



Original Article

Epidemiological Investigation of Non-Response to the Hepatitis B Vaccine in the South of Iran

Navid Omidifar¹, MD; Fatemeh Mohtashamifar², MD; Kamran Bagheri Lankarani³, MD; Mansoureh Shokripour⁴, MD; Reza Masoumzadeh⁵, MD; Erfan Sadeghi⁶, PhD; Majid Akbarzadeh⁷, MD; Reza Rahimi², MD; Yousef Nikmanesh^{8*}, PhD

¹Biotechnology Research Center, Department of Pathology, Medical School, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

²Student Research Committee, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Department of Internal Medicine, School of Medicine, Health Policy Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁴Department of Pathology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁵Department of Medical, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁶Department of Biostatistics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁷Department of Internal Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁸Gastroenterohepatology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Article Information

Article History:

Received: June 30, 2025

Accepted: October 27, 2025

*Corresponding Author:

Yousef Nikmanesh, PhD;
Gastroenterohepatology Research
Center, Shiraz University of Medical
Sciences, Shiraz, Iran
Email: you.nikmanesh@gmail.com

Abstract

Introduction: Vaccination is the primary method for preventing hepatitis B worldwide. In some individuals, the anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) antibody titer does not reach the protective range following primary vaccination. Consequently, evaluating the immune response and appropriate antibody titer is essential to determine the level of post-vaccination immunity.

Methods: This cross-sectional study included all patients referred to the laboratory of Shahid Motahari Clinic in Shiraz for anti-HBs antibody testing from 2019 to 2024. Data were analyzed using SPSS version 24.

Results: A total of 4,192 individuals were examined, of whom 2,064 were women and 2,128 were men, with a mean age of 21.74 ± 5.15 years. Among those born in 1994 and later who had received the hepatitis B vaccine at birth, 422 individuals had an anti-HBs antibody titer of less than 10 mIU/mL. Complete data were collected for 231 of these individuals (155 women and 76 men). The mean antibody titer was 4.01 ± 2.58 mIU/mL and had no statistically significant relationship with any of the demographic variables in non-parametric tests. In the univariate general linear model, students and employees were associated with lower antibody titers.

Conclusion: The low anti-HBs antibody titers observed in vaccinated individuals might be related to occupational factors, non-compliance with the cold chain during vaccine transportation, and intrinsic factors. These results underscored the critical need to rigorously enforce vaccination protocols, strictly maintain the cold chain during transport, and systematically investigate the underlying causes of non-response, particularly in high-risk occupations.

Keywords: Hepatitis B; Hepatitis B Vaccines; Vaccination; Antibodies; Iran

Please cite this article as:

Omidifar N, Mohtashamifar F, Lankarani KB, Shokripour M, Masoumzadeh R, Sadeghi E, Akbarzadeh M, Rahimi R, Nikmanesh Y. Epidemiological Investigation of Non-Response to the Hepatitis B Vaccine in the South of Iran. Sadra Med. Sci. J. 2026; 14(2): 280-289. doi: 10.30476/smsj.2026.107542.1657.



مجله علوم پزشکی صدرا

<https://smsj.sums.ac.ir/>


مقاله پژوهشی

بررسی اپیدمیولوژیک عدم پاسخ به واکسن هپاتیت B در جنوب ایران

نوید امیدی فر^۱، فاطمه محتشمی فر^۲، کامران باقری لنکرانی^۳، منصوره شکری پور^۴، رضا معصوم زاده^۵، عرفان صادقی^۶، مجید اکبرزاده^۷، رضا رحیمی^۸، یوسف نیک منش^{۸*}

^۱مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی و گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۲کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۳گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سیاستگذاری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۴گروه آسیب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۵گروه پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۶گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۷گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۸مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۵

نویسنده مسئول:

یوسف نیک منش،

مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز،

شیراز، ایران

پست الکترونیکی: you.nikmanesh@gmail.com

مقدمه: واکسیناسیون مهم‌ترین روش پیشگیری از هپاتیت B در جهان است. در تعدادی از افراد، پس از انجام واکسیناسیون، سطح تیتر آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن روی سطح ویروس هپاتیت B در محدوده تیتر ایمن قرار ندارد، در نتیجه بررسی پاسخ ایمنی و تیتر مناسب آن جهت تعیین میزان مقاومت بعد از واکسیناسیون ضروری است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی شامل کلیه بیماران مراجعه‌کننده به آزمایشگاه درمانگاه شهید مطهری شیراز جهت انجام آزمایش سطح تیتر آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن هپاتیت B از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۴ است. جهت تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ استفاده شد.

یافته‌ها: از ۴۱۹۲ نفری که بررسی شدند، ۲۰۶۴ نفر زن و ۲۱۲۸ نفر مرد بودند که تیتر آنتی‌بادی آن‌ها به‌طور میانگین به ترتیب ۱۳۵/۳۲ و ۱۳۷/۲۲ بود. از میان آن‌ها ۴۲۲ نفر از متولدین ۱۹۹۴ به بعد تیتر کمتر از ۱۰ داشتند و اطلاعات ۲۳۱ نفر آن‌ها کامل جمع‌آوری شد که ۱۵۵ نفر زن و ۷۶ نفر مرد بودند. تیتر آنتی‌بادی به‌طور میانگین $4/01 \pm 2/58$ بود و در آزمون غیر پارامتری با هیچ‌یک از متغیرهای دموگرافیک ارتباط معنادار آماری نداشت. در مدل خطی عمومی تک متغیره نیز مشاغل محصل و کارمند با کمتر بودن تیتر آنتی‌بادی همراهی داشتند.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر بیانگر سطح پایین تیتر آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن هپاتیت B در جمعیت واکسینه شده و ارتباط آن با برخی مشاغل افراد بود که ضرورت توجه مضاعف نسبت به اجرای صحیح برنامه و رعایت زنجیره سرد در زمان حمل و نقل واکسن و ریشه‌یابی دقیق علت عدم تولید آنتی‌بادی در افراد واکسینه شده به‌خصوص در مشاغل خاص را مطرح می‌سازد.

کلمات کلیدی: هپاتیت B؛ واکسن‌های هپاتیت B؛ واکسیناسیون؛ پادتن‌ها؛ ایران

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

امیدی فر ن، محتشمی فر ف، لنکرانی کب، شکری پور م، معصوم زاده ر، صادقی ع، اکبرزاده م، رحیمی ر، نیک منش ی. بررسی اپیدمیولوژیک عدم پاسخ به واکسن هپاتیت B در جنوب ایران. مجله علوم پزشکی صدرا. دوره ۱۴، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۵، ۲۸۰-۲۸۹.

به آزمایش بیشتر نیست (۱۱). علاوه بر این، مطالعات مختلف نشان داده‌اند که حافظه ایمنولوژیک^۹ برای بیش از ۲۵ سال دست‌نخورده باقی می‌ماند و از عفونت هپاتیت B محافظت می‌کند، حتی اگر سطوح آنتی‌بادی ضد هپاتیت B به زیر سطوح قابل تشخیص کاهش یابد (۱۲). با این حال، اگر تیترا پس از واکسیناسیون کمتر از (mIU/mL) ۱۰ باشد، توصیه می‌شود که سری واکسیناسیون تکرار گردد و ۴ تا ۸ هفته پس از اتمام سری دوم، تیترا آنتی‌بادی ضد هپاتیت B مجدداً بررسی شود. در صورتی که بعد از سری دوم واکسن همچنان تیترا منفی باشد، فرد باید به عنوان یک فرد بدون پاسخ^{۱۰} به واکسیناسیون هپاتیت B، و در صورت مواجهه، مستعد ابتلا به عفونت هپاتیت B، در نظر گرفته می‌شود (۱۳). با توجه به در دسترس بودن واکسن مؤثر علیه ویروس هپاتیت B، واکسیناسیون جهانی بهترین استراتژی مقرون به صرفه برای جلوگیری از عفونت هپاتیت B است. با این حال ممکن است که برخی افراد به واکسن پاسخ ندهند یا تیترا آنتی‌بادی آن‌ها با گذشت زمان کاهش یابد؛ لذا در این مطالعه به منظور بررسی اپیدمیولوژیک عدم پاسخ به واکسن هپاتیت B به بررسی تیترا آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن هپاتیت B در میان مراجعه‌کنندگان به آزمایشگاه درمانگاه شهید مطهری شیراز از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۴ پرداخته شد و شرایط مراجعه‌کنندگان از لحاظ سطح ایمنی بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه‌ی توصیفی مقطعی می‌باشد و بر اساس اهداف پژوهش می‌توان آن را یک مطالعه‌ی کاربردی دانست. این مطالعه بر اساس داده‌های پایه جمع‌آوری شده از بیمارانی که برای انجام آزمایش آنتی‌بادی HBs به درمانگاه مطهری مراجعه کرده بودند انجام شده.

جامعه آماری

جامعه آماری پژوهش حاضر شامل ۴۱۹۲ بیمار شامل ۲۰۶۴ نفر (۴۹/۲ درصد) زن و ۲۱۲۸ نفر (۵۰/۸ درصد) مرد بود که جهت انجام آزمایش آنتی‌بادی HBs از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۴ به آزمایشگاه درمانگاه شهید مطهری شیراز مراجعه کرده بودند. از میان آن‌ها اطلاعات متولدین ۱۹۹۴ به بعد که واکسن هپاتیت B

ویروس هپاتیت B^۱، عضوی از خانواده هپادنا ویروس‌ها^۲ با دی‌ان‌ای حلقوی دورشته‌ای^۳ است و تمایل شدیدی به آلوده کردن هپاتوسیت‌ها^۴ دارد (۱). در سراسر جهان حدود ۲۴۸ میلیون نفر از عفونت مزمن این بیماری رنج می‌برند و سالیانه در حدود ۶۵۰۰۰۰ نفر جان خود را بر اثر ابتلا به آن از دست می‌دهند (۲). عفونت هپاتیت B در ناقلین مزمن این بیماری با ایجاد ریسک بالای ابتلا به سیروز^۵ و کارسینوم هپاتوسلولار^۶ همراهی دارد (۳). همچنین این عفونت به عنوان دهمین علت مرگ و میر در سطح جهان شناخته شده است (۴). افراد با عفونت مزمن هپاتیت B منبع اصلی انتقال این بیماری به سایر افراد هستند چون این ویروس در خون، بزاق، عرق، شیر، اشک، ادرار و سایر ترشحات افراد آلوده وجود دارد (۵). متداول‌ترین راه انتقال این ویروس شامل قرار گرفتن در معرض خون یا مایعات بیولوژیکی آلوده بدن فرد آلوده، تزریق درون وریدی مواد مخدر، رابطه جنسی، و در هنگام زایمان است (۶). کارکنان بخش بهداشت به جهت احتمال بالای تماس با خون، فرآورده‌های خونی و ترشحات آلوده از طریق انتقال پوستی، از ریسک بالایی جهت ابتلا به بیماری‌های منتقله از راه خون برخوردار هستند؛ به همین جهت پیشگیری از ابتلا به اینگونه عفونت‌ها از طریق واکسیناسیون در این گروه پرخطر، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۷، ۸). نتیجه مثبت تست آنتی‌بادی HBs^۷ به این معنی است که فرد به طور قابل توجهی در برابر ویروس هپاتیت B ایمن است. این محافظت می‌تواند نتیجه دریافت واکسن هپاتیت B یا برخورد قبلی با عفونت هپاتیت B در گذشته باشد (۹، ۱۰). بر اساس توصیه سازمان جهانی بهداشت (WHO) و پروژه ملی اجرای مطالعه آزمایشی واکسیناسیون هپاتیت B در زنجان و سمنان در سال ۱۹۸۹، واکسیناسیون هپاتیت B در برنامه توسعه ملی ایمن‌سازی نوزادان (EPI)^۸ ادغام شد. با این حال، آزمایش تیترا پس از واکسیناسیون (ضد HBs)، ۴ تا ۸ هفته پس از سومین دوز واکسن هپاتیت B، توصیه می‌شود. معمولاً برای افراد با تیترا آنتی‌بادی بزرگ‌تر مساوی عدد ۱۰ (Anti-HBs Antibody ≥ ۱۰) نیازی

1. Hepatitis B virus
2. Hepadnaviridae
3. Double-stranded circular DNA
4. Hepatocytes
5. Cirrhosis
6. Hepatocellular Carcinoma
7. Anti-HBs Antibody
8. Expanded Programme on Immunization

9. Immunological memory
10. Non-reactive

را هنگام تولد تزریق کرده بودند اما تیتراژ آنتی بادی HBs آن‌ها کمتر از ۱۰ mIU/mL بود، جمع‌آوری شد.

حجم نمونه و روش نمونه‌گیری

جهت به حداقل رساندن سوگیری، از تمامی داده‌های موجود در جامعه آماری پژوهش استفاده شد، مگر در مواردی که افراد مشمول معیارهای خروج بودند. با توجه به اینکه درمانگاه شهید مطهری یکی از بزرگ‌ترین درمانگاه‌های جنوب کشور است، به‌عنوان نماینده جمعیت در نظر گرفته شد. روش نمونه‌گیری به صورت غیراحتمالی و از نوع در دسترس انجام شد. به این ترتیب که از میان ۴۱۹۲ بیمار، ۴۲۲ نفر که متولد ۱۹۹۴ به بعد بودند و واکسن هپاتیت B را هنگام تولد دریافت کرده بودند به عنوان زیرگروه هدف انتخاب شدند. از این تعداد، اطلاعات ۲۳۱ نفر به‌طور کامل جمع‌آوری گردید و سایر افراد به دلیل نقص در داده‌ها از مطالعه حذف شدند. از این تعداد، ۱۵۵ نفر (۶۷/۱ درصد) زن و ۷۶ نفر (۳۲/۹ درصد) مرد بودند.

معیارهای ورود و خروج

شرط ورود به مطالعه مراجعه‌کننده به آزمایشگاه درمانگاه شهید مطهری جهت انجام آزمایش از سال ۱۹۹۴ به بعد و رضایت برای ورود به مطالعه بود. معیارهای خروج نیز شامل افراد با سابقه ابتلا به هپاتیت B یا نقص ایمنی بود، و افرادی که در داده‌هایشان نقص وجود داشت.

ابزار اندازه‌گیری داده‌ها

سطح سرمی آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن با استفاده از کیت الایزا^{۱۱} آنتی بادی HBs متعلق به شرکت دانش‌بنیان پیش‌تاز طب زمان (۹۶ تستی و با اختصاصی بودن ۹۹ درصد) و به روش آنزیمی ایمونواسی^{۱۲} در محیط جامد و به کمک آنزیم نشان‌دار^{۱۳} تیتراژ شد و افراد بر اساس تیتراژ آنتی‌بادی هپاتیت B کمتر از ۱۰ mIU/mL، به‌عنوان تیتراژ غیر ایمن (منفی) و بالاتر از ۱۰ mIU/mL، به‌عنوان تیتراژ ایمن (مثبت) در نظر گرفته شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

آنالیز اطلاعات به کمک نرم‌افزار آماری SPSS

نسخه ۲۴ انجام گردید و سطح معنی‌داری، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. برای متغیرهای کمی، میان و برد میان چارکی و برای متغیرهای کیفی، فراوانی و درصد محاسبه گردید. ارتباط بین متغیرهای مختلف با سطح آنتی‌بادی هپاتیت B به کمک آزمون‌های همبستگی اسپیرمن^{۱۴}، من ویتنی^{۱۵} و کروسکال والیس^{۱۶} مورد بررسی قرار گرفت. همچنین به‌منظور بررسی تأثیر هم‌زمان متغیرهای مذکور بر سطح آنتی‌بادی هپاتیت B، مدل رگرسیون خطی^{۱۷} مورد استفاده قرار گرفت.

ملاحظات اخلاقی

پیش از شروع مطالعه، از تمامی شرکت‌کنندگان رضایت آگاهانه کتبی اخذ شد و به آن‌ها اطلاع داده شد که می‌توانند در هر مرحله از مطالعه بدون تحمیل هیچ هزینه یا عواقبی انصراف دهند. همچنین به شرکت‌کنندگان اطمینان داده شد که اطلاعات شخصی و بالینی آن‌ها محرمانه باقی می‌ماند و داده‌ها به صورت ناشناس (بدون نام و مشخصات هویتی) در تحلیل‌ها استفاده خواهد شد.

این پژوهش هیچ گونه مداخله تهاجمی یا خطری برای شرکت‌کنندگان نداشت و صرفاً بر اساس داده‌های آزمایشگاهی موجود انجام پذیرفت.

پروتکل این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شیراز با اخلاق IR.SUMS. MED.REC.1401.514 به تصویب رسیده است.

یافته‌ها

در مجموع، ۴۱۹۲ بیمار در این مطالعه شرکت کردند که ۲۰۶۴ نفر از آنان زن و ۲۱۲۸ نفر از آنان مرد بودند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه نیز $21/74 \pm 5/15$ بود. از میان آن‌ها ۴۲۲ نفر که متولدین ۱۹۹۴ به بعد بودند، و واکسن هپاتیت B را هنگام تولد تزریق کرده بودند ولی تیتراژ آنتی‌بادی HBs آن‌ها کمتر از ۱۰ mIU/mL بود، مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت اطلاعات ۲۳۱ نفر آن‌ها به‌طور کامل جمع‌آوری شد. ۱۵۵ نفر (۶۷/۱۰ درصد) از این افراد زن و ۷۶ نفر (۳۲/۹۰ درصد) از آنان مرد بودند. از نظر شغلی شاغلان حوزه درمان (۳۰/۳۰ درصد) بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده بودند و شایع‌ترین علت آزمایش نیز ضرورت شغلی (۳۴/۶۳ درصد) بود.

14. Spearman Correlation

15. Mann-Whitney

16. Kruskal-Wallis

17. linear regression model

11. ELISA kit

12. Enzyme immunoassay (EIA)

13. Labeled enzyme

جدول ۱. تعیین ارتباط تیتر آنتی بادی HBs با سن و ویژگی‌های دموگرافیک کیفی

متغیر کیفی	حالت متغیر	تیتیر آنتی بادی (چارک سوم، چارک اول) میانه	مقدار P
جنسیت	مرد (۳۲/۹٪)	۳/۵۵ (۲/۳۰، ۶/۴۵)	۰/۲۴۰ (b)
	زن (۶۷/۱٪)	۲/۸۰ (۲/۱۰، ۵/۹۰)	
وضعیت تأهل	مجرد (۶۱/۰۳٪)	۲/۹۰ (۲/۱۰، ۵/۹۰)	۰/۹۸۹ (b)
	متأهل (۳۸/۹۶٪)	۲/۸۰ (۲/۲۰، ۶/۰)	
علت آزمایش	شغلی (۳۴/۶۳٪)	۳/۳۰ (۲/۱۵، ۵/۵۶)	۰/۹۷۷ (c)
	داوطلبانه (۳۳/۳۳٪)	۲/۸۰ (۲/۳۰، ۶/۰)	
	بارداری (۱۵/۵۸٪)	۳/۱۵ (۲/۲۰، ۶/۵)	
	بیماری (۱۶/۴۵٪)	۲/۸۰ (۲/۱۰، ۶/۰)	
نوع شغل	آزاد (۲۰/۳۴٪)	۲/۸۰ (۲/۱۰، ۷/۳۰)	۰/۴۴۵ (c)
	محصل (۱۹/۹۱٪)	۲/۷۵ (۲/۱۰، ۴/۴۰)	
	کارمند (۴/۷۶٪)	۲/۶۰ (۲/۲۰، ۳/۵۰)	
	درمانی (۳۰/۳۰٪)	۳/۷۰ (۲/۱۰، ۵/۷۰)	
وضعیت سکونت	شیراز (۷۰/۱۲٪)	۲/۹۰ (۲/۱۰، ۶/۰)	۰/۹۵۸ (b)
	سایر شهرها (۲۹/۸۸٪)	۲/۸۰ (۲/۳۰، ۶/۰)	
متغیر کیفی	میانگین و انحراف از معیار	ضریب همبستگی	معنی داری
سن	۲۱/۷۴±۵/۱۵۹	-۰/۰۴۷	۰/۴۷۴ (a)

(a) آزمون همبستگی اسپیرمن، (b) آزمون من ویتنی، (c) آزمون کروسکال والیس

عمده جمعیت مورد مطالعه مجرد (۶۱/۰۳ درصد) بودند و در شیراز (۷۰/۱۲ درصد) سکونت داشتند (جدول ۱).

میانگین تیتر آنتی بادی در افرادی با تیتر کمتر از ۱۰ برابر با $4/01 \pm 2/58$ بود. تیتر آنتی بادی HBs در کل جمعیت مردان به طور میانگین $137/22$ mIU/mL و در کل جمعیت زنان به طور میانگین $135/32$ mIU/mL و بالاترین مقدار تیتر مربوط به دهه‌های سنی ۷۱-۸۰ و ۹۰-۸۱ سال بود. همچنین بر اساس (جدول ۲) اختلاف معنی داری بین هیچ یک از زیرگروه‌های متغیرهای دموگرافیک از لحاظ تیتر آنتی بادی HBs مشاهده نگردید (جدول ۱). بر اساس یافته‌های مدل رگرسیون خطی، نوع شغل ارتباط معناداری با تیتر آنتی بادی HBs داشت. متوسط تیتر آنتی بادی HBs در محصلین ($\beta = -2/201$, $P = 0/006$) و کارمندان ($\beta = -2/217$, $P = 0/020$) به طور معنی داری حدود ۲/۲

واحد در مقایسه با خانه‌داران کمتر بود. در مورد سایر متغیرها ارتباط معنی داری مشاهده نگردید (جدول ۱).

بحث

مطالعه کنونی با هدف بررسی اپیدمیولوژیک عدم پاسخ به واکسن هپاتیت B در مراجعه‌کنندگان به آزمایشگاه درمانگاه شهید مطهری شیراز در سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۴ صورت گرفت. از ۴۱۹۲ نفر، میانگین تیتر آنتی بادی HBs در زنان به تعداد 2064 mIU/mL و در مردان به تعداد 2128 نفر $137/22$ mIU/mL و به طور قابل توجهی بالاتر از برخی مطالعات مشابه بود. به عنوان نمونه در مطالعه‌ای که سهرابی و همکاران در سال ۲۰۰۹ بر کارکنان بیمارستان امام حسین شاهرود انجام دادند، میانگین سطح تیتر آنتی بادی $58/13$ mIU/mL محاسبه گردید (۱۴). مطالعه‌ای که شاکری و

جدول ۲. تعیین متغیرهای مؤثر بر تیتراژ آنتی‌بادی HBs

پارامتر	ضریب رگرسیون	بازه اطمینان ۹۵٪		مقدار P
		کمران بالا	کمران پایین	
مرد	۰/۵۱۵	۱/۳۷۱	-۰/۳۴۲	۰/۲۳۸
زن				
مجرد	۰/۳۸۷	۱/۳۷۹	-۰/۶۰۵	۰/۴۴۳
متاهل				
شیراز	۰/۲۶۷	۱/۰۴۰	-۰/۵۰۶	۰/۴۹۷
غیر از شیراز				
آزاد	-۱/۰۰۶	۰/۴۰۲	-۲/۴۱۴	۰/۱۶۰
محصل	-۲/۲۰۱	-۰/۶۲۶	-۳/۷۷۶	۰/۰۰۶
کارمند	-۲/۲۱۷	-۰/۳۴۷	-۴/۰۸۶	۰/۰۲۰
درمانی	-۱/۳۶۱	۰/۱۶۷	-۲/۸۸۹	۰/۰۸۱
خانه‌دار				
شغلی	۰/۵۰۳	۱/۸۲۶	-۰/۸۱۹	۰/۴۵۴
داوطلبانه	۰/۳۶۰	۱/۴۳۸	-۰/۷۱۸	۰/۵۱۱
بارداری	-۰/۰۱۷	۱/۴۲۰	-۱/۴۵۵	۰/۹۸۱
بیماری				
سن	-۰/۰۷۱	۰/۰۲۲	-۰/۱۶۴	۰/۱۳۶

در پژوهش حاضر جنسیت متولدین ۱۹۹۴ به بعد که تیتراژ آنتی‌بادی آن‌ها زیر ۱۰ mIU/mL بود، ارتباط معناداری با تیتراژ آنتی‌بادی نداشت. این یافته با برخی مطالعات پیشین بر جمعیت ایرانی مانند مطالعه هاشمی و همکاران در ۲۰۱۹ (۱۸) و مطالعه رضایی و همکاران در ۲۰۱۵ همسو بود (۱۹). دینگ^{۱۹} و همکاران در سال ۲۰۱۵ در مطالعه بر جمعیت چینی نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده بودند (۲۰). گیام پائولو^{۲۰} و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان دادند که هیچ تفاوت قابل توجهی در سطوح آنتی‌بادی بین مردان و زنان وجود ندارد (۲۱). در پژوهش حاضر اگرچه بین سن و مقدار تیتراژ آنتی‌بادی متولدین ۱۹۹۴ به بعد که تیتراژ آنتی‌بادی آن‌ها زیر ۱۰ mIU/mL بود، ارتباط معکوس وجود داشت اما این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود. پیش از این نیز مطالعات نشان داده‌اند که با افزایش سن پس از واکسیناسیون اولیه، تیتراژ آنتی‌بادی HBs کاهش می‌یابد (۲۲-۲۴). عدم معنادار بودن این ارتباط در پژوهش حاضر ممکن است به

همکاران در سال ۲۰۱۸ بر کادر درمان شهرستان جهرم انجام دادند، بیانگر میانگین سطح تیتراژ آنتی‌بادی ۴۵/۷ mIU/mL بود (۱۵). ناهمگونی جمعیت‌های مورد مطالعه می‌تواند نتایج متفاوت به دست آمده را توجیه کند. تعداد ۴۲۲ نفر از متولدین سال ۱۹۹۴ به بعد تیتراژ آنتی‌بادی آن‌ها زیر ۱۰ mIU/mL بود، که میانگین تیتراژ آنتی‌بادی HBs آن‌ها ۴/۰۱±۲/۵۸ mIU/mL بوده است. مطالعات پیشین گزارش کرده‌اند که سطح تیتراژ آنتی‌بادی ۱۰ mIU/mL به عنوان آستانه مصونیت مطرح است ولی پیش از این هیچ مطالعه‌ای به بررسی میانگین تیتراژ آنتی‌بادی HBs در افراد واکسینه غیر مصون نپرداخته است (۱۶). ژائو^{۱۸} و همکاران در ۲۰۱۹ نشان دادند که در سطوح آنتی‌بادی پایین‌تر از ۱۰ mIU/mL نیز میزان تیتراژ آنتی‌بادی با میزان مصونیت مرتبط است. در این مطالعه افزایش قابل توجهی در محافظت سرمی در شرکت‌کنندگان با سطوح آنتی‌بادی بین ۲/۵ تا ۱۰ mIU/mL در مقایسه با افراد با سطوح پایین‌تر آنتی‌بادی نشان داده شد (۱۷).

19. Ding

20. Di Giampaolo

18. Zhao

واکسن، و حتی جنسیت نیز بر شدت و پایداری پاسخ ایمنی به واکسن هیپاتیت B اثر می‌گذارند (۲۸). بنابراین یافته مذکور قابل انتظار بود. همچنین عواملی نظیر استرس شغلی مزمن، کم‌ تحرکی، ساعات کاری طولانی و اختلالات خواب در کارمندان، و کمتر در معرض آنتی‌ژن ویروس بودن در گروه محصل می‌تواند با پاسخ کمتر به واکسن مرتبط باشد؛ بنابراین توصیه می‌شود که دو گروه محصل و کارمند در فواصل زمانی مشخص حتماً تیتر آنتی‌بادی HBs را چک کنند و در صورت نیاز واکسن یادآور تزریق نمایند.

محدودیت‌های پژوهش

حجم نمونه نهایی و ریزش نمونه‌ها، قدرت آماری را به ویژه برای تحلیل‌های زیرگروهی کاهش داد. از ۴۲۲ فرد واجد شرایط با تیتر پایین، اطلاعات تنها ۲۳۱ نفر به‌طور کامل جمع‌آوری شد. این ریزش نمونه (نزدیک به ۴۵ درصد) می‌تواند با ایجاد سوگیری انتخاب، اعتبار بیرونی یافته‌ها را خدشه‌دار کند.

همچنین، کوچک بودن حجم نمونه در زیرگروه‌ها ممکن است دلیل عدم معناداری آماری برخی ارتباطات از جمله همبستگی معکوس تیتر با سن باشد که به آن خطای نوع دو گفته می‌شود.

به دلیل طراحی مقطعی پژوهش، امکان بررسی روابط علی میان عوامل و کاهش تیتر آنتی‌بادی فراهم نشد و تنها ارتباط بین آن‌ها نشان داده شد.

فقدان داده‌های دقیق در مورد زمان دریافت آخرین دوز واکسن، نوع و برند واکسن، شاخص توده بدنی، و سابقه بیماری‌های مزمن یا مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، امکان کنترل کامل عوامل مخدوش‌کننده را از بین برد.

نبود اطلاعات ژنتیکی و ویژگی‌های ایمنی‌شناختی شرکت‌کنندگان مانع از ارزیابی نقش عوامل ذاتی هر فرد در پاسخ‌دهی به واکسن شد.

در کل این محدودیت‌ها می‌توانند بر برآورد دقیق شیوع عدم پاسخ و شناسایی کامل عوامل مرتبط با آن اثرگذار باشند، و لازم است در طراحی مطالعات آتی به آن‌ها توجه شود.

پیشنهادهای پژوهش

با توجه به یافته‌های مطالعه و محدودیت‌های موجود، انجام تحقیقات تکمیلی با طراحی‌های پیشرفته‌تر ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات کوهورت^{۲۴} می‌توانند با پیگیری افراد واکسینه شده در طول زمان،

دلیل کوچک بودن حجم نمونه باشد که صحت این فرضیه را با تکرار مطالعه در حجم نمونه‌های وسیع‌تر می‌توان سنجید، که با توجه به این نتیجه پیشنهاد می‌شود که افراد با افزایش سن حتماً تیتر آنتی‌بادی HBs را چک کنند و در صورت نیاز واکسن یادآور تزریق کنند. باید در نظر داشت که در کل جمعیت بالاترین میانگین تیتر مربوط به دهه‌های ۸۰-۷۱ و ۸۱-۹۰ سال بود. این نتیجه از آن جهت قابل توجه است که افراد مسن ممکن است در طول عمر خود فرصت‌های بیشتری برای قرار گرفتن در معرض ویروس هیپاتیت B داشته باشند که منجر به افزایش تیتر آنتی‌بادی در نتیجه ایمنی طبیعی می‌شود (۲۵). در مطالعه کنونی محل سکونت نیز ارتباط معناداری با تیتر آنتی‌بادی نداشت. پیش از این در مطالعه‌ای توسط آگلادیوگلو^{۲۱} در ترکیه نشان داده شده است که تفاوت برنامه زمان‌بندی واکسیناسیون می‌تواند به تیتر آنتی‌بادی متفاوتی منجر گردد (۲۶) و به همین واسطه محل سکونت در صورت تفاوت زمان‌بندی واکسیناسیون می‌تواند با تیتر آنتی‌بادی ارتباط داشته باشد حال آنکه به دلیل برنامه واکسیناسیون کشوری در مطالعه کنونی تفاوتی در زمان‌بندی برنامه واکسیناسیون وجود نداشت. در مطالعه حاضر اگرچه در تست غیر پارامتری بین شغل و تیتر آنتی‌بادی ارتباط معناداری وجود نداشت، اما مدل خطی عمومی تک متغیره نشان داد که مشاغل محصل و کارمند با کمتر بودن تیتر آنتی‌بادی HBs همراهی داشتند. پیش از این در مطالعه ایزدی و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان داده شده بود که برخی از عوامل شغلی از جمله طبقه شغلی، نوبت کاری و واحد کاری با پاسخ کم به واکسن مرتبط بودند (۲۷). همچنین در مطالعات مختلف، عوامل مختلفی به‌عنوان موارد مؤثر بر پاسخ مؤثر به واکسن هیپاتیت B مطرح شد. به‌عنوان مثال در مطالعه یانگ^{۲۲} و همکاران در ۲۰۱۶ برخی موارد مانند سن بالاتر، شاخص توده بدنی (BMI) بالا، و ابتلا به بیماری‌های مزمن از مهم‌ترین عوامل پیش‌بینی‌کننده پاسخ ضعیف به واکسن هیپاتیت B مطرح هستند (۲۴). مطالعه فانزو^{۲۳} و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان داد که علاوه بر عوامل فردی (سن، جنسیت، بیماری مزمن و ژنتیک) و سبک زندگی (مصرف سیگار و الکل، کم‌تحرکی) که در مطالعات پیشین ذکر شده بود؛ فاصله و زمان‌بندی واکسیناسیون، سن هنگام دریافت

21. Agladioglu

22. Yang

23. Fonzo

24. Cohort

خاص را مطرح می‌سازد. لازم به ذکر است در افرادی که به‌طور ذاتی قادر به تولید آنتی‌بادی نیستند ضرورت توجه و برنامه‌ریزی درباره مراقبت از آن‌ها بیشتر است، زیرا این افراد به‌طور ویژه در معرض ابتلا به هپاتیت B قرار دارند. طبق این مطالعه، هر دو گروه محصل و کارمند باید در فواصل زمانی مشخص تیتر آنتی‌بادی HBs خود را چک کنند و در صورت نیاز، واکسن یادآور تزریق نمایند. به‌علاوه در این مطالعه مشخص شد که بالاترین میانگین تیتر آنتی‌بادی مربوط به دهه‌های ۷۱-۸۰ و ۸۱-۹۰ سال است که می‌تواند به دلیل فرصت‌های بیشتر برای قرار گرفتن در معرض ویروس هپاتیت B و ایمنی طبیعی در افراد مسن باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه دکتری پزشکی فاطمه محتشمی فر با عنوان «بررسی میانگین تیتر آنتی‌بادی HBs در مراجعه‌کنندگان به آزمایشگاه درمانگاه شهید مطهری شیراز از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۴» می‌باشد.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

الگوی کاهش تیتر آنتی‌بادی و عوامل مؤثر بر آن را با دقت بیشتری مشخص کنند.

همچنین، کارآزمایی‌های مداخله‌ای برای بررسی اثربخشی دوز یادآور یا دوزهای بالاتر واکسن در گروه‌های کم‌پاسخ‌دهنده، همراه با سنجش مکرر تیتر در فواصل مشخص، می‌تواند راهکارهای عملی پیشگیری را بهبود بخشد.

مطالعات ژنتیکی و ایمونولوژیک به‌منظور شناسایی مارکرهای ژنتیکی مانند انواع HLA^{۲۵} و ویژگی‌های سلول‌های ایمنی مرتبط با عدم پاسخ، می‌توانند در مدیریت این پدیده کمک‌کننده باشد.

در نهایت، ادغام داده‌های مرتبط با سبک زندگی، شاخص‌های سلامت عمومی و عوامل شغلی در تحلیل‌های چندمتغیره، مسیر را برای شناسایی عوامل قابل مداخله و طراحی برنامه‌های هدفمند تقویت ایمنی هموار خواهد ساخت.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر بیانگر ارتباط سطح پایین تیتر آنتی‌بادی HBs در جمعیت واکسینه شده با برخی عوامل شغلی بود که ضرورت توجه مضاعف نسبت به اجرای صحیح برنامه و رعایت زنجیره سرد در زمان حمل و نقل واکسن و ریشه‌یابی دقیق علت عدم تولید آنتی‌بادی در افراد واکسینه شده به‌خصوص در مشاغل

25. Human leukocyte antigen

منابع

1. Chisari FV, Ferrari C, Mondelli MU. Hepatitis B virus structure and biology. *Microb Pathog.* 1989;6(5):311-5.
2. Bogler Y, Wong RJ, Gish RG. Epidemiology and natural history of chronic hepatitis B virus infection. In: *Hepatitis B virus and liver disease.* Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 63-89.
3. Gholami A, Mousavi SM, Masoumzadeh R, Binazadeh M, Bagheri Lankarani K, Omidifar N, et al. Advanced theranostic strategies for viral hepatitis using carbon nanostructures. *Micromachines (Basel).* 2023;14(6):1185.
4. Shakeri MT, Foghanian B, Nomani H, Ghayour-Mobarhan M, Nabavinia MS, Rostami S, et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in Mashhad, Iran: a population-based study. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(3):245-8.
5. Boag F. *Hepatitis B: heterosexual transmission and vaccination strategies.* London: SAGE Publications; 1991.
6. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):70-84.
7. Talaat M, Kandeel A, El-Shoubary W, Bodenschatz C, Khairy I, Oun S, et al. Occupational exposure to needlestick injuries and hepatitis B vaccination coverage among health care workers in Egypt. *Am J Infect Control.* 2003;31(8):469-74.
8. Omidifar N, Masoumzadeh R, Saghi SA, Nikmanesh A, Shokripour M, Mousavi SM, et al. A new approach in the early electrochemical diagnosis of hepatitis B virus infection using carbon-based nanomaterials. *Recent Pat Nanotechnol.* 2024;18(2):123-30.
9. World Health Organization. *WHO guidelines on hepatitis B and C testing.* Geneva: WHO; 2017.
10. Tripathi PP, Sharma RR, Kopp CR, Basnet A, Ramakrishnan S, Lamba DS, et al. Interesting rare case of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus and plasma exchange role?—A case report and review of the literature. *Asian J Transfus Sci.* 2023;17(1):7-12.
11. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine.* 1996;14(11):1019-27.
12. Namdari S, Arabsolghar R, Sharifzadeh S, Farhadi A, Toopchi S, Seyyedi N, et al. Anti-HBs antibody levels and anti-HBc detection among HBV-vaccinated freshmen enrolled in the department of laboratory sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Iran. *Shiraz E Med J.* 2018;19(4):e64567.
13. Huang LM, Lu CY, Chen DS. Hepatitis B virus infection, its sequelae, and prevention by vaccination. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(2):237-43.
14. Sohrabi MB, Sarafha J, Zolghaghari P, Eskandari Z. HBs Ab level in clinical personnel of Imam Hossein Hospital of Shahrood. *Sci J Iran Blood Transfus Organ.* 2009;6(1):65-9. Persian.
15. Shakeri H, Rahmanian V, Shakeri M, Mansoorian E. Study of anti-HBs antibody titer and associated factors among healthcare staff vaccinated against hepatitis B more than ten years in hospitals of Jahrom in 2016. *Pharmacophore.* 2018;9(1):156-61.
16. Wu W, Lv J, Liu J, Yan B, Feng Y, Xu A, et al. Persistence of immune memory among adults with normal and high antibody response to primary hepatitis B vaccination: results from a five-year follow-up study in China. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(10):2485-90.
17. Zhao YL, Han BH, Zhang XJ, Pan LL, Zhou HS, Gao Z, et al. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination. *BMC Infect Dis.* 2019;19:1-7.
18. Hashemi SMA, Hashemzadeh F, Bahrampour H, Nekoei F, Joharinia N, Sarvari J. The evaluation anti-HBsAb titer among university students in Shiraz, 2019. *Iran J Med Microbiol.* 2020;14(4):297-306. Persian.
19. Rezaee R, Aghcheli B, Poortahmasebi V, Qorbani M, Alavian SM, Jazayeri SM. Prevalence of national responsiveness to HBV vaccine after 22 years of Iranian

- expanded program on immunization (EPI): a systematic review and meta-analysis study. *Hepat Mon.* 2015;15(5):e28537.
20. Ding F, Yu H, Li Y, Cui N, Dai J, Yu J. Sequence analysis of the HBV S protein in Chinese patients with coexisting HBsAg and anti-HBs antibodies. *Virol Sin.* 2015;30(6):421-7.
21. Di Giampaolo L, Costantini E, Di Nicola M, Porreca A, D'Amore G, Coppeta L, et al. Titer of anti-HBs in health professions trainees: prevalence of antibody coverage in a University of Central Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1886805.
22. Lu S, Ren J, Li Q, Jiang Z, Chen Y, Xu K, et al. Effects of hepatitis B vaccine boosters on anti-HBs-negative children after primary immunization. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(4):903-8.
23. Hadi N, Hadi N. Assessment of anti-HBs antigen in 6- to 9-year-old children routinely vaccinated via vaccination program in Iran. *Med Princ Pract.* 2007;16(4):306-9.
24. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep.* 2016;6(1):27251.
25. Pondé RA. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch Virol.* 2019;164(11):2645-58.
26. Agladioglu S, Beyazova U, Camurdan A, Sahin F, Atak A. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine: comparison of two different vaccination schedules. *Infection.* 2010;38(4):269-73.
27. Izadi N, Aminian O, Eftekhari S, Piruznia R. Do occupational factors affect the immune response to hepatitis B vaccination in healthcare workers? *Arch Clin Infect Dis.* 2020;15(1):e101234.
28. Fonzo M, Bertoncello C, Trevisan A. Factors influencing long-term persistence of anti-HBs after hepatitis B vaccination. *NPJ Vaccines.* 2022;7(1):173.