

سیری در دنیای علم

افق‌های جدید در پیشگیری از انتقال پری‌ناقال هپاتیت B

نویسنده:

دکتر حمیدرضا سیمیا *

فوق تخصص گوارش و کبد، استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی مشهد

دکتر ناهید رضوی بسطوتی

متخصص زنان و زایمان، بیمارستان مفیرت (ینب) مشهد

دکتر ملیزه پورجواد

متخصص زنان و زایمان، استادیار گروه زنان و مامایی دانشکده پزشکی مشهد

دکتر پیمان ادیبی

فوق تخصص گوارش و کبد، استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی اصفهان

تاریخ ارائه مقاله: ۱۳۸۳/۳/۲۶ - تاریخ پذیرش: ۱۳۸۳/۵/۱

New Horizons on Prevention of Perinatal Transmission of Hepatitis B

Abstract:

Objective:

Hepatitis B virus (HBV) infection is a global public health problem; HBV infects 1.5 to 2.5 percent of the general population in Iran.

Current therapies do not cause sustained response in all patients, so prevention is the most effective strategy for the disease control.

Perinatal infection is one of the predominant modes of transmission in developing countries including Iran, and also associated with high chronicity rate of infection in neonates. Maternal-infant transmission occurs mostly at birth, but it occurs transplacentally during pregnancy in 5 to 10 percent of cases.

The risk of maternal-fetal transmission is related to gestational age, HBV replication status and viral load of the mother. Although at present maternal screening and neonatal passive-active immunization was proved to be the most effective method for prevention of vertical transmission, it is not effective in 5 to 10 percent of cases.

Recently, viral load lowering and early immunity modulation of fetus methods were described. In the present article, we will point to some of these modalities such as third trimester Lamivudine therapy, HBIG administration and in-utero DNA vaccination.

Key words:

Hepatitis B, Perinatal transmission, Prevention, Immunization

آدرس مکاتبه:

* مشهد، بیمارستان امام رضا(ع)، دفتر گروه داخلی، تلفن: ۸۵۹۸۸۱۹-۰۵۱۱، شماره: ۰۳۸-۸۵۹۳

پست الکترونیک: dr_hrsima@yahoo.com

مقدمه:

خصوصاً در مادران HBeAg منفی و نیز هنگامی که این عمل با سوزن شماره G۲۲ و تحت راهنمایی مداوم سنوگرافی انجام پذیرد اندک است.

اگر چه انتقال عفونت از طریق شیردهی گزارش شده است، اما احتمال آن خصوصاً در نوزادان واکسینه شده بسیار اندک می باشد. همچنین شواهدی دال بر کاهش میزان انتقال عفونت با انجام سزارین در مقایسه با زایمان واژینال وجود ندارد (۱۱ و ۱۰ و ۸).

میزان احتمال انتقال پری ناتال عفونت HBV با سن حاملگی، وضعیت همانند سازی ویروس و شدت ویرمی ارتباط دارد.

وجود عفونت پایدار در سه ماهه سوم بارداری و حین زایمان با احتمال بیشتر انتقال عفونت همراه می باشد. همچنین هنگامی که ویروس در شرایط همانند سازی قرار دارد و HBeAg مثبت و سطح سرمی ویروس بالاست، احتمال انتقال عفونت بیشتر است. این احتمال در مادران HBSAg مثبت حدود ۹۰-۸۵ درصد و در مادران HBeAg منفی کمتر از ۱۰ درصد می باشد (۱۴-۱۲).

روشهای پیشگیری از انتقال پری ناتال ویروس هپاتیت B:

انجام واکسیناسیون عمومی نوزادان علیه HBV در کشورهای آندمیک نقش بسزایی در کنترل این عفونت داشته و با کاهش قابل توجه آلودگی در گروه های سنی خاص همراه بوده است. اما نظر به جایگاه برجسته انتقال پری ناتال در گسترش عفونت و نیز بدلیل اینکه نوزادان مادران آلوده توجهات خاصی را در خصوص ایمنیزاسیون می طلبند، شناسائی مادران آلوده به ویروس از اهمیت خاصی برخوردار است.

امروزه حتی در مناطقی با شیوع کم عفونت (مانند امریکای شمالی) کنترل کلیه مادران در ابتدای بارداری از نظر آلودگی به HBV توصیه شده است. در صورتی که تنها مادرانی که در گروه های پرخطر قرار دارند جهت بررسی از نظر آلودگی به HBV انتخاب شوند، عملاً حدود ۵۰ درصد مورد آلوده نامشخص باقی خواهد ماند. لذا توصیه می شود کلیه مادران در اولین ویزیت بارداری از نظر HBV بررسی گردند و در صورت منفی بودن، در مناطق آندمیک این کار یک نوبت دیگر در حوالی زایمان تکرار شود تا استراتژی مناسب ایمنیزاسیون جهت نوزاد در نظر گرفته شود (۱۶ و ۱۵).

در حال حاضر تنها روش تأیید شده جهت پیشگیری از انتقال پری ناتال عفونت، ایمنیزاسیون غیرفعال-فعال

عفونت با ویروس هپاتیت (HBV) B یک معضل بهداشتی جهانی محسوب می شود. حدود ۳۰۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان دچار عفونت مزمن HBV می باشند که بیش از ۷۵ درصد آنان در آسیا بسر می برند. ایران در منطقه با شیوع متوسط آلودگی قرار گرفته و براساس مطالعات انجام شده حدود ۲/۵ تا ۱/۵ درصد جمعیت کشور (بیش از یک میلیون نفر) به این ویروس آلوده می باشند.

عفونت مزمن هپاتیت B با پیشرفت به سمت هپاتیت مزمن، سیروز کبدی و سرطان سلول کبد با موربیدیتی و مورتالیتی قابل توجهی همراه است به طوری که سالانه بیش از یک میلیون نفر در سرتاسر جهان در اثر عوارض ناشی از این بیماری فوت می نمایند (۶-۱).

علیرغم پیشرفت هایی که در دو دهه اخیر در درمان این بیماری صورت پذیرفته است، متأسفانه همه بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B به رژیم های مختلف درمانی رایج پاسخ پایدار نمی دهند و لذا در حال حاضر مراقبت های پیشگیرانه، مهمترین استراتژی کنترل بیماری در سرتاسر جهان محسوب می شود (۷).

ویروس هپاتیت B به روشهای مختلفی از جمله استفاده از سرنگهای آلوده مشترک، خون و فرآورده های خونی، تماس های جنسی و انتقال پری ناتال منتقل می شود. سهم هر یک از این روشها در انتقال بیماری بر اساس اپیدمیولوژی خاص بیماری در مناطق مختلف جهان، متفاوت است.

انتقال پری ناتال در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران یکی از مهمترین روشهای انتقال بیماری محسوب می شود. از آنجائی که در صورت آلودگی نوزاد در بدو تولد احتمال مزمن شدن عفونت بسیار بالاست، هر گونه تلاش در جهت پیشگیری از این روش انتقال، در کاهش میزان آلودگی و نیز کاهش موارد مزمن و طول کشیدن بیماری مؤثر خواهد بود (۱۰-۸).

انتقال ویروس از مادر به نوزاد ممکن است در طول بارداری، حین زایمان و در دوره پس از زایمان صورت پذیرد که از این موارد، انتقال حین زایمان بخش اعظم آن را تشکیل می دهد.

انتقال حین بارداری و از طریق جفت غیر شایع است (حدود ۱۰ درصد) و این میزان احتمالاً توجیه کننده میزان مشابه شکست روشهای معمول ایمنیزاسیون در زمان تولد می باشد.

احتمال انتقال عفونت به جنین در طی آمنیوسنتز

احتمال موفقیت ایمونیزاسیون کمتر است، اما توصیه می شود ایمونیزاسیون مشابه پروتکل نوزادان ترم متولد شده از مادران HBsAg مثبت انجام شود و البته حتماً HBsAg در زمان مناسب کنترل و پیگیری لازم انجام شود (۲۰ و ۲۱).

د) نوزادان پره ترم متولد شده از مادرانی که وضعیت HBsAg آنها مشخص نیست:

در این موارد اولین دوز واکسن ظرف مدت ۱۲ ساعت اول تزریق می شود و اگر امکان مشخص نمودن وضعیت HBsAg وجود نداشت، HBIG در عرض ۱۲ ساعت اول در نوزادان کمتر از ۲ کیلوگرم و ظرف هفت روز اول در نوزادان سنگین تر از ۲ کیلوگرم تزریق می شود.

در صورتی که HBsAg مادر منفی گزارش شود، این نوبت واکسن تزریق شده جزء برنامه واکسیناسیون معمول محاسبه نشده و واکسیناسیون طبق پروتکل استاندارد (پس از رسیدن وزن نوزاد به ۲ کیلوگرم یا پس از ۲ ماهگی) و به صورت ۲ دوز کامل انجام می گردد (۲۰ و ۲۱).

علیرغم رعایت تمام موارد فوق، روش ایمونیزاسیون غیرفعال - فعال در حدود ۱۰-۵ درصد موارد ناموفق است. در اغلب این موارد نوزادان در بسود تولد HBsAg مثبت می باشند و نشان می دهد که انتقال در داخل رحم صورت پذیرفته است.

در این راستا اخیراً روشهایی که بسا کاهش میزان ویرمی در مادر یا ایجاد زود هنگام تر ایمنی در طی دوره بارداری در جنین از این مسئله جلوگیری نماید، مورد توجه قرار گرفته است (۲۲-۲۶).

الف) مصرف لامیوودین توسط مادر در حین بارداری:

لامیوودین یک آنالوگ نوکلئوزیدی خوراکی است که با مهار reverse transcriptase ویروس هپاتیت B از همانند سازی آن جلوگیری می کند.

تاکنون بی ضرر بسودن مصرف این دارو در طی حاملگی در انسان ثابت نشده است و در حال حاضر این دارو در گروه C قرار دارد.

از طرفی در برخی مطالعات ادامه مصرف این دارو در مادران مبتلا به هپاتیت B مزمن که حامله شده اند با هیچ گونه عوارض مادری و جنینی همراه نبوده است.

علاوه بر این در چندین مطالعه، مصرف لامیوودین با دوز ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی گرم روزانه در اواخر حاملگی (غالباً ماه آخر حاملگی) و اندکی پس از زایمان با کاهش شدت ویرمی در مادر و نیز کاهش میزان انتقال پری

می باشد، ولی از آنجائی که این روش با حدود ۱۰-۵ درصد شکست (که احتمالاً ناشی از انتقال عفونت در داخل رحم می باشد) همراه است، اخیراً مطالعاتی جهت دستیابی به روشهای که انتقال داخل رحمی ویروس را پیشگیری و کنترل نماید در دست انجام است که به آن خواهیم پرداخت (۱۹-۱۷).

ایمونیزاسیون غیرفعال - فعال:

این روش با استفاده از تزریق ایمونوگلوبولین هپاتیت (HBIG) و نیز واکسن هپاتیت B (Engerix B یا Ricombivax HB) به نوزاد در اولین فرصت ممکن انجام می شود.

واکسن به صورت عضلانی در عضله vastus lateralis تزریق شده و HBIG نیز می تواند همزمان در محل دیگری تزریق شود. پروتکل ایمونیزاسیون در نوزادان براساس وضعیت نوزاد (ترم یا پره ترم) و نیز وضعیت مثبت بودن HBsAg مادر (مثبت یا نامشخص) متفاوت است.

الف) نوزادان ترم متولد شده از مادران HBsAg مثبت:

در این موارد بایستی HBIG هر چه سریعتر و اولین دوز واکسن نیز ظرف مدت ۱۲ ساعت تا حداکثر یک هفته تزریق شود و سپس نوبت دوم و سوم واکسیناسیون در یک ماهگی و ۶ ماهگی انجام گردد.

این نوزادان بایستی در ۹ ماهگی یا حداقل یکماه پس از تزریق سومین دوز واکسن از نظر HBSAb و HBsAg بررسی شوند.

در صورتی که HBsAg منفی و سطح HBSAb زیر ۱۰ IU/L باشد، تزریق یک تا ۲ دوز واکسن دیگر توصیه می شود (۲۰ و ۲۱).

ب) نوزادان ترم متولد شده از مادرانی که وضعیت HBsAg آنها مشخص نیست:

در این موارد بایستی دوز اول واکسن (مشابه نوزادان مادران HBsAg مثبت) تزریق شود و هر چه سریعتر وضعیت HBsAg مادر ارزیابی شود.

اگر HBsAg مادر مثبت گزارش شد، بایستی HBIG هر چه سریعتر حداکثر طی یک هفته تزریق شود و واکسیناسیون نیز مشابه نوزادان مادران HBsAg مثبت ادامه یابد (۲۰ و ۲۱).

ج) نوزادان پره ترم متولد شده از مادران HBsAg مثبت:

اگر چه در این نوزادان بدلیل نقص در پاسخ ایمنی

دوره نشر
شماره دوم
۱۳۸۲

مجله زنان و نازایی
مجموعه مامائی و نازائی

قبل از تولد ایجاد نماید.

متعاقب تزریق واکسن، HBsAg در سلول های بدن جنین بروز می نماید. تولید داخل سلولی HBsAg خود تولید HBsAb را تحریک می کند. بعلاوه مولکول های HBsAg ممکن است در داخل سلول شکسته شده و پپتیدهایی ایجاد نماید که به همراه مولکول های HLA Class I در سطح سلول بروز نموده و باعث تحریک سلولهای آسیتو توکسیک شود.

برخی مطالعات انجام شده در نمونه های تجربی، اثربخشی تزریق این واکسن را به صورت عضلانی یا داخل حفره دهانی جنین در ماه های آخر حاملگی، در کاهش میزان احتمال انتقال عفونت نشان داده است.

مطالعات وسیع تر در آینده بر روی نمونه های انسانی اثربخشی و سلامت این روش را بهتر نشان خواهد داد (۲۶-۲۴).

ناتال ویروس همراه بوده است (۲۲ و ۲۳).

ب) تزریق HBIG به مادر در طی بارداری:

تجویز HBIG به میزان ۲۰۰ واحد عضلانی به مادر که به صورت ماهانه از هفته ۲۸ تا زمان زایمان انجام گرفته، با کاهش میزان سطح ویروس در مادر و نیز احتمالاً با عبور آنتی بادی از سد جفتی و ورود به جریان خون جنین و ایجاد ایمنی غیرفعال در جنین، با کاهش احتمال عفونت همراه بوده است (۲۳).

ج) تزریق واکسن DNA هپاتیت B به جنین در

طی بارداری:

تزریق واکسن DNA هپاتیت B که حاوی پلاسمیدهای ژن S ویروس می باشد به جنین در طی دوره بارداری می تواند ایمنی فعال را در جنین، حتی

خلاصه:

عفونت با ویروس هپاتیت B یک معضل بهداشتی جهانی محسوب می شود. کشور ما ایران در منطقه با شیوع متوسط عفونت قرار گرفته است و ۱/۵ تا ۲/۵ درصد جمعیت کشور به این ویروس آلوده می باشند. با توجه به اینکه همه بیماران به درمان های رایج پاسخ پایدار نمی دهند، پیشگیری مؤثرترین روش جهت کنترل بیماری به شمار می رود.

انتقال پری ناتال یکی از مهمترین روشهای انتقال در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران بوده و با احتمال بالای مزمن شدن عفونت در نوزاد همراه است.

اگر چه قسمت اعظم انتقال عفونت در حین زایمان صورت می گیرد، در حدود ۱۰-۵ درصد موارد، این انتقال در طی حاملگی و از طریق جفت انجام می شود.

این احتمال با سن حاملگی، وضعیت همانندسازی ویروس و شدت ویرمی در مادر ارتباط دارد. در حال حاضر کنترل روتین کلیه زنان باردار از نظر عفونت HBV و انجام ایمونیزاسیون غیرفعال - فعال که با تزریق HBIG و واکسن به نوزاد انجام می گیرد تنها روش تأیید شده جهت پیشگیری از انتقال عفونت به نوزاد می باشد. اما این روش در ۱۰-۵ درصد موارد با شکست همراه است.

اخیراً روشهایی که با کاهش شدت ویرمی در مادر و یا ایجاد ایمنی زود هنگام در جنین از انتقال عفونت در حین حاملگی پیشگیری نماید مورد توجه قرار گرفته است.

در این مقاله، ضمن مرور پروتکل های ایمونیزاسیون استاندارد، به روشهای جدیدتر چون مصرف لامیوودین توسط مادر، تزریق HBIG به مادر و تزریق واکسن DNA هپاتیت B به جنین در حین حاملگی می پردازیم.

واژه های کلیدی:

هپاتیت B، انتقال حول و حوش زایمان، پیشگیری، ایمنی زایی

References:

- 1- Maynard JE. Hepatitis B: Global importance and need for control. *Vaccine* , 1990 8 , S18-20 .
- 2- Hamidi B, et al. Sero-Epidemiologic Survey of Hepatitis B Markers in National Iranian Oil Company (NIOC) Health Workers in Tehran Prior to Mass Vaccination. *Archives of Iranian Medicine* , 2000 3(1) , 4-9 .
- 3- Farzadegan H, et al. The prevalence of hepatitis B surface antigen and its antibody in blood donors and high risk groups in Iran. *Vox sang* , 1979 37 , 182-6 .
- 4- Amini S, et al. Shrovetide mycology of hepatitis B, delta and human immunodeficiency virus infections in Hamadan province, Iran. A population based study. *J Trop Med Hyg* , 1993 96(5) , 277-87 .
- 5- Mast EE, et al. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: A global perspective. *Vaccine* , 1999 17 , 173 .
- 6- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics* , 1992 89 , 795 .
- 7- Kane MA, et al. Hepatitis B. in: Jamison DT et al. *Disease Control Priorities in Developing Countries* . New York : Oxford University Press, 1993, p. 321..
- 8- Cunningham FG, et al. Gastrointestinal Disorders, in: *Williams Obstetrics*. 21st ed. New York: McGRAW-HILL , 2001 P1273-1306 .
- 9- Alter MJ, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* , 1990 263 , 1218 .
- 10- Xu DZ, et al. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol* , 2001 185 , 981-987 .
- 11- Zhu Q, et al. A preliminary study on interruption of HBV transmission in uterus. *Chin Med J* , 1997 110 , 145 .
- 12- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care* . 4th ed . Washington, DC , 1997 p 286 .
- 13- Burk RD, et al. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* , 1994 170 , 1418 .
- 14- Zhang SL, et al. Relationship between HBV viremia level of pregnant women and intrauterine infection: nested PCR for detection of HBV DNA. *World J Gastroenterol* , 1998 4 , 61-63 .
- 15- Andre FE, et al. Protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* , 1994 44 , 144 .
- 16- ACOG educational bulletin. Viral hepatitis in pregnancy. Number 248, July 1998 (replaces No. 174, November 1992). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* , 1998 63 , 195 .
- 17- Williams AE, et al. Estimates of infectious disease risk factors in US blood donors. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *JAMA* , 1997 277 , 967 .
- 18- Chung HT, et al. Prevention of posttransfusion hepatitis B and C by screening for antibody to hepatitis C virus and antibody to HBcAg. *Hepatology* , 1993 18 , 1045 .
- 19- Schreiber GB, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *The Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *Donor Study*. *N Engl J Med* , 1996 334 , 1685 .
- 20- Lauderdale DS, et al. Hepatitis B vaccination among children in inner-city public housing, 1991-1997. *JAMA* , 1999 282 , 1725 .
- 21- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Hepatitis B. In: *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 25th ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village , IL , 2000. p.289.
- 22- Guan-Guan Su, et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004 March 15 ; 10(6) , 910-912 .
- 23- Xiao-Mao L, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: A clinical study. *World J Gastroenterol* , 2003 Jul ; 9(7) , 1501-1503 .
- 24- Gerdt V, et al. Oral DNA Vaccination In Utero Induces Mucosal Immunity and Immune Memory in the Neonate. *J of Immunol* , 2002 168 , 1877-1885 .
- 25- Fazio VM , et al. Immune response at birth, long-term immune memory and 2 years follow-up after in-utero anti-HBV DNA immunization. *Gene There* , 2004 Mar ; 11(6) , 544-51 .
- 26- Gerdt V, et al. DNA vaccination in utero: a new approach to induce protective immunity in the newborn. *Vaccine* , 2004 Apr 16 ; 22(13-14) , 1717-27 .