● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال پنجم، شمارهٔ ۲ (پی‌درپی۱۸)، صفحه ١٤ الی۱۸، بهار ۱۳۸۲

مقایسه تأثیر واکسیناسیون هپاتیت B در نوزادان کم وزن و طبیعی

دکتر محمدرضا اسماعیلی دوکی[1*]، دکتر یداله زاهدپاشا[2]، دکتر علی مهدوی[3]، دکتر محمود حاجی‌احمدی[4]

۱- استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- متخصص کودکان ۴- عضو هیأت علمی گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: واکسیناسیون از راههای مؤثر پیشگیری ابتلا به بیماری هپاتیت B می‌باشد. با توجه به اهمیت این امر در کودکان و دخالت فاکتورهای مختلف در اثربخشی واکسن هپاتیت B در صدد برآمدیم به تأثیر احتمالی وزن زمان تولد، در تولید Anti-HBS متعاقب واکسیناسیون رایج کشورمان، در اطفال کم وزن (LBW) در مقایسه با کودکان با وزن تولد طبیعی پی ببریم.

مواد و روشها: این مطالعه تحلیلی بر روی ۱۲۰ کودک زیر ۷ سال مراجعه کننده به بیمارستان کودکان امیرکلا در طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹ انجام شد. این کودکان در دو گروه با وزن تولد کمتر از طبیعی یعنی مساوی یا کمتر از ۲۵۰۰ گرم (گروه A) و با وزن تولد طبیعی یعنی بیشتر از ۲۵۰۰ گرم (گروه B) قرار گرفتند. سطح خونی آنها از نظر HBCAb و HBSAb با روش الیزا و با استفاده از کیت Radim تعیین گردید.

یافته‌ها: از مجموع کودکان مورد مطالعه، ٤٠ کودک در گروه A (۲۵ پسر و ۱۵ دختر) و ۸۰ کودک در گروه B (٤٣ پسر و ۳۵ دختر، ۲ مورد از مطالعه خارج شده‌اند) قرار گرفتند. میانگین سنی در دو گروه تقریباً یکسان بود. سطح Anti-HBS در٣٦ نفر (۹۰٪) از گروه A در حد حفاظت کننده (Anti-HBS> ۱۰mIu/mL) و در ٤ مورد (۱۰٪) بقیه کمتر از این حد بوده است. در مقابل همه کودکان گروه B، Anti-HBS را در حد حفاظت کننده تولید کردند(p =۰/۰۱۲) ولی تفاوت تولید این آنتی‌بادی در گروه A در مقایسه با پاسخ مطلوب مورد انتظار در کودکان (۹۵٪) معنی‌دار نبوده است. میانگین تیتراژ Anti-HBS در گروهA ۱۸۲/۱±٤٥/۱ mIu/mL و در گروه B ۳۳٤/۷±٤۱/٤ mIu/mL بوده است (p=۰/۰۱٤).

نتیجه‌گیری: حداقل Anti-HBS محافظت کننده لازم متعاقب واکسیناسیون در کودکان LBW، پائین‌تر از کودکان با وزن تولد طبیعی بوده است ولی بدلیل معنی‌دار نبودن تفاوت در تولید آنتی‌بادی محافظت کننده در گروه LBW، نسبت به پاسخ مطلوب، ادامه روند جاری واکسیناسیون کشوری در این گروه همانند کودکان با وزن تولد طبیعی توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: *واکسیناسیون، هپاتیت B، نوزادان کم وزن.*

مقدمه

شیوع هپاتیت مزمن B (حاملین) در جهان حدود ۵/۸٪ می‌باشد(۱) و در کشور ما از شیوع تقریبی۶-۱/۴٪ برخوردار است(۳و۲). از راههای مؤثر در پیشگیری از ابتلا به آن، واکسیناسیون برعلیه این بیماری در کودکان تازه متولد شده می‌باشد. براساس برنامه واکسیناسیون رایج در کشورمان برای تمام کودکان از سال ۱۳۷۲ تاکنون، در طی ۳ دوز یعنی در بدو تولد، ۴۵ روزه‌گی و ۹

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.2.7]

ماهگی، واکسیناسیون علیه هپاتیت B انجام می‌شود. این روند واکسیناسیون در کودکان نارس و کم وزن(LBW) همانند کودکان رسیده و با وزن تولد طبیعی صورت می‌گیرد. در حالیکه بعضی از مطالعات برای کودکان نارس و LBW و متولد شده از مادران HBSAg منفی، انجام واکسیناسیون را بعلت پاسخ ایمنی ضعیف‌تر و به جهت تأثیر بهتر واکسن، با تأخیر پیشنهاد می‌کنند(۶-۴).

انتظار می‌رود بطور مطلوب در کودکان، یک تا ۳ ماه بعد از تکمیل واکسیناسیون هپاتیت B، در ۹۸-۹۵٪ موارد Anti-HBS در حد محافظت کننده تولید گردد(۶). چون تاکنون در کشورمان در مورد تأثیر واکسن هپاتیت B در کودکان کم وزن در مقایسه با کودکان با وزن تولد طبیعی، مطالعه‌ای انجام نشده است، لذا برآن شدیم تا سطوح آنتی بادی ضد هپاتیت B (HBSAb) را در این دو گروه که قبلاً متعاقب برنامه واکسیناسیون رایج کشوری واکسینه شده‌اند، مورد مطالعه قرار دهیم.

مواد و روشها

این مطالعه تحلیلی بر روی کودکان زیر ۷ سال مراجعه کننده به بیمارستان آموزشی کودکان امیرکلا در شهرستان بابل در طی سالهای ۸۰- ۱۳۷۹ انجام شد. بطوریکه ابتدا براساس مشاهده کارت واکسیناسیون همه کودکان مراجعه کننده، وزن زمان تولد و روند واکسیناسیون و سن آنها مشخص می‌شد و بعد از اطمینان از اینکه واکسیناسیون هپاتیت B بصورت منظم قبلاً براساس برنامه رایج کشوری در سه دوز یعنی بدو تولد، ۱/۵ ماهگی و ۹ ماهگی بصورت عضلانی و به میزان ۱۰ میکروگرم در هر دوز و با واکسن‌های از نوع صناعی نوترکیبی (Recombinent Hepatitis B Vaccines) در مراکز و خانه‌های بهداشتی انجام شده و حداقل یک ماه از دوز سوم آنها گذشته است، از کودک شرح حال گرفته و معاینه بعمل می‌آمد و پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات از نظر سن، جنس، وزن تولد و ابتلا به بیماری زمینه‌ای تکمیل می‌شد.

کودکانیکه هر نوع فرآورده خونی را در طی ۶ ماه اخیر دریافت نموده و یا از مادران HBSAg مثبت بدنیا آمده و نقص ایمنی و یا سوء تغذیه شدید را داشتند و واکسیناسیون کامل و منظم را انجام ندادند، از مطالعه خارج شده و پس از کسب اطلاعات فوق افراد در دو گروه A یا LBW (با وزن تولد مساوی یا کمتر از ۲۵۰۰ گرم در زمان تولد) و گروه B (با وزن تولد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم) تقسیم می‌شدند و متعاقب آن بعد از ارائه توضیحات کافی به والدین مبنی بر ضرورت و چگونگی انجام تحقیق و نتایج کاربردی حاصل از آن و کسب رضایت از آنها، ۲ میلی لیتر خون وریدی جهت بررسی سرولوژیک و تیتراژ HBSAb به روش Elisa و وضعیت HBCAb با استفاده از کیت Radim به آزمایشگاه ارسال می‌شد. تولید HBSAb مساوی و یا بیشتر از ۱۰۰mIu/mL «پاسخ خوب» و مساوی یا کمتر از ۱۰mIu/mL «بدون پاسخ» و بین این دو « پاسخ ضعیف» و بیشتر از ۱۰mIu/mL پاسخ محافظت کننده اتلاق شدند.

اطلاعات حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون های t-test و x^2 و Fisher exact test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شده است.

یافته ها

در این مطالعه تعداد کل کودکانی که براساس وزن تولد، در دو گروه کم وزن (A) و طبیعی (B) بررسی شده‌اند، ۱۲۰ نفر بوده‌اند. ۴۰ نفر در گروه A (۲۵ پسر و ۱۵ دختر) و ۸۰ نفر در گروه B (۴۳ پسر و ۳۵ دختر) قرار گرفتند. در گروه B دو مورد بدلیل مثبت بودن HBCAb از مطالعه خارج شدند. میانگین سنی کودکان گروه A ۳۵/۵±۳/۶ ماه و گروه B۳۳/۶±۲/۳ ماه بوده است. میانگین تیتراژ HBSAb تولید شده درگروه A ۱۸۲/۱mIu/mL با میانگین خطای معیار ۴۵/۰۹ و در گروه B ۳۳۴/۷ mIu/mI با میانگین خطای معیار ۴۱/۴ بوده است($p=۰/۰۱۴$). با افزایش سن در هر دو گروه خصوصاً در گروه B تیتراژ آنتی‌بادی کاهش نشان داده است. بطوریکه در گروه A میانگین آن از ۲۱۶/۳mIu/mL در قبل از سه سالگی به ۱۳۰/۸ بعد از این سن رسیده است و در گروه B از ۴۲۹/۶mIu/mL به ۱۶۵/۴ در طی سنین فوق کاهش پیدا کرده است($p=۰/۰۰۲$) (جدول۱). موارد Anti-HBS تولید شده در محدوده پاسخ خوب، پاسخ ضعیف و سطح محافظت کننده در گروه با وزن تولد طبیعی بطور معنی‌داری بیشتر از گروه LBW بوده است بطوریکه در گروه

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.2.7]

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار تیتر Anti HBS (برحسب mlu/ml) در دو گروه سنی کمتر و بیشتر از سه سال با وزن تولد طبیعی و کم وزن در ۱۱۸ کودک مراجعه کننده به بیمارستان کودکان امیرکلا طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹

سن	کمتر از ۳ سال*		بیشتر از ۳ سال**	
مشخصات	≤۲۵۰۰	>۲۵۰۰	≤۲۵۰۰	>۲۵۰۰
تعداد	۲٤	٥۰	۱٦	۲۸
وزن (میانگین ± انحراف معیار)	۲۱٦/۲۹±۳۱۰/۷٦	٤۲۹/٦±۳۹۷/۰٤	۱۳۰/۸±۲٤۲/۲	۱٦٥/-٤±۲۲۱/۲

** N.S * p<۰/۰۱

جدول۲. فراوانی و فراوانی نسبی HBSAb محافظت کننده (HBSAbmlu/mL) در دو گروه کودکان با وزن تولد طبیعی و کم وزن (بیمارستان کودکان امیرکلا، ۸۰-۱۳۷۹)

تیتر HBSAb	HBSAb≤10	HBSAb>10	جمع
گروه (وزن،گرم)	تعداد (٪)	تعداد(٪)	تعداد (٪)
کم وزن (≤۲۵۰۰)	(۱۰)٤	(۹۰)۳٦	(۱۰۰)٤۰
طبیعی (>۲۵۰۰)	-	(۱۰۰)۷۸	(۱۰۰)۷۸
جمع	(۳)٤	(۹۷)۱۱٤	(۱۰۰)۱۱۸

جدول۳. فراوانی تیتر Anti-HBS (mIu/mL) در دختران و پسران زیر ۷ سال در دو گروه با وزن تولد طبیعی و کم وزن (بیمارستان کودکان امیرکلا، ۸۰-۱۳۷۹)

گروههای وزنی	بیشتر از ۲۵۰۰ گرم		کمتر یا مساوی ۲۵۰۰ گرم	
جنس	پسر	دختر	پسر	دختر
تیتر HBSAb	تعداد(٪)	تعداد (٪)	تعداد(٪)	تعداد (٪)
≤۱۰	(-)-	(-)-	(۱۰۰)٤	(۰)۰
۱۰تا <۱۰۰	(۵۱)۱۷	(٤۹)۱٦	(٥٤)۱۲	(٤٦)۱۰
≥۱۰۰	(٥۷)۲٦	(٤۳)۱۹	(٦٥)۹	(۳٥)٥
جمع	٤۳	۳٥	۲٥	۱٥

p=۰/٦٤

کم وزن ۲۶ نفر (۶۵٪) ۱۰۰HBSAb mIu/mL و ۱۴ نفر(۳۵٪) HBSAb≥ ۱۰۰mIu/mL داشتند ولی در گروه با وزن تولد طبیعی ۳۳ نفر (۴۲/۳٪) ۱۰۰HBSAb mIu/mL و ۴۵ نفر HBSAb (۵۷/۷٪) HBSAb≥ ۱۰۰mIu/mL را تولید کردند(p=۰/۰۳۲) و از نظر پاسخ درحد محافظت کننده نیز در دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده شد(p =۰/۰۱۲)(جدول۲). پاسخ HBSAb تولیدی به تفکیک جنس در دو گروه مورد مطالعه معنی‌دار نبوده است(جدول۳).

بحث

در این مطالعه HBSAb تولید شده در دو گروه کم وزن و طبیعی از نظر میانگین غلظت آنتی‌بادی و سطح محافظت کننده آن متفاوت بوده ولی پاسخی درحد مطلوب مشاهده شده است. بطورکلی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.2.7]

عوامل متعددی در تولید HBSAb متعاقب واکسیناسیون در کودکان با تأثیر بر پاسخ ایمونولوژیک آنها دخالت می‌کنند. از جمله این عوامل بر پایه بعضی از مطالعات سن داخل رحمی نوزاد و وزن زمان تولد می‌باشند(۷و۴).

آنچه که در این مطالعه بدست آمد گویای آن است که وزن تولد کمتر از طبیعی نوزاد که خود می‌تواند متأثر از عوامل متعددی از جمله سن جنینی باشد، بر روی میزان تولید HBSAb (در مقایسه با کودکان با وزن تولد طبیعی) تأثیر میگذارد، بطوریکه این تأثیر در مقایسه با گروه با وزن طبیعی از یک طرف بر روی میانگین تیتراژ HBSAb تولید شده، می‌باشد، که بصورت معنی‌داری (p=۰/۰۱۴) میانگین تیتراژ آنتی‌بادی فوق در کودکان LBW کمتر بوده است (۳۳۴/۷mIu/mL در مقابل ۱۸۲/۰۷mIu/mL). در مطالعه‌ای که Golebiowaska و همکاران بر روی ۶۴ کودک نارس واکسینه شده انجام دادند نیز گویای تأثیر وزن بر روی میانگین آنتی‌بادی تولید شده می‌باشد بطوریکه در بچه‌های با وزن تولد بیشتر از ۲۰۰۰ گرم در مقایسه با وزن‌های پائین‌تر، این میانگین بیشتر بوده است(۸) و در همین راستا مطالعه دیگری که توسط Kesler بر روی ۳۷ نوزاد نارس آلاسکائی و LBW در مقایسه با کودکان ترم و با وزن طبیعی انجام شد مبین آن است که در گروه اول آنتی‌بادی کمتری تولید شده و میانگین تیتراژ HBSAb به مرور زمان و با افزایش سن کاهش نشان داده است(۹)، همانند این مطالعه که در گروه با وزن تولد طبیعی قبل و بعد از سه سالگی تفاوت آن معنی‌دار بوده است(p=۰/۰۰۲). در این مطالعه در هر دو گروه، روند کاهش تولید آنتی‌بادی با افزایش سن دیده شده است. ولی علیرغم پاسخ اولیه کمتر در طی ۳ سال اول بعد از واکسیناسیون، در گروه LBW، ماندگاری آنتی بادی بعد از این سن مشابه گروه با وزن تولد طبیعی بوده است.

در این مطالعه از نظر تولید HBSAb در سطح محافظت کننده، در گروه با وزن تولد طبیعی بطور معنی‌داری بیشتر از گروه (LBW) بوده است(۱۰۰٪ در مقابل۹۰٪ موارد و با p=۰/۰۱۲) در همین راستا، بعضی از مطالعات دیگر نیز در وزن‌های مختلف گویای پاسخ ایمنی متفاوت بدن متعاقب واکسیناسیون هپاتیت B می‌باشند. بطوریکه در مطالعه Lonsonsky در آمریکا در کودکان با وزن تولد کمتر از ۱۷۰۰ گرم و در بررسی Golebiowaska در لهستان و Huang در تایوان در کودکان با وزن تولد کمتر از ۲۰۰۰ گرم و در برزیل Freitasda در کودکان با وزن تولد کمتر از ۱۸۰۰ گرم، تولید HBSAb در حد محافظت کننده را کمتر از کودکان با وزن‌های تولد بالاتر از مقادیر فوق گزارش نمودند(۱۱و۱۰و۸و۴).

از طرفی در بررسی‌های جداگانه‌ای که Belloni و همکاران و Faldella در ایتالیا، در مقایسه بین کودکان نارس و با وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم با کودکان ترم و با وزن بالاتر از ۲۵۰۰ گرم حاصل از مادران HBSAg منفی انجام داده‌اند، مبین آن است که تفاوت معنی‌داری از نظر آنتی‌بادی در حد محافظت کننده بین این دو گروه وجود ندارد (۱۳و۱۲) که می‌توان فاکتورهای احتمالی نظیر ژنتیک و نژاد و روند وزن‌گیری بعد از تولد را در توجیه تفاوت‌های حاصل از این مطالعات با مطالعه حاضر مؤثر دانست.

در این مطالعه، جنس در هر دو گروه تأثیری در وضعیت میانگین HBSAb تولید شده و سطوح حفاظت کننده آن نداشته است. همانطوریکه در مطالعات دیگر نیز تفاوت معنی‌داری را در پاسخ به واکسیناسیون از نظر جنس گزارش نکردند(۸و۴).

بنابراین در این مطالعه مشخص شده است که در بچه‌های LBW در مقایسه با بچه‌های با وزن تولد طبیعی بعد از واکسیناسیون کامل رایج کشوری، تیتر حفاظت کننده و میانگین غلظت، HBSAb به میزان کمتر تولید شده است. از طرفی بطور مطلوب انتظار می‌رود که در بچه‌های ترم و با وزن طبیعی حداقل در ۹۵٪ موارد آنتی‌بادی حفاظت کننده متعاقب واکسیناسیون هپاتیت B تولید شود(۶) که در مقایسه با این پاسخ ایمنی در کودکان LBW مطالعه حاضر (۹۰٪) تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نمی‌شود لذا براساس این مطالعه پیشنهاد می‌گردد با عنایت به اینکه در این تحقیق سن جنینی در نظر گرفته نشده است، مطالعاتی با حجم بیشتر بر روی کودکان پره ترم و با تعیین سن جنینی و با وزن‌های تولد متفاوت و کمتر از ۲۵۰۰ گرم بر پایه واکسیناسیون رایج کشوری از نظر تولید HBSAb انجام پذیرد تا سن جنینی و یا وزن تولد مشخصی cut off point که بطور احتمالی مؤثر در تولید این آنتی‌بادی می‌باشد، تعیین گردد. همچنین بدلیل معنی‌دار نبودن تفاوت HBSAb تولید شده در حد حفاظت کننده در گروه LBW با پاسخ مطلوب مورد انتظار در

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.2.7]

کودکان ترم، تا مشخص شدن cut off point مذکور روند واکسیناسیون جاری در کودکان LBW همانند کودکان با وزن تولد طبیعی انجام شود.

تقدیر و تشکر

از زحمات جناب آقای دکتر مجید شربتداران و همکاران محترم پرسنل بیمارستان کودکان امیرکلا تقدیر و تشکر بعمل می‌آید.

****

References

1. Nicolaos CT, Riccardo V, Giuseppe P, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e Antigen-Negative/Hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic Hepatitis B. Hepatology 1999; 29(3): 889-96.

۲. پاشاپور ن، لوسریه گ م. بررسی اثر حفاظتی واکسن هپاتیت در برنامه واکسیناسیون کشوری، مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۷۸: ۱۷(۲): ۳۱-۱۲۸.

۳. رضوان ح : « اپیدمیولوژی هپاتیت ویروسی در ایران » سمپوزیوم بین‌المللی هپاتیت، مجله گوارش، ۱۳۷۷: (۱٤و۱۳):۱۹.

4. Lonsonsky GA, Wasserman SS, Sephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: reassessment of current recommendations for delayed immunization. Pediatrics 1999; 103(2):14.

5. Georges P. Immunization practices. 16th ed, Behrman Kliengman Jenson Nelson textbook of Pediatrics Saunders 2000; pp:1081-9.

6. Maurean M, Jonas MD. Viral hepatitis walker pediatric gastrointestinal disease pathophysiology diagnosis, management, 3rd ed, Mosby 2000; pp: 939-64.

7. Van Steenbergen JE, Leentvarar Kuijpers A, Baajen D, et al. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amesterdam 1993-1998. Vaccine 2001; 20(1-2): 7-11.

8. Golebiowaska M, Kardas-Sobanka D, Chlebna S, Sabanty W. Hepatitis B vaccination in preterm infants. Eur J Pediatr 1999; l58(4): 293-7.

9. Kesler K, Nasenbery J, Wainwright R, Mcmahon B, Bulkow L. Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B vaccination: results through three years of age. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(2): 116-19.

10. Huang FY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang LY, Liusg G. Hepatitis B vaccination in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77(2): 135-8.

11. Freitasda Motta MS, Mussi Pinhata MM, Jorge SM, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and fullterm infants vaccinated within the first week of life, Vaccine 2002; 2o(11-12): 1557-62.

12. Belloni C, chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm Infants. Acta Paediatr 1998; 87(10): 1100-1.

13. Faldella G, Alessandroni R, Magini GM, et al. The preterm infants antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertusis and hepatitis B vaccine. Vaccine 1998; 16(17): 1646-9.

*آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، تلفن: ٤-۳۲٤۲۱۵۱-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.2.7]