

## ایمنی‌زایی واکسن هپاتیت B در دانشجویان علوم پزشکی مازندران!

!!

فرشیده عابدیان (M.Sc.)\*\*

ابوالقاسم عجمی (Ph.D.)<sup>+</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** واکسیناسیون هپاتیت B یکی از مؤثرترین راه‌های پیشگیری از ابتلاء به بیماری هپاتیت B خصوصاً در گروه‌های پرخطر می‌باشد. از آنجایی که در بعضی از افراد بعد از دریافت واکسن، ایمنی قابل قبول ایجاد نمی‌شود و این مسأله می‌تواند سلامتی آنان را تهدید کند، میزان ایمنی‌زایی واکسن مورد استفاده در سیستم بهداشتی ایران (EPI) در یکی از گروه‌های پرخطر یعنی دانشجویان علوم پزشکی مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** ۱۹۳ نفر از دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی مازندران با میانگین سنی ۲۴-۲۰ سال انتخاب شدند و ۱-۲ ماه پس از تجویز سه نوبت واکسن نوترکیب (Recombinant) با برنامه (۰، ۱، ۶ ماه) بعد از خون‌گیری و تهیه سرم مقدار آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B (HBS Ag- Ab) با استفاده از روش Elisa، اندازه‌گیری شد. براساس عیار آنتی‌بادی IU/L، افراد مورد مطالعه در چهار گروه بدون پاسخ (non-responder) با عیار کم‌تر از ۱۰ IU/L، پاسخ‌دهنده ضعیف (Low responder) با عیار ۱۰-۱۰۰ IU/L، پاسخ‌دهنده متوسط (Intermediate) با عیار ۱۰۰-۱۰۰۰ IU/L و پاسخ‌دهنده قوی (High-responder) با عیار بیش‌تر از ۱۰۰۰ IU/L آنتی‌بادی تقسیم‌بندی شدند. به افراد بدون پاسخ، توصیه شد برای کسب ایمنی واکسیناسیون خود را ادامه دهند.

**یافته‌ها:** تنها سه نفر از دانشجویان نسبت به واکسن پاسخ ایمنی ندادند (۱/۶ درصد) یعنی کم‌تر از ۱۰ IU/L آنتی‌بادی در سرم آنها وجود داشت. ۱۱/۹ درصد از دانشجویان پاسخ ضعیف، ۷۳ درصد پاسخ متوسط و بقیه دانشجویان (۱۳/۵ درصد) پاسخ شدید به واکسن داشتند.

**استنتاج:** واکسن هپاتیت B نوترکیب مورد استفاده در برنامه EPI ایران در دانشجویان علوم پزشکی مازندران ایمنی‌زایی خوبی داشته و درصد موارد بدون پاسخ ایمنی، ناچیز بوده است.

### واژه های کلیدی : B

### مقدمه

ویروس یکی از مشکلات عمده بهداشتی در جهان و ایران می‌باشد. حدود دو میلیارد مردم جهان در معرض

عفونت با ویروس هپاتیت B ناشی از ویروس دارای DNA از خانواده هپادنا ویروس می‌باشد (۱). عفونت با این

<sup>+</sup> ✉ ساری : بلوار خزر- دانشکده پزشکی

\* متخصص ایمونولوژی، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\* فوق لیسانس، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

☎ // : // :

است. شکرگزار و شکری (۲۰۰۱) میزان آن را در گروه بزرگسالان (۶۱- ۱۷ سال) ۹۸/۳ درصد، جعفرزاده و همکاران (۲۰۰۴) در نوزادان ارومیه ۹۵/۳ درصد و در نوزادان کرمان ۹۶/۱ درصد، بابامحمودی (۱۳۷۸) در کارکنان بیمارستان قائم شهر ۸۶ درصد و کاشی فرد (۱۳۸۳) در کارکنان بهداشتی- درمانی بابل ۷۴/۵ درصد گزارش نموده ( ).

از آنجایی که یکی از مهم‌ترین گروه‌های در معرض خطر، دانشجویان گروه پزشکی می‌باشند، در این مطالعه میزان ایمنی‌زایی واکسن هیپاتیت B مورد استفاده در ایران در آنان مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

۱۹۳ نفر از دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی مازندران که واکسن هیپاتیت نو ترکیب (Heberbiovac, Heberbiotec co cuba) را به صورت سه نوبت ۰، ۱ و ۶ ماه دریافت کرده بودند و حداقل یکماه و حداکثر ۲ ماه از تزریق نوبت سوم آنان گذشته بود، انتخاب شدند. بعد از خون‌گیری و تهیه سرم، مقدار آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن سطحی ویروس هیپاتیت B (Anti B antigen) HBS با روش ELISA ساندویچی با استفاده از کیت شرکت Radium ایتالیا اندازه‌گیری شد براساس عیار آنتی‌بادی (IU/L) افراد مورد مطالعه در چهار گروه تقسیم‌بندی شدند: افرادی که کم‌تر از ۱۰ IU/L آنتی‌بادی در سرم داشتند، بدون پاسخ (Non responder)، کسانی که بین ۱۰-۱۰۰ IU/L آنتی‌بادی در سرم داشتند پاسخ دهنده ضعیف (Low responder)، افرادی که بین ۱۰۰-۱۰۰۰ IU/L آنتی‌بادی در سرم داشتند پاسخ دهنده متوسط (Intermediate) و کسانی که بیش‌تر از ۱۰۰۰ IU/L آنتی‌بادی در سرم داشتند به عنوان پاسخ‌دهنده قوی (high responder) در نظر گرفته شدند و برای

آلودگی به این ویروس می‌باشند و بیش از ۳۵۰ میلیون نفر مبتلا به هیپاتیت مزمن بوده و حامل ویروس می‌باشند (۲). حدود ۲۵ درصد حاملین به بیماری‌های کبدی، نظیر سیروز و کارسینومای هپاتوسلولار مبتلا می‌شوند. در حال حاضر درمان قاطعی برای عفونت‌های حاد یا مزمن بیماری وجود ندارد و درمان‌های موجود هزینه‌های زیادی را برای بیماران در بردارد (۳).

موثرترین راه پیشگیری از ابتلاء به بیماری، واکسیناسیون با استفاده از واکسن نو ترکیب می‌باشد که به تمام نوزادان و گروه‌های پرخطر مانند کارکنان بهداشتی، معتادان تزریقی، افراد با شرکاء جنسی متعدد، خانواده افراد مبتلا به ویروس هیپاتیت B، بیماران همودیالیزی و تالاسمی و دریافت کنندگان پیوند، بیمارانی که نیاز به تزریق مداوم خون و فرآورده‌های خونی دارند و افرادی که به مناطق آندمیک مهاجرت می‌کنند، توصیه می‌شود (۴).

لازم به توضیح است که تزریق سه نوبت واکسن در ۱۰۰-۸۵ درصد افراد سالم می‌تواند آنتی‌بادی محافظت کننده ایجاد کند (۵-۷). عواملی که ایمنی‌زایی واکسن در افراد سالم را تحت تاثیر قرار می‌دهد عبارتند از: نوع واکسن، تعداد دفعات تزریق (۸)، محل تزریق، استفاده از مواد کمکی و نحوه نگهداری واکسن (۹). هم‌چنین عواملی مانند زمینه‌های ژنتیکی (۱۰)، افزایش سن (۱۱)، وزن، مصرف الکل و سیگار (۱۲) در کاهش موارد پاسخ ایمنی نقش دارند. پاسخ‌های ایمنی ضعیف در بیماران مزمن کلیوی، همودیالیزی، ریوی، قلبی، هموفیلی و بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه و ثانویه شایع است (۱۳-۱۵). سنجش پاسخ ایمنی بدن پس از انجام واکسیناسیون در گروه‌های پرخطر توصیه شده است. ایمنی‌زایی واکسن در این گروه‌ها از ۹۲/۸-۷۹ درصد گزارش گردیده است (۱۶-۱۸). در ایران نیز میزان ایمنی‌زایی واکسن مورد استفاده، متفاوت گزارش شده



مقایسه از آزمون  $X^2$  و آزمون دقیق فیشر استفاده گردید.

### یافته‌ها

$$\frac{.}{.} \frac{.}{.} \frac{(P < / )}{.} \frac{.}{.} \frac{(P < / )}{.}$$

افرادى که به واکسیناسیون پاسخ نداده‌اند (nonresponder) عوامل موثر در ایمنی‌زایی از قبیل چاقی، کشیدن سیگار، اختلال ایمنی مادرزادی و اکتسابی مشاهده نگردید.

جدول شماره ۱:

B

( )	( )	( )	
( / )	( / )	( / )	
( )	( / )	( / )	(> UL/L)
( / )	( / )	( / )	( UL/L)
( / )	( / )	( / )	( IU/L)
( / )	( / )	( / )	(< IU/L)
( )	( )	( )	

B

### بحث

از ۱۹۳ دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی مازندران بعد از واکسیناسیون کامل ۹۸/۴ درصد آنتی‌بادی در سرم خود داشتند (Responder) و فقط ۱/۶ درصد آنها آنتی‌بادی در سرم خود نداشتند (non responder) با توجه به این که عوامل مداخله کننده در میزان پاسخ‌دهی از قبیل افزایش سن، چاقی، سیگاری بودن و بیماری‌های زمینه‌ای در جمعیت مورد مطالعه وجود نداشته و همچنین واکسیناسیون در دفعات مختلف توسط یک مرکز بهداشتی انجام گردیده است، ایمنی‌زایی واکسن از درصد بسیار بالایی برخوردار می‌باشد.

$$\frac{.}{.} \frac{.}{.} \frac{(P = / )}{.} \frac{(P = / )}{.} \frac{.}{.} \frac{(P < / )}{.}$$

درصد از افراد، سن بالای ۴۰ سال داشته‌اند؛ در حالی که در مطالعه حاضر حداکثر ۲ ماه بعد از پایان واکسیناسیون نمونه‌گیری انجام شده و سن جمعیت ۲۴-۲۰ سال بوده است. در مطالعه کاشی‌فرد (۱۳۸۳) در بیمارستان یحیی‌نژاد بابل میزان پاسخ‌دهی ۷۴/۵ درصد گزارش شده است (۲۱) که تفاوت بسیار زیادی با مطالعه حاضر دارد. تفاوت در سن جمعیت مورد مطالعه، زمان اندازه‌گیری آنتی‌بادی و استفاده از کیت‌های متعدد در مطالعه کاشی‌فرد می‌تواند عامل تاثیرگذار قلمداد شود.

مطالعات انجام شده سایر نقاط جهان نیز میزان ایمنی‌زایی متفاوت برای واکسن گزارش نموده‌اند. در مطالعه پمبرتون (۱۹۹۷) میزان ایمنی‌زایی واکسن ۸۵/۸ درصد (۱۷)، در مطالعه جوتر<sup>۲</sup> (۱۹۹۸) ۷۹ درصد (۱۶) و در مطالعه کاسیدی<sup>۳</sup> (۲۰۰۱) ۹۲/۸ درصد (۱۸) گزارش شده است که این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از متفاوت بودن واکسن مورد استفاده، اختلافات نژادی، شرایط محیطی و... عوامل موثر دیگر بوده باشد. درصد پاسخ‌دهی به واکسن هیپاتیت B در مطالعه حاضر از بسیاری از مطالعات انجام شده در کودکان ایران نیز بیش‌تر بوده است. ۹۸/۴ درصد در مطالعه حاضر در مقابل ۹۲/۶ و ۹۸/۳ درصد، و ۹۶/۱ درصد در کودکان (۲۲، ۱۰). باید توجه داشت که جمعیت مورد مطالعه حاضر از یکنواختی بسیار بالایی برخوردار و عوامل موثر در ایمنی‌زایی آنان (عوامل محیطی، سنی، نگهداری واکسن، تزریق واکسن) حداقل بوده است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که واکسن هیپاتیت B برای ایجاد ایمنی در دانشجویان علوم پزشکی که از جمله گروه‌های پرخطر می‌باشند ایمنی‌زایی خوبی داشته و درصد موارد بدون پاسخ، ناچیز می‌باشد.

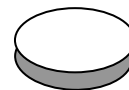
مقایسه دختران دانشجوی و پسران از نظر میزان کلی پاسخ‌دهی، تفاوت معنی‌داری نداشته است ( $P=0/64$ ) ولی دختران بیش‌تر در گروه با پاسخ‌دهی متوسط قرار داشتند ( $P<0/001$ ) و پسران بیش‌تر در گروه با پاسخ‌دهی ضعیف ( $P<0/05$ ) و قوی ( $P<0/05$ ) قرار داشتند.

در مطالعه شکرگزار و شکری (۲۰۰۱) در گروه بزرگسالان (۶۱-۱۷ سال) میزان ایمنی‌زایی هیپاتیت B ۹۳/۴ درصد گزارش شده است که نزدیک‌ترین میزان پاسخ‌دهی به مطالعه حاضر می‌باشد و اختلاف پاسخ‌دهی در دو مطالعه، ممکن است ناشی از اختلاف سنی بین دو جمعیت مورد مطالعه باشد (۶۱-۱۷ سال در مقابل ۲۴-۲۰).

در مطالعه شکرگزار و شکری (۲۰۰۱) نیز اختلافی بین پاسخ‌دهی زنان و مردان وجود نداشته است که مشابه نتایج مطالعه حاضر می‌باشد؛ در حالی که مطالعاتی نیز وجود دارند که زنان را پاسخ‌دهنده‌های بهتری می‌دانند (۲۱). عدم تاثیر جنس در میزان پاسخ‌دهی می‌تواند به دلیل شرایط یکسان دانشجویان دختر و پسر (عدم مصرف سیگار، سن، چاقی) بوده باشد، البته یکسان نبودن تعداد دانشجویان دختر و پسر (۱۶۴ نفر دختر در مقابل ۲۹ نفر پسر) نیز ممکن است در بروز این مسأله دخیل بوده باشد.

بابامحمودی (۱۳۷۸) میزان ایمنی‌زایی در کارکنان بیمارستان رازی قائم‌شهر را ۸۶ درصد گزارش کرده است (۲۰) که تفاوت این میزان با مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از زمان اندازه‌گیری آنتی‌بادی بعد از پایان واکسیناسیون و تفاوت سنی جمعیت‌های مورد مطالعه باشد. در مطالعه بابامحمودی (۱۳۷۸)، ۶ ماه بعد از پایان واکسیناسیون آنتی‌بادی اندازه‌گیری شده است و ۸۳/۷

1. Pemberton  
2. Jouthar  
3. Cassidy



## فهرست منابع

1. Kasper. Dennis L. *Harrison's principles of internal medicine*, 16<sup>th</sup> edition, New york: Macgraw Hill 2005.
2. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver* (2003); 23(1): 39-46.
3. *Journal of Hepatology* 2003; 39(1): 1-10.
4. Bonanni P, Pesavento G, Boccalini S. Perspectives of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 suppl 1: S 224- 9.
5. Chan CY, Lee SD, LO KJ. Legend of Hepatitis B Vaccination: the Taiwan experience. *J Gastroenterol hepatol* 2004; 19(2): 121-6.
6. Chang MH. Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B Immunization. *Liver int* 2003; 23(5): 309-14.
7. Centers for Disease control and prevention (CDC). Incidence of acute hepatitis B- united states, 1990- 2002 MMWR morb Mortal WKLY Rep 2004; 52(51- 52): 1252-4.
8. Oliveira PM, Silva AE, Kemp VL. Comparison of three different schedules of vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine* 1995; 13(9): 791- 4.
9. Koike Y, Yoo YC, Mitobe M. Enhancing activity of mycobacterial cell-derived adjuvants on immunogenicity of recombinant human hepatitis B virus vaccine. *Vaccine* 1998; 16(20): 1982-9.
10. Jafarzadeh A, Khoshnoodi J, Ghorbani SH, Hazrati S, Mazaheri B, Shokri F. Differential immunogenicity of a recombinant hepatitis B Vaccine n Iranian neonates: influence of Ethnicity and Environmental Factors. *Iraninan journal of Immunology* 2004; 2(1)98-103.
11. Koff RS. Hepatitis Vaccines. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Diseases of the liver*. 8<sup>th</sup> ed. Newyork: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
12. Alimonos K, Nafziger. An, Murray J. Prediction of response to hepatitis B Vaccine in health care workers: whose titers of antibody to hepatitis B surface Antigen should be determined after a three- dose series, and what are the implications in terms of cost- effective ness? *Clin infect Dis*. 1998; 26(3):566-71.
13. Anan DH V, Bastani B, Ballal S. Granulocyte- macrophage colony-

- stimulating factor as an adjuvant to hepatitis B Vaccination in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20(1): 53- 6.
14. Arslanoglu I, cetin B, Isguven P. Anti HBS response to standard hepatitis B Vaccination in children and adolescents with diabetes mellitus. *J pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(4): 389-95.
15. Meral A, Sevinir B, Gunay U. Efficacy of immunization against hepatitis B Viru infection in children with cancer. *Med pediatr ancol* 2000; 35(1): 47- 51.
16. Jouither J, Fldman J. Hepatitis B vaccination program at a new york city hospital seroprevalens seroconversion. *A JID*: 1998; 423- 7.
17. Pemberton H, Pikkers LF. Age related hepatitis B seroconversion rates in health care workes. *A JIC*. 1997; 418- 20.
18. Cassidy MW, Watson B, Virginia WK, Bird SD. Randomized tril of Alternative two and three dose hepatitis B Vaccination regimens in adolescents Antibody responses safety and immunologic memory. *Louisiana state university health science center pediatrics*. 2001.
19. Shokrgozar. MA, Shokri F. Antibody response to recombinant hepatitis B surface Antigen in healthy Adults following primary and suplemetary vaccination. *Irn J Med Sci* 2001, 26(1): 10- 15.
- B
- ( )
- B
22. Amani A, Shokri F: immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in Iraninan neonates: High frequency of unresponsirness independent of the carier state of mothers *Irn J medical sciences* 1995: 20: 87- 92.