

مقاله مروری

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

سال اول، جلد ۱، شماره دوم، ۱۳۸۱

عوامل مؤثر بر پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B و مدت زمان دوام مصونیت

عبدالله... جعفرزاده^۱

خلاصه

آلودگی با ویروس هپاتیت B (HBV) و عوارض آن که شامل سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولار می‌باشند، یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی در سراسر جهان می‌باشد. استراتژی سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای کنترل مؤثر عفونت HBV واکسیناسیون با آنتی‌ژن سطحی ویروس (HBsAg) می‌باشد. نتایج بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که ۱۰-۱۰ درصد افراد قادر به تولید مقادیر مصونیت بخش از آنتی‌بادی ($\text{anti-HBs} > 10 \text{ IU/L}$) متعاقب دریافت واکسن نمی‌باشند. این عدم پاسخ دهی به HBsAg به عوامل متعددی از قبیل بیان آنتی‌ژنها و هاپلوتیپ‌های خاصی از سیستم HLA، نقص در خزانه لنفوسیت‌های T و B اختصاصی HBsAg، نقص در اعمال سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، تحمل ایمونولوژیک و عدم تعادل در اعمال سلول‌های T کمک‌کننده نسبت داده شده است. به علاوه عوامل ایمونیزاسیون از قبیل دوز واکسن، نوع واکسن، تعداد و زمان بندی تزریقات، محل و راه تزریقات میزان پاسخ‌دهی به واکسن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. هم‌چنین پاسخ ایمنی به واکسن هپاتیت B، تحت تأثیر عوامل میزبان از قبیل جنس، سن، وزن، ژنتیک، صلاحیت ایمنی افراد و سیگار کشیدن قرار می‌گیرد. نشان داده شده است که با افزایش زمان بعد از واکسیناسیون میزان anti-HBs کاهش می‌یابد. این پدیده احتمال ضرورت انجام واکسیناسیون یادآور را مطرح کرده است. در این مقاله عوامل مؤثر بر پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B، دلایل ایمونولوژیکی عدم پاسخ دهی به واکسن و مدت زمان دوام مصونیت مورد بررسی قرار می‌گیرند.

واژه‌های کلیدی: واکسن هپاتیت B، ایمونوزیسته، عدم پاسخ دهی، آنتی‌بادی ضد HBs

مقدمه

می‌باشند، می‌میرند [۲۲]. تا به حال از دو نوع واکسن به منظور پیشگیری از عفونت HBV استفاده شده است: ابتدا واکسن پلاسمايي مورد استفاده قرار گرفت است، این واکسن از غیر فعال نمودن فیزیکی و یا شیمیایی پلاسمايي افراد ناقل ویروس بدست می‌آمد. اما متعاقب ساخت واکسن‌های نو ترکیب از سال ۱۹۸۱ به تدریج این واکسن‌ها

بر اساس برآورد سازمان بهداشت جهانی (WHO) در حدود ۳۵۰ میلیون نفر از جمعیت جهان به ویروس هپاتیت B (HBV) آلوده هستند و سالانه در حدود ۲ میلیون نفر از عوارض هپاتیت B که از همه مهمتر hepatocellular carcinoma و progressive liver cirrhosis

۱- استادیار ایمونولوژی، گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (نویسنده مسئول)

آنتی ژن واکسن قبلی است (HBsAg) به کار گرفته شد و هنوز هم از این واکسن استفاده می‌شود [۳۶، ۳۷] واکسن های نوترکیب و پلاسمايي هپاتیت B باعث القاء آنتی بادی anti-HBs می‌شوند و حداقل تیترا مصونیت بخش این آنتی بادی ۱۰ IU/L تعیین شده است [۵۱].

۱- دلایل عدم پاسخ‌دهی به واکسن هپاتیت

B: نتایج بررسی‌های اپیدمیولوژیکی که اخیراً صورت گرفته است، نشان می‌دهند که بکارگیری واکسن هپاتیت B نقش مهمی در کاهش اندمیسیته عفونت HBV داشته است، به طوری که ایمونیزاسیون عمومی کودکان و نوزادان بر علیه HBV در مناطق با اندمیسیته بالا (از قبیل برخی از کشورهای آسیایی) باعث کاهش شیوع عفونت و تغییر اندمیسیته به طرف اندمیسیته متوسط یا حتی اندمیسیته پایین شده است [۴]. این گزارش‌ها نمایانگر کارایی بالای واکسن هپاتیت B در کاهش شیوع عفونت می‌باشند. با این حال در مطالعات متعددی نشان داده شده است که ۱۰-۱ درصد افراد سالم متعاقب اتمام دوره واکسن‌اسیون قادر به تولید مقادیر مصونیت بخش آنتی بادی نیستند [۴۴]. در مطالعه‌ای که ما اخیراً در نوزادان شهرهای کرمان و ارومیه انجام داده‌ایم میزان مصونیت و میانگین تیترا anti-HBs بعد از اتمام دوره واکسن‌اسیون به ترتیب ۹۶/۱ درصد، ۱۱۸۶۹ IU/L و ۶۱۰۴/۳ و ۹۸/۳ درصد، [۱۱، ۲] در مطالعه دیگری که در سال ۱۳۷۵ در نوزادان شهر سنندج صورت گرفت، میزان مصونیت و میانگین تیترا آنتی بادی به ترتیب ۹۲/۶ درصد و ۳۰۲۰ IU/L اندازه‌گیری شد [۳۶]. هم‌چنین درصد مشابهی از مصونیت القایی توسط واکسن هپاتیت B نیز توسط آقای دکتر داعی‌پاریزی در کودکان شهر کرمان گزارش شده است [۳].

دلایل متعددی برای عدم پاسخ‌دهی به واکسن هپاتیت B ارائه شده است. Milich و همکارانش در مدل حیوانی موش نشان دادند که تولید anti-HBs توسط ژن‌های سیستم MHC کنترل می‌شود و آنها هاپلو تیپ‌های پاسخ‌دهنده قوی

جایگزین واکسن‌های پلاسمايي شدند. واکسن‌های نوترکیب از بیان (expression) ژن آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B (HBsAg) در سلول‌های مخمر *Saccharomyces Cerevisiae* تهیه می‌شوند [۵۱].

از زمانی که واکسن هپاتیت B تهیه و در دسترس قرار گرفت، کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون (ACIP) وابسته به مرکز کنترل بیماری‌ها در آمریکا، واکسن‌اسیون افرادی را که در معرض خطر (high risk) هستند را توصیه نمود، اما بعد از گذشت یک دهه مشخص شد که این رویه تأثیر ناچیزی بر روی میزان شیوع هپاتیت B در ایالات متحده داشته است، چنین نتیجه‌گیری شد که اگر فقط این استراتژی ادامه یابد تأثیر اندکی در کنترل هپاتیت B خواهد داشت [۹]. با توجه به اینکه در ۹۰ درصد از نوزادان آلوده عفونت هپاتیت B به شکل مزمن تبدیل می‌شود (در صورتی که ۱۰-۵ درصد افراد بالغ پس از آلودگی به حالت مزمن در می‌آیند)؛ بنابراین کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون و برنامه گسترش ایمونیزاسیون (EPI) وابسته به سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۲ میلادی واکسن‌اسیون عمومی نوزادان بر علیه عفونت هپاتیت B را توصیه و تأکید کردند که تا پایان سال ۱۹۹۷ در کلیه کشورها اجرا گردد [۴۸]. اما تاکنون، بیش از نیمی از کشورهای جهان موفق به گنجاندن واکسن هپاتیت B در برنامه واکسن‌اسیون ملی برای نوزادان نشده‌اند [۲۱]. قیمت بالای واکسن هپاتیت B محدودیت‌هایی را در استفاده از این واکسن به خصوص در کشورهای فقیر و در حال توسعه ایجاد می‌کند [۷، ۳۷]. واکسن‌اسیون نوزادان ایرانی با دوز ۱۰ میکروگرم واکسن نوترکیب هپاتیت B طبق جدول ۰، ۱/۵ و ۹ ماه از سال ۱۳۷۲ در برنامه واکسن‌اسیون ملی گنجانده شده است. ابتدا واکسن نوترکیب *Engerix-B* ساخت کمپانی *Smithkline* بلژیک وارد و تقریباً تا سال ۱۳۷۶ مورد استفاده قرار گرفت، از آن سال به بعد واکسن نوترکیب دیگری (*Herberbiovac-HB* ساخت کشور کوبا) که حاوی همان

Archive of SID

ژن هانی و وجود هاپلو تیپ های ویژه (HLA-B8-SCOI-DR3) در هر دو کروموزوم همولوگ در جایگاه HLA می‌باشند [۲۳].

نتایج مطالعه‌ای که اخیراً بر روی بالغین سالم ایرانی صورت گرفته است نشان می‌دهد که آنتی‌ژنهای DR7 و DQ2 با عدم پاسخ دهی و آنتی‌ژنهای A29 و DR14 با پاسخ دهی ضعیف به واکسن نو ترکیب هپاتیت B مرتبط می‌باشند [۳۴]. یافته‌های مشابهی نیز در نوزادان سالم ایرانی بدست آمده است [۲۰].

چگونگی دخالت مولکول‌های HLA در کنترل پاسخ دهی به HBsAg دقیقاً شناسایی نشده است با این حال سازوکارهای مختلفی پیشنهاد شده است که عبارتند از: مهار فعال پاسخ ایمنی توسط لنفوسیت های T مهار کننده CD8⁺، تخریب سلول های B اختصاصی HBsAg، عدم تعادل در پاسخ سلول های TH1 و TH2، حذف سلولهای T اختصاصی آنتی‌ژن و اختلال در واکنش سلول T - APC [۳۴].

H-2^{b,b,k}، پاسخ دهنده متوسط H-2^d و غیر پاسخ دهنده H-2^{e,f} را شناسایی کردند [۳۱]. اولین بار Walker اعلام کرد که مولکول‌های HLA ممکن است پاسخ ایمنی انسان به HBsAg را کنترل نمایند. ایشان افزایش قابل ملاحظه DR7 و فقدان DR1 را در افراد پاسخ دهنده ضعیف و غیر پاسخ دهنده گزارش نمود [۴۲].

در انسان گزارش‌های متعددی از تأثیر آنتی‌ژن‌ها و هاپلو تیپ‌های مختلف HLA بر پاسخ به HBsAg منتشر شده است (جدول ۱). یکی از مشاهدات به ارتباط بین عدم پاسخ به HBsAg و هاپلو تیپ DR3-DR3-SCOI-B8-HLA در افراد هموزیگوت و هتروزیگوت اشاره نموده و نشان می‌دهد که صفت عدم پاسخ دهی به HBsAg مغلوب بوده و در صورتیکه افراد از لحاظ هاپلو تیپ DR3-DR3-SCOI-B8-HLA هموزیگوت باشند، این پدیده را می‌توان انتظار داشت. در واقع پاسخ ایمنی به HBsAg توسط یک سری ژن های غالب مسئول پاسخ ایمنی در ناحیه HLA ایجاد می‌گردد و پاسخ ضعیف یا عدم پاسخ به این آنتی ژن نتیجه عدم حضور چنین

جدول ۱: بررسی ارتباط HLA و عدم پاسخ‌دهی به واکسن نو ترکیب هپاتیت B در مطالعات مختلف

کشور	جمعیت مورد مطالعه	HLA مرتبط با عدم پاسخ	منبع	کشور	جمعیت مورد مطالعه	HLA مرتبط با عدم پاسخ	منبع
بلژیک	بالغین سالم	DR7 DQB1*020	۱۳	فرانسه	بیماران هموددیالیزی	DRB1*03 DRB1*14	۵۲
ایتالیا	نوزادان سالم	DR7-DQ2 DQB1*0201	۲۸	ایران	بالغین سالم	DR7 DQ2 B8-DR3- DQ2 DR7-DR53-DQ2	۳۴
اسپانیا	بیماران همودیالیزی	DR3 DR7 DQ2	۳۲	سوئد	بالغین سالم	DQB1*0604 DQA1*0101 DRB1*1302	۲۵
ژاپن	بالغین سالم	BWS4 DR4 DRW53 DQA1*0301	۴۳	آلمان	بالغین سالم	DRB1*3 DRB1*7	۱۷
انگلستان	بالغین سالم	DRB1*07 DRB1*02	۲۹	اسلونی	بالغین سالم	DRB1*1601 DQB1*0502 DQA1*0102	۴۰
آلمان	نوزادان سالم	DRB1*01 DRB1*14	۱۷	ایران	نوزادان سالم	DR7 DR13 B7-DR7-DR53- DQ2 R13- DR52- DQ2	۲۰

اختصاصی HBsAg و میزان تولید anti-HBs در افراد پاسخ دهنده مشاهده گردیده است [۱۳۵].

به علاوه ارتباط روشنی بین عدم پاسخ دهی نوزادان به HBsAg و آلودگی مادران به HBV مشاهده شده است. بر خورد لنفوسیت های T و B در مراحل اولیه تکامل با HBsAg و HBeAg منجر به حذف کلون های اختصاصی و غیر فعال شدن آنها و در نتیجه القاء تحمل ایمنولوژیک می شود. نتایج یک پژوهش نشان داده است که ۲۲ درصد از نوزادانی که از مادران آلوده به HBV متولد می شوند، توانایی تولید anti-HBs را بعد از واکسیناسیون با دوزهای سه گانه واکسن نوترکیب هپاتیت B ندارند و در اکثر این افراد HBV-DNA در سلولهای تک هسته ای خون محیطی (PBMC) آنها مشاهده شده است، اما HBV-DNA در PBMC نوزادانی که از مادران آلوده متولد می شوند ولی نسبت به واکسن پاسخ آنتی بادی مصونیت بخش تولید می کنند، وجود ندارد [۱۲۷]. ذکر این نکته ضروری است که عده ای از افراد ممکن است که از نظر تمامی شاخص های سرولوژیکی آلودگی به HBV منفی باشند اما HBV-DNA در سلول های PBMC آنها حضور داشته باشد؛ بنابراین مقادیر غیر قابل سنجش HbsAg که از ژنوم ویروس در PBMC مشتق می شود ممکن برای القاء تحمل داخل رحمی کافی باشد، به هر حال نشان داده شده است که بعضی از نوزادان و بزرگسالان غیر پاسخ دهنده با مقادیر اندکی از HBV-DNA آلوده هستند [۶،۲۴]. در بزرگسالان منبع چنین آلودگی جزئی ناشناخته است، علاوه بر هپاتوسیت ها، که به عنوان هدف اصلی آلودگی و تکثیر ویروس به شمار می روند، ویروس هپاتیت B غالباً سلول های PBMC را نیز آلوده می کند. اما در موقعیت اخیر تکثیر ویروس ناقص بوده که منجر به آلودگی با تیر پایین می گردد. چنین الگویی از آلودگی ناشناخته می ماند و ظاهراً نمونه های سالم از لحاظ همه نشانه های سرولوژیکی HBV منفی هستند [۲۴].

اختلال در عرضه HBsAg توسط سلول های APC به لنفوسیت های T نیز ممکن است در عدم پاسخ دهی به این آنتی ژن دخالت داشته باشد. این نقص ممکن است در نتیجه عدم تولید قطعات پپتیدی پایدار متصل شونده به HLA ایجاد گردد. احتمال دوم آن است که در سطح واکنش بین APC و سلول T در افراد غیر پاسخ دهنده ممکن است نارسائی وجود داشته باشد. نارسائی مذکور ممکن است متعاقب عدم تولید سیگنال های کمک تحرکی (constimulatory signals) از قبیل اینترلوکین یک (IL-1) بوجود آید [۱۴].

عده ای از محققین عدم پاسخ به HBsAg را ناشی از نقص در خزانه TCR (T-cell receptor) می دانند. اخیراً نیز نشان داده شده است که ممکن است وجود نوع خاصی از TCR در افراد غیر پاسخ دهنده در این پدیده مؤثر باشد. در همین ارتباط فراوانی $TCR-V\beta 3$ و $TCR-V\beta 21$ در افراد غیر پاسخ دهنده به واکسن هپاتیت به طور چشمگیری افزایش یافته گزارش شده است [۱۷]. نتایج یک تحقیق نیز نشان می دهد که سلول های T از افراد پاسخ دهنده قوی اپی توپهای HBsAg را در ارتباط با مولکول های HLA متعددی شناسایی می نمایند ولی سلول های T از افراد پاسخ دهنده ضعیف اپی توپهای HBsAg را در ارتباط با تعداد اندکی از مولکول های HLA شناسایی کرده و در نتیجه یک پاسخ ضعیف القاء می گردد [۱۲].

هم چنین با تعیین فراوانی لنفوسیت های T و B اختصاصی HBsAg در افراد پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده به واکسن هپاتیت B، مشخص شد که کمبود در خزانه لنفوسیت های B و T اختصاصی HBsAg از عوامل مهم در زمینه عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B محسوب می گردند [۱۰]. کاهش فراوانی لنفوسیت های B اختصاصی HBsAg در بالغین سالم ایرانی غیر پاسخ دهنده نشان داده شده است. ارتباط مستقیمی نیز بین فراوانی لنفوسیت های B

قادر به ترشح مقادیر قابل اندازه‌گیری از این سایتوکاین‌ها نیستند و چنین نتیجه‌گیری شد که عدم پاسخ‌دهی به واکسن هپاتیت B ناشی از نقص در یک زیرگروه خاص از سلول‌های TH نمی‌باشد. بلکه بروز یک نقص ترکیبی (mixed) در سلول‌های TH1 و TH2 اختصاصی HBsAg مسئول پدیده عدم پاسخ‌دهی به واکسن می‌باشد [۲۶].

۲- فاکتورهای مؤثر بر ایمونوژنیسیته

واکسن هپاتیت B: عوامل مؤثر بر پاسخ‌دهی به واکسن هپاتیت B را می‌توان به عوامل مربوط به میزبان و عوامل مربوط به ایمونیزاسیون تقسیم‌بندی نمود:

الف - عوامل مربوط به میزبان:

- جنس: میزان پاسخ به واکسن در زنان بیشتر از مردان بوده و غلظت آنتی‌بادی anti-HBs تولید شده در زنان تقریباً ۳ برابر مردان گزارش شده است [۵]. اینکه علت این اختلاف پاسخ ناشی از تفاوت در وزن بدن در دو جنس یا هورمون‌های جنسی زنان و مردان باشد. دقیقاً مشخص نیست. البته در یک گزارش این اختلاف پاسخ بین زنان و مردان به وزن بدن مرتبط شده است و مشاهده گردیده است وقتی که این اختلاف تصحیح می‌شود تفاوتی در میزان پاسخ‌دهی زنان و مردان به واکسن مشاهده نمی‌گردد [۳۳].

- سن: گزارش شده است که افراد زیر ۴۰ سال نسبت به افراد بالای ۴۰ سال پاسخ قویتری به واکسن می‌دهند [۳۳].

- وزن بدن: بین وزن بدن افراد و میزان anti-HBs ارتباط معکوسی وجود دارد. هر چه که میزان دوز در کیلوگرم (dose/kg) واکسن تجویز شده بیشتر باشد، پاسخ ایمنی سریعتر انجام می‌شود و منجر به ایجاد مقادیر بالاتری از anti-HBs می‌گردد [۱۸].

- اختلالات سیستم ایمنی: کسانی که به علل مختلف سیستم ایمنی آنها تضعیف شده است، به واکسن هپاتیت B پاسخ ضعیف می‌دهند. این افراد شامل بیماران مبتلا به دیابت قندی [۴۹]. بیماران دیالیزی [۱۶]. افراد HIV مثبت

عدم تعادل در پاسخ سلول‌های TH1 و TH2 نیز می‌تواند منجر به عدم پاسخ‌دهی به HBsAg شود. برای مشخص شدن اینکه کدام یک از زیرگروه‌های سلول‌های TH با پاسخ‌دهی و یا عدم پاسخ‌دهی به واکسن هپاتیت B مرتبط می‌باشند، پژوهشگران مختلفی الگوی سایتوکاین‌های تولیدی توسط سلول‌های PBMC از افراد بالغ پاسخ‌دهنده و غیر پاسخ‌دهنده به واکسن هپاتیت B را در *in vitro* و متعاقب تحریک با HBsAg تعیین نمودند. Vingerhoets و همکارانش نشان دادند که سلول‌های PBMC از افراد بالغ پاسخ‌دهنده به واکسن هپاتیت B بعد از اینکه در *in vitro* با HBsAg تحریک می‌شوند یک پاسخ سایتوکاینی از نوع TH1 (که با ترشح IFN- γ و IL-2 مشخص می‌شود) را نشان می‌دهند. در این مطالعه گزارش شد که سلول‌های PBMC افراد پاسخ‌دهنده متعاقب تحریک با HBsAg، IFN- γ و IL-2 را ترشح نمی‌کنند و در نتیجه نقص در فعالیت سلول‌های TH1 اختصاصی HBsAg دلیل عدم پاسخ‌دهی به واکسن معرفی گردید [۴۱]. Chedid و همکارانش نشان دادند که سلول‌های PBMC از افراد پاسخ‌دهنده به دوره اولیه واکسیناسیون در *in vitro* متعاقب تحریک با HBsAg به شدت تکثیر می‌یابند ولی سلول‌های PBMC افراد غیر پاسخ‌دهنده نه تنها در پاسخ به HBsAg تکثیر نمی‌یابند. بلکه قادر به ترشح IL-2 نیز نمی‌باشند و افزودن IL-2 نو ترکیب به کشت سلول‌های PBMC افراد غیر پاسخ‌دهنده توانایی پاسخ تکثیری آنها را اصلاح نمی‌کند و چنین نتیجه‌گیری شد که نقص در سلول‌های TH1 اختصاصی HBsAg از قبیل عدم ترشح IL-2 و کاهش بیان گیرنده IL-2 مسئول عدم پاسخ‌دهی به واکسن می‌باشد [۱۰]. اخیراً نیز Larsen و همکارانش نشان دادند که سلول‌های PBMC افراد بالغ پاسخ‌دهنده به دوره اولیه واکسیناسیون متعاقب تحریک با HBsAg در *in vitro* انواع سایتوکاین‌های TH2/TH1 (شامل، IL-2، TNF- β ، IFN- γ ، IL-4، IL-10) را ترشح می‌کنند ولی سلول‌های PBMC افراد غیر پاسخ‌دهنده

به اینکه ایمونوژنیسیته انواع واکسن‌های نوترکیب که توسط کمپانی‌های مختلف ساخته می‌شوند، معادل نمی‌باشد، سازندگان واکسن دوزهای متفاوتی را به منظور واکسیناسیون توصیه نموده‌اند. به عنوان مثال دوز اطفال (pediatric dosage) با واکسن Engerix-B به میزان ۱۰ میکروگرم و با واکسن Recombivax به میزان ۲/۵ میکروگرم تعیین شده است [۵۱].

● جدول و تعداد تزریقات واکسن: جدول و تعداد تزریقات واکسن عامل مهمی در میزان پاسخ‌دهی به HBsAg هستند. سازندگان واکسن جدول سه تزریقی ۱-۶-۱ یا چهار تزریقی ۱۲-۲-۱-۰ را توصیه نموده‌اند [۱۸]. به طور کلی جدول ۱-۶-۰ برای ایجاد پروفیلاکسی پیش از آلودگی (pre exposure) ارجح است. در صورتی که جدول چهار تزریقی ۱۲-۲-۱-۰ برای ایجاد پروفیلاکسی بعد از آلودگی (post exposure) مهم است. زیرا باعث ایجاد پاسخ ایمنی سریع‌تر می‌شود [۱۸]. جدول واکسیناسیون نوزادان ایرانی بر علیه هپاتیت B شامل سه تزریق در ماه‌های ۹-۱/۵-۰ است که به دلیل هم‌زمانی تزریقات با واکسن‌های دیگر انتخاب شده است [۳۶]. جدول ۲ برنامه واکسیناسیون نوزادان بر علیه هپاتیت B را در چند کشور جهان نشان می‌دهد [۱۱].

جدول ۲: برنامه واکسیناسیون عمومی نوزادان با واکسن نوترکیب هپاتیت B در کشورهای مختلف جهان [۱۱]

کشور	جدول واکسیناسیون (ماه)	سال شروع
ایران	۰-۱/۵-۹	۱۹۹۲
استرالیا	۳-۴-۵-۲۴	۱۹۹۷
بلژیک	۴-۵-۱۳	۱۹۹۶
فرانسه	۲-۳-۴-۱۶	۱۹۹۵
آلمان	۳-۵-۱۶	۱۹۹۵
یونان	۲-۴-۶-۱۶ یا ۰-۱-۶	۱۹۹۸
لوگزامبورگ	۳-۵-۱۰	۱۹۹۷
اسپانیا	۰-۲-۶	۱۹۹۲
سوئیس	۲-۳-۵	۱۹۹۸
ایتالیا	۳-۵-۱۱	۱۹۹۱
آمریکا	۰-۱-۶ یا ۰-۱-۲-۱۲	۱۹۹۱

[۳۸]. بیماران سرطانی [۳۰] و همچنین بیماران پیوندی که داروهای ایمونوساپرسیو دریافت می‌کنند [۵۱]، می‌باشد. البته در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C نیز پاسخ ایمنی به واکسن کاهش می‌یابد [۴۵].

● در افراد سیگاری و کسانی که مشروبات الکلی مصرف می‌کنند نیز کاهش پاسخ anti-HBs متعاقب واکسیناسیون به واکسن هپاتیت B گزارش شده است [۱۸، ۴۷].

ب: فاکتورهای مربوط به ایمونیزاسیون:

● محل تزریق واکسن: میزان تبدیل سرمی (seroconversion) در افرادی که تزریقات واکسن را در عضله کفل (buttocks) دریافت می‌کنند نسبت به افرادی که تزریقات واکسن را در عضله دلتوئید (deltoid) دریافت می‌کنند کمتر است. با این حال توصیه گردیده است که بهتر است در نوزادان تزریقات واکسن در عضله ران انجام شود. به علاوه کارآئی تزریقات داخل پوستی (i.d) نسبت به داخل ماهیچه‌ای (i.m) بهتر گزارش شده است [۱۸].

● دوز تزریق واکسن: دوزی از واکسن که به یک فرد تزریق می‌شود، تعیین کننده حداکثر (peak) پاسخ ایمنی است که فرد به واکسن می‌دهد. زیرا گزارش شده است که با ازدیاد دوز واکسن نه تنها میزان پاسخ ایمنی افزایش می‌یابد بلکه پاسخ ایمنی سریع‌تر شروع می‌شود. این مزیت برای ایجاد پروفیلاکسی بعد از آلودگی (post exposure) اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد [۱۸]. البته با توجه به قیمت بالای واکسن، استفاده از دوزهای پایین واکسن برای واکسیناسیون نوزادان و کودکان با موفقیت انجام و توصیه نیز گردیده است [۳۷، ۷].

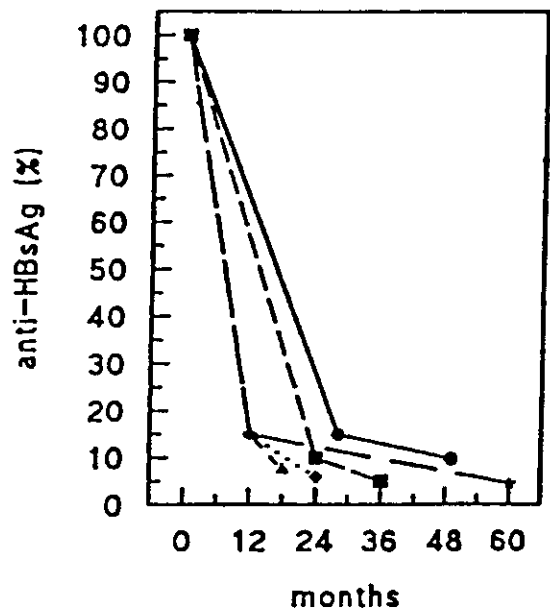
● نوع واکسن: واکسیناسیون به روش داخل پوستی (i.d) و داخل ماهیچه‌ای (i.m) با واکسن پلاسمایی نسبت به واکسن نوترکیب باعث ایجاد مصونیت بیشتر و میانگین تیتر anti-HBs بالاتر می‌گردد [۱۵، ۱۸]. به علاوه با توجه

میزان آنتی‌بادی بیشتر از 10000 IU/L باشد [۱۹]. هم‌چنین بر اساس مطالعات Tilzey زمان تزریق یادآور باید: ۱- بلافاصله باشد، اگر میزان anti-HBs کمتر از 500 IU/L باشد. ۲- بعد از ۵ سال باشد. اگر میزان anti-HBs بین $500-4000 \text{ IU/L}$ باشد. ۳- بعد از ۱۰ سال باشد اگر میزان آنتی‌بادی بیش از 4000 IU/L باشد [۳۹].

افراد سالم واکسینه شونده، به آخرین تزریق دوز واکسن در یک دوره واکسیناسیون هپاتیت B با ایجاد یک پاسخ آنتی‌بادی ثانویه جواب می‌دهند. این نمایانگر خاطره ایمنولوژیکی است که در سلول‌های B در طی برخورد اولیه با HBsAg ایجاد شده است و آن‌ها را قادر به تولید سریع آنتی‌بادی به محض مواجهه مجدد با آنتی‌ژن می‌کند [۴۴، ۴۶، ۵۰]. مطالعات متعددی مؤید این حقیقت هستند که احتمال عفونت HBV در افرادی که بعد از اتمام دوره واکسیناسیون پاسخ $10 > \text{IU/L}$ anti-HBs تولید کرده‌اند (صرفنظر از غلظت آنتی‌بادی اولیه) پایین است. پاسخ $10 > \text{IU/L}$ anti-HBs متعاقب واکسیناسیون اولیه با ایجاد یک خاطره ایمنولوژیکی طولانی مدت برای HBsAg مرتبط می‌باشد. این خاطره ایمنولوژیک ایمنی مداومی را حتی وقتی که میزان anti-HBs به زیر سطوح قابل اندازه‌گیری سقوط می‌کند، ایجاد می‌نماید [۴۴، ۵۱].

خاطره ایمنولوژیک را می‌توان در *in vitro* با تکنیک spot-ELISA (با سنجش تعداد سلول‌های B خاطره‌ای سازنده anti-HBs از کلاس IgG) ارزیابی نمود. spot-ELISA به منظور مطالعه پاسخ لنفوسیت‌های ۱۰۶ فرد بالغ که ۸ سال قبل، متعاقب اتمام دوره اولیه واکسیناسیون هپاتیت B، 100 IU/L آنتی‌بادی تولید کرده بودند، به کار رفت. هنگامی که این آزمایش انجام شد ۲۰ نفر دارای anti-HBs کمتر از 10 IU/L بودند و در ۸ نفر آنتی‌بادی قابل اندازه‌گیری نبود. این افراد و افرادی که دارای anti-HBs بیشتر از 10 IU/L بودند، تعداد مشابهی سلول B خاطره‌ای داشتند. این مطالعه مکمل مطالعاتی است که

۳- مدت زمان دوام مصونیت: همانطوری که اشاره شد واکسن‌های هپاتیت B باعث القاء anti-HBs می‌شوند و حداقل تیترا مصونیت بخش این آنتی‌بادی 10 IU/L تعیین شده است. نمودار ۱ نمایانگر این است که تیترا anti-HBs به سرعت بعد از اتمام دوره اولیه واکسیناسیون کاهش می‌یابد. بدیهی است که کاهش تیترا آنتی‌بادی بعد از واکسیناسیون یکنواخت نمی‌باشد بلکه این کاهش در طی اولین سال سریع و سپس آهسته‌تر اتفاق می‌افتد [۵۱].



نمودار ۱: تغییرات تیترا anti-HBs در زمان‌های مختلف بعد از واکسیناسیون. با افزایش زمان پس از واکسیناسیون تیترا anti-HBs کاهش می‌یابد این کاهش در طی اولین سال پس از واکسیناسیون شدیدتر است [۵۱].

بر مبنای سنجش anti-HBs بعضی از محققین زمان‌هایی را برای انجام واکسیناسیون یادآور پیشنهاد کرده‌اند. به عنوان مثال. بر اساس مطالعات Iwarson زمان تزریق دوز یادآور باید: ۱- بلافاصله باشد، اگر میزان anti-HBs کمتر از 10 IU/L باشد. ۲- بعد از ۱۲-۶ ماه باشد، اگر میزان anti-HBs بین $10-100 \text{ IU/L}$ باشد. ۳- بعد از یک سال باشد، اگر میزان آنتی‌بادی بین $100-1000 \text{ IU/L}$ باشد. ۴- بعد از ۳/۵ تا ۵ سال باشد اگر میزان آنتی‌بادی بین $1000-10000 \text{ IU/L}$ باشد. ۵- بعد از ۷-۱۰ سال باشد، اگر

افزایش پاسخ به واکسن ارائه می‌دهد. شناسایی اپی‌توپهای عمومی بر روی مولکول HBsAg (که قادر باشند به طیف وسیعی از مولکول‌های HLA متصل شوند)، واکسیناسیون توأم با محرک‌های ایمنی و اجوانت‌های مؤثر راهی جالب برای افزایش کارایی واکسن هپاتیت B در جوامعی که از نظر ژنتیکی تنوع بسیاری دارند، می‌باشد. به علاوه در تدوین استراتژی واکسیناسیون یادآور نکات زیر باید مورد توجه قرار گیرند:

۱- واکسیناسیون یادآور غیر ضروری بدون یا با انجام آزمایش anti-HBs باعث صرف هزینه‌هایی می‌شود که می‌تواند به طور مؤثری برگسترش پوشش واکسیناسیون اثر منفی بگذارد. کنترل مقرون به صرفه HBV بایستی در سیاست‌گذاری‌های بهداشتی مدنظر قرار گیرد.

۲- مطالعات تکمیلی دیگری بایستی برای نهایت مدت دوام خاطره ایمونولوژیک نسبت به HBsAg و درجه‌ای که این خاطره ممکن است توسط عوامل دیگری (از قبیل سن زمان انجام واکسیناسیون اولیه و حداکثر تیتراژ آنتی‌بادی (بعد از واکسیناسیون اولیه) تحت تأثیر قرار گیرد، انجام شود.

نمایانگر استمرار خاطره ایمونولوژیک متعاقب واکسیناسیون می‌باشد [۴۴].

در حال حاضر کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون (ACIP) تزریق واکسیناسیون یادآور را برای کودکان و افراد بالغی که سیستم ایمنی آنها طبیعی است توصیه نمی‌کند، تنها افراد ایمونوساپرس از قبیل بیماران همودیالیزی و افراد آلوده به HIV بایستی میزان anti-HBs سرم آنها به طور منظم اندازه‌گیری شود و هر زمانی که میزان آنتی‌بادی به زیر ۱۰ IU/L سقوط کرد، واکسیناسیون یادآور انجام شود [۵۱]. اخیراً نیز گزارش شده است که خاطره ایمونولوژیک حداقل تا ۱۵ سال بعد از اتمام دوره واکسیناسیون پایدار می‌ماند و دلیلی برای ضرورت انجام دوزهای یادآور واکسن هپاتیت B در افراد سالم حداقل تا ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون اولیه وجود ندارد [۸].

نتیجه‌گیری

شناخت دقیق سازوکارهای دخیل در میزان پاسخ‌دهی به واکسن هپاتیت B و عوامل مؤثر بر عدم پاسخ‌دهی به واکسن، راهکارهای مؤثری به منظور غلبه بر حالت عدم پاسخ‌دهی و

منابع

- [۱] جعفرزاده ع، شکری ف، القاء پاسخ آنتی‌بادی، مصونیت‌بخش در نوزادان سالم شهر کرمان به وسیله واکسن نوترکیب هپاتیت B، مجله حکیم، ۱۳۷۹؛ دوره سوم، شماره ۴، صفحات: ۲۸۸-۲۸۲.
- [۲] جعفرزاده ع، ارزیابی ایمونوزنسیته دوزهای مختلف واکسن نوترکیب هپاتیت B در نوزادان ایرانی و بررسی ایمونولوژیک عدم پاسخ‌دهی به واکسن. پایان نامه دوره دکتری ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، سال ۱۳۸۰.

[۳] داعی پاریزی مح. تعیین عیار anti-HBs در سرم کودکان ۴/۵-۱ ساله‌ای که سه نوبت واکسن نوترکیب

هپاتیت B را دریافت کرده‌اند. مجموعه مقالات همایش سالانه انجمن کودکان ایران، آذر ۱۳۷۸؛ صفحات ۲۹۵-۲۴۸.

- [4] Andre FE. Hepatitis B epidemiology in Asia, the middle East and Africa. *Vaccine*, 2000; S20-S22.
- [5] Andre FE. Summary of safety and efficacy data on an yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med*. 1989; 87(3A): 145-205.
- [6] Badur S, Lazizi Y, Ugurlu M. Transplacental Passage of HBV- DNA from HBe antigen-negative mothers and delayed immune response in newborns. *J Infect Dis*. 1994; 169(3): 704-706.

- [7] Bryan JP, Sjogren MH, Perin PL. Low-does intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 1992;14(5):697-707.
- [8] Carman WF, Zanelli AR, Karayiannis P. Are booster immunization needed for lifelong hepatitis B immunity? *The Lancet.* 2000; 355: 561-562.
- [9] Centers for Disease Control. Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices and Advisory Committee. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 1990; 39(RR-2):1-26.
- [10] Chedid MG, Dealofeut H, Yunis DE. Defect in Th1- like cells of non- responders to hepatitis B vaccine. *Human Immunol.* 1997; 58: 42-47.
- [11] Van Damme PV, Verwimp G. From cannes 1993 to the present. *Vaccine.* 1998;16:53-58.
- [12] Desombere I, Gijbels Y, Verwulgen A. Characterization of the T- cell recognition of hepatitis B surface antigen by good and poor responder to hepatitis B vaccine. *Clin Exp Immunol.* 2000. 122(3): 390-399.
- [13] Desombere I, Willems A, Leroux- Roels G. Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved. *Tissue Antigens.* 1998; 51(16): 593- 604.
- [14] Egea E, Iglecias A, Salazar M. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med.* 1992;173: 531-538.
- [15] Egemen A, Aksit S, Kurugol Z. Low dose intradermal versus intramuscular administration of recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of immunogenicity in infants and preschool children. *Vaccine.* 1998; 16(16): 1511-1515.
- [16] EL-Reshaid K, Al-mufti S, Johny KV, Sughatan TN. Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. *Vaccine.* 1994; 12(3): 410-414.
- [17] Hohler T, Meyer CU, Notghi A. The influence of major histocompatibility complex class II genes and T-cell repertoire on response to immunization with HBsAg. *Human Immunol.* 1998; 59(4): 212-218.
- [18] Hollinger FB: Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe MD(ed) *Virology.* Raven Press. New York, 1996; PP: 2739-2807.
- [19] Iwarson S. Strategies for immunization against hepatitis B in western Europe. *Vaccine.* 1993; 11(suppl 1): S18-S20.
- [20] Jafarzadeh A, Shokri F. Association of HLA and unresponsiveness to recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian neonates. *Ir J Med Sci.* 2002; (in press).
- [21] Kane MA. Status of hepatitis B immunization programme in 1998; *Vaccine.* 1998; 16(Suppl.1): S104-S108.
- [22] Kane MA. Worldwide epidemiology of hepatitis B. *Soz Paraventimed.* 1998; 43(Suppl.1): S24-S26.
- [23] Kruskall MS, Alper CA, Awdeh Z. The immune response to hepatitis B vaccine in human: Inheritance patterns in families. *J Exp Med.* 1992; 175(2): 495-502.
- [24] Lamelin JP, Zoulin F, Trepo C. Lymphotropism of hepatitis B and C virus. *Inter J Clin Lab Res.* 1995; 25(1): 1-6.
- [25] Lango- Warensjo A, Cardell K, Lindblom B. Haplotype comprising sbtypes of the DQB1* 06 allele direct the antibody response after immunization with hepatitis B surface antigen. *Tissue Antigens.* 1998; 52(4):374-380
- [26] Larsen CE, Xu J, Lee S, Dubey DP. Complex cytokine responses to hepatitis B surface antigen and tetanus toxoid in responders, nonresponders and subjects naive to hepatitis

- B surface antigen. *Vaccine*, 2000;18(26):3021-3030.
- [27] Lazizi Y, Badur S, Perk Y. Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in newborns related with an in utero passage of hepatitis B virus DNA. *Vaccine*, 1997; 15(10): 1095-1100.
- [28] Martinetti M, Guccia M, Daietti C. Anti-HBV neonatal immunization with recombinant vaccine. Molecular basis of the unresponsiveness. *Vaccine*, 1995; 13(6): 555-560.
- [29]-McDermott AB, Zuckerman JN, Sabin CA. Contribution of human leukocyte antigen to the antibody response to hepatitis B vaccination. *Tissue Antigens*, 1997, 50(1): 8-14.
- [30] Meral A, Sevinir B, Gunay U. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 35(1): 47-51.
- [31] Milich DR, Chisari F. Genetic regulation of the immune response to HBsAg. *J Immunol*. 1982; 129(1): 1395-1400.
- [32] Peces R, Torre M, Alcazar R. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Am J Kid Dis*. 1997; 29(2): 239-245.
- [33] Senden TF. Response to intradermal hepatitis B vaccination. differences between males and females? *Vaccine*, 1990;8(16): 612-613.
- [34] Shokrgozar MA, Shokri F. HLA-associated antibody response to recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian adults. *Ir J Med Sci*. 1999; 24:98-103.
- [35] Shokrgozar MA, Shokri F. Enumeration of HBs Ag specific B Lymphocyte in Iranian healthy adult responders and non-responders vaccinated with recombinant HBV vaccine. *Immunol*. 2001; 104(1): 75-79.
- [36] Shokri F, Amani A. High rate of seroconversion following administration of a single supplementary dose of recombinant hepatitis B vaccine in Iranian healthy nonresponder neonates. *Med Microbiol Immunol*. 1997;185(4):231-235.
- [37] Shokri F, Jafarzadeh A. High seroprotection rate induced by low doses of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian neonates. *Vaccine*, 2001; 19(31): 4544-4548.
- [38] Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS*. 1994; 8(4):558-559.
- [39] Tilzey AJ. Hepatitis B vaccine boosting. *The Lancet*, 1995;345(3956):1000-1002.
- [40] Vidan-Jeras B, Brinovec V, Jura B. The contribution of HLA-class II antigens in humoral non-response and delayed response to HBsAg vaccination. *Pflugers Arch*. 2000, 440(5):188-189.
- [41] Vingerhoets J, Vanham G, Kestens L. Deficient T-cell response in non-responders to hepatitis B vaccination: absence of TH1 cytokine production. *Immunol Lett*. 1994; 39(2):163-168.
- [42] Walker M, Szmuness W, Steven CE. Genetics of anti-HBs responsiveness: HLA-DR7 and nonresponsiveness to hepatitis B vaccination. *Transfusion*, 1981; 21: 601-605.
- [43] Watanabe H, Okumura M, Hirayama K. HLA-BW54-DR4-DRW53-DQW4 haplotype controls non-responsiveness to hepatitis B surface antigen via CD8-positive suppressor T-cells. *Tissue Antigens*. 1990; 36(2): 69-74.
- [44] West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implication for policy on booster vaccination. *Vaccine*, 1996; 14(11):1019-1027.

- [45] Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000; 31(1): 230-234.
- [46] Wilson JN, Nokes DJ. Do we need 3 doses of hepatitis B vaccine? *Vaccine*, 1999; 17(20-21): 2667-2673.
- [47] Winter AP, Follett EA, McIntyre J. Influence of smoking on immunological response to hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 1994; 12:771-772.
- [48] World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group. *Wkly Epidemiol Rec*. 1992; 3: 11-16.
- [49] Wisnans PJ, Van Hattum J, Degast GC. A prospective study of in vitro anti-HBs producing B cells following primary and supplementary vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine in insulin dependent diabetic patient and matched control. *J Med Virol*. 1991; 35(3): 219-222.
- [50] Wistrom J, Ahlm C, Lundberg S. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. Four year after priming with one single dose. *Vaccine*, 1999; 17(17): 2162-2165.
- [51] Zannolli R, Morgese G. Hepatitis B vaccines: current issues. *Ann Pharmacother*. 1997; 31(9): 1059-1067.
- [52] Zukerman SC, Gimenez JJ, Wambergene F. Distinct HLA II alleles determine antibody response to vaccination with hepatitis B surface antigen. *Kid Int*. 1998, 53: 1626-1630.