

بررسی تیتراژ HBsAb در کودکان ۸ ساله واکسینه شده در مدارس

شهرستان یزد در سال ۱۳۸۰

دکتر مصطفی بهجتی اردکانی^۱ - دکتر ناصرعلی میرحسینی^۲، دکتر جمشید آیت‌اللهی^۲

چکیده

هیپاتیت B با وجود در دسترس بودن واکسن مؤثر همچنان یکی از مشکلات عمده بهداشتی در کشورهای در حال توسعه و پیشرفته محسوب می‌شود. برای مبارزه با عفونت ویروسی هیپاتیت B و پیشگیری از عوارض مزمن آن، واکسن هیپاتیت B جایگاه ویژه‌ای دارد. هدف از انجام این مطالعه بررسی میزان بقاء ایمنی واکسن هیپاتیت B بعد از ۷ سال از تزریق آن بود. این مطالعه از نوع توصیفی و به روش مقطعی انجام گرفت. جامعه مورد بررسی، دانش آموزان مدارس ابتدایی شهرستان یزد که در سن ۸ سالگی بودند و حداقل ۲ و یا ۳ بار تزریق واکسن هیپاتیت B طبق برنامه ملی واکسیناسیون داشتند. تعداد نمونه ۲۰۰ نفر در دو گروه مساوی پسر و دختر که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند. اندازه‌گیری HBsAb با روش آزمایشگاهی ELISA انجام شد. بعد از ۷ سال از تزریق واکسن هیپاتیت B، ۶۹٪ (۱۳۸ نفر) از جامعه مورد بررسی از نظر HBsAb مثبت (ایمن) بودند. در این بررسی سطح ایمنی مناسب HBsAb کمتر یا مساوی ۱۰ mIU/ml در نظر گرفته شده است. در گروه پسران ۷۱٪ (۷۱ نفر) و در گروه دختران ۶۷٪ (۶۷ نفر) از نظر HBsAb مثبت بودند. افراد با BMI بالا (۲۴/۹۹ - ۱۵/۵) از میزان HBsAb مثبت کمتری برخوردار بودند (۵۱/۷٪). تفاوت بارزی از نظر میزان HBsAb مثبت بین دو گروه با وزن تولد مساوی و کمتر از ۲۵۰۰ گرم با گروه وزن بدو تولد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم مشاهده نشد. میزان مثبت بودن HBsAb (ایمنی) با BMI بدین ترتیب نسبت معکوس دارد (P=0.002) ولی به ترتیب با جنس و وزن بدو تولد، ارتباط معنی‌داری مشاهده نگردید (P=0.541, P=0.98). طبق مطالعه فوق با توجه به بقاء ایمنی قابل قبول بعد از ۷ سال از اجرای کامل برنامه واکسیناسیون، بوسه (تزریق مجدد واکسن) پیشنهاد نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: تیتراژ HbsAb - واکسن هیپاتیت B - کودکان

مقدمه

عفونت حاد هیپاتیت B و عوارض مزمن آن از مشکلات مهم بهداشتی جهان محسوب می‌شود. بیش از ۵٪ مردم جهان به

۱- استادیار گروه اطفال

۲- دستیار گروه اطفال

۳- استادیار گروه بیماریهای عفونی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

ویروس هیپاتیت B آلوده می‌باشند. مناطق مختلف دنیا را از نظر شیوع عفونت هیپاتیت B به سه دسته تقسیم کرده اند: مناطق با شیوع پائین، متوسط و بالا، ناحیه تحت صحرائی آفریقا، چین، قسمتهایی از خاور میانه، آمازون و جزایر پاسیفیک مناطقی هستند که عفونت HBV (Hepatitis B Virus) بیشترین میزان شیوع را دارا می‌باشد^(۴). شیوع آنتی ژن سطحی هیپاتیت B (HBsAg) در ایران ۶/۵-۱/۴ درصد (شیوع متوسط) در افراد سالم گزارش شده که در نتیجه ایران از زمره مناطق با شیوع متوسط محسوب می‌گردد برای مبارزه با عفونت ویروس هیپاتیت B و پیشگیری از عوارض مزمن آن واکسن هیپاتیت B جایگاه ویژه‌ای دارد. سازمان بهداشت جهانی به کشورهای که

شهرستان یزد ارسال گردید. همچنین وزن بدو تولد، وزن و قد فعلی اندازه گیری BMI (Body Mass Index) محاسبه شد و از آزمونهای آماری χ^2 ، آنالیز واریانس و Fisher's Exact Test جهت تجزیه و تحلیل استفاده گردید.

نتایج

در این تحقیق ۲۰۰ نفر شامل ۱۰۰ نفر پسر و ۱۰۰ نفر دختر مورد بررسی قرار گرفتند. ۹۸/۵٪ (۱۹۷ نفر) ۳ بار و ۱/۵٪ (۳ نفر) ۲ بار تزریق واکسن داشتند. بعد از ۷ سال از تزریق واکسن هپاتیت B، ۶۹٪ (۱۳۸ نفر) از جامعه مورد بررسی از نظر HBsAb مثبت (ایمن) بودند ($\text{HBsAb} > 10\text{mIU/ml}$). شیوع موارد HBsAb مثبت (ایمنی) در جامعه مورد بررسی بر حسب جنس مورد بررسی قرار گرفت که در گروه پسران ۷۱٪ (۷۱ نفر) و در گروه دختران ۶۷٪ (۶۷ نفر) از نظر HbsAb مثبت بودند (جدول ۱). شیوع موارد HBsAb مثبت (ایمن) در جامعه مورد بررسی بر حسب BMI مورد بررسی قرار گرفت افراد با BMI بالا (۲۴/۹۹ - ۱۵/۵) از میزان HBsAb مثبت کمتری برخوردار بودند ($P = ۰/۰۰۲$) (جدول ۲).

جدول ۱: شیوع موارد مثبت HBsAb (ایمنی) در جامعه مورد

بررسی بر حسب جنس

جنسیت	شرح	تعداد کل	موارد مثبت	شیوع موارد مثبت (%)
پسر		۱۰۰	۷۱	۷۱
دختر		۱۰۰	۶۷	۶۷
کل		۲۰۰	۱۳۸	۶۹

P. Value = ۰/۵۴۱ ارتباط معنی دار نیست

جدول ۲: شیوع موارد مثبت HBsAb (ایمنی) در جامعه مورد بررسی بر حسب BMI

وجود آنتی بادی	موارد مثبت	درصد	موارد منفی	درصد	تعداد کل	درصد
گروه ۱ (کمتر از ۱۴/۴۹)	۵۹	۷۳/۸	۲۱	۲۶/۲	۸۰	۱۰۰
گروه ۲ (۱۴/۵ - ۱۵)	۴۸	۸۰	۱۲	۲۰	۶۰	۱۰۰
گروه ۳ (۱۵/۵ - ۲۴/۹۹)	۳۱	۵۱/۷	۲۹	۴۸/۳	۶۰	۱۰۰

P. Value = ۰/۰۰۲ ارتباط معنی دار است

شیوع عفونت در آنها متوسط به بالاست توصیه کرده در چهارچوب برنامه ملی واکسیناسیون، کودکان را از بدو تولد بر علیه هپاتیت B واکسینه نمایند. در کشور ما از ابتدای سال ۱۳۷۲ کلیه متولدین براساس برنامه ملی واکسیناسیون در زمانهای بدو تولد، ۱/۵ ماهگی و ۹ ماهگی به صورت تزریق عضلانی ۰/۵ سی سی از واکسن Recombinant DNA بر علیه هپاتیت B واکسینه می شوند. مطالعات نشان داده اند که عوامل متعددی در تأثیر واکسن هپاتیت B دخالت دارند.

عوامل شناخته شده عبارتند از: شیوع عفونت، سن، ساختار ژنتیکی، وضعیت ایمنی فرد و بیماریهای زمینه ای، سیگاری بودن، چاقی، تفاوت های جزئی موجود بین واکسنها و بالاخره محل و روش تزریق واکسن (۲،۱).

روش بررسی

این تحقیق از نوع توصیفی و به روش مقطعی، در سال ۱۳۸۰ در یزد انجام شد. جامعه مورد بررسی شامل دانش آموزان ۸ ساله مدارس ابتدائی شهرستان یزد که حداقل دو یا سه بار طبق برنامه ملی واکسینه شده بودند. روش نمونه گیری به صورت خوشه ای در ۱۰ کلاس ۲۰ نفری در دبستانهای شهرستان یزد که به صورت تصادفی انتخاب شدند. تعداد نمونه ۲۰۰ نفر براساس $\alpha = ۰/۰۵$ و $d = ۰/۵۵$ ، $P = ۰/۸$ در دو گروه مساوی پسر و دختر انتخاب شدند. روش کار بدینصورت بود که از جامعه مورد بررسی ۲ سی سی خون وریدی جهت انجام تیتراژ HBsAb با روش

ELISA و با کیت RADIM ساخت ایتالیا به آزمایشگاه مرکزی

تیتراآنتی بادی در گروه باوزن تولد مساوی و کمتر از ۲۵۰۰ گرم ۲۹/۹۶mIU/ml و در گروه با وزن تولد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم ۶۰/۷۴mIU/ml بود (نمودار ۱).

میانگین تیتراآنتی بادی در گروه با BMI پائین (کمتر از ۱۴/۴۹) ۶۹/۰۶mIU/ml ، در گروه BMI متوسط (۱۵/۴۹ - ۱۴/۵۰) ۶۱/۳۵mIU/ml و در گروه با MI بالا (۲۴/۹۹ - ۱۵/۵۰) ۳۵/۷mIU/ml بود. فراوانی جامعه مورد بررسی برحسب میزان تیترا HBsAb در ۵ گروه طبق جدول (۴) قرار گرفتند.

شیوع موارد HBsAb مثبت بر حسب وزن بدو تولد مورد مطالعه قرار گرفت و تفاوت بارزی از نظر میزان HBsAb مثبت (ایمن) بین دو گروه با وزن بدو تولد مساوی و کمتر از ۲۵۰۰ گرم با گروه باوزن بدو تولد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم مشاهده نشد (جدول ۳). بیشترین میزان تیتراآنتی بادی ۶۳۵mIU/ml و کمترین میزان تیتراآنتی بادی صفر (۱۸ نفر) بود. میانگین تیتراآنتی بادی در گروه پسران ۴۳/۵۸ mIU/ml و در گروه دختران ۶۹/۹mIU/ml و در کل افراد ۵۶/۷۴mIU/ml بود. میانگین

جدول ۳: شیوع موارد مثبت HbsAb ایمنی) در جامعه مورد بررسی بر حسب وزن بدو تولد

وجود آنتی بادی وزن بدو تولد	موارد مثبت	درصد	موارد منفی	درصد	تعداد کل	درصد
> ۲۵۰۰ گرم	۱۸	۶۹/۲	۸	۳۰/۸	۲۶	۱۳
< ۲۵۰۰ گرم	۱۲۰	۶۹	۵۴	۳۱	۱۷۴	۸۷

P.Value = ۰/۹۸ ارتباط معنی دار نیست

جدول ۴: میانگین تیتراآنتی بادی در جامعه مورد بررسی بر حسب وزن بدو تولد

شرح	میانگین	انحراف معیار	حدود اعتماد ۹۵٪ میانگین	
			Upper Bound	Lower Bound
وزن بدو تولد > ۲۵۰۰ گرم	۲۹/۹۶	۴۳/۲۵	۴۷/۴۳	۱۲/۴۹
< ۲۵۰۰ گرم	۶۰/۷۴	۱۰۸/۸۹	۷۷/۰۳	۴۴/۴۵
کل	۵۶/۷۴	۱۰۳/۲	۷۱/۱۳	۴۲/۳۵

P.Value = ۰/۱۵۷ ارتباط معنی دار نیست

بحث

هیپاتیت B عامل اسپورادیک در جامعه می باشد و می تواند به صورت هیپاتیت مزمن فعال و یا ناقل مزمن درآید و همچنین می تواند باعث هپاتوسلولار کارسینوما و سیروز کبدی شود. بانجام واکسیناسیون میتوان از عفونت هیپاتیت B و عوارض آن جلوگیری کرد. مدت زمان ایمنی زایی واکسن هیپاتیت B مشخص نیست و در حدود ۹۰-۸۰٪ افراد تا حداقل ۵ سال از نظر HBsAb مثبت می باشند. حتی بعد از زمانی که تیترا HBsAb غیرقابل سنجش باشد ایمنی زایی بر علیه بیماری هیپاتیت B و عفونت مزمن هیپاتیت B وجود دارد (۶). تجویز بوستر بصورت روتین پیشنهاد نمی شود باستثناء در افراد با نقص ایمنی که

نمودار ۱: میانگین تیتراآنتی بادی در جامعه مورد بررسی بر حسب وزن بدو تولد

(۷۱ نفر) و در گروه دختران ۶۷٪ (۶۷ نفر) از نظر HBsAb مثبت بودند ($P=0/0541$) نشان داده شد که جنسیت در بقای ایمنی واکسن هپاتیت B دخالتی ندارد.

پژوهشی که در سال ۱۹۹۵ در یونان بر روی کودکان ۱۲ ساله انجام شده است ارتباط پاسخ ایمنی را با متغیرهای جنس و Quet let Index (نسبت وزن برحسب کیلوگرم به قد برحسب سانتیمتر) مورد ارزیابی قرار داده است. پاسخ ایمنی با Quet let Index ارتباط معکوس دارد و باجنس ارتباط معنی داری وجود ندارد (۱۰).

از نظر شیوع موارد مثبت HBsAb (ایمنی) برحسب BMI، نشان داده شد که افراد با BMI بالا (۱۵/۵-۲۴/۹۹) از میزان HBsAb مثبت کمتری برخوردار هستند و با $P=0/002$ این ارتباط معنی دار است.

تفاوت بارزی از نظر میزان HBsAb مثبت (ایمنی) بین دو گروه با وزن بدو تولد کمتر و مساوی ۲۵۰۰ گرم و گروه با وزن بدو تولد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم مشاهده نشد ($P=0/98$) در یک تحقیق در ایتالیا در سال ۱۹۹۸ ایمنی زایی واکسن هپاتیت در نوزادان ترم و پره ترم یا کم وزن (۲۵۰۰ گرم < وزن) مورد بررسی قرار گرفته است که جواب به واکسن در دو گروه یکسان بوده است (۵).

نتیجه گیری: طبق مطالعه فوق با توجه به بقای ایمنی قابل قبول بعد از ۷ سال از تزریق واکسن (۶۹٪) که با تحقیقات مشابه از کشورهای مختلف تقریباً همخوانی دارد، بوستر (تزریق مجدد واکسن) پیشنهاد نمی شود (۹،۷،۶) همچنین میزان مثبت بودن HBsAb با BMI نسبت معکوس دارد و با جنس و وزن بدو تولد ارتباط معنی داری وجود ندارد.

آنتی بادی ندارند یا افراد با ایمنی طبیعی که تلقیح سوزن واجد HbsAg به داخل پوست داشته اند و فقدان HBsAb می باشند. مخصوصاً برای بیماران همودیالیز سنجش HBsAb سالیانه بعد از واکسیناسیون توصیه می شود، بوستر زمانیکه سطح HBsAb کمتر از ۱۰ mIU/ml افت پیدا می کند، توصیه می شود (۶). زمانیکه تیتراژ HBsAb کمتر از ۱۰ mIU/ml افت پیدا کرده عفونت با ویروس هپاتیت B ممکن است اتفاق بیفتد اما به صورت خفیف می باشد (۹). بنابراین حتی زمانیکه تیتراژ آنتی بادی بعد از واکسیناسیون خیلی بالا نباشد ولی محافظت کننده می باشد (۴). در این مطالعه میزان بقای ایمنی بعد از ۷ سال از تزریق واکسن هپاتیت B، ۶۹٪ (۱۳۸ نفر) بود.

تحقیقی که در سال ۲۰۰۱ از والسینیا منتشر شده است اثر بخشی واکسن هپاتیت B در شیرخواران و نوجوانان مورد بررسی قرار گرفته است. بعد از ۵ سال از تزریق واکسن هپاتیت B، ۷۵٪ و بعد از ۷-۶ سال ۷۰/۶٪ افراد واکسینه شده تیتراژ HBsAb $>10\text{mIU/ml}$ داشتند و پیشنهاد شده است به علت اینکه درصد بالایی از افراد ۷-۶ سال پس از واکسیناسیون از نظر تیتراژ آنتی بادی مثبت می باشند و به خاطر ایمنی که به دنبال واکسیناسیون ایجاد می شود نیاز به بوستر (تزریق مجدد واکسن) ندارند (۷).

بررسی ای که در تایوان در سال ۱۹۹۶ انجام شده است بعد از انجام دوره کامل واکسیناسیون هپاتیت B میزان مثبت بودن HBsAb در اطفال ۲ ساله ۱۰۰٪ و در اطفال ۶ ساله ۷۵٪ بوده است (۸). مطالعه دیگری که در کشور عربستان در سال ۱۹۹۹ انجام شده بعد از ۸ سال از تزریق سومین دوز واکسن، ۶۵٪ کودکان تیتراژ HBsAb 10mIU/ml داشتند (۳). از نظر شیوع HBsAb مثبت (ایمنی) برحسب جنس، در گروه پسران ۷۱٪

منابع

۲- لامعی . ابوالفتح ، صادقی . علی « ایمنوژنسی واکسن هپاتیت B در شیرخواران و بانین جوان و سالم » مجله علوم پزشکی ارومیه، سال نهم ، شماره اول و دوم ، ۱۳۷۷صص ۱۷-۱۱ .

۱- پاشاپور . نادر ، محمدپور . سریه گل « بررسی اثر حفاظتی واکسن هپاتیت B در برنامه واکسیناسیون کشوری » مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران ، دوره هفدهم ، ۱۳۷۸ صص ۱۳۱-۱۲۸ .

- 3- Faleh .F.Z and et al. **Sero epidemiology of hepatitis B Virusinfection in saudi children 8 years after a mass hepatitis B Vaccinatorprogram** , J Infect.1999: 167-170.
- 4- Behrman and et al. **Viral Hepatitis** , John D.Synder, Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition, Philadelphia, W.B. Saunders company, 2000: 768-773.
- 5- Belloni .C and et al . **Immunogenecity of hepatitis B vaccine in termand preterm infants**, Acta Pediatr. 1998 Mar :336-338.
- 6- Fauci and et al. **Acute Viral Hepatitis, Jules L.Dienstag,Harrison's principles of internal medicine** 15th edition . McGraw – Hill , 2001:1736.
- 7- Garria Lio P L and et al , **Anti HBs titers after a vaccinationprogram in children and adolescents**. Should a booster dose begiven? An ESP Pediat, 2001:32.
- 8- Lin DB and et al. **Immuno status in Pre school children born aftermass hepatitis B Vaccination program in taiwan**. Vaccine 1998 : 1683-7.
- 9- Mandell and et al. **Hepatitis B Virus, William S.Robinson, Principles and practice of infectious disease**, 5th ed , A Horcourt Health Sciences Company, Philadelphia. 2000:1674.
- 10- Simo- Minona . J and et al. **Coverage and Immuno response tosystematic hepatitis B vaccination in pre adolescents of the city of Elche**, Aten - primaria 1995:374-376.