

مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم
پزشکی رفسنجان
سال اول - جلد ۲ -
شماره اول، ۱۳۸۱

عوامل موثر بر پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B و مدت زمان دوام مصونیت

عبدالله... جعفرزاده^۱

خلاصه

آلودگی با ویروس هپاتیت B (HBV) و عوارض آن که شامل سیروز کبدی و کارسینوماي هپاتو سلولار می‌باشند، یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی در سراسر جهان می‌باشد. استراتژی سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای کنترل مؤثر عفونت HBV واکسیناسیون با آنتی‌ژن سطحی ویروس (HBsAg) می‌باشد. نتایج بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که ۱۰-۱۰٪ افراد قادر به تولید مقادیر مصونیت بخش از آنتی‌بادی (anti-HBs > 10 IU/L) متعاقب دریافت واکسن نمی‌باشند. این عدم پاسخ دهی به HBsAg به عوامل متعددی از قبیل بیان آنتی‌ژنها و هاپلوتیپ‌های خاصی از سیستم HLA، نقص در خزانه لنفوسیت‌های T و B اختصاصی HBsAg، نقص در اعمال سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، تحمل ایمنولوژیک و عدم تعادل در اعمال سلول‌های T کمک‌کننده نسبت داده شده است. به علاوه عوامل ایمنوژناسیون از قبیل دوز واکسن، نوع واکسن، تعداد و زمان بندی تزریقات، محل و راه تزریقات میزان پاسخ‌دهی به واکسن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. هم‌چنین پاسخ ایمنی به واکسن هپاتیت B، تحت تأثیر عوامل میزبان از قبیل جنس، سن، وزن، ژنتیک، صلاحیت ایمنی افراد و سیگار کشیدن قرار می‌گیرد. نشان داده شده است که با افزایش زمان بعد از واکسیناسیون میزان anti-HBs کاهش می‌یابد. این پدیده ضرورت انجام واکسیناسیون یادآور را مطرح کرده است. در این مقاله عوامل مؤثر بر پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B، دلایل ایمنولوژیک عدم پاسخ دهی به واکسن و مدت زمان دوام مصونیت مورد بررسی قرار می‌گیرند.

کلمات کلیدی: واکسن هپاتیت B، ایمنوژنیسته، عدم پاسخ دهی، آنتی‌بادی ضد HBs

۱- استادیار ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان - گروه میکروبیولوژی و ایمنولوژی

مقدمه

بر اساس برآورد سازمان بهداشت جهانی (WHO) در حدود ۳۵۰ میلیون نفر از جمعیت جهان به ویروس هپاتیت B (HBV) آلوده هستند و سالانه در حدود ۲ میلیون نفر از عوارض هپاتیت B که از همه مهمتر progressive liver cirrhosis و hepatocellular carcinoma می‌باشند، می‌میرند [۲۰]. در حال حاضر از دو نوع واکسن به منظور پیشگیری از عفونت HBV استفاده می‌شود: یکی واکسن پلاسمائی است که از غیر فعال نمودن فیزیکی و یا شیمیائی پلاسمای افراد ناقل ویروس بدست می‌آید و دیگری واکسن نوترکیب می‌باشد که از بیان ژن آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B (HBsAg) در سلولهای مخمر *Saccharomyces Cerevisiae* تهیه می‌شود [۴۹].

از زمانی که واکسن هپاتیت B تهیه و در دسترس قرار گرفت کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون (ACIP) وابسته به مرکز کنترل بیماری‌ها در آمریکا، واکسیناسیون افرادی را که در معرض خطر (high risk) هستند را توصیه نمود اما بعد از گذشت یک دهه مشخص شد که این رویه تأثیر ناچیزی بر روی میزان شیوع هپاتیت B در ایالات متحده داشته است، چنین نتیجه گیری شد که اگر فقط این استراتژی ادامه یابد تأثیر اندکی در کنترل هپاتیت B خواهد داشت [۷]. با توجه به اینکه در ۹۰٪ از نوزادان آلوده عفونت هپاتیت B به شکل مزمن تبدیل می‌شود (در صورتیکه ۱۰-۵ درصد افراد بالغ پس از آلودگی به حالت مزمن در می‌آیند)، بنابراین کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون و برنامه گسترش ایمونیزاسیون (EPI) وابسته به سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۲ میلادی

واکسیناسیون عمومی نوزادان بر علیه عفونت هپاتیت B را توصیه و تأکید کردند که تا پایان سال ۱۹۹۷ در کلیه کشورها اجرا گردد [۴۶]. اما هنوز بیش از نیمی از کشورهای جهان موفق به گنجاندن واکسن هپاتیت B در برنامه واکسیناسیون ملی برای نوزادان نشده‌اند. قیمت بالای واکسن هپاتیت B محدودیت هایی را در استفاده از این واکسن به خصوص در کشورهای فقیر و در حال توسعه ایجاد می‌کند [۳۵، ۵]. واکسیناسیون نوزادان ایرانی با دوز ۱۰ میکروگرم واکسن نوترکیب هپاتیت B طبق جدول، ۱/۵ و ۹ ماه از سال ۱۳۷۱ در برنامه واکسیناسیون ملی گنجانده شده است. ابتدا واکسن نوترکیب Engerix-B ساخت کمپانی Smithkline بلژیک وارد و تقریباً تا سال ۱۳۷۶ مورد استفاده قرار گرفت، از آن سال به بعد واکسن نوترکیب دیگری (Herberbiovac-HB ساخت کشور کوبا) که حاوی همان آنتی‌ژن واکسن قبلی است (HBsAg) به کار گرفته شد و هنوز هم از این واکسن استفاده می‌شود [۳۵، ۳۴]. واکسن های نوترکیب و پلاسمائی هپاتیت B باعث القاء آنتی‌بادی anti-HBs می‌شوند و حداقل تیتراژ مصونیت بخش این آنتی‌بادی ۱۰ IU/L تعیین شده است [۴۹].

۱- دلایل عدم پاسخ‌دهی به

واکسن هپاتیت B

در مطالعات مختلف نشان داده شده است که ۱۰-۱٪ افراد سالم متعاقب اتمام دوره واکسیناسیون قادر به تولید مقادیر مصونیت بخش آنتی‌بادی نیستند [۴۲]. در مطالعه‌ای که ما اخیراً در نوزادان شهرهای کرمان و ارومیه انجام داده‌ایم میزان مصونیت و میانگین تیتراژ anti-HBs بعد از اتمام دوره

نتایج مطالعه‌ای که اخیراً بر روی بالغین سالم ایرانی صورت گرفته است نشان می‌دهد که آنتی‌ژنهای DR7 و DR2 با عدم پاسخ دهی و آنتی‌ژنهای A29 و DR14 با پاسخ دهی ضعیف به واکسن نوترکیب هیپاتیت B مرتبط می‌باشند [۳۲]. یافته‌های مشابهی نیز در نوزادان سالم ایرانی بدست آمده است [۱۸].

چگونگی دخالت ملکول های HLA در کنترل پاسخ دهی به HBsAg دقیقاً شناسایی نشده است با این حال مکانیزم های مختلفی پیشنهاد شده است که عبارتند از: مهار فعال پاسخ ایمنی توسط لنفوسیت های T مهار کننده CD8+، تخریب سلول های B اختصاصی HBsAg، عدم تعادل در پاسخ سلول های TH1 و TH2، حذف سلولهای T اختصاصی آنتی‌ژن و اختلال در واکنش سلول T - APC.

محل جدول ۱

اختلال در عرضه HBsAg توسط سلول های APC به لنفوسیت‌های T نیز ممکن است در عدم پاسخ دهی به این آنتی‌ژن دخالت داشته باشد. این نقص ممکن است در نتیجه عدم تولید قطعات پپتیدی پایدار متصل شونده به HLA ایجاد گردد. احتمال دوم آن است که در سطح واکنش بین APC و سلول T در افراد غیر پاسخ دهنده ممکن است نارسایی وجود داشته باشد. نارسایی مذکور ممکن است متعاقب عدم تولید سیگنال های کمک تحرکی (constimulatory signals) از قبیل اینترلوکین یک (IL-1) بوجود آید [۱۲].

عده‌ای از محققین عدم پاسخ به HBsAg را ناشی از نقص در خزانچه TCR (T-cell receptor) می‌دانند. اخیراً نیز نشان داده شده است که ممکن است وجود نوع خاصی از TCR در افراد غیر

واکسیناسیون به ترتیب ۹۶/۱٪؛ ۱۱۸۶۹ IU/L و ۹۸/۳٪؛ ۶۱۰۴ IU/L محاسبه گردید [۲، ۱] در مطالعه دیگری که در سال ۱۳۷۵ در نوزادان شهر سنج صورت گرفت میزان مصونیت و میانگین تیتر آنتی بادی به ترتیب ۹۲/۶٪ و ۳۰۲۰ IU/L اندازه‌گیری شد [۳۴].

دلایل متعددی برای عدم پاسخ‌دهی به واکسن هیپاتیت B ارائه شده است. Milich و همکارانش در مدل حیوانی موش نشان دادند که تولید anti-HBs توسط ژن های سیستم MHC کنترل می‌شود و آن‌ها هاپلوتیپ های پاسخ دهنده قوی H-2^{a,b,k}، پاسخ دهنده متوسط H-2^{q,d} و غیر پاسخ دهنده H-2^{s,f} را شناسایی کردند [۲۹]. اولین بار Walker اعلام کرد که ملکول های HLA ممکن است پاسخ ایمنی انسان به HBsAg را کنترل نمایند ایشان افزایش قابل ملاحظه DR7 و فقدان DR1 را در افراد پاسخ دهنده ضعیف و غیر پاسخ دهنده گزارش نمود [۴۰].

در انسان گزارشات متعددی از تأثیر آنتی‌ژن‌ها و هاپلوتیپ های مختلف HLA بر پاسخ به HBsAg منتشر شده است (جدول ۱). یکی از مشاهدات به ارتباط بین عدم پاسخ به HBsAg و هاپلوتیپ DR3-SCOI-HLA-B8 در افراد هموزیگوت و هتروزیگوت اشاره نموده و نشان می‌دهد که صفت عدم پاسخ دهی به HBsAg مغلوب بوده و در صورتیکه افراد از لحاظ هاپلوتیپ DR3-SCOI-HLA-B8 هموزیگوت باشند، این پدیده را می‌توان انتظار داشت. در واقع پاسخ ایمنی به HBsAg توسط یک سری ژن های غالب مسئول پاسخ ایمنی در ناحیه HLA ایجاد می‌گردد و پاسخ ضعیف یا عدم پاسخ به این آنتی‌ژن نتیجه عدم حضور چنین ژن هائی و وجود هاپلوتیپ های ویژه (SCOI-HLA-B8-DR3) در هر دو کروموزوم همولوگ در جایگاه HLA می‌باشند [۲۱].

با دوزهای سه گانه واکسن نوترکیب هپاتیت B ندارند و در اکثر این افراد HBV-DNA در سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC) آنها مشاهده شده است اما HBV-DNA در PBMC نوزادانی که از مادران آلوده متولد می‌شوند و لی نسبت به واکسن پاسخ آنتی بادی مصونیت بخش تولید می‌کنند، وجود ندارد [۲۵]. ذکر این نکته ضروری است که عده‌ای از افراد ممکن است که از نظر تمامی شاخص‌های سرولوژیکی آلودگی به HBV منفی باشند اما HBV-DNA در سلول‌های PBMC آن‌ها حضور داشته باشد، بنابراین مقادیر غیر قابل سنجش HBsAg که از ژنوم ویروس در PBMC مشتق می‌شود ممکن برای القاء تحمل داخل رحمی کافی باشد، به هر حال نشان داده شده است که بعضی از نوزادان و بزرگسالان غیر پاسخ دهنده با مقادیر اندکی از HBV-DNA آلوده هستند [۲۲، ۲]. در بزرگسالان منبع چنین آلودگی جزئی ناشناخته است، علاوه بر هپاتوسیتها، که بعنوان هدف اصلی آلودگی و تکثیر ویروس بشمار می‌روند، ویروس هپاتیت B غالباً سلول‌های PBMC را نیز آلوده می‌کند، اما در موقعیت اخیر تکثیر ویروس ناقص بوده که منجر به آلودگی با تیترا پایین می‌گردد. چنین الگویی از آلودگی ناشناخته می‌ماند و ظاهراً نمونه‌های سالم از لحاظ همه نشانه‌های سرولوژیکی HBV منفی هستند [۲۲].

عدم تعادل در پاسخ سلول‌های TH1 و TH2 نیز می‌تواند منجر به عدم پاسخ دهی به HBsAg شود. برای مشخص شدن این که کدام یک از زیر گروه‌های سلول‌های TH با پاسخ‌دهی و یا عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B مرتبط می‌باشند، پژوهشگران مختلفی الگویی سایتوکاین‌های تولیدی توسط سلول‌های PBMC

پاسخ دهنده در این پدیده مؤثر باشد. در همین ارتباط فراوانی TCR- $\nu\beta 21$ و TCR- $\nu\beta 3$ در افراد غیر پاسخ دهنده به واکسن هپاتیت به طور چشمگیری افزایش یافته گزارش شده است [۱۵]. نتایج یک تحقیق نیز نشان می‌دهد که سلول‌های T از افراد پاسخ دهنده قوی اپیتوپ‌های HBsAg را در ارتباط با ملکول‌های HLA متعددی شناسایی می‌نمایند ولی سلول‌های T از افراد پاسخ دهنده ضعیف اپیتوپ‌های HBsAg را در ارتباط با تعداد اندکی از ملکول‌های HLA شناسایی کرده و در نتیجه یک پاسخ ضعیف القاء می‌گردد [۱۰].

همچنین با تعیین فراوانی لنفوسیت‌های T و B اختصاصی HBsAg در افراد پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده به واکسن هپاتیت B مشخص شد که کمبود در خزان‌ه لنفوسیت‌های B و T اختصاصی HBsAg از عوامل مهم در زمینه عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B محسوب می‌گردند [۸]. کاهش فراوانی لنفوسیت‌های B اختصاصی HBsAg در بالغین سالم ایرانی غیر پاسخ دهنده نشان داده شده است، ارتباط مستقیمی نیز بین فراوانی لنفوسیت‌های B اختصاصی HBsAg و میزان تولید anti-HBs در افراد پاسخ دهنده مشاهده گردیده است [۳۳].

به علاوه ارتباط روشنی بین عدم پاسخ دهی نوزادان به HBsAg و آلودگی مادران به HBV مشاهده شده است. برخورد لنفوسیت‌های T و B در مراحل اولیه تکامل با HBsAg و HBeAg منجر به حذف کلون‌های اختصاصی و غیر فعال شدن آنها و در نتیجه القاء تحمل ایمنولوژیک می‌شود. نتایج یک پژوهش نشان داده است که ۲۲٪ از نوزادانی که از مادران آلوده به HBV متولد می‌شوند، توانایی تولید anti-HBs را بعد از واکسیناسیون

سایتوکاین ها نیستند و چنین نتیجه‌گیری شد که عدم پاسخ‌دهی به واکسن هپاتیت B ناشی از نقص در یک زیر گروه خاص از سلولهای TH نمی‌باشد، بلکه بروز یک نقص ترکیبی (mixed) در سلول های TH1 و TH2 اختصاصی HBsAg مسئول پدیده عدم پاسخ دهی به واکسن می‌باشد [۲۴].

۲- فاکتورهای مؤثر بر ایمونوژنیسیته واکسن هپاتیت B:

عوامل مؤثر بر پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B را می‌توان به عوامل مربوط به میزبان و عوامل مربوط به ایمونیزاسیون تقسیم‌بندی نمود:

الف - عوامل مربوط به میزبان:

جنس: میزان پاسخ به واکسن در زنان بیشتر از مردان بوده و غلظت آنتی‌بادی anti-HBs تولید شده در زنان تقریباً ۳ برابر مردان گزارش شده است [۳]. این که علت این اختلاف پاسخ ناشی از تفاوت در وزن بدن در دو جنس یا هورمون‌های جنسی زنان و مردان باشد، دقیقاً مشخص نیست. البته در یک گزارش این اختلاف پاسخ بین زنان و مردان به وزن بدن مرتبط شده است و مشاهده گردیده است وقتی که این اختلاف تصحیح می‌شود تفاوتی در میزان پاسخ‌دهی زنان و مردان به واکسن مشاهده نمی‌گردد [۳۱].

سن: گزارش شده است که افراد زیر ۴۰ سال نسبت به افراد بالای ۴۰ سال پاسخ قویتری به واکسن می‌دهند [۳۱].

وزن بدن: بین وزن بدن افراد و میزان تولید anti-HBs ارتباط معکوسی وجود دارد. هر چه که میزان دوز در کیلوگرم (dose/kg) واکسن تجویز شده بیشتر باشد، پاسخ ایمنی سریعتر

از افراد بالغ پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده به واکسن هپاتیت B را در *in vitro* و متعاقب تحریک با HBsAg تعیین نمودند. Vingerhoets و همکارانش نشان دادند که سلولهای PBMC از افراد بالغ پاسخ دهنده به واکسن هپاتیت B بعد از اینکه در *in vitro* با HBsAg تحریک می‌شوند یک پاسخ سایتوکاینی از نوع TH1 (که با ترشح IFN- γ و IL-2 مشخص می‌شود) را نشان می‌دهند. در این مطالعه گزارش شد که سلول های PBMC افراد پاسخ دهنده متعاقب تحریک با HBsAg، IFN- γ و IL-2 را ترشح نمی‌کنند و در نتیجه نقص در فعالیت سلول های TH1 اختصاصی HBsAg دلیل عدم پاسخ دهی به واکسن معرفی گردید [۳۹]. Chedid و همکارانش نشان دادند که سلول های PBMC از افراد پاسخ دهنده به دوره اولیه واکسیناسیون در *in vitro*، متعاقب تحریک با HBsAg به شدت تکثیر می‌یابند ولی سلول های PBMC افراد غیر پاسخ دهنده نه تنها در پاسخ به HBsAg تکثیر نمی‌یابند، بلکه قادر به ترشح IL-2 نیز نمی‌باشند و افزودن IL-2 نو ترکیب به کشت سلول های PBMC افراد غیر پاسخ دهنده توانایی پاسخ تکثیری آنها را اصلاح نمی‌کند و چنین نتیجه‌گیری شد که نقص در سلول های TH1 اختصاصی HBsAg از قبیل عدم ترشح IL-2 و کاهش بیان گیرنده IL-2 مسئول عدم پاسخ‌دهی به واکسن می‌باشد [۸]. اخیراً نیز Larsen و همکارانش نشان دادند که سلول های PBMC افراد بالغ پاسخ دهنده به دوره اولیه واکسیناسیون متعاقب تحریک با HBsAg در *in vitro* انواع سایتوکاین های TH2/TH1 (شامل، IFN- γ ، IL-4، IL-10) TNF- β را ترشح می‌کنند ولی سلول های PBMC افراد غیر پاسخ دهنده قادر به ترشح مقادیر قابل اندازه‌گیری از این

واکسن نه تنها میزان پاسخ ایمنی افزایش می‌یابد بلکه پاسخ ایمنی سریعتر شروع می‌شود، این مزیت برای ایجاد پروفیلاکسی بعد از آلودگی (post exposure) اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد [۱۷]. البته با توجه به قیمت بالای واکسن، استفاده از دوزهای پایین واکسن برای واکسیناسیون نوزادان و کودکان با موفقیت انجام و توصیه نیز گردیده است [۳۵، ۵].

نوع واکسن: واکسیناسیون به روش داخل پوستی (i.d) و داخل ماهیچه‌ای (i.m) با واکسن پلاسمائی نسبت به واکسن نوترکیب باعث ایجاد مصونیت بیشتر و میانگین تیتراژ anti-HBs بالاتر می‌گردد [۱۶]. به علاوه با توجه به اینکه ایمونوژنیسیته انواع واکسن‌های نوترکیب که توسط کمپانی‌های مختلف ساخته می‌شوند، معادل نمی‌باشد، سازندگان واکسن دوزاژهای متفاوتی را به منظور واکسیناسیون توصیه نموده‌اند. به عنوان مثال دوزاژ اطفال (pediatric dosage) با واکسن Engerix-B به میزان ۱۰ میکروگرم و با واکسن Recombivax به میزان ۲/۵ میکروگرم تعیین شده است [۴۹].

جدول و تعداد تزریقات واکسن: جدول و تعداد تزریقات واکسن عامل مهمی در میزان پاسخ‌دهی به HBsAg هستند، سازندگان واکسن جدول سه تزریقی ۰-۱-۶ یا چهار تزریقی ۰-۱-۲-۱۲ را توصیه نموده‌اند [۱۶]. به طور کلی جدول ۰-۱-۶-۰ برای ایجاد پروفیلاکسی پیش از آلودگی (pre exposure) ارجح است، در صورتی که جدول چهار تزریقی ۰-۱-۲-۱۲ برای ایجاد پروفیلاکسی بعد از آلودگی (post exposure) مهم است، زیرا باعث ایجاد پاسخ ایمنی سریع‌تر می‌شود [۱۶]. جدول واکسیناسیون نوزادان ایرانی بر علیه

انجام می‌شود و منجر به ایجاد مقادیر بالاتری از anti-HBs می‌گردد [۱۶].

اختلالات سیستم ایمنی: کسانی که به علل مختلف سیستم ایمنی آنها تضعیف شده است، به واکسن هپاتیت B پاسخ ضعیف می‌دهند. این افراد شامل بیماران مبتلا به دیابت شیرین [۴۷]. بیماران دیالیزی [۱۴]، افراد HIV مثبت [۳۶]، بیماران سرطانی [۲۸] و همچنین بیماران پیوندی که داروهای ایمنوساپرسیو دریافت می‌کنند [۴۹]، می‌باشد. البته در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C نیز پاسخ ایمنی به واکسن کاهش می‌یابد [۴۳].

در افراد سیگاری و کسانی که مشروبات الکلی مصرف می‌کنند نیز کاهش پاسخ anti-HBs متعاقب واکسیناسیون به واکسن هپاتیت B گزارش شده است [۱۶، ۴۵].

ب: فاکتورهای مربوط

به ایمونیزاسیون:

محل تزریق واکسن: میزان تبدیل سرمی (seroconversion) در افرادی که تزریقات واکسن را در عضله کفل (buttocks) دریافت می‌کنند نسبت به افرادی که تزریقات واکسن را در عضله دلتوئید (deltoid) دریافت می‌کنند کمتر است، با این حال توصیه گردیده است که بهتر است در نوزادان تزریقات واکسن در عضله ران انجام شود. به علاوه کارآئی تزریقات داخل پوستی (i.d) نسبت به داخل ماهیچه‌ای (i.m) بهتر گزارش شده است [۱۶].

دوز تزریق واکسن: دوزی از واکسن که به یک فرد تزریق می‌شود، تعیین‌کننده حداکثر (peak) پاسخ ایمنی است که فرد به واکسن می‌دهد. زیرا گزارش شده است که با ازدیاد دوز

باشد [۱۷]. هم چنین بر اساس مطالعات Tilzey زمان تزریق یادآور باید: ۱- بلافاصله باشد، اگر میزان anti-HBs کمتر از ۵ IU/L باشد، ۲- بعد از ۵ سال باشد. اگر میزان anti-HBs بین ۴۰۰۰-۵۰۰ IU/L باشد. ۳- بعد از ۱۰ سال باشد اگر میزان آنتیبادی بیش از ۴۰۰۰ IU/L باشد [۳۷].

افراد سالم واکسینه شونده، به آخرین تزریق دوز واکسن در یک دوره واکسیناسیون هپاتیت B با ایجاد یک پاسخ آنتی بادی ثانویه جواب می‌دهند. این نمایانگر خاطره ایمنولوژیکی است که در سلول های B در طی برخورد اولیه با HBsAg ایجاد شده است و آن ها را قادر به تولید سریع آنتی بادی به محض مواجهه مجدد با آنتی ژن می‌کند [۴۸، ۴۴، ۴۲]. مطالعات متعددی مؤید این حقیقت هستند که احتمال عفونت HBV در افرادی که بعد از اتمام دوره واکسیناسیون پاسخ $10 > \text{IU/L anti-HBs}$ تولید کرده‌اند (صرفنظر از غلظت آنتی بادی اولیه) پایین است. پاسخ $10 > \text{IU/L anti-HBs}$ متعاقب واکسیناسیون اولیه با ایجاد یک خاطره ایمنولوژیکی طولانی مدت برای HBsAg مرتبط می‌باشد. این خاطره ایمنولوژیکی ایمنی مداومی را حتی وقتی که میزان anti-HBs به زیر سطوح قابل اندازه‌گیری سقوط می‌کند، ایجاد می‌نماید [۴۲، ۴۹].

خاطره ایمنولوژیکی را می‌توان در *in vitro* با تکنیک spot-ELISA (با سنجش تعداد سلول های B خاطره‌ای سازنده anti-HBs از کلاس IgG) ارزیابی نمود. Spot-ELISA به منظور مطالعه پاسخ لنفوسیت های ۱۰۶ فرد بالغ که ۸ سال قبل، متعاقب اتمام دوره اولیه واکسیناسیون هپاتیت B، 100 IU/L آنتیبادی تولید کرده بودند، به کار رفت، هنگامی که

هپاتیت B شامل سه تزریق در ماههای ۰-۱/۵-۹ است که به دلیل همزمانی تزریقات با واکسن های ثلاث انتخاب شده است [۳۴]. جدول ۲ برنامه واکسیناسیون نوزادان بر علیه هپاتیت B را در چند کشور جهان نشان می‌دهد [۹].

محل جدول ۲

۳- مدت زمان دوام

مصونیت:

همانطوری که اشاره شد واکسن های هپاتیت B باعث القاء anti-HBs می‌شوند و حداقل تیترا مصونیت بخش این آنتی بادی IU/L ۱۰ تعیین شده است. نمودار ۱ نمایانگر این است که تیترا anti-HBs به سرعت بعد از اتمام دوره اولیه واکسیناسیون کاهش می‌یابد، بدیهی است که کاهش تیترا آنتیبادی بعد از واکسیناسیون یکنواخت نمی‌باشد بلکه این کاهش در طی اولین سال سریع و سپس آهسته‌تر اتفاق می‌افتد [۴۹].

محل نمودار ۱

بر مبنای سنجش anti-HBs بعضی از محققین زمان هائی را برای انجام واکسیناسیون یادآور پیشنهاد کرده اند، به عنوان مثال. بر اساس مطالعات Iwarson زمان تزریق دوز یادآور باید: ۱- بلافاصله باشد، اگر میزان anti-HBs کمتر از 10 IU/L باشد. ۲- بعد از ۱۲-۶ ماه باشد، اگر میزان anti-HBs بین $100-10 \text{ IU/L}$ باشد. ۳- بعد از یک سال باشد، اگر میزان آنتیبادی بین $1000-101 \text{ IU/L}$ باشد. ۴- بعد از ۳/۵ تا ۵ سال باشد اگر میزان آنتیبادی بین $10000-1001 \text{ IU/L}$ باشد. ۵- بعد از ۱۰-۷ سال باشد، اگر میزان آنتیبادی بیشتر از 10000 IU/L

این آزمایش انجام شد ۲۰ نفر دارای

anti-HBs کمتر از ۱۰ IU/L بودند و در ۸ نفر آنتی‌بادی قابل اندازه‌گیری نبود. این افراد و افرادی که دارای anti-HBs بیشتر از ۱۰ IU/L بودند، تعداد مشابهی سلول B خاطره‌ای داشتند. این مطالعه مکمل مطالعاتی است که نمایانگر استمرار خاطره ایمنولوژییک متعاقب واکسیناسیون می‌باشد [۴۲].

در حال حاضر کمیته مشورتی کاربرد ایمنیزاسیون (ACIP) تزریق واکسیناسیون یادآور را برای کودکان و افراد بالغی که سیدستم ایمنی آنها طبیعی است توصیه نمی‌کند، تنها افراد ایمنوساپرس از قبیل بیماران همودیالیزی و افراد آلوده به HIV بایستی میزان anti-HBs سرم آنها به طور منظم اندازه‌گیری شود و هر زمانی که میزان آنتی‌بادی به زیر ۱۰ IU/L سقوط کرد، واکسیناسیون یادآور انجام شود [۴۹]. اخیراً نیز گزارش شده است که خاطره ایمنولوژییک حداقل تا ۱۵ سال بعد از اتمام دوره واکسیناسیون پایدار می‌ماند و دلیلی برای ضرورت انجام دوزهای یادآور واکسن هپاتیت B در افراد سالم حداقل تا ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون اولیه وجود ندارد [۶].

نتیجه‌گیری

شناخت دقیق مکانیزم‌های دخیل در میزان پاسخ دهی به

واکسن هپاتیت B و عوامل مؤثر بر عدم پاسخ دهی به واکسن، راهکارهای مؤثری به منظور غلبه بر حالت عدم پاسخ دهی و افزایش پاسخ به واکسن ارائه می‌دهد. شناسایی اپی‌توپ‌های عمومی بر روی مولکول HBsAg (که قادر باشند به طیف وسیعی از مولکولهای HLA متصل شوند)، واکسیناسیون توأم با محرک‌های ایمنی و ادجوانت‌های مؤثر راهی جالب برای افزایش کارایی واکسن هپاتیت B در جوامعی که از نظر ژنتیکی تنوع بسیاری دارند، می‌باشد. به علاوه در تدوین استراتژی واکسیناسیون یادآور نکات زیر باید مورد توجه قرار گیرند:

۱- واکسیناسیون یادآور غیر ضروری بدون یا با انجام آزمایش anti-HBs باعث صرف هزینه‌هایی می‌شود که می‌تواند به طور مؤثری بر گسترش پوشش واکسیناسیون اثر منفی بگذارد. کنترل مقرون به صرفه HBV بایستی در سیاست‌گذاری‌های بهداشتی مدنظر قرار گیرد.

۲- مطالعات تکمیلی دیگری بایستی برای نهایت مدت دوام خاطره ایمنولوژییک نسبت به HBsAg و درجه‌ای که این خاطره ممکن است توسط عوامل دیگری (از قبیل سن موقع انجام واکسیناسیون اولیه و حداکثر تیتراژ آنتی‌بادی) بعد از واکسیناسیون اولیه) تحت تأثیر قرار گیرد، انجام شود.

منابع:

[۱] جعفرزاده عبدالله، شکری فاضل: القاء پاسخ آنتیبادی مصونیتبخش در نوزادان سالم شهر کرمان بوسیله واکسن نوترکیب هپاتیت B. مجله حکیم، ۱۳۷۹، دوره سوم، شماره ۴، صفحات ۲۸۸-۲۸۲.

[۲] جعفرزاده عبدالله: ارزیابی ایمنوژنسیته دوزهای مختلف واکسن نوترکیب هپاتیت B در نوزادان ایرانی و بررسی ایمنولوژیک عدم پاسخدهی به واکسن. پایان نامه دوره دکتری ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، سال ۱۳۸۰.

[3] Andre FE: Summary of safety and efficacy data on an yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med.* 1989;87:145-205.

[4] Badur S, Lazizi Y, Ugurlu M: Transplacental Passage of HBV- DNA from HBe antigen- negative mothers and delayed immune response in newborns. *J Infect Dis.* 1994; 169: 704- 706

[5] Bryan JP, Sjogren MH, Perin PL: Low-dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 1992;14:697-707.

[6] Carman WF, Zanelli AR, Karayiannis P: Are booster immunization needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet.* 2000;355:561-562.

[7] Centers for Disease Control: protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices and Advisory Committee. *Morbidity Mortal Weekly Rep.* 1990; 39(RR-2):1-26.

[8] Chedid MG, Dealofeut H, Yunis DE: Defect in Th1- like cells of non- responders to hepatitis B vaccine. *Human Immunol.* 1997; 58: 42-47.

[9] Damme PV, Verwimp G: From cannes 1993 to the present. *Vaccine* 1998;16:53-58.

[10] Desombere I, Gijbels Y, Verwulgen A: Characterization of the T- cell recognition of hepatitis B surface antigen by good and poor

responder to hepatitis B vaccine. *Clin Exp Immunol.* 2000. 122: 390-399.

[11] Desombere I, Willems A, Leroux- Roels G: Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved. *Tissue Antigens.* 1998; 51: 593-604.

[12] Egea E, Iglecias A, Salazar M. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med.* 1992;173:531-538.

[13] Egemen A, Aksit S, Kurugol Z: Low dose intradermal versus intramuscular administration of recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of immunogenicity in infants and preschool children. *Vaccine.* 1998;16:1511-1515.

[14] EL-Reshaid K, Al-mufti S, Johny KV, Sughatan TN: Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. *Vaccine.* 1994;12:410-414.

[15] Hohler T, Meyer CU, Notghi A: The influence of major histocompatibility complex class II genes and T-cell repertoire on response to immunization with HBsAg. *Human immunol.* 1998; 59:212-218.

[16] Hollinger FB: Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe MD(ed) *Virology.* Raven Press. New York. 1996; PP: 2739-2807.

[17] Iwarson S: Strategies for immunization against hepatitis B in western Europe. *Vaccine.* 1993;11(suppl 1):S18-S20.

[18] Jafarzadeh A, Shokri F. Association of HLA and unresponsiveness to recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian neonates. *Ir J Med Sci.* 2002 (in press).

[19] Kane MA: Status of hepatitis B immunization programme in 1998; *Vaccine.* 1998;16(Suppl 1):S104-S108.

[20] Kane MA: Worldwide epidemiology of hepatitis B. *Soz Paraventimed.* 1998;43(suppl.1): S24-S26.

[21] Kruskall MS, Alper CA, Awdeh Z: The immune response to hepatitis B vaccine in human: Inheritance patterns in families. *J Exp Med.* 1992; 175: 495-502.

- [22] Lamelin JP, Zoulin F, Trepo C: Lymphotropism of hepatitis B and C virus. *Inter J Clin Lab Res.* 1995; 25: 1-6.
- [23] Lango- Warensjo A, Cardell K, Lindblom B: Haplotype comprising sbtypes of the DQB1* 06 allele direct the antibody respons after immunization with hepatitis B surface antigen. *Tissue Antigens.* 1998; 52:374-380
- [24] Larsen CE, Xu J, Lee S, Dubey DP: Complex cytokine responses to hepatitis B surface antigen and tetanus toxiod in responders, nonresponders and subjects naive to hepatitis B surface antigen. *Vaccine.*, 2000;18:3021-3030.
- [25] Lazizi Y, Badur S, perk Y: Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in newborns related with an in utero passage of hepatitis B virus DNA. *Vaccine.* 1997; 15:1095- 1100
- [26] Martinetti M, Guccia M, Daietti C: Anti- HBV neonatal immunization with recombinat vaccine. Moleclar basis of the unresponsireness. *Vaccine.* 1995; 13:555-560.
- [27]-MC Dermott AB. Zuckerman JN, Sabin CA: Contribution of human leukocyte antigen to the antibody response to hepatitis B vaccination. *Tissue Antigens.* 1997, 50:8-14.
- [28] Meral A, Sevinir B, Gunay U: Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2000; 35:47-51.
- [29] Milich DR, Chisari F: Genetic regulation of the immune response to HBsAg. *J Immunol.*1982; 129: 1395-1400.
- [30] Peces R, Torre M, Alcazar R: Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Am J kid Dis.* 1997; 29:239-245.
- [31] Senden TF. Response to intradermal hepatitis B vaccination: differences between males and females?. *Vaccine.*, 1990;8:612-613.
- [32] Shokrgozar MA, Shokri F: HLA- associated antibody response to recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian adults. *Ir J Med Sci.* 1999; 24:98-103.
- [33] Shokrgozar MA, Shokri F: Enumeration of HBs - Ag specific B Lymphocyte in Iranian healthy adult responders and non-responders vaccinated with recombinant HBV vaccine. *Immunol.* 2001; 104: 75-79.
- [34] Shokri F, Amani A: High rate of seroconversion following administration of a single supplementary dose of recombinant hepatitis B vaccine in Iranian healthy nonresponder neonates. *Med Microbiol Immunol.* 1997;185:231-235.
- [35] Shokri F, Jafarzadeh A: High seroprotection rate induced by low doses of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian neonates. *Vaccine.* 2001;19:4544-4548.
- [36] Tayal SC, Sankar KN: Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS.* 1994; 8:558-559.
- [37] Tilzey AJ: Hepatitis B vaccine boosting. *Lancet.* 1995;345:1000-1002.
- [38] VidantJeras B, Brinovec V, Jura B. The contribution of HLA-class II antigens in humoral non-response and delayed response to HBsAg vaccination. *Pflugers Arch.* 2000, 440:188-189.
- [39] Vingerhoets J, Vanham G, Kestens L: Deficient T-cell response in non-respondrs to hepatitis B vaccination:absence of TH1 cytokine production. *Immunol Lett.* 1994; 39:163-168.
- [40] Walker M, Szmuness W, Steven CE: Genetics of anti-HBs responsiveness:HLA-DR7 and nonresponsiveness to hepatitis B vaccination Transfusion. 1981; 21:601-605
- [41] Watanabe H, Okumura M, Hirayama K: HLA-BW54-DR4-DRW53-DQW4 haplotype controls non-responsiveness to hepatitis B sarface antigen via CD8-ponitive suppressor T-cells. *Tissue Antigens.* 1990;36:69-74.
- [42] West DJ, Calandra GB: Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implication for policy on booster vaccination. *Vaccine.* 1996;14:1019-1027.
- [43] Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis

B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;31:230-234.

[44] Wilson JN, Nokes OJ. Do we need 3 doses of hepatitis B vaccine?. *Vaccine*. 1999;17:2667-2673.

[45] Winter AP, Follett EA, McIntyre J: Influence of smoking on immunological response to hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 1994;12:771-772.

[46] World Health Organization: Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group. *Wkly Epidemiol Rec*. 1992;3:11-16.

[47] Wisman PJ, Van Hattum J, Degast GC: A prospective study of in vitro anti-HBs producing B cells following primary and supplementary

vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine in insulin dependent diabetic patient and matched control. *J Med Virol*. 1991;35:219-222.

[48] Wistrom J, Ahlm C, Lundberg S: Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. Four year after priming with one single dose. *Vaccine*. 1999;17:2162-2165.

[49] Zannolli R, Morgese G. Hepatitis B vaccines: current issues. *Ann Pharmacother*. 1997;31:1059-1067.

[50] Zucman SC, Gimenez JJ, Wambergene F. Distinct HLA II alleles determine antibody response to vaccination with hepatitis B surface antigen. *Kid Int*. 1998, 53:1626-1630.

جدول ۱: بررسی ارتباط HLA و عدم پاسخ‌دهی به واکسن نوترکیب هیاتیت B در مطالعات مختلف

کشور	جمعیت مورد مطالعه	HLA مرتبط با عدم پاسخ	مذبح	کشور	جمعیت مورد مطالعه	HLA مرتبط با عدم پاسخ	مذبح
بلژیک	بالغ سالم	DR7 DQB1*020	۱۱	فرانسه	بیماران همودیدی الیزی	DRB1*03 DRB1*14	۵۰
ایتالیا	نوزاد سالم	DR7-DQ2 DQB1*020 1	۲۶	ایران	بالغ سالم	DR7 DQ2 B8-DR3- DQ2 DR7-DR53-DQ2	۲۲
آسیا	بیماران همودیدی الیزی	DR3 DR7 DQ2	۳۰	سوئد	بالغ سالم	DQB1*0604 DQA1*0101 DRB1*1302	۲۳
ژاپن	بالغ سالم	BW54 DR4 DRW53 DQA1*030 1	۴۱	آلمان	بالغ سالم	DRB1*3 DRB1*7	۱۵
انگلستان	بالغ سالم	DRB1*07 DRB1*02	۲۷	اسلوانی	بالغ سالم	DRB1*1601 DQB1*0502 DQA1*0102	۳۸
آلمان	نوزاد سالم	DRB1*01 DRB1*14	۱۵	ایران	نوزاد سالم	DR7 DR13 B7-DR7-DR53- DQ2 R13- DR52- DQ2	۱۸

جدول ۲: برنامه واکسیناسیون عمومی نوزادان با واکسن نوترکیب
هیاتیت B در کشورهای مختلف جهان [۱۹]

کشور	جدول واکسیناسیون (ماه)	سال شروع
ایران	۰-۱/۵-۹	۱۹۹۲
	۳-۴-۵-۲۴	۱۹۹۷
استرالیا	۴-۵-۱۳	۱۹۹۶
بلژیک	۲-۳-۴-۱۶	۱۹۹۵
	۳-۵-۱۶	۱۹۹۵
	۰-۱-۶	۱۹۹۸
فرانسه	۲-۴-۶-۱۶	۱۹۹۷
آلمان	۳-۵-۱۰	۱۹۹۲
یونان	۰-۲-۶	۱۹۹۸
	۲-۳-۵	۱۹۹۱
لوگزامبورگ	۳-۵-۱۱	۱۹۹۱
	۰-۱-۶	
	۰-۱-۲-۱۲	
اسپانیا		
سوئیس		
ایتالیا		
آمریکا		

Abstract

The factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine and persistence of the protection.

A. Jafarzadeh

Assistant professor of Immunology, Department of microbiology and Immunology, Rafsanjan Medical Faculty, Rafsanjan Iran

Hepatitis B virus (HBV) infection and its sequelae which include cirrhosis and hepatocellular carcinoma is a major public health problem throughout the world. The WHO strategy for effective control of HBV infection is vaccination with the surface antigen of virus (HBsAg). The results obtained from a large number of studies demonstrated that the vaccine induces a protective antibody response (anti-HBs > 10 IU/L) in the majority of vaccinees, but 1-10% of subjects fail to respond. This unresponsiveness to HBsAg has been attributed to a variety of mechanisms including expression of certain HLA antigens and haplotypes, defect in HBsAg-specific T-cell and B-cell repertoire, defect in antigen presenting cell function, immunological tolerance and imbalance in T helper cell function. Furthermore immunization factors that influence immunogenicity include type of vaccine dosage, number and timing of injections, site and route of injections. Host factors such as sex, age, weight, genetics, immunological competency of the host and smoking also may influence the immune response to HB vaccine. The level of anti-HBs wane after vaccination. This phenomenon has functional significance for booster vaccination. In this review article the factors that affect the immunogenicity of HB vaccine, immunological basis of unresponsiveness to vaccine and persistence of protection were evaluated.

Key words. Hepatitis B vaccine, Immunogenicity, Unresponsiveness, Anti-HBs antibody