

کاربرد ایمونوگلوبولین وریدی در کودکان و عوارض آن

ایرج محمدزاده (MD)^{*۱}

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۸۹/۸/۲۲، اصلاح: ۸۹/۱۱/۲۰، پذیرش: ۸۹/۱۲/۲۵

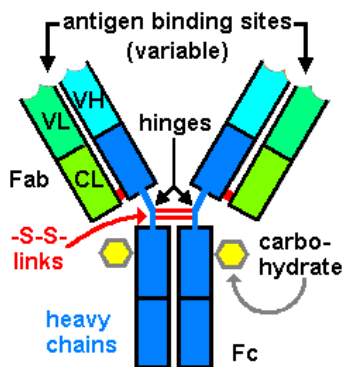
خلاصه

سابقه و هدف: ایمونوگلوبولین وریدی یکی از فرآورده های مطمئن بیولوژیک است که در موارد متعددی مانند نقص ایمنی اولیه و ثانویه، بیماری های عفونی و بیماری های خودایمنی استفاده می شود. ایمونوگلوبولین وریدی در مقایسه با ایمونوگلوبولین عضلانی و معمولاً از خون ۶۰-۱۰ هزار اهداکننده تهیه می شود. امروزه موارد استفاده از ایمونوگلوبولین وریدی افزایش یافته است. علیرغم استفاده از آن در بسیاری از بیماری ها، سازمان غذا و دار فقط در موارد ITP، نقص ایمنی اولیه، HIV کودکان، کاوازاکی، پیوند مغز استخوان و لوسمی لنفوسیتیک مزمن سلول B استفاده از آن را تأیید نموده است ولی در بسیاری از موارد دیگر که مورد تأیید سازمان غذا و دارو نمی باشد، مانند گیلن باره، نوزادان نارس، بیماران بدحال بستری در بخش مراقبت ویژه، آسم مقاوم به درمان و تشنج غیرقابل کنترل نیز استفاده می شود. این فرآورده بیولوژیک در بیماری های نقص ایمنی و خودایمنی از راه های مختلف اثر می کند. با وجود بی خطری نسبی این فرآورده، ممکن است بیمار دچار عوارضی شود که بیشتر به صورت حاد است. واکنش حاد در اکثر موارد به علت سرعت زیاد تزریق ایجاد شده و خفیف می باشد ولی عوارض سیستمیک به شکل آنافیلاکسی آلرژیک و غیرآلرژیک، خصوصاً در بیماران مبتلا به CVID و نقص انتخابی IgA دیده می شود. بیمار حین تزریق باید تحت نظر پزشک باشد و امکانات مقابله با شوک آنافیلاکسی آماده باشد. امروزه از نوع زیرجلدی آن در منزل تحت نظر پرستار استفاده می شود که رضایت بیمار از این روش به علت عدم بستری در بیمارستان و هزینه کمتر بسیار بالاست.

واژه های کلیدی: ایمونوگلوبولین وریدی، کودکان، عوارض.

مقدمه

عوارض آن را در نظر گرفت و در موارد شدید بیماری که داروهای روتین مؤثر نیستند، می توان از ایمونوگلوبولین وریدی استفاده کرد.



Immunoglobulin G (IgG)

شکل ۱. شکل ساختمانی ایمونوگلوبولین G

ایمونوگلوبولین برای درمان جایگزینی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی همورال یا نقص ایمنی توأم (Combined Immunodeficiency/CID) استفاده می شود. همچنین در طیف گسترده ای از بیماری های مختلف خودایمنی تا تشنج مقاوم به درمان و سقط های مکرر به کار می رود (۱). در ابتدا از شکل عضلانی ایمونوگلوبولین استفاده می گردید که یکی از مشکلات آن محدودیت میزان حجم مورد استفاده بوده است. بعد از پیشرفت در تکنولوژی خالص سازی ایمونوگلوبولین و تولید نوع وریدی آن (IVIG/Intravenous Immunoglobulin) استفاده از آن افزایش یافته است (شکل ۱). در ایران با توجه به شیوع نقص ایمنی به علت ازدواج های فامیلی موارد استفاده آن زیاد است (۴-۱). علیرغم بی خطری نسبی دارو، به دنبال تزریق آن، عوارض شدیدی از جمله شوک آنافیلاکسی ممکن است ظاهر شود؛ لذا باید تزریق تحت نظر پزشک صورت گیرد. باوجود استفاده این دارو در بیماری های متعدد، سازمان غذا و دارو (Food and Drug Administration) در ۶ بیماری استفاده از آن را تأیید نموده است. بنابراین در کاربرد این دارو در موارد دیگر، باید فواید و

* مسئول مقاله:

آدرس: بابل، امیرکلا، بیمارستان کودکان، تلفن: ۰۱۱۱-۳۲۴۶۹۶۳

e-mail: irjmoh2000@yahoo.com

ایمنوگلوبولین وریدی:

ایمنوگلوبولین وریدی یکی از فرآورده های درمانی مطمئن است که در موارد متعددی همچون نقص ایمنی اولیه و ثانویه، بیماری های عفونی، خودایمنی و موارد دیگر استفاده می گردد (۵۶). تقریباً همه ایمنوگلوبولین های وریدی موجود از روش Cohn alcohol fractionation یا روش های اصلاح شده (modified) آن از پلاسمای افراد طبیعی به دست می آیند. با این روش پروتئین های با وزن مولکولی زیاد و IgG تجمع یافته (aggregated) را جدا می کنند. سپس مواد تثبیت کننده مانند قند، گلیسین و آلبومین به آن اضافه می شود تا مانع تجمع (aggregation) شده و مولکول IgG را طی مرحله لیوفیلیزه کردن ثابت نگه دارد. اتانول که برای تهیه ایمنوگلوبولین وریدی استفاده می شود HIV را از بین برده و حلال ها و پاک کننده های ارگانیک، ویروس های هپاتیت B و C را نیز از بین می برند. در تهیه بعضی از انواع ایمنوگلوبولین وریدی، با استفاده از نانوفیلتر، عوامل عفونی دیگر را نیز حذف می کنند (۷).

پس از سال ۱۹۹۴ تاکنون گزارشی از انتقال هپاتیت C از طریق تزریق ایمنوگلوبولین وریدی نشده است ولی خطر بالقوه ای برای انتقال HIV و پرپون ها وجود دارد. از سال ۱۹۸۰، ایمنوگلوبولین وریدی برای درمان بیماران نقص ایمنی همورال و توأم استفاده گردید. قبل از آن از ایمنوگلوبولین عضلانی استفاده می شد که تدریس، آبسه استریل، فیبروز، آتروفی موضعی محل تزریق و ضایعه عصب سیاتیک از جمله عوارض آن بودند. همچنین در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی و ترومبوسیتونی، به علت ایجاد هماتوم غیر قابل استفاده بود و به علت ماده نگه دارنده تیمروسال (Thimerosal) که حاوی جیوه می باشد، امکان مسمومیت وجود داشت. مشکل عمده دیگر عدم امکان استفاده از حجم های بیشتر در تزریق عضلانی بود.

به دلیل مزایای زیادی از جمله درد کمتر، عدم تجمع در بافت محل تزریق، عدم آبسه استریل، عدم مسمومیت با جیوه، نداشتن محدودیت حجم، سریع رسیدن به سطح خونی مطلوب و عفونت کمتر، درمان با ایمنوگلوبولین وریدی سهولت بیشتری دارد و می توان از میزان بیشتری از ایمنوگلوبولین استفاده کرد ولی در مقایسه با ایمنوگلوبولین عضلانی، قیمت آن بسیار گران است (۸۹).

در تهیه ایمنوگلوبولین وریدی از خون ۶۰-۱۰ هزار اهدا کننده خون استفاده می گردد و حاوی طیف وسیعی از آنتی بادی هاست و باید فاقد فعال کننده پری کالیکرین کینین و پلاسمین بوده و همه ساب کلاس های IgG را داشته و توانائی فیکس کردن کمپلمان را داشته باشد. سالانه ۱۰٪ به موارد مصرف IVIG اضافه می گردد که اغلب موارد استفاده آن توسط FDA تایید نشده است (off label).

موارد استفاده:

یکی از کاربردهای اصلی IVIG در درمان بیماری های نقص ایمنی اولیه همورال می باشد که میزان شیوع آن در ایران نزدیک به آمارهای بین المللی می باشد (۴-۲) و ازدواج های فامیلی در ایران در شیوع آن نقش دارد (۴). بیشترین کاربرد ایمنوگلوبولین وریدی در بیماران مبتلا به کمبود آنتی بادی مانند بیماری بروتن (آگاماگلوبولینمی وابسته به جنس) و بیماری نقص ایمنی شایع متغیر (common variable immunodeficiency) می باشد (۱۱ و ۵). تأخیر در استفاده از ایمنوگلوبولین وریدی در درمان این بیماری ها باعث افزایش احتمال عوارض و مرگ و میر می گردد (۱۲).

در کمبود اولیه آنتی بادی مانند نقص ایمنی با افزایش IgM، هیپوگاماگلوبولینمی گذرای شیرخواران (گاهی) و کمبود زیر کلاس های IgG در بیماری های نقص ایمنی توأم مانند نقص ایمنی شدید توأم، سندرم ویسکات آلدریج و آنکسی تالانژکتازی هم استفاده می شود. ولی در بیماران نقص ایمنی با اختلال عمل فاگوسیت مانند بیماری گرانولوماتوز مزمن یا CGD (Chronic Granulomatose Disease) تأثیری ندارد (۱۳).

ایمنوگلوبولین وریدی در بیماری های نقص ایمنی ثانویه، که به علت از دست دادن ایمنوگلوبولین یا سلول های ایمنی و یا اثرات سمی مواد درمانی و عفونت ها روی سیستم ایمنی ایجاد می شوند، مانند بدخیمی ها با نقص آنتی بادی، میلوم مولتیپل، لوسمی لنفوسیتیک مزمن و سرطان های دیگر، آنتروپاتی از دست دهنده پروتئین، همراه هیپوگاماگلوبولینمی، سندرم نفروتیک با هیپوگاماگلوبولینمی، ایدز کودکان، بیماران بستری در بخش مراقبت ویژه به علت تروما، جراحی و شوک، دوره بعد از پیوند، بدنبال پیوند مغز استخوان، سوختگی و نارسی (prematurity) نیز کاربرد دارد (۸و۶).

معیارهای آزمایشگاهی برای استفاده از ایمنوگلوبولین وریدی در نقص ایمنی ثانویه شامل موارد زیر می باشد:

۱- هیپوگاماگلوبولینمی مشخص (IgG سرم زیر ۲۰۰mg/dl یا مجموع ایمنوگلوبولین ها (IgG+IgM+IgA) زیر ۴۰۰mg/dl)

۲- عدم وجود یا میزان پائین آنتی بادی های طبیعی (Natural antibodies)

۳- عدم پاسخ یا پاسخ ضعیف به چالش آنتی ژنیک با واکسن های پنوموکوک و کزاز

۴- عدم پاسخ آنتی بادی به عفونت ها (۶)

موارد استفاده دیگر مانند بیماری های پوستی، بیماری تاولی جلدی مخاطی اتوایمیون (Autoimmune Mucocutaneous = AMBDs) (Blistering Diseases) می باشد و درمان استیونس جانسون (Stevens-Johnson Syndrome)، نکرولیز اپیدرمال توکسیک (Epidermal Necrolysis) (۱۴) و پمفگوتید (۱۵) نیز بسیار کمک کننده است.

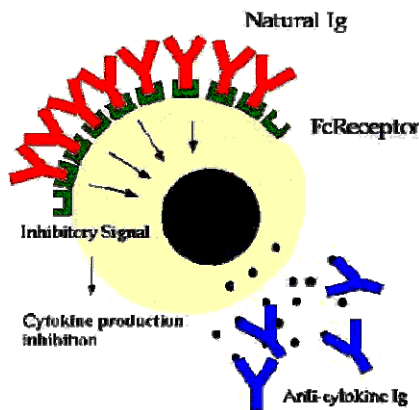
در پیوند اعضا، برای کاهش آنتی بادی ضد HLA (۱۶) و جلوگیری از رد پیوند که با مکانیسم رد پیوند با واسطه آنتی بادی (AMR) (Antibody Mediated Rejection) انجام می شود (۱۷و۱۸)، GVHD (Graft Versus Host Disease) پس از پیوند (۱۵)، بیماری های اتوایمیون مانند واسکولیت های سیستمیک وابسته به آنتی بادی ضدنوتروفیل، افتالموپاتی در بیماری گریوز، بعضی از انواع لوپوس سیستمیک (۱۴)، میاستنی گراو (۱۹)، درمان توامیوزیت (۱۷)، نوروپاتی اپتیک تکرار شونده و عود کننده که یک بیماری اتوایمون است و درمان با کورتون که با عوارض بالا همراه است، با ایمنوگلوبولین وریدی درمان می شوند (۲۰).

ایمنوگلوبولین وریدی برای درمان بیماری های عصبی مانند نوروپاتی چند کانونه (Multi Focal Motor Neuropathy) (۲۱)، مولتیپل اسکلروزیس (۱۴)، بیماری های نورودژنراتیو مغزی مانند آلزایمر (۲۲)، پلی رادیکولو نوروپاتی مزمن دمیلینیزه کننده (۲۳)، گیلن باره (۲۴و۲۵)، آنمی (pure red cell) ناشی از پاروویروس و به دنبال پیوند کبد (۲۶)، کاردیومیوپاتی ایدیوپاتیک به علت

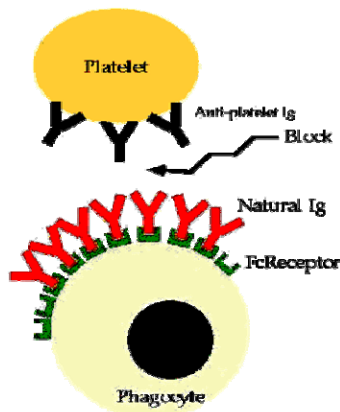
ثبات و دوام سطح IgG بهتر و بیشتر است و سبب کاهش عوارض سیستمیک در این روش می شود. در بیماران با نقص ایمنی همورال باید سطح IgG را بالای ۵۰۰ mg/dl نگه داریم و برای این کار معمولاً ۴۰۰ mg/kg هر ۳ هفته تزریق می شود. برای تعیین سطح IgG قبل از تزریق، باید سطح IgG بیمار را اندازه گرفت و اگر با این دوز به سطح خونی مناسب نرسید، می توان میزان ایمونوگلوبولین وریدی را زیادتیر کرد یا فاصله زمانی بین دو تزریق را کاهش داد. البته میزان سطح خونی ۵۰۰ mg/dl در بیماران مبتلا به (X-Linked) X-Linked agammaglobulinemia) از عوارضی مانند سینوزیت مزمن، برونشکتازی و بیماری های مزمن ریه در این بیماران جلوگیری نمی کند و سطح خونی را باید تا ۷۰۰ mg بالا برد و حتی در این سطح خونی نیز عوارض فوق دیده می شوند. در صورت ابتلای بیماران XLA به انسفالیت های اتروویروسی، سطح خونی IgG باید به بالاتر از ۱۰۰۰ mg/dl برسد که با دوزهای بسیار بالا امکان پذیر است.

مکانیسم:

در IVIG برای بیماری های نقص ایمنی همورال به عنوان درمان جایگزین استفاده می شود و اثر آن از راه اتصال به گیرنده سطح سلولی، فعالیت اپسونیزاسیون، فعال کردن سیستم کمپلمان و تشدید فعالیت سیتوتوکسیک با واسطه آنتی بادی (ADCC=Antibody Dependent Cell Cytotoxicity) و بهبود کمی لومینسانس نوتروفیل ها می باشد (شکل های ۲ و ۳).



شکل ۲. اتصال آنتی بادی ضد سایتوکاین به سایتوکاین



شکل ۳. اتصال آنتی بادی ضد پلاکتی به گیرنده آنتی بادی ضد پلاکتی

پاروویروس B19 (۲۷)، کهیر خودبخودی مقاوم به درمان (۲۸)، کهیر اتوایمیون شدید (۲۹)، جلوگیری از سقط به علت آنتی بادی ضد فسفولیپید، سقط مکرر و نازائی (۱۵) نیز به کار می رود.

ایمونوگلوبولین وریدی در بیماران بستری در بخش مراقبت ویژه نوزادان، کودکان و بالغین استفاده می شود. در مطالعه ای که توسط Foster و همکاران انجام شد، نتایج نشان داد ۱۹٪ موارد استفاده از ایمونوگلوبولین وریدی مواردی بود که تأثیر آن در درمان بیماری اثبات شده بود. ۷٪ مواردی بود که تأثیر دارو قبلاً اثبات نشده بود و ۷۴٪ موارد تأثیر نسبی داشت و در کل ۵۰٪ موارد استفاده آن در بخش مراقبت ویژه شامل سه بیماری گیلن باره، فاسیت نکروزان و نکرولیز اپیدرمال توکسیک بود (۳۰). و همچنین در مطالعات انجام شده در آمریکا، استفاده بدون اندیکاسیون و تأیید نشده ایمونوگلوبولین وریدی زیاد بود و ۸۰-۶۰٪ موارد استفاده را شامل می شد (۱۵) که این مشکل در کشور ما نیز وجود دارد. با توجه به قیمت زیاد ایمونوگلوبولین وریدی باید در مورد استفاده از آن تجدید نظر شده و معیارهایی برای استفاده از آن تهیه گردد (۳۱).

موارد تأیید شده استفاده از ایمونوگلوبولین وریدی توسط سازمان غذا و دارو FDA شامل پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، نقص ایمنی اولیه، عفونت HIV کودکان، کاوازاکی، پیوند مغز استخوان و لوسمی مزمن لنفوسیتیک سلول B می باشد (۲۱).

استفاده از ایمونوگلوبولین وریدی را بسته به میزان تأثیر، به چهار دسته تقسیم می کنند:

- ۱- **تأثیرات آن اثبات شده است:** بیماری کاوازاکی، پورپورای ترومبوسیتیک ایمنی (ITP)، نقص ایمنی اولیه همورال، عفونت HIV کودکان، پیوند مغز استخوان، لوسمی مزمن لنفوسیتیک سلول B و گیلن باره.
- ۲- **به احتمال زیاد مؤثر است:** پورپورای ترومبوسیتیک اتوایمیون یا ایروایمیون نوزادان، پورپورای ترومبوسیتیک به دنبال عفونت، نوتروپنی ایمنی، آنمی همولیتیک اتوایمیون، میاستنی گراو و نوروپاتی موتور مولتی فوکال.
- ۳- **احتمال تأثیر آن وجود دارد:** سندرم آنتی بادی آنتی کاردیولیپین، سندرم شوک توکسیک، کوآگولوپاتی با مهارکننده فاکتور ۸، بولوس پمفگوئید، واسکولیت Charg-strauss، سایر واسکولیت ها و افتالموپاتی گریوز.
- ۴- **تأثیرات آن اثبات نشده است:** تشنج مقاوم، آسم وابسته به استروئید، اگزما (درماتیت آتوپیک)، آرتریت روماتوئید نوع جوانان، لوپوس، سقط های مکرر، سندرم همولیتیک-اورمیک، مولتیپل اسکلروز، میوکاردیت ویروسی، سندرم خستگی مزمن، آنسفالیت Rasmussen، کره سیدنهیم، دیابت نوع I و بیماری التهابی روده (۸).

فارماکوکینتیک ایمونوگلوبولین:

فارماکوکینتیک ایمونوگلوبولین خارجی (exogenous) با توجه به روش تزریق آن متفاوت است. میزان IgG در انفوزیون وریدی ایمونوگلوبولین ۱۵ دقیقه بعد از پایان تزریق به حداکثر مقدار سرمی خود می رسد و ۴۸ تا ۷۲ ساعت زمان لازم است تا از فضای داخل عروقی به تمام مایعات خارج سلولی منتشر شود. ابتدا غلظت داخل عروقی آن ۲۰۰-۳۰۰ mg/dl به ازای هر ۱۰۰ mg/dl رسیده و پس از انتشار مجدد به فضای خارج سلولی سطح سرمی به حدود ۵۰٪ اولیه می رسد. بعد از آن نیمه عمر آن حدود ۳۰ روز می باشد (۳۲). در تزریق زیرجلدی، IgG دیرتر و طی ۶-۴ روز بعد از تزریق به سطح خونی حداکثر می رسد ولی

همولیتیک اتوایمیون، آرتریت، سودوهیپوناترمی (۴۴)، انفارکتوس مغزی (۴۵)، ترومبوسیتوپنی (۴۶)، نوتروپنی (۴۷)، NEC در نوزادان ترم و نارس (۴۸)، تغییرات رفتاری خصوصاً بیش فعالی (۴۹)، صدمه ریوی (۵۰)، هموگلوبینوری و نارسایی کلیه که نارسایی معمولاً اولیگوریک و گذرا می باشد نیز از عوارض دیررس می باشند (۵۱).

برای دوام اثر ایمونوگلوبولین وریدی افزودنی های مجاز مانند مالتوز، سوکروز و گلیسین به آن اضافه می شود. نارسایی کلیه بیشتر در ایمونوگلوبولین وریدی حاوی سوکروز دیده می شود و علت نارسایی، اسمولالیته بالا می باشد. در بیماران پرخطر که قبلاً بیماری کلیوی داشته یا دئیدراته بودند یا مشکلاتی مانند بیماری قند، سن بالا، فشار خون بالا، هیپرویسکوزیته خون داشتند و یا از داروهای نفروتوکسیک استفاده می کردند باید از ایمونوگلوبولین وریدی که حاوی سوکروز نیستند استفاده شود و بعد از هیدراته کردن بیمار، ایمونوگلوبولین وریدی را باید با غلظت و سرعت پائین با کنترل جریان ادرار و عمل کلیه به بیمار داد (۴۴و۵۲).

البته نارسایی کلیه به دنبال استفاده از ایمونوگلوبولین وریدی که حاوی مالتوز بوده هم دیده شد (۵۳). اکثر عوارض دیررس در بیمارانی که ایمونوگلوبولین وریدی با دوز بالا گرفته بودند دیده شده است (۴۵و۴۸و۵۴).

درمان عوارض خفیف شامل کاهش سرعت انفوزیون و دادن آنتی هیستامین و ضدالتهاب های غیراستروئیدی (NSAIDs) است. درمان عوارض متوسط قطع انفوزیون و دادن آنتی هیستامین و ضدالتهاب غیراستروئیدی و درمان عوارض شدید قطع تزریق ایمونوگلوبولین وریدی و تجویز آدرنالین و اقدامات اورژانسی است (۵۵). عللی که باعث افزایش احتمال عوارض می شوند شامل عفونت، سرعت زیاد تزریق، تغییر نوع ایمونوگلوبولین وریدی، تزریق برای اولین بار، تأخیر در تزریق بعدی و آنتی بادی ضد IGA می باشند (۱۱). واکنش زودرس تقریباً همیشه به دنبال سرعت بسیار زیاد است. به همین دلیل سرعت تزریق در ابتدا در ۳۰ دقیقه اول نباید از ۱ mg/kg/min بیشتر باشد و در صورت عدم ایجاد واکنش، هر نیم ساعت سرعت دو برابر می شود تا به حداکثر میزان ۷ mg/kg/min برسد (۵۶).

ایجاد عوارض در بعضی از انواع ایمونوگلوبولین وریدی بسته به نوع کارخانه، ایدئوسنکراتیک بوده و قابل پیش بینی نیست. بنابر این اگر بیمار از یک نوع ایمونوگلوبولین وریدی استفاده می کند، در صورت تحمل نباید آن را تغییر داد (۵۷) ولی اگر به علت قیمت یا عدم دسترسی نوع ایمونوگلوبولین وریدی عوض شود، احتمال واکنش افزایش می یابد (۵۸). در بیمارانی که علیرغم تمهیدات لازم باز هم به دنبال تزریق ایمونوگلوبولین وریدی دچار شوک آنافیلاکسی می شوند، می توان از تزریق زیرجلدی استفاده کرد که فاقد خطر شوک آنافیلاکسی می باشد و به خوبی توسط بیمار تحمل می شود. در بعضی از مطالعات نشان داده شده که بجز کاهش عوارض سیستمیک در این روش، سطح IgG بیشتری نیز در بیمار ایجاد می گردد (۵۹).

تزریق زیرجلدی با ایمونوگلوبولین عضلانی ۱۶٪ انجام می شود ولی از سال ۲۰۰۶ ایمونوگلوبولین زیرجلدی نیز تولید گردید. این روش در کودکان هم قابل انجام است (۶۰) و نه تنها در بیماران مبتلا به نقص ایمنی با کاهش تولید آنتی بادی، بلکه در بیماری های التهابی مزمن مانند نوروپاتی چندکانونه، بیماری اتوایمیون مزمن و بیماری های پوستی مانند اپی درمولیز بولوزا با موفقیت بکار رفته است (۳۲و۶۱).

اثرات ایمونوگلوبولین وریدی در بیماری های التهابی از طریق مکانیسمهای زیر می باشد:

۱- فراوانی و تنوع آنتی بادی های ضد ایدیوتایپ (Anti idiotypic Abs) که یکی از مکانیسم های اصلی از طریق آنتی بادی است و از تشکیل کمپلکس ایمنی جلوگیری می کند و خنثی کردن اتوآنتی بادی پاتوژنیک توسط آنتی بادی ضد ایدیوتایپیک صورت می گیرد (۳۳).

۲- اتصال به گیرنده FC سلول فاگوسیت که باعث اشباع و down regulation گیرنده FC می شود (۳۴).

۳- جلوگیری از صدمه نسجی از طریق مهار اتصال C₃-C₄ به نسج هدف (۳۳و۳۵).

۴- اثر روی سلول های دندریتیک و مهار بیان HLA (expression) و CD₈₀ و CD₈₆ روی این سلول ها (۳۶و۳۷).

۵- افزایش فعالیت سرکوب کنندگی سلول های CD₄ و CD₂₅ که سلول های تنظیم کننده T Cell هستند و سبب کاهش تولید سایتواین های التهابی می شوند (۳۴).

۶- افزایش خودکشی سلولی (apoptosis) سلول های T (۳۸).

۷- در درمان نوروپاتی چند کانونه از طریق مکانیسم مهار اثر IgM ضد GM₁ و فعال شدن سیستم کمپلمان به دنبال آن (۳۹).

مجموعه این اثرات باعث کاهش پاسخ ایمنی و التهاب می شوند (۴۰). البته در درمان بیماری های التهابی مانند بیماری های خودایمنی، درمان های مختلفی انجام می شود که شامل آنتی بادی مونوکلونال، سیتواین ها و عوامل بیولوژیک است ولی اثرات درمانی ایمونوگلوبولین وریدی از همه بهتر و گسترده تر می باشد (۹).

عوارض: ایمونوگلوبولین وریدی دارویی مطمئن بوده و در مطالعات مختلف عوارض آن از ۱-۴۰٪ گزارش شده است که در اغلب موارد خفیف می باشند (۴۱و۴۲) و به دو دسته زودرس و دیررس تقسیم می شوند:

عوارض زودرس:

عوارض زودرس از نظر شدت به سه دسته تقسیم می شوند: (۴۳)

۱- خفیف که شامل سردرد، تهوع، برافروختگی صورت، سرد شدن بدن، تب خفیف و کمردرد می باشد.

۲- متوسط که شامل درد سینه، خس خس شدید، سیانوز خفیف و کهیر است.

۳- شدید که شامل سرردهای شدید، اسپاسم برونش و واکنش آنافیلاکسی می باشد.

عوارض زودرس بیشتر در اثر سرعت زیاد تزریق ایجاد می شوند (۵، ۱۰ و ۴۳) و در طی ۷۲ ساعت اول خصوصاً نیم ساعت اول تزریق روی می دهد. ولی امکان ایجاد واکنش سیستمیک هم وجود دارد که بیشتر آن نوع آنافیلاکسی غیرآلرژیک است. واکنش آنافیلاکسی آلرژیک به علت وجود آنتی بادی IGE در بیمار علیه IgA موجود در ایمونوگلوبولین وریدی می باشد که بیشتر در بیماران مبتلا به (Common Variable Immunodeficiency) CVID و نقص انتخابی IgA دیده می شود.

عوارض دیررس: عوارض دیررس مانند مننژیت آسپتیک (۴۴) است که بیشتر در افراد مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمنی (ITP) دیده می شود. آنمی

کاربرد ایمنوگلوبولین وریدی در کودکان و عوارض آن؛ ایرج محمدزاده و همکاران

خطرناک بوده و ممکن است منجر به شوک آنافیلاکسی و مرگ گردد. بنابر این باید دارو در بیمارستان و تحت نظر پزشک تجویز شده و تمام وسایل مقابله با شوک آنافیلاکسی نیز آماده باشند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرسنل مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان، خصوصاً خانم فاطمه حسین زاده در تایپ و ویرایش مقاله تقدیر و تشکر به عمل می آید.

در تزریق زیرجلدی در منزل، رضایت بیمار به علت عدم بستری در بیمارستان و غیبت از مدرسه بسیار بیشتر است و کیفیت زندگی بیمار نیز بهبود قابل توجهی می یابد و هزینه بسیار کم می شود (۶۷-۶۲).

نتیجه گیری

ایمنوگلوبولین وریدی از زمان تولید تاکنون در درمان بیماری های زیادی استفاده شده است که در برخی از موارد تأثیر آن به خوبی اثبات نشده است. این دارو علاوه بر منافع زیاد، دارای عوارضی نیز می باشد که در بعضی مواقع

Intravenous Immunoglobulin and its Complications

I. Mohammadzadeh (MD) *¹

1. Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 13(3); May 2011

Received: Nov 13th 2010, Revised: Feb 9th 2011, Accepted: Mar 15th 2011.

ABSTRACT

Intravenous immunoglobulin (IVIG) is a safe biological product used in many cases, such as primary and secondary immune deficiency, infectious diseases, critically ill patients and autoimmune disorders. IVIG has many advantages compared with intramuscular immunoglobulin and is obtained from pooled plasma of 10.000-60.000 donors. Today, IVIG use in clinical settings has increased. Despite its use in many diseases, FDA only has approved its use in patients suffering from ITP, primary immunodeficiency, pediatric HIV, Kawasaki disease, bone marrow transplantation and B-cells chronic lymphocytic leukemia. But, it has been used for other cases like Guillain-Barré syndrome, premature infants, critically ill patients admitted to ICU, severe asthma and uncontrolled seizures which FDA had not approved yet.

This biological product affects immune deficiency and autoimmune diseases in different ways. Despite the relative safety of this product, the patient may experience mild but acute complications.

In most cases acute reaction is due to high speed infusion rate which is mild but systemic side effects in the form of allergic and non-allergic anaphylaxis are seen, especially in patients with CVID and IgA selective deficiency. The patient should be under medical supervision during infusion and to deal with anaphylaxis shock, facilities should be available.

Today, the subcutaneous type of immunoglobulin is used at home under supervision of a nurse and the patient satisfaction is high, because of its lower cost and also it does not need hospital admission.

KEY WORDS: *Intravenous immunoglobulin, Children, Complications.*

*Corresponding Author;

Address: Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children Hospital, Amirkola, Babol, Mazandaran Province, 47317-41151, Iran

Tel: +98 111 3246963

E-mail: irjmoh2000@yahoo.com

References

1. Ghaffari J, Karami H, Abaskhanian A, Mohammadzadeh I. Primary immuno-deficiencies (PID). *J Mazandaran Univ Med Sci* 2009;19(70):76-80. [in Persian]
2. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, et al. Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol* 2006;26(6):519-32.
3. Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A, et al. Primary immunodeficiency in Iran: first report of the National Registry of PID in Children and Adults. *J Clin Immunol* 2002;22(6):375-80.
4. Rezaei N, Pourpak Z, Aghamohammadi A, et al. Consanguinity in primary immunodeficiency disorders; the report from Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *Am J Reprod Immunol* 2006;56(2):145-51.
5. Ghaffari J, Gharegozlou M, Mohammadzadeh I, Nazari Z. Adverse reaction following intravenous immunoglobulin in primary immunodeficiency patients. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2007;17(61):114-21. [in Persian]
6. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunologic disorders in infants and children. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, editors. *Immunologic disorders in infants and children*. Philadelphia: Saunders 2004; pp:334-40.
7. Kleigman R, Behrman R, Jenson HB, et al. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders 2007; pp: 1058-9.
8. Mohammadzadeh I. Human immunoglobulin. In: Pouramir M, Mohammadzadeh I, Mostafazadeh A, Moghaddamnia AA, Rasayi MJ, editors. *Practice principles of treatment with antibodies*. 1st ed. Babol, Iran: Babol University of Medical Sciences Publication 2004;pp:84-102. [in Persian]
9. Lee SJ, Chinen J, Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S314-23.
10. Mohammadzadeh I, Tamaddoni A, Atarzadeh H, Arzani A. Assessment of IVIG Treatment in Children and its complications (Babol; 1999-2004). *J Babol Univ Med Sci* 2006; 8(30):32-5. [in Persian]
11. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Nikzad M, et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(1):60-4.
12. Mirsaeid Ghazi B, Agha Mohammadi A, Kouhi A, et al. Mortality in primary immunodeficient patients registered in Iranian primary immunodeficiency registry. *Iranian J Allergy Asthma Immunol* 2004;3(1):31-5.
13. Rezvani Z, Mohammadzadeh I, Pourpak Z, Moin M, Teimourian S. CYBB gene mutation detection in an Iranian patient with chronic granulomatous disease. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2005;4(2):103-6.
14. Gurcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *Ann Pharmacother* 2007;41(5):812-23.
15. Leong H, Stachnik J, Bonk M, Matuszewski K. Unlabeled uses of intravenous immune globulin. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(19):1815-24.
16. Hartung H, Mouthon L, Ahmed R, Jordan S, Laupland KB, Jolles S. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg)—beyond immunodeficiencies and neurology. *Clin Exp Immunol* 2009;158:23-33.
17. Jordan SC, Vo A, Tyan D, Toyota M. Desensitization therapy with intravenous gammaglobulin (IVIg): applications in solid organ transplantation. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117:199-211.
18. Jordan S, Vo A, Toyoda M, Tyan D, Nast C. Post transplant therapy with high dose intravenous gammaglobulin: Applications to treatment of antibody mediated rejection. *Pediatr Transplant* 2005;9(2):155-61.
19. Rakocević-Stojanović V, Rakocević I, Perić S, Lavrić D. Intravenous immunoglobulin therapy in two patients with myasthenia gravis and pemphigus vulgaris. *Acta Myol* 2009;28(3):101-2.
20. Stiebel-Kalish H, Hammel N, Van Everdingen J, Huna-Baron R, Lee AG. Intravenous immunoglobulin in recurrent-relapsing inflammatory optic neuropathy. *Can J Ophthalmol* 2010;45(1):71-5.

21. Darabi K, Abdel Wahab O, Dzik W. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006;46(5):741-53.
22. Dodel R, Du Y, Depboylu C, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(10):1472-4.
23. European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society, Hadden R, Nobile Orazio E, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13(8):809-18.
24. Hughes R, Raphael J, Swan A, Doorn P. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD002063.
25. Charra B, Hachimi A, Benslama A, Motaouakkil S. Intravenous immunoglobulins versus plasma exchange in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *Critical Care* 2009;13(Suppl 1):P108.
26. Mrzljak A, Kardum-Skelin I, Cvrlje V, et al. Parvovirus B 19 (PVB19) induced pure red cell aplasia (PRCA) in immunocompromised patient after liver transplantation. *Coll Antropol* 2010;34(1):271-4.
27. Dennert R, Velthuis S, Schalla S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther* 2010;15(2):193-201.
28. Mitzel-Kaoukhov H, Staubach P, Müller-Brenne T. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(3):253-8.
29. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(7):237-42.
30. Foster R, Suri A, Filate W, et al. Use of intravenous immune globulin in the ICU: a retrospective review of prescribing practices and patient outcomes. *Transfus Med* 2010;20(6):403-8.
31. Gajewski L, Bailey E, Brown P, Chandrasekar P. Immune globulin use at a multihospital medical center. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(6):801-5.
32. Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:1-10.
33. Crow A, Song S, Siragam V, Lazarus A. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(Suppl 5):710-3.
34. Kessel A, Ammuri H, Peri R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol* 2007;179(8):5571-5.
35. Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation. *Transplantation* 2009;88(1):1-6.
36. Crow AR, Brinc D, Lazarus AH. New insight into the mechanism of action of IVIg: the role of dendritic cells. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):245-8.
37. Bayry J, Lacroix Desmazes S, Delignat S, et al. Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48(12):3497-502.
38. Imbach P, Morell A. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): immunomodulation by intravenous immunoglobulin (IVIg). *Int Rev Immunol* 1989;5(2):181-8.
39. Yuki N, Watanabe H, Nakajima T, Späth PJ. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;82(1):87-91.
40. Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *J Neurol* 2008;255(Suppl 3):3-6.

41. Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin. 1973-93. Arch Dis Child 1996;74(6):527-30.
42. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, et al. Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25(10):797-800.
43. Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin; a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(2):139-45.
44. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol 2005;29(3):173-84.
45. Wada Y, Kamei A, Fujii Y, Ishikawa K, Chida S. Cerebral infarction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. J Pediatr 2006;148(3):399-400.
46. Baba R. Effect of immunoglobulin therapy on blood viscosity and potential concerns of thromboembolism, especially in patients with acute Kawasaki disease. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov 2008;3(2):141-4.
47. Berkovitch M, Dolinski G, Tauber T, Aladjem M, Kaplinsky C. Neutropenia as a complication of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in children with immune thrombocytopenic purpura: common and non-alarming. Int J Immunopharmacol 1999;21(6):411-5.
48. Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguel JM, Iriondo-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. Pediatrics 2010;125(1):139-44.
49. Saroukhani S, Aghamohammadi A, Mahmoudi Gharaei J, et al. Behavior abnormality following intravenous immunoglobulin treatment in patients with primary antibody deficiencies. Hum Psychopharmacol 2010;25(5):419-22.
50. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. Transfusion 2001;41(2):264-8.
51. Welles CC, Tamba S, Lafayette RA. Hemoglobinuria and acute kidney injury requiring hemodialysis following intravenous immunoglobulin infusion. Am J Kidney Dis 2010;55(1):148-51.
52. Grenouillet-Delacrea M, Longy-Boursier M. Human immunoglobulins, adverse drug reaction, prevention. Rev Med Interne 2008;29:24-8.
53. Chacko B, John GT, Balakrishnan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Osmotic nephropathy resulting from maltose-based intravenous immunoglobulin therapy. Ren Fail 2006;28(2):193-5.
54. Mizrahi M, Adar T, Orenbuch-Harroch E, Elitzur Y. Non-ST elevation myocardial infarction after high dose intravenous immunoglobulin infusion. Case Report Med 2009;861370. Epub 2010.
55. Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus panel for the diagnosis and management of primary antibody deficiencies BMJ 1994;308(6928):581-5.
56. Bagdasarian A, Tonetta S, Harel W, Mamidi R, Uemura Y. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. Vox Sang 1998;74(2):74-82.
57. Cherin P, Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. BioDrugs 2010;24(4):211-23.
58. Ameratunga R, Sinclair J, Kolbe J. Increased risk of adverse events when changing intravenous immunoglobulin preparations. Clin Exp Immunol 2004;136(1):111-3.
59. Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, Peter HH, Belohradsky BH. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. Eur J Med Res 2010;15(6):238-45.

60. Gradulf A, Hammarstrom L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991;338(8760):162-6.
61. Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, Misbah S, Spaeth P, Chapel H. Immunomodulatory therapy to achieve maximum efficacy: doses, monitoring, compliance, and self-infusion at home. *J Clin Immunol* 2010;30(Suppl 1):84-9.
62. Gardulf A, Borte M, Ochs H, Nicolay U. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol* 2008;126(1):81-8.
63. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):936-42.
64. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Qual Life Res* 2005;14(7):1683-91.
65. Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman G. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J* 2010;103(9):856-63.
66. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol* 2010;30(2):301-7.
67. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies-a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26(2):177-85.