

● مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره نوزدهم، شماره ۵، ص ۴۳۹-۴۳۳، ۱۳۹۱

مقاله پژوهشی

## ایمونی نسبت به واکسن هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بر اساس مدت زمان پس از تزریق واکسن

علی اصغر وحیدی<sup>۱</sup>، علی حسینی نسب<sup>۲،۳\*</sup>، محمدحسین توابی نژاد<sup>۴</sup>، محمدحسین داعی پاریزی<sup>۵</sup>، رضا بهرامی<sup>۵</sup>

### خلاصه

مقدمه: ویروس هپاتیت B از عوامل ایجاد کننده هپاتیت حاد و مزمن است. افراد مبتلا به تالاسمی ماژور به علت بستری های مکرر و دریافت خون، بیشتر مستعد ابتلا به عفونت ناشی از این ویروس می باشند. اطمینان از وجود آنتی بادی بر علیه ویروس مذکور به دنبال واکسیناسیون در این بیماران ضروری است. این مطالعه با هدف تعیین سطح ایمونی نسبت به واکسن هپاتیت B طی زمان سپری شده پس از تکمیل واکسیناسیون در این افراد انجام شده است.

روش: مطالعه بر روی ۴۵۴ بیمار مبتلا به تالاسمی تحت پوشش مرکز بیماری های خاص در شهر کرمان که سه نوبت واکسن هپاتیت B نوع Recombinant را دریافت کرده بودند انجام شد. بر اساس فاصله زمانی از آخرین نوبت واکسیناسیون، کودکان به ۶ گروه ۱ سال، ۲-۱ سال، ۳-۲ سال، ۴-۳ سال، ۵-۴ سال، ۵ سال و بیشتر تقسیم شدند. سطح سرمی آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت بر اساس واحد بین المللی در لیتر (IU/Lit) به سه گروه دارای ایمونی کامل، ایمونی نسبی و فاقد ایمونی تقسیم شدند.

یافته ها: در ۶ گروه فوق به ترتیب ۳/۲۸ درصد، ۳/۳ درصد، ۵/۷ درصد، ۱۹/۱۶ درصد، ۳۳/۳ درصد و ۵۸/۲ درصد افراد فاقد ایمونی بودند.

نتیجه گیری: پس از گذشت ۳ سال از تکمیل واکسیناسیون هپاتیت B در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور، از میزان ایمونی به صورت چشمگیری کاسته می شود. لذا اندازه گیری سطح ایمونی و تزریق دوز یادآور واکسن در این زمان پیشنهاد می شود.

واژه های کلیدی: هپاتیت B، ایمونی، آنتی بادی، تالاسمی ماژور، واکسن

۱- دانشیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- استادیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۳- استادیار کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۴- استاد گروه کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۵- متخصص کودکان

\* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: [ali4221@kmu.ac.ir](mailto:ali4221@kmu.ac.ir)

پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۳/۳

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۱/۲/۲۵

دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۰/۲۹

## مقدمه

در کشور ما حدود ۲۰۰۰۰ نفر مبتلا به تالاسمی ماژور وجود دارد. استان کرمان از نظر ابتلا به این بیماری در ردیف ۱۰ استان اول کشور می‌باشد. از آنجا که بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به صورت ماهیانه خون دریافت کرده و به دلیل استعداد ابتلا به بیماری‌های مختلف عفونی و غیرعفونی مکرراً در بیمارستان بستری می‌شوند، بیشتر در معرض ابتلا به بیماری‌های قابل انتقال از راه خون از جمله هپاتیت B می‌باشند. بر اساس برنامه واکسیناسیون کشوری واکسن هپاتیت B در سه دوز و با فواصل زمانی مشخص تزریق می‌شود (۱). گرچه در پروتکل کشوری به احتمال لزوم دوز یادآور واکسن هپاتیت B در موارد خاص از جمله بیماران مبتلا به تالاسمی اشاره شده است، ولی اینکه این دوز با چه فاصله زمانی باید تزریق شود، و اصولاً چرا دوز یادآور در این موارد مورد نیاز است، مشخص نمی‌باشد. با توجه به این که بیماران تالاسمی در معرض خطر بیشتر ابتلا به هپاتیت B هستند، این مطالعه با هدف بررسی سطح ایمنی در این بیماران بر اساس فواصل زمانی پس از تکمیل دوره واکسیناسیون انجام شد تا به لزوم یا عدم لزوم تزریق دوزهای مکرر واکسن مذکور در این افراد پی برد. در حال حاضر تزریق دوز یادآور این واکسن به صورت روتین توصیه نمی‌شود (۲).

## روش بررسی

مطالعه به صورت توصیفی-تحلیلی بر روی همه کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور که تحت مراقبت مرکز بیماری‌های خاص استان کرمان بوده، و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، انجام شده است. بیمارانی که مبتلا به نقص ایمنی بودند، افرادی که تاریخ دقیق واکسیناسیون آنها مشخص نبود یا کمتر از ۳ دوز واکسن دریافت کرده

بودند، و افرادی که در بررسی‌های بعدی مشخص شد که Anti HBS آنها به همراه Anti HBS مثبت است و ایمنی آنها طبیعی و در اثر ابتلا و به دنبال آن بهبودی از هپاتیت B می‌باشد و همچنین کسانی که ایمونوگلوبولین عضلانی یا وریدی دریافت کرده بودند، از مطالعه خارج شدند. از تعداد ۷۷۹ بیمار، ۴۵۴ نفر دارای شرایط ورود به مطالعه بودند. همه افراد مورد مطالعه یک دوره واکسن دریافت کرده بودند. پس از تکمیل فرم اطلاعات جمعیت‌شناختی و تاریخ پایان واکسیناسیون و همچنین با رضایت والدین مقدار ۵ میلی‌لیتر خون از هر بیمار گرفته شد. پس از جداسازی سرم، تیتراژ Anti HBS، Anti HBS و آنتی ژن HBS توسط دستگاه‌های behring ELISA processor و با روش ELISA تعیین شد. Anti HBS بر حسب واحد بین‌المللی در لیتر (IU/Lit) اندازه‌گیری شد و پاسخ‌های مربوطه در سه گروه به قرار زیر تقسیم‌بندی گردید:

۱- افراد فاقد ایمنی که سطح آنتی‌بادی کمتر از ۱۰ IU/Lit دارند.

۲- افراد با ایمنی نسبی که سطح آنتی‌بادی بین ۱۰-۱۰۰ IU/Lit دارند.

۳- افراد با ایمنی کامل که سطح آنتی‌بادی بیشتر از ۱۰۰ IU/Lit دارند.

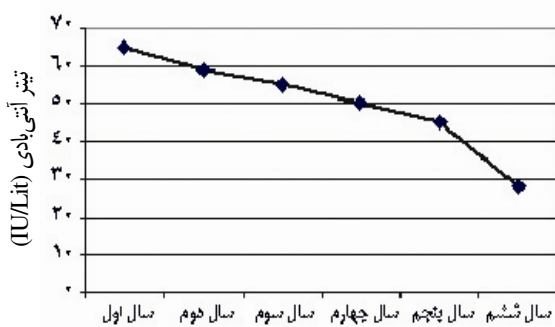
افراد مورد مطالعه براساس مدت زمانی که از آخرین دوز دریافتی واکسن آنها گذشته بود، به ۶ گروه تقسیم شدند.

گروه اول: کمتر از یک سال از آخرین دوز واکسن آنها گذشته بود.

گروه دوم: ۱ تا ۲ سال از آخرین دوز واکسن آنها گذشته بود.

گروه سوم: ۲ تا ۳ سال از آخرین دوز واکسن آنها گذشته بود.

گروه چهارم: ۳ تا ۴ سال از آخرین دوز واکسن آنها گذشته بود.



سال‌های بعد از تکمیل واکسیناسیون

نمودار ۱. تغییرات تیتر آنتی‌بادی واکسن هیپاتیت B در افراد مبتلا به

تلاسمی مازور طی زمان بعد از تکمیل واکسیناسیون

بیشترین گروه خونی O<sup>+</sup> بود که در ۱۷۴ نفر (۳۸ درصد) وجود داشت و کمترین گروه خونی مربوط به گروه AB می‌شد که فقط یک نفر (۰/۲ درصد) را شامل می‌شد.

اختلاف سطح آنتی‌بادی در گروه‌های شش‌گانه با استفاده از آزمون Barlet و ANOVA محاسبه شد و مشخص گردید که بین گذشت زمان و کاهش سطح آنتی‌بادی ارتباط معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0/05$ ).

از نظر توزیع فراوانی سطح آنتی‌بادی در گروه‌های شش‌گانه و میزان ایمنی در گروه‌بندی سه‌گانه از مجموع ۴۵۸ بیمار، در گروه اول تعداد ۱۶ نفر (۳/۳ درصد) فاقد ایمنی، ۱۲۳ نفر (۲۶/۸۲ درصد) دارای ایمنی نسبی و ۳۱۹ نفر (۶۹/۵ درصد) ایمنی کامل داشتند. در گروه دوم تعداد ۱۶ نفر (۳/۳ درصد) فاقد ایمنی، ۱۳۶ نفر (۲۹/۸ درصد) دارای ایمنی نسبی و ۳۰۶ نفر (۶۶/۹ درصد) دارای ایمنی کامل بودند. در گروه سوم تعداد ۲۶ نفر (۵/۷۱ درصد) فاقد ایمنی، ۱۴۹ نفر (۳۲/۴۲ درصد) دارای ایمنی نسبی و ۲۸۳ نفر (۶۱/۸۷ درصد) ایمنی کامل داشتند. در گروه چهارم تعداد ۸۹ نفر (۱۹/۰۶ درصد) فاقد ایمنی، ۱۷۰ نفر (۳۷/۴ درصد) دارای ایمنی نسبی و ۱۹۹ نفر (۴۳/۵۴ درصد) دارای ایمنی کامل بودند. در گروه پنجم تعداد ۱۵۳ نفر (۳۳/۳ درصد) فاقد ایمنی، ۱۶۸ نفر (۳۶/۷ درصد) دارای ایمنی

گروه پنجم: ۴ تا ۵ سال از آخرین دوز واکسن آن‌ها گذشته بود.

گروه ششم: ۵ سال و بیشتر از آخرین دوز واکسن آن‌ها گذشته بود.

اطلاعات به‌دست آمده از فرم‌های جمع‌آوری شده و نتیجه آزمایشات بیماران وارد کامپیوتر شده و با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۵ و آزمون‌های آماری Pearson correlation و Independent sample t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## نتایج

در این مطالعه تعداد ۴۵۴ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۶۱ نفر (۵۷ درصد) پسر و ۱۹۳ نفر (۴۳ درصد) دختر بودند. دامنه سنی بیماران ۱ تا ۱۵ سال با میانگین سنی ۹/۹۱ سال بود. با گذشت زمان کمتر از یک سال از تکمیل واکسیناسیون ۳/۲۸ درصد افراد فاقد ایمنی بودند، ۳/۳ درصد افرادی که ۱ تا ۲ سال از تکمیل واکسیناسیون آن‌ها گذشته بود، ۵/۷ درصد از افرادی که ۲ تا ۳ سال از تکمیل واکسیناسیون آن‌ها گذشته بود، ۱۹/۱۶ درصد از کسانی که ۳ تا ۴ سال از تکمیل واکسیناسیون آن‌ها گذشته بود، ۳۳/۳ درصد بیماران که ۵-۴ سال از تکمیل واکسیناسیون آن‌ها می‌گذشت و ۵۸/۲ درصد از آنهایی که ۵ سال و بیشتر از زمان تکمیل واکسیناسیون آن‌ها گذشته بود، فاقد ایمنی محافظت‌کننده بودند (جدول ۱).

نتایج نشان‌دهنده کاهش سطح آنتی‌بادی حفاظتی طی سال‌های بعد از واکسیناسیون است. این کاهش از نظر آماری ارتباطی به سن و جنس، گروه‌های خونی، وجود یا عدم وجود طحال، فواصل خون‌گیری و تعداد دفعات خون‌گیری ندارد (نمودار ۱).

نسبی و ۱۳۷ نفر (۳۰ درصد) ایمنی کامل داشتند و نهایتاً در گروه ششم تعداد ۲۶۷ نفر (۵۸/۲ درصد) فاقد ایمنی، ۱۲۵ نفر (۲۷/۳ درصد) دارای ایمنی نسبی و ۶۶ نفر (۱۴/۵ درصد) دارای ایمنی کامل بودند (جدول ۱).

جدول ۱. وضعیت ایمنی نسبت به هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی بر حسب درصد افراد و زمان سپری شده از تکمیل واکسیناسیون

وضعیت ایمنی	سال‌های پس از آخرین دوز واکسیناسیون				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم
غیرایمن	۳/۴۳	۳/۳	۵/۷۱	۱۹/۰۶	۳۳/۳
ایمنی نسبی	۲۶/۸۲	۲۹/۸	۳۲/۴۲	۳۷/۴	۳۶/۷
ایمنی کامل	۶۹/۷۵	۶۶/۹	۶۱/۸۷	۴۳/۵۴	۳۰/۰
جمع کل	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

## بحث

در این مطالعه علاوه بر میزان ایمنی‌زایی واکسن هپاتیت B، اثربخشی طولانی مدت واکسن در طی سال‌های مختلف پس از تکمیل واکسیناسیون در گروه وسیعی از بیماران خاص یعنی افراد مبتلا به تالاسمی ماژور بررسی گردید. در مجموع مشخص گردید که سطح محافظت کننده آنتی‌بادی پس از پایان سال اول واکسیناسیون حدود ۷۰ درصد بوده و در پایان سال پنجم به ۴۰ درصد کاهش پیدا کرده است. این کاهش می‌تواند به دلایل متعددی از جمله تغییر سطح ایمنی و ابتلا به عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی مختلف ایجاد شده باشد. همچنین مشخص شد که با گذشت زمان عمر آنتی‌بادی‌ها پایان یافته و به تدریج حذف شده‌اند.

در ارتباط با طول مدت ایمنی و ایمنی‌زایی واکسن هپاتیت B مطالعات متعددی در کشورهای مختلف صورت گرفته است، که نتایج مختلفی نیز داشته‌اند، ولی در اکثر موارد، سطحی ایمنی در افراد سالم تا چندین سال پس از واکسیناسیون قابل قبول می‌باشد (۳-۵).

برخلاف کودکان مبتلا به بیماری تالاسمی، در افراد سالم سطح ایمنی طولانی‌تر و قابل قبول می‌باشد. در مطالعه وسیعی که اخیراً در کشور چین انجام شده است، ۲۳ سال پس از تکمیل واکسیناسیون هپاتیت B در افراد سالم سطح

آنتی‌بادی محافظت کننده در اکثر موارد قابل قبول بوده است. بر اساس نتایج این مطالعه دوز یادآور واکسن هپاتیت B در افراد سالمی که در کودکی دوره کامل واکسن را دریافت کرده‌اند غیرضروری می‌باشد (۶).

در یک مطالعه مشابه در تهران نتایج مشابهی با مطالعه ما به دست آمده است، که لزوم تزریق دوز یادآور واکسن را در افراد پرخطر خاطرنشان می‌کند (۷).

در مطالعه دیگری که در خراسان جنوبی انجام شد، نیز نتایج نسبتاً مشابهی به دست آمد. در این مطالعه، نویسندگان یادآوری کرده‌اند در بچه‌های مبتلا به تالاسمی، پاسخ ایمنی کمتر از کودکان سالم است. لذا توصیه می‌شود پس از انجام واکسیناسیون هپاتیت B تیتر anti-HBS بررسی شده و با توجه به تیتر، واکسیناسیون مجدد انجام شود (۸).

در مطالعه مشابهی که در ایتالیا بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به تالاسمی انجام شد مشخص گردید که پس از گذشت ۷۲ ماه از تکمیل واکسیناسیون، هنوز ۸۰ درصد بیماران ایمنی نسبی یا کامل نسبت به هپاتیت B داشته‌اند (۹).

در مطالعه‌ای که در اسپانیا بر روی افراد سالم قبل از بلوغ انجام شده است، نشان داده شد که پس از گذشت ۱۰-۷

ابتلا به عفونت‌های مکرر و مختلف، و همچنین نوع و مقدار آنتی‌ژن موجود در واکسن، و طول مدت پس از تکمیل واکسیناسیون داشته باشد.

#### نتیجه‌گیری

سطح آنتی‌بادی بر علیه هپاتیت B طی گذشت زمان پس از تکمیل واکسیناسیون در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور کاهش پیدا می‌کند. از آنجایی که بیماران مذکور جزء افراد پرخطر هستند، توصیه می‌شود سطح آنتی‌بادی پس از گذشت حداکثر ۳ سال اندازه‌گیری شده و در صورت نیاز دوز یادآور واکسن تزریق گردد.

سال از تکمیل واکسیناسیون حدود ۵۰ درصد افراد ایمنی نسبی یا کامل داشته‌اند. گرچه بر اساس مراجع مختلف تزریق دوز یادآور در افراد سالم توصیه نمی‌شود، ولی مطالعه مذکور تزریق دوز یادآور واکسن هپاتیت B را پس از گذشت ۱۰ سال توصیه کرده است (۱۰).

همچنین در یک مطالعه در ایران مشخص گردید که یک ماه پس از تکمیل واکسیناسیون روتین کشوری بر علیه هپاتیت B سطح آنتی‌بادی در همه شیرخواران قابل قبول بوده است (۱۱).

اختلاف بین مطالعات مختلف می‌تواند علل گوناگونی مثل تفاوت پاسخ ایمنی نسبت به واکسن در جوامع مختلف،

## References

1. Expanded Program on Immunization, Islamic Republic of Iran, Immunization Schedule, 6<sup>th</sup> ed., 2005 [Persian].
2. Pokorska-Lis M, Marczyńska M. Are teenagers immunized in infancy still protected against hepatitis B? *Przegl Lek* 2010; 67(1): 13-7.
3. Lu CY, Chianq BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004; 40(6): 1415-20.
4. Saffar MJ, Rezai MS. Long-term antibody response and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Indian Pediatr* 2004; 41(12): 1232-7.
5. Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(8): 793-5.
6. Wu Q, Zhuang GH, Wang XL, Wang LR, Li N, Zhang M. Antibody levels and immune memory 23 years after primary plasma-derived hepatitis B vaccination: results of a randomized placebo-controlled trial cohort from China where endemicity is high. *Vaccine* 2011; 29(12): 2302-7.
7. Azarkeivan A, Karimi G, Shaiegan M, Maghsudlu M, Tabbaroki A. Antibody titration and immune response of Iranian beta-thalassemic patients to hepatitis B virus vaccine (booster effect). *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26(4): 195-201.
8. Azarkar Z, Sharifzadeh GhR. Efficacy of HBV vaccination in children with thalassemia major (South Khorasan – 2007). *Ofogh-e-Danesh Journal* 2008; 14(3): 44-8 [Persian].
9. Dentico P, Buongiorno R, Volpe A, Zavoianni A, De Mattia D, Sabato V. Long-term persistence of anti-HBS after hepatitis B immunization in thalassaemic patients. *Infection* 1992; 20(5): 276-8.
10. Simomimana J, Gaztambide ganuza M, Fenandez Millan P, Pena Fernandez M. Hepatitis B vaccin immunoresponsivness in adolescents: a revaccination proposal after primary vaccination. *Vaccine* 1996; 14(2): 102-6.
11. Pashapour N, Mohamadlou SG. Evaluation of the hepatitis B vaccine effect protection in the national vaccination program. *Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran* 2007; 17(2): 128-31 [Persian].

## Immunity to Hepatitis B Vaccine in Thalassaemic Patients based on the Time Passed from Vaccination

Vahidi A.A., M.D.,<sup>1</sup> Hosseinasab A., M.D.,<sup>\*2,3</sup> Torabinejad M.H., M.D.,<sup>2</sup> Daei M.H., M.D.,<sup>4</sup> Bahrami R., M.D.<sup>5</sup>

1. Associate Professor of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Assistant Professor of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Assistant Professor of Pediatrics, Tropical and Infectious Diseases Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
4. Professor of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
5. Pediatrics Specialist

\* Corresponding author; e-mail: ali4221@kmu.ac.ir

(Received: 18 Jan. 2012 Accepted: 23 Jun 2012)

### Abstract

**Background & Aims:** Hepatitis B virus is one of the causes of acute and chronic hepatitis. Due to multiple hospitalization and blood transfusion, thalassaemic patients are at higher risk of this infection. Duration of the immunity after vaccination in this high-risk group and the need for booster vaccination is uncertain. The aim of this study was to find antibody titration and immunity to Hepatitis B vaccine in thalassaemic patients at different time intervals after vaccination.

**Methods:** A total of 454 thalassaemic patients in Kerman were evaluated in this study. All patients had been vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine according to the national vaccination program. On the base of the time interval after vaccination, patients were divided into the 6 groups of 1 year, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 and  $\geq 5$  years. According to their anti-HBs antibody titer, patients were classified as non-immune ( $<10$  IU/L), semi-immune (10-100 IU/L) and complete-immune ( $>100$  IU/L).

**Results:** The rates of non-immune cases in the 6 considered groups were respectively 3.28%, 3.3%, 5.7%, 19%, 33.3% and 58.2%.

**Conclusion:** Three years after Hepatitis B vaccination in thalassaemic patients anti-HBs antibody levels decreases significantly. Therefore, evaluation of hepatitis B immunity level and performing booster vaccination after this period should be considered.

**Keywords:** Hepatitis B, Thalassaemia, Antibodies, Immunity

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2012; 19(5): 433-439