

اثر بخشی واکسیناسیون هپاتیت B در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور

(خراسان جنوبی - ۱۳۸۶)

زهرا آذرکار^۱ - غلامرضا شریف زاده^۲

چکیده

زمینه و هدف: ابتلا به هپاتیت B یکی از معضلاتی است که بیماران تالاسمی ماژور با توجه به ترانسفوزیون های مکرر خون با آن مواجه می باشند. با توجه به عوارض حاد و مزمن بیماری (هپاتیت فولمینانت، سیروز، سرطان) انجام واکسیناسیون در کاهش ابتلا به این بیماری از اهمیت بسزایی برخوردار است. هدف از این مطالعه بررسی سطح آنتی بادی پس از انجام واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران تالاسمی استان خراسان جنوبی می باشد.

روش تحقیق: مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی است. کلیه بیماران تالاسمی خراسان جنوبی که واکسیناسیون هپاتیت B را در سه نوبت دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک از طریق پرسشنامه ای که شامل اطلاعات سن، جنس، تعداد دفعات تزریق خون، سن تشخیص بیماری، زمان واکسیناسیون و ... جمع آوری شد. سپس نمونه خون بیماران از نظر مارکرهای Anti HBS, HBS Ag و Anti-HBC با روش الیزا بررسی و نتایج توسط نرم افزار SPSS آنالیز شد.

یافته ها: از ۳۸ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور ۲۰ نفر پسر (۵۲/۶٪) و ۱۸ نفر دختر (۴۷/۴٪) بودند. میانگین سن $4/6 \pm 9/2$ سال بود. ۳۷ بیمار (۹۷/۴٪) بیش از ۱۲ بار در سال خون دریافت می کردند. همه بیماران از نظر HBSAg و anti-HBC منفی بودند. از نظر پاسخ anti-HBS ۱۶ نفر (۴۲/۱٪) به واکسن پاسخ نداده بودند و ۲۲ نفر (۵۷/۹٪) پاسخ مثبت داشتند (تیتراژ $< 10 \text{ IU/Lit}$). بیماران براساس نوع پاسخ (بدون پاسخ، ضعیف، خوب) به سه دسته تقسیم شدند: ۴۲/۱٪ بدون پاسخ (تیتراژ کمتر از 10 IU/Lit)، ۲۳/۷٪ پاسخ ضعیف (تیتراژ $10-100 \text{ IU/Lit}$) و ۳۴/۲٪ پاسخ خوب (تیتراژ بیشتر از 100 IU/Lit) داشتند. در ۳۴/۲٪ مواردی که بیش از ۵ سال و ۶۵/۸٪ بیمارانی که کمتر از ۵ سال از آخرین نوبت واکسن هپاتیت B در آنها می گذشت پاسخ آنتی بادی یافت شد. از لحاظ آماری بین سن، جنس و پاسخ آنتی بادی رابطه معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$). همچنین بین دو گروه از نظر گذشت زمان واکسیناسیون و پاسخ آنتی بادی اختلاف معنی داری یافت نشد ($P > 0/05$).

نتیجه گیری: در بچه های مبتلا به تالاسمی، پاسخ ایمنی کمتر از کودکان سالم است. لذا توصیه می شود پس از انجام واکسیناسیون هپاتیت B تیتراژ anti-HBS بررسی شده و با توجه به تیتراژ، واکسیناسیون مجدد انجام شود.

کلید واژه ها: هپاتیت B؛ تالاسمی ماژور؛ واکسیناسیون؛ Anti-HBS-Ab

افق دانش؛ فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کتاباد (دوره ۱۴؛ شماره ۳؛ پاییز سال ۱۳۸۷)

دریافت: ۱۳۸۶/۱۱/۱۵ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۱۰/۲۹ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۱/۹

۱- نویسنده مسؤول؛ استادیار، بخش عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

آدرس: بیرجند- خیابان غفاری- بیمارستان ولیعصر(عج)- بخش عفونی

تلفن: ۰۵۶۱-۴۴۴۳۰۰۰ نمابر: ۰۵۶۱-۴۴۴۵۴۰۲ پست الکترونیکی: drz.azarkar@yahoo.com

۲- کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

مقدمه

ابتلا به هپاتیت B یکی از معضلاتی است که بیماران تالاسمی ماژور با توجه به ترانسفوزیون های مکرر خون با آن مواجه می باشند (۱,۲). با توجه به عوارض حاد و مزمن بیماری (هپاتیت فولمینانت، سیروز، سرطان) انجام واکسیناسیون در کاهش ابتلا به این بیماری از اهمیت بسزایی برخوردار است. در بیماران تالاسمی عواملی از قبیل همولیز مداوم، بالانس مثبت آهن، نقص ایمنی ناشی از ترانسفوزیون های مکرر می تواند در کاهش تیترا آنتی بادی هپاتیت B مؤثر باشد (۳).

بیماری تالاسمی شایعترین هموگلوبینوپاتی در جهان محسوب می شود. تالاسمی شامل گروهی ناهمگن از کم خونی ارثی است که مشخصه آن اختلال در تولید زنجیره های گلوبینی است. ایران در خط کمربندی تالاسمی که شامل کشورهای مدیترانه، شبه جزیره عربستان، آفریقا، ترکیه، هند و آسیای جنوب شرقی می باشد قرار گرفته است (۴).

به واسطه ترانسفوزیونهای مکرر که لازمه بقاء بیماری می باشد، شانس ابتلا به بیماری هپاتیت B در این بیماران وجود دارد. سالانه از هر هزار بیمار تالاسمی ۴ تا ۵ مورد به هپاتیت ویروسی مبتلا می شوند (۴). عفونت HBV علاوه بر افزایش خطر ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولار و سیروز کبدی در ۶۰٪ موارد به حالت مزمن درآمده و احتمال انتقال و گسترش آن در جامعه افزایش می یابد (۴,۵).

بهترین راه کنترل و پیشگیری از عفونت هپاتیت B در گروههای پرخطر ایجاد ایمنی با استفاده از واکسن هپاتیت B می باشد. پس از یکسری واکسیناسیون بیش از ۹۵٪ نوزادان و شیرخواران و بیش از ۹۵-۸۵٪ کودکان بزرگتر و بالغین سالم آنتی بادی قابل قبول کسب می کنند (۴,۵).

سن بالا، چاقی، مصرف سیگار، نقص ایمنی و بیماریهای کبدی و کلیوی می توانند در کاهش تیترا آنتی بادی علیه هپاتیت B مؤثر باشند (۵). در بیماران تالاسمی عواملی از قبیل همولیز مداوم، بالانس مثبت آهن، عوارض کبدی و کلیوی، نقص ایمنی ناشی از ترانسفوزیون های مکرر می تواند در کاهش تیترا آنتی بادی هپاتیت B مؤثر باشد (۲,۴).

براساس برنامه واکسیناسیون کشوری در ایران واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی در سه نوبت ۰، ۱ و ۶ ماه با دوز دو برابر نرمال (۱cc) زیر ده سال و ۲cc بالای ده سال) تجویز می شود (۶). لذا به منظور بررسی اثر بخشی واکسن هپاتیت B در کودکان مبتلا به تالاسمی در خراسان جنوبی مطالعه ای صورت گرفت.

روش تحقیق

این مطالعه به روش توصیفی- تحلیلی در سال ۱۳۸۶ بر روی ۳۸ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور که به طور مکرر ترانسفوزیون خون دریافت می کردند صورت گرفت. همه کودکان واکسیناسیون هپاتیت B را در سه نوبت دریافت کرده بودند. اطلاعات مورد نیاز از قبیل اطلاعات دموگرافیک، سن تشخیص بیماری، مدت زمان تشخیص بیماری، تعداد دفعات ترانسفوزیون در سال، زمان انجام واکسیناسیون هپاتیت B به وسیله پرسشنامه جمع آوری گردید.

هیچکدام از بیماران، مبتلا به هپاتیت B نبوده و سابقه این بیماری را نیز در گذشته نداشتند. سپس از کلیه بیماران ۵ cc خون جهت بررسی HBS Ag و Anti-HBC و Anti-HBS Ab گرفته شد و نمونه ها با روش ELISA مورد بررسی قرار گرفت. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS و با کمک آزمون t-test و chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

از ۳۸ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور ۲۰ نفر (۵۲/۶٪) پسر و ۱۸ نفر (۴۷/۴٪) دختر بودند. میانگین سنی ۹/۲±۴/۶ سال بود. ۳۷ بیمار (۹۷/۴٪) بیش از ۱۲ بار در سال خون دریافت می کردند. در ۷۱٪ موارد بیماری در سن زیر یکسال تشخیص داده شده است.

همه بیماران از نظر HBS Ag و anti-HBC منفی بودند. بیماران براساس نوع پاسخ (بدون پاسخ، ضعیف، خوب) به ۳ دسته تقسیم شدند:

۱۰ سال داشتند. همچنین کودکان مورد مطالعه براساس مدت زمانی که از واکسیناسیون گذشته به دو گروه تقسیم شدند:
 ۱- بیمارانی که کمتر از ۵ سال از تزریق واکسن هپاتیت B آنها می گذشت. در این گروه ۶۱/۲٪ (۱۱ نفر) پاسخ آنتی بادی داشتند و میانگین تیترا آنتی بادی آنها ۹۹/۷ IU/Lit بود.

۲- بیمارانی که بیشتر از ۵ سال از تزریق واکسن هپاتیت B آنها می گذشت. در این گروه ۵۵٪ (۱۱ نفر) پاسخ آنتی بادی داشتند و میانگین تیترا آنتی بادی آنها ۴۳/۳ IU/Lit بود (جدول ۱).

- ۴۲/۱٪ (۱۶ نفر) بدون پاسخ (تیترا anti-HBS-Ab کمتر از ۱۰۰ IU/Lit)
 - ۲۳/۷٪ (۹ نفر) پاسخ ضعیف (تیترا anti-HBS-Ab بین ۱۰-۱۰۰ IU/Lit)
 - ۳۴/۲٪ (۱۳ نفر) پاسخ خوب (تیترا anti-HBS-Ab بیشتر از ۱۰۰ IU/Lit)
 در مجموع ۵۷/۹٪ به واکسن هپاتیت B پاسخ قابل قبول داده بودند. از لحاظ آماری بین سن، جنس، پاسخ آنتی بادی رابطه معنی داری وجود نداشت ($P > 0.05$).
 ۶۵٪ بیمارانی که به واکسن پاسخ داده بودند، کمتر از

جدول ۱: مقایسه توزیع فراوانی وضعیت Anti HBS در بیماران مبتلا به تالاسمی بر حسب زمان گذشته از آخرین نوبت واکسن

جمع		مثبت		منفی		وضعیت Anti HBS زمان از آخرین نوبت واکسن
فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
۱۸	۱۰۰	۱۱	۶۱/۲	۷	۳۸/۸	۵ سال و کمتر
۲۰	۱۰۰	۱۱	۵۵	۹	۴۵	بیشتر از ۵ سال
۳۸	۱۰۰	۲۲	۵۷/۹	۱۶	۴۲/۱	جمع

$$x^2 = 0.06 \quad df = 1 \quad p = 0.82$$

همچنین در یک مطالعه که در سال ۱۳۸۰ بر روی کودکان تالاسمی در تهران انجام شد، رابطه میزان آنتی بادی و مدت سپری شده از انجام واکسیناسیون هپاتیت B مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۵۰ کودک تالاسمی با ۵۰ مورد شاهد مقایسه شدند که در کودکان تالاسمی پس از گذشت کمتر از ۷ سال از واکسیناسیون سطح آنتی بادی در حد قابل قبول بود (90 ± 5 IU/Lit) (۴).

در مطالعه ای که در سال ۱۳۷۸ در مازندران انجام شد ۹۸ بیمار مبتلا به تالاسمی مورد مطالعه قرار گرفتند که ۷۸٪ آنها با گذشت ۶ سال از واکسیناسیون تیترا آنتی بادی قابل قبولی داشتند (۳).

همچنین در مطالعه ای در ایتالیا که بر روی ۵۶ بیمار تالاسمی که سه دوز واکسن هپاتیت B را دریافت کرده بودند انجام شد، ۳ سال پس از واکسیناسیون سطح آنتی بادی کمتر از ۱۰ واحد گزارش شده است (۸).

در مطالعه دیگری که بر روی ۱۱۴ بیمار تالاسمی ماژور انجام شد، ۶۰ بیمار HBV منفی که سه دوز واکسن را در ماههای ۱۰، ۶ ماه گرفته بودند پس از ۱۲ تا ۷۲ ماه به

آمار نشان داد که بین دو گروه از بیماران از نظر تیترا آنتی بادی و گذشت زمان از واکسیناسیون اختلاف معنی داری وجود ندارد ($P = 0.06$).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که ۵۷/۹٪ کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور به واکسیناسیون هپاتیت B پاسخ خوب و ضعیفی داده اند و ۴۲/۱٪ بیماران هیچ پاسخی به واکسیناسیون نداده اند. همچنین در این مطالعه مشخص شد که ۵۵٪ بیماران با گذشت بیش از ۵ سال از تزریق واکسن تیترا آنتی بادی قابل قبولی دارند (میانگین ۳/۴۳ IU/Lit).

مطالعات مشابه فراوانی بر روی کودکان در ایران و سایر نقاط جهان انجام شده است (۱,۷,۱۲) اما تعداد بسیار اندکی از این مطالعات بر روی کودکان تالاسمی ماژور بوده است. مطالعه ای که در سال ۱۳۸۵ بر روی کودکان تالاسمی استان کرمان انجام شده نشان داد که بیش از ۶۵٪ کودکان تالاسمی به واکسن هپاتیت B پاسخ داده اند (۱).

ضد HBV حداقل تا ۱۰ سال باقی می ماند لذا واکسیناسیون ضد HBV برای هر بیمار جدید مبتلا به تالاسمی قبل از شروع تزریق خون توصیه می شود (۲,۴). در ایران واکسیناسیون هپاتیت B در کودکان تالاسمی براساس دستورالعمل کشوری در ۳ دوز ۰, ۱ و ۶ ماه و با دوز دو برابر معمول می باشد. بنابراین دوز واکسن در کودکان تالاسمی زیر ده سال، یک و بالای ده سال ۲ سی سی می باشد (۶).

هنگامی که تیتراژ آنتی بادی به کمتر از ۱۰ IU/Lit کاهش یابد، شانس عفونت هپاتیت B وجود خواهد داشت که غالباً به صورت تحت بالینی بوده و با توجه به منفی بودن HBS Ag تشخیص براساس افزایش تیتراژ anti-HBC خواهد بود. تزریق دوز یادآور، افزایش تیتراژ آنتی بادی را تا ۰.۵٪ به همراه خواهد داشت (۲,۴,۱۳,۱۴).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه دوز یادآور واکسن هپاتیت B در بیماران تالاسمی ماژور تأیید می شود. در پایان توصیه می شود:

- ۱- با توجه به نتایج این مطالعه زمان مناسب دوز یادآور واکسن هپاتیت B ۷ سال بعد از واکسیناسیون اولیه پیشنهاد می شود.
- ۲- توصیه می شود قبل از تزریق دوز یادآور نسبت به تعیین تیتراژ آنتی بادی اقدام شود و چنانچه تیتراژ کمتر از ۱۰ IU/Lit گزارش شود، طبق برنامه ایمن سازی کشوری نسبت به واکسیناسیون مجدد اقدام گردد.

ترتیب ۰.۹۳٪، ۰.۸۰٪ بیماران پاسخ قابل قبولی از آنتی بادی داشتند (۹).

در اسپانیا سطح anti-HBS ۶/۵ سال پس از واکسیناسیون بررسی شد که ۸۵٪ افراد ایمنی کامل داشتند (۱۰).

همچنین در مطالعه ای در چین سطح آنتی بادی ۷ سال پس از واکسیناسیون مورد بررسی قرار گرفت که ۴۸/۲٪ آنتی بادی قابل قبول داشتند (۱۱).

در مطالعه ما نیز با گذشت بیش از ۵ سال از واکسیناسیون ۹/۵۷٪ کودکان پاسخ آنتی بادی قابل قبول داشتند. در بعضی مطالعات نتایج متفاوتی با مطالعه ما وجود داشت که این می تواند به دلیل نوع مطالعه و جمعیت مورد هدف و تعداد نمونه کمتر در این مطالعه باشد.

در بیماران تالاسمی ماژور میزان مثبت بودن HBS Ag از کمتر از ۱ تا بیشتر از ۲۰٪ و میزان عفونت قبلی از کمتر از ۱۰ تا بیشتر از ۷۰٪ متغیر است. بنابراین عفونت HBV یک علت مهم برای بیماری کبدی مزمن و کارسینوم هپاتوسلولار در مبتلایان به تالاسمی ماژور می باشد، مخصوصاً در کشورهای که شیوع ویروس متوسط تا زیاد می باشد (۲).

اثر بخشی واکسن در مطالعات زیادی تأیید شده است. بیماران تالاسمی در حضور افزایش بار آهن دچار تغییراتی در سیستم ایمنی می شوند مانند کاهش لنفوسیت های T و افزایش میزان IgG و IgM. با این حال متعاقب واکسیناسیون روتین پاسخ ایمنی بروز می کند و حتی آنتی بادی با تیتراژ محافظت کننده قابل توجه در این بیماران مشاهده شده است و حافظه ایمنی بعد از واکسیناسیون

References:

- 1- Vahidi A, Varesvazirian M, Shamsadini A, Shamsadini S. Determination of hepatitis B surface antibody titer in vaccinated children with major thalassemia in Kerman, Iran. *Iran J Immunol* 2006; 3: 30-36.
- 2- Abolghasemi H, Eshghi P. *Comprehensive Textbook of Thalassemia*. Iranian Pediatric Hematology and Oncology Society, 2005.
- 3- Saffar MJ, Nikkham M, Anvari M. An assay on durability of Hepatitis B antibody in health services staff and the Thalassemic patients, six years after vaccination in Sari, 1999. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2001; 32(11): 60-65.

- 4- Daryani F, Sharifi M, Vahid Shahi K. Surveying the association between HBS-Ab and time elapsed following vaccination in patients with Thalassemia Major, Booali, 2001. Hospital. Pejouhandeh Quarterly Reserch Journal 2003; 33(8): 203-205.
- 5- Mandell G, Douglas, Bennett. Principles and practice of infectious disease. In: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. 6nd ed. USA: Churchill Livingstone 2005: 1864-1890.
- 6- Gooya MM, Zahraei M, Esteghamati A. Expanded Program on Immunization(EPI). Islamic Republic of Iran immunization schedule, 6th ed. 2005; 20.
- 7- Azarkar Z. Efficacy of Hepatitis B vaccine in children from 12-16 months in Mashed health center. Journal of Qazvin University Science and Health Services 2004, 29: 38-41.
- 8- Leonardi S, Leggio T, Sciacca A. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus, Di Gergorio F, Musumeci S. Intradermal hepatitis B vaccination in thalassemia. Arch Dis Child. 1990; 65: 527-9.
- 9- Dentico P, Buongiorno R, Volpe A, Zavoianni A, De Mattia D, Sabato V. Long-term persistence of anti-HBS after hepatitis B immunization in thalassaemia patients. Infection. 1992; 20: 276-8.
- 10- Ayerbe MC, Perez-Rivilla A, ICOVAHB Group. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine . Eur J Epidemiol. 2001; 17: 150-6.
- 11- Li H, Li RC, Liao SS, Yang JY, Zeng XJ, Wang SS. Persistence of hepatitis B vaccine immune protection and response to hepatitis B booster immunization. Word J Gastroenteol 1998; 4: 493-496.
- 12- Daei Parizi MH, Kaffashan K. Determination of Anti-HBS antibody in serum of thalassemic children between 1-4.5 years after 3 times HBS vaccination. Abstract book of pediatric news in Tehran congress 1999; 285-295.
- 13- JM Old, Nancy F, Oliveri, Swee. Laythein: Diagnosis and management of thalassaemia. In: DJ Weatherall, JB Clegg; The thalassaemia syndromes 4th ed, Blackwell-science, London: 2001; 630-686.
- 14- Christos A, Kattamis and Antonios C. Kattamis. Management of thalassaemia: Growth and Development, Hormone substitution, Vitamin supplementation, and vaccination. In: Seminars in Hematology 1995; 32(4): 269-279.

Efficacy of HBV vaccination in children with thalassemia major (South Khorasan – 2007)

Z. Azarkar¹, GhR. Sharifzadeh²

Abstract

Background and Aim: Hepatitis B is a major problem occurred in patients with thalassemia major due to repeated blood transfusion. Regarding its acute and chronic complications (Fulminant hepatitis, Cirrhosis, Hepatic neoplasm), vaccination could be helpful in thalassemia patients. Immune suppression due to frequent blood transfusion iron blood persistent hemolytic, decreased anti-HBS-Ab level after HBV vaccination.

Materials and Method: This descriptive study was performed in South Khorasan in 2007 on 38 patients with major thalassemia. All patients have received Hepatitis B vaccine. A questionnaire containing some questions about demographic characteristics was filed for all patients including: age, sex, frequency of blood transfusion in year. The blood samples of patients were tested to detect serum markers including HBS Ag, anti-HBS with ELISA method. The results were analyzed by using SPSS.

Results: Of 38 patients with major thalassemia, 20 (52.6 %) were male and 18 (47.4 %) were female. Average age of patients was 9.2 ± 4.6 . 37 patients (97.4 %) have transfusion >12 time in year. All of patients were negative for HBS Ag and anti-HBS. 16 patients (42.1 %) was anti-HBS Ab positive and 22 patients (57.9 %) was anti-HBS-Ab negative. Based on the Serum levels of anti HBS-Ab, subjects were categorized as : Good responder (anti HBS > 100 IU/lit) (34.2%) Low responder (anti-HBS 10-100 IU/lit) (23.7%) Non responder (anti-HBS < 10 IU/lit) (42.1%). 34/2 % of patients that over 5 years lapsed since last vaccine injection were responders. Statistical analysis has not shown significant relationship between age, sex and anti-HBS-Ab ($p > 0.05$) and time lapsed since last vaccination in two groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Immune response in children with thalassemia major lower than normal children and we recommended determining the antibody level after the last vaccination and if necessary, booster dose gives them.

Key words: Thalassemia Major; Hepatitis B; Vaccination; Anti-HBS-Ab

Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal. 2008; Vol. 14, No. 3

1- **Corresponding Author;** Assistant Professor, Infectious Disease Unit, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran. **Tel:** +98-561-4443000 **Fax:** +98-561-4445402 **E-mail:** drz.azarkar@yahoo.com
2- MSc. in Epidemiology, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.