

## ارزیابی تأثیرات تجویز واکسن آنفولانزا در فعالیت بیماری و تولید اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک

میرامیر آغداشی<sup>۱</sup>، یعقوب شریفی\*<sup>۲</sup>، مصطفی درخشانیفر<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت 1392/09/05 تاریخ پذیرش 1392/11/10

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) به علت پاسخ‌های ایمنی نامناسب و مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، مستعد انواع عفونت‌ها هستند. در چنین شرایطی به نظر می‌رسد واکسیناسیون به عنوان یک عمل مداخله‌ای به بهبود وضعیت بیماران و جلوگیری از بعضی عفونت‌ها کمک کننده باشد. با توجه به این که تاکنون مطالعه‌ای در خصوص تأثیر واکسن آنفولانزا بر تیترا آنتی‌بادی‌های این بیماران در ایران انجام یا گزارش نشده است این مطالعه به منظور بررسی تغییرات روند بیماری و تولید اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک به دنبال واکسیناسیون آنفولانزا انجام گردید.

**مواد و روش‌ها:** تعداد ۲۴ بیمار مبتلا به SLE برای این مطالعه انتخاب شدند. به منظور سنجش تغییرات سطح سرمی اتوآنتی‌بادی‌ها، از همه افراد تحت مطالعه قبل و ۱۲ هفته پس از واکسیناسیون با ویروس آنفولانزا، نمونه خون دریافت گردید. در طول مدت مطالعه و در هر ویزیت، بیماران از نظر عوارض احتمالی واکسن و اندکس‌های فعال شدن بیماری (SLEDAI) بررسی شدند.

**یافته‌ها:** در اندازه‌گیری اتوآنتی‌بادی‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری در سطح ANA (p=0.44)، Anti ds DNA (p=0.98)، C3 (p=0.36) و C4 (p=0.49) قبل و پس از تزریق واکسن در بین بیماران مشاهده نگردید. تفاوت سطح CH50 قبل و پس از تزریق واکسن معنی‌دار بود (p=0.002).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه، هیچ عارضه‌ای به دنبال واکسیناسیون آنفولانزا مشاهده نشده و تغییرات SLEDAI این بیماران قابل توجه نبود، لذا به منظور کاستن از موارد خطر احتمالی ابتلا به پنومونی آنفولانزایی، می‌توان اقدام به تجویز واکسن آنفولانزا در بیماران SLE نمود.  
**کلید واژه‌ها:** اتوآنتی‌بادی، بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک، واکسن آنفولانزا

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره اول، ص ۵۵-۵۱، فروردین ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه آموزشی میکروبی‌شناسی، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۸۴۸۰۷

Email: sh\_y1347@yahoo.com

### مقدمه

اول بیماری مربوط به عفونت‌ها است (۱). هر ساله ۵ درصد بزرگسالان، گرفتار عفونت‌های آنفولانزایی می‌شوند (۲) و این عفونت‌ها در بین بیماران دریافت‌کننده داروهای سرکوب‌کننده ایمنی تلفات زیادی دارند (۳). با توجه به عدم وجود اطلاعات کافی در خصوص واکسیناسیون بیماران SLE در ایران و میزان بالای گرفتاری‌های ریوی در این بیماران (۴)، این مطالعه جهت بررسی اثرات واکسن آنفولانزا در بیماران SLE طراحی و انجام شد.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک یک بیماری اتو ایمنی است که می‌تواند هر ارگانی را در بدن متأثر کند. این بیماری درمان اختصاصی نداشته و درمان‌های رایج به منظور کنترل روند بیماری است که شامل داروهای سرکوب‌کننده ایمنی نظیر سیکلوفسفامید و کورتیکوستروئیدها می‌باشد. این شیوه درمان، بیماران را در معرض تعداد زیادی از عفونت‌ها قرار می‌دهد، به طوری که ۲۹ درصد موارد مرگ و میر در پنج سال

<sup>۱</sup> استادیار بخش روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی

<sup>۲</sup> استادیار میکروبی‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> بخش داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی مداخله‌ای بوده و انتخاب بیماران بر اساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا (۵) و از بین مراجعین به بخش داخلی بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه، در فاصله زمانی شش ماهه دوم سال ۱۳۹۱ صورت گرفت. کلیه افراد شرکت کننده در مطالعه، در خصوص هدف، نوع مداخله و روند آن توجیه شده و از آنان رضایت نامه کتبی اخذ گردید. واکسیناسیون افراد تحت مطالعه با واکسن غیرفعال شده آنفولانزای A/H1N1 (ساخت کشور هلند) انجام شد. به منظور واکسیناسیون ۰/۵ میلی‌متر از واکسن در داخل عضله دلتوئید تزریق گردید. عوارض احتمالی واکسیناسیون برای هر بیمار در برگه‌های سؤال آماده شده شامل مواردی نظیر تب، خارش، سرخی، درد، لرز، سردرد، سفتی محل تزریق، درد عضلانی یا مفاصل و اسهال ثبت می‌شد. به منظور بررسی تأثیرات احتمالی واکسیناسیون در روند بیماری، مارکرهای سرمی نظیر آنتی‌بادی‌های ضد هسته (ANA)، آنتی‌بادی ضد DNA دو رشته‌ای (Anti ds DNA)، اجزای کمپلمان مانند C3 و C4 و همچنین CH50 قبل و ۱۲ هفته پس از واکسیناسیون، اندازه‌گیری شد (کیت‌های ANA و Anti ds DNA ساخت شرکت Trinity آمریکا و C3 و C4 ساخت شرکت

Binding Site انگلستان بود). همزمان و در طی هر ویزیت، فعالیت و تغییرات بیماری لوپوس با معیار SLEDAI بررسی و ثبت گردید. آنالیز و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS-20، آمار توصیفی شامل تعداد و درصد برای متغیرهای کیفی و میانگین و انحراف معیار و دامنه برای متغیرهای کمی - کای اسکور و t- test انجام شد. p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

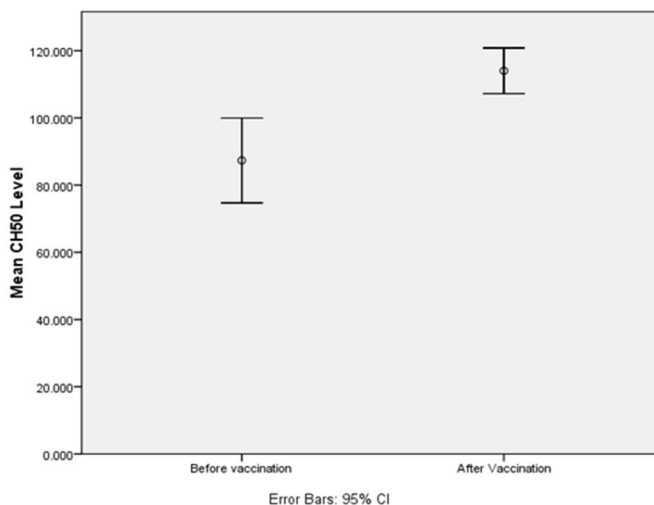
## یافته‌ها

تعداد ۲۴ مورد بیمار SLE در این مطالعه وارد شدند. از بیماران یک مورد مرد (۴/۱۷ درصد) و ۲۳ مورد (۹۵/۸۳ درصد) زن بودند. حاملگی از جمله معیارهای خروج از مطالعه بود. در حین مطالعه، بیماران داروهای روتین خود را مصرف می‌کردند. میانه SLEDAI برای بیماران در شروع و پس از واکسیناسیون از نظر آماری معنی‌دار نبود (p= 0.13). میانگین تغییرات سرمی اتوانتی‌بادی‌های مورد سنجش در قبل و بعد از واکسیناسیون برای بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است که بجز یک مورد تفاوت معنی‌داری برای این مارکرها مشاهده نگردید.

جدول (۱): تغییرات اتوانتی‌بادی‌های بیماران قبل و بعد از واکسیناسیون آنفولانزا

Laboratory tests	Before vaccination	After vaccination	P value
ANA, IU/ml	2.21± 1.27	2.47± 1.23	0.44
Anti ds DNA, IU/mL	2.06± 1.21	2.05± 1.13	0.98
C3 complement, g/L	0.95± 0.29	1.02± 0.23	0.36
C4 complement, g/L	0.16± 0.11	0.18± 0.08	0.49
CH50, U	87.33± 22.82	114.0± 12.27	0.002
SLEDAI	6.20± 1.65	6.53± 1.35	0.13

تغییرات سرمی CH50 در بیماران در قبل (۸۲/۲۲±۳۳/۸۷) و پس از واکسیناسیون (۲۷/۱۲±۱۴/۱۱) از نظر آماری معنی‌دار بود (نمودار ۱).



نمودار (۱): تغییرات CH50 در قبل و پس از واکسیناسیون برای بیماران SLE

## بحث

در کشورهای مختلف شیوع بیماری SLE متفاوت است. فراوانی بالای آن از کشورهایی مانند ایتالیا و اسپانیا گزارش شده است (۶). شیوع این بیماری در بین جمعیت ایران، به علت فقدان مطالعات اپیدمیولوژیک در سطح کشوری، به طور دقیق مشخص نیست.

بیماران SLE پاسخ‌های ایمنی کاهش یافته‌ای را نشان داده و نسبت به بیماری‌های عفونی بسیار آسیب پذیر هستند به طوری که عفونت‌ها عامل اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به لوپوس در طول دو دهه‌ی گذشته بوده است (۷، ۸).

این سؤال که چگونه التهاب متعاقب SLE را در بیماران، بدون بالا بردن ریسک عفونت کنترل کنیم، به پرسش اصلی در پروسه‌ی مراقبتی بیماران تبدیل شده است. در این میان پاسخ‌های متعدد از جمله حفظ بهداشت و کاهش تماس با عوامل عفونی، استفاده‌ی پروفیلکتیک با آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در جوامع با موارد تماس بالا و نیز استفاده از واکسیناسیون جهت جلوگیری از ابتلا توصیه شده است (۷).

مطالعات زیادی در زمینه واکسیناسیون بیماران SLE با واکسن آنفولانزا صورت گرفته است که نظرات و نتایج متفاوت و بحث انگیز ارائه شده است. در تحقیقات بعضی محققان تجویز واکسن آنفولانزا توصیه شده است (۹، ۱۰) در حالی که بعضی دیگر با احتمال شعله‌ور شدن بیماری‌های خود ایمنی، تمایلی به انجام واکسیناسیون ندارند (۱۱، ۱۲). گزارش‌های موردی نیز از ارتباط واکسیناسیون آنفولانزا و وخیم تر شدن بیماری‌های اتوایمیون نظیر RA و SLE دارند (۱۳). نظر به اینکه، استفاده از واکسیناسیون در پیشگیری از بروز عفونت در مبتلایان به SLE بحث انگیز بوده است، مطالعه حاضر با توجه به میزان بالای عفونت‌ها به ویژه عفونت‌های آنفولانزایی در بیماران خود ایمنی که مرتبط با نقص عوامل ایمنی مانند نقص کمپلمان می‌دانند، اقدام به اندازه گیری اندکس‌های سرمی، به منظور بررسی تأثیرات واکسن آنفولانزا نمود. نتایج بدست آمده نشان داد که تغییرات مقادیر سرمی فاکتورهای اندازه گیری شده نظیر anti DNA ( $p=0.98$ ) از نظر آماری ارتباط معنی‌داری ندارد. هم راستا با این مطالعه، Mercado و همکارانش نیز نتیجه گیری کردند که واکسیناسیون آنفولانزا منجر به تغییر در سطح anti DNA نمی‌شود (۱۴). همچنین Ab-Shakra در سال ۲۰۰۰ به دنبال واکسیناسیون تغییری در سطح anti DNA مشاهده نکرد و توصیه آن‌ها تجویز واکسن آنفولانزا به بیماران لوپوسی بود (۱۵). در تحقیقی دیگر نشان داده شد که

واکسیناسیون موجب تولید آنتی‌بادی‌های محافظتی می‌شود بدون اینکه باعث تحریک افزایش اتوآنتی‌بادی‌ها شود و یا منجر به شعله‌ور شدن بیماری گردد (۱۱). در یک مطالعه بر روی کودکان مبتلا به لوپوس نیز پس از واکسیناسیون افزایش تیتراژ آنتی‌بادی‌های محافظتی مشاهده شد در حالی که هیچ ازدیاد تیتراژ اتوآنتی‌بادی‌ها یا شعله‌ور شدن بیماری گزارش نگردید (۱۶). در نتایج بدست آمده در تحقیق ما، تفاوت معنی‌داری در سطح C3, Anti ds DNA و C4 قبل و پس از تزریق واکسن مشاهده نشد. Elkayam و همکاران در تحقیقی مشابه که نتایج آن در سال ۲۰۰۵ منتشر گردید، تفاوت معنی‌داری بین سطح Anti ds DNA ( $p=0.33$ ) و C3 ( $p=0.34$ ) و C4 قبل و پس از تزریق واکسن پنوموکوک گزارش نکردند (۱۷).

در مطالعه حاضر، هیچ موردی از عوارض واکسیناسیون در بین افراد مورد مطالعه ثبت نشد. مطابق با یافته‌های ما، Lu و همکارانش در سال ۲۰۱۱ هیچ اثر سوء از واکسن آنفولانزای A/H1N1 را مشاهده نکردند (۱۸).

در مطالعه حاضر تغییرات در میزان SLEDAI در بین بیماران چشمگیر نبود ( $P=0.13$ ). Wallin در سال ۲۰۰۹ نیز تفاوت معنی‌داری در میزان SLEDAI گزارش نکرد (۱۰).

نکته جالب توجه در این مطالعه، تغییرات چشمگیر سطح CH50 در بیماران بود که در قبل و بعد از واکسیناسیون این تغییرات معنی‌دار شد ( $p=0.002$ ) هر چند ارتباط این اندکس با بیماری لوپوس در افراد واکسینه شده در مطالعات قبلی بررسی نشده بود اما شاید بتوان از این شاخص جهت بررسی روند بیماری استفاده کرد. با این وجود، به نظر می‌رسد که تغییرات اتوآنتی‌بادی‌ها باید در فاصله زمانی بیشتر و با تعداد بیشتری از بیماران و فاکتورهای سرمی بررسی گردد.

## نتیجه گیری

از آنجایی که واکسیناسیون آنفولانزا موجب تحریک تولید اتوآنتی‌بادی‌ها نشده و علائمی از شعله‌ور شدن بیماری مشاهده نشد، ایمن سازی با واکسن ویروس آنفولانزا می‌تواند به مقابله بیمار با این ویروس کمک کننده باشد، با این وجود، میزان کاهش ریسک عفونت‌ها پس از واکسیناسیون و نیز نحوه‌ی پاسخ دهی بدن بیمار به واکسن همچنین احتمال نیاز به دوزهای بوستر در این بیماران نیاز به مطالعات بیشتری دارد که این عملیات تحت نظر گرفتن طولانی مدت بیماران را امری ضروری می‌سازد.

**References:**

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003;82(5):299-308.
2. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003;362(9397):1733-45.
3. Hayden M, Frederick G. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997;102(3):55-60.
4. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arzuza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):109.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
6. Danchenko N, Satia J, Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15(5):308-18.
7. Gilliland W, Tsokos G. Prophylactic use of antibiotics and immunisations in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2002;61(3):191-2.
8. Holvast B, Huckriede A, Kallenberg CGM, Bijl M. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: Safe and protective? *Autoimmun Rev* 2007;6(5):300-5.
9. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries J, Benne C, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):913-8.
10. Wallin L, Quintilio W, Locatelli F, Cassel A, Silva M, Skare T. Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients. *Acta Reumatol Port* 2009;34(3):498.
11. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol.* 2006;33(8):1469.
12. Wraith DC, Goldman M, Lambert P-H. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003;362(9396):1659-66.
13. Brown MA, Bertouch JV. Rheumatic complications of influenza vaccination. *Aust N Z J Med* 1994;24(5):572-3.
14. Mercado U, Acosta H, Avendaño L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin* 2004;56(1):16-20.
15. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol* 2000;27(7):1681.
16. Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsi P, Tsitsami E, Kyriazopoulou-Dalaina V. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5):589.
17. Elkayam O, Paran D, Burke M, Zakut V, Ben-Yitshak R, Litinsky I, et al. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity* 2005;38(7):493-6.
18. Lu CC, Wang YC, Lai JH, Lee TSH, Lin HT, Chang DM. A/H1N1 influenza vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunity. *Vaccine* 2011;29(3):444-50.

## EVALUATION OF INFLUENZA VACCINATION EFFECTS IN DISEASE ACTIVITY AND AUTOANTIBODY GENERATION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUS

Mir Amir Aghdashi<sup>1</sup>, Yaghoob Sharifi<sup>2\*</sup>, Mostafa Derakhshanfar<sup>3</sup>

Received: 26 Nov , 2013; Accepted: 30 Jan , 2014

### Abstract

**Background & Aims:** Systemic lupus erythematosus (SLE) patients are susceptible to various infections due to inappropriate immune responses and using variety of immunosuppressive therapies. In this condition, influenza vaccination is an option that seems to contribute the patients. However, there is a lack of data regarding vaccination in SLE patients in Iran that prompted us to design a study to evaluate the impact of influenza vaccine in SLE patients.

**Materials & Methods:** Twenty-four SLE patients were selected and underwent blood sampling for autoantibody titers before receiving influenza vaccine and rechecked 12 weeks after vaccination. All patients were monitored for any vaccination complications and SLE disease activity index (SLEDAI).

**Results:** There was no significant difference in serum level of ANA ( $p= 0.44$ ), Anti Ds DNA ( $p= 0.98$ ), C3 ( $p= 0.36$ ) and C4 ( $p=0.49$ ) in patients before and 12 weeks after vaccination. Serum level of CH50 before and after vaccination was significantly different ( $p= 0.002$ ).

**Conclusion:** Based on this research, we didn't observe any changes in SLEDAI or vaccination complications and considering high risk of pneumonia in SLE patients, vaccination program for this population will be better and beneficial.

**Keywords:** Autoantibody, Systemic lupus erythematosus, Influenza vaccine

**Address:** Microbiology Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran, **Tel:** +98 9141484807

**Email:** sh\_y1347@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2014; 25(55): 20 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Assistant Professor Rheumatology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor Microbiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

<sup>3</sup> Internal Medicine, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran