مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۶۰/هفته چهارم دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۷/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۹/۴

ارزش اخباری مثبت شناسایی IgM اختصاصی در تشخیص عفونت حاد سرخجه

سیدمحمود سیدخرمی[۱]، دکتر طلعت مختاری آزاد[۲]، دکتر ژیلا یاوریان[۳]، ناهید مقدم نیا[۴]، آزاده شاداب[۵]، فاطمه عجمی نژاد فرد[۵]، اعظم صبوری[۶]، فاطمه سعادتمند[۷]، دکتر نازنین زهرا شفیعی جندقی[۳]

مقاله کوتاه

چکیده

مقدمه: ارتباط بین ناهنجاری‌های مادرزادی و عفونت اولیه‌ی سرخجه به خصوص در سه ماهه‌ی اول بارداری سبب الزامی شدن واکسیناسیون همگانی گردید. شناسایی IgM (Immunoglobulin M) اختصاصی سرخجه، متداول‌ترین روش آزمایشگاهی تشخیص عفونت اولیه‌ی سرخجه می‌باشد. در ایران پس از واکسیناسیون سراسری، اپیدمی بیماری سرخجه گزارش نشده است. با این حال، موارد مثبت IgM سرخجه همچنان مشاهده می‌شود. از آن جایی که نزدیک شدن به مرحله‌ی حذف یک بیماری ویروسی، باعث کاهش موارد ابتلا و کاهش ارزش اخباری مثبت آزمون شناسایی آن می‌شود، در این مطالعه ارزش اخباری مثبت آزمون IgM سرخجه در شناسایی عفونت حاد مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این پژوهش، سرم افراد مبتلا به تب و بثورات که در سه سال متوالی از سر تا سر کشور جمع‌آوری شده بود، از نظر وجود IgM اختصاصی سرخجه بررسی و برای تمام موارد IgM مثبت، سنجش IgG avidity انجام شد.

یافته‌ها: ارزش اخباری آزمون IgM در شناسایی عفونت حاد سرخجه ۱۵/۸ درصد محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: جمع‌بندی نتایج نشان داد که با وجود پوشش مناسب واکسن در کشور، مشاهده‌ی بخش قابل توجهی از موارد مثبت IgM سرخجه، دلیلی به جز ابتلا به عفونت حاد سرخجه دارد. بنا بر این، برای غربال‌گری سرخجه، نباید تنها به نتیجه‌ی مثبت IgM اکتفا کرد.

واژگان کلیدی: عفونت حاد سرخجه، شناسایی IgM، ارزش اخباری مثبت

ارجاع: سیدخرمی سیدمحمود، مختاری آزاد طلعت، یاوریان ژیلا، مقدم نیا ناهید، شاداب آزاده، عجمی نژاد فرد فاطمه، صبوری اعظم، سعادتمند فاطمه، شفیعی جندقی نازنین زهرا. **ارزش اخباری مثبت شناسایی IgM اختصاصی در تشخیص عفونت حاد سرخجه.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۰): ۲۰۵۳-۲۰۴۹

مقدمه

سرخجه، یک عفونت ویروسی ملایم می باشد. با این حال، ارتباط بین ناهنجاری‌های مادرزادی (Congenital rubella syndrome) و عفونت اولیه‌ی سرخجه در مادران باردار، به ویژه در سه ماهه‌ی اول بارداری، سبب الزامی شدن واکسیناسیون همگانی (Mass vaccination) گردید (۱). در ایران، در آذرماه سال ۱۳۸۲، تمام افراد گروه‌های سنی ۲۵-۵ سال واکسن MR (Measles and Rubella) دریافت نمودند. اولین بار، واکسن MMR (Measles, Mumps and Rubella) در سال ۱۳۸۳ در برنامه‌ی واکسیناسیون ایران قرار داده شد (۲).

پس از واکسیناسیون سراسری، هیچ گونه اپیدمی بیماری سرخجه در کشور گزارش نگردیده است. با این وجود، در ایران نیز مانند سایر کشورها، همچنان موارد مثبت IgM (Immunoglobulin M) سرخجه مشاهده می‌شود (۳).

۱- کارشناس ارشد، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- استاد، آزمایشگاه ملی سرخک/سرخجه‌ی کشوری و گروه ویروس‌شناسی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- استادیار، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵- کارشناس آزمایشگاه، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- کارشناس ارشد، مرکز بیماری‌های قابل پیش‌گیری با واکسن، مرکز کنترل بیماری‌ها، وزارت درمان، بهداشت و آموزش پزشکی، تهران، ایران
۷- کارشناس، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر نازنین زهرا شفیعی جندقی
Email: nz-shafiei@tums.ac.ir

اگرچه در تشخیص عفونت اولیه ی سرخجه، شناسایی IgM اختصاصی سرخجه متداول است اما در مواردی این آزمایش به تنهایی قابل اطمینان نمی‌باشد. این موارد عبارت از واکنش متقاطع با ویروس‌های دیگر، تولید طولانی مدت IgM به دنبال عفونت اولیه و یا واکسیناسیون سرخجه و افزایش سطح آنتی‌بادی IgM به دنبال عفونت مجدد سرخجه می‌باشد (۵-۴).

طی سال‌های اخیر در ایران، تعداد محدودی IgM مثبت سرخجه در سال گزارش شده است. واقعیت این است که تشخیص قطعی سرخجه‌ی حاد در این موارد به بررسی دقیق‌تر نیاز دارد. به عبارت دیگر، این سؤال مطرح می‌شود که «مثبت بودن آزمون IgM اختصاصی سرخجه تا چه حدی ممکن است ناشی از وجود عفونت واقعی سرخجه باشد؟». آن چه که به این سؤال پاسخ می‌دهد، ارزش‌های اخباری مثبت (Positive predictive value) این آزمون می‌باشد.

مطالعات نشان می‌دهند که با انجام واکسیناسیون و نزدیک شدن به مرحله‌ی حذف یک بیماری ویروسی، کاهش موارد ابتلا به بیماری منجر به کاهش ارزش اخباری مثبت آزمون تشخیصی آن عفونت ویروسی می‌شود. این مسأله در مورد بررسی IgM اختصاصی سرخجه به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) نیز صادق است (۶).

در شرایطی که پوشش مناسب واکسیناسیون کشوری منجر به کاهش میزان ابتلا به سرخجه شده است، در این مطالعه، کلیه‌ی موارد بیماری‌های بثوری در سه سال متوالی در سرتاسر ایران، ابتدا از نظر وجود IgM اختصاصی سرخجه بررسی شدند. سپس تمامی موارد IgM مثبت برای تفسیر دقیق‌تر و حذف موارد مثبت کاذب مورد ارزیابی قرار گرفتند و ارزش اخباری مثبت آزمون سنجش IgM سرخجه در شناسایی عفونت حاد محاسبه گردید.

روش‌ها

در این پژوهش مقطعی، ۱۰۸۹۶ نمونه‌ی سرم بیماران مشکوک به سرخجه که در سال‌های ۱۳-۲۰۱۱ از سرتاسر کشور جمع‌آوری و به مرکز ملی سرخک/سرخجه کشور واقع در گروه ویروس شناسی دانشکده‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران ارسال شده بودند، از نظر وجود IgM اختصاصی سرخجه بررسی شدند و برای کلیه‌ی موارد مثبت در این آزمون (۵۷ مورد)، سنجش IgG avidity سرخجه، همچنین شناسایی IgM اختصاصی سرخک، پاروویروس B19 (Parvovirus B19)، CMV (Cytomegalovirus) و EBV (Epstein–Barr Virus) انجام شد. انتخاب این چهار ویروس از جهت امکان ایجاد واکنش متقاطع IgM آن‌ها با IgM سرخجه و شایع بودن آن‌ها در ایران صورت گرفت. لازم به ذکر است که تمام موارد پیش گفته به روش ELISA و طبق راهنمایی عملی کیت انجام شد. مشخصات تمام کیت های مورد استفاده در جدول ۱ آمده است. همچنین، معیار تقسیم‌بندی IgG avidity سرخجه به دو گروه High avidity و Low avidity در مطالعه‌ی حاضر، ۵۳ درصد در نظر گرفته شد (۷). در نهایت، ارزش اخباری آزمایش IgM سرخجه با توجه به نتایج حاصل محاسبه گردید.

با توجه به این که نمونه‌ها از تمامی استان‌ها جهت پایش کشوری، جمع‌آوری و به مرکز ملی سرخک و سرخجه ارسال می‌شود، ملاحظات اخلاقی خاصی ضرورت نداشت.

جدول ۱. مشخصات کیت‌های مورد استفاده در این مطالعه

مشخصات کیت
SIEMENS Enzygnost® Anti-Rubella Virus/IgM
Enzygnost® Anti-Rubella-Virus/IgG SIEMENS
Novagnost® Parvovirus B19 IgM
SIEMENS Enzygnost® Anti-Measles Virus/IgM
ELISA ANTI-EBV(VCA)-IgG /-IgM VIRO-Immun
ELISA ANTI-CMV-IgG /-IgM/-IgA VIRO-Immun

یافته‌ها

در مجموع، ۱۰۸۹۶ نمونه‌ی مشکوک به سرخجه طی سال‌های ۱۳-۲۰۱۱ بررسی شد که فقط ۵۷ مورد از نظر IgM سرخجه مثبت بود. شایان ذکر است که موارد مثبت IgM با فاصله‌ی زمانی کمتر از دو ماه از دریافت واکسن، مطابق توصیه ی سازمان بهداشت جهانی در اثر واکسن قلمداد و از مطالعه خارج شد. فراوانی مطلق موارد مثبت IgM سرخجه برای سال‌های ذکر شده به ترتیب ۱۶، ۲۱ و ۲۰ مورد و فراوانی نسبی آن به ترتیب ۰/۵۹، ۰/۵۰ و ۰/۵۰ درصد و در مجموع برای هر سه سال، ۵۷ مورد (۰/۵۲ درصد) بود (IgG avidity اختصاصی سرخجه در ۲۷ مورد پایین و در ۳۰ مورد بالا بود).

همان طور که ذکر شد، برای تمامی این ۵۷ نمونه، سنجش IgG avidity سرخجه، همچنین بررسی IgM اختصاصی سرخک، پاروویروس B19، EBV و CMV با آزمون ELISA انجام شد که به ترتیب ۷، ۵، ۱ و ۳ مورد برای هر ویروس همچنین، ۲ مورد برای EBV/CMV همزمان یعنی در مجموع ۱۸ مورد مثبت شناسایی شد.

بحث

با این که شناسایی IgM سرمی سرخجه، همچنان بهترین روش غربال‌گری عفونت سرخجه‌ی حاد می‌باشد (۸)، مطالعات نشان می‌دهند که در تشخیص عفونت تک‌گیر سرخجه، تفسیر نتایج مثبت IgM اختصاصی سرخجه، کار چندان راحتی نیست. موارد متعددی از مثبت شدن ELISA در عدم وجود عفونت اثبات شده‌ی سرخجه، می‌تواند به دلایلی چون تولید پایدار IgM و نیز در اثر واکنش متقاطع

با IgM سایر عفونت‌های ویروسی باشد (۹-۷). افتراق این گونه موارد از عفونت اولیه ی سرخجه، در شرایط نزدیک شدن کشور به مرحله‌ی حذف بسیار مهم می‌باشد؛ چرا که در شرایطی که پوشش واکسیناسیون به نسبت مناسبی وجود دارد، ارزش اخباری آزمون ELISA برای عفونت سرخجه کاهش یافته است (۱۱-۱۰).

در همین راستا، شناسایی موارد بثوری با IgM مثبت سرخجه، همچنین افتراق موارد عفونت واقعی سرخجه از سایر عواملی که می‌توانند باعث مثبت شدن IgM و گزارش بیش از موارد واقعی سرخجه باشند، به عنوان هدف مطالعه ی حاضر در نظر گرفته شد تا ارزش اخباری مثبت آزمون IgM سرخجه مورد ارزیابی قرار گیرد.

نتایج حاصل از سنجش IgG avidity سرخجه نشان داد که از مجموع ۵۷ نمونه، ۳۰ مورد دارای High avidity IgG (بیش از ۵۳ درصد) و ۲۷ مورد دارایLow avidity IgG (کمتر از ۵۳ درصد) و یا فاقد IgG بودند. مطالعات نشان می‌دهند حضور Low avidity IgG نشانه‌ی عفونت اولیه‌ی سرخجه می‌باشد (۱۲-۴).

از نظر بررسی وجود IgM اختصاصی سایر ویروس‌ها، از مجموع ۵۷ نمونه، ۱۸ مورد مثبت شناسایی شد که ۷ مورد سرخک، ۵ مورد پارووویروس B19، ۱ مورد EBV، ۳ مورد CMV و ۲ مورد نیز به طور همزمانCMV و EBV مثبت بودند. شایان ذکر است که اساس مثبت در نظر گرفتن نتایج ELISA، میزان OD (Optical density) بوده است.

لازم به ذکر است که در تفسیر نتایج، وضعیت واکسیناسیون فرد و زمان سپری شده از دریافت واکسن نیز در نظر گرفته شد و تمام ۵۷ نمونه‌ی مثبت از نظر IgM سرخجه به صورت زیر تفسیر شد:

عفونت اولیه ی سرخجه تنها در ۹ مورد (۱۵/۸ درصد) بر اساس فقدان IgG سرخجه و یا حضور Low avidity IgG، عدم وجود سابقه‌ی واکسیناسیون و نیز عدم شناسایی حضور IgM اختصاصی سایر ویروس‌های مطالعه شده تأیید گردید.

نتیجه‌ی IgM سرخجه در ۱۸ مورد (۳۱/۶ درصد) بر اساس بالا بودن IgG avidity، حداقل یک بار سابقه‌ی واکسیناسیون و نیز مثبت شدن IgM اختصاصی سایر ویروس‌ها، مثبت کاذب و در اثر واکنش متقاطع با IgM ویروس‌های سرخک، پارووویرس B19، CMV و EBV شناخته شد.

در ۲۰ مورد (۳۵/۰۸ درصد) احتمال طولانی شدن تولید IgM سرخجه پس از دریافت واکسن وجود داشت که در ۱۱ مورد (۱۹/۳ درصد) فاصله‌ی نمونه‌گیری از دریافت واکسن در آن‌ها کمتر از یک سال و Low avidity بود. در ۹ مورد (۱۵/۷۸ درصد) ۶-۱ سال از دریافت واکسن گذشته بود و High avidity مشاهده شد.

شناسایی عامل احتمالی مثبت شدن IgM سرخجه در بقیه ی موارد (۱۰ مورد) با تردید بیشتری همراه بود؛ با این حال، بالا بودن IgG avidity و داشتن سابقه‌ی واکسیناسیون در گذشته‌ی دور (۲۰-۱۰ سال قبل) احتمال واقعی بودن نتایج مثبت IgM سرخجه در این نمونه‌ها را منتفی کرد.

به این ترتیب، با انجام مطالعه ی حاضر و با توجه به نتایج به دست آمده از آن، ارزش اخباری آزمون IgM سرخجه با محاسبه‌ی نسبت موارد مثبت واقعی به کل موارد مثبت، ۱۵/۸ درصد به دست آمد.

مطالعات انجام شده روی نمونه های بثوری در سایر کشورها نیز نتایج مشابه مطالعه‌ی حاضر را نشان دادند. در فنلاند، مطالعه‌ی سبب شناسی بیماری های شبه سرخک- سرخجه پس از واکسیناسیون سراسری نشان داد که اکثر موارد بروز راش مشکوک به سرخک یا سرخجه در کودکانی که قبلا واکسن دریافت کرده بودند، به علت سایر عوامل ویروسی ایجاد شده بود و ابتلای آن‌ها به سرخک و سرخجه، با تشخیص آزمایشگاهی رد شد (۱۳). وجود واکنش متقاطع IgM بین عفونت‌های ویروسی در پژوهش‌های متعددی مشاهده شده است (۱۴).

به عنوان مثال، عفونت با EBV و پارووویروس B19، با تحریک فعال‌سازی پلی‌کلونال سلول B، می‌تواند منجر به ایجاد پاسخ IgM اختصاصی و غیر اختصاصی سرخجه گردد (۱۵). همچنین، واکنش متقاطع IgM عفونت‌های ویروسی مثل CMV و سرخک با IgM سرخجه نیز گزارش شده است (۱۶).

علاوه بر موارد پیش گفته، پایداری طولانی مدت IgM سرخجه (پس از عفونت طبیعی یا در اثر واکسیناسیون) که گاهی تا ۶ سال نیز مشاهده شده است، می تواند یکی از علل ایجاد اختلال در تشخیص عفونت حاد سرخجه باشد (۸).

در پایان، با جمع‌بندی نتایج این مطالعه، ارزش اخباری آزمون ELISA برای IgM ۱۵/۸ درصد محاسبه گردید و نشان داده شد که به دلیل پوشش مناسب واکسیناسیون در کشور، بخش قابل توجهی از موارد مثبت IgM سرخجه در اثر عوامل دیگری به جز ابتلا به عفونت حاد سرخجه ایجاد می‌شود. بنا بر این، برای غربال‌گری سرخجه، نباید تنها به نتیجه‌ی مثبت IgM اکتفا کرد و جهت تأیید، به ویژه در خانم‌های باردار به منظور ممانعت از سقط‌های بی‌مورد، آزمایش‌های تکمیلی لازم است که مهم‌ترین آن‌ها، بررسی IgG avidity اختصاصی سرخجه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از تمامی کارکنان مرکز ملی سرخک و سرخجه‌ی کشوری واقع در گروه ویروس‌شناسی دانشکده‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران سپاسگزاری می‌گردد. این پژوهش با گرانت شماره‌ی ۲۳۶۶۹ دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

References

1. Berger BE, Omer SB. Could the United States experience rubella outbreaks as a result of vaccine refusal and disease importation? Hum Vaccin 2010; 6(12): 1016-20.
2. Esteghamati A, Gouya MM, Zahraei SM, Dadras MN, Rashidi A, Mahoney F. Progress in measles and rubella elimination in Iran. Pediatr Infect Dis J 2007; 26(12): 1137-41.
3. Usonis V, Anca I, Andre F, Chlibek R, Cizman M, Ivaskeviciene I, et al. Rubella revisited: where are we on the road to disease elimination in Central Europe? Vaccine 2011; 29(49): 9141-7.
4. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. Clin Vaccine Immunol 2007; 14(5): 644-7.
5. Khorrami SM, Mokhtari-Azad T, Yavarian J, Nasab GS, Naseri M, Jandaghi NZ. The etiology of Rubella IgM positivity in patients with rubella-like illness in Iran from 2011 to 2013. J Med Virol 2015; 87(11): 1846-52.
6. Pandolfi E, Chiaradia G, Moncada M, Rava L, Tozzi AE. Prevention of congenital rubella and congenital varicella in Europe. Euro Surveill 2009; 14(9): 16-20.
7. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Jelyani KN, Esteghamati A, Hagh-goo A, et al. Distinguishing between primary infection and reinfection with rubella vaccine virus by IgG avidity assay in pregnant women. East Mediterr Health J 2009; 15(1): 94-103.
8. Best JM. Rubella. Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12(3): 182-92.
9. de Paschale M, Manco MT, Paganini A, Agrappi C, Mirri P, Cucchi G, et al. Rubella antibody screening during pregnancy in an urban area of Northern Italy. Infect Dis Rep 2012; 4(1): e17.
10. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Steinhagen K, Scheper T, Meyer W, Bartelt U, et al. Diagnosis of recent primary rubella virus infections: significance of glycoprotein-based IgM serology, IgG avidity and immunoblot analysis. J Virol Methods 2011; 174(1-2): 85-93.
11. Hamkar R, Jalilvand S, Mokhtari-Azad T, Nouri JK, Dahi-Far H, Soleimanjahi H, et al. Assessment of IgM enzyme immunoassay and IgG avidity assay for distinguishing between primary and secondary immune response to rubella vaccine. J Virol Methods 2005; 130(1-2): 59-65.
12. Bottiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. Clin Diagn Virol 1997; 8(2): 105-11.
13. Thomas HI, Barrett E, Hesketh LM, Wynne A, Morgan-Capner P. Simultaneous IgM reactivity by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B19 and rubella infection. J Clin Virol 1999; 14(2): 107-18.
14. Ang LW, Chua LT, James L, Goh KT. Epidemiological surveillance and control of rubella in Singapore, 1991-2007. Ann Acad Med Singapore 2010; 39(2): 95-101.
15. Dimech W, Panagiotopoulos L, Marler J, Laven N, Leeson S, Dax EM. Evaluation of three immunoassays used for detection of anti-rubella virus immunoglobulin M antibodies. Clin Diagn Lab Immunol 2005; 12(9): 1104-8.
16. Andrus JK, de Quadros CA. Recent advances in immunization. 2nd ed. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2006. p. 113.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 33, No. 360, 4th Week, January 2016

Received: 07.10.2015

Accepted: 25.11.2015

Positive Predictive Value of IgM Detection in Diagnosis of Acute Rubella Infection

Seyed-Mahmood Seyed-Khorrami MSc[1], Talat Mokhtari-Azad DVM, MPH, PhD[2], Jila Yavarian MD, PhD[3], Nahid Moghadam-Nia[4], Azadeh Shadab[1], Fatemeh Adjaminezhad-Fard[1], Azam Sabouri MSc[5], Fatemeh Saadatmand[1], Nazanin-Zahra Shafiei-Jandaghi PhD[3]

Short Communication

Abstract

Background: Rubella vaccination is essential due to the relationship between the primary infection and congenital abnormalities. Detection of IgM is the most common method of diagnosing acute rubella infection. In Iran, no rubella outbreak has been reported after the global vaccination; although positive rubella IgM cases have been detected. Approaching elimination of a viral infection, its incidence rate and the positive predictive value (PPV) of the diagnostic test would be reduced. Recently, adequate vaccination coverage leads to a reduction in rubella incidence, in such a situation this study estimated the PPV of rubella specific IgM.

Methods: Serum samples from cases with fever and rash, during three tandem years were collected from all over the country. To evaluate the PPV of IgM detection in acute rubella infection diagnosis, all the sera were subjected to IgM detection, then all IgM positive cases were evaluated via IgG avidity assay.

Findings: The PPV of IgM detection test to detect acute rubella infection was 15.8%.

Conclusion: In conclusion, giving the appropriate immunization coverage in the country, the PPV of detecting rubella IgM was low. Therefore, diagnosis of acute rubella infection should not be confirmed only based on IgM positive result.

Keywords: Acute rubella infection, IgM detection, Positive predictive value

Citation: Seyed-Khorrami SM, Mokhtari-Azad T, Yavarian J, Moghadam-Nia N, Shadab A, Adjaminezhad-Fard F, et al. **Positive Predictive Value of IgM Detection in Diagnosis of Acute Rubella Infection.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(360): 2049-53

1- Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Professor, National Laboratory for Measles/Rubella AND Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Assistant Professor, Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- MSc Student, Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5- Department of Vaccine-Preventable Diseases, Center of Diseases Control, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran
Corresponding Author: Nazanin-Zahra Shafiei-Jandaghi PhD, Email: nz-shafiei@tums.ac.ir