

مقایسه تأثیر واکسیناسیون هیپاتیت B در نوزادان کم وزن و طبیعی

دکتر محمدرضا اسماعیلی دوکی^{۱*}، دکتر یداله زاهدپاشا^۲، دکتر علی مهدوی^۳، دکتر محمود حاجی احمدی^۴
۱- استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- متخصص کودکان
۴- عضو هیأت علمی گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: واکسیناسیون از راههای مؤثر پیشگیری ابتلا به بیماری هیپاتیت B می باشد. با توجه به اهمیت این امر در کودکان و دخالت فاکتورهای مختلف در اثربخشی واکسن هیپاتیت B در صدد برآمدیم به تأثیر احتمالی وزن زمان تولد، در تولید Anti-HBS متعاقب واکسیناسیون رایج کشورمان، در اطفال کم وزن (LBW) در مقایسه با کودکان با وزن تولد طبیعی پی ببریم.

مواد و روشها: این مطالعه تحلیلی بر روی ۱۲۰ کودک زیر ۷ سال مراجعه کننده به بیمارستان کودکان امیرکلا در طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹ انجام شد. این کودکان در دو گروه با وزن تولد کمتر از طبیعی یعنی مساوی یا کمتر از ۲۵۰۰ گرم (گروه A) و با وزن تولد طبیعی یعنی بیشتر از ۲۵۰۰ گرم (گروه B) قرار گرفتند. سطح خونی آنها از نظر HBCAb و HBSAb با روش الیزا و با استفاده از کیت Radim تعیین گردید.

یافته ها: از مجموع کودکان مورد مطالعه، ۴۰ کودک در گروه A (۲۵ پسر و ۱۵ دختر) و ۸۰ کودک در گروه B (۴۳ پسر و ۳۷ دختر، ۲ مورد از مطالعه خارج شده اند) قرار گرفتند. میانگین سنی در دو گروه تقریباً یکسان بود. سطح Anti-HBS در ۳۶ نفر (۹۰٪) از گروه A در حد حفاظت کننده ($\text{Anti-HBS} > 10 \text{ mIU/mL}$) و در ۴ مورد (۱۰٪) بقیه کمتر از این حد بوده است. در مقابل همه کودکان گروه B، Anti-HBS را در حد حفاظت کننده تولید کردند ($p = 0.012$) ولی تفاوت تولید این آنتی بادی در گروه A در مقایسه با پاسخ مطلوب مورد انتظار در کودکان (۹۵٪) معنی دار نبوده است. میانگین تیتراژ Anti-HBS در گروه A $182/1 \pm 45/1 \text{ mIU/mL}$ و در گروه B $334/7 \pm 41/4 \text{ mIU/mL}$ بوده است ($p = 0.014$).

نتیجه گیری: حداقل Anti-HBS محافظت کننده لازم متعاقب واکسیناسیون در کودکان LBW، پائین تر از کودکان با وزن تولد طبیعی بوده است ولی بدلیل معنی دار نبودن تفاوت در تولید آنتی بادی محافظت کننده در گروه LBW، نسبت به پاسخ مطلوب، ادامه روند جاری واکسیناسیون کشوری در این گروه همانند کودکان با وزن تولد طبیعی توصیه می شود.

واژه های کلیدی: واکسیناسیون، هیپاتیت B، نوزادان کم وزن.

مقدمه

شیوع هیپاتیت مزمن B (حاملین) در جهان حدود ۵/۸٪ می باشد (۱) و در کشور ما از شیوع تقریبی ۶-۱۱/۴٪ برخوردار است (۲). از راههای مؤثر در پیشگیری از ابتلا به آن، واکسیناسیون بر علیه این بیماری در کودکان تازه متولد شده می باشد. براساس برنامه واکسیناسیون رایج در کشورمان برای تمام کودکان از سال ۱۳۷۲ تاکنون، در طی ۳ دوز یعنی در بدو تولد، ۴۵ روزه گی و ۹

ندادند، از مطالعه خارج شده و پس از کسب اطلاعات فوق افراد در دو گروه A یا LBW (با وزن تولد مساوی یا کمتر از ۲۵۰۰ گرم در زمان تولد) و گروه B (با وزن تولد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم) تقسیم می‌شدند و متعاقب آن بعد از ارائه توضیحات کافی به والدین مبنی بر ضرورت و چگونگی انجام تحقیق و نتایج کاربردی حاصل از آن و کسب رضایت از آنها، ۲ میلی لیتر خون وریدی جهت بررسی سرولوژیک و تیتراژ HBSAb به روش Elisa و وضعیت HBCAb با استفاده از کیت Radim به آزمایشگاه ارسال می‌شد. تولید HBSAb مساوی و یا بیشتر از ۱۰۰ mIU/mL «پاسخ خوب» و مساوی یا کمتر از ۱۰ mIU/mL «بدون پاسخ» و بین این دو «پاسخ ضعیف» و بیشتر از ۱۰ mIU/mL پاسخ محافظت کننده اتلاق شدند. اطلاعات حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون های t-test و χ^2 و Fisher exact test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و $p < 0.05$ معنی دار تلقی شده است.

یافته ها

در این مطالعه تعداد کل کودکانی که براساس وزن تولد، در دو گروه کم وزن (A) و طبیعی (B) بررسی شده‌اند، ۱۲۰ نفر بوده‌اند. ۴۰ نفر در گروه A (۲۵ پسر و ۱۵ دختر) و ۸۰ نفر در گروه B (۴۳ پسر و ۳۵ دختر) قرار گرفتند. در گروه B دو مورد بدلیل مثبت بودن HBCAb از مطالعه خارج شدند. میانگین سنی کودکان گروه A $35/5 \pm 3/6$ ماه و گروه B $33/6 \pm 2/3$ ماه بوده است. میانگین تیتراژ HBSAb تولید شده در گروه A $182/1 \text{ mIU/mL}$ با میانگین خطای معیار $45/09$ و در گروه B $334/7 \text{ mIU/mL}$ با میانگین خطای معیار $41/4$ بوده است ($p=0/014$). با افزایش سن در هر دو گروه خصوصاً در گروه B تیتراژ آنتی‌بادی کاهش نشان داده است. بطوریکه در گروه A میانگین آن از $216/3 \text{ mIU/mL}$ در قبل از سه سالگی به $130/8$ بعد از این سن رسیده است و در گروه B از $429/6 \text{ mIU/mL}$ به $165/4$ در طی سنین فوق کاهش پیدا کرده است ($p=0/002$) (جدول ۱). موارد Anti-HBS تولید شده در محدوده پاسخ خوب، پاسخ ضعیف و سطح محافظت کننده در گروه با وزن تولد طبیعی بطور معنی‌داری بیشتر از گروه LBW بوده است بطوریکه در گروه

ماهگی، واکسیناسیون علیه هپاتیت B انجام می‌شود. این روند واکسیناسیون در کودکان نارس و کم وزن (LBW) همانند کودکان رسیده و با وزن تولد طبیعی صورت می‌گیرد. در حالیکه بعضی از مطالعات برای کودکان نارس و LBW و متولد شده از مادران HBSAg منفی، انجام واکسیناسیون را بعلاوه پاسخ ایمنی ضعیف‌تر و به جهت تأثیر بهتر واکسن، با تأخیر پیشنهاد می‌کنند (۴-۶). انتظار می‌رود بطور مطلوب در کودکان، یک تا ۳ ماه بعد از تکمیل واکسیناسیون هپاتیت B، در ۹۸-۹۵٪ موارد Anti-HBS در حد محافظت کننده تولید گردد (۶). چون تاکنون در کشورمان در مورد تأثیر واکسن هپاتیت B در کودکان کم وزن در مقایسه با کودکان با وزن تولد طبیعی، مطالعه‌ای انجام نشده است، لذا برآن شدیم تا سطوح آنتی بادی ضد هپاتیت B (HBSAb) را در این دو گروه که قبلاً متعاقب برنامه واکسیناسیون رایج کشوری واکسینه شده‌اند، مورد مطالعه قرار دهیم.

مواد و روشها

این مطالعه تحلیلی بر روی کودکان زیر ۷ سال مراجعه کننده به بیمارستان آموزشی کودکان امیرکلا در شهرستان بابل در طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹ انجام شد. بطوریکه ابتدا براساس مشاهده کارت واکسیناسیون همه کودکان مراجعه کننده، وزن زمان تولد و روند واکسیناسیون و سن آنها مشخص می‌شد و بعد از اطمینان از اینکه واکسیناسیون هپاتیت B بصورت منظم قبلاً براساس برنامه رایج کشوری در سه دوز یعنی بدو تولد، ۱/۵ ماهگی و ۹ ماهگی بصورت عضلانی و به میزان ۱۰ میکروگرم در هر دوز و با واکسن‌های از نوع صناعی نو ترکیبی (Recombinant Hepatitis B Vaccines) در مراکز و خانه‌های بهداشتی انجام شده و حداقل یک ماه از دوز سوم آنها گذشته است، از کودک شرح حال گرفته و معاینه بعمل می‌آمد و پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات از نظر سن، جنس، وزن تولد و ابتلا به بیماری زمینه‌ای تکمیل می‌شد.

کودکانیکه هر نوع فرآورده خونی را در طی ۶ ماه اخیر دریافت نموده و یا از مادران HBSAg مثبت بدنیا آمده و نقص ایمنی و یا سوء تغذیه شدید را داشتند و واکسیناسیون کامل و منظم را انجام

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار تیتر Anti HBS (برحسب mlu/ml) در دو گروه سنی کمتر و بیشتر از سه سال با وزن تولد طبیعی و کم وزن در ۱۱۸ کودک مراجعه کننده به بیمارستان کودکان امیرکلا طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹

مشخصات	کمتر از ۳ سال*		بیشتر از ۳ سال**	
	≤۲۵۰۰	>۲۵۰۰	≤۲۵۰۰	>۲۵۰۰
سن	۲۴	۵۰	۱۶	۲۸
تعداد	۲۱۶/۲۹±۳۱۰/۷۶	۴۲۹/۶±۳۹۷/۰۴	۱۳۰/۸±۲۴۲/۲	۱۶۵/-۴±۲۲۱/۲
وزن (میانگین ± انحراف معیار)				
			* p<۰/۰۱	** N.S

جدول ۲. فراوانی و فراوانی نسبی HBSAb محافظت کننده (HBSAbmlu/mL) در دو گروه کودکان با وزن تولد طبیعی و کم وزن (بیمارستان کودکان امیرکلا، ۸۰-۱۳۷۹)

تیتر HBSAb	HBSAb≤10	HBSAb>10	جمع
گروه (وزن، گرم)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)
کم وزن (≤۲۵۰۰)	۴ (۱۰)	۳۶ (۹۰)	۴۰ (۱۰۰)
طبیعی (>۲۵۰۰)	-	۷۸ (۱۰۰)	۷۸ (۱۰۰)
جمع	۴ (۳)	۱۱۴ (۹۷)	۱۱۸ (۱۰۰)

جدول ۳. فراوانی تیتر Anti-HBS (mlu/mL) در دختران و پسران زیر ۷ سال در دو گروه با وزن تولد طبیعی و کم وزن (بیمارستان کودکان امیرکلا، ۸۰-۱۳۷۹)

گروه های وزنی	بیشتر از ۲۵۰۰ گرم		کمتر یا مساوی ۲۵۰۰ گرم	
	پسر	دختر	پسر	دختر
جنس	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)
تیتر HBSAb				
≤۱۰	-	-	۴ (۱۰۰)	۰ (۰)
۱۰ تا <۱۰۰	۱۷ (۵۱)	۱۶ (۴۹)	۱۲ (۵۴)	۱۰ (۴۶)
≥۱۰۰	۲۶ (۵۷)	۱۹ (۴۳)	۹ (۶۵)	۵ (۳۵)
جمع	۴۳	۳۵	۲۵	۱۵

$$p=۰/۶۴$$

جنس در دو گروه مورد مطالعه معنی دار نبوده است (جدول ۳).

بحث

در این مطالعه HBSAb تولید شده در دو گروه کم وزن و طبیعی از نظر میانگین غلظت آنتی بادی و سطح محافظت کننده آن متفاوت بوده ولی پاسخی در حد مطلوب مشاهده شده است. بطور کلی

کم وزن ۲۶ نفر (۶۵٪) HBSAb mlu/mL ۱۰۰ و ۱۴ نفر (۳۵٪) HBSAb ≥ ۱۰۰ mlu/mL داشتند ولی در گروه با وزن تولد طبیعی ۳۳ نفر (۴۲/۳٪) HBSAb ۱۰۰ mlu/mL و ۴۵ نفر (۵۷/۷٪) HBSAb ≥ ۱۰۰ mlu/mL را تولید کردند (p=۰/۰۳۲) و از نظر پاسخ در حد محافظت کننده نیز در دو گروه تفاوت معنی داری دیده شد (p=۰/۰۱۲) (جدول ۲). پاسخ HBSAb تولیدی به تفکیک

عوامل متعددی در تولید HBSAb متعاقب واکسیناسیون در کودکان با تأثیر بر پاسخ ایمنولوژیک آنها دخالت می‌کنند. از جمله این عوامل بر پایه بعضی از مطالعات سن داخل رحمی نوزاد و وزن زمان تولد می‌باشند (۴ و ۷).

آنچه که در این مطالعه بدست آمد گویای آن است که وزن تولد کمتر از طبیعی نوزاد که خود می‌تواند متأثر از عوامل متعددی از جمله سن جنینی باشد، بر روی میزان تولید HBSAb (در مقایسه با کودکان با وزن تولد طبیعی) تأثیر می‌گذارد، بطوریکه این تأثیر در مقایسه با گروه با وزن طبیعی از یک طرف بر روی میانگین تیتراژ HBSAb تولید شده، می‌باشد، که بصورت معنی‌داری ($p=0/014$) میانگین تیتراژ آنتی‌بادی فوق در کودکان LBW کمتر بوده است ($334/7 \text{ mIU/mL}$ در مقابل $182/07 \text{ mIU/mL}$). در مطالعه‌ای که Golebiowaska و همکاران بر روی ۶۴ کودک نارس واکسینه شده انجام دادند نیز گویای تأثیر وزن بر روی میانگین آنتی‌بادی تولید شده می‌باشد بطوریکه در بچه‌های با وزن تولد بیشتر از ۲۰۰۰ گرم در مقایسه با وزن‌های پائین‌تر، این میانگین بیشتر بوده است (۸) و در همین راستا مطالعه دیگری که توسط Kesler بر روی ۳۷ نوزاد نارس آلاسکائی و LBW در مقایسه با کودکان ترم و با وزن طبیعی انجام شد مبین آن است که در گروه اول آنتی‌بادی کمتری تولید شده و میانگین تیتراژ HBSAb به مرور زمان و با افزایش سن کاهش نشان داده است (۹)، همانند این مطالعه که در گروه با وزن تولد طبیعی قبل و بعد از سه سالگی تفاوت آن معنی‌دار بوده است ($p=0/002$). در این مطالعه در هر دو گروه، روند کاهش تولید آنتی‌بادی با افزایش سن دیده شده است. ولی علیرغم پاسخ اولیه کمتر در طی ۳ سال اول بعد از واکسیناسیون، در گروه LBW، ماندگاری آنتی‌بادی بعد از این سن مشابه گروه با وزن تولد طبیعی بوده است.

در این مطالعه از نظر تولید HBSAb در سطح محافظت کننده، در گروه با وزن تولد طبیعی بطور معنی‌داری بیشتر از گروه (LBW) بوده است (۱۰۰٪ در مقابل ۹۰٪ موارد و با $p=0/012$) در همین راستا، بعضی از مطالعات دیگر نیز در وزن‌های مختلف گویای پاسخ ایمنی متفاوت بدن متعاقب واکسیناسیون هپاتیت B می‌باشند. بطوریکه در مطالعه Lonsonsky در آمریکا در کودکان با وزن تولد

کمتر از ۱۷۰۰ گرم و در بررسی Golebiowaska در لهستان و Huang در تایوان در کودکان با وزن تولد کمتر از ۲۰۰۰ گرم و در Freitasa در کودکان با وزن تولد کمتر از ۱۸۰۰ گرم، تولید HBSAb در حد محافظت کننده را کمتر از کودکان با وزن‌های تولد بالاتر از مقادیر فوق گزارش نمودند (۱۱ و ۱۰ و ۸ و ۴).

از طرفی در بررسی‌های جداگانه‌ای که Belloni و همکاران و Faldella در ایتالیا، در مقایسه بین کودکان نارس و با وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم با کودکان ترم و با وزن بالاتر از ۲۵۰۰ گرم حاصل از مادران HBSAg منفی انجام داده‌اند، مبین آن است که تفاوت معنی‌داری از نظر آنتی‌بادی در حد محافظت کننده بین این دو گروه وجود ندارد (۱۳ و ۱۲) که می‌توان فاکتورهای احتمالی نظیر ژنتیک و نژاد و روند وزن‌گیری بعد از تولد را در توجیه تفاوت‌های حاصل از این مطالعات با مطالعه حاضر مؤثر دانست.

در این مطالعه، جنس در هر دو گروه تأثیری در وضعیت میانگین HBSAb تولید شده و سطوح حفاظت کننده آن نداشته است. همانطوریکه در مطالعات دیگر نیز تفاوت معنی‌داری را در پاسخ به واکسیناسیون از نظر جنس گزارش نکردند (۸ و ۴).

بنابراین در این مطالعه مشخص شده است که در بچه‌های LBW در مقایسه با بچه‌های با وزن تولد طبیعی بعد از واکسیناسیون کامل رایج کشوری، تیتراژ حفاظت کننده و میانگین غلظت، HBSAb به میزان کمتر تولید شده است. از طرفی بطور مطلوب انتظار می‌رود که در بچه‌های ترم و با وزن طبیعی حداقل در ۹۵٪ موارد آنتی‌بادی حفاظت کننده متعاقب واکسیناسیون هپاتیت B تولید شود (۶) که در مقایسه با این پاسخ ایمنی در کودکان LBW مطالعه حاضر (۹۰٪) تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نمی‌شود لذا براساس این مطالعه پیشنهاد می‌گردد با عنایت به اینکه در این تحقیق سن جنینی در نظر گرفته نشده است، مطالعاتی با حجم بیشتر بر روی کودکان پره ترم و با تعیین سن جنینی و با وزن‌های تولد متفاوت و کمتر از ۲۵۰۰ گرم بر پایه واکسیناسیون رایج کشوری از نظر تولید HBSAb انجام پذیرد تا سن جنینی و یا وزن تولد مشخصی cut off point که بطور احتمالی مؤثر در تولید این آنتی‌بادی می‌باشد، تعیین گردد. همچنین بدلیل معنی‌دار نبودن تفاوت HBSAb تولید شده در حد حفاظت کننده در گروه LBW با پاسخ مطلوب مورد انتظار در

تقدیر و تشکر

کودکان ترم، تا مشخص شدن cut off point مذکور روند
واکسیناسیون جاری در کودکان LBW همانند کودکان با وزن تولد
طبیعی انجام شود.
از زحمات جناب آقای دکتر مجید شربنداران و همکاران محترم
پرسنل بیمارستان کودکان امیرکلا تقدیر و تشکر بعمل می‌آید.

References

1. Nicolaos CT, Riccardo V, Giuseppe P, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e Antigen-Negative/Hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic Hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29(3): 889-96.
۲. پاشاپور ن، لوسریه گ م. بررسی اثر حفاظتی واکسن هپاتیت در برنامه واکسیناسیون کشوری، مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۷۸: ۱۷(۲): ۳۱-۲۸.
۳. رضوان ح: « اپیدمیولوژی هپاتیت ویروسی در ایران » سمپوزیوم بین‌المللی هپاتیت، مجله گوارش، ۱۳۷۷: ۱۴(۱۳): ۹۹.
4. Lonsonsky GA, Wasserman SS, Sephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999; 103(2):14.
5. Georges P. Immunization practices. 16th ed, Behrman Kliengman Jenson Nelson textbook of Pediatrics Saunders 2000; pp:1081-9.
6. Maurean M, Jonas MD. Viral hepatitis walker pediatric gastrointestinal disease pathophysiology diagnosis, management, 3rd ed, Mosby 2000; pp: 939-64.
7. Van Steenberg JE, Leentvarar Kuijpers A, Baajen D, et al. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amesterdam 1993-1998. *Vaccine* 2001; 20(1-2): 7-11.
8. Golebiowaska M, Kardas-Sobanka D, Chlebna S, Sabanty W. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1999; 158(4): 293-7.
9. Kesler K, Nasenbery J, Wainwright R, McMahan B, Bulkow L. Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B vaccination: results through three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(2): 116-19.
10. Huang FY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang LY, Liusg G. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77(2): 135-8.
11. Freitasda Motta MS, Mussi Pinhata MM, Jorge SM, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and fullterm infants vaccinated within the first week of life, *Vaccine* 2002; 20(11-12): 1557-62.
12. Belloni C, chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm Infants. *Acta Paediatr* 1998; 87(10): 1100-1.
13. Faldella G, Alessandroni R, Magini GM, et al. The preterm infants antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertusis and hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1998; 16(17): 1646-9.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، تلفن: ۰۱۱۱-۳۲۴۲۱۵۱-۴.