استفاده از تیموگلوبولین در بیماران پیوند کلیه: *مقاله مروری*

سودابه اعلاتاب
غلامرضا پورمند*

مرکز تحقیقات اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

چکیده

تیموگلوبولین یک ایمنوگلوبولین پلی‌کلونال تخلیص شده بر ضد تیموسیت‌های انسانی است که به‌علت نداشتن خواص نفروتوکسیک در رژیم القای سرکوب ایمنی در بیمارانی که در معرض خطر بیشتری برای رد پیوند هستند مانند بیماران گیرنده پیوند از جسد و همچنین در درمان رد حاد کلیه پس از پیوند مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این مطالعه مروری سعی شده است تا اثرات تیموگلوبولین بر وجوه مختلف پیوند کلیه در بیماران پیوندی مورد بررسی قرار گیرد.

تیموگلوبولین می‌تواند اثرات مختلف و متفاوتی بر روی سلولهای سیستم ایمنی شامل سلولهای T، B و همچنین پلاسماسل‌ها داشته باشد. خالی کردن سیستم ایمنی از سلولهای T، تشدید آپوپتوز در سلولهای B، و مداخله در قابلیت‌های عملکردی سلولهای دندریتی از جمله این موارد است. این دارو دارای عوارض حاد و تاخیری و نیز عوارض عفونی نیز می‌باشد. واکنشهای حاد شامل شوک آنافیلاکسی، تب، لرز، تنگی نفس، تهوع، استفراغ، اسهال و واکنش‌های تاخیری شامل بیماری سرمی و عفونت می‌باشد. عوارض عفونی از اهمیت بیشتری برخوردار بوده و شامل عفونت با ویروس سیتومگال (CMV)، سپسیس، کاندیدیاز، هرپس و عفونت ادراری می‌باشد. در این مقاله مروری سعی شده است که پس از ارایه‌ی خلاصه‌ای از تاریخچه و مکانیسم عمل تیموگلوبولین، نتایج مطالعات جدید علمی جهت بررسی نقش این دارو در موارد زیر مورد بحث و بررسی قرار گیرد: تولرانس ایمنی، آسیب ایسکمی- رپرفیوژن، فعالیت تاخیری گرافت، پیشگیری و درمان رد حاد پیوند، پیوند از بیمار زنده، بقا گرافت و بیمار و بیماری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند.

دریافت: ۱۳۹۴/۰۳/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۴/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۷/۱۶

کلمات کلیدی: تیموگلوبولین، پیوند کلیه، سیستم ایمنی، فعالیت تاخیری عضو پیوندی.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان امام‌خمینی (ره)، نرسیده به میدان حسن آباد، بیمارستان سینا، مرکز تحقیقات اورولوژی، کد پستی ۱۱۳۶۷۴۶۹۱۱
تلفن: ۶۶۳۴۸۵۶۰-۰۲۱
E-mail: gh_pourmand@yahoo.com

مقدمه

کشور ایران بیشترین آمار پیوند کلیه در خاورمیانه را دارا می‌باشد.[1] تا سال ۲۰۱۴ بیشتر از ۳۲۰۰۰ مورد پیوند کلیه در کشور ما انجام شده و هر ساله حدود ۲۷۰۰-۲۵۰۰ مورد نیز به این تعداد اضافه می‌شود.[1و2] باید توجه داشت که میزان موفقیت پیوند بستگی کاملی به استفاده از درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی دارد. در سالهای اخیر رژیم القای سرکوب ایمنی به صورت افزاینده‌ای در بسیاری از مراکز پیوند مورد استفاده قرار گرفته است. آمار نشان می‌دهد که در دهه گذشته استفاده از رژیم القای سرکوب ایمنی از ۳۰٪ به بیش از ۷۵٪ افزایش یافته است.[3] داروهای مختلفی در این رژیم القای سرکوب ایمنی قرار می‌گیرند که شامل تیموگلوبولین (Thymoglobulin)، ژنزیم (Genzyme)، المتوزومب (Alemtuzumab)، بازیلیک سیماب (Basiliximab) و داکلیزومب (Daclizumab) می‌باشند.[3] تیموگلوبولین در واقع یک ایمنوگلوبولین پلی‌کلونال تخلیص شده بر ضد تیموسیت‌های انسانی است که

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-03-24]

به‌صورت گسترده‌ای در رژیم القای سرکوب ایمنی در بیمارانی که در معرض خطر بیشتری برای رد پیوند و یا فعالیت تاخیری عضو پیوندی هستند مورد استفاده قرار می‌گیرد.[۳]

اثرات ضد رد پیوندی این دارو در ابتدا در سال ۱۹۹۹ زمانی که اثرات آن با داروی اکویین آنتی‌تیموسیت گلوبولین (eATG) مورد مقایسه قرار گرفت تشخیص داده شد.[۴] هر چند تاریخچه استفاده از ترکیبات ضدلنفوییدی به سال ۱۸۹۹ و مطالعات Metchnikoff بر می‌گردد.[۵] بعدها در سال ۱۹۶۳ نقش سرم حاوی ضد لنفوسیتی (Anti-lymphocyte serum, ALS) در حیواناتی که لنفوپنیا داشتند مورد بررسی قرار گرفت و این امر منجر به بوجود آمدن یک استراتژی جدید در مواجهه با جنبه‌های ایمونولوژیک پیوند شد. سرم حاوی ضد لنفوسیتی در سال ۱۹۶۵ در مطالعات انسانی مورد استفاده قرار گرفت.[۶]

در سال ۱۹۷۱ Taylor و همکارانش اثرات سودبخش استفاده از داروی اکویین آنتی‌تیموسیت گلوبولین را در یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی نشان دادند.[۷] هرچند در سال ۱۹۸۰ بود که استفاده از داروی اکویین آنتی‌تیموسیت گلوبولین در درمان رد پیوندهایی که به استرویید مقاوم بودند تایید شد،[۸] از سال ۱۹۸۴ تا به حال تیموگلوبولین به‌صورت موثر و افزاینده‌ای در بسیاری از مراکز پیوند جهت پیشگیری و درمان رد حاد پیوند مورد استفاده قرار گرفته است.[۹] برای تهیه این ایمنوگلوبولین ابتدا خرگوش‌های عاری از پاتوژن را با یک سوسپانسیون که از تیموسیت‌های انسانی تهیه شده است ایمیونیزه می‌کنند. سپس سرم خرگوش را جدا کرده و طی پروسه‌های پیچیده‌ای آنرا تخلیص می‌کنند. جهت رسیدن به سطح بالایی از ثبات در سری‌های مختلف تیموگلوبولین، نمونه‌های سرمی بیش از ۲۶۰۰۰ خرگوش با هم مخلوط و سپس عمل تخلیص روی آنها انجام می‌شود.[۱۰و۱۱]

اثر بر روی سیستم ایمنی: هر چند مکانیسم دقیق اثر ترکیبات آنتی‌لنفوسیتی بر روی سیستم ایمنی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، اما احتمالا تخلیه سیستم ایمنی از سلولهای T جزو مکانیسم‌های اصلی اثر این دسته از داروها می‌باشد. البته مکانیسم‌های دیگری همچون تنظیم آنتی‌ژن‌های سطحی سلولی نیز ممکن است در این امر نقش داشته باشند.[۱۲] تیموگلوبولین با استفاده از مکانیسم لیز سلولی وابسته به کمپلمان باعث از بین رفتن لنفوسیت‌های خون محیطی می‌شود.[۱۳] در غلظت‌های بالاتر (۱۰۰-۱۰ µg/ml) تیموگلوبولین باعث تشدید بیان ژن CD178 در سلولهای غیرفعال T و آپوپتوز سلولهای فعال T از طریق مکانیسم‌های فاز-فاز لیگاند می‌شود.[۱۳و۱۴] تخلیه خون محیطی از لنفوسیت‌ها تقریبا بلافاصله پس از تزریق وریدی با تیموگلوبولین اتفاق می‌افتد.[۴و۱۵] تعداد لنفوسیت‌های خون محیطی پس از این مرحله افزایش می‌یابد به‌گونه‌ای که پس از سه ماه به حدود ۵۰٪ میزان اولیه می‌رسد.[۴] همچنین نشان داده شده است که مصرف تیموگلوبولین خرگوشی در میمون در دوزهای ۲۰-۱۰ mg/kg باعث تخلیه خون محیطی و همچنین بافت‌های لنفوییدی ثانویه، که محل عرضه آنتی‌ژن می‌باشند، از لنفوسیت‌های CD8+, CD20+, CD56+ , CD2+, CD3+, CD4+ می‌شود. درمان با تیموگلوبولین خرگوشی باعث کاهش بروز مولکول‌هایی می‌شود که کار آنها تنظیم فعالیت سلولهای T می‌باشد. این مولکولها شامل TCR/CD3 complex, CD2, CD4, CD5, CD6, CD8 می‌باشند. همچنین بروز مولکولهایی که باعث چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم می‌شوند نیز در اثر مصرف تیموگلوبولین کاهش می‌یابد که خود این مسئله باعث کاهش لکوسیت‌ها در محل می‌شود.[۴]

آزمایشات در محیط های آزمایشگاهی نشان داده است که در غلظت‌های مورد استفاده در کلینیک (۱۰۰-۱ ng/ml) تیموگلوبولین به‌صورت موثری باعث آپوپتوز سلولهای B غیرفعال یا فعال و همچنین پلاسماسل‌های مغز استخوان می‌شود. مطالعات نشان داده است که قطعه فاب-۲ ایمنوگلوبولین می‌تواند حدود ۹۰٪ از فعالیت‌های مولکول کامل را داشته باشد که این امر می‌تواند نشانه‌ای از درگیر بودن بخش Fc سلولهای B در مکانیسم عمل تیموگلوبولین باشد.[۱۶و۱۷] مطالعات در محیط‌های آزمایشگاهی نشان داده‌اند که درمان با تیموگلوبولین باعث کاهش پلاسما سل‌های مغز استخوان و یا طحال نمی‌شود.[۱۷] هرچند مطالعات دیگری نشان داده‌اند که ریسک ابتلا به AMR پس از درمان با تیموگلوبولین در بیمارانی که در آنها آنتی‌بادی بر ضددهنده به‌وجود آمده بود، کاهش یافته است.[۱۸] از طرف دیگر Gloor و همکارانش نشان دادند که سرم بیمارانی که با تیموگلوبولین درمان شده بودند برای سیتوتوکسیسیتی وابسته به کمپلمان سلولهای T مثبت و برای سیتوتوکسیسیتی وابسته به کمپلمان سلولهای B منفی بودند.[۱۹] به‌عنوان نتیجه‌گیری می‌توان اثرات مختلف

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-03-24]

تیموگلوبولین بر روی سیستم ایمنی را در موارد زیر خلاصه کرد: تخلیه سیستم ایمنی از سلولهای T، تشدید آپوپتوز در سلولهای B، مداخله در قابلیتهای عملکردی سلولهای دندریتی، تشدید سلولهای تنظیم‌کننده T.[۲۰] به‌هرحال باید در نظر داشت که مجموعه اثرات مختلف، پیچیده و طولانی ایمونومدولاتوری تیموگلوبولین بر روی سیستم ایمنی است که در تاثیر این دارو در پیوند اعضا نقش دارد.[۲۱]

نقش تیموگلوبولین در ایجاد تولرانس ایمنی: سلولهای T تنظیم کننده یک دسته از سلولهای تمایز یافته از سلولهای T هستند که نقش مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی به آنتی‌ژنهای خودی و غریبه دارند.[۲۲و۲۳] در بیمارانی که پیوند کلیه موفقیت‌آمیزی داشته‌اند، نشان داده شده است که این سلولها می‌توانند در پایداری پاسخ تضعیف شده به آنتی‌ژنهای غیرخودی نقش داشته باشند.[۲۴] از طرف دیگر تیموگلوبولین باعث افزایش قابل ملاحظه و دایمی در تعداد سلولهای T تنظیم کننده در مطالعات در محیط آزمایشگاهی شده است.[۲۵] Lopez و همکارانش نشان دادند که در یک مکانیسم وابسته به دوز، تیموگلوبولین می‌تواند سلولهای CD4+ CD25- را به سلولهای CD4+, CD25+ تبدیل نماید.[۲۶] LaCorcia و همکارانش نشان داده‌اند که در دوزهای درمانی، تیموگلوبولین می‌تواند میزان فعالیت ضدالتهابی سلولهای T تنظیم‌کننده را در خون محیطی افزایش دهد.[۲۷] یک مطالعه که بر روی سلولهای لنفوسیتی انجام شده، نشان داده است که سلولهایی که در معرض تیموگلوبولین قرار گرفته‌اند توانستند پرولیفراسیون سلولهای غیرخودی CD4+ را مهار نمایند.[۲۸] در نتیجه به طور خلاصه می‌توان گفت که اثرات ایمونومدولاتوری تیموگلوبولین بر روی سلولهای CD4+ می‌تواند یکی از مکانیسم‌های مهم اثر این دارو در به‌وجود آمدن مهار ایمنی و تولارنس باشد.

عوارض تیموگلوبولین: مطالعات مختلف نشان داده‌اند که در بیماران پیوندی اگر تیموگلوبولین در دوز مناسب و در شرایط کنترل شده مصرف شود، می‌تواند بی‌خطر باشد. عوارضی که برای تیموگلوبولین بیان شده است شامل دو سری واکنش‌های حاد و تاخیری می‌باشند.

واکنش‌های حاد شامل: آنافیلاکسی، تب، لرز، تنگی نفس، تهوع، استفراغ، اسهال، کاهش یا افزایش فشارخون، بدن درد و سر درد، می‌باشد که درمان آن قطع تیموگلوبولین یا تجویز اپی‌نفرین است. واکنش‌های شدید شامل کاهش فشارخون، ادم ریوی، ایست قلبی و در موارد نادر مرگ می‌باشد.[۲۹]

واکنش‌های تاخیری شامل بیماری سرمی و عفونت می‌باشد. بیماری سرمی می‌تواند بین ۱۵-۵ روز پس از درمان با تیموگلوبولین رخ دهد و علایم آن شامل تب، راش، آرترالژی و درد عضلانی می‌باشد. درمان آن استفاده از کورتیکواستروییید می‌باشد. عوارض عفونی پس از پیوند اعضا با بیماری‌زایی و مرگ و میر قابل توجه همراهند و از شایعترین علل مرگ در مراحل اولیه پس از پیوند اعضا می‌باشند. در یک مطالعه آینده‌نگر که توسط Pourmand و همکارانش بر روی ۱۴۲ مورد پیوند کلیه انجام شد میزان بروز عفونتهای پس از پیوند کلیه در یک‌سال اول پس از عمل ۵۴٪ گزارش شد[۳۰] که از این میزان حدود ۳/۵٪ از موارد منجر به مرگ شد.[۳۰] عوارض عفونی که پس از استفاده از تیموگلوبولین گزارش شده‌اند عبارتند از عفونت با ویروس سیتومگال (۱۳/۴٪)، سپسیس (۱۲/۲)، کاندیدیاز (۳/۷٪)، هرپس (۴/۹٪) و عفونت ادراری (۱۸/۳). هرچند این عوارض گهگاهی دیده شده است، زمانی دوز کامل مصرفی تیموگلوبولین بیشتر از ۷ mg/kg بوده است.[۳۱]

در مطالعه Taherimahmoudi و همکارانش بر روی ۴۰ بیمار پیوندی صورت گرفت، عفونت سیتومگال در ۸۲/۵٪ از بیماران و بیماری سیتومگال در ۲۵٪ از بیماران دیده شد. بر اساس این مطالعه استفاده از تیموگلوبولین همراه بود با افزایش احتمال بیماری سیتومگال و نه عفونت سیتومگال.[۳۲]

تحلیل آماری چندمتغیره نشان داد که استفاده از تیموگلوبولین به‌عنوان یک ریسک فاکتور مستقل برای ابتلا به بیماری سیتومگال و نه عفونت سیتومگال می‌باشد.[۳۲] در مقایسه با بازیلیک سیماب مطالعات زیادی نشان داده‌اند که میزان ابتلا به عفونت سیتومگال زمانی که از بازیلیک سیماب استفاده می‌شود کمتر از تیموگلوبولین است، اما مطالعه‌ای که توسط Brennan و همکارانش بر روی کوهرتی متشکل از ۲۷۷ بیمار انجام شد نشان داد که عفونت با ویروس سیتومگال در گروهی که تیموگلوبولین گرفته بودند کمتر از گروه بازیلیک سیماب بود (۷/۱٪ در مقابل ۱۳/۲٪).[۳۳] کارآزمایی بالینی دیگری که بر روی بیماران پیوندی صورت گرفت نیز میزان کمتر عفونت با ویروس سیتومگال را در مقایسه با داکلیزوماب نشان داد (۱۸/۲۵ در مقایسه با ۶/۲۵، P=۰/۰۳).[۳۴]

مطالعات محدودی در زمینه رابطه بین استفاده از تیموگلوبولین و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-03-24]

عوارض ترمیم زخم پس از عمل پیوند انجام شده است. در مطالعه که توسط Pourmand و همکاران بر روی ۳۳۳ بیمار پیوند کلیه انجام شد نشان داده شد که در ۱۰/۸٪ از بیمارانی که تیموگلوبولین دریافت کرده بودند عوارض ترمیم زخم دیده شد. این مقدار برای بیمارانی که در رژیم خود از تیموگلوبولین استفاده نکرده بودند ۴/۵٪ بود. تحلیل آماری نشان داد که رابطه معناداری بین مصرف تیموگلوبولین و عوارض ترمیم زخم پس از عمل وجود دارد.[۳]

نقش تیموگلوبولین درآسیب ایسکمی- رپرفیوژن: آسیب ایسکمی- رپرفیوژن (Ischemia-reperfusion injury) یک پروسه التهابی حاد است که در آن سلولها و اعضا پیوند شده ابتدا به علت ایسکمی و سپس به علت رپرفیوژن آسیب می‌بینند. این پروسه می‌تواند در نهایت منجر به مرگ سلولی شود.[۳۵] پاتوزنز آن پیچیده بوده و مربوط است به یک آسیب ابتدایی ناشی از هیپوکسی که به‌وسیله یک پروسه التهابی که در مرحله رپرفیوژن اتفاق می‌افتد دنبال می‌شود. به نظر می‌رسد که سلولهای T نقش مهمی در این زمینه داشته باشند.[۳۶] مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مهار مستقیم یا غیرمستقیم سلولهای T منجر به کاهش صدمه به سلولهای کلیه می‌شود.[۳۶و۳۷]

آسیب ایسکمی- رپرفیوژن همراه است با افزایش میزان رد حاد، عدم فعالیت اولیه، فعالیت تاخیری عضو پیوندی (Delayed graft function, DGF) و نیز شکست تاخیری عملکرد عضو پیوندی. در یک مدل موشی آسیب ایسکمی- رپرفیوژن، تیموگلوبولین موشی توانسته بود که میزان سلولهای T خون محیطی را کاهش دهد، اما تاثیری بر میزان انفیلتراسیون این سلولها در کلیه نداشته است.[۳۸] هر چند به نظر می‌رسد که مطالعات بیشتری لازم است تا نقش تیموگلوبولین را در آسیب ایسکمی- رپرفیوژن آشکارا نشان دهد.

نقش تیموگلوبولین در فعالیت تاخیری عضو پیوندی: فعالیت تاخیری عضو پیوندی به صورت نیاز به انجام دیالیز در هفته اول پس از پیوند تعریف می‌شود. میزان بروز فعالیت تاخیری عضو پیوندی به عوامل مختلفی از جمله: چاقی، بالا بودن سطح کراتینین دهنده، پانل واکنش آنتی‌بادی، نژاد، سن و میزان زمان ایسکمی سرد بستگی دارد. Brennan و همکارانش نشان داند که یک دوره هفت روزه درمان القایی با تیموگلوبولین منجر به کاهش میزان رد پیوند و همچنین عوارض پیوند در مقایسه با آتگام (Atgam) می‌شود.[۴] مطالعه دیگری که توسط Goggins و همکارانش انجام شد اثرات مصرف تیموگلوبولین را در زمان پیوند با مصرف آن پس از پیوند در بیماران گیرنده پیوند از جسد مقایسه کرده بود. این مطالعه نشان داد که در افرادی که در زمان عمل تیموگلوبولین دریافت کردند میزان فعالیت تاخیری عضو پیوندی و همچنین مدت زمان بستری شدن در بیمارستان کمتر از گروه مقایسه بود. همچنین عملکرد گرافت در یک ماه پس از پیوند در این گروه بهتر از گروه مقایسه بود.[۳۹]

هرچند کارآزمایی بالینی دیگری که بر روی گیرندگان پرخطری که از جسد پیوند دریافت کرده بودند انجام شد نتوانست نتایج مطالعه بالا را تکرار کند.[۳۳] در این مطالعه ۱۴۱ بیمار تیموگلوبولین (۱/۵ mg/kg/day) را در زمان پیوند (روز صفر) و روزهای ۴-۱ و ۱۳۷ بیمار دیگر بازیلیک سیماب را با دوز ۲۰ mg در روز صفر و روز چهار دریافت کردند. نتایج نشان داد که در مقایسه با بازیلیک سیماب، تیموگلوبولین تعداد و شدت رد حاد را کاهش داد اما تاثیری بر روی فعالیت تاخیری عضو پیوندی نداشت.[۳۳] مطالعه دیگری که در بیماران گیرنده پیوند از جسد انجام شد نشان داد که میزان فعالیت تاخیری عضو پیوندی (۳۱/۵٪ در مقایسه با ۴۴/۶٪، P=۰/۰۱) و همچنین رد پیوند (۱۵٪ در مقایسه با ۲۷/۲٪، P=۰/۰۱) در بیمارانی که تیموگلوبولین دریافت کرده بودند کمتر از بیمارانی بود که داکلی زوماب دریافت کرده بودند.[۴۰]

نقش تیموگلوبولین در پس زدن حاد عضو پیوندی تایید شده با بیوپسی: دو پدیده پس زدن حاد و فعالیت تاخیری عضو پیوندی می‌توانند اثر منفی بر روی طول عمر عضو پیوندی داشته باشند. مطالعه آینده‌نگر و چند مرکزی که توسط Brennan انجام شد نشان داد که ریسک و شدت رد حاد پیوند تایید شده با بیوپسی (Biopsy-proven acute rejection, BPAR) و همچنین میزان بروز عفونت سیتومگال در بیمارانی که تیموگلوبولین دریافت کرده بودند نسبت به گروهی که بازیلیک سیماب دریافت کرده بودند کمتر بود.[۳۳]

در این مطالعه شیوع رد حاد پیوند تایید شده با بیوپسی در گروه مصرف کننده بازیلیک سیماب، ۱/۵ برابر گروه تیموگلوبولین بود. مطالعه Kamel و همکارانش نشان داد که هرچند استفاده از تیموگلوبولین در پیوند در ابتدا باعث افزایش هزینه‌ها می‌شود، ولی در نهایت باعث کاهش مدت زمان بستری در بیمارستان و کاهش هزینه‌های نهایی می‌شود.[۴۱] مطالعه جالبی که توسط Shenoy و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-03-24]

همکارانش انجام شد نشان داد که درمان با تیموگلوبولین در بیماران مقاوم به کورتیکواسترویید مبتلا به پس زدن پیوند حاد همراه است با برگشت فعالیت گرافت و پیش‌آگهی خوب آن در کودکان.[۴۲] یک متاآنالیز جدید کارآزمایی‌های بالینی هم نقش مهم تیموگلوبولین را در پیشگیری از رد حاد و مزمن گرافت تایید کرده است.[۴۳] Brennan و همکارانش نشان دادند که در گیرندگان پر خطر، استفاده از تیموگلوبولین در پیشگیری از رد حاد پیوند تایید شده با بیوپسی نسبت به آنگام ارجحیت دارد (۴٪ در مقایسه با ۲۵٪، P=۰/۰۰۹).[۴] بنابراین نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که مصرف تیموگلوبولین نسبت به سایر داروها در پیشگیری از رد حاد پیوند تایید شده با بیوپسی، هم در بیمارانی که از جسد گرافت دریافت کرده‌اند و هم در بیمارانی که از بیمار زنده کلیه دریافت کرده‌اند ارجحیت دارد. این دارو بدون افزایش ریسک عفونت می‌تواند خطر رد حاد پیوند تایید شده با بیوپسی را کم نماید.[۴۴و۳۳]

نقش تیموگلوبولین در میزان بقا عضو پیوندی و بیمار: فعالیت تاخیری عضو پیوندی و رد حاد هر دو از ریسک فاکتورهای کاهش بقا عضو پیوندی و بیمار در سال اول پس از پیوند می‌باشند. در یک مطالعه گذشته‌نگر که در بیماران پرخطر انجام شده بود نشان داده شد که میزان بقای طولانی مدت عضو پیوندی در بیمارانی که تیموگلوبولین دریافت کرده بودند بهتر از گروه مقایسه بود (P=۰/۰۳).[۴۵] در این مطالعه گروه دریافت‌کننده تیموگلوبولین از بیماران پر خطری مانند بیماران دریافت‌کننده پیوند دوم و بیماران گیرنده پیوند از جسد بود. این اثر مثبت غیروابسته به سن، نژاد، جنس، علت بیماری کلیه، مدت زمان دیالیز و سن و جنس دهنده بود. این نتایج توسط مطالعات دیگر نیز تایید شده است.[۴۶و۴۲] در مطالعه‌ای که توسط Shenoy و همکارانش انجام شد نشان داد که درمان با تیموگلوبولین در مراحل اولیه رد حاد پیوند مقاوم به کورتیکواسترویید منجر به پیش‌آگهی بسیار خوب در کودکان گیرنده می‌شود.[۴۲] بنابراین به نظر می‌رسد که تیموگلوبولین می‌تواند میزان بقا عضو پیوندی را حتی در بیماران پرخطر افزایش دهد. مطالعه‌ای که توسط Hardinger و همکارانش انجام شد نشان داد که در مقایسه با داده‌های ملی تیموگلوبولین می‌تواند میزان بقا بیمارانی که از گیرنده زنده پیوند دریافت کرده بودند را افزایش دهد (۹۶٪ در مقایسه با ۹۰٪، P=۰/۰۳).[۴۷]

نقش تیموگلوبولین در ریسک بیماری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند: بیماری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (Post -Transplant Lymphoproliferative Disorder, PTLD) یک بیماری به‌نسبت نادر اما بسیار شناخته شده می‌باشد. ریسک فاکتورهای شناخته شده آن عبارتند از: ویروس اپشتین بار و استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی. استفاده از داروهای جدیدتر و قوی‌تر سرکوب کننده سیستم ایمنی باعث شده است که هم میزان بروز بیماری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند افزایش یابد و هم این بیماری در مدت زمان کوتاه‌تری پس از پیوند رخ دهد.[۵۰-۴۸] Opelz و همکارانش نشان داده‌اند در بیمارانی که تیموگلوبولین دریافت می‌کنند ریسک ایجاد لنفوما در آنها افزایش می‌یابد. به احتمال این امر به علت مهار سلولهای T می‌باشد که باعث رشد مهارنشده لنفوسیت‌های Bمی‌شود.[۵۱] هرچند مطالعات دیگر چنین یافته‌ای را در دوزهای کنترل شده تیموگلوبولین گزارش نکرده‌اند.[۵۲و۴۷و۳۹]

متاسفانه تا به امروز مطالعات اندکی در این زمینه وجود دارد که کار نتیجه‌گیری را مشکل می‌نماید. یک مطالعه آینده‌نگر دوسویه کور نشان داد که ریسک بیماری لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند با مصرف تیموگلوبولین افزایش نمی‌یابد. در گروهی که از تیموگلوبولین استفاده کرده بودند هیچ موردی از بیماری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند مشاهده نشد، در حالی‌که در گروه آنگام دو مورد ابتلا به بیماری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند مشاهده شد.[۵۳] این مطالعه حتی نشان داد که در مقایسه با آنگام ریسک ابتلا به سرطان‌های غیرپوستی در طی ۱۰ سال پس از پیوند در بیماران مصرف کننده تیموگلوبولین کمتر است.[۴۷] در مطالعه دیگری که توسط Brennan و همکارانش انجام شد تفاوتی در میزان سرطان‌ها بین دو گروه تیموگلوبولین و بازیلیک سیماب مشاهده نشد.[۳۳] با توجه به تمامی مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که مطالعات بزرگتر با دوره طولانی‌تر جهت رسیدن به یک نتیجه محکم‌تر مورد نیاز است.

دوز تیموگلوبولین: اولین مطالعاتی که جهت بررسی ایمن بودن و همچنین موثر بودن تیموگلوبولین طراحی شدند این دارو را در دوز ۱۰/۵ mg/kg به‌کار بردند.[۴] هرچند مطالعات بعدی نشان دادند که زمانی که دوز کامل درمان با تیموگلوبولین بین ۱۰-۷ mg/kg باشد، احتمال عوارض در دوره‌های کوتاه پس از پیوند افزایش می‌یابد.[۳۱] به همین دلیل استفاده از دوز پایین‌تر تیموگلوبولین توسط مطالعات

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-03-24]

زیادی بررسی شد. در مطالعه‌ای که توسط Hardinger و همکارانش انجام شد موثر بودن درمان القایی با دوز ۱/۵ mg/kg در روزهای یک و دو در ۴۰ بیمار کم خطر پیوندی در مقایسه با گروه کنترل هیستوریک نشان داده شد.[۵۴] در مطالعه دیگری شدت و مدت زمان تخلیه از لنفوسیت‌های T در خون محیطی با استفاده از دو رژیم متفاوت تیموگلوبولین مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه در گروه یک بیماران درمان القایی با تیموگلوبولین را با دوز ۱ mg/kg/day در سه روز و در گروه دوم بیماران درمان القایی با تیموگلوبولین را با دوز ۱/۵ mg/kg/day در سه روز به همراه ایمنوساپرسیو دریافت کردند.

نتایج مطالعه موثر بودن کلینیکی مشابه تیموگلوبولین در هر دو گروه را نشان داد. هرچند که در گروهی که دوز بالاتری دریافت کرده بودند خون محیطی تا شش ماه خالی از لنفوسیت‌های T بود که ممکن است بتواند به بهتر بودن پیش‌آگهی پیوند در این بیماران کمک نماید.[۵۵] در مطالعه دیگری که توسط Laftavi و همکارانش صورت گرفت نشان داده شد که دوز پایین تیموگلوبولین (۵–۳ mg/kg total) در مقایسه با بازیلیک سیماب می‌تواند میزان بقا بیمار و عضو پیوندی هشت ساله مشابهی را نشان دهد. نکته قابل توجه پایین‌تر بودن میزان رد حاد پیوند (۷/۸٪ در مقایسه با ۳۵٪، P=۰/۰۱) و بهتر بودن میزان کراتینین سرم در سه سال (P=۰/۰۲، ۱/۵ mg/dl vs ۱/۲ mg/dl) و پنج سال (P=۰/۰۴، ۱/۵۴ mg/dl vs ۱/۱۸ mg/dl)، بود.[۵۶] مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از دوز متناوب تیموگلوبولین می‌تواند اثرات مشابهی بر روی میزان بقا بیمار و عضو پیوندی در مقایسه با استفاده از دوز روزانه داشته باشد.[۵۷]

در مطالعه‌ی Gurk-Turner که در بیماران پر خطر گیرنده پیوند انجام شد استفاده از تیموگلوبولین در دوزهای کمتر یا مساوی با ۷/۵ mg/kg اثرات مشابهی را بر روی تعداد رد حاد پیوند تایید شده با بیوپسی در ۱۲ ماه پس از پیوند (P=۰/۹، ۸/۵٪ vs ۹/۵٪) و میزان کراتینین سرم (P=۰/۳، ۱/۸±۱ mg/dl vs ۱/۶±۰/۷) در مقایسه با استفاده از دوزهای بیشتر از ۷/۵ mg/kg تیموگلوبولین ایجاد کرد.[۵۸] با توجه به نتایج مطالعات انجام شده می‌توان نتیجه‌گیری کرد که استفاده از دوز پایین تیموگلوبولین می‌تواند در هر دو گروه بیماران پر خطر و کم خطر، ایمن و موثر باشد.

نتیجه‌گیری: فعالیت تاخیری عضو پیوندی و پس زدن حاد عضو پیوندی تایید شده با بیوپسی دو ریسک فاکتور مهم در کاهش بقا عضو پیوندی و همچنین بیمار می‌باشند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استفاده از تیموگلوبولین می‌تواند باعث کاهش فعالیت تاخیری عضو پیوندی و همچنین رد حاد پیوند شده و میزان بقا عضو پیوندی و بیمار را بهبود بخشد، هرچند استفاده از تیموگلوبولین باید در هر بیمار با توجه به ریسک سایر عوارض سنجیده شود.

هرچند برای بررسی طولانی‌مدت استفاده از تیموگلوبولین بر روی فعالیت تاخیری عضو پیوندی و پس زدن حاد عضو پیوندی تایید شده با بیوپسی، میزان بقا بیمار و عضو پیوندی و ریسک بیماری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند و همچنین عفونت‌های فرصت طلب، نیاز به مطالعات بزرگ و چندمرکزی با دوره‌های پیگیری طولانی‌تر حس می‌شود.

References

1. Sayyah M, Argani H, Pourmand GR, Amini H, Ahmadiani A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of Iminoral compared with Neoral in healthy volunteers and renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39(4):1214-8.
2. Mahdavi-Mazdeh M, Rouchi AH, Rajolani H, Norouzi S, Aghighi M, Ahrabi S. Transplantation registry in Iran. *Transplant Proc* 2008;40(1):126-8.
3. Pourmand GR, Dehghani S, Saraji A, Khaki S, Mortazavi SH, Mehrsai A, et al. Relationship between Post-kidney Transplantation Antithymocyte Globulin Therapy and Wound Healing Complications. *Int J Organ Transplant Med* 2012;3(2):79-84.
4. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;67(7):1011-8.
5. Metchnikoff E. Études sur la résorption des cellules. *Ann Inst Pasteur* 1899;13:737-69.
6. Iwasaki Y, Porter KA, Amend JR, Marchioro TL, Zühlke V, Starzl TE. The preparation and testing of horse antidog and antihuman antilymphoid plasma or serum and its protein fractions. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124(1):1-24.
7. Taylor HE, Ackman CFD, Horowitz I. Canadian clinical trial of antilymphocyte globulin in human renal allografts. *Can Med Assoc J* 1976;115:1205-8.
8. Hardy MA, Nowngrod R, Elberg A, Apple G. Use of Antithymocyte globulin (ATG) in steroid-resistant rejection. *Transplantation* 1980;29:162-4.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-03-24]

9. Kreis H, Mansouri R, Descamps JM, Dandavino R, N'Guyen AT, Bach JF, et al. Antithymocyte globulin in cadaver kidney transplantation: a randomized trial based on T-cell monitoring. *Kidney Int* 1981;19(3):438-44.
10. Revillard JP. Immunopharmacology of thymoglobulin. *Graft* 1999;2:S6-S9.
11. Préville X, Nicolas L, Flacher M, Revillard J. A quantitative flow cytometry assay for the preclinical testing and pharmacological monitoring of rabbit antilymphocyte globulins (rATG). *J Immunol Methods* 2000;245(1-2):45-54.
12. Mueller TF. Mechanism of action of thymoglobulin. *Transplantation* 2007;84:S5-S10.
13. Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood* 1998;91(7):2360-8.
14. Michallet MC, Preville X, Flacher M, Fournel S, Genestier L, Revillard JP. Functional antibodies to leukocyte adhesion molecules in antithymocyte globulins. *Transplantation* 2003;75(5):657-62.
15. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66(1):29-37.
16. Clatworthy MR. Targeting B cells and antibody in transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(7):1359-67.
17. Zand MS, Vo T, Huggins J, Felgar R, Liesveld J, Pellegrin T, et al. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation* 2005;79(11):1507-15.
18. Bächler K, Amico P, Hönger G, Bielmann D, Hopfer H, Mihatsch MJ, et al. Efficacy of induction therapy with ATG and intravenous immunoglobulins in patients with low-level donor-specific HLA-antibodies. *Am J Transplant* 2010;10(5):1254-62.
19. Gloor JM, Moore SB, Schneider BA, Degoey SR, Stegall MD. The effect of antithymocyte globulin on anti-human leukocyte antigen antibody detection assays. *Transplantation* 2007;84(2):258-64.
20. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* 2007;21:1387-94.
21. Brayman K. New insights into the mechanisms of action of thymoglobulin. *Transplantation* 2007;84:S3-S4.
22. Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol* 2003;3(3):199-210.
23. Sakaguchi S, Sakaguchi N. Regulatory T cells in immunologic self-tolerance and autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 2005;24(3-4):211-26.
24. Salama AD, Najafian N, Clarkson MR, Harmon WE, Sayegh MH. Regulatory CD25+ T cells in human kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1643-51.
25. Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, Keyvanfar K, Xu X, Raghavachari N, et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro. *Blood* 2008;111(7):3675-83.
26. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, Sayegh MH, Najafian N. A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2844-53.
27. LaCorcia G, Swistak M, Lawendowski C, Duan S, Weeden T, Nahill S, et al. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin exhibits consistent immunosuppressive capabilities beyond cell depletion. *Transplantation* 2009;87(7):966-74.
28. Liu Z, Fang Y, Wang X, Wang P, Yun P, Xu H. Upregulation of molecules associated with T-regulatory function by thymoglobulin pretreatment of human CD4+ cells. *Transplantation* 2008;86(10):1419-26.
29. Guttmann RD, Caudrelier P, Alberici G, Touraine JL. Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving thymoglobuline and immunosuppression. *Transplant Proc* 1997;29(7A):24S-26S.
30. Pourmand G, Salem S, Mehrsai A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2007;9(4):302-9.
31. Clesca P, Dirlando M, Park SI, García R, Ferraz E, Pinheiro-Machado PG, et al. Thymoglobulin and rate of infectious complications after transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(2):463-4.
32. Taherimahmoudi M, Ahmadi H, Baradaran N, Montaser-Kouhsari L, Salem S, Mehrsai A, et al. Cytomegalovirus infection and disease following renal transplantation: preliminary report of incidence and potential risk factors. *Transplant Proc* 2009;41(7):2841-4.
33. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355(19):1967-77.
34. Mullen JC, Oreopoulos A, Lien DC, Bentley MJ, Modry DL, Stewart K, et al. A randomized, controlled trial of daclizumab vs anti-thymocyte globulin induction for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(5):504-10.
35. Massberg S, Messmer K. The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc* 1998;30(8):4217-23.
36. De Greef KE, Ysebaert DK, Dauwe S, Persy V, Vercauteren SR, Mey D, et al. Anti-B7-1 blocks mononuclear cell adherence in vasa recta after ischemia. *Kidney Int* 2001;60(4):1415-27.
37. Wang S, Diao H, Guan Q, Cruikshank WW, Delovitch TL, Jevnikar AM, et al. Decreased renal ischemia-reperfusion injury by IL-16 inactivation. *Kidney Int* 2008;73(3):318-26.
38. Jang HR, Gandolfo MT, Ko GJ, Racusen L, Rabb H. The effect of murine anti-thymocyte globulin on experimental kidney warm ischemia-reperfusion injury in mice. *Transpl Immunol* 2009;22(1-2):44-54.
39. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76(5):798-802.
40. Noël C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1385-92.
41. Kamel MH, Mohan P, Little DM, Awan A, Hickey DP. Rabbit antithymocyte globulin as induction immunotherapy for pediatric deceased donor kidney transplantation. *J Urol* 2005;174(2):703-7.
42. Shenoy M, Roberts D, Plant ND, Lewis MA, Webb NJ. Antithymocyte treatment of steroid-resistant acute rejection in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2011;26(5):815-8.
43. Tian JH, Wang X, Yang KH, Liu AP, Luo XF, Zhang J. Induction with and without antithymocyte globulin combined with cyclosporine/tacrolimus-based immunosuppression in renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc* 2009;41(9):3671-6.
44. Emami S, Huang E, Kuo HT, Kamgar M, Bunnapradist S. Multivariate analysis of antibody induction therapy and their associated outcomes in live donor kidney transplantation in the recent era. *Clin Transplant* 2012;26(2):351-8.
45. Martins L, Fonseca I, Almeida M, Henriques AC, Dias L, Sarmento AM, et al. Immunosuppression with antithymocyte globulin in renal transplantation: better long-term graft survival. *Transplant Proc* 2005;37(6):2755-8.
46. Abouna GM, Kumar MS, Stephan R, Prior JE, Lyons P, Bulova SI, et al. Induction therapy with antithymocyte globulin reduces the

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-03-24]

incidence of allograft rejection and improves graft survival in cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(3):2241-2.
47. Hardinger KL, Schnitzler MA, Koch MJ, Labile E, Stirnemann PM, Miller B, et al. Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: a single center experience. *Transplantation* 2006;81(9):1285-9.
48. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80(9):1233-43.
49. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003;76(9):1289-93.
50. Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder-a literature review. *Pediatr Nephrol* 2004;19(4):369-77.
51. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;81(9):1227-33.
52. Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom RA, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):1017-24.
53. Hardinger KL, Rhee S, Buchanan P, Koch M, Miller B, Enkvetchakul D, et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. *Transplantation* 2008;86(7):947-52.
54. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80(1):41-6.
55. Wong W, Agrawal N, Pascual M, Anderson DC, Hirsch HH, Fujimoto K, et al. Comparison of two dosages of thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation. *Transpl Int* 2006;19(8):629-35.
56. Laftavi MR, Alnimri M, Weber-Shrikant E, Kohli R, Said M, Patel S, et al. Low-dose rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in low-risk renal transplant recipients: 8-year follow-up. *Transplant Proc* 2011;43(2):458-61.
57. Djamali A, Turc-Baron C, Portales P, Leverson G, Chong G, Clot J, et al. Low dose antithymocyte globulins in renal transplantation: daily versus intermittent administration based on T-cell monitoring. *Transplantation* 2000;69(5):799-805.
58. Gurk-Turner C, Airee R, Philosophe B, Kukuruga D, Drachenberg C, Haririan A. Thymoglobulin dose optimization for induction therapy in high risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008;85(10):1425-30.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-03-24]

TUMJ Tehran University Medical Journal, November 2015; Vol. 73, No. 8: 545-553 Review Article

Implication of thymoglobulin in kidney transplant patients: *review article*

Sudabeh Alatab Ph.D. candidate
Gholamreza Pourmand M.D.*

Urology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 06 Jun. 2015 Accepted: 21 Jul. 2015 Available online: 08 Oct. 2015

Thymoglobulin is a purified polyclonal immunoglobulin that has been used widely over the last decades in the prevention and treatment of rejection following renal transplantation. This immunoglobulin works against human thymocytes. Since thymoglobulin does not contain the nephrotoxic properties therefore it can be used in induction therapy especially in patients with higher risk of graft rejection such as patients who receive graft from cadavers. Recent research showed also its beneficial role in cross-match-positive transplantation, a role that is mediated through conjunction with inhibitors of terminal complement activation. This immunoglobulin has also been used for treatment of rejection following renal transplantation.

Thymoglobulin can have various effects on various Immune system cells including T cells, B cells and also plasma cells. Thymoglobulin also affects the Tcell surface antigens, natural killer-cell antigens, B cell antigens, plasma cell antigens, adhesion molecules and chemokine receptors.

Diverse effects of thymoglobulin on the immune system includes: T cell depletion, induce apoptosis in B cell lineage and interference with dendritic cell functional properties. Thymoglobulin can cause acute complications, delayed complications as well as infectious complications. Acute reaction events includes: anaphylaxis, fever, chills, dyspnea, nausea, vomiting and diarrhea. Thymoglobulin also induces cytokine release syndrome manifested by high grade fevers and chills and treated by steroid therapy. Delayed reactions events usually present as serum sickness and infections. Infectious complications are more important and include cytomegalovirus (CMV) infection, sepsis, candidiasis, herpes simplex and urinary infections. Thymoglobulin can also induce cytokine release syndrome.

It has been thought that thymoglobulin increases the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), however, debate still exists whether such an association is present when lower dosing regimens are used.

In this review, we aimed to present first a brief history of thymoglobulin development and its mechanism of action and then assess the most recent published data regarding the role of thymoglobulin in following issues: immunological tolerance, ischemia-reperfusion injury, delayed graft function, prevention and treatment of acute allograft rejection, live donor transplantation, graft and patient survival and posttrans-plant lymphoproliferative disorder. This review can help specialist in transplant domain to appropriately used thymoglobulin in transplant patients.

Keywords: delayed graft function, immune system, kidney transplantation, thymoglobulin.

* Corresponding author: Urology Research Center, Sina Hospital, Imam Khomeini St., Hassan Abad Sq., Tehran, Iran, postal code: 113746911
Tel: +98- 21- 66348560
E-mail: gh_pourmand@yahoo.com

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-03-24]