

بررسی اثر واکسیناسیون هپاتیت B و نقش ایمنی‌زایی دوز یادآور در بیماران با

تزریق خون مداوم

چکیده

زمینه و هدف: واکسیناسیون هپاتیت B جزء برنامه واکسیناسیون کشوری است. در افراد سالم اغلب تزریق سه نوبت واکسن یک ایمنی طولانی مدت را در ۹۵٪ موارد ایجاد می‌کند. اما این پاسخ ایمنی در بیماران که تزریق خون مداوم دارند، ممکن است کامل نباشد. در این بیماران توصیه شده که بصورت دوره ای، تیتراژ آنتی بادی (HBsAb) کنترل شده و در صورت کاهش تیتراژ آنتی بادی، یک نوبت واکسن یاد آور تزریق شود. در این مطالعه اثر ایمنی‌زایی واکسن هپاتیت B و اثر دوز یادآور در بیماران تالاسمی بررسی شده است.

روش بررسی: مطالعه مقطعی و جامعه مورد مطالعه بیماران تالاسمی مراجعه کننده به درمانگاه بیماران بزرگسال تالاسمی بودند. درمورد هپاتیت B سه پارامتر HBsAg و HBsAb و HBeAb بررسی شد. تفسیر نتایج به شرح زیر بود: ۱- sAg منفی، sAb منفی، cAb منفی: بیمار هپاتیت B ندارد یا واکسن نزده. ۲- sAg منفی، sAb مثبت، cAb منفی: بیمار واکسن هپاتیت دریافت کرده و بدنش پاسخ مثبت به واکسن داده است. (مثبت واکسیناسیون). ۳- sAg منفی، sAb مثبت، cAb مثبت: بیمار قبلاً با این ویروس بصورت عفونت ویروسی در تماس بوده اما بهبود یافته و بدن بیمار آنتی بادی علیه هسته ویروسی ساخته است. (مثبت غیرواکسیناسیون). ۴- sAg مثبت، sAb منفی، cAb منفی: بیمار اکنون ناقل هپاتیت B است (کریر). درضمن تیتراژ آنتی بادی (HBsAb) هم اندازه گیری شد و نتایج بر اساس محدوده نرمال کیت، طبقه بندی شد: - منفی: اگر تیتراژ آنتی بادی کمتر از ۱۰ IU/ml باشد، - مثبت ضعیف: اگر تیتراژ آنتی بادی بین ۱۰-۱۰۰ IU/ml باشد، - مثبت: اگر تیتراژ آنتی بادی بیشتر از ۱۰۰ IU/ml باشد. ابزار مورد مطالعه برای آنالیز، نرم افزار SPSS ۷.10 بود. بررسی ارتباط بین پارامترهای مناسب با تستهای Pearson و Chi.Square و بررسی ارتباط معنی دار بین پارامترهای متفاوت با Pvalue کمتر از ۰/۰۵ نشان داده شد.

یافته ها: از ۴۱۶ بیمار مورد بررسی، ۳۰۲ (۷۲/۵٪) بیمار تالاسمی ماژور، ۱۰۴ (۲۵٪) بیمار تالاسمی اینتر مدیا، ۷ بیمار سیکل تالاسمی و ۳ بیمار هم آلفا تالاسمی بودند. از این تعداد ۲۴۷ نفر (۵۹/۴٪) مرد و ۱۶۹ نفر (۴۰/۶٪) زن بودند. متوسط سن ۲۶/۵ سال بود. در بین بیماران ۲۸۹ نفر (۶۹/۴٪) مثبت واکسیناسیون و تعداد ۸۰ نفر (۱۹/۲٪) مثبت غیرواکسیناسیون بودند. ۴۴ نفر (۱۰/۵٪) منفی و ۳ نفر (۰/۷٪) هم ناقل محسوب می‌شدند. در مورد تیتراژ آنتی بادی بر اساس طبقه بندی ۳۱۹ (۷۶/۶٪) بیماران تیتراژ بالای ۱۰۰ IU/ml داشتند و مثبت تلقی شدند. ۷۷ (۱۸/۵٪) مثبت ضعیف و ۲۰ (۴/۸٪) تیتراژ کمتر از ۱۰ IU/ml داشتند (منفی).

نتیجه گیری: هپاتیت B یکی از عفونت‌های منتقله از راه خون است و البته قابلیت انتقال بالایی دارد بطوریکه از راه اشک، بزاق، ادرار، مایع منی قابل انتقال است. واکسن هپاتیت برای تمام بیماران تالاسمی اجباری و از سال ۱۳۷۲ در برنامه واکسیناسیون کشوری قرار گرفته است. در مورد افراد سالم تذکری در مورد نیاز به تزریق دوز یادآور نشده اما برای بیماران تالاسمی تأکید شده که بصورت دوره‌ای کنترل تیتراژ آنتی بادی انجام و بیمارانیکه تیتراژ آنتی بادی پایین دارند یک نوبت واکسن یاد آور تزریق شود. پروتکل فوق باعث حفظ ایمنی و جلوگیری از کاهش سطح آنتی بادی در بیماران می‌شود.

کلیدواژه ها: ۱- تالاسمی ۲- هپاتیت B ۳- پاسخ ایمنی ۴- واکسیناسیون ۵- دوز یادآور

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۲۷، تاریخ پذیرش: ۸۸/۳/۲۶

مقدمه

عوارضی است که مهمترین آنها افزایش بار آهن و احتمال بروز عفونت‌های منتقله از راه خون است.^(۱،۲) هپاتیت B یکی از عفونت‌های منتقله از راه خون محسوب می‌شود.^(۳،۴) میزان انتقال این عفونت پس از شروع غربالگری کیسه‌ها

تالاسمی یک اختلال ژنتیکی با همولیز وسیع و خونسازی بدون اثر است که کم خونی شدید را برای بیمار به دنبال می‌آورد.^(۱) درمان این بیماران تزریق خون مداوم است.^(۲،۳) اما این تزریق خون، خود دارای

این مقاله از طرح تحقیقاتی انجام شده در سازمان انتقال خون ایران تحت عنوان بررسی عوارض عفونی و گرانبجاری آهن ناشی از تزریق خون در بیماران تالاسمی در درمانگاه‌های تالاسمی به شماره ۸۲۰۱ سال ۱۳۸۰ حاصل گردیده است.

(I) استادیار، فوق تخصص هماتولوژی کودکان، عضو هیئت علمی، مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران، درمانگاه تالاسمی تهران، ایران (* مؤلف مسؤول)
(II) دانشیار، فوق تخصص گوارش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، تهران، ایران
(III) پزشک عمومی، درمانگاه تالاسمی، مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران، تهران، ایران

می‌شد. در بین این گروه علاوه بر بیماران تالاسمی ماژور که روی درمان تزریق خون منظم قرار داشتند، بیماران تالاسمی اینترمدیا و یا سیکل تالاسمی که یا تزریق خون نامنظم داشتند و یا قبلاً تزریق خون داشتند و بعد روی درمانهای آلترناتیو قرار گرفته بودند هم وجود داشتند.

از بیماران اطلاعات دموگرافیک اولیه و معاینه کامل بالینی به عمل می‌آمد و از پرونده اطلاعات آزمایشات تشخیصی برای بررسی عفونت‌های منتقله از راه خون و بخصوص وضعیت عفونت هپاتیت B بدست می‌آمد و با بررسی تیتراژ آنتی بادی اثر ایمنی‌زایی واکسیناسیون را در این بیماران بررسی می‌کردیم.

آزمایشات شامل بررسی‌های هپاتیت B، هپاتیت C و HIV بود. در مورد هپاتیت C برای بیماران HCVAb (آنتی بادی علیه هپاتیت C) درخواست شد. در مورد HIV نیز با HIVAb بررسی می‌شدند.

در مورد هپاتیت B از آنجایی که برای هپاتیت B واکسیناسیون انجام می‌شود، بررسی جهت غربالگری بیماران، شامل انجام واکسیناسیون و اینکه آیا بدنشان به واکسن پاسخ داده یا نه، می‌شد. طبقه بندی این کار مطابق با برنامه استاندارد درمانی بیماران تالاسمی انجام شد بدین ترتیب که سه پارامتر HBsAg و HBsAb و HbCAb بررسی شد. کلیه آزمایشات فوق با متد الیزا و با کیت‌های معتبر که در سازمان انتقال خون استفاده می‌شد، صورت گرفت. تفسیر نتایج به شرح زیر بود:

۱- HBsAg منفی، HBsAb منفی، HbCAb منفی:

بیمار هپاتیت B ندارد یا واکسن نزده و یا بدنش در مقابل واکسن جواب نداده چون آنتی بادی HBsAb ندارد (باید واکسن بزند).

۲- HBsAg منفی، HBsAb مثبت، HbCAb منفی:

بیمار هپاتیت B ندارد. واکسن هپاتیت دریافت کرده و

برای HBs Ag در دهه ۱۹۷۰ به کمتر از ۱ درصد رسید.^(۸) البته ریسک انتقال عفونت از طریق خون به صفر نمی‌رسد، زیرا عواملی همچون دوره پنجره‌ای (Window period)، عفونت هپاتیت B با تیتراژ پایین (Low titer of HBV)، تنوع سوش‌های این ویروس باعث می‌شود که یک حداقل ریسک برای احتمال انتقال عفونت باقی بماند.^(۹) از طرفی با اجرای برنامه واکسیناسیون علیه هپاتیت B، قدرت ایمنی‌زایی بالایی را برای دریافت کنندگان این واکسن بوجود می‌آورد. در مورد افراد سالم تذکری در مورد بررسی دوره‌ای تیتراژ آنتی بادی و یا نیاز به تزریق دوز یادآور نشده و ذکر می‌شود که ۹۵٪ افراد سالم با سه نوبت واکسن ایمن شده و حتی اگر تیتراژ آنتی بادی پایین باشد باز میزان ایمنی در بدن در حدی است که مانع از بروز عفونت در فرد شود.^(۸) مطالعه شده که در ۴۰٪ افراد دریافت کننده واکسن تیتراژ آنتی بادی علیه HBs Ag به مرور زمان (طی هفت سال پس از دریافت واکسن، در این مطالعه) کاهش یابد و حتی در آزمایشات منفی شود، ولی قدرت ایمنی‌زایی همچنان پایدار است.^(۱۰) اما این پاسخ ایمنی در بیماران تالاسمی که تزریق خون مداوم دارند، ممکن است کامل نباشد. در این بیماران توصیه شده که بصورت دوره‌ای، تیتراژ آنتی بادی (HBsAb) کنترل شده و در صورت کاهش تیتراژ آنتی بادی، یک نوبت واکسن یادآور تزریق شود. در این مطالعه اثر ایمنی‌زایی واکسن هپاتیت B و اثر دوز یادآور در بیماران تالاسمی بررسی شده است.

روش بررسی

بیمارانی که در درمانگاه تالاسمی سازمان انتقال خون ایران در تهران پرونده کامل و اطلاعات پزشکی موثق داشتند بصورت مقطعی مورد مطالعه قرار گرفتند. این بیماران به طور مرتب تحت معاینات دوره‌ای قرار می‌گرفتند و نیز آزمایشات دوره‌ای برای آنان درخواست

(۰/۷٪) بیمار هم آلفا تالاسمی بودند (HbH diseases). از این تعداد ۲۴۷ نفر (۵۹/۴٪) مرد و ۱۶۹ نفر (۴۰/۶٪) زن بودند. متوسط سن ۲۵/۶ سال ($SD \pm ۸/۳$) و میانه ۲۴ سال بود. متوسط قد بیماران ۱۵۶/۸۹ ($SD \pm ۱۳/۲$) سانتی متر و متوسط وزن بیماران ۴۷/۷ ($SD \pm ۱۱/۹۴$) کیلوگرم بود.

در معاینه بیماران در ۱۴۸ بیمار (۳۵/۵٪) کبد در لمس نرمال بود و در ۲۰۶ بیمار (۴۹/۵٪) با سایز کمتر از ۲ سانتی متر زیر لبه دنده‌ای لمس می‌شد و ۶۲ بیمار (۱۴/۹٪) هم به درجاتی هپاتومگالی داشتند. در معاینه طحال هم ۲۵۷ بیمار (۶۱/۷٪) اسپلنکتومی شده بودند و در ۴۷ بیمار (۱۱/۲٪) سایز طحال نرمال بود و بقیه درجاتی از اسپلنومگالی داشتند که در ۵۸ بیمار (۱۴/۱٪) سایز طحال در لمس کمتر از ۲ سانتی متر بود. میانه، میانگین و انحراف معیار نتایج قد و وزن و پارامترهای آزمایشگاهی در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱- نتایج بررسی بالینی و آزمایشگاهی بیماران تالاسمی در درمانگاه بیماران تالاسمی

پارامتر	میانگین	میانگین	انحراف معیار (-/+)SD
سن (سال)	۲۴	۲۵/۶	۸/۳
جنس (پسر / دختر)	۱۶۹/۲۴۷		
قد (سانتی متر)	۱۵۸	۱۵۶/۸۹	۱۳/۲۷
وزن (کیلوگرم)	۴۷	۴۷/۷	۱۱/۹۴
فرتین ng/dl (نرمال)	۱۵۷۴	۱۹۵۷	۱۶۰۸
AST Mg/dl (< ۴۰)	۳۶	۵۴/۴	۳۴/۶
ALT mg/dl (< ۴۰)	۳۴	۴۷/۷	۴۳/۶

در مورد پارامترهای هپاتیتی، HBs Ab در ۳۶۹ نفر (۸۸/۷٪) مثبت و Hbc Ab در ۸۰ نفر (۱۹/۲٪) مثبت و HBs Ag در ۳ نفر (۰/۷٪) مثبت بودند. ۱۱۷ بیمار از ۴۱۲ بیمار ما به هپاتیت C مبتلا شده بودند (۲۸/۴٪ HCV Ab مثبت). در مورد HIV مورد مثبتی نداشتیم. در جدول شماره ۲ تعداد و درصد نتایج بدست آمده ثبت شده است. موارد مربوط به هپاتیت B از لحاظ واکسیناسیون و پاسخ ایمنی به واکسن در جدول شماره ۳ آمده است. در مورد هپاتیت B آمار بیماران که واکسن دریافت

بدنش پاسخ مثبت به واکسن داده و آنتی بادی مثبت شده است و تماس با ویروس از طریق واکسن بوده است (مثبت واکسینال).

۳- HBsAg منفی، HBsAb مثبت، HbcAb مثبت: بیمار اکنون هپاتیت B ندارد ولی قبلاً با این ویروس بصورت عفونت ویروسی در تماس بوده و مبتلا به هپاتیت شده اما بهبود یافته و بدن بیمار آنتی بادی علیه هسته ویروسی ساخته است (مثبت غیرواکسینال (Natural positive).

۴- HBsAg مثبت، HBsAb منفی، HbcAb منفی: بیمار اکنون ناقل هپاتیت B است. بدن وی ویروس را دفع نکرده و ویروس در بدن بیمار باقیست و باید بررسی‌های بیشتر صورت پذیرد. (ناقل یا کریر)

در ضمن تیتراژ آنتی بادی (HBsAb) هم اندازه گیری شد و نتایج بر اساس محدوده نرمال کیت مربوطه که در کنار جواب آزمایشات ثبت می‌شد، طبقه بندی گردید:

منفی: اگر تیتراژ آنتی بادی کمتر از ۱۰ IU/ml باشد.
- مثبت ضعیف: اگر تیتراژ آنتی بادی بین ۱۰۰ IU/ml - ۱۰ باشد.

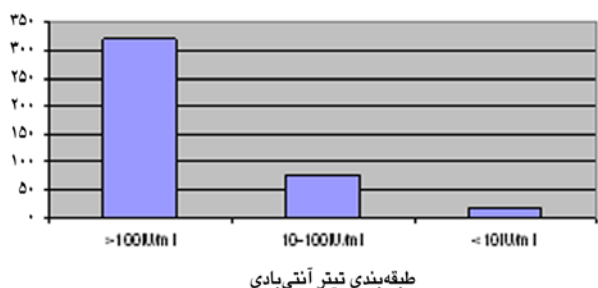
- مثبت: اگر تیتراژ آنتی بادی بیشتر از ۱۰۰ IU/ml باشد.
ابزار مورد مطالعه برای آنالیز، نرم افزار SPSS v.10 بود. بررسی ارتباط بین پارامترهای مناسب با تستهای Pearson و Chi.Square و بررسی ارتباط معنی دار بین پارامترهای متفاوت با Pvalue کمتر از ۰/۰۵ نشان داده شد. نتایج مطالعه با مطالعه قبلی که در این درمانگاه انجام شده بود، مقایسه و تفسیر شد.

یافته‌ها

تعداد ۴۱۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که شامل بیمارانی بودند که پرونده پزشکی کامل و موثق داشتند و در دسترس بودند (به درمانگاه مراجعه منظم داشتند). (۷۲/۵٪) ۳۰۲ بیمار تالاسمی ماژور، (۲۵٪) ۱۰۴ بیمار تالاسمی اینتر مدیا، (۱/۶٪) ۷ بیمار سیکل تالاسمی و ۳

مطالعه با مطالعه سال ۱۳۷۵ مقایسه شد که افزایش سطح ایمنی بیماران را نسبت به هپاتیت B نشان می‌دهد (۶۹/۴٪ در این مطالعه در مقایسه با ۴۶/۹٪ در مطالعه قبلی) (جدول شماره ۳).^(۱۱)

بررسی تیتراژ آنتی‌بادی هپاتیت B در بیماران



نمودار شماره ۱- میزان تیتراژ آنتی‌بادی (HBs Ab) در بین بیماران مورد مطالعه

بحث

واکسیناسیون علیه هپاتیت B از سال ۱۳۷۲ جزء برنامه واکسیناسیون کشوری شده است. قبل از آن واکسیناسیون برای بیماران با تزریق خون مداوم (مثل تالاسمی) اجباری و در دو نوبت بود. در افراد سالم اغلب تزریق سه نوبت واکسن یک ایمنی طولانی مدت را در ۹۵٪ موارد ایجاد می‌کند، اما این امر در بیماران با تزریق خون مداوم بخصوص بیماران تالاسمی متفاوت است.^(۱۲) مطالعه بر روی سطح ایمنی بیماران تالاسمی نشان می‌دهد که این افراد، نقص کمی و کیفی در سیستم ایمنی دارند که شامل لنفوسیت‌های T و B، تولید ایمونوگلوبولین و نیز نقص در کار نوتروفیلها و ماکروفاژها در کموتاکسی و فاگوسیتوز است.^(۱۳و۱۴) یکی از عوامل دخیل می‌تواند بعلت بار آهن ناشی از تزریق خون مداوم باشد، کما اینکه در مطالعه ما هم افزایش متوسط آنزیم‌های کبدی و فریتین ناشی از این امر است. در مطالعه ما از ۴۱۶ بیمار، ۲۸۹ بیمار (۶۹/۴٪) ایمنی ناشی از واکسیناسیون داشته‌اند. یعنی این افراد واکسن دریافت کرده و بدن آنها به واکسن جواب داده اما در مقابل، تعداد ۸۰ نفر (۱۹/۲٪) از بیماران مبتلا به

کرده و بدن آنها به واکسن جواب داده بودند، ۲۸۹ نفر (۶۹/۴٪) بود. تعداد ۸۰ نفر (۱۹/۲٪) مبتلا به بیماری هپاتیت شده و خوب شده‌اند (HBeAb⁺) (که البته لزوماً ابتلا همگی از راه خون نبوده است).

در مجموع ۳۶۹ بیمار (۸۵٪) از بیماران تالاسمی در مرکز ما در مقابل هپاتیت B ایمن هستند. ۴۴ نفر (۱۰/۵٪) از بیماران بدنشان به واکسن پاسخ نداده بود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- نتایج بررسی‌های هپاتیتی در مورد عوارض عفونی ناشی از تزریق خون

	Positive No(%)	Negative No(%)
HBs Ag	۳ (۰/۷)	۴۱۳ (۹۹/۳)
HBs Ab	۳۶۹ (۸۸/۷)	۴۷ (۱۱/۳)
HBe Ab	۸۰ (۱۹/۲)	۳۳۶ (۸۰/۷)
HCV Ab	۱۱۷ (۲۸/۴)	۲۹۵ (۷۱/۶)
HIV Ab	۰ (۰)	۴۱۶ (۱۰۰)

در مورد تیتراژ آنتی‌بادی ۳۱۹ نفر (۷۶/۶٪) تیتراژ بالای ۱۰۰ IU/ml داشتند و مثبت تلقی شدند. ۷۷ نفر (۱۸/۵٪) تیتراژ آنتی‌بادی بین ۱۰-۱۰۰ IU/ml داشتند که مثبت ضعیف بودند و ۲۰ نفر (۴/۸٪) هم تیتراژ آنتی‌بادی کمتر از ۱۰ IU/ml داشتند که منفی قلمداد شدند. بین میزان آنتی‌بادی و طحال برداری ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (۰/۳۸۸ = P value). همچنین بین سطح آنتی‌بادی و نوع تالاسمی هم ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (P value = ۰/۴۷۷).

جدول شماره ۳- سطح ایمنی بیماران بر علیه هپاتیت B در مقایسه با مطالعه قبلی

HBsAb	HBeAb	مطالعه قبلی		مطالعه فعلی	
		۴۱۳ بیمار	تعداد (%)	۴۱۶ بیمار	تعداد (%)
مثبت واکسینال	+	-	۱۹۴ (۴۶/۹)	+	۲۸۹ (۶۹/۴)
مثبت ناشی از عفونت	+	+	۴۳ (۱۰/۴)	+	۸۰ (۱۹/۲)
منفی	-	-	۱۶۸ (۴۰/۶)	-	۴۴ (۱۰/۵)
ناقل	-	-	۸ (۱/۹)	-	۳ (۰/۷)

نمودار شماره ۱- میزان تیتراژ آنتی‌بادی (HBs Ab) را در بین بیماران مورد مطالعه نشان می‌دهد. نتایج این

واکسیناسیون ، ۱۹۴ بیمار (۶۷/۹٪) بود.^(۱۱) سپس با شروع این پروتکل و استفاده از دوز یادآور در بیماران با تیتراژ آنتی بادی پایین، این آمار به ۲۸۹ بیمار (۶۹/۴٪) رسید. بدین ترتیب در طی دو مطالعه‌ای که داشتیم و این پروتکل را برای بیماران اجرا کردیم و در مقایسه، افزایش سطح ایمنی بیماران نسبت به بیماری هپاتیت B را از طریق واکسن داشتیم (۶۹/۴٪ در این مطالعه در مقایسه با ۶۷/۹٪ در مطالعه قبلی). البته اختلاف در اعداد دو مطالعه بدلیل جابجایی تعدادی از بیماران در در طی این هفت سال است که به عنوان محدودیت این مطالعه محسوب می‌شود بطوریکه دسترسی به تمام افراد مطالعه قبل میسر نبود و به علت جابجایی تعدادی از بیماران اختلافاتی در اعداد این دو مقایسه وجود دارد.

غیر از کاهش نسبی وضعیت ایمنی در بیماران تالاسمی که باعث کاهش اثر بخشی واکسن هپاتیت B می‌شود، همزمانی با دیگر عفونت‌ها هم ممکن است در این میان نقش داشته باشد. در یک مطالعه که در آن وجود همزمان هپاتیت C در اثر بخشی واکسن هپاتیت B بررسی شده بود، سه گروه مورد مطالعه قرار گرفته بودند. یک گروه بیماران تالاسمی بدون هپاتیت C، یک گروه بیماران تالاسمی با هپاتیت C و گروه کنترل از افراد سالم که همگی از نظر هپاتیت B منفی بودند. به این سه گروه واکسن هپاتیت در سه نوبت داده شد. پاسخ ایمنی این بیماران به ترتیب ۸۳/۲٪ و ۸۰/۲٪ و ۸۶٪ بود. کمترین میزان اثر بخشی واکسن در گروه بیماران تالاسمی با هپاتیت C بود.^(۱۸) البته در این مطالعه این کاهش اثر بخشی از نظر آماری معنی دار نبود ولی باید این بیماران کنترل بیشتری شوند.

نکته مهم دیگر ابتلا به سوشهای هپاتیت B موتاسیون یافته است. در مطالعه‌ای در مالزی در بررسی اثر بخشی واکسن در ۷۰ بیمار تالاسمی ۵۷/۷٪ پاسخ ایمنی به واکسن و در ۲۴/۳٪ عدم پاسخ به واکسن داشتند. اما در عین حال ۲۲ بیمار از ۷۰ بیمار بررسی ملکولی هپاتیت B،

بیماری هپاتیت شده و خوب شده اند (HBcAb⁺). یعنی این افراد در مقابل بیماری ایمن هستند اما این ایمنی را از طریق ابتلا به بیماری کسب کرده اند.

همانطور که ذکر شد قبل از برقراری برنامه واکسیناسیون کشوری این واکسن فقط برای بیماران تالاسمی اجباری و در دو نوبت بود، اما اثربخشی واکسن و اینکه آیا واکسن در بدن بیمار باعث ایمنی‌زایی شده است یا خیر کنترل نمی‌شد و لذا با وجود اینکه بیمار واکسن می‌زد اما بعثت اینکه واکسن در بدن بیمار اثر نمی‌کرد، باعث می‌شد که بیمار مستعد ابتلا به عفونت هپاتیت B باشد. در آمار ما ۸۰ بیمار ایمنی ناشی از ابتلا به بیماری دارند. البته باید تذکر داد که این مطالعه در درمانگاه بیماران بزرگسال تالاسمی انجام شده که متوسط سنی بیماران ۲۶ سال است و بیشتر بیماران در زمانی خون می‌زده اند که کنترل دوره‌های تیتراژ آنتی بادی بصورت روتین انجام نمی‌شده است.

عدم واکسیناسیون هپاتیت B خطر انتقال این عفونت را دو برابری می‌کند.^(۱۴) اما یک عدم نسبی پاسخ دهی به واکسن در مطالعات نشان داده شده است. در مطالعه وسیعی در اروپا ۲۲٪ بیماران تالاسمی به واکسن پاسخ نداده بودند.^(۱۵) در مطالعه‌ای مشابه در قبرس ۴۵٪ بیماران تالاسمی به واکسن پاسخ داده بودند.^(۱۶) لذا بعثت این امر توصیه شده که در بیماران با تزریق خون مداوم، بصورت دوره‌ای تیتراژ آنتی بادی (HBs Ab) بیماران کنترل شده و بیمارانی که تیتراژ آنتی بادی پایین دارند (تیتراژ آنتی بادی کمتر از محدوده ذکر شده برای کیت آزمایشگاه) باید یک نوبت واکسن یاد آور (بوستر) تزریق نمایند.^(۱۷)

ما در درمانگاه تالاسمی مطابق با دستورالعمل توصیه شده عمل کردیم. برای بیماران با تیتراژ آنتی بادی پایین (تیتراژ آنتی بادی کمتر از ۱۰ IU/ml مطابق با محدوده نرمال کیت آزمایشگاهی) درخواست یک نوبت واکسن یادآور کردیم. قبل از شروع این پروتکل در سال ۱۳۷۵ در مطالعه‌ای که داشتیم میزان آمار ایمنی ناشی از

توصیه می‌شود که تیتراژ آنتی بادی هپاتیت B بصورت دوره‌ای (سالانه) کنترل شده و در صورت پایین بودن تیتراژ آنتی بادی (تیتراژ آنتی بادی کمتر از 10 IU/ml؛ یا بر حسب مقادیر نرمال گزارش شده در برگه آزمایش)، واکسن یاد آور (بوستر) تزریق شود. این پروتکل از کاهش سطح ایمنی نسبت به هپاتیت B در بیماران تالاسمی جلوگیری می‌کند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر فراوان خود را از پرسنل محترم قسمت آزمایشگاه تشخیصی هپاتیت سازمان انتقال خون ایران اعلام می‌دارند.

با بررسی DNA ویروس، مثبت بودن که با بررسی دقیقتر در واقع به علت موتاسیون در سوش‌های این بیماری و ابتلا به این سوش‌های جدید بوده است.^(۱۹) لذا بررسی هپاتیت B همچنان در بیماران تالاسمی مهم بوده و باید با دقت پیگیری شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه اهمیت کنترل دوره‌ای تیتراژ آنتی‌بادی هپاتیت B را بخصوص در بیماران پر خطر مانند بیماران تالاسمی که تزریق خون مداوم دارند و از طرفی درجاتی از نقص ایمنی را دارند، نشان می‌دهد. امروزه

فهرست منابع

- 1- Rund D, Richmlewitz E. Pathophysiology of α and β thalassemia: Therapeutic implication. *Semin hematol.* 2001; 38(4): 343-49
- 2- Azarkeivan A, Ahmadi MH, Hajibeigi B, Gharebaghian A, ShabehPour Z, Maghsoodlu M. Evaluation of transfusion reactions in thalassemic patients referred to the Tehran adult tThalssemia clinic. *The journal of Zanjan faculty of medicine.* 2008; 1(58): 35-41
- 3- Azarkeivan A, Mehrvar M, SohrabPour H, Mehrvar N, Vosough P. Pulmonary function test in transfusion dependent beta thalassemia patients. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2008; 25: 598-606
- 4- Wonke B. Clinical managment of beta thalassemia major. *Semin Hematol.* 2001; 38(4): 350-59
- 5- Rezvan H, Abolghassemi H, Kafiabad SA. Transfusion-transmitted infections among multitransfused patients in Iran: A review. *Transfus Med.* 2007; 17(6): 425-33
- 6- Weathrall DJ, Clegg JB. *The thalassemia syndromes.* 4th edition. USA: Black well science. 2001. p. 80-110
- 7- Khakhkhar V, Joshi PJ. HBs Ag seropositivity among multi-transfused thalassemic children. *Indian J Pathol Microbiol.* 2006; 49(4): 516-18
- 8- Sunbul M, Leblebicigolu H, Esen S, Eroglu C, Baeut S. HBsAg/anti-HBs negative and anti-HBc positive subjects. *Scand J infect Dis.* 2000; 32(3): 315-16
- 9- Aach RD, Szmunes W, Mosley JW, Hollinge FB, Kahn RA. Serum alanin amino transferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients, The transfusion-transmission viruses-study. *N Eng J Med.* 1981; 304: 989-94
- 10- Szmunes W, Stevens CE, Zang EA, Harley EJ, Kellner A. A controlled clinical trial of the efficacy of hepatitis B vaccine (Heptavax B), a final report. *Hepatology.* 1981; 1: 377-81
- 11- Rabbani A, Azarkeivan A, Farhadi LM, Korosdari Gh. Clinical Evaluation of 413 Thalassemic patients. *The journal of Tehran faculty of medicine.* 2000; 3: 35-40
- 12- Mirmomen S, Alavian SM, Hajarizadeh B, Kafae J, Yektaparast B, Zahedi MJ, et al. Epidemiology of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in patients with beta-thalassemia in Iran: A multicenter study. *Arch Iran Med.* 2006; 9(4): 319-23
- 13- Farmakis D, Giakoumis A, Polymeropoulos A, Aessopos A. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with β thalassemia. *Med Sci Monit.* 2003; 9(1): 19-22
- 14- Shaiegan M, Abdee J, VazireeM Z, Khajeian A. Comparison of neutrophil function in patients with thalassemia major and healthy controls. *Arch Iranian Med.* 2002; 5(3): 175-78
- 15- Margolis HS. Prevention of acute and chronic liver disease through immunization: Hepatitis B and beyond. *J infect Dis.* 1993; 168: 9-14

16- Sethi Gr, Sharma S, Sudha S, Rishi RK. Immunogenicity of Recombinant Hepatitis B Vaccine in Thalassemic Children. *Indian pediatrics*. 1999; 36: 498-501

17- Androulla E. Giudelines to clinical management of thalassemia, Nicisia, Cyprus: Thalassemia International Federation (TIF). 2007. p. 36-50

18- Froutan-Pishbijari H, Ghofrani H, Mirmomenm

S, Kazemi-Asl S, Nassiri-Toosi M, Farahvash MJ, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in multi-transfused thalassemic patients with and without hepatitis C infection: A comparative study with healthy controls. *Med Sci Monit*. 2004; 10(12): 679-83

19- Singh H, Pradhan M, Singh RL, Phadke S, Naik SR, Aggarwal R, et al. High frequency of hepatitis B virus infection in patients with beta-thalassemia receiving multiple transfusions. *Vox Sang*. 2003; 84(4): 292-99

Evaluation of Immune Response to Hepatitis B Vaccination and Effects of Booster Dose in Chronic Transfusion Patients

***A.Azarkeivan, MD^I M.Nasiri Toosi, MD^{II} B.Haji Beigi, MD^{III}
H.Afradi, MD^{III} M.Eslami, MD^{III} Sh.Ghazizadeh, MD^{III}**

Abstract

Background & Aim: Hepatitis B vaccine is in national vaccination programs. In healthy individuals the immune response is completed by three-dose injections in 95% of cases and remains complete with time. However, in patients with chronic transfusion this immune response may be incomplete. In such patients, it is advised to check HBs antibody periodically, and use booster dose in cases with low titer of HBs antibody. In the present study we studied the immune status of thalassemic patients for Hepatitis B Virus (HBV) and the booster effects of vaccine.

Patients and Method: Our cross-sectional study was conducted in Adult Thalassemia Clinic in Tehran. We checked Hepatitis B surface antigen (HBsAg), Hepatitis B surface antibody (HBsAb), and Hepatitis B core antibody (HBcAb). We classified the immune status of patients into four categories: 1) immune to HBV via the vaccination (positively vaccinated) if HBsAg:negative, HBsAb:positive, HBcAb:negative; 2) immune to HBV via the natural disease (past infection) if HBsAg:negative, HBsAb:positive, HBcAb:positive; 3) non-immune to HBV (negative) if all three parameters were negative; 4) carrier of HBV (carrier state) if HBsAg was positive and HBsAb and HBcAb were both negative.

We had grading of immunity to HBV vaccine through antibody (HBsAb) titration as below: positive if antibody level was more than 100 IU/mL, negative if antibody level was less than 10 IU/mL, and weakly positive if antibody level was 10-100 IU/mL. SPSS statistical software (version 10) was used for the analysis. We analyzed and compared variables using Pearson and Chi-square tests and p-value for meaningful correlations.

Results: We studied 416 patients including 302 (72.5 %) thalassemia major, 104 (25 %) thalassemia intermediate, 7 sickle thalassemia, and 3 Hb H disease. There were 247 (58.4 %) males and 169 (40.6 %) females with a mean age of 25.6. According to our classification, 289 (69.4%) were positively vaccinated, 80 (19.2 %) were immune to HBV from past infection, 40 (10.5 %) were negative and 3 (0.7 %) were carrier state of HBV. We had 319 (76.6%) cases of HBsAb level more than 100 IU/ml (positive), 77 (18.5 %) between 10-100 IU/mL (weakly positive) and 20 (4.8 %) less than 10 IU/mL (negative).

Conclusion: HBV is one of transfusion transmitted infections with a high rate of infectivity via tear, saliva, urine, semen, in addition to blood transfusion. HBV vaccination is obligatory for thalassemics and has been in national vaccination program since 1993. Response rate with vaccination is complete and it is not needed to use booster in healthy people, but for thalassemics it is advised to check the antibody level and administer booster dose for patients with low titer of HbsAb. This protocol can maintain immunity and prevent the decrease in antibody titer in the patients.

Key Words : 1) Thalassemia 2) Hepatitis B 3) Immune Response
4) Vaccination 5) Booster Dose

This article has been taken from a research plan carried out by Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO) under the title of "Infectious complications of Iron due to Blood Transfusion in Thalassemic Patients."

*I) Assistant Professor of Pediatric Hematology & Oncology. Research Center of Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO). Board member of Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO). Thalassemia Clinic. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*

II) Associate Professor of Gastroenterology. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

III) General Practitioner. IBTO Research Center. Thalassemia Clinic. Tehran, Iran.