

## تحقیقی

## پاسخ ایمنی هومورال نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال در بیماران طحال برداری شده

دکتر مجید محمودی\*<sup>۱</sup>، دکتر اصغر آقامحمدی<sup>۲</sup>، دکتر حمید قادری<sup>۳</sup>، دکتر آنا عیسائیان<sup>۴</sup>، دکتر موسی زرگر<sup>۵</sup>

دکتر علی خاجی<sup>۶</sup>، دکتر نیما رضائی<sup>۷</sup>، کورس دیو سالار<sup>۸</sup>، دکتر محمدعلی محقق<sup>۹</sup>

۱- استادیار مرکز تحقیقات سرطان، گروه پژوهشی تومورهای تجربی و پیش‌بالینی سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۲- استاد گروه آموزشی بیماری‌های کودکان، مرکز تحقیقات رشد و تکامل، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۳- رزیدنت گروه جراحی، مرکز تحقیقات تروما و پژوهش‌های جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۴- استادیار مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۵- استاد گروه جراحی، مرکز تحقیقات تروما و پژوهش‌های جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۶- کارشناس گروه جراحی، مرکز تحقیقات تروما و پژوهش‌های جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۷- استادیار گروه آموزشی ایمونولوژی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات رشد و تکامل، مرکز طبی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۸- کارشناس گروه نوروفیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان. ۹- دانشیار گروه جراحی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماران فاقد طحال در خطر ابتلاء به عفونت باکتری‌های کپسول‌دار نظیر استرپتوکوک پنومونی می‌باشند و تزریق واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال (Pneumovax 23) توصیه شده است. این مطالعه به منظور تعیین پاسخ ایمنی هومورال نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال در بیماران طحال برداری شده به علت ترومای طحال و یا ابتلاء به بیماری ترومبوسیتوپنی مزمن انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه مورد شاهدی قبل از عمل طحال برداری روی دو گروه از بیماران شامل ۱۵ بیمار (۱۱ مرد و ۴ زن) ناشی از ترومای طحال و ۲۰ بیمار (۱۰ مرد و ۱۰ زن) مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن (ITP) که به بیمارستان‌های ابن سینا و مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) تهران طی اردیبهشت ۱۳۸۶ لغایت مهر ۱۳۸۷ مراجعه نموده بودند؛ انجام شد. ۴۰ فرد سالم مراجعه کننده به مرکز آسم و ایمونولوژی مرکز طبی کودکان که برای پیشگیری از ابتلاء به عفونت‌های پنوموکوکی توسط واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال واکسینه شده بودند؛ به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. به تمامی افراد سه گروه واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال تزریق گردید. رقت آنتی‌بادی‌های IgG و IgG2 که به آنتی‌ژن‌های واکسن اختصاص داشتند؛ در سرم خون بیماران قبل از واکسیناسیون و ۴ هفته بعد از واکسیناسیون با روش الیزا اندازه‌گیری گردید. از آزمون آماری تی برای مقایسه دو گروه و آزمون رگرسیون برای تعیین همبستگی دو متغیر استفاده شد.

**یافته‌ها:** بعد از واکسیناسیون، میانگین آنتی‌بادی IgG و یا IgG2 تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های واکسن در گروه بیماران ITP به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد و یا گروه تروما بود ( $P < 0.05$ ). در گروه تروما رقت آنتی‌بادی IgG و یا IgG2 تولید شده در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. از ۲۰ بیمار مبتلا به ITP مورد مطالعه ۹ نفر (۴۵ درصد) پاسخ ایمنی ضعیفی نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که ۴۵ درصد از بیماران طحال برداری شده مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن، نسبت به آنتی‌ژن‌های باکتری استرپتوکوک، ضعف ایمنی هومورال دارند.

**کلید واژه‌ها:** طحال برداری، واکسن پنوموکوکال، ترومبوسیتوپنی مزمن، تروما

\* نویسنده مسؤول: دکتر مجید محمودی، پست الکترونیکی: dmahmoodi@razi.tums.ac.ir

نشانی: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، کد پستی ۱۴۱۹۷، تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۵۰۱، نمابر: ۶۶۵۸۱۶۳۸

وصول مقاله: ۸۸/۱/۳۰، اصلاح نهایی: ۸۹/۲/۱۴، پذیرش مقاله: ۸۹/۲/۲۲

## مقدمه

بیماران فاقد طحال در خطر ابتلاء به عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار از قبیل استریتوکوک پنومونی، نیسریا مننژیتیس و هموفیلوس آنفلوآنزا می‌باشند (۳-۱). طحال مانند یک فیلتر خون را تصفیه نموده و سلول‌های خونی فرسوده و ذرات خارجی شامل باکتری‌های کپسول‌دار را از گردش خون خارج می‌نماید (۴). در بیماران فاقد طحال، تصفیه خون از باکتری‌های کپسول‌دار که فاقد آنتی‌بادی در سطح خود هستند و یا این که سطح آنها به طور ناقص توسط آنتی‌بادی پوشیده شده است؛ صورت نمی‌گیرد و لذا این باکتری‌ها در خون میزبان به طور سریع تکثیر می‌یابند (۵). میزان شیوع عفونت بعد از طحال‌برداری در کودکان ۳/۲ درصد و در افراد بالغ ۳/۳ درصد و نیز میزان بالای مرگ و میر (۵/۱ درصد) در افراد طحال‌برداری ناشی از تالاسمی ماژور گزارش شده است (۶). عفونت بعد از طحال‌برداری بیشتر به صورت یک سپتی‌سمی یا عفونت خونی تظاهر یافته و با میزان مرگ و میر بالایی همراه است (۷).

واکسن پلی ساکارید پنوموکوکال (Pneumovax 23) حاوی آنتی‌ژن‌های کپسول پلی ساکارید ۲۳ نوع سوش مختلف باکتری استریتوکوکوس پنومونیه می‌باشد. این واکسن شامل ۹۰-۸۵ درصد سوش‌های مختلف باکتری‌های استریتوکوکوس عفونت‌زا در انسان است (۸). این واکسن در ابتدا برای محافظت افراد مسن در مقابل عفونت‌های استریتوکوکی و نیز افراد در معرض ابتلاء به این عفونت‌ها تهیه و پیشنهاد گردید (۹)؛ ولی اثر این واکسن در افرادی که مجبور به طحال‌برداری شده بودند و به طور کلی در افرادی با اختلال سیستم ایمنی (Immuno-compromised host) بررسی و ارزیابی گردید (۱۰). علاوه بر این در سال ۲۰۰۰ واکسن کتزوکه‌ای که شامل ۷ سوش مختلف و متداول این باکتری (7vPnC) بود؛ برای واکسیناسیون نوزادان و کودکان سنین زیر ۲ سال ساخته و پیشنهاد گردید (۱۱-۱۳).

مطالعاتی که در مورد میزان اثربخشی و القاء ایمنی محافظت کننده در افراد و یا بیمارانی که واکسن را دریافت نموده‌اند؛ متنوع و بحث‌انگیز بوده است (۱۴ و ۱۵). بسیاری از این مطالعات که به طور کنترل و آینده نگر در بیماران

طحال‌برداری شده و با سایر بیماری‌ها صورت گرفته؛ نشان‌دهنده اثربخشی این واکسن و عدم اثرات سوء بوده است. این واکسن از ابتلاء به عفونت‌های ناشی از باکتری پنوموکوکال جلوگیری نموده و باعث کاهش مرگ و میر در اثر ذات‌الریه و یا عفونت‌های ناشی از باکتری پنوموکوکال در بیماران می‌گردد. همچنین از بستری شدن طولانی مدت بیماران در اثر عفونت‌های ناشی از باکتری پنوموکوکال می‌کاهد (۱۸-۱۶). از این رو سازمان‌های بهداشتی مرجع، در مورد افرادی که مجبور به طحال‌برداری می‌شوند و همین‌طور افرادی که مبتلا به بیماری مزمن می‌باشند؛ ایمن سازی با واکسن پلی ساکارید پنوموکوکال را توصیه می‌نمایند (۱۷ و ۱۹). این مطالعه به منظور تعیین پاسخ ایمنی هم‌مورال نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن پلی ساکارید پنوموکوکال در بیماران طحال‌برداری شده به علت ترومای طحال و یا ابتلاء به بیماری ترومبوسیتوپنی مزمن انجام شد.

## روش بررسی

این مطالعه مورد شاهدهی قبل از عمل طحال‌برداری روی دو گروه از بیماران شامل ۱۵ بیمار (۱۱ مرد و ۴ زن) ناشی از ترومای طحال و ۲۰ بیمار (۱۰ مرد و ۱۰ زن) مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن (ITP) که به بیمارستان‌های ابن‌سینا و مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) تهران طی اردیبهشت ۱۳۸۶ لغایت مهر ۱۳۸۷ مراجعه نموده بودند؛ انجام شد. گروه سوم (شاهد) شامل ۴۰ فرد سالم (۲۳ مرد و ۱۷ زن) بود که به مرکز آسم و ایمونولوژی مرکز طبی کودکان برای پیشگیری از ابتلاء به عفونت‌های پنوموکوکی مراجعه و توسط واکسن پلی ساکارید پنوموکوکال واکسینه شده بودند. هیچ کدام از افراد گروه شاهد سابقه نقص ایمنی نداشتند.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی مجتمع بیمارستان امام خمینی (ره) مورد تصویب قرار گرفت. از شرکت کنندگان در مطالعه رضایت کتبی اخذ گردید.

معیارهای بالینی منع ورود به مطالعه شامل: الف) تزریق واکسن در طول مدت ۵ سال قبل از ورود به مطالعه؛ ب) درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی در طول مدت ۶ ماه قبل از ورود به مطالعه؛ ج) تزریق و یا استفاده از ایمنوگلوبین‌های تهیه شده و یا دارویی و د) سابقه ابتلاء به

نقص سیستم ایمنی بود.

واکسن پلی ساکارید پنوموکوکال در گروه ITP یک هفته قبل از عمل طحال‌برداری و در گروه تروما بین ۲۴-۷۲ ساعت قبل از عمل طحال‌برداری تزریق شد. این واکسن به صورت محلول ۰/۵ میلی‌لیتری توسط کمپانی تولید کننده (PNEUMO 23, Aventis Pasteur SA, Lyon-France) در داخل سرنگ آماده شده است. این محلول حاوی ۲۵ میکروگرم پلی ساکارید دیواره سلول از هر کدام از سوش‌های باکتری و شامل ۲۳ سوش مختلف این باکتری طبق موارد زیر بود:

Danish types 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F

این واکسن داخل عضله و به بازوی چپ سه گروه مورد مطالعه تزریق شد و در تمامی افراد بدون مشاهده اثرات سوء به طور سالم و قبل از عمل طحال‌برداری انجام پذیرفت. خون‌گیری از افراد هر سه گروه به طور کلی در دو مرحله انجام پذیرفت. مرحله اول قبل از واکسیناسیون و مرحله دوم چهار هفته بعد از واکسیناسیون بود. نمونه خون در همان زمان به آزمایشگاه ارسال و سرم جداسازی و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.

میزان استاندارد ایمونوگلوبولین G (IgG) و IgG2 در سرم خون بیماران که به آنتی‌ژن‌های واکسن پلی ساکارید پنوموکوکال اختصاص داشت؛ با روش الیزا اندازه‌گیری گردید و بر حسب میکروگرم در میلی‌لیتر بیان شد. در این روش، پلیت‌های مربوط به هر کدام از ایمونوگلوبولین‌ها با دستگاه ELISA-reader (Anthos 2001 ساخت اطریش) خوانده و ثبت گردید. مواد مورد نیاز برای انجام این روش که به صورت کیت تهیه شده بود از کمپانی (The Binding Site Ltd, Birmingham, U.K) خریداری گردید (The VaccZyme Anti-PCP IgG and IgG2). نمونه‌های سرم مطابق دستورالعمل شرکت سازنده کیت، رقیق و مورد آزمایش قرار گرفت. هر یک از نمونه‌های سرم به نسبت یک به ۱۰۰ رقیق شد و در صورت وجود تیترا بالای آنتی‌بادی در نمونه سرم، سرم مزبور به نسبت یک به ۱۰۰۰ رقیق گردید.

برای محاسبه میزان افزایش و نسبت میزان افزایش

(fold increase)، ابتدا برای برای هر کدام از بیماران با مقایسه میزان IgG تولید شده قبل و بعد از واکسیناسیون، میزان افزایش آن و نسبت میزان افزایش آن (نسبت رقت IgG بعد از واکسیناسیون به قبل از واکسیناسیون) محاسبه گردید و سپس بین دو گروه، میانگین این دو متغیر با آزمون تی مقایسه شد تا اختلاف دو گروه تعیین گردد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS-14 صورت گرفت و هریک از متغیرها بر حسب میانگین و اختلاف معیار بیان شد. برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها از آزمون One-Way ANOVA استفاده گردید. برای مقایسه میانگین بین دو گروه از آزمون تی استفاده شد و برای تعیین همبستگی دو متغیر، آزمون رگرسیون خطی به کار برده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

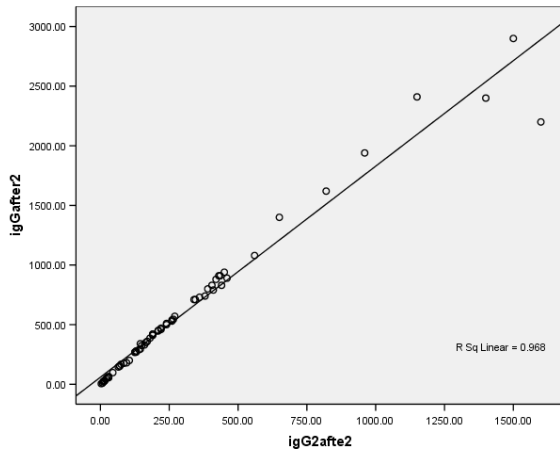
میانگین سنی گروه تروما، مبتلایان به ترومبوسیتوپنی مزمن و گروه شاهد به ترتیب ۳۴/۲±۱۴/۲ سال و ۲۳±۳/۲ سال و ۲۹/۴±۱۲/۲ سال بود.

نتایج حاصل از اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌های IgG و IgG2 که به آنتی‌ژن‌های واکسن پلی ساکارید پنوموکوکال اختصاص داشت؛ در سرم بیماران چه قبل از واکسیناسیون و یا در پاسخ به واکسیناسیون نشان داد که در تعدادی از این بیماران میزان آنتی‌بادی تولید شده کمتر از حد طبیعی است. لذا معیاری برای پاسخ ایمنی هومورال به واکسیناسیون در نظر گرفته شد که بر آن اساس بیماران طحال‌برداری شده در این مطالعه به دو گروه responder و non-responder تقسیم شدند. بر این اساس و مطابق با پروتوکول روش الیزا در مطالعات دیگر (۲۰ و ۲۱) در صورتی که افزایش میزان آنتی‌بادی تولید شده بعد از واکسیناسیون در بیمار مورد مطالعه حداقل دو برابر میزان آن قبل از واکسیناسیون و یا حداقل برابر ۱۲۹ μg/mL بود؛ بیمار مزبور در گروه responder و در غیر این صورت بیمار مورد مطالعه در گروه non-responder قرار گرفت. بر این اساس از ۲۰ بیمار مبتلا به ITP مورد مطالعه، ۹ نفر (۴۵ درصد) در گروه responder قرار گرفتند. در گروه شاهد میانگین هندسی IgG علیه آنتی‌ژن‌های واکسن قبل و بعد از

جدول ۱: میانگین و اختلاف معیار رقت آنتی بادی IgG علیه آنتی‌ژن‌های واکسن پنوموکوکال قبل و بعد از واکسیناسیون در گروه بیماران ترومبوسیتوپنی مزمن و گروه تروما در مقایسه با گروه شاهد.

میانگین رقت IgG در سرم علیه دیوار باکتری پنوموکوکال	گروه ترومبوسیتوپنی مزمن (۲۰ نفر)	گروه تروما (۱۵ نفر)	مقایسه دو گروه مورد و ارزش P	گروه شاهد (۴۰ نفر)	مقایسه گروه ترومبوسیتوپنی مزمن با گروه شاهد و ارزش P
قبل از واکسیناسیون	۶۲/۵±۷۹/۲	۶۳/۴±۱۱۶/۳	۰/۰۹	۱۱۱/۱±۱۱۵/۶	۰/۱۱
بعد از واکسیناسیون	۱۵۹/۴±۲۵۳/۳	۱۳۷/۱±۳۷۳/۶	۰/۰۲	۷۱/۹±۴۰۳	۰/۰۰۱
میزان افزایش	۱۳۳/۹±۱۷۴/۲	۱۳۳/۲±۲۵۷/۳	۰/۰۷	۱۲۶/۳±۲۶۳/۸	۰/۰۱
نسبت میزان افزایش	۴±۴/۸	۴/۱±۴/۴	۰/۰۷	۶/۸±۶/۶	۰/۰۲

مقادیر اندازه‌گیری شده با روش الیزا بر حسب میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش شده است.



نمودار ۲: ارتباط مستقیم بین تولید آنتی‌بادی‌های IgG و IgG2 علیه آنتی‌ژن‌های واکسن Pneumovax در بیماران طحال‌برداری شده بعد از واکسیناسیون. مقادیر اندازه‌گیری شده با روش الیزا بر حسب میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش شده است. از آزمون رگرسیون خطی برای تعیین همبستگی دو متغیر استفاده شد.

### بحث

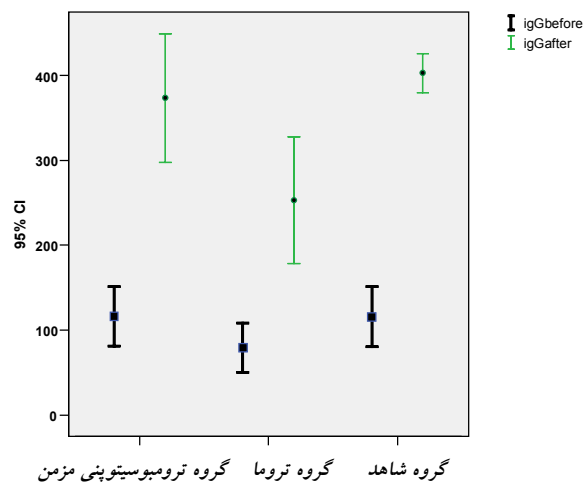
نتایج این مطالعه نشان داد که در دو گروه مورد، قبل از واکسیناسیون، تفاوت آماری معنی‌داری در میانگین آنتی‌بادی تولید شده در مقایسه با گروه شاهد یافت نشد. در حالی که بعد از واکسیناسیون میانگین آنتی‌بادی IgG تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های واکسن در گروه بیماران ITP به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود.

در این مطالعه میانگین رقت آنتی‌بادی IgG علیه آنتی‌ژن‌های باکتری پنوموکوکوس قبل از واکسیناسیون در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن کمتر از افراد طحال‌برداری شده ناشی از جراحی تصادف و یا در مقایسه با گروه شاهد سالم بود. در مطالعه مشابهی که توسط Ballester و همکاران انجام گرفت؛ میانگین آنتی‌بادی تولید شده علیه واکسن پلی‌ساکارید در بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوجکین به طور وضوح کمتر از حد طبیعی بود (۲۲). با در نظر گرفتن این

واکسیناسیون به ترتیب ۷۰ μg/ml و ۴۵۰ μg/ml بود. میزان IgG بر علیه آنتی‌ژن‌های واکسن در هر گروه از بیماران در جدول یک و نمودار یک نشان داده شده است.

در دو گروه مورد قبل از واکسیناسیون، تفاوت آماری معنی‌داری در میانگین آنتی‌بادی تولید شده در مقایسه با گروه شاهد یافت نشد. در حالی که بعد از واکسیناسیون میانگین آنتی‌بادی IgG تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های واکسن در گروه بیماران ITP به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (۹۵٪ CI: ۲۰۹/۲-۹۰/۱، P<۰/۰۰۱).

رقت آنتی‌بادی IgG تولید شده در گروه بیماران تروما در مقایسه با گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. ارتباط مستقیمی بین رقت آنتی‌بادی IgG و IgG2 تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال در هر دو گروه بیماران طحال‌برداری شده بعد از واکسیناسیون مشاهده گردید (۹۵٪ CI: ۱۹۵۱/۷۹، R<sup>2</sup>=۰/۹۸۴، P<۰/۰۰۱، نمودار ۲).



نمودار ۱: میانگین رقت آنتی‌بادی IgG تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکال در گروه بیمارانی که به علت ترومای طحال و یا ابتلاء به بیماری ترومبوسیتوپنی مزمن طحال‌برداری شده در مقایسه با گروه شاهد. مقادیر اندازه‌گیری شده با روش الیزا بر حسب میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش شده است.

این مطالعه با یافته‌های Petrasch و همکاران که روی بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوچکینی مزمن انجام شد؛ هم‌خوانی دارد که بعد از تزریق واکسن پنوموکوکل به افراد طحال‌برداری شده با بیماری مزمن لنفوم غیرهوچکینی، تولید حد مناسب آنتی‌بادی در ۴/۴ درصد از آنان مشاهده گردید (۲۶).

پاسخ ایمنی مناسبی نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن پنوموکوکل در گروه بیماران طحال‌برداری شده ناشی از جراحی تقریباً مشابه افراد شاهد سالم مشاهده شد. در حالی که درصد قابل ملاحظه‌ای از بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن پاسخ ایمنی ضعیفی نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن پنوموکوکل نشان دادند و این بیماران در خطر ابتلاء به عفونت‌های استرپتوکوکی قرار دارند. پاسخ ایمنی بیماران طحال‌برداری شده نشان می‌دهد که علاوه بر توجه به خطر ابتلاء به عفونت در آنان؛ در مقابل آنتی‌ژن باکتری‌های کپسول‌دار نیز بایستی به طور روتین بررسی گردند. انجام مطالعات بیشتری برای پیدا کردن راه حل مناسب در تقویت سیستم ایمنی بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن که مجبور به طحال‌برداری می‌گردند؛ توصیه می‌گردد.

با در نظر گرفتن پاسخ ایمنی ناکافی بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکل که نمی‌تواند محافظت کننده در برابر عفونت‌های استرپتوکوکی باشد؛ این سؤال مطرح است که آیا تقویت پاسخ ایمنی ممکن است؟ با در نظر گرفتن این تئوری که «در پاسخ‌های ایمنی ایجاد شده، القاء سلول‌های خاطره‌ای بیشتر از سایر سلول‌ها در جلوگیری از ابتلاء به عفونت نقش دارند» و براساس مطالعات انجام شده که القاء ایمنی توسط واکسن پنوموکوکل وابسته به سلول‌های T نمی‌باشد و از طرفی این آنتی‌ژن‌ها ایجاد سلول‌های خاطره‌ای B را نمی‌نمایند (۲۷)؛ لذا تزریق واکسن پنوموکوکل و یا حتی تزریق مجدد آن بعد از یک فاصله زمانی در تقویت سیستم ایمنی و یا در جلوگیری از عفونت‌های استرپتوکوکی نمی‌تواند نقش داشته باشد و ممکن است که واکسن کثرت‌کننده پنوموکوکل که از اتصال پلی‌ساکاریدهای سوش‌های باکتری با یک پروتئین تشکیل یافته؛ بتواند با القاء سلول‌های کمکی T و ایجاد سلول‌های خاطره‌ای در تقویت پاسخ ایمنی اثر داشته باشد (۲۸). با این

که در هر دو بیماری ترومبوسیتوپنی مزمن و لنفوم غیرهوچکینی، سیستم ایمنی بیماران تا حدی سرکوب می‌گردد؛ لذا نتایج این دو مطالعه با یکدیگر هم‌خوانی دارد.

همین‌طور نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بعد از واکسیناسیون بین گروه بیماران تروما با گروه شاهد سالم از نظر تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های باکتری پنوموکوکوس، اختلافی وجود ندارد. این نتایج با یافته‌های مطالعات دیگر در افراد طحال‌برداری شده در اثر جراحی ناشی از تصادف که به میزان کافی آنتی‌بادی‌های ضدسوش‌های مختلف پنوموکوک در سرم آنها بعد از تزریق واکسن تولید گردید؛ در یک راستا است (۲۳ و ۲۴). مطالعه حاضر نشان داد که ۴۵ درصد از بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکل non-responder هستند.

مطالعات اندکی در خصوص بیماران بعد از طحال‌برداری و چگونگی میزان سطح آنتی‌بادی بعد از تزریق واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکل یافت شد.

مطالعه Landgren و همکاران روی چهار گروه از بیماران طحال‌برداری شده شامل بیماران مبتلا به autoimmune haemolytic anaemia (AIHA)، بیماران مبتلا به ITP، بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین و افراد طحال‌برداری شده در اثر جراحی ناشی از تصادف نشان داد که چه بعد از تزریق اولین مرحله واکسیناسیون پلی‌ساکارید پنوموکوکل و چه بعد از تزریق متوالی این واکسن در سال‌های بعد، میزان سطح آنتی‌بادی در بیشتر افراد این گروه‌ها به‌طور معنی‌داری نسبت به مرحله قبل از واکسیناسیون افزایش یافت. همچنین در دو گروه بیماران مبتلا به AIHA و ITP بعد از واکسیناسیون تفاوت چندانی در میزان افزایش سطح آنتی‌بادی مشاهده نگردید (۲۵). هر چند در مطالعه حاضر به نتایج مشابهی نرسید؛ اما از نظر این که افزایش سطح آنتی‌بادی در ۵۵ درصد از بیماران مبتلا به ITP مشاهده گردید؛ لذا فاصله چندانی بین نتایج این دو مطالعه دیده نمی‌شود. با توجه به این که در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن و یا بیماران مبتلا به لنفوم، سیستم ایمنی به نحوی سرکوب شده و معمولاً آنها را در یک گروه (Immuno-compromised host) مطالعه می‌نمایند؛ لذا نتایج

این گروه از بیماران بایستی روش‌های درمانی پیشگیری کننده مناسبی، نظیر ایمن‌سازی با واکسن‌های کنتزوکه پنوموکوکال (پلی‌ساکارییدی کپسول باکتری که با پروتئین‌های حامل کنتزوکه شده) در نظر گرفته شود تا ابتلا به عفونت در این بیماران کاهش یابد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۲۸۱۵) مرکز تحقیقات تروما و پژوهش‌های جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات سرطان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران بود. بدین وسیله از مراکز فوق به خاطر تقبل هزینه‌های مطالعه و فراهم نمودن امکانات آزمایشگاهی و فضایی مناسب سپاسگزاری می‌گردد.

### References

- Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ 3rd, Offord KP. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. JAMA. 1982 Nov 12; 248(18):2279-83.
- Styrt B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. Am J Med. 1990 May;88(5N):33N-42N.
- Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. J Clin Pathol. 2001 Mar;54(3):214-8.
- Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. J Infect. 2001 Oct; 43(3):182-6.
- Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. Br J Surg. 1991 Sep;78(9):1031-8.
- Bruyn GA, van Furth R. Pneumococcal polysaccharide vaccines: indications, efficacy and recommendations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991 Nov;10(11):897-910.
- 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 Nov 21; 325(21):1453-60.
- [No authors listed] Pneumococcal vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 1999 Jun 11;74(23):177-83.
- Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Valdivieso A, et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. Vaccine. 2009 Mar 4;27(10):1504-10.
- Cornu C, Yzèbe D, Léophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. Vaccine. 2001 Sep 14;19(32):4780-90.
- Goldblatt D, Southern J, Andrews N, Ashton L, Burbidge P, Woodgate S, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal

وجود در مطالعه‌ای روی کودکان اثر واکسن کنتزوکه پنوموکوکال در بهبود پاسخ ایمنی نشان داد؛ کودکانی که نسبت به واکسن Pneumovax 23 پاسخ ایمنی ضعیفی دارند؛ واکسن کنتزوکه ثمربخش بوده است (۲۹). در حالی که در بعضی از بیماری‌ها نظیر بیماری هوچکین که توان سیستم ایمنی کاهش یافته؛ مزیتی برای واکسن کنتزوکه پنوموکوکال مشاهده نشده است (۳۰).

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ۴۵ درصد بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن پاسخ ایمنی ضعیفی نسبت به آنتی‌ژن‌های واکسن پنوموکوکال نشان می‌دهند و این بیماران ممکن است؛ در خطر ابتلا به عفونت‌های استرپتوکوکی قرار گیرند. برای

- conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. Clin Infect Dis. 2009 Nov 1;49(9):1318-25.
- Rose M, Zielen S. Impact of infant immunization programs with pneumococcal conjugate vaccine in Europe. Expert Rev Vaccines. 2009 Oct;8(10):1351-64.
- Vila-Córcoles A. Vaccinate your child and save its grandparents from a heart attack? Current perspectives in antipneumococcal vaccination. J Intern Med. 2009 Nov; 266(5):432-44.
- Hedlund J, Ortqvist A, Konradsen HB, Kalin M. Recurrence of pneumonia in relation to the antibody response after pneumococcal vaccination in middle-aged and elderly adults. Scand J Infect Dis. 2000;32(3):281-6.
- Törling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. Vaccine. 2003 Dec 8;22(1):96-103.
- 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 Feb;14(1):61-5.
- 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 Mar-Apr;13(2):101-7.
- Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. N Engl J Med. 2003 May 1;348(18):1747-55.
- Dennehy PH. Active Immunization in the United States: Developments over the Past Decade. Clin Microbiol Rev. 2001 Oct; 14(4): 872-908.
- Vendrell M, de Gracia J, Rodrigo MJ, Cruz MJ, Alvarez A,

- Garcia M, et al. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest*. 2005 Jan;127(1):197-204.
21. 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 Nov-Dec;29(6):385-92.
22. Ballester OF, Shurafa M, Toben H, Kumar KS, Burek CL. Impaired antibody responses to a pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with non-Hodgkin's lymphoma in remission. *J Clin Immunol*. 1981 Apr;1(2):90-3.
23. Caplan ES, Boltansky H, Snyder MJ, Rooney J, Hoyt NJ, Schiffman G, et al. Response of traumatized splenectomized patients to immediate vaccination with polyvalent pneumococcal vaccine. *J Trauma*. 1983 Sep;23(9):801-5.
24. Shatz DV, Romero-Steiner S, Elie CM, Holder PF, Carlone GM. Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *J Trauma*. 2002 Dec;53(6):1037-42.
25. Landgren O, Björkholm M, Konradsen HB, Söderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med*. 2004 Jun;255(6):664-73.
26. Petrasch S, Kühnemund O, Reinacher A, Uppenkamp A, 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 Nov;4(6):635-8.
27. Rose MA, Schubert R, Strnad N, Zielen S. Priming of immunological memory by pneumococcal conjugate vaccine in children unresponsive to 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005 Oct;12(10):1216-22.
28. 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 Mar;68(3):1435-40.
29. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC 3rd, Sacerdote DM, et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Aug;17(8):685-91.
30. Chan CY, Molrine DC, George S, Tarbell NJ, Mauch P, Diller L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis*. 1996 Jan;173(1):256-8.