

تداوم آنتی بادی هپاتیت B در کودکان واکسینه در منطقه با اندمیسیته پایین

نبی ا... ایزدی^۱، آرزو آقاخانی^۲، محمد بنی فضل^۳، معصومه صوفیان^۴، فاطمه السادات مهدویانی^۱، علی اسلامی فر^۲، اکبر خادم صادق^۵ و آمیتیس رضانی^{۶*}

۱. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات انتقال خون ایران

۲. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران

۳. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور

۴. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک

۵. کارشناس آزمایشگاه، انستیتو پاستور ایران

۶. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران

نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، گروه تحقیقات بالینی، تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷، نمابر ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷

iiccom@iiccom.org

دریافت مقاله: مرداد هشتاد و هشت پذیرش برای چاپ: مهر هشتاد و هشت

چکیده

سابقه و هدف: عفونت ویروس هپاتیت B یکی از مشکلات عفونی عمده در سراسر جهان می باشد. مشکل اساسی در ایمن سازی هپاتیت B، کاهش تیتر آنتی بادی هپاتیت B (*anti-HBs*) با افزایش سن می باشد. این مطالعه جهت بررسی تداوم سطوح سرمی این آنتی بادی در کودکان واکسینه در منطقه ای با شیوع پایین HBV انجام گرفته است.

روش کار: این مطالعه بر روی ۹۳۸ کودک در سنین بین ۸ ماه تا ۱۵ سال انجام شده است. پلاسمای این افراد از نظر *anti-HBs* با روش الیزا مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته ها: شیوع سرمی *anti-HBs* در کودکان واکسینه ۵۹/۶٪ بود. سطوح آنتی بادی حفاظتی در ۶۵٪ کودکان ۱ ساله واکسینه یافت شد که به ۳۰٪، ۵ سال بعد از واکسیناسیون و ۲۹٪ و ۲۴٪ به ترتیب در ۱۰ و ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون رسید. میانگین تیتر *anti-HBs* بر اساس طول زمان بعد از واکسیناسیون $۴۰/۳۷ \pm ۴۰/۷۷$ و $۳۷/۳۱ \pm ۴۲/۹۱$ میلی واحد بین المللی در میلی لیتر ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون بود. میزان آنتی بادی حفاظتی به طور معنی داری با افزایش سن به جهت افت تیتر *anti-HBs* کاهش یافته بود.

نتیجه گیری: مطالعه ما نشان داد کودکانی که در دوران شیرخوارگی واکسن هپاتیت B دریافت می کنند در نوجوانی سطوح پایین *anti-HBs* را نشان می دهند. این مطالعه استفاده از دوز بوستر واکسن را در نقاط با شیوع پایین HBV توصیه می کند.

واژگان کلیدی: آنتی بادی هپاتیت B (*anti-HBs*); واکسن

مقدمه

اماری t و chi-square (یا تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شدند. مرز معنی داری اختلافات روی $P < 0/05$ قرار داده شد.

یافته ها

۹۳۸ کودک (۵۴۸ مذکر و ۳۹۰ مونث) بین سنین ۸ ماه تا ۱۵ سال در این مطالعه وارد شدند. شیوع آنتی بادی حفاظتی ($anti-HBs > 10$ mIU/ml) در کودکان واکسینه ۵۹/۶٪ بود. سطح آنتی بادی در (۴۰/۴٪) ۳۷۹ نفر زیر ۱۰ و در (۲۲/۴٪) ۲۱۰ نفر برابر یا بیش از ۱۰۰ واحد بین المللی در میلی لیتر بود.

در ۶۵٪ کودکان یک ساله آنتی بادی در سطح حفاظتی بود. این میزان ۵، ۱۰ و ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون به ترتیب ۳۰٪، ۲۹٪ و ۲۴٪ رسیده بود. میانگین تیتراژ آنتی بادی با افزایش سن دچار افت شده بود. به طوری که میانگین آن در واکسینه های یک ساله $38/41 \pm 65/66$ پنج سال بعد از واکسیناسیون $59/88 \pm 44/37$ ده سال بعد $40/37 \pm 40/37$ و پانزده سال بعد از واکسیناسیون $37/31 \pm 42/91$ میلی واحد بین المللی در میلی لیتر بود. اختلاف میانگین تیتراژ آنتی بادی در گروه های سنی بالا به لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/001$). اختلاف معنی داری بین دو جنس از نظر تیتراژ و میزان مثبت بودن $anti-HBs$ مشاهده نشد.

بحث

این مطالعه تداوم سطوح $anti-HBs$ را در کودکان واکسینه شده با واکسن هپاتیت B (به صورت بخشی از EPI) در یک منطقه با اندمیسیتیه پایین HBV بررسی می نماید. در این بررسی سطوح آنتی بادی حفاظتی HBV در ۶۵٪ واکسینه های ۱ ساله یافت شد که تدریجاً با گذشت زمان از واکسیناسیون، میزان آن کاهش یافت و به ۲۴٪ در ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون رسید.

مشکل اساسی واکسن HBV کاهش تیتراژ و سطوح آنتی بادی های ناشی از واکسن به مقادیر کم یا غیر قابل شناسایی با افزایش سن می باشد (۹و۸). چندین مطالعه طولانی مدت نشان داده که بلافاصله پس از تجویز واکسن، سطوح آنتی بادی حفاظتی (بیش از ۱۰ میلی واحد بین المللی در میلی لیتر) در ۸۳٪ تا ۹۹٪ واکسینه ها یافت می شود. بخشی از واکسینه های دارای آنتی بادی حفاظتی، این آنتی بادی را با گذشت زمان از دست داده به طوریکه ۵ سال بعد از واکسیناسیون این میزان به ۷۵ تا ۸۷٪ و ۱۰ تا ۱۲ سال بعد از واکسیناسیون به ۵۰ تا ۷۰٪ میرسد (۱۰-۱۳).

در مطالعه ای که توسط Williams و همکاران بر روی کودکان واکسینه با سن متوسط ۸/۷۵ سال صورت گرفت، تنها ۳۹٪ آنها دارای سطوح حفاظتی $anti-HBs$ بودند (۱۴). در مطالعه ای دیگر در چین ۵۰٪ کودکان واکسینه سطوح حفاظتی $anti-HBs$ را در سن ۱۵ سالگی نشان دادند (۶). Gold و همکارانش گزارش کردند که ۷۷٪ کودکان، ۸ سال بعد از واکسیناسیون سطوح قابل اندازه گیری آنتی بادی (بیش از ۱۰ میلی واحد بین المللی در میلی لیتر) را دارا بودند که در ۴۸/۴٪ آنها سطوح بالای آنتی بادی (بیش از 10 mIU/ml) یافت گردید (۸). در مطالعه ای که Yu و همکاران بر روی کودکان واکسینه امریکایی انجام دادند ۹۵٪ آنها پاسخ آنتی بادی مناسب را نشان دادند (۱۵). در یک بررسی در هنگ کنگ نشان داده شد که افت تدریجی آنتی بادی تا سن ۱۲ سالگی در کودکان واکسینه مشاهده می شود (۱۶).

عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) در جهان بسیار شایع بوده و میزان آن از ۰/۱٪ تا ۲۰٪ متغیر است (۱) در نواحی با اندمیسیتیه بالای HBV، آنتی ژن سطحی هپاتیت B ($HBsAg$) در بیش از ۸٪ جمعیت مشاهده می شود. در حالیکه در نواحی با اندمیسیتیه متوسط میزان مثبت بودن $HBsAg$ بین ۷-۲٪ و در نواحی با اندمیسیتیه پایین این میزان کمتر از ۲٪ می باشد (۱). در حال حاضر ایران به عنوان منطقه با شیوع پایین HBV شناخته شده است (۲).

واکسیناسیون همگانی در برابر HBV موثرترین راه پیشگیری از عفونت HBV می باشد و به صورت روتین برای نوزادان و گروه های پرخطر از سال ۱۹۹۲ در ایران در نظر گرفته شده است (۳). بعد از ۱۳ سال از بکارگیری واکسن میزان پوشش آن از سطح ۶۲٪ در سال ۱۹۹۳ به ۹۴٪ در سال ۲۰۰۵ رسیده است (۲) و به نظر میرسد که الگوی اپیدمیولوژیک عفونت به خصوص در کودکان و نوجوانان تغییر کرده است (۳). آنتی بادی بر علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B ($anti-HBs$) در کودکان واکسینه به خصوص در سال های اول زندگی با افزایش سن کاهش می یابد (۴). این آنتی بادی در کودکان واکسینه ساکن کشورهای با اندمیسیتیه بالا، با وجود گذشت زمان حفظ می شود (۵و۶) در حالیکه تناقضاتی در خصوص تداوم طولانی مدت ایمنی بعد از واکسیناسیون HBV در نواحی با اندمیسیتیه پایین وجود دارد که لزوم تجویز بوستر را یاد آوری می کند (۷).

بر اساس برنامه ملی واکسیناسیون ایران دوز اول واکسن HBV در عرض ۲۴ ساعت اول تولد و دوز های بعدی در سنین ۲ و ۶ ماهگی تجویز می گردد. بهر حال میزان حفاظت ایجاد شده توسط واکسن HBV و زمان مناسب برای تجویز دوز بوستر نامشخص و مبهم می باشد. مطالعه اخیر جهت تعیین تداوم $anti-HBs$ در کودکان واکسینه با واکسن HBV در یک ناحیه با اندمیسیتیه پایین و تعیین زمان مناسب برای تجویز دوز بوستر صورت گرفته است.

روش کار

در این مطالعه مقطعی ۹۳۸ کودک شامل ۵۴۸ مذکر و ۳۹۰ مونث در سنین بین ۸ ماه تا ۱۵/۹ ساله ساکن شهر تهران از نظر سطح آنتی بادی بر علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B ($anti-HBs$) با روش الایزا مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه های خون از بیمارستانهای مختلف اطفال جمع آوری شد و به انستیتو پاستور ایران منتقل گردید. رضایت نامه از آنها یا والدین شان اخذ شد و پرسشنامه ها توسط پزشک تکمیل گردید. کودکان مبتلا به بیماریهای مزمن و بیماریهای نقص ایمنی از مطالعه خارج شدند و نمونه های پلاسما قبل از انجام آزمایش در -80°C درجه ذخیره گردیدند.

پروتکل واکسیناسیون در این کودکان شامل ۳ دوز ۱۰ میکروگرمی واکسن HB نوترکیب در فواصل مشخص صفر، ۲ و ۶ ماه به صورت عضلانی در ناحیه دلتوئید یا ران شیرخوار بود. سطوح $anti-HBs$ توسط (Delaware Biotech Inc. Dover, Elisa Test Kit DE, USA) تعیین شد. بر اساس دستورالعمل سازنده کیت سطوح کمتر از 10 mIU/ml منفی، بین ۱۰ تا $99/9$ واحد سطح محافظتی و بیش از ۱۰۰ واحد به عنوان سطح شدیداً محافظ در نظر گرفته شد. داده ها به صورت $\text{means} \pm \text{standard deviations}$ و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش و با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۶ و آزمونهای

بوستر را توصیه می کند ولی تعیین زمان دقیق تجویز بوستر به مطالعات بیشتر در سایر نقاط کشور نیاز دارد.

نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد کودکانی که در دوران شیرخوارگی واکسن هپاتیت B دریافت می کنند در نوجوانی سطوح پایین anti-HBs را نشان می دهند. این مطالعه استفاده از دوز بوستر واکسن را در نقاط با شیوع پایین HBV توصیه می کند ولی تعیین زمان دقیق تجویز بوستر به مطالعات بیشتر در سایر نقاط کشور نیاز دارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از مرکز تحقیقات انتقال خون ایران به جهت حمایت مالی از طرح فوق قدردانی می نمایند.

مطالعات کمی بر روی شیوع سرمی anti-HBs در ایران انجام شده است. Hassan و همکاران گزارش کردند که بقای ایمنی anti-HBs ۶ سال پس از واکسیناسیون ۸۱٪ بوده و ۲۹/۲٪ کودکان مورد مطالعه دارای سطوح بالای انتی بادی بودند (۴). در مطالعه دیگری که توسط جعفر زاده و همکاران انجام شد نشان داده شد که ۴۷/۹٪ کودکان ، ۱۰ سال پس از واکسیناسیون سطوح حفاظتی انتی بادی را دارا می باشند (۱۷). نتایج مطالعه ما با سایر مطالعاتی که نشان دهنده افت سطوح anti-HBs با گذشت زمان در مناطق با شیوع پایین HBV می باشند همخوانی دارد (۱۰،۱۲،۱۸).

از آنجا که کاهش پیشرونده سطوح anti-HBs می تواند موجب بروز عفونت جدید HBV گردد برخی محققین استفاده از بوستر را توصیه می نمایند (۷،۱۹،۲۰). با اینحال از آنجایی که کارایی واکسن هپاتیت B حداقل ۵ سال حفظ می گردد، لذا به نظر نمی رسد که نیازی به بوستر قبل از سن ۵ سالگی باشد (۱۰،۱۲،۲۱). نتایج ما نیز استفاده از واکسن

REFERENCES

1. Pantazis KD, Elefsiniotis IS, Brokalaki H. New Data concerning the Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in Greece. *Gastroenterol Res Pract*. 2008;2008:580341
2. Alavian SM, Fallahian F, Bagheri Lankarani K. The changing epidemiology of viral hepatitis B in Iran. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2007; 16:403–406.
3. Merat S, Rezvan H, Nourai M, Jamali A, Assari S, Abolghasemi H, et al. The prevalence of hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis B core antibody in Iran: a population-based study. *Arch Iran Med*. 2009 ;12(3):225-31
4. Hassan S, Ziba F. Antibody titer in Iranian children 6 years after hepatitis B vaccine administration. *Vaccine*. 2007;25(17):3511-4
5. Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis* 1999; 179:1319–25.
6. Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XJ, Gong J ,et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17:2661–6.
7. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355:561–5.
8. Gold Y, Somech R, Mandel D, Peled Y, Reif S. Decreased immune response to hepatitis B eight years after routine vaccination in Israel. *Acta Paediatr*. 2003; 92(10):1158-62
9. WV JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-years follow up. *J Infect Dis* 1999; 179: 1319–1325.
10. 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; 17:475-479.

11. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996; 14:1503-1505.
12. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997; 15:1338-1340.
13. Lee PI, Lee CY, 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; 126:716-721.
14. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:157-63.
15. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccine. *Clin Liver Dis* 2004;8(2): 283-300
16. Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK, Lai CL. Twelve-year follow up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology* 1999; 29:924-7
17. Jafarzadeh A, Montazerifar SJ. Persistence of anti-HBs antibody and immunological memory in children vaccinated with hepatitis B vaccine at birth. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006;18(4):4-9
18. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(7):650-5
19. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine*. 2007 ;25(39-40):6958-64
20. Boxall EH, A Sira J, El-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Infect Dis*. 2004; 190(7):1264-9.
21. Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T. Serial changes in titers of antibody to hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:270-274.