

فصلنامه بیماری‌های عفونی و گرمسیری وابسته به انجمن متخصصین بیماری‌های عفونی و گرمسیری
سال یازدهم، شماره ۳۲، صفحات ۷ تا ۱۲، بهار ۱۳۸۵

فاکتورهای موثر در پاسخ گوی بیماران همودیالیزی به واکسن هپاتیت B

دکتر امیتیس رضانی^{۱*}، دکتر علی اسلامی فر^۲، دکتر فرخ‌لقا احمدی^۳، دکتر عفت رزاقی^۴، دکتر سیما مازیار^۵، دکتر ابراهیم کلانتر^۶، دکتر لطیف گچکار^۵
دکتر عارف امیرخانی^۷، دکتر محبوب حضرتی^۷، زهرا دلجو^۸، ژاله تائب^۹، دکتر مینو محرز^{۱۰}، دکتر مهرداد حقیقی^{۱۱}، دکتر علی اکبرولایتی^{۱۲}

۱. متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران
۲. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران
۳. فوق تخصص کلیه، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴. دکترای علوم آزمایشگاه، دانشیار انستیتو پاستور ایران
۵. متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشیار مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۶. اپیدمیولوژیست، استادیار دانشگاه ایران
۷. پزشک عمومی، استادیار انستیتو پاستور ایران
۸. کارشناس آزمایشگاه، انستیتو پاستور ایران
۹. کارشناس ارشد بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران
۱۰. متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور
۱۱. دستیار گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۱۲. فوق تخصص عفونی کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشور

* آدرس برای مکاتبه: تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، تلفن: ۶۶۹۶۸۸۵۲، iiccom@iiccom.com

دریافت مقاله: مهر هشتاد و چهار پذیرش برای چاپ: اسفند هشتاد و چهار

چکیده

سابقه و هدف: بیماران همودیالیزی در افزایش خطر ابتلا به ویروس هپاتیت B می‌باشند و واکسن هپاتیت B در آنها توصیه می‌شود. با این حال میزان پاسخ به واکسن در همودیالیزی‌ها پایین بوده و از ۵۰ تا ۸۰٪ متغیر می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین فاکتورهای موثر در پاسخ به واکسن هپاتیت B در بیماران همودیالیزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه در ۳ مرکز دیالیز شهر تهران از بهمن ۱۳۸۳ لغایت شهریور ۱۳۸۴ صورت گرفته است. واکسن هپاتیت B به ۵۴ بیمار همودیالیزی که از نظر آنتی بادی و آنتی ژن هپاتیت B منفی بودند و تاکنون واکسن هپاتیت B را دریافت نکرده بودند در ۴ دوز ۴۰ میکروگرمی در ماه‌های ۰، ۱، ۲، ۶، ۱۰، ۱۲ تجویز شد و تیتراژ Anti-HBsAb آنها به روش الیزا ۱-۲ ماه بعد از آخرین دوز واکسن اندازه‌گیری گردید. بیماران بر حسب سطح آنتی بادی به ۳ گروه فاقد پاسخ (سطح آنتی بادی کمتر از ۱۰ واحد بین المللی در میلی لیتر)، پاسخ ضعیف (سطح آنتی بادی بین ۱۰ تا ۱۰۰ واحد بین المللی در میلی لیتر) و پاسخ قوی (سطح آنتی بادی برابر یا بیش از ۱۰۰ واحد بین المللی در میلی لیتر) تقسیم بندی شدند. سپس تست‌های آزمایشگاهی شامل پاراتیروئید هورمون، البومین، قند خون ناشتا، CRP کیفی، C4، C3 در آنان اندازه‌گیری شد. HLA کلاس I، II نیز با تکنیک *microlymphocytotoxicity* در بیماران تعیین شد.

یافته‌ها: ۵۴ بیمار (۲۸ مرد و ۲۶ زن) دارای میانگین سنی 56 ± 17 سال (حد اقل ۲۰ و حداکثر ۸۵ سال)، مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۹ نفر سابقه ابتلا به دیابت را داشته و ۵۲ نفر فاقد آنتی بادی بر علیه هپاتیت C بودند. میانگین مدت دیالیز بیماران $37/3 \pm 33/5$ ماه بود. متوسط سطح HBsAb در ۵۴ بیمار ۱/۵ ماه بعد از تکمیل دوره واکسیناسیون $223/7 \pm 271/6$ واحد بین المللی در میلی لیتر بود. ۷، ۱۵ و

۳۲ بیمار به ترتیب در گروه بدون پاسخ، دارای پاسخ ضعیف و پاسخ قوی قرار گرفتند. با استفاده از آزمون کرواسکال والیس اختلاف معنی دار آماری بین مقادیر اندازه گیری شده آلبومین، هموگلوبین، تری گلیسرید، پاراتیروئید هورمون، کلسترول، قند ناشتای خون، CRP، C3، C4 در سه گروه یافت نشد. هم چنین بین سه گروه از نظر سابقه ابتلا به دیابت، داشتن AntiHCV، جنس، نژاد، اعتیاد به سیگار اختلاف معنی دار آماری دیده نشد. توزیع بیماران مورد مطالعه بر اساس نوع HLA آنان نیز مشخص گردید.

نتیجه گیری: با اینکه مطالعات متعدد تاثیر بعضی عوامل را در پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B نشان داده است و ذکر می شود که پاسخ به واکسن هپاتیت B از یک مدل چند عاملی تبعیت می کند ولی مطالعه ما تاثیر بسیاری از این عوامل را تایید نکرد

واژگان کلیدی: واکسن هپاتیت B، HLA، دیابت ملیتوس، عفونت هپاتیت C، کمپلمان

مقدمه

موثر (inefficient) ضعیف تر است. به هر حال هنوز تناقضات در مطالعات مختلف وجود دارد (۱۰). بدین جهت ما بر آن شدیم تا فاکتورهای موثر در پاسخ به واکسن هپاتیت B را در بیماران همودیالیزی ۳ مرکز دیالیز شهر تهران تعیین نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه در ۳ مرکز دیالیز شهر تهران شامل بیمارستان امام خمینی، بیمارستان امیر اعلم و بیمارستان سینا از بهمن ۱۳۸۳ لغایت شهریور ۱۳۸۴ صورت گرفته است. بعد از اخذ رضایت نامه واکسن هپاتیت B (Heberbiovac cuba) به بیماران همودیالیزی که از نظر آنتی بادی و آنتی ژن هپاتیت B منفی بوده و تاکنون واکسن هپاتیت B را دریافت نکرده بودند در ۴ دوز ۴۰ میکروگرمی در ماه های صفر، یک، دو و شش به صورت تزریق داخل عضله دلتوئید تزریق شد. یک تا دو ماه بعد از آخرین تزریق تیتر HBsAb به روش الیزا با کیت تجاری (Hepanostica Biomerieux Netherland) اندازه گیری شد. بیماران بر حسب سطح آنتی بادی به ۳ گروه فاقد پاسخ (سطح آنتی بادی کمتر از ۱۰ واحد بین المللی در میلی لیتر)، پاسخ ضعیف (سطح آنتی بادی بین ۱۰ تا ۱۰۰ واحد بین المللی در میلی لیتر) و پاسخ قوی (سطح آنتی بادی برابر یا بیش از ۱۰۰ واحد بین المللی در میلی لیتر) تقسیم بندی شدند.

بیماران همودیالیزی در خطر اکتساب عفونت هپاتیت B هستند. تزریق خون، الودگی وسائل و تجهیزات دیالیز و منابع محیطی همگی در انتقال عفونت به آنها نقش دارند (۱). امروزه طبق توصیه CDC، تجویز واکسن هپاتیت B به بیماران همودیالیزی اجباری است. میزان پاسخ به واکسن در این بیماران پایین و از ۵۰ تا ۸۰٪ متغیر می باشد (۲). استراتژی های متعددی برای تجویز واکسن پیشنهاد شده تا میزان پاسخ گویی را در بیماران افزایش دهند. از آن جمله افزودن یک دوز اضافی واکسن (۴ دوز) یا دو برابر کردن دوز واکسن (به ۴۰ میکروگرم) می باشد (۳). با بکارگیری روش فوق میزان seroconversion بعد از تجویز واکسن به ۸۰٪ نیز رسیده است (۴). به نظر می رسد عوامل متعددی در میزان پاسخ گویی بیماران به واکسن نقش داشته باشند که بعضی از آنها ارثی و بعضی دیگر اکتسابی هستند. سن بالا، تغذیه نامناسب، عفونت همزمان با ویروس هپاتیت C و حضور هاپلوتایپ های HLA خاص با میزان پاسخ پایین تر واکسن مرتبط هستند (۵-۷). HLA DRB10301 با عدم پاسخ به واکسن در جمعیت طبیعی مرتبط می باشد (۸). Peces فراوانی بیشتری از HLA DR3, DR7, DQ2 را در گروه بیماران همودیالیزی بدون پاسخ به واکسن (non responder) در مقایسه با گروه دارای پاسخ (responder) نشان داد (۹). عوامل دیگری مانند دیابت ملیتوس و کیفیت دیالیز بیماران نیز ممکن است بر روی پاسخ به واکسن موثر باشند. بعضی بررسی ها نشان داده اند که میزان پاسخ واکسن در افراد مسن و دارای دیالیز غیر

جدول ۱- توزیع بیماران همودیالیزی بر اساس پاسخ به واکسن هیپاتیت B و عوامل اندازه‌گیری شده آنان

بدون پاسخ (۷ نفر)	با پاسخ ضعیف (۱۵ نفر)	با پاسخ قوی (۳۲ نفر)	
۴/۳۹±۰/۴۲	۴/۳۶±۰/۴۱	۴/۲۸±۰/۴	البومین
۹/۵±۱/۷	۹/۷±۱/۲	۹/۷±۱/۷	هموگلوبین
۱۵۲/۸±۱۰/۷/۱	۲۰۰/۱±۲۱۹/۳	۲۴۰/۳±۳۹۵/۵	پاراتیروئیدهورمون
۱۱/۲±۱۷/۵	۵/۸±۵/۷	۷/۸±۹/۶	CRP
۱۳۳±۹۴/۱	۹۵/۷±۱۹/۷	۱۱۴±۵۸/۰۵	FBS
۱۴۱/۷±۴۱/۳	۱۳۹/۶±۳۵/۵	۱۴۶/۳±۴۲/۳	کلسترول
۱۵۲/۸±۱۰/۵/۳	۱۶۶/۳±۷۷/۹	۱۴۰±۶۸/۶	تری گلیسرید
۱۰/۷/۶±۳۹/۶	۱۱۵/۶±۲۸/۷	۱۱۰/۱±۲۶/۵	C3
۳۱/۹±۱۴/۹	۳۳/۱±۱۱/۲	۳۵/۹±۱۵/۱	C4
۶۳/۲±۹/۴	۷۰/۳±۱۰/۵	۶۰/۸±۱۳/۹	وزن به کیلوگرم
۱۵/۶±۱۳/۵	۲۸/۱±۲۹/۱	۳۳/۵±۳۷/۳	دوره دیالیز به ماه
۱/۱±۰/۲	۱/۱±۰/۲	۱/۳±۰/۳	کفایت دیالیز به KT/V
۵۱/۳±۱۵/۱	۵۹/۹±۷/۹	۵۴/۶±۱۹/۲	سن

جدول ۲- توزیع بیماران همودیالیزی بر اساس پاسخ به واکسن هیپاتیت B و نوع HLA شایع آنان

بدون پاسخ	دارای پاسخ	گروه‌ها
		نوع HLA
۱	۹	HLA.A1
۲	۷	HLA.A2
۱	۱	HLA.B7
۱	۱۰	HLA.B8
۱	۲	HLA.B12
۱	۳	HLA.B17
۱	۴	HLA.DR1
۱	۶	HLA.DR2
۱	۵	HLA.DR7
۱	۸	HLA.DR52
۱	۱۰	HLA.DR53

مقدار پاراتیروئید هورمون، آلبومین، قند خون ناشتا، C3، C4، تری گلیسرید، CRP، کلسترول و هموگلوبین اندازه‌گیری شد و وضعیت بیماران از نظر آنتی‌بادی ضد هیپاتیت C مشخص گردید. با جدا کردن سلول‌های منونوکلئری از خون محیطی هپارینیزه شده HLA کلاس‌های I و II با استفاده از روش micro-lymphocytotoxicity و کیت Bio test Germany تعیین شد. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS Ver 11.5 و آزمون‌های مربع کای، Kruskal Wallis با قبول مرز معنی داری روی $p < 0/05$ تجزیه و تحلیل شد. مسایل اخلاقی طرح تحقیقاتی مربوط به این مقاله توسط کمیته اخلاق انستیتو پاستور ایران بررسی و تأیید شده است.

یافته‌ها

۵۴ بیمار (۲۸ مرد و ۲۶ زن) دارای میانگین سنی 56 ± 17 سال (حداقل ۲۰ و حداکثر ۸۵ سال)، میانگین وزن $63/5 \pm 12/9$ کیلوگرم مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۲ نفر آنان ایرانی بوده، ۶ نفر عادت به کشیدن سیگار داشته، ۱۹ نفر سابقه ابتلا به دیابت را داشته و ۵۲ نفر فاقد آنتی‌بادی بر علیه هیپاتیت C بودند. میانگین مدت دیالیز بیماران $37/3 \pm 33/5$ ماه با برنامه ۳ بار در هفته هر بار به مدت ۴ ساعت و با جریان خون ۳۰۰ میلی لیتر در دقیقه بود. میانگین کفایت (efficiency) دیالیز در بیماران مورد مطالعه $KT/V 0/29 \pm 1/21$ محاسبه شد. متوسط سطح HBsAb در ۵۴ بیمار $271/6 \pm 323/7$ ماه بعد از تکمیل دوره واکسیناسیون واحد بین المللی در میلی لیتر بود. ۷، ۱۵ و ۳۲ بیمار به ترتیب در گروه بدون پاسخ، دارای پاسخ ضعیف و پاسخ قوی قرار گرفتند. توزیع بیماران بر اساس پاسخ به آخرین دوز واکسن و مقادیر آلبومین، هموگلوبین، تری گلیسرید، پاراتیروئید هورمون، کلسترول، قند ناشتای خون، CRP، C3، C4، وزن، دوره دیالیز، کفایت دیالیز و سن در جدول ۱ نشان داده شده است. با استفاده از آزمون کرواسکال والیس اختلاف معنی دار آماری بین مقادیر اندازه‌گیری شده در سه گروه یافت نشد.

۴۷ نفر (۸۷٪) دارای پاسخ (برابر یا بیش از ۱۰ واحد) هستند. توزیع بیماران مورد مطالعه بر اساس تقسیم‌بندی بالا و نوع HLA مشخص شده در آنان در جدول ۲ و ۳ نشان داده شده است.

بحث

پاسخ ضعیف بیماران همودیالیزی به واکسن هپاتیت B پزشکان را درصدد ساخته تا روشهایی را برای افزایش پاسخ واکسن در نظر بگیرند. از جمله این اقدامات افزایش دوز واکسن و دفعات تجویز واکسن می باشد. بطوریکه Sezer میزان پاسخ ۸۰٪ و Peces ۷۰/۵٪ را با روش فوق گزارش کرد (۱۱). با همه تدابیر فوق هنوز پاسخ به واکسن در بیماران همودیالیزی پایین تر از افراد طبیعی است. ما در مطالعه خود با برنامه افزایش دوز و دفعات تجویز واکسن میزان پاسخ گویی (Seroconversion) ۸۷٪ را بعد از تکمیل واکسیناسیون گزارش کردیم که بیشتر از مطالعات قبلی در این زمینه است.

مطالعات انجام شده در نقاط جغرافیایی مختلف نتایج متفاوتی را در زمینه فاکتورهای موثر در پاسخ واکسن توصیف کرده است. بررسی ما نشان داد هیچ یک از تست های آزمایشگاهی آلبومین، هموگلوبین، CRP، FBS، C3، C4، PTH، کلسترل، تری گلیسیرید دارای رابطه معنی داری با پاسخ به واکسن هپاتیت B نمی باشند. در حالیکه بعضی مطالعات افزایش سن و سطح پایین آلبومین را با پاسخ ضعیف واکسن مرتبط دانسته اند که با یافته های ما تطبیق نمی کند (۴، ۱۲، ۹). زیرا در مطالعه ما میانگین سن بیماران در گروه پاسخ دهنده به واکسن و گروه بدون پاسخ تقریباً یکسان بود. در بررسی urbanowicznv بین سن، جنس، عفونت HCV و کاهش پاسخ به واکسن رابطه معنی داری مشاهده نشد (۱۳). در حالیکه Navarro اهمیت عفونت HCV همزمان را در کاهش پاسخ گویی واکسن توصیف کرد (۹). در بررسی ما با توجه به تعداد کم بیماران HCV مثبت (۲ نفر) عدم وجود رابطه معنی داری قابل توجهی می باشد. Kovacic نیز تاثیر دیالیز غیر موثر inefficient را در کاهش پاسخ واکسن هپاتیت B نشان داد که با مطالعه ما تطابقی ندارد (۱۲).

جدول ۳- توزیع بیماران همودیالیزی دارای پاسخ به

واکسن هپاتیت B بر اساس نوع HLA آنان

تعداد به نفر	HLA
۶	HLA.A3
۵	HLA.A9
۵	HLA.A10
۶	HLA.A11
۱	HLA.A33
۲	HLA.A24
۲	HLA.A28
۱۱	HLA.B5
۱	HLA.B13
۳	HLA.B14
۳	HLA.B18
۶	HLA.B21
۶	HLA.B35
۲	HLA.B22
۲	HLA.CW1
۴	HLA.CW3
۱۳	HLA.CW4
۲	HLA.CW5
۹	HLA.DR3
۱۲	HLA.DR4
۶	HLA.DR5
۲	HLA.DR11
۷	HLA.DR15
۱	HLA.DR12
۱	HLA.DR14
۱	HLA.DR51
۱	HLA.DR8
۱۵	HLA.DQ1
۲۰	HLA.DQ3
۱	HLA.DQ5
۱	HLA.DR12
۱	HLA.DR14
۱	HLA.DR51
۱	HLA.DR8
۱۵	HLA.DQ1
۲۰	HLA.DQ3
۱	HLA.DQ5

در گروه های بدون پاسخ، پاسخ ضعیف و پاسخ قوی به واکسن به ترتیب ۲، ۷ و ۱۰ نفر سابقه ابتلا به دیابت داشته، ۵، ۸ و ۱۵ نفر مرد بوده، ۶، ۱۵ و ۳۱ نفر ایرانی بوده، ۲، ۳ و یک نفر عادت به کشیدت سیگار داشت. در هر کدام از گروه های با پاسخ ضعیف و قوی یک نفر دارای آنتی بادی بر علیه هپاتیت C بود. با استفاده از آزمون مربع کای مشخص شد که بین سه گروه بالا از نظر شاخص های فوق اختلاف معنی دار آماری وجود ندارد. با ادغام دو گروه دارای پاسخ ضعیف و قوی در یک گروه (بیماران دارای پاسخ به واکسن دوز چهارم) مشخص شد که از ۵۴ بیمار ۷ نفر فاقد پاسخ (تیترا آنتی بادی کمتر از ۱۰ واحد) و

به واکسن نقش داشته باشند. در مطالعه ما با توجه به اینکه میزان پاسخ گویی به واکسن ۸۷٪ بود اغلب افرادی که تعیین HLA شده بودند در گروه پاسخ دهنده قرار گرفتند. با این وجود ما نیز فراوانی HLA های خاصی را در گروه پاسخ دهنده ملاحظه کردیم (جدول ۳).

گرچه اغلب مطالعات قبلی ذکر کرده اند پاسخ به واکسن هپاتیت B چند علتی است و فاکتورهای موثر در پاسخ واکسن به عوامل متعددی وابسته است که در نژادهای مختلف متغیر می باشند. مطالعه ما نقش بسیاری از آنها را تایید نکرد. با این وجود ممکن است عوامل دیگری که در این مطالعه بررسی نگردیده بر روی پاسخ دهی به واکسن نقش داشته باشند. اهمیت تعیین عوامل فوق از این جهت است که طبعاً با توجه به آنها می توان افراد بدون پاسخ یا پاسخ ضعیف را قبل از شروع واکسیناسیون تعیین کرد تا شاید با اصلاح بعضی عوامل و تغییر آنها و افزودن adjuvant مانند اریتروپویتین بتوان پاسخ بهتر و تیترا بالاتری بعد از تجویز واکسن بدست آورد. همچنین ما میزان پاسخ به واکسن ۸۷٪ را با ۴ دوز ۴۰ میکروگرم واکسن HBV نشان دادیم که نسبت به مطالعات قبلی رقم بالاتری است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از انستیتو پاستور ایران به جهت حمایت مالی طرح فوق قدردانی می نمایند

از دیگر فاکتورهای موثر بر پاسخ واکسن هپاتیت B، دیابت ملیتوس می باشد. تاثیر دیابت در کاهش پاسخ واکسن در مطالعه Andrew I.chin نشان داده شد ولی بعضی مطالعات این ارتباط را رد کرده است (۲). بیماران دیابتی به علت میزان پایین تر عملکرد سلول T و پرزانتاسیون انتی ژن انتظار می رود اختلال سیستم ایمنی داشته و پاسخ ضعیف تری به واکسن نشان دهند در مطالعه ما نیز دیابت در (۱۷ نفر) ۳۰/۹٪ بیماران مشاهده گردید ولی با پاسخ گویی به واکسن مرتبط نبود.

نقش کمپلمان ها در پاسخ گویی بهتر به واکسیناسیون HBV توسط Stachowski, de sivetre و Hatae نشان داده شده است (۱۴) که با مطالعه حاضر تطابقی ندارد.

آنتی ژن های HLA در گروه های نژادی مختلف متفاوت هستند و با پاسخ واکسن مرتبط می باشند (۱۵). بعضی مطالعات حضور DR3، DR7، DR2، HLA را با کاهش پاسخ به واکسن مرتبط دانسته اند. Desousa Junior، DR3، DR7 و DR2 HLA را با عدم پاسخ به واکسن مرتبط دانسته (۱۶) و Stachowhi، HLA A1، B8، DR3، DR2 را تنها در گروه همودیالیزی nonresponder ملاحظه کرده است (۱۵).

Ozdemir، HLA A3 را به عنوان پیش گویی کننده ژنتیکی در افراد responder معرفی کرده است (۱۷). بهرحال با توجه به اینکه پاسخگویی به واکسن در نژادهای مختلف قفقازی آسیایی، اروپایی متفاوت است انتظار می رود HLA های خاصی در پاسخ

REFERENCES

- 1- Brown J, Peters V: improved hepatitis B vaccination rates in ESRD patients in California. *Adv Ren Replac Ther* 7:s95-s99, 2000
- 2- Andrew I.Chin. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: Baseline patient characteristics. *Hemodial Int.* 2003; 7(4):296-303
- 3- Charest AF, McDougall J, Goldstein MB: A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 36:976-982, 2000
- 4- Sezer S, Ozdemir F.N, Guz G, Arat Z, Colak T, Sengul S...Factors influencing response to hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. *Transplantation proceedings* 2000;32:607-608

- 5- Fernandez E, Betriu MA, Gomrez R, Montoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in hemodialysis patients: Influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*.1996; 11(8):1559-1563
- 6- Paynter HE, Clarke J, McArley A, Williams AJ. Hepatitis B vaccination. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(3):623-624
- 7- McDermott AB, Zuckerman JN, Sabin CA, Marsh SG, Madrigal JA. Contribution of human leukocyte antigens to the antibody response to hepatitis B vaccination. *Tissue Antigens*.1997; 50(1):8-14
- 8-ouri-Aria KT, Magrin S, Alexander GJM. Abnormal T-cell activation in chronic hepatitis B infection: a consequence of monocyte dysfunction? *Immunology* 1988; 64:733-8
- 9- Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuno J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*.1994; 41:113-116
- 10- Godkin A, Davenport M, Hill AV. Molecular analysis of HLA class II associations with hepatitis B virus clearance and vaccine nonresponsiveness. *Hepatology*.2005June; 41(6):1383-90
- 11- Peces R, de laTorre M, Alkazar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29(2):239-245
- 12- Kovacic V, Saint M, Vukman V. Does efficient haemodialysis improve the response to hepatitis B virus vaccination? *Lijec Vjesn*.2004 May-June: 126(5-6):133-7
- 13- Urbanowicz W. Efficacy of prophylactic vaccination against hepatitis B virus infection viruses in hemodialyzed patients. *Przegl Epidemiol*. 2000; 54(3-4):343-50
- 14- Kacprzak-Bergman I and Nowakowska B. Influence of genetic factors on the susceptibility to HBV infection, its clinical pictures, and responsiveness to HBV vaccination. *Arch Immunol Ther Exp*.2005; 53:139-142
- 15- Stachowski J, Kramer J, Fust G, Maciejewski J, Baldamus CA, Petranzi GG. Relationship between the reactivity to hepatitis B virus vaccination and the frequency of MHC class I, II and III alleles in hemodialysis patients. *Scand J Immunol*.1995 July; 42(1):60-5
- 16- De Sousa Junior JX, de Monte Neto JT, de Castro JA, de Andrade HM, do Monte SJ. Association of humans leucocitary antigens with humoral nonresponsive to hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Rev Soc Bras Med Trop*.2004Jan-Feb; 37(1):15-7
- 17- Ozdemir FN, Micozkadioglu H, Arat Z, Turan M, Gulmus S, Haberal M. The importance of A3 allele in response to hepatitis B vaccine in end stage renal disease patients. *Transplant Proc*.2004 Nov; 36(9):2615-7