

## بررسی ایمنی واکسن هپاتیت B در شاغلین حرف پزشکی

دکتر رویا حبیبیان \*

### چکیده:

ویروس هپاتیت B عامل ایجاد هپاتیت حاد و مزمن، سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار است. در حال حاضر تنها راه مطمئن پیشگیری، واکسیناسیون است. ولی واکسیناسیون ایمنی ۱۰۰٪ نمی دهد. با توجه به اهمیت این امر، اثر بخشی واکسیناسیون در گروه پرخطر شاغلین پزشکی مورد بررسی قرار گرفته است. هدف این مطالعه، تعیین میزان ایمنی زایی ناشی از واکسیناسیون کامل هپاتیت B در شاغلین حرف پزشکی و ارتباط سطح ایمنی با متغیرهای سن، جنس، وزن، مصرف سیگار و مدت زمان سپری شده از آخرین دوز واکسن و تماس فرد با HBs Ag مثبت بوده است. این مطالعه در بیمارستان های هاجر و کاشانی شهرکرد و بیمارستان های شهرستان بروجن و فارسان در بهار سال ۱۳۸۰ انجام گرفت. نمونه گیری به صورت سرشماری بود. ۳۱۴ نفر از پرسنل که دوره کامل واکسن هپاتیت B را دریافت کرده بودند و ۵-۰ سال از آخرین دوز واکسن آنها می گذشت وارد مطالعه شدند. پس از مصاحبه و پرکردن پرسشنامه، ۳۱۴ نمونه خون گرفته شد و تیترا Anti HBs آنها تعیین گردید. نتایج بررسی انجام شده به این ترتیب بود که ۴۳ نفر (۱۳/۷٪) فاقد مقدار آنتی بادی محافظت کننده ( $10 \text{ miu/ml} < \text{Anti HBs} < 100 \text{ miu/ml}$ ) ایمنی نسبی (۳۷/۹٪) نفر ۱۱۹ ( $\text{Anti HBs} < 10 \text{ miu/ml}$ ) و ۱۵۲ نفر (۴۸/۴٪) دارای ایمنی کامل ( $\text{Anti HBs} > 100 \text{ miu/ml}$ ) بودند. بین سطح ایمنی و متغیرهای وزن، مدت زمان سپری شده از آخرین دوز واکسن و تماس با فرد HBs Ag مثبت از لحاظ آماری ارتباط معنی داری به دست نیامد با افزایش سن مقدار آنتی بادی کاهش یافته است. افراد غیر سیگاری در مقایسه با افراد سیگاری و زنان در مقایسه با مردان مقدار آنتی بادی بالاتری داشتند.

واژه های کلیدی: آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBs Ag)، آنتی بادی علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B (Anti HBs)

### مقدمه

حامل ویروس هستند و در حدود ۳۰۰ هزار نفر به بیماری مزمن کبدی، سیروز یا کارسینوم هپاتوسلولار مبتلا می باشند. در ایران ۸۰-۷۰ درصد هپاتیت های مزمن توسط ویروس هپاتیت B (Hepatitis B Virus=HBV) ایجاد می شوند. هپاتیت B به تنهایی مهم ترین علت بیماری کبدی و اصلی ترین علت مرگ و میر ناشی از هپاتیت در ایران است (۱). یکی از گروههایی که در معرض خطر ابتلا به هپاتیت B می باشند کارکنان حرف

عقون با ویروس هپاتیت B یک مشکل عمده بهداشتی است. بیش از ۳۵۰ میلیون نفر حامل مزمن ویروس هپاتیت B در سرتاسر جهان پراکنده اند. برای این بیماری درمان اختصاصی وجود ندارد. با توجه به این مسئله و با در نظر داشتن عوارض خطرناک و کشنده آن نظیر سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار، توجه محققین و مسئولین بهداشتی به سوی روش های پیشگیری جلب شده است. در کشور ما حدود ۲-۳ درصد جمعیت

## مواد و روشها:

این مطالعه به طور مقطعی در بهار ۱۳۸۰ انجام گرفت. نمونه گیری به صورت سرشماری بود نمونه های بررسی شده، افراد شاغل در بیمارستان های شهر کرد، بروجن و فارسان بودند با این شرط که واکسیناسیون کامل هپاتیت B (سه نوبت) را انجام داده و ۵-۰ سال از آخرین دوز واکسیناسیون آنها گذشته باشد. در این مطالعه ابتدا پرسشنامه ای تهیه شد که شامل اطلاعات مربوط به سن، جنس، مصرف سیگار، وزن، مدت زمان سپری شده از آخرین دوز واکسن و سابقه تماس با فرد HBs Ag مثبت بود. این پرسشنامه بین کلیه پرسنل بیمارستان های هاجر و کاشانی شهر کرد، سیدالشهداء فارسان و ولی عصر (عج) بروجن توزیع و پس از پر کردن جمع آوری شد. با توجه به این پرسشنامه افرادی که سه دوز واکسن هپاتیت B را دریافت کرده بودند و ۵-۰ سال از آخرین دوز واکسن آنها گذشته بود برای ادامه مطالعه مشخص شدند سپس ۵ cc خون از آنها گرفته شد، که پس از جدا کردن سرم در بیمارستان ها یا به طور مستقیم بدون جدا شدن سرم در شرایط و زمان مناسب به مرکز انتقال خون شهر کرد فرستاده شد و در آن جا سطح Anti HBs آنها تعیین گردید و جواب مقدار Anti HBs به خود افراد اطلاع داده شد سپس با استفاده از آزمون کای دو رابطه بین سطح ایمنی با متغیرهای گفته شده و اهداف مورد نظر بررسی شد.

### تفسیر نتایج تست:

در این تحقیق از Hepanostika Anti HBs استفاده شده که یک کیت تشخیصی آزمایشگاهی برای تعیین آنتی بادی علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B در سرم انسانی است. این کیت برای ارزیابی ایمنی انسان علیه ویروس هپاتیت B به کار می رود و برای این منظور دو

پزشکی هستند که با خون تماس دارند (Centrof Disease Control and Prevention=CDC) عنوان کرده که ۲۰۰-۱۰۰ نفر از پرسنل مراقبت های بهداشتی (Health Care Worker=HCW) سالانه به دلیل عوارض هپاتیت B شغلی می میرند (۱۰). به دنبال افزایش موارد هپاتیت B در بین پرسنل مراقبت های بهداشتی، هیئت حمایت از کارگران، هپاتیت و ویروس را یک خطر شغلی اعلام کرد (۱۰). با آگاهی بیشتر از راههای انتقال، کنترل بیشتر بیماری از طریق انهدام سوزنها و با انجام واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B برای پرسنل در معرض خطر ریسک انتقال شغلی هپاتیت B کاهش می یابد (۱۰). پس از ایمن سازی با واکسن هپاتیت B که فقط از

(Hepatitis B-Surface Antigen=HBs Ag) تشکیل شده است Anti HBs تنها شاخص سرولوژیکی است که ظاهر می شود. تست تعیین مقدار Anti HBs بعد از واکسیناسیون باید برای همه پرسنل در معرض خطر به طور معمول انجام شود. آگاهی از وضعیت سرولوژیک به ارزیابی بعد از تماس کمک می کند. برنامه ایمن سازی گسترده علیه هپاتیت B، منجر به افزایش سطح ایمنی پرسنل و کاهش هزینه استفاده ایمنوگلوبولین ضد هپاتیت B به عنوان پیش گیری می شود. با توجه به این موضوع و نیز با توجه به کاهش مقدار Anti HBs با گذشت زمان و نیز شیوع بالای تماس با نیش سوزن در بیمارستان ها که منجر به دریافت بی مورد واکسن و ایمنوگلوبولین می گردد، بر آن شدیم تا مقدار Anti HBs خون پرسنل بیمارستانی که سه دوز واکسن هپاتیت B را در ۵ سال اخیر دریافت کرده اند اندازه گیری کنیم و با تعیین مقدار ایمنی آنها (کامل، نسبی، فاقد ایمنی) راهنمایی های لازم برای حفظ ایمنی در مقابل این خطر شغلی داده شود.

وجود داشت بدین صورت که با افزایش سن مقدار آنتی بادی کاهش یافته بود.

از ۳۱۴ نفر، ۶۲ نفر (۱۹/۷٪) با فرد HBs Ag مثبت تماس داشته اند و ۲۵۲ نفر (۸۰/۳٪) آنها هیچگونه تماس با فرد HBs Ag مثبت نداشتند. منظور از تماس، تماس با نیش سوزن یا تماس مخاطی با ترشحات بیمار HBs Ag مثبت است. ارتباط معنی دار بین سطح ایمنی و تماس با فرد HBs Ag مثبت وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). در بین افراد مورد بررسی، ۳۲ نفر (۱۰/۲٪) سیگاری و ۲۸۲ نفر (۸۹/۸٪) غیر سیگاری بودند. بر اساس آزمون کای دو، ارتباط معنی دار بین سطح ایمنی با مصرف سیگار وجود داشت ( $P < 0/05$ ) بدین معنی که در افراد غیر سیگاری مقدار آنتی بادی بالاتر بوده است (جدول شماره ۲).

۱۲۹ نفر (۴۱/۱٪) از افراد بررسی شده آخرین دوز واکسن خود را در سال های ۱۳۷۶-۱۳۷۴ و ۱۸۵ نفر (۵۸/۹٪) در سال های ۱۳۷۹-۱۳۷۶ دریافت کرده بودند. ارتباط معنی داری بین سطح ایمنی با مدت زمان سپری شده از آخرین دوز واکسن وجود نداشت (جدول شماره ۳).

### بحث:

انجام این مطالعه برای تعیین میزان ایمنی زایی

#### جدول شماره ۲: توزیع فراوانی سطح ایمنی بر حسب

مصرف سیگار

جمع	غیر سیگاری	سیگاری	مصرف سیگار	
			سیگاری	سطح ایمنی
۴۳	۳۴	۹	ایمنی ضعیف	
۱۲۰	۱۱۰	۱۰	ایمنی نسبی	
۱۵۱	۱۳۸	۱۳	ایمنی کامل	
۳۱۴	۲۸۲	۳۲	جمع	

شاهد منفی، دو شاهد مثبت پایین و دو شاهد مثبت بالا استفاده شد.

یک نتیجه منفی به این معنی است که نمونه مورد نظر Anti HBs قابل اندازه گیری نداشته است و این در افرادی است که با ایمنی همورال علیه ویروس هپاتیت B محافظت نشده اند. یک نتیجه مثبت به این معنی است که نمونه ما Anti HBs را دارد. حداقل سطح مورد نیاز HBs Anti برای نشان دادن محافظت علیه ویروس هپاتیت B بیش از ۱۰ miu/ml است. در انجام این مطالعه مشکل عمده ای که مانع انجام کار شود وجود نداشت.

### نتایج:

در این مطالعه که روی ۳۱۴ نفر از پرسنل بیمارستانی انجام گرفت ۴۳ نفر (۱۳/۷٪) فاقد مقدار آنتی بادی محافظت کننده، ۱۱۹ نفر (۳۷/۹٪) دارای ایمنی نسبی و ۱۵۲ نفر (۴۸/۴٪) دارای محافظت کامل بودند.

میانگین سنی و وزنی و مقدار آنتی بادی در افراد تحت مطالعه به ترتیب ۳۱/۵ سال ۶۳/۹ kg و ۸۲/۶ miu/ml بود. ارتباط معنی دار بین سطح ایمنی با جنس وجود داشت ( $P < 0/05$ ). بدین معنی که در جنس مؤنث سطح ایمنی کامل تر بوده است (جدول شماره ۱). ارتباط معنی دار بین سطح ایمنی با سن

#### جدول شماره ۱: توزیع فراوانی سطح ایمنی بر حسب

جنس

جمع	زن	مرد	جنس	
			مرد	سطح ایمنی
۴۳	۱۸	۲۵	ایمنی ضعیف	
۱۲۰	۷۲	۴۸	ایمنی نسبی	
۱۵۱	۱۰۰	۵۱	ایمنی کامل	
۳۱۴	۱۹۰	۱۲۴	جمع	

**جدول شماره ۳.** توزیع فراوانی سطح ایمنی بر حسب زمان سپری شده از آخرین دوز واکسن

سطح ایمنی	زمان سپری شده		
	سال ۲	سال ۳	جمع
ایمنی ضعیف	۱۷	۲۶	۴۳
ایمنی نسبی	۵۱	۶۹	۱۲۰
ایمنی کامل	۶۰	۹۱	۱۵۱
جمع	۱۲۸	۱۸۶	۳۱۴

واکسیناسیون هپاتیت B بود. در این بررسی ارتباط سطح ایمنی با سن، جنس، وزن، سیگار، تماس با فرد HBs Ag مثبت و مدت زمان سپری شده از آخرین دوز واکسن تعیین شد. طبق این مطالعه، واکسیناسیون منجر به ایجاد ایمنی کامل در ۴۸/۴ درصد، ایمنی نسبی، در ۳۷/۹ درصد و عدم ایجاد ایمنی در ۱۳/۷ درصد موارد شده است.

مطالعه ای تقریباً مشابه در تهران توسط ایازی و همکاران در سال ۱۳۷۹ روی ۳۳۱ نفر از پرسنل بیمارستانی انجام شد. این افراد واکسیناسیون کامل هپاتیت B را در ۳ سال اخیر دریافت کرده بودند. واکسیناسیون در ۱۴/۵ درصد موارد ایمنی در حد محافظت کننده، ایجاد نکرده در ۵۴/۴ درصد منجر به ایمنی نسبی و ۳۱/۴ درصد ایمنی کامل شده بود. در این مطالعه، ارتباط معنی داری بین مقدار آنتی بادی با متغیرهای سن، جنس، وزن، مصرف سیگار و مدت زمان سپری شده، از آخرین دوز واکسن یافت نشد (۲).

در مطالعه دیگری که صفار و همکاران روی ۸۱ نفر از پرسنل بیمارستانی انجام دادند مشاهده شد که ۵ سال پس از واکسیناسیون ۹۲/۶ درصد افراد ایمنی کامل و ۷/۴ درصد افراد ایمنی نسبی داشتند (۴).

در مطالعه ای که در یک بیمارستان در شهر نیویورک برای ارزیابی برنامه واکسیناسیون هپاتیت B انجام گرفت، افزایش سن تنها خطر مشخص برای کاهش ایمنی

بوده است (۷).

تحقیقات متعدد نشان می دهد که سن بالا، تأثیر منفی در مقدار آنتی بادی داشته است. در مطالعه ای که در دانشگاه میشیگان آمریکا انجام شد. سن بالای پنجاه سال به طور واضح تأثیر منفی در تشکیل آنتی بادی داشته، ولی جنسیت تأثیری در پاسخ آنتی بادی نداشته است (۹). در مطالعه انجام شده در آذربایجان غربی، سیگار و چاقی در تولید آنتی بادی پس از واکسن تأثیر منفی داشته است (۳). در مطالعه مشابه دیگری که در پرتغال صورت گرفت یک حالت عدم پاسخ در پرسنل مرد (۱۳٪) در مقایسه با پرسنل زن دیده شد. پرسنل مسن تر عدم پاسخ بیشتری نشان دادند (۸).

در مطالعه ای که بر روی کارکنان پرستاری بیمارستان رازی قائم شهر انجام شد، دیده شد که با گذشت زمان از درصد موارد مثبت آنتی بادی کم می شود به طوری که از ۹۴/۱ درصد در سال اول به ۶۸/۷ درصد در سال پنجم رسیده است. در بیمارستان فوق ۳۴/۴ درصد سابقه تماس با نیش سوزن داشتند (۳).

در مطالعه ما از ۳۱۴ نفر، ۶۲ نفر (۱۹/۷٪)، با فرد HBs Ag مثبت تماس داشته اند با توجه به این موضوع، نیاز آموزش بیشتر پرسنل پزشکی آشکار می گردد.

در نتیجه این تحقیق، بین سطح ایمنی انجام شده و متغیرهای وزن، تماس با فرد HBs Ag مثبت و مدت زمان سپری شده از آخرین دوز واکسن، از لحاظ آماری رابطه معنی داری به دست نیامد. بین سطح ایمنی با جنس و سن رابطه معنی دار به دست آمد. در زنها سطح ایمنی بالاتر بوده است و با افزایش سن تعداد Anti HBs کاهش یافته است.

رابطه بین سطح ایمنی و مصرف سیگار نیز از لحاظ آماری معنی دار بود. در افراد غیر سیگاری مقدار آنتی بادی بالاتر بوده است. نتیجه به دست آمده از نظر اثر منفی سیگار و سن توسط بعضی مطالعات دیگر نیز تأیید

۲- عدم توانایی ایمن سازی تعداد کافی از افراد متعلق به گروه‌های پرخطر

توصیه های جدید تر ایالات متحده شامل غربالگری زنان حامله و ایمن سازی نوزادان و نوجوانان متعلق به گروه های پرخطر می باشد (۶). دو نوع پاسخ غیر عادی برای واکسن هپاتیت B وجود دارد:

۱- عدم پاسخ (بدون Anti HBs قابل اندازه گیری)

۲- پاسخ اندک ( $\text{Anti HBs} < \mu\text{m/ml}$ ).

پاسخ اندک در ۵-۲/۵ درصد بالغین با سیستم ایمنی سالم و در ۴۰ درصد بیماران دیالیزی یا دریافت کنندگان پیوند دیده می شود. عدم پاسخ نیز احتمالاً گوارشی است. واکسیناسیون مجدد در افرادی که در واکسن پاسخ ناکافی می دهند نتایج خوبی داشته به طوری که با تزریق ۳ دوز واکسن، پاسخ ایمنی از ۲۰-۱۵ درصد به ۵۰-۳۰ درصد می رسد. عفونت با ویروس هپاتیت B پس از واکسیناسیون به انواع نادر جهش یافته مربوط می باشد (۱). در مطالعه خود متوجه شدیم که تعدادی از پرسنل واکسینه نشده اند و تعدادی نیز واکسیناسیون کامل را دریافت نکرده اند. وضعیت ایمنی به هپاتیت B در هیچکدام بررسی نشده است.

باید به این نکته توجه داشت که عفونت ویروس هپاتیت B با واکسن قابل پیشگیری است. ولی برای پیشگیری از بیماریهایی چون هپاتیت C و ایدز که واکسن ندارند باید به پرسنل آموزش داده شود، که فرض کنند همه بیماران، آلوده به ویروس هپاتیت B و C و ویروس عامل ایدز هستند و در برخورد با آنها احتیاطات لازم به کار برده شود. ایمنوگلوبولین هپاتیت B همیشه و به مقدار زیاد موجود نیست و تزریق آن همیشه هم لازم نیست. پس پرسنل باید از وضعیت ایمنی خود اطلاع داشته باشند تا از نگرانی بیجا و تزریق بی مورد ایمنوگلوبولین جلوگیری شود.

شده است (۹،۸،۳). بعضی مطالعات فقط یک فاکتور را بررسی کرده اند. برای وزن شاید محدوده های متفاوتی وزنی باید بررسی شوند تا اثر آن مشخص شود. معلوم نیست که واکسیناسیون هپاتیت B تا چه حد مصونیت می دهد اما تقریباً ۹۰-۸۰ درصد افراد واکسینه شده که سیستم ایمنی کار آمدی دارند حداقل برای ۵ سال دارای Anti HBs می باشند. پس از آن حتی اگر Anti HBs قابل شناسایی نباشد حفاظت در برابر علائم بالینی هپاتیت B ظهور آنتی ژن سطحی هپاتیت B در خون و عفونت مزمن هپاتیت B ادامه می یابد. در حال حاضر ایمنی سازی یاد آور به طور معمول لازم نیست و در موارد خاصی توصیه می شود. به عنوان مثال برای افرادی که سیستم ایمنی آنها سرکوب شده و Anti HBs قابل شناسایی نباشد یا افرادی با سیستم ایمنی سالم که پس از منفی شدن Anti HBs در خون مکرراً در معرض تلقیح جلدی HBs Ag قرار گیرند (۵).

آزمایش غربالگری اندازه گیری Anti HBs در همه شرایط مقرون به صرفه نیست. به طور کلی در گروههایی که شروع هپاتیت B در آنها نسبتاً پایین است. انجام غربالگری از نظر هزینه مقرون به صرفه نیست در حالی که در گروههای دارای ریسک ابتلای بالا می تواند مفید باشد. در هر صورت مشخص شده است که استفاده از واکسن در افرادی که قبلاً دچار عفونت با ویروس هپاتیت B شده اند، یا دارای ایمنی می باشند، مضر نخواهد بود (۶).

میزان بروز هپاتیت B در ایالات متحده بعد از معرفی و به کارگیری واکسن همچنان رو به افزایش است و دلایل احتمالی آن به شرح زیر است:

۱- حدود ۳۰ درصد کل موارد هپاتیت B حاد، در افرادی است که جزء گروه های پرخطر شناخته شده نیستند و در برنامه ایمن سازی انتخابی تحت پوشش قرار نمی گیرند.

## تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از کلیه کسانی که در این پژوهش مرا یاری نمودند تشکر و قدردانی می گردد.

## منابع:

1. ابراهیمی دریانی ناصر. ویروس شناسی هپاتیت B. در: ابراهیمی دریانی ناصر. هپاتیت ویروسی و اتوایمیون. نشر طبیب، چاپ اول: ۱۴۵-۶۹، ۱۳۷۸.
2. ایازی فرزام؛ درویش دماوندی فرشید؛ شفیع مهران. بررسی میزان ایمنی زایی ناشی از واکسیناسیون هپاتیت B در شاغلین حرف پزشکی در شهر تهران، هشتمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، تهران: ۱۳۶، ۱۳۷۹.
3. بابا محمودی فریدون. بررسی سطح آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت B در کارکنان پرستاری بیمارستان رازی قائم شهر در تابستان ۱۳۷۸ و تغییرات آن با گذشت زمان از واکسینه شدن علیه این ویروس، مجله علمی- پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۲۷، ۵۲-۴۸، ۱۳۷۹.
4. صفار منوچهر. سنجش دوام آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت B در پرسنل بهداشت درمان و بیماران تالاسمیک ساری ۶ سال پس از واکسیناسیون، پایان نامه تحقیقی جهت اخذ دکترای حرفه ای پزشکی، ۱۳۷۸.
5. Dienstag JL.; Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Fauci AS.; Braunwald E.; Wilson JD. Harrison's. Principles of internal medicine: From McGraw-Hill Company. NewYork: USA, 14<sup>th</sup> ed. 1677-92, 1998.
6. Hoofnagle JH.; Lindsay KI. Acute viral hepatitis. In: Goldman L.; Bennett JC. Cecil textbook of medicine: From WB Saunders Company. Philadelphia: USA, Vol.2. 21<sup>th</sup> ed. 783-90, 2000.
7. Louthe J.; Feldman J.; Rivera P. Hepatitis B. Vaccination program at a NewYork city hospital. Seroprevalence, seroconversion and declination. Am J Infect Contro, 26(4): 423-7, 1998.
8. Mmarinho RT.; Moura MC.; Pedro M. Hepatitis B vaccination in hospital personnal and medical student. J Clin Gastroenteral, 48(4): 317-22, 1999.
9. Pemberton H.; Pikkers LF. Age related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. Am J Infect Control, 418-20, 1997.
10. Sepkowitz KA. Nosocomial hepatitis and other infectious transmitted by blood and blood products. In: Mandell GL.; Bennett JE.; Douglas RG. Principles and practice of infectious disease: From Churchill Livingstone. NewYork: USA, Vol.2. 5<sup>th</sup> ed. 3040-42, 2000.