

## تحقیقی

### میزان پاسخ‌دهی به واکسیناسیون هپاتیت B در کودکان کمتر از یک‌سال شهر گرگان

دکتر عبدالوهاب مرادی\*<sup>۱</sup>، دکتر بهناز خدابخش<sup>۲</sup>، دکتر عزت‌الله قائمی<sup>۳</sup>، دکتر آزادرضا منصوریان<sup>۴</sup>، عبدالجلیل ساریخانی<sup>۵</sup>، محسن سعیدی<sup>۶</sup>

- ۱- دانشیار گروه ویروس‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۲- دانشیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی گرگان.
- ۳- دانشیار گروه میکروبی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۴- دانشیار گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان.
- ۵- کاردان علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۶- کارشناس ارشد ایمنی‌شناسی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** واکسیناسیون یکی از موثرترین روش‌های پیشگیری از بیماری هپاتیت B در سرتاسر دنیا می‌باشد. این مطالعه به منظور بررسی میزان پاسخ‌دهی به واکسیناسیون هپاتیت B در کودکان کمتر از یک‌سال در شهر گرگان انجام گردید.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی- مقطعی روی ۲۱۵ کودک ۷ تا ۱۲ ماهه (۵۵/۳ درصد پسر و ۴۶/۷ درصد دختر) شهر گرگان که سه‌نوبت واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B را کامل دریافت کرده بودند، در سال ۱۳۸۵ انجام شد. ابتدا از آنها سرم تهیه و سپس به روش الیزا جستجوی Anti-HBs و Anti-HBc و HBsAg در سرم آنها صورت گرفت.

**یافته‌ها:** در سرم ۳۰ نفر (۱۴ درصد) از ۲۱۵ کودک علی‌رغم دریافت سه نوبت واکسیناسیون هیچ‌گونه آنتی‌بادی علیه ویروس وجود نداشت. از بین ۱۸۵ نفری که Anti-HBs مثبت بودند در ۴ مورد Anti-HBc یافت شد. در افراد مورد مطالعه ۸۶ درصد بالای ۱۰ واحد بین المللی Anti-HBs داشتند و پاسخ به واکسیناسیون را نشان می‌دادند. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی علیه واکسن در پسرها ۱۵۸/۴۸ با انحراف معیار ۱۲/۰۲ و در دخترها ۱۸۷/۵۵ با انحراف معیار ۱۳/۸۳ بود. میزان پاسخ‌دهی به سه نوبت واکسیناسیون در بین پسرها ۸۴ درصد و در بین دختران ۸۹/۹ درصد به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که علی‌رغم واکسینه شدن، تعدادی از این کودکان با ویروس آلوده شده‌اند و علت عدم پاسخ‌دهی در تعدادی از کودکان می‌تواند به دلایل نقص در سیستم ایمنی، نداشتن زمینه ژنتیکی مناسب برای پاسخ‌دهی، عدم رعایت شرایط نگهداری واکسن و نوع واکسن به کار رفته، شیوه تلقیح واکسن، شرایط نگهداری و طریقه حمل و نقل آن باشد.

**کلید واژه‌ها:** آنتی‌بادی HBs، کودکان ۷ تا ۱۲ ماهه، واکسیناسیون، هپاتیت B، گرگان

\* نویسنده مسؤول: دکتر عبدالوهاب مرادی، پست الکترونیکی: abmoradi@yahoo.com

## مقدمه

نقص در سیستم ایمنی، نداشتن زمینه ژنتیکی مناسب، عدم رعایت شرایط نگهداری واکسن و نوع واکسن به کار رفته باشد.

با توجه به موارد بالا بررسی میزان پاسخ‌دهی به واکسن مورد استفاده در این منطقه در کودکان کمتر از یک‌سال لازم و ضروری است. این مطالعه به منظور بررسی میزان پاسخ‌دهی به واکسیناسیون هپاتیت B در کودکان کمتر از یک‌سال شهر گرگان انجام شد.

## روش بررسی

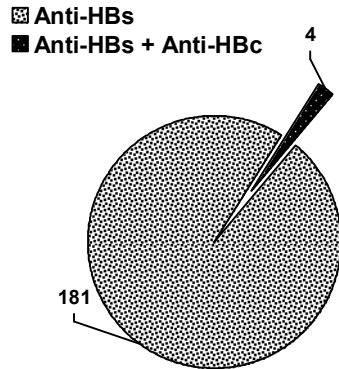
این مطالعه توصیفی-تحلیلی مقطعی روی ۲۱۵ کودک شش‌ماهه تا یک‌سال شهر گرگان که کارت واکسیناسیون آنها نشان می‌داد، ۳ نوبت واکسیناسیون را کامل دریافت کرده‌اند و هیچ‌گونه بیماری عفونی شناخته شده‌ای نداشتند، طی سال ۱۳۸۵ انجام شد. نمونه خون تهیه و سرم آن جدا گردید. سرم‌های جدا شده با روش الیزا از نظر Anti-HBs و Anti-HBc و سرم‌های منفی از نظر Anti-HBs و HBsAg مورد ارزیابی با کیت الیزا Diapro ساخت کشور ایتالیا قرار گرفتند. برای تمامی کودکان پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات فردی و خانوادگی و نیز سابقه واکسن‌های دریافتی (که واکسن کره‌ای از نوع نوترکیب را دریافت کرده بودند) تکمیل شد. کودکانی که واکسن هپاتیت B دریافت نکرده بودند، از مطالعه خارج شدند. کودکانی با عقب‌ماندگی ذهنی، ناهنجاری مادرزادی و نقص ایمنی از مطالعه حذف شدند. بعد از انجام آزمایشات جستجوی Anti-HBs، Anti-HBc و HBsAg نتایج در برگه‌هایی که دارای اطلاعات دموگرافیک و سابقه واکسیناسیون آنها بود، ثبت گردید. در این مطالعه افرادی که بعد از واکسیناسیون بیش از ۱۰۰ واحد بین‌المللی آنتی‌بادی علیه HBsAg داشتند، پاسخ‌دهنده خوب تلقی شد. افرادی که بین ۱۰ تا ۱۰۰ واحد بین‌المللی آنتی‌بادی علیه این آنتی‌ژن داشتند، پاسخ‌دهنده متوسط و افرادی که کمتر از ۱۰ واحد بین‌المللی داشتند، غیرپاسخ‌دهنده تعریف شدند. روش نمونه‌گیری با روش دردسترس آسان تا رسیدن نمونه‌ها به تعداد مورد نظر بود.

بعد از انجام آزمایشات جستجوی Anti-HBs، Anti-HBc و HBsAg نتایج در برگه‌هایی که دارای مشخصات دموگرافیک و سابقه واکسیناسیون آنها بود، ثبت شد. یافته‌ها به صورت جداول توصیفی و با مشخص نمودن شاخص‌های

بیماری هپاتیت B یکی از بیماری‌های ویروسی و خطرناک شناخته شده قرن حاضر است که ابتلا به آن می‌تواند برای افراد بسیار خطرناک و مهلک باشد. واکسیناسیون یکی از موثرترین روش‌های پیشگیری از بیماری هپاتیت B در سرتاسر دنیا محسوب می‌شود. واکسینه کردن افراد می‌تواند از ایجاد بیماری حاد، مزمن هپاتیت B و نهایتاً از سیروز، فیروز و هپاتوسلولار کارسینوما به علت این ویروس در جامعه جلوگیری نماید. اگر نوزادان با HBV آلوده شوند، در حدود ۹۰ درصد موارد ممکن است بیماری به حالت مزمن درآید (۱). یک بررسی در سازمان بهداشت جهانی نشان داد که ۲۱ درصد افرادی که از HBV می‌میرند، در دوران کودکی به آن آلوده شده‌اند و در ۴۸ درصد موارد نیز این آلودگی در کمتر از یک‌سالگی رخ داده است (۲). استراتژی ملی ما حذف انتقال ویروس در کشور می‌باشد و این مسأله با واکسیناسیون روتین در بدوتولد شروع شده و علاوه بر آن واکسیناسیون به صورت درخواستی در کودکان، بزرگسالان، و افراد با خطر بالای آلودگی صورت می‌گیرد. جدول واکسیناسیون در کشور ما در بدوتولد، یک‌ماهگی و شش‌ماهگی می‌باشد. در مطالعات صورت گرفته در هند (۳) ۹۵ درصد نوزادانی که وزن آنها بیش از ۲/۵ کیلوگرم بود، به واکسن هپاتیت B بعد از دو دوز جواب خوب دادند. در مغولستان (۴) ۹۴/۲ درصد نوزادان در مناطق شهری و ۷۰/۲ درصد مناطق روستایی جواب دادند. در بررسی روی ۵۹۸ کودک با میانگین سنی ۲۳ ماهگی در آفریقای جنوبی بعد از سه بار واکسیناسیون علیه HBV، ۸۶/۸ درصد از کودکان بالاتر از ۱۰ واحد بین‌المللی Anti-HBs داشتند (۵). Yu نیز معتقد است تمام نوزادان، کودکان و بزرگسالانی که علیه هپاتیت B واکسن دریافت می‌کنند، در بیش از ۹۵ درصد موارد میزان آنتی‌بادی علیه HBV در آنها مساوی یا بالاتر از ۱۰ واحد بین‌المللی است (۶).

از طرفی برخی محققین (۷) معتقدند، بین ۰/۷ درصد تا ۳/۸ درصد افراد واکسینه شده به دلیل عدم پاسخ‌دهی به واکسن، به ویروس هپاتیت B آلوده می‌شوند. واکسنی که امروزه بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد، واکسن نوترکیبی است که به وسیله تکنولوژی DNA Recombinant به دست می‌آید. عدم پاسخگویی تعدادی از کودکان می‌تواند به دلایل

هیپاتیت B آلوده شده بودند که از این تعداد ۴ نفر دارای Anti-HBs و Anti-HBc و یک نفر نیز HBsAg مثبت بودند. با آزمون آماری کای اسکوئر بین دو جنس دختر و پسر در کل موارد مورد مطالعه اختلاف معناداری مشاهده نشد.



نمودار ۲: موارد مثبت Anti-HBs و Anti-HBs+Anti-HBc مثبت در افراد دارای آنتی‌بادی علیه ویروس هیپاتیت B در کودکان ۷ تا ۱۲ ماهه مورد مطالعه در شهر گرگان

### بحث

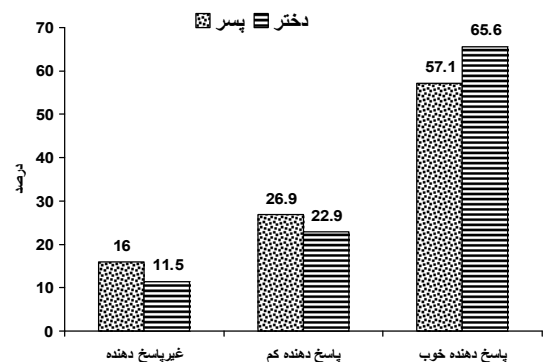
در این مطالعه که روی ۲۱۵ کودک (سن ۷-۱۲ ماه) انجام شد، علی‌رغم انجام سه نوبت واکسیناسیون، در ۳۰ نفر (۱۴ درصد) هیچ‌گونه آنتی‌بادی علیه این ویروس وجود نداشت.

جعفرزاده در مطالعه‌ای موارد عدم پاسخ‌دهی به واکسن را ۳/۹ درصد گزارش نمود (۸). مطالعه دیگری این میزان را در کودکان کمتر از ۷ سال ۱۲/۴ درصد نشان داده است (۹). با توجه به این که مطالعه ما فقط در گروه سنی ۷ تا ۱۲ ماهه صورت گرفته با دو مطالعه مذکور قابل قیاس نمی‌باشد، ولی عدم پاسخ‌دهی به واکسیناسیون را به صورت صددرصد موارد تایید می‌نماید. در پژوهش انجام شده در هند کودکانی که در زمان تولد دارای وزن بالای ۲/۵ کیلوگرم بودند، بعد از سه بار واکسیناسیون در صددرصد موارد پاسخ کافی به واکسن داشتند (۳). در سوئد نیز این میزان ۱۰۰ درصد گزارش گردید (۷). Yu نیز معتقد است، تمام نوزادان، کودکان و بزرگسالان که واکسن هیپاتیت B را دریافت می‌کنند، در بیش از ۹۵ درصد موارد به آن پاسخ مناسب می‌دهند (۶). نتایج مطالعات مذکور با نتایج به دست آمده از مطالعه ما هم‌خوانی ندارد. مطالعه‌ای که از طریق تلقیح واکسن کوبایی در مشهد روی ۱۰۰ کودک ۱۲ تا ۱۶ ماهه صورت گرفت، نشان داد که فقط ۸۱ درصد به این واکسن پاسخ مثبت داده اند (۱۰). این موضوع می‌تواند در

مرکزی و پراکندگی نمایش داده شدند. برای مقایسه سطح سرمی آنتی‌بادی از آزمون‌هایی مانند T-Test در دو جنس استفاده شد و برای نشان دادن معنادار بودن یا نبودن میزان پاسخ‌دهی در دو جنس آزمون کای اسکوئر به کار برده شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد ( $\alpha=0/05$ ) بود.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۲۱۵ کودک ۷ تا ۱۲ ماهه شرکت داشتند که ۱۱۹ نفر (۵۵/۳ درصد) پسر و ۹۶ نفر (۴۴/۷ درصد) دختر بودند. در کل افراد مورد مطالعه ۸۶ درصد بالای ۱۰ واحد بین‌المللی Anti-HBs داشتند و پاسخ به واکسیناسیون را نشان می‌دادند و ۳۰ نفر (۱۴ درصد) نیز زیر ۱۰ واحد بین‌المللی آنتی‌بادی را داشتند که نشان‌دهنده عدم پاسخ به واکسن بود. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی علیه واکسن در کودکان مورد مطالعه در پسرها ۱۵۸/۴۸ با انحراف معیار ۱۲/۰۲ و در دخترها ۱۸۷/۵۵ با انحراف معیار ۱۳/۸۳ واحد بین‌المللی به دست آمد. میزان پاسخ‌دهی به سه نوبت واکسیناسیون در بین پسرها ۸۴ درصد و در بین دختران ۸۹/۹ درصد بود (نمودار ۱).



نمودار ۱: میزان پاسخ‌دهی به سه نوبت واکسیناسیون علیه ویروس هیپاتیت B در کودکان ۷ تا ۱۲ ماهه شهر گرگان به تفکیک جنس در سال ۱۳۸۵

برای این که مشخص شود، آنتی‌بادی علیه HBsAg در اثر تزریق واکسن ایجاد شده یا به دلیل عفونت با ویروس ایجاد شده است، برای تمام مواردی که Anti-HBs مثبت بودند تست Anti-HBc نیز انجام گردید. در ۲/۲ درصد (۲ دختر و ۲ پسر) موارد Anti-HBc یافت شد که نشان می‌داد این کودکان با ویروس هیپاتیت B آلوده شده‌اند (نمودار ۲).

از کل ۳۰ مورد (۱۴ درصد) کودکانی که Anti-HBs منفی بودند، در یک کودک پسر HBs-Ag مثبت یافت شد که نشان از آلودگی کودک در حال حاضر را نشان می‌داد. در کل افراد مورد مطالعه از ۲۱۵ نفر، ۵ نفر با ویروس

میزان پاسخ‌دهی به واکسن و یا عفونت با ویروس صورت گرفت و حتی در بین افرادی که Anti-HBs منفی بودند، جستجوی HBsAg نیز انجام شد. علی‌رغم تمام موارد فوق پیشنهاد می‌شود کودکانی که به واکسن پاسخ نداده‌اند، از نظر سیستم ایمنی و زمینه ژنتیک بررسی شوند و واکسیناسیون مجدد سه نوبتی را دریافت کرده و مجدداً تیتراژ آنتی‌بادی در آنها مورد بررسی قرار گیرد. همچنین شیوه تلقیح واکسن، شرایط نگهداری و طریقه حمل و نقل آن کنترل شود. همچنین پیشنهاد می‌شود، مطالعات دیگر با تعداد نمونه بیشتری انجام پذیرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که علی‌رغم واکسینه شدن، این کودکان با ویروس آلوده شده‌اند و علت عدم پاسخ‌دهی در تعدادی از کودکان می‌تواند به دلایل نقص در سیستم ایمنی، نداشتن زمینه ژنتیکی مناسب برای پاسخ‌دهی، عدم رعایت شرایط نگهداری واکسن و نوع واکسن به کار رفته، شیوه تلقیح واکسن، شرایط نگهداری و طریقه حمل و نقل آن باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. بدین وسیله از کلیه کسانی که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند و نیز از آقای مسعود بازوری و کارکنان محترم آزمایشگاه دانش تقدیر و تشکر می‌نمایم.

## References

- 1) Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis.* 2003;23(1):59-68.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(36):868-70.
- 3) Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. Response to hepatitis B vaccine in preterm babies. *Indian J Gastroenterol.* 2002;21(2):52-4.
- 4) Edstam JS, Dulmaa N, Nymadawa P, Rinchin A, Khulan J, Kimball AM. Comparison of hepatitis B vaccine coverage and effectiveness among urban and rural Mongolian 2-year-olds. *Prev Med.* 2002;34(2):207-14.
- 5) Tsebe KV, Burnett RJ, Hlungwani NP, Sibara MM, Venter PA, Mphahlele MJ. The first five years of universal hepatitis B vaccination in South Africa: evidence for elimination of HBsAg carriage in under 5-year-olds. *Vaccine.* 2001;19(28-29):3919-26.
- 6) Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Clin*

مورد واکسن کره‌ای که در حال حاضر در استان گلستان مورد استفاده قرار می‌گیرد نیز صادق باشد و همانند واکسن کوبایی که عدم پاسخ به آن در مشهد ۱۹ درصد بود، در شهر گرگان به واکسن کره‌ای ۱۴ درصد باشد. از طرفی با توجه به این که در ۱۸۵ مورد Anti-HBs مثبت بود و به دلیل این که نمی‌توانستیم به این نتیجه برسیم که Anti-HBs یافت شده به علت واکسن بوده یا به علت عفونت با ویروس هپاتیت B تولید شده، برای کامل کردن مطالعه روی تمام ۱۸۵ نمونه جستجوی آنتی‌بادی علیه HbCAb صورت گرفت و در ۴ مورد Anti-HbC یافت شد. در ۳۰ موردی که Anti-HBs در سرم آنها یافت نشد، جستجوی HBsAg صورت گرفت که در یک کودک پسر مثبت گردید. با توجه به نتایج به دست آمده و واکسن نو ترکیب استفاده شده کره‌ای، علت عدم پاسخ‌دهی تعدادی از کودکان می‌تواند به علت دلایل نقص در سیستم ایمنی، نداشتن زمینه ژنتیکی مناسب برای پاسخ‌دهی، عدم رعایت شرایط نگهداری واکسن و نوع واکسن به کار رفته باشد. از طرفی فرهنگ اجتماعی و تغذیه کودکان در پاسخ‌دهی آنها به واکسن نقش مهمی دارد. در این رابطه تغذیه با شیر مادر بسیار مهم است. اختلال ژنتیکی موجود در افراد نیز توانایی آنها را به یک واکسن و یا عفونت تحت تاثیر قرار می‌دهد. در این مطالعه جنس تاثیری در میانگین تیتراژ Anti-HBs تولید شده و سطوح حفاظت‌کنندگی آن نداشت. در مطالعه حاضر Anti-HBs و Anti-HbC برای تعیین دقیق

*Liver Dis.* 2004;8(2):283-300.

- 7) Harrison GL, Murray-McIntosh R, Penny D. Hepatitis B virus genotypes: a South Pacific perspective. *Pac Health Dialog.* 2001; 8(1):188-92.
- 8) Jafar Zadeh A, Shokri F. [Induction of protective antibody response by recombinant Hepatitis B vaccine among healthy neonates in the city of Kerman.] *Hakim Research Journal.* 2001;4(3):288-282. [Persian]
- 9) Esmaili MR, Seyedkolal F. [Evaluation of anti HBS levels in vaccinated children against Hepatitis B, Amirkola Hospital, Babol.] *Feyz, Kashan University of Medical Sciences & Health Services.* 2003; 24(6): 49-45. [Persian]
- 10) Azarkar Z. [Efficacy of Hepatitis B vaccine in children from 12 to 16 months in Mashad health centers.] *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences & Health Services.* 2004; 29:41-38. [Persian]