مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۹، آذر ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

ارزیابی ایمنی خاطره و اندازه گیری سطح سرمی آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B در کودکان مبتلا به اوتیسم در مقایسه با گروه کنترل

شهرام برفی: دانشجوی دکتری ویروس شناسی، گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پردیس بین الملل، تهران، ایران

سید محمد جزایری: دانشیار، گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). jazayerism@tums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف در خصوص وجود اختلال در سیستم ایمنی افراد مبتلا به اوتیسم این احتمال وجود دارد که افراد مبتلا به اوتیسم به تزریق واکسن هپاتیت B پاسخ مناسب ندهند و بعد از تزریق واکسن نسبت به بیماری هپاتیت B مصونیت نیابند. هدف از این مطالعه، تحقیق در خصوص بررسی مصونیت کودکان مبتلا به اوتیسم به بیماری هپاتیت B ۳-۱۵ سال بعد از تزریق واکسن بدو تولد و میزان کاهش تیتر آنتی بادی علیه آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B به موازات افزایش سن و اثبات وجود خاطره ایمنی علیه واکسن هپاتیت B در این کودکان در مقایسه با گروه کنترل همسان بود.

روش کار: در این مطالعه، ۲۵۴ کودک مبتلا به اوتیسم و کودک سالم با محدوده سنی ۱۵-۳ سال شرکت کردند. شاخص‌های سرمی ویروس هپاتیت B شامل آنتی‌ژن سطحی ویروس (HBs-Ag)، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن مرکزی (HBc-Ab) و آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن سطحی ویروس (HBs-Ab) بررسی شد. وجود ژنوم ویروس هپاتیتB (HBV-DNA) در سرم کودکان به روش Real-time PCR (RT-PCR) بررسی شد و موارد مثبت از نظر وجود جهش در ناحیه کدکننده HBs-Ag مشخص شد. در ادامه به کودکانی که تیتر آنتی‌بادی کمتر از ۱۰ mIU/mL داشتند دوز یادآور واکسن هپاتیت B تزریق شد و یک ماه بعد از تزریق واکسن سطح سرمی HBs-Ab اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین سنی گروه اوتیسم ۲/۴۲±۷/۱۴ و گروه کنترل ۱/۹۶±۸/۶۸ سال بود. هفت کودک (۶/۵ درصد) در گروه اوتیسم HBc-Ab بودند و در همین گروه یک مورد هپاتیت مخفی (OBI) گزارش گردید. در گروه کنترل این شاخص سرمی (HBc-Ab) گزارش نشد. ۴۹/۶٪ از کودکان در گروه اوتیسم و کنترل تیتر HBs-Ab کمتر از ۱۰ mIU/mL داشتند. یک ماه بعد از تزریق واکسن یادآور ۱۰۰ درصد از کودکان مبتلا به اوتیسم و ۹۲٪ از کودکان گروه کنترل که تیتر HBs-Ab کمتر از ۱۰ mIU/mL داشتند به تزریق واکسن یاد آور پاسخ داده وتیترآنتی بادی در آنها بیش از ۴ برابر افزایش یافت (P<۰/۰۵). هر دو گروه بطور مشابه به تزریق واکسن پاسخ دادند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج بدست آمده، پایش پاسخ به واکسن در کودکان و تزریق واکسن یاد آور در کودکان در صورت لزوم تا سن بلوغ توصیه می‌شود. بر خلاف نتایج تحقیقات در خصوص وجود نقص در سیستم ایمنی افراد مبتلا به اوتیسم، سیستم ایمنی این افراد قادر به مدیریت چالش تزریق واکسن هپاتیت B بود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: دانشگاه علوم پزشکی تهران

کلیدواژه‌ها

اوتیسم،

ویروس هپاتیت B،

واکسن هپاتیت B

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۴/۰۱

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۸/۱۱

شیوه استناد به این مقاله:

Barfi Sh, Jazayeri SM. Evaluation of memory immunity and serum antibody level measurement of hepatitis B virus surface antigen in children with autism compared to control group. Razi J Med Sci. 2019;26(9):112-121.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(9):112-121. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Evaluation of memory immunity and serum antibody level measurement of hepatitis B virus surface antigen in children with autism compared to control group

Shahram Barfi, Virology PhD Candidate, Department of Virology, School of Public Health, International Campus, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Seyed Mohammad Jazayeri, Department of Virology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
Research Center for Clinical Virology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). jazayerism@tums.ac.ir

Abstract

Background: Regarding the reported abnormalities in the immune system of people with autism, it is likely that these people do not respond appropriately to the hepatitis B vaccine or do not become immune to the hepatitis B virus following the injection of hepatitis B vaccine. There is no information available on the quality and response of the hepatitis B vaccine in children with autism. The purpose of this study was to investigate the effect of primary hepatitis B vaccine in children with autism in preventing of hepatitis B 3-15 years after primary vaccination and investigate the of HBs-Ab waning along with age and the existence of an immune memory against hepatitis B vaccine in these children compared with the healthy control child as contrl.
Methods: Total 254 HBsAg-negative objective with ages between 3-15years. from ASD and normal population were recruited, HBV seromarkers (HBc-Ab & HBs-Ag & HBs-Ab) were assessed and subsequently, molecular tests were employed on all subjects for detection of hepatitis B virus DNA in the serum samples and positive cases were investigated for mutations in the HBs-Ag coding region. A booster dose of vaccine was injected for those who showed low levels (<10 mIU/mL) of anti-HBs and their antibody levels was measured 4 weeks afterwards.
Results: The mean ages for ASD and control groups were 7.14±2.42 and 8.68±1.96 respectively. In ASD group 7 (6.5%) of children were positive for anti-HBc and one child was positive for occult hepatitis B infection (HBsAg negative, HBV DNA positive). From the normal control group, nobody was found to be positive for this parameter. There was no mutation in the HBS-Ag coding region. In ASD and Control groups 49.6% had low anti-HBs levels (HBs-Ab < 10 mIU/mL), One month After injection of a booster dose for all children with low antibody, 100% of ASD and 92% (59 of 64) of control pupils contained >10 mIU/mL of antibody, respectively. In both groups, the HBs-Ab titer increased similarly in response to the booster injection (P<0.05).
Conclusion: According results, vaccine-induced immunity should be checked until puberty and thereafter. Despite previous investigations regarding immune impairment in individuals with autism, the immune system of these individuals was able to manage the hepatitis B vaccine challenge.

Conflicts of interest: None
Funding: Tehran University of Medical Sciences

Keywords
Autism,
Hepatits B Virus (HBV),
HBV vaccine

Received: 22/06/2019
Accepted: 02/11/2019

Cite this article as:
Barfi Sh, Jazayeri SM. Evaluation of memory immunity and serum antibody level measurement of hepatitis B virus surface antigen in children with autism compared to control group. Razi J Med Sci. 2019;26(9):112-121.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]

مقدمه

سرطان و سیروز کبد مهمترین علت مرگ و میر در افراد مبتلا به بیماری هپاتیت B مزمن می‌باشد (۱، ۲). انتقال هپاتیت B از مادر به فرزند مهمترین راه انتقال هپاتیت مزمن در مقایسه با هپاتیت حاد می‌باشد (۳، ۴). مهمترین راه پیشگیری از عواقب بیماری هپاتیت B تزریق واکسن هپاتیت B در بدو تولد به نوزادان می‌باشد.

در ایران کلیه نوزادان بعد از تولد بر اساس برنامه جامع واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B دوره کامل واکسن هپاتیت B دریافت می‌کنند. بر اساس مطالعات گسترده ٪۱۰ تا ٪۵۰ کودکانی که بعد از تزریق واکسن هپاتیت B بدو تولد تیتر HBs-Ab بالاتر از mIU/mL ۱۰ داشتند درمدت ۵ تا ۱۵ سال تیتر HBs-Ab آنها به مقادیر غیر قایل سنجش رسیده است (۷-۵).

اوتیسم اختلال نافذ رشد است. فرد مبتلا قادر به ایجاد ارتباط کلامی و غیر کلامی نبوده و علایق و رفتار کلیشه‌ای از خود بروز می‌دهد (۸). علت اصلی اوتیسم کماکان نامشخص می‌باشد هرچند مطالعات مختلف علت اصلی را ترکیبی از عوامل محیطی، عصب شناختی و فاکتورهای ژنتیکی عنوان نموده‌اند (۱۱-۹).

در جنبه‌های مختلف سیستم ایمنی (عملکرد و اجزا) افراد مبتلا به اوتیسم اختلال گزارش شده است از جمله اختلال در پاسخ ایمنی سلولی و هومورال (۱۲، ۱۳) اختلال در ایمنی ذاتی(۱۴)، انحراف پاسخ ایمنی (۱۵)، بروز شرایط التهابی مداوم بصورت موضعی در سیستم عصب مرکزی و منتشر (۱۶) و پروفایل سایتوکاین‌های متفاوت (۱۷). از اینرو به نظر می‌رسد سیستم ایمنی افراد مبتلا به اوتیسم در جنبه‌های فوق فاقد عملکرد مناسب باشد. به عبارتی دیگر این احتمال وجود دارد که این افراد به واکسن هپاتیت B پاسخ مناسب نشان ندهند و یا متعاقب تزریق واکسن هپاتیت B خاطره ایمنی علیه واکسن هپاتیت B تشکیل نگردد. در خصوص کیفیت و چگونگی پاسخ به واکسن هپاتیت B در کودکان مبتلا به اوتیسم اطلاعاتی موجود نمی‌باشد.هدف از این مطالعه تحقیق در خصوص تاثیر تزریق واکسن بدو تولد در کودکان مبتلا به اوتیسم در پیشگیری از بروز بیماری هپاتیت B و بررسی کاهش تیتر HBs-Ab به موازات افزایش سن و اثبات وجود خاطره ایمنی علیه ویروس هپاتیت B در این کودکان در مقایسه با گروه کنترل همسان بود.

روش کار

مجوز کمیته اخلاق پزشکی از دانشگاه علوم پزشکی تهران و دانشگاه علوم پزشکی بابل اخذ گردید. مشخصات طرح در سامانه مرکز بین المللی ثبت کارآزمایی های بالینی ایران ثبت گردید. قبل از نمونه‌گیری اطلاعات مورد نیاز برای انجام طرح طی پرسشنامه بصورت مکتوب در اختیار والدین قرار گرفت و والدین ضمن تکمیل فرم، رضایت خود مبنی بر آگاهی کامل از انجام طرح و نمونه گیری از کودک را با امضای پرسشنامه و تحویل فرم پرسشنامه اعلام نمودند. جهت بررسی وضعیت اختلال اوتیسم (خفیف، متوسط، شدید) از اطلاعات موجود در پرونده پزشکی که توسط روانپزشک متخصص اطفال تهیه و ثبت شده بود استفاده گردید. شرط ورود کودکان مبتلا به اوتیسم به مطالعه وجود تشخیص اوتیسم بر اساس ویرایش پنجم روش تشخیصی بیماری های ذهنی(۱۸) و انجام دوره کامل واکسن هپاتیت B بدو تولد بود.

جمعیت مورد مطالعه: در این مطالعه مقطعی و کارآزمایی بالینی (field trial) ۱۰۷ کودک مبتلا به اوتیسم با محدوده سنی ۱۵-۳ سال و ۱۴۷ کودک نرمال با محدوده سنی ۱۲-۴ سال وارد مطالعه شدند. براساس پرونده واکسیناسیون کلیه کودکان در بدو تولد دوره کامل واکسن نوترکیب هپاتیت B به میزان پروتکل رایج (۵ میکرو گرم) واکسن نوترکیب (انستیتو پاستور ایران) دریافت کرده‌بودند.

دو مرکز نگهداری روزانه کودکان مبتلا به اختلال نافذ رشد در تهران و آمل انتخاب شد. برای گروه کنترل از کودکان در یک مدرسه پسرانه/دخترانه در شهرستان آمل ثبت نام به عمل‌آمد. مطالعه در بازه زمانی ۱۳۹۵ لغایت ۱۳۹۷ انجام پذیرفت.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]

مطالعه در سه فاز انجام شد. در فاز اول تیتر HBs-Ab در کودکان مورد مطالعه ۱۵-۳ سال بعد از تزریق واکسن بدو تولد اندازه گیری شد. در این فاز مارکرهای سرمی ویروس هپاتیت B به جهت تشخیص عفونت هپاتیت B (بر اساس HBs-Ag)، سابقه تماس با ویروس هپاتیت B (براساس HBc-Ab) و بررسی تاثیر واکسن هپاتیت B در پیشگیری از عفونت هپاتیت B و یکی از عوامل موثر در عدم پاسخ به واکسن بررسی گردید. از کلیه کودکان (مجموع ۲۵۴ کودک) خونگیری به عمل آمد. بعد از جداسازی سرم، آزمایش‌های HBs-Ab,HBs-Ag,HBc-Ab به روش الایزا بر روی نمونه سرمی کودکان انجام شد. در این فاز با روش Real-time PCR (RT-PCR) ژنوم ویروس هپاتیت B صرف نظر از نتایج آزمایش‌های سرولوژیک بر روی تمامی نمونه‌های سرمی انجام شد. توالی ژنومی موارد مثبت HBV-DNA از نظر وجود جهش در ناحیه کد کننده HBs-Ag بررسی شدند. در فاز دوم (فاز تزریق واکسن) پاسخ سیستم ایمنی کودکان مورد مطالعه به تزریق واکسن یادآور بررسی شد. در این فاز به کودکانی که تیتر HBs-Ab کمتر از ۱۰mIU/ml داشتند یک دوز واکسن نوترکیب (۰/۵ میکرو گروم، انستیتو پاستور ایران) در ناحیه دلتوئید تزریق شد و یک ماه بعد از این کودکان خونگیری به عمل آمد و بعد از جداسازی نمونه سرم سطح HBs-AB اندازه گیری شد. در فاز سوم کودکانی که یک ماه بعد از تزریق واکسن یادآور تیتر HBs-Ab در آنها افزایش نیافته بود نوبت دوم واکسن تزریق شد و سی روز بعد از تزریق واکسن یادآور مجدد خونگیری انجام شد و تیتر HBs-Ab بر روی نمونه سرم اندازه‌گیری شد

سرولوژی ویروس هپاتیت B: بعد از خونگیری نمونه‌ها با حفظ شرایط زنجیره سرد به آزمایشگاه هپاتیت B منتقل شدند. در آزمایشگاه نمونه ها با دور ۲۰۰۰ g به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شدند و تا روز انجام آزمایش در فریزر ۷۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند. بعد از جداسازی سرم، آزمایش‌های HBs-Ab,HBs-Ag,HBc-Ab به روش الایزا (Diapro-Italy) بر اساس پروتکل کارخانه سازنده بر روی نمونه سرمی کودکان انجام شد. تمامی موارد مثبت با یک کیت دیگر (ACON، آمریکا) بررسی و تایید شدند.

استخراج ژنوم ویروس هپاتیت B، آزمایش Real time PCR و تعیین توالی ژنوم ویروس هپاتیت B در موارد مثبت: با استفاده از کیت استخراج کیاژن و پیروی از دستورالعمل کارخانه سازنده (Qiagen, Hilden, Germany) صرف نظر از نتیجه سرولوژی از تمامی نمونه ها استخراج DNA ویروسی انجام پذیرفت و ماحصل پروسه استخراج در ۱۰۰ میکرولیتر بافر حل گردید و در دمای ۷۰- درجه سلسیوس تا روز انجام آزمایش نگهداری شد.

در روز آزمایش با استفاده از کیت Fast-track diagnostics/SEIMENS kits آزمایش Real-time PCR انجام شد. بر روی نمونه مثبت (HBV-DNA positive) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی رایج (۱۹)(۱۹) در آزمایشگاه هپاتیت B گروه ویروس شناسی آزمایش Nested PCR انجام شد. محصول راند دوم آزمایش به همراه پرایمرهای راند دوم Nested PCR جهت تعیین توالی به مرکز انفلوانزای دانشکده بهداشت دانشگاه تهران ارسال شد. در گروه انفلوانزا با دستگاه تعیین سکانس (DNA Sequencer, USA) توالی ژنوم ویروس تعیین شد. توالی به دست‌آمده با نرم افزار کروماس ویرایش شد و توالی به دست آمده با فرمت FASTA به نرم افزار BioEdit منتقل شدو توالی مورد نظر با توالی ژن رفرانس با مشخصات GQ183486 مقایسه گردید.

محاسبات آماری: برای تعیین توزیع آماری متغیرهای مورد نظر آزمون کولموگروف اسمیرنوف انجام شد. با توجه به نتایج آزمون‌های نان پارامتریک Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis and Wilcoxon انتخاب گردید و از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۱ استفاده گردید و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی کلیه شرکت کنندگان در طرح ۸/۰۳±۲/۲ سال بود. میانگین سنی برای گروه اوتیسم ۷/۱۴±۲/۴۲ و برای گروه کنترل ۸/۶۸±۱/۹۶ بود. اختلاف بین میانگین سنی شرکت کنندگان از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/05$). از بین ۱۰۷ کودک در گروه اوتیسم (۷۵/۷ درصد؛ ۸۱ نفر) مذکر و (۲۴/۳ درصد؛ ۲۶ نفر) مونث و این مقادیر برای گروه کنترل (۶۱/۲ درصد؛ ۹۰ نفر) مذکر به ازای (۳۸/۸ درصد؛ ۵۷

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]

نفر) مونث گزارش شد. از نظر آماری جنسیت در تیتر HBs-Ab تاثیرگذار نبود (جدول ۱، P >۰/۰۵).

در دو گروه HBs-Ag مشاهده نشد. در گروه اوتیسم (۶/۵ درصد؛ ۷ نفر) از کودکان آزمایش HBc-Ab مثبت گزارش گردید. در گروه کنترل این آزمایش برای تمامی کودکان منفی بود. بر اساس نتایج آزمایش مولکولی تنها یک نفر در گروه اوتیسم مثبت گزارش شد. مورد مثبت، کودک ۱۱ ساله با نتایج سرولوژی HBs-Ag و HBc-Ab منفی بود و تیتر HBs-Ab کودک ۱۰ mIU/mL بود. بر اساس نتایج تعیین توالی و مقایسه توالی ناحیه کد کننده HBs-Ag جهشی در آن ناحیه مشاهده نشد. خانواده کودکانی که نتیجه HBc-Ab مثبت داشتند و کودکی که آزمایش HBV-DNA مثبت داشت تلفنی فراخوان شدند و آزمایش HBs-Ag و HBc-Ab بر روی نمونه سرم افراد خانواده (پدر، مادر، خواهر، برادر) انجام شد. نتیجه آزمایش‌های فوق بر روی نمونه سرم اعضای خانواده منفی بود.

مقایسه تیتر HBs-Ab بین گروه اوتیسم و کنترل: در گروه اوتیسم (۴۹/۶ درصد) ۵۳ نفر و در گروه کنترل (۴۹/۶ درصد) ۷۳ نفر تیتر HBs-Ab کمتر از ۱۰mIU/mL داشتند. (۵۰/۴ درصد) ۵۴ نفردر گروه اوتیسم و (۵۰/۴ درصد) ۷۴ کودک در گروه کنترل تیتر HBs-Ab بیشتر از ۱۰ mIU/mL داشتند. (۱۴٪) ۱۵ نفر از کودکان گروه اوتیسم و (۱۵٪) ۲۲ نفر از گروه کنترل تیتر HBs-Ab بالاتر از ۱۰۰ mIU/mL داشتند (جدول ۱). میانگین HBs-Ab برای گروه اوتیسم ۴۲/۸±۳۷ mIU/mL و برای گروه کنترل mIU/mL ۴۷/۷±۹۸/۴ بود. بین دو گروه اوتیسم و کنترل از لحاظ میزان پایداری آنتی بادی چندین سال بعد از تزریق واکسن هپاتیت B بدو تولد اختلاف آماری مشاهده نشد (P >۰/۰۵، جدول ۱). بین تیتر HBs-Ab و شدت بیماری اوتیسم (خفیف، متوسط، شدید) ارتباطی مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

تزریق واکسن یادآور و اندازه‌گیری HBs-Ab: کودکانی که تیتر Hbs-Ab کمتر از ۱۰mIU/mL داشتند برای تزریق واکسن یادآور فراخوان شدند.

جدول ۱- تیتر و میانگین هندسی و تیتر HBs-Ab چندین سال بعد از تزریق واکسن هپاتیت Bدر بدو تولد و یک ماه بعد از تزریق واکسن یادآور در کودکان مبتلا به اوتیسم درمقایسه با گروه کنترل سالم

Group (n)	Age (years)	Gender		HBs-Ab GMT* Before vaccination (mIU/mL)	HBs-Ab Titer Pre Boost mIU/mL (%)			**Vaccinee (n)	HBs-Ab GMT After vaccination (mIU/mL)	HBs-Ab Titer Post Boost mIU/mL (%)		
		Female	Male		<10	10-100	>100			<10	10-100	>100
Autism 107	7.14±2.42	26 (24.3)	81 (75.7)	13.88	53 (49.6)	39 (36.4)	15 (14)	39	109.73	0	19 (48.7)	20 (51.3)
Control 147	8.68± 1.96	57 (38.8)	90 (61.2)	11.54	73 (49.6)	52 (35.4)	22 (15)	64	157.22	5 (7.8)	15 (23.4)	44 (68.8)
P-value	< 0.05	>0.05		>0.05					>0.05			

*GMT بیان کننده میانگین هندسی می باشد

** تعداد کودک که واکسن یادآور دریافت کردند

جدول ۲- مقایسه میانگین تیتر Hbs-Ab بین گروه اوتیسم و کنترل در رده سنی مختلف بعد از تزریق واکسن یادآور

Years	<5		5-10		>10	
Group	Autism	Control	Autism	Control	Autism	Control
Number(n)	9	1	20	35	10	28
HBs-Ab titer(Mean) Before vaccine administration(mIU/mL)	6.67 ± 0.76	4	5.2 ± 0.59	3.83 ± 0.433	7.2 ± 0.512	3.35 ± 0.46
Number	9	1	20	35	10	28
HBs-Ab titer(Mean) After vaccine administration(mIU/mL)	323.8 ± 122.9	55	271.8 ± 65.4	238 ± 35.1	98.4 ± 37.1	324.36 ± 45.7
P	<0.05	*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

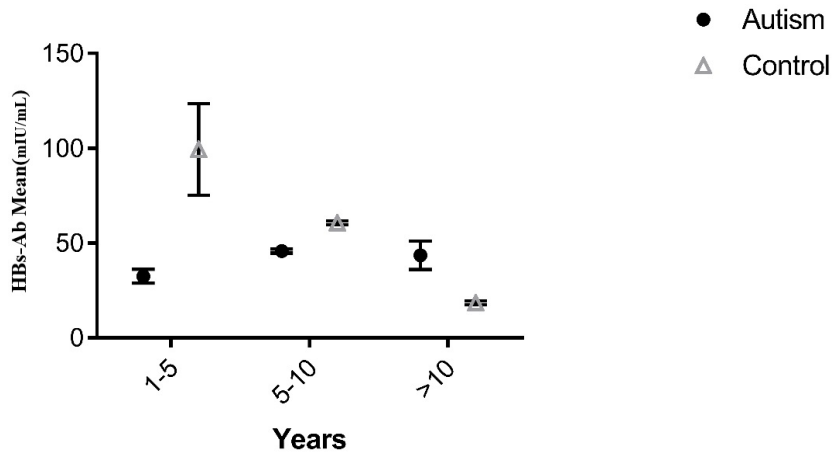
۰ در این رده سنی فقط یک کودک وجود داشت بررسی آماری انجام نشد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]

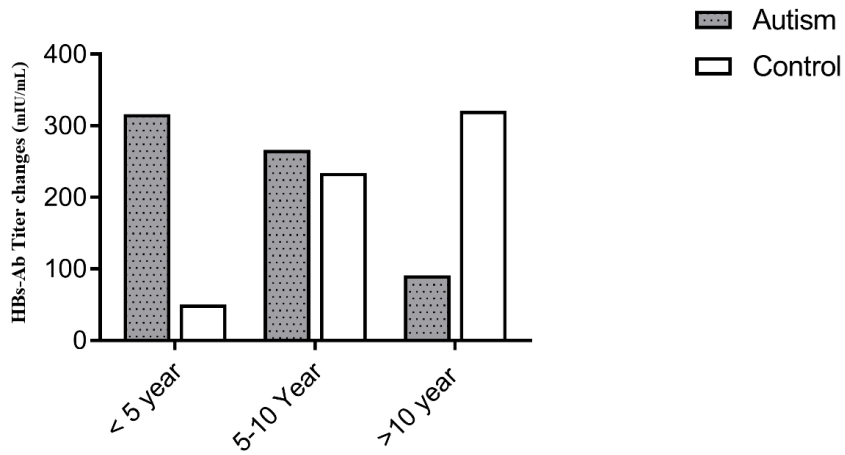
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]

والدین برخی از کودکان تمایلی برای ادامه همکاری نداشتند از اینرو به ۳۹ کودک مبتلا به اوتیسم و ۶۴ کودک در گروه کنترل یک دوز واکسن یادآور هپاتیت B تزریق شد (جدول ۱). بعد از ۴ هفته ۱۰۰٪ کودکان در گروه اوتیسم و ۹۲٪ کودکان در گروه کنترل افزایش چهار برابری در تیتر HBs-Ab گزارش گردید. در گروه اوتیسم (۵۱/۳ درصد) ۲۰ نفر و در گروه کنترل (۶۸/۸ درصد) ۴۴ نفر تیتر HBs-Ab به بالاتر از ۱۰۰mIU/mL افزایش یافت (جدول ۱). میانگین تیتر HBs-Ab چهار هفته بعد از تزریق واکسن هپاتیت B در گروه اوتیسم ۳۶/۸ mIU/mL±۲۳۹/۲۸۶ و در گروه کنترل ۹۲/۸mIU/mL±۲۷۲/۲۲۵ گزارش شد. بین دو گروه تفاوتی در خصوص افزایش تیتر HBs-Ab ملاحضه نشد. در گروه کنترل ۵ نفر از کودکان که بعد از تزریق واکسن کماکان تیتر HBs-Ab کمتر از ۱۰mIU/mL داشتند نوبت دوم واکسن هپاتیت B تزریق شد و یک ماه بعد همگی آنها تیتر HBs-Ab بالاتر از ۱۰ mIU/mL نشان دادند (جدول ۱).

برای پایش تیتر HBs-Ab در نمونه قبل و بعد کودکانی که واکسن یادآور هپاتیت B دریافت کردند آزمون ویلکاکسون انجام شد. در گروه کنترل میانگین هندسی HBs-Ab در نمونه قبل و بعد به ترتیب ۱۱/۵۴mIU/mL و ۱۵۷/۲۲ mIU/mL بود (P<۰/۰۵، جدول ۱) در گروه اوتیسم میانگین هندسی HBs-Ab در نمونه قبل و بعد به ترتیب ۱۳/۵۴ و ۱۰۹/۲۲ بود (P<۰/۰۵، جدول ۱). در هر دو گروه اختلاف بین نمونه قبل و بعد از لحاظ آماری معنی دار بود (P<۰/۰۵). بین افرادی که نتیجه HBc-Ab مثبت داشتند و آنهایی که نتیجه منفی داشتند افزایش تیتر HBs-Ab مشابه بود. سه نفر از هفت کودک مبتلا به اوتیسم که نتیجه HBc-Ab مثبت داشتند تیتر HBs-Ab کمتر از ۱۰ mIU/mL داشتند و مابقی تیتر HBs-Ab بالاتر از



شکل ۱- مقایسه کاهش تیتر HBs-Ab به موازات فزایش سن در دو گروه اوتیسم و کنترل چند سال بعد از تزریق واکسن هپاتیت B بدو تولد



شکل ۲- تغییرات تیتر HBs-Ab قبل و بعد از تزریق واکسن یادآور هپاتیت B در دو گروه اوتیسم و کنترل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]

mIU/mL ۱۰ داشتند.

کودکان مبتلا به اوتیسم و کنترل در سه رده سنی کمتر از ۵ سال، بین ۵ تا ۱۰ سال و بالاتر از ۱۰ سال طبقه‌بندی شدند. میانگین HBs-Ab بین این سه رده سنی در دو گروه تعیین شد. در گروه کنترل به موازات افزایش سن میانگین HBs-Ab بطور معنی‌دار کاهش یافته بود (P<۰/۰۵، شکل ۱). در گروه اوتیسم الگوی کاهش HBs-Ab به موازات افزایش سن معنی‌دار نبود (P<۰/۰۵) وشیب کاهش تیتر HBs-Ab نسبت به گروه کنترل ملایم تر بود (شکل ۱).

الگوی افزایش HBs-Ab متعاقب تزریق واکسن یادآور در رده سنی بین دو گروه متفاوت بود در گروه کنترل تفاوت از نظر اماری معنی دار بود (P<۰/۰۵). در گروه اوتیسم بهترین پاسخ به تزریق واکسن یادآور در رده سنی ۵ -۱۰ سال و در گروه کنترل بهترین پاسخ در رده سنی بالاتر از ۱۰ سال ثبت گردید. قابل توجه اینکه در گروه اوتیسم تمامی کودکان با نتیجه HBc-Ab مثبت در رده سنی ۱۰-۵ سال قرار داشتند.

جنسیت کودکان در میزان افزایش HBs-Ab و میانگین تیتر HBs-Ab بین دو گروه ازلحاظ آماری تاثیر گذار نبود (P>۰/۰۵). در نهایت بین شدت اختلال اوتیسم و پارامترهای تیتر HBs-Ab در گروه اوتیسم و کنترل و وجود HBc-Ab در گروه اوتیسم ارتباط آماری دیده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه به وضوح مشخص کرد در هر دو گروه اوتیسم و کنترل پاسخ به واکسن بدو تولد و واکسن یادآور هپاتیت B در هر دو گروه قابل مقایسه می‌باشد. بعلاوه بین شدت اختلال اوتیسم و پاسخ به واکسن هپاتیت B بدو تولد و یادآور ارتباط آماری مشاهد نشد.

در خصوص ارتباط بین واکسن و اوتیسم باور قدیمی وجود دارد که واکسیناسیون (به خصوص واکسن سه گانه سرخک، اوریون، سرخجه) یکی از علل ایجاد کننده اوتیسم معرفی شده است (۲۰، ۲۱). علاوه بر این نتایج مطالعات فراوانی بر وجود اختلال در عملکرد سیستم ایمنی افراد مبتلا به اختلال اوتیسم اشاره دارند که مرتبط با شدت اختلال اوتیسم در فرد مبتلا نیز می‌باشد (۱۲-۱۰، ۲۲، ۲۳). از اینرو فرضیه‌ایی که این مطالعه بر اساس آن صورت گرفت عدم پاسخ سیستم ایمنی کودکان مبتلا به اوتیسم به واکسن هپاتیت B بدو تولد و تزریق دوز یادآور واحتمال عدم ایجاد خاطره ایمنی علیه واکسن هپاتیت B می‌باشد. در خصوص پاسخ به واکسن هپاتیت B در کودکان مبتلا به اوتیسم تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده و این مطالعه اولین تحقیق در این خصوص می‌باشد.

در این مطالعه ۴۹/۶٪ کودکان در گروه اوتیسم و کنترل که چند سال قبل واکسن هپاتیت B بدو تولد دریافت کرده بودند تیتر HBs-Ab کمتر از mIU/mL ۱۰ داشتند. یک چالش مهم در خصوص تزریق واکسن هپاتیت B کاهش تیتر HBs-Ab به موازات افزایش سن به مقادیر غیر قابل سنجش می‌باشد (۲۴). مطالعات انجام شده در نواحی مختلف در خصوص کاهش تیتر HBs-Ab ۵-۱۰ سال بعد از تزریق واکسن گزارش شده است (۷-۵). در مطالعه متاآنالیز انجام شده درخصوص پاسخ کودکان ایرانی به تزریق واکسن هپاتیت B با افزاش سن بطور معنی‌دار کاهش تیتر آنتی‌بادی گزارش شده است (P= ۰/۰۰۱) (۲۵). خطر آلوده شدن به ویروس هپاتیت B در افرادی که به واکسن هپاتیت B پاسخ نداده‌اند وجود دارد (۷، ۲۶، ۲۷). گزارشاتی در خصوص آلوده شدن پرسنل کادر بهداشتی که به واکسن هپاتیت B پاسخ نداده اند به ویروس هپاتیت B ثبت شده است. تا امروز اطلاعاتی ثبت نشده است که ثابت کند بعد از افزایش قوی تیتر HBs-Ab بعد از تزریق واکسن و کاهش تیتر HBs-Ab به موازات افزایش سن فرد در خطر آلوده شدن با ویروس هپاتیت B قرار گرفته باشد (۲۸). پایش تیتر HBs-Ab قبل و ۴ هفته بعد از تزریق واکسن و افزایش معنی دار (P<۰/۰۵) بیش از چهار برابر در تیتر HBs-Ab وجود خاطره ایمنی و عملکرد صحیح سیستم ایمنی کودکان در قبال تزریق واکسن بدو تولد و یادآور نسبت به واکسن هپاتیت B در هر دو گروه را ثابت کرد. در مطالعه قبلی پاسخ به واکسن و وجود خاطره ایمنی در جمعیت عمومی ثابت شده است (۲۹، ۳۰).

یافته دیگر شیوع بالاتر HBc-Ab و OBI در گروه اوتیسم نسبت به کنترل بود. در گروه کنترل موردی از آلودگی به ویروس هپاتیت B مشاهد نشد. در مطالعات انجام شده در نواحی مختلف ایران که بر روی نمونه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]

سرمی اطفال در جمعیت عمومی انجام شده است شیوع HBc-Ab از صفر درصد تا ۷/۵٪ گزارش شده است (۳۳-۳۱). در مطالعه انجام شده جزایری و همکاران که به رروی نمونه سرمی ۱۲۰۰ کودک با استفاده ازکیت الایزا شاخص سرمی HBc-Ab گزارش نگردید (۳۴). کاهش تماس با ویروس هپاتیت B براساس نتیجه آزمایش HBc-Ab به دلیل اجرای موفقیت‌آمیز برنامه جامع واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B می‌باشد. با توجه به نتیجه منفی آزمایش HBc-Ab و HBs-Ag در اعضای خانواده کودکانی که از نظر شاخص HB-Ab مثبت بودند احتمال تماس و سرایت درون‌خانوادگی ویروس هپاتیت B در این کودکان منفی بود. با توجه به اینکه تمامی موارد HBc-Ab در رده سنی ۱۰-۵ سال قرار داشتند (سن آغاز فعالیت های اجتماعی کودک) به نظرمی‌رسد شیوع بالای این شاخص سرمی به‌دلیل تماس‌های نامشخص و کم اهمیت در خارج از محیط خانواده اتفاق افتاده است.

در گروه اوتیسم شیب نمودار کاهش تیتر HBs-Ab به موازات افزایش سن ملایم تر از گروه کنترل بود. همچنین شیب نمودار افزایش تیتر HBs-Ab در پاسخ به واکسن هپاتیت B به موزات افزایش سن کاهش یافت. الگوی افزایش تیتر HBs-Ab متعاقب تریق واکسن یادآور در دو گروه متفاوت بود. در مقایسه با کودکان در گروه کنترل، کودکان مبتلا به اوتیسم که در رده سنی ۱۰-۵ سال قرار داشتند بهترین پاسخ به واکسن را نشان دادند (بر اساس میانگین بالاتر تیتر HBs-Ab). الگوی متفاوت افزایش تیتر آنتی‌بادی در رده سنی مختلف کودکان اوتیسم با فرضیه وجود اختلال در سیستم ایمنی افراد مبتلا به اوتیسم همخوانی دارد. بر اساس نتایج حاصله عملکرد نا مناسب سیستم ایمنی کودکان مبتلا به اوتیسم در رده سنی ۱۰-۵ سال در پاسخ به واکسن یادآور تایید می‌شود (۳۵، ۳۶).

شکل ۲ به وضوح افزایش خطی تیتر HBs-Ab متعاقب تزریق واکسن هپاتیت B در گروه کنترل را نشان می‌دهد. در حالیکه در گروه اوتیسم نمودار تا رده سنی ۱۰-۵ سال افزایش و بعد ازاین رده سنی کاهش نشان می‌دهد.

بطور کلی پایداری HBs-Ab چندین سال بعد از دریافت واکسن بدو تولد در گروه اوتیسم بهتر از گروه کنترل بهتر بود. در خصوص وضعیت پاسخ سیستم ایمنی در گروه اوتیسم دو فرضیه می‌توان ارائه داد. اول اینکه سیستم ایمنی در پاسخ به تزریق واکسن با فزایش اینترفرون گاما و افزایش اینترلوکین ۱۲ باعث القای پاسخ ایمنی Th1 در فرد گیرنده واکسن می‌گردد. بر اساس مطالعات انجام شده سلول‌های تک هسته‌ایی خون محیطی در افرد مبتلا به اوتیسم حساسیت بالاتری برای سنتز اینترفرون گاما دارند (۳۷) همچنین مطالعات گسترده بر بالا بودن این اینترفرون در افراد مبتلا به اوتیسم در مقایسه با گروه کنترل سالم دارند (۱۵، ۲۳، ۳۸). دوم اینکه مطالعات بکله و همکاران (۳۹) عملکرد رده خاصی از لنفوسیت‌های کمکی تحت عنوان لنفوسیت‌های فولیکولار در موش‌های آلوده به ویروس هپاتیت B و هم چنین در افراد مبتلا به هپاتیت B مزمن بررسی نمودند. این رده سلولی متعاقب تحریک با HBs-Ag در شرایط آزمایشگاهی قادر به سنتز IL-2,4,21 و اینترفرون گاما می‌باشند. وانگ و همکاران (۴۰) نشان دادند که لنفوسیت‌های تنظیمی (Treg) با تولید TGF-β بامهارعملکرد لنفوسیت‌های فولیکولار باعث مهار پاسخ سیستم ایمنی به HBs-Ag می‌شود. مهار لنفوسیت‌های تنظیمی باعث احیای عملکرد لنفوسیت‌های فولیکولار شد. از اینرو در اختلال اوتیسم کاهش رده لنفوسیتی تنظیمی به خاطر کاهش اثر مهاری بر روی لنفوسیت‌های فولیکولار باعث ایجاد پاسخ ایمنی قوی‌تر نسبت گروه کنترل شده است (در گروه کنترل اثر مهاری لنفوسیتهای تنظیمی وجود نداشت) با این وجود یافتن علت اصلی تفاوت در شیب خط پاسخ به واکسن بین گروه اوتیسم وکنترل مستلزم تحقیقات بیشتر می‌باشد.

جمع بندی نتایج مطالعه نشان می‌دهد به‌رغم وجود گزارشات متعدد در خصوص وجود نقص در جنبه های مختلف سیستم ایمنی افراد مبتلا به اوتیسم (۹، ۱۱، ۱۲، ۱۵، ۲۳، ۴۱)، سیستم ایمنی کودکان مبتلا به اوتیسم مانند گروه کنترل در پاسخ به واکسن هپاتیت B بدو تولد و پاسخ به واکسن یادآور توانمند عمل نمود و با تزریق واکسن یادآور وجود خاطره ایمنی در کودکان (حتی در کودکانی که HBc-Ab مثبت بودند) اثبات گردید. افرادی که HBc-Ab مثبت هستند بخاطر ایجاد شدن خاطره ایمنی نسبت به ویروس هپاتیت B بهتر به واکسن هپاتیت B پاسخ دادند (۴۲، ۴۳).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]

در انجام مطالعه محدودیت‌های وجود داشت. مهم ترین آنها یکسان نبودن میانگین سنی کودکان مورد مطالعه بود که علت آن عدم دسترسی به جمعیت کودکان زیر ۵ سال در گروه کنترل بود. تلاش مجریان طرح برای متقاعد نمودن والدین مراکز پیش دبستانی برای مشارکت فرزندانشان در مطالعه بی‌ثمر بود. هرچند این وضعیت در تفسیر نتایج تاثیرگذار نبود. محدودیت دیگر تاثیر فاکتورهای دیگر بر نتایج حاصله بود از جمله وضعیت بالینی کودکان در زمان انجام طرح و مصرف داروهایی مانند نالتروکسان، کلوزاپین، داروهای ضدافسردگی و رسپیریدون در کودکان مبتلا به اوتیسم و بطبع تاثیر این داروها بر فعالیت سیستم ایمنی بود.

در خاتمه نتایج حاصله حاکی از این موضوع است که در ادامه استراتژی پیشگیری و کنترل انجام تحقیقات مستمر و پایش دوره‌ایی HBs-Ab توصیه می‌شود. در کودکان افزایش سن و آغاز فعالیت‌های اجتماعی و در سنین بالاتر شروع روابط جنسی و رفتار های مخاطره آمیز باعث افزایش خطر آلودگی با ویروس هپاتیت B می‌شود؛ بنابراین توصیه می‌شود سطح HBs-Ab تا زمان بلوغ بطور دوره‌ایی پایش شود تا در صورت افت تیتر HBs-Ab به موازات افزایش سن در صورت لزوم واکسن هپاتیت B تزریق گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از والدین کودکان مورد مطالعه و پرسنل مراکز نگهداری روزانه اختلالات نافذ رشد به آرا و خورشید علی الخصوص سرکار خانم هاله افقی و سرکار خانم آزاده طالبی و ریاست و پرسنل مدرسه درازون در شهرستان آمل به خصوص سرکار خانم عیدی‌پور تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2014;384(9959):2053-2063.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology,disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004;11:97-407.
3. Broderick A, Jonas MM. Hepatitis B in children. Semin Liver Dis; 2003.23(1):59-68.
4. Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. Hepatoma Res. 2016;2:163-86.
5. Lin Y, Chang M, Ni Y, Hsu H, Chen D. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. J Infect Dis. 2003;187(1):134-8.
6. Alfaleh FA, Alansari S, Aljeffri M, Almazrou Y, Shaffi A. Long-term protection of hepatitis B vaccine 18 years after vaccination. J Infect. 2008;57(5):404-9.
7. McMahon BJB, Petersen DL, Bulkow KM, Parkinson LR, Nainan O. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. Ann Intern Med. 2005;142(5): 333-41.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders -Autism and developmental disabilities monitoring network, United States, 2012, MMWR Surveill Summ. 2016;65(3):1-28.
9. Goines P, Water J.The Immune System's Role in the Biology of Autism. Curr Opin Neurol. 2010;23(2):111–7.
10. Onorea C, Careag M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology oF Atism. Brain Behave Immun. 2012;26(3):383–92.
11. Ashwood P, Wills S, de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. J Leukocyte Biol. July 2006;80:1-15.
12. Warren RP, Margaretten NC, Pace NC, Foster A. Immune Abnormalities in Patients with Autism. JADD. 1986;16(2):189-97.
13. Yonk LJ, Warren RP, Burger RA, Cole P, Odell JD, Warren WL, et al. CD4+ helper T cell depression in autism. Immunol Lett. 1990;25:341-5.
14. Warren RP, Foster A, Margaretten N. Reduced natural killer cell activity in autism. JAm Acad Child Adolesc Psychiatry. 1987;26:333-5.
15. Gupta S, Aggarwal S, Rashanravan B, Lee T. Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. Neuroim. 1998;85:106-9.
16. Ningan Xu, Lee X, Yan Zhong. Inflammatory Cytokines Potential Biomarkers of Immunologic Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. Hindawi Publish Corporat. 2015;20(15):1-10.
17. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. Brain Behav Immun. 2011;25(1):40-5.
18. American Psychiatric Association,The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5ed. 2013. Washington, DC.
19. Ghaziasadi A, Alavian SM, Norouzi,M, Fazeli Z, Jazayeri SM. Mutational Analysis of HBs Ag-Positive Mothers and Their Infected Children despite Immunoprophylaxis. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2013;12(4):352-60.
20. Gerber JS, Ashwood P. Vaccines and Autism:

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]

A Tale of Shifting Hypotheses. Clin Infect Dis. 2009;15(48,4):456-61.
21. Schultz ST. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism. Acta Neurobiol Exp. 2010;70:187-95.
22. Li X, Chauhn A, Shiekh, AM, Patil S, Chauhn V, Ji L, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. J Neuroimmunol. 2009;207(1-2):111-16.
23. Goines P, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment. Neurotoxicol Teratol. 2013;36:67-81.
24. Ahmed Said ZN, Abdelwahab KS. Induced immunity against hepatitis B virus. World J Hepatol. 2015;7(12):660-70.
25. Rezaee R, Aghcheli B, Poortahmasebi V, Qorbani M, Alavian SM, Jazayeri SM. Prevalence of National Responsiveness to HBV Vaccine After 22 Years of Iranian Expanded Program on Immunization (EPI): A Systematic Review and Meta-Analysis Study. Hepat Mon. 2015;15(5):1-8.
26. Hofmann F, Kralj N. Criteria for successful hepatitis B vaccination in adults, results of a case study. Infection. 2009;37(3):266-69.
27. Boot HJ, van der Waaij LA, Schirm J, Kallenberg CG, van Steenbergen J, Wolters B. Acute hepatitis B in a healthcare worker: a case report of genuine vaccination failure. J Hepatol. 2009;50(2): 426-31.
28. Rosenberg C, Flyvbjerg E, Erlandsen M, VorupJensen T. Age is an important determinant in humoral and T cell responses to immunization with hepatitis B surface antigen. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(7):1466-76.
29. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, NasseriMoghaddam S, Haghdoost AA, Ghalichi L, et al. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: A meta-analysis. Vaccine. 2010;28(3):623-31.
30. Poorolajal J, Mahmoodi M, Haghdoost A, Majdzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Ghalichi L, et al. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. Cochrane Data System Rev. 2010;11:1-25.
31. Ardakani A, Soltani B, Sharif MR, Moosavi GA, Khademian M. Evaluation of serum hepatitis B antibody level in vaccinated children after 14 years in Kashan, Iran. J Gorgan Uni Med Sci. 2012;14(3):104-8.
32. Kazemi A, Koosha A, Rafizadeh B, Mousavinasab N, Mahram M. Serum level of anti-hepatitis B surface antigen 6-8 years after hepatitis B vaccination at birth. East Mediterr Health J. 2008;14(4):960-65.
33. Jafarzadeh A, Montazerifar SJ. Persistence of anti-HBS antibody and immunological memory in children vaccinated with hepatitis b vaccine at birth. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2006;18(4):4-9.
34. Ghaziasadi A, Fakhari Z, Aghcheli B, Jazayeri SM. High prevalence of occult hepatitis infection (OBI) among healthy children and their parents in Alborz province, Iran; vertical OBI, myth or truth? Unpublished.
35. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, .Zimmerman-Bier B. Dysregulated Innate Immune Responses in Young Children with Autism Spectrum Disorders: Their Relationship to Gastrointestinal Symptoms and Dietary Intervention. Neuropsychobiology. 2005; 51:77-78.
36. Jyonouchi H, Geng L, Cushing-Ruby A. Quraishi H. Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study. J Neuroinflammation. 2008;5(52):1-14.
37. Kurose K, Akbar SK,Yamamoto M. Production of Antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) by murine hepatitis B virus carriers: neonatal tolerance versus antigen presentation by dendritic cells. Immunology.1997;92(4):494-500.
38. Masi A, Glozier N, Dale R, Guastella Aj. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. Neurosci. 2017;33(2):194-204.
39. Bekele Y, Yibeltal D, Bobosha K. T follicular helper cells and antibody response to Hepatitis B virus vaccine in HIV-1 infected children receiving ART. Sci Rep. 2017;7:1-11.
40. Wang X, Dong Q, Li Q. Dysregulated Response of Follicular Helper T Cells to Hepatitis B Surface Antigen Promotes HBV Persistence in Mice and Associates With Outcomes of Patients. Gastroenterology. 2018;158(8):2222-36.
41. Westover JB, Sweeten TL, Benson M, Bray-Ward P,Torres AR. Immune Dysfunction in Autism Spectrum Disorder, Autism - A Neurodeve - lopmental Journey from Genes to Behaviour, Dr. Valsamma Eapen (Ed.), ISBN:978-953-307-493-1, InTech, 2011. Available from: http: //www .intechopen. com books/autism-a-neurodevelop mental-journey-from-genes-to-behaviour/ immune-dysfunction-in-autism-spectrum-disord
42. Yao J, Ren W,Chen Y, Jiang Z, Shen L, Shan H, et al. Responses to hepatitis B vaccine in isolated anti-HBc positive adults. Hum Vaccines Immunother. 2016;12(7):1847-851.
43. Kabir A, Alavian SM, Faghihi Kashani AH, Keshvari M. Predicting response to HBV vaccination in people with positive anti-HBc but negative HBsAg and anti-HBs. Human Vaccines. 2014;4(5):379-83.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.9.10.6]