

اثر بخشی دوز یادآور واکسن هپاتیت ب در کودکان ۵-۷ ساله واکسینه شده استان کهگیلویه و بویراحمد

چکیده:

مقدمه و هدف: اثر بخشی واکسن هپاتیت ب و طول مدت محافظت بعد از تزریق در کودکان، در مطالعه‌های مختلف، متفاوت ذکر شده است. نیاز به دوز یادآور هپاتیت ب به دنبال سری واکسیناسیون بعد از تولد چالش برانگیز است. در برنامه ایمن‌سازی مصوب کمیته کشوری ایمن‌سازی، فقط یک دوره واکسیناسیون برای کودکان در نظر گرفته شده است. با توجه به شیوع بالا و وخامت بیماری هپاتیت ب، این مطالعه به منظور تعیین وضعیت ایمنی کودکان در سنین ورود به مراکز آموزشی و تعیین اثر بخشی دوز یادآور واکسن هپاتیت ب در کودکان و نیاز به استفاده از دوز یادآور، طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش‌ها: این یک مطالعه مداخله‌ای از نوع کارآزمایی بالینی است که در سال ۱۳۸۴ - ۱۳۸۳ بر روی ۸۰۰ کودک ۵-۷ ساله استان کهگیلویه و بویراحمد با روش نمونه‌گیری چند مرحله‌ای انجام گرفت. ابزار گردآوری داده‌ها پرسشنامه بود. بعد از پرسشگری خانوار از هر کودک ۳ میلی‌لیتر خون گرفته شد. با روش الیزا آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن سطحی و آنتی‌ژن سطحی ویروس اندازه‌گیری شد. به کلیه کودکانی که میزان آنتی‌بادی آنها کمتر از میزان محافظت کننده بود واکسن هپاتیت ب از نوع دی‌ان‌ای نوترکیبی به صورت عضلانی تزریق شد. ۴ هفته بعد غلظت آنتی‌بادی ضد ویروس اندازه گرفته شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری تی زوجی تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: کلیه موارد جهت آنتی‌ژن سطحی منفی بودند. یافته‌ها نشان داد ۶۱۵ نفر (۸۴/۴ درصد) کودکان مورد مطالعه از آنتی‌بادی محافظت کننده علیه ویروس هپاتیت ب برخوردار بودند. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت ب در این کودکان $308/9 \pm 230/5$ واحد بین‌المللی با حداقل تیتراژ ۱۰/۶ و حداکثر آن ۱۱۷۵ واحد بود. ۱۱۴ نفر (۱۵/۶ درصد) کودکان ایمن نبودند و میانگین تیتراژ آنتی‌بادی در آنها $3/5 \pm 4/97$ واحد بین‌المللی بود. بعد از دریافت دوز واکسن یادآور هپاتیت، ۸۹ نفر (۷۸/۱ درصد) از این کودکان نسبت به ویروس هپاتیت ب ایمن شدند. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی به $402 \pm 232/1$ واحد بین‌المللی رسید، یعنی به طور متوسط حدود ۶۷ برابر افزایش تیتراژ مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعه مبنی بر پاسخ مناسب سیستم ایمنی به دوز یادآور که نشان دهنده حافظه ایمنی خوب بعد از واکسیناسیون اولیه است، تجویز دوز یادآور واکسن علی‌رغم امکان تماس بیشتر به دلیل سن ورود به مدرسه و اجتماعی‌تر شدن کودکان، ضروری به نظر نمی‌رسد، اما لزوم مطالعه‌های بیشتر در مورد نیاز به دوز یادآور در سنین بالاتر و در کودکانی که پاسخ مناسب به دوز اولیه واکسن نداده اند، احساس می‌شود.

واژه‌های کلیدی: واکسیناسیون، دوز یادآور، هپاتیت ب، اثر بخشی

دکتر بهروز یزدانپناه*

میترا صفری**

* دکترای علوم آزمایشگاهی، مربی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پیراپزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی

** فوق لیسانس مامایی، مربی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه مامایی

تاریخ وصول: ۱۳۸۷/۱۲/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۴/۲۳

مؤلف مسئول: دکتر بهروز یزدانپناه

پست الکترونیک: byazdanpanah35@yahoo.com

مقدمه

ساروی از تیترا محافظتی آنتی‌بادی هپاتیت ب برخوردار نبودند و بعد از تجویز یک دوز یادآور ۸۷/۳ درصد آنها پاسخ مناسب دادند (۴).

هناراتی و همکاران^(۱) (۱۹۹۹)، بیان می‌کنند که تعیین میزان آنتی‌بادی سرم علیه هپاتیت ب بعد از واکسن هپاتیت ب تنها راه ساده و در دسترس جهت پیش‌بینی کردن زوال ایمنی و تصمیم بر کاربرد دوز یادآور واکسن می‌باشد (۵).

پالاس آلوارز و همکاران^(۲) (۲۰۰۰) در مورد کاربرد آزمایش سرولوژیکی بعد از تلقیح واکسن و دوزهای یاد آور آن بیان می‌کنند که در اغلب افراد، واکسیناسیون استاندارد سبب ایجاد تیترا محافظتی آنتی‌بادی هپاتیت ب (بیشتر از ۱۰ واحد بین‌المللی) می‌شود. مدت زمان اثر بخشی آن هنوز به خوبی شناخته نشده است و توصیه‌های پیگیری بعد از واکسیناسیون یکسان نیست. در کسانی که به واکسن واکنش نشان نداده اند، مؤثر بودن تجویز یک دوز یادآور واکسن ثابت شده است. درباره زمان مناسب کاربرد دوز یادآور اتفاق نظر وجود ندارد (۶).

گرچه واکسیناسیون باعث گردیده است تا شیوع هپاتیت ب کاهش پیدا کند، ولی با توجه به وجود بیش از ۵۰۰ میلیون ناقل ویروس در سطح جهان که بیشتر آنها در کشورهای آسیایی و آفریقایی زندگی می‌کنند، هنوز عفونت با این ویروس در مقیاس وسیعی وجود دارد و اقدام‌های جدی‌تر برای پیشگیری از عفونت لازم است (۷).

عفونت ویروس هپاتیت ب دارای انتشار جهانی است. تخمین زده می‌شود که بیش از ۲ میلیارد نفر از جمعیت جهان به این ویروس آلوده باشند و از این تعداد ۳۶۰ میلیون نفر دارای عفونت مزمن و در معرض خطر بیماری جدی و مرگ ناشی از سیروز و سرطان سلول‌های کبدی باشند که حدوداً علت ۵۰۰ تا ۷۰۰ هزار مرگ سالانه در جهان است (۱).

تزریق واکسن مؤثرترین راه پیشگیری از ابتلا به بیماری است (۲). به واسطه کارایی بالای واکسن، ایمن سازی رده‌های مختلف سنی و گروه‌های پرخطر در بسیاری از کشورها صورت می‌گیرد، با وجود این، انتخاب برنامه ایمن‌سازی پس از تولد و کودکی در کشورهای با شرایط شیوع متوسط بیماری باید بر اساس برآورد مقدار اثر بخشی برنامه صورت گیرد. مدت زمان دقیق محافظتی که واکسن هپاتیت ب ایجاد می‌کند نامعلوم است، با وجود این، حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد از واکسینه شدگان دارای کفایت ایمنی، سطوح محافظت کننده آنتی‌بادی را به مدت دست کم ۵ سال و ۶۰ تا ۸۰ درصد آنها برای ۱۰ سال حفظ می‌کنند (۳). اثربخشی واکسن هپاتیت ب و طول مدت محافظت بعد از تزریق در کودکان، در بررسی‌های مختلف متفاوت ذکر شده است. نیاز به دوز یادآور هپاتیت ب به دنبال سری واکسیناسیون بعد از تولد چالش برانگیز است.

نتایج مختلفی از پژوهش‌های متعدد در این زمینه گزارش شده است. در مطالعه صفار و همکاران (۱۳۸۲) ۴۲ درصد از کودکان ۱۰ تا ۱۱ ساله

1-Honorati et al
2-Pallas Alvarez et al

سطح شهر، روستا و خوشه با اختصاص ضریب ۸ به تعداد نمونه در مجموع ۸۰۰ کودک برآورد گردید که در اجرا ۷۲۹ کودک مورد مطالعه قرار گرفتند. برای انتخاب نمونه‌ها از روش نمونه‌گیری چند مرحله‌ای استفاده شد. ابتدا خانوارهای تحت پوشش مراکز بهداشتی - درمانی استان با توجه به حجم نمونه به ۱۰۰ خوشه تقسیم شدند که به نسبت تعداد خانوارهای مناطق شهری و روستایی استان، ۴۶ خوشه شهری و ۵۴ خوشه روستایی بود. در هر خوشه ۸ خانوار دارای فرزند ۵-۷ ساله انتخاب شد. تعداد خوشه‌ها در سطح مناطق شهری و روستایی به صورت سهمی با توجه به جمعیت بین شهرستان‌ها تقسیم شد. با توجه به مشخص بودن لیست خوشه‌ها اولین خانوار هر خوشه به طور تصادفی انتخاب و به ترتیب با مراجعه به منازل و با ارایه معرفی‌نامه و با کسب رضایت آگاهانه از والدین از خانوارهایی که کودکان ۵-۷ ساله داشتند پرسشگری شد و پرسشنامه‌ای که حاوی متغیرهای جمعیت شناختی و سابقه بیماری بود، تکمیل می‌شد و با مشاهده کارت واکسیناسیون کودک و اطمینان از دریافت سه نوبت واکسن هیپاتیت ب از نوع نوترکیب کوبایی^(۱)، از هر کودک ۳ میلی‌لیتر خون گرفته و در جعبه‌های مخصوص دارای یخ خشک به آزمایشگاه مرجع ارسال شد و سپس در آزمایشگاه مرجع، سرم‌ها جدا گردید و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری

در کشور ایران به طور متوسط ۳ درصد مردم حامل این ویروس هستند(۸)، ولی میزان شیوع آن در استان‌های مختلف کشور متفاوت است. این بیماری در استان کهگیلویه و بویراحمد با توجه به بروز ۱۵/۳ درصد هزار نفر، نسبت به میانگین ۱۲/۴ درصد هزار نفر کشوری بالاتر است(۹). در برنامه ایمن‌سازی مصوب کمیته کشوری ایمن‌سازی فقط یک دوره واکسیناسیون (بدو تولد، یک ماه و شش ماه بعد) برای کودکان در نظر گرفته شده است و ایمن‌سازی یادآور برای کودکان توصیه نمی‌شود. با توجه به شیوع بالا و وخامت بیماری هیپاتیت، این مطالعه به منظور تعیین وضعیت ایمنی کودکان در سنین ورود به مراکز آموزشی و تعیین اثربخشی دوز یادآور واکسن هیپاتیت ب در کودکان و نیاز به استفاده از دوز یادآور طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر مطالعه ای مداخله ای از نوع کارآزمایی بالینی است که در سال ۱۳۸۴-۱۳۸۳ در استان کهگیلویه و بویر احمد انجام گرفت. جامعه پژوهش کلیه کودکان ۵-۷ ساله این استان بودند که طبق برنامه واکسیناسیون کشوری واکسن هیپاتیت ب دریافت کرده بودند. با در نظر گرفتن خطای نمونه‌گیری ۵ درصد و میزان اثربخشی واکسن ۹۰ درصد و با حداکثر خطای برآورد ۶ درصد و در نظر گرفتن ریزش نمونه‌ها، حجم نمونه حدود ۱۰۰ نفر محاسبه شد که با توجه به انتخاب افراد نمونه در سه

1-Recombivax-HB

۱۰ واحد بین‌المللی بودند و ۱۱۴ نفر (۱۵/۶ درصد) از این کودکان از تیترا آنتی‌بادی محافظتی برخوردار نبودند. در کلیه موارد آزمایش نمونه‌ها جهت آنتی‌ژن سطحی ویروس منفی بود. هیچ‌کدام از کودکان مورد مطالعه با توجه به اطلاعات پرونده بهداشتی آنان و اظهار والدین آنها، سابقه ابتلا به بیماری هپاتیت ب را نداشتند. میانگین تیترا آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت ب در کودکان مورد مطالعه که ایمن بودند، $308/9 \pm 230/5$ واحد بین‌المللی و حداقل تیترا محافظت کننده در این کودکان $10/6$ و حداکثر آن ۱۱۷۵ واحد بود. میانگین تیترا آنتی‌بادی در کودکانی که ایمن نبودند $2/5 \pm 4/97$ واحد بین‌المللی بود. میزان آنتی‌بادی تولید شده در برابر ویروس هپاتیت ب بعد از دریافت دوز یادآور در جدول ۱ آمده است:

یافته‌ها نشان داد که میانگین تیترا آنتی‌بادی در کودکانی که ایمن نبودند بعد از دریافت دوز واکسن یادآور به $402 \pm 332/1$ واحد بین‌المللی رسید، یعنی به طور متوسط حدود ۶۷ برابر افزایش تیترا مشاهده شد که میانگین تیترا آنتی‌بادی قبل و بعد از دریافت دوز یادآور اختلاف آماری معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/05$).

۶۹ نفر (۱۶/۲ درصد) از کل پسران و ۴۵ نفر (۱۴/۸ درصد) از کل دختران از آنتی‌بادی محافظتی برخوردار نبودند. اختلاف میزان ایمنی در پسران و دختران از نظر آماری معنی‌دار نبود. بعد از دریافت

شدند و بعد از جدا نمودن سرم‌ها با روش الیزا و با استفاده از کیت شرکت رادیم^(۱) آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن سطحی و آنتی‌ژن سطحی ویروس اندازه‌گیری شدند. برگه مشاهده نیز پیوست پرسشنامه بود که نتایج تست‌های آزمایشگاهی در آن ثبت می‌گردید. به کلیه کودکانی که حساس بودند، یعنی میزان آنتی‌بادی آنها کمتر از میزان محافظت کننده (بیشتر یا مساوی ۱۰ واحد بین‌المللی) بود، بعد از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از والدین آنها یک دوز (۰/۵ سی‌سی) واکسن هپاتیت ب از نوع نوترکیب کوبابی به صورت عضلانی در عضله بازو تزریق شد. ۴ هفته بعد از تزریق، از این کودکان ۳ میلی‌لیتر خون گرفته شد و با همان شیوه ذکر شده حمل و نگهداری گردیده و سپس با روش‌های آزمایشگاهی مذکور غلظت آنتی‌بادی ضد ویروس اندازه گرفته شد و در برگه مشاهده ثبت شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS^(۲) و آزمون آماری تی زوجی^(۳) تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

تعداد کودکان مورد مطالعه ۷۲۹ نفر بود که ۴۲۵ نفر (۵۸/۳ درصد) پسر و ۳۰۴ نفر (۴۱/۷ درصد) دختر بودند. ۱۵۴ نفر (۲۱/۲ درصد) ۵ سال، ۲۵۷ نفر (۵۲/۳ درصد) ۶ سال و ۳۱۸ نفر (۴۳/۶ درصد) ۷ سال سن داشتند. میانگین سنی آنها $6/2 \pm 0/8$ سال بود.

۶۱۵ نفر (۸۴/۴ درصد) کودکان مورد مطالعه دارای تیترا آنتی‌بادی به میزان مساوی یا بالاتر از

1-RADIM
2-Statistical Package for Social Sciences
3-Paired T-Test

دوز یادآور موضوعی قابل بحث و مورد اختلاف نظر است (۳). این مطالعه به منظور تعیین اثر بخشی دوز یادآور واکسن هیپاتیت ب در کودکان و نیاز به استفاده از دوز یادآور طراحی و اجرا گردید.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اکثریت کودکان مورد مطالعه نسبت به ویروس هیپاتیت ب ایمن بودند، یعنی دارای تیترا محافظتی آنتی بادی هیپاتیت ب بودند. در مطالعه بهجتی و همکاران (۱۳۸۰) بعد از ۷ سال از تزریق واکسن هیپاتیت ب، ۶۹ درصد از کودکان، در مطالعه مهیار (۱۳۸۳) ۸۷/۵ درصد کودکان ۶ ساله و مطالعه گارسسیالوپ و همکاران^(۱) (۲۰۰۱) ۶ تا ۷ سال بعد از دریافت واکسن میزان ۷۰/۶ درصد کودکان آنتی بادی محافظت کننده را داشتند (۱۰-۱۲).

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که اکثر کودکان، ۴ هفته بعد از دریافت دوز یادآور، ایمنی در برابر هیپاتیت ب را کسب نمودند و میانگین تیترا آنتی بادی در این کودکان افزایش قابل توجهی را نشان داد. نتایج بررسی‌های مختلف با نتیجه پژوهش حاضر همخوانی دارد، از جمله در مطالعه‌ای در اسپانیا کودکان ۷ ساله که میانگین تیترا آنتی بادی آنها قبل از دریافت دوز یادآور ۳۵ واحد بین‌المللی بود بعد از دریافت دوز یادآور به ۲۹۸۵ واحد بین‌المللی رسید (۱۳). در مطالعه‌ای در آمریکا، تیترا آنتی بادی هیپاتیت ب در کودکان ۴ تا ۱۳ ساله که طبق برنامه

دوز یادآور ۵۵ نفر (۷۹/۷ درصد) از پسران و ۳۴ نفر (۷۵/۶ درصد) از دختران آنتی بادی محافظت کننده را کسب نمودند و به ویژه میزان پسرانی که پاسخ مطلوب (بیشتر از ۱۰۰ واحد بین‌المللی) به دوز یادآور دادند با اختلاف نسبتاً قابل توجهی بیشتر بود (۵۸ درصد در مقابل ۴۶/۷ درصد)، گرچه این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود.

۱۳۹ نفر (۹۰/۳ درصد) کودکان ۵ ساله و ۲۱۸ نفر (۸۴/۸ درصد) کودکان ۶ ساله و ۲۵۸ نفر (۸۱/۱ درصد) کودکان ۷ ساله ایمن بودند، که اختلاف میزان ایمنی کودکان در سنین مختلف معنی‌دار نشان داد. بعد از دریافت دوز یادآور ۱۱ نفر (۷۳/۳ درصد) کودکان ۵ ساله، ۲۹ نفر (۷۴/۴ درصد) کودکان ۶ ساله و ۴۹ نفر (۷۸/۷ درصد) کودکان ۷ ساله از ایمنی برخوردار شدند. آزمون آماری مجذور کای اختلاف میزان ایمنی بعد از دریافت دوز یادآور را در سنین مختلف معنی‌دار نشان نداد.

جدول ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی تیترا آنتی بادی ویروس هیپاتیت ب در کودکان ۷-۵ ساله غیر ایمن استان کهگیلویه و بویراحمد بعد از تزریق دوز یادآور واکسن هیپاتیت ب

میزان آنتی بادی	تعداد (درصد)
کمتر از ۱۰ واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر	۲۵ (۲۹/۱)
بین ۱۰ - ۱۰۰ واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر	۲۸ (۲۴/۶)
بیشتر از ۱۰۰ واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر	۶۱ (۵۲/۵)
جمع	۱۱۴ (۱۰۰)

بحث و نتیجه‌گیری

مدت زمان دقیق محافظتی که واکسن هیپاتیت ب ایجاد می‌کند نامعلوم است و نیاز به تجویز

1-Garcia Liop et al

آنتی‌بادی محافظتی برخوردار نبودند که می‌تواند نشان دهنده ایمنی این کودکان در برابر بیماری باشد. گرچه ممکن است تماس کودکان با ویروس نیز ناچیز باشد، ولی از طرف دیگر نقش حافظه ایمنی ایجاد شده در اثر واکسیناسیون نیز می‌تواند در این مورد دخیل باشد. مطالعه ژیاچی و همکاران^(۲) (۲۰۰۲) در مورد اثر بخشی دراز مدت و مقاومت کودکان چینی نشان داد که شیوع حاملین ویروس هپاتیت ب کمتر از ۱/۶۶ درصد بود و با افزایش زمان بعد از واکسیناسیون شیوع افزایش نداشت و اثربخشی و دوام واکسن در پیشگیری از عفونت هپاتیت ب تا بعد از ۱۵ سال، ۹۰ درصد بود. میزان آنتی‌بادی به طور معنی‌داری سال‌های بعد از دریافت واکسن کاهش داشت. این مطالعه اثربخشی دراز مدت این نوع واکسن را علی‌رغم کاهش میزان آنتی‌بادی نشان داد و پیشنهاد شد که در کودکان و بالغین سالم دوز یادآور واکسن لازم نیست (۱۶). گونگ و همکاران^(۳) (۲۰۰۳) اثر بخشی برنامه دراز مدت واکسن هپاتیت ب را در نوزادان بررسی کردند. این اثر از طریق بروز عفونت هپاتیت ب مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان آنتی‌ژن سطحی مثبت ویروس به طور متوسط ۲ درصد و تیترا محافظتی از ۷۸/۴ تا ۸۵/۲ درصد در جمعیت ۱-۴ ساله که واکسن دریافت کرده بودند، متغیر بود. مشخص گردید که برنامه عمومی واکسیناسیون سبب کنترل عفونت هپاتیت ب و کاهش هپاتیت حاد در کودکان

واکسینه شده بودند، اندازه‌گیری شد و آنهایی که ایمن نبودند یک دوز یاد آور واکسن دریافت داشتند که ۶۱ در صد آنها به واکسن جواب دادند و تیترا محافظت کننده یافتند. گرچه بیشتر کودکان یک خاطره ایمنی نشان دادند، ولی یک سوم آنها نسبت به دوز یاد آور واکنش نشان ندادند. در این مطالعه پیشنهاد شد که مطالعه طولانی مدت‌تر در کودکان برای تعیین دوره محافظت و نیز زمان دریافت واکسن یادآور نیاز است (۱۴).

یکی دیگر از یافته‌های پژوهش حاضر این است که بیش از نیمی از کودکانی که دوز یادآور دریافت کرده بودند پاسخ مطلوب دادند و دارای تیترا آنتی‌بادی بالاتر از ۱۰۰ واحد بین‌المللی بودند. در مطالعه ویستروم و همکاران^(۱) (۱۹۹۹) پاسخ آنتی‌بادی به دوز یادآور هپاتیت ب چهار سال بعد از دریافت یک دوز واکسن بررسی شد. قبل از دریافت دوز یادآور ۵۹ درصد آنها فاقد آنتی‌بادی قابل تشخیص بودند. بعد از ۱۴ روز از دریافت واکسن یادآور در ۹۵ درصد آنها تیترا آنتی‌بادی بالاتر از ۱۰۰ واحد بین‌المللی بود، بنابراین چنین نتیجه‌گیری شد که یک دوز واکسن هپاتیت ب در افراد جوان سالم، حافظه مداوم خوب سلول‌های ب به شخص اعطا می‌کند که باعث می‌شود با دریافت دوز دوم ۴ سال بعد، پاسخ‌گویی ایمنی سریع و قوی در شخص ایجاد شود (۱۵).

بر اساس یافته‌های این پژوهش در سرم هیچ‌کدام از کودکان مورد مطالعه آنتی‌ژن این ویروس یافت نشد، با وجود آن که تعدادی از آنان از تیترا

1-Wistrom et al et al

2-Xia G et al

3-Gong et al

بیشتر در رابطه با تصمیم‌گیری در مورد زمان استفاده از دوز یادآور دارد.

در مطالعه حاضر نزدیک به یک پنجم کودکان غیر ایمن (حساس به ویروس) بعد از دوز یادآور همچنان از ایمنی کافی در برابر هپاتیت ب برخوردار نبودند، شاید این کودکان از آن دسته افرادی باشند که به واکسیناسیون اولیه نیز پاسخ مناسب ندادند. با توجه به این که در مطالعه حاضر این بررسی صورت نگرفته، نمی‌توان قضاوت صریح داشت، اما لزوم بررسی‌های وسیع‌تر و عمیق‌تر درباره این موضوع را نشان می‌دهد. عدم پاسخ مناسب به واکسن می‌تواند ناشی از شرایط تزریق واکسن، توانایی سیستم ایمنی این کودکان در تولید پاسخ ایمنی باشد. در این مورد اشاره شده است که علاوه بر عوامل محیطی، زمینه ژنتیکی افراد خصوصاً ژن‌های وابسته به سیستم HLA^(۴) در ایجاد چگونگی پاسخ ایمنی بدن به دریافت واکسن و تداوم بخشی ایمنی حاصل نقش قابل توجهی دارد (۲۱). واکسیناسیون هپاتیت ب در اغلب افراد ایمن و مؤثر است، ولی بعضی از ویروس‌های هپاتیت جهش یافته می‌توانند از سد سیستم ایمنی رد شوند و بنابراین منجر به تولید ایمنی نگردند (۲۲). در برخی افراد به دلیل نژادی، توارثی و در افراد مسن و کسانی که نقص سیستم

می‌گردد. به علت کاهش عفونت هپاتیت ب و بروز هپاتیت حاد در جمعیت ۱۳ ساله بعد از دریافت واکسن نیاز به دوز یادآور نیست (۱۷).

گرچه مدت زمان مطالعه حاضر برای قضاوت در این باره کافی نیست و پیگیری دراز مدت کودکان در سنین بالاتر را می‌طلبید که از محدودیت‌های این پژوهش به شمار می‌رود، اما از نکاتی است که باید در مطالعه‌های آتی در نظر گرفته شود.

در رابطه با اختلاف میزان آنتی‌بادی محافظت‌کننده در دختران و پسران، مطالعه سیمومینانا و همکاران^(۱) (۱۹۹۶) و مطالعه پررا و همکاران^(۲) (۲۰۰۲) نیز نتایج مشابه مطالعه حاضر را نشان داد (۱۹ و ۱۸).

در مطالعه حاضر میزان ایمنی کودکان مورد مطالعه با افزایش سن، کاهش نشان داد و از نظر آماری نیز معنی‌دار بود. محققین مختلفی ارتباط مشخصی را بین افزایش سن و میزان ایمنی مشاهده نموده‌اند که نشان دهنده کاهش تدریجی ایمنی با گذشت زمان است. در مطالعه لیو و همکاران^(۳) (۲۰۰۰) بیان شد که یک سال بعد از دریافت واکسن در کودکان با مادران آنتی‌ژن سطحی منفی، میزان آنتی‌بادی ۹۴/۴۴ درصد بود و بعد از ۱۲ سال به ۵۱/۳۱ در صد رسید (۲۰). در مطالعه حاضر بعد از دریافت دوز یادآور میزان پاسخ‌دهی در کودکان با سن بالاتر بیشتر بود، گرچه از نظر آماری معنی‌دار نبود. این مطلب از نکاتی است که نیاز به مطالعه

1-Simo Manana et al

2-Perera et al

3-Liu et al

4-Human Leukocyte Antigen (HLA)

خوب سیستم ایمنی به دوز یادآور و وجود حافظه ایمنی مناسب در این کودکان است و با توجه به نتایج مطالعه‌های مشابه، تجویز دوز یادآور واکسن در این سنین علی‌رغم امکان تماس بیشتر به دلیل سن ورود به مدرسه و اجتماعی‌تر شدن کودکان، ضروری به نظر نمی‌رسد، اما لازم است بررسی‌های وسیع‌تر در سطح ملی جهت تعیین نیاز به دوز یادآور در سنین بالاتر و به ویژه طراحی پژوهش‌هایی که پاسخ بعد از واکسیناسیون کودکان بررسی شده و کودکانی که پاسخ مناسب به سری اولیه واکسیناسیون نداده‌اند شناسایی و پی‌گیری شده و نیاز به دوز یادآور در آنها مشخص گردد.

تقدیر و تشکر

با سپاس فراوان از؛ کمیته پژوهش و فن‌آوری، سازمان مدیریت و برنامه ریزی استان کهگیلویه و بویراحمد، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج و حوزه معاونت پژوهشی که تصویب و پشتیبانی مالی این طرح را به عهده داشتند، همکاران و مشاورین طرح، ناظر طرح دکتر مهرداد رضایی، حمیدرضا غفاریان شیرازی و ناصر رضایی، هم‌چنین کلیه خانوارهای شرکت‌کننده و فرزندان آنها و همه پرسشگران و نمونه‌گیران و کارکنان مراکز بهداشتی - درمانی و خانه‌های بهداشت استان کهگیلویه و بویراحمد و پرسنل آزمایشگاه دکتر یزدانپناه و تمامی کسانی که به هر نحو یاری رسان ما در انجام این طرح بودند.

ایمنی دارند، پاسخ بدن از نظر تشکیل آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن سطحی ویروس به دنبال تزریق واکسن، مناسب نیست و به همین دلیل یک تا سه ماه پس از تکمیل نوبت‌های تزریق، واکسن اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد ویروس ضرورت دارد (۲). مطالعه پررا و همکاران (۲۰۰۰) در مورد اثربخشی واکسیناسیون در افراد جوان به مدت ۴-۱ سال بعد از دریافت ۳ دوز واکسن و تأثیر دوز یادآور نشان داد که ۹/۵ درصد افراد بعد از واکسیناسیون واکنش نشان ندادند، یعنی آنتی‌بادی تولید نکرده بودند، ۸۶/۳ درصد از این افراد بعد از دریافت دوز یادآور دارای تیترا محافظتی آنتی‌بادی بودند. در این مطالعه توصیه شد با توجه به این که تعداد چشمگیری از افراد بعد از واکسیناسیون واکنش نشان نمی‌دهند، بهتر است که یک ماه بعد از دریافت واکسن جهت آنتی‌بادی سرمی چک شوند تا افرادی که واکنش نشان نداده‌اند شناسایی شوند، زیرا تجویز دوز یادآور برای بخش عمده‌ای از آنها مفید واقع می‌شود (۱۹).

با توجه به نتایج این مطالعه که کلیه کودکان مورد مطالعه از نظر آنتی‌ژن سطحی ویروس منفی بودند و درصد قابل توجهی از کودکان سنین ۵-۷ سال از آنتی‌بادی محافظتی برخوردار نبودند و بعد از تزریق یک دوز یادآور واکسن هپاتیت ب میزان تیترا آنتی‌بادی در کودکان مورد مطالعه به شکل چشمگیری افزایش یافت و درصد بالایی از کودکان غیرایمن بعد از دریافت دوز یادآور واکسن، از ایمنی مورد لزوم برخوردار گردیدند که نشان دهنده پاسخ

The Efficacy of Administration of a Single Booster dose of Hepatitis B Vaccine in 5-7 Year Old Children in Kogiloyeh and Boyerahmad Province- Iran

Yazdanpanah B^{*},
Safari M^{**}.

^{*}Medical Laboratory Sciences Doctor,
Department of Laboratory Sciences,
Paramedical College, Yasuj University
of Medical Science, Yasuj, Iran

^{**}MSc in Midwifery, Department of
Midwifery, College of Nursing &
Midwifery, Yasuj University of Medical
Science, Yasuj, Iran

Received:07/03/2009

Accepted:14/07/2009

Corresponding Author:Yazdanpanah B
Email: yazdanpanah35@yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: The efficacy of hepatitis B vaccine and duration of protection after vaccination of infants reported to be different in various studies. The necessity of booster dose after primary vaccination is controversial. The Iranian Immunization Committee has approved 0, 1 and 6 months hepatitis vaccination schedule for children. Considering the high prevalence and serious outcome of hepatitis B infection, the aim of the present study was to evaluate the immunity level of school age children against HBV in order to determine the necessity of single booster dose in these ages.

Materials & Methods: In this clinical trial study, the population was all of the children at 5-7 years of age in Kohgiluyeh & Boyerahmad province who had been vaccinated starting at birth with hepatitis B vaccine. Among them 800 children were selected by multiple stage sampling method. Data gathering tool was questionnaire. After obtaining informed consent from parents of each subject, 3ml blood sample was taken from each individual and hepatitis B surface antibody (HBS-Ab) and hepatitis B surface antigen (HBS-Ag) were determined by ELISA method. Subjects with non protective titers (<10mIU/ml) received a booster dose of DNA recombinant vaccine. Four weeks after the administration of booster dose, the anti- HBS titers were measured. Collected data were analyzed using SPSS software and χ^2 and T tests.

Results: In all subjects the HBS- Ag were negative. 84.4% of subjects were immune against HBV (had protective anti body titer). The mean antibody titer was 230.5 ± 308.9 IU/ml with range 10.6 – 1175 IU/ml. 15.6% of subjects had non protective antibody titer and mean antibody titer was 4.97 ± 3.5 IU/ml. Following booster dose 78.1% of them had protective titer and significantly increased titers from 4.97 ± 3.5 to 332.1 ± 402 IU/ml ($p < 0.001$). No statistically significant differences were found between sexes in term of antibody level. The level of immunity against HBV was found to decrease with age.

Conclusion: According to our results, the proper response of the immune system to booster dose shows that the immunological memory is good after primary vaccination. Administration of booster dose would not be necessary in these ages despite the possibility of more exposure of children in school age. Further study about using booster in older ages and children who does adequately respond to primary vaccination is necessary.

Keywords: Vaccination, Booster dose, Hepatitis B, Efficacy

REFERENCES:

1. World Health Organization . Hepatitis B vaccines. Weekly Epidemiological Record. Geneva 2004;79:255.
2. Alavian M .Comprehensive guideline of liver diseases.1th ed. Tehran: Nordanesh;2002: 67.
3. Dienstag GL. Viral acute hepatitis. In: Fauci AF, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al(editors). Harrison`s principles of internal medicine.17th ed. USA; MacGrawhill; 2008;1948.
4. Saffar MJ, Rezai MS. Long-term antibody response and immunologic memory in children immunized with Hepatitis B vaccine at Birth. Indian Pediatrics 2004; 41: 1232-7.
5. Honorati MC, Palareti A, Dolzani P, Busachi CA, Rizzoli R, Facchini A. A mathematical model predicting anti-hepatitis B virus surface antigen(HBs) decay after vaccination against hepatitis B. Clin Exp Immunol 1999; 116(1): 121-6.
6. Pallas Alvarez JR, Gomez Holgado MS, Llorca Diaz J, Delgado Rodriguez M. Hepatitis B vaccination. Indication of the post- vaccine serologic test and booster doses. Rev Esp Sauid Publica 2000; 74(5-6): 475-82.
7. James Koziel M, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In infectious diseases, principles and practice. In: Gerald L. Mandel I, John E(editors). Bennet, raphael dolin. 6th ed. USA; Cherril Livingstone; 2005; 1864-84.
8. Malekzadeh R. Hepatiti S. In Epidemiology of Prevalent Diseases of Iran. Azizi F, Hatami H, Jangorbani M(editors). 2th ed. Tehran: KHosravi Publication; 2004: 717.
9. Ministry of Health and Medical Education, Vicechancellor of Health and Research. Health Aspects of Kohgiluyeh and Boierahmad Province. Tehran: Tabalvor Publication; 2002: 61.
10. Behjati M, Mirhoseini N, Ayatollahi J. A Survey of immuno-status of primary school age children, 7 years post hepatitis B vaccination. Journal of Shshid Sadoghi University of Medical Sciences and Health Services 2002; 10(3): 3-7. (Persian)
11. Mahyar A. Survey of antibody titer against recombinant hepatitis B vaccinations in 6 years old children. Journal of Gilan Universiyy of Medical Sciences 2007; 61(16); 39-43.(Persian)
12. Garcia Llop L, Asensi Alcoverro A, Coll Mas P, Ramada Benedito MA, Grafia Juan C. Anti-HBs titers after a vaccination program in children and adolescents. Should a booster dose be given?. An Esp Pediatr 2001; 54(1):32-7.
13. Gonzalez ML, Gonzalez JB, Salva F, Lardinois R. A 7-years follow-up of newborn vaccinated against hepatitis B. Department of Gynecology and Obsteritics, Vaccine 1993; 11(10): 1033-6.
14. Petersen KM, Bulkow LR, McMahan BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccination from birth. Pediatr Infect Dis J 2004; 23(7): 650-5.
15. Wistrom J, Ahim C, Lundberg S, Settergren B, Tarnvik A. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. Vaccine 1999; 17(17): 2162-5.
16. Xia G, Jia Z, Yan T, Li R, Liu H, Cao H, et al. Long-term efficacy and persistence of Chinese infants after receiving only active plasma-derived hepatitis B vaccine. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 2002; 16(2): 146-9.
17. Gong J, Li RC, Yang JY, Li YP, Chen XR, Xu ZY, et al. Long-term efficacy of infant hepatitis B immunization program. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2003;11(4):203-5.
18. Simo Minana J , Gaztam Bide Ganuza M, Fernandez Millan P, Pena Fernandez M. Hepatitis B vaccine immunoresponsiveness in adolescents: a revaccination proposal after primary vaccination. Vaccine 1996; 14(2): 103-6.
19. Perera J, Perera B, Gamage S. Seroconversion after hepatitis B vaccination in healthy young adults, and the effect of a booster dose. Ceylon Med J 2002; 47(1):6-8.
20. Liu HB, Meng ZD, Ma JC, Han CQ, Zhang YL, Xing ZC, et al. A 12-years cohort study on the efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in rural newborns. World J Gastroenterol 2000; 6(3): 381-3.
21. Saffar MJ, Norani G, Khalilian A, Saffar H. Vaccination with extra dose of hepatitis B vaccine in children with nonprotective antibody titer , 10 years after primary series of vaccination 2005-2006. J Mazandaran Univ Med Sci 2006; 15(53): 44-50.(Persian)
22. Brian B. Hepatitis B vaccination of infants. Available from. 2003 URL: <http://www.HIVandHepatitis.com>.