

## پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B در کارکنان بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل، ۱۳۸۱

دکتر مهرداد کاشی فرد<sup>۱\*</sup>، دکتر محمدرضا حسنجانی روشن<sup>۲</sup>

۱- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- دانشیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی بابل

**سابقه و هدف:** عفونت با ویروس هپاتیت B، عامل عمده مرگ و میر و ناتوانی در ۳۰۰ میلیون شخص مبتلا به ویروس در جهان می باشد. پرسنل پزشکی از افراد پرخطر جهت ابتلاء به این ویروس می باشند. واکسیناسیون این گروه و سپس بررسی میزان پاسخ دهی آنها به واکسن، اقدام مهمی در کنترل این ویروس در این افراد پرخطر می باشد. این مطالعه به منظور بررسی میزان پاسخ دهی به واکنش هپاتیت B در پرسنل بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل انجام شد.

**مواد و روشها:** این مطالعه بصورت توصیفی - تحلیلی بر روی ۲۲۰ نفر از پرسنل بخش های مختلف بیمارستان یحیی نژاد صورت گرفت و افرادی که HBS-Ag و Anti HBS و Anti HBC منفی بودند و واکسینه شدند و بعد از ۳ ماه از تزریق آخرین نوبت واکسن برای همه این افراد HBS-Ab اندازه گیری شد و اطلاعات مورد نظر ثبت و با استفاده از تست های آماری  $X^2$  در نرم افزار کامپیوتری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته ها:** از ۲۰۴ بیمار واکسینه شده بودند ۵۲ نفر (۲۵٪) به واکسن پاسخ ندادند. پاسخ ضعیف و خوب به واکسن در ۱۸ (۴۱/۹٪) و ۲۵ (۲۲/۹٪) از مردان و ۲۵ (۵۸/۱٪) و ۸۴ (۷۷/۱٪) زن ها دیده شد ( $P < ۰/۰۵$ ). درکل ۷۴/۵٪ به واکسن پاسخ دادند.

**نتیجه گیری:** با توجه به اینکه پرسنل گروه پزشکی گروه پرخطر و در خطر آلودگی قرار دارند، پرسنلی که به واکسیناسیون دوره اول پاسخ ندادند واکسیناسیون مجدد این افراد در معرض خطر توصیه می شود.

**واژه های کلیدی:** هپاتیت B، واکسیناسیون، آنتی بادی، پرسنل پزشکی.

### مقدمه

هپاتیت B ویروس DNA دار و عامل عمده مرگ و میر و ناتوانی در ۳۰۰ میلیون شخص مبتلا به ویروس در جهان می باشد. عمده ترین راه های انتقال این ویروس از طریق مادر به فرزند، تزریق و تماس جنسی می باشد. راه های دیگر تماس مستقیم شخص با اشخاص آلوده، شامل افراد یک خانواده و یا پرسنل موسسات بهداشتی می باشد (۱). جهت کاهش آلودگی به ویروس هپاتیت B، واکسیناسیون تمام نوزادان، پرسنل بهداشتی و افراد پرخطر که شامل بیماران دیالیزی، معتادان تزریقی، افراد با شرکای جنسی متعدد، خانواده افراد مبتلا به ویروس هپاتیت B و همسران آنها و افرادی که به منطقه آندمیک مهاجرت و یا زندگی می کنند

توصیه می شود (۲). به منظور ایمونیزاسیون تزریق سه دوز واکسن داخل عضله دلتوئید در زمان صفر و ۱ و ۶ ماه توصیه می گردد. دو نوع واکسن هپاتیت B موجود می باشد: ۱- واکسن Recombivax-HB که شامل ۱۰  $\mu\text{g}$  آنتی ژن می باشد و ۲- واکسن Engerix-B که شامل ۲۰  $\mu\text{g}$  آنتی ژن می باشد. دوزاژ واکسن نوع اول ۲/۵  $\mu\text{g}$  در بچه های زیر ۱۱ سال و ۵  $\mu\text{g}$  در نوزادان مادران HBS مثبت و افراد ۱۹-۱۱ سال می باشد. در بزرگسالان با ایمنی خوب، ۱۰  $\mu\text{g}$  و در افراد با ضعف ایمنی ۴۰  $\mu\text{g}$  توصیه می شود (۳). دوزاژ واکسن نوع دوم ۱۰  $\mu\text{g}$  در افراد زیر ۱۰ سال و ۲۰  $\mu\text{g}$  در افراد بالای ۱۰ سال می باشد و در افراد دیالیزی با ضعف ایمنی ۴۰  $\mu\text{g}$  توصیه می شود

## یافته‌ها

از ۲۲۰ نفر پرسنل بیمارستان که مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۶ نفر از آنها Anti HBS و Anti HBC مثبت بودند که نشانه بهبودی با عفونت طبیعی بوده و از مطالعه حذف شدند، بنابراین ۲۰۴ نفر از پرسنل بیمارستانی مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۴۰ نفر (۶۸٪) زن و ۶۴ نفر (۳۲٪) مرد بودند. میانگین سن پرسنل زن ۳۷/۳ سال و پرسنل مرد ۳۶ سال بود. آنتی بادی Anti HBS در ۵۲ نفر (۲۵/۴٪) از افراد واکسینه شده ایجاد نشد (۳۱ نفر زن و ۲۱ نفر مرد). آنتی بادی Anti HBS در ۱۵۲ نفر (۷۴/۵٪) از پرسنل بیمارستانی دیده شد (جدول ۱). تولید آنتی بادی در ۱۰۹ نفر از پرسنل زن و در ۴۳ نفر از پرسنل مرد دیده شد ( $p < 0/05$ ). آنتی بادی بیش از MIU/ML ۱۰۰ در ۲۲/۴٪ از پرسنل مرد و در ۸۴ نفر (۷۷/۱٪) از پرسنل پزشکی زن دیده شد ( $p < 0/05$ ). عدم پاسخ به واکسن در ۲۱ نفر (۴۰/۴٪) از پرسنل مرد و در ۳۱ نفر (۵۹/۶٪) از پرسنل زن دیده شد ( $p < 0/05$ ). سایر اطلاعات مربوط به پاسخ به واکسن در پرسنل پزشکی بیمارستان یحیی نژاد در جدول ۱ نشان داده شد.

جدول ۱. نتایج اندازه گیری آنتی بادی Anti HBS در پرسنل پزشکی واکسینه شده با واکسن هپاتیت B در سال ۱۳۸۱

| میزان پاسخدهی           | بدون پاسخ * | پاسخ ضعیف **            | پاسخ خوب *** |
|-------------------------|-------------|-------------------------|--------------|
| افراد تحت بررسی         | تعداد(%)    | تعداد(%)                | تعداد(%)     |
| مرد                     | ۲۱(۴۰/۴)    | ۱۸(۴۱/۹)                | ۲۵(۲۲/۹)     |
| زن                      | ۳۱(۵۹/۶)    | ۲۵(۵۸/۱)                | ۸۴(۷۷/۱)     |
| جمع                     | ۵۲(۱۰۰)     | ۴۳(۱۰۰)                 | ۱۰۹(۱۰۰)     |
| Anti HBS<10MIU/ML *     |             | Anti HBS 10-99MIU/ML ** |              |
| Anti HBS>100 MIU/ML *** |             |                         |              |

## بحث

در این مطالعه از ۲۰۴ نفر پرسنل بیمارستانی Anti-HBC و Anti-HBS منفی، بعد از واکسیناسیون ۱۵۲ نفر (۷۴/۵٪) دارای آنتی بادی مثبت و ۵۲ نفر (۲۵/۴٪) آنتی بادی منفی باقی ماندند که ایمن نشدند. در این مطالعه میزان پاسخ دهی به واکسن در خانمها

(۳). ۱۰۰-۸۵٪ افراد متعاقب واکسیناسیون ایمن می شوند. پاسخ آنتی بادی پس از واکسیناسیون به سه صورت می باشد. ۱- عدم پاسخ (سطح آنتی بادی کمتر از ۱۰ MIU/ML) ۲- پاسخ دهی کم (سطح آنتی بادی ۱۰-۱۰۰ MIU/ML) ۳- پاسخ دهی خوب (سطح آنتی بادی بیشتر و مساوی ۱۰۰ MIU/ML). مدت محافظت واکسن دقیقاً مشخص نیست. حدود ۹۰-۸۰٪ افراد بدون ضعف ایمنی تا ۵ سال آنتی بادی قابل قبولی دارند و تا ۱۰ سال در ۸۰-۶۰٪ موارد کاهش سطح آنتی بادی دیده می شود. جالب توجه اینکه اگر سطح آنتی بادی قابل اندازه گیری نباشد خطر ابتلاء به هپاتیت B و آنتی ژنمی و عفونت مزمن در آنها وجود دارد (۵). بطور معمول تزریق یادآور توصیه نمی شود مگر در افراد با ضعف ایمنی، افراد همودیالیزی و افرادی که تماس مکرر با ویروس دارند بشرطی که سطح آنتی بادی سرمی سالانه آنها کمتر از ۱۰ MIU/ML باشد (۶). از آنجائیکه پرسنل پزشکی از افراد پرخطر جهت ابتلاء به این ویروس می باشند، واکسیناسیون این گروه و بررسی میزان پاسخدهی آنها به واکسن، اقدام مهمی در کنترل این ویروس می باشد. با توجه به اهمیت موضوع بر آن شدیم تا میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B را در پرسنل واکسینه شده در بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل بررسی نمائیم.

## مواد و روشها

این مطالعه بصورت توصیفی - تحلیلی در سال ۱۳۸۱ در ۲۲۰ نفر از پرسنل بخش های مختلف بیمارستان یحیی نژاد بابل که بر علیه هپاتیت B با واکسن (Heper Biovax, Cuba) واکسینه شده بودند انجام شد. AntiHBS، AntiHBC و HBSAg در این پرسنل، سه ماه بعد از آخرین تزریق واکسن با استفاده از کیت های Organon و Radium ایتالیا و با روش Elisa اندازه گیری شد سطح آنتی بادی کمتر از ۱۰ MIU/ML به عنوان عدم پاسخ به واکسن تلقی گردید. سطح آنتی بادی بین ۱۰-۹۹ MIU/ML به عنوان پاسخ ضعیف و همچنین سطح آنتی بادی ۱۰۰-MIU/ML > به عنوان پاسخ خوب تلقی شد (۴). مقایسه پاسخ به واکسن در پرسنل زن و مرد با استفاده از آزمون آماری  $X^2$  تجزیه و تحلیل گردید و  $p < 0/05$  معنی دار تلقی شد.

بیشتر از آقايان بوده است ( $p < 0.05$ ).

Zuckerman و همکاران (سال ۲۰۰۱) بیان کردند که که میزان پاسخ دهی به واکسن در افراد چاق، سیگاری و آنها که اختلال مادرزادی یا اکتسابی در سیستم ایمنی دارند کمتر است و اشاره کردند که میزان پاسخ دهی مناسب تر در خانمها ممکن است به علت پاسخ ایمنی بیشتر خانمها یا مصرف کمتر سیگار در آنها باشد (۷). افراد بالغ سالم در ۸۵-۱۰۰٪ موارد پس از واکسیناسیون سطح آنتی بادی قابل قبولی دارند. که بهترین زمان برای بررسی کردن سطح آنتی بادی ۱-۳ ماه پس از آخرین دوز واکسن می باشد (۴). بعضی مطالعات پاسخ به واکسن را ۹۹-۱۰۰٪ گزارش نمودند (۸). در مطالعه ای که بابامحمودی بر روی ۱۸۳ نفر از پرسنل درمانی با سابقه واکسیناسیون کامل بر علیه هپاتیت B انجام دادند، بعد از ۵ سال ۶۷/۸٪ افراد تیترا آنتی بادی بالای ۱۰MIU/ML داشتند (۹).

در مطالعه Tsebe و همکاران (سال ۲۰۰۱) پس از واکسیناسیون افراد زیر ۵ سال، ۸۶/۸٪ آنتی بادی مثبت (Anti HBS Titer > 10MIU/ML) و ۱۳/۲٪ آنتی بادی منفی بودند (۱۰). Burgess و همکاران در سال ۲۰۰۱ واکسیناسیون هپاتیت B را در افراد ۱۵-۱۲ ساله در دو پروتکل (۶ و ۰) و (۱۲ و ۰) ماهه با هم مقایسه نمودند که در پروتکل ۶ و ۰ ماهه، ۹۸/۱٪ و در پروتکل ۱۲ و ۰ ماهه ۹۷٪ ایمنی دیده شد و توصیه نمودند که هر دو روش واکسیناسیون قابل اجرا و نتایج مناسبی دارد (۱۱).

علت عدم تشکیل آنتی بادی ممکن است به علت یخ زدگی واکسن، تزریق داخل باسن، سن بالای ۵۰ سال، HIV مثبت، نقص سیستم ایمنی و HLA-B8 باشد که در این شرایط دوز یادآور با دوز ۲ برابر تزریق می گردد. البته ۵-۱۰٪ افراد سالم نیز پاسخ آنتی بادی

ضعیف دارند که بعضی از آنها به تزریق یادآور جواب می دهند (۴). افراد دیالیزی و افراد با نارسایی مزمن کلیه نیز پاسخ ضعیف دارند که به علت نقص در ایمنی B-cell می باشد (۱۲). در مطالعه Kayatas (سال ۲۰۰۲)، درمان با لوامیزول باعث پاسخ آنتی بادی در افراد دیالیزی شد (۱۳). Heijtkink و همکارانش در سال ۲۰۰۲ گزارش نمودند که نوع کیت که برای اندازه گیری سطح HBS-Ab بکار رفته در نتیجه آزمایش موثر است (۱۴). علت تفاوت در پاسخ آنتی بادی در مطالعه ما با مطالعات دیگران ممکن است به علت نوع کیت - تفاوت ژنتیکی افراد مورد مطالعه، تفاوت جغرافیایی و منطقه ای، نوع یا روش نگهداری واکسن باشد.

Zauijer و همکاران (۲۰۰۲) نتیجه گیری کردند که وجود آنتی بادی هپاتیت B در پرسنل بهداشتی بیانگر ایمنی نمی باشد و ممکن است آنتی ژن در این افراد موجود باشد. لذا بررسی همزمان آنتی ژن و آنتی بادی ویروس هپاتیت B را توصیه نمودند (۱۵). Vardas و همکاران در سال ۲۰۰۲ نیز اهمیت بررسی سطح آنتی بادی در پرسنل بهداشتی و تزریق بموقع دوز یادآور را تاکید نمودند (۱۶).

باتوجه به اینکه پرسنل پزشکی گروه پرخطر و در ریسک آلودگی قرار دارند واکسیناسیون این گروه توصیه می شود و همچنین پیشنهاد می شود که سالانه این افراد از نظر Anti HBS بررسی شوند و در صورت منفی بودن، واکسیناسیون مجدد انجام شود.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از دکتر زهرا بصیرت، دکتر مجید شربتداران و آقای نصیری که در جمع آوری اطلاعات همکاری داشته اند، کمال تشکر را دارد.

\*\*\*\*\*

### References

1. Margolis H, Alter M, Hadler S. Hepatitis B evolving epidemiology and implications for control. Semin Liver Dis 1991; 11: 84.
2. Heather M, Victoria F. Nosocomial infection and risk to health care providers in Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F. Text book of Gastroenterology 1995; pp: 1146-7.

3. Dienstag JL, Isselbacher KJ. In: Acute viral hepatitis. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser S, Lange DL, eds. Harrison's principles of Internal Medicine, 15th ed, Mc Grawhill 2001; pp: 1735-6.
4. Sherlock S, Dooley J. Viral hepatitis in diseases of the liver and biliary system, 10th ed, Blackwell Science 1997; pp: 281-3.
5. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RF, et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: An economic analysis of current recommendation. JAMA 1995; 274: 1201-8.
6. Carman W. Hepatitis B virus, A comprehensive strategy for elimination transmission in the united states through universal childhood vaccination: Recommendation of the immunization praetice advisory committee (ACIP) centers for disease control and prevention MMVR 1991; 40 (no. RR-B): 1.
7. Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Synington I, et al. Evaluation of a new hepatitis B, Triple antigen vaccine in inadequate responders to current vaccine. Hematology 2001; 34(4): 798-802.
8. Levie K, Gjorup I, Skinhoj P, Stoffel M. A 2 dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant Aso4 compared with the standard 3 dose regimen of engerix- B in healthy young adults. Scand J Infect Dis 2002; 164: 610-4.
9. بابا محمودی ف. بررسی سطح آنتی بادی ضدویروسی هپاتیت B در کارکنان پرستاری. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران. ۱۳۷۹؛ ۱۰(۲۷): ۵۲-۴۸.
10. Tecbe KV, Burnett RJ, Hiung Wani NP, Silbara MM, Venter PA, Mphahele MJ. The first five years of universal hepatitis B vaccination in south Africa: evidence for elimination of HBS Ag carriage in under 5-years- olds. Vaccine 2001; 19 (28-29): 3919-26.
11. Burgess MA, Rodger AJ, Waite SA, Collard F. Comparative immugenicity and safety of two dosing schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in health adolescent volunteers: an open randomized study. Vaccine 2001; 19(32): 4835-41.
12. Krishnamurthy G, Kher V, Naik S. Low response to HBS Ag vaccine in CRF patients is not due to intrinsic defect of B-cells. Scand J Urol Nephrol 2002; 36(5): 372-82.
13. Kayatas M. Levamisol treatment enhances protective antibody response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. Artif Organs 2002; 26(6): 492-6.
14. Heijtkink RA, Schneeberger PM, Postma B, Crombach W. Anti- HBS level after hepatitis B immunization depend on test reagents: routinely determined 10-100IU/L seroprotection level unreliable. Vaccine 2002; 20(23-24): 2899-905.
15. Zauijer HL, Lelie PN, Vandenbroucke Grauls CM, Koot M. Concurrence of hepatitis B surface antibodies & surface antigen: implications for postvaccination control of health care worker. J Viral Hepat 2002; 9(2): 146-8.
16. Vardas E, Ross MH, Sharp G, Mc Anerney J, Sim J. Viral hepatitis in south African health care workers at increased risk of occupational exposure to blood born viruses. J Hosp Infect 2002; 50(1): 6-12.

\* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، گروه داخلی، تلفن: ۷-۲۲۲۳۵۹۴-۰۱۱۱.