

## Correlation between T-lymphocytes cytokines level and immune response to hepatitis B virus vaccine

### العلاقة بين مستوى الحركيات الخلوية للخلايا اللمفاوية تي والاستجابة المناعية للقاح التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب -

\*أيام محمد صالح<sup>2</sup> عبد النبي جويد<sup>3</sup> يونس عبد الرضا<sup>3</sup>

1. قسم الأحياء / كلية التربية الأساسية جامعة بابل.

2. قسم الأحياء / كلية علوم النبات جامعة بابل.

3. قسم الأحياء المجهرية / كلية طب الأسنان جامعة بابل.

\* أيميل المؤلف المسئول: ms\_ay20@yahoo.com

#### الخلاصة

أعدت هذه الدراسة لتوضيح بعض المتغيرات المناعية وتقييم كفاءة اللقاح في المجاميع التي لقحت بلقاح التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب - . أجريت هذه الدراسة للفترة من شهر أيلول 2011 ولغاية تشرين الأول 2012 تم استخدام فحص الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم (الاليزا) للكشف عن المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب - (HBsAg). وفحص الكلوبولين المناعي المضاد للمستضد اللبي لفيروس التهاب الكبد نمط - ب - anti-HBcAg , وشملت الدراسة أيضا" قياس المعيار الحجمي للأجسام المضادة للمستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب- لتحديد مدى الاستجابة المناعية في الملقحين. وكان هناك تباين في مستويات الأجسام المضادة حسب الفترات الزمنية بعد التلقيح . وتبين إن أعلى معيار للأجسام المضادة كان بعد فترة 90 يوما" من إعطاء الجرعة الثالثة إذ بلغ المعيار الحجمي للأجسام المضادة 124.85 ملي وحدة دولية / ملتر و 155.94 ملي وحدة دولية / ملتر في الذكور والإناث على التوالي. ولوحظ وجود فروق معنوية في المعيار الحجمي للحركيات الخلوية (الانترلوكين 4 و الانترفيرون الفا) في الملقحين. وقد ظهر أعلى مستوى للانترلوكين-4 بعد 90 يوما" من الجرعة الثالثة أيضا" إذ بلغ 12.95 بيكوغرام/ مل و 13.23 بيكوغرام / مل لكل من الذكور والإناث على التوالي . ومن جهة أخرى كان أعلى ارتفاع للانترفيرون الفا بعد مرور 60 يوما" من الجرعة الثالثة إذ بلغ 12.60 بيكوغرام / مل في الذكور . بينما أظهرت الإناث أعلى مستوى للانترفيرون الفا بعد 90 يوما" من الجرعة الثالثة إذ بلغ 15.60 بيكوغرام / مل.

#### Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major public health problem and its outcome depends on the kinetics of the virus host interaction and in particular on the strength of the immune response.

This study was done to illustrate some immunological in vaccinees and effectiveness of HBV vaccine in vaccinees groups . This study was conducted from September , 2011 to October, 2012. ELISA assay was used for detection of hepatitis B virus surface antigen as well as anti hepatitis B-core antigen . This study was also include measurement of anti-HBsAg level to detect the immune response in vaccinees . It was found that significant differences in the antibodies levels according to post vaccination periods and the highest antibodies level in male and female was reached after 90 days post 3<sup>rd</sup> dose of vaccination , it was 124.85 mIU/ml and 155.94 mIU/ml in male and female respectively. There was also significant differences in ( IL-4 and INF- $\alpha$  ) cytokines it was found that the highest level of IL-4 was 12.95pg/ml and 13.23pg/ml in male and female respectively 90 days post 3<sup>rd</sup> dose of vaccination. On the other hand the highest level of IFN- $\alpha$  was reached 12.60pg/ml in male which was detected 60 days post 3<sup>rd</sup> dose of vaccination. Whereas it highest level in female was reached to 15.60pg/ml was detected 90 days post 3<sup>rd</sup> dose of vaccination .

## المقدمة

يُعد التهاب الكبد الفيروسي هو المسبب الرئيسي لأمراض الكبد في العالم (1). تسببه عدة أنواع من الفيروسات ومن أكثرها انتشاراً " وخطراً" على صحة الإنسان تلك الفيروسات التي تغزو وتتكاثر مباشرة في خلايا الكبد وتؤدي إلى اليرقان . أن فيروس HBV عبارة عن جسيم مُعقد حجمه 42 نانوميتر يتكون من غلاف خارجي مزدوج يحتوي على دهون وبداخله محفظة اللب Nucleocapsid التي تتألف من البروتين الذي يحيط بالحمض النووي DNA المزدوج الخيط (2) . الحمض النووي للفيروس دائري الشكل يصل طوله إلى 3.2 kb (3) . ويحتوي الغلاف على بروتين يسمى بالمستضد السطحي للفيروس Hepatitis B surface antigen (HBsAg) الذي له أهمية في الفحوصات المخبرية والمناعية وفي تحضير اللقاح وهذا المستضد ذو ثلاثة أشكال مظهرية هي : أجسام كروية كبيره قُطر الواحدة منها 42 نانوميتر وتُعرف بجسيمات دان وهي تمثل الفيروس نفسه وتواجدها يعكس الخمج بالفيروس، جسيمات مستديرة Spheres قُطر الواحدة منها 22 نانوميتر وجسيمات أنبوبية Tubular قُطر الواحدة منها 22 نانوميتر وبطول يتراوح بين 50- 200 نانوميتر , لا يحتوي الجسم المستدير والأنبوبي على المستضد اللبي للفيروس (HBcAg) Hepatitis B core antigen لذلك تكون غير ممرضه وتحتوي فقط على المستضد السطحي (4) ومن الجدير بالذكر أن هناك أربعة أنماط مصلية للمستضد السطحي هي ayw , ayr, adr, adw (5).

وكان لاستخدام اللقاح فعالية كبيرة في السيطرة والقضاء على فيروس التهاب الكبد نمط - ب- . ويعد التلقيح إحدى التطورات التقنية الكبيرة التي تساهمت في التقليل من خطر بعض الأمراض المعدية المهددة للحياة البشرية (6) . أن لقاح التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب- قد توفر تجارياً منذ عام 1982 ويتكون من بروتين سطحي صغير الحجم ينتشر على سطح الفيروس يسمى المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد نمط - ب- (HBsAg) (7) .

ويجب إعطاء اللقاح إلى الأشخاص المعرضين للخمج مثل : العاملين في المجال الصحي ( المختبريين , أطباء الأسنان, الجراحيين و الممرضين) , و الأطفال حديثي الولادة من أمهات موجبة لفحص HBsAg (8) . أن عدم الاستجابة للقاح تعود إلى أسباب بيئية ومناعية وتلعب الاستجابة المناعية الخلوية والخلوية للمضيف دوراً رئيسياً في الحد من الإصابة بلفيروس (9).

## أهداف الدراسة الحالية

معرفة معيار الأجسام المضادة للمستضد السطحي للفيروس anti-HBsAg لمعرفة المعيار الحجمي في الأشخاص قبل وبعد عملية التلقيح . وتحديد تراكيز الحركي الخلوي (IL-4) والانتروفرون (الف) في الأفراد المُلقحين . و تحديد مدى الاستجابة المناعية لمعرفة مدى كفاءة اللقاح.

## المواد وطرائق العمل

### 1- العينات Samples

تضمنت مجموعة الملقحين عشرون شخص من غير المُلقحين والذين لُقحوا (عشرة لكل جنس) تراوحت أعمارهم من (20-21) سنة . وقد أُجريت لهم الفحوصات التالية فحص التحري عن المستضد السطحي للفيروس للتأكد من عدم إصابتهم , فحص التحري عن الأجسام المضادة للمستضد اللبي anti-HBcAg , فحص الأجسام المضادة للمستضد السطحي IgG anti-HBsAg وفحص التحري عن المعيار الحجمي للحركيات الخلوية IL-4 و Interferon- $\alpha$  قبل عملية التلقيح لمعرفة مستوى حَصانة الأشخاص قبل وبعد برنامج التلقيح. تضمنت مجموعة السيطرة 20 شخص من الأصحاء غير الملقحين كانت أعمارهم مساوية لأعمار الملقحين

## برنامج التلقيح Vaccination programe

شمل برنامج التلقيح عشرون طالباً من الأصحاء من طلبة كلية طب الأسنان/ جامعة بابل (عشرة طلاب لكل جنس) تم تلقيحهم بثلاثة جُرع من لقاح المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب- (HBsAg) نوع اللقاح المُستخدم (LG,Korea) (Euvax-B) وبمقدار (1.0 ml) لكل جُرعة (تركيز المستضد السطحي في كل جرعة 20 $\mu$ g) في العضلة (Intramuscular) وكان برنامج التلقيح هو جُرعة الصفر , بعد ثلاثة أشهر , والجُرعة الثالثة بعد 6 أشهر (10) وتم أخذ عينات دم من الأفراد قبل إعطاءهم الجُرعة الأولى لغرض إجراء فحص HBsAg, والأضداد الخاصة بالمستضد اللبي ومعرفة المعيار الحجمي للحركيات الخلوية والأضداد الخاصة بالمستضد السطحي Anti-HBsAg, قبل عملية التلقيح ولمعرفة مستوى حَصانة الأشخاص قبل وبعد برنامج التلقيح إذ جُمعت عينات الدم من المُلقحين لستة فترات زمنية بعد إعطاء كل جرعة تمثلت ب 7 يوم, 14 يوم, 21 يوم, 28 يوم, 60 يوم, و 90 يوم على التوالي ( مجموع 180 عينة دم من الذكور و 180 عينة دم من الإناث) .

## 2- عينات الدم Blood samples

جُمعت نماذج الدم من مجموعة السيطرة إضافة إلى الملقحين للفترة الممتدة من شهر أيلول 2011 ولغاية حزيران كما يأتي : وضع 3 مل على انفراد من دم الملقحين والسيطرة في أنابيب بلاستيكية سعة 5 مل لا تحتوي على مادة مانعة للتخثر لغرض فصل المصل حيث تُركت بدرجة حرارة المختبر لمدة 30 دقيقة بعدها نُبذت العينات باستخدام جهاز نيد مركزي وبسرعة 4000 دورة / دقيقة لمدة عشرة دقائق لغرض تشخيص المستضدات الفيروسية وأجراء الفحوصات المناعية. ثم قسم المصل ووزع على 3 أنابيب صغيرة ذات غطاء ( Eppendorf tube ) كل أنبوب يحتوي 100 مايكروليتر مصل وبمعدل ثلاثة أنابيب لكل ملقح ولكل سيطرة وذلك لتجنب إعادة التجميد والإذابة ( Thawing & freezing).

### Diagnosis of viral antigens

### 1- تشخيص المستضدات الفيروسية

أ: تشخيص المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب- HBsAg بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم

ELISA test for diagnosis of HBsAg

أجري هذا الفحص حسب تعليمات شركة (ACON- U.S.A.).

ب : الكشف عن الأجسام المضادة للمستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب- بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم

ELISA test for diagnosis of Anti- HBsAg

أجري هذا الفحص حسب تعليمات الشركة المصنعة (Biokit- Spain)

ج: الكشف عن الأجسام المضادة للمستضد اللبي لفيروس التهاب الكبد نمط - ب- بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط  
Detection of anti- HBcAg by ELISA test

أجري هذا الفحص طبقاً لتعليمات الشركة المصنعة (Biokit- Spain).

### 2- الفحوصات المناعية Immunological tests

أ- تقدير تركيز انترليوكين IL-4 بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم

Assay the concentration of IL-4 by ELISA

أجري هذا الاختبار طبقاً لتعليمات الشركة المصنعة (eBioscience- U.S.A.).

ب- تقدير تركيز الانترفيرون الفا IFN- $\alpha$  بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم

Assay the concentration of IFN- $\alpha$  by ELISA

أستخدمت عدة الفحص المجهزة من شركة (Beckman coulter -France)

### التحليل الإحصائي Statistical Analysis

استخدم برنامج الإحصاء الأمريكي (spss 11) لإجراء التحليل الإحصائي إذ حلت النتائج باستخدام التصميم العشوائي الكامل جدول تحليل التباين واعتمد اختبار اقل فروق معنوية Least significant difference test (LSD) و جدول تحليل التباين (ANOVA Table) تحت مستوى دلالة  $(P<0.05)$  , ويُستخدم مربع كاي  $\chi^2$  square (11).

## النتائج والمناقشة Result and Discussion

أظهرت نتائج فحوصات العلامات الفيروسية للأشخاص قبل إعطائهم اللقاح نتيجة سلبية لكل من فحص المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد نمط – ب- , فحص الأجسام المضادة للمستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد نمط – ب- وفحص الأجسام المضادة للمستضد اللبي لفيروس التهاب الكبد نمط – ب- للتأكد من عدم الخمج بفيروس التهاب الكبد نمط – ب- ويظهر جدول (1) الكشف عن المستضدات الفيروسية في الأشخاص قبل إعطائهم اللقاح.

جدول(1): فحص المستضد السطحي والأجسام المضادة للمستضد اللبي و السطحي لفيروس التهاب الكبد نمط –ب- في أمصال الملقحين قبل اعطائهم لقاح HBsAg

الجنس	عدد العينات	المستضد السطحي Negative(-)	الأجسام المضادة للمستضد اللبي Negative(-)	الأجسام المضادة للمستضد السطحي Negative(-)
الذكور	10	10	10	10
الإناث	10	10	10	10

أظهرت الدراسات السابقة ضرورة إجراء فحص Anti-HBcAg للأشخاص قبل التلقيح للتأكد من أن المناعة المتكونة ضد فيروس التهاب الكبد نمط – ب- سببها اللقاح وليس التعرض للفيروس , وإن فحص Anti-HBcAg يستخدم للكشف عن وجود خمج قديم أو حديث وقد يبقى مدى الحياة (12). تظهر الأجسام المضادة للمستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد نمط – ب- نتيجة الخمج بالفيروس أو إعطاء لقاح HBsAg (13) . ويظهر جدول (2) قيم المعيار الحجمي للحركيات الخلوية IL-2, IL-4, و Interferon- $\alpha$  في الملقحين قبل إجراء عملية التلقيح لغرض استخدام هذه المعايير للمقارنة مع نتائج السايونوكينات بعد التلقيح .

جدول(2): تركيز الحركيات الخلوية IL-2, IL-4, و Interferon- $\alpha$  في أمصال الأفراد قبل إعطائهم لقاح المستضد السطحي HBsAg.

السايونوكينات	الذكور	الإناث
IL-4	1.18±2.95	0.70±1.84
Interferon- $\alpha$	1.94±3.11	1.14±2.10

أظهر فحص الحركيات الخلوية IL-4 و Interferon- $\alpha$  للأشخاص قبل إعطائهم اللقاح عدم وجود زيادة في تراكيزها , إذ بينت الدراسات السابقة اختلاف المعيار الحجمي لتلك الحركيات الخلوية الناتجة من الخلايا التائية المساعدة بنوعها Th1 و Th2 قبل وبعد التلقيح وأن مستوى IL-2, IL-4, و IFN- $\alpha$  قليل في مصل الأشخاص قبل إعطائهم اللقاح (14) .

## 2: عيار الأجسام المضادة للمستضد السطحي للفيروس في الأفراد بعد تلقيحهم

### Titer of Anti-HBsAg of vaccinees after vaccination

أظهر فحص الأجسام المضادة للمستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد نمط – ب- باستخدام تقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم أن هناك تبايناً في مستويات الأجسام المضادة حسب الفترات الزمنية بعد التلقيح وان أعلى معيار للأجسام المضادة في الذكور كان بعد فترة 90 يوماً من إعطاء الجرعة الثالثة إذ بلغ المعيار الحجمي للأجسام المضادة (124.85 mIU/ml) وأظهرت الإناث أعلى استجابة مناعية في فترة 90 يوم بعد إعطاء الجرعة الثالثة إذ بلغ المعيار الحجمي للأجسام المضادة (155.94 mIU/ml) . بينما لم تظهر الفترات 14 و 21 و 28 يوم من الجرعة الأولى أي استجابة مناعية في الذكور إذ كان المعيار الحجمي للأجسام المضادة (2.70 mIU/ml), (6.70 mIU/ml), و (8.41 mIU/ml) على التوالي . أما في الإناث لم تظهر الفترات 14 يوم , و 21 يوم استجابة مناعية إذ كان المعيار الحجمي للأجسام المضادة (2.83 mIU/ml) و (7.62 mIU/ml) على التوالي . أظهرت النتائج وجود فروق معنوية مقارنة مع مجموعة السيطرة غير الملقحين عند مستوى احتمالية (P<0.05) . جدول (3)

جدول (3): المعيار الحجمي للمستضد اللبي في أمصال المُلقحين بلقّاح التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب - HBsAg

المعيار الحجمي لأضداد المستضد السطحي ( المعدل ± الانحراف القياسي)					المعاملة	الجرعة	الجنس
الفترة الزمنية (بالأيام) بعد التلقيح							
90 يوم	60 يوم	28 يوم	21 يوم	14 يوم			
0	0	0	0	0	السيطرة	الأولى	الذكور
14.14±24.23*	11.30±17.19	4.29± 8.41	5.45 ± 6.70	1.39 ± 2.70	الملقحين		
		0	0	0	السيطرة	الثانية	
40.50±58.20*	34.08±50.09	24.89±37.62*	17.17±29.06*	15.59±26.70*	الملقحين		
0		0	0	0	السيطرة	الثالثة	
55.69±124.85*	56.34±100.28*	58.90±86.40*	57.31±79.82*	49.58±68.72*	الملقحين		
0	0	0	0	0	السيطرة	الأولى	الإناث
4.17±11.62	3.83±10.70	2.98±10.46	2.30±7.62	1.93±2.83	الملقحين		
0	0	0	0	0	السيطرة	الثانية	
39.40±57.94*	31.88±41.03*	19.02±25.90*	13.90±18.52*	7.45±13.32	الملقحين		
0	0	0	0	0	السيطرة	الثالثة	
59.25±155.94*	54.25±130.65*	53.36±90.04*	53.01±88.12*	47.66±81.74*	الملقحين		

قيمة LSD عند مستوى احتمالية (P < 0.05) = 18.261

\*فروق معنوية مع مجاميع السيطرة عند مستوى احتمالية (P < 0.05)

أن تحديد مدى الاستجابة المناعية للقاح التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب - يعتمد على قياس مستوى المعيار الحجمي للأجسام المضادة للمستضد السطحي (15). أن تركيز ( 10 mIU/ml ) للأجسام المضادة للمستضد السطحي يكون أدنى حد للحماية من الخمج (16).

أن معظم الأشخاص المُلقحين يولد جهازهم المناعي أجسام مضادة يكون تركيزها (<10 mIU/ml) أي أقل من التركيز المثالي للاستجابة المناعية والذي يكون بحدود (10-100 ملي وحدة دولية لكل ملتر) ويطلق على هؤلاء الأشخاص غير مستجيبين للقاح (17). وأن غياب الاستجابة المناعية يحدث بسبب بعض الأمراض المزمنة مثل: مرض الكلى المزمن، ومتلازمة نقص المناعة المكتسب AIDS، وكذلك العمر له تأثير على الاستجابة المناعية (14). أوضحت النتائج إن IL-4 قد ارتفع تركيزه الأشخاص المُلقحين مقارنة مع مجاميع السيطرة غير المُلقحين، وكان أعلى تركيزاً له في الذكور بعد مرور 60 يوماً من إعطاء الجرعة الأولى إذ بلغ 5.89 بيكوغرام / مل، كما كان أعلى تركيز بعد مرور 90 يوماً من إعطاء الجرعة الثانية إذ بلغ 9.66 بيكوغرام / مل وكان أعلى تركيز بعد مرور 90 يوماً من إعطاء الجرعة الثالثة أيضاً إذ بلغ 12.95 بيكوغرام / مل. بينما كان أعلى تركيزاً له في أمصال الإناث بعد مرور 90 يوماً من إعطاء الجرعة الأولى إذ بلغ 5.91 بيكوغرام / مل. وكان أعلى تركيز بعد مرور 90 يوماً من إعطاء الجرعة الثانية إذ بلغ 10.01 بيكوغرام / مل. وكان أعلى تركيز بعد مرور 90 يوماً من إعطاء الجرعة الثالثة إذ بلغ 13.23 بيكوغرام / مل. أظهرت النتائج وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (P < 0.05). جدول (4)

## جامعة كربلاء // المؤتمر العلمي الثاني لكلية العلوم 2014

جدول ( 4 ) تركيز الحركي الخلوي IL-4 ( بيكو غرام / مل ) في أمصال المُلقحين بلقاح التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب -

مستوى IL-4 (بيكوغرام / مل) ( المعدل ± الانحراف القياسي)						المعاملة	الجرعة	الجنس
الفترة الزمنية (بالأيام) بعد التلقيح								
90 يوم	60 يوم	28 يوم	21 يوم	14 يوم	7 يوم			
1.31±2.89	1.08±2.60	1.11±2.27	0.82±2.05	1.01±2.41	0.60±1.71	السيطرة	الأولى	الذكور
0.44±5.72*	0.66±5.89*	0.90±5.65*	3.94±4.23*	6.01±3.99	0.71±3.64	المُلقحين		
0.85±2.47	1.73±2.11	1.38±2.41	1.54±2.58	1.41±2.56	0.81±1.86	السيطرة	الثانية	
0.31±9.66*	0.83±8.64*	0.70±8.22*	0.33±7.65*	0.94±7.30*	5.84±6.86*	المُلقحين		
1.17±3.29	1.37±3.51	0.91±2.48	0.79±2.79	1.26±2.75	1.38±1.95	السيطرة	الثالثة	الإناث
0.91±12.95*	1.74±12.89*	7.25±11.69*	0.79± 2.79	0.42±10.80*	0.92±9.34*	المُلقحين		
1.25±3.11	1.33±2.94	0.74±2.14	1.14±2.28	1.28±2.37	0.86±2.50	السيطرة	الأولى	
0.81±5.91*	1.52±5.61*	1.12±4.57*	1.30±4.23*	0.70±3.95	1.15±3.61	المُلقحين		
1.30±3.06	1.52±2.80	1.12±2.79	0.42±2.69	0.75±2.86	1.27±2.64	السيطرة	الثانية	الإناث
0.69±10.01*	0.56±8.89*	0.47±8.85*	0.5±7.28*	3.30±4.03	1.03±4.09	المُلقحين		
1.86±3.32	1.72±3.28	0.83±2.37	1.10±2.25	0.76±2.04	0.90±2.21	السيطرة	الثالثة	
0.16±13.23*	0.23±11.08*	0.29±9.80*	0.40±11.20*	0.33±11.07*	0.75 ±10.60*	المُلقحين		

قيمة LSD عند مستوى احتمالية (P < 0.05) = 1.989

\*فروق معنوية مع مجاميع السيطرة عند مستوى احتمالية (P < 0.05)

تتشترك تلك البروتينات في معظم الفعاليات الحيوية والآثار الناتجة عنها مثل : الالتهاب , الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis), النخر و التليف (18) . و بينت الدراسات أن عوامل الاستجابة المناعية وخاصة الحركيات الخلوية ما قبل الالتهاب (Proinflammatory cytokines) لها دور في ضرر الكبد الناتج بواسطة التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب - يحفز الخلايا التائية المساعدة T-helper cells بكلا نوعيها Th1 و Th2 على إفراز الحركيات الخلوية وان IL-4 يكون فعال في حالة الخمج المزمن وان مستوى الساييتوكينات في المصل يعتبر وسيلة لتخمين الخمج المزمن , الحاد و التليف (20). كما أن الخلايا التائية المساعدة النوع Th2 ربما ترتبط مع بقاء الخمج بالتهاب الكبد الفيروسي نمط - ب - (21) . كما أظهرت نتائج فحص تركيز الانترفيرون الفا أن تركيز الساييتوكين قد ارتفع في الأشخاص المُلقحين على فترات مختلفة وظهر أعلى تركيزاً له في الذكور بعد مرور 90 يوماً من إعطاء الجرعة الأولى إذ بلغ 7.90 بيكوغرام / مل. وكان أعلى تركيز له بعد مرور 90 يوماً من إعطاء الجرعة الثانية إذ بلغ 10.50 بيكوغرام / مل كما هو الحال في الانترلوكين 4 وكان أعلى تركيز بعد مرور 60 يوماً من إعطاء الجرعة الثالثة إذ بلغ 12.60 بيكوغرام / مل. و في الإناث وصل أعلى معياراً له بعد مرور 90 يوماً من إعطاء الجرعة الأولى إذ بلغ 10.72 بيكوغرام / مل. بينما وصل أعلى معيار له بعد 28 يوماً من إعطاء الجرعة الثانية إذ بلغ 13.40 بيكوغرام / مل. وكان أعلى معياراً له بعد 90 يوماً من إعطاء الجرعة الثالثة إذ بلغ 15.60 بيكوغرام / مل كما هو الحال في الانترلوكين 4 . جدول(5).

## جامعة كربلاء // المؤتمر العلمي الثاني لكلية العلوم 2014

جدول (5): تركيز الحركي الخلوي Interferon- $\alpha$  ( بيكو غرام / مل) في أمصال المُلقحين بلقاح التهاب الكبد الفيروسي

مستوى Interferon- $\alpha$ (بيكوغرام / مل) (المعدل $\pm$ الانحراف القياسي)						المعاملة	الجرعة	الجنس
الفترة الزمنية (بالأيام) بعد التلقيح								
90 يوم	60 يوم	28 يوم	21 يوم	14 يوم	7 يوم			
0.78 $\pm$ 2.17	1.90 $\pm$ 3.77	1.19 $\pm$ 2.70	0.87 $\pm$ 2.07	1.37 $\pm$ 3.00	0.31 $\pm$ 1.85	السيطرة	الأولى	الذكور
1.88 $\pm$ 7.90*	1.27 $\pm$ 7.32	4.06 $\pm$ 5.02	3.00 $\pm$ 5.17	3.37 $\pm$ 5.00	2.99 $\pm$ 4.55	المُلقحين		
2.97 $\pm$ 1.77	2.18 $\pm$ 4.70	0.81 $\pm$ 3.27	0.99 $\pm$ 3.27	1.95 $\pm$ 2.47	2.10 $\pm$ 3.80	السيطرة	الثانية	
1.34 $\pm$ 10.50*	4.70 $\pm$ 8.42*	4.99 $\pm$ 9.37*	5.95 $\pm$ 9.52*	3.01 $\pm$ 8.95*	4.47 $\pm$ 7.97	المُلقحين		
1.74 $\pm$ 3.22	1.64 $\pm$ 2.47	2.14 $\pm$ 3.10	1.51 $\pm$ 3.05	1.57 $\pm$ 2.92	1.34 $\pm$ 2.85	السيطرة	الثالثة	
4.05 $\pm$ 12.34*	2.88 $\pm$ 12.60*	4.96 $\pm$ 11.85*	6.96 $\pm$ 10.32*	1.18 $\pm$ 10.85*	2.18 $\pm$ 9.40*	المُلقحين		
1.57 $\pm$ 2.85	2.45 $\pm$ 3.90	1.82 $\pm$ 3.62	2.11 $\pm$ 3.82	0.60 $\pm$ 1.72	3.38 $\pm$ 4.52	السيطرة	الأولى	الإناث
6.69 $\pm$ 10.72*	7.34 $\pm$ 9.72*	3.80 $\pm$ 9.25*	4.01 $\pm$ 7.47	4.94 $\pm$ 5.37*	0.70 $\pm$ 5.30	المُلقحين		
1.85 $\pm$ 3.10	3.02 $\pm$ 3.60	2.01 $\pm$ 4.45	0.21 $\pm$ 3.62	1.44 $\pm$ 3.10	0.96 $\pm$ 3.00	السيطرة	الثانية	
3.19 $\pm$ 13.27*	4.03 $\pm$ 12.10*	3.24 $\pm$ 13.40*	3.01 $\pm$ 11.31*	4.71 $\pm$ 11.25*	6.29 $\pm$ 10.95*	المُلقحين		
3.22 $\pm$ 3.40	2.36 $\pm$ 4.32	2.99 $\pm$ 3.12	1.78 $\pm$ 4.37	1.16 $\pm$ 2.37	1.74 $\pm$ 3.22	السيطرة	الثالثة	
1.93 $\pm$ 15.60*	4.50 $\pm$ 15.25*	4.01 $\pm$ 14.92*	5.90 $\pm$ 13.52*	3.96 $\pm$ 13.97*	4.56 $\pm$ 14.02*	المُلقحين		

قيمة LSD عند مستوى احتمالية (P < 0.05) = 3.913

\*فروق معنوية مع مجاميع السيطرة عند مستوى احتمالية (P < 0.05)

يحفز لقاح التهاب الكبد الفيروسي نمط - ب- الاستجابة المناعية في المُلقحين بسبب وجود المستضد السطحي للفيروس الذي يكون فعال في تحفيز الاستجابة المناعية الخلوية مما يؤدي إلى زيادة مستوى الحركيات الخلوية في الأشخاص المستجيبين للقاح ومن هذه البروتينات الانترفيرون الفا والانترفيرون كما (15)

### المصادر References

- 1-Chisari, F.V.; Isogawa, M. and Wieland, S.F.( 2010). Pathogenesis of hepatitis B virus infection  
*Pathol. Biol(Paris).*; 58(4): 258-266.
- 2-Tannapfel, A.; Denk, H.; Dienes, H.P.; Langner, C.; Schirmacher, P.; Trauner, M. and Flott-  
Rahmel, B.(2011). Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch.*; 458(5): 511-523.
- 3-Locarnini, S and Zoulim, F.( 2010). Molecular genetics of HBV infection. *Antivir. Ther.*; 15(3): 3-14.
- 4-Brooks, G.F.; Carroll, K.C.; Butel, J.S. and Morse, S.A. (2010). Jawetz, Melnick and Adelberg,s, Medical Microbiology. 24ed. McGraw-Hill Companies. U.S.A. PP: 818.
- 5-Kramvis, A.; Kew, M. and François, G. (2005). "Hepatitis B virus genotypes". *Vaccine.*; 23 (19): 2409–2423.
- 6- Ryckman, K.K.; Fielding, K.; Hill, A.V.; Mendy, M.; Rayco-Solon, P.; Sirugo, G.(2010). Host genetic factors and vaccine-induced immunity to HBV infection: haplotype analysis. *PLoS ONE.*;5(8):12273.

- 7-Niedre-Otomere, B.; Bogdanova, A.; Skrastina, D.; Zaiakina, A.; Bru vere , R.; Ose, V.; Gerlich, W.H.; Garoff, H.; Pumpens, P.; Glebe, D. and Kozlovska. (2012). Recombinant Semliki Forest virus vectors encoding hepatitis B virus small surface and pre-S1 antigens induce broadly reactive neutralizing antibodies. *J.Viral Hepat.*; 19(9): 664- 673.
- 8-Poland, G.A. and Jacobson, R.M. (2004). Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N. Engl. J. Med.*; 351(27) : 2832-2838
- 9-Chang, J. and Lewin, S. (2007). Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol. Cell Biol.J.*; 85(1):16-23.
- 10-Jafar zadeh, A. and Shokri, F. (2003). Association between HLA antigens and lack of antibody response to recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian neonates. *Scand. J. Immunol.*; 54: 45-48.
- 11-Niazi, A. (2004). Statistical analysis in medical research . 2nd. Ed. College oN On. *Antivir. Ther.*; 15(3): 3-14.
- 12-Hall, A.J. (2010). Boosters for hepatitis B vaccination? Need for an evidence-based policy . *Hepatology. J.*; 51(5):1485-1486.
- 13-Passos, A.M.; Treitinger, A. and Spada, C. (2011). Hepatitis B immunity and vaccination coverage among young adult males in the Air force in south Brazil. *Vaccine J.*; 29:9284-9288.
- 14-Jincheng, L.I.; Deming, T.A.N.; Hongbo, L.I.U. and Kecheng, L.I. (2011). CD4 CD25 FoxP3 T regulatory cells in subjects responsive or unresponsive to hepatitis B vaccination. *Cent South Univ.J. Med. Sci.*;36(11):1046-1051.
- 15-Fass, F.; Dooern, V. and Litjens, N. (2011). Hepatitis B vaccination : effects of diminishing HBV immunity, nonresponse and a review of the vaccination protocol in the Netherlands. *Erasmus J. Med.*; 2(1):34-37.
- 16-Centers for Disease Control and Prevention. (2006). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR.*;55(16):1-33.
- 17-Ertem, D. ; Gonen, I.; Tanidir, C.; Ugras, M.; Yildiz, A.; Pehlivanoglu, E. and Eksioglu-Dermiralp, E. (2010). The response to hepatitis B vaccine : does it differ in celiac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. J.*; 22(7): 787-793.
- 18-Alexandrakis, M.G.; Passam, F.H.; Pappa, C.A.; Damilakis, J.; Tsirakis, G.; Kandidaki, E.; Passam, A.M.; Stathopoulos, E.N. and Kyriakou, D.S. (2005). Serum evaluation of angiogenic cytokine basic fibroblast growth factor, hepatocyte growth factor and TNF-alpha in patients with myelodysplastic syndromes: correlation with bone marrow microvascular density. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*;18:287-295.
- 19-Musso, T.; Cappello, P.; Stornello, S.; Ravarino, D.; Caorsi, C.; Otero, K.; Novelli, F.; Badolato, R. and Giovarelli, M. (2005). IL-10 enhances CCL2 release and chemotaxis induced by CCL16 in human monocytes. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*; 18:339-349.
- 20-Billerbeck, E.; Bottler, T. and Thimme, R. (2007). Regulatory T cells in viral hepatitis . *World J. Gastroenterol.*; 13(36): 4858-4864.
- 21-Dowlati, Y.; Herrmann, N.; Swardfager, W.; Liu, H.; Sham, L.; Reim, E.K. and Lanctôt, K.L. (2010). "A meta-analysis of cytokines in major depression". *Biol Psychiatry.*; 67 (5): 446-457.