

## اثر بخشی تجویز واکسن توکسوئید کزاز بر پاسخ ایمنی هومورال در بیماران همودیالیزی مزمن

دکتر زهره امین زاده<sup>۱\*</sup>، دکتر آیدین پورکاملی<sup>۲</sup>، دکتر فاطمه پوررضاقلی<sup>۳</sup>، دکتر ابراهیم کلانتر<sup>۴</sup>، دکتر لطیف گچکار<sup>۱</sup>

۱. متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشیار مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم
۲. متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، محقق مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم
۳. فوق تخصص نفرولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهید لبافی نژاد
۴. متخصص علوم آزمایشگاهی، مربی دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پیراپزشکی

\* آدرس برای مکاتبه: تهران، خیابان کارگر جنوبی، خیابان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دکتر زهره امین زاده  
Zohrehaminzadeh@yahoo.com  
دریافت مقاله: آذر هشتاد و چهار پذیرش برای چاپ: اسفند هشتاد و چهار

### چکیده

**سابقه و هدف:** در افراد مسن، دریافت کنندگان پیوند کلیه، بیماران همودیالیزی مزمن و مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه عیار سرمی آنتی‌بادی کزاز پایین‌تر از سطح حفاظتی بوده و با تجویز تک دوز یادآور واکسن توکسوئید کزاز عیار آنتی‌بادی حفاظتی در بیماران همودیالیزی مزمن بدست می‌آید. تحقیق حاضر به منظور تعیین اثر بخشی تجویز تک دوز واکسن توکسوئید کزاز بر پاسخ ایمنی هومورال بیماران همودیالیزی مزمن انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** روش تحقیق کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد بود. از ۵۴ بیمار همودیالیز مزمن که حداقل ۳ نوبت در هر هفته دیالیز می‌شدند ۲ میلی‌لیتر خون وریدی جهت بررسی عیار آنتی‌بادی (IgG) کزاز به روش ELISA با کیت IBL ساخت هامبورگ اخذ گردید. عیار IgG بیشتر و مساوی ۱ IU/ml به عنوان عیار محافظت کننده کافی قلمداد شد. به بیماران که عیار IgG سرمی کمتر از ۰/۱ IU/ml داشتند واکسن Td تزریق شد و ۸ هفته پس از تجویز واکسن عیار آنتی‌بادی (IgG) سرمی کزاز تعیین گردید.

**یافته‌ها:** میزان عیار آنتی‌بادی سرمی کزاز در ۵۳ بیمار (۹۸٪) کمتر از ۰/۱ IU/ml و میانگین عیار فوق ۰/۰۵۳±۰/۱ واحد در میلی‌لیتر بود. بعد از تجویز واکسن Td میزان عیار آنتی‌بادی سرمی کزاز در ۵۱ بیمار (۹۶٪) بیشتر از ۰/۱ IU/ml بوده و میانگین میزان عیار آنتی‌بادی سرمی پس از واکسیناسیون ۲/۷۷±۱/۹۶ واحد در میلی‌لیتر شد. با انجام آزمون *signed rank wilcoxon* اختلاف بین سطوح عیار محافظت کنندگی آنتی‌بادی سرمی کزاز قبل و بعد از تجویز یک دوز واکسن کزاز معنی‌دار بود ( $p < ۰/۰۰۰۱$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که تجویز دوز یادآور Td به بیماران همودیالیزی مزمن موثر و بدون عارضه می‌باشد و با توجه به این که ۴٪ بیماران بعد از دریافت دوز یادآور واکسن عیار آنتی‌بادی در سطح محافظت کنندگی ضعیف دارند، توصیه می‌شود عیار آنتی‌بادی فوق بعد از تجویز واکسن در بیماران همودیالیزی و نیز در شرایطی که بیمار همودیالیزی آسیب دیده اندازه‌گیری شود تا وضعیت ایمنی هومورال و نیاز به تجویز یک دوز دیگر واکسن کزاز مشخص گردد.

**واژگان کلیدی:** آنتی‌بادی کزاز، همودیالیز مزمن، واکسن توکسوئید کزاز

## مقدمه

بروز بیماری‌های عفونی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه افزایش می‌یابد که به نظر می‌رسد به دلیل آسیب تحریک سلول از طریق سلول‌های آنتی‌ژن باشد (۱). با بالا رفتن سن نیز عیار سرمی آنتی‌بادی کزاز کاهش می‌یابد (۴-۲). در دریافت کنندگان پیوند کلیه (۵)، بیماران همودیالیزی (۶، ۷)، بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (۷، ۸) عیار سرمی آنتی‌بادی کزاز پایین‌تر از سطح حفاظتی بوده و تجویز تک دوز واکسن توکسوئید کزاز در افراد مسن (۴) و بیماران دیالیزی مزمن (۹) توصیه می‌شود. با تجویز دوز یادآور واکسن کزاز، عیار آنتی‌بادی حفاظتی در بیماران همودیالیزی مزمن و دریافت کنندگان پیوند کلیه بدست می‌آید (۱۰، ۵). تجویز واکسن فوق هیچ اثر سوء بر عملکرد آلوگرافت و رژیم درمانی تضعیف ایمنی استفاده شده نداشته (۵) و کاملاً ایمن و بدون عارضه است (۱۰، ۵).

مطالعات نشان می‌دهد که عیار آنتی‌بادی کزاز به مرور زمان کاهش یافته و اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌بادی در بیماران همودیالیزی ماهها و سالها پس از تجویز واکسن کزاز جهت تایید ایمنی حفاظتی سرم بیماران فوق توصیه می‌شود (۱۰، ۶).

در بررسی بخش‌های همودیالیز مشاهده شد که تجویز تک دوز واکسن Td در بیماران همودیالیزی معمول نبوده و هیچ اقدام تشخیصی و پیشگیرانه جهت کزاز صورت نمی‌گیرد. تحقیق حاضر به منظور بررسی اثر بخشی تجویز تک دوز توکسوئید کزاز بر پاسخ همورال بیماران همودیالیزی مزمن انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

روش انجام تحقیق کارآزمایی از نوع قبل و بعد (Clinical trial before-after) بود. بعد از کسب مجوزهای لازم با مراجعه به بخش همودیالیز بیمارستان شهید دکتر لبافی‌نژاد فهرست بیماران غیر اورژانس مراجعه کننده اخذ و تمام بیمارانی که حداقل ۳ ماه از شروع دیالیزشان می‌گذشت و حداقل ۳ نوبت در هر هفته دیالیز می‌شدند رضایت خود را برای ورود به تحقیق اعلام می‌کردند وارد مطالعه شدند. بیماران HIV

مثبت از مطالعه حذف شدند. ۲ میلی‌لیتر خون وریدی بیماران جهت بررسی عیار آنتی‌بادی کزاز به روش ELISA جمع‌آوری شد. نمونه سرم بیماران در دمای ۸-۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری و به آزمایشگاه منتقل شد. کیت IBL ساخت هامبورگ برای اندازه‌گیری عیار IgG ضد کزاز استفاده شد. عیار IgG کمتر و مساوی ۰/۰۱ IU/ml منفی و عیار IgG بیشتر از ۰/۰۱ IU/ml و کمتر از ۰/۱ IU/ml به عنوان عیار محافظت کننده ضعیف و عیار IgG بیشتر و مساوی ۰/۱ IU/ml به عنوان عیار محافظت کننده کافی قلمداد شد. برای بیمارانی که عیار IgG سرمی کمتر از ۰/۱ IU/ml داشتند، ۰/۵ میلی‌لیتر واکسن Td ساخت انستیتو رازی به روش عضلانی در عضله دلتوئید تزریق شد. ۸ هفته پس از تجویز واکسن نمونه خون از بیماران فوق همانند بار اول جهت تعیین عیار آنتی‌بادی سرمی کزاز اخذ گردید. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS11.5 و آزمون Wilcoxon signed rank test انجام گرفت.

## یافته‌ها

۵۴ بیمار همودیالیزی مزمن با میانگین سنی  $53/52 \pm 18/24$  سال (حداقل ۱۷ سال، حداکثر ۸۵ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۷ بیمار مرد و ۲۷ بیمار زن بودند. ۴، ۷، ۷، ۱۲، ۷، ۱۱ و ۶ نفر به ترتیب در گروه‌های سنی ۱۵ تا ۲۵، ۲۵ تا ۳۵، ۳۵ تا ۴۵، ۴۵ تا ۵۵، ۵۵ تا ۶۵، ۶۵ تا ۷۵ و ۷۵ تا ۸۵ سال قرار داشتند.

میانگین مدت دیالیز بیماران  $74 \pm 71/17$  ماه (حداقل ۳ ماه، حداکثر ۲۴۷ ماه) بود. اکثریت بیماران در ماه سی و چهارم دیالیز قرار داشتند. علت نارسایی مزمن کلیوی در ۷ بیمار (۱۱/۳٪) مشخص شد که یک مورد (۲٪) دارویی، ۳ مورد (۵/۵٪) دیابت ملیتوس، ۲ مورد (۴٪) افزایش فشار خون و یک مورد (۲٪) انسدادی بود. در سابقه پزشکی ۵ بیمار (۹/۳٪) نکته مثبت دیده شد که یک مورد (۲٪) بیماری افسردگی، یک بیمار)

Wilcoxon signed rank test،  $(p < 0.0001)$  شدند.  $0.1$  IU/ml ، جدول (۱).

**جدول ۱- توزیع بیماران همودیالیزی بر اساس گروه های سنی و عیار آنتی‌بادی (IgG) ضد کزاز قبل و بعد از تمویز واکسن کزاز مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی گرمسیری، ۱۳۸۳**

جمع	$IgG \geq 0.1$	$0.1 < IgG$	IgG سرمی کزاز	گروه سنی
۴	۰	۴	قبل از واکسن	۱۵-۲۵
۴	۴	۰	بعد از واکسن	
۷	۰	۷	قبل از واکسن	۲۵-۳۵
۷	۷	۰	بعد از واکسن	
۷	۰	۷	قبل از واکسن	۳۵-۴۵
۷	۷	۰	بعد از واکسن	
۱۲	۱	۱۱	قبل از واکسن	۴۵-۵۵
۱۲	۱۲	۰	بعد از واکسن	
۷	۰	۷	قبل از واکسن	۵۵-۶۵
۷	۵	۲	بعد از واکسن	
۱۱	۰	۱۱	قبل از واکسن	۶۵-۷۵
۱۱	۱۰	۱	بعد از واکسن	
۶	۰	۶	قبل از واکسن	۷۵-۸۵
۶	۶	۰	بعد از واکسن	

## بحث

در این تحقیق، کمتر از ۲٪ بیماران همودیالیزی قبل از دریافت واکسن، عیار سرمی آنتی‌بادی کزاز در حد محافظت کننده و قوی داشتند که با مطالعه قبلی ما (۸) مشابه است ولی بسیار کمتر از نتایج مطالعات Ozturk (۲)٪/۲۵، Redwan (۳)٪/۷۰ و Shohat (۴)٪/۵۸/۳ می‌باشد. تحقیقات فوق در افراد بالغ و سالم بدون نارسایی مزمن کلیوی انجام شد که شاید همین امر درصد ایمنی بالاتر مطالعات فوق را توجیه می‌نماید. ولی مطالعه Enke (۵) بر روی کودکان و نوجوانان پیوند کلیه که همگی طبق برنامه واکسیناسیون ایمن بودند انجام گردید، ۹٪ میزان آنتی‌بادی حفاظتی کافی داشتند و فاصله زمانی بین ایمونیزاسیون اولیه کودکان تا زمان پیوند به طور متوسط ۹ سال و حداکثر ۱۵/۵ سال بود ولی تحقیق حاضر در بیماران همودیالیزی مزمن با میانگین سنی  $18/24 \pm 53/52$  سال و بدون

افزایش فشارخون، ۲ بیمار (۴٪) دیابت و یک بیمار (۲٪) سل بود.

سابقه تزریق خون در ۲ بیمار (۴٪) سابقه دریافت اخیر واکسن کزاز در ۲ مورد (۴٪) یکی در ۴ ماه گذشته و دیگری در ۲۰ ماه قبل، سابقه دریافت تتابولین در (۵/۵٪) ۳ بیمار، یکی در یک ماه قبل، بیمار دوم ۱۰ ماه قبل و دیگری در ۵۰ ماه قبل وجود داشت. سابقه ابتلا به بیماری کزاز در هیچ یک از بیماران وجود نداشت.

قبل از تجویز واکسن Td، میانگین عیار سرمی آنتی‌بادی کزاز  $0.053 \pm 0.1$  IU/ml (حداقل عیار  $0.006$  IU/ml و حداکثر  $0.077$  IU/ml) بود. در یک بیمار عیار آنتی‌بادی ضد کزاز برابر یا کمتر از  $0.01$  واحد در میلی‌لیتر و در ۵۲ بیمار بین  $0.01$  تا  $0.1$  واحد در میلی‌لیتر بود. فقط یک بیمار (۲٪) عیار آنتی‌بادی بیشتر و مساوی  $0.1$  IU/ml داشت. بعد از تجویز واکسن Td به ۵۳ بیمار همودیالیزی با عیار IgG کمتر از  $0.1$  IU/ml، میانگین عیار سرمی آنتی‌بادی کزاز  $2/77 \pm 1/96$  IU/ml (حداقل عیار  $0.001$  IU/ml و حداکثر  $9/60$  IU/ml) شد و در ۵۱ بیمار (۹۶٪)، عیار سرمی بیشتر و مساوی  $0.1$  IU/ml، ۲ بیمار (۴٪) عیار سرمی بین  $0.1$  IU/ml تا  $0.1$  IU/ml بدست آمد.

در گروه مردان، قبل از تجویز واکسن ۲۶ نفر IgG سرمی بین  $0.01$  IU/ml تا  $0.1$  IU/ml و یک نفر کمتر از  $0.01$  IU/ml داشتند. ولی بعد از تجویز واکسن همه بیماران مذکور دارای IgG سرمی بیشتر و یا مساوی  $0.1$  IU/ml شدند. در گروه زنان، قبل از تجویز واکسن ۲۶ نفر IgG سرمی بین  $0.01$  IU/ml تا  $0.1$  IU/ml و یک نفر بیشتر از  $0.1$  IU/ml داشتند که بعد از تجویز واکسن ۲۴ بیمار دارای IgG مساوی یا بیشتر از  $0.1$  IU/ml شدند. اختلاف سطوح عیار محافظت کنندگی آنتی‌بادی سرمی کزاز در دو جنس مرد و زن، قبل و بعد از تجویز واکسن Td معنی‌دار بود. قبل از تجویز واکسن در هر یک از گروه‌های سنی ۵۵-۴۵ سال و ۶۵-۷۵ سال، ۱۱ بیمار IgG کمتر از  $0.1$  IU/ml و یک بیمار IgG مساوی و بیشتر از  $0.1$  IU/ml داشتند که بعد از تجویز واکسن، ۱۲ بیمار دارای IgG مساوی و بیشتر از

### نتیجه‌گیری

اکثریت بیماران همودیالیزی مزمن عیار IgG ضد کزاز غیر ایمن و سطح محافظت‌کنندگی ضعیف و منفی داشته و با تجویز یک دوز واکسن کزاز به بیماران همودیالیزی هم عیار IgG سرمی کزاز به عیار کافی بیشتر از ۰/۱IU/ml رسیده و هم سطح حفاظتی IgG سرمی کزاز به سطح محافظت‌کنندگی قوی و ایمن ارتقاء می‌یابد. تجویز دوز یادآور Td به بیماران همودیالیزی مزمن موثر و بدون عارضه می‌باشد و با توجه به این که ۴٪ بیماران بعد از دریافت دوز یادآور واکسن عیار آنتی‌بادی در سطح محافظت‌کنندگی ضعیف داشته‌اند توصیه می‌شود عیار آنتی‌بادی فوق بعد از تجویز واکسن در بیماران همودیالیزی و نیز در شرایطی که بیمار همودیالیزی، آسیب دیده، اندازه‌گیری شود تا وضعیت ایمنی همورال و نیاز به تجویز یک دوز دیگر واکسن کزاز مشخص گردد.

سابقه روشن و واضح واکسیناسیون انجام شده است. به نظر می‌رسد طولانی‌تر شدن فاصله زمانی بین برنامه واکسیناسیون اولیه و یا فقدان این سابقه تا زمان اندازه‌گیری عیار آنتی‌بادی کزاز در پایین بودن درصد بیماران همودیالیزی با آنتی‌بادی محافظت‌کننده قوی و ایمن موثر باشد.

در این تحقیق، میزان عیار آنتی‌بادی سرمی کزاز پس از تجویز واکسن در ۹۶٪ از بیماران به حد ایمن و محافظت‌کننده رسید که با نتایج مطالعات Enke(۵)، Guerin(۱۰)، Girndt(۷) مشابه است ولی از مطالعه kruger(۱) که فقط ۳۸٪ به تجویز واکسن پاسخ دادند بیشتر است.

اختلاف سطوح عیار محافظت‌کنندگی آنتی‌بادی کزاز قبل و بعد از تجویز واکسن در گروه‌های سنی مختلف بیماران و همچنین در دو جنس مرد و زن معنی‌دار بود که با نتایج Shohat(۴) مشابه است.

### REFERENCES

- 1-Kruger S, Seyfarth M, Sack K, Kreft B. Defective immune response to tetanus toxoid in hemodialysis patients and its association with diphtheria vaccination . *Vaccine* 1999; 17(9-10):1145-50.
- 2-Ozturk A, Goahmetoglu S, Erdem F, Mysguoglu AS. Tetanus antitoxin levels among adults over 40 years of age in central Anatolia, Turkey . *Clin microbial infect* 2003;9(1):33-38
- 3-Redwan el-RM, Al- Awady MK. Prevalence of tetanus immunity in the Egyptian population. *Hum antibodies* 2002; 11(1-2):55-9.
- 4-Shohat T, Marva E, Sivan Y, Lerman I, Mates A, cohen A. Immunologic response to a single dose of tetanus toxoid in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(8):949-51.
- 5- Enke Bu, Bokenkamp A, Offner G, Bartmann P, Brodehl J. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;67(2):237-410.
- 6-Kruger S, Muller- Steinhardt M, Kirchner H, Kreft B. A 5-year follow up on antibody response after diphtheria and tetanus vaccination in hemodialysis patients. *Am J kidney Dis* 2001; 38(6):1264-70.
- 7- Girndt M, Pietsch M, Kohler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am l kidney dis* 1995; 26(3):454-60.
- 8- Aminzadeh Z, Yaghmaei F, Poorkazemi A, Gachkar L. Tetanus antitoxin levels and cutaneous anergy in hemodialysis patients in Shaheed Modarres and Ayatollah Taleghani hospitals, Tehran , Iran,2003.
- 9- Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine recommendation for patients on chronic dialysis. *The Advisory committee on Immunization Practices and the American Academy of pediatrics . Semin Dial* 2000;13(2):101-7.
- 10-Guerin A,Buisson Y, Nutini MT, Saliou P, London G, Marchias S. Response to Vaccination against tetanus in chronic haemodialysed patients. *Nephrol Dial transplant* 1992;7(4):323-6