

## تعیین اثربخشی واکسیناسیون هیپاتیت B در افراد دارای آنتی بادی ضد HBc به تنهایی

دکتر علی کبیر<sup>۱</sup>، دکتر مریم کشوری<sup>۲</sup>، دکتر سید مؤید علویان<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> پژوهشگر، مؤسسه سلامت پژوهان نیکان، مرکز هیپاتیت تهران

<sup>۲</sup> پژوهشگر، سازمان انتقال خون تهران، پایگاه منطقه‌ای وصال شیرازی

<sup>۳</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای کبد و گوارش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...، مرکز هیپاتیت تهران

### چکیده

#### زمینه و هدف

در جامعه ما ۱/۳ درصد افراد، دارای آنتی بادی ضد HBc در سرم خود می‌باشند. هدف اصلی این مطالعه مشخص کردن میزان سروکانورژن آنتی بادی ضد HBs، پس از واکسیناسیون، در افرادی است که به صورت پایدار، تنها دارای آنتی بادی ضد HBc هستند.

#### روش بررسی

در این مطالعه نیمه تجربی، ۹۴ نفر از مراجعه‌کنندگان به سازمان انتقال خون تهران که تنها دارای آنتی بادی ضد HBc بودند، به روش غیراحتمالی آسان، طی سالهای ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳ مورد مطالعه قرار گرفتند. این افراد تحت واکسیناسیون هیپاتیت B نوترکیب در سه نوبت و به فاصله ۱ و ۶ ماه پس از تزریق اول قرار گرفتند. ایمنی زایی با تعیین تیتراژ HBsAb (بیشتر از ۱۰ mIU: ایمن) ارزیابی شد.

#### یافته‌ها

میزان پاسخ به واکسیناسیون هیپاتیت B پس از واکسیناسیون نوبت اول، دوم و سوم، به ترتیب ۲۷/۷٪، ۶۱/۷٪ و ۷۵/۵٪ بود. پاسخ کلی به واکسیناسیون در ۷۵ نفر (۷۹/۸٪) مشاهده شد. ۱۹ نفر (۲۰/۲٪) حتی پس از سه بار واکسیناسیون نیز دارای سطح ایمنی از anti-HBs در سرم خود نشدند. مثبت بودن آنتی بادی anti-HBe، وجود سابقه حجامت و سابقه قبلی مثبت بودن HBsAg، احتمال پاسخ به واکسیناسیون را به ترتیب به طور معنی داری ۶/۴ برابر ( $p=0/008$ )، ۳/۱ برابر ( $p=0/039$ ) و ۵/۶ برابر ( $p=0/002$ ) کاهش می‌داد.

#### نتیجه‌گیری

به طور کلی، اگرچه در مطالعات مختلف در مقایسه با مطالعه ما تفاوت‌هایی در میزان پاسخ به واکسیناسیون پس از تزریق اول، دوم و سوم دیده می‌شود، درصد پاسخ کلی به واکسیناسیون بسیار نزدیک به اکثر مطالعات مشابه است.

**کلید واژه:** هیپاتیت B، واکسن هیپاتیت B نوترکیب، ایمنی زایی، آنتی بادی پایدار ضد HBc به تنهایی

گوارش / دوره ۱۲، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۶، ۸۶-۹۱

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۲۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۶/۵/۳

تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۳

#### زمینه و هدف

عفونت با ویروس هیپاتیت B (HBV) یکی از شایعترین بیماریهای عفونی در جهان است. شیوع کلی ناقلین هیپاتیت B در نقاط مختلف جهان بسیار متفاوت است، به طوری که در مناطقی چون آسیای جنوب شرقی و چین شیوع بالا (۲۰-۱۰٪)، در مناطقی مانند کشورهای ناحیه مدیترانه، ژاپن، آسیای میانه و خاورمیانه شیوع متوسط (۷-۲٪) و در مناطقی چون ایالات متحده، کانادا، اروپای غربی و استرالیا شیوع

نویسنده مسئول: تهران، ستارخان، کوچه آقارحیمی، پلاک ۷۲، طبقه

دوم، کد پستی ۱۴۵۵۸۵۳۵۸۳

تلفن: ۶۶۵۱۶۹۹۵

E-mail: aikabir@yahoo.com

پایینی (کمتر از ۲٪) دارد. (۱)، شیوع HBsAg در ایران به عنوان یک

کشور خاورمیانه از ۱/۰۷٪ تا ۵٪ متفاوت است. (۲)

بر اساس تخمین سازمان بهداشت جهانی (WHO)، هم اکنون ۳۵۰

میلیون نفر در جهان ناقل مزمن هیپاتیت B می‌باشند. (۳)، عفونت مزمن

هیپاتیت B، ارتباط زیادی با پیشرفت آن به سمت هیپاتیت مزمن فعال،

سیروز و کارسینوم هیپاتوسلولر دارد. (۴-۵)

علی‌رغم در دسترس بودن واکسن مؤثر، هیپاتیت B هنوز هم یک

مشکل عمده بهداشتی است و چندصد میلیون ناقل، در سراسر جهان

وجود دارد. (۶)

بر اساس مطالعات انجام شده، ۱/۳ افراد جامعه در سرم خود آنتی بادی

ضد HBc (anti-HBc) دارند که نشانه تماس قبلی با ویروس هیپاتیت B

دقیق واکسیناسیون در پیشگیری از ابتلا به هپاتیت B در افرادی که به صورت پایدار، تنها دارای آنتی‌بادی ضد HBc هستند، پرداخته است. هدف اصلی این مطالعه مشخص کردن میزان سروکانورژن \*\*\*\* در آنتی‌بادی ضد HBs، پس از واکسیناسیون و تعیین عوامل مؤثر بر آن، در افرادی است که به صورت پایدار، تنها دارای آنتی‌بادی ضد HBc هستند.

### روش بررسی

در این مطالعه مداخله‌ای نیمه‌تجربی \*\*\*\*، مراجعه‌کنندگان به سازمان انتقال خون تهران (پایگاه منطقه‌ای وصال شیرازی) طی سالهای ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳ مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه‌گیری به روش غیراحتمالی از نوع آسان \*\*\*\* از بین افراد داوطلب دارای شرایط ورود صورت گرفت. حجم نمونه با پیش فرض  $\alpha=0.05$ ، درصد پاسخ به درمان معادل ۷۰٪، دقت مطلق مورد نظر در هر طرف این نسبت معادل ۰/۰۹۳ و با استفاده از فرمول برآورد یک نسبت، معادل ۹۴ نفر برآورد شد. داوطلبانی که فاقد HBsAg و آنتی‌بادی ضد HBs، HCV و HIV اما دارای آنتی‌بادی ضد HBc بودند، سابقه‌ای از واکسیناسیون هپاتیت B نداشتند، فاقد نقص ایمنی، پیوند اعضا، درمان سرکوب‌کننده ایمنی، هموفیلی، سابقه‌ای از جراحی، خالکوبی، همودیالیز، دریافت هر نوع فرآورده خونی و فرورفتن سوزن در پوست بودند و هیچ منع کاربردی برای واکسیناسیون نداشتند؛ تحت واکسیناسیون هپاتیت B نو ترکیب (Recombinant, CUBA, HANA) به مقدار یک سی‌سی در عضله دلتوئید، در سه نوبت و به فاصله ۱ و ۶ ماه پس از تزریق اول قرار گرفتند.

طی مصاحبه‌ای با این افراد، سابقه ابتلا به هپاتیت، زردی و بیماری کبدی در آنها و خانواده‌هایشان، عوامل خطر ساز ابتلا به هپاتیت B (حجامت، خالکوبی، تزریق خون، جراحی، خدمات دندانپزشکی، جنگ، تماس جنسی به جز همسر، اعتیاد تزریقی، ...) و متغیرهای دموگرافیک (سن، جنس، وضعیت تأهل، شغل، ...) آنها تعیین شد. در هر بار معاینه یک نمونه خون جهت تعیین ALT، AST، آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین، PT، پلاکت، WBC، هموگلوبین، HBsAg، anti-HBc و anti-HBe تهیه و به آزمایشگاه ارسال شد. آنتی‌بادی ضد HBs در کسانی که پس از دو نوبت تزریق واکسن، به آن پاسخ نداده بودند، ۱ و ۶ ماه پس از نوبت سوم نیز چک شد.

است. اکثر افرادی که تماس قبلی با ویروس داشته‌اند (مانند کسانی که از یک هپاتیت حاد B در گذشته بهبود یافته‌اند) در سرم خود anti-HBs نیز دارند. از آنجا که anti-HBc نسبت به anti-HBs پایدارتر است، گاهی با گذشت زمان، میزان anti-HBs افت می‌کند و جواب آن در نتایج آزمایشها منفی گزارش می‌شود. در این موارد، anti-HBc با یا بدون anti-HBc تنها نشان‌دهنده رد پای تماس قبلی با ویروس هپاتیت B است که در این حالت، مشکل تشخیصی با ناقل هپاتیت B دارای سطح پایین HBV DNA مطرح می‌شود. جهت افتراق این دو مورد، تزریق واکسن هپاتیت B و سپس بررسی مارکرهای سرولوژیک فوق کمک‌کننده خواهند بود. در مورد اول (تماس قبلی با ویروس و بهبودی از یک هپاتیت حاد B در گذشته) به دنبال تزریق اولین دوز واکسن، anti-HBs با تیترا بالا به سرعت در سرم پدیدار می‌گردد که به این حالت، پاسخ یادآور \* گفته می‌شود. اما در مورد دوم در افراد دارای HBsAg با تیترا پایین غیرقابل تشخیص توسط کیت‌های آزمایشگاهی تغییری در مارکرهای سرولوژیک ایجاد نمی‌شود. پس دسته دوم را همچنان باید ناقل ویروس به حساب آورد و به آنها توصیه کرد که از اهدای خون و عضو پرهیز کنند و نکات مربوط به پیشگیری از بیماری را در تماس با دیگران رعایت نمایند. البته سومین احتمال در افراد با anti-HBc به تنهایی \*\*، مثبت کاذب بودن این آزمایش است. اکثر این افراد نیز پس از تزریق سومین دوز واکسن، HBsAb مثبت در سرم پیدا می‌کنند.

به هر حال اهمیت بالینی افرادی که از بین مارکرهای هپاتیت، تنها دارای آنتی‌بادی ضد HBc هستند، همچنان مورد بحث است. علی‌رغم راههای حساس غربالگری HBsAg، همچنان موارد نادری از عفونت با ویروس هپاتیت B ناشی از انتقال خون مشاهده می‌شوند. آزمایشهای حساس تر PCR \*\*\*\* نشان داده‌اند که بعضی از افراد HBsAg منفی که دارای آنتی‌بادی ضد HBc هستند، به همانندسازی ویروس هپاتیت B ادامه می‌دهند. (۷)، بروز عفونت ویروسی هپاتیت B در بین دریافت‌کنندگان کبد از اهداکنندگان دارای آنتی‌بادی ضد HBc بین ۳۳٪ تا ۹۳٪ است. (۸-۱۲)

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که HBV DNA به کرات در مبتلایان به بیماری مزمن کبدی HBsAg-منفی که دارای آنتی‌بادی ضد HBc هستند، یافت شده است. (۱۳-۱۵)

اثر بخشی ایمنی‌زایی علیه ویروس هپاتیت B به طور قراردادی، به وسیله مارکرهای سرمی ویروسی (anti-HBs antibody, HBsAg) سنجیده می‌شود. به هر حال بعضی شواهد حاکی از آن می‌باشند که ژنوم ویروس هپاتیت B در سرم افراد HBsAg-منفی یا افراد دارای آنتی‌بادی ضد HBc، به وسیله PCR یافت شده است. (۱۶-۱۸)

اگرچه برنامه واکسیناسیون کشوری کودکان در ایران، موارد جدید ابتلا به عفونت HBV را کاهش داده است، هیچ مطالعه‌ای به بررسی اثر

\* anamnestic response

\*\* isolated anti-HBc

\*\*\* polymerase chain reaction

\*\*\*\* seroconversion

\*\*\*\*\* quasi-experimental

\*\*\*\*\* convenience

حجامت (۲۳/۷٪)، خالکوبی (۱۰/۸٪) و تزریق خون (۵/۴٪) از شایعترین عوامل خطر موجود در این افراد بودند.

درصد پاسخ به واکسیناسیون به ترتیب در ۶۱/۷٪، ۷۵/۵٪ افراد پس از بار اول، دوم و سوم واکسیناسیون مشاهده شد. افرادی که بعد از یک یا دو نوبت واکسیناسیون، پاسخ داده بودند، دیگر نوبت دوم یا سوم تزریق واکسن در آنها انجام نشد. به علت احتمال وجود پاسخ دیررس، شش ماه پس از اتمام واکسیناسیون نیز بررسی سرولوژیک صورت گرفت و مثبت شدن anti-HBs در ۴ نفر (۴/۳٪) مشاهده شد.

دو نفر، فقط یک بار، یکی در ماه دوم و دیگری در ماه هفتم دارای سطح قابل تشخیص (مثبت) HBsAg شدند، اما این مارکر در این دو فرد، در سایر ماهها منفی بود. پاسخ کلی به واکسیناسیون در ۷۵ نفر (۷۹/۸٪) مشاهده شد. ۱۹ نفر (۲۰/۲٪) حتی پس از سه بار واکسیناسیون نیز دارای سطح ایمنی از anti-HBs (بیشتر از ۱۰ mIU) در سرم خود نشدند. هیچ عارضه جانی در اثر تزریق واکسن پدید نیامد.

افرادی که به واکسیناسیون پاسخ داده بودند به طور معنی داری از نظر آماری جوانتر بودند (۴۲±۱/۵۷ در برابر ۵۰±۲/۸۲ سال،  $p=۰/۰۱۱$ ). در عین حال، شاخصهای عملکرد کبدی، شمارش کامل سلولی، جنسیت، وضعیت تأهل، شغل، سابقه بیماری کبدی در فرد یا خانواده اش، داشتن همسر HBsAg-مثبت و سایر عوامل خطر غیر از حجامت در افرادی که به واکسیناسیون پاسخ داده بودند با کسانی که پاسخ نداده بودند، تفاوتی از نظر آماری نداشت.

وجود سابقه حجامت، احتمال پاسخ به واکسیناسیون را به طور معنی داری به میزان ۳/۱ برابر کاهش می داد ( $p=۰/۰۳۹$ ). مثبت بودن آنتی بادی anti-HBe در ابتدای مطالعه نیز احتمال پاسخ به واکسیناسیون را ۶/۴ برابر کاهش می داد ( $p=۰/۰۰۸$ ). وجود سابقه مثبت بودن HBsAg در افرادی که هم اکنون از این نظر منفی هستند نیز به طور معنی داری ( $p=۰/۰۰۲$ ) احتمال پاسخ به واکسیناسیون را به میزان ۵/۶ برابر کم می کرد (جدول ۱).

در آنالیز رگرسیون از بین سه متغیر (سابقه قبلی مثبت بودن HBsAg، مثبت بودن آنتی بادی anti-HBe در ابتدای مطالعه و وجود سابقه حجامت)، سابقه مثبت بودن HBsAg، تنها متغیر پیش بینی کننده مستقل برای عدم پاسخ به واکسیناسیون محسوب شد که وجود چنین سابقه ای، احتمال عدم پاسخ را ۱۰/۷ برابر کرد ( $p=۰/۰۰۳$ ) و (۲/۲-۵۱/۸)  $OR=۱۰/۷$ .

با توجه به اینکه افرادی که به اولین یا دومین دوز پاسخ می دادند از مطالعه حذف می شدند و نیز درصد داده های از دست رفته (missing) در مورد متغیرهای مختلف متفاوت بود، از طرف دیگر، بعضی افرادی که

ایمنی زایی با تعیین تیتراژ HBsAb، ارزیابی گردید و مقدار ۱۰ mIU/ml یا بالاتر از آن محافظت کننده در نظر گرفته شد. کارایی ایمن سازی فعال، با تعیین درصد افراد HBsAg-مثبت و anti-HBs-مثبت ارزیابی شد.

برای تعیین عفونت HBV، HBsAg با استفاده از کیت های تجاری در دسترس (system, Organon Teknika, Holland) ELISA (Heapanostika HBsAg Uni-Form II microelisa بررسی گردید و برای نمونه های مثبت، آزمایش تکرار شد. آزمایشهای HBsAb (Italy) HBsAg (ETI-AB-AUK-3, DiaSorin, Italy) HBeAb، (ETI-AB-COREK ELISA (ETI-AB-EBK, DiaSorin, Italy) HBeAg، (ETI-EBK-2, DiaSorin, Italy) HBeAb انجام شدند. به منظور تعیین عفونت HCV به وسیله HCVAb، کیت های نسل سوم ELISA (ETI HCV K-3, DiaSorin, Spain) به کار گرفته شدند. از کیت های ELISA جهت مشخص کردن HIV-Ab (Genscreen HIV, Biso Rad, France) نیز استفاده شد.

در آنالیز داده ها، جهت مقایسه متغیرهای کمی از t-test و آنالیز واریانس یک طرفه و به منظور مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

برای تعیین متغیرهای مخدوش کننده و همچنین تعیین احتمال عدم پاسخ به واکسیناسیون و متغیرهای مؤثر در این پیش بینی از آنالیز رگرسیون لجستیک\* استفاده شد. از شاخص نسبت شانس\*\* با فاصله اطمینان ۹۵٪ نیز جهت بیان قدرت پیش بینی پاسخ به واکسیناسیون استفاده شد. در بررسی اختلافها و ارتباطها  $p<۰/۰۵$  معنی دار در نظر گرفته شد. جهت انجام تجزیه و تحلیل های فوق از نرم افزار SPSS 11.5 استفاده گردید.

محققین در تمام مراحل طرح به اصول اخلاقی اعلامیه هلسینکی (۱۹۷۵) پایبند بودند. هیچ روش خطرناک یا دارای عوارض نامشخصی به کار برده نشد. تمام شرکت کنندگان از اهداف مطالعه آگاه و داوطلب شرکت در این مطالعه بودند و برگه رضایت نامه را امضا کرده بودند.

## یافته ها

از ۹۴ داوطلبی که فقط anti-HBc-مثبت بودند، ۵۸ نفر (۶۱/۷٪) مرد و ۳۶ نفر (۳۸/۳٪) زن بودند. میانگین سنی این افراد ۴۳/۸±۲/۸۳ سال بود. ۷۳ نفر (۸۳٪) متأهل و ۱۵ نفر (۱۷٪) مجرد بودند. بیشترین مشاغل به ترتیب شامل خانه دار (۳۰ نفر، ۳۳٪)، آزاد (۲۵ نفر، ۲۷/۵٪)، کارمند (۱۱ نفر، ۱۲/۱٪) و بازنشسته و نظامی (هر کدام ۵ نفر، ۵/۵٪) بود.

۱۹ نفر (۲۰/۷٪) سابقه ابتلا به بیماریهای کبدی، ۱۴ نفر (۱۴/۹٪) سابقه مثبت بودن HBsAg، ۵۲ نفر (۵۵/۹٪) سابقه خانوادگی ابتلا به بیماریهای کبدی و ۲۲ نفر (۲۳/۴٪) سابقه مثبت بودن HBsAg در همسر داشتند. خدمات دندانپزشکی (۸۹/۲٪)، جراحی (۴۴/۶٪)،

\* wald forward logistic regression

\*\* odds ratio

جدول ۱: ارتباط سابقه حجامت، مثبت بودن آنتی بادی anti-HBe و سابقه مثبت بودن HBsAg با پاسخ به واکسیناسیون

OR (95% CI)*	پاسخ به واکسیناسیون	
	بله تعداد (درصد)	خیر تعداد (درصد)
۳/۱۱۷ (۱/۰۵۸-۹/۱۸۴)	۱۴ (۶۴٪)	۸ (۳۶٪)
۶/۳۶۴ (۱/۶۳۴-۲۴/۷۸۳)	۲۲ (۵۹٪)	۱۵ (۴۱٪)
۱۰/۲۵ (۲/۳۶۴-۴۴/۴۳۹)	۷ (۵۰٪)	۷ (۵۰٪)

\* نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪

در مراجعه دوم حضور نداشتند، در مراجعات بعدی حاضر نبودند و بعضی افرادی که در مراجعه دوم حضور داشتند، در مراجعات بعدی حضور نداشتند، تعیین تعداد داده‌های از دست رفته مشکل است. اما در مجموع، داده‌های مربوط به ۱۰ نفر از دست رفت.

### بحث

یافتن افرادی که دارای anti-HBc مثبت به تنهایی هستند، یعنی HBsAg و anti-HBs آنها منفی است، پدیده‌ای نسبتاً ناشایع است و علل مختلفی می‌تواند داشته باشد، مانند: ۱- دوره پنجره \* هپاتیت حاد، بین زمان از دست دادن HBsAg و ظهور anti-HBs، ۲- عفونت فعال با تیتراژ غیر قابل اندازه‌گیری HBsAg (low level HBV infection)، ۳- به دنبال بهبودی از یک هپاتیت حاد قبلی و ۴- مثبت کاذب بودن آزمایش (۱۹)، حال این سوال مطرح است که آیا پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B قادر به افتراق گروه دوم از سوم می‌باشد. مطالعه مک‌این‌تایر \* \* و همکاران نشان داده است که تعدادی از افراد با anti-HBc به تنهایی در فاصله دو هفته پس از تزریق واکسن تیتراژ بسیار بالای anti-HBs پیدا می‌کنند (۱۹)، این واکنش یک پاسخ یادآور محسوب می‌شود و نشانه تماس قبلی با ویروس (بهبودی از یک هپاتیت حاد B در گذشته) است. انتظار می‌رود کسانی که عفونت فعال با HBV در حضور HBsAg منفی دارند (low level HBV infection) پاسخی به واکسن ندهند (۱۹)، بدیهی است در اغلب کسانی که anti-HBc آنها به طور کاذب منفی شده است نیز anti-HBs پس از تزریق سومین دوز واکسن مثبت خواهد شد.

بر اساس نتایج مطالعه موزلی \* \* \* و همکاران، نشان داده شده است که بخشی از ۳۳ تا ۵۰ درصد از افرادی که به وسیله دریافت خون از افراد anti-HBs منفی به هپاتیت B مبتلا می‌شوند، به وسیله غربالگری از نظر anti-HBc قابل پیشگیری می‌باشند (۲۰).

در مطالعه‌ای، ۱۴ نفر از ۴۱ نفری (۳۴٪) که قبلاً دارای سطح ایمنی anti-HBs پایینی (پایین‌تر از ۱۰ SRU's) بودند و ۳ نفر از ۵۰ نفری (۶٪) که anti-HBs آنها منفی بود به واکسن پاسخ داده بودند و anti-HBs آنها بیشتر از ۱۰ SRU's شده بود. از کسانی که سه دوز واکسن را دریافت کرده ولی پاسخ یادآوری‌کننده \* \* \* \* \* را نشان نداده بودند، ۶۳ نفر از ۸۰ نفر (۷۸٪) دارای سطح anti-HBs بالاتر از ۱۰ SRU's شدند (۲۱). در مطالعه حاضر، پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B (تعداد و درصد افراد anti-HBs مثبت) پس از واکسیناسیون نوبت اول در ۲۶ نفر (۲۷٪)، پس از واکسیناسیون نوبت دوم در ۳۲ نفر (۳۴٪) و پس از واکسیناسیون نوبت سوم در ۱۳ نفر (۱۳٪) به دست آمد و پاسخ دیررس، یعنی شش ماه پس از آخرین نوبت واکسیناسیون نیز در ۴ نفر (۴٪) مشاهده شد.

پاسخ کلی به واکسیناسیون در ۷۵ نفر (۷۹٪) مشاهده شد. ۱۹ نفر (۲۰٪) حتی پس از سه بار واکسیناسیون نیز دارای سطح ایمنی از anti-HBs (بیشتر از ۱۰ mIU) در سرم خود نشدند. در مطالعه‌ای مشابه در چین ۵۶٪ پاسخ اولیه به صورت ظهور anti-HBs و ۱۶٪ پاسخ ثانویه یا یادآوری به دست آمد و ۲۸٪ حتی پس از ۴ دوز واکسن، سطح قابل اندازه‌گیری از anti-HBs نداشتند (۲۲). در مطالعه‌ای که به تازگی در کره انجام شده است، پاسخ ایمنی به واکسیناسیون هپاتیت B یک ماه بعد از واکسیناسیون اول و سوم (ماه ۱ و ۳) به ترتیب در ۷۰/۶٪ و ۷۰/۶٪ در گروه anti-HBc مثبت به تنهایی (مورد) و نیز ۳۴/۴٪ و ۸۱/۲٪ در گروه سرم-منفی (شاهد) ایجاد شد. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بعد از نوبت اول واکسیناسیون وجود داشت ولی این اختلاف بعد از نوبت سوم معنی‌دار نبود. در گروه anti-HBc مثبت به تنهایی (مورد) و گروه شاهد، درصد پاسخ اولیه، یادآوری شده و افراد بدون پاسخ به ترتیب: صفر در برابر ۴۶/۹٪، ۵۵/۹٪ در برابر ۶/۳٪ و ۲۹/۴٪ در برابر ۱۸/۸٪ بود (۲۳)، پاسخ به چهار دوز واکسن در مطالعه مشابه دیگری توسط کوه \* \* \* \* \* و همکاران، ۹۶٪ در گروه anti-HBc مثبت به تنهایی (مورد) و ۹۶٪ در گروه سرم-منفی (شاهد) بود. اما به هر حال در آن مطالعه میانگین تیتراژ anti-HBs در گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه مورد بود (۲۴)، در مطالعه چان \* \* \* \* \* و همکاران درصد عدم پاسخ ۹/۷٪ بود (۲۵).

\* window period  
 \*\* McIntyer  
 \*\*\* Mosley  
 \*\*\*\* booster  
 \*\*\*\*\* Koh  
 \*\*\*\*\* Chan

anti-HBc در این افراد، مثبت واقعی بوده است. با توجه به اینکه تعدادی از این افراد دارای عفونت فعال بودند، به واکسن پاسخ ندادند. از طرف دیگر منفی بودن هر سه عامل مذکور احتمال مثبت کاذب شدن anti-HBc را افزایش داد و کسانی که هر سه عامل در ایشان منفی بود پاسخ بهتری به واکسن دادند.

به طور کلی، اگرچه در مطالعات مختلف در مقایسه با مطالعه ما تفاوت‌هایی در میزان پاسخ به واکسیناسیون پس از تزریق اول، دوم و سوم دیده می‌شود (معمولاً میزان پاسخ در مطالعات دیگر از مطالعه ما بیشتر است) ولی درصد پاسخ کلی به واکسیناسیون در مطالعه ما بسیار نزدیک به اکثر مطالعات مشابه ذکر شده است.

### نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بالای افراد دارای anti-HBc مثبت در کشور و پاسخ نسبتاً مناسب آنها به واکسیناسیون هپاتیت B، واکسیناسیون این افراد (به هر نحوه که غربالگری شده باشند) توصیه می‌شود. توصیه به انجام و یا عدم انجام غربالگری این افراد نیاز به مطالعات cost effective analysis دارد و از توانایی این مطالعه خارج است.

در مطالعه‌ای مشابه توسط یورال\* و همکاران که اخیراً انجام شده، پاسخ ایمنی به واکسیناسیون هپاتیت B در ۴۸ فرد دارای anti-HBc به تنهایی به طور پایدار، با ۵۰ فرد سالم سرم-منفی از نظر HBsAg، anti-HBs و anti-HBc مورد مقایسه قرار گرفته است. به این افراد سه دوز واکسن هپاتیت B در ماه‌های ۰، ۱ و ۲ تزریق شد. در این مطالعه، پاسخ به ترتیب در ۵۰٪، ۶۸٪ و ۸۹٪ افراد پس از بار اول، دوم و سوم واکسیناسیون مشاهده شد و اختلاف معنی داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت. (۲۶)، این اعداد در مطالعه ما ۲۷٪، ۶۱٪ و ۷۵٪ و در ترکیه ۴۸٪، ۶۳٪ و ۹۰٪ درصد بود. (۲۷)

در مطالعات مشابه نیز، اکثر افراد، پاسخ آنتی‌بادی اولیه‌ای به تزریق سه دوز واکسن داده‌اند. (۲۱، ۲۸)

در مطالعه حاضر حدود ۲۰٪ از افراد پاسخی به واکسن ندادند. این نکته می‌تواند نشانه یک عفونت فعال مخفی (level HBV infection low) در این افراد باشد. پایدار نبودن HBsAg مثبت در ۲ نفری که یک بار در طول مطالعه دارای سطح قابل تشخیص HBsAg شدند، می‌تواند نشان‌دهنده وضعیت HBsAg با تیتراژ پایین غیرقابل تشخیص توسط کیت‌های آزمایشگاهی باشد.

در مطالعه ما وجود سابقه حجامت، مثبت بودن anti-HBe و سابقه مثبت بودن HBsAg، پیش‌بینی‌کننده عدم پاسخ به واکسیناسیون بود. در واقع تمام عوامل ذکر شده پیشنهادکننده این نکته هستند که

\* Ural

## References

- World Health Organization. Geographic pattern of hepatitis B prevalence, 1997. Available from: URL: <http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htims/hepbprev.htm>
- Zali MR, Mohammad K, Farhadi A, Masjedi MR, Zargar A, Nowroozi A. Epidemiology of hepatitis B in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 1996; 2(2): 290-8.
- World Health Organization. Hepatitis B. Fact sheet WHO/224, Revised October 2000. Available from: URL: <http://www.who.int/inf-fs/fact204.html>
- Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990; 99: 805-10.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-33.
- Brook MG. Sexual transmission and prevention of the hepatitis viruses A-E and G. *Sex Transm Infect* 1998; 74: 395-8.
- Scully LJ, Sung H, Pennie R, Gill P. Detection of hepatitis B virus DNA in the serum of canadian hepatitis B surface antigen negative, anti-HBc positive individuals, using the polymerase chain reaction. *Journal of Medical Virology* 1994; 44: 293-7.
- Roche B, Samuel D, Gigou M, Feray C, Viroit V, Schmetts L, et al. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1997; 26: 517-26.
- Chazouilleres O, Mamish D, Kim M, Carey K, Ferrell L, Roberts JP, et al. "Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet* 1994; 343: 142-6.
- Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997; 113: 1668-74.
- De Feo TM, Poli F, Mozzi F, Moretti MP, Scalomogna M. Collaborative Kidney, Liver and Heart North Italy Transplant Program Study Groups. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBc positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *Transplant Proc* 2005; 37: 1238-9.
- De Villa VH, Chen YS, Chen CL. Hepatitis B core antibody-positive grafts: recipient's risk. *Transplantation* 2003; 75(3 Suppl): S49-53.



13. Zhang YY, Hansson BG, Kuo LS, Widell A, Nordenfelt E. Hepatitis B virus DNA in serum and liver is commonly found in Chinese patients with chronic liver disease despite the presence of antibodies to HBsAg. *Hepatology* 1993; 17: 538-44.
14. Jurinke C, Zollner B, Feucht HH, van den Boom D, Jacob A, Polywka S, *et al.* Application of nested PCR and mass spectrometry for DNA-based virus detection: HBV-DNA detected in the majority of isolated anti-HBc positive sera. *Genet Anal* 1998; 14: 97-102.
15. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, *et al.* Frequent presence of HBV in the sera of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. *Transfusion* 2001; 41: 1093-9.
16. Brechot C, Degos F, Lugassy C, Thiers V, Zafrani S, Franco D, *et al.* Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985; 312: 270-6.
17. Kuhns M, McNamara A, Mason A, Campbell C, Perrillo R. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992; 103: 1649-56.
18. Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, Waggoner JG, Hoofnagle JH. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18: 1313-8.
19. McIntyre A, Nimmo GR, Wood GM, Tinniswood RD, Kerlin P. Isolated hepatitis B core antibody--can response to hepatitis B vaccine help elucidate the cause? *Aust N Z J Med* 1992; 22: 19-22.
20. Mosley JW, Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, Mimms LT, Solomon LR, *et al.* Donor screening for antibody to hepatitis B core antigen and hepatitis B virus infection in transfusion recipients. *Transfusion* 1995; 35: 5-12.
21. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Kellerman-Douglas A, *et al.* Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1992; 103: 590-4.
22. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988; 8: 766-70.
23. Koh HJ, Kim SD, Choi JH, Kim SR, Lee JS. A study of immune response to hepatitis B vaccine & HBV DNA in isolated anti-HBc positive subjects. *J Prev Med Pub Health* 2005; 38: 170-4.
24. Chan CY, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Hepatitis B vaccination alone is not adequate for the categorizing of adult subjects with isolated anti-HBc. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 192-7.
25. Coz Yataco A, Lozano Miranda A, Samalvides Cuba F, Antunez de Mayolo Ramis E. Significance of the "isolated anti-HBc" serological pattern determined by the serological response to the vaccination against Hepatitis B. *Rev Gastroenterol Peru* 2005; 25: 254-8.
26. Ural O, Findik D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 2001; 43: 187-90.
27. Zhu Q, Lu Q, Xiong S, Yu H, Duan S. Hepatitis B virus S gene mutants in infants infected despite immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 352-4.
28. Silva AE, McMahon BJ, Parkinson AJ, Sjogren MH, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Hepatitis B virus DNA in persons with isolated antibody to hepatitis B core antigen who subsequently received hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 895-7.

## Effect of Vaccination Against Hepatitis B in Cases with Isolated Anti-HBc

### ABSTRACT

**Background:** 1.3% of people in Iran are positive for anti-HBc antibody. The objective of this study is to determine the rate of seroconversion in those with persistent isolated anti-HBc after vaccination.

**Materials and Methods:** In a quasi-experimental study, 94 persons with isolated anti-HBc antibody who were referred to Tehran Blood Transfusion Organization between 2002 and 2004 were selected through a convenient sampling. They were given recombinant hepatitis B vaccine on 0, 1 and 6 months. Immunization was defined by anti-HBs antibody titer  $\geq 10$  mIU/mL, 1-2 months after administration of the last dose.

**Results:** Response to HB vaccination consisted of 28%, 62% and 76% after each injection, respectively. The total response rate was 80% (n=75). Nineteen (20%) persons were negative for anti-HBs even after three doses of HB vaccination. Factors associated with decreased response to vaccination were positive anti-HBe (OR=6.4, P=0.008), history of bloodletting (OR=3.1, P=0.039) and prior history of being HBsAg positive (OR=5.6, P=0.002).

**Conclusion:** Although there were some differences between the response rates after each vaccine injections observed in our study and similar ones, the total response was nearly the same. *Govaresh/ Vol. 12, No. 2, Summer 2007; 86-91*

**Keywords:** Hepatitis B, Recombinant hepatitis B vaccine, Immunogenicity, Persistent isolated anti-HBc

#### Kabir A

Nikan Health Researchers  
Institute; Tehran Hepatitis  
Center, Tehran, Iran

#### Keshvari M

Blood Transfusion Research  
Center, Tehran, Iran

#### Alavian SM

Gastrointestinal and Liver  
Research Center, Baqiyatallah  
University of Medical  
Sciences; Tehran Hepatitis  
Center, Tehran, Iran

#### Corresponding Author:

Ali Kabir, Nikan Health  
Researchers Institute, Unit 9,  
No. 1, 3rd floor, 3rd Bahar  
Alley, Ashrafi Isfahani  
Highway, Poonak Square,  
Tehran, Iran.

Tel: +98 21 66516995,  
+98 21 44468645

Fax: +98 21 44476796

E-mail: aikabir@yahoo.com