



دکتر مرتضی ثمینی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

ایمونوگلوبولین‌های داخل وریدی

در بیماری‌های ویروسی شدید اطفال

امبریوپاتی (embryopathy)، جلوگیری از آن در کشورهای که قوانین آنها اجازه به سقط زایمانی (Therapeutic abortion) را نمی‌دهد و یا حتی در جایی که این کار مجاز باشد، بیشتر زنها خودشان از نقطه نظر مذهبی آنرا نمی‌پذیرند، مشکل است. موثر بودن گاما-گلوبولین داخل عضلانی استاندارد در این مورد تایید نشده و گاما-گلوبولین هیپرایمون اختصاصی نیز ساخته نشده است. کارآئی IVIG باید مورد بررسی قرار گیرد.

فلج اطفال یا پولیو

گرچه مصون‌سازی پاسیو، بمدت ۸-۶ هفته ایجاد حفاظت می‌کند، ایمنی‌سازی فعال بهترین روش پیشگیری است از آنجائی که اشخاص با هیپوگاماگلوبینمی، اشکال بالینی را بصورت تهدیدکننده زندگی دارند، تصور می‌شود که آنتی‌بادیها سودمند باشند. در یک مورد، در بیمار هیپوایمونوگلوبینمیک که با ویروس زنده واکسینه شده

▣ در بچه‌های مبتلا به پنومونی RSV، استفاده از IVIG باعث کاهش قابل توجه در تعداد ویروس و اصلاح اکسیژن‌گیری شده است.

علی‌رغم همه پیشرفتهائی که در زمینه پیدایش داروهای ضد ویروس انجام گرفته، اطبا با تعداد زیادی از بیماری‌های ویروسی مواجه هستند که هیچ دارویی در آنها موثر نیست. لکن پیشنهاد شده که یک چنین بیماری‌های ویروسی، نقص ایمنی مربوط به تخلیه آنتی‌بادی هستند (depletion-associated antibody immunodeficiency) و بنابراین بعضی از این بیماری‌های تهدیدکننده زندگی می‌توانند به استفاده از مکمل ایمونوگلوبولین داخل وریدی یا IVIG (Intravenous immunoglobulin) پاسخ دهند.

آبله مرغان یا واریسلا

جلوگیری از واریسلا توسط IVIG در بچه‌هایی که سیستم ایمنی آنها به مخاطره افتاده باشد مورد بررسی قرار گرفته است. استفاده از IVIG همچنین در اصلاح ترومبوسیتوپنی پس از بیماری ویروسی (Postviral Thrombocytopenia) موثر می‌باشد. آبله مرغان نوزاد که منجر به گرفتاری احشائی و مرگ می‌شود می‌تواند توسط گاما-گلوبولین هیپرایمون جلوگیری شده یا دوره بیماری تغییر یابد. پیشنهاد شده که IVIG در نوزادان خیلی کوچک با توده عضلانی کم سودمند است.

سرخجه یا روبلا

علی‌رغم خطر قابل توجه سرخجه از لحاظ

بود بیماری شدید بوجود آمده که بیمار به تهویه نیاز پیدا کرده و پس از IVIG وضع بیمار بطور مشخصی اصلاح شده است.

ویروس های تنفسی

مطالعات حیوانی نشان داده که IVIG می تواند برای جلوگیری و درمان عفونتهای حاصله از RSV (respiratory Sincytial virus) سودمند باشد. در بچه های مبتلا به پنومونی RSV، استفاده از IVIG باعث کاهش قابل توجه در تعداد ویروس و اصلاح اکسیژن گیری شده است.

اینتر و ویروسها (Enteroviruses)

گرچه نقش آنتی بادیها در این مورد مشخص نیست ولی IVIG در کنترل عفونت در بیماران آگاما گلوبولینمیک مبتلا به مننژ و آنسفالیت ناشی از اکوویروس 11 موثر بوده است. تجربه مشابهی با عفونتهای کوکساکسی ویروس نیز گزارش شده است.

سایتو مگالو ویروس ها

عفونتهای ناشی از سایتو مگالو ویروس (CMV) در نوزاد عادی است و ایجاد عارضه زائی و مرگ و میر قابل توجهی می کند. گفته شده که IVIG در بیمارانی که پیوند مغز استخوان شده اند سودمند بوده است. همچنین در بیمارانی که بدنبال عفونت CMV دچار ترومبوسیتوپنی می شوند موثر بوده است.

سایر بیماریهای ویروسی

کارائی IVIG در بچه های مبتلا به سیندرم نقص اکتسابی ایمنی (AIDS) بخوبی شناخته شده است. همینطور اثر سودمند آن در سیندرم Kawasaki که احتمالاً در اثر یک ویروس ایجاد می شود، دارد. در

یک مطالعه کنترل نشده، گزارش شده که در ۸ بیمار از ۱۲ بیمار مبتلا به عفونت مزمن مربوط به ویروس Epstein-Barr، IVIG از لحاظ بالینی کارائی داشته است. در یک گزارش دیگر، ترومبوسیتوپنی بطور قابل توجهی پس از افزودن IVIG به درمان با آسیکلو ویر اصلاح شده است. در جلوگیری از عود هرپس تناسلی نیز IVIG سودمند بوده است. بالاخره IVIG می تواند بعنوان یک عامل درمانی در تعدادی از بیماریهای ویروسی شدید در بچه ها با ارزش باشد ولی برای تثبیت کارائی واقعی آن نیاز به مشاهدات بالینی دقیق می باشد.

ایمونو گلوبولین داخل وریدی در بچه های مبتلا به AIDS

حدود ۲٪ از همه موارد گزارش شده AIDS، جوانتر از ۱۵ سال هستند. دوره بیماری در بچه ها می تواند سریع و کشنده باشد. مدت زمانی که بچه های آلوده به HIV زنده می مانند معمولاً کوتاه تر از بزرگسالان است. بموجب آخرین اطلاعات رسمی که توسط وزارت بهداشت برزیل در اول آگوست ۱۹۹۲ منتشر شده ۲۹۶۳۴ مورد ایدز در این کشور گزارش شده که از این تعداد ۹۶۹ (یعنی ۳/۳ درصد) متعلق به گروه پدیا تریک می باشد که اغلب آنها توسط مادران خود آلوده شده اند. یقیناً مشکل اصلی AIDS در سالهای اخیر، افزایش خیلی سریع تعداد زنده های آلوده به آن می باشد. نسبت مرد به زن در ۱۹۹۲ در برزیل $\frac{7}{1}$ بوده در حالیکه این نسبت تا سال ۱۹۸۸، $\frac{3}{1}$ بوده است. عادی ترین علت آلودگی با HIV بین زنان جوان در برزیل تزریق داخل وریدی مواد مخدر است. برعکس بزرگسالان، بیماران پدیا تریک مبتلا به ایدز، از عفونتهای باکتریائی شدید و مکرر رنج می برند که بیشتر توسط میکرو اورگانیزم های کپسول دار مثل

■ اطلاعات موجود بوضوح نشان می‌دهند که IVIG در بچه‌های با علامت بیماری ایدز (سیمپتوماتیک) و نیز در افرادی که بدون علامت بوده، ولی تغییری در پاسخ ایمنی خود دارند (P1B) باید مصرف شود.

پس از مطالعات پایلوت (Pilot Studies)، انستیتیوی ملی توسعه بهداشت بچه و انسان در امریکا* (NICHD) یک مطالعه بزرگ در زمینه مصرف IVIG را برای جلوگیری از عفونت در بچه‌های سیمپتوماتیک (P2) و بچه‌های آسیمپتوماتیک (ولی با ناهنجاری در پاسخ ایمنی، P1B) را زیر نظر گرفته که این مطالعه بصورت کنترل شده دوسوکور که پلاسوی آن آلبومین است در مراکز متعدد انجام می‌شود. تعداد ۳۷۲ بیمار آلوده با HIV که زیر ۱۳ سال داشته و مبتلا به هموفیلی نبوده‌اند تحت بررسی هستند و در موقع ورود به بررسی، برحسب تعداد لنفوسیت‌های CD4+ بدو گروه تقسیم شده‌اند. نتایج این مطالعه نشان داده که مصرف پروفیلاکتیک IVIG سالم بوده و واکنش‌های جانبی آن در کمتر از ۱٪ بیماران مشاهده می‌شود. درمان در افرادی که تعداد CD4+ آنها بیشتر از ۲۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب بوده بطور قابل توجهی تعداد دوره‌های عاری از عفونت باکتریائی را افزایش داده و بطور قابل توجهی تعداد عفونت‌های باکتریائی را کم کرده و تعداد بستری شدن‌ها در بیمارستان را پائین آورده است. از این نتایج رضایت‌بخش مشاهده می‌شود که IVIG بوضوح در بچه‌های آلوده به HIV مورد مصرف دارد و باید در اوایل کورس عفونت وارد درمان شود. مصرف IVIG در کنترل ایدز در بزرگسالان تأیید نشده است زیرا بموجب گزارشات و تجربیات که تاکنون چاپ شده، سودمندی واقعی مشاهده نشده است. مکانیسم اثر احتمالی IVIG در بچه‌های آلوده به HIV بشرح زیر

استرپتوکوکوس پنومونیا و هموفیلوس انفلوانزا ایجاد می‌شوند. HIV بچه‌های را مکرر آلوده می‌کند که الگوی عفونت مشابه اختلال اولیه سنتز آنتی‌بادی (Primary antibody synthesis disorders) در بچه‌ها است. بچه‌های آلوده با HIV به عفونت‌های باکتریائی خارج سلولی مستعد هستند زیرا توانائی آنها برای تولید آنتی‌بادی‌های ویژه شدیداً تحت تأثیر قرار گرفته و آنها طیفی از آنتی‌بادی‌های ازپیش ساخته شده جهت حفاظت در برابر عفونت‌های پاریوژنیک یا ویروسی را ندارند. در بچه‌های مبتلا به AIDS، بدکاری B- سل‌ها خیلی زود ایجاد می‌شود. گرچه تولید آنتی‌بادی در آنها آسیب دیده، ولی اکثر آنها بالا رفتن غلظت ایمونوگلوبولین سرمی را نشان می‌دهند. هیپرایمونوگاماگلوبولینمی معمولاً در اوایل آلودگی با ویروس ایدز در بچه‌ها ظاهر می‌شود و انعکاس فعال شدن پلی‌کلونال B- سل می‌باشد. در افراد بالغ، حدود ۳۰٪ کلونهای B- سل در سنتز آنتی‌بادی ضد HIV دخیل هستند که یک فعال شدن پلی‌کلونال تیبیک نمی‌باشد بلکه یک پدیده اولیگوکلونال (Oligoclonal Phenomenon) است.

بین سالهای ۱۹۸۶ و ۱۹۸۹ نتیجه تجربیات اولیه در زمینه مصرف درمانی ایمونوگلوبولین داخل وریدی در بچه‌های مبتلا به AIDS چاپ شد. در همه مطالعات، در بچه‌های درمان شده با IVIG حملات عفونی کمتر شده و زمان زنده ماندن آنها بیشتر شده است. گرچه میزان مرگ و میر در نهایت بطور قابل توجهی تغییر نکرده است.

است:

۱- مکانیسم اثر اصلی IVIG در این بچه‌ها احتمالاً عمل کردن بعنوان جانشین درمانی است زیرا که بیماران آسیب شدید سنتز آنتی‌بادی دارند.

۲- بعضی از تجربیات بالینی با IVIG نشان داده که درمان می‌تواند تضعیف ایمنی همراه با HIV را اصلاح کند، یعنی IVIG بعنوان یک Immunomodulation Therapy تلقی می‌شود. این مشاهدات شامل تثبیت یا حتی افزایش تعداد T-لنفوسیتها کمکی، خارج شدن ایمون کمپلکس‌های موجود در جریان خون و کاهش در مقادیر دهیدروژناز می‌باشند.

۳- بعنوان خاموش کننده واکنش‌های اتوایمون، نقش خود ایمنی در پاتوژنز AIDS پدیا‌تریک تاکنون بخوبی ارزیابی نشده است. در بزرگسالان واکنش‌های خود ایمنی همراه با انواع تظاهرات بالینی مثل بدکاری کلیه، اختلالات شدید عصبی و بویژه یافته‌های هماتولوژیک است. ترومبوسیتوپنی پورپورا یک یافته عادی در عفونت HIV پدیا‌تریک است. برای درمان این موارد دوز بالای IVIG توصیه شده است. بنظر می‌رسد که در پاتوژنز ترومبوسیتوپنی در بزرگان آلوده به HIV بهم چسبیدن پلاکتها ناشی از ایمون کمپلکس‌های خونی مکانیسم مهمی باشد.

اطلاعات موجود بوضوح نشان می‌دهند که IVIG باید در بچه‌های با علامت بیماری ایدز (سیمپتوماتیک) و نیز در افرادی که بدون علامت بوده ولی تغییری در پاسخ ایمنی خود دارند (PIB) باید مصرف شود. مطالعات بالینی که در آن IVIG را همراه زیدوودین (AZT یا Zidovudine) برای پروفیلاکسی پنوموسیستیس کارینی در حال انجام است.

در خاتمه خاطر نشان می‌شویم که فرآورده‌های

ایمونوگلوبولین حاصله از خون انسان که یک مصنوعیت غیرفعال برای جلوگیری از عفونت در افراد با نقص‌های ایمونولوژیک، سوختگی‌ها و لوسمی لنفوسیتیک مزمن یا مالتیپل میولوما را فراهم می‌کنند، بطوریکه اشاره شد از عفونتهای ویروسی مثل CMV یا بیماری Kawasaki (کاوازاکی) جلوگیری می‌کنند، فرآورده‌های مختلف IVIG (Gammagard, Gamimune, Venoglobulin-1, Sandoglobulin) دارند و سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۸۲ نیازهای زیر را برای یک فرآورده IVIG مقرر کرده است: ۱- ملکولهای دست نخورده که در آنها فعالیت شناسائی قسمت Fab طبیعی بوده و روی قسمت Fc اعمال افکتوری طبیعی باشد. ۲- توزیع نرمال زیرگروهها ۳- نیمه عمر طبیعی در جریان خون ۴- بدون اثر جانبی در بدن و ۵- بدون انتقال بیماریهای ویروسی (هپاتیت، AIDS و غیره).

پاورقی:

* National Institute of child Health & Human Development

مآخذ:

1) Carneiro - Sampaio, M.M.S, *Intravenous immunoglobulin in children with AIDS. In: Immunomodulation by intravenous immunoglobulin* (Rewall, E. & Morell, A, eds), The Parthenon Publishing group, 167-175, 1993.

2) Leal, F.J. *Immunoglobulins in Sever Viral pediatric disease, In: Immunomodulation by intravenous Immunoglobulin* (Rewall, E & Morell, A, eds), The parthenon publishing group, 113-115, 1993.

3) *Who Expert Committee on biological sstandardization. Report of an Informal meeting om IVIG (Human). Geneva, November 29 - December 1, 1982.*

فروردین ۷۳. شماره ۳. سال پنجم. رازی ۹