

دکتر کامیار مصطفوی‌زاده^۱، دکتر حسن صالحی، دکتر رضا ایمانی، دکتر محمدرضا حقایق

چکیده مقاله

مقدمه. این مطالعه به منظور بررسی سطح ایمنی ۵ سال پس از واکسیناسیون هپاتیت B به اجرا در آمده است.

روشها. در این مطالعه تعداد ۳۹۴ کودک متولد ۱۳۷۱/۷/۱ تا ۱۳۷۲/۶/۳۱ که واکسن هپاتیت B را دریافت کرده بودند انتخاب و سرم آنها از نظر وجود یا عدم وجود آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن سطحی ویروس موجود در واکسن مورد آزمایش قرار گرفت.

نتایج. از تعداد ۳۹۴ کودک مورد مطالعه تعداد ۱۴۲ نفر (۳۶٪) آنتی‌بادی منفی داشتند. این افراد از نظر تئوری در مقابل عفونت با ویروس هپاتیت B حساس هستند.

بحث. این مطالعه نشانه دهنده این است که درصد بالایی از افراد واکسینه شده، ۶-۵ سال بعد از واکسیناسیون ایمنی کافی ندارد. این مطالعه یک پایه برای ادامه بررسیها برای تأیید نتایج بدست آمده و تعیین ریسک عفونت در افراد با تیتراژ منفی و لزوم استفاده از دوز بوستر خواهد بود.

● واژه‌های کلیدی: هپاتیت B، واکسیناسیون، ایمنی، کودکان، شهرکرد.

مقدمه

عفونت با ویروس هپاتیت B یکی از مشکلات عمده بهداشتی در سطح دنیا است. بیش از دو میلیارد نفر از جمعیت جهان به این بیماری مبتلا شده که حدود ۴۰۰ میلیون نفر آنها ناقل ویروس هستند. این ناقلین منبع اصلی انتشار ویروس در جامعه بوده و هر ساله حداقل یک میلیون مرگ ناشی از هپاتیت B رخ می‌دهد (۱، ۲).

در کشور ما بطور متوسط حدود ۳٪ مردم ناقل ویروس هستند (۳، ۴). ابتلا به این ویروس نه تنها در مرحله حاد بیماری باعث صرف هزینه‌های سنگین اقتصادی، اجتماعی و انسانی خواهد شد بلکه ازمان بیماری نیز خطراتی نظیر ابتلا به بیماری مزمن کبدی، سیروز و سرطان کبد را بدنبال خواهد داشت (۱، ۲). در سال ۱۹۸۲ اولین واکسن هپاتیت B (نوع پلاسمایی) به بازار عرضه شد و در سال ۱۹۸۶ واکسنی که بروش مهندسی ژنتیک از نوع مخمر تهیه شده بود وارد بازار شد (۱-۳).

در ابتدا این واکسن بعلت قیمت بالا فقط در جمعیت‌های در معرض خطر استفاده می‌شد اما بعد از آن برای کودکان نیز توصیه شد. برنامه واکسیناسیون در کشور ما از سال ۱۳۷۱ شروع شده و واکسن در سه نوبت آغاز تولد، ۱/۵ و ۹ ماهگی تزریق می‌شود. واکسن مورد استفاده در کشور ما

از نوع ساخته شده به روش مهندسی ژنتیک می‌باشد که بصورت داخلی عضلانی به مقدار یک میلی‌لیتر تزریق می‌شود (۶، ۷).

این واکسن حاوی ذرات آنتی‌ژن سطحی ویروس می‌باشد و در فرد گیرنده باعث تولید آنتی‌بادی بر علیه آن خواهد شد. تحقیقات نشان می‌دهد که بعد از یک دوره واکسیناسیون، ایمنی زایی حدود ۸۵ تا ۹۵٪ می‌باشد که این میزان بلافاصله و یا مدتی کوتاه بعد از واکسیناسیون بوده و با گذشت زمان تیتراژ آنتی‌بادی سیر نزولی خواهد داشت (۱، ۳).

در این مطالعه، سطح آنتی‌بادی در مقابل واکسن هپاتیت B بعد از یک دوره ۵ تا ۶ سال از تزریق واکسن بررسی شده است.

روشها

این مطالعه توصیفی-مقطعی در سال ۷۹-۱۳۷۸ در شهرستان شهرکرد در جمعیت کودکان آغاز ورود به دبستان انجام شده است. نمونه‌های مورد بررسی بر اساس روش تصادفی ساده انتخاب شدند. از میان کودکان متولد ۱۳۷۱/۷/۱ تا ۱۳۷۲/۶/۳۱ در شهرستان شهرکرد برای تحقق اهداف مطالعه، تعداد نمونه لازم ۳۹۴ نفر برآورد شد.

مطالعه در مراکز سنجش سلامت کودکان بدو ورود به دبستان شروع شد و پس از مراجعه کودکان و انتخاب نمونه مورد نیاز پرسشنامه‌ای مشتمل بر ۱۰ سؤال شامل مشخصات فردی، جنس، وزن موقع تولد (بر اساس کارت مراقبت کودک)، روند رشد کودک در فاصله سنی صفر تا ۶ سال، وجود بیماری مزمن در کودک، زمان تزریق واکسن و تعداد تزریق واکسن تنظیم و تکمیل شد.

سه میلی‌لیتر خون از هر کودک گرفته شد و پس از جدا سازی سرم نمونه‌ها، در شرایط زنجیره سرد سرماها به مرکز انتقال خون اصفهان منتقل شد. با استفاده از روش الیزا، تیتراژ آنتی‌بادی بر حسب میلی واحد بین‌المللی (MIU) تعیین شد. مقدار آنتی‌بادی زیر ۱۰ میلی واحد بین‌المللی بعنوان تیتراژ منفی و مقدار ۱۰ و بالای ۱۰ واحد بین‌المللی بعنوان تیتراژ مثبت اعلام شد.

نتایج

افرادی که در این مطالعه شرکت داده شدند شامل ۲۱۱ نفر پسر و ۱۸۳ نفر

۱ - گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی استان اصفهان، اصفهان.

جدول ۱. فراوانی پاسخ آنتی‌بادی بر حسب جنس، زمان تزریق واکسن، وزن موقع تولد، تعداد تزریق واکسن و محل سکونت در افراد مورد مطالعه

پاسخ آنتی‌بادی	مثبت (%)	منفی (%)	کل (%)
● جنس			
دختر	۱۲۴ (۶۷/۸)	۵۹ (۳۲/۳)	۱۸۳ (۴۶/۳)
پسر	۱۲۸ (۶۱)	۸۳ (۳۹)	۲۱۱ (۵۲/۶)
● زمان تزریق واکسن			
طبق برنامه	۲۴۲ (۶۲/۳)	۱۳۵ (۳۵/۷)	
با تأخیر	۹ (۵۶)	۷ (۴۴)	
● وزن موقع تولد			
۲-۲/۵ کیلوگرم	۱۵ (۵۶)	۱۲ (۴۴)	
۲/۵-۳ کیلوگرم	۱۰۸ (۶۴)	۶۲ (۲۶)	
بیشتر از ۳ کیلوگرم	۱۲۹	۶۹ (۳۴/۸)	
● تعداد تزریق واکسن			
یک بار	۱	۱	۲
دو بار	-	۱	۱
سه بار	۲۵۱	۱۴۰	۳۹۱
● محل سکونت			
شهر	۱۱۷ (۶۲/۳)	۶۸ (۳۶/۷)	۱۸۵
روستا	۱۳۵ (۶۴/۶)	۷۴ (۳۵/۴)	۲۰۹

از این تعداد ۷ مورد پاسخ منفی داشتند (جدول ۱).

در مطالعه‌ای در سوئیس واکسن نو ترکیب یک دوز بکار رفت و بعد از ۴ سال تیتراژ آنتی‌بادی در ۵۹٪ افراد منفی بود اما با یک دوز واکسن بوستر درصد حفاظتی به بالای ۹۵٪ رسید (۱۶).

در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۹ در چین پس از ۹ سال اثر بخشی واکسن پلاسمایی مورد بررسی قرار گرفت که ۶۵/۳٪ تیتراژ محافظت کننده داشتند (۱۷). نکته مهمی که در این مطالعه به آن توجه شد نقش اساسی و مهم تیتراژ آنتی‌بادی در سال اول بعد از واکسیناسیون در ادامه بقای تیتراژ آنتی‌بادی بوده است. در این مطالعه نقش بوسترهای طبیعی نیز در بقای تیتراژ آنتی‌بادی در حد حفاظت کننده مطرح شد (۱۷).

در مطالعه دیگری در چین نشان داده شد که کودکان متولد سال ۱۹۸۶ که واکسینه شده بودند و هر ساله و به مدت ۱۱ سال از نظر تیتراژ آنتی‌بادی مورد آزمایش قرار گرفتند بعد از این مدت ۸۵٪ افراد تیتراژ مثبت داشتند (۱۸). در کشور ما مطالعات معدودی فقط در محدوده بررسی ایمنی زایی واکسن با فاصله کوتاه بعد از دریافت واکسن انجام شده است (۱۰).

نتایج مطالعه نشان داد که ۳۶٪ کودکان علی‌رغم دریافت سه دوز واکسن بعد از یک دوره ۵ تا ۶ ساله، تیتراژ آنتی‌بادی در حد حفاظت کننده علیه بیماری هپاتیت B ندارند. در بررسی تفکیکی، عواملی مانند جنس، دفعات تزریق واکسن، زمان تزریق واکسن بر اساس جدول زمان بندی برنامه گسترش ایمن سازی و محل سکونت در نتیجه دخالت دارند. اگرچه فاکتوری مانند جنس کودک قابل تغییر نیست، اما با اجرای برنامه‌های دقیق می‌توان در فاکتورهای دیگر دخالت کرده و باعث بهبود پاسخ آنتی‌بادی شد.

دختر بوده‌اند (جدول ۱). از مجموع ۳۹۴ نفر کودک مورد آزمایش، تعداد ۱۴۲ نفر (۳۶٪) پاسخ منفی داشتند. همچنین در بررسی تفکیکی جنس موارد منفی در دختران ۳۲/۳٪ و در پسران ۳۹٪ محاسبه شد.

در این مطالعه فراوانی پاسخ آنتی‌بادی بر حسب وزن موقع تولد کودک نیز مورد توجه قرار گرفت. در کل جمعیت مورد بررسی، کودک با وزن موقع تولد زیر ۲ کیلوگرم وجود نداشت. در افراد با وزن ۲ تا ۲/۵ کیلوگرم، ۶۱ مورد (۳۶٪) و در افراد با وزن بالای ۳ کیلوگرم ۶۹ مورد (۳۴/۸٪) پاسخ منفی داشتند (جدول ۱). تعداد دفعات تزریق واکسن در ایجاد ایمنی تأثیر دارد. از میان جمعیت مورد مطالعه فقط دو نفر یک نوبت و یک نفر دو نوبت واکسن گرفته بودند (جدول ۱).

تعداد ۱۸۵ نفر از کودکان ساکن شهر بودند که موارد منفی در اینها ۶۸ مورد (۳۶/۷٪) بود. تعداد ۲۰۹ نفر ساکن روستا بوده‌اند که موارد منفی ۷۴ مورد (۳۵/۴٪) بود (جدول ۱).

بحث

واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B حدود ۸۵ تا ۹۵٪ مصونیت ایجاد می‌کند و طبق توصیه سازمان جهانی بهداشت باید واکسن به تمام نوزادان و کودکان تلقیح شود بر اساس بعضی از مطالعات ۵ تا ۱۵٪ افراد در جوامع مختلف آنتی‌بادی کافی علیه این واکسن پیدا نمی‌کنند.

سن بالاتر از ۵۰ سال، بیماری زمینه‌ای همراه با ضعف ایمنی، عفونت HIV، عوامل ژنتیک مثل HLA، تزریق واکسن در سرین، یخ زدگی واکسن، داروهای ایمنوساپرسیو، تزریق زیر جلدی واکسن، مصرف سیگار، چاقی بیش از حد و کوتاه بودن فواصل تزریق از دلایل پاسخ ناکافی به واکسن بر شمرده شده است (۳).

برای تعیین اثربخشی و ایمنی زایی واکسن هپاتیت B مطالعات مختلفی در نقاط مختلف جهان انجام شده است. در مطالعه‌ای در تایوان در کودکان متولد شده از مادران HBeAg مثبت بعد از ۱۰ سال از گذشت واکسیناسیون حدود ۳۳٪ موارد تیتراژ محافظت کننده نداشته‌اند (۱۳).

در مطالعه دیگر در یک بررسی ۵ ساله، کودکانی که دو دوز واکسن در نوبتهای صفر و ۶ ماه بعد از آن دریافت داشتند حدود ۱۱٪ تیتراژ منفی آنتی‌بادی داشتند که در این مطالعه کاهش واضح تیتراژ آنتی‌بادی در طی ۵ سال در تمام جمعیت وجود داشت (۱۴).

در مطالعه‌ای در چین بعد از واکسیناسیون با واکسن پلاسمایی بعد از ۱۵ سال بررسی، حدود ۵۰٪ کودکان مورد مطالعه تیتراژ محافظت کننده آنتی‌بادی نداشتند. نکته مهم در مطالعه مزبور مقایسه افراد با تیتراژ منفی با افراد کنترل برای ابتلا به بیماری هپاتیت B بود، که نشان داد عفونت در افراد واکسینه شده با تیتراژ منفی حدود ۳/۰٪ بوده است، که خیلی کمتر از مواردی است که فرد هیچ واکسنی نگرفته باشد (۱۵).

فراوانی پاسخ آنتی‌بادی بر حسب زمان تزریق واکسن نیز بررسی شد. از کل نمونه‌های مورد بررسی ۱۶ مورد با تأخیر واکسن دریافت کرده بودند که

بررسی شده و در مورد تجویز دوز بوستر در آینده تصمیم‌گیری شود. تا انجام مطالعات و اثبات وجود یا عدم حساسیت این افراد در مقابل بیماری، توصیه‌های پیشگیری و تجویز دوز بوستر در افراد در معرض خطر منطقی بنظر می‌رسد.

قدردانی و تشکر

نویسندگان مقاله از معاون محترم بهداشتی و مسؤولین و کارشناسان واحدهای مبارزه با بیماریها و بهداشت مدارس مرکز بهداشت و مسؤولین آموزش و پرورش استان چهار محال و بختیاری و همچنین مسؤولین و کارشناسان سازمان انتقال خون اصفهان که در اجرای این مطالعه ما را یاری دادند قدردانی و تشکر می‌نمایند.

در این مطالعه موضوع افت تیتراژ آنتی‌بادی مثل سایر مطالعات، تأیید شده است و از طرفی با توجه به مطالعات انجام شده نتایج، تفاوت فاحشی با نتیجه این مطالعه ندارد. در صورت وجود تفاوتها می‌توان این احتمال را مطرح نمود که فاکتورهایی مثل ژنتیک، محیط جغرافیایی و نوع واکسن در این مسأله دخالت دارند.

برای تعمیم نتایج این مطالعه لازم است مطالعات دیگر و با وسعت بیشتر در سطح کشور انجام شود. در ادامه این طرح لازم است موارد منفی پیگیری شده و علت افت آنتی‌بادی و یا عدم پاسخ به واکسن مورد بررسی و تحقیق قرار گیرد. و بالاخره در ادامه این مطالعه ضروری بنظر می‌رسد در طی مطالعات آینده‌نگر و مورد شاهدهی حساسیت افراد واکسینه شده قبلی که در حال حاضر تیتراژ منفی و یا مثبت دارند و در مقابل بیماری هیپاتیت B

مراجع

- 1- Williams SR. Hepatitis B virus HDV. in: Mandell, Douglas, Bennett. Practice and principles of infectious diseases. Philadelphia, Churchill Livingstone Co. 2000: 1652-78.
- 2- Dienstag Isslebacher. Acute viral Hepatitis. in: Fauci As, Braunwald E, Isslebacher Kg. Harrison's principles of Internal Medicine. 14th Ed. New York, Grow Hill 1998; 1677-92.
- ۳- ملک زاده، ر، خطیبیان م، رضوان ح. هیپاتیت ویروسی در ایران و جهان. مجله علمی نظام پزشکی. ۱۳۷۶ دوره یازدهم صفحه ۱۸۶.
- ۴- رضوان ح. اپیدمیولوژی هیپاتیت ویروسی در ایران. سمپوزیوم بین‌المللی هیپاتیت، سازمان انتقال خون ایران، تهران آذر ماه ۱۳۷۲.
- ۵- امینی م. اپیدمیولوژی هیپاتیت‌ها در ایران. کتاب خلاصه مقالات کنگره جغرافیایی، شیراز اردیبهشت ۷۶-۴۳.
- ۶- علیزاده ب، ملک‌زاده ر. علل هیپاتیت مزمن در تهران. کتاب خلاصه مقالات نهمین کنگره جامعه متخصصین داخلی، تهران ۱۳۷۷.
- ۷- فروزنده ب. سرواپیدمیولوژی هیپاتیت B و نقش آن در ایجاد بیماریهای مزمن کبدی و سرطان در ایران. مجله نظام پزشکی ۱۳۷۱؛ ۱۱: ۲۴۱.
- ۸- اداره کل مبارزه با بیماریها. استراتژی ایمن سازی هیپاتیت B. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ۱۳۷۴.
- ۹- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. برنامه گسترش ایمن سازی ۱۳۷۶.
- ۱۰- رضایی ع. بررسی ایمنی زای واکسن هیپاتیت B در دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. مجله پژوهش در علوم پزشکی ۱۳۷۶؛ ۴(۱): ۷.
- 11- Abram B. Control of communicable Diseases in man. 15th Ed. American public health association 1990: 196-212.
- 12- MC. Derinott AB. HLA influence the Immune Response to a HBV. Vaccine 1999; 28(17): 330-9.
- 13- Huang LM. Long term response to HBV vaccine and response to booster in children born to mother with HBEAG. Hepatology 1999; 29(3): 854-9.
- 14- Tsega E. Ab level in Ethiopian children 5 years after vaccination with two different doses of HBV vaccine. Gan J Gastroentrol 1998; 12(1): 57-60.
- 15- Institute of Basic medical science. Long term efficacy of plasma derived HBV vaccine: a 15 years follow up study among chines children. Vaccine 1999; 17: 20-21.
- 16- Vistrom J. Booster vaccination with recombinant HBV Vaccine, 4 years after priming with one single dose. Vaccine 1999; 17(17): 216-219.
- 17- XU H. Evaluation of the effectiveness nine years after primary immunization with local produced plasma derived vaccine. Chine 1998; 32(4): 205-7.
- 18- Lin X. Long term efficacy study of HBV vaccination in newborn result of 11 years follow up. Chung Hwa Chine 1998; 20(3): 174-7.