

## ایمنی طولانی مدت واکسن هپاتیت B در بیماران تحت همودیالیز

آمیتیس رضانی<sup>۱\*</sup>، آرزو آقاخانی<sup>۲</sup>، علی اسلامی فر<sup>۳</sup>، محمد بنی فضل<sup>۴</sup>، لطیف گچکار<sup>۴</sup>، ژاله تانب<sup>۵</sup>، زهرا دلجو دخت<sup>۶</sup>، ابراهیم کلانتر<sup>۷</sup>  
و علی اکبر ولایتی<sup>۸</sup>

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران
۲. متخصص پاتولوژی آناتومیكال و كلینیکال، استادیار انستیتو پاستور ایران
۳. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور
۴. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵. فوق لیسانس بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران
۶. کارشناس آزمایشگاه، انستیتو پاستور ایران
۷. دکترای علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۸. فوق تخصص عفونی اطفال، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشوری

\* نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، گروه تحقیقات بالینی، تلفن ۶۶۴۶۵۱۴۷، نمابر ۶۶۴۶۵۱۳۲، iccom@iccom.com  
دریافت مقاله: خرداد هشتاد و شش پذیرش برای چاپ: مهر هشتاد و شش

### چکیده

**سابقه و هدف:** گرچه تاثیر واکسن هپاتیت B در بیماران تحت همودیالیز (HD) مشخص شده است، بقای ایمنی در آنها کاملاً مشخص نمی باشد. هدف از این مطالعه بررسی ایمنی طولانی مدت واکسن هپاتیت B در بیماران تحت همودیالیز و فاکتورهای دخیل در آن می باشد.

**روش کار:** در این مطالعه ۳۷ بیمار همودیالیزی که واکسن هپاتیت B (چهار دوز واکسن ۴۰ میکروگرمی به صورت تزریق داخل عضله دلتوئید با فواصل صفر، ۱، ۲ و ۶ ماهه دریافت کرده بودند، به مدت یک سال بعد از تجویز واکسن از نظر تداوم ایمنی (مقادیر سرمی آنتی بادی هپاتیت B (anti-HBs) برابر یا بیشتر از ۱۰ واحد بین المللی در لیتر مورد بررسی قرار گرفتند. یافته ها: یک سال پس از واکسیناسیون، ۱۸/۱۸٪ از بیماران anti-HBs خود را از دست دادند (پاسخ دهنده موقت transient responders) در حالیکه ۸۲/۸۱٪ از آنها دارای آنتی بادی در سرم خود بودند (پاسخ دهنده دائم persistent responders). ۸۲/۸۱٪ بیماران persistent responders، ۱/۵٪ پاسخ دهنده ضعیف (weak responders) و ۸۸/۵٪ پاسخ دهنده قوی (high responders) بودند. تفاوت معنی داری بین افراد پاسخ دهنده ضعیف و قوی از نظر سن، جنس و فاکتورهای تغذیه ای مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** در این مطالعه فاکتوری در ارتباط با بقای ایمنی طولانی مدت واکسن هپاتیت B در بیماران تحت همودیالیز یافت نشد. به نظر می رسد سطوح آنتی بادی بالای ۱۰۰ IU/l پس از واکسیناسیون جهت بقای سطوح آنتی بادی تا یکسال بعد ضروری می باشد.

**واژگان کلیدی:** واکسن هپاتیت B، بیماران همودیالیزی (HD)، پاسخ دهنده موقت (transient responders)، پاسخ دهنده دائم (persistent responders)

### مقدمه

برابر کردن دوز واکسن در هر تزریق تا 40 µg /dose میزان پاسخ آنتی بادی در این بیماران بهتر شده و در برخی مطالعات تا ۸۰٪ رسیده است (۳ و ۴). گرچه واکسن هپاتیت B در ایجاد ایمنی در بیماران HD موثر است، ولی تداوم ایمنی در این بیماران نامشخص می باشد (۵). برخی مطالعات نشان داده اند که میزان آنتی بادی محافظتی در ۵۰٪ بیماران HD در عرض یکسال به مقادیر بسیار پائین افت می نماید (۶).

از آنجائیکه بیماران همودیالیزی (HD) در خطر آلودگی به ویروس هپاتیت B (HBV) قرار دارند، پیشگیری از این بیماری از طریق واکسیناسیون در آنها انجام می شود. منابع آلودگی در این بیماران شامل انتقال خون و محصولات خونی، وسایل آلوده دیالیز و سایر منابع محیطی می باشد (۱). میزان پاسخ به واکسن هپاتیت B در بیماران همودیالیزی پائین و در حدود ۵۰ تا ۸۰٪ می باشد (۲). با افزودن یک دوز اضافی و دو

نسبت به گروه **persistent responders** داشتند. تفاوت معنی داری بین بیماران **persistent responders** و **transient responder** از نظر سن، جنس، فاکتورهای تغذیه ای (آلبومین سرم، تری گلیسرید و کلسترول)، هموگلوبین، هورمون پاراتیروئید (PTH)، قند خون ناشتا (FBS)، C3، C4 و anti-HCV وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع بیماران همودیالیزی مزمن بر اساس نوع پاسخ به واکسن هپاتیت B و متغیرهای اندازه گیری شده\*

پاسخ دهنده موقت (نفر ۷)	پاسخ دهنده دائم (نفر ۳۰)	
۶۱/۸ ± ۸	۵۲/۱۵ ± ۱۸/۲	سن (سال)
۴/۳	۱۶/۱۴	جنس (زن/مرد)
۲۲ ± ۲۱	۴۴/۲ ± ۴۱/۶	مدت زمان دیالیز (ماه)
۴/۵ ± ۰/۲۶	۴/۳ ± ۰/۳۷	آلبومین (g/dl)
۹۸/۵ ± ۷/۹۴	۱۰۵/۴ ± ۴۹/۱۵	قند خون ناشتا (mg/dl)
۹/۷ ± ۱/۶۳	۹/۹ ± ۱/۷۶	هموگلوبین (g/dl)
۰	۱	Anti-HCV(+)
۱۲۳/۲ ± ۲۶/۴	۱۳۹ ± ۳۲	کلسترول (mg/dl)
۱۴۴/۸ ± ۲۳/۰۶	۱۳۹/۰۷ ± ۳۲/۰۶	تری گلیسرید (mg/dl)
۱۲/۲۱ ± ۲۹/۰۶	۱۰۸/۲۶ ± ۲۷/۸۷	C3 (mg/dl)
۳۳/۲۶ ± ۱۲/۶۴	۳۴/۱۹ ± ۱۳/۷۵	C4 (mg/dl)
۲۷۱/۶۶ ± ۲۶۰	۲۷۲/۸۲ ± ۲۶۰/۰۱	هورمون پاراتیروئید (pg/ml)
۱/۰۳ ± ۰/۱۲	۱/۲ ± ۰/۳۲	کفایت دیالیز (KT/V)

\*مقادیر بر اساس mean+S.D است.

## بحث

با معرفی واکسن هپاتیت B در سال ۱۹۸۰ امیدهای تازه ای در جهت پیشگیری از این بیماری در بیماران دیالیزی ایجاد شد (۳). افزایش حساسیت به عفونتها در این بیماران بدلائل نقائص ایمنی، اختلالات فاگوسیتوز، آنومالیهای سلولهای B و T و اختلال پاسخ دهی سلولهای T به پاتوژنهای مانند HBV، این بیماران را در خطر عفونتهای مزمن کبدی قرار می دهد (۹-۱۲). گرچه واکسناسیون HBV در این بیماران به صورت معمول صورت می گیرد، پاسخ آنتی بادی آنان کاهش یافته بوده و سطوح آن به سرعت افت می نماید (۱۰، ۱۱ و ۱۳). پاسخ کمتر این بیماران به واکسناسیون HBV متخصصین را بر آن داشت تا از دوزهای بالاتر (۴۰ میکروگرمی) و تعداد دفعات تزریق بیشتر (ماه ۰، ۱، ۲، ۶) استفاده نمایند (۳). با استفاده از این پروتکل محققینی مانند Sezer (۴) و Peces (۱۴) به ترتیب ۸۰٪ و ۷۷٪ تغییر تیتتر سرمی در بیماران HD را گزارش کردند. با اینحال هنوز هم میزان موفقیت واکسناسیون در بیماران HD پایین تر از افراد عادی می باشد (۱۵). گرچه واکسن هپاتیت B در ایجاد ایمنی در بیماران HD موثر بوده، ولی تداوم ایمنی در این بیماران نامشخص است (۵). Buti و همکارانش نشان دادند که در ۳ سال پیگیری بیماران HD، ۴۱٪ پاسخ دهنده ها - anti-HBs خود را از دست دادند. آنهاییکه بعد از این مدت anti-HBs خود را حفظ کرده بودند در جوانتر بوده و سطوح anti-HBs بالاتری داشتند (۵). Fabrizi و همکارانش گزارش کردند که در ماه ۲۴، ۷۸٪ بیماران HD که پاسخ مناسب به واکسناسیون هپاتیت B داشتند، سطوح anti-HBs خود را حفظ نموده و ۴۵٪ از آنها high responders بودند. بیماران persistent responders جوانتر بوده و دوره دیالیز کوتاهتری نسبت به transient responders داشتند (۷).

در عین حال برخی محققین نشان داده اند که دو سال بعد از واکسناسیون اولیه هپاتیت B، ۷۸٪ بیماران سطوح حفاظتی آنتی بادی را حفظ کرده و ۴۵٪ آنها جزو پاسخ دهنده های قوی (high responders) بوده اند (۷). در مطالعه ای دیگر ۳۶/۴٪ از بیماران HD، ۱۲ ماه بعد از واکسناسیون دارای آنتی بادی حفاظتی بوده اند (۸). هدف از این مطالعه تعیین میزان ایمنی طولانی مدت واکسن هپاتیت B در بیماران تحت همودیالیز و فاکتورهای همراه در آن می باشد.

## روش کار

در این مطالعه توصیفی ابتدا ۵۴ بیمار HD شامل ۲۸ مرد و ۲۶ زن که از نظر HBs antigen، hepatitis B core antibody (anti-HBc)، HBsAg و HBs antibody (anti-HBs) منفی بوده و قبلاً واکسن هپاتیت B دریافت نکرده بودند، تحت واکسناسیون هپاتیت B (Heberbiovac Cuba) با چهار دوز واکسن ۴۰ میکروگرمی به صورت تزریق داخل عضله دلتوئید با فواصل صفر، ۱، ۲، ۶ ماهه قرار گرفتند. تمام بیماران سه بار در هفته، هر بار ۳ ساعت با blood flow rate برابر 300ml/min دیالیز می شدند. ۱ تا ۲ ماه بعد از واکسناسیون anti-HBs در آنها با روش ELISA با استفاده از کیت (Hepanostika Biomerieux (Netherlands) اندازه گیری شد. بیماران بر اساس سطح anti-HBs به سه گروه بدون پاسخ (<10 IU/l)، nonresponders، پاسخ دهنده ضعیف (10-100 IU/l) weak responders و پاسخ دهنده قوی (>100 IU/l) high responders تقسیم شدند. بعد از یکسال ۳۷ بیمار responder شامل ۲۰ مرد و ۱۷ زن از ۵۴ بیمار فوق در پیگیری شرکت کردند. در این بیماران anti-HBs با روش ELISA و با همان کیت قبلی اندازه گیری شد. بیماران در دو گروه دارای anti-HBs (persistent responders) و بیماران فاقد anti-HBs (transient responders) قرار گرفتند. همچنین سطح عوامل همراه احتمالی در بقای ایمنی از جمله عوامل تغذیه ای (آلبومین سرم، تری گلیسرید و کلسترول)، هموگلوبین، هورمون پاراتیروئید (PTH)، قند خون ناشتا (FBS)، C3، C4 و anti-HCV را اندازه گیری شد. یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و آزمونهای آماری t، chi-square (یا تست دقیق فیشر) و Mann-Whitney تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی داری اختلافات روی  $P < 0.05$  قرار داده شد. داده ها به صورت means ± standard deviations و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش شدند.

## یافته ها

در ابتدا ۵۴ بیمار HD با سن متوسط  $56 \pm 17$  سال (حداقل ۲۰ و حداکثر ۸۵ سال) وارد مطالعه شدند. تنها ۲ نفر (۳/۷٪) از بیماران anti-HCV مثبت بودند. وزن متوسط بیماران  $63.5 \pm 12.9$  کیلوگرم و مدت زمان متوسط دیالیز در آنها  $33.5 \pm 37.3$  ماه بود. Mean efficiency of dialysis (KT/V)  $1.29 \pm 0.29$  و میزان متوسط anti-HBs ۱/۵ ماه بعد از واکسناسیون  $271.6 \pm 223.7$  IU/ml بود. یکسال بعد از واکسناسیون ۳۷ بیمار از ۵۴ بیمار فوق در پیگیری شرکت کردند. ۷ نفر (۱۸/۱۸٪) از بیماران فاقد anti-HBs (transient responders) و ۳۰ نفر (۸۱/۸۲٪) دارای anti-HBs (persistent responders) بودند. از ۸۱/۸۲٪ بیماران persistent responders، ۱۱/۵٪ پاسخ دهنده ضعیف (weak responders) و ۸۸/۵٪ پاسخ دهنده قوی (high responders) بودند. تمام بیماران transient responders در ابتدا در گروه weak responders بوده و سطوح anti-HBs پائین تری

نزدیک به نتایج مطالعه Fabrizio (۷) می باشد ولی با نتایج مطالعات Elwell (۸) Kausz (۶) و Buti (۵) متفاوت است. این نتایج متفاوت ممکن است در اثر عوامل مختلف از جمله تعداد افراد مورد مطالعه و اختلافات اپیدمیولوژیک و دموگرافیک جمعیت‌های مورد مطالعه باشد.

### نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که سطوح آنتی بادی بالای ۱۰۰ واحد بین المللی در لیتر پس از واکسیناسیون جهت بقای سطوح آنتی بادی تا یکسال بعد ضروری می باشد. در این مطالعه عواملی در ارتباط با بقای ایمنی طولانی مدت واکسن هپاتیت B در بیماران تحت همودیالیز مشاهده نشد. مطالعات بیشتر بر روی تعداد بیشتری از بیماران در این زمینه لازم به نظر می رسد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از انستیتو پاستور ایران برای حمایت مالی از این تحقیق تشکر می نمایند.

Elwell و همکاران دو گروه از بیماران HD را ۱۲ و ۲۴ ماه بعد از واکسیناسیون اولیه پیگیری نمودند. از گروه اول (۶۶ بیمار)، ۳۶/۴٪ بعد از ۱۲ ماه و از گروه دوم (۴۰ بیمار) ۳۷/۵٪ بعد از ۲۴ ماه seropositive بودند. بین بیماران seropositive و seronegative تفاوت معنی داری از نظر سن ، جنس ، سطح سرمی آلبومین و یا eKt/V مشاهده نشد (۸). در مطالعه Navarro ، یکسال پس از واکسیناسیون تنها ۱ بیمار (۳/۳٪) از ۳۰ بیمار با پاسخ مناسب آنتی بادی، anti-HBs خود را از دست داد، در حالیکه ۱۲ بیمار از ۱۳ بیمار (۹۲/۳٪) با پاسخ ناکافی، آنتی بادی خود را از دست دادند (۱۶).

Kausz نشان داد که سطوح آنتی بادی در ۵۰٪ بیماران کلیوی مزمن در عرض یکسال افت می نماید در حالیکه این مقدار در افراد سالم ۱۵٪ می باشد (۶).

در این مطالعه ۸۱/۸۲٪ بیماران پس از یکسال سطوح محافظتی-anti-HBs خود را حفظ کرده و ۸۸/۵٪ آنها پاسخ دهنده قوی (high responders) بودند. تمام بیماران transient responders در ابتدا در گروه weak responders بوده و سطوح anti-HBs پائین تری نسبت به گروه persistent responders داشتند. نتایج مطالعه ما

## REFERENCES

1. Brown J, Peters V. improved hepatitis B vaccination rates in ESRD patients in California. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 95-9.
2. Andrew I. Chin. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: Baseline patient characteristics. *Hemodial Int.* 2003; 7: 296-303.
3. Charest AF, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:976-982.
4. Sezer S, Ozdemir F.N, Guz G, Arat Z, Colak T, Sengul S. Factors influencing response to hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. *Transplantation proceedings* 2000;32:607-608.
5. Buti M, Viladomiu L, Jardi R, Olmos A, Rodriguez JA, Bartolome J ,et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1992; 12:144-7.
6. Kausz A and Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis.*2004; 17:9-11.
7. Fabrizio F, Di Filippo S, Marcelli D, Guarnori I, Raffaele L, Crepaldi M, et al. Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients. Long-term evaluation and cost-effectiveness analysis. *Nephron.* 1996; 72: 536-43.
8. Elwell R.J, Neumann M, Bailie G.R. Factors Associated with Long-Term Antibody Production Induced by Hepatitis B Vaccine in Patients Undergoing Hemodialysis: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy.* 2003; 23:1558-63.
9. Pamela RW, Kundi M, Stemberger H, Wiedermann G, Holzmann H, Hofer M, et al. Antibody response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation multicenter travel clinic based experience. *Vaccine* 2001; 19:2055-60.

10. Slusarczyk Y. who needs vaccination on against hepatitis B Viruses. *Vaccine* 2002; 18:54-55
11. Bonanni P. Universal hepatitis B immunization infant, and infant plus adolescent immunization. *Vaccine* 1998; 16:17-22.
12. Kuff R. Immunogenicity of hepatitis B: implication of immune memory. *Vaccine* 2002; 20:3695-3701.
13. Ramon JM, Bou R, Oromi J. Low dose intramuscular revaccination against hepatitis B. *Vaccine* 1996; 4:1647-50
14. Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 239–245.
15. Andrew I. Chin. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: Baseline patient characteristics. *Hemodial Int.* 2003; 7(4):296-303.
16. Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuno J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1994; 41:113-116.