

بررسی ایمنی هومورال، ایمنی سلولی و فاگوسیتوز در خون محیطی بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شفا اهواز

دکتر مهری غفوریان بروجردنیا*، دکتر محمدعلی شریعتی**، دکتر خدامراد زندیان***، دکتر بیژن کیخایی****

دریافت: ۹۰/۱/۱۹، پذیرش: ۹۰/۴/۱۲

چکیده:

مقدمه و هدف: تالاسمی شایع ترین اختلال ژنتیکی در جهان است. این اختلال در کشورهای میانه شرقی از جمله ایران شایع است. به نظر می رسد که عواملی مانند طحال برداری، افزایش بیش از حد آهن، تماس مکرر با آنتی ژن در انتقال خون و کاربرد عوامل چنگالی می توانند باعث تخریب شدید در سیستم ایمنی بدن شوند. این مطالعه جهت بررسی سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به تالاسمی مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی های اهواز انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد - شاهدهی بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور بعنوان گروه بیماران که تا به حال سابقه مکرر عفونتهای باکتریایی و ویروسی نداشتند انجام شد. بیماران طحال برداری شده، بیماران مصرف کننده داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی و بیماران مبتلا به هیپاتیت و دیابت و دیگر بیماری های مزمن از مطالعه حذف شدند. گروه شاهد شامل ۳۱ فرد سالم بود. آخرین شمارش سلولهای خونی، فریتین سرم از پرونده بیماران گرفته شد. نمونه خون محیطی از همه افراد شرکت کننده در مطالعه جمع آوری شد. درصد مارکرهای لنفوسیتی CD4، CD8، CD5 و CD20 با فلوسیتومتری مشخص گردید، سطح IgG، IgM و IgA با استفاده از روش نفلومتری مورد سنجش قرار گرفت و تست NBT نیز بر روی نمونه های خون انجام شد. داده های بدست آمده از هر دو گروه با استفاده از نرم افزار آماری Minitab نسخه ۱۴ و توسط آزمونهای t و ضریب همبستگی پیرسون مقایسه و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: درصد لنفوسیت های CD4، CD8 و CD5 و نسبت CD4/CD8 تفاوت معنی داری بین گروه بیماران و شاهد نشان نداد. درصد CD20 و سطح IgG، IgM و IgA به طور معنی داری در گروه بیماران بیشتر بود. تست NBT در تمام افراد دو گروه نرمال بود. نتایج همچنین نشان داد بین سطح سرمی فریتین و تعداد WBC و در صد نوتروفیل ها و لنفوسیت ها در گروه بیماران و شاهد ارتباط معنی داری وجود ندارد.

نتیجه نهایی: در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور ایمنی سلولی و فاگوسیتوز مانند افراد طبیعی می باشد. میزان لنفوسیت B (CD20 مثبت) و IgG، IgM و IgA گردش خون در بیماران نسبت به افراد طبیعی بالاتر است. علت این امر نمی تواند عفونت های ویروسی، باکتریال یا عود کننده باشد چون این بیماران از مطالعه حاضر حذف شدند. این پدیده می تواند به دلیل افزایش آلوآنتی بادیها و آنتی بادیهای ناشی از انتقال خون مکرر و تماس مداوم با آنتی ژنها در این بیماران باشد و ربطی به اضافه بار آهن ندارد.

کلید واژه ها: ایمنی سلولی / ایمنی هومورال / تالاسمی ماژور / فاگوسیتوز

*دانشیار گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی و عضو مرکز تحقیقات بیماریهای تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور. اهواز- ایران (Mehri_Ghafourian@yahoo.com)

** استادیار انکولوژی کودکان مرکز تحقیقات بیماریهای تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

*** استاد انکولوژی کودکان مرکز تحقیقات بیماریهای تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**** دانشیار انکولوژی کودکان مرکز تحقیقات بیماریهای تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

مقدمه :

تالاسمی ها شایعترین اختلالات ژنتیکی در کل جهان می باشند و علت بیماری اختلال نقطه ای در ژن بتاتالاسمی است که بسیارمتنوع می باشد(۱). این بیماری در کشورهای خاورمیانه از جمله ایران به وفور دیده می شود (۲). کشور ایران بر روی کمربند تالاسمی قرار گرفته، بطوریکه درکناره های دریای خزر و در جنوب کشور ۱۰٪ مردم ناقل ژن تالاسمی هستند و در سایر نواحی این میزان بین ۴ تا ۸ درصد متغیر است (۳). نوع شایع تالاسمی در ایران بتا تالاسمی می باشد که نوع ماژور آن نیاز به تزریق خون منظم و ماهیانه دارد (۴-۶). آمار تقریبی بیماران مبتلا به تالاسمی حدود ۲۰ هزار نفر در کشور اعلام شده است و سالانه حدود ۶۰۰ نفر به این تعداد اضافه می شوند (۷). تزریق خون و مصرف داروی آهن زدا (دسفروکسامین) در حال حاضر درمان تالاسمی ماژور را تشکیل میدهد(۸،۹). مطالعات متعددی جهت بررسی تغییرات احتمالی در سیستم ایمنی بیماران تالاسمی با توجه ویژه به سیستم ایمنی هومورال و سلولی انجام شده است که نتایج گوناگونی را به همراه داشته است(۱۰،۱۱). اختلالات ایمنولوژیک متعددی در مطالعات گذشته مانند کاهش ایسوپنیزاسیون و فاگوسیتوز گرانولوسیتها گزارش شده است، بنظر میرسد که عواملی مانند طحال برداری، اضافه بار آهن، مواجهه مکرر با آنتی ژنهای خارجی در زمان دریافت خون و همچنین استفاده از عوامل چنگالی اثرات زیان آور شدیدی بر سیستم ایمنی داشته باشد.

مقادیر سطح سرمی ایمونوگلوبولین ها در بیماران بتاتالاسمی ماژور در برخی مطالعات در حد طبیعی بوده است و در برخی دیگر افزایش سطح IgG و یا IgM و یا افزایش سطح IgA به تنهایی گزارش شده است (۱۷-۱۲). کاهش قابل توجهی در سطح IgM سرم، بدون تغییر در سطح IgG و IgA پس از طحال برداری در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور دیده شده است(۱۸). از سوی دیگر افزایش سطح IgA و IgG بدون تغییر در سطح IgM در بیماران تالاسمی طحال برداری شده ملاحظه شده است(۱۹). در برخی مطالعات نیز سطوح ایمونوگلوبولین ها در بیماران بتاتالاسمی ماژور در حد طبیعی بوده و تغییری در اثر طحال برداری در آنها بوجود نیامده است(۲۰،۲۱). در مطالعه ای کاهش نسبت CD4/CD8 در بیماران تالاسمی ماژور مشاهده شده ولیکن تعداد سلولهای T فعال شده و تعداد

کلی لنفوسیتها تفاوتی نداشتند، تفاوت واضحی نیز در وضعیت سیستم ایمنی هومورال ملاحظه نگردید(۲۲). گزارشی دیگر افزایش قابل توجهی در شمارش کلی لنفوسیت ها، کاهش قابل ملاحظه ای در CD3 و افزایش CD19 در بیماران تالاسمی بتا نشان داده شد (۲۳). در بررسی دیگر که بر روی ۴۰ مورد بتاتالاسمی هتروزایگوت و ۸۸ مورد افراد عادی صوت گرفته بود تفاوتی در شمارش لنفوسیتها و گاماگلوبولین ها شامل IgM و IgA و درصد CD₂₁ و CD₃ و CD₄ و CD₈ و نسبت CD4/CD8 مشاهده نگردید، میزان IgG در بیماران بتاتالاسمی ماژور در مقایسه با افراد عادی بالاتر بود (۲۴). در مطالعه ای، وضعیت ایمنولوژیک ۵۰ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور بررسی گردید آزمایشات با روش فلوسایتومتری انجام شد و نتایج بیانگر این بود که کودکان سالم سطح بالاتری از سلولهای NK در مقایسه با بیماران داشتند، سطح لنفوسیتهای خاطره ای در بیماران بالاتر از افراد سالم بود و بیشتر بیماران دارای ترانسفوزیون مکرر تغییراتی را در میزان زیرگروههای لنفوسیتها در مقایسه با گروه سالم نشان دادند(۲۵).

با توجه به نتایج متغیر و متنوع در مورد نقص ایمنی هومورال یا سلولی در بیماران تالاسمی ماژور و اینکه برخی بررسی ها حاکی از نقص ایمنی هومورال، برخی موید نقص ایمنی سلولی در بیماران تالاسمی و برخی دیگر بیانگر وضعیت ایمنی یکسان این بیماران با افراد سالم است و نمی توان به یک جمع بندی کلی دست یافت، این مطالعه جهت بررسی تعداد و نسبت لنفوسیت B و T، میزان مارکرهای سطحی لنفوسیتها (CD₂₀ و CD₅ و CD₄ و CD₈)، سطح سرمی IgM، IgG، IgA، serum ferritin و عملکرد نوتروفیل ها (باتست NBT) در بیماران تالاسمی ماژور در مقایسه با افراد عادی طراحی شد تا با شناسایی بیماران تالاسمی ماژور دارای نقص ایمنی سلولی، هومورال و فاگوسیتوز بتوان به ارائه راهکار مناسب برای پیشگیری از عفونت در آنان دست یافت.

روش کار:

این مطالعه یک بررسی مشاهده ای تحلیلی و بصورت مورد - شاهدهی است که جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران داوطلب مبتلا به بیماری بتاتالاسمی ماژور که ماهیانه بطور منظم جهت تزریق خون به بخش تالاسمی بیمارستان شفا اهواز مراجعه می کنند، بود. نمونه گیری

لیزینگ ساخت شرکت DAKO دانمارک استفاده شد و میزان مارکرهای بدست آمده بر اساس درصد گزارش گردید. جهت انجام نفلومتری از دستگاه Mini neph TM The binding site Model AD200 ساخت کشور انگلستان استفاده شد. کیت‌های استفاده شده جهت بررسی ایمونوگلوبولین‌ها شامل کیت IgM و IgA، و Mini IgG neph TM The binding site ساخت کشور انگلستان بود.

داده‌های بدست آمده از هر دو گروه شاهد و بیماران با استفاده از نرم افزار آماری Minitab نسخه ۱۴ و توسط آزمونهای t و ضریب همبستگی پیرسون مقایسه و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در کلیه آزمونهای انجام شده سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد و داده‌ها بصورت میانگین (mean) و انحراف معیار (SD) عرضه گردید.

نتایج:

در گروه بیماران ۲۲ نفر مونث و ۱۸ نفر مذکر و در گروه شاهد ۱۶ نفر مونث و ۱۵ نفر مذکر وجود داشت. محدوده سنی در مردان ۶ تا ۲۷ سال با میانگین $۱۵ \pm ۶/۴$ سال و محدوده سنی در زنان ۸ تا ۲۱ سال با میانگین $۱۶ \pm ۳/۹$ سال بود، میانگین سن کلی بیماران $۱۵/۱۱ \pm ۵/۱$ سال بود. میزان مارکرهای سطحی لنفوسیت های T و B و ایمونوگلوبولین‌ها در جدول ۱ و ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱: مقایسه میزان مارکرهای سطحی لنفوسیت‌ها (درصد) و نسبت CD4/CD8 در دو گروه بیماران و شاهد

گروهها	CD4 (Mean±SD)	CD8 (Mean±SD)	CD5 (Mean±SD)	CD20 (Mean±SD)	CD4/CD8 (Mean±SD)
بیماران	$۴۸/۷۲ \pm ۸/۱۷$	$۲۹/۰۵ \pm ۵/۵۴$	$۸۲/۴۳ \pm ۵/۲۵$	$۱۰/۹۳ \pm ۵/۲۷$	$۱/۸۲ \pm ۰/۷۲$
شاهد	$۴۹/۹۷۴ \pm ۶/۲۱$	$۳۰/۵۳ \pm ۴/۹۷$	$۸۱/۷۷ \pm ۵/۷۲$	$۶/۲۷ \pm ۲/۳۹$	$۱/۷۰ \pm ۰/۴۳$
ارزش P	۰/۴۸۱	۰/۲۹۸	۰/۶۱۴	۰/۰۰۰	۰/۴۰

جدول ۲: مقایسه سطح سرمی ایمونوگلوبولین‌ها (mg/dl) در دو گروه بیماران و شاهد

گروهها	IgM (Mean±SD)	IgG (Mean±SD)	IgA (Mean±SD)
بیماران	$۲۰۶/۶ \pm ۸۶/۳$	۱۸۹۶ ± ۵۸۴	$۲۲۹/۸ \pm ۹۰/۹$
شاهد	$۱۵۱/۰ \pm ۷۲/۷$	۱۴۵۰ ± ۶۲۵	$۱۶۷/۶ \pm ۵۴/۹$
ارزش P	۰/۰۰۵	۰/۰۰۳	۰/۰۰۰

میزان فاگوسیتوز در تمام موارد بیماران و گروه شاهد طبیعی گزارش گردید ($NBT > ۷۰\%$). میزان مارکرهای

بطور غیرتصادفی و مستمر از کلیه بیمارانی که پس از توضیحات لازم داوطلب شرکت در مطالعه بودند، انجام پذیرفت. بیمارانی که سابقه ابتلا به عفونتهای مکرر باکتریال یا ویرال (هپاتیت)، سایر بیماریهای مزمن و دیابت را داشتند، بیماران طحال برداری شده و بیمارانی که از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی مثل کورتیکواستروئیدها و یا داروهایی مثل کپسول هیدروکسی اوره استفاده می کردند، از مطالعه حذف گردیدند. با توجه به فرمول آماری، حجم نمونه مورد نیاز در این مطالعه ۴۰ نفر (گروه بیماران) برآورد گردید. گروه شاهد نیز ۳۱ نفر از افراد سالم که سابقه ابتلا به عفونتهای مکرر، بیماریهای مادرزادی یا ارثی را نداشتند و درحال حاضر نیز مبتلا به بیماری عفونی یا بیماری دیگری نبوده و از سلامت کامل برخوردار بودند و از نظر توزیع سنی و جنسی با گروه بیماران مطابقت داشتند، انتخاب گردیدند. رضایت کلیه افراد شرکت کننده قبل از انجام نمونه گیری و آزمایشات اخذ گردید و هیچ گونه هزینه ای از آنان دریافت نشد.

پس از انتخاب افراد واجد شرایط ورود به مطالعه، برای آنان پرسشنامه ای تکمیل گردید. از بیماران ۵ سی سی خون گرفته شد، از آخرین CBC انجام شده قبل از خون گیری ماهانه بیمار جهت تکمیل پرسشنامه استفاده شد و از آنجا که از بیماران بطور مرتب (هر ماه) آزمایش فریتین خون به عمل می آید، متوسط فریتین یکسال اخیر آنان با بررسی پرونده درمانگاهی ایشان محاسبه و در پرسشنامه منظور گردید. جهت بررسی ایمنی سلولی میزان زیر جمعیت های لنفوسیت های T شامل CD4T و CD8T، جهت بررسی ایمنی هومورال میزان جمعیت لنفوسیت های B و انواع ایمونوگلوبولین‌ها و نیز عملکرد فاگوسیتوز بر روی خون بیماران و افراد گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفت.

میزان مارکرهای CD₄ و CD₈ برای بررسی ایمنی سلولی و CD₅ و CD₂₀ برای بررسی ایمنی هومورال در سطح لنفوسیت‌های خون محیطی با استفاده از روش فلوسیتومتری بر حسب درصد تعیین گردید. برای بررسی سطح سرمی IgM، IgA و IgG از روش نفلومتری و جهت بررسی فاگوسیتوز از آزمایش NBT استفاده شد. در این مطالعه از دستگاه فلوسیتومتری ساخت شرکت Dikenson Becton آمریکا، آنتی بادی منوکلونال بر علیه مارکر CD₄ و CD₈ و CD₅ و CD₂₀ کنژوگه با رنگ فلورسانس و محلول

جدول ۴: میانگین سطح سرمی ایمونوگلوبولین ها (mg/dl) در گروه بیماران بر حسب سن و جنس

IgA	IgG	IgM	تعداد	سن (سال)
۱۸۹	۱۷۲۰/۸۶	۱۸۳/۲۸	۷	۶-۱۰
۲۴۰/۵۵	۲۳۷۱/۵۶	۱۸۸/۴۴	۹	۱۱-۱۵
۲۲۲/۸۳	۱۷۶۶/۶۱	۲۲۹/۶۱	۱۸	۱۶-۲۰
۲۸۲/۳۳	۱۷۷۸/۱۷	۱۹۱/۶۶	۶	۲۱ به بالا
۰/۰۶	۰/۶۹	۰/۲۰۴	-	ارزش P
جنس				
۲۴۱/۲۸	۲۰۲۸/۱۸	۱۹۳/۳۹	۱۸	مذکر
۲۲۰/۴۵	۱۷۸۸/۶۸	۲۱۷/۳۲	۲۲	مؤنث
۰/۴۸	۰/۲۱	۰/۳۷۹	-	ارزش P

بحث:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اختلاف معنی داری بین میزان گلبولهای سفید افراد مبتلا به تالاسمی ماژور و افراد سالم وجود ندارد. همچنین میزان درصد و شمارش مطلق لنفوسیتها و پولی مورفو نوکلترها نیز در گروه بیمار و گروه شاهد با هم تفاوت معنی داری نداشتند. جمعیت سلولهای CD₄ T و همچنین جمعیت سلولهای CD₈ T در هر دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری با هم نداشتند و نسبت سلولهای CD₄/CD₈ نیز بین گروهها تفاوت معنی دار آماری نشان ندادند. در جمعیت سلولهای CD₅ تفاوت معنی دار آماری بین گروه بیمار و گروه شاهد دیده نشد اما جمعیت سلولهای CD₂₀ یا لنفوسیت های B در بیماران تالاسمی ماژور به میزان قابل ملاحظه ای نسبت به گروه شاهد افزایش یافته بود که این افزایش از نظر آماری معنی دار بود.

میزان ایمونوگلوبولین ها (IgM و IgG و IgA) در بیماران نسبت به افراد سالم افزایش داشت که این افزایش در هر سه رده ایمونوگلوبولین ها از نظر آماری معنی دار بود. از لحاظ جنسیتی در گروه بیماران تفاوت معنی داری بین درصد لنفوسیت ها CD₄ و CD₈ و CD₅ و CD₂₀ و نسبت CD₄/CD₈ و نیز میزان IgM و IgG و IgA بین مردان و زنان وجود نداشت. از لحاظ سنی نیز ارتباط خاصی بین میزان ایمونوگلوبولین ها و لنفوسیتها ذکر شده پیدا نشد. ارتباط مستقیم بین میزان هموگلوبین قبل از ترانسفوزیون خون و میزان فریتین با هیچ یک از متغیرهای فوق وجود نداشت ضمناً آزمون NBT نیز در کلیه موارد انجام شده در گروه بیمار و شاهد در محدوده طبیعی بود.

سطحی سلول و ایمونوگلوبولین ها در هر دو گروه با استفاده از آزمون آماری مقایسه گردید، نتایج نشان داد میزان لنفوسیت های B (لنفوسیت های CD₂₀) و انواع ایمونوگلوبولین های مورد آزمایش در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد افزایش داشته است (P<0.05). اختلافی در میزان مارکرهای CD₄، CD₈ و CD₅ و نیز نسبت CD₄/CD₈ در بین دو گروه مشاهده نگردید (P>0.05).

میانگین میزان فریتین بیماران ۲۵۵۲±۱۰۳۶ ng/ml بود. ارتباط بین سطح فریتین سرم با وضعیت ایمنی سلولی و هومورال با استفاده از آزمون آماری بررسی شد که نتایج نشان داد بین سطح سرمی فریتین و میزان مارکر های لنفوسیتی و ایمونوگلوبولین ها ارتباط معنی داری وجود ندارد. نتایج همچنین نشان داد بین سطح سرمی فریتین و تعداد WBC و در صد نوتروفیل ها و لنفوسیت ها ارتباط معنی داری وجود ندارد.

ارتباط میزان هموگلوبین قبل از ترانسفوزیون خون با وضعیت ایمنی سلولی و هومورال نیز با استفاده از آزمون آماری بررسی شد که نتایج فاقد ارتباط معنی داری بود. نتایج همچنین نشان داد بین میزان هموگلوبولین قبل از ترانسفوزیون خون و تعداد WBC و در صد نوتروفیل ها و لنفوسیت ها ارتباط معنی داری وجود ندارد.

جدول ۳ و ۴ میانگین میزان مارکرهای سطحی لنفوسیت ها و ایمونوگلوبولین ها را در گروه بیماران بر اساس سن و جنسیت آنان نشان می دهد.

جدول ۳: میانگین مارکرهای سطحی لنفوسیت ها (درصد) و نسبت CD₄/CD₈ در گروه بیماران بر حسب سن و جنس

تعداد	CD ₄	CD ₈	CD ₅	CD ₂₀	CD ₄ /CD ₈	سن (سال)
۷	۴۳/۴۳	۳۱/۷۲	۸۰/۱۸	۱۰/۱۵	۱/۴۱	۶-۱۰
۹	۴۹/۳۳	۲۸/۶۵	۸۴/۸۹	۱۲/۱۳	۱/۷۶	۱۱-۱۵
۱۸	۵۱/۰۱	۲۷/۶۳	۸۲/۹۷	۱۱/۴۱	۲/۰۵	۱۶-۲۰
۶	۴۷/۲	۳۰/۷۸	۷۹/۷۴	۸/۶۱	۱/۶۹	۲۱ به بالا
-	۰/۵۹	۰/۹۴۷	۰/۹۱	۰/۵۷۰	۰/۵۳	ارزش P
جنس						
۱۸	۴۶/۹۳	۳۰/۹۹	۸۲/۶۸	۹/۵۱	۱/۶۵	مذکر
۲۲	۵۰/۱۹	۲۷/۴۵	۸۲/۲۲	۱۲/۰۹	۱/۹۶	مؤنث
-	۰/۲۲	۰/۰۹	۰/۷۹	۰/۱۳	۰/۱۸	ارزش P

افزایش سلول های B گزارش گردیده که این موضوع به تحریک غیر اختصاصی سلولهای تولید کننده آنتی بادی توسط ترانسفوزیون مکررخون نسبت داده شده است (۳۱) ولی در مطالعه گالرانی برخلاف بررسی ما، میزان لنفوسیت های B طبیعی بود (۲۴).

افزایش هر سه رده ایمونوگلوبولین ها در مطالعه حاضر در تناقض با مطالعه ورگین و همکاران بود (۳۲) که در آن هیچ اختلالی در میزان ایمونوگلوبولین ها مشاهده نگردید همچنین در مطالعه گالرانی و همکاران بر خلاف بررسی ما، میزان IgM و IgA تفاوتی با افراد عادی نداشت (۲۴) ممکن است عدم افزایش ایمونوگلوبولین ها را در برخی مطالعات مشابه بتوان به استفاده از خون های کراس مچ شده از نظر گروه های فرعی جهت تزریق به بیماران نسبت داد. در مطالعه ای که در این راستا در دانشگاه علوم پزشکی شیراز صورت گرفته افزایش واضحی در هر سه رده ایمونوگلوبولین ها در بیماران تالاسمی ماژور گزارش گردیده است که البته این افزایش در بیماران طحال برداری شده واضح تر بود ولی در بررسی یاد شده برخلاف مطالعه ما ایمونو گلوبولین ها با افزایش سن ارتباط معنی دار داشتند، در این مطالعه مشابه مطالعه حاضر ارتباطی بین سطح فریتین خون و میزان ایمونوگلوبولین ها مشاهده نگردید اگر چه افرادی که دارای فریتین بالاتر از ۲۵۰۰ ng/ml بودند سطوح بالاتری از IgM داشتند (۳۳). یافته ها نشان داد که این تغییرات بعثت تماس مداوم با آنتی ژن ها، عفونتها و بیماری کبدی مزمن می باشد و ربطی به اضافه بار آهن ندارد، همچنین جمعیت لنفوسیت های T (CD₄ و CD₈ و CD₅) که مسئول ایمنی سلولی می باشند و نسبت CD₄/CD₈ در گروه بیمار و شاهد تفاوت معنی داری نداشتند لذا می توان نتیجه گیری نمود که ایمنی سلولی در بیماران تالاسمی ماژور تفاوتی با افراد عادی ندارد.

میزان جمعیت لنفوسیت های B (CD₂₀) که مسئولیت ایمنی همورال را بر عهده دارند و همچنین میزان IgM و IgG و IgA در گروه بیماران به طرز معنی داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بود که این افزایش نمی تواند مربوط به ابتلا به عفونتهای ویروسی همچون هیپاتیت B و C و یا HIV و همچنین عفونتهای اخیر باشد زیرا این افراد در این مطالعه وارد نشده بودند. توجهی را که می توان جهت این افزایش ایمونوگلوبولین بیان نمود این است که دریافت

در مطالعه حاضر میزان CD₄ و CD₈ و نسبت CD₄/CD₈ تفاوت معنی داری با گروه شاهد نداشت که این نتیجه با یافته های بعضی از مطالعات مشابه (۲۶، ۲۴) و با بعضی دیگر از مطالعات که نسبت CD₄/CD₈ کاهش یافته بود در تناقض بود (۲۷، ۲۰) میتوان این مسئله را به این موضوع که در این مطالعات بیماران طحال برداری شده نیز مورد بررسی قرار گرفته بودند ربط داد، بطوریکه در تحقیقی که اختلالات سیستم ایمنی ۲۳ کودک مبتلا به بتاتالاسمی ماژور را مطالعه کرده بودند ۷۰٪ کودکان طحال برداری شده کاهش در سلولهای CD₄T در گردش خون داشتند و ۸۳٪ به تست پوستی با کاندیدا آلبیکنس پاسخ ندادند. در کودکان طحال برداری نشده افزایش دو برابری در شمارش T₄ و T₈ در گردش خون محیطی دیده شد، این بیماران به تست پوستی کاندیدا نیز بیشتر پاسخ دادند و ۷ بیمار نسبت معکوس CD₄/CD₈ داشتند (۲۸). در مطالعه لومباردی و همکاران در سال ۱۹۹۴ در ایتالیا که بر روی ۴۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور انجام گرفت سطح اینترلوکین ۲ و ۶ و فاکتور نکروز کننده تومور (TNF) و CD₄ و CD₈ و CD₂₃ و CD₂₅ اندازه گیری گردید، نتایج حاصله حاکی از آن بود که در بیماران تالاسمی ماژور سطح TNF، CD₈ و CD₂₃ و CD₂₅ افزایش یافته و سطح CD₄ در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. بیماران طحال برداری شده سطح پایین تری از CD₈ و CD₂₃ را در مقایسه با بیماران طحال برداری نشده نشان دادند با وجود این هیچکدام از بیماران سابقه عفونتهای مکرر را نشان ندادند. آنها نتیجه گرفتند که بیماران بتاتالاسمی ماژور دارای نقص ایمنی نسبی می باشند که همراه با افزایش فعالیت CD₈ و کاهش فعالیت CD₄ می باشد (۲۹). در این رابطه در مطالعه دیگری پژوهشگران اختلالات ایمنی سلولی مرتبط با اضافه بار آهن را در ۵۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور با ترانسفوزیون مکررخون مورد بررسی قرار دادند که کاهش لنفوسیت های T و کاهش نسبت CD₄/CD₈ در بیماران در مقایسه با افراد عادی دیده شد (۳۰).

افزایش در سلول های لنفوسیت B (CD₂₀) در بررسی ما مشابه با بررسی دویر و همکاران بود که در این بررسی بیماران طحال برداری نشده افزایش ۳ برابری و افراد طحال برداری شده افزایش ۱۰ برابری در میزان لنفوسیت های B داشتند (۲۸) همچنین در مطالعه اسپیر و همکاران نیز

و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز جهت حمایت مالی این پروژه (No. Th87/1) تشکر و قدردانی می شود.

منابع:

- Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds). Nelson text book of pediatrics. 17th ed, Philadelphia: W.B Saunders, 2004: 1630-1634.
- Zandian Kh. [Ahvaz thalassemia record 1972-1993]. Research Publications Medical Sciences, Ahvaz, 1993: 95-91. (Persian)
- Malekpoor H, Haghshenas M, Zamani J. [Epidemiology of thalassemia disease]. Shiraz University of Medical Sciences Press, 1994: 1-25. (Persian)
- Weatheral DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes. 4th ed. London: Blackwell, 2001: 302-305.
- Habibzadeh F, Yadollahi M, Mekat A, Haghshenas M. Thalassemia in Iranian overview. Arch Iran Med 1998; 1(1): 27-33.
- Orkin S, Nathan DG. The thalassemias. Nathan DG, Orkin S, Nathan, Oski (eds), Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: W.B Saunders, 1998: 811-889.
- Rabbani EA, Farhadi M. [Clinical study of 413 thalassaemic patients]. Tehran University Medical Journal 1997; 58: 34-41. (Persian)
- Lee WS, Toh TH, Chai PF, Soo TL. Self-reported level of and factors influencing the compliance to desferrioxamine therapy in multi-transfused thalassaemias. J Paediatr Child Health 2011; 10.1111: 1440-1454.
- Drakonaki EE, Maris TG, Maragaki S, Klironomos V, Papadakis A, Karantanis AH. Deferoxamine versus combined therapy for chelating liver, spleen and bone marrow iron in beta-thalassaemic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. Hemoglobin. 2010; 34(1): 95-106.
- Bozdogan G, Erdem E, Demirel GY, Yildirmak Y. The role of Treg cells and FoxP3 expression in immunity of β -thalassaemia major and β -thalassaemia trait patients. Pediatr Hematol Oncol 2010; 27(7):534-45.
- Kadymova EA. The features of immune status of major beta-thalassaemia patients during various periods after splenectomy. Georgian Med News 2009; (174):39-44.
- Fessas P. Inclusion of hemoglobin in erythroblasts and erythrocytes of thalassemia. Blood 1963; 21:21-26.
- Piomelli S. Hypertransfusion regimen in patient with Cooley's anemia. Ann N Y Acad Sci 1974; 232: 186-190.
- Modell B. Total management in thalassemia major. Arch Dis Child 1977; 52: 489-493.
- Propper RD. Transfusion management of tha-

مکررخون در بیماران تالاسمی ماژور میتواند به مواجهه مستمر با آنتی ژن ها و در نتیجه افزایش سطح اتو آنتی بادی ها و آلو آنتی بادی ها منجر گردد، زیرا اکثر بیماران ما در محدوده سنی بروز این آنتی بادی ها می باشند. همچنین احتمال دیگری را که میتوان درمورد این افزایش فعالیت بیان کرد این است که اگرچه سعی شده که با خارج کردن افراد دارای عفونتهای مکرر، مارکرهای بیماریهای ویروسی و یا افراد دارای سایر عوامل خطر بروز عفونت از مطالعه، فاکتورهای مخدوش کننده حذف گردند ولی باز هم این احتمال وجود دارد که با انتقال بیماریهای منتقله از راه تزریق خون، تعدادی از بیماران مورد مطالعه ما دارای این عفونتها بوده و همین امر سبب افزایش سطح ایمونوگلوبولین ها و لئوسیتهای B در جمعیت مورد مطالعه گردیده باشد.

با توجه به نتیجه طبیعی آزمایش NBT در تمام افراد مورد مطالعه اعم از بیمار و شاهد، بنظر می رسد که فاگوسیتوز و توانایی کشتن داخل سلولی نوتروفیل ها در این بیماران مانند افراد طبیعی باشد.

نتیجه نهایی:

در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری بین وضعیت سیستم ایمنی سلولی و فاگوسیتوز در بیماران تالاسمی ماژور و افراد سالم مشاهده نگردید که این امر را می توان به کنترل دقیق بیماری با تشخیص بموقع و درمان مناسب با تزریق مکرر خون و درمان شلاتور در زمان مناسب و آگاهی بخشیدن به بیماران در مورد ماهیت بیماری و عوارض آن نسبت داد. افزایش ایمونوگلوبولین ها را میتوان به دلیل افزایش آلوآنتی بادیها و اتو آنتی بادیهای ناشی از انتقال خون مکرر در این بیماران نسبت داد ، البته این مسئله نیز نباید نادیده گرفته شود که افراد طحال برداری شده و افراد مبتلا به عفونتهای مکرر و یا هیپاتیت B و C و HIV و کسانی که از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مثل انواع کورتیکواستروئیدها و هیدروکسی اوره استفاده می نمودند در مطالعه ما وارد نشدند که شاید در صورت بررسی بر روی این افراد نتایجی متفاوت با آنچه در این مطالعه بدست آمده حاصل می گردید.

سپاسگزاری:

این مقاله منتج از پروژه پایان نامه ای دکترای تخصصی خون شناسی آقای دکتر محمد علی شریعتی در بیمارستان شفا اهواز می باشد. بدینوسیله از مرکز تحقیقات تالاسمی

- lassemia. In: *Methods in hematology the thalassaemia*. 3rd ed. New York: Churchill-Livingstone 1983: 145-61.
16. Propper RD. Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload, *N Engl J Med* 1977; 297: 418-23.
 17. Pippard MJ, Letsky EA, Callender ST, Weatherall DJ. Prevention of iron loading in transfusion dependent thalassaemia. *Lancet* 1978; 1: 1178-1183.
 18. Weatherall DJ, Clegg JB. Pathophysiology of thalassaemia. In: *The Thalassaemia syndromes*. 4th ed. London: Blackwell, 2000: 120-124.
 19. Koren A, Haasz R, Tiatler A, Katzuni E. Serum immunoglobulin levels in children after splenectomy. *Am J Dis Child*. 1984; 138: 53-55.
 20. Pardalos G, Kanakoudi-Tsakalidis F, Malakazafiriou M, Tsantali H, Athanasiou-Metaxa M, Kallinikos G, et al. Iron related disturbances of cell mediated immunity in multitransfused children with thalassaemia major. *Clin Exp Immunol* 1987; 63: 138-145.
 21. Dwyer J, Wood C, McNamara J, Williams A, Andiman W, Rink L, et al. Abnormalities in the immune system of children with beta-thalassaemia major. *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 621-29.
 22. Ezer U, Gulderen F, Culha VK, Akgul N, Gurbuz O. Immunological status of thalassaemia syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19(1): 51-58.
 23. Pattanapanyasat K, Thepthai C, Lamchiagdhase P, Lerdwana S, Tachavanich K, Thanomsuk P, et al. Lymphocyte subsets and specific T-cell immune response in thalassaemia. *Cytometry* 2000; 42(1):11-7.
 24. Gallerani M, Cicognani I, Ricci A, Martinelli L, Dall'Ara G, Ferrari R, et al. Immunological pattern in heterozygote beta-thalassaemic subjects. *Riv Eur Med Farmacol* 1990; 12(3): 191-5.
 25. Li K, Li CK, Wong RP, Shing MM, Chick KW. Transfusion related immunomodulation in Chinese children with thalassaemia. *Vox Sang* 1997; 73(3):167-73.
 26. Choremi H, Sidiri E, Psarra K, Economidou J, Georgiopoulou P, Politi C, et al. Immune status of Greek patients with beta-thalassaemia major negative for anti-HIV. *Blut* 1987;54(5):267-273.
 27. Ahluwalia J, Datta U, Marwaha RK, Sehga S. Immune functions in splenectomized thalassaemic children. *Indian J Pefiatr* 2000; 67(12): 871-6.
 28. Dwyer J, Wood C, McNamara J, Williams A, Andiman W, Rink L, et al. Abnormalities in the immune system of children with beta-thalassaemia major. *Clin Exp Immunol* 1987; 68(3): 621-9.
 29. Lombardi G, Matera R, Minervini MM, Cascavilla N, D'Arcangelo P, Carotenuto M, et al. Serum levels of cytokines and soluble antigens in polytransfused patients with beta-thalassaemia major:relationship to immune status. *Haematologica* 1994; 79(5):406-12.
 30. Pardalos G, Kanakoudi-Tsakalidis F, Malakazafiriou M, Tsantali H, Athanasiou-Metaxa M, Kallinikos G, et al. Iron related disturbances of cell-mediated immunity in multitransfused children with thalassaemia major. *Clin Exp Immunol* 1987; 68(1):138-45.
 31. Speer CP, Gahr M, Schuff-Werner P, Schroter W, et al. Immunologic evaluation of children with homozygous beta-thalassaemia treated with desferrioxamine. *Acta Haematol* 1990; 83(2): 76-81.
 32. Vergin C, Kutukculer N, Cetingul N, Nisli G, Caglayan S, Oztop S. Serum immunoglobulins, IgG subclasses, isohemagglutinins and complement-3 levels in patients with thalassaemia major. *Indian J Pediatr*. 1997; 64(2):215-9.
 33. Amin A, Jalili S, Amin R, Aale-yasin S, Jamalian N, Karimi M. Evaluation of the serum levels of immunoglobulin and complement factors in beta-thalassaemia major patients in Southern Iran. *IJI* 2005; 12:220-225.