

Original Paper

Comparison of protective antibody level against hepatitis B in accelerated and conventional vaccination

Vaziri S (MD)*¹, Khanahmadi A (MD)², Najafi F (MD)³, Khazaei S (MSc)⁴

¹Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Molecular Pathology Research Center, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ²General Physician, Molecular Pathology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ³Assistant Professor, Department of Epidemiology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ⁴MSc in Microbiology, Molecular Pathology Research Center, Imam Reza Hospital Kermanshah, University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Abstract

Background and Objective: The vaccination against hepatitis B is a front line defence for all at-risk groups. Conventional methods of hepatitis B vaccination (0, 1 and 6 months) is considered a long process. But vaccination at shorter intervals (0, 10 and 21 days) is suggested to achieve rapid immunity. This study was carried out to compare for the protective antibody level against hepatitis B in accelerated and conventional vaccination.

Materials and Methods: In this descriptive and analytical study 160 health personnel of Imam Reza hospital of Kermanshah, Iran with no history of vaccination against hepatitis B were selected and divided into two groups during 2009. The volunteers were received vaccination according to accelerated (0, 10 and 21 days) and conventional (0, 1 and 6 months) methods. The antibody titer measured two years after the final dose of vaccination. The acceptable level of antibody was considered higher than 10 IU/ml.

Results: After two years the acceptable level of antibody was observed in 94.5% and 97.9% of subjects in accelerated and conventional methods, respectively. This difference was not significant.

Conclusion: This study showed that there is not significant differences between accelerated and conventional methods in antibody production against hepatitis B antigen.

Keywords: Hepatitis B, Vaccination, Accelerated Vaccination, Conventional vaccination

* **Corresponding Author:** Vaziri S (MD), E-mail: vaziri15@yahoo.com

Received 20 October 2010 Revised 14 November 2011 Accepted 20 November 2011

تحقیقی

مقایسه سطح پادتن محافظتی واکسن هپاتیت B دو سال پس از واکسیناسیون در روش‌های تسریع شده و متداول

دکتر سیاوش وزیری*^۱، دکتر احیا خان احمدی^۲، دکتر فرید نجفی^۳، صدیقه خزاعی^۴

۱- دانشیار گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات مولکولار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه. ۲- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات مولکولار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه. ۳- استادیار گروه اپیدمیولوژی، مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه. ۴- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات مولکولار پاتولوژی، مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه.

چکیده

زمینه و هدف: ضرورت واکسیناسیون علیه هپاتیت B برای گروه در معرض خطر مانند کارکنان بهداشتی درمانی کاملاً مشخص است. از آنجایی که روش متداول واکسیناسیون هپاتیت B (ماه صفر، یک‌ماه و شش‌ماه) یک پروسه طولانی محسوب می‌شود؛ واکسیناسیون در فواصل زمانی کوتاه‌تر (روزهای صفر، ۱۰ و ۲۱) یکی از راه‌های دستیابی سریع‌تر به ایمنی علیه این بیماری است. این مطالعه به منظور مقایسه سطح پادتن محافظتی واکسن هپاتیت B در روش‌های تسریع شده و متداول دو سال پس از واکسیناسیون انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۱۶۰ نفر از کارکنان بهداشتی داوطلب شاغل در بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه که سابقه واکسیناسیون علیه هپاتیت B نداشتند؛ در سال ۱۳۸۸ انجام شد. افراد مورد مطالعه به دو گروه ۸۰ نفری تقسیم شدند. واکسیناسیون علیه هپاتیت B در گروه اول با روش تسریع شده (روزهای صفر، ۱۰ و ۲۱) و در گروه دوم با روش متداول (ماه صفر، یک‌ماه و شش‌ماه) انجام گردید. بلافاصله بعد از اتمام واکسیناسیون و دو سال بعد از انجام واکسیناسیون، سطح پادتن محافظتی واکسن هپاتیت B اندازه‌گیری و مقایسه شد. عیار پادتن بالاتر از ۱۰ IU/ml به عنوان سطح ایمنی مطلوب در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: ۳۰ تا ۴۵ روز پس از دوز سوم واکسن، ۹۵/۶ درصد از افراد واکسینه شده به روش تسریع شده و ۹۳ درصد از افراد با روش متداول از سطح ایمنی مطلوب برخوردار بودند. دو سال پس از دریافت دوز سوم واکسن در گروه‌های متداول و تسریع شده به ترتیب سطح ایمنی مطلوب ۹۷/۷ درصد و ۹۴/۵ درصد تعیین شد. از نظر میزان ایمنی‌زایی، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو روش یافت نشد. نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که تفاوت معنی‌داری از نظر ایجاد ایمنی علیه هپاتیت B در دو روش واکسیناسیون متداول و تسریع شده وجود ندارد.

کلید واژه‌ها: هپاتیت B، واکسیناسیون تسریع شده، واکسیناسیون متداول

* نویسنده مسؤول: دکتر سیاوش وزیری، پست الکترونیکی vaziri15@yahoo.com

نشانی: کرمانشاه، بلوار زکریای رازی، بیمارستان امام رضا (ع)، مرکز تحقیقات مولکولار پاتولوژی، تلفن ۴۲۸۳۳۹۲-۰۸۳۱، نامبر ۴۲۸۲۹۰۶ وصول مقاله: ۸۹/۲/۲۸، اصلاح نهایی: ۹۰/۸/۲۳، پذیرش مقاله: ۹۰/۸/۲۹

مقدمه

برای گروه پرخطر، مانند کسانی که با بیمار مبتلا به هپاتیت زندگی می‌کنند یا کارکنان بهداشتی و درمان، دسترسی هرچه سریع‌تر به بالاترین سطوح ایمنی، مطلوب‌تر است (۱). لذا ضرورت مطالعه اثربخشی و ایمنی طولانی در روش‌های تسریع شده آشکار است (۳). به این منظور روش‌های تسریع شده پیشنهاد گردید و یکی از آنها واکسیناسیون روزهای صفر و ۱۰ و ۲۱ است (۲). روش صفر و ۱ و ۴ ماه، روش صفر و ۱ و ۲ و ۱۲، روش روز صفر و ۱۰ و ۲۱ و ۳۶۵ از دیگر روش‌هایی هستند که مورد آزمون قرار گرفته و پیشنهاد شده‌اند (۳).

در مطالعه Bock و همکاران افراد به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول در ماه‌های صفر و یک و دو، گروه دوم در روزهای صفر و ۱۴ و ۲۸ و گروه سوم در روزهای صفر و ۷ و ۲۱ تحت

هپاتیت بیش از یک سوم جمعیت جهان را آلوده کرده و عوارض عفونت مزمن آن باعث بیش از یک میلیون مرگ در سال را شامل می‌شود (۱). در سراسر جهان ۵۰۰-۴۰۰ میلیون انسان به بیماری مزمن هپاتیت B مبتلا هستند. این بیماری سردسته علل هپاتیت مزمن، سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار می‌باشد (۲). واکسن هپاتیت B با جلوگیری از ایجاد هپاتیت مزمن، به عنوان اولین واکسن پیشگیری از سرطان شناخته شده است (۱).

براساس برنامه ایمن‌سازی کشوری، واکسیناسیون هپاتیت B برای گروه‌های پرخطر در بدو مراجعه، یک و شش‌ماه پس از اولین مراجعه (به صورت ماه‌های صفر، یک و شش) انجام می‌شود که حدود ۹۵ تا ۹۶ درصد ایمنی ایجاد می‌کند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 و آزمون‌های پیرسون و فیشر تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی شرکت‌کنندگان $35/9 \pm 8/2$ سال و میانه اول ۳۴ بود. میانگین سنی گروه اول 36 ± 8 سال و گروه دوم $35/7 \pm 8$ سال بود. بین دو گروه از نظر سنی تفاوت آماری معنی‌داری یافت نشد. توزیع جنسی در روش‌های تسریع شده و متداول از نظر آماری یکسان بود (جدول یک).

جدول ۱: دو روش واکسیناسیون تسریع شده و متداول به تفکیک جنس

روش	تعداد (درصد)	
	مرد	زن
تسریع شده	۴۴ (۵۵)	۳۶ (۴۵)
متداول	۳۹ (۴۸/۷)	۴۱ (۵۱/۲)

عیار پادتن محافظتی ۴۵-۳۰ روز بعد از دوز سوم واکسن در ۹۳ درصد گروه روش متداول و ۹۵/۶ درصد گروه روش تسریع شده بالاتر از ۱۰ IU/ml تعیین شد.

میانگین سطح پادتن دو سال پس از آخرین دوز واکسن در گروه اول $169/33 \pm 134/71$ IU/ml ($95\%CI$ ۱۹۸/۳۶-۱۳۹/۶۴) و در گروه دوم $143/424 \pm 127/07$ IU/ml ($95\%CI$ ۱۷۱/۲۵-۱۱۵/۵۵) تعیین گردید.

دو سال پس از دریافت دوز سوم واکسن، سطح ایمنی مطلوب در ۹۴/۵ درصد گروه اول و ۹۷/۷ درصد گروه دوم مشاهده شد. میزان اثرگذاری واکسیناسیون و سطح ایمنی ایجاد شده؛ در هر دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد.

بحث

در این مطالعه دوسال پس از دریافت دوز سوم واکسن، سطح ایمنی مطلوب در ۹۴/۵ درصد گروه تسریع شده و ۹۷/۷ درصد گروه متداول مشاهده شد. از نظر میزان ایمنی‌زایی، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو روش یافت نشد.

در مطالعه Christensen و همکاران در دانمارک در ماه هفتم، سطح پادتن محافظتی واکسن هپاتیت B در روش تسریع شده ۶۷ درصد و در روش متداول ۴۲-۳۴ درصد به دست آمد (۷)؛ که با مطالعه حاضر متفاوت است. این تفاوت احتمالاً ناشی از نوع واکسن و تفاوت‌های ژنتیکی است.

در مطالعه Bock و همکاران، سن و جنس تأثیری در نتایج واکسیناسیون نداشت (۴) در مطالعه ما این مطلب به دلیل عدم تفاوت آماری افراد از نظر سن و جنس، قابل قضاوت نیست.

در مطالعه Bock و همکاران مقایسه سطح پادتن محافظتی

واکسیناسیون قرار گرفتند. در ماه اول، در دو گروه دوم و سوم تفاوت آماری معنی‌داری یافت نشد؛ ولی به‌وضوح از گروه اول بیشتر بود. همچنین مشخص گردید؛ در درازمدت کارایی روش تسریع شده و روش معمول، در ایجاد ایمنی مساوی هستند (۴).

مطالعات مشابهی در هند (۵)، ترکیه (۲)، آلمان (۶) و دانمارک (۷) انجام شده است که همگی با اندکی تفاوت، مؤید این نکته هستند که واکسیناسیون تسریع شده توانایی ایجاد ایمنی در سطوح مطلوب را به خصوص در کوتاه‌مدت دارا می‌باشد و در درازمدت نیز ایمنی ناشی از آن همچنان در سطح محافظتی باقی خواهد ماند. این مطالعه به منظور مقایسه سطح پادتن محافظتی واکسن هپاتیت B در روش‌های تسریع شده و متداول دو سال پس از واکسیناسیون انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۱۶۰ نفر از کارکنان بهداشتی داوطلب شاغل در بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه که سابقه واکسیناسیون علیه هپاتیت B نداشتند؛ در سال ۱۳۸۸ انجام شد.

پژوهش با تصویب شورای پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام پذیرفت. روش نمونه‌گیری تصادفی ساده در دسترس بود. از افراد شرکت‌کننده در مطالعه رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید.

معیار ورود به مطالعه شامل سن کمتر از ۵۰ سال، عدم سابقه واکسیناسیون یا ابتلاء هپاتیت B، نداشتن نارسایی کبدی و کلیوی، عدم ابتلاء به HIV، عدم مصرف طولانی‌مدت داروهای سرکوب‌گر ایمنی و عدم HbcAb+ بود.

افراد مورد مطالعه به دو گروه ۸۰ نفری تقسیم شدند. همسان‌سازی براساس گروه‌های سنی و جنسی برای دو گروه به‌عمل آمد.

واکسیناسیون علیه هپاتیت B در گروه اول با روش تسریع شده (روزهای صفر، ۱۰ و ۲۱) و در گروه دوم با روش متداول (ماه صفر، یک‌ماه و شش‌ماه) انجام گردید. عیار پادتن ۴۵-۳۰ روز پس از دوز سوم و دوسال بعد از انجام واکسیناسیون، سطح پادتن محافظتی واکسن هپاتیت B اندازه‌گیری شد.

واکسن هپاتوباکس (ساخت کشور بلژیک) با دوز ۲۰ میکروگرم در عضله دلتوئید تزریق گردید. هم‌زمان مشخصات دموگرافیک شامل جنس و سن برای هر فرد ثبت شد.

در پایان دو سال از دریافت آخرین دوز واکسن، از شرکت‌کنندگان مطالعه نمونه‌گیری خون به‌عمل آمد و با روش الایزا (کیت RADIM ساخت آلمان) سطح پادتن محافظتی واکسن هپاتیت B اندازه‌گیری شد. عیار پادتن بالای ۱۰ IU/ml، ایمن در نظر گرفته شد (۸).

و به تدریج با گذشت زمان سطح پادتن محافظتی در روش متداول نیز افزایش پیدا کرده و در طولانی مدت تقریباً برابر شده و همچنان باقی می‌ماند. در اکثر مطالعات اختلاف آماری معنی‌داری در افراد با میزان سطح پادتن محافظتی در دو روش مشاهده نشده و این شرایط تا مدت‌ها به صورت ثابت باقی می‌ماند و تفاوت‌های جزئی که در مطالعات مختلف وجود دارد؛ می‌تواند ناشی از تفاوت نوع واکسن، اختلافات ژنتیکی و میزان دقت و حرفه‌ای بودن فرد تلقیح‌کننده واکسن باشد.

با توجه به تشابه ایجاد عیار پادتن محافظتی در روش‌های متداول و تسریع شده، در شرایط نیاز به دستیابی سریع به سطح پادتن محافظتی مطلوب، می‌توان از روش تسریع شده به عنوان روشی مناسب برای کارکنان بهداشتی و درمانی، کودکان، زندانیان و هنگام سفر به مناطق اندمیک بهره جست. همچنین انجام مطالعاتی در خصوص جمع‌بندی سایر مطالعات در این زمینه؛ به‌عنوان مثال متاآنالیز پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که تفاوت معنی‌داری از نظر ایجاد ایمنی علیه هپاتیت B در دو روش واکسیناسیون متداول و تسریع شده وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم احیا خان احمدی برای اخذ درجه دکتری عمومی از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه بود. همچنین بخشی از طرح تحقیقاتی (شماره ۸۷۰۹) مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد. بدین وسیله از همکاران محترم مرکز تحقیقات مولکولار پاتولوژی، مرکز تحقیقات بالینی و کارکنان بخش هورمون آزمایشگاه مرکز آموزشی و درمانی امام رضا (ع) کرمانشاه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

References

1. Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Aug;58(4):288-95.
2. Saltoğlu N, Inal AS, Tasova Y, Kandemir O. Comparison of the accelerated and classic vaccination schedules against Hepatitis B: three-week Hepatitis B vaccination schedule provides immediate and protective immunity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2003 Nov; 2:10.
3. Van Herck K, Leuridan E, Van Damme P. Schedules for hepatitis B vaccination of risk groups: balancing immunogenicity and compliance. *Sex Transm Infect*. 2007 Oct;83(6):426-32.
4. Bock HL, Lmcher T, Scheiermann N, Baumgarten R, Wiese M, Dutz W, et al. Accelerated Schedule for Hepatitis B Immunization. *J Travel Med*. 1995; 2(4):213-7.

واکسن هپاتیت B در ماه‌های ۴، ۸ و ۱۲ حاکی از آن بود که در درازمدت، میان روش‌های مختلف واکسیناسیون، تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد (۴). این یافته با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی دارد.

در مطالعه Bosnak و همکاران یک ماه پس از واکسیناسیون به دو روش کلاسیک و تسریع شده، سطح پادتن محافظتی واکسن هپاتیت B در افراد با واکسیناسیون به روش تسریع شده بالاتر بود و این میزان پس از گذشت دو ماه در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. یک‌سال پس از واکسیناسیون، در هر دو گروه ۹۵ درصد افراد به سطح پادتن محافظتی رسیده بودند (۶). اختلاف نتایج مطالعه Bosnak و همکاران (۶) با مطالعه حاضر می‌تواند به دلیل تفاوت‌های ژنتیکی در پاسخ به واکسن و یا تفاوت در نوع واکسن مورد استفاده باشد.

در مطالعه Saltoglu و همکاران نیز سطح پادتن محافظتی واکسن هپاتیت B در روش تسریع شده نسبت به روش متداول سریع‌تر بالا رفت و در ماه اول اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه یافت نشد؛ ولی بعد از ۲ ماه این میزان در دو گروه یکسان شد و تا پایان ۶ ماه اختلاف آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. بعد از ۱۸۰ روز سطح پادتن در حد محافظتی در ۸۶/۷ درصد از گروه تسریع شده و ۸۷/۷ درصد از گروه کلاسیک مشاهده شد (۲). این یافته‌ها با نتایج مطالعه ما نیز هم‌خوانی دارد. اختلاف جزئی در میزان پاسخ مثبت می‌تواند ناشی از اختلاف در حجم نمونه در دو مطالعه و نیز مدت زمان پیگیری در مطالعه باشد.

با قدری تامل در اعداد و ارقام و مدت زمان مطالعات مذکور و بسیاری از مطالعات دیگر که در این برهه بحث نشدند؛ می‌توان به راحتی به نتایج مشابه آنها با یافته‌های مطالعه حاضر دست یافت. در تمامی مطالعات در روش‌های تسریع شده ظرف مدت یک ماه سطح پادتن مطلوب به میزان بیشتری نسبت به روش کلاسیک حاصل شد

5. Chowdhury A, Santra A, Habibullah CM, Khan AA, Karunakaramaiah J, Kishore TS, et al. Immune response to an indigenously developed r-hepatitis B vaccine in mixed population: study of an accelerated vaccination schedule. *World J Gastroenterol*. 2005 Feb;11(7):1037-9.

6. Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Haspolat K. Accelerated hepatitis B vaccination schedule in childhood. *Pediatr Int*. 2002 Dec; 44(6):663-5.

7. Christensen PB, Fisker N, Krarup HB, Liebert E, Jaroslavtsev N, Christensen K, et al. Hepatitis B vaccination in prison with a 3-week schedule is more efficient than the standard 6-month schedule. *Vaccine*. 2004 Sep;22(29-30):3897-901.

8. Mandell GL. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th. New York: Churchill Livingstone. 2009; pp: 1577-93.