

## بررسی سطح خونی HBs Anti در کودکان واکسینه شده بر علیه هیپاتیت B مراجعه کننده به بیمارستان کودکان میرکلا شهرستان بابل

دکتر محمدرضا اسماعیلی دوکی<sup>۱</sup>، دکتر فرشته سید کلال<sup>۱</sup>

### چکیده

سابقه و هدف: واکسیناسیون علیه ویروس هیپاتیت B (HBV)، وسیله ای مناسب در پیشگیری از ابتلا به این بیماری است. از آنجائی که تولید HBs متعاقب تزریق این واکسن تحت تأثیر عوامل گوناگون قرار می گیرد، درصدد برآمدیم سطح Ab را در تعدادی از کودکان مراجعه کننده به بیمارستان کودکان میرکلا بابل در ۴ماه اول ۱۳۷۸، که بر اساس برنامه واکسیناسیون رایج در مراکز مختلف واکسینه شده بودند، مشخص نماییم. مواد و روش ها: این تحقیق به صورت یک مطالعه توصیفی - مقطعی در ۱۰۰ کودک زیر ۱سال که حداقل ۳ماه از آخرین دوز واکسن هیپاتیت B آنها براساس کارت واکسیناسیون گذشته بود، انجام شد. برای تیترآز HBs Ab و تعیین HBe Ab ۵۵ دسی سی از خون آنها به آزمایشگاه ارسال شد.

یافته ها: از تعداد ۱۰۰ کودک ۹۷ مسورد در مطالعه قرار گرفتند که ۸۴/۵۴٪ واکسیناسیون کامل و منظم و ۱۵/۴۶٪ آنها واکسیناسیون نامنظم و داشتند. ۸۷/۸٪ کودکان با واکسیناسیون منظم و ۸۶/۷٪ کودکان با واکسیناسیون نامنظم و بطور کلی ۸۷/۶٪ با واکسیناسیون کامل (منظم و نامنظم) تیتر HBs Ab مساوی یا بیشتر از ۱۰ IU/Lit (تیتر محافظت کننده) داشتند که از این تعداد ۲۸/۸٪ تیتر ۱۰ IU/Lit الی ۵۸/۸٪ تیتر مساوی یا بیشتر از ۱۰۰ IU/Lit بودند.

۷۸/۴٪ کودکان نیز تیتر HBs Ab کمتر از ۱۰ IU/Lit داشتند متوسط تیتر HBs Ab در گروه سنی ۱-۲ سال ۳۷۹/۶ IU/Lit و در گروه سنی ۵-۶ سال ۳۴۰ IU/Lit بود.

نتیجه گیری و توصیه ها: سطح HBs Ab محافظت کننده متعاقب واکسیناسیون کامل و منظم در کودکان مورد مطالعه از روند نسبتاً مناسبی (ولی نه کاملاً مطلوب) برخوردار بوده است. برای تعیین عوامل موثر بر تفاوت نتیجه حاصل از این مطالعه با نتیجه مطلوب که در ۹۵٪ موارد تیتر محافظت کننده ایجاد می شود به مطالعات آینده نگری با موارد بیشتر و در مناطق مختلف کشورمان نیازمندیم.

واژگان کلیدی: کودکان، واکسیناسیون، هیپاتیت B، HBs Ab

## مقدمه

هپاتیت B یک مشکل عمده بهداشتی در جهان می باشد. در حال حاضر ۳۰۰ میلیون حامل ویروس هپاتیت B در سطح جهان وجود دارند که در معرض خطر مرگ ناشی از نارسایی کبدی یا کارسینوم هپاتوسلولر می باشند و از طرفی دیگر می توانند منجر به بروز موارد جدید این بیماری شوند (۱). احتمال مزمن شدن بیماری در کودکان زیاد است. این بیماری از شیوع نسبتاً بالایی در ایران برخوردار است. به طوریکه موارد  $HBs Ag^1$  مثبت حدوداً ۶۵-۱/۴ درصد (بطور متوسط حدود ۳٪) است (۲ و ۳). با توجه به مشکلات جسمانی و اقتصادی زیادی که این بیماری به افراد مبتلا و جامعه وارد می کند پیشگیری موثر از آن ثمرات مفیدی را به دنبال خواهد داشت که یکی از این راهها واکسیناسیون عمومی شیرخواران بر علیه هپاتیت B است که در کشور ما در سه دوز در بدو تولد، ۴۵ روزگی و ۹ ماهگی تزریق می شود. برای پی بردن به تأثیر واکسیناسیون هپاتیت B بر اساس برنامه بهداشتی موجود در کشور ما و ارزیابی نتیجه نهایی ارائه این خدمت، درصدد برآمدیم سطح  $HBs Ab^2$  را در کودکان واکسینه شده مشخص نماییم.

## مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی در کودکان زیر ۷ سالگی انجام گرفت که در ۴ ماهه اول سال ۱۳۷۸ به بیمارستان کودکان امیرکلا مراجعه و قبلاً واکسن هپاتیت B را در مراکز مختلف بهداشتی دریافت کرده بودند و

حداقل ۳ ماه نیز از آخرین دوز واکسن آنها می گذشت.

از ۱۰۰ کودکی که به دلایل مختلف به طور سرپائی و یا بستری مراجعه کرده بودند، بعد از توجیه نمودن والدین از اهمیت نتیجه حاصل و کسب رضایت از آنها و معاینه کودکان توسط متخصص اطفال از نظر وجود بیماریهای زمینه ای و مشاهده کارت واکسیناسیون آنها از نظر زمان تزریق واکسن، ۵cc خون لخته در شرایط مناسب برای تیتراژ  $HBs Ab$  و تعیین  $HBs Ab$  به آزمایشگاه شد که به روش  $ELISA^1$  و با استفاده از کیت  $RAAIM$  توسط فرد ماهر انجام شد.

## یافته ها

از ۱۰۰ کودک زیر ۷ سال واکسینه شده علیه هپاتیت B دو مورد به علت  $HBc Ab$  مثبت و یک مورد به علت اشکال تکنیکی از مطالعه حذف و از ۹۷ مورد باقیمانده ۴۵ نفر (۴۶/۶٪) دختر و ۵۲ نفر (۵۳/۶٪) پسر بودند. ۸۲ مورد واکسیناسیون منظم (در ماههای ۲-۱۰ ماهگی، ۴-۱ ماهگی و ۱۸-۶ ماهگی بعد از تولد بر اساس کارت واکسینه آنها تزریق شده بود) و ۱۵ مورد واکسیناسیون نامنظم داشتند. بطور کلی از ۹۷ مورد، ۸۵ نفر (۸۷/۶٪) تیتراژ  $HBs Ab$  مساوی یا بیشتر از  $10 IU/Lit$  و ۱۲ مورد (۱۲/۴٪) تیتراژ  $HBs Ab$  کمتر از  $10 IU/Lit$  داشتند از بین آنهایی که تیتراژی بادی آنها مساوی یا بیشتر از  $10 IU/Lit$  بود، ۲۸ کودک تیتراژ بین ۱۰ الی  $100 IU/Lit$  و ۵۷ کودک تیتراژ مساوی یا بیشتر از  $100 IU/Lit$  داشتند.

از ۸۲ کودک که واکسیناسیون منظم داشتند، ۷۲ مورد (۷۸/۸٪) و از ۱۵ کودک با واکسیناسیون

1 - Hepatitis B Surface Antigen

2 - Hepatitis B Surface Antibody

1-Enzyme Linked Immuno sorbent Assay

نتیجه گرفت که در ایجاد سطح **HBs Ab** محافظت کننده پس از واکسیناسیون، فواصل بین سه دوز واکسن تأثیر چندانی ندارد و فواصل طولانی تر بین ۳ دوز در مقایسه با برنامه روتین و منظم واکسیناسیون محافظت مساوی ایجاد می نماید، چنانچه در مطالعات دیگر نیز اینطور بوده است (۶). بنابراین آنچه بیشتر اهمیت دارد تزریق سه دوز واکسن می باشد تا زمان مشخص برای هر دوز و با توجه به اهمیت دوز سوم این دوز باید در زمان مناسب تزریق شود (۶). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه انجام شده در سال ۱۳۷۵ در شهرستان مشهد که در ۱۰۰ کودک ۱۵-۱۲ ماهه واکسینه شده طبق برنامه واکسیناسیون رایج و ۳-۶ ماه بعد از آخرین دوز واکسن در یک مرکز بهداشت و با روش **ELISA** (کیت **Randox**) انجام شده است، مطابقت دارد. طبق این مطالعه ۸۶٪ کودکان آنتی بادی مثبت بوده است (۷). ولی مطالعه با نتایج به دست آمده از مطالعه انجام شده در شهرستان ارومیه که بر روی ۳۹ نوزاد متولد شده در بیمارستان صورت گرفته. میزان تولید **HBs Ab** در یک ماه بعد از آخرین دوز واکسیناسیون انجام شده در ۱۰۰٪ موارد در محدوده تیر محافظت کننده بود که می تواند به دلیل انجام تیتراژ آنتی بادی در سن پائین و تزریق واکسن توسط یک مرکز واحد باشد (۲).

در مطالعه ما تیتراژ آنتی بادی در دختران نسبت به پسران بیشتر بود که نشان دهنده تأثیر جنسیت بر تولید **HBs Ab** است و با سایر مطالعات انجام شده نیز مطابقت دارد (۸، ۲) و روند واکسیناسیون منظم یا نامنظم تأثیری در این نتیجه نداشته است. در بررسی ارتباط سطح **HBs Ab** با متوسط سن کودکان در زمان انجام آزمایش مشخص شد که متوسط سن در گروه با تیتراژ کمتر از  $10 \text{ IU/Lit}$

نامنظم ۱۳ مورد (۸۶٪)، آنتی بادی بالای  $10 \text{ IU/Lit}$  را تولید کردند. متوسط تیتراژ **HBs Ab** در گروه سنی ۱ تا ۲  $379/6 \text{ IU/Lit}$  و در گروه سنی ۶-۵ سال  $340 \text{ IU/Lit}$  بود. در کل جمعیت مورد مطالعه به دنبال واکسیناسیون کامل، در ۸۸/۹٪ دختران و ۸۶/۵۴٪ پسران سطح **HBs Ab** مساوی یا بیشتر از  $10 \text{ IU/Lit}$  بود. در گروه با واکسیناسیون منظم ۹۱/۴٪ دختران و ۸۵/۱٪ پسران تیتراژ **HBs Ab** مساوی یا بالای  $10 \text{ IU/Lit}$  داشتند. متوسط تیتراژ آنتی بادی در کل جمعیت، در دختران  $443 \text{ IU/Lit}$  و در پسران  $307 \text{ IU/Lit}$  بود. در حالی که در گروه با واکسیناسیون منظم تیتراژ آنتی بادی در دختران  $451 \text{ IU/Lit}$  و در پسران  $283 \text{ IU/Lit}$  بود.

در این مطالعه ۱۲ نفر (۱۲/۴٪) بیماری زمینه ای داشتند که در ۱۶/۷٪ موارد تیتراژ **HBs Ab** کمتر از ۱۰ واحد بین المللی در لیتر بود. در مقابل ۱۱/۶٪ کودکان بدون بیماری زمینه ای تیتراژ زیر ۱۰ واحد را دارا بودند.

#### بحث

از ۹۷ کودک مورد مطالعه ۸۷/۸٪ آنها بی که واکسیناسیون هپاتیت B کامل و منظم داشتند. سطح **HBs Ab** محافظت کننده (بیشتر از  $10 \text{ IU/Lit}$ ) داشتند که در مقایسه با نتایج دیگر مطالعات یعنی ۹۵٪ از روند نسبتاً مناسبی برخوردار است. (۵ و ۴) از طرفی فراوانی **HBs Ab** مساوی یا بیشتر از  $10 \text{ IU/Lit}$  در کل بیماران پس از انجام واکسیناسیون کامل و بدون توجه به فواصل زمانی دوز (منظم و نامنظم) ۸۷/۶٪ در کودکان با واکسیناسیون منظم ۸۷/۸٪ و بعد از واکسیناسیون نامنظم ۸۶/۵٪ بوده است که با مقایسه این نتایج با یکدیگر و اختلاف بسیار کم بین آنها می توان چنین

واکسیناسیون کامل و منظم در کودکان این مطالعه، از روند نسبتاً مناسب (یعنی در ۷۸/۸٪ موارد) ولی نه کاملاً مطلوب برخوردار بوده است. در عین حال برای تعیین عوامل موثر بر تفاوت بین این دو به مطالعات آینده نگری با حجم بیشتر و در مناطق مختلف کشورمان نیازمندیم.

### تشکر و قدردانی

از راهنمایی های ارزنده جناب آقای دکتر غلامرضا خانمی و جناب آقای دکتر رضا ملک زاده و از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر مجید شربتداران و آقای محمود حاجی احمدی و کلیه پرسنل بیمارستان کودکان امیرکلا و آزمایشگاه پاستورمتشکریم.

۲/۳ ماه و در گروه با تیتراژ بالای ۱۰۰ IU/Lit، ۳/۴ ماه می باشد بیانگر رابطه عکس بین سن و میزان تیتراژ آنتی بادی است و این مطلب نیز با سایر مطالعات منطبق می باشد (۹،۶،۵،۲). مقایسه میانگین سطح محافظت کننده *HBS Ab* در سن ۲-۱ سالگی و ۶ سالگی بیانگر کاهش مختصر در سن ۶ سالگی است. لذا به نظر می رسد تا حدود ۶ سال بعد از واکسیناسیون هپاتیت *B* در افرادی که در معرض خطر هپاتیت *B* نمی باشند دوز بوستر ضروری نیست. در مطالعه انجام شده در کشور چین بر روی کودکان واکسینه شده علیه هپاتیت *B* با توجه به وجود تیتراژ محافظت کننده کافی تا سن ۱۱ سالگی عدم نیاز به دوز بوستر تا این سن مطرح گردید (۱۰) هرچند که این موضوع مطالعات وسیعتری را در کشور ما می طلبد. با توجه به اینکه انتظار می رود متعاقب سه دوز واکسیناسیون کامل و منظم هپاتیت *B* در ۹۵٪ موارد سطح *HBS Ab* در حد محافظت کننده باشد، وضعیت تولید این آنتی بادی متعاقب

### REFERENCES:

1. Lok AS. Hepatitis B infection: Pathogenesis and management. *Hepatology* 2000; 32(1): 89-97.
2. پاشاپور نادر، گل محمدلو سربه. بررسی اثر حفاظتی واکسن هپاتیت *B* در برنامه واکسیناسیون کشوری. مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۷۸؛ دوره هفدهم، شماره ۲، صفحات ۱۳۱-۱۲۸.
3. رضوان حوری. اپیدمیولوژی و بررسی در ایران. سمپوزیوم بین المللی هپاتیت، مجله گوارش، ۱۳۷۷؛ شماره سیزدهم و چهاردهم، ص ۱۹.
4. Jonas MM. Viral Hepatitis, In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2th ed, Missouri, Mosby, 1996: 1030-35.

5. Cherry JD, Bielsen K, Vargas J. Hepatitis B and D Viruses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Feigin and Cherry Text book of Pediatric Infectious Disease. 4<sup>th</sup> ed, 1994, Pennsylvania Saunders, 1998: 1655-86, 97, 2741-42.
6. Borkowsky W, Krugmans. Viral hepatitis: A,B,C,D and newer hepatitis agents. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). Krugman's Infectious Disease of Children. 10<sup>th</sup> ed, Missouri, Mosby, 1998: 162-165, 169-179,184.
۷. آذرکار زهره. ارزشیابی واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B در کودکان، پایان نامه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، سال ۱۳۷۶.
8. Sherlock S, Dooley J. Disease of the Liver and Biliary System. 10th ed, London, Black Well Science, 1997: 274, 283, 315, 320.
9. Kesler K, Nasenbeny J, Wain Wright R, et al. Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B Vaccination: Results through three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(2): 116-9.
10. Lin-X, Xu-Z, OU-Yang-P. Long term efficacy study of hepatitis B vaccination in newborns; results of 11 years' follow up. *Chung Hua Lin Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1999 ; 20(3): 174-7.