

## مقایسه پاسخ آنتی‌بادی سازی به واکسن هپاتیت B

### در نوزادان رسیده و نارس در بدو تولد

دکتر ناهید رستمی\*، دکتر وجیهه غفاری\*\*، دکترهای سماعی\*\*\*، فاطمه اسدزاده\*\*\*\*

\* گروه اطفال، بیمارستان آیت... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\* گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\* گروه اطفال، بیمارستان حضرت علی اصغر، دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*\*\*\* کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، بیمارستان آیت... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

#### چکیده

**سابقه و هدف:** هپاتیت B یک بیماری قابل انتقال از مادر به نوزاد و قابل پیشگیری از طریق واکسیناسیون است. آکادمی طب اطفال آمریکا توصیه می‌کند واکسیناسیون هپاتیت B در نوزادان نارس با وزن کمتر از ۲۰۰۰ گرم که از مادر HBSAg منفی متولد شده‌اند تا سن ۱ ماهگی به تعویق بیفتد. در این مطالعه مقایسه بین پاسخ ایمنی نوزادان نارس و رسیده به واکسیناسیون در بدو تولد مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روشها:** مطالعه حاضر یک مطالعه مورد-شاهدی است که با شرکت ۴۸ نوزاد نارس (گروه مورد) و ۴۹ نوزاد رسیده (گروه شاهد) انجام پذیرفت. این نوزادان طبق برنامه روتین کشوری واکسینه شده و پس از ۶ ماه از آخرین دوز واکسن از آنها خونگیری و HbsAb آنها اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** گروه مورد شامل ۲۴ پسر و ۲۴ دختر و گروه شاهد شامل ۲۶ پسر و ۲۳ دختر بود. میانگین وزن گروه مورد  $3.288 \pm 1.595$  و گروه شاهد  $5.111 \pm 3.238$  گرم بود. پاسخ محافظتی کلی به واکسن هپاتیت B در ۲ گروه  $85.6\%$  بود (به ترتیب  $85.4\%$  و  $85.7\%$ ) و بین گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری از لحاظ پاسخ به واکسن وجود نداشت. رابطه‌ای بین جنس و وزن هنگام تولد و پاسخ به واکسن وجود نداشت (NS). بین درمان با رسپیراتور و داشتن سپسیس و پاسخ به واکسن در نوزادان نارس اختلاف معنی‌دار دیده شد ( $p=0.1$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که پاسخ به واکسن در نوزادان نارس در بدو تولد مناسب بوده و شاید نیازی به تعویق در تجویز واکسن نباشد.

**واژگان کلیدی:** پاسخ ایمنی، واکسن هپاتیت B، نوزادان نارس.

#### مقدمه

AAP<sup>1</sup> در سال ۱۹۹۲ توصیه نمود که همه نوزادان قبل از ترخیص از بیمارستان بر علیه این ویروس واکسینه شوند، که بر اساس این پروتکل واکسیناسیون در ماههای صفر، یک و شش انجام می‌شود (۴). اما از آنجا که بعضی مطالعات نشان دادند که میزان آنتی‌بادی سازی در نوزادان نارس کمتر از نوزادان رسیده است، AAP در سال ۱۹۹۴ توصیه کرد که

هپاتیت B یک بیماری قابل پیشگیری است. میزان ناقل بودن هپاتیت B در کشور ما بین ۷/۲-۲/۵ درصد می‌باشد (۱) و میزان انتقال آن را از مادر به فرزند ۵۰-۴۰٪ گزارش کرده‌اند (۲). با واکسیناسیون می‌توان از این انتقال جلوگیری نمود. اولین کسی که به ارتباط واکسن هپاتیت B و نارس بودن پرداخت Chawarewong بود (۳).

<sup>1</sup> American Academy of Pediatrics

برای ۲ گروه در ایران ساخت کوپا (Heberbiovac) و از نوع نوترکیب<sup>۲</sup> بود. این واکسن در هر نوبت به میزان ۰/۵ سی سی معادل ۱۰ میکروگرم عضلانی و در عضله گلوئیتال تزریق می شد. کلیه کودکان مراجعه کننده به بیمارستانهای علی اصغر و اکبرآبادی پس از کسب رضایتنامه کتبی والدین وارد مطالعه شدند. ابتدا خصوصیات زمینه‌ای نمونه‌ها شامل سن حاملگی نوزاد، جنس، وزن هنگام تولد و همچنین دیگرمتغیرهای مورد بررسی شامل استفاده از ریسپراتور و سپتی سمی، سطح آنتی‌بادی HBS، سابقه تعویض خون و سابقه بستری در بیمارستان تعیین و در فرم اطلاعاتی مربوطه ثبت شد. در خصوص تعیین تیترا آنتی‌بادی HbS در پاسخ به واکسن، از کودکان مورد نظر ۲cc خون لخته اخذ و پس از سانتریفوژ و منجمد کردن پلاسمای جداشده به سازمان انتقال خون برای اندازه‌گیری تیترا آنتی‌بادی HbS ارسال شد. آزمایش به طریقه الیزا و کیت مورد استفاده Bio-Red بود. تیترا آنتی‌بادی کمتر از ۱۰ میکروواحد در میلی‌لیتر پاسخ منفی، تیترا ۱۰۰-۱۰ میکروواحد<sup>۳</sup> ولی ضعیف و تیترا بیش از ۱۰۰ پاسخ خوب تلقی گردید. اطلاعات مربوط توسط نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری خی دو مورد آنالیز قرار گرفت.

### یافته‌ها

گروه نوزادان نارس (مورد) شامل ۲۴ (۵۰٪) پسر و ۲۴ (۵۰٪) دختر و گروه نوزادان رسیده (شاهد) شامل ۲۶ (۵۳/۱٪) پسر و ۲۳ (۴۶/۹٪) دختر بودند. میانگین وزن گروه مورد ۳۲۳۸/۸±۵۱۱/۹ و گروه شاهد ۱۵۹۵/۷±۳۸۸/۳ و میانگین سن هنگام تولد گروه مورد ۳۲/۴±۲/۱ هفته از حداقل ۲۸ تا حداکثر ۳۶ هفته بود.

پاسخ‌دهی به واکسن در گروه مورد ۸۵/۴٪ و در گروه شاهد ۸۵/۷٪ (NS) و در کل دو گروه ۸۵/۶٪ بود. توزیع فراوانی پاسخ به واکسن هیپاتیت B در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۱ آورده شده است. همانطور که ملاحظه می شود بین دو گروه تفاوت معنی‌داری از لحاظ پاسخ به واکسن وجود نداشت (NS).

همچنین توزیع فراوانی پاسخ به واکسن هیپاتیت B بر حسب جنس در جدول ۲ نشان داده شده است که در این مورد نیز تفاوت آماری معنی‌داری به چشم نمی خورد (NS). از طرف دیگر بین وزن هنگام تولد و پاسخ به واکسن رابطه‌ای وجود نداشت (NS).

ایمونیزاسیون نوزادان نارس تا زمان ترخیص از بیمارستان یا رسیدن به وزن ۲۰۰۰ گرم و یا سن ۲ ماهگی به تأخیر بیفتد (۵). اختلاف نظر در مورد واکسیناسیون نوزادان نارس بسیار است و اگرچه اکثر مطالعات نشان دادند که میزان seroconversion در نوزادان نارس کمتر از نوزادان رسیده است ولی این تفاوت معنی‌دار نبود و از طرفی امکان غربالگری همه مادران برای آنتی‌ژن S هیپاتیت B در بعضی از کشورها امکان‌پذیر نیست. لذا عده‌ای توصیه می‌کنند واکسیناسیون نوزادان نارس با تأخیر انجام نشود و در عوض در سن ۱۲ تا ۲۴ ماهگی سطح آنتی‌بادی اندازه‌گیری شود تا در صورت پایین بودن، یک دوز تقویتی واکسن تزریق شود (۶). مطالعه دیگری توصیه می‌کند که تزریق اولین دوز تا زمان ترخیص از بیمارستان به تعویق بیفتد (۷). برخی مطالعات نیز اعلام می‌دارند که نیازی برای تعویق واکسیناسیون نیست و می‌توان از برنامه عادی واکسیناسیون برای نوزادان نارس استفاده کرد (۸). در سال ۱۹۹۹ آکادمی طب اطفال آمریکا به همراه Public Health Service دستورالعملی را برای واکسیناسیون هیپاتیت B در نوزادان منتشر کردند و توصیه نمودند که در نوزادان رسیده متولد شده از مادران HBSAg منفی، واکسیناسیون HB تا سن ۶-۲ ماهگی به تعویق بیفتد و در مورد نوزادان نارس تا رسیدن آنها به اندازه و تکامل مشابه نوزادان ترم واکسیناسیون به تعویق بیفتد (۹).

در سال ۲۰۰۳ آکادمی طب اطفال آمریکا آخرین توصیه را در مورد واکسیناسیون هیپاتیت B در نوزادان نارس ارائه داد که در نوزادان نارس زیر ۲۰۰۰ گرم تا رسیدن آنها به سن ۱ ماهگی باید واکسیناسیون هیپاتیت B به تأخیر بیفتد (۱۰).

در حال حاضر در ایران مطالعه‌ای در این زمینه صورت نگرفته است و واکسیناسیون نوزادان نارس و رسیده یکسان انجام می‌شود. لذا مطالعه حاضر با هدف ارزیابی پاسخ ایمنی به واکسیناسیون هیپاتیت B در دو گروه از نوزادان ترم و نارس انجام شد.

### مواد و روشها

این مطالعه به صورت مورد-شاهدی بر روی دو گروه ۴۸ و ۴۹ نفری از کودکان ۱۵ ماهه رسیده و نارس که طبق برنامه مدون واکسیناسیون کشوری در بدو تولد، ۱/۵ ماهگی و ۹ ماهگی تحت واکسیناسیون هیپاتیت B قرار گرفته و در سن ۱۵ ماهگی برای تزریق واکسن سه گانه و سرخک مراجعه کرده بودند، در سال ۸۱-۱۳۸۰ انجام شد. واکسن مورد استفاده

<sup>2</sup> Recombinant

<sup>3</sup> Protective

می‌دهد در سن ۱۵ ماهگی بدون تجویز دوز چهارم واکسن سطح آنتی‌بادی هیپاتیت B سرم نوزادان نارس تفاوت معنی‌داری با سطح آن در سرم نوزادان رسیده ندارد. با توجه به اینکه مطالعه ما دارای حجم نمونه مناسبی بوده و حدود یک سوم نوزادان نارس وزن زیر ۱۵۰۰ گرم داشته‌اند پاسخ آنتی‌بادی سازی به ۳ دوز واکسن ۶ ماه پس از سومین دوز مناسب بوده است و لذا به نظر نمی‌رسد که در سن ۱۵ ماهگی نیاز به تزریق دوز چهارم واکسن باشد مگر اینکه سطح آنتی‌بادی در سنین بالاتر مجدداً مورد آزمایش قرار گیرد. این نکته با نتایج مطالعه Bhave و همکاران همخوانی دارد. آنها به این نتیجه رسیدند که هیچ اختلافی بین پاسخ ایمنی کودکان نارس (با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم) و نوزادان رسیده وجود نداشته و تأخیر در زمان شروع واکسیناسیون هیپاتیت B در نوزادان نارس نتیجه‌ای در پاسخ ایمنی ندارد (۸). البته این نکته با یافته Blondheim و همکاران نیز مطابقت دارد و آنها نیز به این نتیجه رسیدند که نوزادان نارس می‌توانند در حد نوزادان رسیده پاسخ ایمنی ایجاد کنند و نیازی برای به تأخیر انداختن واکسیناسیون آنها نیست (۱۱). مطالعات دیگر نیز این یافته را تأیید می‌کنند به طوری که مطالعه Del Canho در هلند نیز نشان داد که ۹۵٪ نوزادان نارس و رسیده که بعد از تولد سریعاً واکسینه شدند تیتر آنتی‌بادی بالای ۱۰ mU/ml داشتند (۱۲).

آکادمی طب اطفال آمریکا در سال ۱۹۹۹ پیشنهاد کرد که واکسیناسیون هیپاتیت B در نوزادان نارس تا رسیدن به سن ۲ ماه یا وزن بالای ۲۰۰۰ گرم به تعویق افتد و این بر اساس مطالعه‌ای بود که بر روی ۹۹ نوزاد انجام شد و مشاهده شد که نوزادان با وزن کمتر از ۱۷۵۰ گرم ۷۹٪، نوزادان بالای ۲۰۰۰ گرم ۹۱٪ و نوزادان رسیده ۱۰۰٪ بعد از واکسیناسیون هیپاتیت B، seroconversion داشتند (۹). در سال ۲۰۰۳ مجدداً آکادمی طب اطفال آمریکا آخرین دستورالعمل در مورد تزریق واکسن هیپاتیت B به نوزادان نارس را ارائه نمود که تأخیر در تزریق واکسن در نوزادان با وزن زیر ۲۰۰۰ گرم تا رسیدن به سن ۱ ماهگی می‌باشد (۱۱). در مطالعه ما این میزان پاسخ به واکسن هیپاتیت B در نوزادان نارس و رسیده تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین میزان پاسخ‌دهی به واکسن نیز در کشور مناسب می‌نماید چرا که در مطالعه Khalak و همکاران در آمریکا میزان پاسخ به واکسن در نوزادان نارس ۷۵٪ و در نوزادان رسیده ۷۱٪ گزارش شده است (۶). در مطالعه Kim و همکاران نیز ۹۰٪ پاسخ مناسب دیده شده است (۵). در مطالعه Blondheim و همکاران ۹۳٪ از کودکان ترم و

هیچ کدام از نوزادان رسیده دچار سپسیس نشده و نیاز به ونتیلیاسیون مکانیکی نداشتند. بین درمان با رسپیراتور و داشتن سپسیس و پاسخ به واکسن در نوزادان نارس اختلاف معنی‌دار وجود داشت (p=۰/۰۱). (جدول ۳)

جدول ۱- توزیع فراوانی پاسخ به واکسن هیپاتیت B در بدو تولد در نوزادان دو گروه مورد و شاهد

پاسخ ایمنی	گروه		جمع
	مورد	شاهد	
بدون پاسخ ایمنی	۷ (۱۴/۶)*	۷ (۱۴/۳)	۱۴ (۱۴/۴)
پاسخ ایمنی ضعیف	۷ (۱۴/۶)	۸ (۱۶/۳)	۱۵ (۱۵/۵)
پاسخ ایمنی مناسب	۳۴ (۷۰/۸)	۳۴ (۶۹/۴)	۶۸ (۷۰/۱)
جمع	۴۸ (۱۰۰)	۴۹ (۱۰۰)	۹۷ (۱۰۰)

\* اعداد داخل پرانتز معرف درصد است.

جدول ۲- توزیع فراوانی پاسخ به واکسن هیپاتیت B در بدو تولد نوزادان مورد مطالعه بر حسب جنس

پاسخ ایمنی	جنس		جمع
	دختر	پسر	
بدون پاسخ ایمنی	۸ (۱۷)*	۶ (۱۲)	۱۴ (۱۴/۴)
پاسخ ایمنی ضعیف	۶ (۱۲/۸)	۹ (۱۸)	۱۵ (۱۵/۵)
پاسخ ایمنی مناسب	۳۳ (۷۰/۲)	۳۵ (۷۰)	۶۸ (۷۰/۱)
جمع	۴۷ (۱۰۰)	۵۰ (۱۰۰)	۹۷ (۱۰۰)

\* اعداد داخل پرانتز معرف درصد است.

جدول ۳- توزیع فراوانی انواع پاسخ به واکسن در نوزادان نارس بر حسب نیاز به رسپیراتور

پاسخ ایمنی	نیاز به رسپیراتور		جمع
	دارد	ندارد	
بدون پاسخ ایمنی	۷ (۳۰/۴)*	۰	۷ (۱۴/۶)
پاسخ ایمنی ضعیف	۲ (۸/۷)	۵ (۲۰)	۷ (۱۴/۶)
پاسخ ایمنی مناسب	۱۴ (۶۰/۹)	۲۰ (۸۰)	۳۴ (۷۰/۸)
جمع	۲۳ (۱۰۰)	۲۵ (۱۰۰)	۴۸ (۱۰۰)

\* اعداد داخل پرانتز معرف درصد است.

## بحث

با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری نمود که پاسخ به واکسن در نوزادان نارس در مقایسه با نوزادان رسیده تفاوت معنی‌داری ندارد. پس می‌توان گفت که تجویز واکسن بر اساس برنامه روتین کشوری مؤثر است و شاید نیازی به تغییر برنامه برای نوزادان نارس نباشد. نتایج مطالعه ما نشان

### پیشنهادات و توصیه‌ها

به نظر می‌رسد برای رسیدن به نتایج بهتر لازم است مطالعاتی با طراحی دقیقتر از لحاظ دیدن متغیرهایی مانند وضعیت ایمنی مادر نسبت به هیپاتیت B و یا ناقل بودن وی انجام شود. همچنین لازم به نظر می‌رسد تا مطالعه‌ای برای تعیین دقیق میزان پاسخ به آنتی‌بادی در سطح وسیعتری در کشور انجام شود. همانگونه که در بحث نیز اشاره شد برای رد یا اثبات این نظریه که باید به نوزادان نارس نیازمند به ریسپراتور که مبتلا به سپسیس هستند یک دوز واکسن اضافه هیپاتیت B تجویز شود نیاز به یک مطالعه گسترده‌تر در جهت مقایسه سطح آنتی‌بادی بین نوزادان نارس نیازمند به ریسپراتور و مبتلا به سپسیس و نوزادان نارس غیرنیازمند به ریسپراتور و سپتی سمی می‌باشیم. همچنین با توجه به میزان پاسخ دهی به واکسن در نوزادان نارس به دنبال شروع واکسیناسیون از بدو تولد لازم است تا سطح آنتی‌بادی مجدداً در سنین بالاتری اندازه‌گیری شود تا در صورت نیاز در مورد دوز بوستر واکسن تصمیم‌گیری شود.

### تشکر و قدردانی

از سازمان انتقال خون و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران که در اجرای این طرح ما را یاری کردند، سپاسگزاری می‌شود.

۸۸/۷٪ از نوزادان نارس پاسخ مناسب داشتند که در مطالعه ما نیز میزان پاسخ مناسب به واکسن در گروه مورد ۸۵/۴٪ و در گروه شاهد ۸۵/۷٪ و در کل ۸۵/۶٪ می‌باشد که این ارقام همگی شبیه به مطالعات دیگر بوده و میزان پاسخ‌دهی به این نوع واکسن در ایران مناسب است (۱۱). میزان پاسخ متفاوت به واکسن را که در مناطق مختلف جهان به دست آمده است وابسته به تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی در پاسخ ایمنی دانسته‌اند (۱۳).

بین وزن هنگام تولد و پاسخ‌دهی به واکسن در این مطالعه رابطه معنی‌داری یافت نشد. هرچند که در مطالعات قبلی بین وزن هنگام تولد و پاسخ‌دهی به واکسن رابطه دیده شده بود ولی مطالعه ما نشان می‌دهد که حداقل در نژاد ایرانی و با توجه به اینکه یک سوم گروه مورد وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم داشته‌اند پاسخ‌دهی به واکسن مناسب باشد و نیازی به تأخیر در واکسیناسیون هیپاتیت B در نوزادان کم‌وزن نمی‌باشد. تفاوت معنی‌دار بین پاسخ‌دهی به واکسن و نیاز به ریسپراتور و سپتی سمی در مطالعات قبلی دیده شده است (۱۱) و در مطالعه ما نیز نوزادانی که تحت درمان با ریسپراتور قرار گرفتند و مبتلا به سپسیس بودند سطح سرم آنتی‌بادی پایین‌تری داشتند. هرچند که نمی‌توان در این زمینه با این مطالعه پروتکل خاصی را ارائه کرد به نظر می‌رسد لازم است مطالعه‌ای در جهت رد یا اثبات این تفاوت طراحی و اجرا گردد.

## REFERENCES

1. Hamidi B, Bahadori M, Mansouri S, Nategh R. Sero-epidemiologic survey of hepatitis B markers in national Iranian oil company (NIOC) health workers in Tehran prior to mass vaccination. Archives of Iranian Medicine 2000; 3: 1-4.
2. Huang FY, Lee PI, Lee CY, Hnang LM, Chang LY, Liu SC. Hepatitis B vaccination in preterm infants. Arch Dis Child 1997; 77: F135-8.
3. Chawareewong S, Jirapongsa A, Lokaphadana K. Immune response to hepatitis B vaccine in premature infants. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1991; 22: 39-40.
4. American Academy of Pediatrics (Committee of Infectious Disease). Universal hepatitis B immunization. Pediatrics 1992; 89: 795-800.
5. American Academy of Pediatrics (Committee of Infectious Disease). Update on timing of hepatitis B vaccine for premature infants and for children with lapsed immunization. Pediatrics 1994; 94: 403-4.
6. Khalak R, Pichichero M, Angio CTD. Three-year follow up of vaccine response in extremely preterm infants. Pediatrics 1998; 101: 597-603.
7. Kim SC, Chung EK, Hadinka RL, Demayo J, West DJ, Javad AF, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. Pediatrics 1997; 99: 534-6.
8. Bhave S, Bhise S, Chaven SC, Naik SS, Pusapati RVA. Hepatitis B vaccination in premature and low birth weigh (LBW) babies. Indian Pediatrics 2002; 39: 625-31.

9. D' Angelo CT. Immunization of the premature infant. *J Pediatr Infect Dis* 1999; 18: 824-5.
10. Ssari TN. Immunization of preterm and low birth weigh infants. *Pediatrics* 2003; 112: 193-8.
11. Blonheim O, Bader D, Abend M, Peniakov M, Reich D, Potesman I, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F206-8.
12. Del Canho R, Grosheide PM, Gerards LJ, Heijtink RA, Schalm SW. Hepatitis B vaccination and preterm infants. *J Pediatr Infect Dis* 1993; 12: 407-8.
13. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D. Genetic prediction of non-responders to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321: 708-12.