

## پاسخ ایمنی به دوز استاندارد واکسن هپاتیت B در مبتلایان به عفونت HIV مراجعه کننده به مرکز مشاوره کرمانشاه در سال ۱۳۸۳

دکتر علیرضا جانبخش<sup>۱\*</sup>، دکتر سیاوش وزیری<sup>۱</sup>، دکتر بابک صیاد<sup>۱</sup>، دکتر ماندانا افشاریان<sup>۱</sup>، دکتر منصور رضایی<sup>۲</sup>  
دکتر هومن منتظری پور<sup>۳</sup>

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۲. دستیار گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۳. متخصص آمار زیستی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\* نشانی برای مکاتبه: کرمانشاه جاده کمربندی - بیمارستان سینا، تلفن: ۰۸۳۱۷۲۳۴۰۰۴ و ۰۸۳۱۷۲۳۴۰۰۶، a\_janbakhsh@yahoo.com  
دریافت مقاله: آذر هشتاد و چهار پذیرش برای چاپ: اردیبهشت هشتاد و پنج

### چکیده

**سابقه و هدف:** عفونت هم زمان با ویروس هپاتیت B در مبتلایان به عفونت HIV به واسطه راه های انتقال یکسان یکی از معضلات بهداشتی در این گروه از بیماران محسوب شده و پیشگیری از ابتلاء به این بیماری ها از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. به علت راههای مشترک انتقال ویروس HIV و هپاتیت B تمامی مبتلایان به HIV در معرض خطر کسب ویروس هپاتیت B قرار دارند. لذا واکسیناسیون هپاتیت B در این بیماران اهمیت زیادی دارد. بنابراین در این مطالعه عوامل مرتبط با پاسخدهی ایمنی در این افراد شناسایی و روشهای احتمالی در بهبود میزان آن بررسی شد.

**مواد و روشها:** در این مطالعه توصیفی- مقطعی، ۱۶۹ بیمار HIV مثبت مراجعه کننده به مرکز مشاوره بیماریهای رفتاری کرمانشاه که از نظر HBS-Ag و HBC-Ab منفی بودند تحت واکسیناسیون کامل هپاتیت B به صورت صفر، یک و شش ماه بادوز ۲۰ واحد و داخل عضله دلتوئید قرار گرفته و یک ماه پس از آخرین نوبت واکسن تیتر HBS-Ab آنها سنجیده شد. تیتر بالای  $10 \mu\text{IU/ml}$  به عنوان پاسخ ایمنی در نظر گرفته شد. سن، جنس، شمارش CD4، سابقه دریافت درمان آنتی رتروویرال، هپاتیت C همراه و اعتیاد تزریقی در فرم اطلاعاتی ثبت گردید و با استفاده از آزمون مربع کای (با حدود اطمینان ۹۵٪) مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** در ۱۶۹ بیمار مورد بررسی پاسخ ایمنی ۵۲/۷٪، در آقایان ۵۱/۹٪ و در خانمها ۶۶/۷٪، برآورد شد (NS). پاسخ ایمنی در بیماران با CD4 بالای ۵۰۰، ۵۴/۳٪، و در CD4 بین ۲۰۰-۴۹۹، ۴۴/۳٪ و در CD4 زیر ۲۰۰، ۴۵/۵٪ مثبت بود ( $P < ۰/۰۳۹$ ). در بیماران تحت درمان آنتی رتروویرال، ۸۱/۸٪ پاسخ ایمنی و در گروه بدون دریافت درمان ۵۰/۶٪ پاسخ ایمنی مثبت بود ( $P < ۰/۰۴۵$ ).

**نتیجه گیری:** در مطالعه ما میزان CD4 و سابقه دریافت درمان آنتی رتروویرال با میزان پاسخ دهی ایمنی رابطه معنی داری رانشان داد. ولی عوامل دیگر در پاسخ ایمنی نسبت به واکسن هپاتیت B تأثیر گذار نبودند. لذا واکسیناسیون به موقع در افرادی که CD4 بالا داشته یا در حین درمان آنتی رتروویرال هستند اهمیت دارد.

**واژگان کلیدی:** HIV، هپاتیت B، واکسیناسیون، کرمانشاه



## مقدمه

باتوجه به الگوی انتقال مشترک عفونت هپاتیت B و HIV، شامل ارتباط جنسی، تزریق فرآورده های خونی، اعتیاد تزریقی و انتقال مادر به فرزند، و شیوع بالای عفونت هپاتیت B در مبتلایان به HIV این بیماری به عنوان یک عفونت فرصت طلب در بیماران مبتلا به HIV اهمیت ویژه ای دارد. ناهنجاریهای کبدی در میان افراد آلوده به HIV شایع بوده و غالباً همراه با افزایش متوسط سطح تراس آمینازها و آلکالین فسفاتاز کبدی است. بیماری کبدی ممکن است به واسطه هپاتیت های ویروسی مزمن یا حاد، با ویروس هپاتیت C و B، به علت راه های مشترک انتقال آنها، نمای بیماری HIV را پیچیده سازد. تقریباً ۲۰٪ افراد آلوده به HIV که دچار عفونت حاد هپاتیت B میشوند، مبتلا به عفونت مزمن آن می گردند که با آنتی ژنمی HBsAg و تکثیر ویروسی فعال مشخص میشود. در حالی که این نسبت در افراد غیر HIV تنها ۵٪ است (۱). شیوع هپاتیت مزمن در این گروه در مطالعات دیگر ۷/۶٪ گزارش شده که نسبت به افراد سالم بالاتر است (۲). باتوجه به افزایش شیوع عفونت HIV در سطح جهان و پیامدهای آن از قبیل عفونتهای فرصت طلب، شناخت راه های انتقال و پیشگیری از عفونت ها از اهمیت ویژه ای برخوردار است. یکی از الگوی های اپیدمیولوژیک انتقال عفونت HIV انتقال به از طریق اعتیاد تزریقی است که در کشور ما روش غالب را تشکیل میدهد. این روش در اکتساب عفونت هپاتیت B نیز دخیل است. روشهای پیشگیری از کسب عفونت هپاتیت B شامل سالم سازی محیط، عدم مواجهه با عوامل خطر انتقال عفونت و از همه مهمتر واکسیناسیون افراد در معرض خطر (از جمله بیماران HIV) می شود. میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در سه دوز استاندارد صفر، یک و شش ماه در افراد سالم بیش از ۹۵٪ و در افراد بالای ۵۹ سال حدود ۵۰ درصد و همچنین در افراد HIV مثبت و بیماران دچار مشکلات کلیوی و سایر علل کاهش پاسخ سیستم ایمنی حدود ۷۰-۵۰٪ و در آنهایی که دچار مشکلات کبدی هستند به ۷۰-۶۰٪ میرسد (۱). در بررسی های صورت گرفته نشان داده شده که اعتیاد تزریقی خود یک عامل مستقل در کاهش میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B محسوب می شود (۳، ۲) همچنین هم زمانی عفونت هپاتیت C و HIV (۱، ۴، ۵) و پایین بودن شمارش CD4 (۱۰-۶) و الکلیسم (۲) و بالا بودن تعداد CD8، CD38 (۱۱) و بالا بودن viral load (۹) و همجنس بازی (۱۳، ۱۲) در این بیماران که

همگی با سطح ایمنی بیماران HIV رابطه دارند در میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B نقش مهمی دارند. لذا باتوجه به اهمیت موضوع و همچنین نبود بررسی در مورد میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در افراد مبتلا به HIV در کشور ایران این مطالعه جهت بررسی میزان پاسخ سرولوژیک واکسن هپاتیت B در افراد HIV مثبت که تحت پوشش مرکز مشاوره و بیماریهای رفتاری کرمانشاه بودند انجام گرفت.

## مواد و روش ها

این مطالعه به روش توصیفی- مقطعی در مرکز مشاوره بیماریهای رفتاری استان کرمانشاه در سال ۱۳۸۳ انجام گرفت و در طی آن تمامی افراد واجد شرایط (۱۶۹ نفر) وارد مطالعه شدند. شاخصهای ورود به مطالعه شامل اثبات عفونت HIV با انجام دو آزمایش ELISA و تست تکمیلی WESTERN BLOT و همچنین منفی بودن HBsAg و HbCAb (باروش ELISA) و شاخصهای خروج افراد از مطالعه شامل HbCAb و HBsAg مثبت، عدم رعایت دریافت سه نوبت واکسیناسیون در فاصله زمانی صفر، یک و شش ماه در نظر گرفته شد. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنس، روش انتقال عفونت HIV، سابقه اعتیاد تزریقی (شامل سابقه هرگونه تزریق مواد مخدر داخل رگ)، تعداد CD4 (اندازه گیری شده به روش فلئوسایتومتری) بود. هم زمانی عفونت با هپاتیت C با یک آزمایش Anti HcV مثبت باروش ELISA مورد ارزیابی قرار گرفت و سابقه دریافت درمان آنتی رتروویرال (شامل زیدودین به همراه لامیوویدین و ایندیناویر یا نلفیناویر) حداقل به مدت یکماه بود.

در مرحله اول نمونه گیری تعداد بیماران HIV مثبت مراجعه کننده به مرکز مشاوره شهر کرمانشاه که از نظر HBsAg و HbCAb منفی بودند، مشخص گردید و سپس در بیماران که واکسیناسیون هپاتیت B آنها به صورت صفر، یک و شش ماه صورت گرفته بود، تیتر HBSAb با کیت RADIM و با روش ELISA مورد سنجش قرار گرفت.

بیمارانی که در حین اجرای مراحل واکسیناسیون قرار داشتند تحت واکسیناسیون کامل قرار گرفته و افرادی که حداکثر یکماه پس از شروع مطالعه به آن مرکز ارجاع شده بودند نیز تحت واکسیناسیون کامل قرار گرفته و یک ماه پس از نوبت آخرین

۸۹ نفر (۵۲/۷٪) پاسخ ایمنولوژیک مثبت و ۸۰ نفر (۴۷/۳٪) پاسخ منفی به واکسن داشتند. از ۱۵۷ نفر مرد واکسینه شده، ۸۱ نفر (۵۱/۹٪) و از ۱۲ نفر زن ۸ نفر (۶۶/۷٪) پاسخ ایمنی مثبت داشتند (NS). میزان پاسخ ایمنی در گروه سنی ۲۰-۲۹ سال ۵۵/۶٪، ۳۰-۳۹ سال ۵۰/۶٪ و ۴۰-۴۹ سال ۵۳/۳٪ و بالای ۵۰ سال ۵۷/۱٪ بود. از ۷۰ بیمار با CD4 بالای ۵۰۰، ۴۵ نفر (۶۴/۳٪) و از ۸۸ بیمار با CD4 ۲۰۰-۴۹۹، ۳۹ نفر (۴۴/۳٪) و از ۱۱ بیمار با CD4 زیر ۲۰۰، ۵ نفر (۴۵/۵٪) پاسخ ایمنی مثبت داشتند ( $P < ۰/۰۳۹$ ). از ۱۱ نفر بیمار تحت درمان داروهای آنتی رتروویرال ۹ نفر (۸۱/۸٪) و از ۱۵۸ بیمار بدون سابقه درمان، ۸۰ نفر (۵۰/۶٪) دارای پاسخ ایمنی مثبت بودند ( $P < ۰/۰۴۵$ ). پاسخ ایمنی در ۵۱٪ از ۱۵۵ معتاد تزریقی و ۷۱/۴٪ از ۱۴ بیمار غیر معتاد دیده شد. از ۱۵۲ نفر مبتلا به عفونت هپاتیت C هم زمان ۵۱/۳٪ و از ۱۷ نفر بدون عفونت هپاتیت C هم زمان ۶۴/۷٪ دارای پاسخ ایمنی بودند (NS). (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع مبتلایان به عفونت HIV بر اساس شاخص های جمعیت شناختی و پاسخ به واکسن هپاتیت B. کرمانشاه ۱۳۸۳

P Value	عدم پاسخ ایمنی		پاسخ ایمنی			
	درصد	تعداد	درصد	تعداد (نفر)		
۰/۳۱۳	۴۸/۴	۷۶	۵۱/۹	۸۱	مذکر	جنس
	۳۳/۳	۴	۶۶/۷	۸	مؤنث	
۰/۹۵۳	۴۴/۴	۸	۵۵/۶	۱۰	۲۰-۲۹	سن
	۴۹/۴	۳۸	۵۰/۶	۳۹	۳۰-۳۹	
	۴۶/۷	۲۸	۵۳/۳	۳۲	۴۰-۴۹	
	۴۷/۳	۶	۵۷/۱	۸	بالای ۵۰	
۰/۱۴۲	۴۹	۷۶	۵۱	۷۹	دارد	اعتیاد تزریقی
	۲۸/۶	۴	۷۱/۴	۱۰	ندارد	
۰/۲۹۴	۴۸/۷	۷۴	۵۱/۳	۷۸	دارد	هپاتیت C همراه
	۳۵/۳	۶	۶۴/۷	۱۱	ندارد	
۰/۰۴۵	۱۸/۲	۲	۸۱/۸	۹	دارد	سابقه درمان آنتی رتروویرال
	۴۹/۴	۷۸	۵۰/۶	۸۰	ندارد	
۰/۰۳۹	۳۵/۷	۲۵	۵۴/۳	۴۵	بالای ۵۰۰	شمارش CD4

واکسن تیترا HBsAb آنها مورد سنجش قرار گرفت. تیترا بالای ۱۰ μIu/ml ایمن و مثبت در نظر گرفته شد. واکسن دریافتی این بیماران RECOMBIVAX ساخت کشور کوبا و روش تزریقی به صورت سه دوز استاندارد ۲۰ واحدی و داخل عضله دلتوئید بود. اطلاعات موجود در پرونده بیماران و همچنین میزان پاسخ دهی به واکسن در فرم اطلاعاتی ثبت گردید و نهایتاً داده های استخراج شده با نرم افزار SPSS و آزمون آماری مربع کای (با قبول سطح معنی داری روی  $P < ۰/۰۵$ ) تجزیه و تحلیل شد.

## یافته ها

۱۶۹ بیمار HIV مثبت مراجعه کننده به مرکز مشاوره کرمانشاه (۱۵۷ مرد و ۱۲ زن) با میانگین سنی ۳/۵ -/+ ۳۵/۴ سال بررسی شدند. مقدار CD4 ۷۰ نفر (۴۱/۴٪) بیشتر از ۵۰۰، ۸۸ نفر (۵۲/۱٪) بین ۲۰۰-۴۹۹ و ۱۱ نفر (۶/۵٪) کمتر از ۲۰۰ بود.

## بحث

برخی مطالعات انجام شده تاثیر واضحی را از نظر سن بر میزان ایمونیزاسیون نشان نداده اند (۱۶). از سوی دیگر برخی محققین دیگر سن را یکی از عوامل موثر بر میزان پاسخ دهی ایمنی ذکر کرده اند (۱، ۱۸). ولی مطالعه ما نشاندهنده تاثیر سن بر میزان پاسخدهی نبود که شاید بدلیل توزیع نامناسب گروههای سنی و یا دخالت فاکتورهای مداخله گر دیگر باشد که این موضوع نیاز به بررسی بیشتر دارد.

از نظر تاثیر شمارش CD4 بر پاسخ دهی در بعضی از مطالعات مؤید تاثیر این فاکتور نمی باشند (۱۶، ۲۱، ۲۰). هرچند که دریافته های ما در مورد میزان پاسخ دهی گروه با CD4 بیشتر از ۵۰۰ (یعنی ۳/۵۴٪) کاملاً تفاوت زیادی را با دو گروه دیگر نشان می داد که از نظر آماری معنی دار است ( $PV = ۰/۰۳۹$ ). نتایج بدست آمده با مطالعات دیگر همخوانی داشته (۱۰-۶) و همچنین با آمار Rey (۵۵٪) نیز همخوانی دارد. گرچه این میزان در گروه با CD4 بیشتر از ۵۰۰ نسبت به مطالعه فوق کمتر بوده است (۲۲).

راه شایع انتقال عفونت HIV در این مطالعه راه تزریقی بود و این مؤید راه انتقال غالب عفونت HIV در مرکز مشاوره کرمانشاه می باشد. تاثیر اعتیاد تزریقی بر میزان پاسخ دهی از نظر آماری معنی دار نبود. هرچند که برخی مطالعات نشان داده اند که اعتیاد تزریقی میتواند اثر واکسن هپاتیت B را کاهش دهد (۳، ۲). شاید تفاوت نتیجه بدست آمده با سایر مطالعات به علت دراکثریت بودن افراد معتاد تزریقی (۷/۹۱٪) در مطالعه ما باشد که سایر راههای انتقال را تحت تاثیر قرار داده و به علت کم بودن موارد راههای دیگر انتقال در بیماران ما به صراحت نمی توان در این مورد قضاوت نمود.

در بررسی صورت گرفته در خصوص تاثیر درمان آنتی رتروویرال در پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B، نتایج بدست آمده یعنی میزان ۸۱/۸٪ در گروه تحت درمان و با ۵۰/۶٪ در گروه بدون سابقه درمان کاملاً تفاوت معنی دار را در دو گروه نشان میدهد که تصور می شود در نتیجه بهبود سطح ایمنی افراد تحت درمان باشد که با مطالعه Kellerman همخوانی دارد (۲). بنابراین ضرورت واکسیناسیون و بدست آوردن پاسخ مناسب در افراد HIV مثبتی که در مراحل ابتدایی بیماری می باشند (یعنی زمانی که کاهش CD4 محسوس نیست و یا در حین درمان آنتی رتروویرال)، حائز اهمیت است.

نتیجه گیری: با بهبود نظام بیماریابی چه بصورت اختیاری و یا اجباری و عدم محدود کردن آن به گروه های خاص مانند معتادان

در این مطالعه میزان پاسخ ایمنی به واکسن هپاتیت B در افراد مبتلا به عفونت HIV ۵۲/۷٪ بود. در برخی مطالعات این میزان بسیار پایین (۲۳/۸٪) و یکی از معیارهای پیش آگهی بد معرفی شده است (۱۰). میزان پاسخ افراد همجنس باز صفر (۱۲) و در کودکان ۷۷/۸٪ گزارش شده است (۱۴). یافته های مطالعه ما با نتیجه بررسی های انجام شده توسط Iuin (۳)، Wilson، (۱۱) Simon، (۶) Fonseca، (۹) Oldakowska، (۱۴) و Rey (۱۵)، به ترتیب با میزان پاسخدهی ۷۸٪، ۴۱/۱٪، ۳۴٪، ۵۹٪، ۷۷/۸٪، ۵۵٪، همخوانی دارد. Fonseca و همکاران نشان داده اند که عواملی مانند دو برابر کردن دوز استاندارد واکسن میتواند پاسخ ایمنی را به ویژه در افرادی که تعداد CD 4 بیشتر از ۳۵۰ در میلیتر مکعب یا عیار ویروسی کمتر از ۱۰۰۰۰ کپی در ml دارند از ۳۴٪ به ۴۷٪ (۹) و از ۴۲٪ به ۵۲٪ افزایش دهد (۸). همچنین برای افزایش اثربخشی واکسن استفاده از GM.CSF بمیزان ۲۰ mug (۱۶) و CPG7909 و LPR بعنوان آجوانت (۱۷) توصیه شده است.

میزان پاسخ ایمنی در مطالعه ما نسبت به مطالعه ای که روی کارکنان بهداشتی درمانی غیر مبتلا به عفونت HIV کرمانشاه در سال (۱۳۸۱) صورت گرفته بود (۱۸) کمتر بود که احتمالاً به اثر منفی عفونت HIV در پاسخ دهی ایمنی به واکسن هپاتیت B، دلالت دارد.

میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در زنان و مردان به ترتیب (۶۶/۷٪، ۵۱/۹٪) بود که از نظر آماری فاقد معناست لذا می توان گفت که جنسیت در پاسخ ایمنی نقشی ندارد. که این موضوع تأیید کننده مطالعات قبلی صورت گرفته می باشد (۱، ۱۶). ولی در مطالعه McMahan عیار HBsAg ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون در جنس مرد بیشتر از زن گزارش شده است (۱۹) و همچنین در مطالعه Overton پاسخ ایمنی در مردان بیشتر بوده است (۲۰). در مطالعه Wong میزان پاسخ در زنان بیشتر گزارش شده است (۲۱).

میزان پاسخ دهی در دو گروه مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت C و غیر مبتلایان از نظر آماری معنی دار نبود. لذا میتوان گفت که همزمانی هپاتیت C در میزان پاسخ دهی ایمونولوژی نقشی ندارد ولی نتایج برخی مطالعات نشان می دهد که ابتلا به هپاتیت C تاثیر واکسن هپاتیت B را کاهش می دهد (۵، ۱، ۴). شاید این تفاوت به علت این موضوع باشد که اکثر افراد HIV مورد بررسی ما از نظر هپاتیت C مثبت بودند (۸۹/۹٪) که نتیجه گیری نهایی رادچار اشکال ساخته است.

نواقصی مانند عدم پیگیری کامل و مستمر بیماران مورد بررسی و عدم رعایت فواصل صحیح واکسیناسیون این افراد هستیم. این موارد منجر به ایجاد محدودیت برای این مطالعه گردید، به نظر میرسد که با بهبود سیستم ارزیابی قویتری از سوی مراقبین بهداشتی می توان این نواقص را که تا حد زیادی قابل اصلاح است برطرف نمود.

### تشکر و قدر دانی

از زحمات پرسنل محترم مرکز مشاوره بیماریهای رفتاری استان کرمانشاه و بیمارستان سینا به ویژه خانم فاطمه پتمن که در تایپ این مقاله همکاری لازم را مبذول فرمودند تشکر و قدر دانی به عمل می آید.

تزیقی، میتوان در شناسایی سریعتر افراد مبتلا به HIV و در نتیجه واکسیناسیون به موقع آنها اقدام کرد. با افزایش سیستم اطلاع رسانی جمعی به تمامی اقشار جامعه و بهبود سطح آموزش و سواد افراد (چون یکی از موارد تشابه تمامی افراد مورد بررسی سطح پایین سواد میباشد) میتوان در کاهش عفونت HIV و بدنبال آن بیماریهای متعاقب آن قدم مهمی برداشت. با فراهم نمودن تسهیلاتی مانند در اختیار قراردادن سرنگهای یکبار مصرف به افراد معتاد تزریقی و همچنین وسایل مؤثر جلوگیری از بارداری در پیگیری از انتقال جنسی، از سرایت عفونت HIV و همچنین عفونت هپاتیت B جلوگیری نمود.

لازم به ذکر است که نقطه قوت و مثبت بررسی ما، واکسیناسیون تمامی افراد مبتلا به HIV مراجعه کننده به مرکز مشاوره کرمانشاه میباشد ولی در این سیستم به رغم بهبود سطح کیفی و کمی ارائه خدمات بهداشتی و درمانی به بیماران، هنوز شاهد

## REFERENCES

- 1- Williams . Robinson; Hepatite B virus ; HIV infections in :mandell Douglas and principles and practice of infectious Diseases , fifthed Churchill Livingstone , Philadelphia 2000, :1332-1500,1625-1685
- 2-Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL; Prevalence of chronic hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. J infect Dis.2003 Aug 15;188(4):571-7.Epub 2003
- 3- Lum PJ, Ochoa KC, Hahn JA,Page Shafer K, Evans JL, Moss AR : Hepatits B virus immunization among young Injection drug users in San Francisco, Calif: the UFO Study: Am j Public Health.2003 jun; 93(6):919-23
- 4-Slawomir Chlabicz,Tadeusz Wojciech Lapinski, Anna Grzeszczuk, Danuta Prokopowicz.four year follow up of hepatitis C patients vaccinated against hepatitis B viruse .World journal of Gastroenterology 11(12):1798-1801. March 28,2005
- 5-Gandhi RT ,Wurcel A, Lee H,McGovern B, Shopis J, Geary M, Sivamurthy R, Sax PE, Ukomadu C;Response to hepatits B Vaccine in HIV -1 Positive subjects who test positive for isolated anti body to hepatitis B core antigen : implications for hepatitis B vaccine strategies: J Infect dis,2005 may 1; 191(9);:1435-41
- 6-Simon Collins,;HBV vaccine, CD4 count and increasing response with double-dose: HIV Treatment Bulletin-vol.5,No.7, August/September 2004
- 7- PT Smith and others.Comparison of the efficacy of Hepatitis A and Hepatitis B vaccination in HIV patients.Abstract B3156 Program and Abstract of the 14<sup>th</sup> International AIDS Conference.July 7-12,2002.Barcelona,Spain.
- 8-M.Q.Fonseca, N.P. Cavalheiro, A.A. Barone,S.C.F. Musa,M.H. Lopes. Response to Recombinant Hepatitis B vaccine in HIV-Infected Patients Using Two Different Dose Regimens.11<sup>th</sup> International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease.Date: Sat,14 Jun 2003 07:52:14-0400.
- 9-Fonseca MO,Pang LW, de Paula Cavalheiro N, 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 Apr 22;23(22): 2902-8
- 10-Bruguera M, Cremades M,Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J; Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. J Clin Gastroenterol.1992 jan;14(1):27-30.
- 11-Wilson CM,Ellenberg LH,Sawyer MK; Belzer M,Crowley-Nowick PA,Puga A,Futterman DC, Peralta L:-Serologic response to Hepatits B vaccine in HIV infected and high risk HIV Uninfected adolescents

- in the REACH Cohort. Reaching for Excellence in Adolescents Care and Health. J Adolesc Health. 2001 Sep;29(3 Suppl):123-9
- 12-Hess G, Rossol S, Voth R, Cheatham-Speth D, Clemens R, Meyer zum , Buschenfelde KH; Active immunization of homosexual men using a recombinant hepatitis B vaccine. J Med Virol. 1989 Dec;29(4):229-31
- 13-Rogers AS, Lindsey JC, Futterman DC, Zimmer B, Abdalian SE, D'Angelo LJ. Serologic examination of hepatitis B infection and immunization in HIV-positive youth and associated risks. The pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 220 team. AIDS Patient Care STDS. 2000 Dec;14(12):651-7.
- 14-Oldakowska A, Marezynska M, Szezepanska-Putz M, Kowalik-Mikolajewska B : Effectiveness of vaccination against hepatitis B in HIV infected children , Przegł Epidmiol, 2004 ;58 Suppl 1 :129-33
- 15-Rey D, Krantz V, Partisani M , Schmitt Mp , Meyer P, Libbrecht E, Wendling MJ, Vetter D, Nicolle M, Kempf-Durepaire G, Lang JM: 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 Jan 18, 18(13) :1161-5
- 16-MG Sasaki and others. Efficacy of granulocyte-macrophage colony- stimulating factor(GM-CSF) as a vaccine adjuvant for hepatitis B viruse in patients with HIV infection; Vaccine 21(31):4545-4549. november 7, 2003.
- 17- JB Angel, CL Cooper, J Clinch, C D Young, A Chenier, K G Parato, M Lautru, H Davis, and D W Cameron : CpG 7909 Administered with Hepatitis B Vaccine to HIV- infected individuals induces Helper Cell Responses to Hepatitis B surface Antigen, but Not HIV Antigen; Vaccine Clinical Trials. 11<sup>th</sup> conference on retroviruses an opportunistic Infections. February 8-11, 2004
- ۱۸- جانبخش علیرضا: بررسی پاسخ ایمنی علیه واکسن هیپاتیت B در کارکنان مراکز بهداشتی - درمانی کرمانشاه در سال ۱۳۸۱ فصلنامه علمی پژوهشی بهبود سال هفتم شماره اول شماره پی در پی ۱۶ بهار ۱۳۸۲ صفحه ۴۸-۵۳
- 19-B J McMahon and others; Hepatitis B vaccination strongly protected against infection for at least 15 years in all age groups: Annals of internal medicine 142:333-341. March 2005.
- 20 -Overton ET, Sungkanupargh S, Seyfried W et al. Protective immunity after hepatitis B vaccination in HIV-infected person: Dose an undetectable HIV RNA level predict success?: int Conf AIDS. 2004 Jul 11-16; 15 Abstract No. MoPeB3284.
- 21-Wong EK, Bodsworth NJ , Slade MA, Mulhall BP, Donovan B: Response to hepatitis B Vaccination in primary care Setting, Influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. Int J STD AIDS. 1996 Nov-Dec; 7:490-494