

## نقش واکسیناسیون هپاتیت B در بروز ITP شیرخواران

دکتر کاظم سخا<sup>۱</sup>، دکتر آرمن ملکیان<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>نویسنده مسئول: دانشیار گروه اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز E-mail: sakhak@tbzmed.ac.ir

<sup>۲</sup>دستیار اطفال دانشگاه علوم پزشکی تبریز

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به بستری موارد پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) در اوایل شیرخوارگی در مرکز پزشکی کودکان تبریز مطالعه حاضر جهت بررسی نقش واکسیناسیون هپاتیت B در بروز آن انجام شده است.

**روش کار:** پرونده بیماران زیر شش ماه مبتلا به پورپورا که از اوایل سال ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۸۱ در مرکز پزشکی کودکان بستری شده بودند مورد مطالعه قرار گرفت. در مجموع تعداد ۲۵ پرونده مربوط به شیرخوارانی بود که با توجه به علایم بالینی، شمارش گلبولی و آسپیراسیون مغز استخوان و رد سایر علل در نهایت تشخیص ITP مسجل شده بود و از آنجا که واکسیناسیون هپاتیت B از سال ۱۳۷۲ در ایران جزو واکسیناسیون مصوب کشوری قرار گرفته است، لذا جهت مقایسه، پرونده شیرخواران مبتلا به ITP مربوط به سال ۱۳۶۱ لغایت ۱۳۷۱ نیز بررسی شدند.

**یافته ها:** نتایج این بررسی نشان داد که بروز ITP در شیرخواران زیر ۶ ماه در طی سال های ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۸۱ نسبت به دهه قبل از واکسیناسیون هپاتیت B افزایش یافته و این اختلاف از نظر آماری معنی دار می باشد (  $p=0/0029$  ).

**نتیجه گیری:** اگر چه عدم توانایی در اندازه گیری آنتی بادی ها در کشور ایران و سایر جوامع از علل عدم اثبات ارتباط علتی بین واکسیناسیون هپاتیت B و بروز ITP است ولی بررسی دو مقطع زمانی در این مطالعه تقویت کننده نقش واکسیناسیون هپاتیت B در بروز ITP در شیرخواران می باشد.

**واژه های کلیدی:** ITP، واکسیناسیون، واکسن هپاتیت B

دریافت: ۸۳/۹/۲۸ درخواست اصلاحات نهایی: ۸۴/۳/۱۶ پذیرش: ۸۴/۵/۸

### مقدمه

پورپورا ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک (ITP)<sup>۱</sup> یک بیماری اتوایمیون است که منجر به کاهش تعداد پلاکت های جریان خون می گردد [۱]. گرچه هنوز مکانیسم تحریک اولیه اتوآنتی بادی ها مشخص نشده است ولی این اتو آنتی بادی ها اختصاصی بوده و به گلیکوپروتئین های سطحی پلاکت ها متصل می گردند و به علت نامعلومی گلیکوپروتئین های خاص شامل GPIIb/IIIa و GPIb/Ix تبدیل به اتوآنتی ژن شده که خود منجر به

تحریک سیستم ایمنی از نظر تولید آنتی بادی از یک طرف و انهدام پلاکت ها از طرف دیگر می گردد. در ۷۵٪ موارد اتوآنتی بادی ها در مقابل یک یا هر دو گلیکوپروتئین فوق تولید می شوند [۳ و ۲] با اتصال اتوآنتی بادی ها به گلیکوپروتئین ها، پلاکت ها بوسیله فاگوسیتوز و یا در اثر لیز ناشی از کمپلمان<sup>۲</sup> از جریان خون خارج می شوند [۲].

در این بیماران پلاکت ها کاهش یافته که ممکن است همراه با کاهش در تولید و کاهش طول عمر آنها همراه باشد، اتصال اتو آنتی بادی ها به ماکارایوسیت ها

<sup>۲</sup> Complement-Induced Lysis

<sup>۱</sup> Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند، در مجموع ۲۵ شیرخوار بر مبنای علایم بالینی پورپورا، اکیموز، خونریزی و شمارش گلبولی و آسپیراسیون مغز استخوان و رد سایر علل در نهایت با تشخیص ITP ترخیص شده بودند. ضمناً چون واکسیناسیون هپاتیت B از سال ۱۳۷۲ در ایران جزو برنامه معمول واکسیناسیون کشوری قرار گرفته است، بنابراین پرونده بیماران زیر شش ماه که از سال ۱۳۶۲ لغایت ۱۳۷۱ با تشخیص ITP ترخیص شده بودند هم مورد بررسی قرار گرفت که در این زمینه در کل دو مورد ITP وجود داشت.

### یافته ها

از مطالعه پرونده ۲۵ بیمار مبتلا به ITP طی سال های ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۸۱ مشخص گردید که از نظر جنسی ۱۴ بیمار (۵۶٪) مذکر و ۱۱ بیمار (۴۴٪) مونث بودند. بیشتر مبتلایان به ITP در سن دو ماهگی بودند (جدول ۱).

جدول ۱. سن شیرخواران مبتلا به ITP

سن (ماه)	فراوانی	
	تعداد	درصد
۱	۱	۴
۱/۵	۲	۸
۲	۷	۲۸
۲/۵	۴	۱۶
۳	۵	۲۰
۴	۲	۸
۶	۴	۱۶
جمع کل	۲۵	۱۰۰

تمام بیماران مورد مطالعه با توجه به سن، تحت واکسیناسیون معمول کشوری بودند به جز یک مورد که فقط واکسن هپاتیت B و فلج اطفال زمان تولد را دریافت کرده و قبل از دریافت نوبت اول (۱/۵ ماهگی) دچار بیماری شده بود بقیه شیرخواران نوبت ۱/۵ ماهگی واکسن هپاتیت B و پولیو و واکسن DPT را با توجه به سن دریافت نموده بودند.

ممکنست منجر به وقفه تکامل و تبدیل آنها به پلاکت ها و یا منجر به نابودی ماکارویوسیت ها شود [۴،۲].

بیماری به صورت حاد و مزمن دیده می شود نوع حاد بیشتر در کودکان دیده می شود بیشترین سن ابتلا به بیماری دو الی هشت سالگی و در ۸۵٪ موارد متعاقب عفونت های ویروسی رخ می دهد. بیماری خود محدود شونده است و در عرض یک تا دو ماه بهبودی حاصل می شود [۴،۱].

بعضی از واکسن ها از جمله واکسن سرخک و واکسن توام سرخک، اوریون و سرخجه MMR<sup>۱</sup> در بروز بیماری نقش دارند [۵-۱۰]. در مطالعه ای در فنلاند ۲۳ مورد ITP به دنبال ۷۰۰۰۰۰ واکسیناسیون با MMR گزارش شد و علت را ناشی از تحریک واکسن در تولید آنتی بادی دانست [۱۱]. در مطالعه دیگر توسط فارینگتون<sup>۲</sup> و همکاران بروز ITP به دنبال واکسیناسیون MMR یک مورد در هر ۲۴۰۰۰ گزارش شد [۸].

بروز ITP به دنبال واکسیناسیون DPT بسیار محدود است به طوری که فقط دو مورد گزارش شده که با توجه به گستردگی جهانی مصرف این واکسن نمی تواند مورد توجه قرار گیرد [۱۱].

فیلینگ<sup>۳</sup> و همکاران دو مورد ITP به دنبال واکسن آبله را گزارش کردند [۱۲] که با توجه به عدم مصرف آن در غالب کشور ها از جمله ایران مشکل ساز نیست. با توجه به گزارش های محدودی که در رابطه با بروز ITP به دنبال واکسیناسیون هپاتیت B نوترکیبی وجود دارد [۱۱، ۱۳-۱۵]. مطالعه حاضر به منظور بررسی نقش واکسیناسیون هپاتیت B در بروز ITP شیرخواران انجام گرفت.

### روش کار

کلیه پرونده های مربوط به بیماران مبتلا به ITP زیر ۶ ماه که از سال ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۸۱ در مرکز پزشکی کودکان بستری و با تشخیص نهایی ITP ترخیص

<sup>۱</sup> Measles Mumps Rubella

<sup>۲</sup> Farrington

<sup>۳</sup> Feyling

می دهد که بروز این بیماری به دنبال این واکسیناسیون افزایش یافته و این افزایش از نظر آماری معنی دار می باشد ( $p=0/0029$ )، همچنین باتوجه به شروع علائم بیماری در طول یک تا شش هفته بعد از واکسیناسیون [۴] که در ۲۱ بیمار مورد مطالعه صدق می کند بنظر می رسد که واکسیناسیون هپاتیت B در بروز ITP نقش دارد، اگر چه ممکن است تعدادی از این بیماران دچار عفونت های ویروسی همزمان گردند [۱۱] ولی مقایسه شیوع بیماری در دو دهه قبل و بعد از واکسیناسیون هپاتیت B نقش این واکسن را در بروز ITP تقویت می نماید. بروز ITP به دنبال واکسیناسیون DPT بسیار محدود است به طوری که با توجه به گستردگی جهانی مصرف آن فقط دو مورد گزارش شده است [۸]. این واکسن در دهه قبل از واکسیناسیون هپاتیت B هم جزو واکسن های معمول کشور بوده است.

گزارش های محدودی در رابطه با ITP و واکسن نوترکیبی هپاتیت B جود دارد. نثو<sup>۲</sup> و همکاران در یک مطالعه گذشته نگر هفت بیمار را گزارش کردند که سه ماه قبل از بیماری واکسن نوترکیبی هپاتیت B دریافت کرده بودند [۱۵]، رونچی<sup>۳</sup> و همکاران هم سه شیرخوار زیر شش ماه را که بعد از اولین دوز واکسیناسیون هپاتیت B مبتلا به ITP شده بودند، گزارش نمودند که در پیگیری هر سه شیرخوار بهبود کامل یافته و خوش خیم بودن ماهیت بیماری را نشان می دهد [۱۴]. در سال ۱۹۹۴ نیز دو مورد ITP به دنبال واکسیناسیون هپاتیت B گزارش شد [۱۱]، در سال ۱۹۹۵ مطرح شد که با توجه به محدود بودن بروز ITP بدنبال واکسیناسیون هپاتیت نوترکیبی B و با توجه به گستردگی جهانی مصرف آن، باید واقعیت مشخص گردد [۱۳].

### نتیجه گیری

مطالعه حاضر ارتباط بین واکسیناسیون هپاتیت نوترکیبی B و ITP را تقویت می کند ولی عدم توانایی

سابقه عفونت قبلی در هشت مورد (۳۲٪) ذکر شده بود که حدود ۱ تا ۴ هفته قبل از بیماری و عمدتاً سرماخوردگی بوده است.

از کل بیماران سه مورد (۱۲٪) سابقه مصرف آموکسی سیلین و دو بیمار (۸٪) سابقه مصرف شربت سرماخوردگی اطفال و استامینوفن داشتند در حالی که در ۲۰ بیمار (۸۰٪) این سابقه منفی بود.

علائم عمده بیماری پورپورا در اندام ها، تنه و صورت بود که در ۱۰۰٪ بیماران وجود داشته و فقط در یک مورد (۴٪) خونریزی گوارشی وجود داشت.

حداقل شمارش پلاکتی در ۲۵ بیمار مورد مطالعه ۷۰۰۰ در هر میلی متر مکعب و حد اکثر آن ۳۳۰۰۰ بود. شمارش پلاکتی زیر ۱۰۰۰۰ در چهار مورد (۱۶٪) و ۱۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ در ۱۸ مورد (۷۲٪) و ۲۰۰۰۰ تا ۳۳۰۰۰ در ۳ مورد (۱۲٪) بود.

حداقل هموگلوبین بیماران مورد بررسی ۷/۴ گرم در دسی لیتر و حد اکثر آن ۱۳ بود. در ۱۲ بیمار (۴۸٪) میزان هموگلوبین بین ۷/۴ تا ۱۰ و در ۱۳ بیمار (۵۲٪) بین ۱۰/۵ تا ۱۳ گرم در دسی لیتر بود.

در ۲۰ شیرخوار آسپیراسیون مغز استخوان انجام شد که در ۱۴ مورد (۷۰٪) طبیعی و در شش مورد (۳۰٪) افزایش مگاکاریوسیت گزارش شد، ولی در بقیه موارد با توجه به علائم بالینی و آزمایشگاهی و رد سایر موارد آسپیراسیون مغز استخوان انجام نشده بود.

۲۳ بیمار (۹۲٪) با IVIG<sup>۱</sup> و دو بیمار (۸٪) با کورتیکواستروئید درمان شده و همه شیرخواران بعد از ۴۸ ساعت با بهبودی ترخیص شدند.

### بحث

واکسیناسیون هپاتیت B در سه مرحله، زمان تولد، ۱/۵ ماهگی و نه ماهگی انجام می گیرد [۱۶]. از سال ۱۳۷۲ این واکسن که از نوع نوترکیبی می باشد جزو واکسیناسیون معمول کشوری در آمده است. در این مطالعه مقایسه بروز ITP در شیرخواران زیر شش ماه در دو دهه قبل و بعد از واکسیناسیون هپاتیت B نشان

<sup>۲</sup> Neau

<sup>۳</sup> Ronchi

<sup>۱</sup> Intra Venus Immunoglobulin

<http://www.micro.unsw.edu.au/MICR3051%202001/.../ITP>.

- 12- Feyling T, Hestetun S. Thrombocytopenic purpura after smallpox vaccination. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1969 May; 89(10): 725-6.
- 13- Meyboom RH, Fucik H, Edwards IR. Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*. 1995 Jun; 345(8965): 1638.
- 14- Ronchi F, Cecchi P, Falcioni F, Marsciani A, Minak G, et al. Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine. *Arch Dis Child*. 1998 Mar; 78(3): 273-4.
- 15- Neau D, Bonnet F, Michaud M, Perel Y, Ragnaud JM. Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: retrospective study of seven cases. *Scand J Infect Dis*. 1998; 30(2): 115-8.
- 16- Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*, 11<sup>th</sup> ed. USA: BlackWell, 2002: 292.

در اندازه گیری آنتی بادی ها در کشور ایران و سایر جوامع موجب عدم اثبات علت واقعی ارتباط بین واکسیناسیون هپاتیت B و بروز ITP است و تا محرز شدن این امر، موضوع به صورت افسانه یا حقیقت ادامه خواهد داشت.

#### منابع

- 1- Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Academic Press, 2000: 233-8.
- 2-McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semi Hematol*. 2000 Jul; 37(3): 239-48.
- 3- McMillan R. The pathogenesis of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Semi Hematol*. 2000 Jan; 37 (1): 5-9.
- 4- Imbach P. Immune Thrombocytopenic Purpura. In: Lillman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric hematology*, 2<sup>nd</sup> ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 437-47.
- 5- Drachtman RA, Murphy S, Ettinger LJ. Exacerbation of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura following measles-mumps-rubella immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994 Mar; 148(3): 326-7.
- 6- Autret E, Jonville-Bera AP, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after single or combined vaccination against measles, mumps and rubella. *Arch Pediatr*. 1996 Apr; 3(4): 393-4.
- 7- DeRitis L, Pecorari R. Thrombocytopenic purpura following measles vaccination. *Pediatr Med Chir*. 1990 Mar-Apr; 12(2): 161-3.
- 8- Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/ rubella vaccines. *Lancet*. 1995 Mar; 345(8949): 567-9.
- 9- Muhlendahi KE. Side effects and complications of measles-mumps vaccination. *Lancet*. 1990; 335 (8688): 540-1.
- 10- Yamamoto T, Kino T, Yagi K, Miyata H, Yoshioka K. Acute thrombocytopenic purpura following rubella vaccination. *Rinsho Ketsueki*. 1996 Nov; 37(11): 1328-30.
- 11- Blazek K. What is Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Available from: