Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.40; No.1; 2016

Persistence of anti-HBs antibody and immune memory to hepatitis B vaccine, 18 years after infantile vaccination in students of Tehran University

Norrozi M*[1], Azami A[1], Sarraf-neduad A[2], Chitsaz H[1], Rahmati[1]

1.16Azar polyclinic, Tehran University
2. Department of immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences

(Received:: 2015/08/29 Accept:2015/08/31)

Abstract

Background: *Although several studies confirm long-term serum protection and immune memory of infantile-hepatitis B vaccination, but the duration and time of the loss of immunity is still unknown. We assessed antibody persistence and immunological memory to hepatitis B, 18 years after vaccination during infancy in freshman students of Tehran University (2012-2013).*

Material and Methods: *This study was conducted on 395 students with a history of 3 times infant HB vaccination (first week, 1-3 months, 6-9 months, 10 µg recombinant HBV vaccine) 18 years ago (in accordance with the national vaccination program). Antibody against HBs Ag (anti-HBs) was measured and participants who had not a serum protection (anti-HBs < 10 mIu/mL) were given a booster dose (20 µg recombinant HBV vaccine) and the immune response was evaluated 10 to 14 days after injection. Increased antibody titer (≥ 10 mIu/mL) was considered as an enhanced response (anamnestic response); which is suggestive for immunological memory.*

Results: *Anti-HBs seropositivity rate was 79.2% (n=313). The number of seronegative participants was 82 (20.8%) that 40 of them were not willing to cooperate and the remaining 42 received a booster dose and anamnestic response observed in 92.9% (n=39). After the booster dose geometric mean (GMCs) and range of anti-HBs antibodies were 216.8 and 1084.3 respectively (n=42). The mean antibody concentration was significantly different after the boost than before (3.07±1.37 vs. 517.97±435.75, p=0.000).*

Conclusion: *Although the findings of this study show that 79.2% of participants had serum protection and immunological memory of infantile HBV immunization retained for 18 years in 92.9% of seronegative participants who received a booster dose, but still the time of deterioration of immunization is unclear. Therefore, we recommend that further studies be conducted with larger sample size in older people in different regions of the country.*

Keywords: *Infantile HBV vaccination, Anti-HBs antibody, Anamnestic response, Long-term*

* *Corresponding author: Mansoureh norrozi*
Email:norrozi@yahoo.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۰، شماره ۱، ۱۳۹۵، صفحات ۳۶ تا ۴۱

بررسی دوام آنتی بادی anti-HBs و خاطره ایمنی واکسن هپاتیت B، ۱۸ سال پس از واکسیناسیون دوره نوزادی در دانشجویان دانشگاه تهران

منصوره نوروزی*[۱]، عطیه اعظمی[۱]، عبدالفتاح صراف‌نژاد[۲]، هومن چیت ساز[۱]، نرگس رحمتی[۱]

۱- پلی کلینیک ۱۶ آذر، دانشگاه تهران
۲- دپارتمان ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۶/۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۳/۵

چکیده:

مقدمه: گرچه نتایج مطالعه‌های متعددی بیانگر دوام طولانی‌مدت حفاظت سرمی و خاطره ایمنی ناشی از واکسیناسیون دوره نوزادی علیه هپاتیت *B* است اما طول مدت ایمنی و زمان اتمام آن همچنان نامشخص است. هدف از مطالعه حاضر بررسی دوام و خاطره ایمنی، ۱۸ سال پس از واکسیناسیون دوره نوزادی علیه هپاتیت *B* در دانشجویان جدیدالورود دانشگاه تهران (سال تحصیلی ۹۲-۹۱) است.

روش بررسی: این مطالعه از نوع توصیفی- تحلیلی و روی ۳۹۵ دانشجو که ۱۸ سال پیش واکسن نوترکیب هپاتیت *B* را در دوره نوزادی و در سه نوبت (هفته اول تولد، ۳-۱ ماهگی و ۹-۶ ماهگی، ۱۰ میکروگرم واکسن نوترکیب) دریافت کرده بودند، انجام شد. ابتدا سطوح سرمی *anti-HBs* تعیین شد و سپس به افرادی که فاقد حفاظت سرمی بودند *(anti-HBs< 10 mIu/mL)*، یك دوز یادآور (۲۰ میکروگرم واکسن نوترکیب *Euvax B*) تزریق شد ۱۰ تا ۱۴ روز بعد، پاسخ ایمنی ارزیابی شد. افزایش تیتر آنتی بادی *(anti-HBs>10 mIu/mL)*، به‌عنوان پاسخ تشدید یافته در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان‌داد ۷۹/۲ درصد افراد (۳۱۳ نفر) دارای حفاظت سرمی بودند. از ۸۲ نفر (۲۰/۸ درصد) که فاقد حفاظت سرمی بودند ۴۰ نفر حاضر به همکاری نشدند و ۴۲ نفر واکسن یادآوردریافت کردند که در ۳۹ نفر (۹۲/۹ درصد) پاسخ تشدید یافته مشاهده شد. همچنین میانگین ژئومتریك *(GMCs)* آنتی‌بادی *anti-HBs* بعد از تزریق واکسن یادآور ۲۱۶/۸ و محدوده آن ۱۰۸۴/۳۰ بود و میانگین غلظت آنتی‌بادی قبل (۳/۰۷±۱/۳۷) و بعد از تزریق واکسن یادآور (۵۱۷/۹۷±۴۳/۷۵) تفاوت معنادار داشت *(P =000/0)*.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: گرچه یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که ۷۹/۲ درصد از شرکت کنندگان، دارای حفاظت سرمی بودند و در ۹۲/۹ درصد افرادی که فاقد حفاظت سرمی بودند و واکسن یادآور دریافت کردند خاطره ایمنی واکسیناسیون دوره نوزادی علیه هپاتیت *B*، به مدت ۱۸ سال حفظ شده بود، اما همچنان زمان اتمام ایمنی نامشخص است و پیشنهاد می‌شود مطالعه‌هایی روی گروه‌های سنی بالاتر، با حجم نمونه بیشتر و در مناطق مختلف کشور انجام شود.

واژگان کلیدی: واکسیناسیون دوره نوزادی علیه هپاتیت *B*، آنتی بادی *anti-HBs*، پاسخ تشدید یافته، ایمنی طولانی مدت

مقدمه:

هپاتیت ویروسی نوع B بیماری جدی و بالقوه کشنده‌ای است که با واکسیناسیون قابل پیشگیری است. بنا به تخمین سازمان جهانی بهداشت (WHO) در حال حاضر ۲ میلیارد نفر به HBV آلوده شده‌اند و سالانه حدود ۵۰۰ تا ۷۰۰ هزار نفر از عواقب حاد و مزمن آلودگی به این ویروس می‌میرند(۱). عفونت مزمن هپاتیت B به طور تقریبی در ۹۰ درصد نوزادانی که زمان تولد به ویروس هپاتیت B (HBV) آلوده شده‌اند، اتفاق می‌افتد در حالی که در افرادی که در سنین بالاتر آلوده می‌شوند، کمتر است (حدود ۵ درصد) (۲). در هند و خاورمیانه میزان عفونت مزمن ۲ تا ۵ درصد جمعیت عمومی است(۳).

واکسیناسیون علیه هپاتیت B مهم‌ترین راه پیشگیری از این بیماری است(۱). از سال ۱۹۸۲ این واکسن موجود است و به پیشنهاد سازمان جهانی بهداشت (WHO) از سال ۱۹۹۱ در برنامه ملی واکسیناسیون دوره نوزادی قرار گرفته است. مطالعه‌های بسیاری نشان می‌دهد که پس از اجرای جهانی برنامه واکسیناسیون در دوره نوزادی، نوجوانی و بزرگسالی، شیوع هپاتیت B به‌طور چشمگیری در جهان کاهش یافته است(۴). در ایران نیز واکسیناسیون سراسری نوزادان علیه هپاتیت B و همچنین افراد پرخطر به‌ویژه کارکنان بهداشتی و درمانی از سال ۱۳۷۲ آغاز شد و از سال

نویسنده مسئول: منصوره نوروزی
پست الکترونیک: *norrozi@yahoo. com*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

۱۳۸۵ نیز واکسیناسیون نوجوانان زیر ۱۸ سال به برنامه اضافه شد(۵). نتایج چند مطالعه نشان می‌دهد ایران در زمره کشورهای با شیوع متوسط قرار دارد(۶) و اجرای برنامه سراسری واکسیناسیون هپاتیت B موجب کاهش درصد شیوع سرمی HBsAg در کودکان و نوجوانان شده است(۹-۷).

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پس از واکسیناسیون موفقیت‌آمیز در دوره نوزادی، با وجود کاهش مداوم غلظت آنتی بادی (anti-HBs) در گذر زمان، این فاکتور به مدت طولانی در سطح محافظت‌کننده (≤ 10 mIu/mL) باقی می‌ماند (۱۳-۱۰). همچنین یافته‌های متعددی وجود دارد که بیانگر دوام طولانی‌مدت خاطره ایمنی علیه این بیماری است، حتی زمانی که غلظت anti-HBs به سطوح کمتر از حفاظت کننده کاهش یافته باشد (۲، ۱۷-۱۴). با این وجود مطالعه‌هایی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد پس از ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون دوره نوزادی علیه هپاتیت B، بیش از نیمی از افراد فاقد حفاظت سرمی هستند(۱۸، ۱۹) و پس از تزریق دوز یادآور نیز حدود نیمی از این افراد، فاقد پاسخ تشدید یافته (anti-HBs anamnestic response) هستند (۱۹، ۲۰) که به احتمال نشانه‌ای از اتمام دوره ایمنی و مطرح‌کننده لزوم تزریق دوز یادآور در انتهای دهه دوم است. البته یافته‌هایی نیز نتایج فوق را تأیید نمی‌کند (۲۴-۲۱). به هر حال بنا به دلایل ذکر شده، طول مدت دوام سطوح حفاظت کننده anti-HBs و خاطره آن، همچنان مورد بحث است. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی دوام آنتی‌بادیanti-HBs و خاطره ایمنی واکسن هپاتیت B، ۱۸ سال پس از واکسیناسیون دوره نوزادی علیه هپاتیت B در ایران است؛ یعنی زمانی که فرد در ابتدای سنین جوانی، به‌واسطه مواجهه شغلی یا رفتارهای پر خطر، دوباره در معرض خطر ابتلا به این بیماری قرار دارد.

مواد و روش‌ها:

مطالعه حاضر پس از تاییدکمیته اخلاقی اداره کل بهداشت و درمان دانشگاه تهران، در سال تحصیلی ۹۲-۹۱، در دو مرحله اجرا شد؛ مرحله اول شامل ارزیابی سطح سرمی آنتی‌بادی anti-HBs برای بررسی دوام ایمنی حاصل از واکسیناسیون دوره نوزادی علیه هپاتیت B و مرحله دوم شامل ارزیابی پاسخ تشدید یافته در افراد فاقد حفاظت سرمی، برای بررسی دوام خاطره ایمنی بود.

جمعیت مورد مطالعه دانشجویان دانشگاه تهران بودند که به‌طور تصادفی از بین دانشجویان جدیدالورود (متولدان سال ۱۳۷۲ و۱۳۷۳) که از شهرهای مختلف پذیرفته شده و در پایش سلامت دانشجویان شرکت کرده بودند، انتخاب شدند. این دانشجویان در دوره نوزادی سه نوبت واکسن هپاتیت B، هر نوبت ۱۰ میکروگرم واکسن نوترکیب (Engerix-B recombinant HBsAg) به‌طور عضلانی، دریافت کرده بودند که با توجه به کارت واکسیناسیون دوره نوزادی، فاصله زمانی سه نوبت واکسن هپاتیت B شامل نوبت اول در هفته اول تولد، نوبت دوم انتهای ماه اول تا سوم و نوبت سوم انتهای ماه ششم تا نهم بود. شرایط خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: وزن کمتر از ۲۰۰۰ گرم هنگام تولد، ابتلا به هر گونه بیماری حاد و مزمن و بیماری‌های مضعف سیستم ایمنی، استفاده از داروهای ضعیف‌کننده سیستم ایمنی طی شش ماه گذشته (مانند کورتیکواستروئید سیستمیک و کموتراپی)، دریافت دوز اضافی واکسن هپاتیت B، خون و فرآورده‌های خونی و عضو پیوندی، سابقه واکنش آلرژیک به واکسن هپاتیت B یا سابقه حساسیت بیش از حد به هر جزء این واکسن (برای دریافت کنندگان دوز یادآور).

در مرحله اول مطالعه، پس از آگاه کردن افراد از اهداف پژوهش و کسب رضایت کتبی و تکمیل پرسشنامه مربوط به مشخصات فردی (جنس، ماه و سال تولد، شهر و استان محل تولد و سکونت و سابقه ابتلا به بیماری هپاتیت B در خود و خانواده درجه یک) و اندازه‌گیری قد و وزن، ۵ میلی‌لیتر خون وریدی جمع‌آوری و پس از جداسازی سرم، تا انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از اتمام خون‌گیری، تیتر سرمی anti-HBs به روش ELISA و با استفاده از کیت HBs Ab Quantitative ELISA KIT ساخت شرکت ACON (حساسیت ۵ mIu/mL) اندازه‌گیری شد. برای صرفه‌جویی در هزینه‌ها، تیتر anti-HBs بالاتر از ۱۰۰ گزارش شد اما عدد آن محاسبه نشد.

در مرحله دوم مطالعه، پس از کسب مجدد رضایت کتبی، به افرادی که فاقد حفاظت سرمی بودند یک دوز یادآور واکسن HBV (۲۰میکروگرم واکسن نوترکیب Euvax B, LG Life Sciences, Korea.) به‌طور عضلانی (در عضله دلتوئید) تزریق شد و ۱۰ تا ۱۴ روز پس از تزریق واکسن، پاسخ ایمونولوژیک بدن با اندازه‌گیری تیتر سرمی آنتی‌بادی anti-HBs ارزیابی شد. در این مرحله نیز اندازه‌گیری تیتر سرمی anti-HBs به روش ELISA و با استفاده از کیت HBs Ab Quantitative ELISA KIT ساخت شرکت ACON انجام شد. افرادی که پس از تزریق دوز یادآور، پاسخ تشدید یافته نداشتند، از نظر نشانه‌های عفونت ویروس هپاتیت B (HBsAg و anti-HBc) ارزیابی شدند.

در این مطالعه قبل از تزریق دوز یادآور، افراد با آنتی‌بادی anti-HBs کمتر از ۱۰ mIu/mL، فاقد حفاظت سرمی و افراد با آنتی بادی anti-HBs مساوی یا بالاتر از ۱۰ mIu/mL، دارای حفاظت سرمی محسوب شدند. همچنین افزایش تیتر anti-HBs طی ۱۰ تا ۱۴ روز پس از تزریق دوز یادآور، به مقدار مساوی یا بیشتر از ۱۰ mIu/mL، به‌عنوان پاسخ تشدید یافته (anamnestic response) یا وجود خاطره ایمنی در نظر گرفته شد(۲۴).

اطلاعات کسب شده با استفاده از روش‌های آمار توصیفی (فراوانی، میانگین، انحراف معیار) و آزمون‌های مجذور کای و T-Test و Paired Samples Test با سطح اطمینان ۹۵درصد (۵درصد=α) تجزیه و تحلیل شد. برنامه کامپیوتری استفاده شده در این پژوهش spss (نسخه ۲۰) بود.

یافته‌ها:

نتایج مرحله اول: از بین ۲۱۴۹ دانشجویی که ۱۹-۱۸ سال پیش تحت واکسیناسیون دوره نوزادی علیه هپاتیت B قرار گرفته بودند، ۳۹۵ دانشجوی واجد شرایط و به ظاهر سالم، به‌طور تصادفی انتخاب و وارد مطالعه شدند (جدول ۱). میانگین سن این افراد ۱۸/۶۱±۰/۴ سال بود و محل سکونت ۵۶/۲ درصد آن‌ها استان تهران و ۴۳/۵ درصد آن‌ها استان‌های دیگر بود. هیچ‌یک از افراد سابقه ابتلا به هپاتیت B در خود و خانواده نداشتند. زنان و مردان از نظر شاخص توده بدنی همسان بودند[به ترتیب (±۴/۵۲) ۲۲/۹۴ و (±۴/۷۷) ۲۲/۶۴، p=۰/۵۲۶، در جدول

جدول ۱. توزیع فراوانی تیترآنتی anti-HBsدر ۳۹۵ دانشجوی ورودی سال تحصیلی ۹۲-۹۱ دانشگاه تهران

		تعداد کل	تیتر anti-HBs (mIu/mL)			P value
			کمتر از ۱۰ تعداد (درصد)	۱۰-۱۰۰ تعداد (درصد)	بیشتر از۱۰۰ تعداد (درصد)	
دانشجویان شرکت کننده در مطالعه		۳۹۵	۸۲ (۲۰/۸)	۲۶۰ (۶۵/۸)	۵۳ (۱۳/۴)	-
جنس	زن	۱۹۰	۴۸ (۲۵/۳)	۱۱۱ (۵۸/۴)	۳۱ (۱۶/۳)	۰/۰۱۲
	مرد	۲۰۵	۳۴ (۱۶/۶)	۱۴۹ (۷۲/۷)	۲۲ (۱۰/۷)	
محل تولد	استان تهران	۲۲۳	۳۷ (۱۶/۶)	۱۴۳ (۶۴/۱)	۴۳ (۱۹/۳)	۰/۰۰۰
	استان‌های دیگر	۱۷۲	۴۵ (۲۶/۲)	۱۱۷ (۶۸)	۱۰ (۵/۸)	

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جدول ۲. تیتر آنتی بادی Anti-Hbs بعد از تزریق دوز یادآور واکسن هپاتیت B در ۴۲ نفر که از نظر تیترآنتی بادی بدون حفاظت سرمی بودند

تیتر Anti-Hbs	تعداد (درصد)	*GMCs
< ۱۰ mIU/mL	۳ (۷/۱)	۱/۶۲
۱۰–۱۰۰ mIU/mL	۷ (۱۶/۷)	۳۳/۷۵
> ۱۰۰ mIU/mL	۳۲ (۷۶/۲)	۵۱۵/۳۵
جمع کل	۴۲ (۱۰۰)	۲۱۶/۸

*Geometric Mean Concentrations (GMCs)

درج نشده است. بین زنان و مردان و بین ساکنان استان تهران و استان‌های دیگر از نظر فراوانی حفاظت سرمی اختلاف معنادار وجود داشت (جدول ۱). گرچه بین پذیرفته‌شدگان استان تهران و استان‌های دیگر از نظر جنسیت تفاوت معنادار بود (از استان تهران ۵۶/۵ درصد زن و از استان‌های دیگر در مجموع ۳۷/۲ درصد زن بودند، p=۰/۰۰۰، در جدول درج نشده است) اما پس از کنترل جنس، همچنان بین استان تهران و استان‌های دیگر، از نظر فراوانی حفاظت سرمی تفاوت معنادار وجود داشت (p<۵درصد). درکل۲۰/۸ درصد افراد حفاظت سرمی نداشتند anti-HBsکمتر از10 mIu/mL (جدول ۱).

نتایج مرحله دوم: از ۸۲ نفر که فاقد حفاظت سرمی بودند ۴۸ نفر حاضر به پی‌گیری و ادامه مطالعه شدند و یک دوز واکسن دریافت کردند اما از این تعداد، شش نفر برای سنجش تیترآنتی‌بادی مراجعه کردند. به این ترتیب تیترآنتی‌بادی۴۲ نفر (۳۹ زن و ۱۳ مرد)، ۱۴–۱۰ روز پس از تزریق ۲۰میکروگرم واکسن نوترکیب HBV اندازه‌گیری شد. در ۹۲/۹ درصد (۳۹ نفر) پاسخ تشدید یافته (mIu/mL 10 ≤anti-HBs) مشاهده شد (جدول ۲). میانگین غلظت آنتی بادی قبل (۱/۳۷± ۳/۰۷) و بعد از تزریق واکسن (۴۳۵/۷۵± ۵۱۷/۹۷) تفاوت معنادار داشت (p=۰/۰۰۰، در جدول درج نشده است). مارکرهای عفونت HBV (HBsAg و anti-HBc در سه نفر باقیمانده که پاسخ ایمونولوژیک مناسب به واکسن نشان ندادند (anti-HBs<10 mIu/mL) منفی بود و دو نوبت دیگر واکسن هپاتیت، به فاصله یک و شش ماه پس از دوز یادآور به آن‌ها تزریق شد.

بحث:

نتایج مرحله اول این مطالعه بیانگر نسبت بالای افراد با حفاظت سرمی (۷۹/۲ درصد)، پس از گذشت ۱۸ سال از واکسیناسیون دوره نوزادی بود و نتایج مرحله دوم این مطالعه نیز نشان‌دهنده پاسخ تشدید یافته یا به عبارتی حفظ طولانی‌مدت خاطره ایمنی، در اکثر (۹۲/۹ درصد) افرادی بود که فاقد حفاظت سرمی بودند (anti-HBs<10 mIu/mL). گرچه مقایسه نتایج این مطالعه حدالامکان با مطالعات مشابه انجام شده است، اما به دلیل آنکه شواهدی (۲۴، ۳۲–۲۵) وجود دارد که نشان می‌دهد عوامل محیطی، نوع و دوز واکسن، سن و برنامه واکسیناسیون و فواصل بین تزریق واکسن بر سطوح سرمی آنتی بادی‌ها و میزان حفاظت سرمی (پس از واکسیناسیون دوره نوزادی و حتی سال‌ها بعد از آن) مؤثر است، به نظر می‌رسد تطابق نقطه به نقطه امری غیرممکن است. همچنین لازم به ذکر است ارزیابی غلظت آنتی بادی (anti-HBs) در افرادی که در شهرهای مختلف با شیوع متفاوت بیماری، در یک سال متولد و برای مدت طولانی در محل تولدشان زندگی کرده‌اند تا حدودی به دلیل آنکه چشم‌انداز کلی از میزان موفقیت برنامه واکسیناسیون علیه هپاتیت B در کشور را نشان می‌دهد از نقاط قوت این مطالعه محسوب می‌شود اما عدم اطلاع از پاسخ ایمنی شرکت‌کنندگان پس از تزریق سه نوبت واکسن HBV در دوره نوزادی، از محدودیت‌های این مطالعه و عدم سنجش مارکرهای ابتلا به عفونت (HBsAg و anti-HBc) از نقاط ضعف آن است.

نتایج مطالعات متعددی (۱۳–۱۰) نشان می‌دهد غلظت آنتی‌بادی (anti-HBs)، با وجود کاهش مداوم، به مدت طولانی در سطح محافظت‌کننده (≤ 10 mIu/mL)باقی می‌ماند. مطالعه‌ای در مالزی (۲۴) نشان می‌دهد نسبت حفاظت سرمی دانشجویان، اندکی کمتر از نتایج این مطالعه است (۶۲/۷ درصد، ۲۳ سال بعد از واکسیناسیون دوره نوزادی) و نتایج مطالعه‌ای در چین (۳۰) مشابه مطالعه حاضر است (۷۶/۵ درصد، ۲۲ سال بعد از واکسیناسیون دوره نوزادی) و یافته‌های مطالعه‌ای در تایلند بیانگر ۶۰%/۵ نسبت حفاظت سرمی، ۲۰ سال پس از واکسیناسیون دوره نوزادی است(۲۳). در مطالعه نوروزی راد(۳۳) و صفار(۱۰) نسبت حفاظت سرمی نوجوانان بزرگسال اهوازی(۱۸ ساله) و مازندرانی (۲۰ ساله)، به ترتیب ۴۸/۹ درصد و ۴۴ درصد بود که از نتایج مطالعه حاضر (هم تهرانی‌ها و هم شهرستانی ها) بسیار کمتر است، اما به دلیل آنکه این دو مطالعه فقط در یک منطقه انجام شده قابل قیاس با مطالعه حاضر نیست، چرا که شرکت‌کنندگان در این مطالعه از استان‌های مختلف (با میزان شیوع متفاوت بیماری هپاتیت B) بودند. از یافته‌های قابل توجه مطالعه نوروزی‌راد، ارتباط معکوس سن با غلظت آنتی‌بادی‌ها و میزان حفاظت سرمی بود که فقط تا سنین۱۳ تا ۱۴ سالگی مشاهده شد و پس از آن، این ارتباط مستقیم بود که به نظر می‌رسد افزایش سطح anti-HBs (بدون ابتلا به عفونت واضح)در سنین بالاتر، ا به احتمال به واسطه یادآور طبیعی است. نتایج مطالعه Chen که در ۲۱ دانشگاه تایوان، طی ۱۴ سال و روی دانشجویان ۱۹–۱۸ ساله انجام شد به طور تقریبی مشابه نتایج مطالعه حاضر بود. در این مطالعه با وجود کاهش تدریجی شیوع سرمی مارکرهای ابتلا به عفونت مزمن که از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۰۹ روی داد نسبت حفاظت سرمی تا سال ۲۰۰۷ (۲۳ سال پس از شروع برنامه سراسری واکسیناسیون دوره نوزادی) به‌طور ثابت بالاتر از ۵۰ درصد بود، ولی پس از آن، در سال ۲۰۰۹ به ۳۶/۴ درصدکاهش یافت(۳۴). به این ترتیب بالا بودن نسبت حفاظت سرمی در افراد تحت پژوهش در مطالعه حاضر، به‌عنوان نخستین گروه نوجوانانی که ۱۹–۱۸ سال پیش در دوره نوزادی سه نوبت واکسن HBV دریافت کرده‌اند، مطابق با یافته‌های Chen، چندان دور از انتظار نیست و به نظر می‌رسد با ادامه برنامه سراسری واکسیناسیون علیه هپاتیت B و کاهش شیوع این بیماری در کشور، این نسبت کاهش یابد.

از دیگر نتایج مرحله اول این مطالعه، تفاوت میان دختران و پسران و استان تهران و استان‌های دیگر از نظر نسبت حفاظت سرمی بود. در مطالعه صفار (۱۰)بین دختران و پسرانِ ۲۰ ساله از این نظر تفاوتی مشاهده نشد، امادر مطالعه نوروزی راد (۳۳) در محدوده سنی یک تا ۱۸ سال، تفاوت غیر معناداری بین پسران (۵۷ درصد) و دختران (۵۳/۹ درصد) وجود داشت(۳۳). به هر حال تفاوت معنادار ضعیفی که در مطالعه حاضر بین دختران و پسران از نظر میزان حفاظت سرمی مشاهده شد از اهمیت کمی برخوردار است، چرا که شرکت‌کنندگان در مطالعه حاضر نه تنها متولد استان‌های مختلف بودند، بلکه بین استان تهران و استان‌های دیگر نیز از نظر تعداد پذیرفته‌شدگان دختر و پسر تفاوت وجود داشت. همچنین مطالعه حاضر بین متولدان استان تهران و استان‌های دیگر از نظر نسبت حفاظت سرمی تفاوت معناداری مشاهده شد، به‌طوری که نسبت به غیرتهرانی‌ها، درصد کمتری از تهرانی‌ها فاقد حفاظت سرمی و درصد بیشتری از آن‌ها حفاظت سرمی بالاتر از ۱۰۰ mIu/mL داشتند. در مطالعه یزدان پناه نیز از این نظر بین شهرستان‌های استان کهگیلویه و بویر احمد تفاوت مشاهده شد(۱۲). با توجه به شواهد موجود مبنی بر ارتباط مستقیم بیشترین سطح سرمی آنتی‌بادی‌ها پس از واکسیناسیون دوره نوزادی و سطح آن در سال‌های بعد (۳۵) و تفاوت استان‌های مختلف از نظر میزان شیوع بیماری (۱۰، ۳۳)، به نظر می‌رسد علت عمده تفاوت میان متولدان استان تهران با سایر استان‌ها از نظر میزان حفاظت سرمی، تفاوت در میزان موفقیت واکسیناسیون اولیه در دوره نوزادی یا تفاوت در شانس مواجهه طبیعی با ویروس HBV در سال‌های بعد باشد. به هر حال همان‌طور که گفته شد عدم اطلاع از پاسخ ایمنی شرکت‌کنندگان پس از واکسیناسیون دوره نوزادی، از محدودیت‌های این مطالعه است و در این مطالعه مارکرهای ابتلا به breakthrough infection (طغیان‌های عفونت که حتی در افراد واکسینه و ایمن از نظر آنتی‌بادی حفاظتی، رخ می‌دهد) نیز اندازه‌گیری نشده است.

به دلیل آنکه پس از واکسیناسیون اولیه، حفاظت در مقابل ویروس هپاتیت B از طریق تحریک آنتی‌ژنیک سلول‌های خاطره و تولید آنتی‌بادی خاص انجام می‌گیرد، ظهور پاسخ تشدید یافته به دوز یادآور، نشان‌دهنده خاطره ایمنی و به احتمال حفاظت در مقابل عفونت HBV است(۲). بنابراین در مرحله دوم مطالعه، وجود پاسخ تشدید یافته به دوز یادآور که در اکثر افراد فاقد حفاظت سرمی (anti-HBs<10 mIu/mL)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

مشاهده شد، بیانگر دوام خاطره ایمنی، ۱۸ سال پس از واکسیناسیون دوره نوزادی است. این یافته با نتایج مطالعه Lu و Wang و Hudu مشابه و با مطالعه Bialek متفاوت است. در مطالعه Lu (۲۲) ۱۰۰ درصد افرادی که از نظر anti-HBs و HBsAg و anti-HBc سرونگتیو بودند بعد از واکسیناسیون، دارای حفاظت سرمی شدند. در مطالعه Hudu (۲۴) و Wang (۲۱) به ترتیب پاسخ تشدید یافته در ۹۴ درصد و ۷۷/۷ درصد شرکت‌کنندگانی که فاقد حفاظت سرمی بودند، مشاهده شد، اما در مطالعه Bialek که روی نوجوانانِ ۱۵ ساله انجام شد، فقط ۴۷/۹ درصد افراد پس از دریافت دوز یادآور، پاسخ تشدید یافته را نشان دادند. البته در سن دو سالگی، فقط ۴۰ درصد کل این نوجوانان، سروپازیتیو بودند و درصد پاسخ تشدید یافته در نوجوانانی که در سن دو سالگی سروپازیتیو بودند بیشتر از سرونگتیوها بود (۶۶/۷ درصد در مقابل ۳۵/۱ درصد). به هر حال همان‌طور که پیشتر گفته شد به نظر می‌رسد عوامل محیطی، سن نوزاد، نوع و دوز واکسن و فواصل واکسیناسیون در هر کشور می‌تواند بر سطوح سرمی آنتی‌بادی‌ها و میزان حفاظت سرمی افراد، پس از واکسیناسیون دوره نوزادی و سال‌ها بعد از آن مؤثرباشد (۲۴، ۳۲-۲۵) و ارتباط مستقیمی بین بیشترین سطح سرمی آنتی‌بادی‌ها پس از واکسیناسیون دوره نوزادی و سطوح آن در سال‌های بعد وجود دارد(۳۵). البته توجه به این نکته ضروری است که این مطالعه‌هادر مناطقی با اندمیسیتی متفاوت انجام شده است و نتایج برخی مطالعه‌ها نشان می‌دهد که با وجود نسبت کم حفاظت سرمی در مناطق هیپواندمیک و نسبت بالای آن در مناطق هیپراندمیک، بین این مناطق از نظر پاسخ ایمنی به واکسن یادآور، تفاوت چندانی وجود ندارد(۳، ۲۳).

به‌طور کلی همان‌طور که گفته شد تمام افراد شرکت کننده در مطالعه حاضر به ظاهر سالم بودند و سابقه ابتلا به بیماری هپاتیت B را ذکر نکرده‌اند، اما به دلیل آنکه در این مطالعه مارکرهای ابتلا به عفونت HBV (HBsAg و anti-HBc) در تمام شرکت کنندگان سنجیده نشد، نمی‌توان عدم ابتلا به عفونت (breakthrough infection) را رد کرد، اما به دلیل وجود حفاظت سرمی در بیشتر افراد تحت مطالعه و نادر بودن حضور همزمان anti-HBs و HBsAg (۳۶) و پاسخ مثبت سیستم ایمنی در اکثر افرادِ فاقد حفاظت سرمی که واکسن یادآور دریافت کردند، می‌توان نتیجه گرفت که در این مطالعه درصد بالایی از شرکت‌کنندگان که واکسن هپاتیت B را ۱۸ سال پیش در دوره نوزادی و مطابق با برنامه سراسری کشوری دریافت کرده‌اند، مبتلا به هپاتیت مزمن نشده‌اند و خاطره ایمنی در آن‌ها (به طور تقریبی برای دو دهه) حفظ شده است. این نتایج از یک سو نشان‌دهنده دوام طولانی‌مدت واکسیناسیون دوره نوزادی و از سوی دیگر به دلیل تنوع محل سکونت شرکت‌کنندگان حاکی از امید به روند رو به کاهش شیوع مزمن هپاتیت B و تغییر اندمیسیتی این بیماری در ایران است، اما به دلیل کاهش تدریجی آنتی‌بادی‌ها با افزایش سن وارتباط معکوس سن و پاسخ تشدید یافته (۱۱، ۶) که به احتمال بیانگر زوال تدریجی خاطره ایمنی ناشی از واکسیناسیون دوره نوزادی است، توصیه می‌شود در پایان سنین نوجوانی که خطر مواجهه شغلی و رفتاری با ویروس HBV افزایش می‌یابد به افراد در معرض خطر مانند دانشجویان و پرسنل گروه درمانی یا افرادی که با خون و فرآورده‌های آن در ارتباط هستند یک دوز یادآور از واکسن هپاتیت B تزریق شود.

نتیجه اینکه گرچه یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که ۷۹/۲ درصد از شرکت‌کنندگان، دارای حفاظت سرمی بودند و در ۹۲/۹ درصد افرادی که فاقد حفاظت سرمی بودند و واکسن یادآور دریافت کردند خاطره ایمنی واکسیناسیون دوره نوزادی علیه هپاتیت B، به مدت ۱۸ سال حفظ شده بود، اما همچنان زمان اتمام ایمنی نامشخص است و پیشنهاد می‌شود برای یافتن زمان اتمام ایمنی حاصل از واکسیناسیون دوره نوزادی، مطالعه‌هایی روی گروه‌های سنی بالاتر، با حجم نمونه بیشتر و در مناطق مختلف کشور انجام شود، ضمن آنکه مارکرهای ارزیابی عفونت مزمن و HBsAg (breakthrough infection و anti-HBc) نیز مدنظر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

در این پژوهش از پزشکان و کارکنان کلینیک ۱۶ آذر به‌ویژه آقای رضوانی، به خاطر همکاری صمیمانه و بی‌دریغشان و از تمامی پرسنل خدوم آزمایشگاه به خصوص خانم‌ها سمیه آسترکی و حمیده مبارک‌زاده برای صبوری و دقت عمل‌شان در انجام امور آزمایشگاهی، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

منابع:

1. Romano' L, Paladini S, Van Damme P, Zanetti AR. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. Dig Liver Dis. 2011;43 Suppl 1: S2-7.

2. Chaves SS, Fischer G, Groeger J, Patel PR, Thompson ND, Teshale EH, et al. Persistence of long-termimmunity to hepatitisB among adolescentsimmunized at birth. Vaccine. 2012; 30 (9): 1644-9.

3. World Health Organization. Hepatitis B. WHO Fact sheet [Internet]. 2013. Available from: http: //www. who. int/mediacentre/factsheets/fs204/en/

4. Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. J Hepatol. 2012; 57 (4): 885-96.

5. Poorolajal J, Majdzadeh R. Prevalence of chronic hepatitis B infection in Iran: a review article. J Res Med Sci. 2009; 14 (4): 249-58.

6. Merrill RM, Hunter BD. Seroprevalence of markers for hepatitis B viral infection. Int J Infect Dis. 2011; 15 (2): e78-121.

7. Zali MR, Mohammad K, Noorbala AA, Noorimayer B, Shahraz S. Rate of hepatitis B seropositivity following mass vaccination in the Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J. 2005; 11 (1-2): 62-7.

8. Shakeri MT, Foghanian B, Nomani H, Ghayour-Mobarhan M, Nabavinia MS, Rostami S, et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in mashhad, iran: a population-based study. Iran Red Crescent Med J. 2013; 15 (3): 245-8.

9. Ansari-Moghaddam A, Ostovaneh MR, Sharifi Mood B, Sanei-Moghaddam E, Modabbernia A, Poustchi H. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and anti hepatitis C antibody in zahedan city, iran: a population-based study. Hepat Mon. 2012; 12 (9): e6618.

10. Saffar H, Ajami A, Saffar MJ, Shojaei J, Sotudeh-Anvari M, Shams-Esfandabad K, Khalilian AR. Prevalence of hepatitis B virus seromarkers in young adults vaccinated at birth; impact on the epidemiology of hepatitis B infection in iran. Hepat Mon. 2014; 14 (5): e17263.

11. Aghakhani A, Banifazl M, Izadi N, McFarland W, Sofian M, Khadem-Sadegh A, et al. Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen among vaccinated children in a low hepatitis B virus endemic area. World J Pediatr. 2011; 7 (4): 358-60.

12. Yazdanpanah B, Safari M, Yazdanpanah S. Persistence of HBV Vaccine's Protection and Response to Hepatitis B Booster Immunization in 5- to 7-Year-Old Children in the Kohgiloyeh and Boyerahmad Province, Iran. Hepat Mon. 2010; 10 (1): 17-21.

13. Madour A, Alkout A, Vanin S. First evaluation of the serum level of anti-hepatitis B surface antigen after vaccination in Libya. East Mediterr Health J. 2013; 19 (12): 990-4.

14. Su FH, Chu FY, Bai CH, Lin YS, Hsueh YM, Sung FC, Yeh CC. Efficacy of hepatitis B vaccine boosters among neonatally vaccinated university freshmen in Taiwan. J Hepatol. 2013; 58 (4): 684-9.

15. Saffar MJ, Rezai MS. Long-term antibody response and immunologic

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. Indian Pediatr. 2004; 41 (12): 1232-7.

16. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. Lancet. 2005; 366 (9494): 1379-84.

17. Middleman AB, Baker CJ, Kozinetz CA, Kamili S, Nguyen C, Hu DJ, et al. Duration of protection after infant hepatitis B vaccination series. Pediatrics. 2014; 133 (6): e1500-7.

18. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang MH, Chang LY, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. J Infect Dis. 2008; 197 (10): 1419-26.

19. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27 (10): 881-5.

20. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. Vaccine. 2007; 25 (39-40): 6958-64.

21. Wang LY, Lin HH. Short-term response to a booster dose of hepatitis B vaccine in anti-HBs negative adolescents who had received primary vaccination 16 years ago. Vaccine. 2007; 25 (41): 7160-7.

22. Lu JJ, Cheng CC, Chou SM, Hor CB, Yang YC, Wang HL. Hepatitis B immunity in adolescents and necessity for boost vaccination: 23 years after nationwide hepatitis B virus vaccination program in Taiwan. Vaccine. 2009; 27 (47): 6613-8.

23. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. Vaccine. 2010; 28 (3): 730-6.

24.Hudu SA, Malik YA, Niazlin MT, Harmal NS, Adnan A, Alshrari AS, et al. Antibody and immune memory persistence post infant hepatitis B vaccination. Patient Prefer Adherence. 2013; 7: 981-6.

25. Chiara F, Bartolucci GB, Mongillo M, Ferretto L, Nicolli A, Trevisan A. Hepatitis B vaccination at three months of age: a successful strategy?. Vaccine. 2013;31 (13): 1696-700

26. Liu Y, Liu X, Kuang J. [Comparing immunogenicity and efficacy of two hepatitis B vaccines in newborn in fants of hepatitis B surface antigen (+)/ hepatitis B e antigen (+) carrier mothers]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1999; 34 (8): 470-2.

27. Schönberger K1, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of Long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32 (4): 307-13.

28. Yuen MF, Lim WL, Chan AO, Wong DK, Sum SS, Lai CL. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2 (10): 941-5.

29. Zhang L, Zhang W, Zhai XJ, Li YP, Li J, Yan BY and et al. [Comparison on the antibody response after primary immunization of 5 μg and 10 μg hepatitis B vaccine made by recombinant DNA techniques among newborns]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2012;33 (3): 305-8. But DY, Lai CL, Lim WL, Fung J, Wong DK, Yuen MF. Twenty-two years follow-up of a prospectiverandomizedtrial of hepatitis B vaccines without boosterdose in children: finalreport. Vaccine. 2008; 26 (51): 6587-91.

30. Wang LY, Hu CT, Ho TY, Lin HH. Geographic and ethnic variations of long-term efficacy and immunogenicity of hepatitis B vaccination in Hualien, a HBV hyperendemic area. Vaccine. 2006; 24 (20): 4427-32.

31. Agladioglu S, Beyazova U, Camurdan AD, Sahin F, Atak A. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine: comparison of two different vaccination schedules. Infection. 2010;38 (4): 269-73.

32. Norouzirad R, Shakurnia AH, Assarehzadegan MA, Serajian A, Khabazkhoob M. Serum levels of anti-hepatitis B surface antibody among vaccinated population aged 1 to 18 years in ahvaz city southwest of iran. Hepat Mon. 2014;14 (1): e13625.

33. Chen SM, Kung CM, Yang WJ, Wang HL. Efficacy of the nationwide hepatitis B infantvaccination program in Taiwan. J Clin Virol. 2011;52 (1): 11-6.

34. Wu Q, Zhuang GH, Wang XL, Hou TJ, Shah DP, Wei XL, et al. Comparison of long-term immunogenicity (23 years) of 10 μg and 20 μg doses of hepatitis B vaccine in healthy children. Hum Vaccin Immunother. 2012;8 (8): 1071-6.

35. Lee BS, Cho YK, Jeong SH, Lee JH, Lee D, Park NH, et al; Korean Hepatitis Epidemiology Study Group. Nationwide seroepidemiology of hepatitis B virus infection in South Korea in 2009 emphasizes the coexistence of HBsAg and anti-HBs. J Med Virol. 2013;85 (8): 1327-33.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]