

پاسخ تزریق یادآوری واکسن هپاتیت B کوبائی در کودکان بدون پاسخ و پاسخ ضعیف

دکتر حسین داهیفار*: متخصص بیماریهای کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر فریده موسوی؛ متخصص بیماریهای کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر ابوالفضل قربانی؛ بیمارستان بوعلی، مریوان، ایران

خلاصه

هدف: این مطالعه، به منظور بررسی پاسخ ایمنی کودکان واکسینه شده نسبت به هپاتیت B که پاسخ ایمنی مناسب نداشتند به تزریق یادآور واکسن هپاتیت B کوبائی بود.
روش مطالعه: این مطالعه مداخله گر در کودکانی انجام شد که قبلاً واکسن هپاتیت B کوبائی را سه نوبت دریافت کرده بودند و میزان آنتی بادی آن‌ها کمتر از ۱۰ (بدون پاسخ) و ۱۰ تا ۱۰۰ میلی واحد بین المللی در میلی لیتر (پاسخ ضعیف) بود یادآوری واکسن از همان نوع در عضله دلتوئید تزریق گردید.

یافته‌ها: پاسخ ۱۴۱ کودک با میانگین سنی ۱/۹ سال نسبت به تزریق یادآوری اول و دوم واکسن به ترتیب ۹۴/۳٪ و ۱۰۰٪ موارد بود. میزان میانگین آنتی بادی بر علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B HBs-Ag در کودکان بدون پاسخ و پاسخ ضعیف به ترتیب ۴۶۸ میلی واحد بین المللی در میلی لیتر و ۷۸۳ میلی واحد بین المللی در میلی لیتر بود که اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود داشت. **نتیجه گیری:** این مطالعه افزایش متوسط تولید آنتی بادی را با یک تزریق یادآوری در اکثر واکسینه شدگان ثابت می نماید.

*مسئول مقاله، آدرس:
تهران، میدان قدس، بیمارستان شهدای
تجربیش، بخش کودکان
E-mail: dr_dahifar@yahoo.com

دریافت: ۸۵/۲/۱۹
پذیرش: ۸۵/۶/۲۷

واژه‌های کلیدی: ویروس هپاتیت B، واکسیناسیون، آنتی بادی، پاسخ ضعیف،

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه آینده نگر کودکان در دسترس که سه نوبت واکسن هپاتیت B کوبائی را در بدو تولد، ۱/۵ و ۹ ماهگی براساس برنامه واکسیناسیون کشوری دریافت کرده و میزان آنتی بادی آن‌ها بدون پاسخ (کمتر از ۱۰ mlU/ml) و پاسخ ضعیف (۱۰ تا ۱۰۰ mlU/ml) بودند وارد مطالعه شدند. افراد مورد مطالعه به طور تصادفی از بیماران سرپائی مراکز درمانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در فاصله سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۳ انتخاب شدند.

تمام کودکان در هر دو گروه یک تزریق یادآور (۱۰ میکروگرم در ۰/۵ میلی لیتر) واکسن هپاتیت B کوبائی در عضله دلتوئید دریافت کردند. واکسنی که بکار برده شد Yeast-drive بود (Heber biovac HB, Heber Biotec, Havana, Cuba) که ۲۰ میکروگرم آنتی ژن HBs در هر میلی لیتر داشت. چهار تا شش هفته پس از تزریق یادآوری مجدداً از کودکان خون گرفته شد. اندازه گیری آنتی بادی HBs و HBc به روش الیزا با استفاده از کیت تجارتي RADIM ساخت کشور ایتالیا صورت گرفت. میزان

مقدمه

مصون سازی بر علیه عفونت ویروس هپاتیت B در بسیاری از کشورها انجام می شود. آکادمی کودکان آمریکا در سال ۱۹۹۲ مصون سازی بر علیه این بیماری را بعد از تولد و شیرخواران توصیه کرد [۱]. در ایران نیز از سال ۱۳۷۳ تزریق واکسن هپاتیت B در برنامه واکسیناسیون کشوری کودکان در بدو تولد قرار گرفت. مطالعاتی که با واکسن هپاتیت B غیر کوبائی در افراد با ایمنی طبیعی انجام گرفته حاکی از آن است که ۵ تا ۱۰ درصد افراد سالم به تزریق سه نوبت واکسن پاسخ نمی دهند [۲-۵]. براساس طبقه بندی پیشنهادی گروه بین المللی [۶] و مطالعه داهیفار [۷] در کودکان ایرانی مشاهده شده که ۱۵/۶٪ و ۲۷/۷٪ کودکان به ترتیب بدون پاسخ و پاسخ ضعیف بوده اند، که دلایل متعددی مطرح ایست [۲-۵]. در عین حال پاسخ این کودکان به تجویز مجدد واکسن مورد سوال بوده است. این مطالعه با هدف بررسی پاسخ واکسیناسیون مجدد کودکانی که سه مرتبه واکسن هپاتیت B را قبلاً دریافت کرده اند و میزان آنتی بادی آن‌ها بدون پاسخ و یا پاسخ ضعیف بوده است طراحی و انجام شد.

آنتی‌بادی HBs به روش کمی و براساس توصیه کارخانه سازنده و گروه بین‌المللی [۶] با میلی واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر نشان داده می‌شود. تعیین آنتی‌بادی HBc کیفی انجام گردید و به صورت مثبت و یا منفی گزارش شد. تفاوت متغیرها بوسیله آزمایش مجذور کای و t-test برای میانگین میزان آنتی‌بادی HBs مشخص شد. این مطالعه توسط شورای پژوهشی و کمیته تحقیقاتی اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تصویب شد و رضایت والدین کودکان جهت تزریق یادآور واکسن و آزمایش مجدد تعیین آنتی‌بادی از فرزندانشان اخذ شد.

یافته‌ها

در مجموع ۱۴۱ کودک با میانگین سنی $11/9 \pm (0/3)$ سال وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۶۰ نفر در گروه بدون پاسخ (۲۶ دختر و ۳۴ پسر) و ۸۱ نفر در گروه پاسخ ضعیف (۴۵ دختر و ۳۶ پسر) قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار فاصله زمانی بین تزریق یادآوری و آخرین نوبت واکسیناسیون اولیه $6 \pm (1/3)$ ماه بود. پاسخ مثبت به دنبال اولین تزریق یادآور در $94/3\%$ کودکان (۱۳۳ نفر) مشاهده شد و ۸ کودک ($5/6\%$) نیاز به تزریق یادآور دوم پیدا نمودند که در هر گروه ۴ نفر و تمامی آنان پسر بودند. تمامی این تعداد به دومین تزریق یادآوری واکسن پاسخ دادند (پاسخ 100%). آنتی‌بادی HBc در همه کودکان منفی بود. پس از تزریق واکسن، میانگین و انحراف معیار آنتی‌بادی HBs در گروه بدون پاسخ و پاسخ ضعیف به ترتیب $468 \pm (283)$ (محدوده ۲۴۹-۱۲۵۰) و $783 \pm (346)$ (محدوده ۱۸۳-۱۵۱۱) میلی واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر بود و اختلاف معنی‌داری در تولید آنتی‌بادی در میان گروه پاسخ ضعیف و بدون پاسخ وجود داشت ($P=0/001$).

بحث

در اکثر مطالعاتی که در گذشته انجام گرفته است در ۹۵ تا ۹۹ درصد شیرخواران، کودکان و بالغین جوان که سه نوبت واکسن هپاتیت B غیر کوبانی دریافت کرده بودند آنتی‌بادی HBs تولید شده است [۸-۱۰]. در مطالعه‌ای که با واکسن هپاتیت B کوبانی در ۵۳۸ کودک ایرانی انجام گرفت ثابت شد که $15/6\%$ آنها بدون پاسخ، $27/7\%$ پاسخ ضعیف و $56/7\%$ پاسخ خوب داشته‌اند [۷]. میزان عدم پاسخگویی افراد واکسینه شده با نوع واکسن غیر کوبانی در گزارشات مختلف متفاوت می‌باشد [۱۱]. گروه بین‌المللی پیشنهاد می‌کند گروهی که بدون پاسخ می‌باشند فوراً باید یک تزریق یادآوری واکسن را دریافت نمایند و آنهایی که پاسخ ضعیف دارند باید یک سال بعد تزریق مجدد واکسن را انجام دهند [۶]. این که چرا بعضی

از افراد در مقابل تزریق واکسن هپاتیت B بدون پاسخ و یا پاسخ ضعیف هستند مشخص نمی‌باشد. دلایل ذکر شده عبارتند از نگهداری نامناسب، تزریق واکسن به نشیمنگاه، برنامه واکسیناسیون نادرست، نگهداری واکسن در درجه حرارت نامناسب، کاهش ایمن زائی در افراد مسن و چاق، نقش ژنتیک، فاکتور های محیطی، تحمل ایمونولوژیکی، و انواع متعدد HLA در نژادهای مختلف [۲، ۵، ۱۲، ۱۳]. در یک مطالعه با تزریق نوبت چهارم واکسن هپاتیت B غیر کوبایی فقط در 52% پاسخ دیده شده که در مقایسه با مطالعه ما کمتر بود [۱۴]. میزان پاسخ به تزریق اولین یادآور در کودکان بدون پاسخ که قبلاً سه نوبت واکسن دریافت کرده بودند $53/1\%$ تا 90% ذکر شده است. همچنین پاسخ به یادآور دوم $87/5\%$ تا 100% و در یادآور سوم 100% بوده است [۱۵، ۱۶]. مطالعه شکرری در افراد واکسینه با واکسن هپاتیت B غیر کوبایی انجام شد و میانگین آنتی‌بادی HBs آنها در مقایسه با مطالعه ما بیشتر بود (7131 mIU/ml) [۱۵]. غلظت آنتی‌بادی HBs پس از تزریق یادآور سوم در مطالعه Chang در مقایسه با مطالعه ما پس از اولین تزریق یادآور تعداد آن کم و میزان بدون پاسخ زیاد بود [۱۶].

برخی محققین پیشنهاد نموده‌اند گروه بدون پاسخ یک دوره واکسن را تکرار نمایند و برای گروه پاسخ ضعیف یک تزریق یادآوری انجام گیرد و بقیه افراد نیز هر ۳ تا ۵ سال یادآور دریافت نمایند [۱۷]. Tilzey و همکارانش معتقدند که واکسینه شدگانی که میزان آنتی‌بادی آنها ۱۰ تا 500 mIU/ml است باید فوراً یک تزریق یادآوری دریافت نمایند و آنهایی که میزان آنتی‌بادی HBs ۵۰۰ تا 4000 mIU/ml دارند بایستی پس از ۵ سال یادآوری دریافت نمایند و بقیه احتیاجی به یادآوری تزریق واکسن برای مدت حداقل ۱۰ سال ندارند [۱۸]. توصیه می‌شود برای انتخاب الگوی خاص کشورمان مطالعات بیشتر توسط سایر محققین در مناطق مختلف ایران انجام پذیرد.

عدم اخذ موافقت والدین برای تزریق یادآور بیشتر و نمونه‌گیری مجدد از محدودیت‌های این مطالعه بود بنابراین نتوانستیم میزان آنتی‌بادی HBs بیشتر از 1000 mIU/ml را پس از تجویز بیشتر واکسن ثابت نمائیم.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که پس از تزریق اولین یادآور واکسن به کودکان بدون پاسخ و پاسخ ضعیف در واکسیناسیون اولیه 94% در گروه پاسخ خوب قرار می‌گیرند.

Response of booster dose of Cuban recombinant hepatitis B vaccine in non-responder and hypo-responder children

H Dahifan *; MD, Associate Professor of Pediatrics, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

F Mousavi; MD, Assistant professor of Pediatrics, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

A Ghorbani; MD, Boo-ali Hospital, Marivan, Iran

*Correspondence author,
Address: Department of
Pediatrics, Shohada Tajrish
Hospital, Qoods Square,
Tehran, IR Iran
E-mail: dr_dahifan@yahoo.com

Received: 9/5/85
Acceptance: 18/9/85

Abstract

Background: Acute hepatitis B infection can debilitate a patient for weeks and occasionally has a fatal outcome, while chronic infection is a major threat to the individual. To assess the response of nonresponder and hyporesponder children to the booster dose of Cuban recombinant hepatitis B vaccine is the background of this survey.

Methods An interventional, descriptive study has been conducted on children who had been immunized with Cuban recombinant hepatitis B vaccine and if their antibody titers were ≤ 10 mIU/ml (non-responder) or 10-100 mIU/ml (hyporesponder) booster doses of the same vaccine were administered in their deltoid muscle.

Findings: The response of 141 children, with a mean age of 1.9 years, to the first and second booster dose of vaccine was 94.3% and 100% respectively. The anti-HBs titers in nonresponders and hyporesponders were 468 ± 383 and 783 ± 346 mIU/ml respectively with significant differences between the two groups ($P=0.001$).

Conclusions: This study demonstrates moderately increased antibody production in the majority of vaccinees with single booster dose of the vaccine.

Key Words: Hepatitis B virus, Vaccination, Cuban vaccine, Hyporesponder, Nonresponder

REFERENCES

- 1- Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics. Universal hepatitis B immunization. Pediatrics. 1992; 89(4 Pt 2): 795-800.
- 2- Mclean AA, Shaw R. Hepatitis B virus vaccine. Ann Intern Med. 1982; 97(3): 451-3.
- 3- McLean AA, Hilleman MR, Mcaler WJ, et al. Summary of worldwide experience with HB-Vax (B, MSD). J Infect. 1983; 7 (supp. 1): 95-105.
- 4- Lindsay KL, Herbert DA, Gitnick GL. Hepatitis B vaccine: low post vaccination immunity in hospital personnel given gluteal injection. Hepatol. 1985; 5(6): 1088-90.
- 5- Weber DJ, Rutala WA, Sama GP, et al. Impaired immunogenicity of hepatitis B vaccine in obese persons. N Engl J Med. 1986; 314(21): 1393-97.
- 6- An international group. Immunization against hepatitis B. Lancet. 1988; 1(8590): 875-6.
- 7- Dahifan H. Immunogenicity of Cuban hepatitis B vaccine in Iranian children. Arch Iranian Med. 2004; 7(2): 89-92.
- 8- Hollinger FB, Adam E, Heiberg D, et al. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In: Szmunn W. Alter HJ, Maynard JE. Viral hepatitis 1982 international symposium. Philadelphia, Franklin institute press. 1981 Pp:451-66.
- 9- Ricombivax HB. West point, Pa: Merck 1995 (package insert).

- 10- Engerix B. Philadelphia: Smithkline Beecham pharmaceuticals, 1995 (package insert).
- 11- Lee SS, Lo YC, Young BW, et al. A reduced dose approach to hepatitis B vaccination for low-risk newborns and preschool children. *Vaccine*. 1995; 13(4): 373-6.
- 12- Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Ann Rev Immunol*. 1995; 13: 29-30.
- 13- Martinetti M, Cuccia M, Dalelli C, et al: Anti-HBV neonatal immunization with recombinant vaccine. Part II. Molecular basis of the impaired alloreactivity. *Vaccine*. 1995; 13(6): 555-60.
- 14- Strove J, Aronsson B, Freeing B, et al. Seroconversion after additional vaccine doses to non-responders to three doses of intradermally or intramuscularly administered Recombinant hepatitis B vaccine. *Scanned J Infect Dis*. 1994; 26(4): 468-70.
- 15- Shokri F, Amani A. High rate of seroconversion following administration of a single supplementary dose of recombinant hepatitis B vaccine in Iranian healthy non-responder neonates. *Med Microbiol Immunol*. 1997; 185(4): 231-35.
- 16- Cheng KF, Chang MH, Lee CY, et al. Response to supplementary vaccination with recombinant or plasma hepatitis B vaccine in healthy non-responding children. *Vaccine*. 1994; 12(10): 899-902.
- 17- Department of Health, Welsh office, Scottish Home and Health Department, DHSS (Northern Ireland). *Immunization infectious disease*. London: HM Stationary office 1992.
- 18- Tilzey AJ, Palmer SJ, Banetvala JE, et al. Hepatitis B vaccine boosting among young healthy adults. *Lancet*. 1994; 344(8934): 1438-9.