

## دوام و خاطره ایمنی واکسن هپاتیت B ده سال پس از واکسیناسیون همگانی در دوران نوزادی

محمدجعفر صفار\* (M.D)، محمدصادق رضایی (M.D)

دانشگاه علوم پزشکی مازندران، گروه عفونی کودکان، بیمارستان بوعلی سینا

### چکیده

هدف: تعیین وضعیت سروایمونولوژیک کودکان، ده سال پس از واکسیناسیون بر علیه عفونت هپاتیت B در دوران نوزادی و سنجش وجود خاطره ایمنی با تجویز دوزاژ مختلف واکسن یادآور به کسانی که ایمنی حفاظت بخش نداشته‌اند.

روش کار: جمعیت مورد مطالعه از میان اولین سری کودکان واکسینه شده با واکسن هپاتیت B همگانی انتخاب شدند. نمونه سرمی جهت وجود و تیتراژ آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن s با روش الیزا (ELISA) و با استفاده از کیت HBs-Ab EIA-96 شرکت CA-U.S.A و Paramex labo diagnostic INC آزمایش شدند و کودکانی که تیتراژ آنتی‌بادی کمتر از  $10^{IU/L}$  (کمتر از حد ایمنی بخش) داشتند، تحت تزریق دوزاژ متفاوت واکسن هپاتیت B قرار گرفتند. ( $10^{Hg}$  عضلانی،  $5^{Hg}$  عضلانی،  $2/5^{Hg}$  داخل جلدی). ۱۴-۱۰ روز بعد، پاسخ سرولوژیک بدن مجدداً با روش فوق اندازه‌گیری شد. تفاوت پاسخ‌های سرولوژیک افراد به دوزهای متفاوت با روش آماری  $X^2$  و T-test مورد مقایسه آماری قرار گرفتند.

نتایج: کلاً ۴۵۳ کودک (۲۱۱ دختر و ۲۴۲ پسر) انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. متوسط غلظت آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن s سرمی آنان  $39/45 \pm 69/93$  بود؛ ۳۶۹ نفر از ۴۵۳ مورد دارای آنتی‌بادی مثبت (بالاتر از  $2^{IU/L}$ )، ولی فقط ۵۸٪ آنان دارای آنتی‌بادی حفاظت بخش (بالاتر از  $10^{IU/L}$ ) بودند. ۱۶۵ کودک با تیتراژ آنتی‌بادی کمتر از  $10^{IU/L}$  و غلظت متوسط آنتی‌بادی  $3/84 \pm 3/34$ ، دوزاژ متفاوت واکسن یادآور دریافت کردند. ۸۷/۲٪ (۱۴۴ از ۱۶۵ نفر) آنان پاسخ ایمونولوژیک مناسب به صورت افزایش بیش از ۴ برابر تیتراژ آنتی‌بادی و یا تیتراژ بالاتر از  $10^{IU/L}$  یافتند. مقایسه متوسط غلظت آنتی‌بادی حاصل  $153 \pm 163/84$  با تیتراژ آنتی‌بادی قبل از واکسن یادآور ( $3/84 \pm 3/34$ ) تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P=0/000$ ). دوزاژ بالاتر واکسن سبب پاسخ ایمنی بهتر (ایجاد تیتراژ آنتی‌بادی بالاتر) شده است. مقایسه غلظت متوسط آنتی‌بادی دوز  $10^{Hg}$  با  $2/5^{Hg}$  ( $105/61 \pm 166/76$  نسبت به  $103/2 \pm 89/35$ )، ( $P=0/001$ ) و تعداد افراد پاسخ نداده آنان ۳ نفر از ۵۴ نفر و ۱۲ نفر از ۵۶ نفر ( $P=0/011$ ) تفاوت معنی‌داری داشتند. ۲۱ نفر از ۱۶۵ نفر ( $12/8\%$ ) که به دوز یادآور واکسن پاسخ مناسب نداده بودند، از نظر احتمال عفونت و آلودگی با ویروس هپاتیت B مورد بررسی مارک‌های عفونت (Anti HBC و HbsAg) قرار گرفتند. نتایج، در همه آنان منفی بود و نشانی از عفونت با ویروس‌های فوق دیده نشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج حاصل از مطالعه فوق، واکسیناسیون با واکسن هپاتیت B در دوران نوزادی سبب ایجاد ایمنی درازمدت بیش از ۱۰ سال، حتی بدون وجود آنتی‌بادی سرمی قابل اندازه‌گیری می‌گردد. تحریک خاطره ایمنی به دوزاژ آنتی‌ژنی واکسن بستگی دارد. تجویز واکسن یادآور تا شروع جوانی توصیه نمی‌گردد. بهتر است مطالعات با فاصله طولانی‌تری انجام شود. در صورت نیاز به تجویز واکسن یادآور، دوزاژ کم توصیه نمی‌شود.

کلمات کلیدی: هپاتیت B، واکسن هپاتیت B، خاطره ایمنی، واکسن یادآور.

## مقدمه

عفونت با ویروس هپاتیت B (Hepatitis B Infection) یا HBI) یک مشکل بزرگ بهداشتی جهان، به خصوص آسیا می‌باشد. در دنیا حدود ۳۵۰ میلیون نفر ناقل مزمن HBI وجود دارند. ۲۵-۲۰٪ افراد ناقل مزمن، در معرض خطر کسب عوارض درازمدت آن به صورت: سیروز، نارسایی کبدی، و کارسینوم هپاتوسلولار قرار دارند [۲۵،۱۳،۴،۱۴]. بهترین راه کنترل عفونت HB، استفاده همگانی از واکسن هپاتیت B (Hepatitis B Vaccine یا HBV) می‌باشد. نتایج مطالعات متعدد و مختلف حاکی از توان پیشگیری‌کنندگی و ایجاد مصونیت مناسب با واکسن HBV می‌باشد [۱۲،۱۸،۷،۲۰،۳۵،۱۱،۸،۱۷،۲۶،۳۷،۱،۲]. جهت کاستن و یا پیشگیری از عوارض HBI در سطح جهان، سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۱ برنامه‌ریزی انجام واکسیناسیون فعال با HBV را در برنامه واکسیناسیون همگانی همه کشورها پیشنهاد کرده است [۳۳]. در ایران از سال ۱۹۹۲ واکسن فوق جزو برنامه عمومی و همگانی واکسیناسیون کودکان از بدو تولد به صورت برنامه، صفر، ۱/۵ و ۹ ماهگی قرار گرفته است [۱].

ملاک ایجاد ایمنی در واکسیناسیون با HBV، پیدایش غلظت مناسب آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن s (anti-HBs) یا antibody (anti-HBs) در سرم می‌باشد. هر چه غلظت آنتی‌بادی تولیدی بیشتر باشد؛ ایمنی حاصله مناسب‌تر خواهد بود. پاسخ افراد مختلف به واکسن به صورت: عدم پاسخ (Non-response)، پاسخ ناکافی (Hypo-response) و پاسخ مناسب (Adequate response) می‌باشد [۱۲،۱۴]. طول دوران ایمنی حاصل از یک سری کامل واکسیناسیون HBV به تیتراژ آنتی‌بادی حاصل از آن و طول زمان پایداری تیتراژ در غلظت بالاتر از حد ایمنی‌بخش سرم بستگی دارد [۵،۱۰،۲۸،۳۶،۹،۳۴]؛ اگر چه نتایج حاصل از مطالعات مختلف، از دوام ایمنی اکتسابی با واکسیناسیون به ورای دوام آنتی‌بادی سرمی در حد ایمنی‌بخش حکایت می‌نماید، ولی طول این دوره زمانی نامعلوم می‌باشد [۳۱،۲۳،۲۱،۲۴].

در مطالعات پیگیری طولانی مدت افراد واکسینه شده علیه HBI، مواردی از عفونت HBI و حتی مواردی از مزمن شدن بیماری دیده شده است [۲۶،۳۴،۲۲،۶،۲۹،۳]. کاهش سریع تیتراژ آنتی‌بادی ضد هپاتیت B در کودکان واکسینه شده در سنین کمتر از یک‌سالگی، سبب طرح این پرسش راجع به طول دوران بقاء ایمنی کسب شده ناشی از واکسیناسیون در گروه سنی فوق شده است [۱۸،۷،۸،۳۱،۲۹]. با توجه به افزایش خطر کسب عفونت HBI در خلال سال‌های جوانی به دلیل افزایش فعالیت‌های جنسی و رفتارهای پرخطر، مصونیت حاصل از واکسیناسیون دوران کودکی باید تا این ایام ادامه یابد. اگر طول دوران مصونیت حاصل از واکسیناسیون تا ایام فوق تداوم نداشته باشد، انجام واکسیناسیون یادآور به همراه یادآور واکسن‌های دیگر ضروری خواهد بود [۲۹،۳،۱۹،۱۸،۱۴].

جهت تعیین وضعیت ایمنی کودکان واکسینه شده در دوران نوزادی منطقه ساری (منطقه با خطر عفونت متوسط تا پایین)، و سنجش میزان خاظره ایمونولوژیکی کودکانی که سطح آنتی‌بادی آنان در حد ایمنی‌بخش نباشد، مطالعه حاضر طراحی گردید.

## جمعیت و روش کار

جمعیت مورد مطالعه از میان اولین گروه کودکان دریافت کننده HBV مطابق برنامه کشوری (متولدین دی ماه ۱۳۷۱ الی مهر ۱۳۷۲)، از مناطق مختلف شهر ساری انتخاب شدند که در سه ماه اخیر ایمونوگلوبولین، محصولات خونی و سایر داروهای مضعف ایمنی دریافت نکرده بودند و بر مبنای کارت واکسن، همه آنان ۳ دوز واکسن HBV را دریافت نموده بودند (واکسن Engerix-B، ساخت کشور کوبا، دوز ۱۰<sup>mg</sup>، برنامه زمانی ۰-۱/۵ و ۹ ماهگی). پس از کسب رضایت مکتوب از والدین هر کودک حدود ۳ سی‌سی خون وریدی اخذ و پس از جداسازی سرم تا انجام آزمایش، در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. پس از جمع‌آوری تمام نمونه‌ها تیتراژ سرمی anti-HBs به صورت کمی، با روش ELISA و با

مرحله I وضعیت سرولوژیک کودکان ۱۰ سال پس از واکسیناسیون. جمعاً ۴۵۳ کودک (۲۱۱ دختر و ۲۴۲ پسر) از کودکان مورد نظر انتخاب شدند. در ۸۱/۵٪ کودکان (۳۶۹ از ۴۵۳ نفر) تیتراآنتی‌بادی، قابل اندازه‌گیری و بیش از ۲IU/L بوده است؛ اگرچه فقط ۵۷/۸٪ (۲۶۲ از ۴۵۳ نفر) جمعیت مورد مطالعه تیترا آنتی‌بادی حفاظت بخش (تیترا بالاتر از ۱۰ IU/L) داشتند. میانگین غلظت آنتی‌بادی (Geometric Mean Concentrations, GMCs) تیتراهای آنتی‌بادی کودکان ۱۰ سال پس از واکسیناسیون کامل و قبل از تجویز دوز یادآور ۶۹/۹۳ ± ۳۹/۴۵، (محدوده ۰/۵-۴۰۴) و آنان که تیترا کمتر از ۱۰ IU/L داشتند ۳/۳۴ ± ۳/۸۴ بوده است. خلاصه نتایج مرحله ۱ مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

مرحله II: تأثیر واکسن یادآور بر کودکانی که تیترا آنتی‌بادی کمتر از ۱۰IU/L داشتند. از ۱۹۱ کودک با تیترا آنتی‌بادی کمتر از ۱۰ IU/L، ۱۶۵ کودک حاضر به پی‌گیری و وارد مطالعه شده‌اند. ۹۹ نفر آنان دارای تیترا آنتی‌بادی ۱۰IU/L-۲ و ۶۶ نفر آنان از نظر آنتی‌بادی منفی (کمتر از ۲IU/L) بوده‌اند. جهت سنجش اثر دوزهای مختلف واکسن یادآور HBV، جمعیت فوق به ۳ زیر گروه؛ ۵۷ نفر (۳۵ و ۲۲ نفر بر مبنای تیترا آنتی‌بادی ۱۰-۲ و کمتر از ۲) در گروه الف و تحت تجویز دوز یادآور ۱۰<sup>Hg</sup> عضلانی؛ ۵۲ نفر (۳۱ و ۲۱) در گروه ب و تحت دوز یادآور ۵<sup>Hg</sup> عضلانی و ۵۶ نفر (۳۳ و ۲۳) در گروه ج و دوز یادآور ۲/۵<sup>Hg</sup> داخل‌جلدی قرار گرفته‌اند تقسیم شدند. ده تا چهارده روز پس از دوز یادآور، سطح آنتی‌بادی anti-HBs اندازه‌گیری شد. ۸۷/۲٪ (۱۴۴ از ۱۶۵ نفر) جمعیت مورد مطالعه، پاسخ مثبت به دوز یادآور داشتند (کسب تیترا آنتی‌بادی بالاتر از ۱۰IU/L و یا پاسخ تشدید یافته) GMCs آنتی‌بادی پس از دوز یادآور ۱۶۳/۸۴ ± ۱۵۳ بوده است که نسبت به GMCs قبل از واکسن یادآور ۳/۳۴ ± ۳/۸۴ تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد (P=0.000). کودکانی که به دوزهای مختلف

استفاده از کیت HBS-Ab EIA-96 شرکت PARAMEX LABO Diagnostic INC اندازه‌گیری شدند.

نتایج به صورت: افراد با تیترا کمتر از ۲ IU/L (افراد بدون مصونیت)، کودکان با تیترا بین ۱۰IU/L-۲ (کودکان نیمه‌مصون) و کودکان با تیترا بیشتر از ۱۰IU/L (کودکان با مصونیت کافی) [بر مبنای کاتالوگ کیت مذکور] گزارش گردیدند. کودکانی که تیترا آنتی‌بادی بیش از ۱۰IU/L داشتند به عنوان افراد ایمن از مطالعه خارج شدند. کودکان با تیترا آنتی‌بادی کمتر از ۱۰ به دو گروه: گروه ۱ شامل کودکانی که تیترا آنتی‌بادی آنان در محدوده ۱۰-۲ و گروه ۲ شامل کودکانی که تیترا آنتی‌بادی کمتر از ۲ می‌باشند، تقسیم شدند. جهت تعیین اثر دوزهای متفاوت واکسن HBV در ایجاد پاسخ ایمنولوژیک در کودکان با تیترا آنتی‌بادی کمتر از ۱۰، کودکان هر گروه به نسبت متعادل به ۳ زیر گروه تقسیم و سپس تحت تزریق دوز یادآور HBV با دوزهای متفاوت:

۱۰<sup>Hg</sup> عضلانی، ۵<sup>Hg</sup> عضلانی و ۲<sup>Hg</sup> داخل‌جلدی قرار گرفتند. ۱۰-۱۴ روز پس از تجویز دوز یادآور، نمونه خون کودکان فوق مجدداً اخذ و با روش کمی فوق، پاسخ ایمنولوژیک بدن با اندازه‌گیری تیترا آنتی‌بادی anti-HBs سنجیده شد. پاسخ تشدید یافته (Anamnestic) و یا وجود خاطره ایمنی، به صورت افزایش بیش از چهار برابر تیترا آنتی‌بادی در قبل از دوز یادآور و یا افزایش تیترا به بیش از ۱۰IU/L تعریف شدند. تفاوت پاسخ بین گروه‌ها با تست آماری کای دو مورد سنجش قرار گرفتند. P < ۰/۰۵ به عنوان تفاوت معنی‌دار انتخاب شد.

کودکانی که به دوز یادآور پاسخ مناسب نداشتند تحت بررسی مارکرهای عفونت ویروس هیپاتیت B قرار گرفتند (HBsAg) با کمک کیت HBsAg EIA-96 شرکت Paramex و anti-HBc با کمک کیت Capita TM anti-HBc شرکت Trinity Biotech plc (ایرلند).

نتایج

بودند. این گروه تحت انجام واکسیناسیون مجدد قرار گرفته‌اند که مطالعه روی این افراد ادامه دارد. خلاصه نتایج مطالعه مرحله II در جدول ۲ آورده شده است.

### بحث

بر مبنای نتایج مطالعه فوق، ۸۱/۵٪ کودکان ۱۰-۱۱ ساله مورد مطالعه تیترا anti-HBs بیش از ۲ IU/L با GMCs ۳۹/۵±۶۹/۹۳، ۴۲٪ آنان تیترا آنتی‌بادی کمتر از ۱۰ IU/L با GMCs ۳/۴۴±۳/۸۴ داشتند. اگر این یافته‌ها با نتایج مطالعات قبلی اثرسنجی واکسن HBV بر روی نوزادان منطقه ساری (پیدایش آنتی‌بادی بیش از ۱۰ IU/L با GMCs ۳۷۸±۶۵۸ در ۹۴/۴٪ کودکان [۲]) و مناطق دیگر ایران (مطالعه زمانی بر روی نوزادان، ۹۴/۸٪ [۳۷])، مطالعه پاشاپور بر روی نوزادان [۱]، ۱۰۰٪، مقایسه شکرگزار بر روی بالغین، ۹۳/۴٪ [۳۴] مقایسه و ارزیابی کردند. به نظر می‌رسد که حدود نیمی از کودکان، ایمنی کامل کسب شده با سری اولیه واکسیناسیون واکسن HBV را طی ۱۰ سال از دست می‌دهند و متوسط غلظت آنتی‌بادی آنان نیز کاهش قابل توجهی می‌یابد. (۶۵۸±۳۷۸ در مقابل ۳۹/۵±۶۹/۹۳). کاهش و حتی منفی شدن تیترا آنتی‌بادی کسب شده با واکسن HBV در گذر زمان در مطالعات دیگران نیز دیده شده است. در مطالعات مختلف و متعدد که بر روی جمعیت‌های گوناگون و عموماً پرخطر با واکسن‌های متفاوت طی چند سال پس از واکسیناسیون HBV انجام گرفته ۵۰-۱۵٪ کودکان واکسینه شده ۵-۱۵ سال پس از واکسیناسیون تیترا قابل اندازه‌گیری anti-HBs کسب شده را از دست داده و GMCs اولیه آنان نیز کاهش قابل توجه یافته است. در مطالعه Delage و همکاران [۷]، Xu و همکاران [۳۵]، ۵ سال پس از واکسیناسیون کودکان متولد شده از مادران ناقل مزمن HBI، ۱۶٪ و ۲۰٪ کودکان ایمن گشته، ایمنی کسب شده را از دست داده بودند. در مطالعه Seto و همکاران [۲۴] و Shih و همکاران [۲۶]، ۶-۷ سال پس از واکسیناسیون ۴۳٪ و ۸۱٪ کودکان ایمن شده ایمنی خویش را از دست داده بودند. در

واکسن یادآور پاسخ مناسب داده‌اند با افزایش دوز واکسن، تیترا آنتی‌بادی بالاتری کسب کرده‌اند؛ اگر چه این تفاوت تیتراژ آنتی‌بادی به دست آمده فقط بین گروه الف و ج معنی‌دار بوده است. (گروه الف و ج:  $105/61 \pm 166/76$  و  $86/35 \pm 103/2$  با  $P=0/001$ ، گروه الف و ب:  $105/61 \pm 166/76$  با  $P=0/08$  و گروه ب و ج:  $107/68 \pm 130/91$ ،  $86/35 \pm 103/2$  با  $P=0/144$ ). ۱۲/۸٪ (۲۱) از ۱۶۵ نفر، ۹ نفر از گروه با تیترا آنتی‌بادی منفی، ۱۲ نفر از گروه با تیترا آنتی‌بادی (۱۰-۲) به تزریق واکسن یادآور پاسخ مناسب ندادند. از ۲۱ نفر کودکان فوق، ۱۲ نفر در گروه ج (دوزاژ  $10^8$ ، ۲/۵)، ۶ نفر در گروه ب (دوزاژ  $10^8$ ، ۵) و ۳ نفر در گروه الف (دوزاژ  $10^8$ ) قرار داشتند. تعداد افرادی که به دوزاژ متفاوت واکسن یادآور پاسخ مناسب ندادند به‌طور معنی‌داری در گروه ج قرار داشتند.

جدول ۱. نتایج سروایمونولوژیک anti-HBs در کودکان

واکسینه شده بر علیه هیپاتیت B، ۱۰ سال پس از واکسیناسیون

ساری، ۱۳۸۱

مرحله I قبل از یادآور	
تعداد کودکان	۴۵۳ (۱۰۰٪)
جنس: مرد	۲۴۲ (۵۳/۵٪)
زن	۲۱۱ (۴۶/۵٪)
افراد با تیترا آنتی‌بادی < ۱۰	۲۶۲ (۵۸٪)
افراد با تیترا آنتی‌بادی ۱۰-۲	۱۰۷ (۲۳/۵٪)
افراد با تیترا آنتی‌بادی > ۱۰	۸۴ (۱۸/۵٪)
GMCs کل گروه	۳۹/۴۵ ± ۶۹/۹۳
GMCs کودکان با تیترا > ۱۰	۳/۸۴ ± ۳/۳۹

در مقایسه گروه الف و ب: ۳ نفر از ۵۷ نفر و ۶ نفر از ۵۲ نفر  $P=0/616$ ، گروه الف و ج: ۳ نفر از ۵۷ نفر و ۱۲ نفر از ۵۶ نفر،  $P=0/011$  و گروه ب و ج: ۶ نفر از ۵۲ نفر و ۱۲ نفر از ۵۶ نفر،  $P=0/017$  بوده است. تمام کودکانی که به دوزاژ یادآور واکسن (۲۱ نفر) پاسخ مناسب نداشته‌اند از نظر نشانه‌های عفونت هیپاتیت B (anti HbC و HBs Ag) مورد مطالعه قرار گرفتند. همه آنان از نظر نشانه‌های فوق منفی

گذر زمان بوده است. سرعت و نسبت این کاهش در اکثر مطالعات فوق رابطه عکس با تیتر آنتی‌بادی حاصله در ۶-۱ ماه پس از تکمیل شدن سری اولیه واکسیناسیون داشته است.

مطالعه Williams و همکاران [۳۲] در طی ۵ سال ۴۱٪ و طی ۹/۵ سال ۳۹٪ کودکان؛ در مطالعه Liao [۱۷] طی ۱۵ سال فقط ۵۰٪ کودکان ایمنی کسب شده را حفظ کرده بودند. نتایج تمام مطالعات فوق حاکی از کاهش تیتر آنتی‌بادی در

جدول ۲. نتایج سروایمونولوژیک کودکان پس از دوز یادآور واکسن هیپاتیت B با دوزاژ مختلف. ساری ۱۳۸۱

p-value	تفاوت گروه‌ها	متوسط تیتر آنتی‌بادی پس از یادآور	مشکوک تیتر منفی	نفرات گروه دوزاژ واکسن
			۱۶۵ نفر ۹۹ ۶۶	کل گروه
		$153 \pm 163/84$	۸۱/۲٪ از ۱۴۴ تا ۱۶۵	موارد پاسخ به یادآور
$P = 0/082$	الف/ب	$166/76 \pm 105/61$	۵۷ نفر ۳۵ ۲۲	گروه الف =
$P = 0/001$	الف/ج	$130/91 \pm 107/18$	۵۲ نفر ۳۱ ۲۱	گروه ب =
$P = 0/144$	ب/ج	$103/2 \pm 86/35$	۵۶ نفر ۳۳ ۲۳	گروه ج =
			۱۶۵ نفر از *۱۸/۲٪ ۲۱ نفر از	پاسخ نداده
$P = 0/616$	الف/ب		۳ نفر از ۵۷	گروه الف:
$P = 0/011$	الف/ج		۶ نفر از ۵۲	گروه ب:
$P = 0/017$	ب/ج		۱۲ نفر از ۵۶	گروه ج:

\* نسبت افراد پاسخ نداده بین دو گروه اصلی با تیتر منفی و تیتر ۱۰-۲، ۹ نفر به ۱۲ و متعادل بوده است.

می‌گردد. در صورت مواجهه فرد با آنتی‌ژن و یا عفونت HBI، حتی در موارد از دست رفتن آنتی‌بادی سرمی، سلول‌های خاطره فوق سبب ایجاد پاسخ دفاعی مناسب می‌گردند [۱۹،۲۱،۹،۲۶،۱۸]. در مطالعه حاضر ۸۸٪ کودکان واکسینه شده کامل در نوزادی و شیرخواری که تیتر آنتی‌بادی  $10IU/L$  و ۸۶/۴٪ آنان که تیتر آنتی‌بادی غیرقابل اندازه‌گیری ( $2IU/L >$ ) داشته‌اند به تجویز دوز یادآور واکسن، حتی با دوزاژ کمتر از دوز معمول پاسخ مناسب به صورت

ایمنی طولانی‌مدت حاصل از واکسیناسیون HBV با افزایش سریع و شدید در تیتر anti-HBs در مواجهه با آنتی‌ژن یا HBI آشکار می‌گردد. کودکان و بالغین سالم واکسینه شده که به سری اول واکسیناسیون پاسخ داده باشند به تجویز واکسن یادآور با افزایش در تیتر anti-HBs پاسخ مناسب می‌دهند. به نظر می‌رسد که تیتر آنتی‌بادی  $10IU/L$  و بالاتر ناشی از واکسیناسیون سبب پیدایش سلول‌های خاطره لنفوسیتی B وابسته به سلول T در فرد گیرنده واکسن

ایمنی حتی پس از کاهش و منفی شدن تیتراژ آنتی‌بادی حفاظت‌بخش می‌باشد [۳۰].

در مطالعه حاضر اگر چه هر ۳ گروه مورد مداخله با واکسن یادآور به غلظت‌های مختلف واکسن با افزایش تیتراژ آنتی‌بادی پاسخ دادند ولی تفاوت معنی‌دار در تعداد افراد پاسخ داده بین گروه الف و ج ( $P=0/011$ )، گروه ب و ج ( $P=0/017$ ) و تیتراژ غلظت متوسط آنتی‌بادی بین گروه الف و ج،  $GMCs = 105/61 \pm 166/76$  و  $103/2 \pm 86/35$  با  $P=0/001$  وجود داشت که حاکی از کاهش قدرت تحریک آنتی‌ژن واکسن بر سیستم ایمنی و خاطره ایمنولوژیکی فرد در غلظت‌های کمتر از دوزاژ مرسوم می‌باشد. مطالعات متعدد و مختلف، خصوصاً در سری اولیه واکسیناسیون جهت تعیین حداقل غلظت واکسن مؤثر در ایجاد ایمنی مناسب در مقایسه با روش مرسوم در گروه‌های سنی مختلف انجام شده است. اگر چه نتایج مطالعات انجام یافته، متفاوت و حاکی از ایمنی‌زایی واکسن حتی در غلظت‌هایی معادل  $0/2$  دوز مرسوم و با روش داخل‌جلدی بوده است؛ ولی در اکثر مطالعات مقایسه نسبت افراد با تیتراژ آنتی‌بادی حفاظت‌کننده ( $< 10 IU/L$ ) و غلظت متوسط تیتراژ آنتی‌بادی حاصله در گروه‌های واکسینه‌شده روش مرسوم با روش دوزاژ کمتر تفاوت معنی‌داری را نشان داده است. در مطالعه Goldberg و همکاران [۱۱] بر روی ۱۹۰ شیرخوار، مقایسه دو دوز  $5^{H8}$  و  $10^{H8}$  با روش تزریق عضلانی علی‌رغم تولید آنتی‌بادی در  $100\%$  هر دو گروه  $GMCs$  دو گروه تفاوت معنی‌داری داشتند ( $P=0/026$ ). در مطالعه صفار و همکاران [۲] بر روی ۱۱۳ کودک و مقایسه روش معمول با دوز واکسن  $2^{H8}$  و روش تزریق داخل‌جلدی، اگر چه تفاوت معنی‌داری در پیدایش ایمنی حفاظت‌بخش بین دو گروه وجود نداشت؛ ولی غلظت متوسط آنتی‌بادی دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت. با مطالعه Lee و همکاران [۱۵] در مقایسه دوز مرسوم و دوز  $1/2$  معادل آن در نوزادان و کودکان پیش‌دبستانی، حاکی از تفاوت معنی‌دار ایمنی حفاظت‌بخش و غلظت آنتی‌بادی بین آنان در ۹ ماه پس از سری واکسیناسیون بوده است. ولی در مطالعه

افزایش تیتراژ آنتی‌بادی به غلظت حفاظت‌بخش یا تشدید یافته داشته‌اند ( $GMCs = 163/84 \pm 153$  در مقابل  $3/84 \pm 3/34$ ،  $P=0/000$ ). پاسخ ایمنی مناسب فوق حتی بدون وجود غلظت مناسب آنتی‌بادی سرمی، از وجود خاطره ایمنی مناسب در گیرندگان واکسن حکایت می‌نماید. جهت ارزیابی و سنجش میزان و طول دوران خاطره ایمنی حاصل از سری کامل واکسیناسیون HBV، مطالعات متعدد بر روی جمعیت‌های مختلفی انجام گرفته است. در مطالعه West و همکاران [۳۰] بر روی کودکان واکسینه‌شده با واکسن پلاسماپی که پاسخ بسیار مناسب به سری اولیه واکسیناسیون داشته‌اند (تیتراژ آنتی‌بادی اولیه  $9000-9000^{IU/L}$ )، ۱۲ سال پس از واکسیناسیون با تیتراژ آنتی‌بادی قبل از واکسن یادآور  $10-656$  و  $GMCs = 130$ ، واکسن یادآور تجویز گردید؛ در تمامی آنان افزایش ناگهانی و قابل توجه در تیتراژ آنتی‌بادی حاصل گردید (تیتراژ  $48-7937$  و  $GMCs = 1050$ ). در مطالعه DaVilla و همکاران [۸] که جهت سنجش وجود و دوام خاطره ایمنی انجام شد؛ ۱۰-۵ سال پس از واکسیناسیون  $65/9\%$  کودکانی که ایمنی کسب شده را از دست داده بودند به واکسن یادآور پاسخ مناسب دادند. در مطالعه Resti و همکاران [۲۳] بر روی ۱۱۴ نفر از کودکان متولد شده از مادران آلوده به HBI، حدود نیمی از آنان ۵ سال پس از واکسیناسیون و نیمی دیگر ۱۰ سال بعد از واکسیناسیون تحت تأثیر دوز یادآور HBV قرار داده شدند، میزان اثربخشی HBV مطالعه فوق  $100\%$  و بین دو گروه از نظر حفظ خاطره ایمنی تفاوتی وجود نداشت؛ یا در مطالعه طولانی‌مدت انجام یافته توسط WU و همکاران [۳۴] در منطقه هیبرآندمیک HBI،  $805$  کودک واکسینه‌شده که به سری اول واکسیناسیون پاسخ مناسب داده بودند به مدت ۱۰ سال پی‌گیری شدند. نتایج مطالعه حاکی از حفظ ایمنی کسب شده در  $85\%$  کودکان فوق بوده است.  $15\%$  آنان نشانه‌های کسب عفونت HBI و  $0/7\%$  آنان ناقل مزمن شده بودند. غلظت تیتراژ آنتی‌بادی در ۱۲ ماهگی بهترین ملاک پیش‌گویی‌کننده میزان توان و دوام ایمنی کسب شده از واکسن بوده است. مطالعات متعدد دیگری نیز حاکی از دوام خاطره

خاطر مساعدت‌های بی‌دریغشان و از دکتر بیژنی و دکتر وحید شاهی جهت مشاوره آماری، تقدیر و تشکر می‌گردد.

## منابع

[۱] پاشاپور نادر، گل‌محمدلو سربیه. بررسی اثر حفاظتی واکسن هپاتیت B در برنامه واکسیناسیون کشوری. مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۷۸؛ ۱۱(۲): ۱۳۱-۱۲۸.

[۲] صفار محمدجعفر، کوثریان مهنوش، محمدجعفری حمید. سنجش پاسخ ایمنی نوزادان به تزریق داخل‌جلدی با دوز پایین واکسن هپاتیت B. نامه دانشگاه، ۱۳۸۰؛ ۱۱(۳۳): ۵۷-۶۲.

[3] Bulkow LR, Wainwright RB, McMahon BJ, Parkinson AJ. Increases in levels of antibody to hepatitis B surface antigen in an immunized population. *Clin Inf Dis*, 1998; 26: 933-7.

[4] Cherry JD, Nielsen K, Vargas J. Hepatitis B and D viruses. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of Pediatric infectious diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p.1685-1703.

[5] Coursaget P, Yvonnet B, Gilks WR, Wang CC, Day NE, Chiron JP, Diop-Mar I. Scheduling of revaccination against hepatitis B virus. *Lancet*, 1991; 337 (18): 1180-83.

[6] Coursaget P, Leboulloux D, Soumare M, Lecann P, Yvonnet B, Chiron JP, Coll-Seck AM, Diop-Mar I. Twelve year follow-up study of hepatitis B immunization of senegalese infants. *J Hepatology*, 1994; 21: 250-24.

[7] Delage G, Remy-Prince S, Montplaisir S. Combined active – passive immunization against the hepatitis B Virus: Five – year follow – up of children born to hepatitis B surface antigen positive mothers. *Ped Inf Dis J*, 1993; 12(2): 126-30.

[8] DaVilla G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine*, 1996; 14 (16): 1503-5.

[9] European Consensus Group on Hepatitis B immunity Consensus Statement, Are booster immunization needed for life-long hepatitis B immunity? *Lancet*, 2000; 355: 561-5.

[10] Gesemann M, Scheiermann N. Quantification of hepatitis B vaccine induced antibodies as a predictor of anti-HBs Persistence. *Vaccine*, 1995; 13(5): 443-7.

Kurugol و همکاران بر روی ۲۰۰ کودک شیرخوار و پیش‌دستانی، انجام واکسیناسیون با دوز  $2 \mu\text{g}$  و روش تزریق داخل‌جلدی سبب ایجاد آنتی‌بادی حفاظت بخش در ۹۷٪ کودکان با  $\text{GMCS}=676$  گشته بود. در بررسی مجدد وضعیت ایمنی آنان ۵ سال پس از واکسیناسیون، نسبت کودکان با تیتراژ بالاتر از  $87 \text{ IU/L}$ ، ۱۰٪ با  $\text{GMCS}=67$  بوده و ۷٪ کودک نیز تیتراژ منفی داشتند. همه آنان به تجویز دوز یادآور واکسن با  $10 \mu\text{g}$  عضلانی، پاسخ تشدید یافته نشان دادند. در مجموع با توجه به نتایج مطالعات فوق و وابستگی مستقیم دوره زمانی ایمنی حاصله از واکسیناسیون با تیتراژ آنتی‌بادی کسب شده از سری اول واکسیناسیون و عدم پاسخ مناسب به دوزها کمتر واکسن در واکسیناسیون یادآور در مطالعه حاضر، در صورت نیاز به واکسیناسیون یادآور تا انجام مطالعات بیشتر استفاده از دوزهاژ مرسوم توصیه می‌گردد.

در خاتمه جهت تعیین میزان اثربخشی HBV در پیشگیری از عفونت HBI و مزمن شدن آن در کودکان منطقه، اگر چه به دلیل عدم سنجش نشانه‌های هپاتیت B بهبودیافته (anti-HBc) در کودکان با تیتراژ آنتی‌بادی  $< 10 \text{ IU/L}$  (گروه مطالعه اولیه و پس از واکسن یادآور) نمی‌توان به‌طور قطع اظهار نظر نمود؛ ولی در بررسی مارکر فوق و HBs-Ag در کودکانی که سطح آنتی‌بادی آنان حتی پس از دوز یادآور به میزان غلظت ایمنی بخش ( $< 10 \text{ IU/L}$ ) نرسیده بود و منفی بودن مارکرهای فوق در تمامی آنان، می‌توان میزان اثربخشی واکسن در پیشگیری از عفونت بالینی و یا مزمن شدن عفونت را کامل و بسیار مناسب برآورد نمود و تا مطالعات طولانی‌تر و در سنین بالاتر، تجویز واکسن یادآور توصیه نمی‌گردد.

## تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران در تأمین اعتبار مالی طرح و از مسئولان محترم آموزش و پرورش مناطق ۲ و ۱ و رؤسای مدارس و مربیان بهداشت آنان که در جمع‌آوری نمونه‌ها همکاری داشته‌اند و از دکتر شهرام سلیمی به خاطر انجام آزمایشات و از خانم مهتاب میرکو به

booster injection indicated? *Vaccine*, 15(12/13): 1338-40.

[24] Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Ped Inf Dis J*, 2002; 21(8): 793-5.

[25] Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Ped Inf Dis J*, 1993; 12 (5): 433-37.

[26] Shih HH, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Ni YH, Chen DS. Long term immune response of universal hepatitis B vaccination infancy: a community-based study in Taiwan. *Ped Inf Dis J*, 1999; 18(5): 427-32.

[27] Shokrgozar MA, Shokri F. Antibody response to recombinant hepatitis B surface antigen in healthy adults following primary and supplementary vaccination. *IR J Med Science*, 2001; 26(1,2): 10-15.

[28] Trivello R, Chiamonte M, Ngatchu T, Baldo V, Majori S, Moschen ME, Simonceio I, Renzulli G, Naccarato R. Persistence of anti-HBs antibodies in health care personnel vaccinated with Plasma-derived hepatitis B vaccine and response to recombinant DNA HB booster vaccine. *Vaccine*, 1995; 13(2): 139-41.

[29] Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Skimo population, Results of a 10-year study. *J Inf Dis*, 1997; 175: 647.

[30] West DJ, Watson B, Lichtman J, Hesley TM, Hedberg K. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Ped Inf Dis J*, 1994; 13(8): 745-7.

[31] West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implication for policy on booster vaccination. *Vaccine*, 1996; 14(11): 1019-27.

[32] Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauilli S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long-term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Ped Inf Dis J*, 2003; 22(2): 157-63.

[33] World Health Organization, Expanded programme on immunization, Global Advisory Group. *Week Epidemiol Record*, 1992; 3: 11-16

[34] Wu JS, Hwang Ly, Goodman KJ, Beasey RP. Hepatitis B vaccination in high-risk infant: 10 year follow-up. *J Inf Dis*, 1999; 179: 1319-25.

[35] XU ZY, Duan SC, Margolis HS, Purcell RH, OU-Yang PY, Coleman PJ, et al. Long-term efficacy of active post-exposure immunization of infants for prevention of Hepatitis B Virus infection. *J inf Dis*, 1995; 171: 54-60.

[11] Goldfarb J, Vanderbrug S, Garcia H, Nagamori K, Rathfon H, Krause D. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5-and 10-mg dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy infants. *Ped Inf Dis J*, 1995; 15 (9): 764-7.

[12] Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *ped Inf Dis J*, 1993; 12(5): 438-45.

[13] Grob P, Hallauer J, Kane M, McCloy E, Roure C, Meheus A, Hepatitis B: a serious public health threat (Editorial), *Vaccine*, 1998; 16 (Supp. Nov.): 1-2.

[14] Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Hollinger FB, Purcell RH, Gerin JL, Genem DE, Feinston SM, editors. *Viral hepatitis*. Philadelphia: Lippincott williams & wilkins; 2002. p.103-169.

[15] Kurugol Z, Erensoy S, Askit S, Egemen A, Bilgic A. Low-dose intradermal administration of recombinant hepatitis B vaccine in children: 5 year follow-up study. *Vaccine*, 2001; 19(28-29): 3936-9.

[16] Lee SS, Lo YC, Young BWY, Wong KH, Lim WL. A reduced dose approach to hepatitis B vaccination for low-risk newborns and pre-school children. *Vaccine*, 1995; 13(4): 373-75.

[17] Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zing XJ, Gong J, Wang SS, et al. Long-term efficacy of plasma derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study Chinese children. *Vaccine*, 1999; 17: 2661-6.

[18] Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B Vaccine. In: editors. plotkin – orenstein. *Vaccine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B Saunders; 1999. P. 158-182.

[19] Malay S, Tizer K, Lutwick LI. Current update of pediatric hepatitis vaccine use. *Ped Clinic North Am*, 2000; 47(2): 395-405.

[20] Milne A, Hopkirk N, Moyes CD. Hepatitis B vaccination in children: Persistence of immunity at 9 years. *J Med Virolog*, 1994; 44: 113-4.

[21] Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Ped Inf Dis J*, 2001; 20(1): 63-75.

[22] Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, Chumdermpadetsu KS, Sentrakul P, Vandepapeliere P, Sapary A. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine in infant born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Ped Inf Dis J*, 1992; 11(10): 816-21.

[23] Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Liontti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are



[37] Zamani A, Shajari H, Sedighy I. Study on the efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in iranian infants. Med J Islamic Rep Iran, 2001; 14(4): 347- 9.

[36] Zannolli R, Morgese G. Hepatitis B Vaccine: Current issues. The Annals of Pharmacotherapy, 1997; 31: 1059-67.