



بررسی میزان پاسخ سیستم ایمنی بیماران HIV/AIDS به واکسیناسیون هپاتیت B

نگین اسماعیلی پور^۱ (M.D.)، ناهید میرزایی^۲ (M.D.)، رضا چمن^۳ (Ph.D.)، مهرناز رسولی نژاد^۴ (M.D.)، محبوبه حاجی عبدالباقی^۵ (M.D.)، مریم رهام^۶ (M.D.)، سید احمد سید علی نقی^۷ (M.D.)، سیدمصطفی حسینی^۸ (Ph.D.)، مازیار پارسا^۹ (M.D.)، لادن پایورمهر^{۱۰} (M.Sc.)، حمید عمادی کوچک^{۱۱} (M.D.)

۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات ایدز ایران- استادیار بیماری‌های عفونی. ۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران- بیمارستان امام خمینی- گروه عفونی- متخصص بیماری‌های عفونی. ۳- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- مرکز تحقیقات علوم رفتاری و اجتماعی در سلامت- استادیار اپیدمیولوژی. ۴- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات ایدز ایران- استاد بیماری‌های عفونی. ۵- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات ایدز ایران- پزشک عمومی. ۶- دانشگاه علوم پزشکی تهران- دانشکده بهداشت- گروه آمار و اپیدمیولوژی- دانشیار. ۷- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات ایدز ایران- کارشناس ارشد پرستاری.

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۱۲/۲۳، تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۵/۲۰

چکیده

مقدمه: با توجه به احتمال بالاتر از زمان عفونت هپاتیت B در افراد دارای عفونت HIV ایمن‌سازی بر علیه هپاتیت B در این بیماران ضرورت دارد. هدف از این مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر پاسخ یا عدم پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B در موارد ایرانی HIV⁺ در مقایسه با گروه شاهد سالم بوده است.

مواد و روش‌ها: از اردیبهشت ماه ۸۶ تا خرداد ماه ۸۷، ۵۰ مورد HIV⁺ و ۵۰ نفر افراد گروه شاهد سالم که از نظر شواهد سرولوژیک هپاتیت B منفی بودند، تحت واکسیناسیون هپاتیت B در سه دز اولین مراجعه، ۱ و ۶ ماه بعد قرار گرفتند و ۱-۲ ماه بعد از تزریق آخرین دز واکسن نسبت به تعیین تیتراژ HBS Ab آن‌ها اقدام و میزان پاسخ به واکسن بر اساس تیتراژ HBS Ab بررسی گردید.

نتایج: در گروه HIV⁺ تعداد ۴۰ نفر (۸۰٪) و در گروه شاهد ۴۶ نفر (۹۲٪) به واکسن پاسخ دادند ولی اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/8$). در گروه HIV⁺ پاسخ به واکسن با سن، جنس، BMI (شاخص توده بدنی)، مصرف سیگار، مصرف الکل، راه ابتلا، مرحله بیماری و درمان ضد ویروس عامل ایدز ارتباط نداشت. میزان پاسخ در گروه HIV⁺ ارتباط معناداری با سطح CD4 بیماران داشت ($P=0/3$).

نتیجه‌گیری: واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران HIV⁺ بهتر است در اوایل بیماری و با همان دز معمول صورت گیرد و در بیماران با $CD4 < 200 \text{ cell}/\mu\text{l}$ تیتراژ HBS Ab در فواصل معین اندازه‌گیری شود.

واژه‌های کلیدی: واکسیناسیون، هپاتیت B، ویروس نقص ایمنی انسانی، ایدز.

Original Article

Knowledge & Health 2010; 5(1):1-4

Investigating HIV/AIDS Patients' Immune Response to Hepatitis B Vaccination

Negin Esmaeilpour¹, Nahid Mirzaei², Reza Chaman³, Mehrnaz Rasoulinejad⁴, Mahboobeh Haji-Abdolbaghi⁴, Maryam Roham², SeyedAhmad SeyedAlinaghi⁵, Seyyed Mostafa Hosseini⁶, Mazeyar Parsa¹, Ladan Payvar-Mehr⁷, Hamid Emadi-Koochak^{1*}

1- Assistant Professor, Iranian Research Center for HIV/AIDS, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 2- MD, Infectious Diseases Department, Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran. 3-Assistant Professor of Epidemiology, Center for Health related Social and Behavioral Sciences Research, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran. 4- Professor, Iranian Research Center for HIV/AIDS, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 5-General Practitioner, Iranian Research Center for HIV/AIDS, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran 6- Associate Professor of Biostatistics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 7- M.Sc. of Nursing, Iranian Research Center for HIV/AIDS, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract:

Introduction: Because of the increased risk of chronicity of hepatitis B in HIV infected patients, immunization against HBV is recommended in patients infected with human immune deficiency virus. This study aims at determining the factors which affect the response to HBV vaccination in Iranian HIV positive adults, compared with a healthy control group.

Methods: From April 2007 to May 2008, 50 HIV⁺ and 50 healthy control subjects who were seronegative for HBV received 3 doses of hepatitis B vaccine at 0, 1 and 3-month points. About 1-2 months after the last dose of vaccine, HBS antibodies were tested in the two groups. Persons were considered vaccine responders if their HBS antibody levels were greater than 10 mIU/ml.

Results: In the HIV⁺ group 40 cases (80%) were vaccine responder and in control group, 46(92%) people responded to vaccine. The difference between the two groups was not statistically significant ($P=0.8$). There were no significant relationships between age, gender, BMI, smoking, alcohol drinking and the method infection and HARRT treatment. In the HIV group vaccine response was associated with CD4 count level ($P=0.03$).

Conclusion: HIV infected patients are recommended to be HBV vaccinated at the regular doses and intervals. If CD4 count is less than 200/ μl , HBS antibody should be tested in certain period for HIV⁺ individuals.

Keywords: Vaccination, Hepatitis B, HIV/AIDs.

Received: 14 March 2010

Accepted: 11 August 2010

*Corresponding author: H. Emadi-Koochak, Email: dr_emadi@yahoo.com

مقدمه

با توجه به افزایش روزافزون موارد آلوده و مبتلا به HIV/AIDS در دنیا به خصوص کشورهای در حال توسعه، پیش‌گیری از عفونت‌ها و بدخیمی‌های فرصت طلب همراه با عفونت HIV، به‌عنوان یک اصل مهم در مراقبت از افراد مبتلا به HIV/AIDS مدنظر است. از آنجایی که راه انتقال ویروس‌های هپاتیت B، هپاتیت C و HIV تقریباً یکسان است، همزمانی این عفونت‌ها بسیار شایع می‌باشد. عفونت با ویروس هپاتیت B در سیر عفونت HIV تغییری ایجاد نمی‌کند ولی ۲۰٪ افراد HIV⁺ که دچار عفونت حاد هپاتیت B می‌گردند، بهبودی نداشته و دچار هپاتیت مزمن می‌شوند، در صورتی که این میزان در افراد عادی فقط ۵٪ است. لذا تمام بیماران HIV⁺ باید از نظر وجود بیماری فعال یا مزمن هپاتیت B بررسی شوند و در صورتی که شواهدی به نفع عفونت قبلی هپاتیت B یافت نشود، بر علیه این ویروس واکسینه شوند. واکسیناسیون هپاتیت B در افراد HIV⁺، در هر مرحله از عفونت HIV توصیه می‌شود (۱).

در اکثر موارد واکسیناسیون با همان دز معمول و به فواصل صفر، ۱ ماه و ۶ ماه توصیه می‌شود. هر چند که در مطالعات اخیر افزایش دز یا افزایش تعداد دفعات تزریق ذکر شده است (۲، ۳ و ۴). علت مطالعه در مورد افزایش دز تعداد واکسن‌ها این است که در بسیاری از موارد دیده شده است پاسخ به واکسن هپاتیت B در افراد HIV⁺، از حد انتظار پایین‌تر یا حداقل با افراد عادی جامعه تفاوت دارد (۱، ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶).

با توجه به اینکه عوامل مؤثر بر پاسخ یا عدم پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران ایرانی HIV⁺ در مقایسه با جمعیت سالم تاکنون شناسایی نشده است، تصمیم گرفته شد تا در قالب یک مطالعه مقایسه‌ای، بیماران HIV⁺ و گروه شاهد سالم داوطلب تحت واکسیناسیون استاندارد HBV قرار گیرند تا هم میزان پاسخ و هم عوامل مرتبط با میزان پاسخ به واکسن در مقایسه با گروه شاهد ارزیابی شوند. بدیهی است نتایج این مطالعه راهنمای خوبی در جهت بهبود روش‌های ایمن-سازی این گروه از بیماران علیه عفونت HBV خواهد بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقایسه‌ای غیرتصادفی، از اردیبهشت ۸۶ تا خرداد ۸۷ تعداد ۵۰ نفر از بیماران HIV⁺ مراجعه‌کننده به مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری بیمارستان امام خمینی که از نظر HBS-Ag، HBS-Ab و HBC-Ab منفی بودند علیه هپاتیت B واکسینه شدند. معیارهای ورود برای بیماران HIV⁺ عبارت بود از: تست HIV تأیید شده با وسترن بلات، سرولوژی منفی هپاتیت B، تکمیل فرم رضایت‌نامه مبنی بر انجام پیش‌گیری از بارداری در طول مطالعه و حداقل ۴ هفته پس از اتمام مطالعه (بیماران زن) و در صورتی که بیمار درمان ضد ویروس عامل ایدز (Highly active anti retroviral therapy) دریافت می‌کرد بایستی درمان

حداقل از ۳ ماه پیش از ورود به مطالعه شروع شده بود. کلیه آزمایشات و ارزیابی‌های ابتدایی شامل شمارش CD4، اندازه‌های بدنی (قد و وزن)، عواملی مانند مصرف سیگار، الکل، عفونت HCV و یافته‌های بالینی بیماران (از جهت مرحله عفونت HIV) در برگه ثبت اطلاعات مربوط به هر بیمار ثبت گردید. برای گروه مقایسه تعداد ۵۰ نفر شاهد (داوطلب سالم) که علاوه بر منفی بودن تست HBS-Ag، تست HBS-Ab و HBC-Ab آن‌ها نیز منفی باشد، انتخاب شدند. معیارهای ورود برای گروه شاهد عبارت بود از: عدم وجود عفونت HIV، تکمیل فرم رضایت‌نامه مبنی بر پیش‌گیری از بارداری در طول مطالعه و حداقل ۴ هفته پس از اتمام مطالعه (برای بیماران زن). گروه شاهد از میان کارکنان بیمارستان امام خمینی و شریعتی انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه برای هر دو گروه شامل: وجود سرطان، بیماری اتوایمیون، درمان‌های سرکوبگر سیستم ایمنی (به جز بیمارانی که کم‌تر از ۲ هفته درمان گرفته‌اند و دوره درمان آن‌ها پیش از یک ماه از شروع مطالعه به پایان رسیده بود)، درمان ایمونومودولاتور در کم‌تر از ۳۰ روز پیش از شروع مطالعه، آلرژی به ترکیبات مورد استفاده در واکسن، اختلال انعقادی، بارداری یا شیردهی، نارسایی مزمن کلیوی و یا کبدی. از آنجایی که واکسیناسیون HBV جزئی از روند درمان و مداخلات استاندارد برای بیماران HIV⁺ بدون شواهد عفونت HBV می‌باشد، در حقیقت اقدامی خارج از چارچوب استاندارد بالینی (Standard practice) صورت نپذیرفت. افراد شاهد همگی از کارکنان بیمارستان بودند که واکسیناسیون هپاتیت B به‌طور روتین در آن‌ها انجام می‌گیرد. از بیماران و گروه شاهد پیش از ورود به مطالعه رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. واکسیناسیون به فواصل ۰ و ۱ و ۶ ماه انجام شد. حدود ۲-۱ ماه پس از تزریق آخرین دز واکسن تمامی افراد HIV⁺ و گروه شاهد تحت تیتراژ HBS-Ab قرار گرفتند. واکسن مورد استفاده، ENGERIX_B ساخت کشور بلژیک بود، آزمایشات HBS-Ab و HBC-Ab توسط کیت آزمایشگاه ولی عصر بیمارستان امام خمینی و CBC&diff و CD4 بیماران توسط سازمان انتقال خون انجام شد. پیامد مورد سنجش در این مطالعه عبارت است از افزایش سطح آنتی‌بادی به میزان مساوی یا بالاتر از ۱۰ mIU/ml.

سپس داده‌ها در نرم‌افزار SPSS وارد شد و با آزمون کای-دو و آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و مقادیر p کم‌تر از ۰/۰۵ معنادار تلقی گردید.

نتایج

در طی این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به HIV با میانگین سنی ۳۶/۱ سال و انحراف معیار ۸/۹ سال و ۵۰ فرد سالم با میانگین سنی ۳۳/۶ و انحراف معیار ۸/۰ سال تحت واکسیناسیون هپاتیت B قرار گرفتند. در گروه

t و آزمون مربع کای دو نشان داد که دو گروه از نظر سن ($P=0/151$)، جنس ($P=0/157$) و BMI ($P=0/594$)، تفاوت آماری معناداری نداشتند. ۴۰ نفر (۸۰٪) از گروه HIV⁺ و ۴۶ نفر (۹۲٪) از گروه شاهد به واکسن پاسخ دادند. مقایسه دو گروه با استفاده از آزمون کای دو تفاوت آماری معناداری را نشان نداد ($P=0/84$).

در گروه HIV⁺ پاسخ به واکسن ارتباطی با سن، جنس، BMI، مصرف الکل، سیگار، عفونت هپاتیت C، مرحله بیماری، راه ابتلا و درمان HAART نداشت. در این گروه پاسخ به واکسن، ارتباط معناداری را با استفاده از آزمون کای دو با میزان CD4 بیماران نشان داد ($P=0/31$) (جدول ۱).

بحث

نتایج مطالعه ما نشان داد که میزان پاسخ به واکسن هپاتیت B در گروه HIV⁺ و گروه شاهد تفاوت معناداری با یکدیگر نداشته است. این یافته بر خلاف بسیاری از مطالعات پیشین می باشد که نشان می دهد پاسخ به واکسن هپاتیت B در افراد HIV⁺ کم تر از جمعیت عادی می باشد (۳، ۴، ۵ و ۶). همچنین در این مطالعه نشان داده شد که پاسخ به واکسن ارتباطی با سن، جنس، BMI، مصرف سیگار، الکل و عفونت هپاتیت C نداشته است که این یافته مشابه مطالعه بایلی در فلوریدا می باشد (۶). ولی در مطالعه ای که گاندهی در سال ۲۰۰۵ انجام داد نشان داده شد که همزمانی عفونت هپاتیت C باعث کاهش پاسخ به واکسن می گردد (۷). نتایج مطالعه ما نشان می دهد که در گروه HIV⁺ میزان پاسخ به واکسن با میزان CD4 ارتباط داشته است این یافته مشابه بسیاری از مطالعات قبلی می باشد (۳، ۶، ۸، ۹ و ۱۰). تنها در مطالعه وانگ و همکاران که در سال ۱۹۹۶ انجام شد گروه پاسخ دهنده CD4 کمتری داشتند ولی این تفاوت معنادار نبوده است (۱۱). در مطالعه ما امکان بررسی ارتباط بین پاسخ آنتی بادی و میزان بار ویروسی (Viral load) میسر نشد ولی در مطالعه بایلی نشان داده شد که بار ویروسی بیماران پیش بینی کننده پاسخ به واکسن بوده است (۶).

پیشنهاد می گردد که واکسیناسیون هپاتیت B در افراد HIV⁺ در ابتدای بیماری و با همان دز معمول صورت گیرد و سپس بیماران در فواصل معین (مثلاً هر ۶ ماه) تحت تیتراژ HBS-Ab قرار گیرند تا در صورت افت Ab دز یادآور تزریق شود. همچنین مطالعاتی در مورد پاسخ به واکسن در افراد HIV⁺ با CD4 زیر ۲۰۰ در هر میکرولیتر صورت گیرد تا عواملی که باعث کاهش پاسخ به واکسن می شوند در این گروه شناسایی گردند.

References

1. Kozeiel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and

HIV⁺ تعداد ۳۲ نفر (۶۴٪) مرد و ۱۸ نفر (۳۶٪) زن بودند. میانگین BMI بیماران ۲۳/۴ با انحراف معیار ۳/۰ کیلوگرم بر متر مربع بود، ۹ نفر (۱۸٪) مصرف الکل داشتند و ۲۷ نفر (۵۴٪) سیگاری بودند و ۲۵ نفر (۵۰٪) عفونت هپاتیت C داشتند. در گروه شاهد ۲۵ نفر (۵۰٪) مرد و ۲۵ نفر (۵۰٪) زن بودند. میانگین BMI در این گروه ۲۳/۸ با انحراف معیار ۳/۹ کیلوگرم بر مترمربع بود، یک نفر (۲٪) مصرف الکل و ۵ نفر (۱۰٪) مصرف سیگار داشتند. هیچ کدام از اعضای گروه شاهد عفونت هپاتیت C نداشتند. مقایسه اطلاعات پایه ای بیماران با استفاده از آزمون

جدول ۱- میزان پاسخ به واکسن هپاتیت B در گروه HIV⁺ بر حسب متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	تعداد (%)	پاسخ (N=۴۰)	عدم پاسخ (N=۱۰)	P.V
سن (سال)				
≤۲۴	۳ (۶)	۳	۰	
۲۵-۴۵	۲۶ (۶۲)	۲۸	۸	۰/۶
≥۴۶	۱۱ (۲۲)	۹	۲	
جنس				
مرد	۳۲ (۶۴)	۲۵	۷	۰/۶
زن	۱۸ (۳۶)	۱۵	۳	
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)				
≤۲۵	۳۳ (۶۶)	۲۵	۸	۰/۲
>۲۵	۱۷ (۳۴)	۱۵	۲	
مصرف سیگار				
بلی	۲۷ (۵۴)	۲۲	۵	۰/۷
خیر	۳۳ (۶۶)	۱۸	۵	
مصرف الکل				
بلی	۹ (۱۸)	۷	۲	۰/۸
خیر	۴۱ (۸۲)	۳۳	۸	
هپاتیت C				
بلی	۲۵ (۵۰)	۲۰	۵	۱/۰۰۰
خیر	۲۵ (۵۰)	۲۰	۵	
CD4 (cell/μl)				
<۲۰۰	۱۲ (۲۴)	۳۷	۵	۰/۰۳۱*
>۲۰۰	۳۸ (۷۶)	۳۳	۵	
HAART				
بلی	۲۶ (۵۲)	۱۹	۷	۰/۲
خیر	۲۴ (۴۸)	۲۱	۳	
راه ابتلا				
اعتیاد تزریقی	۲۴ (۴۸)	۱۹ (۷۹/۱)	۱	۰/۳
هتروسکسوال	۲۳ (۴۶)	۱۹ (۸۲/۶)	۵	
خون و فرآورده های آن	۳ (۶)	۲ (۶۶/۶)	۴	
مرحله بیماری				
ایلز	۱۳ (۲۶)	۸ (۶۱/۵)	۵	۰/۰۵۶
عفونت HIV	۳۷ (۷۴)	۳۲ (۸۶/۴)	۵	

* در سطح ۰/۰۵ معنادار است.

- practice of infectious disease, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.p.1846-1891.
2. Taithumyanon P, Punnahitananda S, Praisuwana P, Thisyakorn U, Ruxrungtham K. Antibody response to hepatitis B immunization in infants born to HIV-infected mothers. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(3):277-282.
 3. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV- infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000;18(13):1161-1165.
 4. Fonseca MO, Pang LW, Cavalheiro NP, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 23(22):2902-2908.
 5. Wong EK, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS* 1996; 7(7):490-4.
 6. Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1- positive adults. *int J Infect Dis* 2008;12(6):e77-e83.
 7. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, MCGovern B, Shopis J, Geary M, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1 positive subjects Who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J infect Dis* 2005; 191(9):1435-41.
 8. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin infect Dis* 2004; 38(10):1478-84.
 9. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2005; 41(7):1045-8.
 10. Aalei K, Mansoori D, Aalaei A. Immune response to HBV vaccination in HIV/AIDS patients of Kermanshah Province. *Babol Med J* 2005; 6(22):46-51.
 11. Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39(4):978-988.