

## پاسخ آنتی بادی به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران تحت همودیالیز

دکتر مسعود شریفی\*    دکتر مهشید طالبی طاهر\*\*    دکتر مریم صادقی\*\*\*

### Antibody response to hepatitis B vaccination in hemodialytic patients

M. Sharifi

M. Talebi Taher

M. Sadeghi

#### Abstract

**Background:** Immune deficiency in hemodialytic and uremic patients decreases antibody response after hepatitis B (HB) vaccination. Acceptable response among these patients is an antibody level above 100 mIU/ml.

**Objective:** To determine antibody response in hemodialytic patients after hepatitis B vaccination.

**Methods:** A cross sectional descriptive study with census sampling was implemented on hemodialytic patients in Bou-Ali Sina teaching hospital of Qazvin in 2000. Eliminating HBsAg positive and unvaccinated patients, final population was reduced from 70 to 63. Serum samples were tested by ELISA.

**Findings:** Antibody level in 16 patients (25.4%) was undetectable and in overall 37 patients (58.7%) there was no protective antibody level (100 mIU/ml) despite vaccination. Response in female was 51.5% and in male was 30%.

**Conclusion:** With regard to the risk of hepatitis B, completion of vaccination and quantitative test to determine the antibody response for hemodialytic patients is necessary.

**Keywords:** Hemodialysis, antibody response, Hepatitis B, Vaccine

#### چکیده

**زمینه:** نقص ایمنی در بیماران همودیالیزی و مبتلا به اورمی منجر به کاهش پاسخ آنتی بادی به واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B می شود.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین پاسخ آنتی بادی (anti-HBs) به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران همودیالیزی انجام شد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه مقطعی به روش سرشماری بر روی بیماران همودیالیزی مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینای قزوین در نیمه دوم سال ۱۳۷۸ انجام شد. پس از حذف بیماران HBs Ag مثبت و بیمارانی که واکسن دریافت نکرده بودند، جمعیت نهایی از ۷۰ نفر به ۶۳ نفر کاهش یافت. نمونه سرم بیماران به روش الیزا آزمایش شد.

**یافته ها:** سطح آنتی بادی در ۱۶ نفر (۲۵/۴٪) غیر قابل تشخیص و به طور کلی در ۳۷ نفر از بیماران (۵۸/۷٪) علی رغم دریافت واکسن در حد محافظت کننده (۱۰۰ میلی واحد بین المللی در هر میلی لیتر) نبود. پاسخ دهی در زنان ۵۱/۵٪ و در مردان ۳۰٪ بود.

**نتیجه گیری:** با توجه به خطر هپاتیت B، تکمیل واکسیناسیون و نیز آزمایش کتی جهت تعیین پاسخ آنتی بادی برای بیماران همودیالیزی ضروری است.

**کلیدواژه ها:** همودیالیز - پاسخ آنتی بادی - هپاتیت B - واکسن

\* اسنادیاز گروه میکروپزشناسی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

\*\* اسنادیاز گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*\*\* پزشک عمومی

### □ مقدمه:

امروزه مشخص شده هیپاتیت ویروسی B عامل اصلی بیماری‌های مزمن کبدی و کارسینوم سلول کبدی است. حاملین مزمن هیپاتیت ویروسی B در جهان ۳۵۰ میلیون نفر تخمین زده می‌شوند. (۱۶) یکی از بهترین راه‌های کنترل هیپاتیت ویروسی B انجام واکسیناسیون بر علیه آن است. واکسیناسیون بر علیه هیپاتیت B اولین واکسیناسیون در برابر سرطان محسوب می‌شود. (۷، ۵۳) بعد از تزریق ۳ دوز واکسن بیش از ۹۰ درصد افراد زیر ۴۰ تا ۵۰ سال عیار آنتی بادی بالایی پیدا خواهند کرد. (۱۱، ۱۲، ۱۶) هر چه عیار آنتی بادی پس از واکسیناسیون بالاتر باشد آنتی بادی و در نتیجه مصونیت، مدت بیشتری باقی خواهد ماند. سن بالا، چاقی، سیگار و نقص ایمنی عواملی هستند که به کاهش پاسخ به واکسیناسیون منجر می‌شوند. (۱۴، ۱۷، ۱۹)

وجود نقص ایمنی در بیماران همودیالیزی و افراد مبتلا به اورمی موجب شده است که شیوع، ابتلا و مرگ و میر عفونت هیپاتیت B در این افراد بالا باشد. لذا واکسیناسیون بر علیه هیپاتیت B در این افراد ضروری به نظر می‌رسد. (۱۰، ۱۳)

پاسخ مناسب این دسته از بیماران به واکسیناسیون با عیار بالای ۱۰۰ میلی واحد بین المللی در هر میلی لیتر حاصل می‌شود. (۱۹) با کاهش آنتی بادی به زیر سطح محافظت کننده، شخص در معرض خطر آلودگی مجدد با هیپاتیت ویروسی B قرار می‌گیرد. (۱۱، ۱۶) مطالعه این بیماران نشان داده که وجود عیار بالای ۱۰۰ میلی واحد بین المللی در هر میلی لیتر جهت حفظ سطح آنتی بادی به مدت یک سال ضروری است. (۱۹) از آنجا که میزان پاسخ دهی به واکسن هیپاتیت ویروسی B

در این بیماران، به ویژه در بیماران بالای ۴۰ سال کم است و با گذشت زمان عیار آنتی بادی آنها نیز کاهش می‌یابد، بنابراین بیماران همودیالیزی حتی پس از واکسیناسیون هم ممکن است همچنان در معرض خطر ابتلا به هیپاتیت ویروسی B باشند. (۱۶، ۱۶) لذا این مطالعه به منظور تعیین پاسخ آنتی بادی ضد هیپاتیت B در بیماران همودیالیزی پس از دریافت واکسن هیپاتیت B انجام شد.

### □ مواد و روش‌ها:

این مطالعه مقطعی در اواخر زمستان ۱۳۷۸ بر روی بیماران همودیالیزی مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینای قزوین انجام شد. پس از حذف بیماران HBs-Ag مثبت و بیمارانی که به هر دلیل واکسن هیپاتیت B دریافت نکرده بودند، ۶۳ نفر بررسی شدند. اطلاعات مورد نیاز از طریق تکمیل پرسش نامه با سؤال از بیماران و مراجعه به کارت واکسیناسیون و پرونده آنها استخراج شد. این اطلاعات شامل سن، جنس، تعداد دوز واکسن دریافتی، فاصله زمانی آخرین دوز واکسن و مدت زمان ابتلا به نارسایی مزمن کلیه بود. پاسخ قبلی آنتی بادی به واکسن در آخرین آزمایش anti-HBs این بیماران مشخص شده بود که به طور معمول هر ۶ ماه یک بار و به صورت کیفی انجام و گزارش می‌شود (مثبت، مثبت خفیف و منفی).

سپس نمونه خون جمعیت مورد مطالعه جمع آوری و عیار anti-HBs در پایگاه انتقال خون به روش الیزا تعیین گردید. این آزمایش با کیت Hapanostika (شرکت Organon teknika هلند) و طبق دستور شرکت سازنده انجام شد. در این آزمایش از

## جدول ۱:

فراوانی بیماران همودیالیزی مورد مطالعه برحسب جنس و سطح آنتی بادی *anti-HBs*

جنس	مرد (درصد)	زن (درصد)	جمع (درصد)
غیر قابل قبول	۲۱ (۷۰)	۱۶ (۴۸/۵)	۳۷ (۵۸/۷)
قابل قبول	۹ (۳۰)	۱۷ (۵۱/۵)	۲۶ (۴۱/۳)
جمع	۳۰	۳۳	۶۳ (۱۰۰)

از ۲۶ نفر (۴۱/۳ درصد) که پاسخ آنتی بادی قابل قبول داشتند، ۱۷ نفر (۶۵/۴ درصد) هر سه دوز واکسن را دریافت کرده بودند. ۲ نفر از بیمارانی که پاسخ آنتی بادی قابل قبول داشتند، فقط یک دوز دریافت نموده بودند که یک نفر از آن‌ها واکسن را ۳ ماه قبل از نمونه‌گیری دریافت نموده بود؛ ولی تاریخ دریافت واکسن توسط فرد دوم مشخص نبود. یک نفر از بیمارانی که ۲ دوز واکسن دریافت کرده بود، عیار بیش از  $10^4$  میلی واحد بین‌المللی در هر میلی لیتر داشت (۱۲۷۵۰ میلی واحد بین‌المللی در هر میلی لیتر) که هر دو دوز را در سال ۱۳۷۸ دریافت نموده بود (جدول شماره ۲).

## جدول ۲:

فراوانی سطح آنتی بادی *anti-HBs* بر حسب تعداد دوز دریافتی واکسن هیپاتیت B در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه

تعداد دوز واکسن	۱	۲	۳	نامشخص	جمع
عیار					
گروه غیر قابل قبول	۵	۱۴	۱۳	۵	۳۷
گروه قابل قبول	۲	۶	۱۷	۱	۲۶
جمع	۷	۲۰	۳۰	۶	۶۳

پلیت‌هایی با ۹۶ چاهک استفاده شد. به سطح تمام چاهک‌ها *HBs-Ag* اتصال دارد که آنتی‌ژن فاز جامد را تشکیل می‌دهد. بعد از اضافه کردن نمونه سرم به هر یک از چاهک‌ها در صورتی که آنتی بادی *anti-HBs* در سرم موجود باشد به این آنتی‌ژن وصل می‌شود. بعد از انکوباسیون و انجام مراحل شستشو، سرم ضد ایمنوگلوبولین انسانی کونژوگه به چاهک‌ها اضافه می‌شود که به کمپلکس قبلی، قسمت آنتی بادی ضد *HBs-Ag* متصل می‌گردد. بعد از انکوباسیون و انجام مراحل شستشو محلول سویسترا تترامیتیل بنزیدین و در مرحله آخر محلول متوقف کننده فعالیت آنزیمی اسید سولفوریک اضافه می‌شود که توسعه دامنه رنگ متوقف می‌گردد. اگر نمونه سرم حاوی *HBs-Ag* نباشد، اتصال انجام نشده و رنگ آبی هم تولید نمی‌شود. نتایج آزمایش در طول موج ۴۵۰ نانومتر قرائت می‌شوند. همزمان از کنترل‌های مثبت و منفی استفاده می‌شود.

عیار مناسب در این بیماران بالای ۱۰۰ میلی واحد بین‌المللی در هر میلی لیتر در نظر گرفته شد. داده‌ها با نرم‌افزار *SPSS* پردازش و با استفاده از آمار توصیفی و استنباطی تجزیه و تحلیل شدند.

## □ یافته‌ها:

از ۶۳ بیمار همودیالیزی مورد مطالعه، بیشترین تعداد (۴۷/۶ درصد) در گروه سنی ۴۱ تا ۶۰ سال و کمترین تعداد (۱۴/۳ درصد) در گروه سنی ۳۱ تا ۴۰ سال بودند. ۳۰ نفر (۴۷/۶ درصد) مرد و ۳۳ نفر (۵۲/۴ درصد) زن بودند. از نظر پاسخ آنتی بادی، ۷۰ درصد مردان در گروه غیر قابل قبول و ۵۱/۵ درصد زنان در گروه قابل قبول قرار داشتند (جدول شماره ۱).

### ۵ بحث و نتیجه‌گیری :

در این مطالعه فقط ۴۱/۳ درصد بیماران پاسخ قابل قبول به واکسیناسیون داشتند. مطالعات نشان می‌دهند که فقط ۵۰ تا ۶۰ درصد بیماران که نارسایی مزمن کلیه دارند به واکسیناسیون پاسخ مناسب می‌دهند. (۱۶۹ و ۱۶۸) کم بودن میزان پاسخ قابل قبول به واکسیناسیون را می‌توان به عدم تکمیل دوره کامل واکسیناسیون در بیماران مورد مطالعه نسبت داد (۴۷/۶) درصد تمام بیماران هر سه دوز واکسن هیپاتیت B را دریافت کرده بودند. همچنین بالا بودن سن اکثر بیماران را می‌توان دلیل دیگری برای پاسخ کم بیماران به واکسیناسیون دانست (سن ۶۹/۸ درصد بیماران بیش از ۴۰ سال بود). به دلیل کم بودن نمونه‌های مورد تحت مطالعه، یافتن ارتباط معنی دار بین طول مدت ابتلا به نارسایی مزمن کلیه و میزان پاسخ آنتی‌بادی به واکسن میسر نگردید.

مطالعات متعدد نشان می‌دهند میزان پاسخ آنتی‌بادی به واکسن با افزایش سن کاهش می‌یابد، ولی بیش از ۹۰ درصد بیماران زیر ۴۰ سال به واکسیناسیون پاسخ مناسب می‌دهند. (۱۶۸ و ۱۶۷) در این مطالعه بین میزان پاسخ آنتی‌بادی و سن بیماران رابطه معنی دار وجود نداشت که علت آن می‌تواند مربوط به چگونگی توزیع سنی بیماران باشد. زیرا ۶۹/۸ درصد بیماران سن بالای ۴۰ سال داشتند. در این مطالعه میزان پاسخ مناسب یا قابل قبول به واکسیناسیون در زنان بیشتر از مردان بود که این یافته با سایر مطالعات مطابقت دارد. (۱۶۵)

طبق مطالعات انجام شده، میزان پاسخ آنتی‌بادی بیماران همودیالیزی نسبت به افراد عادی کمتر است. (۱۶۴ و ۱۶۰) در مطالعه حاضر نیز معلوم شد

در گروه بیمارانی که پاسخ قابل قبول نداشتند، ۵۱/۴ درصد تا ۲ دوز و ۳۵/۱ درصد هر سه دوز واکسن را دریافت نموده بودند و واکسیناسیون ۱۳/۵ درصد نامشخص بود. در گروه بیمارانی که پاسخ قابل قبول داشتند ۷/۷ درصد یک دوز، ۲۳ درصد دو دوز و ۶۵/۴ درصد هر سه دوز واکسن را دریافت کرده بودند. بررسی میزان کارایی واکسن هیپاتیت B در کارکنان مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ارومیه نشان داد به ترتیب ۵۳/۱، ۷۴/۱ و ۸۴/۳ درصد افرادی که به ترتیب یک، دو و سه دوز واکسن را دریافت کرده بودند عیار آنتی‌بادی محافظت کننده داشتند. (۱) این ارقام در بین کارکنان مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینای قزوین به ترتیب ۲۷/۸، ۴۲/۵ و ۸۲ درصد بود. (۲) به بیان دیگر میزان پاسخ آنتی‌بادی قابل قبول در بیماران همودیالیزی نسبت به کارکنان مراکز آموزشی درمانی به مراتب کمتر است. به طوری که با دریافت ۳ دوز واکسن ۶۵/۴ درصد بیماران همودیالیزی و در نقطه مقابل به ترتیب ۸۴/۳ و ۸۲ درصد کارکنان مراکز آموزشی درمانی ارومیه و قزوین سطح محافظت کننده داشته‌اند. بررسی‌ها نشان داده‌اند با افزایش دوز و دفعات دریافت واکسن می‌توان میزان پاسخ آنتی‌بادی را در افراد دارای نقص ایمنی، افزایش داد. (۱۶۱ و ۲۰) به طوری که ممکن است به جای ۳ دوز ۴ دوز (۱۶۰ و ۱۶۰ و ۱۶۰ و ۱۶۰) لازم باشد. (۱۶۰) بنابراین توصیه شده است تعداد و میزان دوز واکسن در این بیماران افزایش یابد، به این صورت که این بیماران دو برابر دوز افراد عادی را در ۶ تا ۷ نوبت دریافت کنند. از آن جایی که در مطالعه حاضر ۳۷ نفر (۵۸/۷ درصد) پاسخ آنتی‌بادی قابل قبول به واکسن نداشتند و از این ۳۷ نفر، ۲۷ نفر (۷۳

بوعلی سینای قزوین، سال ۱۳۸۰. پایان نامه دکترای

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، ۸۱-۱۳۸۰

3. Biasi D , Crietto A, Carmaschi P et al. *Rheumatological manifestations following hepatitis B vaccination. Recenti Prog Med* 1994 Sep; 85(9): 438-40

4. Bruguera M , Cremades M, Mayor A et al. *Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Postgrad Med J* 1987; 63 (Supl 2): 159-60

5. Cremades M, Bas J, Mayor A et al. *Recombinant hepatitis B vaccine in health personnel immunogenicity of a rapid vaccination schedule. Med Clin (Barc)* 1989 Dec; 93(18): 684-6

6. Daugridas J T, Ing TS. *Hand book of dialysis. 2nd ed, Boston, Brown Company, 1994, 469-91*

7. Davies GR, Porra M. *The need for post vaccination serology and the timing of booster vaccinations against hepatitis B in dental health care workers . Aust Dent J* 1994 Aug; 39(4): 238-41

8. De Rave S, Heijtkink RA, Bakker, Bendik M et al. *Immunogenicity of standard and low dose vaccination using yeast- derived recombinant hepatitis B surface antigen in elderly volunteers. Vaccine* 1994 may; 12(6): 532-4

9. Di Giandomenico G, Di Giandomenico FW, Volrerrani A. *Hepatitis B vaccination with the*

درصد) ۲ یا ۳ دوز واکسن دریافت کرده بودند، نتایج این مطالعه نیز تأکید بر لزوم افزایش دوز و تعداد نوبت واکسیناسیون در این بیماران را مورد تأیید قرار می دهد.

به هر حال پیشنهاد می گردد در بیماران همودیالیزی واکسیناسیون هپاتیت B تکمیل و متعاقب آن عیار آنتی بادی تعیین شود. آزمایش دوره ای آنتی بادی ضد هپاتیت B بدون تعیین عیار که به صورت کیفی است و وجود یا عدم وجود آنتی بادی در آن گزارش می شود، برای این دسته از بیماران سودمند نیست. در حالی که تعیین عیار آنتی بادی برای این دسته از بیماران روش مطلوب تری به نظر می رسد. با توجه به خطر هپاتیت B برای بیماران همودیالیزی، مطالعات گسترده تر در این باره توصیه می شود.

#### ▣ سپاسگزاری :

از همکاری آقایان دکتر بهرام مهرتاش، محمود علیپور حیدری، عظیم مستأجری و بیماران و پرسنل محترم بخش همودیالیز مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا قدردانی می شود.

#### ▣ مراجع :

۱- رهبر محمد، شریفی نورالدین، قیاسی مریم و همکاران. ارزیابی وضعیت ایمنی و کارایی واکسن هپاتیت B در کارکنان مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ارومیه در سال ۱۳۷۹. خلاصه مقالات نهمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران، تهران، ۲۵ تا ۲۹ دی ۱۳۷۹، ۳۳۹

۲- علیایی ابوالفضل. بررسی حاملین HBs-Ag و سطح سرمی anti-HBs در پرسنل مرکز آموزشی درمانی

- plasma-derived Hevac- B pasteur vaccine. A comparison of 2 populations: hospital personnel & hemodialytic patients. *Minerva Med* 1989 Feb; 80 (2): 149 - 51
10. Drachman R, Isacsohn M, Rudensky B, Drukker A. Vaccination against hepatitis B in children & adolescent patients on dialysis. *Nephron Dial Transplant* 1989; 4(5): 372-4
11. Fouci, Braunwald, Isselbacher. *Harrison's principle of internal medicine*. 14th ed, Mc Grow hill, 1998, vol 2, 846-9
12. Gallo IA, Petrosillo N, Celletti S et al. Results of neonatal vaccination against hepatitis B in ferrosinone. *Ann Ig* 1989 may - Aug ; 1 (3-4): 709-15
13. Goilav C, Piot P. Vaccination against hepatitis B in homosexual men. A review *Am J Med* 1989 Sep 4; 87(3A): 215-55
14. Heijtkink RA, knol RM, Sehalm SW. Low dose (2 micrograms) hepatitis B vaccination in medical students: comparable immunogenicity tg for intramuscular and intradermal routes. *J Med Virol* 1989 Feb; 27(2): 151-4
15. Illichman HR, Schmidt W, Plassmann E. Hepatitis B vaccination in nursing personnel. *Experiences in an institute for mentally handicapped. Fortschr Med* 1990 jul 30 ; 108 (22): 425-8
16. Mandell , Douglas , Bennett. *Principles & practice of infectious diseases*. 5th ed, Churchill livingstone, 2000, volume 3 1652-78, 1279-307
17. Meuer SC, Dumann H, Meyer Zum, Buschenfeld Kh, Kohler H. Low dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBs Ag in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989 Jun 7; 1(8628): 15-8
18. Moulia Pelat JP, Spiegel A , Blondeau C, Saliou P. Control of hepatitis B in french polynesia with a program of systemic vaccination of new borns with the Genhevac B vaccine. *Sante' 1996 Jan; 6(1): 11-5*
19. Navarro JF, Yeruel JL, Mateos MI et al. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialytic patients: influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1996; 16(2): 95-7
20. Palmovic D , Vitas B, Doko A et al. Results of vaccination with the hepatitis B vaccine in patients & personnel at the hemodialysis center karlovac. *Lijec Vjesn* 1989; 111(11): 400-4