

## ارزیابی میزان ایمنی زایی واکسن نو ترکیب آنتی ژن سطحی هپاتیت ب در افراد واکسینه شده گروه پزشکی و پرسنل بیمارستانی بروجرد در سال ۱۳۸۳

محسن خاکی<sup>۱\*</sup>، مصطفی قوامیان<sup>۲</sup>

۱- مربی، عضو هیئت علمی، گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک.

۲- مربی، عضو هیئت علمی، دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد.

تاریخ دریافت ۸۴/۸/۲۲، تاریخ پذیرش ۸۴/۱۱/۲۶

### چکیده

**مقدمه:** هپاتیت ب یک التهاب منتشر کبدی ناشی از ویروس هپاتیت ب (HBV) است که موجب بیماری و مرگ و میر فراوان می‌گردد. با توجه به این که بخشی از واکسینه شده‌ها با واکسن مربوطه، غیر پاسخ دهنده (NR) هستند، سنجش میزان ایمنی در واکسینه شده‌ها و شناسایی افراد NR به خصوص در گروه پر خطر جامعه پزشکی ضروری است.

**روش کار:** در مطالعه توصیفی حاضر نمونه خون کلیه دانشجویان گروه پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد در مقطع سنی ۱۸-۲۵ سال و پرسنل واکسینه شده بیمارستان شریعتی بروجرد از نظر میزان آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هپاتیت ب (Anti HBS-Ab) با روش الیزا و کیت رادیم ایتالیا ارزیابی شد و با توجه به تعداد واکسن‌های دریافتی، زمان بعد از واکسیناسیون و شاخص‌های دموگرافیک، نتایج از طریق آمار توصیفی، تجزیه و تحلیل گردید.

**نتایج:** در کل حدود ۹۰ درصد افراد ایمن و ۱۰ درصد آنها NR بودند که از گروه ایمن، ۸ درصد افراد تیتراژ آنتی بادی بالاتر از ۱۰۰۰، ۱۷/۲ درصد بین ۵۰۰-۱۰۰۰ و ۷۴/۸ درصد تیتراژ آنتی بادی بین ۱۰-۵۰۰ واحد (miu/ml) را داشتند. حدود ۷۵ درصد افراد ایمن، فقط دو واکسن دریافت کرده بودند. در گروه NR، ۵۳ درصد سه واکسن و ۴۷ درصد دو واکسن تزریق کرده بودند. ۴ درصد افراد با زمان کمتر از یک ماه از آخرین واکسن دریافتی، ایمن بودند. از گروه اخیر، ۸۵ درصد افراد تنها دو واکسن تزریق کرده بودند.

**نتیجه گیری:** سطح ایمنی جمعیت تحت مطالعه ۹۰ درصد ارزیابی شد که با نتایج اغلب پژوهش‌های انجام شده هم‌خوانی دارد. در بعضی مطالعات که به نتایج متفاوت رسیده‌اند، شاخص‌های موثر بر نتایج تفکیک نشده و لذا با توجه به این ابهامات، توصیه می‌شود که واکسینه شده‌ها، تیتراژ Anti HBS-Ab خود را ارزیابی کنند.

**واژگان کلیدی:** هپاتیت ب، ایمنی، واکسن نو ترکیب، گروه پزشکی

نویسنده مسئول: اراک، سردشت، گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک.

E mail: khakimohsen@ arakmu.ac.ir

## مقدمه

هپاتیت ب، التهاب منتشر کبدی ناشی از ویروس هپاتیت ب (HBV) است که موجب بیماری و مرگ و میر میلیون‌ها نفر در جهان می‌شود. در حال حاضر ۳۵۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به فرم مزمن این عفونت هستند که احتمال عوارض خطرناک این فرم، به خصوص سرطان اولیه کبد (PHC)، سیروز کبد و... در آنها وجود دارد. خطر مرگ و میر در این موارد ۳۰ درصد است (۱، ۲). در کشورما خطر ابتلای جمعیت به هپاتیت ب، ۷-۲ درصد است و علیرغم این که جمهوری اسلامی ایران در گروه کشورهای پیش‌رو در امر واکسیناسیون است، بر اساس مطالعات انجام شده، سطح ایمنی جمعیت<sup>۲</sup> در واکسینه شده‌ها، متفاوت گزارش شده است. این شبیه در مطالعات خارجی هم دیده می‌شود (۳). از جمله در تحقیق الفالح در عربستان (۴) میزان ایمنی جمعیت واکسینه شده بعد از ۸ سال، ۶۵ درصد و در مطالعه زانگ بر روی بزرگسالان واکسینه شده، میزان ایمنی سه سال بعد از واکسیناسیون ۷۰ درصد گزارش شده است. در همین پژوهش مشخص شده که سطح ایمنی به سن و جنس وابسته می‌باشد و تیتراژ آنتی بادی بین ۳۰-۵۰۰ واحد و در طول زمان روند نزولی داشته است (۵). تحقیقات انجام شده در کشور ما نیز نتایج متنوعی داشته‌اند. از جمله در تحقیقی در ارومیه موفقیت واکسیناسیون در جمعیت واکسینه را کسب ۱۰۰ درصد ایمنی، اعلام نموده‌اند (۶)، در حالی که در مطالعه اجرا شده در دانشگاه علوم پزشکی یزد بر روی پرسنل دانشگاهی از ۲۷۲ نمونه، فقط ۱۶۰ نفر (۵۹ درصد) ایمن بوده‌اند و از بین کسانی که از اتمام دوره واکسیناسیون آنها سه سال و بیشتر گذشته بود، تنها

۴۵ درصد ایمن تلقی شدند (۷). در مطالعه دیگر انجام شده در زمینه سطح ایمنی دانشجویان گروه پزشکی واکسینه شده، مشخص شد که ۹۰ درصد آنها بعد از واکسیناسیون ایمن بودند (۸).

با توجه به موارد فوق، ارزیابی سطح ایمنی در یکی از پرخطرترین جمعیت‌ها، یعنی پرسنل گروه پزشکی، ضروری به نظر می‌رسد. محققین این بررسی، با در نظر گرفتن نقاط قوت و ضعف بعضی پژوهش‌های قبل از جمله مد نظر قرار نگرفتن دفعات واکسن دریافتی، فواصل زمانی بین واکسن‌ها، طول مدت بعد از انجام واکسیناسیون و... و با رفع این نواقص در مطالعه حاضر امیدوارند نقاط ابهام و تناقضات ایجاد شده در مطالعات قبل را بر طرف کنند. به عبارتی هدف اصلی این تحقیق، سنجش میزان آنتی بادی بر علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت ب (HBS.Ag) نوترکیب در گروه هدف، متعاقب واکسیناسیون می‌باشد.

## روش کار

این بررسی یک پژوهش توصیفی است که بر روی نمونه سرم خون ۵۰۰ نفر از دانشجویان و پرسنل گروه پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی و بیمارستانی واکسینه شده در بروجرد انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل داشتن سابقه زردی در گذشته و حال (بنا به اظهار فرد)، داشتن آزمایش مثبت HBS.Ag، داشتن سابقه بیماری‌های خونی نیازمند دریافت خون و عدم تمایل فرد به شرکت در مطالعه در نظر گرفته شد. سرم خون تهیه شده از نمونه‌ها در دمای منهای ۲۰ درجه فریز شد و پس از جمع آوری حدود ۸۰ نمونه (متناسب با ظرفیت کیت مورد استفاده)، از نظر میزان کمی آنتی بادی ضد آنتی ژن واکسن با تکنیک الایزا و کیت رادیم ایتالیا ۹۶ تستی با مشخصات

<sup>1</sup> - PHC: Primary hepatocellular carcinoma.

<sup>2</sup> - Herd immunity.

Cat.No:KHB31/B (۹) ارزیابی شدند. مشخصات هر فرد که در زمان خون گیری بر اساس اظهارات شخصی و کارت واکسیناسیون ثبت شده بود، با میزان آنتی بادی به دست آمده از دو بار آنالیز سرم‌ها ثبت و بر اساس سن، جنس، تعداد واکسن‌های دریافتی، فاصله خون گیری و دریافت آخرین واکسن دسته‌بندی شد. اطلاعات از طریق آمار توصیفی، تجزیه و تحلیل شد.

بر اساس دستورالعمل کیت مذکور و برنامه کشوری، نمونه‌هایی که دارای تیتراژ آنتی‌بادی بزرگ‌تر یا مساوی ۱۰ واحد بودند به عنوان فرد ایمن در برابر بیماری و نمونه‌های با تیتراژ کمتر از ۱۰ واحد به عنوان غیر پاسخ دهنده (NR)<sup>۱</sup> تلقی شد و پاسخ هر فرد و تفسیر آن به صورت محرمانه به خودش ارائه شد. کلیه مراحل تحقیق با آگاهی کامل نمونه‌ها اجرا شد. طبق تعهد مجریان، به افراد NR توصیه‌های آموزشی لازم جهت حفاظت فردی از ابتلای به هپاتیت ب داده شد.

## نتایج

در یک ارزیابی کلی از نتایج این پژوهش می‌توان چنین بیان کرد که ایمنی جمعیت، در افراد واکسینه شده تحت مطالعه ۹۱/۸ درصد بود و ۸/۲ درصد جمعیت مذکور نیز با میزان آنتی‌بادی ۹-۰ واحد به عنوان NR ثبت شدند. جزئیات نتایج به دست آمده به این شرح می‌باشد:

از ۵۰۰ نمونه مورد آزمایش ۲ نمونه (۰/۰۴ درصد) با فاصله ۱۱ سال از دوره واکسیناسیون، دارای تیتراژ ۲ نمونه (۰/۰۴ درصد) با همین فاصله زمانی دارای تیتراژ صفر و NR بودند. هم‌چنین از ۵۰۰ نفر جمعیت تحت مطالعه ۹۴ نفر (۱۸/۸ درصد) دو واکسن دریافت کرده بودند که از این ۹۴ نفر، ۷۱ مورد (۷۵/۵

درصد) دارای تیتراژ محافظت کننده از ابتلا (بالتر از ۱۰ واحد) و ۲۳ مورد (۲۴/۵ درصد) به عنوان NR ثبت شدند. هم‌چنین ۲۰ نفر از نمونه‌های مورد بررسی (۴ درصد) با این که کمتر از یک ماه از واکسیناسیون آنها گذشته بود، دارای تیتراژ آنتی بادی محافظت کننده بودند و ۱۷ مورد (۸۵ درصد) آنها فقط دو واکسن گرفته بودند.

در جمعیت ایمن شده، ۳۷۴ نفر (۷۴/۸ درصد) تیتراژ آنتی بادی کمتر از ۵۰۰، ۸۶ نفر (۱۷/۲ درصد) تیتراژ بین ۵۰۰-۱۰۰۰ و ۴۰ نفر (۸ درصد) تیتراژ بالاتر از ۱۰۰۰ واحد داشتند.

از کل موارد NR، ۴۵ مورد (۹۱/۸ درصد) تیتراژ آنتی بادی صفر و ۴ نمونه (۸/۲ درصد) تیتراژ آنتی بادی بین ۹-۱ واحد داشتند. هم‌چنین از موارد NR، ۲۶ نمونه (۵۳ درصد) پروتوکل کامل واکسیناسیون (واکسن‌های صفر - یک - شش) و ۲۳ نفر (۴۷ درصد) تنها دو واکسن گرفته بودند.

با توجه به این که بیش از ۹۰ درصد جمعیت تحت مطالعه دانشجویان گروه پزشکی بودند و این گروه از نظر شاخص‌های دموگرافیک به ویژه سن، تفاوت قابل بررسی نداشته و عمدتاً مونث بودند لذا معیارهای سن، جنس و شغل در مطالعه ما به لحاظ آماری قابل ارزیابی نبود.

در مورد میزان آنتی بادی در ارتباط با زمان طی شده بعد از واکسیناسیون هم مشخص شد که میانگین تیتراژ آنتی‌بادی در افرادی که حد اکثر یک سال از دوره واکسیناسیون آنها گذشته بود، حدود ۸۵۰، در نمونه‌هایی با زمان ۵-۱ سال بعد از واکسیناسیون حدود ۴۵۰ و در نمونه‌های با بیش از ۵ سال از دریافت آخرین واکسن، میزان آنتی‌بادی ۳۰۰ واحد به دست آمد.

<sup>۱</sup> - Non Responder.

## بحث

در این پژوهش، حدود ۹۰ درصد جمعیت واکسینه شده، دارای سطح ایمنی محافظت کننده بودند. این نتیجه با نتایج مطالعه موسوی جاهد (۸) و انتظار برنامه واکسیناسیون کشوری و جهانی هم خوانی دارد. ولی مطالعات دیگر در مواردی با این برآورد متفاوتند. از جمله در تحقیق انجام شده در دانشگاه علوم پزشکی یزد، سطح ایمنی جمعیت واکسینه شده ۵۹ درصد اعلام شده است (۷). البته در شرایطی که در مطالعه مذکور روش اندازه گیری میزان آنتی بادی، توضیح داده نشده است و لذا نمی توان نتایج این تحقیق را با مطالعه حاضر مقایسه نمود. اما نقطه مشترک مطالعه مذکور با بررسی حاضر این است که در آن مطالعه سطح ایمنی محافظت کننده در افرادی که دوره کامل واکسیناسیون صفر-یک-شش را دریافت نکرده بودند، ۴۱ درصد اعلام شده که با مطالعه ما هم خوانی دارد. از نظر میزان آنتی بادی در ارتباط با شاخص زمان بعد از واکسیناسیون، بررسی ما با مطالعه صالحی و همکاران (۱۰) در دانشگاه علوم پزشکی اراک، بیشترین هم خوانی را دارد. از جمله در هر دو تحقیق مشخص شد که نزدیک ۱۰۰ درصد افرادی که حد اکثر یک سال از واکسیناسیون آنها گذشته بود دارای بالاترین میزان ایمنی بودند و نیز در هر دو تحقیق، میزان ایمنی در نمونه های با زمان کمتر از یک سال، ۵-۱ سال و بالاتر از ۵ سال بعد از واکسیناسیون در هر دو مطالعه بسیار نزدیک هم بود. با توجه به جزئیات مطرح شده در این دو مطالعه و حصول نتایج منطبق با اهداف برنامه واکسیناسیون کشوری، به نظر می رسد، در صورتی که ارزیابی پیامد واکسیناسیون با شرایط استاندارد و با در نظر گرفتن متدولوژی صحیح، طراحی و اجرا شود، نتایج قابل تفسیر و تعمیم به جامعه است. به اعتقاد ما، مطالعاتی که در نتیجه گیری

کلی به استنتاج متفاوت رسیده اند بهتر است در طراحی و اجرا بازنگری شوند. شاید نقاط ابهام در نتیجه گیری مطالعات مذکور به دلیل عدم رعایت معیارهای ورود و خروج مطالعه باشد. چرا که در اغلب این بررسی ها، شاخص تعداد واکسن دریافتی، زمان نمونه گیری بعد از دریافت آخرین واکسن و... ذکر نشده است (۱۵-۱۱).

نکته دیگری که در تحقیق حاضر قابل ذکر است، وضعیت ایمنی در گیرندگان دو واکسن به جای واکسیناسیون کامل است. همان طور که قبلاً ذکر شد، ۱۸/۸ درصد جمعیت تحت مطالعه، فقط دو واکسن دریافت کرده بودند که حدود دو سوم آنها دارای ایمنی محافظت کننده بودند. تفسیر ما از این نتیجه این است که بر اساس مفاهیم پایه ایمنولوژی، حتی با تزریق دو واکسن، القای ایمنی حاصل می شود. ولی دستیابی به این نتیجه نباید این تصور را ایجاد کند که با واکسیناسیون ناقص هم انتظار برنامه ایمنیزاسیون تحقق می یابد. چون اولاً در این گروه حدود دو سوم افراد NR می باشند که در مقایسه با گیرندگان دوره کامل واکسن ۲/۵ برابر است، ثانیاً معیار مهم پایداری ایمنی در بستر زمان در این گروه، زیر سؤال است. این مطلب در مطالعه حاضر با داده های موجود قابل ارزیابی نبود.

## نتیجه گیری

با توجه به این مطالعه و تحقیقات مرتبط و نیز شرایطی که در اجرای برنامه واکسیناسیون کشوری وجود دارد، پیشنهاد می شود که متولیان فرآیند ایمنی زایی، برنامه اجرایی را از وضعیت فعلی به شکل اکتیو تبدیل کنند. به این صورت که جهت واکسیناسیون گروه های پر خطر و در معرض خطر، گروه های واکسیناسیون با مراجعه به هنگام، به مراکز، سازمان ها، منازل و... برنامه زمانی صفر-یک-شش را

پرسنل. مجله دانشگاه علوم پزشکی یزد، ۱۳۷۶، شماره ۱۱، ص ۳۰-۲۷.

۸- موسوی جاهد ز. بررسی رابطه تحصیلی در رشته علوم آزمایشگاهی با بعضی شاخص های آلودگی به ویروس هپاتیت ب. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۳، شماره ۱، ص ۵۹-۵۴.

۹- یزدی نژاد ع. کتاب جامع الایزا. تهران، کتاب میر، ۱۳۸۰، ص ۲۵۰-۲۴۲.

۱۰- صالحی م، محمدی ه. بررسی تیترا Anti HBS-Ab در پرسنل درمانی واکسینه شده علیه هپاتیت ب در ده سال گذشته بیمارستان ولی عصر (عج) اراک. پایان نامه جهت اخذ دکتری عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، سال ۱۳۸۳.

۱۱- حسنجانی ر. میزان آلودگی به ویروس هپاتیت B در خانمهای حامله بابل در سال ۱۳۷۳. مجله نبض، سال ۱۳۷۶، شماره ۹، ص ۲۸-۱۴.

12. Germades M, Bas J. Recombinant hepatitis B vaccine in health personnel. *Gastroentrol J* 2003;9 (5) :1132-4.

13. Jepsen LS, Thomsen AC. Preventive hepatitis vaccination of hospital staff U gesker Laeger. *Asian Pac J* 1992;154 (36) :2431-3.

14. Whitte H, Hall A. Observative study of vaccine efficacy 14 years after trial of vaccination. *BM J* 2002;14 (32) :310-318.

15. Barnas GP, Hanacik LJ. Hepatitis B vaccine, persistence of antibody following immunization. *Infect control Hosp Epid J* 1998;9(4) :147-50.

در تزریق واکسن اجرا کنند و نیز سازمان های پشتیبان و تامین کننده واکسن کشور اقدامات لجستیکی لازم را در این مورد انجام دهند تا از وقوع مشکلاتی که تا کنون به دلیل عملکرد فردی یا تشکیلاتی ایجاد شده، جلوگیری شود.

## منابع

1. Knipe DM, Knipe PM. Howley, *Fundamental of virology*. Fourth edition. New York: Lippincott Wilians & Wilkins;2001. p.1285-1338.

2. Nathanson N, Chow LT. *Viral Pathogenesis and Immunity*. London : Lippincott- Williams & wilkins;2002.p.73-6.

۳- ملک زاده ر، خطیبیان م. هپاتیت ویروسی در جهان و ایران. مجله علمی نظام پزشکی، ۱۳۷۶، سال پانزدهم، شماره ۴، ص ۱۹۴-۱۸۳.

4. Al Faleh F ,Al Jeffri M. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Saudi children , 8 years after a mass hepatitis B program. *Inf J* 1999;38 (3):167-170.

5. Zhang FM, Zhao QX. Study on the immuno-effects of recombinant hepatitis B vaccination in adults. *Med Vir J* 1987;21(1):49-56.

۶- گروه نویسندگان از دانشگاه علوم پزشکی ارومیه. سنجش ایمنی در نوزادان واکسینه شده با HBS.Ag. مجله دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ۱۳۶۸، شماره ۶، ص ۴۰-۳۶.

۷- گروه نویسندگان از دانشگاه علوم پزشکی یزد. اندازه گیری HBS.Ag در واکسینه شده ها با واکسن نوترکیب هپاتیت ب در

## The evaluation of recombinant HBS.Ag vaccine immunity in vaccinated medical group and hospital personnel in Borujerd, 2004

Khaki M<sup>4</sup>, Ghavamian M<sup>5</sup>

### Abstract

**Introduction:** Hepatitis B is a disseminated liver inflammation from HBV, that causes diseases and a large number of deaths. Regarding the fact that some of the vaccinated people are non responder (NR), evaluation of immunity in vaccinated ones and identification of NR especially in high risk group is necessary.

**Materials and Methods:** In this descriptive study blood samples of all medical students of Borujerd Azad university at the age of 18-25 and vaccinated personnel of Borujerd Shariaty hospital were tested for Anti.HBS-Ab level by ELISA method with Radim kit (cat.KHB31). Results were analyzed according to the number of received vaccines, the duration of vaccination and demographic criteria using descriptive statistics.

**Results:** About 90% of samples had protective immunity and 10% were NR. 8% of immune group had more than 1000, 17.2 % between 500-1000 and 74.8 % between 10-500 miu/ml of Ab titer. About 75% of immune samples had received two vaccines. In NR group 53% had received three vaccines and 47% had two. 4% of samples were immune with the duration less than one month after vaccination which 85 % of them had two vaccines.

**Conclusion:** Herd immunity was 90% which is accordant to most studies. In some studies with different results the effective criteria were not differentiated. So regarding these differences, vaccinated people are recommended to evaluate their HBS.Ab level.

**Key words:** Hepatitis B surface antigen, immunity, recombinant vaccine, medical personnel

<sup>4</sup> - Instructor, MSc in medical virology, Department of microbiology and immunology, Arak university of medical sciences.

<sup>5</sup> - Instructor, MSc in medical microbiology, Azad university of Borujerd.