

همراهی ایمن سازی فعال و غیرفعال در پیشگیری از انتقال عمودی حین تولد ویروس هپاتیت B در کودکان متولد شده از مادران HBsAg مثبت

دکتر رضا ملک‌زاده^۱، دکتر سیدمؤید علویان^{۲*}، دکتر علی کبیر^۳، دکتر نوید آهنچی^۳

^۱استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲دانشیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) - مرکز هپاتیت تهران

^۳پژوهشگر، مرکز هپاتیت تهران

خلاصه

مقدمه

پیشگیری از عفونت ویروس هپاتیت B در کودکان، به منظور پیشگیری از ابتلا به سیروز و سرطان سلول کبدی در مراحل بعدی زندگی ضروری است. علی‌رغم در دسترس بودن واکسن مؤثر هپاتیت B هنوز هم یک معضل عمده بهداشتی به شمار می‌رود. هدف از انجام این مطالعه، مشخص نمودن تأثیر ایمن سازی فعال و غیرفعال، جهت پیشگیری از انتقال عمودی حین تولد هپاتیت B در ایران است.

مواد و روشها

در این مطالعه آینده‌نگر با شاهد های گذشته‌نگر، ۸۲۳ فرزند متعلق به مادران HBsAg مثبت بررسی شدند. از این تعداد، ۶۳۷ مورد واکسن و ایمونوگلوبولین دریافت نکرده بودند؛ ۱۲۵ نفر فقط واکسن گرفته بودند و به ۶۰ نوزاد هم واکسن و هم ایمونوگلوبولین تجویز شده بود.

نتایج

شیوع HBsAg در کسانی که واکسن و ایمونوگلوبولین دریافت نکرده بودند و بالای ۱۶ سال سن داشتند (گروه ۱A)، مساوی یا کمتر از ۱۶ سال بودند (گروه ۱B)، فقط واکسن زده بودند (گروه ۲) و مواردی که هم واکسن و هم ایمونوگلوبولین گرفته بودند (گروه ۳) به ترتیب ۱/۵۶٪، ۳/۴۰٪، ۶/۱۲٪ و ۳/۳٪ بود. شیوع HBsAb با سیر نزولی قابل توجه در گروهها به ترتیب زیر به دست آمد: گروه ۳ (۸۵/۷٪)، گروه ۲ (۶۸/۸٪)، گروه ۱B (۳۳/۳٪) و گروه ۱A (۲۱/۸٪).

نتیجه‌گیری

افزودن ایمونوگلوبولین به واکسن در مقایسه با استفاده از واکسن به تنهایی به میزان قابل توجهی محافظت در برابر عفونت ویروس هپاتیت B را افزایش می‌دهد. بعد از سالها تمرکز بر روش انتقال عمودی (از طریق جفت) و اجرای راهکارهایی چون تزریق واکسن و ایمونوگلوبولین به نوزادان مادران HBsAg مثبت، اکنون باید توجه بیشتری را به راههای انتقال افقی (از طریق سایر افراد) در ایران مبذول داریم. گوارش، ۱۳۸۳؛ سال نهم: ۷-۱۸۱

واژه‌های کلیدی: هپاتیت B، واکسن هپاتیت B، نوترکیب، ایمن‌زایی، ایمونوگلوبولین هپاتیت B

مقدمه

جهان بسیار متفاوت است، به طوری که در مناطقی چون آسیای جنوب شرقی و چین شیوع بالا (۲۰-۱۰٪)، در نقاطی مانند کشورهای ناحیه مدیترانه، ژاپن، آسیای میانه و خاورمیانه شیوع متوسط (۷-۲٪) و در نواحی چون ایالات متحده، کانادا، اروپای غربی و استرالیا شیوع پایینی (کمتر از ۲٪) دارد^(۱). شیوع HBsAg در ایران به‌عنوان یک کشور خاورمیانه از ۱/۰۷٪ تا ۵٪ متفاوت است^(۲). بر اساس تخمین سازمان بهداشت جهانی (WHO)، هم اکنون

عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) یکی از شایعترین بیماریهای عفونی در جهان است. شیوع کلی ناقلین هپاتیت B در نقاط مختلف

*نویسنده مسئول: دکتر سیدمؤید علویان - تهران، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، دانشکده پزشکی
تلفن و نامبر: ۸۸۰۵۵۷۵۲

E-mail: manager@iranhepgroup.info

را در کودکانی که واکسن را با یا بدون ایمونوگلوبولین دریافت کرده بودند مقایسه کردیم و علاوه بر آن نتایج فوق با سایر افراد خانواده که واکسن و ایمونوگلوبولین نگرفته بودند مقایسه شدند.

مواد و روشها

(۱) مداخله: واکسن نو ترکیب هپاتیت B در ایران در دسترس و مورد استفاده متداول است. واکسن معمولاً در سه دوز ۱۰ میکروگرمی تجویز می‌شود. نخستین دوز آن به صورت داخل عضلانی در سمت راست عضله چهار سر ران و طی ۲۴ ساعت اول تولد تزریق می‌گردد. دوزهای بعدی نیز در روزهای ۴۵ و ۲۷۰ بعد از تولد و بر اساس برنامه واکسیناسیون کشوری انجام می‌گیرد. بر طبق این برنامه واکسن هپاتیت B از فروردین ماه ۱۳۷۱ به بعد برای همه نوزادان متولد شده، بدون توجه به وضعیت HBsAg در مادران تلقیح شده است. ایمونوگلوبولین هپاتیت B (HBIG) با دوز ۱۰۰ میکروگرمی به صورت داخل عضلانی در سمت چپ عضله چهار سر ران در ۲۴ ساعت اول تولد در صورتی که مادر HBsAg مثبت باشد تزریق می‌شود. در صورتی که مادر HBeAg منفی باشد فقط یک بار و در نوزادان مادران HBeAg مثبت دو بار و به فاصله یک ماه بعد از نوبت اول تجویز می‌گردد.

(۲) جمعیت مورد مطالعه: در این مطالعه آینده‌نگر با شاهد های گذشته نگر که در فاصله زمانی آبان ماه ۱۳۸۰ لغایت آذر ماه ۱۳۸۲ انجام گرفت، کارایی واکسن هپاتیت B با و بدون ایمونوگلوبولین ارزیابی شد. بدین منظور سه گروه زیر با هم مقایسه شدند:

۱- کودکان متولد شده قبل از فروردین ماه ۱۳۷۱ که واکسن و ایمونوگلوبولین نگرفته بودند.

۲- کودکان متولد شده بعد از فروردین ماه ۱۳۷۱ که بر اساس برنامه کشوری واکسن را دریافت کرده بودند، اما به علت عدم آگاهی از وضعیت HBsAg مادر، ایمونوگلوبولین نگرفته بودند.

۳- کودکان متولد شده بعد از فروردین ماه ۱۳۷۱ که هم واکسن و هم ایمونوگلوبولین دریافت کرده بودند.

در حقیقت گروه اول و دوم شاهد های ما و گروه سوم موردهایمان بودند. همه افراد مورد مطالعه از مراجعه‌کنندگان به مرکز هپاتیت تهران که یک درمانگاه ارجاعی است انتخاب شده بودند. در این مطالعه، ۸۲۳ نفر از ۲۶۴ خانواده ارزیابی شدند. همه آنها از مادر HBsAg مثبت متولد شده بودند. ۶۳۷ مورد (۷۷/۵٪) از آنها واکسن و ایمونوگلوبولین دریافت نکرده بودند. ۱۲۵ نفر (۱۵/۲٪) از آنان، فقط واکسن گرفته بودند و ۶۰ مورد (۷/۳٪) باقیمانده هم نوزادانی بودند که به آنها واکسن و ایمونوگلوبولین را توأمان تجویز

۳۵۰ میلیون نفر در جهان ناقل مزمن هپاتیت B هستند^(۳). عفونت مزمن هپاتیت B، ارتباط زیادی با پیشرفت آن به سمت هپاتیت مزمن فعال، سیروز و سرطان سلول کبدی دارد^(۴-۵). میزان تبدیل عفونت حاد به مزمن، به طور معکوس با سن ابتلا مرتبط است، به نحوی که ۵٪ از بزرگسالان، ۲۰٪ نوجوانان و ۹۰٪ نوزادان به نوع مزمن بیماری مبتلا می‌شوند^(۶). بنابراین با پیشگیری از ابتلا به عفونت هپاتیت B در نوزادان، می‌توان انتظار داشت میزان بروز بیماریهای کبدی شدید کاهش یابد.

بیشترین راه انتقال HBV بر اساس شیوع آن متفاوت است. در مناطق با شیوع بالا، انتقال از طریق جفت راه اصلی ابتلا است؛ در حالی که در نواحی کم شیوع، تماس جنسی و تزریق وریدی، مهمترین راههای انتقال بیماری می‌باشند^(۷).

علی‌رغم در دسترس بودن واکسن مؤثر، هپاتیت B هنوز هم یک مشکل عمده بهداشتی است و در سراسر جهان، چند صد میلیون نفر ناقل، بیماری وجود دارد^(۸). عفونت در مناطق پر شیوع، به جهت انتقال توأم عمودی (از طریق جفت) و افقی (از سایر افراد) در اوایل زندگی رخ می‌دهد^(۹). نتایج واکسیناسیون هپاتیت B، ممکن است در کشورهای مختلف (بر اساس میزان شیوع مهمترین راههای انتقال، سن ابتلا و منابع در دسترس سیستم بهداشتی) متفاوت باشد^(۱۰). در برخی کشورها، میزان بالایی از اثر محافظت‌کننده واکسن در برابر هپاتیت B بدون استفاده توأم از ایمونوگلوبولین در کودکان مادران HBsAg مثبت گزارش شده است^(۱۱-۱۳). در کنار آن، نتایج برخی مطالعات انجام شده در تایوان و هنگ‌کنگ نشان می‌دهند که اثر محافظت‌کننده واکسن به تنهایی به میزان قابل توجهی کم است، به‌ویژه زمانی که مادر HBeAg مثبت باشد^(۱۴-۱۵). تأثیر ایمن‌سازی فعال (واکسن) همراه با ایمن‌سازی غیر فعال (ایمونوگلوبولین) ۹۵٪ و بدون آن ۸۰-۷۵٪ است^(۱۴-۱۶).

برنامه واکسیناسیون کشوری کودکان، موارد جدید ابتلا به عفونت HBV را کاهش داده است؛ اما هیچ مطالعه‌ای که اثر دقیق آن در پیشگیری از انتقال عفونت از مادر به کودک را در ایران بررسی کرده باشد در دست نیست. علاوه بر این در سالیان اخیر، به همه نوزادان متولد شده از مادران شناخته شده HBsAg مثبت، ایمونوگلوبولین تجویز گردیده، ولی متأسفانه غربالگری زنان حامله برای شاخصهای سرولوژیک HBV به صورت متداول انجام نشده است. بنابراین در تلاش برای مشخص نمودن اثرات ایمن‌سازی فعال و غیر فعال در پیشگیری از انتقال حوالی تولد HBV در ایران، بر آن شدیم تا مطالعه‌ای را به صورت آینده‌نگر بر روی زنان حامله مراجعه‌کننده به مرکز هپاتیت تهران انجام دهیم. در این مطالعه میزان عفونت HBV

۷) **ملاحظات اخلاقی:** طراحی پژوهش، مطابق با اصول اخلاقی اعلامیه هلسینکی (۱۹۷۵) است و همه افراد بالای ۱۶ سال یا والدین آنها، برگه رضایت نامه را امضا کردند.

نتایج

به منظور حذف اثر مخدوش کننده تماس جنسی، افرادی را که واکسن و ایمونوگلوبولین دریافت نکرده بودند به دو گروه کمتر و بیشتر از ۱۶ سال تقسیم نمودیم. بنابراین چهار گروه به وجود آمد که ویژگی های آنها در جدول ۱ مقایسه شده اند. آزمایش HCV Ab و HIV Ab در همه مادران و فرزندان آنها منفی بود. مقایسه شیوع HBsAb, HBsAg, HBeAg و HbCAb, HBsAg در افراد بالای ۱۶ سال که واکسن و ایمونوگلوبولین دریافت نکرده بودند (گروه ۱A) ۵۶/۱٪، در افراد ۱۶ ساله یا کمتر (گروه ۱B) ۴۰/۳٪، در کسانی که فقط واکسن گرفته بودند (گروه ۲) ۱۲/۶٪ و در آنهایی که هم واکسن و هم ایمونوگلوبولین دریافت کرده بودند (گروه ۳) ۳/۶٪ بود. در کسانی که واکسن و ایمونوگلوبولین نگرفته بودند، شیوع HBsAg با افزایش سن بیشتر شد. شیوع HBsAb با سیر نزولی، در گروه ۳ (۸۵/۷٪)، گروه ۲ (۶۸/۸٪)، گروه ۱B (۳۳/۳٪) و گروه ۱A (۲۱/۸٪) بود. خطر نسبی (relative risk) گروه های مختلف در مقایسه با گروه ۳ (دریافت توأمان واکسن و ایمونوگلوبولین) از لحاظ مثبت بودن HBsAg, HBeAg و HbCAb؛ همین طور منفی بودن HBsAb در جدول ۳ نشان داده شده است.

در مقایسه با گروه ۳، وضعیت HBeAg مادر تأثیری در HBsAb و HbCAb فرزندان هیچ یک از گروه های ۱A، ۱B و ۲ نداشت. احتمال وجود عفونت HBV (HBsAg مثبت یا HbCAb مثبت) در فرزندان مادران دچار سیروز یا هیپاتیت مزمن به طور معنی داری بیش از ناقلین بود (جدول ۴) و نیز احتمال عفونت زایی (HBeAg مثبت) در حالت های مزمن مادر، بیش از دیگران بوده است. وضعیت بیماری در مادران تأثیری در ایمنی فرزندان (HBsAb مثبت) نداشت. بر اساس مدل رگرسیون لجستیک، عوامل مستقل پیشگویی کننده مثبت شدن HBsAg در فرزندان شامل هیپاتیت مزمن یا سیروز در مادران [RR(95% CI)=۲/۱۹ (۱/۰۵-۴/۵۵)] مثبت بودن HBeAg در مادر [RR(95% CI)=۶/۵۱ (۲/۴۷-۷/۶۱)] و عدم دریافت واکسن و ایمونوگلوبولین [RR(95% CI)=۶/۳۶ (۲/۷۷-۱۵/۸۷)] بودند. هیچ عارضه جانبی در برابر تزریق واکسن و ایمونوگلوبولین پدید نیامد.

کرده بودیم. در بیشتر خانواده ها، افرادی از سه گروه وجود داشتند و این امر مقایسه بین آنها را امکان پذیر می ساخت. با وجود این، متغیرهای مخدوش کننده را در تجزیه و تحلیل حذف نمودیم تا مقایسه بین گروه های همسان شده منطقی باشد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: هموفیلی، وجود سابقه ای از جراحی، خالکوبی، همودیالیز، دریافت هر نوع فرآورده خونی، فرورفتن سوزن در پوست و نیز مثبت بودن HBsAg در پدر.

۳) **پیگیری:** همه نوزادان ۳۳۰ روز (۱۱ ماه) بعد از تولد پیگیری شدند.

۴) **ارزیابی:** همه مادران به مرکز هیپاتیت تهران مراجعه کرده بودند و قبل از ورود به مطالعه مورد شناخته شده هیپاتیت B بودند. پرونده پزشکی همه افراد خانواده بررسی شد و هم چنین وضعیت بیماری مادر اعم از ناقل، هیپاتیت مزمن یا سیروز نیز تعیین گردید. ایمنی زایی با تعیین تیتر HBsAb، یک سال بعد از تولد ارزیابی و مقدار ۱۰ mIU/ml یا بالاتر از آن محافظت کننده در نظر گرفته شد. کارایی ایمن سازی فعال و غیرفعال ۱۲ ماه بعد از تولد و با تعیین درصد کودکان HBsAg مثبت ارزیابی گردید، زیرا نشان دهنده اثر پیشگیری کننده هر دو مداخله گر (واکسن و ایمونوگلوبولین) علیه وضعیت ناقل مزمن است.

۵) **آزمون های آزمایشگاهی:** برای تعیین عفونت HBV و HBsAg با استفاده از کیت های تجاری در دسترس ELISA بررسی گردید و در مورد نمونه های مثبت، آزمایش تکرار شد. آزمون های HBsAb, HBeAg, HbCAb و نیز به روش ELISA انجام گرفت. به منظور تعیین عفونت HCV به وسیله HCV Ab، در کیت های نسل سوم ELISA بررسی شدند. از کیت های ELISA برای مشخص نمودن HIV Ab نیز استفاده شد.

۶) **آنالیز و پردازش اطلاعات:** برای توصیف متغیرهای کمی از جهت مقایسه متغیرهای کمی از ANOVA, t -test و به منظور مقایسه متغیرهای کیفی از کای-دو و آزمون دقیق فیشر استفاده گردید. خطر نسبی (relative risk) با محدوده اطمینان ۹۵٪ (95% CI) جهت تعیین شدت اختلاف محاسبه شد. برای تعیین مهمترین عوامل خطر مستقل در مثبت شدن HBsAg، رگرسیون لجستیک Wald forward مورد استفاده قرار گرفت و تنها متغیرهایی که به طور معنی داری کای-دو مدلی را تغییر دادند، در مدل نهایی رگرسیون لجستیک گنجانده شدند. در بررسی اختلافها و ارتباطها، $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد. جهت تجزیه و تحلیل های فوق از نرم افزار SPSS 11.5 استفاده گردید.

جدول ۱: مقایسه مشخصات پایه بین چهار گروه

p value	گروه د۳	گروه ج۲	گروه B۱	گروه A۱الف	متغیرها	
					سن (میانگین ± خطای معیار)	
<۰/۰۰۱	۲۹/۱۸±۰/۶۹	۳۱/۹۸±۰/۴۵	۳۷/۲۱±۰/۵۴	۴۸/۰۴±۰/۴۶	سن (میانگین ± خطای معیار)	
NS*	۰	۲ (٪۳/۸)	۱ (٪۱/۸)	۷ (۶/۴)	HBs Ab ⁺	
۰/۰۱۸	۹ (٪۱۸/۸)	۱۲ (٪۱۵/۲)	۸ (٪۹/۵)	۸ (۵/۳)	HBeAg ⁺	
NS*	۱۶ (٪۵۷/۱)	۲۹ (٪۶۵/۹)	۲۲ (٪۵۵)	۵۵ (۵۶/۷)	HBV DNA ⁺	
NS*	۲۵/۲۰±۱/۱۲	۲۷/۱۰±۱/۶۳	۵۹/۰۲±۲۱/۷۵	۵۰/۱۶±۱۲/۶۹	AST	
NS*	۲۵/۵۹±۱/۵۴	۲۷/۶۹±۲/۷۴	۵۷/۹۸±۱۹/۰۴	۴۷/۵۵±۱۱/۳۲	ALT	
<۰/۰۰۱	۲/۲۶±۰/۲۲	۶/۱۷±۰/۲۴	۱۲/۶۴±۰/۱۹	۲۸/۴۹±۰/۴۹	سن (میانگین ± خطای معیار)	
NS*	۲۶ (٪۴۶/۴)	۶۴ (٪۵۱/۲)	۷۶ (٪۴۸/۴)	۲۴۸ (٪۵۲/۴)	جنسیت مرد [تعداد (درصد)]	
۰/۰۰۱	۹ (٪۱۵/۰)	۱۴ (٪۱۱/۲)	۲۵ (٪۱۵/۹)	۶۹ (٪۱۴/۴)	مثبت	وضعیت HBsAg مادر بزرگ
	۱۴ (٪۲۳/۳)	۲۲ (٪۱۷/۶)	۱۸ (٪۱۱/۵)	۳۵ (٪۷/۳)	منفی	
	۳۷ (٪۷۶/۱)	۸۹ (٪۷۱/۲)	۱۱۴ (٪۷۲/۶)	۳۷۶ (٪۷۸/۳)	نامشخص	
<۰/۰۰۱	۳/۷۸±۰/۱۱	۴/۳۸±۰/۱۰	۵/۶±۰/۱۳	۷/۴±۰/۱	بعد خانوار	

الف: گروه ۱A (۴۸ نفر) نه واکسن و نه HBIG دریافت کرده‌اند و بیشتر از ۱۶ سال سن دارند.

ب: گروه ۱B (۱۵۷ نفر) نه واکسن و نه HBIG دریافت کرده‌اند و ۱۶ سال یا کمتر، سن دارند.

ج: گروه ۲: فقط واکسن دریافت کرده‌اند.

د: گروه ۳: هم واکسن و هم HBIG دریافت کرده‌اند.

*: بی‌معنی

جدول ۲: مقایسه شیوع HBsAg، HBsAb، HBeAg و HBeAg بین چهار گروه

p value	گروه ۳		گروه ۲		گروه B۱		گروه A۱الف		مارک‌های ویروسی
	منفی (٪ تعداد)	مثبت (٪ تعداد)	منفی (٪ تعداد)	مثبت (٪ تعداد)	منفی (٪ تعداد)	مثبت (٪ تعداد)	منفی (٪ تعداد)	مثبت (٪ تعداد)	
<۰/۰۰۱	۵۳ (۹۶/۴)	۲ (۳/۶)	۱۰۴ (۸۷/۴)	۱۵ (۱۲/۶)	۶۸ (۵۹/۷)	۵۸ (۴۰/۳)	۱۷۵ (۴۳/۹)	۲۲۴ (۵۶/۱)	HBsAg
<۰/۰۰۱	۶ (۱۴/۳)	۳۶ (۸۵/۷)	۲۰ (۳۱/۳)	۴۴ (۶۸/۸)	۳۰ (۶۶/۷)	۱۵ (۳۳/۳)	۶۱ (۷۸/۲)	۱۷ (۲۱/۸)	HBsAb
<۰/۰۰۱	۱۹ (۶۵/۵)	۱۰ (۳۴/۵)	۲۸ (۶۶/۷)	۱۴ (۳۳/۳)	۱۱ (۳۴/۴)	۱۲ (۶۵/۶)	۹ (۱۷)	۴۴ (۸۳)	HBeAg
۰/۰۴	۰	۲ (۱۰۰)	۲ (۲۵)	۶ (۷۵)	۷ (۴۱/۲)	۱۰ (۵۸/۸)	۳۹ (۶۶/۱)	۲۰ (۳۳/۹)	HBeAb

از آنجا که اطلاعات مربوط به ۶ نفر از افراد گروه دوم موجود نبود؛ اطلاعات مربوط به ۱۱۹ نفر از مجموع ۱۲۵ نفر در گروه دوم ارائه شده‌است.

جدول ۳: خطر نسبی مثبت بودن HBsAg، HBeAg و HBcAb: همین طور منفی بودن HBsAb در مقایسه با دریافت کنندگان توام واکسن و HBIG

گروه ۲		گروه ۱B		گروه ۱A		گروه مارکرهای ویروسی
p value	RR* (95% CI)	p value	RR* (95% CI)	p value	RR* (95% CI)	
NS**	-	<۰/۰۰۱	۱۱/۰۸ (۲/۸۰-۴۳/۸۰)	<۰/۰۰۱	۱۵/۴۴ (۳/۹۵-۶۰/۳۴)	HBsAg ⁺
۰/۰۴۷	۲/۱۹ (۱-۴/۹۹)	<۰/۰۰۱	۴/۶۷ (۲/۱۶-۱۰/۰۷)	<۰/۰۰۱	۵/۴۷ (۲۹/۵۹-۱۱/۵۸)	HBsAb ⁻
NS**	-	۰/۰۱۵	۱/۹۰ (۱/۰۹-۳/۳۳)	<۰/۰۰۱	۲/۴۱ (۱/۴۴-۴/۰۳)	HBeAg ⁺
NS**	-	NS**	-	NS**	-	HBeAg ⁺

* خطر نسبی (relative risk) و دامنه اطمینان ۹۵٪ در مقایسه با موارد دریافت کننده توام واکسن و HBIG
** بی معنی

جدول ۴: مارکرهای ویروسی فرزندان، بر اساس مرحله بیماری مادران

RR (95% CI)	p value	مرحله بیماری مادر			مارکرهای ویروسی
		سیروز	هیپاتیت مزمن	ناقل	
		% تعداد	% تعداد	% تعداد	
۲/۵ (۱/۹-۳/۳) [†]	<۰/۰۰۱	۲۸ (۵۱/۹)	۳۹ (۵۱/۳)	۵۴ (۱۹/۶)	HBsAg ⁺
-	NS*	۱ (۲۰)	۱۶ (۶۴)	۷۰ (۵۵/۱)	anti-HBsAb ⁻
۳/۰۳ (۱/۴-۸/۸۶)*	۰/۰۲۲	۰	۷ (۷۰)	۳ (۲۳/۱)	HBeAg ⁺
۷/۴۴ (۲/۳۴-۲۳/۵۹) [†]	<۰/۰۰۱	۵ (۱۰۰)	۱۵ (۸۳/۳)	۳۲ (۳۶/۸)	anti-HBcAb ⁺

[†]: خطر نسبی و دامنه اطمینان ۹۵٪ مثبت شدن در گروه سیروتیک و هیپاتیت مزمن در مقایسه با گروه ناقل
* بی معنی
*: خطر نسبی و دامنه اطمینان ۹۵٪ مثبت شدن در گروه هیپاتیت مزمن در مقایسه با دیگران

بحث

بودند)، ولی بدون شک همه این مادران HBsAg مثبت نبوده و برخی از آنها در زمان زایمان فرزندان نشان عفونتی نداشته‌اند. از سوی دیگر، بعضی از کودکان در گروه‌های ۱، ۲ و ۳ هنگام تولد مبتلا نشده و بعدها توسط سایرین (به روش افقی) آلوده شده‌اند. با توجه به عدم حذف موارد فوق، می‌توان این طور نتیجه گرفت که میزان عفونت HBV را در این گروهها کمتر از حد واقعی تخمین زده‌ایم. با این وجود؛ میزان عفونت در این گروهها به طور معنی داری بیشتر از گروهی است که واکسن و ایمونوگلوبولین را دریافت کرده‌اند و این امر، تأثیر قابل توجه تر واکسن و ایمونوگلوبولین توأم را نشان می‌دهد. به هر حال بررسی وضعیت HBsAg و HBsAb در سنین بزرگسالی در این افراد (گروههای ۱A، ۱B و ۲) از محدودیتهای

شواهد، از واکسیناسیون عمومی اطفال به منظور کنترل بیماریهای مرتبط با HBV حمایت می‌کنند و در کشورهای با شیوع متوسط تا بالا، واکسیناسیون عمومی علیه HBV، بهترین شیوه کنترل بیماری به شمار می‌آید^(۱۷). در پژوهش حاضر، وجود عوامل خطر ابتلا به عفونت HBV در افراد، موجب خروج آنها از مطالعه شد، به جز تماس جنسی که تأثیر آن به وسیله گروه بندی براساس سن (کمتر و برابر ۱۶ سال به عنوان فاقد رفتار جنسی و بیشتر از ۱۶ سال دارای احتمال رفتار جنسی) حذف شده است. ما از وضعیت HBsAg مادران هنگام تولد افراد گروههای ۱A و ۱B و ۲ اطلاعاتی نداریم (اگرچه در زمان مطالعه همه آنها HBsAg مثبت

بودند به ترتیب ۶۸/۸٪ و ۸۵/۷٪ بود. این آمار، محافظت ناکافی در بچه‌های ما را علی‌رغم دریافت واکسن و حتی ایمونوگلوبولین نشان می‌دهد. با وجود این، پژوهش حاضر نشان داد که واکسیناسیون به‌تنهایی یا همراه با ایمونوگلوبولین، درصد عفونت HBV را از ۵۱/۹٪ در کسانی که واکسن و ایمونوگلوبولین نگرفته بودند به ترتیب به ۱۲/۶٪ و ۳/۶٪ کاهش می‌دهد. به‌طور مشابه، سایر مطالعات نیز نشان داده‌اند که ایمن‌سازی با واکسن هپاتیت B مؤثر است، اما ۵ تا ۱۰ درصد از کودکان مادرانی که HBsAg مثبت بودند، علی‌رغم استفاده از ایمن‌سازی فعال و غیرفعال به صورت مزمن به عفونت مبتلا شدند (۲۵).

این نکته اثبات می‌کند که HBsAg ویروس جهش یافته می‌تواند عفونت جدیدی را در بچه‌های ایمن‌شده ایجاد کند، اما این موارد تنها بخش کوچکی از شکست‌های ایمن‌سازی را تشکیل می‌دهند (۲۶). چگونگی کاهش مؤثر این موارد شکست، هنوز هم به صورت یک مشکل باقی مانده است. اثر محافظت‌کننده واکسن هپاتیت B و ایمونوگلوبولین آن در همراهی با هم بیش از ۹۵٪ است (۱۶). در برخی کشورها، به‌طور مشابه میزان تأثیر محافظت‌کننده بالایی بدون تجویز توأم ایمونوگلوبولین گزارش شده است (۱۸). با وجود این، مطالعات انجام شده در تایوان و هنگ‌کنگ نشان دادند که اثر محافظ واکسن به‌تنهایی به‌طور قابل توجهی کم و در حدود ۸۰-۷۵٪ است (۱۴-۱۵).

مقایسه گروه‌های مختلف با تفاوت قابل توجه در میانگین سنی آنها، نشان می‌دهد که در نسل‌های جدید، شروع HBsAg کاهش و سطح ایمنی در آنها افزایش داشته است. این مسأله می‌تواند ناشی از برنامه واکسیناسیون کشوری، غربالگری متداول خون از نظر شاخص‌های HBV و استفاده گسترده از سوزن و سرنگ و دیگر وسایل یک بار مصرف در بیمارستانها باشد. شیوع HBsAg و تعداد افراد خانواده در نسل‌های جدید کاهش یافته است. این نکته نشان می‌دهد که روش انتقال افقی به‌ویژه در میان اعضای خانواده، نقش مهمی را در انتقال عفونت HBV بازی می‌کند. براساس مدل رگرسیون‌ها، به نظر نمی‌رسد که سن عامل خطر مستقلاً برای عفونت HBV باشد ولی افزایش سن، احتمال مواجهه با سایر عوامل خطر را می‌افزاید.

بعد از سالها تمرکز به روش انتقال عمودی و اجرای راهکارهایی چون واکسیناسیون و تزریق ایمونوگلوبولین به نوزادان مادران HBsAg مثبت، به نظر می‌رسد که امروز باید توجه بیشتری را به روش انتقال افقی HBV در ایران مبدول داریم.

غربالگری زنان حامله و در نتیجه شناسایی زودرس کودکان در معرض خطر بالا جهت ابتلا به عفونت HBV و ایمن‌سازی آنها، منابع عفونت HBV در جامعه را کاهش خواهد داد، زیرا از انتقال عمودی و نیز انتقال افقی ناشی از آن پیشگیری خواهد کرد.

مطالعه حاضر به‌شمار می‌رود.

همچنین در قیاس با سایر گروه‌ها، در گروه ۳ تعداد بیشتری از مادران HBeAg مثبت بودند (جدول ۱) که قاعدتاً باید موجب ابتلای بیشتر آنها به عفونت HBV شود، در حالی که نتیجه حاصل برخلاف آن است. این موضوع به خوبی کارایی و اهمیت همراهی واکسن و ایمونوگلوبولین را در کاهش میزان عفونت HBV روشن می‌سازد. میزان مثبت شدن HBsAg و HBcAb در گروه‌های چهارگانه، با میانگین سن نسبت معکوس دارد. این نکته نقش روش افقی انتقال عفونت HBV را مشخص می‌کند، به‌ویژه اینکه تنها تفاوت بین گروه ۱A و ۱B در سن آنها بوده است. مطالعات قبلی، اثر محافظت‌کننده بالاتر از ۹۰٪ را برای برنامه‌های واکسیناسیون با واکسن نوترکیب بیش از ۱۰ میکروگرم نشان داده‌اند (۱۸-۱۹) که در تحقیق حاضر ۸۷/۴٪ به دست آمد.

اخیراً در مطالعه انجام شده در تایوان بر روی کودکان ۲ ساله‌ای که از مادران شدیداً عفونت‌زا به دنیا آمده بودند، مشخص شده است که استفاده توأم از ایمونوگلوبولین و واکسن نوترکیب ۵ میکروگرمی (در سه نوبت)، اثر محافظت‌کننده بیشتری نسبت به واکسن تنها دارد (میزان مثبت شدن HBsAg، ۴/۲٪ با ایمونوگلوبولین و ۲۰/۸٪ بدون آن، که این میزان منطبق بر نتایج پژوهش حاضر با ۳/۶٪ و ۱۲/۶٪ است) (۲۰). در مطالعه مشابهی در ویتنام، این میزان در کودکان ۲ ساله متولد شده از مادران HBsAg و HBeAg مثبت که واکسن و ایمونوگلوبولین دریافت کرده بودند، ۲٪ گزارش شده است (۲۱). مطالعات بیشتری جهت اثبات ضرورت تجویز توأم واکسن نوترکیب و ایمونوگلوبولین در زمان تولد، مورد نیاز است. تا زمانی که چنین اطلاعاتی در دسترس باشد، باقی ماندن ایمن‌سازی غیرفعال در برنامه پیشگیری منطقی خواهد بود (۲۱). با این حال مطالعه حاضر نشان داد که افزودن ایمونوگلوبولین به واکسن نوترکیب، محافظت در برابر عفونت HBV را به‌طور قابل توجهی، در مقایسه با استفاده از واکسن به‌تنهایی، افزایش می‌دهد.

در یک مطالعه در کره، محافظت سرمی ۱۰۰٪ در ۴۷٪ نوزادانی که در ماه‌های صفر، یک و شش واکسینه شده بودند، به اثبات رسید (۲۲). در تحقیق انجام شده در ویتنام، ۹۷٪ محافظت سرمی در ۱۲۴ نوزاد واکسینه شده در ماه‌های صفر، یک و دو مشاهده گردید (۲۳). مطالعه دیگری در ویتنام، محافظت سرمی ۹۲/۲٪ را در ۵۳ نوزاد واکسینه شده در ماه‌های صفر، یک و شش زندگی نشان داد (۲۱). همچنین یک پژوهش ۱۵ ساله که بر روی ۱۰۳۰ کودک ژاپنی متولد شده از مادران ناقل HBeAg مثبت که ایمونوگلوبولین را در زمان تولد و ۲ ماهگی و نیز واکسن را در ماه‌های دو، سه و پنج بعد از تولد دریافت کرده بودند، تأثیر ۹۵/۱٪ را گزارش نمود (۲۴).

در تحقیق حاضر، سطح ایمنی (درصد مثبت شدن HBsAb) در کسانی که واکسن را به‌تنهایی و توأم با ایمونوگلوبولین دریافت کرده

- 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 *et al*. Epidemiology of hepatitis B in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 1996; **2**: 290-8.
- World Health Organization. Hepatitis B. Fact sheet WHO/224, Revised October 2000. www.who.int/inf-fs/fact204.html.
- Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C *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 *et al*. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; **2**: 1129-33.
- McMahon BJ, Alward WL, Hall DB *et al*. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; **151**: 599-603.
- Shiraki K. Towards control of hepatitis B in the Asia-Pacific region: Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; **15** (suppl): E11-E15.
- Brook MG. Sexual transmission and prevention of the hepatitis viruses A-E and G. *Sex Transm Infect* 1998; **74**: 395-8.
- Hom XB, Jonas M. Sources of viral hepatitis in children. *Viral Hepatol Rev* 2000; **6**: 47-64.
- Ahn YO. Strategy for vaccination against hepatitis B in areas with high endemicity: focus on Korea. *Gut* 1996; **38** (Suppl 2): S63-6.
- Tsebe KV, Burnett RJ, Hlungwani NP *et al*. The first five years of universal hepatitis B vaccination in South Africa: evidence for elimination of HBsAg carriage in under 5-year-olds. *Vaccine* 2001; **19**: 3919-26.
- Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A *et al*. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine* 2002; **20**: 3739-43.
- Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W *et al*. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *JAMA* 1989; **261**: 3278-81.
- Beasley RP, Hwang LY, Lee GC *et al*. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; **2**: 1099-102.
- Wong VC, Ip HM, Reesink HW *et al*. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984; **1**: 921-6.
- Stevens CE, Toy PT, Tong MJ *et al*. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; **253**: 1740-5.
- Bonanni P. Universal hepatitis B immunization: infant, and infant plus adolescent immunization. *Vaccine* 1998; **16** (Suppl): S17-22.
- Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W *et al*. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**: 816-21.
- Assateerawatt A, Tanphaichitr VS, Suvatte V *et al*. Immunogenicity and efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine, GenHevac B Pasteur in high risk neonates, school children and healthy adults. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1993; **11**: 85-91.
- Hsu HM, Lee SC, Wang MC *et al*. Efficacy of a mass hepatitis B immunization program after switching to recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan. *Vaccine* 2001; **19**: 2825-9.
- Hieu NT, Kim KH, Janowicz Z *et al*. Comparative efficacy, safety and immunogenicity of Hepavax-Gene and Engerix-B, recombinant hepatitis B vaccines, in infants born to HBsAg and HBeAg positive mothers in Vietnam: an assessment at 2 years. *Vaccine* 2002; **20**: 1803-8.
- Cho YK, Jung YS, Yi GW. Phase III clinical trial for immunogenicity and safety of a new recombinant hepatitis B virus vaccine (HG-II) in the newborn. *Kor J Clin Pharmacol Ther* 1996; **4**: 197-205.
- Hieu NT. Safety and immunogenicity of recombinant hepatitis b vaccine. *New Med Pharm (Vietnam)* 1996; **10**: 27-32.
- Noto H, Terao T, Ryou S *et al*. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1994. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; **18**: 943-9.
- Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Clin Med J* 2002; **115**: 1510-2.
- Zhu Q, Lu Q, Xiong S *et al*. Hepatitis B virus S gene mutants in infants infected despite immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)* 2001; **114**: 352-4.

Passive and Active Immunization in Prevention of Vertical Transmission of HBV Infection in Infants of HBsAg Positive Mothers

ABSTRACT

Introduction and Aims: In order to prevent liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in later life, it is essential to prevent Hepatitis B virus (HBV) infection in infants. Despite the availability of an effective vaccine, hepatitis B still continues to be a significant health problem. The aim of this study is to reveal the efficacy of passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus in Iran.

Materials and Methods: In this cohort study with historical controls, 823 children of the HBsAg positive mothers were evaluated. There were 637 cases who had received neither Hepatitis B (HB) vaccine nor hepatitis B immunoglobulin (HBIG), 125 persons received only HB vaccine and 60 neonates that we administered them HB vaccine and HBIG together.

Results: The prevalence of HBsAg in cases who have received neither vaccine nor HBIG and aged > 16 years (group 1) or ≤ 16 years (group 2), cases who have received vaccine alone (group 3), and in cases who have received both vaccine and HBIG (group 4) was 56.1%, 40.3%, 12.6%, and 3.6%, respectively. The prevalence of HBsAb had a significant descending rate in groups 4 (85.7%), 3 (68.8%), 2 (33.3%), and 1 (21.8%) respectively.

Conclusions: The addition of HBIG to recombinant vaccine will significantly increase the protection against HBV infection in comparison with HB vaccine without HBIG. After focusing on the vertical route for many years, and implementing strategies such as vaccination and HBIG injection to neonates of HBsAg positive mothers, nowadays it seems that we should pay more attention to horizontal way of HBV transmission in Iran. *Govaresh* 2004; **9**: 181-7

Keywords: Hepatitis B, Recombinant hepatitis B vaccine, Immunogenicity, Hepatitis B immunoglobulin

Malekzadeh R
Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Alavian SM
Baqiyatallah University of
Medical Sciences & Tehran
Hepatitis Center

Kabir A
Tehran Hepatitis Center

Ahanchi N
Tehran Hepatitis Center

Corresponding Author:
Seyed Moayed Alavian MD,
Baqiyatallah University of
Medical Sciences,
Molasadra Ave., Vanak Sq.,
Tehran, Iran.
Telefax: +98 21 88055752
E-mail:
manager@iranhepgroup.info