

سطح خونی Anti-HBS در پرسنل بیمارستان کودکان امیرکلا (۱۳۸۰)

دکتر رحیم سوادکوهی^{۱*} دکتر محمدعلی حسینیان^۲

۱- استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- پزشک عمومی

سابقه و هدف: حدود ۵-۳٪ جمعیت ایران حامل ویروس هپاتیت B می‌باشند که از این میان ۱۵٪ دچار هپاتیت مزمن و مستعد ابتلا به سیروز و سرطان اولیه کبدی هستند. به دلیل نبودن درمان دارویی، مؤثرترین راه کنترل بیماری، واکسیناسیون با واکسن هپاتیت B است. به منظور پاسخ به اینکه ایمنی حاصل از واکسیناسیون کامل تا چه زمانی دوام داشته و آیا نیازی به واکسن یادآور وجود دارد، مطالعه‌ای جهت ارزیابی وضعیت ایمنی کادر درمانی بیمارستان کودکان امیرکلا انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مقطعی روی ۱۵۳ نفر از پرسنل بیمارستان کودکان امیرکلا انجام شد. ابتدا پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات در مورد متغیرهای مورد بررسی تکمیل شد. سپس مقدار ۴ ml خون در شرایط مناسب از افراد مورد مطالعه گرفته شد و با استفاده از کیت Radim (روش ELISA) تیتراژ Anti-HBS و وضعیت Anti-HBS و HBSAg مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های مطالعه توسط نرم افزار آماری SPSS و با استفاده از تستهای آماری Chi-square ، one-way ANOVA مورد آنالیز قرار گرفتند.

یافته‌ها: از ۱۵۰ نفری که پرسشنامه را تکمیل نمودند، ۱۳۲ نفر (۸۸٪) بر علیه هپاتیت B واکسینه شده بودند و ۱۸ نفر (۱۲٪) سابقه تزریق واکسن نداشته‌اند. ۶ مورد از نمونه‌ها بعلت Anti-HBC مثبت از مطالعه حذف شدند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $28/5 \pm 8/3$ سال بود و بطور متوسط $3/8 \pm 2$ دوز واکسن دریافت کرده بودند. مدت سپری شده از آخرین واکسیناسیون $1/98 \pm 3/9$ سال بوده است با در نظر گرفتن $10 = \text{Anti-HBS}$ بعنوان سطح محافظ، در $6/68 \pm$ افراد مصونیت لازم بر علیه هپاتیت B وجود داشته است و متوسط تیتراژ Anti-HBS برابر $39/3 \pm 263/9$ بوده است.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج مطالعه و با توجه به اینکه کاهش بقاء ایمنی در $31/4 \pm$ پرسنل بعد از سه دوز واکسن دیده شد پیشنهاد می‌شود، ابتدا دو تا سه ماه بعد از واکسیناسیون سطح Anti-HBS چک گردد، سپس بطور دوره‌ای سطح Anti-HBS افراد مصون، کنترل شود (بعد از ۷-۵ سال) تا در صورت افت تیتراژ Anti-HBS به زیر سطح محافظ (کمتر از 10 mIU/ml) واکسن یادآور تزریق گردد.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت B، واکسیناسیون، آنتی بادی، کارکنان بیمارستان.

مقدمه

حدود ۵-۳٪ جمعیت ایران حامل ویروس هپاتیت B (HBV) بوده و حدود ۵۰-۴۰٪ این افراد شواهد ابتلا به ویروس را از طریق آزمایشات سرولوژیک نشان می‌دهند که از این میان ۱۵٪

دچار هپاتیت مزمن و مستعد ابتلا به سیروز هستند. همچنین ویروس HBV عامل ۸۰-۶۰٪ سرطان اولیه کبدی است (۱-۳). گروه‌های خاصی در معرض خطر بیشتر عفونت ناشی از ویروس قرار دارند که از جمله نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به عفونت مزمن، کسانی که بطور مداوم ترکیبات خون دریافت یا همودیالیز می‌شوند،

دوم بکار گرفته شد. داده‌های مطالعه توسط نرم افزار آماری SPSS و با استفاده از تستهای آماری ANOVA، Chi-square و one-way مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر از ۱۵۳ نفر پرسنل کادر درمانی بیمارستان کودکان امیرکلا، ۸ نفر بعلت مرخصی استعلاجی و ۶ نفر بعلت سابقه ابتلا به هپاتیت B و ۱۸ نفر بدلیل عدم تزریق واکسن از مطالعه خارج شدند. در نهایت مطالعه بر روی ۱۲۱ نفر که برعلیه هپاتیت B واکسینه شده و از نظر HBSAg و Anti-HBC منفی بودند انجام شد. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $28/5 \pm 7/31$ سال بود و بطور متوسط $3/8 \pm 2$ دوز واکسن دریافت کرده بودند. در گروه با واکسیناسیون ناقص (کمتر از سه دوز) فقط ۵۰٪ پرسنل برعلیه هپاتیت B مصونیت داشتند در حالیکه با تکمیل واکسیناسیون (سه دوز) درصد فراوانی مصونیت به ۷۳/۹٪ افزایش یافت. لکن در گروه واکسیناسیون کامل + یادآور (۴ دوز یا بیشتر) با تزریق دوزهای اضافه‌تر واکسن، درصد فراوانی مصونیت تا چهار دوز افزایش را نشان داده ولی در تزریق‌های بیش از چهار بار افزایش تیتراژ آنتی‌بادی مشاهده نشد (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی (درصد) و میانگین تیتراژ Anti-HBS

برحسب تعداد دوزهای کامل تزریقی واکسن هپاتیت B در پرسنل بیمارستان کودکان امیرکلا در سال ۱۳۸۰

تعداد دوز تزریقی	فراوانی (درصد)	میانگین تیتراژ
واکسن هپاتیت B	Anti-HBS	
۳	۴۸ (۷۶)	۲۷/۹
۴	۵ (۸)	۴۳۷/۴
۶	۱۰ (۱۶)	۱۵۱/۱
کل	۶۳ (۱۰۰)	۳۷۱/۳

$p < 0/005$

بعضی از پرسنل بدلیل کاهش سطح آنتی‌بادی HBS به زیر سطح محافظ (کمتر از ۱۰ IU/ml) بعد از کنترل، واکسن یادآور

معتادین تزریقی، پرسنل بهداشتی درمانی که با ترکیبات آلوده به ویروس سر و کار دارند و تماس جنسی با افراد مبتلا و غیره دارند (۵-۱). در حال حاضر هیچگونه درمان دارویی مطمئن برعلیه عفونت ویروس هپاتیت B وجود ندارد (۶). بهترین راه پیشگیری و کنترل بیماری و عوارض آن استفاده از واکسن هپاتیت B است با استفاده از یک‌دوره کامل واکسیناسیون (سه دوز) حدود ۹۸٪ نوزادان و ۸۵-۹۵٪ کودکان و بالغین آنتی‌بادی ایمنی بخش را کسب می‌نمایند (۹-۷). پس از گذشت زمان در تعدادی از این افراد تیتراژ ایمنی کسب شده کاهش می‌یابد (۱۱-۹). لذا در صورت مواجه شدن گروههای پرخطر با مواد یا موارد آلوده به HBV لازم است پیشگیری یا کنترل انجام گیرد تا هم کم هزینه و هم مؤثر باشد.

این مطالعه روی کادر درمانی بیمارستان کودکان امیرکلا ۲-۵ سال پس از یک سری کامل واکسیناسیون (سه دوز) HBV در سال ۱۳۸۰ بمنظور تعیین سطح Anti-HBS انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه مقطعی بر روی ۱۵۳ نفر پرسنل کادر درمانی شامل پزشک، پرستار، خدمه بخشهای بیمارستان کودکان امیرکلا در نیمه اول ۱۳۸۰ انجام شد. بعد از تکمیل پرسشنامه‌ای حاوی ۱۰ سؤال، مقدار ۴ml خون در شرایط مناسب جهت تعیین تیتراژ Anti-HBS و وضعیت HBSAg و Anti-HBC به آزمایشگاه فرستاده شد که با روش ELISA و کیت (Radim cat. KHB31W) انجام شد. سنجش تیتراژ آنتی‌بادی هم بر روی نمونه سرم و هم نمونه پلاسما مقدور بوده است لکن از آنجائیکه رشته‌های فیبرینی موجود در پلاسما در صورت حضور با تیتراسیون صحیح تداخل می‌نماید از نمونه سرمی جهت آزمایش استفاده شد.

بعلت اهمیت نقش همولیز در ایجاد مثبت کاذب و افزایش تیتراژ آنتی‌بادی، دقت لازم در جهت عدم وقوع لیز RBC صورت می‌گرفت و با توجه به تأثیر سیترات سدیم «ماده ضد انعقادی» در کاهش تیتراژ آنتی‌بادی محاسبه شده (۲۰-۱۰٪) از کاربرد آن اجتناب شده است. براساس توصیه شرکت سازنده کیت، نمونه‌ها در دمای ۲-۸ درجه سانتیگراد به مدت یک هفته و در دمای ۲۰ درجه زیر صفر بمدت طولانی‌تر قابل نگهداری بوده است که در بررسی انجام شده روش

دریافت کردند و مدت سپری شده از آخرین دوز واکسن بطور متوسط $3/9 \pm 2$ سال برآورد شد. $71/4\%$ از پرسنل کادر درمانی مرکز مورد مطالعه علیه هپاتیت B بطور کامل واکسینه شده‌اند. $68/6\%$ از افراد مورد بررسی بر علیه هپاتیت B مصونیت داشته‌اند که از این بین $24/8\%$ پاسخ ضعیف (سطح آنتی‌بادی بین $100-10$ Iu/ml) و $43/8\%$ پاسخ قوی (تیتراژ آنتی‌بادی بالای 100 Iu/ml) به واکسیناسیون نشان داده بودند. $31/4\%$ از افراد مورد بررسی شواهد سرولوژیک دال بر ایمنی بر علیه هپاتیت را نداشته‌اند. دقیقاً مشخص نیست که این افراد بطور اولیه به واکسن پاسخ نداده‌اند یا اینکه بعد از ایجاد مصونیت ایمنی را از دست داده‌اند. ارتباط آماری معنی‌داری بین روند واکسیناسیون، سن زمان واکسیناسیون با درصد فراوانی مصونیت و میانگین تیتراژ Anti-HBS بدست نیامد (جدول ۲).

تعداد دوز واکسن تزریق شده با درصد فراوانی مصونیت ارتباط آماری معنی‌داری داشته است ($p < 0/05$) اما با میانگین تیتراژ Anti HBS ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت.

جدول ۲. توزیع فراوانی و درصد فراوانی و میانگین تیتراژ Anti-HBS به تفکیک گروه‌های سنی در پرسنل بیمارستان کودکان امیرکلا در سال ۱۳۸۰

گروه‌های سنی	فراوانی (درصد)	انحراف معیار $\pm$ میانگین تیتراژ Anti-HBS
کمتر از ۲۰ سال	۹ (۷/۵)	$319/8 \pm 44/9$
۲۰-۲۴ سال	۳۴ (۲۸/۱)	$199/2 \pm 32/3$
۲۵-۲۹ سال	۳۴ (۲۸/۱)	$288/4 \pm 28/3$
۳۰-۳۴ سال	۲۴ (۱۹/۸)	$41 \pm 262/5$
۳۵-۳۹ سال	۸ (۶/۶)	$282/4 \pm 63/5$
بیشتر از ۳۹ سال	۱۲ (۹/۹)	$194/4 \pm 31/9$
کل	۱۲۱ (۱۰۰)	$263/94 \pm 39/03$

$p < 0/05$

بحث

این تحقیق حاکی از وجود ایمنی در $68/6\%$ افراد و عدم ایمنی در $31/4\%$ افراد می‌باشد. در مطالعه بابامحمودی و همکاران بر روی

۱۸۳ نفر پرسنل درمانی، $67/8\%$ با سابقه واکسیناسیون کامل بعد از پنج سال تیتراژ آنتی‌بادی بالای ۱۰ واحد داشتند (۵). در مطالعه صفار و همکاران بر روی ۴۷۸ پرسنل کادر درمانی $92/6\%$ افراد حداقل ۵ سال بعد از واکسیناسیون ایمنی بر علیه هپاتیت B داشتند (۱۲). در مطالعه تاکور و همکاران در هند روی ۷۹ نفر 94% افراد پاسخ مناسب به واکسن دادند (۱۳) نتایج بدست آمده حاکی از توان ایمنی‌زایی خوب واکسن هپاتیت B بعد از یک دوره کامل می‌باشد. اختلاف ایمنی‌زایی پرسنل در مطالعات مختلف شاید تحت تأثیر متغیرهایی مانند سن، فاصله زمانی بعد از واکسیناسیون، نوع واکسن، مکان تزریق واکسن دوز مناسب واکسن قرار می‌گیرد. از $68/6\%$ افراد ایمن $43/8\%$ پاسخ قوی به واکسیناسیون (تیتراژ آنتی‌بادی بالای 100 mIu/ml) و $24/8\%$ پاسخ ضعیف به آنتی‌بادی (تیتراژ آنتی‌بادی بین $100-10$ mIu/ml) داشتند. که در مطالعه صفار و همکاران $7/4\%$ افراد پاسخ ضعیف ایمنی داشتند (۱۲).

در مطالعه‌ای در لندن بر روی ۹۲۵ نفر $2/1\%$ پاسخ ضعیف ایمنی به واکسن داشتند (۱۴) که اختلاف جواب ایمنی مناسب تحت تأثیر جاقی، سیگاری بودن اختلال مادرزادی یا اکتسابی در سیستم ایمنی قرار می‌گیرد. پرسنل مورد مطالعه بطور متوسط ۳-۵ دوز واکسن دریافت کرده بودند و به چهار دوز واکسن پاسخ قوی (تیتراژ آنتی‌بادی بیشتر از 100 mIu/ml) دادند و در تزریق‌های بیش از چهار بار افزایش تیتراژ آنتی‌بادی مشاهده نشد (۱۵). بررسی صفار و همکاران (۱۲) با این مطالعه همخوانی دارد.

ولی در مطالعه‌ای در لندن حاکی از افزایش تیتراژ آنتی‌بادی با دفعات زیادتر تزریق واکسن می‌باشد (۱۴) مدت سپری شده از آخرین دوز واکسن در این مطالعه بطور متوسط ۲-۵ سال بود که $88/4\%$ کمتر از ۵ سال و $11/6\%$ بیشتر از ۵ سال بود. معمولاً هرچه زمان بیشتری از تزریق آخرین دوز واکسن گذشته باشد تیتراژ آنتی‌بادی محافظ کاهش می‌یابد (۱۷ و ۱۶ و ۱۲ و ۵). انجمن کنترل و پیشگیری از بیماری عفونی آمریکا (CDC) سنجش آنتی‌بادی حاصله پس از سری کامل واکسیناسیون در گروه‌های پرخطر را بدلیل کاهش، هر ۵ تا ۱۰ سال پیشنهاد و به تجویز دوز یادآور واکسن در صورت سطح آنتی‌بادی کمتر از 10 mIu/ml توصیه می‌کند. براساس این بررسی $31/4\%$ افراد آنتی‌بادی کمتر از سطح محافظ داشتند که لازم است

تقدیر و تشکر

از آقایان دکتر سید محمود نعیمیان، دکتر عبدالله محمدی، دکتر سیاوش مرادی، آقای جعفر فضلی مسئول آزمایشگاه و خانم مرضیه بناری مسئول آموزش بیمارستان که در این تحقیق همکاری نموده‌اند، قدردانی می‌شود.

هر ۵ تا ۷ سال یکبار آنتی‌بادی هپاتیت B کنترل و در صورت نیاز واکسن تجویز شود. چون هپاتیت B خطرات مرگبار کبدی را در افراد مبتلا ایجاد میکند و درمان دارویی که بیماری را ریشه‌کن کند وجود ندارد یکی از بهترین راههای پیشگیری، واکسیناسیون کامل و بررسی پایداری مقاومت با سنجش تیتراژ Anti-HBS در افراد پرخطر است.

References

1. Moyer LA, Mast EE. Hepatitis B: Virology, epidemiology, disease and prevention, and overview of viral hepatitis. Am J Prev Med 1994; pp: 45-55.
۲. ملک زاده ر، خطیبیان م، رضوان ح، هپاتیت ویروس بی در ایران و جهان، اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان و پیشگیری، مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۷۶؛ ۴(۱۵): ۲۰۰-۱۸۳.
3. Maserat S, Malekzadeh R, Rezvan H, et al. Hepatitis B in Iran. Arch Iran Med 2000; 4(3): 102-29.
4. Seeff LB, Wright EC, Zimmerman HJ, Aher HJ, et al. Type B hepatitis after needle stick exposure: Prevention with hepatitis B immune globulin. Anml Lnt Med Maict 1978; 34-40.
۵. بابامحمودی ف. بررسی سطح آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت B در کارکنان پرستاری مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۱۳۷۹؛ ۱۰(۲۷): ۵۲-۴۸.
6. Robinson WS. Hepatitis B and D. Viruses in Mandell, Douglas and Bennettes principle and practice of infectious disease 4 th ed, Churchill Livingstone 1995; pp: 1406-39.
7. Dienstag JL, Wermer BG, Polk BF, Sngdman DR, et al. Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity and indicator of efficacy. Amnl Int Med 1984; 101: 34-44.
8. Shokrgozar MA, Shokri F. Subtype specificity of antibodies produced by vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine national cell bankoiran, Pasteur Institute of Iran Vaccine 2002; 22(20): 2215-20.
9. Shokrgozar MA, Shokri F. Antibody response to Recombinant Hepatitis B surface antigeny. Iranian Journal of Medical Sciences 2001; 26(12): 10-14.
10. Trivello R, Chiamonte M, Nqaccha T, Boldo V, et al. Persistence of anti-HBS in health care personnels vaccinated with plasma driven hepatitis B vaccine and response to recombinant on a hepatitis B booster vaccine. Vaccine 1995; 13(2): 139-41.
11. Alimonos K, Nafziger AN, Murray J, Bertino JS. Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care worker: whose title of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a 3 dose series and what are the implication in terms of cost effectiveness? Clinic Inf Dis 1998; 26: 566-71.
۱۲. صفار م ج، نیک خواه م، انوری م. سنجش دوام آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت B در پرسنل بهداشتی درمانی ۶ سال پس از واکسیناسیون مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۱۳۸۰؛ ۱۱(۳۲): ۶۳-۵۰.

13. Thakur V, Gaptan RC, Basir SF, Parvez MK, Sarins K. Enhanced immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in exposed family contacts of chronic liver disease patients. Department of Gastroenterology G.B. Pant Hospital, New Delhi, Scand J Infect Dis 2001; 33(88): 618-21.
14. Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Synington I, Williams A, et al. Evaluation of a new hepatitis B. Triple antigen vaccine in inadequately responders to current vaccine. Hematology 2001; 34 (4): 798-802.
15. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(7): 623-5.
16. American academy of pediatrics. Hepatitis B in Peter - G ed: Red book report of the committee, infectious disease, 24th ed, Elk Grove Village IL: AAP 1997; pp: 247-60.
17. Barash C, Conn MI, Dimarino AJ, et al. Serologic hepatitis B immunity in vaccinated health care workers. Archives of Internal Medicine 1999; 159: 1483-4.