

## بررسی تولید آنتی‌بادی اختصاصی بعد از تزریق واکسن پلی‌ساکاریدی در بیماران با نارسایی مزمن کلیه

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۰/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۲/۲۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بیش از سایرین در معرض خطر ابتلا به عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار می‌باشند. هدف از انجام این مطالعه ارزیابی اثر واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال در این بیماران می‌باشد. **روش بررسی:** به ۶۶ فرد بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، قبل از جراحی پیوند کلیه و ۴۰ نفر از افراد سالم، واکسن پنوموکوک تزریق گردید. نمونه‌های خون وریدی قبل از واکسیناسیون و چهار هفته بعد از واکسیناسیون گرفته شد. میزان رقت آنتی‌بادی‌های اختصاصی با استفاده از تکنیک الایزا اندازه‌گیری گردید. **یافته‌ها:** از گروه بیماران، ۱۴ نفر (۲۱٪) پاسخ ایمنی ضعیفی به واکسن نشان دادند (گروه یک)، در حالی که پاسخ ایمنی برای ۵۲ نفر از بیماران (۷۹٪) نرمال بود (گروه دو). رقت ایمونوگلوبولین G (IgG) ضد پنوموکوک پس از واکسیناسیون در گروه یک به میزان معنی داری کمتر از گروه دو بود (P=۰/۰۱ برای IgG، P=۰/۰۲ برای IgG2). همین‌طور نسبت افزایش رقت IgG ضد پنوموکوک نیز در گروه یک به میزان معنی داری کمتر از گروه دو و یا گروه افراد سالم بود (به ترتیب P=۰/۰۰۱ و P=۰/۰۰۵). با پی‌گیری بیماران دو گروه، ۱۸ ماه بعد از عمل پیوند، بیماران گروه یک بیشتر از بیماران گروه دو به عفونت‌های پنوموکوکی مبتلا شدند (P=۰/۰۰۷). **نتیجه‌گیری:** بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، پاسخ ایمنی مناسب نسبت به واکسن نشان نمی‌دهند و در معرض ابتلا به عفونت‌های پنوموکوکی می‌باشند.

**کلمات کلیدی:** نارسایی مزمن کلیه، واکسن پلی‌ساکاریدی، پاسخ آنتی‌بادی هومورال.

اصغر آقا محمدی<sup>۱</sup>، مجید محمودی<sup>۱\*</sup>، نیما رضایی<sup>۳</sup>، زهرا صفری<sup>۱</sup>، داریوش حیدر نسب<sup>۱</sup>، کوروس دیو سالار<sup>۴</sup>، محمد علی محقق<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات سرطان، انستیتو کانسر

۲- مرکز تحقیقات نقص ایمنی، بیمارستان مرکز طبی کودکان

۳- مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، بخش ایمونولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره). تلفن: ۶۱۱۹۲۵۰۱-۰۲۱ email: dmahmoodi@razi.tums.ac.ir

### مقدمه

بیماری مزمن کلیه (Chronic Kidney Disease (CKD نوعی اختلال تدریجی در عملکرد کلیه است. افراد مبتلا به این بیماری در خطر ابتلا به انواع عفونت‌ها هستند. پیدایش عفونت در این بیماران ممکن است به عللی از قبیل آلودگی‌های عروقی، استفاده از سوند جهت دیالیز صفاقی، نقص در سد دفاعی پوستی مخاطی در این بیماران و همین‌طور نقص در عملکرد سیستم ایمنی آن‌ها باشد.<sup>۱-۳</sup> به علاوه بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه ممکن است نسبت به واکسن‌ها پاسخ ضعیفی نشان دهند.<sup>۳،۴</sup> برخی از مطالعات نشان داده است که بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مستعد ابتلا به انواع عفونت‌های تنفسی و یا عود این عفونت‌ها در این بیماران است که منجر به مرگ و میر آن‌ها خواهد گردید.<sup>۴-۷</sup> گزارشی از سیستم داده‌های کلیه ایالات متحده (US renal data system) نشان می‌دهد

که شیوع پنومونی که منجر به بستری شدن بیمار می‌گردد در میان بیماران دیالیزی بیشتر است.<sup>۸</sup> همین‌طور بیش از نیمی از موارد پنومونی‌های گزارش شده در بیماران دیالیزی، ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیا است.<sup>۹</sup> از طرفی وقوع عفونت پنومونی در میان دریافت‌کنندگان پیوند کلیه نیز شایع‌تر است.<sup>۱۰</sup> در مورد اثربخشی واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوک در بیمارانی که مشکل کلیه دارند، گزارشات متنوع و بحث برانگیزی وجود دارد.<sup>۱۱-۱۶</sup> اگرچه در برخی از مطالعات، کاهش سطح آنتی‌بادی حفاظت‌کننده بعد از تزریق واکسن پنوموکوک گزارش شده است،<sup>۱۵،۱۶</sup> اما بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که واکسیناسیون در این گروه بیماران اثربخش است.<sup>۱۳،۱۴</sup> هدف از این مطالعه‌ی آینده‌نگر، تعیین پاسخ آنتی‌بادی به واکسیناسیون با واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوک حاوی ۲۳ سوش باکتری (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine) PPV23

می‌شود.<sup>۱۷</sup> تزریق این واکسن داخل عضلانی صورت گرفت و به بازوی چپ بیماران و یا افراد سالم تزریق شد و در همگی بدون مشاهده اثرات سوء صورت گرفت. خون‌گیری از افراد در دو مرحله انجام پذیرفت. مرحله اول قبل از واکسیناسیون و مرحله دوم چهار هفته بعد از واکسیناسیون. نمونه خون در همان زمان به آزمایشگاه ارسال گردیدند و سرم از خون لخته شده، جدا و در فریزر  $20^{\circ}\text{C}$  - نگهداری گردید.

اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های IgG و IgG2 اختصاصی علیه پلی‌ساکارید پنوموکوک: برای اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه پلی‌ساکارید پنوموکوک در سرم خون بیماران، از روش الایزا استفاده گردید.<sup>۱۸</sup> مواد مورد نیاز در این روش توسط کمپانی (The Binding site Ltd, Birmingham.UK) تهیه شده. در این آزمایش هریک از حفره‌های پلیت از قبل با آنتی‌ژن پلی‌ساکارید پنوموکوک پوشانده شده بود. ترکیب این آنتی‌ژن همانند ترکیب واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوک می‌باشد. نمونه‌های سرم مطابق با دستورالعمل شرکت تهیه کننده کیت آزمایش شدند. این نمونه‌ها طبق پروتکل به نسبت یک به ۱۰۰ و برای تیتراهای بالا به نسبت یک به ۱۰۰۰ رقیق شدند. تیتراژ آنتی‌بادی‌های IgG و IgG2 علیه پلی‌ساکارید پنوموکوک با ارجاع به سرم استاندارد درون کیت تعیین و به صورت  $\mu\text{g/ml}$  گزارش شد. از مقداری پلاسمای مرجع با مقادیر مشخص از آنتی‌بادی‌های IgG و IgG2 به عنوان کنترل استفاده شد. پایین‌ترین تیتراژ قابل ردیابی در این روش  $3\mu\text{g/ml}$  بود. هر نمونه سرم در دو حفره مجاور تست شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۴ صورت گرفت. هر یک از متغیرها برحسب میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان گردید. مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از Fisher exact test انجام پذیرفت. برای آنالیز داده‌های غیر پارامتری از Wilcoxon signed ranks test استفاده شد. سطح معنی‌داری در این آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مجموعاً ۶۶ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (۴۵ مرد و ۲۱ زن)، در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۴ سال (میانگین،  $41 \pm 13$  سال) و ۴۰ فرد کنترل از نظر پاسخ آنتی‌بادی‌های IgG و IgG2 به واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال ارزیابی شدند. آنتی‌بادی‌های مذکور قبل از واکسیناسیون

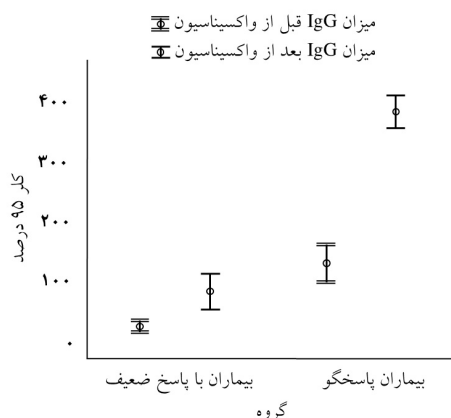
در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در مقایسه با پاسخ آنتی‌بادی به این واکسن در گروه افراد سالم می‌باشد. مقاله به زبان انگلیسی این مطالعه در مجله European cytokine network جلد ۲۰ شماره ۲، ژوئن ۲۰۰۹، صفحات ۷۴-۶۹ به چاپ رسیده است.

### روش بررسی

این بررسی به صورت یک مطالعه مورد-شاهد بر روی سرم خون محیطی ۶۶ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که به بخش پیوند کلیه، بیمارستان بقیه ال.. اعظم در تهران مراجعه نموده بودند و داوطلب شرکت در این مطالعه بودند، انجام گرفت. ۴۰ نفر از افراد سالم که به مرکز طبی کودکان، بخش آسم و آلرژی، مراجعه و جهت پیشگیری از عفونت‌های استرپتوکوکی به آن‌ها واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال تزریق گردیده بود نیز به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد. هیچ یک از این افراد سابقه نقص ایمنی اولیه یا ثانویه و یا عودت عفونت نداشتند. مطالعه مزبور به مدت ۲۴ ماه، از بهمن ماه ۱۳۸۶ لغایت دی ماه ۱۳۸۸ به طول انجامید. از هر فرد مورد مطالعه در این پژوهش یک پرسشنامه و یک فرم رضایت‌نامه کتبی تهیه گردید. معیارهای کلینیکی ورود بیماران به این مطالعه شامل بود بر عدم تزریق واکسن پنوموکوک در طول پنج سال گذشته، عدم استفاده از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی در شش ماه گذشته، عدم تزریق و یا استفاده از ایمونوگلوبولین‌های تهیه‌شده و دارویی در طول شش ماه قبل و نداشتن سابقه نقص سیستم ایمنی بود. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق بیمارستان امام‌خمینی (ره) بررسی و تایید گردید و از هر فرد مورد مطالعه در این پژوهش رضایت‌نامه کتبی دریافت شد.

واکسیناسیون: بیماران در این مطالعه، چهار هفته قبل از عمل پیوند با واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوک واکسینه گردیدند. واکسن مزبور به صورت  $0.5\text{ml}$  محلول توسط کمپانی تولید کننده در داخل سرنگ آماده شده است. (PNEUMO23@Aventis Pasteur SA, Lyon, France). این محلول حاوی  $25\mu\text{g}$  پلی‌ساکارید دیواره سلول از هر کدام از سوش‌های باکتری می‌باشند و شامل ۲۳ سوش مختلف این باکتری است. این سوش‌ها شامل 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) می‌باشند. در حقیقت این واکسن ۸۵ تا ۹۰ درصد سوش‌های مختلف باکتری استرپتوکوکوس که باعث عفونت در انسان می‌گردند را شامل

تولید شده بعد از واکسیناسیون  $300 \mu\text{g/ml}$  بود (در مقایسه با افراد گروه یک که این میزان  $12 \mu\text{g/ml}$  بود) و حداقل نسبت افزایش آنتی‌بادی بعد از واکسیناسیون  $2/25$  بود (در مقایسه با افراد گروه یک که این نسبت  $0/7$  بود). بین گروه کنترل سالم و بیماران گروه دو اختلاف معنی‌داری از نظر رقت آنتی‌بادی ضد پنوموکوک (IgG) یا IgG2 (مشاهده نشد (جدول ۱). ارتباط مستقیمی بین تولید IgG و IgG2 پس از واکسیناسیون در این گروه‌ها وجود داشت ( $P < 0/001$ ،  $R = 0/984$ ، شکل ۳). نتایج به دست آمده بعد از پی‌گیری بیماران هر دو گروه (به مدت دو سال) نشان داد که تعداد بیشتری از بیماران گروه یک نسبت به بیماران گروه دو به عفونت‌های پنوموکوکی مبتلا شدند. در گروه یک نیز هفت مورد عفونت گوش میانی، سه مورد ذات‌الریه باکتریایی، چهار مورد سینوزیت، دو مورد برونشیت و دو مورد اسهال مزمن گزارش شد (جدول ۲).



نمودار-۱: میانگین تیر آنتی‌بادی اختصاصی IgG نسبت به آنتی‌ژن‌های استرپتوکوک پنومونیه در دو گروه از بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (پاسخگو به آنتی‌ژن‌های واکسن و یا با پاسخ ضعیف به واکسن) قبل و چهار هفته بعد از ایمن‌سازی.

و ۲۸ روز پس از آن اندازه‌گیری شدند. نتایج نشان داد که میانگین رقت IgG ضد پنوموکوک در گروه کنترل قبل و بعد از واکسیناسیون به ترتیب ۷۰ و  $395 \mu\text{g/ml}$  بر میلی‌لیتر بود (جدول ۱). در گروه بیماران بر اساس پاسخ ایمنی هومورال به واکسیناسیون به دو گروه پاسخگو به واکسن (Responder) و یا با پاسخ ضعیف به واکسن (Hypo-responder) تقسیم گردیدند. بر این اساس و مطابق با پروتکل روش الیزا در مطالعات دیگر محققین<sup>۱۹،۲۰</sup> در صورتی که افزایش میزان آنتی‌بادی تولید شده بعد از واکسیناسیون در بیمار مورد مطالعه معادل و یا بیشتر از دو برابر میزان آن قبل از واکسیناسیون بود و یا معادل و یا بیشتر از  $129 \mu\text{g/ml}$  بود، بیمار مزبور در گروه پاسخگو قرار می‌گیرد، در غیر این صورت بیمار مورد مطالعه در گروه با پاسخ ضعیف به واکسن خواهد بود. از تعداد ۶۶ بیمار واکسینه شده، ۱۴ نفر (۲۱٪) نسبت به واکسن پاسخ ضعیفی داشتند (گروه ۱). بیماران که پاسخ آنتی‌بادی اختصاصی در آن‌ها نرمال بود در گروه بیماران پاسخگو یا گروه دو قرار می‌گرفتند (۵۲ نفر یا ۷۹٪). رقت آنتی‌بادی‌های IgG و IgG2، قبل و چهار هفته بعد از ایمن‌سازی در گروه‌های ۱، ۲ و گروه کنترل در جدول ۱ و نیز در اشکال ۱ و ۲ نشان داده شده است. رقت آنتی‌بادی‌های IgG و IgG2 پس از واکسیناسیون در گروه یک به طور معنی‌داری کمتر از گروه دو بود ( $P = 0/012$  برای IgG پس از واکسیناسیون و  $P = 0/02$  برای IgG2 پس از واکسیناسیون). همین‌طور نسبت افزایش رقت آنتی‌بادی ضد پنوموکوک بعد از واکسیناسیون به قبل از واکسیناسیون (Fold increase) در بیماران گروه یک به‌طور معنی‌داری کمتر از نسبت مذکور در بیماران گروه دو و یا در گروه کنترل می‌باشد ( $P = 0/001$  گروه یک در مقایسه با گروه دو و  $P = 0/005$  گروه یک در مقایسه با گروه کنترل) (جدول ۱). در افراد گروه کنترل، حداقل میزان آنتی‌بادی

جدول-۱: میانگین تیر آنتی‌بادی اختصاصی (IgG و IgG2) نسبت به آنتی‌ژن‌های استرپتوکوک پنومونیه در دو گروه از بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه و گروه کنترل. مقادیر داخل پرانتز محدوده متغیرهای مربوطه را نشان می‌دهند.

| گروه‌های بیماران و گروه کنترل          | IgG اختصاصی بر علیه آنتی‌ژن‌های کپسول باکتری پنومونیه ( $\mu\text{g/ml}$ ) |                            |                           |
|--|--|----------------------------|---------------------------|
|  | نسبت افزایش  | پس از ایمن‌سازی با واکسن   | قبل از ایمن‌سازی با واکسن |
| بیماران با پاسخ ضعیف به واکسن (۱۴ نفر) | $0/32 \pm 1/3$ <sup>b, c</sup>   | $91 (18-170)$ <sup>a</sup> | $24 (5-56)$               |
| بیماران پاسخگو به واکسن (۵۲ نفر)       | $5/6 \pm 4/4$  | $376 (190-450)$            | $96 (12-390)$             |
| گروه کنترل (۴۰ نفر)                    | $6/6 \pm 6/8$  | $395 (200-450)$            | $70 (4-450)$              |

<sup>a</sup>  $P = 0/001$  در مقایسه با بیماران پاسخگو  $0/001$ ،  $P = 0/001$  در مقایسه با بیماران با پاسخ ضعیف در مقایسه با بیماران پاسخگو  $0/001$ ،  $P = 0/001$  در مقایسه با گروه کنترل  $0/005$

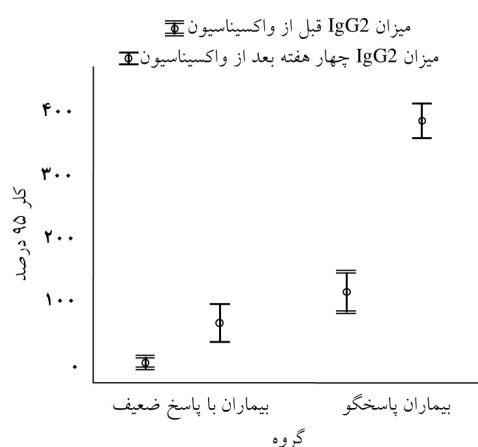
جدول- ۲: مشخصات دموگرافیک و مقایسه دو گروه از بیماران با نارسایی مزمن کلیه در ابتلا به عفونت‌های استرپتوکوک پنومونیه بعد از واکسیناسیون و پی‌گیری.

| پارامترها  | گروه ۱       | گروه ۲     | P*     |
|--|--------------|------------|--------|
| تعداد  | ۱۴           | ۵۲         | -      |
| جنسیت (مذکر/ مؤنث)                                     | ۶/۸          | ۱۵/۳۷      | -      |
| میانگین سن بر حسب سال در زمان مطالعه (دامنه)           | ۴۱/۵ (۱۹-۵۶) | ۴۳ (۱۸-۶۴) | ۰/۴۶   |
| مدت زمان پی‌گیری بیماران بعد از واکسیناسیون (به ماه)   | ۲۴ (۱۸-۳۰)   | ۲۴ (۱۸-۳۰) | -      |
| تعداد افراد مبتلا به پنومونی پس از واکسیناسیون         | ۳            | ۰          | ۰/۰۰۷  |
| تعداد افراد مبتلا به سینوزیت پس از واکسیناسیون         | ۴            | ۰          | ۰/۰۰۱  |
| تعداد افراد مبتلا به عفونت گوش میانی پس از واکسیناسیون | ۷            | ۱          | <۰/۰۰۱ |
| تعداد افراد مبتلا به برونشیت پس از واکسیناسیون         | ۲            | ۰          | ۰/۰۴   |
| تعداد افراد مبتلا به اسهال مزمن پس از واکسیناسیون      | ۲            | ۰          | ۰/۰۴   |

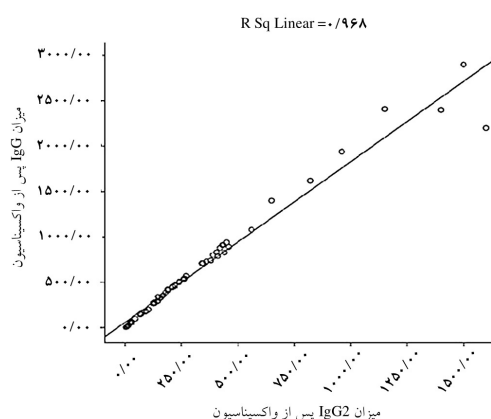
آزمون آماری:  $\chi^2$ ، مقادیر  $P < 0/05$  معنی‌دار می‌باشد.

## بحث

بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در معرض خطر شدید ابتلا به عفونت‌های ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیه می‌باشند. این نقص می‌تواند به علت کاهش پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکارید باکتری مزبور در این بیماران باشد.<sup>۱۰،۱۱</sup> اگرچه ایمن‌سازی این بیماران با واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوک پیشنهاد شده است،<sup>۱۲</sup> اما گزارشات نادری در مورد ارزیابی این واکسن در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مشاهده می‌شود.<sup>۱۱</sup> همین‌طور میزان اثربخشی این واکسن در این بیماران به خوبی مشخص نشده.<sup>۱۲،۱۳</sup> پاسخ مناسب آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پنوموکوک در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌تواند اهمیت واکسیناسیون در محافظت از آن‌ها علیه عفونت‌های پنوموکوکی را نشان دهد و در نتیجه شاید بتوان آن‌ها را در مقابل ابتلا به عفونت‌های پنوموکوکی محافظت نمود. مطالعه اخیر نشان داد که ۲۱٪ از بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن پنوموکوکال پاسخ ضعیفی داشتند که این یافته با نتایج مطالعه انجام شده توسط Fuchshuber و همکارانش مطابقت دارد.<sup>۱۲</sup> در واقع آن‌ها نشان دادند که ۸۳٪ بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، چهار هفته بعد از ایمن‌سازی سطوح محافظت‌کننده‌ای از آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های پنوموکوک را تولید کرده‌اند. این یافته از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که با اندازه‌گیری رقت آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های پنوموکوک، پس از واکسیناسیون، می‌توان افراد با پاسخ ضعیف را که بیشتر در معرض خطر ابتلا به عفونت‌های پنوموکوکی هستند را شناسایی کرد. همین‌طور مطالعه حاضر نشان داد که بین



نمودار- ۲: میانگین رقت آنتی‌بادی اختصاصی IgG2 نسبت به آنتی‌ژن‌های استرپتوکوک پنومونیه در دو گروه از مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه (پاسخگو به آنتی‌ژن‌های واکسن و یا با پاسخ ضعیف به واکسن) قبل و چهار هفته بعد از ایمن‌سازی.



نمودار- ۳: ارتباط مستقیم بین تولید IgG2 و IgG2 چهار هفته بعد از ایمن‌سازی با واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه.

دهنده اثر پیشگیری کننده واکسن در ابتلا به پنومونی می‌باشد.<sup>۲۷</sup> سایر مطالعات انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد که بیماران همودیالیزی و همین‌طور بیماران دریافت کننده پیوند کلیه که با تزریق واکسن پنوموکوکال، آنتی‌بادی در حد نرمال تولید می‌نمایند، جهت القای ایمنی آنها، توصیه به واکسیناسیون آنها و حتی تزریق یادآور به آنها شده است.<sup>۱۳</sup> از طرفی در بیماران با پاسخ ضعیف، حتی تزریق یادآور به آنها بی‌اثر خواهد بود.<sup>۲۸،۲۹</sup> مطالعات نشان داده که آنتی‌ژن‌های خالص پلی‌ساکارییدی منجر به تولید آنتی‌بادی نوع ۲ (غیر وابسته به سلول T) می‌شوند و این آنتی‌ژن‌ها سلول‌های B خاطره‌ای را تحریک نمی‌نمایند. از طرفی با تزریق یادآور نمی‌توان تولید این آنتی‌بادی‌ها را در پاسخ ثانوی افزایش داد. لذا به نظر می‌رسد با تزریق واکسن کتزوگه (پلی‌ساکارییدی کپسول باکتری که با پروتئین‌های حامل کتزوگه شده) شاید بتوان پاسخ ایمنی را در بیماران با پاسخ ضعیف بهبود بخشند. هم‌چنان که در مطالعه‌ای که توسط Zielen صورت گرفته، این محققین توانستند با تزریق واکسن کتزوگه پنوموکوکال (حاوی هفت سوش باکتری) قبل از تزریق واکسن پنوموکوکالی حاوی ۲۳ سوش باکتری میزان تولید آنتی‌بادی را در بیماران با نقص ایمنی افزایش دهند.<sup>۳۰</sup>

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که ایمن‌سازی با واکسن پلی‌ساکارییدی پنوموکوکالی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، با وجودی که می‌تواند بسیاری از این بیماران را در ابتلا به عفونت‌های پنوموکوکالی محافظت نماید و از این‌رو توصیه به تزریق این واکسن می‌گردد، اما بخشی از این بیماران که قادر به تولید آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکارییدی نیستند در خطر ابتلا به چنین عفونت‌هایی می‌باشند و در این بیماران بایستی از روش‌های پیشگیری کننده دیگری نظیر ایمن‌سازی با واکسن پنوموکوکال کتزوگه مد نظر قرار گیرد.

میانگین رقت‌های IgG ضد پنوموکوک، قبل و بعد از واکسیناسیون، در بیمارانی که پاسخ آنتی‌بادی اختصاصی نرمال داشتند با میانگین رقت‌های IgG علیه پنوموکوک در گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. این داده‌ها با داده‌های مطالعه Ambrosiono مطابقت دارد،<sup>۲۴</sup> وی نشان داد که کودکان مبتلا به عفونت‌های عود کننده، بعد از تزریق با واکسن پنوموکوک (حاوی ۱۴ سوش باکتری)، میزان نرمالی از IgG علیه آنتی‌ژن‌های پنوموکوک را تولید می‌نمایند. در واقع نتایج مطالعه حاضر حاکی از ایجاد مصونیت واکسن ۲۳ ظرفیتی پنوموکوک در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشد. همین‌طور داده‌های مربوط به تیتراژهای IgG ضد پنوموکوک بعد از واکسیناسیون در گروه بیمارانی که پاسخ آنتی‌بادی اختصاصی نرمال داشتند با داده‌های Dengler<sup>۲۵</sup> که با تزریق واکسن پنوموکوک پاسخ ایمنی را در بیماران دریافت کننده پیوند بررسی نموده، مطابقت دارد. در پی‌گیری بیماران مشاهده شد گروه بیمارانی که پاسخ آنتی‌بادی ضعیفی نسبت به واکسن پنوموکوک داشتند، بیشتر از بیماران گروه دو (بیمارانی که پاسخ آنتی‌بادی در حد طبیعی داشتند) به عفونت‌های پنوموکوکالی تنفسی مبتلا می‌شوند. این یافته‌ها، مطالعات قبلی را که نشان داده‌اند بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بیشتر مستعد ابتلا به عفونت‌های تنفسی عود کننده هستند را تایید می‌کند.<sup>۴-۷</sup> در مورد اثربخشی واکسن پنوموکوک در بیماران با نقص کلیوی مطالعات کمی مشاهده می‌شود. بررسی انجام شده توسط Simberkoff در بیمارانی که بیشتر از سایرین در خطر عفونت‌های متعدد می‌باشد از جمله بیماران با نقص کلیه حاکی از این است که تزریق واکسن پلی‌ساکارییدی پنوموکوکالی در بیماران مبتلا به نقص کلیه در پیشگیری از پنومونی یا برونشیت با اثرات ضعیفی همراه بوده و یا اثر واکسن در القاء سیستم ایمنی خیلی ضعیف بوده است.<sup>۲۶</sup> در مطالعات بعدی که به صورت مطالعه مورد/شاهد بر روی بیماران با عفونت مزمن صورت گرفته، نشان

## References

- Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(6):434-46.
- Kausz AT, Gilbertson DT. Overview of vaccination in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13(3):209-14.
- Chatenoud L, Herbelin A, Beaurain G, Descamps-Latscha B. Immune deficiency of the uremic patient. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1990;19:259-74.
- Linnemann CC Jr, First MR. Risk of pneumococcal infections in renal transplant patients. *JAMA* 1979;241(24):2619-21.
- Rytel MW, Dailey MP, Schiffman G, Hoffmann RG, Piering WF. Pneumococcal vaccine immunization of patients with renal impairment. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986;182(4):468-73.
- Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest* 2001;120(6):1883-7.
- Khan SS, Kazmi WH, Abichandani R, Tighiouart H, Pereira BJ, Kausz AT. Health care utilization among patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2002;62(1):229-36.

8. United States Renal Data System: USRDS. Annual Data Report. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2004.
9. Khan IH, Catto GR. Long-term complications of dialysis: infection. *Kidney Int Suppl* 1993;41:S143-8.
10. Pazik J, Durluk M, Lewandowska D, et al. Pneumonia in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2202-204.
11. Pourfarziani V, Ramezani MB, Taheri S, Izadi M, Einollahi B. Immunogenicity of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients and hemodialysis patients: a comparative controlled trial. *Ann Transplant* 2008;13(3):43-7.
12. Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, Lütticken R, Michalk D, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(3):468-73.
13. Linnemann CC Jr, First MR, Schiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 1986;146(8):1554-6.
14. Kazancıoğlu R, Sever MS, Yüksel-Onel D, Eraksoy H, Yildiz A, Celik AV, et al. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant* 2000;14(1):61-5.
15. Simberkoff MS, Schiffman G, Katz LA, Spicehandler JR, Moldover NH, Rahal JJ Jr. Pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in adult chronic hemodialysis patients. *J Lab Clin Med* 1980;96(2):363-70.
16. Nikoskelainen J, Koskela M, Forsström J, Kasanen A, Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal vaccine in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985;28(4):672-7.
17. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325(21):1453-60.
18. Wernette CM, Frasc CE, Madore D, Carlone G, Goldblatt D, Plikaytis B, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10(4):514-9.
19. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *Am J Otolaryngol* 2008;29(6):385-92. Epub 2008 Jun 16.
20. Tabatabaie P, Aghamohammadi A, Mamishi S, Isaeian A, Heidari G, Abdollahzade S, et al. Evaluation of humoral immune function in patients with bronchiectasis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008;7(2):69-77.
21. Skorliakov AV, Bystrenin MA, Voloshinova EV. The character and structure of infectious complications in patients with chronic renal failure, who received or did not receive replacement therapy (hemodialysis). *Klin Med (Mosk)* 2007;85(10):59-61.
22. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. *Semin Dial* 2000;13(2):101-7.
23. Cosio FG, Giebink GS, Le CT, Schiffman G. Pneumococcal vaccination in patients with chronic renal disease and renal allograft recipients. *Kidney Int* 1981;20(2):254-8.
24. Ambrosino DM, Umetsu DT, Siber GR, Howie G, Goularte TA, Michaels R, et al. Selective defect in the antibody response to Haemophilus influenzae type b in children with recurrent infections and normal serum IgG subclass levels. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(6):1175-9.
25. Dengler TJ, Strnad N, Zimmermann R, Allers C, Markus BH, Nessen SV, et al. Pneumococcal vaccination after heart and liver transplantation. Immune responses in immunosuppressed patients and in healthy controls. *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121(49):1519-25.
26. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;315(21):1318-27.
27. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;155(21):2336-40.
28. Rodriguez-Barradas MC, Groover JE, Lacke CE, Gump DW, Lahart CJ, Pandey JP, et al. IgG antibody to pneumococcal capsular polysaccharide in human immunodeficiency virus-infected subjects: persistence of antibody in responders, revaccination in nonresponders, and relationship of immunoglobulin allotype to response. *J Infect Dis* 1996;173(6):1347-53.
29. Petrasch S, Kühnemund O, Reinacher A, Uppenkamp M, Reinert R, Schmiegel W, et al. Antibody responses of splenectomized patients with non-Hodgkin's lymphoma to immunization with polyvalent pneumococcal vaccines. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4(6):635-8.
30. Zielen S, Bühring I, Strnad N, Reichenbach J, Hofmann D. Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine. *Infect Immun* 2000;68(3):1435-40.

## The assessment of antibody response following immunization with polysaccharide vaccine in patients with chronic kidney disease

Received: January 17, 2011 Accepted: March 16, 2011

### Abstract

Asghar Aghamohammadi MD.<sup>2</sup>  
Majid Mahmoodi PhD.<sup>1\*</sup>  
Nima Rezaei MD., PhD.<sup>2,3</sup>  
Zahra Safari BSc.<sup>1</sup>  
Daryoush Heidarnasab BSc.<sup>1</sup>  
Kouros Divsalar MSc.<sup>4</sup>  
Mohammad-Ali Mohagheghi MD.<sup>1</sup>

1- Cancer Research Center, Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Research Center for Immunodeficiencies, Pediatrics Center of Excellence, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Molecular Immunology Research Center, and Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

**Background:** An increased risk for invasive infections with encapsulated bacteria such as *Streptococcus pneumoniae* has been described in patients with chronic kidney disease (CKD) or in those on dialysis. The aim of this study was to evaluate the antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in CKD patients.

**Methods:** Sixty-six patients with CKD and 40 healthy individuals were vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. The serum antibody response (IgG and IgG2) to the Pneumovax antigens was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) prior to and four weeks after vaccination.

**Results:** Out of 66 vaccinated patients with CKD, 14 were found to be hyporesponsive to the vaccine (Group 1). Patients with normal specific antibody response were regarded as respondents and were assigned to Group 2 (n=52). The mean post-vaccination IgG titer to the pneumococcal antigens in Group 1 was significantly lower than those in Group 2 (P=0.012 for IgG and P=0.02 for IgG2). The increased anti-pneumococcal IgG titer was significantly lower in patients in Group 1 versus Group 2 (P=0.001) or the healthy control group (P=0.005). During the follow-up period of patients, patients in Group 1 developed higher episodes of pneumococcal infections than those in Group 2 (P=0.007).

**Conclusion:** A substantial proportion of patients with chronic kidney disease fail to mount an adequate antibody response to pneumococcal antigens and remain at significant risk for such infections. These patients should be offered other prophylactic measures to protect them against invasive pneumococcal diseases.

**Keywords:** Antibody response, chronic kidney disease, polysaccharide vaccine.

\* Corresponding author: Cancer Research Center, Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., 14197, Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 61192501  
email: dmahmoodi@razi.tums.ac.ir