

## سنجش دوام آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت B در پرسنل بهداشتی درمانی و بیماران تالاسمیک شهر ساری ۶ سال پس از واکسیناسیون

۱۳۷۸

محمدجعفر صفار (M.D.)\* محمد نیکخواه (M.D.)\*\* محمد انوری (M.D.)\*\*\*

سابقه و هدف : عفونت ناشی از ویروس هپاتیت B (HBI) یک مشکل بهداشتی جهانی می باشد حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد افراد مبتلا، گرفتار آلودگی مزمن کبد و در معرض خطر سیروز و کارسینوم کبدی قرار دارند و بعضی از افراد و گروه ها در معرض خطر بیشتری برای کسب عفونت فوق قرار دارند (مثل: گیرندگان ترکیبات خونی پرسنل بهداشتی درمانی، معتادین تزریقی، نوزادان متولد شده از مادران ناقل مزمن سالم و غیره) مؤثرترین کنترل عفونت HBI انجام واکسیناسیون با واکسن هپاتیت B می باشد. واکسن هپاتیت B از واکسن های بسیار سالم و مؤثری است که می تواند از ابتلا به عفونت و بیماری هپاتیت B جلوگیری نماید. سؤال این است که ایمنی حاصل از واکسیناسیون کامل تا چه مدت دوام دارد و آیا نیازی به واکسن یادآور وجود دارد؟، هدف مطالعه سنجش وضعیت ایمنی در پرسنل بهداشتی درمانی و بیماران تالاسمیک ۶ سال پس از واکسیناسیون کامل می باشد.

مواد و روش ها : مطالعه به صورت توصیفی در دو گروه از افراد پُر حطر شامل پرسنل بهداشتی درمانی شاغل در بیمارستان های دانشگاهی شهر ساری و بیماران تالاسمیک مرکز بوعلی سینا که یک سری کامل واکسیناسیون HBI را بیش از ۶ سال قبل دریافت کرده بودند، با روش الیزا (ELISA) به صورت کمی مورد سنجش آنتی بادی ضد HBI قرار گرفتند. تیتراژ کمتر از  $10^{IU/L}$  به عنوان عدم وجود ایمنی، تیتراژ  $\leq 10$  به عنوان ایمنی بخش قلمداد شدند. نتایج : ۸۱ نفر از (۷۴٪) از ۴۷۸ پرسنل، ۹۸ نفر از ۳۲۲ بیمار تالاسمیک به دلیل دارا بودن شرایط مورد مطالعه قرار گرفتند در گروه پرسنل ۶ نفر سطح ایمنی کمتر از حد ایمنی سنجشی و در گروه تالاسمیک ۲۲ نفر (۲۲ درصد) نیز آنتی بادی کمتر از حد ایمنی بخش داشتند که بین دو گروه از نظر آماری با روش کای دو ( $X^2$ ) تفاوت معنی دار بوده است ( $P < 0/01$  و  $DF=1$ ،  $XZ=7/58$ ).

استنتاج : براساس نتایج مطالعه و بررسی مطالعات قبلی، روش های پیشگیری از هپاتیت B در افراد واکسینه شده قبلی در موارد مواجهه با خطر در گروه های پُر خطر مختلف، متفاوت می باشد. در پرسنل بهداشتی درمانی به دلیل بقاء ایمنی قاطع در بیش از ۹۰ درصد آنان نیازی به سنجش روتین آنتی بادی پس از واکسیناسیون کامل HBI و یا تجویز هر ۵ سال یکبار دوز یاد آور نمی باشد. در گروه بیماران تالاسمیک علی رغم کاهش نسبت افراد با ایمنی قاطع ولی به دلیل وجود آن بیش از سه چهارم بیماران و ایمنی نسبی در سایرین، غربالگری خون های تزریقی از نظر HBI و کاهش موارد هپاتیت B ناشی از ترانسفوزیون، در این گروه نیز توصیه به سنجش آنتی بادی یا واکسیناسیون یاد آور در کمتر از ۱۰ سال نمی باشد.

واژه های کلیدی : هپاتیت B، واکسن هپاتیت B، واکسن یادآور، پرسنل بیمارستانی، تالاسمی ماژور، ایمنی هپاتیت B

این تحقیق طی شماره ۱۱-۷۸ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

\* فوق تخصص عفونی اطفال- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\* ساری- بلوار پاسداران- مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

\*\*\* پزشک عمومی

## مقدمه

چندی برای کاستن از هزینه پیشگیری روش فوق‌الذکر و پاسخ به سؤال مطرح شده صورت گرفت. در مطالعه Trivello که ۱ تا ۶ ماه پس از واکسیناسیون کامل در پرسنل بهداشتی انجام گرفت، ۹۷/۴ درصد آنان ایمنی قابل قبولی داشتند شش ماه پس از واکسیناسیون نسبت فوق به ۸۵/۴ درصد کاهش یافت که پس از تزریق دوز یادآور ۹۸/۶ درصد پاسخ بسیار خوب داشتند (۷). در مطالعه Alimonos که ۱ تا ۶ ماه پس از واکسیناسیون کامل پرسنل براساس خصوصیات فردی مؤثر در ایجاد پاسخ ایمنی مورد بررسی قرار گرفتند. ۸۷/۵ درصد مردان و ۹۴/۸ درصد زنان پاسخ مناسب داشتند فاکتورهای فردی مؤثر در کاهش پاسخ شامل چاقی زیاد، سن بالاتر از ۵۰ سال، سیگاری بودن، و اختلال ایمنی داشتن گزارش شده‌اند. که به دلیل ایجاد پاسخ ایمنی بسیار و مناسب و حفظ خاطره ایمنی حتی در موارد کاهش آنتی‌بادی، گروه‌های پرخطر بدون فاکتورهای خطر فوق‌الذکر نیازی به سنجش روتین آنتی‌بادی پس از واکسیناسیون کامل وجود ندارد (۸)، جهت تعیین وضعیت ایمنی موجود در دو گروه پرخطر (پرسنل بهداشتی درمانی، بیماران تالاسمیک شهر ساری) ۶ تا ۷ سال پس از یک سری کامل واکسیناسیون HBI در سال ۱۳۷۸ طراحی و انجام شد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه به روش توصیفی انجام شد. هدف مطالعه تعیین وضعیت ایمنی ضد هپاتیت B در دو گروه پرخطر پرسنل بهداشتی درمانی و بیماران بتا تالاسمی ماژور که تحت ترانسفوزیون مکرر خون قرار دارند ۵ سال پس از واکسیناسیون کامل هپاتیت B بوده است. جهت انجام مطالعه در دو گروه پرخطر فوق (پرسنل بهداشتی درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران شاغل در بیمارستان‌های آموزشی ساری، بیماران تالاسمیک ماژور مرکز درمانی بوعلی سینا ساری که به طور منظم خون

عفونت ویروس هپاتیت B (HBI) یک مشکل عمده بهداشتی درجهان می باشد ۲ تا ۱۰ درصد تمام بیماران با HBI گرفتار بیماری مزمن و مداوم کبد  $\frac{1}{3}$  آنان مبتلا به سیروز و یا کارسینوم کبدی می گردند. گروه‌های خاصی در معرض خطر بیشتر کسب عفونت ویروسی قرار دارند که از جمله: نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به عفونت مزمن، معتادین تزریقی، کسانی که به طور مدام ترکیبات خونی دریافت یا همودیالیز می‌شوند، پرسنل بهداشتی، درمانی که با ترکیبات آلوده سروکار دارند و غیره می‌باشند (۱، ۲). بهترین راه کنترل و پیشگیری از عفونت HBI و عوارض آن خصوصاً در گروه‌های پرخطر ایجاد ایمنی سال به استفاده از واکسن هپاتیت B (HBI) می‌باشند. پس از یک سری واکسیناسیون بیش از ۹۵ درصد نوزادان و شیر خواران و بیش از ۸۵ تا ۹۵ درصد کودکان بزرگتر و بالغین سالم، آنتی‌بادی ایمنی بخش قابل قبول کسب می‌نمایند. نسبتی از افراد ایمن شده فوق، طی گذشت زمان، ایمنی کسب شده را از دست داده، لذا در صورت مواجهه با عوامل خطر ممکن است آلوده و بیمار گردند (۳). سؤال اساسی این است که در گروه‌های پرخطر، پس از انجام یک سری کامل واکسیناسیون، با توجه به خطر عدم ایجاد ایمنی حفاظتی در گروهی اندک از آنان، و احتمال کاهش و از دست رفتن ایمنی کسب شده با واکسیناسیون HBI در گذر زمان، در صورت مواجهه شدن گروه فوق با مواد یا موارد آلوده به HBI چه طریق پیشگیری - کنترلی انجام پذیرد که هم مؤثر و هم کم هزینه باشد. انجمن کنترل و پیشگیری از بیماری عفونی آمریکا (CDC) سنجش آنتی‌بادی حاصله پس از سری کامل واکسیناسیون در تمام گروه‌های پرخطر را پیشنهاد، و توصیه به تجویز دوز یادآور واکسن هر ۵ تا ۱۰ سال یکبار در بعضی از گروه‌ها را می‌نماید که راهی پرهزینه می‌باشد (۲). مطالعات

۴۸ درصد مذکر با سن متوسط ۱۴ سال و طیف ۶/۵ تا ۳۱ سال که حدود ۴۵ درصد آنان تحت جراحی برداشتن طحال قرار گرفته بودند.

از ۸۱ پرسنل بهداشتی درمانی ۷۵ نفر دارای آنتی بادی بالای ۱۰ واحد و ۶ نفر بین ۲ تا ۱۰ واحد و هیچ فردی بدون پاسخ نبوده است و از ۹۸ بیمار تالاسمیک ۷۶ نفر تیترا آنتی بادی بالای ۱۰ واحد (۷۶/۶ درصد) و ۲۲ نفر (۲۲/۴ درصد) تیترا بین ۲ تا ۱۰ داشتند. در این گروه نیز فردی بدون پاسخ ایمنی وجود نداشت. نتایج مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

بررسی آماری با روش کای دو بین دو گروه از گروه‌های پُرخطر فوق در کسانی که ایمنی کامل دارند نشان از اختلاف معنی داری می‌نماید ( $P < 0/01$ ،  $DF=1$ ،  $X^2=7/58$ ).

جدول شماره ۱: توزیع وضعیت ایمنی پرسنل پُرخطر ۵ سال پس از دریافت واکسن هپاتیت B

| تیترا آنتی بادی  | 10 mIU <   | 2-9.9      | جمع       |
|------------------|------------|------------|-----------|
| گروه پُرخطر      |            |            |           |
| پرسنل بهداشتی    | ۷۶ (۷۶/۶٪) | ۲۲ (۲۲/۴٪) | ۹۸ (۱۰۰٪) |
| بیماران تالاسمیک | ۷۵ (۹۲/۶٪) | ۶ (۷/۴٪)   | ۸۱ (۱۰۰٪) |

### بحث

نتایج مطالعه در دو گروه پرسنل بهداشتی درمانی، حاکی از وجود ایمنی قاطع در ۹۲/۶ درصد افراد و ایمنی نسبی در ۷/۴ درصد، حداقل ۵ سال پس از واکسیناسیون کامل بر علیه هپاتیت B بوده است. هیچ فردی با تیترا آنتی بادی منفی (کمتر از ۲ mIU/ml) که نشانه عدم پاسخ ایمنی به واکسن بوده باشد، وجود نداشت. یافته قابل توجه در مطالعه، عدم انجام واکسیناسیون کامل در بیش از چهارپنجم پرسنل بوده است که نیاز به بررسی و پیگیری دارد. در مطالعه میکابیلی و همکاران بر روی ۳۳۱ شاغل حرف پزشکی در تهران با سابقه واکسیناسیون کامل ۰ تا ۳ سال بعد از واکسن، دریافتند که

دریافت می‌کنند) پرونده بهداشتی درمانی، سابقه پرسنلی، و کارت واکسیناسیون آن مورد ارزیابی قرار گرفت. از کسانی که از آخرین دوز واکسن هپاتیت B آنان بیش از ۵ سال گذشته بود با کسب رضایت از آنان والدینشان ۲ سی سی خون لخته تهیه و پس از جداسازی سرم تا تهیه کامل نمونه‌ها در ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری کردیم سپس نمونه‌ها با استفاده از کیت کمی EQUIPAR مورد سنجش آنتی بادی ضد آنتی ژن S هپاتیت B HBs Ab B براساس دستور العمل شرکت سازنده قرار گرفتند. نتایج براساس دستور العمل شرکت به صورت تیترا کمتر از ۲ mIU/ml واحد یعنی منفی (عدم وجود ایمنی-Nonresponder) و بین ۲-۹/۹ mIU/ml واحد ایمنی نسبی (عدم وجود ایمنی قاطع- Hyporesponder) و بیش از ۱۰ mIU/ml واحد (ایمنی قاطع- Responder) گزارش شدند. نتایج حاصله از مطالعه مورد بررسی و دو گروه با روش کای دو مورد مقایسه آماری قرار گرفتند.

### نتایج

در بررسی پژوهش های بهداشتی و مصاحبه حضوری پرسنل بهداشتی درمانی مشغول به خدمت در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران- ساری (غیر از بیمارستان بوعلی سینا که اخیراً واکسن یادآور هپاتیت B دریافت کرده بودند و از مطالعه خارج شدند) از مجموع ۴۷۸ نفر مورد بررسی از نظر سابقه واکسیناسیون کامل و زمان بیش از ۵ سال از آخرین دوز واکسن هپاتیت B، تعداد ۸۱ نفر (۱۷ درصد) واجد شرایط لازم بوده‌اند که ۴۴ درصد آنان مذکر ۵۶ درصد آنها مؤنث، سن متوسط آنها ۳۲/۳ سال با حدود ۲۷ تا ۴۳ سال و در گروه بیماران بتا تالاسمیک مازور، از مجموع ۳۲۲ پرونده مورد بررسی تعداد ۹۸ نفر (۳۰ درصد) ۵۲ درصد مؤنث با سن ۱۲/۳ و طیف سنی ۶/۵ تا ۲۰ سال و

است، اگرچه در بعضی از افراد سالم بالای ۵۰ سال، افراد بسیار چاق، افراد سیگاری، بیماران با اختلال مادرزادی یا اکتسابی در سیستم ایمنی پاسخ مناسب ایمنی نخواهیم داشت (۱،۲،۱۱،۷،۲،۱) (۱۲،۱۱،۷،۲،۱).

۵ تا ۶ سال پس از واکسیناسیون HBI در پرسنل به دلیل وجود ایمنی قاطع در بیش از ۹۰ درصد آنان و با عنایت به مطالعات مختلف قبلی در افراد با ایمنی نسبی، که در صورت مواجهه با واکسن یادآور و یا ویروس وحشی عامل هپاتیت B، پاسخ آنتی‌بادی ایمنی بخش شدید و سریع حادث شده و لذا امکان پیدایش عفونت مزمن در آنان بسیار کم خواهد بود (۱۳،۱۴)، برای کاستن از هزینه‌های روش پیشگیری و یا واکسیناسیون در موارد پس از مواجهه با خطر در پرسنل بهداشتی درمانی بدون وجود عوامل کاهش‌دهنده پاسخ به واکسن، ضرورتی برای انجام روتین سنجش آنتی‌بادی پس از یک سری کامل واکسیناسیون، تجویز روتین واکسن یادآور حداقل برای ۵ تا ۷ سال پس از واکسیناسیون وجود ندارد. بیماران تالاسمیک اگرچه از نظر نسبت افراد با ایمنی قاطع با پرسنل بهداشتی درمانی تفاوت معنی‌داری دارند، ولی با توجه به این که سه چهارم آنان ایمنی قاطع داشته و باقیمانده نیز خاطرهمط ایمنی دارند و از طرفی هم تمام خون‌های مصرفی بر علیه HBI غربالگری می‌شوند و موارد هپاتیت B پس از ترانسفوزیون کاهش شدید یافته است (۱۱،۱۲) لذا مثل گروه قبل توصیه می‌شود که ضرورتی به انجام بررسی روتین سطح آنتی‌بادی پس از واکسیناسیون/ انجام واکسیناسیون یادآور ۵ تا ۷ سال پس از واکسیناسیون اولیه وجود ندارد. در خاتمه توصیه می‌شود که مطالعه مشابهی ۱۰ تا ۱۵ سال پس از واکسیناسیون طراحی و اجرا شده و برای تمام پرسنل بهداشتی درمانی و بیماران تالاسمیک واکسیناسیون هپاتیت B اجباری انجام و در کارت واکسیناسیون و پرونده بهداشتی آنان ثبت گردد.

۸۵/۵ درصد افراد تیترا بالای ۱۰ و ۱۴/۵ درصد نیز کمتر از ۱۰ واحد دارند (۹). در مطالعه با با محمودی و همکاران بر روی ۹۹ پرسنل بهداشتی درمانی، ۸۶ درصد پرسنل پس از واکسیناسیون ایمنی بالای ۱۰ و ۱۲/۵ درصد پرسنل بدون سابقه واکسیناسیون ایمن بوده‌اند (۹). در مطالعه سودبخش و همکاران نیز که بر روی کارورزان دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد، ۷۸ درصد افراد واکسینه شده ایمنی بالای ۱۰۰ واحد داشتند. نتایج بدست آمده حاکی از توان ایمنی‌زایی خوب واکسن HBI پس از یک سری کامل واکسن و پاسخ مناسب گیرندگان واکسن بوده است (۹).

نتایج مطالعه در بیماران تالاسمیک واجد شرایط با نتایج گروه پرسنل تا حدی متفاوت بوده است، به طوری که ایمنی قاطع در ۷۷/۵ درصد بیماران تالاسمیک وجود داشته که در مقایسه با گروه قبلی از درصد کمتری برخوردار بوده که از نظر آماری با روش کای‌دو نیز معنی‌دار بود ( $P < 0/01$ ). اگرچه دلیل تفاوت فوق دقیقاً روشن نیست ولی احتمالاً به دلیل برداشتن طحال در تعدادی از بیماران تالاسمیک به علت بیماری زمینه‌ای بوده است که منجر به کاهش غلظت و تولید آنتی‌بادی شده است (۱۰). در گروه بیماران تالاسمیک نیز حدود دوسوم بیماران سابقه ناقص یا ثبت نشده واکسیناسیون HBI داشتند که نیازمند توجه می‌باشد.

اگرچه در مطالعه فوق نمی‌توان ایمنی حاصل از واکسیناسیون را از ایمنی ناشی از عفونت طبیعی که در تعدادی از افراد بدون انجام واکسیناسیون و در اثر عفونت طبیعی حادث می‌گردد افتراق داد (جهت افتراق لازم است آنتی‌بادی ضد HBC سنجش شود) (۱۱،۱۲)، ولی وجود پاسخ ایمنی کامل یا نسبی در تمام افراد واکسینه شده مورد مطالعه، نشانه توان ایمنی‌زایی بسیار خوب واکسن HBI و پاسخ مناسب گیرندگان آن بوده است این نتیجه در مطالعات مختلف دیگر بر روی افراد سالم گروه‌های سنی کمتر از ۴۰ تا ۵۰ سال اثبات شده

## فهرست منابع

1. Moyer LA, Mast EE. Hepatitis B: virology, epidemiology, disease and prevention, and overview of viral hepatitis. *Am J Prev Med.* 1994; suppl: 45-55.
2. American Academy of Pediatrics. *Hepatitis B*. In peter- G ed: 1997 Red Book Report of The Committee on Infectious Disease 24th ed Elk Grove Village IL: AAP 1997: 247-60.
3. Seeff L B, Wright E C, Zimmerman HJ, Aher HJ, et al. Type B hepatitis after needle stick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin. *Annl Int Med.* Maict 1978;
4. Dienstaq JL, Werner BG, Polk BF, Snyderman DR, et al. Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity and indicator of efficacy. *Annl Int Med.* 1984;101:34-44.
5. Szmunness W, Stevens C, Harley EJ, Zang EA, et al: Hepatitis B vaccine demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in U.S.A. *New Eng J Med.* 1980; 303, 15, 833-841.
6. Gesemann M, Scheiermann N. Quantification of hepatitis B vaccine induced antibodies as a predictor of anti-HBs. *Vaccine.* 1995; 13, 5, 443- 47.
7. Trivello R, Chiamonte M, N qatchu T, Boldo V, et al. Persistence of anti-HBs antibodies in health care personnel vaccinated with plasma driven hepatitis B vaccine and response to recombinant DNA hepatitis B booster vaccine. *Vaccine.* 1995; 13, 2, 139-141.
8. Alimonos K, Nafziger AN, Murray J, Bertino JS. Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care worker: whose titer of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a 3 dose series and what are the implications in terms of cost effectiveness? *Clinic Inf. Dis.* 1998; 26: 566-71.
9. خلاصه مقالات هشتمین کنگره بیکاری‌های عفونی و گرمسیری ایران، تهران: دی‌ماه ۱۳۷۸: صص - ۲۵ - ۴۰ و ۱۴۹. بررسی میزان شیوع آنتی ژن رفع هیپاتیت B و سطح آنتی‌بادی ضد ویروس در کادر پرستاری بیمارستان رازی قائم‌شهر. خلاصه مقالات هشتمین کنگره بیماری‌های عفونی و گرمسیری ایران - تهران - دی‌ماه ۱۳۷۸ - صفحه ۱۴۰.
10. Giebink GS, Le CT, Schiffman G. Decline of serum antibodies in splenectomized children after vaccination with pneumococcal polysacch. *J ped.* 1984; 105, 576.
11. Cherry JD, Nielsen K, Vargas J. Textbook of pediatric infectious diseases. 4th ed. W.B Saunders, 1998. 1685- 1701.
12. Robinson WS: Hepatitis B and D Viruses: in Mandell, Douglas and Bennettes Principle and Practice of infectious Disease 4th ed Churchill-Levingstone 1995: 1406- 1439.

13. Milne A, Hopkirk N, Moyes CD. Letter to the editor hepatitis B vaccination in children, persistence of immunity of 9 yrs. *J Med Virolog.* 1994; 44 113-14.
14. Bulkow LR, Wainwright RB, MoMahon BJ, Parkinson AJ. Increase in level of antibody to hepatitis B surface antigen in an immunized population. *Clinic Inf. Dis.* 1998; 26: 933-37.