

عدم ایمنی بخشی موثر واکسن هپاتیت B در جلوگیری از انتقال

هپاتیت از مادر به فرزند

دکتر پیمان ادیبی^۱، دکتر رضوان قاسمیان^۱، دکتر سید مویذ علویان^۱، دکتر میترا رنجبر^۲، دکتر امیر هوشنگ محمد علیزاده^۳، دکتر فریبرز نعمتی‌زاده^۴، دکتر مژگان مماتی^۲، دکتر مهدی رضازاده^۲، دکتر فریبا کرامت^۲، دکتر علی اردلان^۲، دکتر عباس اسماعیلی^۱، دکتر محمد رضا زالی^۱

چکیده: ویروس هپاتیت B مهمترین عامل بیماری پیشرفته کبدی در ایران است. حدود ۳٪ جمعیت ایران ناقل این ویروس می‌باشند. همچنین مهمترین راه انتقال هپاتیت در ایران از طریق مادر به فرزند است. از سال ۱۳۷۲ تمام نوزادان پس از تولد بر اساس برنامه واکسیناسیون کشوری در بدو تولد، ۱/۵ ماهگی و ۹ ماهگی واکسن هپاتیت دریافت می‌کنند. از طرف دیگر زنان باردار در کشور ما از نظر مارکرهای ویروسی هپاتیت در طی مراقبت‌های دوره بارداری بررسی نمی‌شوند. بنابراین انتقال از طریق مادر به فرزند هنوز مهمترین راه انتقال در کشور است. این مطالعه جهت بررسی میزان انتقال در کودکان واکسینه شده بدون دریافت ایمونوگلوبولین طراحی و انجام شده است. **روش اجرا:** در این مطالعه ۹۷ کودک واکسینه شده که مادرانشان از نظر HBsAg مثبت بودند ولی در بدو تولد ایمونوگلوبولین دریافت نکرده بودند در گروه در معرض بررسی شده و با ۸۷ کودک دیگر که از مادران HBsAg منفی متولد شده بودند در گروه کنترل مقایسه شدند. تمام کودکان، متولد سال ۱۳۷۲ به بعد بودند. **نتایج:** عفونت قبلی هپاتیت (HBsAg مثبت یا HbCAb مثبت) در ۲۹ کودک (۲۹/۹٪) گروه در معرض شناسایی شد ولی تنها ۱ کودک گروه کنترل از این نظر مثبت بود. ۴۸ (۴۹/۵٪) کودک گروه در معرض و ۵۵ (۶۴/۴٪) کودک گروه کنترل با انجام واکسیناسیون در برابر هپاتیت B ایمنی لازم را کسب کرده بودند (HBsAb مثبت). ۱۴ (۱۴/۴٪) کودک گروه در معرض دچار عفونت مزمن هپاتیت (HBsAg مثبت) شده بودند ولی هیچ یک از کودکان گروه کنترل مبتلا به عفونت مزمن نشده بودند. همچنین ارتباطات معنی‌داری بین وضعیت بیماری هپاتیت در مادران گروه در معرض و وضعیت HBsAg فرزندان آنان مشاهده نشد. این نکته درباره وضعیت بیماری هپاتیت مادران و HBsAb و HbCAb در فرزندان نیز صادق بود. **بحث:** طبق نتایج حاصله واکسیناسیون به تنهایی ایمنی لازم را جهت جلوگیری از ابتلاء به هپاتیت در کودکان در معرض ایجاد نکرده است. بنابراین غربالگری زنان باردار در طی دوران بارداری ضروری است تا در صورتی که مادر HBsAb مثبت باشد؛ تزریق ایمونوگلوبولین در بدو تولد نوزاد انجام شود. **لغات کلیدی:** هپاتیت B، ایمونوگلوبولین هپاتیت B، واکسیناسیون

مقدمه:

یک دوره کامل واکسیناسیون ۹۵-۸۰٪ برآورد شده است (۶ و ۷). نوع برنامه واکسیناسیون هپاتیت در هر کشوری بر حسب نوع آندمیک ویروس، مدل غالب عفونت در آن منطقه، سن شایع ابتلا و منابع مالی آن کشور متفاوت است (۹). تحقیقات انجام شده قبلی نشان داده که انجام واکسیناسیون کامل در کودکان در معرض که مادرانشان HBsAg مثبت بوده‌اند نیز ایمنی بخش بوده و نقش محافظت کننده عمده‌ای داشته است (۱۰ و ۱۱ و ۱۲). ولی مطالعات انجام شده در تایوان و هنگ‌کنگ میزان اثربخشی واکسن به تنهایی و بدون ایمونوگلوبولین هپاتیت B (HBIG) را در این کودکان در حدود ۷۵-۸۰٪ نشان داده است (۱۳ و ۱۴).

از ابتدای سال ۱۳۷۲ تمام نوزادان بر طبق برنامه واکسیناسیون کشوری در بدو تولد، ۱/۵ و ۹ ماهگی واکسن هپاتیت را دریافت

ویروس هپاتیت B یکی از شایعترین عوامل ایجاد بیماری مزمن کبدی، سیروز و سرطان کبد در جهان است. بیش از دو میلیون نفر در سراسر جهان در معرض این ویروس می‌باشند و ۳۵۰ میلیون نفر از آنان ناقل مزمن هپاتیت می‌باشند (۲۰۱). در ایران ۳۵٪ از جمعیت کشور در معرض ویروس هپاتیت B بوده و حدود ۳٪ از آنان ناقل مزمن هپاتیت هستند (۳). ۹۰٪ کودکانی که مادرانشان HBsAg مثبت هستند بخصوص اگر از نظر HBeAg نیز مثبت باشند در طی ۳ ماه اول پس از تولد HBsAg مثبت می‌شوند و اکثریت این کودکان ناقل مزمن هپاتیت B می‌باشند (۴ و ۵).

واکسن هپاتیت B به طور موثری در جلوگیری از ایجاد هپاتیت B در کودکان و بزرگسالان نقش داشته است بطوریکه کارایی آن پس از

۱_

۲_

۳_

می‌کنند (۱۵). ولی زنان باردار در طی معاینات حین بارداری از نظر هپاتیت مورد بررسی قرار نمی‌گیرند. بنابراین بسیاری از کودکان که مادرانشان HBSAg مثبت بوده‌اند به سبب عدم اطلاع از وضعیت مادر در بدو تولد ایمنوگلوبولین هپاتیت ب را دریافت نمی‌کنند. این مطالعه به بررسی این کودکان می‌پردازد تا میزان کارایی واکسیناسیون هپاتیت ب به تنهایی و بدون HBIG در آنان مشخص شود.

روش کار

در این مطالعه ۹۷ فرزند اول مادران HBSAg مثبت به عنوان گروه مواجهه یافته و ۸۷ فرزند اول مادران HBSAg منفی به عنوان گروه کنترل بررسی شدند. معیارهای ورود به مطالعه در کودکان سابقه واکسیناسیون هپاتیت ب بر اساس برنامه واکسیناسیون کشوری و عدم دریافت ایمنوگلوبولین هپاتیت ب در بدو تولد بودند. معیارهای حذف از مطالعه در فرزندان عبارت بودند از سابقه هموفیلی، جراحی، خال کوبی، همودیالیز، دریافت خون و فرآورده‌های خونی، تماس با سوزن و سرنگ مشکوک و وجود پدران HBSAg مثبت.

مطالعه در دو کلینیک فوق تخصصی گوارش در شهرهای تهران و همدان طی ماههای خرداد تا آذر سال ۸۱ انجام شد. برای تعیین مواجهه (مادر HBSAg منفی) مادران مراجعه کننده به درمانگاهها بصورت پی‌درپی از نظر منفی بودن HBSAg بررسی شدند.

فرزندان هر دو گروه مواجهه یافته و کنترل تحت آزمایشات HBSAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBSAg, HBSAb, HBSAg قرار گرفتند.

مادران نیز از نظر HBSAg, HBsAb بررسی شده و مادران گروه مواجهه یافته از نظر HBeAg, HBeAb, HBSAg, HBSAb, HBSAg, HBSAb, HBSAg نیز بررسی شدند. پدران هر دو گروه از نظر HBSAg مورد آزمایش قرار گرفتند.

مصاحبه‌ها و مرور پرونده‌های بیماران توسط پزشکان و پرسنل درمانگاه که آموزش لازم را در این مورد دیده بودند انجام گردید. آزمایشهای سرولوژیک به روش ELISA و با استفاده از کیت SorinBiomedica ساخت کشور ایتالیا انجام شدند.

تعاریفی که در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفت به ترتیب زیر می‌باشد:

در کودکان هر دو گروه مثبت شدن HBSAg, HBsAb, HBSAg به ترتیب نشانه تماس قبلی با ویروس هپاتیت، ایمنی در برابر هپاتیت و عفونت مزمن هپاتیت در نظر گرفته شد. همچنین در صورتی که HBSAg منفی بوده و تنها HBsAb مثبت بود ایمنی کسب شده در اثر واکسیناسیون در نظر گرفته شد.

در مادران گروه مواجهه یافته نیز ناقل مزمن هپاتیت به کسی اطلاق شد که حداقل ۶ ماه از نظر HBSAg مثبت بود. بیمار

هپاتیت ب مزمن نیز به کسی اطلاق شد که در یکی از گروههای زیر قرار می‌گرفت:

الف) مثبت بودن HBSAg به همراه افزایش سطح ALT به میزان ۲ برابر بیش از بیشترین سطح نرمال (در صورتی که علل شناخته شده دیگری که باعث افزایش سطح ALT می‌شوند کنار گذاشته شده باشند) با یا ایندکس هیستولوژی ۴ یا بیشتر Knodell در بیوپسی کبد.

ب) مثبت بودن HBSAg به همراه افزایش سطح ALT بین ۱/۵ تا ۲ برابر بیش از بیشترین سطح نرمال و ایندکس هیستولوژی ۴ یا بیشتر Knodell، بیوپسی کبد.

بیمار سیروتیک ناشی از هپاتیت ب نیز به کسی اطلاق شد که یافته‌های سونوگرافیک اسپلنومگالی، نمای خشن و چروکیده کبد و آسیت را همراه با یکی از معیارهای زیر داشته باشد:

الف) وجود واریس مری در آندوسکوپی

ب) سطح پلاکت خون کمتر از ۸۰۰۰۰/ml

ج) PT بیش از ۳ ثانیه

و یا وجود یافته‌های مثبت در بیوپسی کبد به تنهایی نشان دهنده سیروز باشد.

نتایج

میانگین سنی فرزندان گروه مواجهه یافته (مادر HBSAg مثبت) ۱/۹ ۶/۳ و میانگین سنی فرزندان گروه کنترل (مادر HBSAg منفی) ۱/۹ ۶/۵ سال بوده است. نتایج مقایسه بروز HBSAb و HBSAg, HBSAb در دو گروه فرزندان مواجهه یافته و کنترل در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

مقایسه کارایی (Efficacy) واکسیناسیون در فرزندان مواجهه یافته نسبت به فرزندان مواجهه نیافته (کنترل) نشان دهنده ($RR = 0/58$ و $95\% CI = 0/43-0/79$) = درصد اطمینان ۹۵٪ بود. به عبارت دیگر فرزندان مادران HBSAg منفی حدود ۲ برابر بیشتر ایمنی در اثر واکسیناسیون را نسبت به فرزندان مادران HBSAg مثبت کسب کرده بودند.

در بین مادران گروه مواجهه یافته ۸۳ مورد (۸۵٪) ناقل سالم هپاتیت ب، ۱۲ مورد (۱۳٪) بیمار هپاتیت مزمن ب و ۲ (۲٪) مورد سیروز ناشی از هپاتیت ب داشتند. بین وضعیت بیماری هپاتیت در این مادران و وضعیت HBSAg فرزندان آنان ارتباط معنی‌دار آماری مشاهده نشد ($P = 0/53$ ، $df = 2$ ، $X^2 = 1/8$). این نکته درباره وضعیت بیماری هپاتیت مادران و HBSAb و HBSAg در فرزندان نیز صادق بود ($P = 1$ ، $df = 2$ ، $X^2 = 0/6$). ($P = 0/3$ ، $df = 2$ ، $X^2 =$)

میانگین و انحراف معیار سطح AST و ALT در مادران گروه مواجهه یافته به ترتیب عبارت بودند از: ۴۱ ۲۲/۸ و ۲۸ ۳۲/۶. جدول شماره ۲ مقیاس سطوح ALT, AST را در وضعیتهای

مختلف نشانه‌های ویروسی فرزندان گروه مواجهه یافته نشان می‌دهد.

بحث

مهمترین دستاورد این مطالعه عدم کارایی واکسیناسیون به تنهایی (بدون HBIG) در ایمنی بخشی کودکانی بوده که مادرانشان از نظر HBSAg مثبت بودند. وجود عفونت بهبود یافته هپاتیت نزدیک ۳۰٪ از این کودکان و وجود ۱۴٪ ناقل مزمن دال بر این مدعا می‌باشد.

در مطالعات دیگری که انجام شده است کارایی واکسیناسیون در کودکان مواجهه یافته بیشتر از این مطالعه گزارش شده است. در تحقیقی که در سوئد انجام شده، ۲۱۲ کودک که مادرانشان ناقل هپاتیت ب (HBSAg مثبت) بودند، به مدت ۹-۲ سال بعد از تولد پیگیری شدند. ۲۵ کودک مادران واجد HBeAg داشتند که واکسن و HBIG را دریافت کردند. از این تعداد تنها ۱ کودک ناقل هپاتیت ب شده بود. از ۱۵ کودکی که مادر HBeAg منفی داشتند و فقط واکسن دریافت کرده بودند هیچکدام ناقل هپاتیت نشدند. ۹۰ کودک دیگر نیز که مادرانشان HBeAg منفی بودند در طی سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۸۷ واکسیناسیون هپاتیت انجام نمی‌شده است. با این وجود تنها ۱ کودک ناقل هپاتیت شد (۱۶).

مطالعه دیگری که در چین انجام شد ۱۷۱ کودک که مادرانشان HBSAg و HBeAg مثبت بودند تا ۵ سال بعد از تولد در قالب ۳ گروه پیگیری شدند. گروه ۱ (۵۳ کودک) و گروه ۲ (۵۷ کودک) در بدو تولد و ماههای ۱۲ و ۲۰ واکسن دریافت کردند. گروه ۲۰ میکروگرم و گروه ۱۰ میکروگرم و گروه ۳ نیز ۲۰ میکروگرم در بدو تولد ۱ و ۶ ماهگی دریافت کردند. در کل ۳ گروه عفونت بهبود یافته (HbcAb مثبت) تنها در ۱۲٪ کودکان یافت شد و هیچیک از آنان HBSAg مثبت نشدند (۱۷).

انتقال عمودی هپاتیت از مادر به فرزند، شانس ازمان بیماری و ایجاد عوارض را در فرزند افزایش می‌دهد. در مطالعات قبلی که انتقال عمودی هپاتیت بررسی شده است، مشخص شده که در آسیا و اقیانوسیه حداقل ۵۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت ب مزمن از طریق انتقال عمودی به ویروس آلوده شده‌اند. این افراد مدت زمان بیشتری از نظر HBeAg مثبت بوده و اکثراً تا زمان بلوغ HBeAg مثبت باقی می‌مانند (۱۸ و ۱۹).

این حالت باعث می‌شود در صورتیکه فرد آلوده شده باردار شود کودک او نیز در معرض ویروس قرار گیرد و این چرخه ادامه یابد. مثبت بودن HBeAg نیز خود شانس ابتلا به سرطان سلول کبدی را افزایش می‌دهد. به طوری که در مطالعه‌ای در تایوان ۱۱۸۹۳ مرد که از نظر HBSAg و HBeAg مثبت بودند به مدت ۱۰ سال پیگیری شدند و پس از این مدت ۱۱ نفر دچار سرطان سلول کبدی شده بودند (۲۰).

نکته قابل توجه دیگر میزان پایین عفونت در گروه کنترل (غیر مواجهه یافته) می‌باشد. این موضوع مطرح کننده این فرضیه است که در گروه مواجهه یافته بیشترین احتمال برای ابتلاء کودکان از طریق مادر به فرزند (انتقال عمودی) می‌باشد. اگرچه این انتقال به طریق افقی نیز امکان‌پذیر بوده است ولی عدم وجود کودک ناقل هپاتیت در گروه کنترل و وجود تنها ۱ کودک که دچار عفونت بهبود یافته هپاتیت شده بود نشانگر عدم انتقال هپاتیت از طریق افقی در کودکان این گروه است. در این گروه بخصوص در گروه سنی مورد مطالعه راه اصلی انتقال، انتقال افقی است که واکسیناسیون در جهت جلوگیری از این نوع انتقال بسیار موثر بوده است. به همین دلیل می‌توان چنین فرض کرد که واکسیناسیون به طور موثری باعث توقف انتقال هپاتیت در گروه مواجهه نیافته شده است. مطالعات قبلی که در ایران انجام شدند نیز موید این فرضیه می‌باشد. بطوریکه در مطالعه انجام شده توسط دکتر زالی و همکاران که بر روی کودکان ۱۴-۲ سال انجام شد، میزان قبل و بعد از انجام واکسیناسیون کشوری مورد مقایسه قرار گرفت. این تحقیق نشان داد واکسیناسیون به طور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش مثبت شدن آنتی‌ژن سطحی هپاتیت شده است (۱/۳٪ بعد از واکسیناسیون در مقایسه با ۸٪ قبل از واکسیناسیون). (۲۱)

Kohn و همکارانش نیز در سال ۱۹۹۶ کودکان مواجهه یافته را ۱۸ ماه پس از تکمیل واکسیناسیون بررسی کردند. از ۲۶۹ کودک بررسی شده ۱۶۴ کودک از نظر HBSAb و ۱۶۳ کودک از نظر HBSAg بررسی شدند. از این تعداد تنها ۶ (۴٪) کودک HBSAg مثبت و ۲۲ (۱۱٪) کودک HBSAb منفی بودند. در این مطالعه تخمین زده شد که واکسیناسیون باعث جلوگیری از عفونت به میزان ۷۴٪ و باعث عدم ایجاد ناقل مزمن به میزان ۸۷٪ در کودکان مواجهه یافته شده است (۲۲).

عامل مهم دیگری که در ایمنی بخشی واکسن موثر است، وضعیت مادر از نظر HBeAg, HBeAb است. بطوریکه ۸۰-۹۰٪ کودکانی که از مادران HBeAg مثبت متولد می‌شوند دچار عفونت مزمن هپاتیت خواهند شد در صورتی که این میزان در کودکان مادران HBeAg منفی تنها ۱۰٪ است (۲۳).

طبق آخرین تحقیقات انجام شده در ایران بیش از ۶۰٪ ناقلین هپاتیت، HBeAg منفی هستند (۲۴ و ۲۵). مطالعه ما نیز نتایج مشابهی را داشته است. اگر ما احتمال مزمن شدن عفونت را از طریق نسبت HBeAg مثبت مادر محاسبه کنیم، این مقدار بیش از ۴۰٪ خواهد بود. در صورتیکه در این مطالعه ۱۴ درصد کودکان گروه در معرض دچار هپاتیت مزمن شده بودند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که واکسیناسیون به تنهایی در کودکان در معرض نیز هر چند نه به طور کامل ولی تا حدودی توانسته است باعث جلوگیری از ایجاد بیماری در بیش از ۲۵٪ گروه مواجهه یافته شود.

اگرچه نمی‌توان نقش پیشگیری کننده واکسیناسیون اجباری نوزادان را نادیده گرفت، ولی هدف اصلی این مطالعه معطوف ساختن توجه همگان به لزوم انجام تست‌های سرولوژیک هپاتیت در تمام زنان باردار است تا در صورت مثبت بودن HBsAg در طول بارداری، مداخله از طریق تزریق ایمنوگلوبولین در بدو تولد نوزاد و تزریق واکسن انجام شود و ابتلا و ازمان بیماری هپاتیت در کودکان در معرض به حداقل ممکن برسد. از طرف دیگر، انجام تحقیقات مکمل دیگری در جهت مقایسه کودکان در معرضی که علاوه بر واکسن HBIG نیز دریافت کرده باشند، می‌تواند لزوم این توجه را بیشتر مطرح کند.

نکته مهم دیگر میزان ایمنی‌بخشی واکسن در هر دو گروه است. بطوریکه در نتایج دیده می‌شود، درصد ایمنی‌بخشی واکسن در گروه مواجهه یافته نزدیک به ۵۰٪ و در گروه کنترل ۶۵٪ بوده است. آیا منفی بودن HBsAb در افراد واکسینه شده به معنی فقدان ایمنی در برابر بیماری است؟ به نظر می‌رسد حداقل در جمعیت واکسینه شده‌ای که در معرض هپاتیت نیستند (مادر HBsAg منفی) پایین بودن میزان آنتی‌بادی هپاتیت به معنی عدم ایمنی‌بخشی واکسن نیست (۲۶). در حقیقت ایجاد ایمنی پس از واکسیناسیون به سلولهای ایمنی حافظه‌داری نسبت داده می‌شود که پس از اولین مواجهه با آنتی‌ژن آن را شناسایی می‌کنند (۲۷).

این مطالعه یک تحقیق مقدماتی برای تایید ناکافی بودن واکسیناسیون به تنهایی در کودکان مادران ناقل هپاتیت B است.

REFERENCES:

- 1) Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990; 8(suppl): 18-20.
Ann Acad Med Singapore. ۲۰۰۰ فرزادگان ح، شمس‌زاد م، نوری آریا ک. اپیدمیولوژی هپاتیت‌های ویروسی در جمعیت ایران، ۱۹۸۰; 9: 144-8.
- ۳) ملک‌زاده ر، خطیبیان م، رضوان ح. هپاتیت B در ایران و جهان، مجله علمی نظام پزشکی، دوره پانزدهم، ۲۰۰۰-۱۸۳، ۱۳۷۶.
- 4) Beasley, R.P., C. Trepo, C.E. Stevens, W. Szmuness; The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am. J. Epidemiol.* 105(1977) 94-98
- 5) Tong, M. J.M.W. Thursby, J.H. Un, J.Y. Weissman, C. M. Mc- Peak: studies on the maternal -infant transmission of the hepatitis B virus and HBV infection within families. *Prog. Med. Viral.* 27(1981) 137-147
- 6) Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, smego RA Jr. A 9- year follow up study of the immunogenicity and long term efficacy of plasma derived hepatitis B vaccine in high risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993; 17:475-9
- 7) Xy Z Y, Duan SC, margolis HS, et al. Long term efficacy of active postexposure immunogenicity of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171:54-60.
- 8) Lo KJ, Lee SO, Tsai YT. Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *Hepatogastrology* 1985; 8: 1647-50
- 9) Ahn YO. Strategy for vaccination against hepatitis B in areas with high endemicity: focus on Korea. *Gut* 1996; 38(suppl.2): s63- 6
- 10) Burnett RJ, Hlungwani NP, Sibara MM, Venter PA, M phahlele MJ. The first five years of universal hepatitis B vaccination in South Africa: evidence for elimination of HBsAg carriage in under 5-year- olds. *Vaccine* 2001 Ju116; 19(28-29): 3919-26
- 11) Lolekha S, warachet B, Hirunyachke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine* 2002 Nov 1; 20(31.-32): 3739- 3743
- 12) Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *LAMA*. 1989; 261: 3278-81.
- 13) Beasley RP, Hwang L Y, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099.

- 14) Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin. Double-blind randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 1984; 1: 921.
(۱۵) راهنمای واکسیناسیون کشوری، چاپ پنجم، معاونت بهداشت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. انتشارات صدا. ۱۳۷۷.
- 16) Sangfelt P, Reichard O, Lidman K, von Sydow M, Forsgren M. Prevention of hepatitis B by immunization of the newborn infant-- a long-term follow-up study in Stockholm, Sweden. *Scand J Infect Dis*. 1995; 27(1:3-7
- 17) Huang LM, Chang MH. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. : *J Pediatr* 1995 May; 126(5 pt 1 :716-21
- 18) Lok AS; Lai CL- A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese childre *Hepatology* 1988 Sep-Oct;8(S):1130-3.
- 19) Chang MH; Hsu HY; Hsu HC; Ni YH; Chen JS; Chen DS- The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis Be antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995 Nov;22(5):1387- 92
- 20) Yang HI; Lu SN; Liaw YF; You SL; Sun CA; Wang L Y; Hsiao CK; Chen PJ; Chen OS; Chen CJ Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma - *N Engl J Med* 2002 Jul18;347(3):168-74
(۲۱) زالی م، محمد ک، نوربالا ک، نوری نیر ب، محرز م، شهرآز س، و همکاران. میزان مثبت شدن آنتی ژن سطحی هپاتیت در جوانان ایرانی پس از واکسیناسیون کشوری. پذیرفته شده در سی و هشتمین کنگره سالانه بیماریهای کبد اروپا. استانبول، ترکیه. ۱۲-۹ فروردین ۱۳۸۲.
- 22) Kohn MA, Farley TA, Scott C. The need for more aggressive follow-up of children born to hepatitis B surface antigen-positive mothers: lessons from the Louisiana Perinatal Hepatitis B Immunization Program. *Pediatr Infect Dis J* 1996 Jun; 15(6):535- 40
- 23) Stevens CE, Tay PT, Tong MJ, Taylor PE, Vyas GN, Nair PV, Guadavalli M, Trugman S. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985 Mar 22-29, 253(12): 1740-5
(۲۴) *J trop Med & Hyg*. 1993; امینی س، محمودی م، عنصلیبی س، سلطانی ا، بررسی سرواییدمیولوژیک هپاتیت ب و دلتا و ایدز در استان همدان. 96:227-228.
- (۲۵) رضوان ح، بررسی شیوع آنتی ژن و آنتی بادی ای در ناقلین سالم هپاتیت اهداء کننده خون. - *Iran J Med Sci*. 1986; 13:44-
- 26) Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou 5, Kong W, Smego RA Jr. A 9- year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese 9-neonates. *Clin Infect Dis* 1993; 17:475
- 27) Sathesh Nair ,MD, Robert P. Perrillo,MD. Hepatitis Band D.In David Zakim,MD, Thomas D. Boyer, MD. *Hepatology A Textbook of Liver Disease*. 4th edit. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders; 2003. V2. P.992

درصد اطمینان ۹۵٪	RR	گروه کنترل تعداد (درصد)	گروه مواجهه یافته تعداد (درصد)		
		۰	۱۴ (۱۴/۴)	مثبت	HBsAg
۱/۸-۱۰۰/۰۲	۱۳/۸۴	۸۷ (۱۰۰)	۸۳ (۸۵/۷)	منفی	
		۸۷ (۱۰۰)	۹۷ (۱۰۰)	جمع	
		۵۶ (۶۴/۴)	۴۸ (۴۹/۵)	مثبت	HBsAb
۰/۵۹-۰/۹۹	۰/۷۶	۳۱ (۳۵/۶)	۴۹ (۵۰/۵)	منفی	
		۸۷ (۱۰۰)	۹۷ (۱۰۰)	جمع	
		۱ (۱/۱)	۲۹ (۲۹/۹)	مثبت	HBcAb
۳/۶۱-۱۸۶/۹۵	۲۶/۰۱	۸۶ (۹۸/۹)	(۷۰/۱)	منفی	
		۸۷ (۱۰۰)	۹۷ (۱۰۰)	جمع	

جدول شماره ۱- مقایسه بروز HBsAg, HBsAb, HBcAb در فرزندان دو گروه مواجهه یافته و کنترل
گروه مواجهه یافته = کودکانی که واجد مادران HBsAg مثبت هستند
گروه کنترل = کودکانی که واجد مادران HBsAg منفی هستند

RR= Relative Risk

HBsAg = Hepatitis B surface Antigen

HBsAb = Hepatitis B surface Antibody

HBcAb = Hepatitis B core Antigen

P	AST		P	ALT			
	متوسط (± انحراف معیار)	میانه		متوسط (± انحراف معیار)	میانه		
۰/۵۳	۳۷/۳ (±۳۸/۷)	۲۴	۰/۴	۴۰/۳ (±۳۴/۱)	۲۵	مثبت	HBsAg
	۳۱/۸ (±۲۷/۲)	۲۵		۳۱/۵ (±۴۲/۱)	۲۰	منفی	
۰/۷۶	۳۱/۹ (±۲۸/۹)	۲۴	۰/۵۹	۲۹ (±۲۳/۵)	۲۰	مثبت	HBsAb
	۳۳/۳ (±۲۹)	۲۵		۳۶/۹ (±۵۴/۱)	۲۱	منفی	
۰/۷۱	۳۱/۲ (±۲۷/۷)	۲۴	۰/۵۹	۳۲/۱ (±۲۷/۱)	۲۱	مثبت	HBcAb
	۳۳/۱ (±۲۹/۵)	۲۵		۳۳/۱ (±۴۶)	۲۰	منفی	

جدول شماره ۲- مقایسه سطوح ALT و AST مادران گروه مواجهه یافته و وضعیت نشانه‌های ویروسی در فرزندان آنان.
P بر اساس آزمون Mann-Whitney U محاسبه شده است.