

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 کار سینومای هپاتو سلولار میباشد، یکی از مهم ترین مشکلات بهداشتی در سراسر جهان میباشد. استراتژی سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای کنترل مؤثر عفونت HBV و اکسیناسیون با آنتیژن سطحی ویروس (HBsAg) میباشد. نتایج بسیاری از مطالعات نشان میدهد که ۱۰-۱۱٪ 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 هاپلوتیپ های خاصی از سیستم HLA، نقص در خزانه لنفوسيت های T و B اختصاصی HBsAg، نقص در اعمال سلول های عرضه کننده آنتیژن، تحمل ایمونولوژیک و عدم تعادل در اعمال سلول های T کمک کننده نسبت داده شده است. به علاوه عوامل ایمونیزاسیون از قبیل دوز واکسن، نوع واکسن، تعداد و زمان بندی تزریقات، محل و راه تزریقات میزان پاسخ ایمنی به واکسن را تحت تأثیر قرار میدهد. هم چنین پاسخ ایمنی به واکسن هپاتیت B، تحت تأثیر عوامل میزان 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 کاوش میابد. این پدیده ضرورت انجام واکسیناسیون یادآور را مطرح کرده است. در این مقاله عوامل مؤثر بر پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B، دلایل ایمونولوژیکی عدم پاسخ دهی به واکسن و مدت زمان دوام مصونیت مورد بررسی قرار میگیرند.

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

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

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 hepatocellular carcinoma و cirrhosis میباشد، 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 (HBsAg) در Saccharomyces Cerevisiae سلولهای مخمر تهیه میشود [۴۹].

از زمانی که واکسن هپاتیت B تهیه و در دسترس قرار گرفت کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون (ACIP) وابسته به مرکز کنترل بیماری ها در امریکا، واکسینا سیون افرادی (high risk) 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 یا بد تأثیر اندکی در کنترل هپاتیت B خواهد داشت [۷]. با توجه به اینکه در ۹۰٪ از نوزادان آلوده عفونت هپاتیت B به شکل مzman تبدیل میشود (در صورتیکه ۵-۱۰ درصد افراد بالغ پس از آلودگی به حالت مzman در میآیند)، بنابراین کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون برنامه گسترش ایمونیزاسیون (EPI) وابسته به سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۲ میلادی

واکسیناسیون عمومی نوزادان بر عليه 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 محدودیت‌هایی 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 Bliziek وارد و تقریباً تا سال ۱۳۷۶ مورد استفاده قرار گرفت، از آن سال به بعد واکسن نوترکیب دیگری (Herberbiovac-HB) که حاوی همان آنتیژن واکسن قبلی است (HBsAg) به کار گرفته شد و هنوز هم از این واکسن استفاده میشود [۳۵، ۳۴] و واکسن‌های نوترکیب و پلاسمائی هپاتیت B باعث القاء آنتی‌بادی anti-HBs می‌شوند و حداقل تیتر مصونیت بخش این آنتی‌بادی IU/L ۱۰ تعیین شده است [۴۹].

۱- دلایل عدم پاسخ‌دهی به واکسن هپاتیت B

در مطالعات مختلف نشان داده شده است که ۱۰-۱۱٪ 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 تیتر anti-HBs

نتایج مطالعه‌ای که اخیراً بر روی بالغین سالم ایرانی صورت گرفته است نشان میدهد که آنتیژنهای DR7 و DQ2 با عدم پاسخ دهی و آنتیژنهای A29 و DR14 با پاسخ دهی ضعیف به واکسن نوترکیب هپاتیت B مرتبط می‌باشد [۳۲]. یافته‌های مشابهی ذیز در نوزادان سالم ایرانی بدست آمده است [۱۸].

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

محل جدول ۱

اختلال در عرضه HBsAg توسط سلول‌های 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 پیتیدی پایدار متصل شونده به HLA ایجاد گردد. احتمال دوم آن است که در سطح واکنش بین APC و سلول T در افراد غیرپاسخ دهنده ممکن است نارسائی وجود داشته باشد. نارسائی مذکور ممکن است متعاقب عدم تولید سیگنال‌های 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 خزانه T-cell receptor (TCR) میدانند. اخیراً نیز نشان داده شده است که ممکن است وجود نوع خاصی از TCR در افراد غیر

واکسینا سیون به ترتیب %۹۶/۱، ۱۱۸۶۹ IU/L و %۹۸/۳ IU/L محاسبه گردید [۱] در مطالعه دیگری که در سال ۱۳۷۵ در نوزادان شهر سنندج صورت گرفت میزان مخصوصیت و میانگین تیتر آنتی بادی به ترتیب %۹۲/۶ و ۳۰۲۰ IU/L دلایل متعددی برای عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B ارائه شده است. Milich و همکارانش در مدل حیوانی موش anti-HBs نشان دادند که تولید MHC کنترل توسط ژن‌های سیستم H-2^{a,b,k} می‌شود و آن‌ها هاپلوتیپ‌های پاسخ دهنده قوی H-2^{q,d} و غیرپاسخ دهنده H-2^{s,f} را شناسایی کردند [۲۹]. اولین بار Walker اعلام کرد که ملکول‌های HLA ممکن است پاسخ ایمنی انسان به HBsAg را کنترل نمایند ایشان افزایش قابل ملاحظه DR7 و فقدان DR1 را در افراد پاسخ دهنده غیرپاسخ دهنده گزارش نمود [۴۰].

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

با دوزهای سه گانه واکسن نوترکیب هپاتیت B ندارند و در اکثر این افراد HBV-DNA در سلولهای تک هسته‌ای خون محدودی (PBMC) آنها مشاهده شده است اما HBV-DNA در PBMC نوزادانی که از مادران آلوده متولد می‌شوند و لی نسبت به واکسن پاسخ آنستی بادی مصونیت بخش تولید می‌کنند، وجود ندارد [۲۵]. ذکر این نکته ضروری است که عده‌ای از افراد ممکن است که از نظر تمایی 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 [۲۶، ۲۷]. در بزرگسالان منبع چنین آلودگی جزئی ناشناخته است، علاوه بر هپاتو سیتها، که بعد از نووان 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 مذجر به آلودگی با تیدتر پایین می‌گردد. چنین الگویی از آلودگی ناشناخته می‌ماند و ظاهراً نمونه‌های سالم از لحاظ HBV همه نشانه‌های سرولوژیکی منفی هستند [۲۸].

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 الگوی سایتوکاین‌های تولیدی توسط سلول‌های PBMC

پاسخ دهنده در این پدیده مؤثر باشد. در همین ارتباط فراوانی TCR-V β ۲۱ در افراد غیرپاسخ 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 لنفوسيت‌های T و B اختصاصی HBsAg در افراد پاسخ دهنده و غیرپاسخ دهنده به واکسن هپاتیت B مشخص شد که کمبود در خزانه لنفوسيتهاي B و T احتصاصی HBsAg از عوامل مهم در زمینه عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B محسوب می‌گردد [۸]. کاهش فراوانی لنفوسيت‌های B احتصاصی HBsAg در بالغین سالم ایرانی غیر پاسخ دهنده نشان داده شده است، ارتباط مستقیمي نیز بین فراوانی لنفوسيتهاي B احتصاصی HBsAg و میزان تولید anti-HBs مشاهده گردیده است [۳۲].

به علاوه ارتباط روشنی بین عدم پاسخ دهی نوزادان به HBsAg و آلودگی مادران به HBV مشاهده شده است. برخورد لنفوسيت‌های T و B در مراحل اولیه تکامل با HBsAg و HBeAg مذجر به حذف کلونهای اختصاصی و غیرفعال شدن آنها و در نتیجه القاء تحمل ایمونولوژیک می‌شود. نتایج یک پژوهش نشان داده است که ۴۲٪ 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 پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B ناشی از نقص در یک زیر گروه خاص از سلولهای TH نمی‌باشد، بلکه بروز یک نقص ترکیبی (mixed) در سلول‌های TH1 و TH2 اختصاصی HBsAg مسئول پدیده عدم پاسخ دهی به واکسن می‌باشد [۲۴].

۲- فاکتورهای مؤثر بر ایمونوژنیته 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 3 برابر مردان گزارش شده است [۳]. اید که عملت 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 پاسخ دهی 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 دادند که سلولهای PBMC از افراد بالغ پاسخ دهنده به واکسن هپاتیت B بعد از اینکه در *in vitro* با HBsAg 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 سلول‌های PBMC افراد پاسخ دهنده متعاقب تحرک با HBsAg, IFN- γ و IL-2 را ترشح نمی‌کنند و در نتیجه نقص در فعالیت سلول‌های TH1 اختصاصی HBsAg دلیل عدم پاسخ دهی به واکسن معرفی گردید Chedid [۳۹]. و همکارانش نشان دادند که سلول‌های PBMC از افراد پاسخ دهنده به دوره اولیه واکسیناسیون در *in vitro*، متعاقب تحریک با HBsAg به شدت تکثیر می‌یابند ولی سلول‌های PBMC افراد غیر پاسخ دهنده نه تنها در پاسخ به HBsAg تکثیر نمی‌یابند، بلکه قادر به ترشح IL-2 نیز نمی‌باشند و افزودن PBMC نوترکیب به کشت سلول‌های افراد غیر پاسخ دهنده توانایی پاسخ تکثیری آنها را اصلاح نمی‌کند و چنین نتیجه‌گیری شد که نقص در سلول‌های TH1 اختصاصی HBsAg از قبیل عدم ترشح IL-2 و کاهش بیان گیرنده IL-2 مسئول عدم پاسخ دهی به واکسن می‌باشد [۸]. اخیراً نیز Larsen و همکارانش نشان دادند که سلول‌های PBMC افراد بالغ پاسخ دهنده به دوره اولیه واکسیناسیون متعاقب تحریک با HBsAg در *in vitro* اثواب ایمنی سایتوکاینی (IL-10, IL-4, IFN- γ , TNF- β) را ترشح می‌کنند ولی سلول‌های PBMC افراد غیر پاسخ دهنده قادر به ترشح مقادیر قابل اندازه‌گیری از این

واکسن نه تذها میزان پاسخ ایمنی افزایش میابد بلکه پاسخ ایمنی سریعتر شروع می شود، این مزیت برای ایجاد پروفیلاکسی بعد از آلوودگی (post exposure) اهمیت فوق العاده ای 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 ماهیچه ای (i.m) با واکسن پلasmائی نسبت به واکسن نوترکیب با عث ایجاد مصنویت anti-HBs بیشتر و میانگین تیتر anti-HBs بالاتر میگردد [۱۶]. به علاوه با توجه به اینکه ایمونوژنیسیته انواع واکسن های نوترکیب که تو سط کمپانی های مختلف ساخته میشوند، معادل نمیباشد، سازندگان واکسن دوزاژهای متفاوتی را به منظور واکسیناسیون توصیه نموده اند. به عنوان مثال دوزاژ اطفال Engerix-B (pediatric dosage) با واکسن Recombivax به میزان ۱۰ میکرو گرم و با واکسن میکرو گرم تعیین شده است [۴۹].

جدول و تعداد تزریقات واکسن: جدول و تعداد تزریقات واکسن عامل مهمی در میزان پاسخ دهنده به HBsAg هستند، سازندگان واکسن جدول سه تزریقی ۰-۱-۰ یا چهار تزریقی ۰-۱-۰-۱-۲ را توصیه نموده اند [۱۶]. به طور کلی جدول ۰-۱-۶ به ایجاد پروفیلاکسی پیش از آلوودگی (pre exposure) ارجح است، در صورتی که جدول چهار تزریقی ۰-۱-۲-۱-۰ برای ایجاد پروفیلاکسی بعد از آلوودگی (post exposure) مهم است، زیرا باعث ایجاد پاسخ ایمنی سریع تر می شود [۱۶]. جدول واکسیناسیون نوزادان ایرانی بزرگی

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

ا ختللات سیدستم ایمنی: کسانی که به عمل 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 ایمونوساپر سیو دریافت میکنند [۴۹]، میباشد. البته در افراد آلووده به ویروس هپاتیت C نیز پاسخ ایمنی به واکسن کاهش میابد [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 [۴۵، ۱۶].

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 ماهیچه ای (i.m) بهتر گزارش شده است [۱۶].

دوز تزریق واکسن: دوزی از واکسن که به یک فرد تزریق می شود، تعیین کننده حد اکثر (peak) پاسخ ایمنی است که فرد به واکسن میدهد. زیرا گزارش شده است که با ازدیاد دوز

بشد [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 ۵۰۰-۴۰۰۰ 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 نما یانگر خاطره ایمونولوژیکی 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 محفوظ این مجدد با آنتیژن میکند [۴۸، ۴۴، ۴۲]. مطالعات متعددی مؤید این حقیقت هستند که احتمال عفونت HBV در افرادی که بعد از اتمام دوره واکسیناسیون پاسخ anti-HBs تولید کرده اند (صرفنظر از غلظت آنتی بادی اولیه) پایین است. پاسخ anti-HBs IU/L > ۱۰ متعاقب واکسیناسیون اولیه با ایجاد یک خاطره ایمونولوژیکی طولانی مدت برای HBsAg مرتبط میباشد. این خاطره ایمونولوژیک ایمنی مداومی را حتی وقتی که میزان anti-HBs به زیر سطوح قابل اندازه گیری سقوط میکند، ایجاد مینماید [۴۹، ۴۲].

خاطره ایمونولوژیک را میتوان در *in vitro* با تکنیک spot-ELISA (با سنجش تعداد سلول های B خاطره ای سازنده anti-HBs Spot-ELISA) ارزیابی نمود. ELISA به منظور مطالعه پاسخ لنفوسيت های ۱۰۶ فرد بالغ که ۸ سال قبل، متعاقب اتمام دوره اولیه واکسیناسیون هپاتیت B، ۱۰۰ 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 ثلث انتخاب شده است [۳۴]. جدول ۲ برنامه واکسیناسیون نوزادان بر علیه هپاتیت B را در چند کشور جهان نشان میدهد [۱۹].

محل جدول ۲

۳- مدت زمان دوام

مصنونیت: همانطوری که اشاره شد واکسن های هپاتیت B باعث القاء anti-HBs میشوند و حداقل تیتر مصنونیت بخش این آنتی بادی IU/L ۱۰ تعیین شده است. نمودار ۱ نمایانگر این است که تیتر anti-HBs به سرعت بعد از اتمام دوره اولیه واکسیناسیون کاهش میباشد، بدینهی است که کاهش تیتر آنتیبادی بعد از واکسیناسیون یکنواخت نمیباشد بلکه این کاهش در طی او لین 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 باشد: ۱- بلافاصله باشد، اگر میزان anti-HBs کمتر از ۱۰ IU/L باشد. ۲- بعد از ۶-۱۲ ماه باشد، اگر میزان anti-HBs بین ۱۰-۱۰۰ IU/L باشد. ۳- بعد از یک سال باشد، اگر میزان آنتیبادی بین ۱۰۱-۱۰۰۰ IU/L باشد. ۴- بعد از ۳/۵ تا ۵ سال باشد اگر میزان آنتیبادی بین ۱۰۰۱-۱۰۰۰۰ IU/L باشد. ۵- بعد از ۷-۱۰ سال باشد، اگر میزان آنتیبادی بیشتر از ۱۰۰۰ IU/L باشد.

واکسن هپاتیت B و عوامل مؤثر بر عدم پاسخ دهنده به واکسن، راهکارهای مؤثری به منظور غلبه بر حالت عدم پاسخ دهنده و افزایش پاسخ به واکسن ارائه میدهد. شنا سایی اپی توپهای عمومی بر روی مولکول HBsAg (که قادر باشد به طیف وسیعی از ملکولهای HLA متصل شوند)، واکسیناسیون توأم با محركهای ایمنی و ادجوانت‌های مؤثر را هی جالب برای افزایش کارائی واکسن هپاتیت B در جوامعی که از نظر ژنتیکی تنویر بسیاری دارند، میباشد. به علاوه در تدوین استراتژی واکسیناسیون یادآور نذکات زیر باید مورد توجه قرار گیرند:

۱- واکسیناسیون یادآور غیر ضروري بدون یا با انجام آزمایش anti-HBs به طور مؤثری بر گسترش پوشش واکسیناسیون اثر منفی بگذارد. کنترل مقرون به صرفه HBV بایستی در سیاست‌گذاری های بهداشتی مدنظر قرار گیرد.

۲- مطالعات تكمیلی دیگری بایستی برای نهایت مدت دوام خاطره ایمونولوژیک نسبت به HBsAg و درجه‌ای که این خاطره ممکن است تو سطع عوامل دیگری (از قبیل سن موقع انجام واکسیناسیون اولیه و حداقل تیتر آنتی‌بادی (بعد از واکسیناسیون اولیه) تحت تأثیر قرار گیرد، انجام شود.

این آزمایش انجام شد ۲۰ نفر دارای anti-HBs ۱۰ IU/L بودند و در ۸ نفر آنتی‌بادی قابل اندازه‌گیری نبود. این افراد و افرادی که دارای anti-HBs از ۱۰ IU/L بودند، تعداد مشابهی سلول B خاطره‌ای داشتند. این مطالعه مکمل مطالعاتی است که نمایانگر استمرار خاطره ایمونولوژیک متعاقب واکسیناسیون میباشد [۴۲].

در حال حاضر کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون (ACIP) تزریق واکسیناسیون یادآور را برای کودکان و افراد بالغی که سیستم ایمنی آنها طبیعی است توصیه نمیکند، تنها افراد ایمونوساپرس از قبیل بیماران همودیالیزی و افراد آلووده به HIV بایستی میزان سرم anti-HBs 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 ایمونولوژیک 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 دهنده به

منابع:

- [۱] جعفرزاده عبدالله، شکری فاضل: القاء پاسخ آنتی بادی مصونیت‌بخش در نوزادان سالم شهر کرمان بوسیله واکسن نوترکیب هپاتیت B . مجله حکیم.، ۱۳۷۹ ، دوره سوم، شماره ۴، صفحات ۲۸۲-۲۸۸.
- [۲] جعفرزاده عبدالله: ارزیابی ایمونوژنیتۀ دوزهای مختلف واکسن نوترکیب هپاتیت B در نوزادان ایرانی و بررسی ایمونولوژیک عدم پاسخدهی به واکسن. پایان نامۀ دورۀ دکتری ایمونولوژی، 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- negativle mothers and delayed immune response in newborns. *J Infect Dis.* 1994; 169: 704- 706

[5] Bryan JP, Sjogren MH, Perin PL: Low-does 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. *Morbid 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, Iglessias 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, Sugathan 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 Paraventmed.* 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- Warenjo A, Cardell K, Lindblom B: Haplotype comprising subtypes of the DQB1* 06 allele direct the antibody response 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 toxoid 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 recombinant vaccine. Molecular basis of the unresponsiveness. *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-responders 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 surface antigen via CD8-positive 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. *Hepatol.* 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] Zannoli R, Morgese G. Hepatitis B vaccines: current issues. *Ann Pharmacother.* 1997;31:1059-1067.

[50] Zucman SC, Giménez 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 هپاتیت B در مطالعات مختلف

ردیف	HLA مرتبط با عدم پاسخ	جمعیت مورد مطالعه	کشود	ردیف	HLA مرتبط با عدم پاسخ	جمعیت مورد مطالعه	کشور
۵۰	DRB1*03 DRB1*14	بیدماران هموددیه الیزی	فرانسه	۱۱	DR7 DQB1*020	بالغ سالم	بلژیک
۳۲	DR7 DQ2 B8-DR3- DQ2 DR7-DR53-DQ2	بالغ سالم	ایران	۲۶	DR7-DQ2 DQB1*020 ۱	نوزاد سالم	ایتالیا
۲۳	DQB1*0604 DQA1*0101 DRB1*1302	سالم بالغ	سوئد	۳۰	DR3 DR7 DQ2	بیدماران هموددیه الیزی	اسپانیا
۱۰	DRB1*3 DRB1*7	بالغ سالم	آلمان	۴۱	BW54 DR4 DRW53 DQA1*030 ۱	بالغ سالم	ژاپن
۳۸	DRB1*1601 DQB1*0502 DQA1*0102	بالغ سالم	اسلوونی	۲۷	DRB1*07 DRB1*02	بالغ سالم	انگلستان
۱۸	DR7 DR13 B7-DR7-DR53- DQ2 R13- DR52- DQ2	نوزاد سالم	ایران	۱۵	DRB1*01 DRB1*14	نوزاد سالم	آلما ن

جدول ۲: برنامه واکسیناسیون عمومی نوزادان با واکسن نوترک یب هپاتیت B در کشورهای مختلف جهان ۱۹۹۱

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

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 abd 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 through 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 dose wane after vaccination. This phenomenon has functional significance for booster vaccination. In this review article the factor 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