

## پاسخ ایمنی به واکسن هپاتیت B در کودکان ۷-۶ ساله واکسینه شده در بدو تولد \*

ماندانا افشاریان<sup>۱</sup>؛ محمد قادری<sup>۲</sup>؛ سیاوش وزیری<sup>۱</sup>؛ زهرا لقای<sup>۳</sup>؛ کیقباد قدیری<sup>۲\*</sup>؛ علیرضا جانبخش<sup>۱</sup>؛ بابک صیاد<sup>۱</sup>؛ فیض اله منصوری<sup>۱</sup>؛ کورش نیکزاد<sup>۱</sup>

### چکیده

زمینه: واکسیناسیون بر علیه هپاتیت که موجب پیشگیری از هپاتو سلولر کارسینوما و هپاتیت مزمن می‌گردد در ۹۰ درصد افراد، موجب ایجاد پاسخ ایمنی می‌شود و درجات این پاسخ با فاکتورهای مختلفی ارتباط دارد. این پژوهش به منظور ارزیابی این پاسخ ایمنی در کودکان ۷-۶ سال شهر کرمانشاه که به‌طور روتین در بدو تولد، واکسینه شده بودند طراحی شد. روش‌ها: در مطالعه‌ای توصیفی-مقطعی در سال ۱۳۸۶، تعداد ۱۹۶ کودک ۷-۶ ساله که طبق برنامه کشوری در بدو تولد، دو ماهگی و شش ماهگی، علیه هپاتیت B واکسینه شده بودند به‌روش خوشه‌ای انتخاب شدند و آزمایش HBS-Antibody به‌روش ELISA روی نمونه سرمی آن‌ها انجام شد. نتایج بر حسب سن، جنس، وزن و توده بدنی مورد بررسی آماری قرار گرفتند. یافته‌ها: از ۱۹۶ کودک مورد مطالعه، تست مثبت سرمی در مجموع ۶۹/۳ درصد بود. میزان ایمنی حاصل در دختران ۷۱/۴ و در پسران ۶۷/۳ درصد بود که تفاوت آماری معناداری نداشتند. وزن بر اساس BMI (body mass index) نیز تأثیری روی مثبت بودن آنتی‌بادی نداشت.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، میزان پاسخ آنتی‌بادی بر علیه HBS-Antibody کم‌تر از مطالعات مشابه بود. پیشنهاد می‌شود مطالعات مشابهی برای ارزیابی علت آن و بررسی پاسخ واکسن، بلافاصله پس از انجام واکسیناسیون انجام گیرد.

کلیدواژه‌ها: واکسیناسیون، هپاتیت B، کودکان

«دریافت: ۱۳۹۰/۱/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۰/۴/۷»

۱. گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه.

۲. گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه.

۳. گروه بیماری‌ها، مرکز بهداشت استان کرمانشاه.

۴. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بیمارستان امام رضا (ع)، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۶۳۰۹

Email: k\_ghadiri@yahoo.com

\* این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی آقای کورش نیکزاد جهت اخذ درجه تخصص رشته عفونی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

### مقدمه

از این بیماری به‌حساب می‌آید. از نظر شیوع، مناطق دنیا به سه منطقه اپیدمیولوژیک با شیوع پایین (شیوع ۰.۳٪)، شیوع متوسط (۰.۲-۸٪) و منطقه با شیوع بالا (۰.۸٪) (۱ و ۲) تقسیم می‌شوند.

در ایران به‌طور متوسط، ۳ درصد افراد، ناقل ویروس بوده و میزان شیوع آن در استان‌های مختلف متفاوت است (در استان فارس ۱/۷٪ و در سیستان و بلوچستان

بیماری هپاتیت B، از بیماری‌های شایع ویروسی در انسان است و در حال حاضر بیش از ۵۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند و سالیانه یک میلیون نفر به‌علت عوارض آن می‌میرند (۱). این بیماری سردسته علل هپاتیت مزمن، سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار است. واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B از عوامل پیشگیری‌کننده

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش توصیفی - مقطعی در سال ۱۳۸۶ انجام شد و جمعیت تحت مطالعه، کودکان سنین ۶-۷ ساله ساکن کرمانشاه بودند. تعداد ۱۹۶ کودک در فاصله سنی ۶-۷ سال که به‌طور روتین واکسینه شده بودند انتخاب و به تعداد مساوی به‌روش خوشه‌ای تقسیم شدند. در درون هر خوشه، نمونه‌ها به‌صورت خوشه‌ای انتخاب شدند تا به حجم نمونه کافی برسیم. این خوشه‌ها شامل ۴ خوشه ۲۴ تایی هر کدام ۱۲ پسر و ۱۲ دختر و ۴ خوشه ۲۵ تایی که دو تای آن‌ها ۱۲ پسر و ۱۳ دختر و دو تای دیگر شامل ۱۳ پسر و ۱۲ دختر بودند. افرادی که به هر دلیل نقص ایمنی داشتند، داروهای کاهنده سیستم ایمنی مصرف می‌کردند و یا در زمان مقرر، واکسن دریافت نکرده بودند از مطالعه حذف شدند.

اطلاعات مورد نیاز هر فرد در پرسشنامه مخصوص ثبت گردید. بعد از انتخاب افراد مورد مطالعه و تکمیل پرسشنامه و کسب رضایت‌نامه از والدین، نمونه خون اخذ گردید و جهت بررسی آنتی‌بادی HBS-Ab به‌روش الیزا به آزمایشگاه بیمارستان امام رضا ارسال شد (۱). آزمایش توسط دیسک DIAPRO ساخت ایتالیا انجام شد. لازم به ذکر است پاسخ سرولوژی مثبت به تیتراژ آنتی‌بادی  $10\text{ IU/ML}$  یا بیشتر و پاسخ سرولوژی منفی به تیتراژ کمتر از  $10\text{ IU/ML}$  در نظر گرفته شد. نتایج حاصله با تست فیشر و  $X^2$  مورد ارزیابی قرار گرفت.

## یافته‌ها

از ۱۹۶ کودک مورد مطالعه، ۹۸ کودک پسر و ۹۸ کودک دختر بودند. میانگین وزن در دختران  $23/3$  و در پسران  $22/7$  کیلوگرم بود. میانگین BMI در این دختران و پسران به‌ترتیب  $16/9$  و  $16/3$  بود. از میان افراد شرکت‌کننده پاسخ ایمنی به واکسن هپاتیت B  $69/3$  درصد بود. میزان این پاسخ در دخترها  $71/4$  و در پسران  $67/3$  درصد بود و این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ( $P < 0/05$ ). از مجموع ۹۸ دختر، ۷۰ مورد تیتراژ مثبت

( $> 0.5$ ) (۳). گرچه خون و فرآورده‌های خونی یکی از راه‌های انتقال ویروس هپاتیت B می‌باشد ولی HBs-Ag در ادرار، مدفوع، عرق، صفرا، اشک، بزاق، شیر، منی، ترشحات واژینال، مایع مفصلی، CSF و خون بند ناف نیز پیدا شده است. این بیماری، دوره کمون ۲۸-۴ هفته دارد (۱).

ایمنی علیه هپاتیت را می‌توان به دو صورت فراهم نمود. ایمنی‌زایی غیرفعال در برابر هپاتیت B با HBIG یا ایمونوگلوبولین سرمی استاندارد امکان‌پذیر است. ایمنی‌زایی فعال با واکسیناسیون که حاوی پارتیکل Hbs-Ag خالص شده مؤثر است. تولید آنتی‌بادی در پاسخ به این واکسن در افراد زیر ۵۰-۴۰ سال، بعد از تزریق دوز سوم حدود ۹۰ درصد می‌باشد. اما فاکتورهای زیادی این پاسخ را تحت تأثیر قرار می‌دهند و میزان این پاسخ در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است. طول مدت محافظت بعد از واکسن دقیقاً مشخص نیست. سن بالا، چاقی، سیگاری بودن قهار و نقص ایمنی، پاسخ کم‌تری در مقابل واکسن ایجاد می‌کنند. محل و نحوه تزریق واکسن به جنس، سن بالا، وزن بالا، سرکوب ایمنی و نقص ایمنی در پاسخ به واکسن هپاتیت B تأثیرگذارند (۳ و ۴).

هپاتیت B یک مشکل شایع در کشور ما محسوب شده و واکسیناسیون تا حدود زیادی توانسته است از عوارض بیمار جلوگیری کند. با وجود این که در تقریباً ۹۰ درصد افرادی که تحت پوشش قرار گرفته‌اند پاسخ ایمنی مشاهده می‌شود ولی درجات این پاسخ با فاکتورهای مختلفی در ارتباط می‌باشد. در مطالعه‌ای در سال ۱۳۸۳ در کرمانشاه میزان پاسخ کارکنان بهداشتی را  $69/6$  درصد نشان داد (۵) و در مطالعه دیگر در افراد آلوده به ویروس ایدز، این میزان  $52/7$  درصد بود (۶). این تفاوت موجب شد که برای ارزیابی پاسخ ایمنی به واکسن هپاتیت B در شهر کرمانشاه و بررسی فاکتورهای مختلف مؤثر بر این پاسخ، مطالعه حاضر طراحی و انجام شود.

در مطالعه‌ای که در زنجان انجام شده پاسخ ایمنی به واکسن، ۴ سال بعد از واکسیناسیون ۹۸ درصد برآورد شده است (۴). همچنین در مطالعه‌ای که در عربستان انجام شده این میزان ۷۷ درصد می‌باشد (۷). در گامیبا این میزان پاسخ را ۸۳ درصد برآورد کرده‌اند (۸). توجیه این اختلاف می‌توان مواردی مثل زمان بیشتر سپری شده از واکسیناسیون در مطالعه ما و تفاوت‌های نژادی ژنتیکی در پاسخ به واکسیناسیون را در نظر گرفت. البته باید مواردی مثل اشکال در نحوه واکسیناسیون و خطاهای آزمایشگاهی را نیز در توجیه این تفاوت در نظر گرفت.

در مطالعه ما جنسیت نقشی در پاسخ ایمنی به واکسن نداشت. همچنین در BMIهای مختلف، همبستگی بین وزن و پاسخ ایمنی به واکسن وجود نداشت. در مطالعات دیگر نقش این فاکتور متفاوت بوده است. مثلاً در مطالعه‌ای در تبریز که بر روی ۷۶ نفر پرسنل بهداشتی درمانی انجام شده بود در ۷۸/۵ درصد پاسخ سرمی مشاهده شد (زنان ۸۵٪ و در مردان ۷۲٪) که از نظر آماری معنادار بود (۹) اما در مورد علت این تفاوت، توجیهی صورت نگرفته است.

در مطالعه‌ای دیگر روی ۳۳۱ نفر پرسنل پزشکی در ۴ بیمارستان تهران، ۸۵/۸ درصد افراد به واکسن پاسخ داده بودند و بین سطح ایمنی، جنس، سن، چاقی و مدت زمان سپری از واکسیناسیون، رابطه معناداری مشاهده نشد (۱۰). در مطالعه ما هم رابطه معناداری با متغیرهای فوق به دست نیامد و به نظر می‌رسد متغیرهای فوق نقش مهمی در پاسخ به واکسن نداشته باشند ولی پاسخ به واکسن در مطالعه ما کم‌تر بود.

در مطالعه دیگری در دانشگاه کلمبیا ۲۵۸ دانشجوی پزشکی مورد بررسی قرار گرفتند که در مجموع، ۹۰/۳ درصد افراد به واکسیناسیون پاسخ داده بودند. جنس، چاقی و زمان سپری شده، تأثیری در پاسخ به واکسن نداشت (۱۱). در مطالعه‌ای دیگر در دانشگاه بیرمنگام، تعداد ۱۱۲ نفر پرسنل پزشکی تحت بررسی قرار گرفتند و

داشتند و ایمنی در نظر گرفته شدند و ۲۸ مورد تیترا پایین داشتند.

از مجموع ۹۸ پسر نیز ۶۶ مورد یعنی ۶۷/۳۵ درصد ایمنی بودند و ۳۲ مورد تیترا پایین Ab داشتند. در مجموع ۱۳۶ (۶۹/۳۷٪) مورد ایمنی بودند و ۶۰ (۳۰/۶۱٪) مورد غیر ایمنی بودند که اختلاف معناداری بین آن‌ها وجود نداشت ( $P=0/14$ ).

از نظر BMI، وزن و قد هم پاسخ ایمنی ایجاد شده بررسی شد. بین پاسخ ایمنی به واکسن و متغیرهای وزن، قد و BMI از نظر آماری رابطه معنادار با هیچ کدام از آن‌ها وجود نداشت (جدول ۱).

میزان تیترا HBs-Ab در دختران ۸۹/۸ و در پسران ۶۸/۶۲ درصد بود. میزان پاسخ کلی آنتی‌بادی حدود ۷۹/۳۱ درصد بود.

جدول ۱- همبستگی شاخص آنتروپومتریک آنتی‌بادی در افراد شرکت‌کننده در مطالعه

شاخص آنتروپومتریک	لگاریتم تیترا	
	تیترا	آنتی‌بادی
وزن (کیلوگرم)	۰/۰۵	۰/۰۸
P value	۰/۴۷	۰/۲۴
قد (سانتی متر)	۰/۰۶	۰/۰۴
P value	۰/۳۸	۰/۵۹
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۰/۰۴	۰/۰۹
P value	۰/۵۵	۰/۲۳

## بحث

در مطالعه انجام شده در مجموع، پاسخ ایمنی به واکسن هپاتیت B حدود ۶۹/۳ درصد بود (در دختران ۷۱/۴٪ و پسران ۶۷/۳٪). با این وجود این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ولی نتیجه به دست آمده از اکثر مطالعات پایین‌تر است.

نداشت. همچنین در مطالعه‌ای در شهر صنعا در یمن (۱۳) میزان پاسخ به واکسن هپاتیت B در کودکان زیر ۱۰ سال ۵۴/۸ درصد گزارش شد. نتایج این مطالعات شبیه مطالعه ما حاکی از پاسخ کم‌تر از حد انتظار به واکسن هپاتیت B می‌باشد.

### نتیجه گیری

با توجه به این که پاسخ‌گویی به واکسن هپاتیت B در کودکان کرمانشاهی، پایین‌تر از میانگین کشوری و جهان است، شناسایی علت آن نیاز به مطالعات دقیق‌تری دارد.

از این تعداد ۱۶ نفر به واکسن پاسخ ندادند. نژاد، جنس و زمان سپری‌شده، تأثیری در میزان پاسخ سرمی نشان نداده بود (۱۲). این دو مطالعه هم نمایانگر پاسخ ایمنی بالا به واکسن برخلاف مطالعه ما می‌باشد ولی شبیه مطالعه ما این نکته را نشان می‌دهند که نژاد، چاقی و جنس، رابطه‌ای با پاسخ ایمنی ندارند.

دو مطالعه جداگانه در کرمانشاه توسط دکتر جانبخش و همکاران، میزان پاسخ به واکسن هپاتیت B را در کارکنان بهداشتی ۶۹/۶ درصد و در افراد آلوده به ویروس نقص ایمنی اکتسابی ۵۲/۷ درصد نشان داد (۵) و (۶). میزان پاسخ با سن، وزن و سیگار، ارتباط معنادار

### References

1. Koziel MJ, Thio CL. Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principle and practice of infectious disease .7<sup>th</sup> ed.vol 2. Philadelphia: 2010; 2059-86.
2. Zuckerman AJ, Thomas HC. Viral hepatitis. 2<sup>nd</sup> ed. London: Churchill living stone 1998; 242-53.
3. Azizi F, Malekzade R, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of the common diseases in Iran .1<sup>st</sup> ed, Tehran: Eshtiagh Publication. 2001; 714-42.
4. Kasemi SA, Azizi N. Evaluation of vaccine efficacy after three doses of hepatitis B vaccination in children in Zanjan in 1997. Journal of Zanjan University of Medical Sciences 1999; 6(22): 5-10.
5. Janbakhsh A, Sayad B, Vaziri S, Aieni P. Serologic response to hepatitis B vaccine in health care workers, Kermanshah. IJRMS 2005;10(3):147-9.
6. Janbakhsh A, Vaziri S, Sayad B, Afsharian M, Rezaei M, Montazeripour H. Immune response to standard dose of hepatitis B vaccine in HIV positive clients of Kermanshah behavioral diseases counseling center. Hepatitis Monthly 2006; 6 (2): 71-4.
7. AL Al-Faleh FZ, Al-Jeffri M, Ramia S, Al-Rashed R, Arif M, Rezeig M, et al. Seroepidemiology of Hepatitis B virus infection in Saudi children 8years after amass hepatitis B vaccination program. J Infect 1999; 38(3): 167-70.
8. Fortuin M, Chotard J, Jack AD, Maine NP, Mendy M, Hall AJ, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation. Lancet 1993;341(8853):1129-31.
9. Palavanzade H, Montaseri A, Yaghobi J. Evaluation of the efficacy of hepatitis B vaccination in Tabriz health care worker and prevalence of hepatitis B virus in 1996. The summary of the articles of infectious and tropical disease in Shiraz University of Medical Sciences, computer databases of Congress .Oct. 2001; 61.
10. Ayazzi F, Damavandi D, Shafiei M, Alibeigi P. Evaluation of immunogenicity of hepatitis B vaccination in medical health care workers in Tehran .The 8<sup>th</sup> congress of infectious and tropical disease. Tehran: 2009, Computer Databases of Congress. Research and Technology Ministry of Health 2001; 1758.
11. Perera J, Perera B, Sirtilake G. Seroconversion after hepatitis B vaccination in healthy young adult, and the effect of a booster dose. Ceylon Med J 2002;47(1):6-8.
12. Havlichek D, Rosenman K, Simms M, Guss P. Age-related hepatitis B seroconversion rate in healthcare workers. Am J Infect Control 1997; 25(5): 418-20.
13. Al-Shamahy HA, Hanash SH, Rabbad IA, Al-Madhaji NM, Naser SM. Hepatitis B Vaccine Coverage and the Immune Response in Children under ten years old in Sana'a, Yemen. Sultan Qaboos Univ Med J 2011;11(1):77-82.