

## مقایسه‌ی دو روش واکسیناسیون هپاتیت B و پی‌گیری ۲۰ ماهه در بیماران همودیالیزی

دکتر علی مومنی<sup>۱</sup>، دکتر سلیمان خیری<sup>۲</sup>، دکتر زهرا خدیوی<sup>۳</sup>

## چکیده

**مقدمه:** بیماران دیالیزی در معرض ابتلا به هپاتیت هستند و واکسیناسیون در این بیماران حیاتی است. روش‌های مختلفی برای واکسیناسیون این بیماران به کار می‌رود که نتایج متفاوت و گاهی متناقضی دارد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی مقایسه‌ای واکسیناسیون هپاتیت به صورت دوز کم داخل جلدی با دوز بالای داخل عضلانی در بیماران همودیالیزی بود.

**روش‌ها:** این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی در ۲۴ بیمار همودیالیزی در دو گروه به دو روش واکسیناسیون داخل جلدی و داخل عضلانی انجام شد و تیتراژ آنتی‌بادی ۱ و ۳ ماه پس از خاتمه‌ی واکسیناسیون در بیماران اندازه‌گیری گردید. به دلایل مختلف ۸ بیمار از مطالعه خارج شدند و در ۱۶ بیمار باقی‌مانده، تیتراژ آنتی‌بادی ۱۴ و ۲۰ ماه پس از واکسیناسیون انجام گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین تیتراژ آنتی‌بادی در شروع مطالعه در گروه اول و دوم به ترتیب  $3/1 \pm 3/9$  و  $4/8 \pm 3/3$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود ( $P = 0/569$ ). میانگین سطح آنتی‌بادی ۱ و ۳ ماه پس از پایان واکسیناسیون در بیماران مورد مطالعه به ترتیب  $59 \pm 190/4$  و  $83/9 \pm 223/3$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود ( $P < 0/001$ ). میانگین تیتراژ آنتی‌بادی برای این بیماران در ماه ۱۴ برابر با  $164/2 \pm 144/4$  و در ماه ۲۰ برابر با  $34 \pm 45/2$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** دو روش واکسیناسیون در بیماران به یک میزان مؤثر بود. تیتراژ آنتی‌بادی در بیماران دو گروه به تدریج کاهش یافت و پس از ۲۰ ماه به حداقل رسید.

**واژگان کلیدی:** هپاتیت B، واکسیناسیون، بیماران همودیالیز

## مقدمه

هپاتیت B علت اصلی سیروز در کشورهای در حال توسعه است. بیماران همودیالیزی به دلیل تماس بیشتر با فراورده‌های خونی و دستگاه همودیالیز مستعد ابتلا به هپاتیت B و ناقل شدن هستند (۱). روش استاندارد واکسیناسیون، تزریق سه دوز واکسن به صورت عضلانی (در عضله‌ی دلتوئید) در ماه‌های صفر، ۱ و ۶ می‌باشد. پس از ایمن‌سازی، تیتراژ آنتی‌بادی (Hbs Ab) باید حداقل ۱۰ میلی‌واحد در میلی‌لیتر باشد (۲). پس از واکسیناسیون در بیش از ۹۵ درصد افراد سالم و ۴۰

تا ۵۰ درصد بیماران همودیالیزی، آنتی‌بادی به میزان کافی ساخته می‌شود (۳).

برای افزایش پاسخ ایمنی به واکسیناسیون در بیماران همودیالیزی روش‌های مختلفی شامل تجویز دوز دو برابر واکسن، تزریق در ماه‌های صفر، ۱، ۲ و ۶، تزریق درون پوستی واکسن، تزریق واکسن به صورت زیر جلدی، تجویز همراه با عوامل کمک کننده (Adjuvant) پیشنهاد شده است (۴).

هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثربخشی دو روش واکسیناسیون هپاتیت B داخل جلدی و داخل

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

<sup>۳</sup> پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر علی مومنی

عضلانی در بیماران تحت همودیالیز بود.

## روش‌ها

در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی از ۸۷ بیمار دیالیزی بیمارستان هاجر شهرکرد، ۲۴ بیمار که با روش معمول و به صورت سه دوز داخل عضلانی در ماه‌های صفر، ۱، ۶ و با دوز ۲ برابر (۴۰ میکروگرم) برای آن‌ها واکسیناسیون هیپاتیت انجام شده بود و تیتراژ Hbs Ab آن‌ها کمتر از ۱۰ میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود، انتخاب شدند. شاخص‌های ورود به مطالعه شامل بیماران بالای ۱۸ سال و سابقه‌ی حداقل سه ماه همودیالیز بود. شاخص‌های خروج عدم رضایت به ورود یا ادامه‌ی مطالعه و انجام واکسیناسیون قبلی با روشی به جز سه نوبت و دو برابر دوز بود.

انتخاب بیماران به صورت نمونه‌گیری در دسترس (سرشماری) بود. بیماران مورد مطالعه به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. برای بیماران یک گروه هر دو هفته ۰/۵ میلی‌لیتر (معادل ۱۰ میکروگرم) واکسن نوع Recombinant به صورت داخل جلدی تجویز شد.

بیماران گروه دوم ۲ میلی‌لیتر (معادل ۴۰ میکروگرم) واکسن را در چهار دوز (صفر، ۱، ۲ و ۶ ماه) به صورت داخل عضلانی دریافت کردند. تیتراژ آنتی‌بادی ۱، ۳، ۱۴ و ۲۰ ماه پس از خاتمه‌ی واکسیناسیون در بیماران اندازه‌گیری شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها در نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آزمون‌های  $\chi^2$ ، Friedman، Mann-Whitney و ضریب همبستگی Spearman تجزیه و تحلیل انجام شد.

از بیماران برای شرکت در مطالعه رضایت‌نامه‌ی

آگاهانه به صورت کتبی گرفته شد. انجام مطالعه در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد مورد تأیید قرار گرفت.

## یافته‌ها

سن بیماران مورد مطالعه در دامنه‌ی ۲۲ تا ۷۷ سال و با میانگین سنی  $۱۸/۶ \pm ۵۵/۱$  سال بود. میانگین سن بیماران دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۶۰۸$ ). در مجموع، ۱۴ نفر (۵۸/۳ درصد) از بیماران مرد و ۱۰ نفر (۴۱/۷ درصد) زن بودند. در گروه تزریق داخل جلدی (گروه اول) ۷ نفر (۵۳/۸ درصد) و در گروه عضلانی (گروه دوم) نیز ۷ نفر (۶۳/۶ درصد) از بیماران مورد مطالعه مرد بودند ( $P = ۰/۶۳$ ).

میانگین شاخص توده‌ی بدنی در بیماران  $۲۳/۳ \pm ۴/۲$  کیلوگرم بر مترمربع بود. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی قبل از شروع مطالعه در بیماران  $۳/۱ \pm ۴/۴$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود (حداقل ۱/۱ و حداکثر ۹/۲ میلی‌واحد در میلی‌لیتر). میانگین مدت دیالیز در بیماران مورد مطالعه  $۴۱/۶ \pm ۴۸/۶$  ماه بود (حداقل ۷ و حداکثر ۲۱۸ ماه). هیپاتیت C در ۳ بیمار وجود داشت که یک نفر در گروه اول و ۲ نفر در گروه دوم قرار داشتند.

میانگین تیتراژ آنتی‌بادی در شروع مطالعه در گروه اول و دوم به ترتیب  $۳/۱ \pm ۳/۹$  و  $۴/۸ \pm ۳/۳$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود ( $P = ۰/۵۶۹$ ). میانگین سطح آنتی‌بادی (HBS Ab) یک ماه پس از پایان واکسیناسیون در کل بیماران مورد مطالعه  $۱۹۰/۴ \pm ۵۹$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود. در اندازه‌گیری مجدد تیتراژ آنتی‌بادی که در سه ماه بعد از خاتمه‌ی واکسیناسیون انجام گرفت، میانگین تیتراژ آنتی‌بادی در کل بیماران  $۲۲۳/۳ \pm ۸۳/۹$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود.

جدول ۱. مقایسه‌ی تیتراژ آنتی‌بادی در دو گروه مورد بررسی در شروع مطالعه و ۱ و ۳ ماه بعد از پایان واکسیناسیون

زمان	روش داخل جلدی انحراف معیار ± میانگین	روش داخل عضلانی انحراف معیار ± میانگین	مقدار P
شروع مطالعه	۳/۹ ± ۳/۱	۴/۸ ± ۳/۳	۰/۵۶۹
یک ماه پس از پایان واکسیناسیون	۱۹۴/۷ ± ۵۶/۹	۱۷۶/۴ ± ۶۱/۵	۰/۴۴۹
سه ماه پس از پایان واکسیناسیون	۲۲۵/۸ ± ۷۵/۸	۲۱۱/۴ ± ۹۳/۱	۰/۸۳۳

آنتی‌بادی را طی مدت مطالعه نشان داد ( $P < ۰/۰۰۱$ ). چنانچه در جدول ۲ نشان داده شده است، پس از ۱۴ ماه، تیتراژ آنتی‌بادی در بیماران هر دو گروه کاهش قابل توجهی یافت و پس از ۲۰ ماه به حداقل خود رسید، ولی بین بیماران دو گروه از نظر تیتراژ آنتی‌بادی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > ۰/۰۵$ ) (شکل ۱).

#### بحث

در مطالعه‌ی ما یک و سه ماه پس از از پایان واکسیناسیون تیتراژ حفاظت‌کننده‌ی آنتی‌بادی در تمام بیماران ایجاد شد. بر خلاف برخی از مطالعات در مطالعه‌ی ما تفاوتی در سطح آنتی‌بادی بیماران دو گروه در هیچ مرحله‌ای از پی‌گیری دیده نشد. سرخی و همکاران در مطالعه‌ی خود به این نتیجه رسیدند که استفاده از دوزهای پایین واکسن به روش داخل جلدی و زیرجلدی باعث Seroconversion کمتری در مقایسه با روش داخل عضلانی می‌شود (۵).

میانگین تیتراژ آنتی‌بادی در دو گروه، یک و سه ماه پس از خاتمه‌ی واکسیناسیون، اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

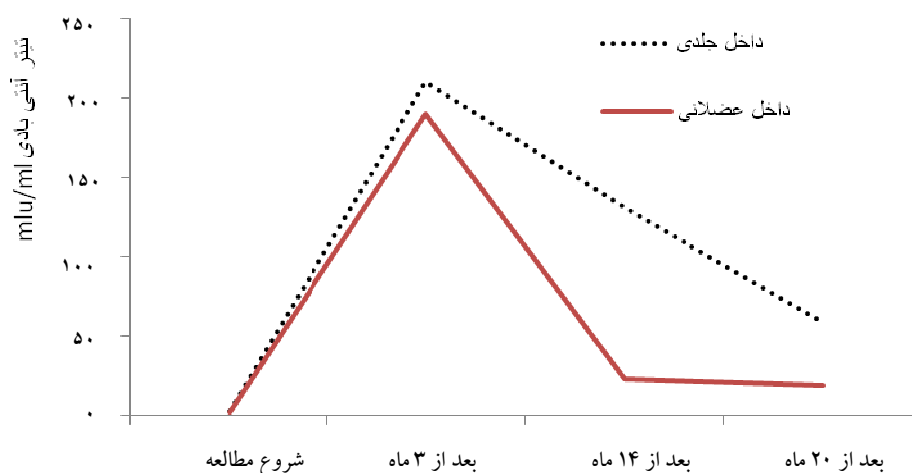
در ادامه‌ی مطالعه، ۴ بیمار (از هر گروه ۲ نفر) فوت نمودند. یک نفر از گروه داخل عضلانی تحت پیوند کلیه قرار گرفت و ۳ نفر نیز (از گروه زیرجلدی ۲ نفر و از گروه داخل عضلانی ۱ نفر) به دلیل عدم همکاری از مطالعه خارج شدند.

در ۱۶ بیماری که در ادامه‌ی مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، در گروه اول ۴ مرد و ۴ زن و در گروه دوم ۵ مرد و ۳ زن وجود داشتند. محدوده‌ی سنی بیماران در گروه اول ۲۵ و ۸۰ سال با میانگین  $۵۸/۴ \pm ۲۲/۸$  سال و در گروه دوم بین ۳۷ تا ۷۹ با میانگین  $۶۳/۵ \pm ۱۸/۴$  سال بود. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی برای تمام بیماران در ماه ۱۴ برابر با  $۱۶۴/۲ \pm ۱۴۴/۴$  و در ماه ۲۰ برابر با  $۴۵/۲ \pm ۳۴$  میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود.

آزمون Friedman تغییر معنی‌داری در میزان تیتراژ

جدول ۲. مقایسه‌ی شاخص‌های آماری تیتراژ آنتی‌بادی در دو گروه بیماران (۱۶ بیمار) ۱۴ و ۲۰ ماه پس از واکسیناسیون

زمان	روش داخل جلدی انحراف معیار ± میانگین	روش داخل عضلانی انحراف معیار ± میانگین	مقدار P
شروع مطالعه	۳/۹ ± ۳/۱	۳/۷ ± ۳/۳	۰/۵۱۲
پس از ۳ ماه	۱۸۶/۵ ± ۸۳/۲	۱۸۲/۲ ± ۶۲/۹	۰/۸۶۸
پس از ۱۴ ماه	۱۸۳/۵ ± ۱۸۳/۹	۱۰۵/۲ ± ۱۴۰/۴	۰/۵۲۹
پس از ۲۰ ماه	۵۷/۳ ± ۳۰/۳	۳۴/۵ ± ۳۵/۲	۰/۱۱۴



شکل ۱. میانه‌ی تیترا آنتی‌بادی ضد هپاتیت B پس از واکسیناسیون در دو گروه

یکسان می‌باشد (۹).

همانند مطالعه‌ی ما، Chau و همکاران نشان دادند که تزریق واکسن هپاتیت B به روش داخل جلدی باعث افزایش میزان پاسخ‌دهی ایمنی افراد دیالیزی در طی شش ماه می‌شود، ولی در طی دو سال اثر آن کم می‌گردد (۱۰).

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز واکسن هپاتیت B به طریق داخل جلدی یا داخل عضلانی مؤثر است و در کوتاه مدت باعث افزایش قابل توجه در تیترا آنتی‌بادی در بیماران تحت همودیالیز می‌شود، ولی به تدریج این تیترا کاهش پیش‌رونده پیدا می‌کند و لازم است هر چند ماه یک بار تیترا آنتی‌بادی در بیماران اندازه‌گیری شود.

محدودیت مطالعه تعداد کم بیماران بود. در صورت انجام مطالعه با تعداد بیشتر بیماران، نتایج ارزشمندتر خواهد بود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه به شماره‌ی ۸۴۱ دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان

از طرفی Micozkadioglu و همکاران نشان دادند که تجویز دوز پایین واکسن به روش داخل جلدی پس از ۶ ماه سطح حفاظت بالاتری نسبت به روش داخل عضلانی ایجاد می‌کند (۶).

همچنین در مطالعه‌ی Karahocagil و همکاران، تزریق داخل جلدی ۲۰ میکروگرم از واکسن، ۶ نوبت و با فواصل یک ماهه، سطح آنتی‌بادی بالاتری نسبت به روش داخل عضلانی ایجاد کرد (۷).

در دسته‌ای دیگر از مطالعات تفاوت قابل ملاحظه‌ای در نتایج دو روش دیده نشد. از جمله Somboonsilp و همکاران اثر تزریق دوز کم واکسن هپاتیت B به روش داخل جلدی را در برابر تزریق دو برابر دوز استاندارد داخل عضلانی بررسی نمودند که تفاوت قابل ملاحظه‌ای در میزان Seroconversion بین دو روش مشاهده نشد و هر دو روش پاسخ ایمنی رضایت‌بخشی ایجاد کرد (۸).

در یک متاآنالیز توسط Fabrizi و همکاران نتیجه‌گیری شد که واکسیناسیون با روش داخل جلدی در کوتاه مدت ممکن است سطح بالاتری از آنتی‌بادی ایجاد کند، ولی در زمان طولانی نتایج هر دو روش

شهرکرد و به خصوص سرکار خانم فتاحی کمال تشکر را دارند.

از کلیه‌ی کسانی که در انجام مطالعه همکاری داشتند از جمله بیماران و پرسنل محترم مرکز دیالیز هاجر

## References

1. Sali S. HBV vaccination in chronic renal failure patients. *Hepatitis Monthly* 2006; 6(1): 25-9.
2. McNulty CA, Bowen JK, Williams AJ. Hepatitis B vaccination in predialysis chronic renal failure patients a comparison of two vaccination schedules. *Vaccine* 2005; 23(32): 4142-7.
3. Fabrizi F, Di FS, 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(4): 536-43.
4. Sennesael JJ, Van der Niepen P, Verbeelen DL. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 1991; 40(1): 121-8.
5. Sorkhi H, Dooki MR, Ebrahimnejad MS. Low-dose intradermal and subcutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(10): 1648-53.
6. Micozkadioglu H, Zumrutdal A, Torun D, Sezer S, Ozdemir FN, Haberal M. Low dose intradermal vaccination is superior to high dose intramuscular vaccination for hepatitis B in unresponsive hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29(3): 285-8.
7. Karahocagil MK, Buzgan T, Irmak H, Karsen H, Akdeniz H, Akman N. Comparison of intramuscular and intradermal applications of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006; 28(7): 561-5.
8. Somboonsilp W, Eiam-Ong S, Tungsanga K, Tirawatanapong T. Immune response of intradermal hepatitis B vaccination at lower dose versus intramuscular vaccination at double standard dose in predialytic chronic renal failure patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(12): 1122-7.
9. Fabrizi F, Dixit V, Magnini M, Elli A, Martin P. Meta-analysis: intradermal vs. intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(3): 497-506.
10. Chau KF, Cheng YL, Tsang DN, Choi KS, Wong KM, Chak WL, et al. Efficacy and side effects of intradermal hepatitis B vaccination in CAPD patients: a comparison with the intramuscular vaccination. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5): 910-7.

## The Effect of Two Methods of Hepatitis B Vaccination in Hemodialysis Patients (20-Months Follow-Up)

Ali Momeni MD<sup>1</sup>, Soleiman Kheiri PhD<sup>2</sup>, Zahra Khadivi MD<sup>3</sup>

### Abstract

**Background:** Hemodialysis patients are at risk for infection with hepatitis B virus; so, hepatitis B vaccination is critical in these patients. Different methods are used to improve immunity of hemodialysis patients with different and controversial results. The aim of this study was to compare the effect of hepatitis B vaccination by intradermal low dose versus intramuscular high dose vaccines in hemodialysis patients' short- and long-time follow-up.

**Methods:** In a cross-sectional study, 24 hemodialysis patients not responded to conventional method of vaccination, were enrolled to intramuscular or intradermal groups randomly. The antibody titer was checked after 1 and 3 months of the end of vaccination. In 16 remaining patients, antibody titer was rechecked also after 14 and 20 months.

**Findings:** In studied patients, the mean HBS antibody titer was  $4.4 \pm 3.1$  mu/ml at the beginning of study; and  $190.4 \pm 59$  and  $223.3 \pm 83.9$  mu/ml after 1 and 3 months follow-up, respectively ( $P < 0.001$ ). In remaining patients, the mean antibody titer after 14 and 20 months follow-up was  $144 \pm 164.2$  and  $45.2 \pm 34$  mu/ml, respectively ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Response to vaccination at short time in two groups was very good but after 14 months, the antibody titer decreased and the decline of antibody titer continued until 20 months.

**Keywords:** Hepatitis B, Vaccination, Hemodialysis

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

<sup>3</sup> General Practitioner, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

**Corresponding Author:** Ali Momeni MD, Email: ali.momeni@yahoo.com