

Review

Assessment of Immune System in Patients with Thalassemia Major

Javad Ghaffari^{1*}, Morteza Madani Sanj², Zeinab Nazari³

1. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Resident of Pediatrics, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

3. Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: javadneg@yahoo.com

(Received 9 August 2014; Accepted 2 September 2014)

Abstract

Thalassemia, the most common genetic disorder worldwide is a genetic disease in globin chain. Complete absence of beta chain is defined as thalassemia major. These patients suffer from severe hemolytic anemia. Iron overload and chronic immune-stimulation by repeated blood transfusions, splenectomy and alteration in immune system pose these patients to increased risk for severe and serious infections. Several components of immune system may be affected by this disease.

Increase in number and activity of suppressor T cells (CD-8) in addition to decrease in number and proliferative capacity of helper T-Cells (CD-4) leading to decreased CD4/CD8 ratio, as well as defective activity of natural killer (NK) cells. Immunoglobulin levels and count of B-lymphocytes were found to be increased. Neutrophil chemotaxis activity and macrophages phagocytosis capacity has been defective. Suppressed function of complement system both in classic and alternative pathways, with reduced levels of C3 and C4 has also been reported. Results of various researches about immune system in thalasemic patients are not conclusive and in a lot of reports are controversial.

Keywords: Thalassemia Major, B-cell, T-cell, Phagocyte, Complement System

J Clin Exc 2014; 2(2): 116-125 (Persian).

بررسی سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به تالاسمی مژبور

جواد غفاری^{۱*}، هرتسن معدنی ثانی^۲، زینب نظری^۳

چکیده

تالاسمی یک بیماری ژنتیکی در زنجیره گلوبین بوده و شایع ترین بیماری ژنتیکی در سراسر دنیاست. تالاسمی بتا با فقدان کامل زنجیره بتا، تالاسمی مژبور نام دارد. در این بیماران، آنمی هموگلوبینیک شدیدی رخ می‌دهد که موجب اختلال در سیستم ایمنی ایشان می‌شود. تزربیق مکرر خون، اسپلنکتومی و نقص ایمنی، این بیماران را در معرض ابتلاء به عفونت‌های شدید قرار می‌دهد. افزایش تعداد و میزان فعالیت سلول‌های T سرکوبگر (CD8)، کاهش توانایی تکثیر و کاهش تعداد و میزان فعالیت سلول‌های T کمک‌کننده (CD4) و در تیجه کاهش نسبت CD4 به CD8 و همچنین نقص در عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی دیده می‌شود. میزان لنفوцит‌های B و ایمونوگلوبولین‌ها افزایش داشته است. کموتاکسی نوتروفیل‌ها و فاگوسیتوز ماکروفاژها هم مختل است. همچنین سرکوب عملکرد کمپلمان در هر دو مسیر کلاسیک و آلتاناوی و کاهش مقادیر C3 و C4 نیز مشاهده شده است. نتایج مطالعات گوناگون در این زمینه چندان قابل اعتماد نبوده و در بسیاری از موارد مورد اختلاف است.

واژه‌های کلیدی: تالاسمی مژبور، سلول B، سلول T، فاگوسیت، کمپلمان

مقدمه

تالاسمی آلفا مبتلا می‌شوند و افرادی که در آن‌ها به میزان کافی پروتئین بتا تولید نمی‌شود به تالاسمی بتا مبتلا می‌شوند. در تالاسمی مینور یا صفت تالاسمی، کمبود پروتئین به حدی نیست که باعث اختلال عمدۀ در عملکرد هموگلوبین شود، یک فرد با این بیماری حامل صفت ژنتیکی تالاسمی است(۱،۲).

تالاسمی بیماری اتوزوم مغلوب است که با کاهش ساخت زنجیره‌های گلوبین مشخص شده و شایع ترین بیماری ژنتیکی در سراسر دنیا به خصوص در ناحیه مدیترانه می‌باشد. تالاسمی به علت جهش در ژن‌هایی که روی کروموزوم شماره ۱۱ قرار دارند و زنجیره گلوبین را کد می‌کنند ایجاد می‌شود. افرادی که در آن‌ها به میزان کافی پروتئین آلفا تولید نمی‌شود به

۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲. دستیار تخصصی اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۳. گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

*. نویسنده مسئول: ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بعلی ساری، بخش کودکان.

** تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۳/۶/۵ تاریخ پذیرش: ۹۳/۶/۱۱

E mail: javadneg@yahoo.com

پس از بوجود آمدن نایاب غ هستند و برای کسب ویژگی های لازم برای شناسایی و مبارزه با میکروب ها، باید تکامل یابند. بر اساس محل کسب تکامل، لنفوسيت ها را به دو دسته لنفوسيت های B و لنفوسيت های T تقسیم می کنند. لنفوسيت های B در مغز استخوان و لنفوسيت های T در تیموس تکامل می یابند^(۳). لنفوسيت های بالغ توانایی شناسایی مولکول ها و سلول های خود را از بیگانه و نیز مقابله با عوامل بیگانه را به دست می آورند وارد جریان خون می شوند. لنفوسيت ها بر سطح خود دارای گیرنده هایی هستند که از لحاظ شکل هندسی مکمل نوع خاصی از آنتی زن (که بر سطح عوامل بیگانه قرار دارد) است.

به این ترتیب، هر لنفوسيت، با داشتن نوع خاصی گیرنده، آنتی زن خاصی را شناسایی کرده و از بین می برد. به همین علت گفته می شود که لنفوسيت ها به طور اختصاصی عمل می کنند. برخی از لنفوسيت ها بین لنف و خون در گردش اند و برخی دیگر در گره های لنفي، طحال، لوزه ها و آپاندیس جمع می شوند^(۴).

ایمنی هومورال: بخشی از دفاع اختصاصی است که به مبارزه با باکتری ها و ویروس های موجود در مایعات بدن می پردازد و در آن لنفوسيت های B نقش دارند. لنفوسيت های B هنگامی که برای نخستین بار به آنتی زنی متصل می شوند، رشد می کنند، تقسیم می شوند و طی تغییراتی به پلاسموسیت و سلول های B خاطره تبدیل می شوند. پلاسموسیت ها پروتئین هایی به نام پادتن ترشح می کنند که در خون محلول هستند. هر نوع پادتن به نوع خاصی آنتی زن متصل می شود و آن را از بین می برد. سلول های B خاطره نیز در بدن در حالت آمده باش می مانند و در صورت برخورد دوباره با همان آنتی زن، تعداد بیشتری پلاسموسیت و مقدار کمی سلول خاطره تولید می کنند. درنتیجه، پادتن با مقدار و سرعت بیشتر تولید می گردد و مبارزه با شدت بیشتری انجام می گیرد^(۵).

این فرد به جز یک کم خونی خفیف در برخی موارد، مشکل دیگری را تجربه نخواهد کرد. در تالاسمی بینایی کمبود پروتئین بتا در هموگلوبین به اندازه ای است که منجر به کم خونی نسبتاً شدید و اختلالات قابل ملاحظه ای در سلامت فرد نظر بدفرمی های استخوانی و بزرگی طحال می شود. تالاسمی مازید (Thalassemia Major: TM) در اولین سال زندگی و آسیب های متعدد اعضا م مختلف بدن در بیشتر مبتلایان به فرم هموژیگوت ظاهر پیدا می کند، اغلب بسیار شدید است و در صورتی که تزریق مکرر خون به زودی آغاز نشود، کشته است^(۶).

سیستم ایمنی بدن انسان

mekanisim دفاعی بدن با دو روش دفاع غیر اختصاصی و دفاع اختصاصی، عوامل بیماری زا و بیگانه را از بین می برد و مانع بروز بیماری می شود. دفاع غیر اختصاصی در برابر اغلب میکروب ها یکسان عمل می کند و نمی تواند میکروب های مختلف را از یکدیگر تشخیص دهد. دفاع غیراختصاصی شامل نخستین خط دفاعی و دفاع اختصاصی، دومین خط دفاعی می باشد. نخستین خط دفاع غیراختصاصی شامل پوست، لایه های مخاطی و ترشحات بدن با ترکیبات خاص آن ها می باشد^(۷).

دومین خط دفاع غیر اختصاصی، فاگوسیت ها می باشند که با بیگانه خواری میکروب ها را بلعیده، تجزیه و متلاشی می کنند. ابتدا میکروب ها توسط پای کاذب (بخش انعطاف پذیر و تغییر شکل دهنده گلbul سفید) احاطه می شوند و سپس به صورت وزیکول وارد گلbul می گردند. در آنجا نیز، آنزیم های لیزوزیمی، آن ها را تجزیه می کنند^(۸).

دفاع اختصاصی شامل لنفوسيت ها هستند که به طور اختصاصی عمل می کنند، یعنی یک نوع خاصی از عوامل بیگانه را شناسایی و از بین می برند. لنفوسيت ها

ماژور در صورتی که درمان نشوند اختلال رشد شدید و کاهش امید به زندگی را خواهند داشت. درواقع بعد از نارسایی قلب، عفونت‌ها علت شایع مرگ در بیماران مبتلا به تالاسمی می‌باشد. نقص ایمنی و اخیراً اختلالات ایمونولوژیک در بیماران مبتلا به تالاسمی مشاهده شده است (۶۷). تغییرات سیستم ایمنی، هم ایمنی ذاتی و هم ایمنی اکتسابی را در بر می‌گیرد که هم از نظر کمی و هم عملکردی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. کموتاکسی نوتروفیل‌ها، پاسخ اختصاصی آنتی‌بادی و ایمنی سلوالی در بیماران مبتلا به تالاسمی مژور مختل است (۱۱-۸۷). نقص ایمنی به عنوان عامل شایع مساعد کننده عفونت در تالاسمی بتا مطرح می‌شود. البته وجود آنکه شدید عامل خطری برای عفونت‌های باکتریال و بهخصوص پنومونی در بیماران تالاسمی می‌باشد (۱۰). برخی از مطالعات کاهش فعالیت لنفوسيت B و T، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و کمپلمان را در بیماران مبتلا به تالاسمی افزایش نشان داده‌اند (۱۱). بعضی از مطالعات افزایش فعالیت لنفوسيت‌های B را نشان داده‌اند ولی مطالعات دیگر فعالیت لنفوسيت‌های B را در حد طبیعی گزارش کرده‌اند (۱۲ و ۱۳).

تغییرات لنفوسيت T در بیماران تالاسمی مژور: به‌طور خاص، تغییر در زیرمجموعه‌های لنفوسيتی باعث افزایش تعداد و میزان فعالیت سلوال‌های T سرکوبگر (CD8)، کاهش توانایی تکثیر و کاهش تعداد و میزان فعالیت سلوال‌های T کمک‌کننده (CD4) و درنتیجه کاهش نسبت CD4 به CD8 و همچنین نقص در عملکرد سلوال‌های کشنده طبیعی (Natural Killer) می‌شود. همچنین پرولیفراسیون میتوژنی القاشه با فیتوهم‌اگلوتینین در بیماران مبتلا به تالاسمی مژور با و بدون طحال برداری در مقایسه با گروه کنترل یکسان بود (۱۴، ۱۵ و ۱۶). بیماران مبتلا به تالاسمی در مقایسه با گروه کنترل افزایش چشمگیری در شمارش مطلق لنفوسيت‌ها داشتند (۱۶). در این بیماران تعداد سلوال‌های T CD3 و CD4 در مقایسه با گروه کنترل، به مراتب

ایمنی سلوالی؛ به مبارزه با سلوال‌های آلدود به ویروس و باکتری و سلوال‌های سلطانی می‌پردازد. در این روش، لنفوسيت‌های T نقش دارند. این سلوال‌ها نیز، پس از اتصال با آنتی‌ژن خاص، تکثیر پیدا کرده و انواعی از سلوال‌های T را به وجود می‌آورند: سلوال‌های T کشنده (ستیوتوكسیک)؛ این سلوال‌ها توانایی شناسایی و حمله مستقیم را به سلوال آلدود یا سلطانی دارند. آن‌ها با ترشح پروتئینی به نام پرفورین، منافذی را در این سلوال‌ها ایجاد می‌کنند که به مرگ آن‌ها می‌انجامد.

سلول‌های T کمک‌کننده: فراوان‌ترین نوع لنفوسيت‌های T می‌باشد که به اعمال دستگاه ایمنی کمک می‌کند. این سلوال‌ها، هدف ویروس HIV (Immune deficiency Virous) هستند. سلوال‌های T تضعیف‌کننده: این سلوال‌ها اعمال سلوال‌های T کشنده و کمک‌کننده را کنترل می‌کنند و به پاسخ ایمنی خاتمه می‌دهند و از پاسخ‌های بیش از حد شدید جلوگیری می‌کنند (۳).

سیستم ایمنی در بیماران تالاسمی مژور

بیماران مبتلا به تالاسمی مژور به علت اختلال اساسی در دفاع میزبان ناشی از اضافه‌بار آهن، تحریک مزمن سیستم ایمنی ناشی از تزریق مکرر خون، اسپلنکتومی و نقص ایمنی در معرض خطر عفونت‌های جدی هستند. تأثیرات آهن شامل کاهش فاگوسیتوز باوسطه آنتی‌بادی و کاهش فاگوسیتوز مونوسیتوها و ماکروفاژها تحت تأثیر میتوژن (مواد شیمیایی که سبب تحریک و تقسیم سلوال می‌شوند = میتوژس)، تغییراتی در زیرمجموعه‌های لنفوسيت‌های T و تعدیل توزیع لنفوسيت‌ها در اجزای مختلف سیستم ایمنی بدن می‌شود (۵۴). عفونت‌ها با شیوع ۱۲ تا ۱۳ درصد عارضه شایع تالاسمی و سایر هموگلوبینوپاتی‌های است و می‌تواند کشنده باشد. عفونت علت عمدۀ موربیدیتۀ در بیماران مبتلا به تالاسمی مژور است. بیماران مبتلا به تالاسمی

در کودکان طحال برداری شده و در مقایسه با کودکان مبتلا به تالاسمی بدون انجام طحال برداری و جمعیت کنترل که از نظر سنی همانگشت شده بود، بالاتر است(۲۲ و ۲۱، ۱۳، ۲۰) ولی در مطالعه‌ای که توسط نویسنده این مقاله انجام شد، تغییر قابل ملاحظه‌ای در سطوح آنتی‌ریزنگ (Antistreptolysin O)ASO، IgE، IgM، IgG، IgA ایزوهماگلوتینین در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد؛ فقط مقادیر IgA در بیماران مبتلا به تالاسمی مژوزر بالاتر بود. همچنین این مطالعه نشان داد که در بیماران طحال برداری شده میزان IgM پایین‌تر و میزان IgA بالاتر است. علاوه بر این ASO و IgM پایین و IgG و IgA افزایش‌یافته در بیماران مبتلا به تالاسمی مژوزر که از دیابت نیز رنج می‌بردند، دیده شد(۸). کیانی-امین هیچ نوع نقصی را در سیستم ایمنی هومورال (IgG و IgM) در تمامی بیماران مبتلا به تالاسمی گزارش نکردند ولی مقادیر متوسط سرمی IgA در بیماران زیر ۵ سال که طحال برداری نشده بودند و همچنین در بیماران بالای ۲۰ سال که طحال برداری شده بودند افزایش‌یافته بود(۲۳). مطالعه امین نشان داد که در بیماران مبتلا به تالاسمی با بالا رفتن سن مقادیر ایمنوگلوبولین‌ها بیشتر افزایش می‌یابد(۲۲). کمبود انتخابی یکی از سبب افزایش IgG استعداد ابتلا به عفونت‌های چرکی کلاس‌های IgG است که در بیمارانی که طحال برداری راجعه را افزایش می‌دهد(۲۴). ورگین و همکاران نشان دادند که در بیماران مبتلا به تالاسمی مژوزر هیچ گونه اختلالی در ایمنی هومورال وجود ندارد، چه در بیماران طحال برداری شده و چه در بیمارانی که طحال برداری نشده‌اند. IgG، IgA، IgM و سبب کلاس‌های IgG، G3، G4، G2، IgG1، ایزوهماگلوتینین و کمپلمان‌ها در ۲۳ بیمار مبتلا به تالاسمی بتا که دچار عفونت‌های راجعه شده بودند اندازه گیری شد(۲۵). با این وجود اکثر مطالعات به این نتیجه رسیدند که بعد از طحال برداری افزایش IgG و IgA و کاهش IgM دیده می‌شود(۲۰). اسپیر نشان داد هیچ گونه تفاوتی در سطوح ایمنوگلوبولین بین بیماران طحال برداری شده و بیمارانی بدون

بیشتر بود. همچنین سطح پلاسمایی Transforming Growth Factor β در بیماران مبتلا به تالاسمی بالاتر Tumor Necrosis TNF آلفا (TNF α) و نوپتیرین در بیماران طحال برداری شده ممکن است به پاکسازی ضعیف آنتی‌ریزن‌ها مربوط باشد. این امر نتیجه التهاب و پاسخ افزایش‌یافته ایمنی سلولی به آنتی‌ریزن بیگانه است. مطالعه شفیق نشان داد سطوح سرمی Interlukin 8 (IL8) در بیماران طحال برداری شده مبتلا به تالاسمی مژوزر در مقایسه با بیماران مبتلا به تالاسمی مژوزر بدون طحال برداری و جمعیت کنترل سالم بیشتر است ولی سطوح سرمی IL2 در بین سه گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت(۱۸). نتیجه این که عملکرد سلول‌های T کمک کننده در تالاسمی مژوزر کاهش می‌یابد که سبب کاهش دفاع بدن در مقابل عفونت‌ها می‌شود.

تغییرات لنفوسیت B سطوح ایمنوگلوبولین‌ها به طور گسترده‌ای در بیماران مبتلا به تالاسمی مژوزر مورد مطالعه قرار گرفته ولی نتایج متناقضی به دست آمده است(۱۹ و ۲۰). در کنار مقادیر طبیعی ایمنوگلوبولین‌ها بر اساس مطالعه Dwyer، افزایش سطوح IgA و IgM گزارش شد(۱۱) ولی بر اساس مطالعه کاپادیا افزایش سطح IgA به تنهایی در بیمارانی که طحال برداری شده و نشده بودند دیده شد(۲۰). ارتباط مشتقی بین سن و افزایش IgG یا IgA وجود داشت. افزایش سطوح ایمنوگلوبولین‌ها گزارش شد و تعداد لنفوسیت‌های افزایش‌یافته بود ولی تمایز آن‌ها مختل بود(۱۵ و ۱۴، ۱۱). اسپلنکتومی تأثیر واضحی بر سلول‌های B دارد. در بیمارانی که طحال برداری برای آنان انجام نشده است افزایش سه برابر در تعداد سلول‌های B در گردش نسبت به حالت عادی دیده شد حال آن که این افزایش و اختلال ترشح ایمنوگلوبولین‌ها در گروه بیماران طحال برداری شده ۱۰ برابر افزایش داشت که همراه با مقادیر افزایش‌یافته IgG، IgM و IgA بود. مطالعه اهلواالیا و همکاران نشان داد غلظت سرمی IgG و IgA

نیتروبلو ترازولیوم (Nitroblue tetrazolium: NBT) توسط لکو سیت های چند هسته ای در هر دو گروه بیماران طحال برداری شده و بیماران غیر طحال برداری شده مبتلا به تالاسمی و گروه های کنترل یکسان بود و تفاوت ها چشمگیر نبودند(۱۳). به طور خلاصه این که اگرچه تعداد نوتروفیل ها و ماکروفاز ها در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور، طبیعی است ولی در کمotaکسی و فاگوسیتوز اختلال دارند.

پاتوژن اختلال عملکرد سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور

لنفو سیت T. آهن اضافی ممکن است توازن سیستم ایمنی را به شکل نامطلوبی بر هم بزند و باعث افزایش رشد ارگانیسم های عفونی شود(۲۲). آهن نقش مهمی را در تنظیم بیان نشانگرهای سطحی لنفو سیت های T ایفا می کند و بر گسترش زیر مجموعه های گوناگون سلول T و شاید اثرگذاری بر عملکرد سلول های ایمنی مؤثر باشد. ساز و کار مطرح شده این است که مقادیر بالای آهن بر عملکرد لنفو سیت ها و باز توزیع لنفو سیت های B از طحال و گردهای لنفاوی به گردش خون اثرات مضر دارد. ثابت شده است که درمان شدید شلاتوری با دسفریوکسامین برخی از نقايس ایمنی را بهبود می بخشد(۲۳). سطوح پایین روی در بیماران مبتلا به تالاسمی با تغییراتی در زیر مجموعه های لنفو سیتی و نقص تیمولین همراهی دارد(۲۴). در موارد طحال برداری شده یا کاهش عملکرد طحال، تولید آنتی بادی در پاسخ به آنتی زن های جدید که به واسطه CD4 انجام می شود، اختلال بوجود می آید(۲۵). هم چنین بسیاری از ترکیبات مانند اپسونین، پروپر دین و تافسین در موارد بدون طحال کاهش می یابند(۲۶). تزریق مکرر خون با همولیز اتو ایمیون و تغییرات لنفو سیت T همراه است. طحال برداری هم چنین با تعدل سیستم ایمنی مرتبط است. این نقايس به تغییرات کمی لنفو سیت ها بدون اختلال در عملکرد آنها متوجه می شود(۱۳). به نظر

طحال برداری وجود ندارد(۴). مطالعه ای در یونان نشان داد که مقادیر G و IgA بعد از طحال برداری نرمال ولی میزان IgM کاهش یافته بود(۲۶). به نظر می رسد در اکثر مطالعات کاهش سطح IgG در بیماران تالاسمی مازور طحال برداری شده دیده می شود که سبب افزایش عفونت می گردد.

تغییرات نوتروفیل ها، ماکروفاز ها و کمپلیمان: کمotaکسی و فاگوسیتوز نوتروفیل ها و ماکروفاز ها مختلف است. شمار مطلق گلوبول های سفید خون و نوتروفیل ها در بیماران مبتلا به تالاسمی افزایش می یابد(۲۰ و ۲۷). مطالعه غفاری و همکاران نشان داد که فعالیت نوتروفیلی در بیماران مبتلا به تالاسمی خصوصاً در بیماران جوان در مقایسه با گروه افراد سالم به طور چشمگیری پایین تر است(۲). کاهش عملکرد سیستم کمپلیمان - کلاسیک یا آلترناتیو همراه با کاهش مقادیر C3 و C4 نیز مشاهده شد(۱۱ و ۲۲). این اختلالات هم به ماهیت بیماری زمینه ای و هم به مداخلات به کار رفته نسبت داده می شود(۱۱). هم چون مطالعه ورگین و همکاران مطالعه غفاری و همکاران نشان داد که هیچ تفاوت قابل ملاحظه ای در مقادیر C3 و C4 و CH50 در بین دو گروه: بیماران مبتلا به تالاسمی و گروه سالم مشاهده نشد اما کاهش چشمگیر C4، CH50 در بیماران مبتلا به تالاسمی با فربین بالای ۳۰۰۰ نانو گرم بر دسی لیتر دیده شد(۲۵). سایتانیدیس و همکاران نشان دادند که مقادیر C3 در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور در حد طبیعی است و گزارش کردند که افزایش استعداد عفونت به در این بیماران ارتباطی به سیستم کمپلیمان ندارد(۲۸). نشوپترین که یک فرآورده کاتابولیک گوانوزین تری فسفات است با تحریک ایتر فرون گاما توسط منو سیت ها و ماکروفاز ها ساخته می شود و به عنوان نشانگر فعالیت سیستم ایمنی سلولی عمل می کند. افزایش نشوپترین سرم در بیماران مبتلا به تالاسمی دیده شد و TNF آلفا در بیماران تالاسمی می تواند افزایش یافته یا کاهش یافته باشد(۲۹-۳۱). احیای

اجتماعی اقتصادی، تعذیه، تفاوت در مراقبت‌های بهداشتی به کاررفته برای کنترل آنمی در بیماران، روش‌های مختلف اندازه‌گیری فریتین، غفلت از ابتلا همزمان به هپاتیت C و شکست در جداسازی موارد طحال برداری شده و غیر طحال برداری شده باشد. تزریقات مکرر منجر به تحیریک مداوم آلوآنٹی‌ژنیک و درنتیجه بر هم خوردن تعادل ایمنی بدن می‌شود. تزریقات مکرر با همولیز اتوایمیون و ایجاد تغییراتی در لنفوسيت B همراهی دارد. روی، تعدیل کننده سیستم ایمنی است و مقادیر پایین روی در تالاسمی با تغییراتی در زیرمجموعه‌های لنفوسيت‌ها و نقص تیمولین همراهی دارد. نقص تیمولین با تجویز مکمل روی تصحیح می‌شود^(۳۴). افزایش میزان CD19 در گرددش که بعد از طحال برداری مشاهده می‌شود ممکن است منجر به شناسایی بیشتر سلول‌های B در گرددش خون بیماران شود.

نوتروفیل‌ها و ماکروفائزها: در تالاسمی مازور به علت خون‌سازی غیر مؤثر، افزایش فعالیت فاگوسیتی با احتمال زیادی قابلیت سیستم فاگوسیتی برای دفاع علیه میکرووارگانیسم‌ها را کاهش می‌دهد^{(۴۱) و (۴۰)}. الگوی گیرنده‌های شناسایی کننده (The Pattern of Recognition Receptors: PRR) در حضور مقادیر فریتین کمotaکسی نیز مختلف است. با درنظر گرفتن نوتروفیل‌های چندهسته‌ای، عملکرد فاگوسیتی مختلف که در بیماران با اضافه‌بار آهن مشاهده می‌شود از اثر مضر فریتین در ارتباط با آهن منشأ می‌گیرد. نوتروفیل‌های Polymorphonuclear Neutrophils: (PMN) در تالاسمی مازور در حضور مقادیر فریتین بالاتر از هزار نانوگرم بر میلی‌لیتر، آنیون سوبراکسید مضاعف تولید می‌کند و ثابت شده است که شلاتورترابی شدید، بعضی از این نشانه‌ها را بهبود می‌بخشد^(۳۳). در تالاسمی مازور آنتی‌بادی‌های ضد فریتین منجر به تولید کمپلکس‌های ایمنی در گرددش می‌شود^(۳۲). تزریقات مکرر خون با همولیز اتوایمیون و ایجاد تغییراتی در

می‌رسد افزایش شمار سلول‌های T در بیماران طحال برداری شده ممکن است مربوط به افزایش پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های ییگانه‌ای باشد که به طور مؤثری پاک‌سازی نشده‌اند. قره‌گوزلو و همکاران نشان دادند که شمار مطلق سلول‌های T و درصد CD3+، DR CD3+، CD71 CD3+، CD25+ در بیماران مبتلا به تالاسمی افزایش دارد که بیانگر تحیریک مزمن سیستم ایمنی به علت تزریق مکرر خون است^(۱۳). هم‌چنین این مطالعه کاهش چشمگیر در تکثیر سلول‌های T، اینتلولکین^۲، اینترفرون گاما و کاهش تولید اینتلولکین^۴ را در بیماران مبتلا به تالاسمی نشان داد^(۳۱). ولی سالاسا و همکاران نشان دادند که سلول‌های تک‌هسته‌ای خون در بیماران مبتلا به تالاسمی نسبت به گروه کنترل مقدار بیشتری اینترفرون گاما تولید می‌کنند^(۳۷). لمباردی و همکاران نشان دادند که سطح سرمی اینتلولکین^۲ و اینتلولکین^۶ در بیماران مبتلا به تالاسمی در مطالعه آن‌ها غیرقابل سنجش یا نزدیک به مقادیر طبیعی بود ولی آگلی و همکاران افزایش اینتلولکین^۶ را در بیماران خود مشاهده کردند^{(۳۰) و (۳۸)}. مقادیر TNF آلفا نیز در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور گاهی طبیعی و گاهی افزایش یافته گزارش شد^{(۳۰) و (۱۷)}.

لنفوسيت B: ساز و کار چنین تغییراتی در ایمنوگلوبولین‌ها با این فرضیه بیان می‌شود که اضافه‌بار آهن روی پوست منجر به تحیریک تولید IgA به عنوان آنتی‌ژن جلدی مخاطی می‌شود و تماس مکرر با آنتی‌ژن‌ها به علت تزریق مکرر خون و عفونت‌ها منجر به تحیریک تولید IgE، IgG و IgM می‌شود^{(۳۱)، (۴۰)}. هم‌چنین همان‌طور که در مطالعه ما بیان شد کاهش IgM در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور که از دیابت نیز رنج می‌برند ممکن است منجر به اختلال عملکرد سیستم ایمنی ناشی از دیابت شود. به نظر می‌رسد که مقادیر سرمی متغیر ایمنوگلوبولین‌ها در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور می‌تواند ناشی از گوناگونی مطالعات متنوع در جنبه‌هایی مانند گروه‌های سنی، نژاد، وضعیت

در بیماران مبتلا به تالاسمی اجزای متعددی از سیستم ایمنی را دربرمی‌گیرد. اضافه‌بار آهن علت اصلی بر هم خوردن توازن سیستم ایمنی در تالاسمی است. به نظر می‌رسد که طحال برداری عملکرد ایمنی را در بیماران مبتلا به تالاسمی تغییر می‌دهد. دیده شده است که سایر عوامل مانند تماس مکرر با آنتی‌ژن‌های بیگانه و استفاده از شلاتورهایی مانند دفرو-کسامین بر سیستم ایمنی اثر می‌گذارند. عوارض عفوونی، بخش مهمی از طیف علائم بالینی تالاسمی بنا را تشکیل می‌دهد. با این وجود مطالعات بیشتری نیاز است تا اتیولوژی، پاتوژن و اهمیت بالینی مکانیسم‌های ناشناخته و دخیل در این فرآیند را به روشنی توضیح دهد.

عملکرد مونوپسیت‌ها و ماکروفازها همراه است (۲۷، ۲۱ و ۱۱). همچنین گزارش‌هایی وجود دارد که افزایش سطح پروتئین واکنش‌گر C (C-Reactive Protein: CRP) در گردش در بیماران مبتلا به تالاسمی طحال برداری شده و نه در بیماران طحال برداری نشده را نشان می‌دهد (۳۹). تولید زیاد اینتلرلوکین ۶ و اینتلرلوکین ۸ ممکن است به اختلالاتی در متابولیسم آهن بیانجامد و این امر احتمالاً به علت تحریک بیش از حد ماکروفازها است (۴۲).

نتیجه‌گیری: نتایج مختلفی از نقایص ایمنی در بیماران مبتلا به تالاسمی گزارش شده است. ساز و کار این اختلالات هنوز به روشنی معلوم نیست. نقص ایمنی

References

- Edward J. Oncology and hematology: hemoglobinopathies.in: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional. 2008:635-43.
- Ghaffari J, Vahidshahi K, Kosaryan M, Parvinnejad N, Mahdavi M, Karami H. Nitroblue tetrazolium test in patients with beta-thalassemia major. Saudi Med J. 2008; 29:1601-5.
- Kennedy MA. A brief review of the basics of immunology: the innate and adaptive response. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2010;40(3):369-79.
- Speer CP, Gahr M, Schuff-Werner P, Schröter W. Immunologic evaluation of children with homozygous beta-thalassemia treated with desferrioxamine. Acta Haematol. 1990;83:76-81.
- Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. Lancet 1989; 2(8653):27-30.
- Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:445-50.
- Chern JP, Su S, Lin KH, Chang SH, Lu MY, Jou ST, et al. Survival, mortality, and complications in patients with beta-
- thalassemia major in northern Taiwan. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48(5):550-4.
- Ghaffari J, Vahidshahi K, Kosaryan M, Soltantoooyeh Z, Mohamadi M. Humeral immune system state in β thalassemia major. Med Glas Ljek Komore Zenicko-doboj kantona. 2011; 8(2): 192-6.
- Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections in thalassemia. Lancet Infect Dis. 2006;6:226-33.
- Wanachiwanawin W. Infections in E-beta thalassemia. Pediatr Hematol Oncol. 2000;22(6):581-7.
- Dwyer J, Wood C, McNamara J, Williams A, Andiman W, Rink L, et al. Abnormalities in the immune system of children with beta-thalassemia major. Clin Exp Immunol. 1987;68(3):621-9.
- Sen L, Goicoa MA, Nualart PJ, Ballart IJ, Palacios F, Diez RA, et al. Immunologic studies in thalassemia major. Medicina (B Aires). 1989;49(2):131-4.(Spanish)
- Ahluwalia J, Datta U, Marwaha RK, Sehgal S. Immune function in splenectomized thalassemic children. Indian J Pediatr. 2000;67(12):871-6.
- Dua D, Choudury M, Prakash K. Altered T and B Lymphocytes in multitransfused patients of thalassemia major. Indian pediatr. 1993; 30:893-6.
- Umiel T, Friedman E, Luria D, Cohen IJ, Kaplinsky H, Netzer L, et al. Impaired

- immune regulationin children and adolescent with hemophilia and thalassemia in Israel. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1984;6:371–8.
- 16.Pattanapanyasat K, Theptai C, Lamchiagdhas P, Lerdwana S, Tachavanich K, thanomsuk P,et al. Lymphocyte subsets and specific T-cell immune response in thalassemia. Cytometry.2000;42:11-7.
- 17.Moshtaghi-Kashanian GR, Gholamhosseini A, Hoseinimoghadam A, Rajabalian S. Splenectomy changes the pattern of cytokine production in beta-thalassemic patients. Cytokine. 2006;35:253-7.
- 18.Shfik M, Sherada H, Shaker Y, Afify M, Sobeh HA, Moustafa S. Serum levels of cytokines in poly-transfused patients with beta-thalassemia major: relationship to splenectomy. Journal of American Sciences. 2011;7(1):973-9.
- 19.Corry JM, Marshall WD, Guthrie LA. Deficient activity of the alternative pathway of complement in beta-thalassemia major. Am J Dis Child. 1981;135:529-31.
- 20.Kapadia A, De Sousa M, Markenson AL, Miller DR, Good RA, Gupta S. Lymphoid cell sets and serum immunoglobulins in patients with thalassemia intermedia relationship to serum iron and splenectomy. Brit J Haematol. 1980;45:405-16.
- 21.Quintiliani I, Mastromonaco A, Giuliani F, Buzzonetti A, Sisti P, Guglielmetti M, et al. Immune profile alterations in thalassemic patients. Boll Ist Sieroter Milan. 1983; 62(6):524-30.
- 22.Amin A, Jalali S, Amin R, Aale-Yasin S, Jamalian N, Karimi M. Evaluation of the serum levels of immunoglobulin and complement factors in β thalassemia major patients in southern Iran. IJI. 2005;2(4):220-5.
- 23.Kiani-Amin M, Daneshi MM, Ayazi P, Mohammadian SH, Rezaei N. Serum immunoglobulin levels in splenectomized and non-splenectomized patients with major beta- thalassemia. Iran J Pediatr. 2011;21(1):95-8.
- 24.Berkel AI, Barnett SL, Miller G, Jubeliler D, Bullard KW. IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections. J Okla State Med Assoc. 1989; 82:11-3.
- 25.Vergin C, Kutukculer N, Cetingul N, Nisli G, Caglayan S, Oztop S. Serum immunoglobulins, IgG subclasses, isoantibodies and complement -3 levels in patients with thalassemia major. Indian J Pediatr. 1997; 64: 215-9.
- 26.Mandalenaki-Lambrou K, Vrachnou E, Calogeropoulou C, Ladis V, Kattamis C. Immunological profile after splenectomy in children with beta-thalassemia. Acta Hematol. 1987; 78(4):243-8.
- 27.Matzner Y, Goldfarb A, Abrahamov A, Drexler R, Friedberg A, Rachmilewitz EA. Impaired neutrophil chemotaxis in patients with thalassemia major. Br J Haematol 1993;85(1):153-8.
- 28.Seitanidis B, Kremastinos D, Angelopoulos B. Complement levels in beta-thalassemia major. Lancet. 1973;7: 778-9.
- 29.Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. Curr Drug Metab. 2002;3:175-87.
- 30.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-thalassemia major:relationship to immune statue. Haematologica. 1994;79:406-12.
- 31.Gharagozloo M, Karimi M, Amirghofran Z. Double-faced cell-mediated immunity in β-thalassemia major: stimulated phenotype versus suppressed activity. Ann Hematol. 2009; 88: 21-7.
- 32.Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. Ann Clin Lab Sci. 2000; 30: 354-465.
- 33.Cantinicaux B, Janssens A, Boelaert JR, Lejeune M, Vermylen C, Kerrels V, et al. Ferritin-associated iron induces neutrophil dysfunction in hemosiderosis. J Lab Clin Med 1999;133:353-61.
- 34.Consolini R, Calleri A, Legitimo A, Massei F. immunological evaluation of patients with beta-thalassemia major. Acta Haematol. 2001;105:7-12.
35. Wolf HM, Eibl MM, Georgi E, Samstag A, Spatz M, Uranüs S, et al. Long-term decrease of CD4+CD45RA+ T cells and impaired primary immune response after post-traumatic splenectomy. Br J Haematol. 1999;107:55–68.
36. Hashimoto T, Mahour GH, Church JA, Lipsey AI. Plasma fibronectin levels after splenectomy and splenic autoimplantation in rats with and without dietary ascorbic acid supplementation. J Pediatr Surg. 1983; 18: 805–10.
- 37.Salsaa B, Zoumbos NC. A distinct pattern of cytokine production from blood mononuclear cells in multitransfused patients with beta-thalassemia. Clin Exp Immunol. 1997;107:589-92.
- 38.Aggeli C, Antoniades C, Cosma C, Chrysanthou C, Tousoulis D, Ladis V. Endothelial dysfunction and inflammatory

- process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Int J Cardiol.* 2005; 105:80-4.
39. Farmakis D, Giakoumis A, Polymeropoulos E, Aessopos A. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with β thalassemia. *Med Sci Monit.* 2003;9: 19-22.
40. Wanachiwanawin W, Siripanaphinyo U, Fucharoen S, Wasi P, Mawas F, Wiener E, et al. Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in beta zero-thalassaemia/HbE. *Br J Haematol.* 1993; 85: 363-9.
41. Taylor SC, Shacks SJ, Qu Z, Wiley P. Type 2 cytokine serum levels in healthy sickle cell disease patients. *J Natl Med Assoc.* 1997; 89: 753-7.
42. Ozturk O, Yaylim I, Aydin M, Yilmaz H, Agachan B, Demiralp E, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 and interleukin-8 in beta-thalassemia major. *Haematologia (Budap)* 2001;31(3):237-44.