



The effect of Zinc on the Immune responses of pneumococcal vaccination in elderly

Faizullah Mansouri¹, Siavash Vaziri¹, Alireza Janbakhsh¹, Babak Sayad¹, Farid Najafi²,
Seyed Mohammad Karimivafa¹, Mahsa Kashef³, **Mohsen Azizi**^{1,3}

1. Department of Infection disease, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
2. Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
3. Department of Medical Microbiology, School of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Article Information

Article history:

Received: 2016/08/16
Accepted: 2016/12/08
Available online: 2016/12/12

Article Subject:

Medical Bacteriology

IJMM 1395; 10(5): 67-73

Corresponding author at:

Mohsen Azizi

Department of Infection disease,
Kermanshah University of
Medical Sciences, Kermanshah,
Iran

Tel: 0988314276301

Email:

moh.azizi@kums.ac.ir

Abstract

Background and Aim: Considering the zinc sulfate as an immunomodulator in antibody production, the aim of this study was to investigate the effect of zinc sulfate on the immunological response of pneumococcal vaccines in elderly people over 65.

Materials and Methods: In this case-control study in 2012, 120 patients (over 65 years old) were selected and randomly divided into two separate equal study and control groups. Pneumococcal vaccine injected with the dose of 23 ppv to study and control group then zinc sulfate supplement capsule taken by the study group and a sugar capsule as a placebo by control group for one month period as well. Blood samples were taken before and one month after vaccination, specific antibody (Ab) level against pneumococcal polysaccharide capsule, was measured with Maxisorb ELISA kit. Then findings interpreted with Stata software version 8 (sas ver 8, USA), a t-test was done for assessment of the relationship between independent variables. The effect of zinc, age, smoking and BMI has been assessed on the level of Ab production with regression interpreter.

Results and Conclusions: The average increase in antibody levels before and one month after vaccination in the control group, 42.87 ± 25.21 to 118.87 ± 29 and in the study group were from 41.76 ± 27.51 to 117.66 ± 32.53 units per mL. Zinc, age, sex, BMI and smoking with 95% reliability had no effect on antibody production in both groups. subscription of zinc sulfate for one month period as an immunomodulator after pneumococcal vaccination has no significant effect on the level of antibody production in response to pneumococcal 23 valent vaccines.

KeyWords: Vaccination, Pneumococci, Zinc, Antibody

Copyright © 2016 Iranian Journal of Medical Microbiology. All rights reserved.

How to cite this article:

Mansouri F, Vaziri S, Janbakhsh A, Sayad B, Najafi F, Karimivafa S M, et al . The effect of Zinc on the Immune responses of pneumococcal vaccination in elderly. Iran J Med Microbiol. 2016; 10 (5) :67-7

تأثیر روی بر پاسخ به واکسن پنوموکوک در سالمندان

فیض اله منصوری^۱، سیاوش وزیری^۱، علیرضا جانبخش^۱، بابک صیاد^۱، فرید نجفی^۲، سید محمد کریمی وفا^۱،

مهسا کاشف^۳، محسن عزیزی^۳

۱. گروه بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، کرمانشاه، ایران

۲. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی، کرمانشاه، ایران

۳. گروه میکروبی شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی، کرمانشاه، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

زمینه و اهداف: با توجه به اثر سولفات روی به عنوان یک ایمونومدولاتور در تولید آنتی بادی، این مطالعه به منظور بررسی تأثیر سولفات روی بر پاسخ ایمنی زایی بیشتر واکسن پنوموکوک در افراد بالای ۶۵ سال انجام شد.

مواد و روش کار: در این کار آزمایشی بالینی که در سال ۱۳۹۱ انجام شد، ۱۲۰ نفر از سالمندان بالای ۶۵ سال به صورت تصادفی به دو گروه ۶۰ نفری مداخله و کنترل تقسیم شدند. به افراد گروه مطالعه واکسن پنوموکوک ۲۳ ظرفیتی با کپسول روی و به گروه کنترل واکسن پنوموکوک همراه با کپسول شکر به عنوان پلاسبو، به مدت یک ماه داده شد. نمونه های خون قبل و یک ماه بعد از واکسیناسیون برای بررسی میزان آنتی بادی اختصاصی کپسول پلی ساکارییدی پنوموکوک با کیت الیزای Maxisorb اندازه گرفته شد. یافته ها با نرم افزار Stata (sas ver 8, USA) نگارش ۸ و آزمون های t و کای-اسکوئر (X²) تحلیل شدند. با استفاده از تحلیل رگرسیون اثر zinc، سن، جنس، مصرف سیگار و BMI بر میزان تولید آنتی بادی در دو گروه با هم مقایسه شد.

یافته ها و نتیجه گیری: میزان افزایش آنتی بادی قبل و یک ماه بعد از مداخله در گروه پلاسبو از ۲۵/۸۷±۴۲ به ۱۱۸/۸۷±۲۹ و در گروه آزمایش از ۲۷/۵۱±۴۱/۷۶ به ۴۱/۷۶±۳۲/۵۳ و ۱۱۷/۶۶±۳۲/۵۳ واحد در میلی لیتر رسید که اختلاف معنی دار با هم نداشتند. بر اساس تحلیل رگرسیون متغیرهای سن، جنس، BMI و سیگار تأثیری در تولید آنتی بادی نداشتند. تجویز یک ماهه سولفات روی به عنوان یک ایمونومدولاتور بعد از تزریق واکسن پنوموکوک تأثیر معنی دار بر میزان تولید آنتی بادی در پاسخ به واکسن پنوموکوک ۲۳ ظرفیتی در سالمندان ندارد.

کلمات کلیدی: واکسیناسیون، پنوموکوک، روی (zinc)، آنتی بادی

کپی رایت ©: حق چاپ، نشر و استفاده علمی از این مقاله برای مجله میکروبی شناسی پزشکی ایران محفوظ است.

تاریخچه مقاله
دریافت: ۱۳۹۵/۰۶/۰۳
پذیرش: ۱۳۹۵/۰۹/۱۸
انتشار آنلاین: ۱۳۹۵/۰۹/۲۲

موضوع:
باکتری شناسی پزشکی
IJMM 1395; 10(5): 67-73

نویسنده مسئول:
محسن عزیزی
گروه بیماری های عفونی و
گرمسیری، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی، کرمانشاه،
ایران

تلفن: ۰۹۸۸۳۱۴۲۷۶۳۰۱
پست الکترونیک:
moh.azizi@kums.ac.ir

مقدمه

واکسیناسیون پنوموکوک به عنوان یک اولویت بهداشت عمومی مطرح است (۱). در مطالعات اپیدمیولوژیک، میزان بیماری پنوموکوکی را بر اساس میزان تهاجم بیماری پنوموکوکی (Invasive Pneumococcal Disease) ارزیابی می کنند که اساس آن کشت مثبت /ستریپتوکوکوس پنومونیه از محل های استریل بدن است. یکی از دلایل IPD پنومونی پنوموکوک است، هرچند تنها ۱۵ تا ۳۰ درصد IPD را موارد پنومونی تشکیل می دهد (۲). سازمان سلامت (DH) واکسن pneumococcal polysaccharide

یکی از معضلات بهداشتی در اکثر کشورهای جهان بخصوص کشورهای در حال توسعه عفونت های پنوموکوکی است، و مدت هاست که سن بالا به عنوان یک عامل خطر برای این عفونت ها شناخته شده است. هم اکنون با توجه به روند رو به رشد کهنسالی در جامعه جهانی، افراد مسن روز به روز درصد بیشتری از جوامع بشری را تشکیل خواهند و با توجه به افزایش خطر بیماری پنوموکوکی با پیشرفت سن، افزایش هزینه های مربوط به درمان عفونت و افزایش میزان مقاومت در برابر آنتی بیوتیک ها،

قبل از واکسیناسیون نمونه خون (سرم) افراد دو گروه برای بررسی میزان آنتی‌بادی پنوموکوک گرفته شد. قبل از واکسیناسیون به شرکت‌کنندگان گروه مطالعه به مدت ۲ هفته هرروز یک کپسول روی ۲۲۰ میلی‌گرمی ساخت شرکت الحاوی ایران که حاوی ۵۰ میلی‌گرم روی است داده شد و مصرف مکمل روی تا یک ماه پس از واکسیناسیون ادامه پیدا کرد. در این مدت گروه کنترل به‌عنوان دارونما کپسول شکر مصرف کردند (۶). در ادامه به آزمودنی‌های هر دو گروه ۵/۰ mL واکسن ۲۳ ظرفیتی پنوموکوک (Pneumo23®, Sanofi-Aventis, Lyon France) حاوی $25 \mu\text{mL}$ از پلی ساکاریدکپسولی از هر ۲۳ سروتیپ 33F, 1Y, B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 1, 2, 3, 4, 5, 6) / استرپتوکوکوس پنومونیه تزریق شد. سپس بعد از یک ماه مجدداً نمونه خون هر دو گروه برای بررسی میزان آنتی‌بادی پنوموکوک گرفته شد (۷). نمونه‌های خون قبل و بعد از واکسیناسیون با کیت الیزای IgG2 کپسول پنوموکوک (Maxisorb, Nunc, Roskilde, Denmark) مورد ارزیابی قرار گرفت توسط روشی که قبلاً تأیید شده است (۸، ۹). به‌طور خلاصه میکروپلیت‌های الیزا با ۱۰۰ میکرولیتر از محلول پلی ساکارید پوشیده شدند. (MD, USA, ATCC, Rockville) پلیت‌ها به مدت ۵ ساعت انکوبه در 37°C شدند. سرم افراد برای وجود آنتی‌بادی ضد ۶ پلی ساکارید کپسولی (Serotypes 1, 3, 5, 6B, 8, and 14) بررسی شدند.

یافته‌ها با نرم‌افزار Stata (sas ver 8, USA) نگارش ۸ و آزمون‌های t و کای-اسکوئر (X^2) تحلیل شدند. با استفاده از تحلیل رگرسیون اثر zinc، سن، جنس، مصرف سیگار و BMI بر میزان تولید آنتی‌بادی دردوگروه باهم مقایسه شد.

یافته‌ها و بحث

دامنه سنی افراد مورد مطالعه ۶۵-۹۹ سال با میانگین ۷۱/۹ و انحراف معیار ۶/۲ سال بود میانگین سنی گروه آزمایش و کنترل به ترتیب ۶۹/۸ و ۷۳/۹ سال بود.

علیرغم تقسیم تصادفی افراد شرکت‌کننده در دو گروه تفاوت میانگین سنی آن‌ها معنی‌دار بود ($p < 0/001$) و دو گروه از لحاظ سنی همگن نبودند. دو گروه از نظر توزیع جنسیتی، نمایه توده بدنی و وضعیت سیگار کشیدن تفاوت معنی‌دار نداشته و همگن بودند (جدول شماره ۱). مقدار آنتی‌بادی قبل از واکسیناسیون در تمام نمونه‌های هر دو گروه $42/3 \pm 326/2$

vaccines ۲۳ ظرفیتی (PPSV23) را برای جمعیت واقع در معرض خطر از سال ۱۹۹۲ توصیه کرده و این توصیه در سال ۲۰۰۳ شامل افراد ۶۵ سال و بالاتر هم شده است (۳). افراد کهن‌سال به علت اختلال در سیستم ایمنی و اختلال در تولید آنتی‌بادی پس از واکسیناسیون سطح آنتی‌بادی حمایتی مورد لزوم را پیدا نمی‌کنند، لذا باید راهی جهت افزایش پاسخ آنتی‌بادی در این گروه اندیشیده شود. چون میزان پاسخ ایمنی و سطح آنتی‌بادی در گروه افراد مسن ضعیف‌تر برآورد می‌شود، گمان می‌رود استفاده از ترکیب‌های ایمونومودولاتور ما را در رسیدن به هدف فوق یاری نماید. روی نقش مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی دارد خصوصاً پاسخ‌های وابسته به ایمنی سلولی، کمبود روی با نقص در عملکرد تیموس و کاهش تولید لنفوسیت، DTH، کاهش پاسخ آنتی‌بادی نسبت به واکسن، کاهش تبدیل سلول‌های دست‌نخورده (ناپو) به سلول‌های T خاطره، کاهش نسبت Th1/Th2 و در نتیجه کاهش تولید IL-2 و $\text{IFN}\gamma$ همراه است. افراد دچار کمبود روی و سالمندان نسبت به ابتلا به بسیاری از بیماری‌ها حساس‌ترند تحقیقات زیادی میزان پایین روی و یا کاهش جذب آن را در سالمندان گزارش کرده‌اند. مکمل روی موجب بهبود عملکرد سلول‌های T در سالمندان می‌شود و کمبود آن به‌عنوان یک ریسک فاکتور برای نقص ایمنی و حساسیت نسبت به عفونت در افراد مسن محسوب می‌شود (۴، ۵). این مطالعه باهدف بررسی تأثیر مصرف مکمل روی بر میزان غلظت آنتی‌بادی ترشح‌شده در سالمندان بالای ۶۵ سال پس از واکسیناسیون با واکسن ۲۳ ظرفیتی پنوموکوک علیه استرپتوکوکوس پنومونیه طراحی و انجام شده است. همچنین تأثیر احتمالی سایر ریسک فاکتورها از قبیل جنسیت، مصرف سیگار و شاخص توده بدن بر میزان تولید آنتی‌بادی علیه پنوموکوک در گروه مورد مطالعه بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

بعد از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و محاسبه حجم نمونه، ۱۲۰ نفر از سالمندان بالای ۶۵ سال داوطلب شرکت در مطالعه در سال ۱۳۹۱، که سابقه واکسیناسیون پنوموکوک در ۳ سال گذشته را نداشتند وارد مطالعه شدند. در ادامه داده‌های دموگرافیک و اطلاعات لازم در مورد متغیرهای سیگار کشیدن، نمایه توده بدن، جنسیت و سن به‌وسیله پرسش‌نامه محقق ساخته جمع‌آوری شد. سپس نمونه‌ها به‌طور تصادفی به ۲ گروه ۶۰ نفری مطالعه و شاهد تقسیم شدند.

میکروگرم در میلی‌لیتر بود که از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند ($P=0/81$). بعد از مداخله، میزان آنتی‌بادی در گروه آزمایش $117/6 \pm 32/5$ میکروگرم در میلی‌لیتر و در گروه پلاسبو $118/8 \pm 29$ میکروگرم در میلی‌لیتر بود که مقایسه آن‌ها اختلاف معنی داری باهم نشان نداد ($P=0/82$) (جدول شماره ۱).

(حداقل $6/4$ و حداکثر $124/7$) واحد در میلی‌لیتر بود. تولید آنتی‌بادی بعد از واکسیناسیون در نمونه‌ها به $118/2 \pm 30/7$ (حداقل $21/1$ و حداکثر $177/5$) رسید. بر اساس یافته‌ها مقدار افزایش تولید آنتی‌بادی بعد از واکسیناسیون معنی‌دار است ($p < 0/01$).

تفاوت میزان آنتی‌بادی قبل از واکسیناسیون در دو گروه آزمایش و کنترل به ترتیب $41/7 \pm 27/5$ و $42/8 \pm 25/2$

جدول شماره ۱. مقایسه‌ی مشخصات دموگرافیک و وضعیت آنتی‌بادی قبل و بعد از واکسیناسیون در دو گروه شرکت‌کنندگان بر اساس میانگین گروه‌ها

p-value	گروه کنترل	گروه آزمایش	متغیرهای مقایسه شده
0/001	$73/2 \pm 7/2$	$69/8 \pm 5/9$	سن
0/46	53	46/3	جنس زن
0/36	47	53/7	مرد
0/27	$43/43$	51/6	مصرف سیگار توده بدنی
0/81	$26/8 \pm 3/9$	$27/30 \pm 4/2$	میزان آنتی‌بادی قبل از تزریق واکسن
0/82	$42/8 \pm 25/2$	$41/7 \pm 27/5$	میزان آنتی‌بادی بعد از تزریق واکسن
0/71	$76 \pm 24/4$	$75/8 \pm 29/1$	متوسط افزایش آنتی‌بادی
0/001	$(117/6 - 42/8)$	$(117/6 - 41/7)$	میزان تولید آنتی‌بادی بعد از تزریق واکسن

واکسن مربوط می‌شود پاسخ ایمنی به طرز معنی‌داری در سالمندانی که مشکل دهان دندان داشتند به طوری که در غذا خوردن آن‌ها اختلال ایجاد می‌کرد و آن‌هایی که وزن از دست داده بودند کمتر بوده است. Ikeda و همکاران همین موضوع را در مطالعه خود مورد بررسی قرار دادند که سو تغذیه کوتاه مدت باعث نقص در ترشح لوکوسیت های پلی مرفونوکلتر (PMN) به محل های التهاب می‌شود. حتی جبران کوتاه مدت این سو تغذیه موجب بازگشت عملکرد بهینه در PMN ها شده است (۱۱). غلظت آنتی‌بادی های بر ضد پلی ساکارید های پنوموکوکی همان گونه که با رادیو ایمنوآسی یا الیزا اندازه گیری می‌شود در هفته اول پس از واکسیناسیون شروع به افزایش کرده و برای اغلب آنتی‌ژن‌های واکسن به مدت ۵ سال در سطوح بالاتری نسبت به قبل از واکسیناسیون در بزرگسالان سالم باقی می‌ماند (۱۲، ۱۳). سطح آنتی‌بادی در بعضی گروه‌ها مانند سالمندان و افراد با بیماری‌های زمینه‌ای با سرعت بیشتری کاهش می‌یابد (۱۴، ۱۵). مطالعات اپیدمیولوژیک تأثیر واکسن در جلوگیری از IPD در میان سالمندان و افراد واجد شرایط پزشکی خاص بررسی کرده است. تأثیر کل واکسن بر ضد IPD در افراد سالم ۶۵ سال و بالاتر

همچنین میزان آنتی‌بادی بعد از مداخله در گروه روی و گروه پلاسبو به ترتیب $75/9 \pm 29/1$ و $76/0 \pm 24/4$ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری باهم نداشتند (جدول ۱). با انجام رگرسیون ارتباط متغیرهای سن، جنس و گروه‌بندی BMI با میزان متوسط آنتی‌بادی تولید شده توسط واکسیناسیون و تفاوت میزان آنتی‌بادی قبل و بعد از تزریق واکسن در دو گروه آزمون و کنترل بررسی شد. نتایج تحلیل رگرسیون نشان داد که هیچ‌یک از عوامل جنس، سن و نمایه توده بدنی با تولید آنتی‌بادی مرتبط نبودند ($p < 0/05$). در خصوص نمایه توده بدنی دیده شد که با افزایش نمایه توده بدنی تولید آنتی‌بادی به طور جزئی افزایش می‌یافت. در مدل چند متغیره نیز هیچ‌یک از این عوامل در تولید آنتی‌بادی مؤثر نبودند و بین گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در تحقیقات گذشته این موضوع اثبات شده است که پیری همواره با کاهش عملکرد سیستم ایمنی و پاسخ ایمنی همراه بوده که منجر به آسیب پیش‌رونده هم در ایمنی ذاتی و هم ایمنی اکتسابی می‌شود. تغییراتی که منجر به کاهش پاسخ ایمنی نسبت به واکسن‌ها می‌شود اغلب در سالمندان دیده شده است (۱۰). تا جایی که به پاسخ ایمنی به

افزایش خطر کلونیزه شدن عفونت تنفسی منجر شده و هم پاسخ ایمنی را در جهت تضعیف و عملکرد بد تغییر می‌دهد (۲۵)، اما در این مطالعه مشاهده شد که سیگار تأثیری بر تولید آنتی‌بادی نداشته است. در بعضی مطالعات اختلاف‌نظرهایی در مورد سطح آنتی‌بادی بین زن و مرد ذکر شده است مبنی بر این که در زنان سطح آن قبل از واکسیناسیون کمتر بوده است (۲۶، ۱۷). در صورتی که در این مطالعه سطح آنتی‌بادی بین زن و مرد متفاوت نبود. به نظر می‌رسد حتی با وجود سن بالای افراد، توانایی مساوی در تولید آنتی‌بادی علیه PPV وجود داشته باشد. برای مثال در مطالعه immunogenicity توسط Butler و همکاران، ۲۹ زن و مرد با میانگین سنی ۸۰ سال، واکسن PPV داده شده که بعد از یک ماه پاسخ آنتی‌بادی آن در ۵ سروتیپ، شبیه جوانان بوده است (۲۷).

تجویز یک‌ماهه سولفات روی به‌عنوان یک ایمونومولاتور بعد از تزریق واکسن پنوموکوک تأثیر معنی داری بر میزان تولید آنتی‌بادی در پاسخ به واکسن پنوموکوک ۲۳ ظرفیتی در سالمندان ندارد. از عوامل دخیل در افزایش آنتی‌بادی به میزان BMI اشاره شده است، اما در مطالعه حاضر با افزایش نمای توده بدنی میزان آنتی‌بادی افزایش یافته است، اما تأثیر معنی داری بر سطح آنتی‌بادی نداشته است. همچنین بر اساس تحلیل رگرسیون متغیرهای سن، جنس، BMI و سیگار تأثیری در افزایش یا کاهش تولید آنتی‌بادی نداشته است.

تقدیر و تشکر

با تشکر از زحمات همکاران بخش عفونی بیمارستان امام رضا (ع) که در این تحقیق ما را یاری نمودند.

تعارض منافع

بین نویسندگان و مجله میکروبی‌شناسی پزشکی ایران هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

۷۵٪ بیان شده است (۱۶). در این مطالعه متوسط افزایش آنتی‌بادی نسبت به قبل از واکسیناسیون حدود سه برابر بود، ولی سطح مشخصی که بتوان آن‌ها سطح محافظتی نامید، مشاهده نشد، اما در ۸۵ درصد افراد سطح آنتی‌بادی بعد از واکسیناسیون بیشتر از ۹۰ واحد در میلی‌لیتر بود. در حالی که سطح آنتی‌بادی بیشتر از (۹۰ واحد در میلی‌لیتر) قبل از واکسیناسیون به میزان ۵/۸ درصد بود. به همین دلیل شاید بتوان آن‌ها به‌عنوان سطح محافظتی مطرح نمود. در خصوص کمبود روی و تجویز آن به‌صورت مکمل همراه واکسن در یک مطالعه کنترل‌تراپال راندم به این نتیجه رسیده‌اند که با دادن روی همراه واکسن پنوموکوک ۲۳ ظرفیتی در افراد بالای ۱۸ سال بعد از یک دوره کوتاه مدت دوهفته‌ای ۵۰ میلی‌گرم روی بر ایمنی‌زایی واکسن در گروه گیرنده روی در سروتیپ‌های ۱۸ و ۱۹ نسبت به گروه کنترل مؤثر بوده ولی در سایر سروتیپ‌ها اثر چشمگیری نداشته است (۱۷). در مطالعاتی که بر روی حیوانات و انسان انجام شده پیشنهاد می‌کنند که مکمل روی می‌تواند روی پاسخ ایمنی پس از واکسیناسیون مؤثر باشد (۲۰-۱۸). Dchanteau و همکاران مشاهده کردند بیماران مسن که به‌صورت روزانه مکمل روی مصرف کرده بودند تقریباً چهار برابر بیشتر افزایش پاسخ آنتی‌بادی به ایمنی‌زایی با توکسین تتانوس در مقایسه با گروه کنترل داشتند (۲۱). در مطالعه Girodon و همکاران مصرف دوز پایین مکمل روی و سلنیوم (۲۰ میلی‌گرم و ۱۰۰ میکروگرم) به طرز محسوسی پاسخ ایمنی هومورال را در سالمندان مورد مطالعه (سن ۶۵ تا ۱۰۳ سال) افزایش داد پس از واکسیناسیون افرادی که عفونت تنفسی نداشتند در میان آن‌هایی که در دو سال گذشته مکمل روی استفاده کرده بودند بیشتر بود (۲۲). در مطالعه Prasad نشان داده شد که مصرف مکمل روی به فرم گلوکونات به میزان ۴۵ میلی‌گرم در روز برای ۱۲ ماه در تعدادی از سالمندان به‌طور محسوسی میزان ابتلا به عفونت‌های تنفسی را کاهش می‌دهد (۲۳). در مطالعه Meydani و همکاران مشاهده شده که مصرف مکمل روی در سالمندانی که در مراکز نگهداری سالمندان زندگی می‌کنند منجر به کاهش ابتلا به پنومونی و در نتیجه کاهش نرخ مرگ‌ومیر شده است (۲۴). شایان ذکر است که سیگار کشیدن بیماران آن‌ها را کاندید دریافت واکسن PPSV23 می‌کند و ایمن‌سازی باید به‌عنوان بخشی از برنامه ترک سیگار در نظر گرفته شود. سیگار کشیدن هم به

References

1. Urwin G, Yuan MF, Hall LM, Brown K, Efstratiou A, Feldman RA. Pneumococcal meningitis in the North East Thames Region UK: epidemiology and molecular analysis of isolates. *Epidemiol Infect.* 1996;117(1):95-102.
2. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J Infect Dis.* 1996;174(5):986-93.
3. Spindler C, Hedlund J, Jasir A, Normark BH, Ortqvist A. Effects of a large-scale introduction of the pneumococcal polysaccharide vaccine among elderly persons in Stockholm, Sweden. *Vaccine.* 2008;26(43):5541-6.
4. Bogden JD, Oleske JM, Lavenhar MA, Munves EM, Kemp FW, Bruening KS, et al. Effects of one year of supplementation with zinc and other micronutrients on cellular immunity in the elderly. *J Am Coll Nutr.* 1990;9(3):214-25.
5. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1399S-406S.
6. Deloria-Knoll M, Steinhoff M, Semba RD, Nelson K, Vlahov D, Meinert CL. Effect of zinc and vitamin A supplementation on antibody responses to a pneumococcal conjugate vaccine in HIV-positive injection drug users: a randomized trial. *Vaccine.* 2006;24(10):1670-9.
7. Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(2):308-18.
8. Concepcion NF, Frasch CE. Pneumococcal type 22f polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(2):266-72.
9. Rubins JB, Alter M, Loch J, Janoff EN. Determination of antibody responses of elderly adults to all 23 capsular polysaccharides after pneumococcal vaccination. *Infect Immun.* 1999; 67(11):5979-84.
10. Kumar R, Burns EA. Age-related decline in immunity: implications for vaccine responsiveness. *Expert review of vaccines.* 2008;7(4):467-79.
11. Ikeda S, Saito H, Fukatsu K, Inoue T, Han I, Furukawa S, et al. Dietary restriction impairs neutrophil exudation by reducing CD11b/CD18 expression and chemokine production. *Arch Surg.* 2001, 136(3):297-304.
12. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DF. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci.* 1987; 293(5):279-84.
13. Musher DM, Groover JE, Rowland JM, Watson DA, Struwing JB, Baughn RE, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1993; 17(1):66-73.
14. Hilleman MR, Carlson AJ, Jr., McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Reviews of infectious diseases.* 1981; 3 Suppl:S31-42.
15. Vella PP, McLean AA, Woodhour AF, Weibel RE, Hilleman MR. Persistence of Pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine.* 1980; 164(4):435-8.
16. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *Jama.* 1993; 270(15):1826-31.
17. Sankilampi U, Honkanen PO, Pyhala R, Leinonen M. Associations of prevaccination antibody levels with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly. *Vaccine.* 1997; 15(10) :1133-7.
18. Barbour EK, Hamadeh SK, Bejjani NE, Faroon OM, Eid A, Sakr W, et al. Immunopotential of a developed *Salmonella enterica* serotype enteritidis vaccine by thymulin and zinc in meat chicken breeders. *Vet Res Commun.* 2001; 25(6):437-47.
19. Provinciali M, Montenegro A, Di Stefano G, Colombo M, Dagheta L, Cairati M, et al. Effect of zinc or zinc plus arginine supplementation on antibody titre and lymphocyte subsets after influenza vaccination in elderly subjects: a randomized controlled trial. *Age Ageing.* 1998; 27(6):715-22.

20. Seferian PG, Martinez ML. Immune stimulating activity of two new chitosan containing adjuvant formulations. *Vaccine*. 2000; 19(6):661-8.
21. Duchateau J, Delepesse G, Vrijens R, Collet H. Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune response of old people. *Am J Med*. 1981; 70(5):1001-4.
22. Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecomte P, Preziosi P, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *MIN. VIT. AOX. geriatric network. Arch Intern Med*. 1999; 159(7):748-54.
23. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*. 2000; 182 Suppl 1:S62-8.
24. Meydani SN, Barnett JB, Dallal GE, Fine BC, Jacques PF, Leka LS, et al. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86(4):1167-73.
25. Mohan L, Sopori WK. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol*. 1998; 83:148-56.
26. Ament A, Baltussen R, Duru G, Rigaud-Bully C, de Graeve D, Ortqvist A, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000; 31(2):444-50.
27. Butler JC, Shapiro ED, Carlone GM. Pneumococcal vaccines: history, current status, and future directions. *Am J Med*. 1999; 107(1A):69S-76S.