

## ارزیابی دوام HBsAb بعد از واکسیناسیون در دریافت‌کنندگان مکرر خون و فرآورده‌های خونی بیمارستان هاجر شهر کرد، سال ۱۳۸۱

دکتر ناهید رئیسی<sup>۱</sup>، دکتر رویا حبیبیان<sup>۲</sup>، دکتر خدامراد زندیان<sup>۳</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

ویروس هپاتیت B یکی از عوامل ایجاد کننده هپاتیت، سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار است که در حال حاضر تنها راه مطمئن پیشگیری از آن، واکسیناسیون می‌باشد. با توجه به این که یکی از مهم‌ترین راه‌های انتقال این ویروس دریافت خون و فرآورده‌های خونی است، دریافت‌کنندگان این فرآورده‌ها همواره در معرض ابتلا به این ویروس می‌باشند. با توجه به اهمیت موضوع واکسیناسیون در بیماران دریافت‌کننده فرآورده‌های خونی، پژوهشی در مورد ارزیابی سطح و دوام ایمنی این بیماران انجام و موارد نیازمند به تجدید واکسیناسیون مشخص شد.

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه که از نوع مقطعی بود، ۹۳ بیمار دریافت‌کننده فرآورده‌های خونی شامل ۸۳ بیمار تالاسمی، ۵ بیمار هموفیلی و ۵ بیمار مبتلا به کم خونی فانکونی به صورت نمونه‌گیری آسان انتخاب و نمونه خون آن‌ها از نظر آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg)، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن سطحی (HBsAb) و آنتی‌بادی علیه قسمت مرکزی (Core) هپاتیت B (HBcAb) مورد آزمایش قرار گرفت. نهایتاً بر اساس تیتراژ HBsAb بیماران را به سه گروه ایمن، با ایمنی نسبی و غیر ایمن تقسیم‌بندی شدند و موارد با ایمنی نسبی و فاقد ایمنی جهت انجام واکسیناسیون مجدد معرفی گردیدند. در بیمارانی که واکسینه شده بودند زمان آخرین تزریق واکسن ثبت شد و ارتباط این زمان با سطح ایمنی بیماران از طریق آزمون کای‌دو (Chi-square) و با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

#### یافته‌ها

از بیماران مورد بررسی، ۵ بیمار سابقه دریافت واکسن هپاتیت B نداشتند و یا واکسیناسیون ناقص داشتند که از مطالعه حذف و ۸۸ مورد واکسیناسیون کامل شده بودند که از این بیماران ۲۵ بیمار (۲۸/۵ درصد) غیر ایمن، ۱۱ بیمار (۱۲/۵ درصد) ایمن نسبی بودند و ۵۲ نفر (۵۹ درصد) ایمنی کامل داشتند. در بیماران واکسینه شده، بین سطح ایمنی با مدت زمان سپری شده از آخرین نوبت واکسن ارتباط معنی‌داری به دست آمد به این صورت که در ۸۲ درصد افراد واکسینه شده با گذشت ۵ سال یا کمتر از آخرین نوبت واکسن، ایمنی کامل وجود داشت ( $p < 0/05$ ). در حالی که این رقم در افراد با سابقه واکسیناسیون بیش از ۵ سال به ۳۵/۷ درصد رسیده بود.

#### نتیجه‌گیری

با توجه به این که ابتلا به هپاتیت B در دریافت‌کنندگان فرآورده‌های خونی مشکلی به مشکلات بیماران اضافه می‌نماید، مشخص شدن وضعیت ایمنی این بیماران و ایمن‌سازی آن‌ها از اهمیت خاصی برخوردار بوده و به دلیل ارتباط معنی‌دار بین گذشت زمان و کاهش سطح آنتی‌بادی محافظ، واکسیناسیون مجدد پس از ۵ سال از دریافت آخرین نوبت واکسن در این افراد توصیه می‌گردد.

**کلمات کلیدی:** هموفیلی، تالاسمی، واکسیناسیون، انتقال خون

تاریخ دریافت: ۱۴/۷/۳۰

تاریخ پذیرش: ۱۵/۸/۱۴

۱- مؤلف مسؤل: فوق تخصص خون و سرطان کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - بیمارستان سیدالشهدا - خیابان خیام - کدپستی: ۱۷۹۱۱-۸۱۸۴۹  
۲- متخصص عفونی - استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد  
۳- فوق تخصص خون و سرطان کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی اهواز

**مقدمه**

هپاتیت حاد ویروسی از نوع B یک عفونت سیستمیک است که به طور عمده کبد را گرفتار می‌نماید (۱). این نوع هپاتیت یکی از علل مهم هپاتیت‌های مزمن، سیروز و کارسینوم کبدی در ایران بوده و دریافت کنندگان فرآورده‌های خونی به خصوص انواع تغلیظ شده، در معرض آلودگی با این ویروس هستند (۲، ۳).

شیوع بالایی از عفونت با هپاتیت B در بیماران تالاسمیک به دلیل موتاسیون در ژن آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B دیده شده است (۴). پس از آلودگی با این ویروس، اولین شاخصی که در سرم قابل شناسایی است، آنتی‌ژن سطحی ویروس (HBsAg) می‌باشد که پس از ناپدید شدن آن (۲-۱ ماه پس از شروع زردی و حداکثر ۶ ماه بعد) آنتی‌بادی محافظ (HBsAb) در سرم نمایان می‌شود که تا مدت نامحدودی باقی می‌ماند و حداکثر میزان آن ۱ تا ۲ ماه پس از آخرین نوبت واکسیناسیون است (۳). علاوه بر آن، آنتی‌ژن هسته‌ای هپاتیت B (HBcAg) در کبد و آنتی‌ژن سرمی ویروس هپاتیت B (HBeAg) نیز به دنبال عفونت با ویروس هپاتیت B در سرم ظاهر می‌شوند (۵).

پس از ایمن‌سازی با واکسن هپاتیت B، HBsAb تنها شاخص سرولوژیکی است که ظاهر شده و مشخص نیست که دقیقاً تا چه مدتی مصونیت ایجاد می‌نماید (۳).

بر اساس میزان این آنتی‌بادی در سرم، افراد به سه گروه ایمن (سطح آنتی‌بادی  $< 100 \text{ IU/ml}$ )، با ایمنی نسبی ( $100 \text{ IU/ml} < \text{سطح آنتی‌بادی} < 10 \text{ IU/ml}$ ) و فاقد ایمنی ( $< 10 \text{ IU/ml}$  سطح آنتی‌بادی) تقسیم می‌شوند (۳). با توجه به خطر بالای ابتلا به هپاتیت B در بیماران تحت درمان با تزریق‌های مکرر خون و فرآورده‌های خونی، سطح ایمنی این بیماران از نظر میزان آنتی‌بادی محافظ مورد بررسی قرار گرفته تا بتوان تعداد افراد با ایمنی نسبی و غیر ایمن را مشخص نموده و نسبت به انجام واکسیناسیون مجدد آن‌ها اقدام گردد، تا به این نحو از بروز موارد جدید هپاتیت B در حد امکان جلوگیری شود.

**مواد و روش‌ها**

این مطالعه به طور مقطعی بر روی ۹۳ بیمار شامل ۸۳ بیمار تالاسمی، ۵ بیمار هموفیلی و ۵ بیمار مبتلا به آنمی

فانکونی که نیاز به دریافت مکرر خون و فرآورده‌های آن داشتند به مدت ۶ ماه در سال ۱۳۸۱ در بخش تالاسمی بیمارستان هاجر شهرکرد انجام شده، و این بیماران طی مراحل زیر مورد بررسی قرار گرفتند:

ابتدا توسط پژوهشگر از کلیه بیماران هنگام مراجعه جهت تزریق خون، در مورد دریافت یا عدم دریافت واکسن هپاتیت B (Recombivax HB) سؤال شد و در موارد واکسینه شده، مدت زمان سپری شده از آخرین نوبت تزریق واکسن ثبت گردید و جهت رفع یک سوئگیری (Recall bias) در یادآوری اطلاعات از سوی افراد مورد پژوهش یا والدین آن‌ها این اطلاعات با اطلاعات موجود در کارت واکسیناسیون بیماران یا پرونده آن‌ها مطابقت داده شد.

در مرحله بعد از کلیه بیماران ۵ سی‌سی خون توسط پرسنل بخش گرفته شد و به آزمایشگاه بیمارستان ارسال گردید. در آنجا بعد از جداسازی، نمونه سرم بیماران به سازمان انتقال خون منتقل شد و نمونه‌های ارسالی از نظر وجود HBsAg، HBsAb و HBcAb مورد بررسی قرار گرفتند (سطح HBsAb توسط کیت تشخیصی دیاسورین ساخت کشور ایتالیا با حساسیت ۹۵ درصد و اختصاصیت ۹۸ درصد به روش الیزا تعیین گردید).

در مرحله آخر بر اساس سطح آنتی‌بادی بیماران به ۳ گروه ایمن، با ایمنی نسبی و غیر ایمن تقسیم‌بندی شدند که گروه دوم و سوم جهت تکمیل واکسیناسیون معرفی گردیدند، علاوه بر آن پس از تکمیل یافته‌های فوق ارتباط زمانی بین آخرین نوبت دریافت واکسن و سطح ایمنی بیماران با استفاده از آزمون آماری کای‌دو و برنامه نرم‌افزاری SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها**

از ۹۳ بیمار مورد بررسی، ۸۸ نفر (۹۴/۶ درصد) واکسیناسیون کامل شده بودند و ۵ نفر (۵/۴ درصد) یا واکسینه نشده بودند یا واکسیناسیون ناقص داشتند که از مطالعه حذف شدند، از بیماران واکسینه شده ۵۲ نفر (۵۹ درصد) ایمنی کامل، ۱۱ نفر (۱۲/۵ درصد) ایمنی نسبی داشتند و ۲۵ نفر (۲۸/۵ درصد) فاقد ایمنی بودند. ۸۸ نفر از بیماران واکسینه شده بودند که در این افراد

توصیه می‌شود که ۳ ماه بعد از دریافت آخرین نوبت واکسن، سطح HBsAb در آن‌ها تعیین گردد و در مواردی که سطح آن کمتر از ۱۰ واحد باشد، یک دوره کامل واکسیناسیون با دوز دو برابر دریافت نمایند (۶، ۳).

در مطالعات مشابه دیگری که در این زمینه انجام گرفته، نتایج مشابه و متفاوتی به دست آمده از جمله در مطالعه کاکوپاردو از ایتالیا بر روی ۱۵۲ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور، ۵۵ درصد بیماران علیه هپاتیت B ایمن بوده و بقیه فاقد ایمنی بوده‌اند (۷). ولی در مطالعه علویان در ایران بر روی ۵۳ بیمار هموفیلی، ۷۷/۳ درصد بیماران ایمن و بقیه فاقد ایمنی بودند (۸). شاید تفاوت با مطالعه حاضر به دلیل تعداد نمونه کمتر یا به دلیل مراقبت‌های بهتر از آن بیماران در مورد پیشگیری از هپاتیت B باشد. هم‌چنین از آن‌جایی که فاکتورهایی مثل سن، چاقی و عوامل ایمنولوژیک بر نتیجه واکسیناسیون تاثیر می‌گذارند، می‌توان علت تفاوت را مرتبط با عوامل فوق دانست.

سطح آنتی‌بادی محافظ (HBsAb) با گذشت زمان از آخرین نوبت واکسیناسیون به تدریج کاهش می‌یابد به نحوی که بعد از گذشت سال‌ها نیاز به تجدید واکسیناسیون می‌باشد ولی در مورد این زمان اتفاق نظر کافی وجود ندارد. برخی مطالعات از جمله دنتیکو از ایتالیا این زمان را تا بیش از ۶ سال بعد از دریافت واکسن عنوان نموده‌اند (۹). ولی مطالعه آمبوروش و مطالعه دریانی، ۷ سال و مطالعه مینانا این زمان را ۹ سال بعد از دریافت آخرین نوبت واکسن پیشنهاد نموده‌اند (۱۰-۱۲). در مطالعه ما با گذشت بیش از ۵ سال از آخرین نوبت واکسیناسیون، سطح آنتی‌بادی محافظ در حد غیر قابل قبول قرار گرفته بود بنابراین ما زمان ۵ سال را جهت تجدید واکسیناسیون پیشنهاد می‌نماییم و از آن‌جایی که تزریق واکسن در کسانی که قبلاً واکسینه شده‌اند مضر نخواهد بود و منعی ندارد ولی در افراد فاقد ایمنی کافی مفید خواهد بود، به نظر می‌رسد که زمان ۵ سال با توجه به عوارض ابتلا به هپاتیت B مناسب‌تر باشد (۶).

دلیل این تفاوت‌ها در مطالعات مختلف به درستی مشخص نمی‌باشد. شاید علت تفاوت، دوز واکسن دریافتی (در برخی مقاله‌ها توصیه شده این بیماران بایستی واکسن

بر اساس آزمون کای دو بین سطح ایمنی با مدت زمان سپری شده از آخرین نوبت تزریق واکسن رابطه معنی‌داری یافت شد ( $p < 0/05$ ) بدین نحو که در ۸۰ درصد افراد واکسینه شده، با گذشت ۵ سال یا کمتر از آخرین نوبت واکسن ایمنی کامل وجود داشت، در حالی که این رقم در افراد با سابقه بیش از ۵ سال، به ۳۵/۷ درصد رسیده بود ( $OR=7/4$ ،  $CI(19-2/8)$ ). حداقل فاصله زمانی بین تزریق آخرین نوبت واکسن و اندازه‌گیری سطح HBsAb یکسال بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: رابطه سطح ایمنی با مدت زمان سپری شده از آخرین نوبت دریافت واکسن هپاتیت B در بیماران واکسینه شده

افراد واکسینه شده	ایمن	غیر ایمن یا با ایمنی نسبی	جمع
گذشت ۵ سال یا کمتر از آخرین نوبت واکسن	۳۷ (۸۰/۴)*	۹ (۱۹/۶)	۴۶ (۱۰۰)
گذشت بیش از ۵ سال از آخرین نوبت واکسن	۱۵ (۳۵/۷)	۲۷ (۶۴/۳)	۴۲ (۱۰۰)
جمع	۵۲ (۵۹)	۳۶ (۴۱)	۸۸ (۱۰۰)

\* ۸۰ درصد بیماران واکسینه شده با گذشت ۵ سال یا کمتر از آخرین نوبت واکسن نسبت به هپاتیت B ایمن بودند در حالی که این میزان در گروه دوم به ۳۵/۷ درصد رسیده بود ( $p < 0/05$ ).

لازم به ذکر است که ۶ نفر از کل بیماران (۶/۴٪) به علت تماس با ویروس هپاتیت B ایمن شده بودند (HBsAb, HBcAb مثبت).

### بحث

در این مطالعه از ۸۸ بیمار دریافت کننده مکرر خون و فرآورده‌های آن با سابقه واکسیناسیون کامل علیه هپاتیت B، ۵۹٪ ایمنی کامل داشتند، در حالی که ۴۱٪ بیماران یا ایمن نبودند یا دارای ایمنی نسبی بودند، از آن‌جایی که این افراد از گروه‌های پرخطر جهت ابتلا به عفونت هپاتیت B می‌باشند، اقدامات پیشگیری از جمله واکسیناسیون از اهمیت خاصی در آن‌ها برخوردار بوده و در حال حاضر

هیپاتیت B با دوز دو برابر دریافت کنند) یا تفاوت‌های ایمنولوژیک در بیماران مختلف باشد(۶).

تعیین یک برنامه واحد کشوری در این مورد لازم به نظر می‌رسد.

### نتیجه‌گیری

پس به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت واکسیناسیون علیه هیپاتیت B در دریافت‌کنندگان مکرر خون و فرآورده‌های آن یک امر ضروری است و بررسی پاسخ ایمنولوژیک واکسن در سال‌های بعد لازم می‌باشد. به دلیل کاهش سطح ایمنی با گذشت زمان، تکرار واکسیناسیون بیش از ۵ سال از آخرین نوبت واکسن عاقلانه است و

### تشکر و قدردانی

به این وسیله از کلیه کسانی که در این تحقیق ما را یاری نموده‌اند به خصوص پرسنل محترم بخش تالاسمی و شیمی درمانی، پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان حاجر، ریاست و پرسنل محترم سازمان انتقال خون شهر کرد تشکر و قدردانی می‌گردد.

### References :

- 1- Curry MP, Chopras. Acute viral hepatitis. In: Mandel, Douglas, Bennett, editors. Principle and practice of infectious disease. Churchill Livingstone. 6<sup>th</sup> ed. New York: USA; 2005: 1426-1439.
- ۲- علویان. سید مؤید، اردشیری اعظم، حجاری‌زاده. بهزاد - هیپاتیت B در ایران - نشریه بنیاد امور بیماری‌های خاص ویژه پنجمین سالگرد تأسیس بنیاد، بهار ۱۳۸۰، صفحات ۹-۱۱.
- 3- Dienstag J L, Isselbacher KJ. Acute Viral hepatitis. In: Fauci AS, Braunwald E, Wilson J D, et al editors. Harrison S principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> ed. Mc Grow-Hill company. Philadelphia: USA; 2005: 1822-1838.
- 4- Singh H, Prandhan M, Singh RLI. High frequency of hepatitis B virus infection in patients with beta-thalassemia receiving multiple transfusions. Indian J. ped. 2005; 72(4): 319-394.
- ۵- ابراهیمی دریانی. ناصر. ویروس شناسی هیپاتیت B. ابراهیمی دریانی ناصر. هیپاتیت ویروسی و اتوایمون، نشر طبیب، چاپ اول: ۱۳۷۸، صفحات ۶۹-۱۴۵.
- 6- Expanded program on immunization (EPI). Islamic Republic of Iran, Immunization schedule, 6<sup>th</sup> ed. 2005: 17-18.
- 7- Cacopardo B, Russo R, Fatuzzo F. HCV and HBV infection among multitransfused thalassemics from eastern Sicily. J. Infection 1992; 20(2): 83-5.
- ۸- علویان. سید مؤید، اردشیری اعظم، شیوع عفونت با ویروس هیپاتیت C، هیپاتیت B و HIV در بیماران هموفیلی، مجله پژوهشی حکیم، دوره ششم، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۲، صفحات ۴۵-۵۱.
- 9- Dentico P, Buongiorno R, Volpe A, Zavoianni A, Demattia D, Sabato V. Long-term persistence of anti-HBS after hepatitis B immunization in thalassemic patients. J. Infection 1992; 20(5): 276-8.
- 10- Amorosch F, Wiederman G, Andre FE. Clinical and immunological investigation of a new combined hepatitis A and B vaccine. J med virol 1994; 44: 425-6.
- ۱۱- دریانی. فرهاد، شریفی. محمد، وحید شاهی. کوروش. بررسی رابطه میزان آنتی‌بادی علیه ویروس هیپاتیت B و مدت زمان سپری شده از انجام واکسیناسیون هیپاتیت B در بیماران تالاسمی مازور مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی در سال ۱۳۸۰، مجله پژوهنده مربوط به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - سال هشتم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۸۲، صفحات ۲۰۵-۲۰۳.
- 12- Minana JS, Ganuza MG, Millan PF. Hepatitis B vaccine immunoresponsiveness in adolescents: a revaccination proposal after primary vaccination. Vaccine 1996; 14(2): 103-6.

## Determination of HBs Ab stability after HBV vaccination in multitransfused patients, Hajar Hospital, Shahrekord, 2003

Raeissi N.<sup>1</sup>(MD), Habibian R.<sup>2</sup>(MD), Zandian K.<sup>3</sup>(MD)

<sup>1</sup>Department of Hematology and Oncology, Isfahan University of Medical Sciences

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Shahrekord University of Medical Sciences

<sup>3</sup>Department of Hematology and Oncology, Ahwaz University of Medical Sciences

### Abstract

#### **Background and Objectives**

Hepatitis B virus (HBV) is one of the main causes of hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and vaccination by anti-HBs is the only reliable method for its prevention. Since blood transfusion is one of the most important transmission routes of this virus, blood recipients may always be at its exposure. Considering the importance of vaccination in multitransfused patients, we decided to evaluate HBsAb level in them.

#### **Materials and Methods**

In this cross sectional study with simple sampling, 83 patients with major thalassemia, 5 with hemophilia, and 5 with fanconi anemia, having been referred to Hajar Hospital of Shahrekord to receive blood and blood products in the year 2003 were evaluated for their level of HBsAb. The level of HBsAb was measured with Diasorin kit (sensitivity=95%, specificity=98%). Data were statistically analyzed with chi-square test.

#### **Results**

Thirty patients (28.5%) were nonimmune, 11 (12.5%) were partially immune, and 52 (59%) were immune. Eighty eight patients had previous history of hepatitis B vaccination. Out of those who had received the last vaccination within the last 5 years, 82% were immune ( $p<0.05$ ) and out of those who had it earlier, only 35.7% were immune.

#### **Conclusions**

Besed on the results of this study, determination of immune status in multitransfused patients and their immunization are important and revaccination after a 5-year lapse in patients is recommended.

**Key words:** Hemophilia, Thalassemia, Vaccination, Transfusion  
*SJIBTO 2006;3(3): 259-263*

Received: 22 Oct 2005

Accepted: 5 Nov 2006

Correspondence: Raeissi, N., MD. Hematologist. Isfahan University of Medical Sciences.

Postal Code: 81849-17911, Seyed Shohada Hospital, Khayam St, Isfahan, Iran. Tel: (098311)2368006;

Fax:(098311)2363224

E-mail: saba10ab@yahoo.com