

## ارزیابی سطح سرمی آنتی بادی Anti HBs در پرسنل درمانی واکسینه شده علیه هپاتیت B در بیمارستان شهید بهشتی کاشان

منصوره مؤمن هروی<sup>۱\*</sup>، علیرضا شریف<sup>۱</sup>، سید غلامعباس موسوی<sup>۲</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** کارکنان بهداشتی، درمانی همواره در معرض خطر ابتلا به هپاتیت B می‌باشند. این مطالعه با هدف تعیین سطح سرمی آنتی‌بادی Anti HBs در پرسنل درمانی واکسینه شده علیه هپاتیت B و تأثیر فاکتورهای مؤثر بر آن انجام گرفت. **مواد و روش‌ها:** مطالعه به روش توصیفی روی ۱۲۸ نفر از پرسنل درمانی بیمارستان شهید بهشتی کاشان که همگی به طور کامل علیه هپاتیت B واکسینه شده بودند، در سال ۱۳۸۱، انجام گرفت. از افراد نمونه خون گرفته و تیتراژ سرمی آنتی‌بادی Anti HBs به روش ELISA اندازه‌گیری شد.

**نتایج:** افراد مورد مطالعه شامل ۷۷ زن (۶۰/۱٪) و ۵۱ مرد (۳۹/۹٪) بودند. تیتراژ سرمی آنتی‌بادی Anti HBs در ۷۳ مورد (۵۷٪) بالای ۱۰ IU/lit (good responder)، در ۳۳ مورد (۲۵/۸٪) بین ۱۰-۱۰۰ IU/lit (low responder) و در ۲۲ مورد (۱۷/۲٪) سطح آنتی‌بادی زیر ۱۰ IU/lit (non responder) بود. ۸۱/۸ درصد افراد مؤنث و ۸۴/۳ درصد افراد مذکر responder و ۱۸/۲ درصد افراد مؤنث و ۱۵/۷ درصد افراد مذکر non responder بودند. بین جنس و سن و سطح سرمی Anti HBs یعنی پاسخ به واکسن رابطه معنی‌دار آماری یافت نشد اما بین مدت زمان گذشته از آخرین دوز واکسن و سطح سرمی آنتی‌بادی رابطه معنی‌دار آماری وجود داشت. **نتیجه‌گیری:** آنتی‌بادی Anti HBs در اکثریت پرسنل واکسینه شده در سطح مؤثر وجود داشت و با گذشت زمان با کاهش سطح آنتی‌بادی همراه بود. به نظر می‌رسد بررسی تیتراژ Anti HBs یک تا سه ماه بعد از اتمام واکسیناسیون اولیه جهت اطمینان از پاسخ‌دهی به واکسن، در پرسنل درمانی ضروری باشد.

**واژگان کلیدی:** کاشان، آنتی‌بادی علیه هپاتیت B، هپاتیت B، پرسنل بیمارستان، واکسیناسیون

۱- استادیار گروه عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- مربی گروه آمار و بهداشت عمومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۱۰/۳

تاریخ تایید مقاله: ۸۴/۱۱/۲۵

\* نویسنده مسوول: منصوره مؤمن هروی

آدرس: کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهید بهشتی، گروه عفونی

پست الکترونیک: momenheravi\_M@kaums.ac.ir

### مقدمه

هپاتیت B در مبارزه با عفونت ویروسی هپاتیت B و پیشگیری از عوارض عفونت مزمن مثل سیروز و کارسینوم هپاتوسلولر جایگاه ویژه‌ای دارد. عوامل متعددی در میزان تأثیر واکسن هپاتیت B دخالت دارند از جمله شیوع عفونت، سن، ساختار ژنتیکی، وضعیت ایمنی فرد و بیماریهای زمینه‌ای، سیگاری بودن، چاقی، تفاوت‌های موجود بین واکسن‌ها و بالاخره محل و روش تزریق واکسن (۱، ۲). استراتژی واکسیناسیون علیه هپاتیت B بر اساس اختلافات جغرافیایی و اپیدمیولوژی هپاتیت B اتخاذ می‌شود. سازمان بهداشت جهانی به کشورهای که شیوع عفونت در آنها متوسط به بالا می‌باشد توصیه کرده است در چارچوب برنامه ملی واکسیناسیون، کودکان را از بدو تولد علیه هپاتیت B واکسینه نمایند (۲). در مورد بالغین، واکسیناسیون برای افراد در معرض

عفونت حاد هپاتیت B و عوارض مزمن آن از مشکلات مهم بهداشتی جهان محسوب می‌شود. بیش از ۲ میلیارد نفر از مردم جهان شواهدی از عفونت قبلی یا کنونی با این ویروس را دارند. ۴۰۰ میلیون نفر از آنها ناقل مزمن هپاتیت B می‌باشند که ۲۵ تا ۳۰ درصدشان به دلیل بیماری کبدی زودتر از معمول فوت می‌کنند. هپاتیت B پس از سل و مالاریا شایع‌ترین بیماری عفونی و مسری است. سالانه حدود ۵۰ میلیون نفر به تعداد افراد آلوده در دنیا افزوده می‌شود. در ایران رقم مبتلایان ۳ درصد کل جمعیت کل را شامل می‌شود (حدود ۲ میلیون نفر) که از این تعداد حدود ۳۰۰-۲۰۰ هزار نفر دچار هپاتیت مزمن B می‌باشند. ایران جزو مناطق با شیوع متوسط جهان محسوب می‌شود (۱). واکسن

دریافت آخرین دوز واکسن بر حسب سال محاسبه و به سه گروه زیر ۳ سال، بین ۳-۵ سال و بالای ۵ سال تقسیم شد. سپس نتایج آزمایش هر یک از افراد بر اساس تیتراژ آنتی‌بادی به دست آمده به سه گروه تقسیم گردید: سطح آنتی‌بادی بیش از  $100 IU/lit$ ، سطح آنتی‌بادی بین  $100-10 IU/lit$  و سطح آنتی‌بادی زیر  $10 IU/lit$  به ترتیب به عنوان پاسخ مثبت (ایمن) *good responder*، پاسخ مثبت ضعیف (ایمن) *low responder* و عدم پاسخ (غیر ایمن) *non responder* در نظر گرفته شد. در پایان اطلاعات با استفاده از آزمون کای دو و تست دقیق فیشور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### نتایج

از ۱۲۸ فرد مورد مطالعه ۵۱ نفر (۳۹/۹٪) مرد و ۷۷ نفر (۶۰/۱٪) زن بودند. از کل افراد ۷۳ نفر (۵۷٪) با سطح آنتی‌بادی بیش از  $100 IU/lit$ ، ۱۰۰ نفر *good responder* تلقی شدند. ۳۳ نفر با سطح آنتی‌بادی بین  $100-10 IU/lit$ ، ۱۰۰ نفر *low responder* و ۲۲ نفر (۱۷/۲٪) هم با سطح آنتی‌بادی زیر  $10 IU/lit$ ، ۱۰۰ نفر *non responder* محسوب گردیدند. ۳۲ نفر (۶۲/۷٪) افراد مذکر و ۴۱ نفر (۵۳/۲٪) افراد مؤنث *good responder*، ۱۱ نفر (۲۱/۶٪) افراد مذکر و ۲۲ نفر (۲۸/۶٪) افراد مؤنث *low responder* بودند. ۸ نفر (۱۵/۷٪) افراد مذکر و ۱۴ نفر (۱۸/۲٪) افراد مؤنث در گروه *non responder* قرار گرفتند. در این مطالعه بین سطح آنتی‌بادی و جنس افراد واکسینه شده رابطه معنی‌دار آماری مشاهده نگردید. (جدول شماره ۱)

خطر همچون بیماران همودیالیزی، هموفیلی‌ها و افرادی که باید مرتباً فرآورده‌های خونی دریافت کنند، معتادان تزریقی، مردان همجنس باز و افراد هتروسکسوال بی‌بند و بار، کارکنان مراکز نگهداری عقب‌ماندگان ذهنی، زندانیان و زندانبانان، تماس‌های خانوادگی با ناقلین مزمن یا مبتلایان به عفونت حاد هپاتیت B و کارکنان حرف پزشکی و پیراپزشکی که با خون بیماران سر و کار دارند توصیه می‌شود (۱، ۲). از آنجا که تاکنون مطالعه مشابهی در کاشان صورت نگرفته بود این مطالعه به منظور بررسی سطح سرمی *Anti HBs* در بالغین واکسینه شده و فاکتورهای مؤثر بر آن و مقایسه آن با مطالعات انجام شده در سایر مناطق ایران به منظور دستیابی به اطلاعات پایه در کشورمان صورت گرفته است.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی بر روی ۱۲۸ پرسنل واکسینه شده علیه هپاتیت B در بیمارستان شهید بهشتی طی سال ۱۳۸۱ انجام پذیرفت. این افراد سه نوبت واکسن هپاتیت B از نوع *DNA-Recombinant* ساخت شرکت *Herberbiotec* کشور کوبا دریافت کرده بودند. از هر یک از این افراد ۵ سی‌سی خون وریدی گرفته شد و به آزمایشگاه ارسال گردید. در آزمایشگاه پس از جداسازی سرم تیتراژ آنتی‌بادی *Anti HBs* با کیت *Mono Bind* ساخت آمریکا به روش *ELISA* اندازه‌گیری شد. پرسشنامه‌ای که حاوی سؤالاتی در زمینه جنس، سن، وزن، قد، سابقه مصرف سیگار و تاریخ دریافت آخرین دوز واکسن بود از طریق مصاحبه با هر یک از پرسنل تکمیل گردید. فاصله واکسیناسیون از زمان

جدول ۱- توزیع فراوانی سطح سرمی *Anti HBs Ab* بر حسب سن، جنس و زمان آخرین واکسیناسیون در پرسنل واکسینه شده بیمارستان بهشتی کاشان طی سال ۱۳۸۲

P.value	جمع	<i>Anti HBs Ab (IU/lit)</i>		متغیرها
		$>10$ ( <i>Non responder</i> )	$\leq 10$ ( <i>Responder</i> )	
۰/۲۷۴۴	۱۲۲(۱۰۰)	۲۰(۱۶/۴)	۱۰۲(۸۳/۶)*	سن (سال)
	۶(۱۰۰)	۲(۳۳/۳)	۴(۶۶/۷)	
۰/۷۱۴	۵۱(۱۰۰)	۸(۵/۷)	۴۳(۸۴/۳)	جنس
	۷۷(۱۰۰)	۱۴(۱۸/۲)	۶۳(۸۱/۸)	مؤنث
۰/۰۰۲	۴۱(۱۰۰)	۱(۲/۴)	۴۰(۹۷/۶)	فاصله زمانی از واکسن (سال)
	۸۷(۱۰۰)	۲۱(۲۴/۱)	۶۶(۷۵/۹)	

\* تعداد و (درصد) می باشد.

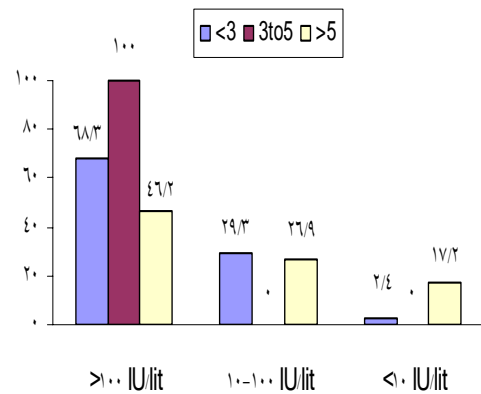
۱۰۲ نفر (۸۳/۶٪) افراد تیتراژ آنتی‌بادی بیشتر یا مساوی  $10 IU/lit$  داشتند (*responder*) و در گروه ۴۰ سال به بالا ۴ نفر (۶/۷٪)

از کل افراد مورد مطالعه ۱۲۲ نفر (۹۵/۳٪) سن زیر ۴۰ سال و ۶ نفر ۴۰ سال و بیشتر داشتند. در گروه زیر ۴۰ سال

## بحث

در این مطالعه میزان تیتر مؤثر آنتی‌بادی *Anti HBs* (بالای  $10 IU/lit$ )،  $82/2$  درصد و سطح آنتی‌بادی غیر مؤثر (زیر  $10 IU/lit$ ) حدود  $17/2$  درصد به دست آمد. در مطالعات مختلف میزان مؤثر بودن واکسن، متفاوت گزارش شده است. در مطالعه شریفی در یزد که بر روی ۲۷۲ پرسنل درمانی انجام شد میزان تأثیر واکسن  $58/8$  درصد گزارش گردید (۳). در مطالعه حاجی‌باقری در سنجید میزان تأثیر واکسن در ۱۰۰ پرسنل مورد مطالعه،  $67$  درصد به دست آمد (۴) و در مطالعه لامعی در ارومیه روی ۴۵ دانشجوی پزشکی ۱۰۰ درصد افراد سطح آنتی‌بادی بالای  $10 IU/lit$  داشتند (۵). عوامل متعددی در میزان تأثیر واکسن هپاتیت B دخالت دارند، از جمله آنها شیوع عفونت، سن، ساختار ژنتیک، وضعیت ایمنی فرد و بیماریهای زمینه‌ای، سیگاری بودن، چاقی، تفاوت‌های موجود بین واکسن‌ها و بالاخره محل و روش تزریق واکسن می‌باشد. علت تفاوت نتایج ما با سایر مطالعات می‌تواند در رابطه با این عوامل تأثیرگذار باشد (۱، ۲). در این مطالعه بین سن واکسینه شده‌ها و میزان تأثیر واکسن رابطه معنی‌دار آماری مشاهده نگردید. در مطالعه *Lok* و همکاران سن به عنوان عامل مؤثر در تعیین میزان پاسخ به واکسن هپاتیت B تلقی شده است به طوری که در سنین پایین‌تر بیشترین میزان پاسخ سرمی به واکسن به دست آمده است با افزایش سن تیتر آنتی‌بادی کاهش می‌یابد که در دهه چهارم به  $86$  درصد و در دهه ششم به  $47$  درصد می‌رسد (۶). علت اختلاف نتیجه مطالعه ما احتمالاً به دلیل توزیع سنی نابرابر و قرار گرفتن اکثر افراد مورد مطالعه در گروه سنی زیر ۴۰ سال باشد. بنابراین انجام مطالعات دیگر در گروه‌های مختلف سنی می‌تواند اهمیت سن را مشخص نماید. در این مطالعه بین جنس و سطح سرمی آنتی‌بادی رابطه معنی‌دار آماری به دست نیامد که مشابه نتایج مطالعه حاجی‌باقری و مصطفوی‌زاده می‌باشد (۴، ۱۰). در مطالعه *Shaw* و *Minana* میزان پاسخ سرمی در مردان پایین‌تر (۷، ۱۱) و در مطالعه شریفی کارایی واکسن در زنان به طور معنی‌داری بیش از مردان بوده است (۳). جهت تعیین ارتباط جنس و تأثیر واکسن مطالعات بیشتری نیاز است. در مطالعه ما بیشترین درصد افراد *non responder* در گروه افراد با *BMI* بالای ۲۵ قرار داشتند. ولی امکان بررسی رابطه *BMI* با سطح سرمی آنتی‌بادی به دلیل تعداد بسیار کم افراد این گروه از نظر آماری وجود نداشت. در مطالعه حاجی‌باقری رابطه معنی‌دار آماری بین *BMI* و سطح سرمی آنتی‌بادی یافت نشده است (۴). در حالی که در مطالعه *Shapiro* و *Shaw* میزان پاسخ سرمی در افراد چاق پایین‌تر گزارش شده است (۷، ۹). در پژوهش

*responder* بودند. در این مطالعه بین سطح آنتی‌بادی و سن افراد رابطه معنی‌دار آماری مشاهده نگردید ( $p < 0/2744$ ). ۵ نفر ( $3/3$ ) از افراد با *BMI* زیر ۲۰، ۵۳ نفر ( $85/5$ ) از افراد با *BMI* بین ۲۵-۴۰ و ۴۸ نفر ( $80$ ) از افراد با *BMI* بالای  $25 kg/m^2$  *responder* بودند. بیشترین درصد افراد *non responder* در گروه با *BMI* بالای ۲۵ قرار داشت ولی به علت تعداد بسیار کم افراد این گروه، امکان بررسی آماری رابطه *BMI* با سطح آنتی‌بادی وجود نداشت. در رابطه با سطح سرمی آنتی‌بادی و فاصله زمانی آخرین دوز واکسن ۴۱ نفر ( $32$ ) کمتر از ۳ سال، ۹ نفر ( $7$ ) بین ۳-۵ سال و ۸۷ نفر ( $68$ ) ۵ سال یا بیشتر از زمان آخرین دوز واکسن آنها می‌گذشت.  $97/6$  درصد افرادی که کمتر از ۳ سال از زمان آخرین واکسن آنها می‌گذشت *responder* بودند، در حالی که این میزان در افرادی که ۳ سال و بیشتر از زمان آخرین واکسن آنها می‌گذشت  $75/9$  درصد بود، یعنی بیشترین افراد بدون پاسخ به واکسن در گروهی قرار داشتند که از زمان آخرین تزریق واکسن آنها بیش از سه سال می‌گذشت به طوری که بین سطح سرمی آنتی‌بادی و مدت زمان گذشته از زمان آخرین واکسیناسیون رابطه معنی‌دار آماری مشاهده گردید ( $p < 0/002$ ). (نمودار شماره ۱)



نمودار ۱- توزیع فراوانی تیتر آنتی‌بادی *Anti HBs* از زمان آخرین واکسیناسیون در افراد مورد مطالعه بر حسب سال

در این مطالعه ۵ نفر ( $3/9$ ) از پرسنل (همگی مرد) سیگاری بودند که یک نفرشان تیتر آنتی‌بادی بیش از  $10 IU/lit$ ، ۳ نفر تیتر آنتی‌بادی بین  $10-100 IU/lit$  و ۱ نفر تیتر آنتی‌بادی زیر  $10 IU/lit$  داشت ولی امکان بررسی ارتباط بین سطح سرمی آنتی‌بادی و مصرف سیگار به علت تعداد کم افراد سیگاری مقدور نبود.

واکسینه شده در سطح مؤثری وجود داشت. بین جنس و سن با سطح آنتی‌بادی رابطه معنی‌دار آماری مشاهده نگردید ولی گذشت زمان با کاهش سطح آنتی‌بادی همراه بود. با توجه به در معرض خطر بودن پرسنل درمانی، کاهش تیتراژ آنتی‌بادی با گذشت زمان و عدم اطمینان از ایجاد سطح مؤثر آنتی‌بادی بعد از واکسیناسیون اولیه، تصمیم‌گیری در مورد ایمونیزاسیون پرسنل درمانی را به هنگام صدمات شغلی دشوار می‌سازد، لذا به نظر می‌رسد بررسی تیتراژ *Anti HBs* یک تا سه ماه بعد از اتمام واکسیناسیون اولیه جهت اطمینان از پاسخ‌دهی به واکسن در پرسنل درمانی، ضروری باشد.

حاضر سطح سرمی آنتی‌بادی و مدت زمان گذشته از آخرین دوز واکسن ارتباط معنی‌دار آماری مشاهده گردید. در مطالعه شریفی تأثیر واکسن در کسانی که کمتر از یک سال از آخرین واکسن آنها می‌گذشت ۸۰/۲ درصد و در افرادی که بیش از سه سال فاصله وجود داشت ۱۹/۶ درصد به دست آمد که نشان می‌داد با گذشت زمان سطح سرمی به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد (۳). در مطالعه *Lemon* روی مردان همجنس‌باز واکسینه شده، آنتی‌بادی ۱۵ درصد افراد بعد از گذشت ۵ سال غیرقابل اندازه‌گیری بود (۸). تیتراژ آنتی‌بادی *Anti HBs* با گذشت زمان بعد از واکسیناسیون افت می‌کند (۱۲، ۱۳).

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه آنتی‌بادی *Anti HBs* در اکثریت پرسنل

### References:

- ۱- ابراهیمی دریانی ناصر. هپاتیت ویروسی و اتوایمیون. چاپ اول. تهران: موسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده، نشر طبیب. ۱۳۷۸، صفحه ۱۶.
- 2- Hiroshi Kawai. Stephen M. Acute vital hepatitis. In: Mandell Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. USA: Churchill Livingstone: 2005. 1674-1675.
- ۳- شریفی محمدرضا، قریشیان سید محمود. ارزیابی اثر واکسیناسیون هپاتیت B پرسنل بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد. *مجله دانشگاه علوم پزشکی یزد* ۱۳۸۱: سال پنجم، شماره ۱: صفحه ۱۰.
- ۴- حاجی‌باقری کتایون، رحیمی آرش، منصوری فر شهرام. بررسی سطح سرمی آنتی‌بادی ضد آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B (*Anti HBs*) و عوامل مرتبط با آن در پرسنل واکسینه شده بیمارستان توحید سنج. *مجله دانشگاه علوم پزشکی کردستان*. ۱۳۸۰: سال پنجم، شماره بیستم: صفحات ۵۴ تا ۵۶.
- ۵- لامعی ابوالفتح، صادقی علی. ایمونونسیتی واکسن هپاتیت B در شیرخواران و بالغین جوان و سالم. *مجله دانشگاه علوم پزشکی ارومیه* ۱۳۸۱: سال نهم، شماره اول و دوم: صفحات ۱۱ تا ۱۷.
- 6- Lok A. Li X. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implication in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988; 8: 766-770.
- 7- Shaw EF. Guess HA. Roets JM. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccine. *New Engl Med* 1989; 7: 425-430.
- 8- Lemon SM. Thomas DI. Vaccines to prevent viral hepatitis. *New Engl Med* 1997; 336: 196-201.
- 9- Shapiro CN. Margolis HS. Impact of hepatitis B virus infection on women and children. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6: 75-91.
- ۱۰- مصطفوی زاده کامیار، صالحی حسن. سطح آنتی‌بادی سطحی ویروس هپاتیت B به دنبال واکسیناسیون بعد از یک دوره ۶-۵ ساله در کودکان تازه وارد به دبستان در شهرستان شهرکرد. *مجله پژوهش در علوم پزشکی اصفهان* ۱۳۸۲: سال ششم، شماره سوم: صفحات ۱۹۴ تا ۱۹۶.
- 11- Minana JS. Ganuza MG. Millian PF. Fernandez MP. Hepatitis B vaccine immunoresponsiveness in adolescents: a revaccination proposal after primary vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 103-106.
- 12- Hadler SC. Francis DP. Maynard JE. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-214.
- 13- Poland GA. Hepatitis B immunization in health care workers, dealing with vaccine nonresponse. *Am J Prev Med* 1998; 15: 73-77.