

تأثیر تزریق هم زمان واکسن هپاتیت B و دوگانه بر سطح آنتی بادی ضد هپاتیت B در بیماران تحت دیالیز

دکتر شهرزاد شهیدی^۱، دکتر نسرين نامداری قرقانی^۲، دکتر مژگان مرتضوی^۳، دکتر سمیه صادقی^۴،
هما ریحانی^۵، بهزاد حیدریان^۵

خلاصه

مقدمه: تولید آنتی بادی به علل مختلفی در بیماران دیالیزی مختل است. راه‌های گوناگونی جهت بهبود پاسخ به واکسن هپاتیت B در این بیماران وجود دارد. در این مطالعه درصدد برآمدیم تا اثر واکسن دوگانه بر میزان پاسخ‌دهی به واکسن هپاتیت B را بررسی کنیم.

روش‌ها: ۴۳ بیمار همودیالیزی و ۲۰ بیمار دیالیز صفاقی که به یک دوره‌ی کامل واکسیناسیون هپاتیت B پاسخ نداده بودند، انتخاب شده و به دو گروه A (۳۰ بیمار) و گروه B (۳۳ بیمار) تقسیم شدند. واکسن هپاتیت B به میزان چهار میکروگرم در فواصل صفر، ۱ و ۶ ماه به بیماران تزریق شد. در گروه A هم‌زمان با دوز صفر، واکسن دوگانه نیز تزریق شد. در فواصل ۱ تا ۲ ماه و ۶ ماه بعد از اتمام واکسیناسیون، سطح آنتی بادی بر علیه هپاتیت B (HBS Ab) اندازه گیری شد.

یافته‌ها: میزان پاسخ به واکسن در بیماران گروه A، در ماه‌های اول ۹۶ درصد در مقابل ۸۳/۹ درصد در بیماران گروه B ($P = 0.07$) و در ماه ششم ۸۷/۵ درصد در مقابل ۸۳/۳ درصد ($P > 0.034$)، پاسخ‌دهی به واکسن در بیماران مبتلا به هپاتیت C کمتر از بیماران غیر مبتلا به هپاتیت C ($P = 0.02$) بود و در بیماران جوان بهتر از بیماران مسن به واکسیناسیون پاسخ داده بودند ($P = 0.005$ و $t = 0.339$).

نتیجه‌گیری: تزریق واکسن دوگانه همراه با واکسن هپاتیت B تأثیری در تداوم پاسخ به واکسن هپاتیت B ندارد. میزان پاسخ به واکسن در بیماران مسن کمتر از افراد جوان و در بیماران مبتلا به عفونت هم‌زمان هپاتیت C کمتر از افراد غیر مبتلا به عفونت هپاتیت C است.

واژگان کلیدی: همودیالیز، دیالیز صفاقی، واکسن هپاتیت B، واکسن دوگانه.

مقدمه

عفونت هپاتیت B به علت تزریق فرآورده‌های خونی و آلودگی وسایل دیالیز، بیشتر است (۶-۵) و به همین دلیل پروفیلاکسی با واکسن هپاتیت B در آغاز بیماری کلیوی توصیه می‌شود (۴).

واکسن هپاتیت B در بیماران همودیالیزی مؤثر است ولی پایدار ماندن ایمنی در این بیماران مشخص نیست (۶). میزان پاسخ به واکسن هپاتیت B و ایجاد آنتی بادی حفاظت کننده (به میزان بیش از ۱۰ IU/L) در بیماران همودیالیزی در مطالعات مختلف بین

در بیماران دیالیزی به علت کاهش سلول‌های دندریتیک که بزرگ‌ترین گروه سلول‌های عرضه کننده‌ی آنتی ژن هستند (۱)، کاهش لنفوسیت‌های B (۲) و اختلال در فعال شدن سلول‌های T، تولید آنتی بادی مختل می‌شود (۳)، به گونه‌ای که عفونت دومین علت مرگ در بیماران دیالیزی است (۴). از جمله‌ی این عفونت‌ها می‌توان عفونت با ویروس هپاتیت B را نام برد. در بیماران همودیالیزی علاوه بر اختلال ایمنی، خطر مواجهه‌ی با

^۱ دانشیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ استادیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ کارشناس پرستاری، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۵ کارشناس بهداشت محیط، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤؤل: نسرين نامداری قرقانی

نشدند. بیمارانی که طی مدت مطالعه تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفتند و یا به هر دلیلی مراجعه نکردند (از جمله به علت فوت)، از مطالعه خارج شدند. در آغاز مطالعه از کلیه‌ی بیماران رضایت‌نامه‌ی آگاهانه جهت شرکت در این مطالعه گرفته شد.

با بررسی ۵۶۱ بیمار مراجع به ۵ مرکز همودیالیز و دو مرکز دیالیز صفاقی در اصفهان، ۶۳ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه تشخیص داده شدند (۲۴ بیمار زن و ۳۹ بیمار مرد). بیماران به دو گروه A و B تقسیم شدند. ۳۰ بیمار (۱۱ بیمار زن و ۱۹ بیمار مرد) در گروه A و ۳۳ بیمار (۱۳ بیمار زن و ۲۰ بیمار مرد) در گروه B تحت واکسیناسیون با واکسن هیپاتیت B با دوز ۴۰ میکروگرم در فواصل صفر، ۱ و ۶ ماه قرار گرفتند. تزریق واکسن در محل عضله‌ی دلتوئید چپ انجام شد. در بیماران گروه A هم زمان با دوز صفر، واکسن دوگانه با دوز ۴۰ IU (۵/۰ سی‌سی) در عضله‌ی دلتوئید راست تزریق شد. بیماران گروه B واکسن دیگری دریافت نکردند. واکسن‌ها توسط انستیتو پاستور ایران تولید شده بود.

دو گروه بیماران از نظر سن، وجود یا عدم وجود دیابت، نوع دیالیز (صفاقی یا خونی) و مصرف یا عدم مصرف داروهای ایمنوساپرسیو با هم یکسان بودند. در بیماران واکسینه شده HBS Ab به روش الیزا با کیت Dia plus آمریکا ۱ تا ۲ ماه و ۶ ماه بعد از آخرین نوبت واکسن اندازه‌گیری شد. معیار پاسخ‌دهی به واکسیناسیون افزایش سطح HBS Ab به بیش از ۱۰ IU/L بود.

آنالیز آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفت. جهت مقایسه‌ی میانگین سطح آنتی‌بادی بین دو گروه از آزمون Student-t و برای مقایسه‌ی فراوانی نسبی افراد

۸۰-۳۰ درصد گزارش شده است (۷-۱۱)؛ در حالی که میزان پاسخ در نوزادان، کودکان و بالغین سالم ۱۰۰-۸۵ درصد می‌باشد (۱۲).

در بیماران دیالیزی علاوه بر اختلال ایمنی عوامل مختلفی از جمله کیفیت دیالیز، وجود هم زمان عفونت هیپاتیت C، سن، دیابت و وضعیت تغذیه ای بر میزان پاسخ دهی به واکسن هیپاتیت B نقش دارند (۱۳-۱۵). به همین دلیل روش های مختلفی جهت بهبود پاسخ به واکسن هیپاتیت B از جمله افزایش تعداد دفعات تزریق واکسن (چهار دوز)، دو برابر کردن دوز واکسن (۴۰ میکروگرم)، تزریق دوزهای بوستر تکرار شونده، تزریق داخل پوستی به جای داخل عضلانی و اضافه کردن ادجوانت‌ها نظیر لوامیزول، توکسوئید کزاز، 3 Inmunoferon (AM3)، عوامل محرک کلونی گرانولوسیت- ماکروفاژ، واکسن پولیو، سیاه سرفه و یا هموفیلوس آنفلونزا استفاده شده که با نتایج متفاوتی همراه بوده است (۱۶-۲۱).

با توجه به اهمیت واکسیناسیون هیپاتیت B در بیماران دیالیزی، هدف این مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر میزان پاسخ‌دهی به واکسن و تأثیر واکسن دوگانه بر افزایش پاسخ‌دهی به واکسن هیپاتیت B بود.

روش‌ها

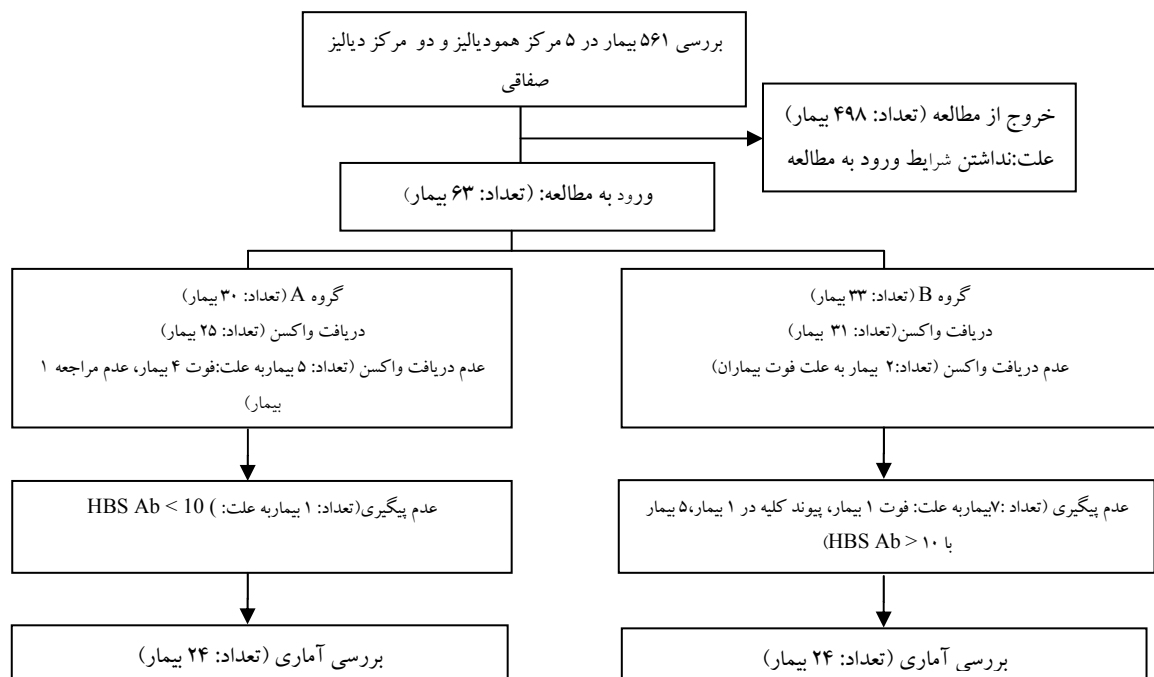
مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمایی بالینی بود که از اسفند ماه ۱۳۸۷ تا مرداد ماه ۱۳۸۹ بر روی بیماران بزرگ‌سالی (۱۸ سال \geq) که تحت دیالیز صفاقی و یا همودیالیز بودند، انجام شد. این بیماران حداقل یک دوره‌ی کامل واکسیناسیون هیپاتیت B شامل ۳ تزریق به فواصل صفر، ۱ و ۶ ماه دریافت کرده بودند و همچنان سطح HBS Ab آن‌ها کمتر از ۱۰ IU/L بود. بیمارانی که HBS Ag مثبت بودند، وارد مطالعه

کلی ۵۶ بیمار (۳۰ نفر در گروه A و ۳۳ نفر در گروه B) تحت واکسیناسیون قرار گرفتند و بعد از ارسال مرحله‌ی اول آنتی‌بادی، ۴۸ بیمار در مطالعه باقی ماندند. نمودار ۱ تعداد بیماران مورد بررسی و روند انجام مطالعه را در هر مرحله از مطالعه نشان می‌دهد. شایع ترین علت بروز نارسایی کلیه در بیماران، دیابت و پس از آن پرفشاری خون بود. یکی از بیماران خون هم‌زمان به دیابت و پرفشاری خون مبتلا بود. به طور کلی ۳۲ بیمار (۵۰/۸ درصد) مبتلا به دیابت بودند (نمودار ۲).

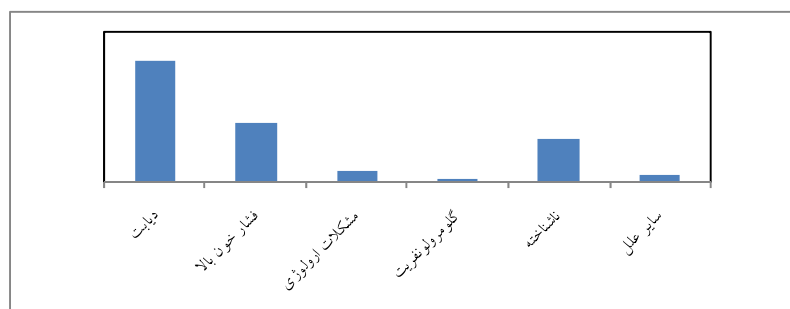
با سطح آنتی‌بادی بالای ۱۰ در دو گروه از آزمون χ^2 و در صورت نیاز از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. جهت بررسی تأثیر عواملی نظیر دیابت، سن، جنس و مصرف داروی ایمنوساپرسیو بر میزان پاسخ‌دهی به واکسن از آزمون همبستگی Pearson استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران مورد مطالعه $59/03 \pm 13/08$ سال بود. طی مدت مطالعه ۶ بیمار (۴ بیمار از گروه A و ۲ بیمار از گروه B) فوت کردند و یک بیمار از گروه A جهت انجام واکسیناسیون مراجعه نکرد. به طور



نمودار ۱. روند اجرای مطالعه در مراحل مختلف



نمودار ۲. توزیع فراوانی علل نارسایی کلیه در بیماران مورد مطالعه

HBSAb کمتر از ۱۰ IU/L داشتند، چهار بیمار بالای ۶۰ سال بودند، چهار نفر از آن‌ها مرد بودند و چهار نفر در گروه B قرار داشتند. فراوانی پاسخ دهی مناسب در بیماران مبتلا به عفونت هیپاتیت C (۳۳ درصد) کمتر از افراد غیر مبتلا به هیپاتیت C (۹۲/۵ درصد) بود ($P = ۰/۰۱۴$).

میانگین سطح HBS Ab، ۱-۲ ماه بعد از واکسیناسیون در گروه A، $۲۰۳/۰۷ \pm ۱۹۹/۲$ IU/L و در گروه B، $۲۷۸/۸۵ \pm ۱۸۳/۰۶$ IU/L بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P > ۰/۰۵$). میانگین سطح این آنتی بادی شش ماه بعد از انجام واکسیناسیون نیز در دو گروه A و B به ترتیب $۱۷۱/۸۴ \pm ۱۸۲/۳۷$ و $۲۵۵/۰۴ \pm ۳۲۶/۲۷$ بود که تفاوت معنی داری نداشت ($P > ۰/۰۵$).

مشخصات بیماران در دو گروه A و B در آغاز مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. یک ماه بعد از اتمام واکسیناسیون ۲۴ بیمار (۹۶ درصد) در گروه A و ۲۶ بیمار (۸۳/۹ درصد) در گروه B، HBS Ab بالای ۱۰ IU/L داشتند که تفاوت آن‌ها از نظر آماری معنی دار نبود ($P = ۰/۰۷$). در مرحله ی دوم اندازه گیری سطح HBS Ab، بین دو گروه A و B از نظر تداوم پاسخ به واکسن تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P = ۰/۳۴$). جدول شماره ۲ سطح HBS Ab را در دو گروه در زمان‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. از شش بیماری که در مرحله ی اول HBS Ab کمتر از ۱۰ واحد در میلی لیتر داشتند، ۵ بیمار بالای ۶۰ سال داشتند، ۵ نفر مرد بودند و ۵ نفر در گروه B قرار داشتند. در مرحله ی دوم نیز از ۷ بیماری که سطح

جدول ۱. مشخصات و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران در دو گروه پیش از انجام واکسیناسیون

متغیر	گروه A	گروه B	مقدار p
سن (سال)*	$۶۰/۴۶ \pm ۱۱/۶۱$	$۵۷/۷۲ \pm ۱۴/۳۴$	NS
جنس**			
مرد	۱۹ (۶۳/۳)	۲۰ (۶۰/۶)	
زن	۱۱ (۳۶/۷)	۱۳ (۳۹/۴)	
مدت دیالیز (ماه)*	$۳۳ \pm ۲۴/۲$	$۳۰/۳۳ \pm ۱۹/۶۳$	NS
ابتلا به دیابت**	۱۵ (۵۰)	۱۷ (۵۱/۵)	
نوع دیالیز**			
همودیالیز	۱۹ (۶۳/۳)	۲۴ (۷۲/۷۲)	
دیالیز صفاتی	۱۱ (۳۶/۷)	۹ (۲۷/۲۸)	

گروه A: دریافت کننده ی واکسن دو گانه، گروه B: عدم دریافت واکسن دو گانه

NS: $P > ۰/۰۵$

*انحراف معیار \pm میانگین

** (درصد) تعداد

جدول ۲. میزان پاسخ دهی به واکسن هیپاتیت B در دو گروه A و B در زمان‌های پی گیری بیماران

گروه	تعداد	تا ۲ ماه بعد از واکسیناسیون		۶ ماه بعد از واکسیناسیون	
		پاسخ دهی	P value	تداوم پاسخ دهی	P value
A	۲۵	۲۴ (۹۶ درصد)	۰/۰۷	۲۴ (۸۷/۵ درصد)	۰/۳۴
B	۳۱	۲۶ (۸۳/۹ درصد)		۲۰ (۸۳/۳ درصد)	
کل بیماران	۵۶	۵۰ (۸۹/۳ درصد)		۴۸ (۸۵/۴ درصد)	

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین سطح HBS Ab در بیماران مورد مطالعه در زمان‌های مورد پی‌گیری بر اساس جنس، نوع دیالیز، دیابت و مصرف داروی ایمونوساپرسیو

متغیر	۱-۲ ماه بعد	P-value	۶ ماه بعد	P-value
جنس	مرد	۱۸۹/۰۵ ± ۲۵۹/۸۵	۲۱۴/۳۱ ± ۲۶۵/۴۸	۰/۴۴۳
	زن	۱۹۲/۴۵ ± ۲۲۵/۰۸	۲۲۵/۴۲ ± ۲۵۹/۹۳	۰/۴۴۳
دیابت	وجود	۲۱۶/۴۸ ± ۲۳۳/۴۸	۲۹۵/۷ ± ۳۰۷/۹۸	۰/۰۴۵
	عدم وجود	۱۶۵/۸۶ ± ۲۵۸/۶۳	۱۴۱/۷ ± ۱۷۷/۵	۰/۲۲۳
نوع دیالیز	دیالیز صفاقی	۱۱۶/۷۵ ± ۱۲۸/۴۹	۱۸۱/۸ ± ۱۸۴/۹۶	۰/۲۵۷
	همودیالیز	۲۱۹/۶۷ ± ۲۷۵/۳۷	۲۳۵/۴۸ ± ۲۸۹/۵	۰/۰۷۹۵
داروی ایمونوساپرسیو	مصرف	۲۹۵/۲ ± ۴۵۱/۷	۷۸/۳۳ ± ۱۱۹/۳	۰/۱۷
	عدم مصرف	۱۷۹/۹ ± ۲۲۱/۳	۲۲۸/۰۶ ± ۲۶۵/۴	۰/۱۶۱

دچار تغییر می‌شود (۳-۶). تعداد سلول‌های حافظه‌ای B در کودکان با نارسایی مزمن کلیه بطور بارز پایین است و این باعث ایجاد سطح پایین‌تر ایمونوگلوبولین در این بیماران می‌شود (۲۲)، در نتیجه پاسخ به واکسن هیپاتیت B در این بیماران کمتر است (۳).

در مطالعه‌ی فعلی، در ۸۹/۵۳ درصد بیماران سطح HBS Ab بعد از اتمام واکسیناسیون بالاتر از ۱۰ IU/L بود. در مطالعه‌ی انجام شده توسط Ocak و همکاران نیز بعد از تزریق واکسن به میزان ۴۰ میکروگرم در دو تا سه نوبت در بیماران همودیالیزی ۸۹/۷ درصد بیماران سطح آنتی‌بادی بالاتر از ۱۰ IU/L داشتند (۳). از نظر تداوم پاسخ به واکسن، در مطالعه‌ی ما بعد از ۶ ماه از اتمام واکسیناسیون ۸۵/۴ درصد بیماران آنتی‌بادی در سطح حفاظت‌کننده داشتند، در حالی که در مطالعه‌ی انجام شده توسط رضانی و همکاران، یک سال بعد از تزریق واکسن هیپاتیت B با دوز ۴۰ میکروگرم در ۴ نوبت، سطح HBS Ab در ۸۱/۱ درصد بیماران در سطح حفاظت‌کننده بود (۶).

با توجه به پاسخ پایین‌تر بیماران دیالیزی به واکسن هیپاتیت B و گذرا بودن این پاسخ (۳، ۶)، باید در

جنس، دیابت، نوع دیالیز و مصرف داروی ایمونوساپرسیو بر پاسخ‌دهی به واکسن هیپاتیت B تأثیری نداشت (جدول ۳).

در مرحله‌ی اول بین سن و سطح HBS Ab رابطه‌ی معکوس وجود داشت و میزان پاسخ در افراد مسن به طور معنی‌داری کمتر از افراد جوان بود ($r = ۰/۳۳۹$ و $P = ۰/۰۰۵$) و واکسن تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($r = ۰/۲۳۵$ و $P = ۰/۱۰۷$).

همچنین بین سطح آنتی‌بادی در مرحله‌ی اول و سطح آنتی‌بادی در مرحله‌ی دوم یک رابطه‌ی مستقیم معنی‌دار ($r = ۰/۷۱$ و $P < ۰/۰۰۱$) وجود داشت.

میزان و تداوم پاسخ به واکسن هیپاتیت B بین بیمارانی که یک دوره واکسن دریافت کرده بودند و گروهی که دو دوره واکسن دریافت کرده بودند، تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > ۰/۰۵$).

بحث

در بیماران دیالیزی به علت اختلال در فاگوستیوز و عملکرد لنفوسیت‌های T و B، ایمنی هومورال و سلولار

بیمارانی که عدم پاسخ مناسب مشاهده شده است، دوباره واکسن هیپاتیت B تزریق شود. در این مطالعه جهت افزایش میزان پاسخ و تداوم آن از واکسن دوگانه به عنوان ادجوانت استفاده شده است که نتایج تفاوت معنی داری را نشان ندادند.

نتایج مطالعه ی ما نشان داد که فراوانی افرادی که پاسخ مناسب به واکسیناسیون داده اند، در گروه A بیشتر از گروه B بود اما این تفاوت معنی داری نبود. ممکن است با افزایش تعداد بیماران مورد مطالعه این تفاوت از نظر آماری معنی دار می شد. به علاوه فراوانی افرادی که پاسخ دهی مناسب آن‌ها بعد از ۶ ماه نیز ادامه یافته بود در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

نتایج این مطالعه مغایر نتایج مطالعات Sonmez و همکاران (۲۰) و Ocak و همکاران (۳) است. نتایج مطالعه ی Ocak و همکاران نشان داد که توکسوئید کزاز ادجوانت خوبی جهت افزایش تیتراژ HBS Ab است. البته طراحی مطالعه ی آنان با مطالعه ی حاضر متفاوت بود. در مطالعه ی آن‌ها توکسوئید کزاز و واکسن هیپاتیت B به طور هم زمان تنها در بیمارانی که پس از ۱۸ ماه با وجود تجویز یک دوره واکسن هیپاتیت B و بوسترهای مکرر سطح HBS Ab کمتر از ۱۰ IU/L داشتند، تزریق شد. به علاوه در مطالعه ی آن‌ها گروه شاهد وجود نداشت. از طرفی یکی از بیماران بعد از ۴ ماه از تزریق توکسوئید کزاز سطح HBS Ab کمتر از ۱۰ IU/L داشته است (۳). Sonmez و همکاران سه گروه شامل افراد سالم (۴۰ نفر)، خانم‌های حامله (۱۲ نفر) و بیماران همودیالیزی (۲۴ نفر) را که همگی حداقل سه دوز واکسن هیپاتیت B دریافت کرده، سطح آنتی بادی آن‌ها زیر ۱۰ IU/L بود، را مورد بررسی قرار دادند. در هر

گروه به تعدادی از بیماران فقط واکسن هیپاتیت B در سه نوبت تزریق شد و به تعدادی دیگر علاوه بر واکسن هیپاتیت B، یک دوز توکسوئید کزاز نیز تزریق گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح آنتی بادی و میزان پاسخ به واکسن هیپاتیت B در گروه دریافت کننده ی توکسوئید کزاز به طور معنی داری بالاتر از گروهی بود که فقط واکسن هیپاتیت B دریافت کرده بودند (۲۰). شاید این تفاوت نتیجه به دلیل اختلاف حجم نمونه، تفاوت در جمعیت‌ها و یا تأثیر سایر عوامل مؤثر بر سطح HBS Ab باشد که در مطالعه ی Sonmez و همکاران بررسی نشده است.

در مطالعه ی ما تمام بیماران که ۶ ماه بعد از اتمام واکسیناسیون HBS Ab کمتر از ۱۰ IU/L داشتند، در ماه اول نیز سطح آنتی بادی آن‌ها زیر ۱۰۰ IU/L بود. این امکان وجود دارد که برای تداوم پاسخ سطح آنتی بادی بالای ۱۰۰ IU/L در مرحله ی اول لازم باشد. در مطالعه ی رضانی و همکاران نیز سطح آنتی بادی بالای ۱۰۰ IU/L برای حفاظت علیه هیپاتیت B به مدت یک سال ضروری بود (۶).

در مطالعات گوناگون عوامل مختلفی را بر میزان پاسخ دهی به واکسن هیپاتیت B مؤثر شناخته اند ولی نقش هیچکدام به طور قطع ثابت نشده است. در پژوهش حاضر سن و عفونت هم زمان با هیپاتیت C بر میزان پاسخ دهی به واکسن نقش داشت؛ به طوری که میزان پاسخ در بیماران مسن کمتر از افراد جوان و در بیماران مبتلا به عفونت هیپاتیت C کمتر از افراد غیر مبتلا به هیپاتیت C بود. در مطالعه ی Navarro و همکاران در ۲۳ درصد بیماران دیالیزی مبتلا به هیپاتیت C و ۶۲/۷ درصد بیماران غیر مبتلا به هیپاتیت C سطح آنتی بادی بالای ۱۰۰ IU/L بود (۹).

دیابتی کمتر از بیماران دیالیزی غیردیابتی بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (۳)؛ در مطالعه ی ما سطح HBS Ab، چه در مرحله ی اول و چه در مرحله ی دوم، در بیماران دیابتی به طور معنی داری بالاتر از بیماران غیر دیابتی بود.

در این مطالعه به نظر می رسد که تزریق واکسن دوگانه همراه با واکسن هپاتیت B ممکن است باعث افزایش پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B شود (که البته این نتایج نیز معنی دار نبودند)، ولی در تداوم پاسخ به واکسن هپاتیت B تأثیری ندارد. با این حال لازم است مطالعات با مدت پی گیری طولانی تر و حجم نمونه ی بیشتر انجام شود. دو عامل سن و عفونت هم زمان هپاتیت C میزان پاسخ دهی به واکسن را کاهش دادند، لذا ممکن است در این بیماران پی گیری دقیق تر و یا دوز بالاتر واکسن و یا دفعات بیشتر تزریق مؤثر باشد. با توجه به نتایج به دست آمده، انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه ی بالاتر، دوزهای متفاوت واکسن و زمان پی گیری بیشتر برای به دست آوردن نتایج دقیق توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از سرکار خانم ها کشاورزبان و گیاهی و آقایان شایان، دکتر حمیدی، دکتر بیات و دکتر محمدی به دلیل همکاری صمیمانه در اجرای این مطالعه سپاسگزارند. بودجه ی این طرح تحقیقاتی توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است، که به این وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را ابراز می داریم.

نتایج مربوط به تأثیر سن بر میزان پاسخ دهی به واکسن در مطالعات مختلف یکسان نبوده است. Ibrahim و همکاران (۵) و Navarro و همکاران (۹) عامل سن را در پاسخ دهی به واکسن بی تأثیر شناخته اند. در حالی که در مطالعه ی Buti و همکاران سطح HBS Ab بیماران که در ابتدای مطالعه جوان تر بودند، پس از ۳ سال همچنان در حد حفاظت کننده بود (۷). همچنین در مطالعه ی Jadoul و همکاران بعد از انجام واکسیناسیون در تمامی بیماران زیر ۶۰ سال، ۷۵ درصد بیماران ۶۰ تا ۷۵ سال و ۵۰ درصد بیماران بالای ۷۵ سال آنتی بادی در سطح حفاظت کننده ایجاد شد (۱۳).

همانند مطالعه ی Navarro و همکاران (۹)، در مطالعه ی حاضر نیز میزان پاسخ در بیماران زن بهتر از بیماران مرد بود اما این تفاوت معنی دار نبود. مدت دیالیز نیز تأثیری بر میزان پاسخ دهی به واکسن نداشت. همچنین در مطالعه ی فعلی ارتباطی بین سطح HBS Ab و مصرف داروی ایمونوساپرسیو دیده نشد؛ البته در بیماران با مصرف داروی ایمونوساپرسیو، میانگین سطح HBS Ab بعد از ۶ ماه کمتر از گروهی بود که ایمونوساپرسیو مصرف نمی کردند.

در مطالعه ی حاضر میزان پاسخ دهی به واکسن در بیماران دیالیز صفاقی بهتر از بیماران همودیالیزی بود که از نظر آماری معنی دار نبود. در مطالعه ی Liu و همکاران پاسخ در بیماران دیالیز صفاقی به طور معنی داری بهتر از بیماران همودیالیزی بود (۱۰)

نتایج مطالعه ی Ocak و همکاران نشان داد که میزان پاسخ به واکسن هپاتیت در بیماران دیالیزی

References

1. Agrawal S, Gollapudi P, Elahimehr R, Pahl MV, Vaziri ND. Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3): 737-46.
2. Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R, Vaziri ND. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1): 205-12.
3. Ocak S, Eskiocak AF. The evaluation of immune responses to hepatitis B vaccination in diabetic and non-diabetic haemodialysis patients and the use of tetanus toxoid. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(6): 487-91.
4. Himmelfarb J, Chuang P, Schulman G. Hemodialysis. In: Brenner BM, Rector FC, Editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 1193-4.
5. Ibrahim S, el-Din S, Bazzal I. Antibody level after hepatitis-B vaccination in hemodialysis patients: impact of dialysis adequacy, chronic inflammation, local endemicity and nutritional status. *J Natl Med Assoc* 2006; 98(12): 1953-7.
6. Ramezani A, Velayati AA, Eslamifar A, Banifazl M, Ahmadi F, Maziar S, et al. Persistence of hepatitis B vaccine immunity in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008; 12(2): 143-6.
7. 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(3): 144-7.
8. Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, Kadiroglu AK, Isikoglu B. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine* 2004; 22(29-30): 3963-7.
9. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuno J. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1996; 16(2): 95-7.
10. Liu YL, Kao MT, Huang CC. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Vaccine* 2005; 23(30): 3957-60.
11. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, Papakonstantinou S, Thomoglou V, Tsakiris D. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol* 2007; 68(4): 228-34.
12. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs* 2003; 63(10): 1021-51.
13. Jadoul M, Goubau P. Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunization successful in elderly hemodialysis (HD) patients? *Clin Nephrol* 2002; 58(4): 301-4.
14. Kovacic V, Sain M, Vukman V. Efficient haemodialysis improves the response to hepatitis B virus vaccination. *Intervirology* 2002; 45(3): 172-6.
15. Fernandez E, Betriu MA, Gomez R, Montoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(8): 1559-63.
16. Kayatas M. Levamisole treatment enhances protective antibody response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002; 26(6): 492-6.
17. Perez-Garcia R, Perez-Garcia A, Verbeelen D, Bernstein ED, Villarrubia VG, Alvarez-Mon M. AM3 (Immunoferon) as an adjuvant to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(5): 1845-52.
18. Singh NP, Mandal SK, Thakur A, Kapoor D, Anuradha S, Prakash A, et al. Efficacy of GM-CSF as an adjuvant to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure--results of a prospective, randomized trial. *Ren Fail* 2003; 25(2): 255-66.
19. Kapoor D, Aggarwal SR, Singh NP, Thakur V, Sarin SK. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 1999; 6(5): 405-9.
20. Sonmez E, Sonmez AS, Bayindir Y, Coskun D, Ariturk S. Antihepatitis B response to hepatitis B vaccine administered simultaneously with tetanus toxoid in nonresponder individuals. *Vaccine* 2002; 21(3-4): 243-6.
21. Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F. Intradermal versus intramuscular hepatitis b re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(6): 1204-11.
22. Bouts AH, Davin JC, Krediet RT, Monnens LA, Nauta J, Schroder CH, et al. Children with chronic renal failure have reduced numbers of memory B cells. *Clin Exp Immunol* 2004; 137(3): 589-94.

The Impact of Simultaneous Td and HB Vaccination on HBS Antibody Titer in Dialysis Patients

Shahrzad Shahidi MD¹, Nasrin Namdari Ghareghani MD², Mozghan Mortazavi MD³
Somaye Sadeghi MD², Homa Reyhani⁴, Behzad Heydari⁵

Abstract

Background: Antibody production in patients with end-stage kidney disease impairs due to several mechanisms. There are different ways to improve response rate to Hepatitis B (HB) vaccine. In this study we evaluated the effect of Tetanus-diphtheria toxoid (Td) vaccine on HBS Antibody (Ab) level while being given simultaneously with HB vaccine.

Methods: We recruited 43 hemodialysis and 20 peritoneal dialysis patients who had HBS Ab titer less than 10 IU/L after first schedule of HB vaccination. The patients were divided into two groups: A (30 patients) and B (33 patients). Both received 3 dose HB vaccination schedule of 40 µg intramuscularly in the left deltoid muscle at 0, 1 and 6 months while group A, received Td vaccine intramuscularly simultaneous with first dose of HB vaccine, too. HBS Ab was measured in periods of 1 and 6 months after completion of vaccination.

Findings: Group A had better but not significant response rate than group B in one month (96% vs. 83.9%) (P = 0.07) and six months (87.5% vs 83.3%) (P = 0.34) after completion of vaccination. Patients with HCV infection had lower response rate than the ones who did not have HCV infection (33.3% vs. 92.5%) (P= 0.02). Response rate was better in younger patients (r= 0.339 and P= 0.005).

Conclusion: The use of Td vaccine simultaneous with HB vaccination does not have any role in the persistence of immune response. Age and HCV infection negatively affect the response to HB vaccination in dialysis patients.

Keywords: Hemodialysis, Peritoneal dialysis, HB vaccine, Td vaccine.

¹ Associate Professor, Department of Nephrology, School of Medicine and Isfahan Kidney Disease Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Assistant Professor, Department of Nephrology, School of Medicine and Isfahan Kidney Disease Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Nurse, Dialysis Department, Alzaha Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Head of Environmental Health Department, Alzaha Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Nasrin Namdari Ghareghani, MD, Email: sonanamdari@yahoo.com