

بررسی میزان پاسخ ایمنی و تعیین کارآئی تزریق داخل جلدی واکسن هپاتیت B در بیماران همودیالیزی

دکتر حشمت‌الله شهبازیان*، دکتر رضا دین‌پرست**

چکیده

هدف: ویروس هپاتیت B باعث ایجاد هپاتیت حاد و مزمن می‌شود. درگیری مزمن کبدی می‌تواند به طرف سیروز کبدی و کارسینوم سلولهای کبدی سیر نماید. واکسیناسیون علیه هپاتیت B یکی از راههای مهم جلوگیری از گسترش این بیماری است. بیماران دیالیزی بدلیل ضعف سیستم ایمنی پاسخ کمتری به واکسیناسیون می‌دهند. راههای مختلفی جهت افزایش پاسخ ایمنی در این بیماران پیشنهاد شده است که یکی از آنها تزریق داخل جلدی واکسن می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی میزان پاسخ ایمنی و تعیین کارآئی تزریق داخل جلدی واکسن هپاتیت B در بیماران همودیالیزی می‌باشد.

روش بررسی: ۱۰۹ بیمار همودیالیزی که شرایط لازم جهت ورود به مطالعه را داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات لازم شامل سن، جنس، تعداد دفعات تزریق واکسن، زمان آخرین نوبت تزریق واکسن، دفعات دیالیز، محصول دیالیز، طول مدتی که از شروع دیالیز گذشته، سطح آلبومین سرم، آنتی‌بادی HBC و آنتی‌بادی HCV گرفته می‌شد. سپس وضعیت ایمنی بیماران نسبت به ویروس هپاتیت B با کنترل آنتی‌بادی HBS بررسی شده و سطح ایمنی بیماران مشخص می‌شد. بیمارانی که آنتی‌بادی منفی داشتند در دو گروه قرار گرفته و گروه اول تحت تزریق واکسن هپاتیت B با دوز ۲۰ میکروگرم بصورت داخل جلدی و گروه دوم به روش معمول عضلانی تحت تزریق واکسن قرار گرفتند.

یافته‌ها: این مطالعه نشان می‌دهد که ۴۵ درصد بیماران آنتی‌بادی مثبت بوده و ۵۵ درصد بیماران پاسخ مناسبی به واکسن نداشته‌اند. همچنین ارتباط معنی‌داری بین سن، جنس، سطح آلبومین سرم و محصول دیالیز با میزان پاسخ ایمنی وجود ندارد. ولی بین مدت زمان دیالیز و فاصله زمانی از تزریق آخرین واکسن با میزان پاسخ ایمنی ارتباط معنی‌داری وجود دارد. پاسخ ایمنی در بیمارانی که تحت واکسیناسیون تحت جلدی قرار گرفته در مقایسه با بیمارانی که به روش تزریق عضلانی واکسینه شده بود متفاوت بوده و از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

نتیجه‌گیری: توصیه می‌شود پروتکل کشوری واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران دیالیزی از ۳ تزریق به ۴ تزریق با دوز دو برابر تغییر یابد و در بیمارانی که پاسخ ایمنی مناسب پیدا نمی‌کنند واکسیناسیون بصورت داخل جلدی انجام شود.

کلید واژه‌گان: واکسیناسیون، هپاتیت B، همودیالیز، پاسخ ایمنی

مقدمه

خونی آلوده، خالکوبی، سوزنهای مشترک در معتادان تزریقی، رفتن اتفاقی سوزن آلوده در پوست کارکنان پزشکی (از جمله پرسنل همودیالیز)، انتقال از مادر به جنین و انتقال از طریق تماس جنسی می‌باشد (۱). واکسیناسیون علیه هپاتیت B یکی از راههای مهم

ویروس هپاتیت B در انسان باعث ایجاد هپاتیت حاد و مزمن می‌شود. درگیری مزمن کبدی می‌تواند به طرف سیروز کبدی و کارسینوم سلولهای کبدی سیر نماید. راههای مختلفی برای انتقال ویروس وجود دارد که شامل تلقیح پوست بوسیله سوزنهای آلوده به خون، فرآورده‌های

* دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

** متخصص داخلی

۱- نویسنده مسؤل

راههایی پیشنهاد شده است که شامل دو برابر کردن دوز واکسن، تزریق چهار نوبت بجای سه نوبت، شروع واکسیناسیون به محض تشخیص نارسایی مزمن کلیه، تزریق در عضله دلتوئید بجای عضله گلوته آل و تزریق داخل جلدی واکسن می باشد (۹ و ۱۰). در یک مطالعه ۵۰ بیمار همودیالیزی HBSAb منفی در دو گروه ۲۵ نفری قرار گرفته و در یک گروه تزریق واکسن به صورت داخل جلدی و در گروه دیگر بصورت عضلانی انجام شد. یک ماه بعد در گروه داخل جلدی ۹۶ درصد بیماران آنتی بادی مثبت شدند در حالیکه در گروه مقابل فقط ۴۰ درصد آنتی بادی مثبت شدند (۱۱). در مطالعه دیگر در ۵۱ دندانپزشک که ۸ سال قبل تحت تزریق ۳ دوز واکسن داخل جلدی قرار گرفته بودند آنتی بادی HBS کنترل شد که در ۹ مورد آنتی بادی زیر 10mIU/ml و در ۶ مورد بین ۱۰ تا 100mIU/ml و در بقیه موارد بیش از 100mIU/ml بود. در ۲ گروه کمتر از ۱۰ و بین ۱۰ و ۱۰۰، یک واکسن بوستر با دوز ۲ میکروگرم بصورت داخل جلدی تزریق شد. یک ماه بعد آنتی بادی HBS اندازه گیری شد که در تمام بیماران گروه اول آنتی بادی مثبت شده و در گروه دوم هم تیترا آنتی بادی افزوده شد (۱۲). علیرغم اینکه تأثیر واکسیناسیون در این بیماران کمتر از افراد سالم است ولی در حال حاضر توصیه می شود که در همه این بیماران باید واکسیناسیون انجام شود. علت توصیه به واکسیناسیون در این افراد این است که این بیماران در معرض تزریقات مکرر خون و فرآورده های خونی، اقدامات تهاجمی مثل گذاشتن کاتترها و انجام اعمال جراحی جهت ایجاد فیستول شریانی - وریدی و دیالیزهای مکرر می باشد (۳) که در همه این موارد خطر انتقال ویروس هپاتیت B وجود دارد. همچنین در صورت ابتلاء به این ویروس خطر انتقال ویروس به سایر بیماران، پرسنل بخش و افراد خانواده افزایش می یابد. بنابراین با توجه به اینکه بیماران همودیالیزی یکی از مهمترین گروههای در معرض ابتلاء به هپاتیت B بوده و با توجه

جلوگیری از گسترش این بیماری می باشد. در نارسایی پیشرفته کلیه به علت اورمی سرکوب سیستم ایمنی وجود دارد و به همین دلیل پاسخ به واکسیناسیون در این بیماران کاهش یافته است. این بیماران در مقایسه با افراد سالم سطح آنتی بادی پائین تری دارند و در طول زمان قادر به حفظ این سطح نیز نیستند و بتدریج دچار افت سطح آنتی بادی می شوند (۲). میزان تأثیر واکسن در افراد سالم بالای ۹۰ درصد است در حالیکه در بیماران با نارسایی کلیه تحت درمان دیالیز فقط در ۵۰ درصد تا ۶۰ درصد موارد پاسخ مناسب وجود دارد. بیماران با نارسایی کلیه که هنوز به مرحله دیالیز نرسیده اند پاسخ بهتری می دهند و این بیانگر این است که پاسخ ایمنی با میزان نارسایی کلیه در ارتباط است (۳ و ۴). در مورد تأثیر کفایت دیالیز روی سطح پاسخ ایمنی به واکسن اطلاعات کمی وجود دارد ولی شواهدی در دست است که نشان می دهد که افزایش دیالیز ممکن است با تقویت پاسخ ایمنی همراه باشد (۵). در یک مطالعه پس از تزریق ۴ دوز به میزان ۴۰ میکروگرم در ۷۷/۵ درصد بیماران پاسخ مناسب دیده شد که در ۷۲/۵ درصد پاسخ بالائی ($> 100\text{mIU/ml}$) داده بودند و در بیماران زیر ۴۰ سال در ۱۰۰ درصد موارد و بالای ۶۰ سال در ۷۴ درصد موارد این پاسخ بالا دیده شد. لذا بنظر می رسد که سن بالا با پاسخدهی کمتری همراه باشد (۶). در مطالعه دیگر ۵۶ بیمار با آنتی بادی منفی تحت واکسیناسیون با ۳ دوز واکسن قرار گرفته که در ۷۶/۷ درصد بیماران آنتی بادی ایجاد شده بود (Anti $> 10\text{mIU/ml}$ HBS). سطح بالای ۱۰۰ در ۵۳/۵ درصد موارد دیده شد. یکسال بعد از واکسیناسیون فقط ۳/۳ درصد بیماران با سطح آنتی بادی بالای ۱۰۰، آنتی بادی قابل اندازه گیری نداشتند. لذا برای حفظ سطح آنتی بادی به مدت بیش از ۱ سال سطوح سرمی بالای ۱۰۰ لازم است (۷). در مطالعه دیگر در ۷۲ بیمار همودیالیزی با سن متوسط ۵۷/۷ سال میزان پاسخدهی ۴۷ درصد بوده و ۳۹ درصد افراد با پاسخ مناسب پس از یکسال آنتی بادی منفی داشتند (۸). برای افزایش پاسخ ایمنی در این بیماران

آنتی بادی HBS مورد بررسی قرار می‌گرفتند. بیمارانی که آنتی بادی منفی بودند در دو گروه ۳۰ نفری قرار گرفتند. در گروه اول واکسن بصورت داخل جلدی در ساعد با دوز معمول ۲۰ میکروگرم تزریق شده و در گروه دوم واکسن با دوز دو برابر معمول بصورت عضلانی در بازو تزریق می‌شد. سطح آنتی بادی سرم پس از ۲ ماه مجدداً ارزیابی می‌شد. تمام بیماران از نظر عوارض احتمالی تزریق داخل جلدی واکسن طی دو هفته اول ویزیت می‌شدند. نتایج حاصله با استفاده از آزمونهای همبستگی و ضریب همبستگی پیرسون، اسپیرمن و آرمیتاژ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

تعداد کل بیمارانی که در ابتدا مورد بررسی قرار گرفتند ۱۳۲ مورد بود که ۲۳ مورد بدلیل مثبت بودن آنتی بادی HCV و HBC و سابقه پیوند کلیه از مطالعه حذف شدند. بنابراین ۱۰۹ بیمار وارد مطالعه شده که ۵۸ مورد مرد و ۵۱ مورد زن بودند. محدوده سنی بیماران از ۹ سال تا ۹۵ سال و متوسط سنی ۵۱ سال بود. طول مدت دیالیز در ۴۳ درصد بیماران کمتر از ۱ سال و در ۴۷ درصد بیماران بین ۱ تا ۳ سال و در ۱۲ درصد بیماران بالای ۳ سال بود. ۷/۳ درصد بیماران هفته‌ای ۲ بار و مابقی بیماران ۳ بار در هفته دیالیز می‌شدند. در ۵۴/۱ درصد بیماران کمتر از ۱۲ ماه از تزریق آخرین واکسن و در بقیه بیماران بیش از ۱۲ ماه گذشته بود (جدول ۱).

به عوارض مزمن غیرقابل جبران مثل سیروز یا سرطان کبدی و با توجه به خطر انتقال آن بر آن شدیم که میزان پاسخ ایمنی در بیماران همودیالیزی واکسینه شده علیه هپاتیت B و کارآئی تزریق داخل جلدی واکسن بجای تزریق عضلانی را ارزیابی نمائیم.

روش بررسی

۱۰۹ بیمار همودیالیزی در این مطالعه شرکت داشتند. شرط ورود به مطالعه تزریق عضلانی حداقل ۳ نوبت واکسن هپاتیت B از نوع Heberbiotec در فواصل ماههای ۶-۱-۰ با دوز دو برابر معمول بود که حداقل یک ماه از تزریق آخرین واکسن گذشته باشد. بیمارانی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها یا داروهای ایمونوساپرسیو بوده، سابقه پیوند کلیه داشته، مبتلا به هپاتیت C بوده و مواجهه قبلی با ویروس هپاتیت B داشتند از مطالعه حذف می‌شدند. در مورد هر بیمار اطلاعات لازم شامل سن، جنس، تعداد دفعات تزریق واکسن، زمان آخرین نوبت تزریق واکسن، دفعات دیالیز در هفته، محصول دیالیز (زمان دیالیز در هر جلسه برحسب ساعت × دفعات دیالیز در هفته به توان ۲) و طول مدتی که از شروع دیالیز گذشته، گرفته می‌شد. سطح آلبومین سرم، آنتی بادی HCV و آنتی بادی HBC (که مثبت بودن آن مؤید مواجهه قبلی با ویروس است) اندازه‌گیری می‌شد. افراد واجد شرایط پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه می‌شدند. پس از گرفتن خون نمونه‌های سرمی با روش الیزا و با استفاده از کیت Behring و Biorad از نظر

جدول ۱: توزیع فاصله زمانی از تزریق آخرین دوز واکسن تا تعیین سطح آنتی بادی برحسب ماه

ماه	فرکانس	درصد	درصد تجمعی
< ۱۲	۵۹	۵۴/۱	۵۴/۱
۱۲-۱۸	۱۳	۱۱/۹	۶۶/۱
۱۸-۲۴	۱۶	۱۴/۷	۸۰/۷
۲۴-۳۰	۷	۶/۴	۸۷/۲
۳۰-۳۶	۲	۱/۸	۸۹
> ۳۶	۱۲	۱۱	۱۰۰
	۱۰۹	۱۰۰	کل

معنی داری وجود نداشت (به ترتیب $p=0/33$ ، $p=0/45$). میزان پاسخ براساس فاصله زمانی از تزریق آخرین واکسن تا زمان تعیین آنتی بادی و پاسخ ایمنی مورد ارزیابی قرار گرفت. در این ارتباط بیماران در دو گروه زیر ۱۲ ماه و بالای ۱۲ ماه و زیر ۲۴ ماه و بالای ۲۴ ماه مورد بررسی قرار گرفتند که به ترتیب در هر دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود دارد (به ترتیب $p=0/00038$ ، $p=0/000$) (جدول ۲).

در ۱۱ درصد بیماران سطح آلبومین سرم کمتر از ۳ گرم در دسی لیتر، در ۵۳/۲ درصد بیماران بین ۳ تا ۴ گرم در دسی لیتر و در بقیه بیماران بالای ۴ گرم در دسی لیتر بوده است. محصول دیالیز در ۸۳/۵ درصد بیماران ۳۶ و در بقیه بیماران بین ۱۲ تا ۳۱/۵ بوده است. ۴۹ بیمار (۴۵ درصد) HBS آنتی بادی مثبت بوده و پاسخ مناسب داده بودند و در ۶۰ بیمار (۵۵ درصد) HBS آنتی بادی منفی بود و لذا پاسخ دهی مناسب به واکسن نداشتند. میزان پاسخ ایمنی بیماران بر حسب سن و جنس بررسی شد که تفاوت

جدول ۲: میزان پاسخ ایمنی بر اساس فاصله زمانی از تزریق آخرین واکسن تا زمان تعیین سطح آنتی بادی

زمان از تزریق آخرین واکسن (ماه)	آنتی بادی مثبت	آنتی بادی منفی	p value
<۱۲	۳۱/۲ درصد	۲۲/۹ درصد	۰/۰۰۳۸
>۱۲	۳۱/۸ درصد	۳۲/۱ درصد	
<۲۴	۴۳/۱ درصد	۳۷/۶ درصد	۰/۰۰۰
>۲۴	۱/۸ درصد	۱۷/۴ درصد	

ایمنی نشان داد بطوری که در گروه کمتر یا مساوی ۲۴ ماه پاسخ ایمنی بیشتری ایجاد شده بود ($p=0/000$) جدول ۳.

آزمون آماری تفاوت معنی داری بین طول مدت دیالیز در دو گروه کمتر یا مساوی ۲۴ ماه و بیشتر از ۲۴ ماه و پاسخ

جدول ۳: میزان پاسخ ایمنی بر اساس طول مدت دیالیز

طول مدت دیالیز (ماه)	آنتی بادی مثبت	آنتی بادی منفی	p value
<۲۴	۴۱/۳ درصد	۳۲/۱ درصد	۰/۰۰۰
>۲۴	۳/۷ درصد	۲۲/۹ درصد	

واکسن با دوز ۲۰ میکروگرم قرار گرفتند ۶۳ درصد از آنها بعد از ۲ ماه آنتی بادی مثبت شدند. در ۳۰ بیمار دیگر که آنتی بادی منفی داشتند و تحت تزریق داخل عضلانی واکسن با دوز ۴۰ میکروگرم قرار گرفتند ۴۶ درصد پس از ۲ ماه آنتی بادی مثبت پیدا کردند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار می باشد ($p=0/001$). هیچکدام از بیمارانی که تزریق داخلی جلدی داشتند دچار عارضه ای نشدند.

بررسی آماری ارتباطی بین سطح سرمی آلبومین و محصول دیالیز با تولید آنتی بادی در سرم نشان نداد (به ترتیب $p=0/66$ ، $p=0/055$). جهت حذف عوامل مخدوش کننده و بالا بردن دقت تحلیل و آنالیز آماری متغیرهای مختلف با همدیگر نیز در نظر گرفته شدند که تفاوت معنی داری بین میانگین سن، جنس، آلبومین سرم و محصول دیالیز با پاسخ ایمنی دیده نشد. در ۳۰ بیمار که آنتی بادی منفی داشتند و تحت تزریق داخل جلدی

بحث

از ۱۰۹ بیمار شرکت کننده در مطالعه ۴۵ درصد بیماران به واکسن پاسخ مناسب داده بودند و ۵۵ درصد بیماران پاسخ نداده و آنتی بادی منفی داشتند. گرچه در بعضی مطالعات پاسخ های بالاتری به میزان ۷۷/۵ درصد و ۷۶/۷ درصد (۷ و ۸) گزارش شده است ولی بطور کلی میزان پاسخ دهی در بیماران همودیالیزی بین ۵۰ درصد تا ۶۰ درصد می باشد (۶) که تفاوت زیادی با نتیجه مطالعه ما ندارد. در بعضی مطالعات زنان نسبت به مردان پاسخ مناسب تری به واکسن داده بودند (۸) ولی در مطالعه ما و مطالعات دیگر (۷) تفاوت معنی داری بین جنس زن و مرد دیده نمی شود. همچنین گرچه در بعضی مطالعات تفاوت معنی داری بین سن و میزان پاسخ ایمنی وجود داشته است (۷) ولی در مطالعه ما و مطالعه دیگر تفاوت معنی داری وجود ندارد (۸). در بعضی مطالعات بین سطح آلبومین سرم و سطح آنتی بادی ارتباط معنی داری وجود دارد و در سطح های پائین آلبومین پاسخ ایمنی کمتری ایجاد می شود ولی در مطالعه ما این ارتباط معنی دار وجود ندارد. همچنین ارتباط معنی داری بین محصول دیالیز (که با میزان طول عمر بیماران در ارتباط می باشد) با میزان پاسخ ایمنی دیده نشد. در ارتباط با فاصله زمانی از تزریق آخرین نوبت واکسن تا زمان تعیین سطح آنتی بادی بیماران در دو گروه کمتر و مساوی ۱۲ ماه و بیشتر از ۱۲ ماه و کمتر و مساوی ۲۴ ماه و بیشتر از ۲۴ ماه مورد ارزیابی قرار گرفتند. در یک مطالعه ۳ ماه پس از تزریق آخرین نوبت میزان پاسخ دهی ۷۶/۷ درصد بوده است در حالیکه بعد از ۱۲ ماه ۹۲/۳ درصد بیماران که در ۳ ماهگی تیتراژ بین ۱۰ تا ۱۰۰ mIU/ml داشته آنتی بادی خود را از دست داده بودند (۸). براساس این مطالعه برای حفظ سطح آنتی بادی تیتراژهای بالای ۱۰۰ mIU/ml لازم است. همچنین در مطالعه دیگر که ۴۷ درصد بیماران پاسخ ایمنی مناسبی داده بودند پس از گذشت ۱۲ تا ۱۵ ماه در ۳۹ درصد بیماران

سطح آنتی بادی به زیر سطح ایمنی مؤثر افت کرده بود (۹). در مطالعه ما هم به وضوح پس از گذشت ۱۲ و ۲۴ ماه سطح آنتی بادی کاهش چشم گیری پیدا کرده است. همچنین در ارتباط با طول مدت دیالیز این مطالعه نشان می دهد که بین بیمارانی که طول مدت دیالیز کمتر یا مساوی ۲۴ ماه و بیشتر از ۲۴ ماه داشته اند پاسخ ایمنی با تفاوت معنی داری دیده می شود. گرچه در بررسی لیتراور مطالعه ای در این زمینه دیده نشد ولی با بررسی دقیق و آنالیز آماری مشخص شد که علت این ارتباط معنی دار در واقع زمان تزریق واکسن می باشد چون اکثر قریب به اتفاق بیماران ما با فاصله اندکی بعد از شروع دیالیز تحت واکسیناسیون قرار گرفته بودند. از ۶۰ بیمار دیالیزی که علیرغم تزریق ۳ نوبت واکسن آنتی بادی منفی داشته گروهی که تحت تزریق داخل جلدی واکسن با دوز ۲۰ میکروگرم قرار گرفته ۶۳ درصد پس از ۲ ماه آنتی بادی مثبت شدند در حالیکه گروهی که تحت تزریق عضلانی با دوز ۴۰ میکروگرم قرار گرفتند فقط ۴۶ درصد پس از گذشت ۲ ماه آنتی بادی مثبت شدند و این اختلاف از نظر آماری معنی دار می باشد. در مطالعه انجام شده توسط Fabrizi و همکاران در بیمارانی که تحت واکسیناسیون عضلانی قرار گرفته بودند نتایجی مشابه با نتایج ما بدست آمده است ولی تعداد بیشتری از بیماران با واکسیناسیون داخل جلدی در مقایسه با مطالعه ما پاسخ ایمنی مناسب داشته اند (۱۱). همچنین در مطالعه Maria do carmo مشابه نتایج مطالعه ما تزریق داخل جلدی باعث پاسخ ایمنی بهتری شده است (۱۲). با توجه به مسائل ذکر شده بنظر می رسد که لازم است پروتکل کشوری واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران دیالیزی از ۳ بار به ۴ بار تزریق (ماه های ۰-۱-۳-۶) با دوز دو برابر تغییر یابد. بیماران حداقل هر ۱۲ ماه یکبار از نظر HBSAb بررسی شده و در صورت افت سطح آنتی بادی به زیر ۱۰ mIU/ml یک دوز بوستر بصورت داخل جلدی و با میزان ۲۰ میکروگرم تزریق شود. با توجه به اینکه ایمنی زائی تزریق داخل

کوتاه مدت بعد از یکسال حفظ شود می توان روش تزریق داخل جلدی واکسن در ساعد با دوز ۲۰ میکروگرم را بعنوان روش مؤثرتر جایگزین روش تزریق عضلانی نمود.

جلدی واکسن در مطالعه ما پس از ۲ ماه مورد ارزیابی قرار گرفته است لازم است این گروه از بیماران طی ماههای بعدی ترجیحاً تا یکسال از نظر سطح آنتی بادی سرم مورد ارزیابی قرار گرفته و در صورتیکه همین نتایج

منابع

- 1-William S, Robinosn H. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchil Living Stone; 2000. 1652-85.
- 2-Rodby RA, Trenhohme GM. Vaccination of the dialysis patient. Semin Dial 1991; 4: 102-4.
- 3-Dacko C, Holley JL. The influence of nutritional status, dialysis adequacy and residual function on the response to hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. Adv Perit Dial 1996 ; 12 : 315-9.
- 4-Schulamn G, Himmelfarb J. Hemodialysis, Brenner BM. The kidney. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004. 2563-2615.
- 5-Marangi Al, Giordano R, Montanaro A. Hepatitis B virus infection in chronic uremia. Am J Kidney Dis 1994; 23: 539-41.
- 6-Peces R, de-la-Torre M, Alcazar R, Urria Jm. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccin in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997; 29: 239-45
- 7-Nvaro TF, Tervel JI, Moteos MI, Marcen R, Drtuno J. Antibody level after hapatitis B vaccination in hemodialysis patients: Influence of Hepatitis C virus. Am J Nephrol 1996; 16: 957.
- 8-Pasco MT, Bartholomew WR, Beam TR, Amsterdam D, Cunningham EE. Longterm evaluation of the hepatitis B vaccin in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 4: 326-31.
- 9-Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE Hepatitis B vaccin in patients receiving hemodialysis: Immunogenicity and efficacy. N England J Med 1984; 311: 496-500.
- 10-Lentino JR, Leehey DJ. Infections. In, Daugirdas JT. Hand book of dialysis. 3th ed. Philadelphia: Willams and Wilkins; 2001. 495-519.
- 11-Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti N, Locatelli F. Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in nonresponsive chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1204-11
- 12-Maria do carmo M, Jose luis B, Ana Maria B. Intradermal vaccination of adults with three low doses (2µg) of recombinant hepatitis B vaccine. Mern Inst Oswaldo Cruz 2003; 98 (8): 1109-13.