

بررسی ارتباط میزان روى سرم و پاسخ ايمى هومورال به واكسیناسيون هپاتيت B در بيماران دياليزى

*دكتور نادر نوري ماجلان

چكيمد

مقدمه: كمبود روی سبب اختلالات ايمى و کاهش پاسخ ايمى به واكسيناسيون در بيماران دياليزى می شود . هدف اين مطالعه تعیین ارتباط بين روی سرم و پاسخ ايمى به واكسيناسيون هپاتيت B بود.

روش بررسی: اين تحقیق از نوع توصیفی و به روش مقطعی بود که بر روی ۹۵ بيمار دياليزى مزمن (۷۰ بيمار دياليزخونی و ۲۵ بيمار دياليز صفاقی) که بعد از واكسيناسيون عليه هپاتيت B در سه دوز انجام گرفت.

نتایج: چهار ماه بعد از آخرین دوز واكسيناسيون هپاتيت B (۳۶ بيمار (۳۶٪)) پاسخ ايمى مناسب داشتند و تيتر آنتى بادی هپاتيت (BHBsAb) بيشتر يا مساوی 10mU/mL بود و ۶۱ بيمار (۶۴٪) پاسخ ايمى مناسب نداشتند ($\text{HBsAb} < 10\text{mU/mL}$). ميانگين سطح سرمی روی در بيماران با سطح آنتى بادی کافی به طور معنی داری بيش از بيماران با سطح آنتى بادی ناکافی بود ($24/94 \pm 4/41$). در مقابل ($22/46 \pm 3/4$) ($P=0.005$). بعد از انجام رگرسیون لجستیک عوامل مستقلی که در ایجاد تيتر کافی HBsAb بعد از واكسيناسيون به طور معنی داری مؤثر بودند شامل ميانگين بالاتر سطح سرمی روی [Odds ratio(OR)=1.44 (1.02-2.02), $P=0.006$] و جنس مؤنث [OR=1.8 (1.01-4.1), $P=0.048$] بودند و متغيرهای ديگر مانند نوع دياليز، سال ≥ 50 سن ، بيماري ديابت و سطح سرمی آلبومين و کراتينين قبل از دياليز ارتباط معنی داری با کافي بودن تيتر HBs Ab نداشتند.

نتیجه گیری: عدم پاسخ مناسب به واكسيناسيون هپاتيت B در بيماران دياليزى می تواند به خاطر سطح پايان تر روی سرم و جنس مذکور باشد . اگرچه مطالعات کارآزمایی بالینی جهت اثبات آن باید انجام گیرد.

واژه های کلیدی: دياليز کليوي ، واكسن هپاتيت B، روی

مقدمه

واكسيناسيون ۷۰٪ کاهش داشته است^(۱). کاهش پاسخ ايمى به واكسيناسيون در بيماران دياليز و نارسائي کاهش تولید آنتى بادی بعد از واكسن هپاتيت B در بيماران دياليزى و نارسائي مزمن کليه نشان داده شده است^(۲,۳) . علت کاهش پاسخ مناسب به واكسيناسيون هپاتيت B در بيماران نارسائي مزمن کليه دياليز می تواند اورمی - سوء تغذیه - کاهش عملکرد سیستم ايمى بدن باشد^(۴).

از طرف ديگر اختلالات متابوليسم ماکروميترال ها (Macrominerals) و Trace Metals در بيماران دياليزى

هپاتيت B يکی از عفونتهای شناخته شده بيماران دياليزى می باشد که همراه با عوارض شناخته شده سیروز نارسائي کبدی در زمان دياليز و عوارض مرتبط با آن در هنگام پیوند کليه می باشد. پيشگيری از ابتلا به اين عفونت در بيماران دياليزى توصیه شده است و حتی ريسک ابتلا به هپاتيت B بعد از مزمن کليه نسبت به افراد نرمال جامعه اثر شناخته شده ای است^(۲).

*نويسنده مسئول : استاد يار گروه بيماريهای داخلی ، فوق تحصص کليه بالغين
تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰-۹

Email:dr_nori_majelan@yahoo.com

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۵/۲۳ تاریخ دریافت: ۱۳۸۵/۱۲/۳

HBsAb و با کیت Immunoassay Dialups Inc انجام شد. تیتر HBsAb مساوی یا بالاتر از 10mU/mL به عنوان پاسخ ایمنی مناسب به واکسیناسیون در نظر گرفته شد. همزمان سطح روی سرم از روش Zinc Colorimetric Manual Method (Randox) آلبومین و کراتینین سرم اندازه گیری شد. تمام نمونه گیری‌ها کمتر از ۱۰ دقیقه از شروع دیالیز فقط در یک نوبت انجام شد. نتایج به دست آمده با آزمون‌های آماری Student's t test و آزمون مربع کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متغیرهای کمی نیز با استفاده از میانگین و انحراف معیار بیان شد. رگرسیون لجستیک (Logistic Regression) جهت کنترل عوامل مخدوش کننده و مشخص کردن متغیرهای مستقل که می‌توانند سبب ایجاد تیتر کافی $\text{HBsAb} \geq 10\text{mU/mL}$ شوند مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

از ۹۵ بیمار ۶۳ نفر مرد ($66/3$) و ۳۲ نفر زن بودند ($33/7$). میانگین سن بیماران 59 ± 10 سال بود و ۲۵ بیمار ($26/3$) سن کمتر از ۵۰ سال، ۷۰ بیمار ($73/7$) سن مساوی یا بالاتر از ۵۰ سال داشتند. ۲۵ بیمار تحت دیالیز صفاقی و ۷۰ بیمار دیالیز خونی بودند. علت نارسایی کلیه در ۴۲ بیمار ($45/4$) دیابت و در ۵۱ نفر ($54/5$) غیر دیابت بود. میانگین و انحراف معیار آلبومین و کراتینین بیماران به ترتیب 3.66 ± 0.58 و $5.4 \pm 2.67 \text{ mg/dL}$ بود و میانگین روی سرم $23/35 \text{ micmol/L}$ بود. چهار ماه بعد از اتمام آخرین دوره واکسیناسیون هپاتیت B ۳۴ بیمار ($36/3$) پاسخ مناسب به واکسیناسیون داشتند ($\text{HBsAb} \geq 10\text{mU/mL}$) و ۶۱ بیمار ($64/6$) پاسخ مناسب نشان ندادند ($\text{HBsAb} < 10\text{mU/mL}$). سطح سرمی روی در بیماران با پاسخ ایمنی مناسب $24/94 \pm 4/17 \text{ micmol/L}$ بود که در مقایسه با بیماران با پاسخ ایمنی ناکافی ($P=0.005$) ($22/1 \pm 3/46$) به طور معنی داری بالاتر بود (1). نمودار (۱).

۸۶ نفر از ۹۵ بیمار ($90/90$) در رگرسیون لجستیک شرکت داده شدند و تنها دو متغیر سطح روی سرم و جنس به عنوان متغیر

می‌تواند به عنوان عاملی مهم در ایجاد اختلالات کلینیکی در این بیماران مذکور باشد^(۵,۶,۷). نقش روی در ساختار متالوآنزیمهای آنتی اکسیدانها و سیستم ایمنی و روند میتوуз شناخته شده است^(۸,۹) روی اثر مهمی در پرولیفراسیون سلولی و آپوپتوزیس (Cell apoptosis) دارد^(۱۰). از طرفی کمبود روی سبب اختلالات متابولیسم روی با عدم پاسخ ایمنی به واکسیناسیون گزارش شده است^(۱۱). اثر روی سرم در بهبود پاسخ ایمنی و ایجاد آنتی بادی در واکسیناسیون علیه دیفتری نشان داده شده است^(۱۱).

هنوز هیچگونه مطالعه‌ای در ارتباط با اثر روی سرم در ایجاد پاسخ ایمنی به واکسیناسیون هپاتیت B انجام نشده است. هدف این مطالعه ارتباط میزان روی سرم و پاسخ ایمنی هومورال به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران دیالیزی می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی است که به روش مقطعی بر روی ۱۰ بیمار دیالیز خونی و صفاقی مزمن بالای ۱۸ سال که حداقل سه ماه از زمان دیالیز آنان گذشته بوده انجام شد. تمام بیماران همودیالیزی (HD) Hemodialysis هفته‌ای سه بار و هر بار ۴ ساعت دیالیز می‌شنند و تمام بیماران دیالیز صفاقی مزمن continues ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) می‌باشند. هدف این مطالعه ارزیابی تأثیر روی سرم بر روی پاسخ ایمنی بیماران دیالیز خونی بود. هیچکدام از بیماران ترکیبات روی خوراکی مصرف نمی‌کردند. از ۱۰۲ بیمار ۵ بیمار که آنتی ژن هپاتیت B مثبت داشتند از مطالعه حذف شدند. تعداد نمونه‌ها با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵٪ و نیز حداقل شیوع ایجاد پاسخ ایمنی به واکسیناسیون هپاتیت B در حدود ۶۰٪ که در بقیه رفنس‌ها دیده شده است^(۱۲) ۹۳ نفر برآورد شد.

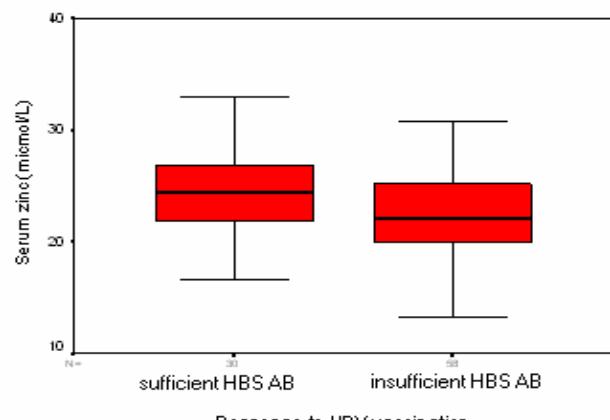
در ۹۵ بیمار (۷۰ نفر همودیالیز و ۲۵ نفر CAPD) دوره واکسیناسیون هپاتیت B در زمانهای صفر، ماه اول و ماه ششم انجام شد. در هر نوبت $8 \mu\text{g}$ (۴۰ سی سی) واکسن Recombinant (ساخت کوبا) در محل عضله دلتoid تزریق شد. اندازه گیری HBsAb بعد از ۴ ماه آخرین دوره واکسیناسیون فقط یکبار انجام شد. روش اندازه گیری از طریق Enzyme

پاسخ بهتر به واکسیناسیون هپاتیت B در افراد جوان و جنس مذکور گزارش شده است^(۱۴). که در این مطالعه نیز جنس مؤنث پاسخ بهتر به واکسیناسیون هپاتیت B نشان داد. اگرچه رابطه ای بین سن و پاسخ به واکسیناسیون مشاهد نشد. Ibrahimis و همکاران نیز ارتباطی بین سن و پاسخ به واکسیناسیون پیدا نکردند^(۱۵). همانطور که گفته شد کاهش عملکرد سیستم ایمنی در بیماران اورمیک مزمن یک اثر شناخته شده می باشد و نقش این اختلال عملکرد در کاهش پاسخ مناسب به واکسیناسیون هپاتیت B نشان داده شده است^(۴،۱۳).

از طرفی دیگر نقش روی سرم در ایمنی سلولی و هورمونی هنوز کاملاً مشخص نیست و نظرات ضد و نقیصی درباره آن ذکر می شود^(۱۶). روی می تواند سبب فعال شدن سلولهای T لغوشیت و B لغوشیت های وابسته به T cell در بیماران اورمیک مزمن شود^(۱۷). روی سبب افزایش پرولیفراسیون سلولهای منونکلئور خون محیطی می شود^(۱۸). نقش روی به عنوان متالوآنژیمهای در ایجاد روند میتوز سلولی و پرولیفراسیون سلولی نشان داده شده است^(۱۹). تجویز روی خوراکی سبب بهبود فانکشن سلولی T لغوشیت از جنس CD4+ از طریق افزایش ATP داخل سلولی می شود^(۲۰). در مطالعه ای نشان داده شده است که تجویز روی خوراکی سبب بهبود عملکرد غده تیموس و به تبع بهبود عملکرد لغوشیت ها شده است^(۲۱). تجویز روی خوراکی در بیماران همودیالیزی سبب افزایش تعدادی سلولهای لغوشیت و کاهش تعداد سلولهای T suppressor شده است و واکنش تأخیری هیپرسنیویتی (Delayed hypersensitivity) افزایش یافته است^(۲۱).

با توجه به اثر روی در عملکرد سیستم ایمنی چندین مطالعه درباره اثر روی در پاسخ به واکسیناسیون انجام شده است. در مطالعه ای که توسط Kreft و همکاران انجام شده است در بیماران همودیالیز مزمن پس از واکسیناسیون دیفتری افزایش تیتر آنتی بادی ضد دیفتری در بیمارانی که سطح روی سرم بالاتر داشته اند به طور معنی داری بیشتر بوده است^(۱۱). همچنین تجویز روی خوراکی سبب افزایش معنی دار تیتر آنتی بادی ضد کزار در بیماران دیالیز مزمن شده است^(۱۶). البته در دو مطالعه که در مورد اثر روی خوراکی در افزایش تیتر آنتی بادی علیه آنفولانزا

مستقل که می تواند پیش گویی کننده HBsAb $\geq 10\text{mU/mL}$ باشد شناخته شدند. به طوری که بیماران با میانگین بالاتر روی سرم (P=0.006) و جنس مؤنث با P=0.048 سبب افزایش تعداد افراد با HBsAb $\geq 10\text{ mU/mL}$ می شوند.



نمودار (۱): سطح روی سرم در بیماران با پاسخ ایمنی کافی در مقابل بیماران با پاسخ ایمنی ناکافی

سطح روی سرم بالاتر با احتمال بالاتر پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B OR = 1.44 و فاصله اطمینان ۱/۰۲-۲/۰۲ و جنس مؤنث نیز با احتمال بالاتر پاسخ ایمنی به واکسیناسیون (OR= ۱.۸) و فاصله اطمینان ۱/۰۱-۴/۱ همراه بوده است. بقیه متغیرها مانند سن (P=0.84)، نوع دیالیز (P=0.06)، دیابت به عنوان علت نارسایی کلیه (P=0.68)، میانگین کراتینین قبل از دیالیز (P=0.27) و میانگین آلبومین سرم (P=0.27) اثر معنی داری در ایجاد پاسخ مناسب به واکسیناسیون هپاتیت B نشان ندادند.

بحث

هدف از این مطالعه تعیین عوامل خطری است که سبب عدم پاسخ ایمنی مناسب به واکسیناسیون هپاتیت B می باشد و مطالعه ما نشان داد سطح روی سرم بالاتر ریسک، عدم پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B را کمتر می کند، همچنین جنس مذکور با افزایش ریسک عدم تولید آنتی بادی علیه هپاتیت B همراه است. در بعضی مطالعات عدم پاسخ مناسب به واکسیناسیون هپاتیت B را سوء تغذیه، اورمی و ایمونوساپرسیو ژنرالیزه در بیماران دیالیزی گزارش کرده اند^(۴،۱۳). که البته در مطالعه ما سطح پایین آلبومین سرم که خود نشانه ای از سوء تغذیه در بیماران دیالیزی می باشد ارتباطی با پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B نداشت.

هپاتیت B نداشت که مشابه مطالعه Chow و همکاران می باشد که آنها فقط دوز مصرفی واکسن در ایجاد پاسخ اینمی را مؤثر شناختند گرچه اندازه گیری سطح روی در مطالعه آنها انجام نشده است^(۲۴).

نتیجه گیری

عدم پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران دیالیز مزمن می تواند در ارتباط با سطح پایین تر روی سرم و جنس مذکور باشد و شاید تجویز روی خوراکی سبب بهبود پاسخ اینمی شود که البته برای اثبات آن نیاز به مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی داریم.

سپاسگزاری

از همکاری و زحمات خانم ها پرنده و جلالپور و سایر پرسنل و پرستاران بخش دیالیز بیمارستان شهید رهنمون و همچنین سرکار خانم دکتر مینا جمشیدی که در انجام این پژوهش مساعدت داشتند صمیمانه تقدیر و سپاسگزاری به عمل می آید.

بعد از واکسیناسیون در بیماران دیالیزی انجام شده است اثر روی در افزایش آتنی بادی نشان داده نشده است^(۲۵، ۲۶).

در مطالعه ما بعد از کنترل عوامل مخدوش کننده نشان داده شد که بیماران دیالیزی با سطح سرمی روی بالاتر ریسک کمتری در عدم پاسخ اینمی به واکسیناسیون هپاتیت B داشته اند گرچه اثبات این موضوع نیاز به مطالعه از جنس کارآزمایی بالینی و دادن روی خوراکی برای دید ن این اثر می باشد.

در مطالعه ما نوع دیالیز که شامل دیالیز خونی و صفاقی می باشد نیز تأثیری در پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B نداشت که البته این نتیجه مشابه مطالعه Systematic review Fabrizi و همکاران انجام شده است می باشد و آنها نیز تفاوتی در پاسخ به واکسیناسیون در این دو نوع دیالیز بین نکردند^(۲۳).

در این مطالعه وجود بیماری دیابت تأثیری در پاسخ به واکسیناسیون

References

- 1- Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. *Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients.* Am J Kidney Dis. 1999 Feb;33(2):356-60.
- 2- Dinitz-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. *The use of vaccines in adult patients with renal disease.* Am J Kidney Dis. 2005 Dec;46(6):997-1011.
- 3- Clark TW, Rajan DK. *Treating intractable venous stenosis: present and future therapy.* Semin Dial. 2004 Jan-Feb;17(1):4-8.
- 4- DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. *Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better.* Am J Kidney Dis. 2003 Dec;42(6):1184-92.
- 5- Pietrzak I, Bladek K, Bulikowski W. *Comparison of magnesium and zinc levels in blood in end stage renal disease patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis.* Magnes Res. 2002 Dec;15(3-4):229-36.
- 6- Mariak I, Grzegorzewska AE. *Serum zinc concentration with reference to other markers of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients status.* Pol Merkur Lek. 2002 Apr; 12(70): 282-7.
- 7- Candan F, Gultekin F, Candan F. *Effect of vitamin C and zinc on osmotic fragility and lipid peroxidation in zinc-deficient haemodialysis patients.* Cell Biochem Funct. 2002 Jun;20(2):95-8.
- 8- Hwang SJ, Chang JM, Lee SC, Tsai JH, Lai YH. *Short- and long-term uses of calcium acetate do not change hair and serum zinc concentrations in hemodialysis patients.* Scand J Clin Lab Invest. 1999 Apr;59(2):83-7.
- 9- Zima T, Mestek O, Nemecek K, Bartova V, Fialova J, Tesar V, Suchanek M. *Trace elements in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.* Blood Purif. 1998;16(5):253-60.

- 10-** Weissgarten J, Berman S, Modai D, Rosenberg R, Rapoport M, Cohen M. *Zn metabolism affects apoptosis rate and proliferative responsiveness of PBMC from patients on chronic hemodialysis.* Metabolism. 2002 Nov;51(11):1392-6.
- 11-** Kreft B, Fischer A, Kruger S, Sack K, Kirchner H, Rink L. *The impaired immune response to diphtheria vaccination in elderly chronic hemodialysis patients is related to zinc deficiency.* Biogerontology. 2000;1(1):61-6.
- 12-** Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmuness W. *Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy.* N Engl J Med 1984 Aug 23;311(8):496-501.
- 13-** Verkade MA, van de Wetering J, Klepper M, Vaessen LM, Weimar W, Betjes MG. *Peripheral blood dendritic cells and GM-CSF as an adjuvant for hepatitis B vaccination in hemodialysis patients.* Kidney Int. 2004 Aug;66(2):614-21.
- 14-** Laurene Chan, Stephen K.L, Wei Wang. *Hepatitis and the renal patient.* In: Massry SG, Glasscock RJ. Textbook of nephrology: Philadelphia, Lippincott Willams & Wilkins; USA 2001: 1333-1341
- 15-** Ibrahim S, el-Din S, Bazzal I. *Antibody level after hepatitis-B vaccination in hemodialysis patients: impact of dialysis adequacy, chronic inflammation, local endemicity and nutritional status.* J Natl Med Assoc. 2006 Dec;98(12):1953-7.
- 16-** Turk S, Bozfakioglu S, Ecder ST, Kahraman T, Gurel N, Erkoc R. *Effects of zinc supplementation on the immune system and on antibody response to multivalent influenza vaccine in hemodialysis patients.* Int J Artif Organs. 1998 May;21(5):274-8.
- 17-** Holtkamp W, Brodersen HP, Stollberg, Thiery J, Falkner C. *Zinc supplementation stimulates tetanus antibody formation and soluble interleukin-2 receptor levels in chronic hemodialysis patients.* Clin Investig. 1993 Jul;71(7):537-41.
- 18-** Weissgarten J, Berman S, Bilchinsky R, Modai D, Averbukh Z. *Total cell-associated Zn²⁺ and Cu²⁺ and proliferative responsiveness of peripheral blood mononuclear cells from patients on chronic hemodialysis.* Metabolism. 2001 Mar;50(3):270-6.
- 19-** Bonomini M., Di Paolo B, De Risio F, Niri L, Klinkmann H, Ivanovich P, et al. *Effects of zinc supplementation in chronic haemodialysis patients.* Nephrol Dial Transplant (1993) 8: 1166-68 .
- 20-** Travalini P, Moriondo P, Togni E, Venegoni P, Bochicchio D, Conti A, et al. *Effect of oral zinc administration on prolactin and tymulin circulating level in patients with chronic renal failure.* J Clin Endocrinol Metab. 1989;68: 186-190
- 21-** Holtkamp W, Brodersen HP, Thiery J, Falkner C, Bolzius R, Larbig D, et al. *Effect of zinc substitution on lymphocyte subsets and cellular immune function in hemodialysis patients.* Klin Wochenshr 1999 Jun 18; 69 (9): 392-6.
- 22-** Grekas D, Alivanis P, Kotzadamis N, Kiriazopoulou V, Pyrpasopoulos M, Tourkantonis A, et al. *Influenza vaccination in chronic hemodialysis patients. The effect of zinc supplementation.* Ren Fail.1992; 14(4):575-8.
- 23-** Fabrizi F, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: *The dialysis mode and immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis population.* Aliment Pharmacol Ther. 2006 Apr 15;23(8):1105-12.
- 24-** Chow KM, Law MC, Leung CB, Szeto CC, Li PK. *Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients.* Nephron Clin Pract. 2006;103(3):c89-93.