

## Comparison of the efficacy of hepatitis B vaccination by different routes of immunization

Bijani B(M.D)<sup>1\*</sup>, Charkhchian M(M.D)<sup>2</sup>, Asefzadeh M(M.D)<sup>1</sup>, Asefzadeh S(Ph.D)<sup>3</sup>, Mahram M(M.D)<sup>4</sup>

1- Department of Infectious Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

2- Department of Internal Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

3- Department of Health Management, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

4- Department of Pediatrics, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Received: 19 Feb 2011, Accepted: 4 May 2011

### Abstract

**Background:** Low immunogenicity of hepatitis B vaccine is an important problem in patients with chronic renal failure (CRF). A possible solution is intradermal versus conventional intramuscular delivery of vaccine in this population. The goal of this study was to compare the efficacy of these routes of vaccination in Bu-ahlicina Dialysis Center, Qazvin, Iran.

**Materials and Methods:** This randomized clinical trial was done on 29 CRF non-responders randomly allocated to two groups. Fifteen patients received 40 µg of euvax B vaccine intradermally and 14 patients received 160 µg of this vaccine intramuscularly. Anti-HBs antibody titre was measured after 1, 6, and 12 months. Seroprotection was defined as anti-HBs antibody titre above 10 IU/L. Data were analyzed using SPSS software version 16.

**Results:** Difference of seroprotection rate between two groups was not statistically significant after 1 and 6 months; however, after 12 months, seroprotection rate was 93.3% in the intradermal group versus 50% in the intramuscular group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Considering the high cost of vaccination, intradermal vaccination may be a reasonable choice in CRF patients.

**Keywords:** Active immunization, Hepatitis B, Renal failure

\*Corresponding author:

Address: Department of Infectious Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Email: Dr.Bijani@gmail.com

## مقایسه اثر بخشی در روش های مختلف تجویز واکسن هپاتیت بی

بهزاد بیژنی<sup>1\*</sup>، ملیحه چرخچیان<sup>2</sup>، مینا آصف زاده<sup>3</sup>، سعید آصف زاده<sup>4</sup>، منوچهر مهران<sup>5</sup>

- 1- استادیار، گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- 2- استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- 3- دانشیار، گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- 4- استاد، گروه مدیریت بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- 5- دانشیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

تاریخ دریافت: 89/11/30 تاریخ پذیرش: 90/2/14

## چکیده

**زمینه و هدف:** یکی از مشکلات افراد مبتلا به نارسائی مزمن کلیه، پاسخ ضعیف تر به واکسن ها از جمله واکسن هپاتیت B است. از راه های پیشنهاد شده برای بهبود کارائی واکسن در این گروه تزریق واکسن به روش داخل جلدی برخلاف روش معمول عضلانی است. این مطالعه با هدف مقایسه این دو روش در مرکز دیالیز بوعلی سینا قزوین صورت گرفته است.

**مواد و روش ها:** این کارآزمائی بالینی در 29 نفر از بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیه با سابقه عدم پاسخ به واکسیناسیون صورت گرفته است. افراد به طور تصادفی به دو گروه شامل تزریق 40 میکروگرم واکسن Euvax B به روش داخل جلدی (15 نفر) و گروه دیگر 160 میکروگرم از همین واکسن به روش عضلانی (14 نفر) تقسیم شدند. سطح آنتی بادی در 2 گروه در پایان 1، 6 و 12 ماه پس از کامل شدن واکسیناسیون اندازه گیری شد. سطح آنتی بادی بیش از 10 واحد در لیتر محافظت کننده در نظر گرفته شد. داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 16 تحلیل شدند.

**یافته ها:** پس از گذشت یک و شش ماه از تکمیل دوره واکسیناسیون تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه از نظر کارائی واکسن مشاهده نشد. ولی پس از 12 ماه، در حالی که 93/3 درصد از گروه مورد تزریق داخل جلدی دارای آنتی بادی در سطح محافظت کننده بودند، این میزان در گروه دوم تنها 50 درصد بود ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** با توجه به هزینه های بالای تأمین واکسن، در بیمارانی که تحت همودیالیز مزمن هستند ممکن است تزریق داخل جلدی انتخاب قابل قبولی باشد.

**واژگان کلیدی:** ایمن سازی فعال، هپاتیت B، نارسائی کلیه

\*نویسنده مسئول: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه بیماری های عفونی

Email: Dr.Bijani@gmail.com

## مقدمه

واکسیناسیون را در زمانی که مراحل اولیه بیماری کلیوی در حال تکوین است توصیه می کنند (8، 22). در سال های اخیر استفاده از واکسن های نو ترکیب جدیدی که شامل بخش های S1 - pre و S2 - pre هستند نیز نتایج خوبی داشته است (23). در این میان تزریق مکرر داخل جلدی واکسن یکی از ارزان ترین و عملی ترین روش ها می باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه میزان اثر بخشی و بقای اثر واکسن هپاتیت B در مبتلایان به نارسائی مزمن کلیه تحت دیالیز در مرکز دیالیز بوعلی سینا قزوین با دو روش تزریق عضلانی و داخل جلدی می باشد.

## مواد و روش ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی می باشد که در بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیه شهرستان قزوین (مرکز دیالیز بیمارستان بوعلی سینا) صورت پذیرفت. در کلیه این افراد سطح آنتی ژن سطحی هپاتیت B (Hepatitis B Surface antigen-HBsAg) چک شده و معیار ورود به مطالعه، داشتن سطح آنتی بادی کمتر از 10 واحد در لیتر، علیرغم حداقل 2 بار واکسیناسیون علیه هپاتیت B با دوز 2 برابر بود. افراد مبتلا به بدخیمی های شناخته شده، سوء تغذیه شدید و افراد HBsAg مثبت، وارد مطالعه نشدند. افراد با استفاده از جدول اعداد تصادفی به 2 گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت 4 تزریق عضلانی 40 میکروگرم واکسن B (با نام تجاری Euvax B<sup>®</sup> ساخت کشور کره جنوبی با قابلیت تزریق عضلانی و داخل جلدی) در ماه های صفر، یک، دو و شش قرار گرفتند و گروه بعدی مورد تزریق داخل جلدی 2/5 میکروگرم واکسن در 2 محل متفاوت (جمعاً 5 میکروگرم) و هر 2 هفته تا 2 ماه و سپس هر ماه تا 4 ماه (جمعاً 40 میکروگرم) قرار گرفتند. در مجموع 32 نفر وارد مطالعه شدند که از این عده 29 نفر مطالعه را به پایان رساندند. از این گروه 14 نفر واکسن را با روش عضلانی و 15 نفر از طریق داخل جلدی دریافت کردند (علت خروج سه نفر از مطالعه اقدام به پیوند کلیه در یک نفر از گروه اول و فوت در دو نفر از گروه دوم بود).

خطر بالای ابتلا به عفونت های منتقله از راه خون یکی از مشکلات افراد تحت دیالیز می باشد که در رأس آنها هپاتیت B قرار دارد. میزان شیوع این بیماری در جمعیت مبتلایان به نارسائی کلیه در مقایسه با شیوع آن در جامعه به طور محسوسی بالاتر است. یکی از راه های پیش گیری از ابتلا به این بیماری علاوه بر رعایت احتیاطات استاندارد، واکسیناسیون این افراد علیه هپاتیت B می باشد (1). رضایت مندی واکسن در افراد عادی در مطالعات مختلف انجام شده در ایران (2) و سایر کشورها (3) در حد مطلوب می باشد ولی در بعضی از گروه ها مانند افراد اورمیک تا 33 درصد عدم پاسخ دهی به واکسن گزارش شده است (4). در عین حال پایداری ایمنی ناشی از واکسن نیز در این افراد پائین است (5، 6) که می تواند دلایل متفاوتی داشته باشد. عوامل اصلی عدم پاسخ مناسب، افزایش سن (7) و کراتینین خون می باشد (8). ابتلا به هپاتیت C نیز یکی از عوامل مهم عدم پاسخ مناسب به واکسن هپاتیت B است (9). علل عمومی عدم پاسخ مناسب به واکسن (سوء تغذیه، اعتیاد تزریقی، انتقال خون، زمینه ژنتیک) در بیماران اورمیک نیز مثل افراد عادی اهمیت دارند (10). در مورد سطح قابل قبول برای محافظت در برابر بیماری اکثر مراجع معتبر سطح بالاتر از 10 واحد در لیتر را عنوان کرده اند (11، 12). البته تعداد کمی از محققین نیز سطح 100 واحد در لیتر را محافظت کننده تعریف نموده اند (13، 14). در حال حاضر توصیه مرکز مبارزه با بیماری ها (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) برای افرادی که به واکسن پاسخ مناسب نمی دهند، تزریق یک دوره 3 دوزی دیگر به فرم عضلانی است (5) ولی در کسانی که به دو دوره (6 دوز) واکسن پاسخ نداده اند، روش استاندارد توصیه نشده است؛ در چنین شرایطی برای فائق آمدن بر این مسأله راه های متفاوتی پیشنهاد شده است که می توان به افزایش دوز واکسن (15)، تجویز همزمان روی (Zn) (16)، لوامیزول (17)، گاما انترفرون (18)، انترلوکین - 2 (19، 20) و مصرف داخل جلدی واکسن (21) اشاره نمود. عده ای نیز انجام

جدول 1. مقایسه خصوصیات دموگرافیک و سابقه دیالیز دریافت کنندگان واکسن از طریق عضلانی و داخل جلدی

P	گروه دوم (تزریق واکسن داخل جلدی)	گروه اول (تزریق واکسن عضلانی)	گروه ها خصوصیات دموگرافیک
0/091	53/0±13/5	61/2±11/4	سن (سال)
0/812	40	35/7	نسبت زن به مرد (درصد)
0/302	162/9±11/3	167/3±9/8	قد (سانتیمتر)
0/851	64/2±15/0	65/2±12/5	وزن (کیلوگرم)
0/102	23/9±4/1	23/4±2/5	BMI
0/889	5/1±4/8	4/9±3/0	سابقه دیالیز (سال)

از نظر بیماری‌های زمینه‌ای نیز دو گروه مشابه بودند به طوری که از نظر ابتلا به دیابت، افزایش فشار خون شریانی، نارسائی قلبی و کبدی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. در عین حال 2 گروه از نظر سابقه مصرف الکل و سیگار و تزریق خون و فرآورده‌های خونی نیز تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. در این مطالعه در هیچ یک از بیماران تست‌های سرولوژیک HIV و هپاتیت C مثبت نبود. مقایسه علایم آزمایشگاهی دو گروه، در جدول 2 نشان داده شده است. همان طور که ملاحظه می‌شود دو گروه از نظر علایم آزمایشگاهی نیز مشابه بوده‌اند.

جدول 2. مقایسه علایم آزمایشگاهی دریافت کنندگان واکسن از طریق عضلانی و داخل جلدی

P	تزریق واکسن داخل جلدی (گروه دوم)	تزریق واکسن عضلانی (گروه اول)	گروه ها علائم آزمایشگاهی
0/695	10/0±1/4	9/8±1/2	هموگلوبین (میلیگرم در دسی لیتر)
0/134	4/14±0/4	4/35±0/3	آلبومین (میلیگرم در دسی لیتر)
0/893	20/1±29/4	21/4±16/8	AST (واحد در دسی لیتر)
0/490	24/1±41/6	16/0±11/6	ALT (واحد در دسی لیتر)
0/384	419/3±283/6	500/3±197/6	آلکالن فسفاتاز (واحد در دسی لیتر)

در کلیه افراد هر دو گروه آنتی بادی علیه ویروس نقص سیستم ایمنی انسانی (AntiHIV)، آنتی بادی علیه هپاتیت C (AntiHCV)، شاخص توده بدنی (Body Mass Index-BMI)، مدت سابقه ابتلا به نارسائی کلیه، سابقه اعتیاد تزریقی، تزریق خون و فرآورده‌های خونی و نوع دیالیز (همودیالیز یا دیالیز صفاقی) تعیین گردید. افراد مورد مطالعه از روش مداخله مطلع می‌شدند ولی محققین دخالتی در نحوه تخصیص افراد به گروه‌های مختلف و اطلاعی از نوع مداخله افراد نداشتند.

در این مطالعه سطح آنتی بادی بالاتر از 10 واحد در لیتر محافظت کننده و کمتر از آن غیر محافظت کننده در نظر گرفته شد. BMI از تقسیم وزن بر مجذور قد به دست آمد. سطح آنتی بادی در 2 گروه در پایان 1، 6 و 12 ماه پس از کامل شدن واکسیناسیون اندازه گیری شد به این صورت که سرم‌های تهیه شده در دمای منفی 20 درجه سانتی‌گراد فریز و تعیین تیتراژ آنتی بادی‌های AntiHIV، AntiHBsAb و AntiHCV با تکنیک الایزا (کیت ASIA LION ساخت کشور چین) صورت پذیرفت. تجزیه و تحلیل آماری متغیرهای کمی با آزمون تی مستقل و متغیرهای کیفی با آزمون مجذور کای و تست دقیق فیشر صورت گرفت. سطح معنی‌داری کمتر از 5 درصد در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار Epi Info 3.5.1 صورت گرفت. این تحقیق پس از رعایت کلیه موازین اخلاق در پژوهش بر اساس کدهای اخلاقی مصوب وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه به شماره 28/20/222 به تصویب و در سایت مداخلات بالینی ایران به شماره IRCT138805122276N1 به ثبت رسیده است.

### یافته‌ها

همان‌طور که در جدول 1 مشاهده می‌شود تفاوت معنی‌دار آماری بین افراد 2 گروه از نظر خصوصیات دموگرافیک و سابقه دیالیز وجود نداشت.

## بحث

از آنجا که ابتلا به هپاتیت B مشکلات زیادی برای بیماران مبتلا به نارسائی کلیه ایجاد کرده و هزینه های بسیاری نیز بر سیستم های بهداشتی تحمیل می کند، بنابراین بهبود روش های پیش گیری از اولویت خاصی برخوردار است. عدم پاسخ مناسب به واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B در نارسائی کلیه منجر به انجام تحقیقات وسیع در زمینه ارتقا کارائی واکسن در این گروه شده است. یکی از عملی ترین این روش ها تغییر در روش تزریق واکسن و استفاده از تزریق داخل جلدی به جای عضلانی بوده است. این روش علاوه بر هپاتیت B در واکسیناسیون بر علیه سایر بیماری های ویروسی نیز به کار رفته است. با آن که در مطالعات حیوانی کارائی واکسن (در مورد واکسن آنفلوانزا) در تزریق داخل جلدی تا 100 برابر بیشتر از تزریق عضلانی بوده (24) ولی در مطالعات انسانی روش داخل جلدی در تزریق واکسن آنفلوانزا ارجحیتی بر روش عضلانی نداشته (25) و مقایسه کارائی واکسیناسیون هپاتیت B با روش عضلانی و داخل جلدی در جمعیت های مختلف نتایج متناقضی داشته است، به طوری که در افراد مبتلا به هپاتیت C کارائی واکسن در روش داخل جلدی به طور معنی دار کمتر از روش عضلانی بوده است (26). در مطالعه شریفی مود و همکاران در دانشجویان پزشکی و پرستاری زاهدان نیز تزریق داخل جلدی واکسن در مقایسه با تزریق عضلانی کارائی کمتری داشته است (27). تزریق داخل جلدی واکسن هپاتیت B در مبتلایان به نارسائی کلیه نتایج امیدوار کننده تری داشته است؛ به طوری که استیکی و همکاران در یک مطالعه مروری روش تزریق داخل جلدی واکسن هپاتیت B را فقط در مبتلایان به نارسائی مزمن کلیه و مبتلایان به HIV/AIDS مؤثر تر از تزریق عضلانی اعلام کردند (28). فابریزی و همکاران نیز در یک متآنالیز نشان دادند که تزریق داخل جلدی واکسن همراه با افزایش سطح آنتی بادی می باشد گرچه این پاسخ ممکن است با گذشت زمان پایدار نماند (29). بنابراین در حال حاضر بسیاری از محققین، واکسیناسیون با دوزهای مکرر داخل جلدی را به عنوان

در جدول 3 نیز مقایسه نسبت افراد با پاسخ ایمنی مناسب و در جدول 4 مقایسه سطح آنتی بادی در دو گروه پس از یک، شش و دوازده ماه پس از کامل شدن دوره واکسیناسیون آورده شده است.

جدول 3. درصد افراد با پاسخ ایمنی مناسب در دو گروه دریافت کننده واکسن از طریق عضلانی و داخل جلدی

p	گروه دومل (تزریق واکسن داخل جلدی)	گروه اول (تزریق واکسن عضلانی)	گروه ها دوره تزریق
0/224	100	85/7	پس از یک ماه
0/444	93/3	84/6	پس از 6 ماه
0/012	93/3	50/0	پس از یکسال

جدول 4. مقایسه سطح آنتی بادی در دو گروه دریافت کننده واکسن از طریق عضلانی و داخل جلدی

p	تزریق واکسن داخل جلدی	تزریق واکسن عضلانی	گروه ها دوره تزریق
0/429	201/8±123/2	161/1±149/7	پس از یک ماه (واحد در لیتر)
0/001	201/2±89/8	78/6±72/4	پس از 6 ماه (واحد در لیتر)
0/0005	177/4±88/9	50/8±82/4	پس از یک سال (واحد در لیتر)

چنانچه مشاهده می شود اختلاف نسبت افراد ایمن در دو گروه در ماه اول فاقد تفاوت معنی دار آماری بوده ولی با گذشت زمان در ماه های ششم و دوازدهم، آنتی بادی در سطح محافظ در گروهی که واکسن را از طریق داخل جلدی دریافت کرده بودند به طور معنی دار بیشتر بود. اختلاف بین سطح متوسط آنتی بادی نیز تا شش ماه معنی دار نبود ولی پس از گذشت یک سال سطح آنتی بادی در گروه دوم به طور معنی داری بالاتر بود. بیشترین عوارض مشاهده شده احساس ناخوشی، درد بدنی، درد و تورم محل تزریق و خارش محل تزریق بود. با آن که عوارض سیستمیک بیشتر در گروه اول و عوارض موضعی بیشتر در گروه دوم گزارش گردید، تفاوت معنی داری از نظر عوارض بین دو گروه مشاهده نشد.

پاسخ مناسب در ماه‌های اول وجود نداشت ولی پس از طی یک سال، در گروهی که واکسن را از طریق داخل جلدی دریافت کرده بودند نسبت پاسخ مناسب به طور معنی‌دار بیشتر بود. تفاوت مطالعه ما با این مطالعه در میزان مصرف واکسن در دو گروه بود، به طوری که در مطالعه ما دوز واکسن در تزریق داخل جلدی یک چهارم تزریق عضلانی بود.

پروپست در سال 1998 در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده در 3 گروه 27 نفره با تزریق 5 بار (هر بار 20 میکروگرم) از واکسن به داخل جلد در مقایسه با تزریق عضلانی و زیرجلدی به پاسخ 100 درصد رسید که 3 سال بعد نیز در سطح 70 درصد حفظ شده بود (33) در مطالعه ما نیز سطح ایمنی مناسب در تزریق داخل جلدی در پایان ماه اول 100 درصد بود که پس از یک سال به 93/3 درصد رسید.

متانگ و همکاران نیز در مطالعه‌ای چند مرکزی در افرادی که به روش معمول واکسیناسیون هپاتیت B پاسخ نداده بودند، 14 نفر را به روش عضلانی با دوز 160 میکروگرم و 18 نفر را به روش داخل جلدی با دوز 40 میکروگرم تحت واکسیناسیون با واکسن Engerix B قرار دادند که در پی‌گیری 6 هفته بعد تفاوتی از نظر پاسخ دیده نشد (21). در مطالعه ما نیز نتایج سنجش آنتی بادی در پایان ماه اول تفاوت معنی‌داری بین دو گروه را نشان نداده بود. مطالعات دیگری با مدت پی‌گیری طولانی‌تر نیز انجام شده است به عنوان مثال در مطالعه‌ای که از سال 2002 تا 2004 در بیمارستانی در تایلند صورت گرفت کانکایروجیرا و همکاران تزریق عضلانی 160 میکروگرم واکسن Engerix B را با تزریق 70 میکروگرمی داخل جلدی همین واکسن در 51 بیمار تحت همودیالیز مقایسه نمودند که پس از پی‌گیری 7 ماهه میزان پاسخ دهی در گروه اول 69 درصد و در گروه دوم 92 درصد بود (34).

لازم به ذکر است که در مطالعه ما مدت پی‌گیری یک سال انتخاب شد که از این جهت با مطالعه

روشی کم عارضه، سریع، مقرون به صرفه و موفق در مبتلایان به نارسائی کلیه در مرحله قبل از دیالیز و دیالیز معرفی می‌کنند (30). هدف از انجام این مطالعه نیز بررسی بیشتر جهت مقایسه این دو روش واکسیناسیون در بیماران بوده است. هواداران استفاده از روش تزریق داخل جلدی توقف طولانی‌تر آنتی ژن در دم را عاملی برای افزایش کارایی واکسیناسیون در این روش می‌دانند. درعین حال سلول‌های دندریتیک (لانگرهانس) که یکی از قوی‌ترین سلول‌های ارائه کننده آنتی ژن هستند (می‌توانند تحریک مناسبی برای سیستم ایمنی جهت تولید AntiHBs باشند) نیز در دم به فراوانی یافت می‌شوند و از نظر تئوریک می‌توانند عاملی برای پایداری بیشتر سطح ایمنی متعاقب واکسیناسیون باشند (31). علیرغم نشان داده شدن کارایی بیشتر واکسیناسیون با روش داخل جلدی در تحقیقات اولیه، به دلیل نتایج متفاوت در کارایی و پایداری تأثیر واکسن با این دو روش در مطالعات بعدی هنوز تحقیقات در این زمینه در کشورهای مختلف ادامه دارد. وایت و همکاران در سال 1996 با تزریق داخل جلدی واکسن (دوز 5 میکروگرم هر 15 روز تا 10 دوز) پاسخ 94 درصدی را در افراد مبتلا به نارسائی کلیه گزارش نمودند (32). فابریزی در یک مطالعه بالینی تصادفی شده که از سال 1991 تا 1997 به طول انجامید روش تزریق داخل جلدی واکسن را با روش عضلانی مقایسه نمود. وی 50 نفر از افرادی که به 3 دوز واکسن پاسخ مناسب نداده بودند (سطح آنتی بادی کمتر از 10 واحد در لیتر داشتند) را به 2 گروه 25 نفره تقسیم و برای یک گروه 2 دوز واکسن به میزان 40 میکروگرم با تزریق عضلانی به فاصله یک ماه و در گروه دوم 16 دوز 5 میکروگرمی (جمعاً 80 میکروگرم) را در فواصل یک هفته‌ای به روش داخل جلدی تزریق نمود. میزان پاسخ مناسب (سطح آنتی بادی بالاتر از 10 واحد در لیتر) در گروه اول 98 درصد و در گروه دوم 100 درصد بود. یک سال بعد از آن نیز 14 درصد در گروه اول و 57 درصد در گروه دوم هنوز سطح آنتی بادی بالاتر از 10 واحد در لیتر داشتند (6). در مطالعه ما نیز در ماه اول تفاوت چندانی در

کانکایرو جیرا و متانگک متفاوت است، در عین حال واکسن مورد استفاده در مطالعه حاضر نیز از نوع Euvax B بود.

مورایس در سال 2007 در یک مطالعه بالینی تصادفی شده با دو تزریق داخل جلدی 0/25 میکروگرمی در هفته برای 8 هفته پاسخ 82 درصد را گرفت که علت آن را مدت کوتاه تر واکسیناسیون عنوان نمود (35). در این مطالعه بعد از یک سال 58/9 درصد افراد هنوز پاسخ مناسب داشتند. علت احتمالی کمتر بودن پاسخ مناسب در این مطالعه نسبت به مطالعه ما می تواند تعداد کمتر دفعات واکسیناسیون باشد.

در یک بررسی مداخله ای که در سال 2002 و 2003 در شهر تبریز توسط ارغانی و اختری شجاعی صورت گرفت، پاسخ به واکسن در 44 نفر از افراد تحت همودالیز که قبلاً واکسن هپاتیت B دریافت نکرده بوده اند مورد مطالعه قرار گرفت. این افراد به 4 گروه 11 نفره تقسیم و دو گروه واکسن را به تنهایی به فرم عضلانی و داخل جلدی و 2 گروه به همین ترتیب همراه با لوامیزول دریافت کردند. میزان پاسخ ایمنی مناسب و پایداری آن تا 6 ماه در گروهی که فقط واکسن دریافت کرده بودند در روش داخل جلدی بوضوح بیشتر از تزریق عضلانی بود (17). نتایج در افرادی که لوامیزول دریافت نکرده بودند، مشابه مطالعه ما بود.

روزبه و همکاران در تجربه دیگری در مرکز همودالیز بیمارستان فقیهی شیراز، تزریق داخل جلدی با دوز 20 میکروگرم را با تزریق عضلانی با دوز 40 میکروگرم در ماه های صفر، یک و چهار در اولین واکسیناسیون مقایسه کردند که تفاوت معنی داری در سطح ایمنی بین دو گروه مشاهده نشد (36). تفاوت اصلی مطالعه ما با این مطالعه در سابقه عدم پاسخ به دو بار واکسیناسیون با روش عضلانی در مطالعه ما بود. در مطالعه ما نیز تا پایان ماه ششم تفاوت دو گروه معنی دار نبود و اختلاف در میزان مصونیت یک سال بعد از تکمیل واکسیناسیون نمایان گشت.

در مورد عوارض جانبی نیز در بررسی های مختلف، عوارض تزریق داخل جلدی در حد موضعی و بسیار ناچیز عنوان شده است. از این عوارض جانبی می توان

به خارش، هیپرپیگمانتاسیون، میالژی، سردرد و تهوع اشاره کرد که در هیچ یک از مطالعات در حدی نبوده اند که باعث قطع ادامه تزریق واکسن شوند (34، 35). در مطالعه حاضر نیز بیشترین عوارض مشاهده شده شامل خارش موضعی، تورم و درد موضعی، میالژی، تهوع و سردرد بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. در هیچ یک از بیماران ما واکسیناسیون به خاطر عوارض متوقف نگردید. مهم ترین محدودیت مطالعه حاضر انجام تحقیق در یک مرکز است که انجام مطالعات گسترده تر با همکاری چند مرکز می تواند پیشنهاد مفیدی باشد. در عین حال با توجه به پی گیری بیماران تا یک سال در مطالعه حاضر، انجام مطالعات بعدی با مدت پی گیری طولانی تر می تواند ابعاد دقیق تری از کارایی طولانی مدت واکسن هپاتیت B در مبتلایان به نارسائی مزمن کلیه را روشن سازد.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر و مطالعات مشابه می توان نتیجه گرفت که تزریق داخل جلدی واکسن هپاتیت B با دوزهای پائین تر نه تنها باعث پاسخ ایمنی مشابه در ماه های اول می شود بلکه با گذشت زمان حتی پایداری تأثیر واکسن در تزریق داخل جلدی بیش از تزریق عضلانی می باشد و با توجه به هزینه های بالای تأمین واکسن و عوارض قابل مقایسه در این دو روش ممکن است در بیمارانی که تحت همودالیز مزمن هستند تزریق داخل جلدی واکسن هپاتیت B انتخاب قابل قبولی باشد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از کلیه پرسنل مرکز دیالیز بوعلی سینا و مرکز بهداشت استان قزوین به خصوص آقای صفر فیض اللهی کارشناس معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی قزوین که در طول اجرای این پژوهش ما را یاری نموده اند تشکر و قدردانی می شود. این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین طی طرح تحقیقاتی "مقایسه اثر بخشی تزریق داخل جلدی و عضلانی واکسن

vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000; 31(1): 230-4.

10. Coleman PJ, Shaw Jr FE, Serovich J, Hadler SC, Margolis HS. Intradermal hepatitis B vaccination in a large hospital employee population. *Vaccine*. 1991; 9(10):723-7.

11. Anonymous. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46(RR-18): 1-42.

12. Updated U. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 2001; 50(1):16.

13. Sorkhi H, Dooki M, 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.

14. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *New England journal of medicine*. 1986;315(4):209-14.

15. Mitwalli A. Immunocompromised Patients by Doubling the Dose Scheduling. *Nephron*. 1996; 73:417-20.

16. Brodersen HP, Holtkamp W, Larbig D, Beckers B, Thiery J, Lautenschläger J, et al. Zinc supplementation and hepatitis B vaccination in chronic haemodialysis patients: a multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10(9):1780-3.

17. Argani H, Akhtarishojaie E. Levamisole enhances immune responsiveness to intradermal and intra-muscular hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients. *Journal of immune based therapies and vaccines*. 2006; 4(1):3.

18. Quiroga JA, Castillo I, Porres JC, Casado S, Sáez F, Martínez MG, et al. Recombinant  $\gamma$ -interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Hepatology*. 1990; 12(4): 661-3.

19. Meuer SC, Dumann H, Meyer Zum Büschenfelde KH, Köhler H. Low-dose

هپاتیت B در مرکز دیالیز بوعلی سینا قزوین و ارائه راهکارهای عملی جهت بهبود آن" به شماره 28/20/2206 انجام شده است.

#### منابع

1. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 1999; 33(2):356-60.

2. Khaki M, Ghavamian M. The evaluation of recombinant HBS.Ag vaccine immunity in vaccinated medical group and hospital personnel in Borujerd, 2004. *Arak University of Medical Sciences Journal*. [discriptive]. 2005; 8(4): 9-14.

3. FitzSimons D, François G, Hall A, McMahon B, Meheus A, Zanetti A, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine*. 2005;23(32):4158-66.

4. Fabrizi F, Filippo SD, Marcelli D, Guarnori I, Raffaele L, Crepaldi M, et al. Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients. *Nephron*. 1996;72(4):536-43.

5. CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic haemodialysis patients. *MMWR* 2001;50:1-43.

6. 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. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997;12(6):1204-11.

7. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004; 20(10): 1053-62.

8. Faser GM, Ochana N, Fenyves D, Neumann L, Chazan R, Niv Y, et al. Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *Journal of hepatology*. 1994;21(3):450-4.

9. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B



- interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *The Lancet*. 1989;333(8628):15-8.
20. Jungers P, Devillier P, Salomon H, Cerisier J, Courouce A. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *The Lancet*. 1994; 344(8926): 856-7.
21. Mettang T, Schenk U, Thomas S, Machleidt C, Kiefer T, Fischer FP, et al. Low-dose intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in patients with end-stage renal failure. *Nephron*. 1996;72(2):192-6.
22. Seaworth B, Drucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C, Hamilton J. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *Journal of Infectious Diseases*. 1988;157(2):332-7.
23. Haubitz M, Ehlerding G, Beigel A, Heuer U, Hemmerling A, Thoma H. Clinical experience with a new recombinant hepatitis-B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. *Clinical nephrology*. 1996;45(3):180-2.
24. Alarcon JB, Hartley AW, Harvey NG, Mikszta JA. Preclinical evaluation of microneedle technology for intradermal delivery of influenza vaccines. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2007;14(4):375-81.
25. Belshe RB, Newman FK, Cannon J, Duane C, Treanor J, Van Hoecke C, et al. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *New England journal of medicine*. 2004;351(22):2286-94.
26. Arbizu EA, Marugán RB, Grijalba JY, Serrano PL, Grande LG, Del Campo Terrón S. Intramuscular versus intradermal administration of anti-hepatitis B vaccine in non-cirrhotic hepatitis C patients. *Vaccine*. 2003; 21(21-22): 2747-50.
27. Sharifi-Mood B, Izadi S, Salehi M, Qaedi H. Comparison of Immunogenicity of Low dose ID Hepatitis B Vaccine with Standard dose IM vaccination in Young Healthy Iranian Adults. *Journal of Hepatitis Monthly*. 2008;8(2):111-4.
28. Sticchi L, Alberti M, Alicino C, Crovari P. The intradermal vaccination: past experiences and current perspectives. *J Prev Med Hyg*. 2010; 51(1):7-14.
29. 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006; 24(3): 497-506.
30. Sali S. HBV vaccination in chronic renal failure patients. *Hepatitis Monthly*. 2006; 6(1): 25-9.
31. Glenn G, Kenney R. Mass vaccination: solutions in the skin. *Mass Vaccination: Global Aspects-Progress and Obstacles*. 2006:247-68.
32. Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB. Successful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995;5(11):1930-4.
33. Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, König P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *American journal of kidney diseases*. 1998; 32(6):1041-5.
34. Chanchairujira T, Chantaphakul N, Thanwandee T, Ong-Ajyooth L. Efficacy of intradermal hepatitis B vaccination compared to intramuscular vaccination in hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(2):S33-40.
35. Morais E, Resende M, Oliveira A, Sinkoc V, Garcia M, Angerami R, et al. Intradermal hepatitis B vaccination in patients with advanced chronic renal failure: immunogenicity and follow-up. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007; 25(7):849-55.
36. Roozbeh J, Moini M, Lankarani KB, Sagheb MM, Shahpoori S, Bastani B. Low dose intradermal versus high dose intramuscular hepatitis B vaccination in patients on chronic hemodialysis. *ASAIO journal*. 2005; 51(3): 242-5.