبتلا به دیفتری



تصویر شماره ۳- گاستون رامون (۴).



تصویر شماره ۲- امیل ون بهرینگ (۴).



یک واکسن، سیستم ایمنی بدن را تحریک کند (تصویر شماره ۳).

در سال ۱۹۲۶ الکساندر توماس گلنی (Alexander Thomas Glenny) دریافت که بروز التهاب در محل تزریق توکسوئید باعث افزایش واکنش ایمنی و متعاقباً ایمنی‌زایی بهتر می‌گردد. از این رو و به منظور افزایش مدت زمان ایمنی‌زایی، وی توکسوئید دیفتری را با نمک‌های آلومینیوم مخلوط نمود و بدین ترتیب اجوانت (یاور) را به صنعت واکسن‌سازی معرفی نمود.

در سال ۱۹۴۸ میلادی واکسن توکسوئیدی دیفتری با دو واکسن کزاز و سیاه سرفه ترکیب و واکسن سه گانه DTP بدست آمد که هنوز هم در حال تولید و استفاده است (۴).

ب) تاریخچه دیفتری در ایران

بر اساس اسناد موجود، بیماری دیفتری اولین بار در خلال سال‌های ۱۲۹۱-۱۲۶۸ شمسی در ایران گزارش شده است. در اوایل صده اخیر نیز برای چندمین بار دیفتری در ایران شایع گردید. هر چند ساخت آنتی‌سرم ضد دیفتری در دستور کار موسسه رازی قرار گرفته بود و دکتر رضا رستگار (تصور شماره ۴) در سال ۱۳۱۷ موفق به ساخت آن گردید ولی به دلایلی به مرحله تولید صنعتی نرسید. در این سال‌ها به علت وارداتی بودن سرم ضد دیفتری از آلمان و درگیر بودن این کشور به جنگ جهانی، ایران با کمبود شدید سرم ضد دیفتری رو به رو بود. شیوع این بیماری در سال ۱۳۲۰ و تلفات شدید ناشی از آن (۲۰۰۰ کودک فقط در تهران) باعث شد دکتر منوچهر اقبال، پروفیسور یحیی عدل (بنیان‌گذار جراحی ایران) و دکتر محمد قریب (پایه‌گذار طب کودکان ایران) در آبان ماه همان سال به موسسه رازی آمده و طی ملاقاتی با دکتر

لویی دلپی (رییس وقت موسسه رازی) خواستار کمک به حل مشکل شدند. این ماموریت خطیر به دکتر حسین میرشمسی (تصویر شماره ۵) واگذار گردید. سویه به جا مانده از دکتر رستگار (سوش زهرزای دیفتری P.W.8 سویه Pons) به علت عدم کشت منظم، بسیار ضعیف و تقریباً از بین رفته بود از این رو بایستی نمونه‌ای دیگر از آن باکتری از خارج از کشور تهیه می‌شد. با کمک پروفیسور پاولوف (پزشک انگل‌شناس و سرتیپ ارتش شوروی) که همه روزه به موسسه رازی آمده و ساعتی را با دکتر دلپی مذاکره و کار می‌کرد، سویه مورد نیاز از موسسه تارا سویچ در مسکو تهیه شد. با تلاش شبانه‌روزی دکتر میرشمسی، نخستین نمونه سرم ضد دیفتری تولید شد و در اوایل خرداد ماه ۱۳۲۱ در بیمارستان رازی زیر نظر دکتر اقبال (رئیس بخش عفونی آن بیمارستان و معاون وزیر بهداشتی) به دختر ۴ ساله مبتلا به دیفتری تزریق و موجب نجات جان وی گردید. در سال ۱۳۲۵ واکسن دیفتری و سه سال بعد، واکسن دوگانه دیفتری-کزاز به بازار عرضه شد (۱).

مرحوم زنده‌یاد استاد پروفیسور حسین میرشمسی بنیان‌گذار تولید واکسن‌های انسانی در ایران، تاریخچه بیماری دیفتری و تهیه سرم ضد دیفتری را که مرهون سالیان دراز خدمت وی در مؤسسه تحقیقات و سرم‌سازی رازی و تلاش برای مبارزه با این بیماری مهلک می‌باشد، در چاپ دوم کتاب خویش تحت نام "کلیاتی درباره پیشگیری و درمان با واکسن و سرم" که در سال ۱۳۶۵ منتشر شده، بصورت زیر بیان نموده است:

"در کشور ما تا سال ۱۳۳۲ که مایه کوبی دسته‌جمعی به میزان وسیع و بی‌سابقه آغاز شد، دیفتری در تهران و شهرستان‌های دور و نزدیک و قراء و قصبات همه ساله هزاران کودک



تصویر شماره ۵- حسین میر شمسی (۱).



تصویر شماره ۴- رضا رستگار (۱).

برنامه توسعه ایمن‌سازی کشور از سال ۱۳۶۳ رسماً به عنوان یک جزء اساسی از فعالیت‌های خدمات بهداشتی اولیه آغاز شد. به دنبال اقدامات انجام شده، پوشش ایمن‌سازی کودکان زیر یک سال کشور در سال ۱۳۶۹ به ۹۰ درصد و در سال ۱۳۷۹ به بالای ۹۵ درصد رسید (۳).

راهکار

امروزه اگر چه به همت تلاش موسسه رازی این بیماری تحت کنترل قرار گرفته و سال‌هاست که دیگر خبری از بروز این بیماری نیست و هر چند سازمان جهانی بهداشت بیماری دیفتری را در زمره بیماری‌های فراموش شده (Neglected disease) قرار داده است، با این حال موارد تک‌گیر بیماری و در شرایط خاص بحرانی مثل جنگ‌ها، حتی بصورت طغیانی، هنوز قابل مشاهده است.

بروز بیماری در افراد واکسینه نشده و در آب و هوای معتدل با شرایط اقتصادی و اجتماعی پائین و تراکم زیاد جمعیت بیشتر دیده می‌شود که نوع تنفسی آن در پائیز، زمستان و بهار و نوع پوستی بیماری در تابستان بیشتر است. هر چند واکسیناسیون بطور کامل از بیماری محافظت نمی‌کند ولی از میزان مرگ و میر به شدت می‌کاهد و در صورت ابتلا، فرم بسیار خفیف‌تری از بیماری بروز می‌کند. با این حال، ابتلا

را ناپود می‌ساخت اما به علت فقدان آمار بهداشتی کامل رقم مرگ و میر بر مردم و دولت پوشیده بود. برای درک اهمیت موضوع کافی است یادآور شویم که تنها در موسسه رازی حصارک که مراجعات تشخیصی آن در آن زمان‌ها محدود به چند قریه اطراف موسسه و تا حدی از شهرستان کرج بود در طی هشت ماه اول سال ۱۳۳۱ چهل و دو سویه زهرزای میکروب دیفتری از گلوی کودکان جدا شده است و با این رقم می‌توان حدس زد که بیماری در سراسر کشور چه وسعت و دامنه‌ای داشته است. البته بیماری منحصر به کشور ما نبوده بلکه در همه کشورهای جهان اعم از کوچک یا بزرگ قبل از پیدایش راه‌های جلوگیری از آن، وضع به همین منوال بوده است" (۲).

در اواخر دهه ۲۰ شمسی، فرآورده "راکتیف شیک" (برای تشخیص ایمن بودن افراد نسبت به دیفتری) در موسسه رازی ساخته و عرضه شد (۱).

در سال ۱۳۳۴ با ترکیب واکسن‌های دیفتری-کزاز-سیاه سرفه، برنامه پیشگیری از بیماری‌های ذکر شده همانند دیگر کشورهای جهان، از طریق واکسن سه گانه DTP انجام گرفت که تا به امروز ادامه داشته است.

از سال ۱۳۶۲ تلاش برای تقویت ایمن‌سازی کودکان ایران با محوریت تقویت تولید داخلی واکسن آغاز گردید و در

جدول شماره ۱- برنامه ایمن‌سازی کودکان با توجه به شرایط اپیدمیولوژیک کشور (۳).

برنامه واکسیناسیون و ایمن‌سازی کودکان در ایران	
نوع واکسن	سن
واکسن ب ت ژ + واکسن خوراکی فلج اطفال	پس از تولد و قبل از مرخص شدن از بیمارستان
واکسن پنج گانه تزریقی + واکسن خوراکی فلج اطفال	دو ماهگی
واکسن پنج گانه تزریقی + واکسن خوراکی فلج اطفال	چهار ماهگی
واکسن پنج گانه تزریقی + واکسن خوراکی فلج اطفال	شش ماهگی
واکسن تزریقی سرخک، سرخچه و اوریون (MMR)	دوازده ماهگی
واکسن سه گانه تزریقی + واکسن خوراکی فلج اطفال + واکسن (MMR) در صورتی که قبلاً تزریق نشده باشد.	هجده ماهگی
واکسن سه گانه تزریقی (دیفتری، کزاز و سیاه سرفه) + واکسن خوراکی فلج اطفال	شش سالگی

ایمنی و بروز بیماری بعنوان ارزیابی اثربخشی واکسیناسیون (پوشش، کنترل و مدیریت) و واکسن از اقدامات پیوسته و مداوم سازمان‌های نظارتی و تولیدکنندگان واکسن می‌باشد. در خصوص طریقه مصرف واکسن‌ها چنانچه دستورالعمل مشخصی از طرف مرکز مدیریت بیماری‌ها ارسال نشده باشد مراعات دستورالعمل کارخانه سازنده ضروری است. با این حال برنامه واکسیناسیون کشوری بر اساس جدول شماره ۱ اعمال می‌گردد.

- واکسن پنج‌گانه عبارت است از واکسن دیفتتری، واکسن کزاز، واکسن سیاه‌سرفه، واکسن هموفیلوس آنفلوانزا تیپ B و واکسن هپاتیت B.

- در مورد نوزادان نارس و وزن کمتر از دو کیلوگرم، برنامه واکسن هپاتیت B باید در چهار نوبت بعد از تولد، یک ماهگی، دو ماهگی و شش ماهگی انجام گیرد.

- بعد از سن ۱۴ تا ۱۶ سالگی، هر ده سال باید واکسن دیفتتری و کزاز ویژه بزرگسالان تزریق گردد.

فهرست منابع

- ۱- حاجی‌زاده، افشین (۱۳۹۴)، موسسه رازی در گذر زمان
- ۲- میرشمسی، سید حسین (۱۳۶۸)، کلیاتی درباره پیشگیری و درمان با واکسن و سرم.
- ۳- زهرایی، سید محسن، منصور قناعی، رکسانا، دوستی، فهیمه (۱۳۹۱)، راهنمای کشوری مراقبت بیماری دیفتتری.
- 4- The history of vaccines, <https://www.historyof-vaccines.org/timeline/diphtheria>.
- 5- Diphtheria, <https://en.wikipedia.org/wiki/Diphtheria>.

به بیماری نیز لزوماً باعث ایمنی نمی‌شود و ایمن‌سازی فعال با واکسن علیه دیفتتری در مرحله نقاهت می‌بایست صورت پذیرد.

مصونیت به این بیماری با انجام واکسیناسیون، فعال شده و به دنبال ایجاد آنتی‌بادی، حاصل می‌گردد. واکسیناسیون کامل اولیه مصونیتی متوسط به مدت حدوداً ۱۰ سال ایجاد می‌کند که دزهای یادآور آن در ترکیب با واکسن کزاز به صورت دز یادآور (توام بزرگسالان) هر ۱۰ سال یک بار جهت تداوم ایمنی زده می‌شود. به همین سبب مقادیر پادتن ضد دیفتتری بمیزان ۰,۰۱٪ واحد بین‌المللی اثر حفاظتی ندارد. مقادیر بین این مقدار تا ۰,۱٪ اثر نسبی محافظتی داشته و بالای این مقدار اثر کاملاً محافظت‌کننده دارد.

در زمان ابتلا به بیماری، استفاده از آنتی‌توکسین به منظور خنثی‌سازی توکسین در گردش، آنتی‌بیوتیک به منظور توقف تولید توکسین و نیز ریشه‌کنی عامل بیماری و نهایتاً تزریق واکسن ضرورت دارد. به منظور واکسیناسیون علیه دیفتتری، در صورتی که این امر به طور کامل صورت نگرفته است می‌بایست برنامه واکسیناسیون کامل شود. اگر ایمن‌سازی کامل بوده ولیکن دز یادآور در طی ۱۰ سال اخیر زده نشده باشد، باید از دز یادآور توام بزرگسالان استفاده شود.

توصیه ترویجی

دیفتتری یک بیماری کشنده عفونی است که توان بالقوه اپیدمی را دارد. کنترل بیماری بر پایه سه اصل پیشگیری اولیه بر پایه واکسیناسیون، پیشگیری ثانویه بر پایه بیماری‌یابی سریع و درمان مناسب و به موقع و نهایتاً پیشگیری سطح سوم بر پایه جلوگیری از عوارض و مرگ و میر می‌باشد. پایش سطح

