جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

طب‌نظامی
زمستان ۱۳۸۶، شماره ۹ (٤)
صفحات: ۲۷۱-۲۶۵

بررسی ایمنی هومورال پس از واکسیناسیون بر ضد مننژیت مننگوکوکی در نیرو های مسلح

عباسعلی ایمانی فولادی[۱] Ph.D، سید محمد سیادتی[۲] MLD، رضا میر نژاد[۳] MSc، رضا کچویی[۴] MSc

آدرس مکاتبه : مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، - دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)- تهران

چکیــده

مقدمه: این تحقیق به منظور ارزیابی ایمنی هومورال متعاقب واکسیناسیون بر ضد مننژیت مننگوکی در نیروهای مسلح صورت پذیرفته است.

مواد و روش‌ها: به ۱۵۰نفر ۵۰ µg واکسن پلی ساکاریدی گروه CوA مننگوکوک بصورت زیر جلدی تزریق شده است و از تمامی افراد قبل از واکسیناسیون، ۱، ۴و۷ ماه بعد از واکسیناسیون خونگیری شد. میزان آنتی بادی سرمها با روش هماگلوتیناسیون غیر مستقیم تعیین گردیده است ، که با این روش تیتر ۱۶(معادل۲µg-۱آنتی بادی) حفاظتی(Protective)است.

نتایج: بررسی نمونه های خون تهیه شده نشان داد که در مرحله قبل از واکسیناسیون فقط ۵ نفر یعنی ۳/۳ درصد افراد دارای تیتر آنتی بادی حفاظتی بوده اند. در یک ماه بعد از واکسیناسیون، ۱۳۴ نفر یعنی معادل ۸۹/۳ ٪ رزمندگان در سرم خود دارای تیتر آنتی بادی حفاظتی شده اند، ۷/۴ ٪ آنتی بادی حفاظتی را کسب نکرده اند، و نیز ۳/۳٪ افراد واکسینه شده هیچ گونه آنتی بادی بر علیه واکسن مصرفی تولید نکرده اند. در ماه چهارم نه تنها تیتر آنتی بادی افزایش نیافته ، بلکه سطح آن در گردش خون پایین آمده است، با این حال درصد افراد غیر مصون نسبت به ماه اول افزایش نیافته است. نتایج بررسی نمونه های خون در ماه هفتم بعد از واکسیناسیون نشان داد که افراد غیر مصون به ۱۸ درصد افزایش یافته است.

بحث: با توجه به پایین بودن تیتر آنتی بادی در افرادی که مصونیت یافته اند و پایین بودن تعداد این افراد (۸۲ ٪) در مقایسه با گزارشات دیگران (۹۰-۹۵٪) و نیز کاهش میزان آنتی بادی بعد از مدت کوتاهی که تا یک سالگی پس از واکسیناسیون ادامه دارد، میزان مصونیت حاصله از واکسن مصرفی در این تحقیق ، مطلوب ارزیابی نشد.

واژه‌های کلیدی: نایسریا مننژیتیدیس، واکسن، ایمنی هومورال، نیروهای نظامی، ایران

مقدمه

مننژیت باکتریایی خصوصا مننگوکوکی یکی از عفونتهای تهدید کننده حیات انسان در تمام سنین است ، و پیشگیری از آن می تواند از این تهدید جلوگیری کند. از مهم ترین روشهای جلو گیری از ابتلاء به این عفونت استفاده از واکسن است . نایسریا مننژیتیدیس یک دیپلوکوکوس گرم منفی است که عامل مننژیت مننگوکوکی در انسان است و انتشار جهانی دارد. سازمان بهداشت جهانی موارد سالانه بیماری مننگوکک را ۳۰۰ تا ۳۵۰ هزار نفر گزارش نموده است. این باکتری را بر اساس پلی ساکارید کپسولی به چند گروه تقسیم می کنند. سویه هایی که موجب بیماری مننگوکک می شوند محدود به ۵ سروگروپ A،B،C،Yو W-135 می باشند. سروگروپ A در بیشتر کشورها

۱- مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی- دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج) – نویسنده مسئول
۲- گروه میکروبیولوژی- دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)
۳- مرکز تحقیقات بهداشت نظامی- دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)
۴- گروه میکروبیولوژی- دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)

جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

وجود دارد و باعث همه گیری های مننژیت می شود . در سال ۱۹۹۶ بزرگترین اپیدمی در کشورهای آفریقایی با سروگروپ A اتفاق افتاد و بیشتر از ۱۸۰ هزار نفر به بیماری مبتلا و حدود ۱۸ هزار نفر فوت نمودند. لیکن سروگروپ های B و C در فواصل همه گیری ها و به صورت اسپورادیک مشاهده می شود (۱،۲،۳) .

سروگروپ های A ،C،Yو W-135 برای انسان ایمونوژن بوده و واکسن آن برعلیه بیماری فعال می باشد. در صورتیکه نوع B برای انسان ایمونوژن نیست (۱) .

اولین بار گوتچلیچ و همکاران، ایمونوژنیک و محافظتی بودن واکسن های پلی ساکاریدی A و C را مشاهده نمودند. سپس پاسخ های آنتی بادی به این واکسن های پلی ساکاریدی کپسولی توسط روش های سرولوژی مختلف سنجیده شد و مشاهده گردید که فعالیت آنتی بادی سرم به خوبی در ارتباط با ایمنی طبیعی و همچنین ایمنی القاء کننده واکسن است (۴) .

پاسخ ایمنی در افراد مبتلا به سروگروپ C نسبت به سروگروپ A پایین تر است. بازدهی یا ایمونوژنسیته یک واکسن به حضور مداوم آنتی بادی وابسته است. ثابت شده است که بازدهی واکسن های سروگروپ A یا C در دوره کوتاه وجود دارد لیکن در دوره طولانی بازدهی پایین می آید. بر این اساس، مطالعات اخیر بر گسترش واکسن های کونژوگه سروگروپ A و C استوار گردیده است (۷-۴) .

بازدهی و ایمونوژنسیته سروگروپ های A و C جهت جوانان و بچه های سنین مدرسه مورد مطالعه قرار گرفته است. در نظامیان تازه استخدام شده در امریکا که خطر بالای ابتلا به عفونت مننگوکک را داشته اند، بازدهی سروگروپ C ، ۸۹/۵ ٪ گزارش شده است. در طی یک شیوع در تگزاس ، مدت اثر سروگروپ C در افراد ۲ تا ۲۹ سال ۸۵٪ گزارش شده است (۷-۵) .

پرسنل نظامی نسبت به جمعیت غیر نظامی بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری مننگوکک می باشند که احتمالا به خاطر شرائط زندگی ، جمعیت زیادی که از نواحی مختلف جغرافیایی در یک محل جمع شده اند و گروه سنی خاص می باشد. محققین میزان بروز بیماری مننگوکک را در نظامیان ۴ تا ۱۰ برابر افراد غیر نظامی ذکر نموده اند. در ارتش امریکا میزان بیماران مبتلا به مننگوکک بستری در بیمارستان ۲۵/۲ در ۱۰۰ هزار نفر در طول ۱۹۶۴ تا ۱۹۷۰ گزارش شده است. که به دنبال آن عملیات واکسیناسیون در سال ۱۹۷۱ صورت گرفت و حاصل واکسیناسیون این شد که در طول ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸ میزان بیماران مننگوککی بستری در بیمارستان به ۰/۵ در ۱۰۰ هزار نفر رسید (۹،۸) .

در نظامیان ایتالیایی بیماری مننگوکک در طی سال های ۱۹۸۶ و ۱۹۸۷ و همچنین در طول سال های ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۷ از میزان بروز بالایی برخوردار بوده است. بیسلی و همکاران در سال ۱۹۹۳ واکسیناسیون علیه مننگوکک را در نظامیان ایتالیایی مورد ارزیابی قرار دادند و بازدهی واکسیناسیون بر ضد پلی ساکارید A و C به ترتیب ۸۴ و ۹۱٪ گزارش نمودند (۹،۱۰) .

اسپیگل و همکاران در سال ۱۹۹۶ واکسیناسیون علیه مننگوکک را در نظامیان فرانسوی مورد ارزیابی قرار دادند (۱۱) .

در یک بررسی که در طی سال های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۱ در بیمارستان ارتش کره انجام گرفت میزان بروز سالانه بیماری مننگوکک را ۲/۲ در ۱۰۰ هزار نفر گزارش نموده اند. در این مطالعه افراد مبتلا میانگین سنی ۲۱ سال داشتند و همگی مذکر بودند (۱۲) . واکسیناسیون بر ضد این بیماری در نیروهای مسلح به صورت دوره‌ای ضروری است. در ایران قدرت حفاظتی واکسن مننگوکوکی در نیروهای مسلح ارزیابی نشده است، به همین دلیل در بررسی حاضر ایمنی هومورال متعاقب واکسیناسیون بر ضد مننژیت مننگوککی تیپ A,C در نیرو های مسلح جهت کنترل بیماری مننگوکک، ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها:

جمعیت مطالعه

جامعه مورد مطالعه نیروهای نظامی مستقر در ده پادگان بودند که از بین آنها به ۳۱۰ نفر واکسن بی والان (A+ C) تزریق شد . طبق برآورد آماری(n=۱۴۴) تعداد ۱۴۴ نفر باید در مطالعه قرار

جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

می گرفتند. تعداد ۱۵۰ نفر که بصورت منظم در برنامه بررسی آنتی بادی در ماه یک ، چهارم و هفتم شرکت کرده اند ، جهت بررسی ایمنی هومورال بعد از واکسیناسیون انتخاب شدند.

واکسن و ایمونیزاسیون

واکسن با نام تجاری Mencevax ساخت کارخانه Smithkline بلژیک مورد استفاده قرار گرفت و برای ایمونیزاسیون ۰/۵ میلی لیتر از آن به صورت زیرجلدی به ۳۱۰ نفر تزریق شد. نمونه های خون از هر ۱۵۰ نفر قبل از ایمونیزاسیون، ۴ هفته، ۱۶ هفته و ۲۸ هفته بعد از واکسیناسیون دریافت شد.

مطالعات سرولوژیکی

نمونه های سرمی بلافاصله از خون جدا شده و در ۲۰- درجه سانتیگراد تا روز آزمایش نگهداری شد. در روز آزمایش سرم ها ذوب شد و با روش هماگلوتیناسیون غیرمستقیم (حساسیت این روش ۰/۵ میکروگرم آنتی بادی می باشد که از آن برای تعیین تیتر آنتی بادی ضد مننگوکک سویه C,A استفاده می شود) میزان آنتی بادی ضد پلی ساکاریدی C,A مننگوکک مورد بررسی قرار گرفت. در هر سری آزمایش از کنترل مثبت (سرم پولد افراد مبتلای واکسینه شده یا افرادی که قبلا دچار مننژیت شده بودند و دارای تیتر بالائی از آنتی بادی ضد مننگوککی بودند) و کنترل منفی(سرم پولد کودکانی که تیتر مشخصی از آنتی بادی ضد مننگوککی نداشتند) استفاده شد.

در این تست نتیجه مثبت وقتی است که ۷۵٪ گلبول های قرمز آگلوتینه شوند. بدلیل اینکه روش آزمایش، هماگلوتیناسیون بوده و نتایج آزمایشات بر حسب تیتر می باشد و چون اختلاف تیترها زیاد است، قضاوت را کمی مشکل می کند. مثلا اولین تیتر آنتی بادی که ۴ است با دهمین تیتر که ۲۰۲۴ می باشد اختلاف زیادی دارد. لذا برای کاهش این اختلاف و برای اینکه با نتایج آزمایشات دیگران قابل مقایسه باشد، تیترها بر حسب لگاریتم ۲(Log^2) گزارش شده است.

جدول ۱: معیار ارزیابی تیتر آنتی بادی بر حسب Log^2

ردیف	تیتر	Log2
۱	۴	۲
۲	۸	۳
۳	۱۶	۴
۴	۳۲	۵
۵	۶۴	۶
۶	۱۲۸	۷
۷	۲۵۶	۸
۸	۵۱۲	۹
۹	۱۰۲۴	۱۰
۱۰	۲۰۴۸	۱۱

آنالیز آماری: تفاوت بین گروهها با بکارگیری t-test غیرجفت و تفاوت بین زمان نمونه گیری با بکارگیری t-test جفت آنالیز شدند. میزان معنی داری۰/۵٪ در نظرگرفته شده است.

نتایج:

همانطوریکه در روش کار اشاره شد به ۳۱۰ نفر واکسن تلقیح شد که از ۱۵۰ نفر در هر سه مرحله بعد از واکسیناسیون نمونه خون گرفته شده است. از بین ۱۵۰ نفر فقط ۵ نفر در قبل از واکسیناسیون دارای حداقل تیتر آنتی بادی حفاظتی (یعنی ۴) بودند و ۱۴۵ نفر آنتی بادی قابل توجهی بر علیه مننگوکک نداشتند. هم چنین از این تعداد در ماه اول بعد از واکسیناسیون، تعداد ۱۳۴ نفر دارای تیتر آنتی بادی حفاظتی بودند و ۱۶ نفر از آنها مصونیتی دایم و کافی کسب نکرده بودند. نتایج مرحله دوم یعنی چهار ماه بعد از واکسیناسیون تقریباً مشابه مرحله اول بود با این تفاوت که ۴۱ نفر در مرحله اول دارای تیتر آنتی بادی معادل ۷ بودند، ولی در این مرحله اکثریت افراد دارای تیتر آنتی بادی ۶ بودند. در مرحله سوم یعنی هفت ماه بعد از تزریق واکسن تعداد افراد غیرمصون از ۱۶ نفر به ۲۷ نفر افزایش یافتند، مضافاً بر اینکه

در بین افراد مصون که از ۱۳۴ نفر به ۱۲۳ نفر کاهش یافته بودند اکثریت افراد دارای تیتر، آنتی بادی ۵ بودند.

همانطورکه در نمودار شماره۱ مشاهده می شود افراد مصون در مقابل مننگوکک در مرحله پیش از واکسیناسیون ۳/۳٪، یک ماه پس از واکسیناسیون ۸۹/۳٪،چهار ماه بعد از واکسیناسیون ۹۰٪ می باشند که درهفت ماه این میزان کاهش می یابد و به ۸۲/۸٪ می رسد.

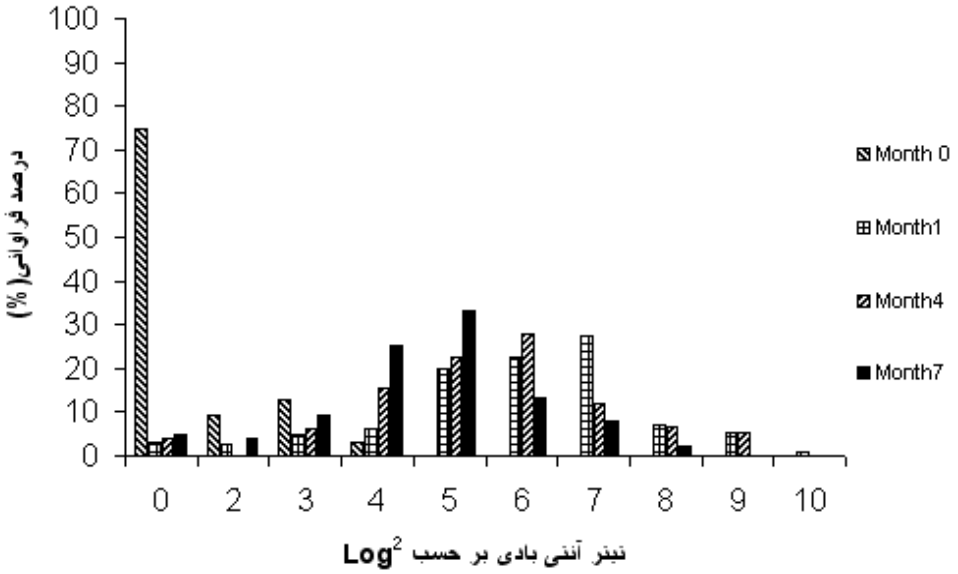
همچنین مطالعه ما نشان داد که تیتر آنتی بادی در مرحله پیش از واکسیناسیون دارای نوساناتی می باشد. بطوریکه در مرحله قبل از وکسیناسیون میانگین تیتر آنتی بادی ۰/۵۴ برحسب Log^{2} بود(انحراف از معیار± ۰/۵) که در ماه اول بعد از واکسیناسیون این تیتر به ۵/۸ برحسب Log^{2} شد (انحراف معیار± ۱/۳). میانگین تیتر آنتی بادی در ماه چهارم بعد از واکسیناسیون نسبت به ماه اول کاهش و به ۵/۵ برحسب Log^{2} رسید (انحراف معیار± ۱/۲). این کاهش تا ماه هفتم ادامه داشت به طوریکه میانگین تیتر آنتی بادی به ۴/۶ برحسب $Log^{۲}$ رسید(انحراف از معیار± ۰/۹ بود). هم چنین نتایج نشان داد که در ماه هفتم میانگین تیتر آنتی بادی کاهشی معادل ۱/۲ را نسبت به ماه اول بعد از واکسیناسیون دارد.

بحث:

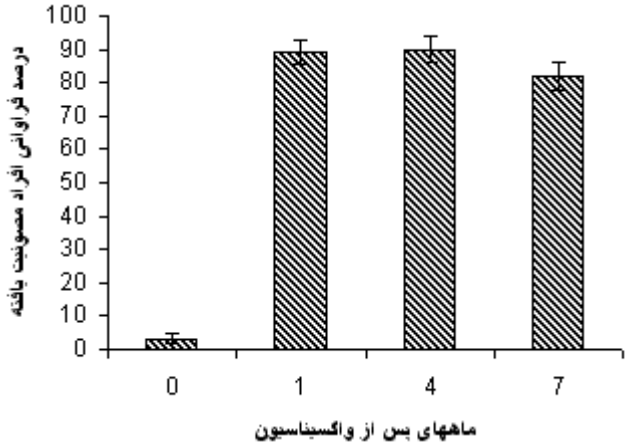
از مهم ترین روشهای جلو گیری از ابتلاء به مننژیت استفاده از واکسن است (۱۳،۱۴). واکسن مصرفی برای ایجاد ایمنی فعال جهت حفاظت در برابر بیماری مننژیت مننگوکوکی، پلی ساکارید گروههای A وC مننگوکوک است. این آنتی ژن غیر وابسته به تیموس است و به نظر می آید که برای تولید آنتی بادی نیازی به همکاری سلولهای T-helper ندارد.µg ۵۰ بهترین مقدار آنتی ژنی که حداکثر تولید آنتی بادی را بدنبال دارد (۱۵). مناسبترین راه تلقیح واکسن تزریق زیر جلدی است(۱۶). وبهترین سیستم دفاعی در مقابل این بیماری تولید آنتی بادی است (۱۷). تولید آنتی بادی متعاقب تزریق واکسن در طی ۳-۲ هفته به حداکثر می رسد و پس از آن تقریبا ثابت باقی می ماند تا اینکه در ۳ سالگی میزان

جدول ۲: توزیع فراوانی تیترهای آنتی بادی بر حسب Log^{2} قبل از واکسیناسیون و زمان های مختلف پس از آن.

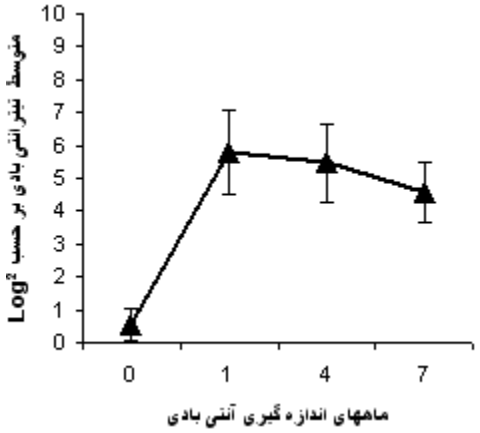
تیتر آنتی بادی بر جسب تعداد $Log^{۲}$	افراد قبل از واکسیناسیون، ٪ (n)	افراد یک ماه پس از واکسیناسیون، ٪ (n)	افراد چهار ماه پس از واکسیناسیون، ٪ (n)	افراد هفت ماه پس از واکسیناسیون، ٪ (n)
۰	(۱۱۲)۷۴/۷	(۵)۳/۳	(۶)۴	(۷)۴/۷
۲	(۱۴)۹/۳	(۴)۲/۷	–	(۶)۴
۳	(۱۹)۱۲/۷	(۷)۴/۷	(۹)۶	(۱۴)۹/۳
۴	(۵)۳/۳	(۹)۶	(۲۳)۱۵/۳	(۳۸)۲۵/۳۳
۵	–	(۳۰)۲۰	(۳۴)۲۲/۷	(۵۰)۳۳/۳۳
۶	–	(۳۴)۲۲/۷	(۴۲)۲۸	(۲۰)۱۳/۳۳
۷	–	(۴۱)۲۷/۳	(۱۸)۱۲	(۱۲)۸
۸	–	(۱۱)۷/۳	(۱۰)۶/۷	(۳)۲
۹	–	(۸)۵/۳	(۸)۵/۳	–
۱۰	–	(۱)۰/۷	–	–
جمع کل	۱۰۰ (۱۵۰)	۱۰۰ (۱۵۰)	۱۰۰ (۱۵۰)	۱۰۰ (۱۵۰)



شکل۱: توزیع درصد فراوانی تیتر آنتی بادی در افراد مورد درزمانهای قبل از واکسیناسیون و ماههای ،یک،چهار،هفت پس از واکسیناسیون



شکل۲: توزیع در صد فراوانی افراد مصونیت یافته در هر مرحله پس از واکسیناسیون



شکل۳: روند افزایش تیتر آنتی بادی بر حسب Log^2 در هر مرحله پس از واکسیناسیون

آن به حدی می رسد که اثر حفاظتی ندارد(۱۸). البته مدت ایمنی پس از واکسیناسیون دقیقا مشخص نیست ولی بنا به نظر اکثر محققین یکبار واکسیناسیون در افراد بالای دو سال قادر است، ۳-۱ سال فرد را در برابر مننژیت مننگوکی مصون سازد(۲۰). در مطالعه حاضر نیز میزان آنتی ژن استفاده شده ۵۰µg و از طریق زیر جلدی تزریق گردید، که بتواند با مطالعه دیگران قابل مقایسه باشد. از طرفی میزان آنتی بادی حفاظتی۲µg/ml-۱ در نظر گرفته شد، که مطابق با مطالعه سایرین است. البته میزان آنتی بادی حفاظتی بطور دقیق مشخص نیست، اما بنا به گزارشات سایر محققین میزان ۲µg/ml-۱ آنتی بادی را جهت حفاظت در مقابل مننژیت مننگوکوکی ضروری می دانند(۲۱،۲۰،۲۲). با توجه به اینکه افراد واکسینه شده ممکن است در تماس مکرر با باکتریهای مشابه با مننگوکوک باشند، لذا واکنش متقاطع آنتی ژنیک نیز امکان پذیر است لذا باعث تولید سلولهای خاطره ای می شود. این تماسها موجب تبدیلIg_G به Ig_M می گردد(Switching). سرعت و میزان آنتی بادی نیز افزایش می یابد. سطح بالایIg_Gدر طی ۱۴ روز بعد از واکسیناسیون بیانگر فعال شدن سلولهای خاطره ای است(۱۰). با توجه به این نکته می توان توجیح کرد که چرا در مطالعه ما ۳/۳٪ از افراد قبل از واکسیناسیون دارای تیتر آنتی بادی حفاظتی اند. احتمالا این افراد یا قبلا به بیماری مننژیت مننگوکی مبتلا شده اند، یا در محیطی زندگی می کردند که با آنتی ژنهای باکتریایی مشابه با آنتی ژن تیپ A وC مننگوکوک در تماس بوده اند. در مرحله پایانی تحقیق نیز ۱۸٪ افراد در ماه هفتم پس از واکسیناسیون تیتر آنتی بادی پایینی داشته اند، که حفاظتی نبوده است. این امر را می توان با دلایل زیر توجیح کرد. ۱- دلایل ژنتیکی : برخی از افراد بدلیل داشتن سیستم HLA خاص قادر به آماده سازی و عرضه برخی از آنتی ژنها نیستند و در مقابل آن بی پاسخ هستند. ۲- آنتی ژن مصرف شده(واکسن) به حرارت حساس بوده و پلیمریزه می شود، ممکن است که واکسن در حرارت نامطلوب قرار گرفته و اثر بخشی اش را از دست داده باشد.(با توجه به نگهداری مطلوب واکسن این دلیل بعید به نظر می رسد). برخی از افراد که درصد کمی را تشکیل می دهند دارای تیتر آنتی بادی نسبتا بالاییا ند (در ماه اول ۱۳٪، ماه چهارم ۱۲٪، ماه هفتم ۲٪) که در این موارد نیز چند احتمال وجوددارد ۱- دلایل ژنتیکی : با توجه به اینکه دریافت کنندگان واکسن از استانهای مختلف و با قومیتهای متفاوت هستند احتمالا توشه ژنتیکی متفاوتی دارند و ممکن است پاسخهای متنوعی ایجاد کنند. ۲- این افراد ممکن قبلا دچار بیماری مننژیت شده باشند و دارای سلولهای خاطره ای باشند و با ورود آنتی ژن جدید پاسخ قوی تری ایجاد کنند. ۳- ممکن است این افراد ناقل باکتری مننگوکوک بوده اند بدون اینکه علائم بیماری را ایجاد کنند. ۴- یا در تماس با باکتری های مشابه با مننگوکوک بوده اند. ۵- و یا قبلا واکسن مننژیت را دریافت داشته‌اند.

در این تحقیق بیشترین افراد دارای تیتر آنتی بادی ۷-۴ می باشند که حد متوسطی است. در پایان ماه هفتم بعد از واکسیناسیون، تعداد افراد مصون از ۹۰٪ به ۸۲٪ تقلیل یافته است ، و علاوه بر این تعداد ۲۵٪ از این افراد دارای حداقل تیتر آنتی بادی حفاظتی بوده اند. این نتیجه در مقایسه با مطالعه در نظامیان تازه استخدام شده در آمریکا (۸۹/۵٪) و در نظامیان ایتالیایی (۹۱٪) و مطالعه اشپیگل در نظامیان فرانسوی سال ۱۹۹۶ (۹۰٪) بیانگر این نکته است که واکسن استفاده در مطالعه ما از اثر بخشی کمتری برخوردار بوده است(۹،۱۰،۱۱)

تفاوت نتایج فوق با مطالعه حاضر می تواند مربوط به نوع واکسن استفاده شده ، نژاد افراد تحت مطالعه، محیط زندگی و شرایط روانی ، تغذیه افراد باشد.

منابع

۱- ادیب فر ، پرویز (۱۳۷۱) – میکروبشناسی پزشکی ، چاپ سوم

2-The World Health Report. World Health Organization Geneva. 1998; p 45.

3- Tikhomirov E. Present risk of epidemics of

meningococcal disease throughout the world. In: Proceedings of the 5th International Congress for Infectious Diseases, Nairobi, Kenya. 1992; June 7–11. 113: (abstract 397).

4- Jodar L, Cartwright K , Ian M. Feavers Standardisation and Validation of Serological Assays for the Evaluation of Immune Responses to Neisseria meningitidis Serogroup A and C Vaccines. Biologicals. 2000; 28: 193–197

5-Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19(1):142-64

6-Cochi SL , Markowitz L , Joshi DD , Owens RC. Stenhouse DH, Regmi DN , Shrestha RP and et al. Control of epidemic group A meningococcal meningitis in Nepal. Int J Epidemiol 1987;16:91-7

7-Rosenstein N , Levine O , Taylor JP, Evans D ,Plikaytis BD ,Wenger JD and et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination .JAMA 1998; 279:435-9.

8- Artenstein MS, Control of meningococcal meningitis with meningococcal vaccines. J Biol Med . 1975;48(3):197-200.

9-Biselli R, Fattorossi A, Matricardi PM, Nisini R, Stroffolini T, Amelio R D . Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination. Vaccine.; 1993; 11(5):578-81.

10- Amelio RD, Molica C, Biselli R, Stroffolini T . Surveillance of infectious diseases in the Italian military as pre-requisite for tailored vaccination programme. Vaccine; 2001;19: 2006–2011

11-Spiegel A, Quenel P, Sperber G, Meyran M. Evaluation of systematic anti-meningococcal vaccination strategy in French military recruits . Sante. 1996; 6(6):383-8.

12-Lee SO, Ryu SH, Park SJ, Ryu J, Woo JH, Kim YS. Meningococcal disease in the republic of Korea army: incidence and serogroups determined by PCR. J Korean Med Sci .2003;18(2):163-6.

13- Artenstein SM, Winter PE, Gold R, Smith CD. Immunoprophylaxis of meningitis. Military medicine .1974; 139(2):91-95

14- Artenstein SM, Gold R,Zimmerly JG,Wyle FA,Schneider H, Harkins C, Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. New England journal medicine. 1970; 19:282(8) 417-420

15-Artenstein SM. Meningococcal infection studies of group a polysaccharide vaccine. Bull world Helth organization.1971; 45:283-289

16- King M H. Meningococcal vaccine: Intradermal versus subcutaneous. The lanset: 1986.299-302

17- Goldschneider I. Human Immunity to the Meningococcus. The Journal of Experimental Medicine. 1969; 129: 1307- 1318

18- Frash C E. Immunization against Neiseria meningitidis Medical Microbiology. 1983; 2:115-143

19- Gotschlich E C. Meningococcal meningitidis. Bacterial Vaccines.1984; 237-255

20- Galazka A. Meningococcal disease and its control with meningococcal polysaccharide. The journal of infectious diseases.1975; 131: s60-s70

21- Andre F E. Reactogenicity and Immunogenicity of Mencevax. New developments in vaccines. 1979; 97-112