

بررسی آنتی بادی هیپاتیت B و عوامل همراه آن در کارکنان یکی از بیمارستان‌های تهران در سال ۱۳۸۹

دکتر هادی کاظمی^۱، دکتر داود یادگاری نیا^{۲*}، دکتر حسن راشکی^۳

^۱ گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شاهد، تهران، ایران

^۲ گروه عفونی، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۳ متخصص پزشکی اجتماعی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به کاهش *AntiHBS* با گذشت زمان و نیز شیوع بالای تماس با سر سوزن در بیمارستان‌ها که منجر به دریافت بی‌مورد واکسن و ایمونوگلوبولین می‌گردد، این تحقیق به منظور تعیین سطح *AntiHBS* خون کارکنان بیمارستان خاتم‌الانبیا در سال ۱۳۸۹ انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، ۵۳۰ نفر از کارکنان بیمارستان بررسی شدند. با استفاده از کیت آزمایشگاهی *Microwen ELISA* و به روش آنزیمی ایمونواسی در محیط جامد و به کمک آنزیم نشان دار، سطح سرمی *Anti HBS* تیتر شد و میزان واقعی آن برآورد و نقش عوامل همراه با آزمون کای‌دو و *E-test* مورد قضاوت آماری قرار گرفت. آنتی‌بادی بیشتر از 10 mIU/mL ، پاسخ مناسب به واکسن در نظر گرفته شد. یافته‌ها: ۷۸ نفر (۱۴/۷ درصد) میزان آنتی بادی کمتر از حد طبیعی، ۲۲۹ نفر (۴۳/۲ درصد) پاسخ دهی پایین و ۲۲۳ نفر (۴۲/۱ درصد) آنتی بادی بالاداشتند. میانگین میزان آنتی بادی در ۲۷ نفری که واکسن دریافت نکرده بودند ۹/۵، در ۷ نفری که یک بار واکسن گرفتند ۸۶/۶ و در ۳۲ نفری که دو بار واکسن گرفتند ۱۶۰، در ۲۷۶ نفری که سه بار واکسن زدند ۱۹۲ و در ۵۸ نفری که بیش از سه بار واکسن گرفتند ۳۲۱ بود ($p=0/001$).

نتیجه‌گیری: واکسن تجویزی به کارکنان بیمارستانی مطالعه ما از سطح ایمنی‌زایی قابل‌قبولی برخوردار است. به نظر می‌رسد افزایش بیشتر از سه بار واکسن هیپاتیت B در کارکنان مراکز بهداشتی درمانی با سطح بالاتری از آنتی بادی هیپاتیت B همراه باشد. واژگان کلیدی: واکسن هیپاتیت B، آنتی‌بادی علیه هیپاتیت B، کارکنان مراکز بهداشتی درمانی.

مقدمه

هیپاتیت B شایع‌ترین علت ایجاد عفونت پایدار مزمن کبد در آمریکا می‌باشد که می‌تواند موجب بیماری مزمن کبدی و کارسینوم هیپاتوسلولار شود (۱). حدود دو میلیارد مردم جهان در معرض آلودگی به این ویروس می‌باشند و بیش از ۳۵۰ میلیون

نفر مبتلا به هیپاتیت مزمن بوده و حامل ویروس می‌باشند (۲). در کشور ما حدود ۳-۲ درصد جمعیت حامل ویروس هستند و در حدود ۳۰۰ هزار نفر به بیماری مزمن کبدی، سیروز، کارسینوم هیپاتوسلولار مبتلا هستند. در ایران، ۸۰-۷۰ درصد از هیپاتیت‌های مزمن توسط ویروس هیپاتیت B ایجاد می‌شوند. هیپاتیت B به تنهایی مهم‌ترین علت بیماری کبدی و اصلی‌ترین علت مرگ و میر ناشی از هیپاتیت در ایران است (۳). حدود ۲۵ درصد از حاملین به بیماری‌های کبدی، نظیر سیروز و کارسینوما هیپاتوسلولار مبتلا می‌شوند. در حال حاضر درمان قاطعی برای

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و

گرمسیری، دکتر داود یادگاری نیا (e-mail: yadegarynia@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۸/۲۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۵/۱۷

مواد و روشها

این مطالعه به روش مقطعی روی ۵۳۰ نفر در شش گروه پرستار، منشی، کمک بهیار، خدمات، تکنسین اتاق عمل، آزمایشگاه و کارمند اداری انجام گرفت. نمونه‌گیری به روش آسان در دسترس (convenience) صورت گرفت. شرط ورود به مطالعه قرارداد و کار کردن و رضایت داشتن برای ورود به مطالعه بود. با استفاده از کیت آزمایشگاهی Microwen ELISA و به روش آنزیمی ایمنونواسی در محیط جامد و به کمک آنزیم نشان‌دار، سطح سرمی Anti HBS تیتر شد. همچنین در زمان خون‌گیری هر فرد، اطلاعاتی شامل جنس، سن، وضعیت تأهل، گروه شغلی، مدت زمانی که از آخرین نوبت واکسن گذشته است، سابقه مصرف سیگار، ابتلا به دیابت، شاخص توده بدنی (BMI)، سابقه آلوده شدن با سر سوزن، سابقه خانوادگی هپاتیت و تزریق خون اخذ شد. بر اساس بررسی منابع موجود، سطح آنتی‌بادی بالاتر از ۱۰ mIU/mL به عنوان پاسخ‌دهی کافی به واکسن هپاتیت B و سطح آنتی‌بادی پایین‌تر از ۱۰ mIU/mL پاسخ‌دهی ناکافی به واکسن در نظر گرفته شد. همچنین گروه اول به دو گروه پاسخ‌دهی پایین (۱۰۰-۱۰ mIU/mL) و پاسخ‌دهی بالا (بیشتر از ۱۰۰ mIU/mL) تقسیم شدند (۲۲-۱۷).

شیوع سطح آنتی‌بادی کمتر از طبیعی در نمونه‌ها تعیین و میزان واقعی آن با احتمال ۹۵ درصد (95% CI) در جامعه برآورد و نقش خصوصیات فردی و شغلی و عوامل همراه با سطح آنتی‌بادی هپاتیت B با آزمون‌های کای‌دو و E-test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

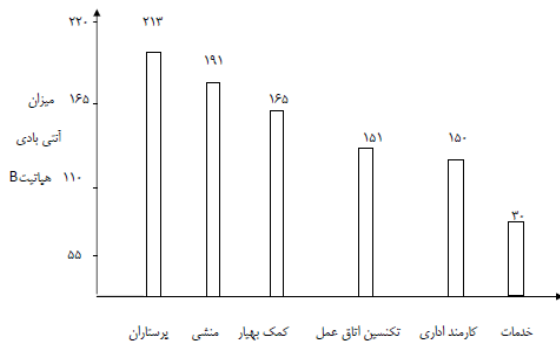
از ۵۳۰ فرد مورد بررسی، ۳۴۷ نفر (۶۵/۵ درصد) زن و ۱۸۳ نفر (۳۴/۵ درصد) مرد بودند. میانگین سنی افراد مورد بررسی ۳۱/۱ سال و میانگین شاخص توده بدنی آنها ۲۰/۸ بود. تعداد ۲۳۳ نفر (۴۴ درصد) پرستار، ۱۳/۸ درصد بهیار، ۱۳/۲ درصد منشی، ۷/۲ درصد کارکنان خدمات و ۵/۱ درصد کارمند اداری ۹/۶ درصد را تشکیل دادند. مدت زمان گذشته از تزریق آخرین واکسن ۶/۱ سال بود. سطح سرمی آنتی‌بادی هپاتیت B در نمودار ۱ ارائه گردیده و نشان می‌دهد که در ۷۸ نفر (۱۴/۷ درصد) سطح سرمی کمتر از حد طبیعی بود. با توجه به این میزان شیوع در نمونه‌ها، میزان واقعی آن با احتمال ۹۵ درصد از حداقل ۱۱/۷ تا ۱۷/۷ درصد برآورد می‌گردد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد [95% CI]: ۱۱/۷-۱۷/۷ درصد). در ۲۲۹ نفر (۴۳/۲ درصد) میزان

عفونت‌های حاد یا مزمن بیماری وجود ندارد و درمان‌های موجود هزینه‌های زیادی را برای بیماران در بر دارد (۴). موثرترین راه پیشگیری از ابتلا به بیماری، واکسیناسیون با استفاده از واکسن نوترکیب می‌باشد. استراتژی واکسیناسیون علیه هپاتیت B بر اساس اختلاف جغرافیایی و اپیدمیولوژیکی هپاتیت B اتخاذ می‌شود و به توصیه سازمان بهداشت جهانی به تمام نوزادان و گروه‌های پرخطر مانند کارکنان بهداشتی، معنادین تزریقی، افراد با شرکاء جنسی متعدد، مردان همجنس‌باز، کارکنان مراکز نگهداری عقب‌ماندگان ذهنی، زندانیان و زندانبانان، تماس‌های خانوادگی با ناقلین مزمن یا مبتلایان به عفونت‌های حاد هپاتیت B توصیه می‌شود. تزریق سه نوبت واکسن هپاتیت B که تنها از آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B تشکیل یافته است، در ۸۵ درصد افراد سالم می‌تواند آنتی‌بادی محافظت‌کننده ایجاد کند (۷-۵). عواملی که ایمنی‌زایی واکسن را در افراد سالم تحت تاثیر قرار می‌دهد عبارتند از نوع واکسن، تعداد دفعات واکسن (۹)، زمینه‌های ژنتیکی (۱۰)، افزایش سن (۱۱)، وزن، مصرف سیگار و الكل (۱۲). ایمنی‌زایی واکسن در گروه‌های فوق بین ۷۹ تا ۹۲/۸ درصد گزارش شده است (۱۵-۱۳). در ایران نیز در مورد میزان ایمنی‌زایی واکسن مورد استفاده، گزارش‌هایی متفاوتی ارائه شده است.

یکی از گروه‌های در معرض هپاتیت B، کارکنان حرف پزشکی می‌باشند که با خون سر و کار دارند. مرکز کنترل و پیشگیری آمریکا (CDC) عنوان کرده که ۲۰۰-۱۰۰ نفر از کارکنان مراقبت‌های بهداشتی سالانه به دلیل عوارض هپاتیت B شغلی می‌میرند. به دنبال افزایش موارد هپاتیت B در بین کارکنان مراقبت‌های بهداشتی، هیئت حمایت از کارگران، هپاتیت و بررسی را یک خطر شغلی اعلام کردند. تنها شاخص سرولوژیک که بعد از واکسیناسیون ظاهر می‌شود، Anti HBS است که باید برای همه کارکنان در معرض خطر به طور معمول اندازه‌گیری شود (۱۶).

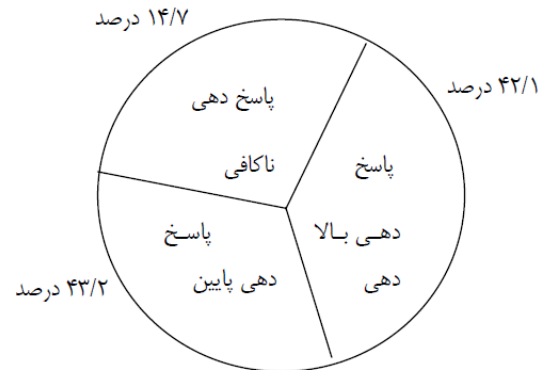
برنامه ایمنی‌سازی گسترده علیه هپاتیت B منجر به افزایش سطح ایمنی کارکنان و کاهش هزینه استفاده از ایمونوگلوبولین ضد هپاتیت B به عنوان پیشگیری می‌شود. با توجه به این موضوع و نیز با توجه به کاهش مقدار Anti HBS با گذشت زمان و نیز شیوع بالای تماس با سر سوزن در بیمارستان‌ها که منجر به دریافت بی‌مورد واکسن و ایمونوگلوبولین می‌گردد، بر آن شدیم تا مقدار Anti HBS خون کارکنان بیمارستان خاتم الانبیا را که یکی از بهترین بیمارستان‌های خصوصی فعال در سطح تهران می‌باشد، در سال ۱۳۸۹ تعیین نماییم.

در ضمن بین سن افراد، جنس، مصرف سیگار، دیابت و آخرین زمان واکسیناسیون با سطح آنتی بادی هیپاتیت B اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت ($P < 0/06$).



نمودار ۲- توزیع ۵۳۰ نفر از کارکنان بیمارستان بر حسب میزان آنتی بادی هیپاتیت B به تفکیک گروه شغلی

پاسخ دهی پایین و بالاخره در ۴۲/۱ درصد موارد پاسخ دهی بالا وجود داشت.



نمودار ۱- توزیع ۵۳۰ نفر از کارکنان بیمارستان بر حسب سطح آنتی بادی هیپاتیت B

توزیع افراد مورد بررسی بر حسب دفعات واکسن و سطح آنتی بادی هیپاتیت B در جدول ۱ ارائه گردیده و نشان می دهد که ۶/۸ درصد کارکنان، اصلاً واکسن نزدند و ۸/۵ درصد ۱ دفعه واکسن زدند و یا اصلاً واکسن نزدند. به علاوه، با افزایش تعداد دفعات واکسن، سطح سرمی آنتی بادی آنها بیشتر شد، بطوری که کارکنانی که واکسن نزدند، میانگین سطح آنتی بادی ۹/۴ mIU/mL و کارکنانی که ۱ بار واکسن زدند ۸۶/۶ mIU/mL بود ($P < 0/001$).

جدول ۱- توزیع افراد مورد بررسی بر حسب تعداد دفعات واکسن هیپاتیت B و میزان آنتی بادی

دفعات واکسن	فراوانی (درصد)	میانگین آنتی بادی*
۰	۲۷(۶/۸)	۹/۴
۱	۷(۱/۷)	۸۶/۶
۲	۳۲(۸)	۱۶۰
۳	۲۷۶(۶۹)	۱۹۲
بیشتر از ۳	۵۸(۱۴/۵)	۳۲۱

* mIU/mL

میزان آنتی بادی بر حسب گروههای مورد مطالعه در نمودار ۲ ارائه گردیده و نشان می دهد که میانگین سطح آنتی بادی پرستاران به میزان ۲۱۳ mIU/mL بیشترین سطح را داشته است و بعد در منشی ها به میزان ۱۹۱ mIU/mL بوده است. کمترین سطح آنتی بادی با میانگین ۳۰/۲ mIU/mL در کارکنان خدماتی بود، آزمون آماری نشان داد که این اختلاف میزان آنتی بادی بر حسب گروههای شغلی به لحاظ آماری معنی دار است ($P < 0/01$).

بحث

هیپاتیت B بیماری مزمن و خطرناکی است که ناقلان آن منابع عفونت را تشکیل می دهند. برآورد شده است که خطر عفونت در کارکنان مراکز بهداشتی ۲ تا ۱۰ برابر جمعیت عادی است. هر چه تماس کارکنان با بیمار نزدیکتر باشد، میزان آلودگی بالاتر خواهد بود. لذا توجه به واکسیناسیون و سطح آنتی بادی هیپاتیت B از اهمیت ویژه ای در مراکز درمانی برخوردار است. بر اساس مطالعات انجام شده، میزان ایمنی محافظتی با تزریق ۳ بار واکسن هیپاتیت B در فواصل منظم در بالغین، ۹۰ درصد و در کودکان ۹۵ درصد و مدت ایمنی زایی به طور متوسط ۵ سال است. مطالعات متعددی در این زمینه در داخل و خارج از کشور انجام شده است. در مطالعه ای که در نیویورک روی افراد هم جنس باز صورت گرفت، میزان ایمنی ایجاد شده با تزریق ۳ دوز واکسن با فواصل منظم ۹۵-۸۵ درصد ذکر شد. در مطالعه ای مدت ایمنی زایی حتی تا ۱۵ سال گزارش شده است (۲۳-۲۴). در مطالعه ای که در ایران در بیمارستان شریعی توسط دکتر میکائیلی و همکارانش در سال ۱۳۷۷ صورت گرفت، میزان کارایی واکسن هیپاتیت B ۹۶/۲ درصد گزارش شده است و میزان ایمنی با متغیرهایی مانند سن، جنس و مدت آخرین تزریق واکسن ارتباط آماری معنی داری را گزارش نکردند و متوسط زمان ایمنی زایی در این مطالعه ۳ سال گزارش شد (۲۵). در مطالعه ای که توسط دکتر مهرانگیز زنگنه و همکارانش در بیمارستان امیرالمومنین تهران انجام شد، میزان ایمنی زایی واکسن ۸۵/۵ درصد گزارش شد و بین متغیرهای سن و جنس و بیماری های مزمن با سطح ایمنی

پیشنهاد می‌شود میزان سطح آنتی‌بادی هپاتیت B به دنبال ۳ دوز واکسن و بیشتر از ۳ دوز در کارکنان مراکز بهداشتی درمانی مورد مطالعه قرار گیرد. نکته قابل توجهی که در این مطالعه به چشم می‌خورد، آن است که اگر چه بین کارکنان مختلف شاغل در بیمارستان و سطح ایمنی‌زایی واکسن هپاتیت B اختلاف معنی‌دار آماری به دست نیامد، اما در کارکنان خدمات بیمارستان به طور قابل توجهی سطح سرمی آنتی‌بادی هپاتیت B نسبت به سایر کارکنان پایین‌تر بود، در حالی که این افراد با توجه به نوع کاری که دارند، احتمال آلوده شدنشان به سر سوزن آلوده بیشتر است و لذا توجه بیشتر به ایمنی‌سازی این افراد لازم و ضروری به نظر می‌رسد.

واکسن هپاتیت اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در حالی که بین سیگار، فاصله زمانی واکسیناسیون، تعداد دفعات واکسن و محل کار ارتباط معنی‌داری گزارش شد و متوسط ایمنی‌زایی شش سال بیان شد (۲۶). در مطالعه حاضر، میزان ایمنی‌زایی واکسن ۸۵/۳ درصد به دست آمد که در مقایسه با مطالعات داخل و خارج از کشور از سطح ایمنی‌زایی مناسب و قابل قبولی برخوردار است. در این مطالعه، بین تعداد واکسیناسیون و میزان ایمنی‌زایی ارتباط آماری معنی‌داری به دست آمد که در جهت اکثر مطالعاتی است که تاکنون در این زمینه انجام شده است. این بررسی نشان می‌دهد که افزایش بیشتر از ۳ بار واکسن هپاتیت B در کارکنان مراکز بهداشتی درمانی با سطح بالاتری از آنتی‌بادی هپاتیت B همراه است که در نتیجه

REFERENCES

1. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis- United State, 2007. Centers for Disease Control and prevention(CDC) 2009; 58: 1-27.
2. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver* 2003; 23: 39-46.
۳. ایازی فرزام، درویش دماوندی فرشید، شفیع مهران. بررسی میزان ایمنی‌زایی ناشی از واکسیناسیون هپاتیت B در شاغلین حرف پزشکی در شهر تهران. تهران، ایران: هشتمین کنگره بیماری‌های عفونی و گرمسیری؛ سال ۱۳۷۹. صفحه ۱۳۶.
4. Bonanni P, Pesavento G, Boccalini S. Perspective of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S224-29.
5. Chan CY, Lee SD, Lo KJ. Legend of hepatitis B vaccination: the Taiwan experience. *J Gastroenterol hepatol* 2004; 19: 121-26.
6. Chang MH. Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. *Liver Int* 2003; 23: 309-14.
7. Centers for Disease control and prevention (CDC). Incidence of acute hepatitis B- United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 2004; 25: 1252-54.
8. Oliveira PM, Silva AE, Kemp VL. Comparison of three different schedules of vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine* 1995; 13: 791-94.
9. Koike Y, Yoo YC, Mitobe M. Enhancing activity of mycobacterial cell- derived adjuvants on immunogenicity of recombinant human hepatitis B virus Vaccine. *Vaccine* 1998; 16: 1982-89.
10. Jafarzadeh A, Khoshnoodi J, Ghorbani SH, Hazrati S, Mazaheri B, Shokri F. Differential immunogenicity of recombinant hepatitis B Vaccine n Iranian neonates: influence of Ethnicity and Environmental Factors. *Iranian Journal of Immunology* 2004; 2: 98-103.
11. Koff RS. Hepatitis Vaccine. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddery WC, eds. *Disease of the liver*. 8th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
12. Alimonos K, Nafziger AN, Murray J. prediction of response to hepatitis B Vaccine in health care workers: whose titers of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a three dose series, and what are the implications in terms of cost- effectiveness? *Clin infect Dis* 1998; 26: 566-71.
13. Louthar J, Feldman J, Rivera P, Villa N, DeHovitz J, Sepkowitz KA. Hepatitis B Vaccine program at a New York City hospital seroprevalens seroconversion. *Am J Infect Control* 1998; 26: 423-27.
14. Pemberton H, Pikkers LF. Age related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. *Am J Infect Control* 1997; 25: 418-20.
15. Cassidy MW, Watson B, Virginia WK, Bird SD, West DJ. Randomized trial of alternative two and three dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody response safety and immunologic memory. *Pediatrics* 2001; 107: 626-31.

16. Mandell GL, Bennet JE, Douglas RG, eds. Principles and practice of infectious disease. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p.3040-42.
17. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2002; 35: 1368-75.
18. Iranian Health Information Center. Available from: <http://www.salamatiran.com>. Accessed at: 2003/12/25.
19. Sezer S, Ozdemir FN, Guz G, Arat Z, Colak T, Sengul S. Factors influencing response to hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. Transplant Proc 2000; 32: 607-608.
20. Poland GA. Hepatitis B immunization in health care workers dealing with vaccine nonresponse. AM J Prev Med 1998; 15: 73-77.
21. Kane M, Banatvala J, Villa GD, Esteban R, Franco E, Goudeau A. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000; 355: 561-65.
22. Wihitte H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, et al. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. BMJ 2002; 325: 569-73.
23. Farzanegan H. The prevalence of HBS Ag, HBS Ab and HBC Ab in healthy blood donors and high risk groups in Iran. Sang 1979; 173-182.
24. Yoffe B, Noonan CA. progress and perspectives in human hepatitis B virus research. Prog Med Viva 1993; 40: 107-40.
۲۵. میکائیلی جواد. بررسی تیتراژ آنتی بادی ضد HBS در پرسنل و دانشجویان مشغول به کار در بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بهار ۱۳۷۷. تهران، ایران: دهمین کنگره بیماری های داخلی؛ سال ۱۳۷۸.
۲۶. زنگنه مهرانگیز، پوپک بهزاد، خاوری محمد، پارسانیا مسعود، ولیخانی کریم. بررسی میزان و مدت ایمنی زایی واکسن هپاتیت B در پرسنل بیمارستان امیرالمومنین وابسته به دانشگاه آزاد اسلامی. مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی. ۱۳۸۳؛ سال ۱۴ شماره ۱، صفحات ۲۲-۱۳.