

بررسی موارد مصرف ایمونوگلوبولین داخل وریدی و عوارض ناشی از آن در بابل طی سالهای ۸۳-۷۸

ایرج محمدزاده^{۱*}، احمد تمدنی^۱، سیدحسین عطارزاده^۲، افسانه ارزانی^۳

۱- استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- پزشک عمومی ۳- کارشناس ارشد پرستاری عضو هیأت علمی گروه پرستاری و مامایی
دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: ایمونوگلوبولین داخل وریدی برای درمان افرادی که قادر به تولید آنتی‌بادی نیستند و بیماریهای خود ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی ندرتاً همراه با واکنشهای نامطلوب می‌باشد که بیشتر تحت تاثیر سرعت تزریق می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین اندیکاسیون‌ها و عوارض ناشی از مصرف ایمونوگلوبولین داخل وریدی انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه توصیفی- تحلیلی بر روی ۲۶۵ بیمار بستری شده نیازمند تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی در بیمارستان اطفال امیرکلا از مهرماه ۷۸ لغایت خرداد ۱۳۸۳ انجام شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد و برای مقایسه عوارض دارو براساس سن و سرعت تزریق در دو جنس از تست t و chi-square و fisher exact استفاده گردید.

یافته ها: در این مطالعه ۲۶۵ بیمار با ۸۷۱ تزریق شرکت داشتند که ۱۳۱ نفر (۴۹/۴٪) مذکر و ۱۳۴ نفر (۵۰/۶٪) مونث بودند. ۲ بیمار (۰/۷٪) دچار آنمی همولیتیک اتوایمنیون، ۱ نفر (۰/۳٪) آتاکسی تالانژکتازی، ۹ بیمار (۳/۴٪) تشنج مقاوم به درمان، ۲ بیمار (۰/۷٪) سندرم گین‌باره، ۸۳ بیمار (۳۱/۳٪) پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنیون، ۴۶ بیمار (۱۷/۳٪) کاوازاکی، ۵۱ بیمار (۱۹/۲٪) نقص ایمنی، ۷۲ بیمار (۲۷/۱٪) نوزادان نارس بودند. در بین افراد مورد مطالعه ۱۷ تزریق (۱/۹۵٪) دچار عارضه شدند که در ۱۴ بیمار (۸۲/۵٪) خفیف، در ۲ بیمار (۱۱/۷٪) متوسط و در یک بیمار (۵/۸٪) شدید بوده است. ایجاد عوارض در دو جنس یکسان بود اما با سرعت تزریق ارتباط معنی دار داشت ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: شایعترین علت مصرف ایمونوگلوبولین داخل وریدی پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنیون است و ایجاد عوارضی که اکثراً خفیف بودند با سرعت تجویز دارو ارتباط داشتند.

واژه های کلیدی: ایمونوگلوبولین داخل وریدی، کاوازاکی، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنیون.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شماره ۲، فروردین - اردیبهشت ۱۳۸۵، صفحه ۳۵-۳۲

مقدمه

ایمونوگلوبولین داخل وریدی یکی از مطمئن ترین و بی خطرترین محصولات بیولوژیکی است که در درمان بسیاری از بیماریهای نقص ایمنی، عفونی، خونی، خود ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱). استفاده از ایمونوگلوبولین داخل وریدی از ۲۵ سال قبل شروع شده (۲) و موارد مصرف آن در حال افزایش است. در سالهای

اخیر ایمونوگلوبولین داخل وریدی در درمان اختلالات هماتولوژیک نظیر پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (۳)، کمبود خود ایمنی فاکتور هشت (۴)، آپلازی گلبول قرمز مرتبط با پاروویروس (۵)، نفروپاتی ایمونوگلوبولین A (۷)، گلوپولونفریت غشایی (۸)، لوپوس، آرتریت روماتوئید جوانان و گیلن باره (۲) مورد استفاده قرار گرفته

یافته ها

در این مطالعه ۲۶۵ بیمار بستری شده شامل ۸۷۱ تزریق، مورد بررسی قرار گرفت که ۱۳۱ نفر (۴۹/۴٪) مذکر و ۱۳۴ نفر (۵۰/۶٪) مونث بودند. افراد در گروه سنی ۲۰ روزه تا ۱۳ سال بودند که میانگین سنی افراد مورد مطالعه $4/26 \pm 0/3$ سال بود. وزن افراد بین ۱ تا ۶۵ کیلوگرم و با میانگین وزنی $14/23 \pm 0/72$ کیلوگرم بوده است. در بین افراد مورد مطالعه ۲ نفر (۰/۷٪) دچار آنمی همولیتیک اتوایمیون، ۱ نفر (۰/۳٪) دچار آتاکسی تالانژکتازی، ۹ نفر (۳/۴٪) مبتلا به تشنج مقاوم به درمان، ۲ نفر (۰/۷٪) مبتلا به سندرم گیلن باره، ۸۳ نفر (۳۱/۳٪) مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک، ۴۶ نفر (۷۱/۳٪) مبتلا به کالوازاکی، ۵۱ نفر (۱۹/۲٪) مبتلا به نقص ایمنی اولیه (شامل آگاما گلوبولینی وابسته به جنس و کمبود ایمنی متغیر شایع) و ثانویه، ۷۲ نفر (۲۷/۱٪) نوزاد نارس کانیدید دریافت ایمونوگلوبولین داخل وریدی بودند. در بین افراد مورد مطالعه ۱۷ (۱/۹۵٪) تزریق در ۱۷ بیمار دچار عارضه شدند که ۶ نفر (۳۵/۲٪) مذکر و ۱۱ نفر (۶۸/۸٪) مونث بودند. شدت عارضه در ۱۴ بیمار (۸۲/۵٪) خفیف، در ۲ بیمار (۱۱/۷٪) متوسط و در یک بیمار (۵/۸٪) شدید بوده است. میانگین سنی افراد مبتلا به عارضه و بدون عارضه به ترتیب $4/72 \pm 1/4$ و $4/09 \pm 0/3$ بود ($p=0/095$). دوز تزریق در ۴۶ بیمار (۱۷/۳٪) ۲۰۰۰ میلی گرم برحسب کیلوگرم و در ۲۱۹ بیمار (۸۲/۷٪) ۴۰۰ میلی گرم برحسب کیلوگرم بوده است. سرعت تزریق در ۱۶۶ بیمار (۶۲/۶٪)، ۰/۱۱ میلی لیتر بر حسب کیلوگرم بر دقیقه و در ۹۲ بیمار (۳۴/۷٪) ۰/۱۶ میلی لیتر برحسب کیلوگرم برحسب دقیقه و در ۷ بیمار (۲/۶٪) ۰/۲۶ میلی لیتر برحسب کیلوگرم برحسب دقیقه بوده است. در میان افراد مورد مطالعه ۱۴۸ نفر (۵۵/۸٪) ۵ بار تزریق، ۲ نفر (۰/۷٪) ۴ بار تزریق، ۲ نفر (۰/۷٪) ۳ بار تزریق، ۴ نفر (۱/۴٪) ۲ بار تزریق ۱۰۹ نفر (۴۱/۴٪) یک بار تزریق داشتند از ۱۷ موردی که دچار عارضه شدند ۲ بیمار (۱۱/۷٪) یک بار تزریق و ۱۵ بیمار (۸۸/۳٪) ۵ بار تزریق داشتند.

در بین افرادی که دچار عارضه شدند ۴ نفر (۲۳/۵٪) پس از تزریق اول، ۳ نفر (۱۷/۷٪) پس از تزریق دوم، ۵ نفر (۲۹/۴٪) پس از تزریق سوم و ۵ نفر (۲۹/۴٪) پس از تزریق چهارم دچار عارضه شدند. در بین افرادی که دچار عارضه شدند ۱۳ مورد (۷۶٪) مبتلا به

است. تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی در کمتر از ۵٪ با واکنشهای نامطلوب، همراه است (۴ و ۹) که به دو گروه عوارض جانبی کوتاه مدت و بلند مدت تقسیم می شوند. واکنش کوتاه مدت - به سه دسته خفیف، متوسط و شدید تقسیم بندی می شوند که شایعترین عوارض شامل عوارض کمردرد، سردرد، تهوع، استفراغ، تب و تنگی نفس - می باشد که در گروه عوارض کوتاه مدت خفیف قرار دارند (۲). واکنشهای نامطلوب بیشتر تحت تأثیر سرعت تزریق می باشد (۱ و ۱۰). این مطالعه با هدف تعیین موارد اندیکاسیون و ثبت عوارض ناشی از تزریق ایمونوگلوبولین در کودکان بستری شده در بیمارستان امیرکلا انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی - تحلیلی بصورت مقطعی بر روی کودکان بستری شده در بیمارستان کودکان امیرکلا از مهر ماه ۷۸ لغایت خرداد ۸۳ که نیازمند تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی بوده اند انجام شده است. پرونده تمام بیمارانی که در طی سالهای مذکور تحت درمان با ایمونوگلوبولین داخل وریدی قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس، دوز تزریق، سرعت تزریق، دفعات تزریق، موارد مصرف و عوارض آن استخراج گردید.

عوارض ایجاد شده در سه دسته خفیف (سردرد، تهوع، برافروختگی صورت، سرد شدن بدن، تب با درجات پایین، کمردرد)، متوسط (درد سینه، خس خس شدید، سیانوز خفیف و کهیر) و شدید (سردردهای شدید، اسپاسم شدید برونش، افت فشار خون و کلاپس) مورد بررسی قرار گرفت (۱۱). ایمونوگلوبولین های مورد استفاده در این بیماران شامل VENA (ساخت ایتالیا)، Sandoglobulin (ساخت آمریکا) و Nordimmune (ساخت نروژ) بود که دوز تزریق بر اساس نوع بیماری متفاوت بود که با سرعت ۰/۰۲ تا ۰/۰۱ سی سی به ازای هر کیلوگرم در دقیقه اول شروع می شد و بتدریج افزایش می یافت (۱۲).

اطلاعات بدست آمده پس از ورود به SPSS 10 توسط آزمونهای T- Test و chi-square و Fisher's exact مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمیون، ۲ مورد (۱۱/۱٪) مبتلا به نقص ایمنی اولیه و یک مورد کاوازاکی و یک مورد گیلن باره بودند.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه شایعترین علت تزریق ایمونوگلوبولین پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمیون (۳۱/۳٪) بوده است و پس از آن نوزاد نارس (۲۷/۱٪) و نقص ایمنی اولیه (۱۹/۲٪) در رتبه های بعدی قرار داشتند که می تواند دلیل بر شیوع بیماری های خونی از جمله پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمیون در منطقه ما باشد.

در مطالعه ما ۱۷ تزریق (۱/۹۵٪) دچار عارضه شدند که در این میان تعداد افراد مذکر کمتر از افراد مونث بود که رابطه معنی داری بین جنسیت و ایجاد عارضه وجود نداشت. در مطالعه ای که توسط Burks بروی ۶۳۸ مورد تزریق ایمونوگلوبولین در ۴۳ بیمار انجام داد در ۲/۵٪ موارد همراه با عارضه بود (۵). در مطالعه انجام شده توسط Bjokander بدنال ۱۰۴۰ تزریق ایمونوگلوبولین ۴۹ تزریق (۴/۷٪) دچار عارضه شدند (۱۳). در مطالعه Bernnan نیز درصد عوارض جانبی ایمونوگلوبولین داخل وریدی در افراد زیر ۱۰ سال ۰/۷٪ و ۱۰ تا ۱۷ سال ۰/۸٪ بود (۱۴) که با نتایج حاصله در مطالعه ما همخوانی دارد. در حالی که Aghamohammadi و همکاران واکنش جانبی را در ۱۲/۵٪ از کودکان ایرانی مبتلا به نقص ایمنی که دریافت کرده بودند، مشاهده نمودند (۱۵) و در مطالعه Alwahdaneh و همکاران در اردن نیز واکنش جانبی در ۱۴/۵٪ از موارد انفوزیون داخل وریدی ایمونوگلوبولین دیده شد (۱۶). در مطالعه حاضر اکثر واکنش ها (۸۲/۵٪) خفیف شامل تب، لرز، سردرد و تهوع بوده است که با مطالعه انجام شده توسط Sherer و

همکاران، که عمده واکنش ها شامل سر درد، تب و لرز و درد پشت بوده است (۱۷) و همچنین مطالعه انجام شده توسط Bjokander که عمده واکنش ها از نوع حاد و خفیف شامل سردرد، فلاشینگ و تهوع بوده است (۱۳) مطابقت دارد. دکتر Stangel و همکارانش در ۸۴ بیمار با ۳۴۱ تزریق واکنش خفیف را در (۳۰٪) و واکنش شدید را (۰/۹٪) گزارش نمودند (۱۸).

واکنش های خفیف معمولاً بدنال وجود عفونت (۱) و یا تزریق سریع ایمونوگلوبولین می باشد (۱۹). در این مطالعه ۷ بیمار (۴۱٪) دچار عارضه، سرعت تزریق اولیه بالا داشتند که رابطه آماری معنی داری بین سرعت تزریق و عارضه وجود داشت ($p < 0.05$). همچنین در مطالعه حاضر افراد در طی دوره درمانی، بین ۱ تا ۵ دوز ایمونوگلوبولین دریافت کردند که بیشترین عارضه در تزریق سوم و چهارم مشاهده شده است و هیچکدام از بیماران پس از دوز پنجم دچار عارضه نشدند.

نتایج این مطالعه نشان داد که واکنش های ایجاد شده در انفوزیون داخل وریدی ایمونوگلوبولین خفیف و کم می باشد. همچنین شایعترین علت مصرف ایمونوگلوبولین داخل وریدی پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمیون بوده است. عوارض در اکثر موارد خفیف بوده و در اثر تزریق سریع ایجاد می شود.

تقدیر و تشکر

از پرسنل محترم بخش کودکان امیرکلا، پرسنل مدارک پزشکی بخاطر همکاری در انجام این مطالعه قدردانی می شود. همچنین از آقای دکتر رضا علیزاده بخاطر تجزیه و تحلیل آماری قدردانی می نمایند.

References

1. Conlert ME, Richard E. Immuno deficiency disorders general consider in: stiehm immunologic disorders general consideration in: stiehm immunologic disorders in infants and children, 4th ed, Philadelphia, Saunders Co 1996; pp: 202-39.
2. Pordeus V, Tostes A, Mesquita CT, Mady C, Mesquita TE. Acute renal failure after intravenous use of immunoglobulin to treat myocarditis. Arq Bras Cardiol 2005; 84 (2): 167-90.
3. Rodeghiero F, Schiavotto C, Castaman G, Vespagnani M, Ruggeri M, Dini E. A follow-up of 49 adult patients with

idiopathic thrombocytopenic purpura treated with high dose immunoglobulin and anti-D immunoglobulin. *Haematologica* 1992; 77: 248-52.

4. Ahsan N. Intravenous immunoglobulin induced- nephropathy: a complication of IVIG therapy. *J Nephrol* 1998; 11(3): 157-61.

5. Torok TL. Parvovirus B19 and human disease. *Adv Int Med* 1992; 37: 431-55.

6. Ahsan N, Holman MJ, Gocke CD, Yang HC. Pure red cell aplasia due to parvo virus B19 infection in solid organ transplantation. *Clin Transplantation* 1997; 11: 265-70.

7. Rostoker G, Desvaux Belghiti D, Pilatte Y, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and hench-schonlein purpura. *Ann Int Med* 1994; 120: 476-84.

8. Palla R, Cirami C, Panichi AM, Parrini M, Grazi G. Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol* 1991; 35: 98-104.

9. Emmi L, Chiarini F. The role of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders. *Neurol Sci* 2002;23 (Suppl 1): 81-8.

10. Burks AS, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reaction following gamaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 560-4.

11. Brennan VM, Salome Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 247.

12. Stiehm R. Immunologic disorders in infants and children, 5th ed, Saunders 2002; pp: 335.

13. Bjorkander J, Wadsworth C, Hanson LA. 1040 prophylactic in fusion with and unmodified intravenous immunoglobulin product causing few side effect in patient's with deficiency syndromes. *Infection* 1985; 13(3): 102-10.

14. Brennan VM, Cochrane S, Fletcher C, Hendy D, Powell P. Surveillance of adverse reactions in patients self-infusing intravenous immunoglobulin at home. *J Clin Immunol* 1995; 15(2): 116-9.

15. 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.

16. Al Wahadneh AM, Khriesat IA, Kuda EH. Adverse reactions of intravenous immunoglobulin. *Saudi Med J* 2000; 21(10): 953-6.

17. Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, Rauova L, Fabrizzi F, Shoenfeld Y. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases. *Pharmacology* 2001; 62(3): 133-7.

18. Stangel M, Kiefer R, Pette M, et al. Side effect of intravenous disorders- a prospective study. *J Neural* 2003; 250 (4): 818-21.

19. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf* 1993; 9(4): 254-62.