

## The evaluation of immunization against hepatitis B vaccine among the health staff of Kashan University of Medical Sciences during 2012-2013

Afzali H<sup>1</sup>, Sharif MR<sup>2</sup>, Taghavi-Ardakani A<sup>3</sup>, Momen-Heravi M<sup>1</sup>, Salehi M<sup>4\*</sup>, Jarchi A<sup>4</sup>

1- Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R, Iran.

2- Trauma Research Center, Shahid-Beheshti Hospital, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R, Iran.

3- Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

4- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R, Iran.

Received October 2, 2013; Accepted December 21, 2013

### Abstract:

**Background:** Hepatitis B infection is a major public health problem worldwide. An important way to prevent hepatitis infection, especially among the high-risk populations including healthcare workers is vaccination. So, this study was conducted to evaluate the post- vaccination immunologic response of health staff in Kashan University of Medical Sciences during 2012-2013.

**Materials and Methods:** A cross-sectional descriptive study was performed on 227 staff randomly selected from the ones received the last dose of vaccine three months ago. Their blood samples were tested for Anti-HBs and Anti-HBc using the ELISA and RAPID tests, respectively.

**Results:** Among 227 subjects, 167(75.6%) cases were female and 56 (24.4%) male (mean age, 31.35±7.85 years). Ninety-five percent of the women responded to the vaccine (10.8% hypo-response; 14.4% intermediate-response and 70.1% hyper-response). On the other hand, 95.3% of the men responded to the vaccine (20.4% hypo-response, 20.4% intermediate-response and 55.6% hyper-response).

**Conclusion:** The results of this study reveal the appropriate immune responses to vaccine one year after the vaccination. Although among the subjects the immunologic response to vaccine after one period of vaccination has not been 100%, the current protocol for hepatitis B vaccine yields the remarkable response.

**Keywords:** Hepatitis B, Immunity level, Vaccination

\* Corresponding Author.

Email: ms20066@yahoo.com

Tel: 0098 913 898 1348

Fax: 0098 31 5554 8900

Conflict of Interests: No

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences August, 2014; Vol. 18, No 3, Pages 253-259*

Please cite this article as: Afzali H, Sharif MR, Taghavi-Ardakani A, Momen-Heravi M, Salehi M, Jarchi A. The evaluation of immunization against hepatitis B vaccine among the health staff of Kashan University of Medical Sciences during 2012-2013. *Feyz* 2014; 18(3): 253-9.

# ارزیابی میزان پاسخ ایمنی نسبت به واکسن هیپاتیت B در پرسنل درمانی دانشگاه علوم پزشکی کاشان طی سال ۱۳۹۱

حسن افضلی<sup>۱</sup>، محمدرضا شریف<sup>۲</sup>، عباس تقوی اردکانی<sup>۳</sup>، منصوره مومن هروی<sup>۱</sup>، مهدی صالحی<sup>\*۴</sup>، عالمه جارچی<sup>۴</sup>

## خلاصه:

سابقه و هدف: هیپاتیت B یکی از مشکلات سلامت عمومی در سراسر جهان است. مهم‌ترین راه برای جلوگیری از آن به‌خصوص بین افراد با ریسک بالا، واکسیناسیون است. در این مطالعه میزان ایمنی نسبت به واکسن در پرسنل درمانی دانشگاه علوم پزشکی کاشان در سال ۱۳۹۱ بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی مقطعی بر روی ۲۲۷ نفر از پرسنل درمانی انجام شد. نمونه‌ها به‌صورت تصادفی و از میان پرسنلی که حداقل ۳ ماه از دریافت آخرین دوز واکسن هیپاتیت B آنها گذشته بود، انتخاب شدند. نمونه‌های سرمی افراد از نظر تیترا Anti-HBs با روش ELISA و Anti-HBc با روش RAPID مورد آزمایش قرار گرفت.

نتایج: از ۲۲۷ نفر افراد مورد مطالعه ۵۴ نفر (۲۴/۴ درصد) مرد و ۱۶۷ نفر (۷۵/۶ درصد) زن با میانگین سنی  $31/35 \pm 7/85$  بودند. فراوانی افراد پاسخ‌دهنده به واکسن در جنس زن ۹۵/۳ درصد بود که ۱۰/۸ درصد دارای پاسخ کم، ۱۴/۴ درصد دارای پاسخ متوسط و ۷۰/۱ درصد با پاسخ بالا بودند. از طرف دیگر در مردان فراوانی افراد پاسخ‌دهنده به واکسن ۹۵/۳ درصد بود که ۲۰/۴ درصد دارای پاسخ کم، ۲۰/۴ درصد دارای پاسخ متوسط، ۵۵/۶ درصد با پاسخ بالا بودند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه نشان می‌دهد که پاسخ مناسبی به واکسن به‌خصوص بعد از یک سال از تزریق ایجاد می‌شود. بنابراین پروتکل کنونی جهت واکسیناسیون هیپاتیت B با پاسخ مناسبی همراه بوده، هرچند پس از یک دوره واکسیناسیون کامل، پاسخ به واکسن ۱۰۰ درصد نبوده است.

واژگان کلیدی: هیپاتیت B، سطح ایمنی، واکسیناسیون

دو ماهنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۳، صفحات ۲۵۳-۲۵۹

## مقدمه

ناقلین رخ می‌دهد و ۸۰ درصد موارد کارسینوم هیپاتوسلولار به این ویروس نسبت داده می‌شود، تنها راه پیشگیری موثر از ابتلا به عفونت هیپاتیت B و در نتیجه جلوگیری از ابتلاء به بیماری‌های مزمن ناشی از آن واکسیناسیون هیپاتیت B است [۳،۲]. پیشگیری از بیماری به طریقه فعال با تزریق واکسن و به‌صورت غیرفعال با تجویز ایمونوگلوبولین اختصاصی امکان‌پذیر است [۴]. جهت کاستن و یا پیشگیری از عوارض این بیماری، سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۱ برنامه‌ریزی انجام واکسیناسیون فعال با HBV را در برنامه واکسیناسیون همگانی همه کشورها پیشنهاد کرده است [۵]. در حال حاضر تزریق واکسن هیپاتیت B در نوبت‌های ۰، ۲ و ۶ ماهگی جهت نوزدان، و ۰، ۱ و ۶ ماهگی جهت گروه‌های پرخطر (جراحان، دندانپزشکان، و پرستاران) انجام می‌شود [۶]. ملاک ایجاد ایمنی در واکسیناسیون با HBV پیدایش غلظت مناسب آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن s (anti HBs antibody) در سرم می‌باشد. هرچه غلظت آنتی‌بادی تولیدی بیشتر باشد، ایمنی حاصله مناسب‌تر خواهد بود. پاسخ افراد مختلف به واکسن به‌صورت: عدم پاسخ (Non-response)، پاسخ ناکافی (Hypo-response) و پاسخ مناسب (Adequate response) می‌باشد [۸،۷]. طول دوران ایمنی حاصل از یک سری کامل واکسیناسیون

هیپاتیت B یک بیماری ویروسی با گسترش جهانی می‌باشد. در حال حاضر پیش بینی می‌شود که حدود ۲ میلیارد نفر از جمعیت دنیا دچار این عفونت شده باشند و از این تعداد حدود ۳۵۰ میلیون نفر ناقل ویروس هیپاتیت B بوده و خطر عواقب بدخیمی نظیر سیروز کبدی و سرطان اولیه کبد در آنها بالا می‌باشد [۱]. کارسینوم هیپاتوسلولار یکی از ۱۰ علت شایع سرطان در جهان است [۲]. شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد رابطه علتی خاصی بین ویروس هیپاتیت B و کارسینوم هیپاتوسلولار وجود دارد که ناشی از پیشرفت هیپاتیت مزمن و سیروز است که این مسئله در ۲۵ درصد

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات تروما، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> دانشیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۴</sup> دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## \* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب رواندی، دانشگاه علوم پزشکی

تلفن: ۰۹۱۳۸۹۸۱۳۴۸ | دورنویس: ۰۳۱ ۵۵۵۴۸۹۰۰

پست الکترونیک: ms20066@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۱۰ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۹/۳۰

افرادی که تحت پروتکل استاندارد واکسینه شده‌اند و اکنون در بازه‌های زمانی مختلف از آخرین تلقیح می‌باشند، مورد مطالعه قرار دهیم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی مقطعی که روی ۲۲۷ نفر از پرسنل درمانی شاغل در بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی کاشان که در سال ۱۳۹۱ مشغول به کار بودند و دوره‌ی کامل واکسیناسیون هپاتیت را دریافت داشته و حداقل ۳ ماه از آخرین دوز دریافت واکسن گذشته بود، انجام شد. لیست پرسنل شاغل در بیمارستان شهید بهشتی از واحد بهداشت بیمارستان تهیه شده و نمونه‌ها از میان ۴۰۰ پرسنل درمانی بیمارستان به صورت تصادفی انتخاب شدند. با توجه به کمترین میزان پاسخ‌دهی به واکسن در مطالعات انجام شده مشابه [۱۹] و  $a = 5\%$  و  $p = 68\%$  و  $q = 32\%$  و  $d = 4\%$  حجم نمونه اولیه ۵۲۲ به دست آمد که با احتساب ضریب جامعه محدود و تعداد کل پرسنل شاغل (۴۰۰ نفر) حجم نمونه نهایی ۲۲۷ نفر محاسبه گردید. معیار ورود به مطالعه شامل دریافت پروتکل استاندارد (یک دوره کامل واکسیناسیون هپاتیت شامل سه دوره‌ی ۰ و ۱ و ۶)، گذشتن حداقل ۳ ماه از آخرین تلقیح، پر کردن رضایت‌نامه، عدم وجود نقص ایمنی یا استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو، عدم انجام کموتراپی یا رادیوتراپی، Anti-HBc منفی در طی نتایج (به علت تداخل در نتیجه‌گیری میزان پاسخ به واکسیناسیون) و عدم ابتلا به بیماری هپاتیت بود. پس از توجیه افراد و کسب رضایت‌نامه، ۳ سی سی نمونه خون گرفته شد و پس از جداسازی سرم، نمونه‌ها در دمای  $-20^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی‌گراد نگه داری شدند. بعد از آن تمامی نمونه‌های سرمی از نظر تیتراژ Anti-HBs با روش ELISA با استفاده از کیت HBS-Ab EIA-96 شرکت PARAMEX LABO Diagnostic INC اندازه‌گیری شدند و Anti-HBc با روش RAPID بررسی شد. نتایج به صورت: افراد با تیتراژ کمتر از ۲ IU/L (افراد بدون مصونیت)، افراد با تیتراژ بین ۲-۱۰ IU/L (افراد نیمه مصون) افراد با تیتراژ بیشتر از ۱۰ IU/L (افراد مصون) بر مبنای کاتالوگ کیت مذکور گزارش گردیدند. برای تحلیل داده‌ها و مقایسه میانگین تیتراژ آنتی بادی در دو گروه از آزمون  $t$  مستقل و در صورت لزوم از معادل ناپارامتری آن (آزمون من ویتنی یو) استفاده شد. برای مقایسه میانگین تیتراژ بیش از دو گروه از آزمون ANOVA و در صورت لزوم از معادل ناپارامتری آن استفاده شد. برای بررسی ارتباط متغیرهای طبقه‌ای از آزمون مجذور کای و در صورت نیاز از آزمون فیشر استفاده شد.

HBV به تیتراژ آنتی‌بادی حاصل از آن و طول زمان پایداری تیتراژ در غلظت بالاتر از حد ایمنی بخش سرم بستگی دارد [۹-۱۲]. در یک مطالعه انجام شده بر روی ۱۵۴ دانشجوی پزشکی و رزیدنت در کرمان و بر اساس اندازه‌گیری تیتراژ anti-HBsAb محققین به این نتیجه رسیدند که در سال اول پاسخ مطلوب ۹۴ درصد بوده است، ۲-۵ سال بعد میزان پاسخ مطلوب ۷۸ درصد بود و در ۵-۱۰ سال بعد میزان پاسخ مطلوب به ۵۰ درصد رسید. در این مطالعه مشخص شد که میزان تیتراژ Ab تولید شده با گذشت زمان ارتباط دارد [۱۳]. Bennett و همکارانش نشان دادند که برای افراد بالای ۵۰ سال که سطح HBsAb پایین بعد از واکسیناسیون دارا می‌باشند تزریق نوبت چهارم واکسن می‌تواند سبب پاسخ ایمنی-لوژیک بهتر شود [۱۴]. هم‌چنین، در یک مطالعه دیگر نشان داده شده است که تزریق سه نوبت واکسن هپاتیت B در افراد بالغ از لحاظ ایمنوژنیسته بسیار موثر می‌باشد و در افراد جوان پاسخ بهتری نسبت به واکسن ایجاد می‌شود [۱۵]. در مطالعه دیگری با موضوع پاسخ ایمنی به واکسیناسیون هپاتیت B در میان ۸۶ دانشجوی دندان‌پزشکی در همدان این نتایج به دست آمد: در افراد با سن ۳۵ سال یا بالاتر احتمال عدم پاسخ به افراد جوان‌تر بیشتر است؛ احتمال پاسخ مطلوب در زنان به مردان بیشتر است؛ در افراد با وزن ۶۰ کیلوگرم یا بالاتر احتمال عدم پاسخ بیشتر است و در افراد سیگاری شانس ایمنی مطلوب نسبت به غیر سیگاری‌ها کمتر است [۱۶]. میزان ایمنی با افزایش سن به خصوص در افراد بیشتر از ۵۰ سال کاهش پیدا می‌کند و درصد عدم پاسخ به واکسیناسیون در مردان بیشتر از زنان است [۱۷]. بنابراین به نظر می‌رسد بررسی فاکتورهای تاثیر گذار روی تیتراژ آنتی‌بادی مثل سن، جنس، نژاد، بیماری زمینه‌ای، مصرف سیگار و میزان توده بدنی (BMI)، نقص ایمنی، کموتراپی، پیوند اعضا، استرس، نارسایی کبدی، بیان HLA-DR3, DR4, DQ2 و فقدان آلل HLA-A2 و تیتراژ Ab در این گروه لازم باشد [۱۸-۱۶]. از آنجایی که میزان عدم پاسخ به واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B بین ۳۲-۵ درصد گزارش شده است، بررسی میزان سطح آنتی‌بادی بر علیه ویروس هپاتیت B لازم بوده و با توجه به اینکه سطح سرمی Anti HBS به مرور زمان کاهش می‌یابد، چالشی که هم اکنون وجود دارد، لزوم یا عدم لزوم تجویز دوز یادآور واکسن در افراد با سیستم ایمنی طبیعی به خصوص در افراد پرخطر مثل دانشجویان پزشکی و پرسنل درمانی است که در معرض خطر مواجهه با ویروس هپاتیت B می‌باشند. با توجه به مسائل بیان شده و اهمیت سطح ایمنی در افراد مذکور که دارای برخوردهای مداوم با افراد مشکوک هستند، در این مطالعه بر آن شدیم که سطح سرمی Anti HBS را در

## نتایج

در بررسی شاخص‌های مرکزی و پراکندگی سن، قد، وزن، BMI، مصرف سیگار، داشتن بیماری، و HBsAb در پرسنل درمانی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، متوسط وزن افراد مورد مطالعه ۶۶/۱۰ کیلوگرم، میانگین BMI ۲۴/۰۱ و میانگین سطح HBsAb ۲۳۷/۰۳ واحد در میلی لیتر سرم بود که هیچ‌گونه رابطه معنی‌داری میان متغیرهای ذکر شده با HBsAb وجود نداشت (جداول شماره ۲ و ۳).

مطالعه حاضر بر روی ۲۲۷ نفر با میانگین سنی ۳۱/۳۵±۷/۸۵ سال انجام شد که از این تعداد ۶ نفر به علت مثبت شدن HbC Ab و تداخل در نتیجه‌گیری میزان پاسخ به واکسینا-سیون از مطالعه حذف شدند. ۵۴ نفر (۲۴/۴ درصد) از افراد مورد مطالعه مذکر و ۱۶۷ نفر (۷۵/۶ درصد) نفر مونث بودند. ۴/۱ درصد افراد سابقه مصرف سیگار را ذکر می‌کردند و هم‌چنین ۳/۷ درصد از افراد مورد مطالعه دارای سابقه بیماری (کبدی و ریوی) بودند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۲- شاخص‌های مرکزی و پراکندگی سن، قد، وزن،

HBsAb.BMI در افراد مورد مطالعه	
شاخص	$\bar{X} \pm SD$
سن (سال)	۳۱/۳۵±۷/۸۵
قد (سانتی متر)	۱۶۵/۵۲±۸/۲۵
وزن (Kg)	۶۶/۱۰±۱۲/۵۵
BMI	۲۴/۰۱±۳/۴۷
HBsAb (IU/ml)	۲۳۷/۰۳±۱۷۷/۰۲

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی جنس، سابقه مصرف سیگار و وجود

بیماری زمینه‌ای در افراد مورد مطالعه		
متغیر	تعداد (درصد)	
جنس	مرد	۵۴ (۲۴/۴)
	زن	۱۶۷ (۷۵/۶)
سابقه مصرف سیگار	دارد	۹ (۴/۱)
	ندارد	۲۱۲ (۹۵/۹)
وجود بیماری	کبدی	۴ (۱/۸)
	ریوی	۲ (۱/۳)
	ندارد	۲۱۴ (۹۶/۸)

جدول شماره ۳- شاخص‌های مرکزی و پراکندگی تیتراژ HBsAb بر حسب سن، جنس، BMI، مصرف سیگار، بیماری، مدت زمان گذشته از آخرین

تلقیح در افراد مورد مطالعه

P	$\bar{X} \pm SD$	متغیرها	HBsAb
۰/۴۸	۲۴۲/۹۷±۱۷۶/۶۷	۲۰-۳۰	سن
	۲۳۸/۷۵±۱۵۹/۴۲	۳۱-۴۰	
	۱۵۱/۸۰±۱۷۷/۶۴	۴۱-۵۰	
	۲۳۰/۸۶±۲۹۲/۲۷	>۵۰	
۰/۲۶۲	۲۱۳/۵۰±۱۷۹/۱۸	مرد	جنس
	۲۴۴/۶۴±۱۷۶/۱۸	زن	
۰/۸۶	۲۴۶/۵۹±۱۵۶/۹۴	<۲۰	BMI
	۲۲۸/۴۹±۱۸۸/۱۶	۲۰-۲۵	
	۲۴۲/۸۹±۱۷۳/۷۱	۲۵-۳۰	
	۲۵۶/۸۳±۱۳۹/۴۹	>۳۰	
۰/۸۷	۲۴۵/۱۸±۲۲۸/۰۶	دارد	سیگار
	۲۳۵/۸۳±۱۷۵/۱۷	ندارد	
۰/۳۳۶	۳۰۰/۵۷±۱۱۹/۴۱	دارد	بیماری (کبدی و ریوی)
	۲۳۴/۸۴±۱۷۸/۸۱	ندارد	
۰/۱۱	۲۹۳/۶۴±۱۹۹/۹۰	۳-۱۲	مدت زمان گذشته از آخرین تلقیح (ماه)
	۲۵۹/۸۱±۱۶۸/۳۸	۱۳-۶۰	
	۲۰۱/۸۷±۱۷۲/۱۸	۶۱-۱۲۰	
	۲۴۷/۱۰±۲۰۳/۲۳	> ۱۲۰	

جدول شماره ۴- توزیع فراوانی پاسخ به واکسن بر حسب سطح سرمی HBsAb بر اساس سن در پرسنل درمانی زن مورد مطالعه

وضعیت پاسخ	سن (سال)				جمع
	>۵۰	۴۱-۵۰	۳۱-۴۰	۲۰-۳۰	
<۱۰	۱ (۱۶/۷)	۰	۲ (۴/۳)	۵ (۴/۶)	۸ (۴/۸)
بدون پاسخ	۱ (۱۶/۷)	۰	۲ (۴/۳)	۵ (۴/۶)	۸ (۴/۸)
۱۰-۵۰	۱ (۱۶/۷)	۱ (۲۰)	۴ (۸/۵)	۱۲ (۱۱)	۱۸ (۱۰/۸)
پاسخ کم	۱ (۱۶/۷)	۱ (۲۰)	۴ (۸/۵)	۱۲ (۱۱)	۱۸ (۱۰/۸)
۵۱-۱۰۰	۰	۰	۸ (۱۷)	۱۶ (۱۴/۷)	۲۴ (۱۴/۴)
پاسخ متوسط	۰	۰	۸ (۱۷)	۱۶ (۱۴/۷)	۲۴ (۱۴/۴)
>۱۰۰	۴ (۶۶/۷)	۴ (۸۰)	۳۳ (۷۰/۲)	۷۶ (۶۹/۷)	۱۱۷ (۷۰/۱)
پاسخ بالا	۴ (۶۶/۷)	۴ (۸۰)	۳۳ (۷۰/۲)	۷۶ (۶۹/۷)	۱۱۷ (۷۰/۱)
جمع	۶	۵	۴۷	۱۰۹	۱۶۷

$P=۰/۷۸$

جدول شماره ۵- توزیع فراوانی پاسخ به واکسن بر حسب سطح سرمی HBsAb بر اساس سن در پرسنل درمانی مرد مورد مطالعه

وضعیت پاسخ	سن (سال)				جمع
	>۵۰	۴۱-۵۰	۳۱-۴۰	۲۰-۳۰	
<۱۰	۰	۰	۱ (۴/۵)	۱ (۴/۲)	۲ (۳/۷)
بدون پاسخ	۰	۰	۱ (۴/۵)	۱ (۴/۲)	۲ (۳/۷)
۱۰-۵۰	۲ (۶۶/۷)	۳ (۶۰)	۳ (۱۳/۶)	۳ (۱۲/۵)	۱۱ (۲۰/۴)
پاسخ کم	۲ (۶۶/۷)	۳ (۶۰)	۳ (۱۳/۶)	۳ (۱۲/۵)	۱۱ (۲۰/۴)
۵۱-۱۰۰	۰	۲ (۴۰)	۳ (۱۳/۶)	۶ (۲۵)	۱۱ (۲۰/۴)
پاسخ متوسط	۰	۲ (۴۰)	۳ (۱۳/۶)	۶ (۲۵)	۱۱ (۲۰/۴)
>۱۰۰	۱ (۳۳/۳)	۰	۱۵ (۶۸/۲)	۱۴ (۵۸/۳)	۳۰ (۵۵/۶)
پاسخ بالا	۱ (۳۳/۳)	۰	۱۵ (۶۸/۲)	۱۴ (۵۸/۳)	۳۰ (۵۵/۶)
جمع	۳	۵	۲۲	۲۴	۵۴

$P=۰/۰۴$

درصد با پاسخ بالا بودند. بیشترین فراوانی پاسخ در رده سنی بالای ۴۰ سال بوده و بیشترین فراوانی افراد بدون پاسخ در رده سنی ۳۱ تا ۴۰ سال بود. بین توزیع فراوانی پاسخ به واکسن بر حسب سطح سرمی HbsAb بر اساس سن در جنس مذکر رابطه معنی دار به دست آمد ( $P=۰/۰۴$ ) (جدول شماره ۵).

#### بحث

در این مطالعه ۲۲۱ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که از این تعداد ۵۴ نفر (۲۴/۴ درصد) مرد و ۱۶۷ نفر (۷۵/۶ درصد) زن بودند و ۳/۷ درصد مردان و ۴/۸ درصد زنان در گروه بدون پاسخ قرار داشتند. در بین افراد مورد مطالعه ۴/۵ درصد بدون پاسخ و ۹۵/۵ درصد در گروه پاسخ قرار داشتند. عبدالسلامی و همکاران در مطالعه خود که بر روی ۸۶ دانشجوی رشته دندانپزشکی انجام شد ذکر کردند که ۹۳ درصد جزو گروه پاسخ و ۷ درصد بدون

مورد توزیع فراوانی پاسخ به واکسن بر حسب سطح سرمی HBsAb بر اساس سن در جنس مونث فراوانی افراد بدون پاسخ ۴/۸ درصد و فراوانی افراد پاسخ دهنده به واکسن ۹۵/۳ درصد بود که ۱۰/۸ درصد دارای پاسخ کم، ۱۴/۴ درصد دارای پاسخ متوسط و ۷۰/۱ درصد با پاسخ بالا بودند. بیشترین فراوانی افراد با پاسخ ۱۰۰ درصد در رده سنی ۴۱ تا ۵۰ سال بوده و بیشترین فراوانی افراد بدون پاسخ در رده سنی بالای ۵۰ سال بود. بین توزیع فراوانی پاسخ به واکسن بر حسب سطح سرمی HBsAb بر اساس سن در جنس مونث رابطه معنی داری وجود نداشت ( $P=۰/۷۸$ ) (جدول شماره ۴). در بررسی توزیع فراوانی سطح سرمی HBsAb بر حسب سن در جنس مذکر در پرسنل درمانی دانشگاه علوم پزشکی کاشان فراوانی افراد بدون پاسخ ۳/۷ درصد و فراوانی افراد پاسخ دهنده به واکسن ۹۵/۳ درصد بود که ۲۰/۴ درصد دارای پاسخ کم، ۲۰/۴ درصد دارای پاسخ متوسط، و ۵۵/۶

پاسخ بودند [۲۰] و در مطالعه قنایی و همکاران ۹۵/۱ درصد جزو گروه پاسخ و ۴/۹ درصد بدون پاسخ بودند [۲۱] که این تفاوت در یافته‌های بین مطالعات می‌تواند ناشی از گروه سنی متفاوت باشد. در تفکیک سنی بر اساس جنس بیش‌ترین فراوانی پاسخ در جنس مونث و مذکر در سنین ۲۰-۳۰ سال بود. این رابطه در جنس مذکر معنی‌دار شد ( $P=0/04$ ). قنایی و همکارانش نشان دادند که با افزایش سن میزان پاسخ به واکسن کاهش می‌یابد [۲۱]. عبدالسلامی و همکاران نیز نشان دادند که افراد بالای ۳۵ سال دارای پاسخ ضعیف‌تری به واکسن هستند [۲۰] که هم‌سو با مطالعه حاضر است. در یک مطالعه‌ی دیگر که بر روی دانشجویان دندان پزشکی انجام شده است نشان داده شد که رابطه آماری معنی‌داری بین وضعیت تیترا anti-HBS با سن واکسیناسیون وجود ندارد [۲۲]. طبق نتایج حاصل از این بررسی بیشترین افرادی که پاسخ به واکسن داشتند دارای BMI ۲۰-۲۵ بودند ولی رابطه‌ی معنی‌داری بین BMI و HBSAb یافت نشد ( $P=0/86$ ). در مطالعه عبد-السلامی و همکاران با توجه به ارتباط BMI و HBSAb، چاقی به‌عنوان فاکتوری که می‌تواند پاسخ‌دهی به واکسن را کاهش دهد بیان شده است به‌طوری‌که بیشتر افراد بدون پاسخ در گروه BMI > ۲۵ قرار داشتند. این در حالی است که قنایی و همکاران نیز مشابه مطالعه حاضر رابطه معنی‌داری بین BMI و HBSAb یافت نکردند [۲۰]. Chowkm و همکارانش نیز در مطالعه خویش ذکر کردند که با افزایش چاقی میزان پاسخ به واکسن کاهش می‌یابد [۴]. در این مطالعه بیش‌ترین میزان پاسخ در افراد غیرسیگاری بود، ولی بین مصرف سیگار و پاسخ به واکسن رابطه معنی‌داری وجود نداشت که می‌تواند ناشی از تعداد کم افراد سیگاری در پرسنل درمانی و عدم امکان ارزیابی کامل این متغیر باشد. قنایی و عبدالسلامی در زمینه‌ی پاسخ ایمنی در مقابل واکسیناسیون دریافتند که پاسخ ایمنی در سیگاری‌ها کمتر از غیرسیگاری‌ها است [۲۱، ۲۰]. در مطالعه حاضر بیشترین فراوانی پاسخ در افراد فاقد بیماری زمینه‌ای بوده است؛ هر چند بین وجود بیماری زمینه‌ای و پاسخ به واکسن رابطه معنی‌داری وجود نداشت. قنایی و همکاران نیز در مطالعه خویش رابطه معنی‌داری را بین وجود بیماری زمینه‌ای و پاسخ به واکسن نیافتند که این نتیجه هم‌سو با مطالعه حاضر است. Chowkm و همکاران در مطالعه خویش وجود بیماری زمینه‌ای مزمن را عاملی جهت کاهش پاسخ به واکسن ذکر کردند [۴]. این تفاوت با مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از جمعیت جوان مورد مطالعه و عدم وجود بیماری‌های مزمن در جوانی و تعداد کم نمونه افراد با بیماری زمینه‌ای باشد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که با گذشت زمان فراوانی افراد پاسخ‌دهنده کاهش می‌یابد؛ هر چند

تا ۵ سال پس از واکسن پاسخ مناسبی وجود داشته است؛ البته رابطه معنی‌داری بین این دو در این مطالعه وجود نداشت. این نتایج نشان می‌دهد با افزایش زمان تا مدت ۵ سال تعداد افراد با پاسخ مناسب افزایش می‌یابد و سپس پاسخ کاهش می‌یابد. درویش مقدم و همکارانش نشان دادند که اکثر افراد بدون پاسخ با تیترا > ۱۰ در فاصله‌ی زمانی ۵-۱۰ سال بعد از آخرین تلقیح بوده‌اند [۲۳] و این یافته هم‌سو با مطالعه حاضر است. بهاروند و همکاران در مطالعه خویش رابطه معنی‌داری بین واکسن و زمان سپری شده نیافتند [۲۲]. در این مطالعه پاسخ مناسب (> ۱۰۰) در ۷۰/۱ درصد زنان ( $244/64 \pm 176/18$ ) و در ۵۵/۶ درصد مردان ( $179/18 \pm 213/50$ ) وجود داشت و پاسخ‌دهی به واکسن در جنس مونث بیش از مذکر بود، ولی رابطه‌ی معناداری بین جنس و سطح HBSAb یافت نشد. قنایی و همکارانش در مطالعه خویش نشان دادند که زنان به‌طور مشخص پاسخ ایمنی بالاتری نسبت به مردان دارند [۲۱]. در سایر مطالعات نیز نشان داده شده است که تعداد افراد بدون پاسخ در بین مردان بیشتر است [۲۴، ۲۰]. بررسی کلیه افراد با زمان‌های متفاوت سپری شده از آخرین دوز واکسن در یک مقطع زمانی نشان می‌دهد که پاسخ مناسبی به واکسن به‌خصوص بعد از یک سال از تزریق ایجاد می‌شود. بنابراین پروتکل کنونی جهت واکسیناسیون هپاتیت B، با پاسخ مناسبی همراه بوده، هر چند پس از یک دوره واکسیناسیون کامل، پاسخ به واکسن ۱۰۰ درصد نمی‌باشد. به‌علاوه، در افرادی که تیترا آنتی‌بادی پس از ۵ سال کاهش یافته و دوز یادآور دریافت کرده‌اند، میزان پاسخ به واکسن به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. با توجه به نتایج به‌دست آمده در این مطالعه، تمام پرسنل مراقبت‌های بهداشتی و کلیه افراد پرخطر، واکسیناسیون علیه هپاتیت B را در سه دوز و با فواصل معین انجام داده و برای اطمینان از اثربخشی واکسن ۲ تا ۴ ماه پس از دریافت آخرین دوز واکسن اقدام به سنجش سطح سرمی آنتی-بادی ضد HBSAg نمایند و افرادی که تیترا آنتی‌بادی آنها منفی ( $10 < \text{IU/mL}$ ) باشد، مجدداً سه نوبت واکسیناسیون انجام دهند. همچنین، توصیه می‌شود تیترا آنتی‌بادی در پرسنل درمانی هر ۵ سال بررسی شده تا در صورت کاهش تیترا با توجه به در معرض خطر بودن این افراد، دوز یادآور تجویز شود. با توجه به فاکتور-های موثر در میزان پاسخ به واکسن در این مطالعه که با سایر مطالعات متناقض است و با در نظرگیری عدم وجود مطالعات کافی در این زمینه توصیه می‌شود، تحقیقاتی در زمینه تاثیر مصرف سیگار، وجود بیماری زمینه‌ای، سن، جنس و BMI در گروه‌هایی با تعداد بیش‌تر صورت گیرد.

## تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی است و با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام یافته است. بدین‌وسیله از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به‌عمل می‌آید.

## نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که پاسخ مناسبی به واکسن به‌خصوص بعد از یک سال از تزریق ایجاد می‌شود. بنابراین، پروتکل کنونی جهت واکسیناسیون هپاتیت B با پاسخ مناسبی همراه بوده، هرچند پس از یک دوره واکسیناسیون کامل، پاسخ به واکسن ۱۰۰ درصد نبوده است.

## References:

[1] Rodriguez-Frias F, Buti M, Taberero D, Homs M. Quasispecies structure, cornerstone of hepatitis B virus infection: Mass sequencing approach. *World J Gastroenterol* 2013; 19(41): 6995-7023.

[2] Zuckerman AJ. Prevention of primary liver cancer by Immunization. *Cancer Detect Prev* 1989; 14(2): 309-15.

[3] Beasley RP. Hepatitis B Immunization strategies. 1988. WHO/EPI/GEN/88.5.

[4] Waston B, West DJ, Chilkatowsky A, Pirecy S, Ioli VA. Persistence of Immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2001 30; 19 (23-24): 3164-8.

[5] World Health Organization, Expanded programme on immunization, Global Advisory Group. *Week Epidemiol Record* 1992; 3: 11-6.

[6] Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XY, Gong J, et al. Long Term efficacy of Plasma – derived hepatitis B vaccine: a is-year fallow – up study among chine se children. *Vaccine* 1999; 17(20-21): 2661-6.

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

[8] 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. 103-69.

[9] Coursaget P, Yvonne B, Gilks WR, Wang CC, Day NE, Chiron JP, et al. Scheduling of revaccination against hepatitis B virus. *Lancet* 1991; 337(8751): 1180-3.

[10] Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000; 355(9203): 561-5.

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

[12] Trivello R, Chiaramonte M, Ngatchu T, Baldo V, Majori S, Moschen ME, et al. 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.

[13] Chadha MS, Arankalle VA. Ten year serological follow up of hepatitis B vaccine recipients. *Indian J*

*Gastroenterol* 2000; 19(4): 168-71.

[14] Bennett RG, Powers DC, Remsburg RE, Scheve A, Clements ML. Hepatitis B vaccination for older adults. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(6): 699-703.

[15] Kulkarni PS, Raut SK, Patki PS, Phadke MA, Jadhav SS, Kapre SV, et al. Immunogenicity at a new, low cost recombinant hepatitis B vaccine derived from hansenula in adults. *Vaccine* 2006; 24(17): 3457-60.

[16] Sherlock S, Dooley J. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 2002. p. 285–300.

[17] Merat S, Malekzadeh R, Rezvan H, Khatibian M. Hepatitis B in Iran. *Arch Iran Med* 2000; 3: 192–201.

[18] Ayerbe MC, Perez-Rivilla A. Assesment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(2): 150-6.

[19] Zamani F, Fallahian F, Hashemi F, Shamsaei Z, Alavian SM. Immune response to hepatitis B vaccine in health-care workers. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22(1): 179-84.

[20] Abdolsamadi HR, Bakianian V, Abdollahzadeh SH, Kashani M, Vahedi M. Immune response to hepatitis B vaccine among dental students. *Iran J Pub Health* 2009; 38(2): 113-8.

[21] Mansour-Ghaneai F, Fallah MS, Jafarshad R, Joukar F, Ale-esmail A, Hoseizadeh M. The Immunologic Response to Anti-Hepatitis B Vaccination among Medical Student of Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran. *Hepatitis Monthly* 2006; 6(2): 63-6.

[22] Baharvand M, Iramloo Z. Survey of anti-HBs titers in vaccinated dental students of Shahid Beheshti University of Medical Sciences in 2002. *Shahid Beheshti Med Sci Univ J Dental Sch* 2004; 21(): 660-53. [in Persian]

[23] Darvish Moghaddam S, Zahedi MJ, Yazdani R. Persistence of immune after hepatitis B vaccination in medical students and residents. *Arch Iran J Med Sci* 2004; 37-40.

[24] Zeeshan M, Jabeen K, Ali AN, Ali AW, Farooqui SZ, Mehraj V, et al. Evaluation of immune response to hepatitis B vaccine in health care workers at a tertiary care hospital in Pakistan: an observational prospective study. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 120.