

## بررسی ارتباط میزان روی سرم و پاسخ ایمنی هومورال به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران دیالیزی

\*دکتر نادر نوری ماجلان

### چکیده

**مقدمه:** کمبود روی سبب اختلالات ایمنی و کاهش پاسخ ایمنی به واکسیناسیون در بیماران دیالیزی می شود. هدف این مطالعه تعیین ارتباط بین روی سرم و پاسخ ایمنی به واکسیناسیون هپاتیت B بود.  
**روش بررسی:** این تحقیق از نوع توصیفی و به روش مقطعی بود که بر روی ۹۵ بیمار دیالیزی مزمن (۷۰ بیمار دیالیز خون و ۲۵ بیمار دیالیز صفاقی) که بعد از واکسیناسیون علیه هپاتیت B در سه دوز انجام گرفت.  
**نتایج:** چهار ماه بعد از آخرین دوز واکسیناسیون هپاتیت B ۳۴ بیمار (۳۶٪) پاسخ ایمنی مناسب داشتند و تیتراژ آنتی بادی هپاتیت (HBsAb) بیشتر یا مساوی 10mU/mL بود و ۶۱ بیمار (۶۴٪) پاسخ ایمنی مناسب نداشتند (HBsAb < 10mU/mL). میانگین سطح سرمی روی در بیماران با سطح آنتی بادی کافی به طور معنی داری بیش از بیماران با سطح آنتی بادی ناکافی بود (۲۴/۹۴±۴/۱۷ در مقابل ۲۲/۱±۳/۴۶) (P-Value=0.005). بعد از انجام رگرسیون لجستیک عوامل مستقلی که در ایجاد تیتراژ کافی HBsAb بعد از واکسیناسیون به طور معنی داری مؤثر بودند شامل میانگین 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 متغیرهای دیگر مانند نوع دیالیز، سن، بیماری دیابت و سطح سرمی آلبومین و کراتینین قبل از دیالیز ارتباط معنی داری با کافی بودن تیتراژ HBs Ab نداشتند.  
**نتیجه گیری:** عدم پاسخ مناسب به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران دیالیزی می تواند به خاطر سطح پایین تر روی سرم و جنس مذکر باشد. اگرچه مطالعات کارآزمایی بالینی جهت اثبات آن باید انجام گیرد.

**واژه های کلیدی:** دیالیز کلیوی، واکسن هپاتیت B، روی

### مقدمه

واکسیناسیون ۷۰٪ کاهش داشته است<sup>(۱)</sup>. کاهش پاسخ ایمنی به واکسیناسیون در بیماران دیالیز و نارسایی کاهش تولید آنتی بادی بعد از واکسن هپاتیت B در بیماران دیالیزی و نارسایی مزمن کلیه نشان داده شده است<sup>(۳،۴)</sup>. علت کاهش پاسخ مناسب به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران نارسایی مزمن کلیه دیالیزی می تواند اورمی - سوء تغذیه - کاهش عملکرد سیستم ایمنی بدن باشد<sup>(۴)</sup>.

از طرف دیگر اختلالات متابولیسم ماکرومینرال ها (Macrominerals) و Trace Metals در بیماران دیالیزی

هپاتیت B یکی از عفونتهای شناخته شده بیماران دیالیزی می باشد که همراه با عوارض شناخته شده سیروز نارسایی کبدی در زمان دیالیز و عوارض مرتبط با آن در هنگام پیوند کلیه می باشد. پیشگیری از ابتلا به این عفونت در بیماران دیالیزی توصیه شده است و حتی ریسک ابتلا به هپاتیت B بعد از مزمن کلیه نسبت به افراد نرمال جامعه اثر شناخته شده ای است<sup>(۲)</sup>.

\*نویسنده مسئول: استادیار گروه بیماریهای داخلی، فوق تخصص کلیه بالین  
تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰-۹

Email: dr\_nori\_majelan@yahoo.com

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

HBsAb و با کیت 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) و همچنین آلبومین و کراتینین سرم اندازه گیری شد. تمام نمونه گیری ها 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 می تواند سبب ایجاد تیتر کافی 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 (۶۶/۳٪) و ۳۲ نفر زن بودند (۳۳/۷٪). میانگین سن بیماران  $59 \pm 10$  سال بود و ۲۵ بیمار (۲۶/۳٪) سن کمتر از ۵۰ سال، ۷۰ بیمار (۷۳/۷٪) 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 (۴۵٪) دیابت و در ۵۱ نفر (۵۴٪) غیر دیابت بود. میانگین و انحراف معیار آلبومین و کراتینین بیماران به ترتیب  $3.66 \pm 0.58$  g/dl و  $5.4 \pm 2.67$  mg/dl بود و میانگین روی سرم  $23/35$  micromol/L با  $SEM \pm 0.41$  بود. چهار ماه بعد از اتمام آخرین دوره واکسیناسیون هپاتیت B ۳۴ بیمار (۳۶٪) پاسخ مناسب به واکسیناسیون داشتند ( $\text{HBsAb} \geq 10\text{mU/mL}$ ) و ۶۱ بیمار (۶۴٪) پاسخ مناسب نشان ندادند ( $\text{HBsAb} < 10\text{mU/mL}$ ). سطح سرمی روی در بیماران با پاسخ ایمنی مناسب  $24/94 \pm 4/17$  micromol/L بود که در مقایسه با بیماران با پاسخ ایمنی ناکافی ( $\text{micromol/L}$ )  $22/1 \pm 3/46$  (به طور معنی داری بالاتر بود  $P=0.005$ ) نمودار (۱).

۸۶ نفر از ۹۵ بیمار (۹۰٪) در رگرسیون لجستیک شرکت داده شدند و تنها دو متغیر سطح روی سرم و جنس به عنوان متغیر

می تواند به عنوان عاملی مهم در ایجاد اختلالات کلینیکی در این بیماران مد نظر باشد (۵،۶،۷). نقش روی در ساختار متالو آنزیمها، آنتی اکسیدانها و سیستم ایمنی و روند میتوز شناخته شده است (۸،۹) روی اثر مهمی در پرولیفراسیون سلولی و آپوپتوزیس (Cell apoptosis) دارد (۱۰). از طرفی کمبود روی سبب اختلالاتی در پاسخ ایمنی می شود. در بیماران دیالیزی مزمن 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 مطالعه ای 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 می باشد.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی است که به روش مقطعی بر روی ۱۰۲ 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) هفته ای سه بار و هر بار ۴ ساعت دیالیز می شدند و تمام بیماران دیالیز صفاقی مزمن continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) حداقل سه بار تعویض محلول داشته اند. هیچکدام از بیماران ترکیبات روی خوراکی مصرف نمی کردند. از ۱۰۲ بیمار ۵ بیمار که آنتی ژن هپاتیت B مثبت داشتند از مطالعه حذف شدند. تعداد نمونه ها با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵٪ و نیز حداقل شیوع ایجاد پاسخ ایمنی به واکسیناسیون هپاتیت B در حدود ۶۰٪ که در بقیه رفرنس ها دیده شده است (۱۲) ۹۳ نفر برآورد شد.

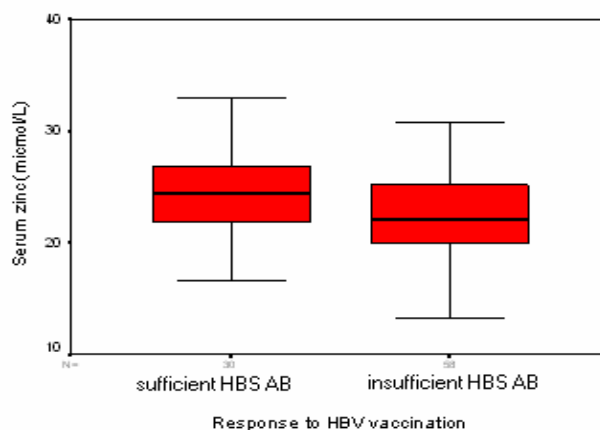
در ۹۵ بیمار (۷۰ نفر همودیالیز و ۲۵ نفر CAPD) دوره واکسیناسیون هپاتیت B در زمانهای صفر، ماه اول و ماه ششم انجام شد. در هر نوبت  $40 \mu\text{g}$  (۲ سی سی) واکسن Recombinant (ساخت کوبا) در محل عضله دلتوئید تزریق شد. اندازه گیری HBsAb بعد از ۴ ماه آخرین دوره واکسیناسیون فقط یکبار انجام شد. روش اندازه گیری از طریق Enzyme

پاسخ بهتر به واکسیناسیون هپاتیت B در افراد جوان و جنس مذکر گزارش شده است<sup>(۱۴)</sup>. که در این مطالعه نیز جنس مؤنث پاسخ بهتر به واکسیناسیون هپاتیت B نشان داد. اگرچه رابطه ای بین سن و پاسخ به واکسیناسیون مشاهده نشد. Ibrahis و همکاران نیز ارتباطی بین سن و پاسخ به واکسیناسیون پیدا نکردند<sup>(۱۵)</sup>. 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<sup>(۴،۱۳)</sup>.

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<sup>(۱۶)</sup>. روی می تواند سبب فعال شدن سلولهای T لنفوسیت و B لنفوسیت های وابسته به T cell در بیماران اورمیک مزمن شود<sup>(۱۷)</sup>. روی سبب افزایش پرولیفراسیون سلولهای منونکلوئور خون محیطی می شود<sup>(۱۸)</sup>. نقش روی به عنوان متالوآنزیمها در ایجاد روند میتوز سلولی و پرولیفراسیون سلولی نشان داده شده است<sup>(۸)</sup>. تجویز روی خوراکی سبب بهبود فانکشن سلولی T لنفوسیت از جنس CD4+ از طریق افزایش ATP داخل سلولی می شود<sup>(۱۹)</sup>. در مطالعه ای نشان داده شده است که تجویز روی خوراکی سبب بهبود عملکرد غده تیموس و به تبع بهبود عملکرد لنفوسیت ها شده است<sup>(۲۰)</sup>. تجویز روی خوراکی در بیماران همودیالیزی سبب افزایش تعدادی سلولهای لنفوسیت T helper و کاهش تعداد سلولهای T suppressor شده است و واکنش تأخیری هیپرسنسیویتی (Delayed hypersensitivity) افزایش یافته است<sup>(۲۱)</sup>.

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 تیتراژ آنتی بادی ضد دیفتری در بیمارانی که سطح روی سرم بالاتری داشته اند به طور معنی داری بیشتر بوده است<sup>(۱۱)</sup>. همچنین تجویز روی خوراکی سبب افزایش معنی دار تیتراژ آنتی بادی ضد کزاز در بیماران دیالیز مزمن شده است<sup>(۱۶)</sup>. البته در دو مطالعه که در مورد اثر روی خوراکی در افزایش تیتراژ آنتی بادی علیه آنفلوانزا

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  $1/0.2 - 2/0.2$  و جنس مؤنث نیز با احتمال بالاتر پاسخ ایمنی به واکسیناسیون ( $OR = 1.8$ ) و فاصله اطمینان  $4/1 - 1/0.1$  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 مذکر 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<sup>(۴،۱۳)</sup>. 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 ایمنی را مؤثر شناختند گرچه اندازه گیری سطح روی در مطالعه آنها انجام نشده است<sup>(۲۴)</sup>.

### نتیجه گیری

عدم پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران دیالیز مزمن می تواند در ارتباط با سطح پایین تر روی سرم و جنس مذکر باشد و شاید تجویز روی خوراکی سبب بهبود پاسخ ایمنی 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 آنتی بادی نشان داده نشده است<sup>(۱۶،۲۲)</sup>.

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 ایمنی به واکسیناسیون هپاتیت B داشته اند گرچه اثبات این موضوع نیاز به مطالعه از جنس کارآزمایی بالینی و دادن روی خوراکی برای دیدن 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 که توسط Fabrizio و همکاران انجام شده است می باشد و آنها نیز تفاوتی در پاسخ به واکسیناسیون در این دو نوع دیالیز پیدا نکردند<sup>(۲۳)</sup>.

در این مطالعه وجود بیماری دیابت تأثیری در پاسخ به واکسیناسیون

## References

- 1- Miller ER, Alter MJ, Tokars JL. *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, Bladec 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 Merkuriusz 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, Glassock RJ. *Textbook of nephrology*: Philadelphia, Lippincott Williams & 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, Eceder ST, Kahraman T, Gurel N, Erkok 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 Zn<sup>2+</sup> and Cu<sup>2+</sup> 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 thymin circulating level in patients wit chronic renal failure*. J Clin Endocrinal Metab. 1989;68: 186-190
- 21- Holtkam W, Bordersen 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, Pyrpassopoulos 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.