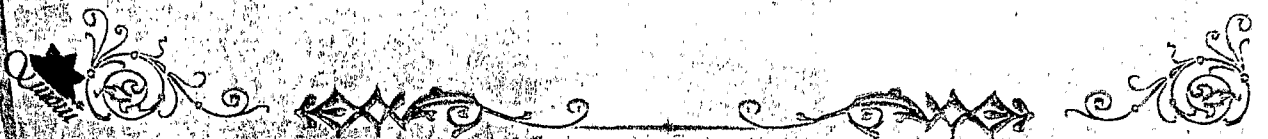


سید احمد علی

۹۵۲۲۸





دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور

پایان نامه :

## جهت دریافت درجه دکترای تخصصی کودکان

عنوان :

مقایسه ایمنی بخشی واکسن هیپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور  
مرکز بیماریهای خاص در کرمان سال ۱۳۸۵ و افراد سالم

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر محمد حسین داعی  
جناب آقای دکتر علی اصغر وحیدی



۱۳۸۷ / ۲ / ۲۱

عالی  
۲۲/۱۲/۸۵  
دکتر محمد حسین داعی  
دکتر علی اصغر وحیدی  
دکتر حسن کریمی  
دکتر زهرا وحیدی  
۲۰۰  
۲۰۰  
۲۰۰  
۱۹۰۸  
۱۹۱۶

پژوهش و نگارش :  
دکتر رضا بهرامی

اسفند ۸۵

۹۴ ۶۶۸

تقدیم به :

## پدر و مادر عزیزم

که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان برایم همه مهر،

توانشان رفت تا به توانایی رسم .

آنان که فروغ نگاهشان و گرمی کلامشان،

سرمایه های جاودان زندگیم است.

تقدیم به :

## همسر مهربانم

به پاس عشق و فداکاری بی دریغ و محبت و همراهی صمیمانه اش

قطعا بی همت او پیمودن راه برایم ممکن نبود .

تقدیم به فرزندانم :

**علی و محمد**

که لبخندشان شادی بخش تمام لحظات زندگیم است .

با سپاس بی شائبه از :

**اساتید گرانقدر :**

جناب آقای دکتر محمد حسین داعی  
و جناب آقای دکتر علی اصغر وحیدی  
که در تنظیم و تدوین این پژوهش صمیمانه مرا یاری نمودند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲	خلاصه فارسی
۴	خلاصه انگلیسی
۷	مقدمه
۸	اهداف
۹	فرضیات و سؤالات
۱۰	متغیرها

### فصل اول : بررسی متون

۱۱	تالاسمی ماژور
۲۱	هیپاتیت B
۲۰	پیشگیری و ایمن سازی

### فصل دوم : روش کار

۴۲	روش کار
----	---------

### فصل سوم : نتایج

۴۵	نتایج
----	-------

### فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری

۵۸	بحث و نتیجه گیری
۶۴	منابع

## خلاصه

ویروس هپاتیت B از عوامل مهم ابتلا به هپاتیت حاد و مزمن، سیروز و سرطان کبد محسوب می شود. بیماران مبتلا به تالاسمی، بعلت تزریق خون های مکرر در معرض خطر بیشتری قرار دارند بنابراین اطمینان از وجود ایمنی بر علیه هپاتیت B در این افراد، ضروری است.

هدف از این مطالعه، بررسی پاسخ ایمنی کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور، از طریق اندازه گیری سطح سرمی آنتی بادی هپاتیت B متعاقب سالهای بعد از واکسیناسیون و مقایسه این کودکان با افراد سالم بود.

این مطالعه روی ۴۵۸ بیمار مبتلا به تالاسمی (۲۶۱ پسر و ۱۹۷ دختر) تحت پوشش مرکز بیماریهای خاص در شهر کرمان که سه نوبت واکسن HBV نوع recombinant را دریافت کرده بودند، انجام شد. دامنه سنی این افراد ۱-۱۵ سال با میانگین  $۹\frac{۱۱}{۱۲}$  سال بود.

بر حسب سطح سرمی anti-HBs بر مبنای واحد بین المللی در لیتر (Iu/lit) افراد به سه دسته دارای ایمنی کامل ( $>100$ )، ایمنی نسبی (۱۰۰-۱۰) و فاقد ایمنی ( $>10$ ) تقسیم شدند و وضعیت ایمنی کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور در سالهای مختلف پس از واکسیناسیون بر اساس تیتر آنتی بادی سالانه بررسی شد.



وضعیت ایمنی در افراد مورد مطالعه یکسال پس از واکسیناسیون ۳/۲۸ درصد غیر ایمن، ۲۶/۸۲ درصد ایمنی نسبی و ۶۹/۵ درصد ایمنی کامل داشتند. دوسال پس از واکسیناسیون کامل ۳/۳ درصد غیر ایمن، ۲۹/۸ درصد ایمنی نسبی و ۶۶/۹ درصد ایمنی کامل داشتند. در این افراد سه سال پس از واکسیناسیون ۵/۷۱ درصد فاقد ایمنی، ۳۲/۴۲ درصد ایمنی نسبی و ۶۱/۸۷ درصد ایمنی کامل داشتند. چهار سال پس از واکسیناسیون ۱۹/۰۶ درصد فاقد ایمنی، ۳۷/۴ درصد ایمنی نسبی و ۴۳/۵۴ درصد ایمنی کامل بوده است. پنج سال پس از واکسیناسیون ۳۳/۳ درصد غیر ایمن، ۳۶/۷ درصد ایمنی نسبی و ۳۰ درصد ایمنی کامل و نهایتاً پس از شش سال از تکمیل واکسیناسیون افراد غیر ایمن ۵۸/۲ درصد، افراد دارای ایمنی نسبی ۲۷/۳ درصد و ایمنی کامل ۱۴/۵ درصد بوده است که با مقایسه این نتایج با افراد سالم چنین نتیجه می‌گیریم که با افزایش زمان سپری شده از آخرین نوبت تزریق واکسن، از میزان سطح سرمی anti-HBs در هر دو گروه افراد مبتلا به تالاسمی ماژور و افراد سالم کاسته می‌شود که این کاهش در گروه افراد مبتلا به تالاسمی ماژور چشمگیرتر است و بدلیل اینکه این افراد در گروه پر خطر قرار دارند، از این رو جهت مقابله با ویروس هپاتیت B بعد از گذشت ۴ سال از واکسیناسیون اندازه‌گیری سرمی anti-HBs و در صورت لزوم تزریق دوز یادآور واکسن ضروری است.

واژه‌های کلیدی: واکسیناسیون، هپاتیت B، تالاسمی ماژور

## Summary

Viral hepatitis is an important causative agent resulting in acute and chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

The patients suffering from thalassemia, because of frequent transfusions, more than others are at risk of exposure. So, it is advisable to be sure about their HBV immune profile. The aim of this study was to determine the immune response of  $\beta$ -Major thalassemic children by measuring the serum anti-HBs Ab level in comparison with control in the next years following last HBV vaccine injection. This study carried out upon 458 thalassemic children who received three standard intramuscular recombinant HBV vaccine.

Their age range was 1-15 with a mean of  $9\frac{11}{12}$  years. According to their serum anti-HBs Ab level, they were categorized as; good responders ( $>100$  Iu/Lit), low responders (10-100 Iu/Lit) and non responders ( $<10$  Iu/Lit).

The Immune response in  $\beta$ -major thalassemic children was studied after years that they were vaccinated, based on year antibody titer.

The Immune response in  $\beta$ -thalassimic children after the first year of vaccination was:

(3.28%)non responder.(26.82%)low responder.(69.5%)good responder.

After 2 years of vaccination was :

( 3.3%)non responder.( 29.8%)low responder.(66.9%)good responder.

After 3 years :

(5.71%) non responder.(32.42%)low responder(61.87%)good responder.

After 4 years :

(19.06%)non responder.(37.4%)low responder.(43.54%)good responder.

After 5 years :

( 33.3%)non responder.( 36.7%) low responder.( 30% )good responder.

After 6 years of vaccination was :

(5832%) non responder.( 27.3%)low responder.( 14.5%)good responder.

In comparision with healthy control the result is that anti-HBs Ab level has been declined in both groups (thalassemia and healthy control) by the years since vaccine program was done but the decreasing rate is prominent in thalassemic children because of this group is high risk, so,

to challenge with HBV, it is necessary to measure anti-HBs Ab level and according to its need injection of booster dose vaccination after 4 years may be necessary since HBV vaccination.

## مقدمه

بیماری هپاتیت B و عوارض ناشی از آن همواره از مسائل مورد بحث در طب اطفال است. در بیماران تالاسمی ماژور که تماس مکرر با فراورده های خونی دارند احتمال هپاتیت B بیشتر است (۲۳). این افراد مستعد ابتلاء به بیماری مزمن کبدی می باشند (۲۴). از طرفی در ایران حدود ۲۰۰۰۰ بیمار تالاسمی ماژور شناسایی شده است که استان کرمان جزو ده استان شایع تالاسمی می باشد (۱۸). بسیاری از این بیماران به درمان توسط انتقال خون مستمر نیازمندند (۳). و با توجه به اینکه یکی از راههای انتقال ویروس هپاتیت B از طریق انتقال خون است، بدین جهت بیماران تالاسمی ماژور از گروههای پر خطر محسوب می شوند. استفاده از واکسیناسیون روشی مؤثر و کارآمد در جهت پیشگیری از این بیماری می باشد. بنابراین اطمینان از وجود ایمنی بر علیه هپاتیت B امری ضروری است. در حال حاضر طبق برنامه واکسیناسیون کشوری در بیماران تالاسمی ماژور همانند سایر افراد ۳ نوبت واکسن هپاتیت B بصورت داخل عضلانی تزریق می گردد. در رابطه با تاثیر ایمنی بخشی واکسن هپاتیت B در افراد سالم و مبتلا به تالاسمی ماژور مطالعات مختلفی صورت گرفته است. بنابراین ما نیز بر آن شدیم با مطالعه بر روی بیماران تالاسمی ماژور و اندازه گیری سطح آنتی بادی پس از

واکسیناسیون کامل در سالهای مختلف مقایسه ایی با دیگر مطالعاتی که در سطح کشور و دیگر نقاط جهان بر روی افراد سالم صورت گرفته است انجام دهیم.

بدیهی است در صورت افت سرمی anti-HBs با گذشت زمان از واکسیناسیون اولیه تا سطح پائین تر از ایمنی زا بودن آن، انجام واکسیناسیون مجدد و یا تزریق دوز یاد آور الزامی خواهد بود.

## اهداف

الف) هدف اصلی: مقایسه ایمنی بخشی واکسن هپاتیت B در بیماران تالاسمی

ماژور مرکز بیماریهای خاص موسسه ثامن الحجج کرمان در سال ۸۵ و افراد سالم

ب) اهداف ویژه:

۱- تعیین سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

۲- تعیین سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به تفکیک

جنس

۳- تعیین سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بر حسب مدت

زمان پس از پایان واکسیناسیون

4- تعیین سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بر حسب

تعداد دفعات تزریق خون

5- تعیین سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بر حسب

گروه خونی

6- تعیین سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که طحال

بررداری نشده اند

7- تعیین سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به تفکیک

سن

## فرضیات و سؤالات

1- سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران تالاسمی ماژور پس از واکسیناسیون در دو

جنس یکسان است.

2- سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران تالاسمی ماژور پس از واکسیناسیون در

سنین مختلف یکسان است.

3- سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران تالاسمی ماژور پس از واکسیناسیون به

مدت زمان پس از واکسیناسیون ارتباطی ندارد.

4- سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران تالاسمی ماژور پس از واکسیناسیون به تعداد دفعات تزریق خون ارتباطی ندارد.

5- سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران تالاسمی ماژور پس از واکسیناسیون به گروه خونی ارتباطی ندارد.

6- سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران تالاسمی ماژور پس از واکسیناسیون به برداشتن طحال ارتباطی ندارد.

7- ایمنی بخشی واکسن هپاتیت B در بیماران تالاسمی ماژور با افراد سالم تفاوتی ندارد.

8- سطح آنتی بادی هپاتیت B در بیماران ماژور چقدر است؟

## متغیرها

۱- سن

۲- جنس

۳- مدت زمان پس از واکسیناسیون

۴- سابقه برداشتن طحال

۵- میزان تیتر آنتی بادی هپاتیت B

۶- گروه خونی

۷- تعداد دفعات تزریق خون

۸- میزان مصرف دسفرال



# تالاسمی ماژور

## مقدمه

بیماری تالاسمی از سال ۱۹۲۵ به عنوان یک سندرم شامل اسپنومگالی - تغییر شکل استخوانها و آنمی شناخته شد(۱). این بیماری در حال حاضر به عنوان یک معضل طب و جامعه مطرح می باشد و علت موربیدیتی و مورتالیتی این بیماران، عوارض ناشی از تزریق خون و افزایش بار آهن می باشد که در سالهای اخیر با تشخیص به موقع این عوارض می توان از موربیدیتی و مورتالیتی آنها کاست تا بتوانند به عنوان یک فرد فعال و با کمترین ناتوانی به زندگی خود ادامه دهند(۲). کیفیت و طول عمر بیماران به جهت تزریق مکرر خون که در سالهای اخیر صورت می پذیرد ارتقاء یافته به گونه ای که طول عمر آنها به راحتی به دهه سوم و بیشتر می رسد(۱). مهمترین عارضه تزریق مکرر خون در بیماران تالاسمی، افزایش بار آهن و رسوب آن در ارگانهای مختلف است که سبب اختلال در عملکرد هر کدام از آنها می شود(۳).

## تعریف و همه گیرشناسی

سندرم های تالاسمی اختلالات ارثی بیوسنتز  $\alpha$  یا  $\beta$  گلوبین هستند، کاهش منبع گلوبین تولید تترامرهای هموگلوبین را کاهش می دهد و موجب هایپوکرومی و میکروسیتوز میشود (۳).

در واقع بیماری تالاسمی، گروه ناهمگونی از ناهنجاریهای سنتز هموگلوبین است که در آن نقص اساسی در ساختمان مولکولی هموگلوبین نیست، بلکه ناهنجاری در میزان سنتز هر یک از زنجیره های  $\alpha$  یا  $\beta$  می تواند باشد. این نابسامانی به سنتز نامتعادل زنجیره های گلوبین و رسوب زنجیره ای که فراوان تر تولید می گردد منجر گشته که نتیجه آن اختلال در بلوغ و ادامه حیات سلولهای قرمز می باشد (۳).

دوژن برای سنتز  $\beta$  گلوبین وجود دارد اکثراً تالاسمی  $\beta$  در اثر موتاسیونهای نقطه ای در یک یا هر دوژن می باشد. چهار ژن برای سنتز گلوبین وجود دارد این بیماری به شیوه اتوزوم مغلوب به ارث می رسد (۴).

تخمین زده می شود در حدود ۱۰۰۰۰۰ بیمار تالاسمی در دنیا وجود دارد علاوه بر کشورهای مدیترانه ای که در آنها برای اولین بار تالاسمی تشخیص داده شد، تالاسمی و اختلالات زنجیره بتا در آسیا و خاورمیانه نیز دیده می شود که در این کشورها بیشتر تالاسمی آلفا شیوع دارد (۱).

گرچه به علت مهاجرت، این بیماری به صورت پراکنده تقریباً در همه نقاط دنیا دیده میشود، با این حال کمربند تالاسمی در منطقه ای از کرانه های دریای مدیترانه و سرتاسر جزیره عربستان، ترکیه، ایران، هند، و آسیای جنوب شرقی گسترش دارد. شیوع ژنی در این نواحی ۲/۵ تا ۱۵ درصد می باشد. این بیماری مانند بسیاری از هموگلوبینوپاتی ها در نواحی مالاریا خیز مانند کنار دریاها، رودخانه ها و مرداب ها شایعتر است. در ایران بیش از ۲۰۰۰۰ بیمار تالاسمی وجود دارد و شیوع آن بیشتر در حاشیه دریای خزر و خلیج فارس و دریای عمان شامل مازندران، گیلان، خوزستان، فارس، هرمزگان، سیستان و بلوچستان و کرمان می باشد. به طوریکه در کناره های دریای خزر و در جنوب کشور ۱۰ درصد مردم ناقل ژن تالاسمی هستند و در سایر نواحی این میزان بین ۸-۴ درصد است و استان کرمان نیز جزو ده استان شایع بیماری تالاسمی می باشد (۱۸).

## انواع تالاسمی

تا قبل از مطالعات ژنتیکی، بر اساس علائم کلینیکی تالاسمی ها به سه دسته تقسیم

می شدند:

**تالاسمی ماژور:** بیمارانی با علائم کلینیکی شدید که برای ادامه حیات نیاز به

تزریق خون مکرر دارند (۵). تظاهرات بالینی حدود ۶ ماهگی آغاز می شود و تقریباً از ۲ سالگی تشخیص داده می شوند (۱۸).

**تالاسمی مینور:** معمولاً به صورت یک آنمی همولیتیک خفیف بدون علامت

وجود دارد (۶) و در یک استرس مانند بارداری و یا عفونتهای شدید، این افراد کم خونی در حد متوسط پیدا می کنند و بیشتر به دلیل آنمی شدید یکی از افراد خانواده تشخیص داده می شوند.

**تالاسمی اینترمدیا:** فرمی از تالاسمی است که بیماران قادرند هموگلوبین 7gr/dl

را بدون تزریق مکرر خون تحمل کنند، فنوتیپ بیماران چیزی بین بیماران تالاسمی ماژور و بیماران بدون علامت است (۶)، اخیراً نوع چهارمی نیز در نظر گرفته شده به عنوان واریانت هتروژن از موتاسیونهای ژن بتا که تنها اندکی از سنتز زنجیره بتا کاهش می یابد بنابراین میزان  $\beta/\alpha$  نرمال است (۶).