

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 ≥ 50 ، 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^(۱). 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^(۳،۴). علت کاهش پاسخ مناسب به واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران نارسایی مزمن کلیه دیالیز می تواند اورمی - سوء تغذیه - کاهش عملکرد سیستم ایمنی بدن باشد^(۴).

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^(۲).

*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 ± 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 ± 0.58 g/dl و 5.4 ± 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 ($22/1 \pm 3/46$) 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.

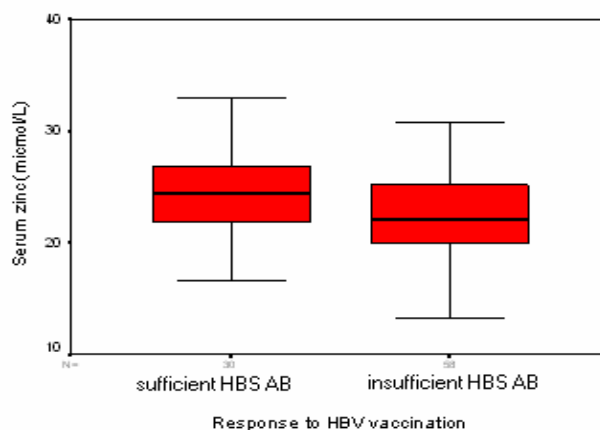
در ۹۵ بیمار (۷۰ نفر همودیالیز و ۲۵ نفر CAPD) دوره واکسیناسیون هپاتیت B در زمانهای صفر، ماه اول و ماه ششم انجام شد. در هر نوبت $40 \mu\text{g}$ (۲ سی سی) واکسن Recombinant (ساخت کوبا) در محل عضله دلتوئید تزریق شد. اندازه گیری HBsAb بعد از ۴ ماه آخرین دوره واکسیناسیون فقط یکبار انجام شد. روش اندازه گیری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

پاسخ بهتر به واکنش‌های هیپاتیت B در افراد جوان و جنس مذکر گزارش شده است^(۱۴). که در این مطالعه نیز جنس مؤنث پاسخ بهتر به واکنش‌های هیپاتیت B نشان داد. اگرچه رابطه‌ای بین سن و پاسخ به واکنش‌های هیپاتیت B مشاهده نشد. Ibrahis و همکاران نیز ارتباطی بین سن و پاسخ به واکنش‌های هیپاتیت B پیدا نکردند^(۱۵). همانطور که گفته شد کاهش عملکرد سیستم ایمنی در بیماران اورمی که مزمن یک اثر شناخته شده می باشد و نقش این اختلال عملکرد در کاهش پاسخ مناسب به واکنش‌های هیپاتیت 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 لنفوسیت و B لنفوسیت های وابسته به T cell در بیماران اورمی که مزمن شود^(۱۷). روی سبب افزایش پرولیفراسیون سلولهای منونکلئور خون محیطی می شود^(۱۸). نقش روی به عنوان متالوآنزیمها در ایجاد روند میتوز سلولی و پرولیفراسیون سلولی نشان داده شده است^(۸). تجویز روی خوراکی سبب بهبود فانکشن سلولی T لنفوسیت از جنس CD4+ از طریق افزایش ATP داخل سلولی می شود^(۱۹). 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^(۲۰). 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^(۲۱).

با توجه به اثر روی در عملکرد سیستم ایمنی چندین مطالعه درباره اثر روی در پاسخ به واکنش‌های هیپاتیت B انجام شده است. در مطالعه ای که توسط Kreft و همکاران انجام شده است در بیماران همودیالیز مزمن پس از واکنش‌های هیپاتیت B دیفتری افزایش تیتر آنتی بادی ضد دیفتری در بیماران که سطح روی سرم بالاتری داشته اند به طور معنی داری بیشتر بوده است^(۱۱). همچنین تجویز روی خوراکی سبب افزایش معنی دار تیتر آنتی بادی ضد کزاز در بیماران دیالیز مزمن شده است^(۱۶). البته در دو مطالعه که در مورد اثر روی خوراکی در افزایش تیتر 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 واکنش‌های هیپاتیت B ($OR = 1.44$) و فاصله اطمینان $1/0.2 - 2/0.2$ و جنس مؤنث نیز با احتمال بالاتر پاسخ ایمنی به واکنش‌های هیپاتیت B ($OR = 1.8$) 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 واکنش‌های هیپاتیت B نشان ندادند.

بحث

هدف از این مطالعه تعیین عوامل خطری است که سبب عدم پاسخ ایمنی مناسب به واکنش‌های هیپاتیت B می باشد و مطالعه ما نشان داد سطح روی سرم بالاتر ریسک، عدم پاسخ به واکنش‌های هیپاتیت B را کمتر می کند، همچنین جنس مذکر با افزایش ریسک عدم تولید آنتی بادی علیه هیپاتیت B همراه است. در بعضی مطالعات عدم پاسخ مناسب به واکنش‌های هیپاتیت 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 واکنش‌های هیپاتیت 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^(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 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^(۱۶،۲۲).

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^(۲۳).

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, 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 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 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 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.