

## بررسی خاصیت ایمنی زائی واکسن هپاتیت B در بیماران هموفیلی مبتلا به هپاتیت C در شهرستان اصفهان\*

دکتر اصغر قائمی<sup>۱</sup>، دکتر محمد حسن پرند، دکتر عباسقلی امینی، عباسعلی پورآذر، دکتر رامین ایرانپور، دکتر حمید هورفر

### چکیده مقاله

**مقدمه.** به نظر می‌رسد خاصیت ایمنی زائی واکسن هپاتیت B در مبتلایان به هپاتیت C، کمتر از افراد غیر مبتلا باشد از طرفی بیماران هموفیلی به علت دریافت فاکتورهای انعقاد در معرض ابتلا به هپاتیت B هستند و بسیاری از آنها هم به هپاتیت C مبتلا شده‌اند. جهت بررسی ایمنی زائی واکسن هپاتیت B مطالعه‌ای بروی بیماران هموفیلی مبتلا به هپاتیت C انجام شد.

**روشها.** ۳۳ نفر از افراد هموفیلی HCV منفی و ۳۷ نفر از افراد هموفیلی HCV مثبت انتخاب شدند. افراد انتخاب شده سن زیر ۳۵ سال داشتند و مبتلا به هپاتیت B نبودند و در سه سال اخیر واکسن هپاتیت B دریافت کرده بودند (سه دوز واکسن با دوز ۴۰ میکروگرم). از هر دو گروه مورد مطالعه، HBSAb چک شد تا سطح آنتی بادی سرم در دو گروه مقایسه گردد.

**نتایج.** پاسخ آنتی بادی به واکسن، در گروه HCV مثبت ۹۴/۶٪ و در گروه HCV منفی ۹۱٪ بود که تفاوت حاصله معنی‌دار نیست  $P=0/445$ . این عدم تفاوت در گروه زیر ۱۸ سال و در گروه ۱۸ - ۳۵ سال نیز وجود داشت.

**بحث.** این عدم تفاوت می‌تواند ناشی از تزریق واکسن با دوز زیاد و یا کوتاه بودن زمان ابتلا به هپاتیت C باشد. (به طور متوسط ۳/۱ سال).

● واژه‌های کلیدی: هپاتیت B - هپاتیت C - واکسن هپاتیت B

### مقدمه

هپاتیت B عفونت مزمن هپاتیت B، در ۵٪ جمعیت جهان دیده می‌شود، این عفونت یک علت مهم هپاتیت مزمن، سیروز و هیپاتو سلولار کارسینوما است و باعث بیش از یک میلیارد مرگ در سال می‌شود (۱). در ایران به طور متوسط ۳٪ مردم ناقل ویروس هستند که در استانهای مختلف متفاوت است (۲). با توجه به اینکه درمان این بیماری موفقیت‌آمیز نیست، باید از ابتلای افراد به آن جلوگیری کرد که به این منظور از واکسیناسیون استفاده می‌شود. شایعترین راه انتقال آن در کودکان، انتقال از مادر به نوزاد است (۳). شایعترین راه انتقال آن در بزرگسالان، انتقال جنسی است (۱). یکی از گروههای پر خطر برای ابتلا، به هپاتیت B دریافت کنندگان محصولات خونی هستند (۱).

هپاتیت C. ویروس هپاتیت C از سال ۱۹۸۹ شناخته شد. شیوع آن در

آمریکا ۱/۸٪ جمعیت عمومی است. این بیماری شایعترین علت Post transfusion Hepatitis است (۱). شایعترین راه انتقال آن Drug Abuse است (۱). این بیماری نسبت به هپاتیت B سیر آهسته‌تری دارد ولی در مواردی مثل مصرف الکل؛ سرکوب ایمنی و عفونت با HIV و HBV سیر بیماری سریعتر می‌شود (۱). برای جلوگیری از پیشرفت بیماری به سیروز کبدی باید عوامل خطر را بر طرف کرد. از جمله اینکه افراد مبتلا علیه هپاتیت B و A واکسینه شوند (۳).

واکسن هپاتیت B. این واکسن HBSAg خالص و غیر فعال می‌باشد که یا از طریق پلاسما ی فرد ناقل مزمن و یا از طریق Recombinant DNA از Yeast تهیه می‌شود. (۴). این واکسن برای تمام شیرخواران و برای افراد پر خطر (از نظر ابتلا به هپاتیت B) استفاده می‌شود (۴). دوز واکسن در صورتی که از نوع Engerix - B باشد ۱۰ میکروگرم برای افراد زیر ۱۹ سال و ۲۰ میکروگرم برای بالای ۱۹ سال است. و در صورتیکه از Hepatovax استفاده شود نصف این مقدار خواهد بود. دوز واکسن برای افراد با نقص ایمنی و افراد همودیالیزی برای هر دو نوع واکسن ۴۰ میکروگرم می‌باشد (۴). بعضی عوامل مثل نقص ایمنی، سن بالا، نارسائی کلیه بیماری کبدی، چاقی و مصرف دخانیات، باعث کاهش تولید آنتی بادی می‌شوند (۴). به نظر می‌رسد ابتلا به هپاتیت C نیز یکی از این عوامل باشد. به عنوان مثال در یک مطالعه، پاسخ آنتی بادی بعد از تزریق سه دوز واکسن با دوز معمولی در ۹۱٪ افراد HCV منفی ایجاد شده است در حالیکه در ۶۹٪ افراد HCV مثبت آنتی بادی ایجاد شده است. (۵). در مطالعه دیگری که در آن از ۴ دوز واکسن با دوز بالا استفاده شده است تفاوتی بین افراد HCV مثبت و HCV منفی دیده نشده است. (۶). ولی در یک مطالعه دیگر علیرغم استفاده از ۴ دوز واکسن با دوز دو برابر پاسخ آنتی بادی در گروه HCV مثبت کمتر از HCV منفی بوده (۳۷/۵٪ در مقابل ۷۹/۴٪) (۷).

این مطالعه جهت اثبات یارد مطلب فوق انجام شده است و چون افراد هموفیلی از گروه پر خطر برای ابتلا به هپاتیت B می‌باشند، این مطالعه بر روی افراد هموفیلی انجام شد تا در صورت کافی نبودن پاسخ آنتی بادی در

\* این طرح با شماره ۷۹۰۶۲ در دفتر هماهنگی امور پژوهش ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱- گروه کودکان - دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان، اصفهان

افراد HCV مثبت، پیشنهاد تغییر در روش واکسیناسیون این گروه انجام شود.

### روشها

با مراجعه به پرونده‌های موجود در کانون هموفیلی اصفهان (بیمارستان سیدالشهداء) ۳۳ نفر فرد HCV منفی و ۳۷ نفر فرد HCV مثبت انتخاب شدند. افراد انتخاب شده کسانی بودند که زیر ۳۵ سال سن داشتند و مبتلا به هپاتیت B نبودند و واکسیناسیون کامل هپاتیت B در مورد آنها انجام شده بود. یعنی سه دوز واکسن در ماه‌های ۰ و ۱ و ۶ و به صورت عضلانی و با دوز ۴۰ میکرو گرم. (P.O.Box 6162 Havana Cuba Heber Biotec, S.A.) Heberbiovac HB دریافت نموده بودند و بیشتر از سه سال از آخرین واکسن آنها نگذشته بود. زمان تزریق واکسن این افراد از روی کارت واکسن به دست آمد. همچنین اطلاعات مربوط به مدت ابتلا به هپاتیت C، روش اثبات هپاتیت C و سطح ALT سرم از پرونده این افراد استخراج گردید و در پرسشنامه تحقیقاتی ثبت شد. سپس لیست این افراد در اختیار پزشک درمانگاه بیمارستان قرار گرفت و این افراد در هنگام مراجعه اتفاقی به درمانگاه (جهت گرفتن فاکتور انعقادی و یا خدمات دیگر) مورد معاینه بالینی بخصوص از نظر ایکتر و بزرگی کبد قرار گرفتند و از هر یک از این افراد ۳cc خون گرفته شد) و سرم آن جدا شده و فریز گردید و نمونه‌ها به آزمایشگاه سازمان انتقال خون اصفهان ارسال شد و سطح HBS Ab اندازه‌گیری شد (Hepanosticka Anti HBs Organon Teknika)

مشخصات افراد مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آورده شده است. سطح HBS Ab به صورت عدد اعلام شد که به صورت Negative (از  $< 10$  mIU/ml) و Low Positive (از  $100 - 10$  mIU/ml) و high Positive (از  $> 100$  mIU/ml) تقسیم بندی گردید. سپس نتایج حاصله بر اساس نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل آماری گردید.

### نتایج

در گروه HCV منفی ۳۰ نفر از ۳۳ نفر (۹۱٪) پاسخ آنتی بادی پیدا کرده بودند. در گروه HCV مثبت ۳۵ نفر از ۳۷ نفر (۹۴/۶٪) پاسخ آنتی بادی پیدا کرده بودند که تفاوت حاصله معنی‌دار نمی‌باشد.  $P=0/445$ . این نتایج در جدول شماره ۲ آورده شده است.

در افراد زیر ۱۸ سال پاسخ آنتی‌بادی در ۹۰/۵٪ افراد HCV منفی و ۹۴/۴٪ افراد HCV مثبت ایجاد شده بود که تفاوت حاصله معنی‌دار نیست.  $PV=0/599$

در افراد ۱۸ - ۳۵ ساله پاسخ آنتی بادی در ۹۱/۷٪ افراد HCV منفی و ۹۴/۸٪ افراد HCV مثبت ایجاد شده بود که تفاوت حاصله معنی‌دار نیست.  $PV=0/632$

جدول ۱: مشخصات افراد مورد مطالعه

HCV مثبت	HCV منفی	مشخصات
۳۷ نفر	۳۳ نفر	تعداد
۱۷/۹ (۷-۳۰)	۱۴/۳ (۳-۲۹)	متوسط سن (سال)
٪۹۱	٪۹۷	جنس: مرد
٪۹	٪۲	زن
۱۹ ماه	۳۰ ماه	فاصله از آخرین واکسن
۴۷/۴ (۸-۱۵/۱)	۱۸/۶ (۷-۳۵)	ALT
-	-	زردی بالینی
۲/۱ (۲-۵)	-	هپاتیت C: - مدت ابتلا
٪۷۱/۵	-	EIA -
٪۲۸/۵	-	PCR یا RIBA -

جدول ۲: فراوانی نسبی پاسخ آنتی بادی علیه آنتی ژن سطحی ویروس

هپاتیت B به تفکیک ابتلا یا عدم ابتلا به HCV			
پاسخ آنتی‌بادی HCV	پاسخ منفی	پاسخ مثبت	کل
HCV مثبت	۲	۲۵	۲۷
	٪۵/۴	٪۹۴/۶	٪۱۰۰
HCV منفی	۳	۳۰	۳۳
	٪۹/۱	٪۹۰/۹	٪۱۰۰
کل	۵	۶۵	۷۰
	٪۷/۱	٪۹۲/۹	٪۱۰۰

### بحث

در این مطالعه پاسخ آنتی بادی به واکسن هپاتیت B ۹۳٪ بود که پاسخ خوبی محسوب می‌شود ولی تفاوت معنی داری بین گروه HCV مثبت و HCV منفی از نظر پاسخ آنتی بادی دیده نشد. فاکتور سن هم تأثیری نداشت. با توجه به اینکه بیش از ۹۰٪ افراد هر دو گروه جنس مذکر بودند (چون بیماری هموفیلی بیماری جنس مذکر است و به طریق وابسته به جنس مغلوب منتقل می‌شود) تأثیر فاکتور جنس مطرح نبود.

برای این عدم تفاوت بین دو گروه مورد مطالعه می‌توان دلایل ذیل را مطرح نمود:

- ۱ - ممکن است مطابق بعضی مطالعات انجام شده واقعاً تفاوتی بین دو گروه وجود نداشته باشد یعنی پاسخ آنتی بادی در گروه HCV مثبت همانند گروه HCV منفی باشد.
- ۲ - علت عدم تفاوت مدت کوتاه ابتلا به هپاتیت C در افراد این مطالعه باشد که به طور متوسط ۳/۱ سال بود یعنی کاهش پاسخ آنتی بادی فقط در افراد HCV مثبت که ابتلای طولانی مدت به هپاتیت C (مثلاً بالای ۱۰ سال) داشته باشند دیده شود.

تا در صورت کافی نبودن پاسخ آنتی بادی، در تمام افراد HCV مثبت (اعم از هموفیلی و غیرهموفیلی) واکسن با دوز دو برابر تزریق شود و ایمنی کافی در مقابل عفونت HBV در آنها ایجاد شود.

### تشکر و قدردانی

از مسئولین کانون هموفیلی اصفهان، پرسنل درمانگاه تالاسمی و هموفیلی بیمارستان سیدالشهدا، ریاست و پرسنل آزمایشگاه بیمارستان سیدالشهدا، و ریاست و پرسنل سازمان انتقال خون اصفهان (آقای حریری - دکتر علیزاده و آقای فاتحی فر) تشکر و قدردانی می‌شود.

۳ - علت عدم تفاوت استفاده از واکسن با دوز بالا باشد. یعنی در صورتیکه افراد HCV مثبت با دوز معمول واکسن دریافت کنند پاسخ آنتی بادی آنها کمتر از افراد HCV منفی است ولی اگر واکسنی با دوز دو برابر تزریق شود پاسخ آنتی بادی افراد HCV مثبت مشابه افراد HCV منفی خواهد بود. استفاده از واکسن با دوز دو برابر در کشور ما طبق برنامه اجرائی واکسیناسیون کشوری برای تمام افراد هموفیلی و تالاسمی انجام می‌شود و افراد این مطالعه نیز واکسن با دوز دو برابر و به صورت عضلانی دریافت نموده بودند. با توجه به این مطالعه پیشنهاد می‌شود که فعلاً واکسیناسیون با دوز دو برابر در افراد هموفیلی HCV مثبت ادامه یابد و مطالعه مشابهی در افراد HCV مثبت غیر هموفیلی و با تزریق واکسن با دوز معمولی انجام شود

### مراجع

- 1 - Thomas A, Shaw stifle. chronic Hepatitis. In: Mandel GI , Bennett JE , Dolin R. principle and practice of infectious disease: New York, Churchil livingston 2000: 1297 - 1331
- ۲ - ملک زاده رضا، خطیبیان مرتضی، رضوان حوری، هپاتیت ویروسی در ایران و جهان. مجله علمی نظام پزشکی ۱۳۷۶ دوره پانزدهم شماره ۴ صفحه ۱۸۶ - ۱۸۳
- 3- John d Snyder, Lary K pickering. viral Hepatitis in: Behrman, kliegman, Jenson. NelsonTextbook of pediatrics: Saunders company, 2000: 768 - 776
- 4- Walter A. orenstein, Melinda wharton, kenneth J.Bart, Alan R Hilman. Immunization. In: Mandel GI, Bennett JE, Dolin R.principle and practice of infection diseases: New York, churchil livingston, 2000: 3207 - 3234
- 5- Wiedmann.M., etal. Decreased Immunogency of Recombinant Hepatitis B vaccine in chrinic Hepatitis C J. Hepatology 2000: 31: 230 - 234
- 6- peces R., de-la-torre M, Alcazar R, ura JM., prospective analysis of the Factor influencing the antibody response to Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. American - J - Kidney disease, 1997: 29 (2): 239 - 45
- 7- Muszytowski - M, Manitius J,Ruszkiewicz - Folda - M.prevalence of response to anti - HBV infection in patients on maintenance hemodialysis infected with hepatic C virus (HCV).J - Przgl - lek. 1996: 53 (5): 417-9