

تأثیر تزریقات مکرر خون بر میزان ایمونوگلوبولینها و اجزای کمپلمان در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

کبری بامداد مهربانی، مربی گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
دکتر ماهرو میراحمدیان، دانشیار گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
دکتر کاظم محمد، استاد گروه آمار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

THE EFFECT OF REPEATED TRANSFUSIONS ON IMMUNOGLOBULINS LEVELS AND COMPLEMENT COMPONENTS IN BETA THALASSEMIA MAJOR PATIENTS

ABSTRACT

Beta thalassemia major patients receive repeated transfusions in order to compensate anemia and use desferal to remove iron overload. Comparing immunoglobulins and complement components in the serum of these patients with normal range shows a significant increase ($P < 0.001$) in IgG, IgA and IgM and a decrease in C3c and C4.

The regression analysis confirms a relation between the number of transfusions and the mentioned immunological factors that means increasing the number of transfusions, increases immunoglobulins and decreases the complement. Also, this evaluation shows that use of washed RBC and regular in take of desferal will prevent excessive increase of Immunoglobulins or decrease of complement.

چکیده

مبتلایان به بتا تالاسمی ماژور برای جبران کم خونی به طور مرتب خون، و برای حذف آهن اضافی دسفرال دریافت می نمایند. مقایسه ایمونوگلوبولین و کمپلمان در سرم این بیماران با طیف طبیعی نشان دهنده افزایش معنی دار ($P < 0.001$) IgA, IgG و IgM و کاهش C4, C3c است.

آنالیز رگرسیون موید وجود همبستگی بین تعداد دفعات تزریق خون و فاکتورهای ایمونولوژیکی مذکور است یعنی با بالا رفتن

تعداد دفعات تزریق، ایمونوگلوبولینها افزایش و کمپلمان کاهش می یابد همچنین این بررسی نشان می دهد که استفاده از خون شسته شده و دریافت منظم دسفرال از افزایش فوق العاده ایمونوگلوبولینها و پیاکاهش کمپلمان جلوگیری به عمل می آورد.

مقدمه

تالاسمی ماژور نوعی بیماری ارثی است که به صورت کم خونی بروز می کند و مبتلایان برای جبران کم خونی مجبور به

سایر صفات با IgA, IgG و IgM همبستگی داشته است (آنالیز رگرسیون شماره ۱ تا ۳). هیچگونه همبستگی بین تعداد دفعات تزریق خون با C3c و IgE مشاهده نگردید. در مورد C4 نیز همبستگی معنی دار و معکوس با تعداد دفعات تزریق خون دیده شد (آنالیز رگرسیون شماره ۴).

تاثیر نوع خون تزریق شده و تاثیر مصرف دسفرال با مقایسه میانگین ایمونوگلوبولینها و اجزای کمپلمان در بین افراد مصرف کننده از خون متراکم و خون شسته شده، اختلاف معنی داری در میزان IgG و IgM و C4 این دو گروه مشاهده نگردید (جدول ۱). در مورد میزان مصرف دسفرال نیز اختلاف معنی داری بین IgM, IgG, C3c, C4 و دیده نشد (جدول شماره ۲) به عبارت دیگر از نظر صفات ذکر شده، یا بین دو گروه اختلافی نیست و یا اگر اختلافی وجود دارد، با توجه به مقدار انحراف معیارهای مربوطه که در جدول شماره ۱ و ۲ ارائه شده است، این اختلافات چندان قابل ملاحظه نمی باشد.

بحث

بررسیهای انجام شده در این مطالعه نشان دادند که در همه گروههای سنی هر سه کلاس IgG و IgA و IgM افزایش فوق العاده یافته، حتی به دو برابر افراد طبیعی می رسیدند ($P < 0.001$) اما اجزای کمپلمان کاهش داشتند (نمودار ۱). بررسی بر روی گلبولهای قرمز بیماران مبتلا به تالاسمی و مقایسه آنها با افراد سالم نشان می دهد که نه تنها اسید سیالیک سطح این سلولها کمتر است، بلکه پراکندگی آنها نیز به طور ناچور و نامنظم است (۹). مطالعات بیوشیمیایی نیز کاهش حدود ۲۵ درصد از اسید سیالیک را در سطح گلبولهای قرمز این بیماران تایید می کند. احتمال می رود در این بیماران، کاهش اسید سیالیک عاملی برای به دام افتادن گلبولهای قرمز باشد زیرا در پی این امر شاخصهای آنتی ژنیکی ناپیدا آشکار شده و به آنتی بادیهای اتولوگوس طبیعی متصل می گردند. در این مطالعه، گرچه احتمال می رود، کاهش C3c ناشی از زوده شدن اسید سیالیک از سطح گلبولهای قرمز بیماران و به علت مصرف C3 و دگراد شدن بعدی آن (بدلیل فعال شدن مسیر آلترناتیو) باشد (۱۲) ولی؛ به نظر نمی رسد که همه ایمونوگلوبولینهای افزایش یافته از نوع آنتی بادیهای باشند که در پی زوده شدن اسید مربوطه به وجود می آیند، زیرا این اتوآنتی-بادیها در افراد غیر دریافت کننده خون نیز حضور دارند (۱۴). نتایج به دست آمده در این تحقیق نشان می دهد که هرچه تعداد دفعات تزریق خون بیشتر می شود، میزان ایمونوگلوبولینها افزایش و C4 کاهش می یابد (خط رگرسیون ۴ تا ۱) بنابراین احتمال می رود

تزریقات مکرر خون می شوند، پی آمد این امر فزونی آهن است (۱۰). لذا برای حذف آهن اضافی، از داروی دسفرال استفاده می گردد. (۴)

نظر به اینکه تزریقات مکرر خون سبب پیدایش تغییراتی در سیستم ایمنی مبتلایان می شود (۸، ۶، ۵). در این پژوهش ابتدا به اندازه گیری عوامل وابسته به ایمنی هومورال یعنی IgG, IgA, IgM, IgE, Cc3, C4 و مقایسه آنها با افراد شاهد، سپس به بررسی اثرات تعداد دفعات تزریق خون بر عوامل ذکر شده می پردازیم. در ضمن با توجه به اینکه نوع خون تزریق شده و میزان مصرف دسفرال بر حسب ویال (هر ویال حاوی ۵۰۰ میلی گرم دسفرال است) در بیماران متفاوت است، بیماران را بر حسب این فاکتورها گروه بندی نمودیم و پس از مقایسه و بررسی مقادیر ایمونوگلوبولینها و اجزای کمپلمان در هر گروه، به تفسیر نتایج پرداختیم که در ادامه اشاره خواهد شد.

بیماران و روشها

تعداد بیماران حدود ۶۰ نفر بود که در سنین ۲۲-۲ سال قرار داشتند. این بیماران به طور متوسط $6/8 \pm 28/5$ روز یکبار خون دریافت می کردند. ۵۶/۶ درصد از بیماران از گلبول متراکم و ۳۸/۴ درصد از گلبول شسته شده و ۵ درصد از سایر انواع (خون یخ زده) جهت تزریق استفاده می کردند. ۵۲/۶ درصد از آنها اصلاً از دسفرال استفاده نمی کردند، در حالی که از باقیمانده آنها ۲۹/۸ درصد کمتر از ۷ ویال و ۱۷/۶ درصد بیش از ۷ ویال در هفته دسفرال دریافت می کردند.

تعداد دفعات تزریق نیز در بیماران متفاوت بود، بدین معنی که ۲۳/۳ درصد کمتر از ۵۰ بار تزریق و ۳۸/۳ درصد بین ۱۰۰-۵۰ و سایر بیماران بیشتر از ۱۰۰ بار تزریق داشتند.

برای اندازه گیری ایمونوگلوبولینها (به جز IgE) و کمپلمان از روش SRID^(۱) و برای IgE از روش ELISA^(۲) استفاده گردید. برای بررسی همبستگی صفات بین متغیرهای وابسته نظیر ایمونوگلوبولینها و اجزای کمپلمان با صفاتی نظیر سن، دفعات تزریق خون، مصرف دسفرال و مدت طحال برداری از آنالیز رگرسیون یک متغیره و چندمتغیره به روش گام به گام استفاده گردید.

نتایج

در مقایسه میزان ایمونوگلوبولینهای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با افراد طبیعی در ایران مشخص گردید (۱) که در همه گروههای سنی مقادیر ایمونوگلوبولینها بالاتر از حد طبیعی است، مگر در مورد IgE که تغییرات آن متفاوت بود (نمودار ۱). میزان C3c در ۳۷ نفر از بیماران (۶۱ درصد) و نیز C4 در ۷ نفر از بیماران (۱۱/۶ درصد) کمتر از حد طبیعی و در بقیه بیماران مقدار C3c و C4 در حد طبیعی بود. حد طبیعی C3c در محدوده (۸۳-۱۷۷ mg/dl) و C4 در محدوده (۱۵-۴۸ mg/dl) گزارش شده است (۱۳). در آنالیز رگرسیون مشخص شد که در بین صفات ارائه شده، تعداد دفعات تزریق خون بیش از

1) Single Radial Immunodiffusion

2) Enzyme linked Immunosorbent Assay

شسته شده استفاده می‌کردند، دوبرابر افرادی بود که از خون متراکم استفاده می‌کردند (جدول ۱) ولی اختلاف معنی داری در میانگین IgG و IgM C4 این دو گروه مشاهده نگردید. به عبارت بهتر، فاکتورهای مذکور در گروه استفاده کننده از خون شسته شده (در مقایسه با گروه استفاده کننده از خون متراکم) افزایشی نداشته‌اند. مشابه چنین نتیجه‌ای در بیماران مصرف کننده دسفرال نیز به دست آمده است، یعنی اختلاف معنی داری در میانگین IgG ، IgM ، IgE ، $C3$ و $C4$ در مقایسه با گروهی که تعداد دفعات تزریق کمتری داشته‌اند و دسفرال نیز مصرف نمی‌کردند، مشاهده نگردید (جدول شماره ۲) بنابراین در جهت معکوس (با توجه به اینکه با افزایش تعداد دفعات تزریق میزان ایمونوگلوبولینها افزایش می‌یابد و کمپلمان کاهش می‌یابد) مطلب را چنین می‌توان بیان کرد که خون شسته شده و دسفرال در جهت مقابل عوامل دیگر یعنی تعداد دفعات تزریق خون عمل می‌نمایند، بدین معنی که بیشتر شدن تعداد دفعات تزریق خون سبب بالارفتن میزان ایمونوگلوبولینها و نیز کاهش کمپلمان می‌شود ولی مصرف دسفرال و خون شسته از بالاتر رفتن ایمونوگلوبولینها و یا کاهش بیشتر کمپلمان جلوگیری می‌کنند. پس برای اینکه از تغییرات به وجود آمده در مقادیر ایمونوگلوبولینها و اجزای کمپلمان کاسته شود لازم است موارد زیر رعایت گردد:

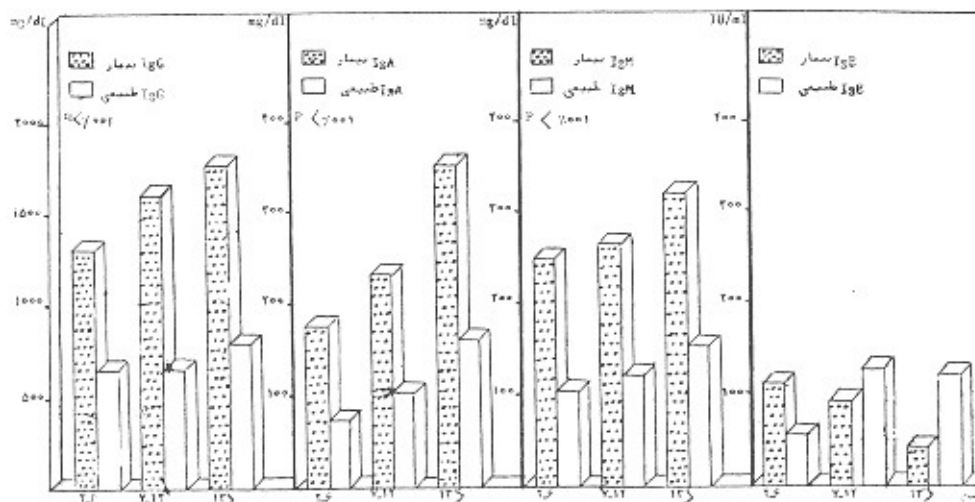
- ۱- در حد امکان بیماران از مصرف خون متراکم خودداری نمایند.
- ۲- در حد امکان بیماران بطور مرتب و در حد مورد لزوم دسفرال دریافت نمایند.
- ۳- چگونگی اثر آهن بر سلولهای سیستم ایمنی نیز مورد بررسی قرار گیرد.

که در خون تزریق شده عواملی وجود داشته باشند که سبب افزایش آنتی بادیها می‌شوند، این عوامل می‌توانند: آهن درون بافتها، ویروسهای آلوده کننده، آنتی ژنهای اریتروسیتی و یا آنتی ژنهای موجود در سطح لوکوسیتها و یا پلاکتها باشند.

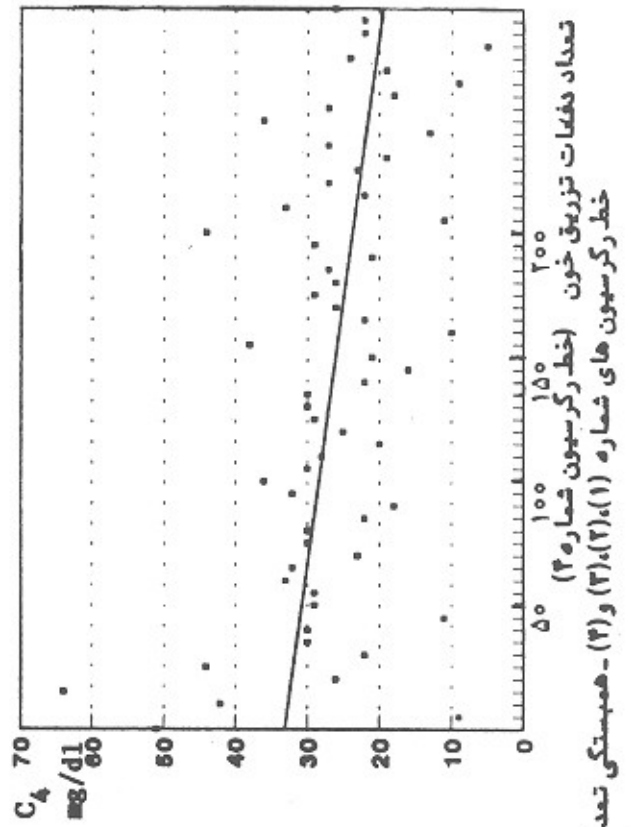
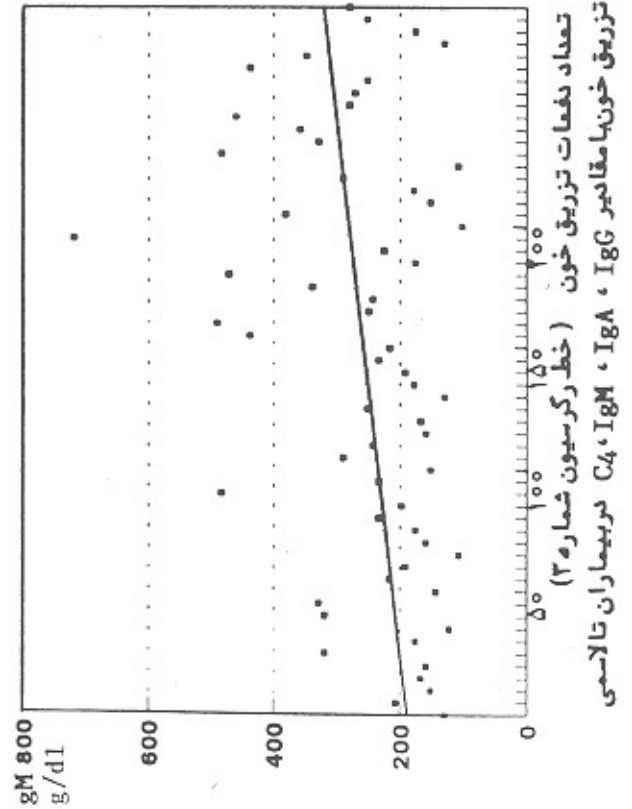
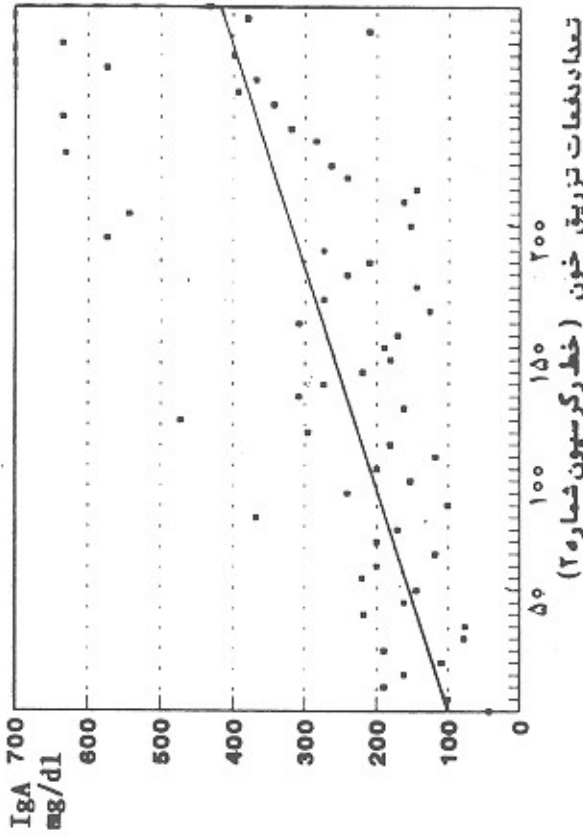
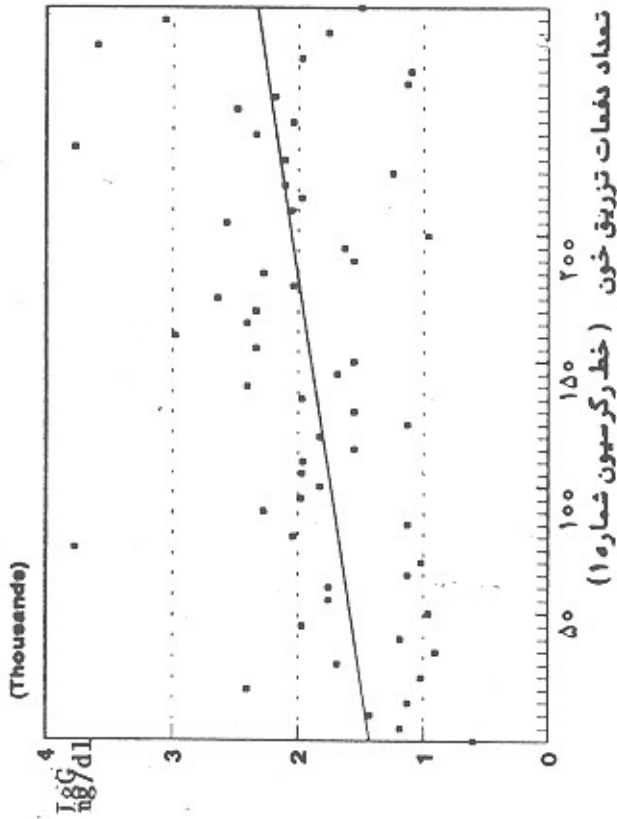
آهن از ترکیبات اصلی موجود در هموگلوبین است که در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور پس از تزریق خون و در پی متلاشی شدن گلبولهای قرمز در بافتهای مختلف بیماران تجمع می‌یابد و جهت تقلیل آن، از دسفرال استفاده می‌شود (۳). گرچه حضور ویروسهایی نظیر EBV و CMV می‌توانند در ایجاد پاسخ ایمنی موثر باشند، ولی مشابه چنین پاسخی در افراد طبیعی آلوده به CMV که اصلاً خون دریافت نموده‌اند نیز مشاهده شده است (۷).

تحریک آنتی ژنی در پی انتقال خون مکانیسم احتمالی دیگری است که به نظر می‌رسد سبب ایجاد پاسخ ایمنی در بیماران تالاسمی شود زیرا آنتی ژنهای اریتروسیتی و لوکوسیتی و یا پلاکتی موجود در خون تزریق شده می‌توانند سبب بروز پاسخ شوند، چنانکه در بیماران تالاسمی حضور آنتی بادی ضد لوکوسیتها تایید شده است، این آنتی بادیها در عملکرد نوتروفیلها نیز اختلال ایجاد می‌کنند. در بررسی که در کودکان مبتلا به تالاسمی انجام داده‌اند، میزان آلوایمونیزاسیون بر علیه آنتی ژن گلبولهای قرمز پایین و حدود ۱ درصد گزارش شده است و آنتی بادیهای ساخته شده، بر علیه آنتی ژن Rh و "Kell" بوده است (۱۱).

استفاده از خون شسته شده و یا خونی که فاقد هرگونه لکوسیت و پلاکت است میزان آلوایمونیزاسیون بر علیه سلولهای مربوطه را تا حد بسیار زیادی کاهش می‌دهد (۱۱)، بررسیهای انجام شده در تحقیق حاضر نیز این مسأله را تایید می‌کند زیرا در بیماران مورد مطالعه علیرغم اینکه تعداد دفعات تزریق خون در افرادی که ازخه



نمودار شماره (۱۱) - میزان ایمونوگلوبولینها در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و مقایسه آن با حالت طبیعی (سلولز گروه بندی شده بر حسب جنس)



جدول شماره ۲: مقادیر ایمنوگلوبولینها در افراد مصرفکننده دستفراز در مقایسه با گروهی که از این دارو استفاده نمیکنند.

سطح منی داربوند	مصرف دستفراز		تفاوت معنی دار
	مصرف دستفراز	نمصرف دستفراز	
IgG mg/dl	۱۸۱۲ ± ۸۳۳	۱۹۷۸ ± ۶۴۴	NS
IgA mg/dl	۲۰۹ ± ۹۲	۲۸۷ ± ۱۳۳	p < ۰.۰۵
IgM mg/dl	۲۴۲ ± ۸۹	۲۵۰ ± ۹۲۰	NS
IgE IU/ml	۱۲۰ ± ۱۹۶	۶۹ ± ۹۰	NS
مقدار گلبولینهای فرجه‌ای	۱۱/۶ ± ۰/۳	۶/۲ ± ۳/۰	p < ۰.۰۰۱
تعداد دفعات تزریق خون	۷۱ ± ۳۹	۱۲۱ ± ۶۷	NS
تعداد بیماران	۳۰	۲۶	

جدول شماره ۱: مقایسه ایمنوگلوبولینها و اجزای کمپلمان در دو گروه مصرفکننده تزریق دستفراز و خون متراکم و خون شسته شده.

سطح منی داربوند	خون شسته شده		تفاوت معنی دار
	خون متراکم	خون شسته شده	
IgG mg/dl	۱۹۹۲ ± ۹۸	۱۹۹۵ ± ۷۳۳	NS
IgA mg/dl	۲۰۳ ± ۷۶	۲۱۶ ± ۱۷۵	p < ۰.۰۰۱
IgM mg/dl	۲۳۰ ± ۹۹	۲۹۶ ± ۹۲	NS
IgE IU/ml	۸۸ ± ۱۳۳	۹۵ ± ۱۳۳	p < ۰.۰۰۱
C ₃ mg/dl	۷۶ ± ۱۲	۸۲ ± ۱۸	p < ۰.۰۰۱
C ₄ mg/dl	۲۳ ± ۱۲	۲۲ ± ۹	NS
تعداد دفعات تزریق خون	۷۰ ± ۲۰	۱۲۵ ± ۷۵	p < ۰.۰۰۱
تعداد بیماران	۲۲	۲۲	

NS = None significant

مراجع

- ۱- فرید حسینی، رضاء ایمنونولوژی، چاپ دوم، جلد اول، مشهد، موسسه چاپ و انتشارات آستان قدس رضوی ۱۳۶۹.
- ۲- میر احمدیان ماهری کبری بامداد مهربانی، پایان نامه کارشناسی ارشد، بررسی ایمنوگلوبولینها و اجزاء کمپلمان در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور - نیم سال اول ۱۳۷۰-۷۱
3. Ballart, I et al. Progressive dysfunction of monocytes associated with iron overload and age in patient with thalassemia major. *Blood* 1986; vol 67 No.1: 105-109
4. Cohen A. et al. response to long term deferoxamine therapy in thalassemia. *The Journal of Pediatrics* 1981; vol 99. No 5: 689-694.
5. Corry J.M. et al. Deficient activity of alternative pathway of complement in thalassemia major. *Am.J.Dis child* 1981; 135: 529- 531.
6. Dinniah D. et al. Elevated IgG and decreased complement componet C3 and factor B in beta -thalassaemia major. *Acta Paediatr.Scand* 1982 ; vol,70. No.4 : 547-550.
7. Hwang KC et al. Immunologic and virologic status of multitransfused thalassemic patient. *Ching-Hua-Min-Kuo-*

- Wei-Sheng-Wu-Chi-Mieh-I-Hsuch-Tsa-Chich 1990; vol.23, No.1 : 19-26 (Abs).
8. Janine J.et al. Immune status of blood recipients. *JAMA* 1985 ; vol. 253. , No.8 1140-1145.
9. Kahane J. et al. Distribution of sialic acids on the red blood cells membrane in thalassemia. *Nature* 1978; 241:674.
10. Model B. et al. Total management of thalassaemia major. *Arch dis child* 1977; 529: 489-500.
11. Rebulia P. et al. Transfusion requirments and effects in patient with thalassemia major. *Lancet* 1991; 337:277-280
12. Reeves G. et al. Complement in Gordon Reeves-Ian Tod (eds) : Lecture note on immunology. Second edition Black Well scientific publication 1991; chap 7: 71-78.
13. Speer, Ch.p. et al. immunologic Evaluation of children with homozygous beta-thalassemia treated with desferrioxamine. *Acta Haematol* 1990; 83:76-81.
14. Wiener E. et al. Elution of antispectrin antibodies from redcells in homozygous beta-thalassaemia. *Clin. Exp.Immunol.* 1986; 63: 680-686.