

نقش اینترلوکین-۱۸ و پذیرنده اینترلوکین-۲ در بیماری حاد پیوند علیه میزبان پس از پیوند مغز استخوان

دکتر مسعود ایروانی (استادیار)*، دکتر مزگان شایگان (استادیار)**، دکتر غلامرضا بابائی (دانشیار)***، دکتر علی طالبیان (متخصص)****،
دکتر اردشیر قوام زاده (استاد)*، دکتر بابک بهار (استادیار)*، دکتر مهناز آقائی پور (استادیار)*****
* متخصص هماتولوژی، انکولوژی، مرکز تحقیقات هماتولوژی-انکولوژی و پیوند مغز استخوان - بیمارستان دکترشریعتی
** سازمان انتقال خون ایران - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران، بخش ایمونولوژی
*** PhD آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، بخش آمار حیاتی
**** متخصص کلینیکال و آناتومیکل پاتولوژی، معاونت فنی و کنترل کیفی سازمان انتقال خون ایران
***** متخصص کلینیکال و آناتومیکل پاتولوژی، مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران، بخش آزمایشگاه ایمونولوژی

چکیده

مقدمه: بیماری حاد پیوند علیه میزبان (acute Graft-Versus-Host Disease) (aGVHD) یکی از عوارض اصلی پس از پیوند مغز استخوان (Bone Marrow Transplantations) (BMT) است که پیش بینی وقوع آن مشکل می‌باشد. تصور میشود سایتوکائینهای آزاد شده از لنفوسیت‌های TH1 نقش اساسی در آن ایفا میکنند. توانائی پیش بینی وقوع این عارضه بسیار ارزشمند است. با اندازه‌گیری دوره‌ای مقادیر سرمی گیرنده اینترلوکین-۲ (IL-2R) و اینترلوکین-۱۸ (IL-18) پس از پیوند آلوژن مغز استخوان تلاش نمودیم رابطه آنها را با aGVHD و بعنوان شاخص مفیدی برای پیشگویی آن تعیین نمائیم.
مواد و روشها: غلظت سرمی IL-2R و IL-18 با استفاده از روش ELISA در ۲۱۹ نمونه بدست آمده از ۳۹ بیمار (مبتلا به بدخیمی‌های خونی، قبل و بعد از BMT) و ۲۸ فرد سالم بعنوان کنترل تعیین شدند. همه بیماران پیوند را از خواهر یا برادر خود دریافت نموده بودند.

یافته‌ها: نتایج ما نشان دادند که ۲۵ بیمار به aGVHD مبتلا شده و غلظت سرمی IL-2R و IL-18 در نمونه‌های قبل از پیوند در آنها در مقایسه با بیماران فاقد این عارضه aGVHD و گروه کنترل افزایش یافته و بین غلظت سرمی IL-2R و IL-18 در نمونه‌های قبل از پیوند در بیماران aGVHD- و گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نمی‌شود. غلظت سرمی IL-18 در گروه aGVHD+ طی روزهای ۳-۲۴ پس از پیوند بصورت معناداری نسبت به قبل از پیوند افزایش یافت و بر اساس شدت aGVHD (GVHD 0 - GVHD III) نیز متفاوت بود. در اکثر بیماران aGVHD+ (۶۰٪) غلظت‌های سرمی IL-2R و IL-18 در روز دهم پس از پیوند به حداکثر مقدار خود رسید و افزایش غلظت آن دو بر ظهور علائم aGVHD (با میانگین ۱۵ روز پس از پیوند) پیشی گرفته است. غلظت سرمی IL-18 در روز دهم رابطه معناداری بر حسب شدت aGVHD دارد (با افزایش شدت عارضه غلظت آن نیز افزایش می‌یابد). غلظت سرمی IL-18 در بیمارانی که تحت درمان با فلودارابین و بوسولفان بودند نسبت به بیماران تحت درمان با سیکلوفسفامید و بوسولفان کمتر می‌باشد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: این نتایج نشان دادند که IL-18 نقش مهمی در گسترش aGVHD پس از پیوند مغز استخوان ایفا میکند و مقدار آن ممکن است یکی از شاخص‌ها برای aGVHD و منعکس کننده شدت آن باشد همچنین این یافته‌ها مطرح میکنند IL-18 در بیماری زائی این عارضه موثر بوده و اندازه‌گیری مقادیر سرمی آن میتواند معیار مناسبی در پیش بینی aGVHD باشد.

I (2R) طی فعالیت ایمنی چون GVHD افزایش می‌یابد (۹) و غلظت آن با شدت aGVHD مرتبط شناخته شده است (۱۱،۱۲). از آنجا که aGVHD بیماری با واسطه لنفوسیت‌های T میباشد و IL-18 نیز احتمالاً در پاسخ‌های Th1 ضروری می‌نماید (۱) و با توجه به گزارشات متعدد در مورد افزایش غلظت سرمی IL-2R، IL-18 طی aGVHD پس از BMT (۱، ۹، ۱۱) و ارتباط با شدت عوارض حاصله و مطرح شدن ارزش پیشگویی کنندگی آنها، به بررسی این عوامل در بیماران تحت BMT و ارتباط با شدت aGVHD و افزایش غلظت آنها تا فاصله بروز علائم بیماری پرداختیم.

مواد و روش‌ها

از دی ماه ۱۳۸۱ تا تیر ماه ۱۳۸۲، تعداد ۴۱ بیمار که تحت پیوند مغز استخوان آلورژنیک قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. این مطالعه از نوع توصیفی و نمونه‌گیری آن تصادفی است. خون محیطی فاقد ماده ضد انعقاد برای هر بیمار حتی الامکان در ۶ نوبت (قبل از پیوند و هفتگی در روزهای ۳، ۱۰، ۱۷، ۲۴ و ۳۰ پس از پیوند) با سرنگ استریل گرفته و پس از انتقال سریع نمونه‌ها و جداسازی سرم تا زمان انجام آزمایش‌ها در 4°C -۷۰ ذخیره شدند. ۲ بیمار بعلت عدم انتقال همه نمونه‌های مربوطه به آزمایشگاه از مطالعه حذف شدند و غلظت سرمی IL-2R، IL-18 بر روی ۲۱۹ نمونه ارسالی از ۳۹ بیمار در محدوده سنی ۴۸-۳ سال، شامل ۱۸ (۴۶٪) فرد مونث و ۲۱ (۵۳٪) فرد مذکر و ۲۸ فرد سالم بعنوان گروه کنترل در محدوده سنی ۳-۵۲ سال شامل ۱۴ (۵۰٪) فرد مونث و ۱۴ (۵۰٪) فرد مذکر تعیین گردیدند. برای تعیین غلظت سرمی IL-2R از کیت h - Interleukin - 2 - Receptor ELISA (Roche) و IL-18 (از کیت human IL-18 ELISA محصول Bender MedSystem - اتریش) استفاده شده است. جهت بررسی آماری اطلاعات جمع‌آوری شده، غلظت سایتوکاین‌ها در هر گروه در روزهای مختلف از آزمون Paired T-Test

مقدمه

بیماری حاد پیوند علیه میزبان (aGVHD) acute Graft-Versus-Host Disease پس از پیوند مغز استخوان (BMT)، Bone Marrow Transplantations عارضه بالقوه کشنده‌ای است که روده، کبد و پوست را درگیر نموده و توسط لنفوسیت‌های T بافت پیوندی پس از آنکه توسط IL-12 مترشح از سلولهای عرضه کننده آنتی ژن به سمت سلولهای T (نوع ۱) گرایش یافتند ایجاد می‌گردد. سلولهای T (نوع ۱) شامل: سلولهای Th1 (CD4+) و سلولهای Tc1 (CD8+) هستند که تولید اینترفرون گاما (γ -IFN) و اینترلوکین ۴ (IL-4) می‌نمایند (۱). IL-18 و IL-12 نیز از سایتوکاینهای Th1 می‌باشند (۲). سلولهای T (نوع ۲) شامل: سلولهای Th2 (CD4+) و سلولهای Tc2 (CD8+) می‌شوند که تولید اینترلوکین‌های ۴، ۵، ۱۰، ۱۳، ۱۷، ۲۰، ۲۲، ۲۴، ۲۶، ۲۸، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶، ۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۵۲، ۵۳، ۵۴، ۵۵، ۵۶، ۵۷، ۵۸، ۵۹، ۶۰، ۶۱، ۶۲، ۶۳، ۶۴، ۶۵، ۶۶، ۶۷، ۶۸، ۶۹، ۷۰، ۷۱، ۷۲، ۷۳، ۷۴، ۷۵، ۷۶، ۷۷، ۷۸، ۷۹، ۸۰، ۸۱، ۸۲، ۸۳، ۸۴، ۸۵، ۸۶، ۸۷، ۸۸، ۸۹، ۹۰، ۹۱، ۹۲، ۹۳، ۹۴، ۹۵، ۹۶، ۹۷، ۹۸، ۹۹، ۱۰۰، ۱۰۱، ۱۰۲، ۱۰۳، ۱۰۴، ۱۰۵، ۱۰۶، ۱۰۷، ۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۱، ۱۱۲، ۱۱۳، ۱۱۴، ۱۱۵، ۱۱۶، ۱۱۷، ۱۱۸، ۱۱۹، ۱۲۰، ۱۲۱، ۱۲۲، ۱۲۳، ۱۲۴، ۱۲۵، ۱۲۶، ۱۲۷، ۱۲۸، ۱۲۹، ۱۳۰، ۱۳۱، ۱۳۲، ۱۳۳، ۱۳۴، ۱۳۵، ۱۳۶، ۱۳۷، ۱۳۸، ۱۳۹، ۱۴۰، ۱۴۱، ۱۴۲، ۱۴۳، ۱۴۴، ۱۴۵، ۱۴۶، ۱۴۷، ۱۴۸، ۱۴۹، ۱۵۰، ۱۵۱، ۱۵۲، ۱۵۳، ۱۵۴، ۱۵۵، ۱۵۶، ۱۵۷، ۱۵۸، ۱۵۹، ۱۶۰، ۱۶۱، ۱۶۲، ۱۶۳، ۱۶۴، ۱۶۵، ۱۶۶، ۱۶۷، ۱۶۸، ۱۶۹، ۱۷۰، ۱۷۱، ۱۷۲، ۱۷۳، ۱۷۴، ۱۷۵، ۱۷۶، ۱۷۷، ۱۷۸، ۱۷۹، ۱۸۰، ۱۸۱، ۱۸۲، ۱۸۳، ۱۸۴، ۱۸۵، ۱۸۶، ۱۸۷، ۱۸۸، ۱۸۹، ۱۹۰، ۱۹۱، ۱۹۲، ۱۹۳، ۱۹۴، ۱۹۵، ۱۹۶، ۱۹۷، ۱۹۸، ۱۹۹، ۲۰۰، ۲۰۱، ۲۰۲، ۲۰۳، ۲۰۴، ۲۰۵، ۲۰۶، ۲۰۷، ۲۰۸، ۲۰۹، ۲۱۰، ۲۱۱، ۲۱۲، ۲۱۳، ۲۱۴، ۲۱۵، ۲۱۶، ۲۱۷، ۲۱۸، ۲۱۹، ۲۲۰، ۲۲۱، ۲۲۲، ۲۲۳، ۲۲۴، ۲۲۵، ۲۲۶، ۲۲۷، ۲۲۸، ۲۲۹، ۲۳۰، ۲۳۱، ۲۳۲، ۲۳۳، ۲۳۴، ۲۳۵، ۲۳۶، ۲۳۷، ۲۳۸، ۲۳۹، ۲۴۰، ۲۴۱، ۲۴۲، ۲۴۳، ۲۴۴، ۲۴۵، ۲۴۶، ۲۴۷، ۲۴۸، ۲۴۹، ۲۵۰، ۲۵۱، ۲۵۲، ۲۵۳، ۲۵۴، ۲۵۵، ۲۵۶، ۲۵۷، ۲۵۸، ۲۵۹، ۲۶۰، ۲۶۱، ۲۶۲، ۲۶۳، ۲۶۴، ۲۶۵، ۲۶۶، ۲۶۷، ۲۶۸، ۲۶۹، ۲۷۰، ۲۷۱، ۲۷۲، ۲۷۳، ۲۷۴، ۲۷۵، ۲۷۶، ۲۷۷، ۲۷۸، ۲۷۹، ۲۸۰، ۲۸۱، ۲۸۲، ۲۸۳، ۲۸۴، ۲۸۵، ۲۸۶، ۲۸۷، ۲۸۸، ۲۸۹، ۲۹۰، ۲۹۱، ۲۹۲، ۲۹۳، ۲۹۴، ۲۹۵، ۲۹۶، ۲۹۷، ۲۹۸، ۲۹۹، ۳۰۰، ۳۰۱، ۳۰۲، ۳۰۳، ۳۰۴، ۳۰۵، ۳۰۶، ۳۰۷، ۳۰۸، ۳۰۹، ۳۱۰، ۳۱۱، ۳۱۲، ۳۱۳، ۳۱۴، ۳۱۵، ۳۱۶، ۳۱۷، ۳۱۸، ۳۱۹، ۳۲۰، ۳۲۱، ۳۲۲، ۳۲۳، ۳۲۴، ۳۲۵، ۳۲۶، ۳۲۷، ۳۲۸، ۳۲۹، ۳۳۰، ۳۳۱، ۳۳۲، ۳۳۳، ۳۳۴، ۳۳۵، ۳۳۶، ۳۳۷، ۳۳۸، ۳۳۹، ۳۴۰، ۳۴۱، ۳۴۲، ۳۴۳، ۳۴۴، ۳۴۵، ۳۴۶، ۳۴۷، ۳۴۸، ۳۴۹، ۳۵۰، ۳۵۱، ۳۵۲، ۳۵۳، ۳۵۴، ۳۵۵، ۳۵۶، ۳۵۷، ۳۵۸، ۳۵۹، ۳۶۰، ۳۶۱، ۳۶۲، ۳۶۳، ۳۶۴، ۳۶۵، ۳۶۶، ۳۶۷، ۳۶۸، ۳۶۹، ۳۷۰، ۳۷۱، ۳۷۲، ۳۷۳، ۳۷۴، ۳۷۵، ۳۷۶، ۳۷۷، ۳۷۸، ۳۷۹، ۳۸۰، ۳۸۱، ۳۸۲، ۳۸۳، ۳۸۴، ۳۸۵، ۳۸۶، ۳۸۷، ۳۸۸، ۳۸۹، ۳۹۰، ۳۹۱، ۳۹۲، ۳۹۳، ۳۹۴، ۳۹۵، ۳۹۶، ۳۹۷، ۳۹۸، ۳۹۹، ۴۰۰، ۴۰۱، ۴۰۲، ۴۰۳، ۴۰۴، ۴۰۵، ۴۰۶، ۴۰۷، ۴۰۸، ۴۰۹، ۴۱۰، ۴۱۱، ۴۱۲، ۴۱۳، ۴۱۴، ۴۱۵، ۴۱۶، ۴۱۷، ۴۱۸، ۴۱۹، ۴۲۰، ۴۲۱، ۴۲۲، ۴۲۳، ۴۲۴، ۴۲۵، ۴۲۶، ۴۲۷، ۴۲۸، ۴۲۹، ۴۳۰، ۴۳۱، ۴۳۲، ۴۳۳، ۴۳۴، ۴۳۵، ۴۳۶، ۴۳۷، ۴۳۸، ۴۳۹، ۴۴۰، ۴۴۱، ۴۴۲، ۴۴۳، ۴۴۴، ۴۴۵، ۴۴۶، ۴۴۷، ۴۴۸، ۴۴۹، ۴۵۰، ۴۵۱، ۴۵۲، ۴۵۳، ۴۵۴، ۴۵۵، ۴۵۶، ۴۵۷، ۴۵۸، ۴۵۹، ۴۶۰، ۴۶۱، ۴۶۲، ۴۶۳، ۴۶۴، ۴۶۵، ۴۶۶، ۴۶۷، ۴۶۸، ۴۶۹، ۴۷۰، ۴۷۱، ۴۷۲، ۴۷۳، ۴۷۴، ۴۷۵، ۴۷۶، ۴۷۷، ۴۷۸، ۴۷۹، ۴۸۰، ۴۸۱، ۴۸۲، ۴۸۳، ۴۸۴، ۴۸۵، ۴۸۶، ۴۸۷، ۴۸۸، ۴۸۹، ۴۹۰، ۴۹۱، ۴۹۲، ۴۹۳، ۴۹۴، ۴۹۵، ۴۹۶، ۴۹۷، ۴۹۸، ۴۹۹، ۵۰۰، ۵۰۱، ۵۰۲، ۵۰۳، ۵۰۴، ۵۰۵، ۵۰۶، ۵۰۷، ۵۰۸، ۵۰۹، ۵۱۰، ۵۱۱، ۵۱۲، ۵۱۳، ۵۱۴، ۵۱۵، ۵۱۶، ۵۱۷، ۵۱۸، ۵۱۹، ۵۲۰، ۵۲۱، ۵۲۲، ۵۲۳، ۵۲۴، ۵۲۵، ۵۲۶، ۵۲۷، ۵۲۸، ۵۲۹، ۵۳۰، ۵۳۱، ۵۳۲، ۵۳۳، ۵۳۴، ۵۳۵، ۵۳۶، ۵۳۷، ۵۳۸، ۵۳۹، ۵۴۰، ۵۴۱، ۵۴۲، ۵۴۳، ۵۴۴، ۵۴۵، ۵۴۶، ۵۴۷، ۵۴۸، ۵۴۹، ۵۵۰، ۵۵۱، ۵۵۲، ۵۵۳، ۵۵۴، ۵۵۵، ۵۵۶، ۵۵۷، ۵۵۸، ۵۵۹، ۵۶۰، ۵۶۱، ۵۶۲، ۵۶۳، ۵۶۴، ۵۶۵، ۵۶۶، ۵۶۷، ۵۶۸، ۵۶۹، ۵۷۰، ۵۷۱، ۵۷۲، ۵۷۳، ۵۷۴، ۵۷۵، ۵۷۶، ۵۷۷، ۵۷۸، ۵۷۹، ۵۸۰، ۵۸۱، ۵۸۲، ۵۸۳، ۵۸۴، ۵۸۵، ۵۸۶، ۵۸۷، ۵۸۸، ۵۸۹، ۵۹۰، ۵۹۱، ۵۹۲، ۵۹۳، ۵۹۴، ۵۹۵، ۵۹۶، ۵۹۷، ۵۹۸، ۵۹۹، ۶۰۰، ۶۰۱، ۶۰۲، ۶۰۳، ۶۰۴، ۶۰۵، ۶۰۶، ۶۰۷، ۶۰۸، ۶۰۹، ۶۱۰، ۶۱۱، ۶۱۲، ۶۱۳، ۶۱۴، ۶۱۵، ۶۱۶، ۶۱۷، ۶۱۸، ۶۱۹، ۶۲۰، ۶۲۱، ۶۲۲، ۶۲۳، ۶۲۴، ۶۲۵، ۶۲۶، ۶۲۷، ۶۲۸، ۶۲۹، ۶۳۰، ۶۳۱، ۶۳۲، ۶۳۳، ۶۳۴، ۶۳۵، ۶۳۶، ۶۳۷، ۶۳۸، ۶۳۹، ۶۴۰، ۶۴۱، ۶۴۲، ۶۴۳، ۶۴۴، ۶۴۵، ۶۴۶، ۶۴۷، ۶۴۸، ۶۴۹، ۶۵۰، ۶۵۱، ۶۵۲، ۶۵۳، ۶۵۴، ۶۵۵، ۶۵۶، ۶۵۷، ۶۵۸، ۶۵۹، ۶۶۰، ۶۶۱، ۶۶۲، ۶۶۳، ۶۶۴، ۶۶۵، ۶۶۶، ۶۶۷، ۶۶۸، ۶۶۹، ۶۷۰، ۶۷۱، ۶۷۲، ۶۷۳، ۶۷۴، ۶۷۵، ۶۷۶، ۶۷۷، ۶۷۸، ۶۷۹، ۶۸۰، ۶۸۱، ۶۸۲، ۶۸۳، ۶۸۴، ۶۸۵، ۶۸۶، ۶۸۷، ۶۸۸، ۶۸۹، ۶۹۰، ۶۹۱، ۶۹۲، ۶۹۳، ۶۹۴، ۶۹۵، ۶۹۶، ۶۹۷، ۶۹۸، ۶۹۹، ۷۰۰، ۷۰۱، ۷۰۲، ۷۰۳، ۷۰۴، ۷۰۵، ۷۰۶، ۷۰۷، ۷۰۸، ۷۰۹، ۷۱۰، ۷۱۱، ۷۱۲، ۷۱۳، ۷۱۴، ۷۱۵، ۷۱۶، ۷۱۷، ۷۱۸، ۷۱۹، ۷۲۰، ۷۲۱، ۷۲۲، ۷۲۳، ۷۲۴، ۷۲۵، ۷۲۶، ۷۲۷، ۷۲۸، ۷۲۹، ۷۳۰، ۷۳۱، ۷۳۲، ۷۳۳، ۷۳۴، ۷۳۵، ۷۳۶، ۷۳۷، ۷۳۸، ۷۳۹، ۷۴۰، ۷۴۱، ۷۴۲، ۷۴۳، ۷۴۴، ۷۴۵، ۷۴۶، ۷۴۷، ۷۴۸، ۷۴۹، ۷۵۰، ۷۵۱، ۷۵۲، ۷۵۳، ۷۵۴، ۷۵۵، ۷۵۶، ۷۵۷، ۷۵۸، ۷۵۹، ۷۶۰، ۷۶۱، ۷۶۲، ۷۶۳، ۷۶۴، ۷۶۵، ۷۶۶، ۷۶۷، ۷۶۸، ۷۶۹، ۷۷۰، ۷۷۱، ۷۷۲، ۷۷۳، ۷۷۴، ۷۷۵، ۷۷۶، ۷۷۷، ۷۷۸، ۷۷۹، ۷۸۰، ۷۸۱، ۷۸۲، ۷۸۳، ۷۸۴، ۷۸۵، ۷۸۶، ۷۸۷، ۷۸۸، ۷۸۹، ۷۹۰، ۷۹۱، ۷۹۲، ۷۹۳، ۷۹۴، ۷۹۵، ۷۹۶، ۷۹۷، ۷۹۸، ۷۹۹، ۸۰۰، ۸۰۱، ۸۰۲، ۸۰۳، ۸۰۴، ۸۰۵، ۸۰۶، ۸۰۷، ۸۰۸، ۸۰۹، ۸۱۰، ۸۱۱، ۸۱۲، ۸۱۳، ۸۱۴، ۸۱۵، ۸۱۶، ۸۱۷، ۸۱۸، ۸۱۹، ۸۲۰، ۸۲۱، ۸۲۲، ۸۲۳، ۸۲۴، ۸۲۵، ۸۲۶، ۸۲۷، ۸۲۸، ۸۲۹، ۸۳۰، ۸۳۱، ۸۳۲، ۸۳۳، ۸۳۴، ۸۳۵، ۸۳۶، ۸۳۷، ۸۳۸، ۸۳۹، ۸۴۰، ۸۴۱، ۸۴۲، ۸۴۳، ۸۴۴، ۸۴۵، ۸۴۶، ۸۴۷، ۸۴۸، ۸۴۹، ۸۵۰، ۸۵۱، ۸۵۲، ۸۵۳، ۸۵۴، ۸۵۵، ۸۵۶، ۸۵۷، ۸۵۸، ۸۵۹، ۸۶۰، ۸۶۱، ۸۶۲، ۸۶۳، ۸۶۴، ۸۶۵، ۸۶۶، ۸۶۷، ۸۶۸، ۸۶۹، ۸۷۰، ۸۷۱، ۸۷۲، ۸۷۳، ۸۷۴، ۸۷۵، ۸۷۶، ۸۷۷، ۸۷۸، ۸۷۹، ۸۸۰، ۸۸۱، ۸۸۲، ۸۸۳، ۸۸۴، ۸۸۵، ۸۸۶، ۸۸۷، ۸۸۸، ۸۸۹، ۸۹۰، ۸۹۱، ۸۹۲، ۸۹۳، ۸۹۴، ۸۹۵، ۸۹۶، ۸۹۷، ۸۹۸، ۸۹۹، ۹۰۰، ۹۰۱، ۹۰۲، ۹۰۳، ۹۰۴، ۹۰۵، ۹۰۶، ۹۰۷، ۹۰۸، ۹۰۹، ۹۱۰، ۹۱۱، ۹۱۲، ۹۱۳، ۹۱۴، ۹۱۵، ۹۱۶، ۹۱۷، ۹۱۸، ۹۱۹، ۹۲۰، ۹۲۱، ۹۲۲، ۹۲۳، ۹۲۴، ۹۲۵، ۹۲۶، ۹۲۷، ۹۲۸، ۹۲۹، ۹۳۰، ۹۳۱، ۹۳۲، ۹۳۳، ۹۳۴، ۹۳۵، ۹۳۶، ۹۳۷، ۹۳۸، ۹۳۹، ۹۴۰، ۹۴۱، ۹۴۲، ۹۴۳، ۹۴۴، ۹۴۵، ۹۴۶، ۹۴۷، ۹۴۸، ۹۴۹، ۹۵۰، ۹۵۱، ۹۵۲، ۹۵۳، ۹۵۴، ۹۵۵، ۹۵۶، ۹۵۷، ۹۵۸، ۹۵۹، ۹۶۰، ۹۶۱، ۹۶۲، ۹۶۳، ۹۶۴، ۹۶۵، ۹۶۶، ۹۶۷، ۹۶۸، ۹۶۹، ۹۷۰، ۹۷۱، ۹۷۲، ۹۷۳، ۹۷۴، ۹۷۵، ۹۷۶، ۹۷۷، ۹۷۸، ۹۷۹، ۹۸۰، ۹۸۱، ۹۸۲، ۹۸۳، ۹۸۴، ۹۸۵، ۹۸۶، ۹۸۷، ۹۸۸، ۹۸۹، ۹۹۰، ۹۹۱، ۹۹۲، ۹۹۳، ۹۹۴، ۹۹۵، ۹۹۶، ۹۹۷، ۹۹۸، ۹۹۹، ۱۰۰۰، ۱۰۰۱، ۱۰۰۲، ۱۰۰۳، ۱۰۰۴، ۱۰۰۵، ۱۰۰۶، ۱۰۰۷، ۱۰۰۸، ۱۰۰۹، ۱۰۱۰، ۱۰۱۱، ۱۰۱۲، ۱۰۱۳، ۱۰۱۴، ۱۰۱۵، ۱۰۱۶، ۱۰۱۷، ۱۰۱۸، ۱۰۱۹، ۱۰۲۰، ۱۰۲۱، ۱۰۲۲، ۱۰۲۳، ۱۰۲۴، ۱۰۲۵، ۱۰۲۶، ۱۰۲۷، ۱۰۲۸، ۱۰۲۹، ۱۰۳۰، ۱۰۳۱، ۱۰۳۲، ۱۰۳۳، ۱۰۳۴، ۱۰۳۵، ۱۰۳۶، ۱۰۳۷، ۱۰۳۸، ۱۰۳۹، ۱۰۴۰، ۱۰۴۱، ۱۰۴۲، ۱۰۴۳، ۱۰۴۴، ۱۰۴۵، ۱۰۴۶، ۱۰۴۷، ۱۰۴۸، ۱۰۴۹، ۱۰۵۰، ۱۰۵۱، ۱۰۵۲، ۱۰۵۳، ۱۰۵۴، ۱۰۵۵، ۱۰۵۶، ۱۰۵۷، ۱۰۵۸، ۱۰۵۹، ۱۰۶۰، ۱۰۶۱، ۱۰۶۲، ۱۰۶۳، ۱۰۶۴، ۱۰۶۵، ۱۰۶۶، ۱۰۶۷، ۱۰۶۸، ۱۰۶۹، ۱۰۷۰، ۱۰۷۱، ۱۰۷۲، ۱۰۷۳، ۱۰۷۴، ۱۰۷۵، ۱۰۷۶، ۱۰۷۷، ۱۰۷۸، ۱۰۷۹، ۱۰۸۰، ۱۰۸۱، ۱۰۸۲، ۱۰۸۳، ۱۰۸۴، ۱۰۸۵، ۱۰۸۶، ۱۰۸۷، ۱۰۸۸، ۱۰۸۹، ۱۰۹۰، ۱۰۹۱، ۱۰۹۲، ۱۰۹۳، ۱۰۹۴، ۱۰۹۵، ۱۰۹۶، ۱۰۹۷، ۱۰۹۸، ۱۰۹۹، ۱۱۰۰، ۱۱۰۱، ۱۱۰۲، ۱۱۰۳، ۱۱۰۴، ۱۱۰۵، ۱۱۰۶، ۱۱۰۷، ۱۱۰۸، ۱۱۰۹، ۱۱۱۰، ۱۱۱۱، ۱۱۱۲، ۱۱۱۳، ۱۱۱۴، ۱۱۱۵، ۱۱۱۶، ۱۱۱۷، ۱۱۱۸، ۱۱۱۹، ۱۱۲۰، ۱۱۲۱، ۱۱۲۲، ۱۱۲۳، ۱۱۲۴، ۱۱۲۵، ۱۱۲۶، ۱۱۲۷، ۱۱۲۸، ۱۱۲۹، ۱۱۳۰، ۱۱۳۱، ۱۱۳۲، ۱۱۳۳، ۱۱۳۴، ۱۱۳۵، ۱۱۳۶، ۱۱۳۷، ۱۱۳۸، ۱۱۳۹، ۱۱۴۰، ۱۱۴۱، ۱۱۴۲، ۱۱۴۳، ۱۱۴۴، ۱۱۴۵، ۱۱۴۶، ۱۱۴۷، ۱۱۴۸، ۱۱۴۹، ۱۱۵۰، ۱۱۵۱، ۱۱۵۲، ۱۱۵۳، ۱۱۵۴، ۱۱۵۵، ۱۱۵۶، ۱۱۵۷، ۱۱۵۸، ۱۱۵۹، ۱۱۶۰، ۱۱۶۱، ۱۱۶۲، ۱۱۶۳، ۱۱۶۴، ۱۱۶۵، ۱۱۶۶، ۱۱۶۷، ۱۱۶۸، ۱۱۶۹، ۱۱۷۰، ۱۱۷۱، ۱۱۷۲، ۱۱۷۳، ۱۱۷۴، ۱۱۷۵، ۱۱۷۶، ۱۱۷۷، ۱۱۷۸، ۱۱۷۹، ۱۱۸۰، ۱۱۸۱، ۱۱۸۲، ۱۱۸۳، ۱۱۸۴، ۱۱۸۵، ۱۱۸۶، ۱۱۸۷، ۱۱۸۸، ۱۱۸۹، ۱۱۹۰، ۱۱۹۱، ۱۱۹۲، ۱۱۹۳، ۱۱۹۴، ۱۱۹۵، ۱۱۹۶، ۱۱۹۷، ۱۱۹۸، ۱۱۹۹، ۱۲۰۰، ۱۲۰۱، ۱۲۰۲، ۱۲۰۳، ۱۲۰۴، ۱۲۰۵، ۱۲۰۶، ۱۲۰۷، ۱۲۰۸، ۱۲۰۹، ۱۲۱۰، ۱۲۱۱، ۱۲۱۲، ۱۲۱۳، ۱۲۱۴، ۱۲۱۵، ۱۲۱۶، ۱۲۱۷، ۱۲۱۸، ۱۲۱۹، ۱۲۲۰، ۱۲۲۱، ۱۲۲۲، ۱۲۲۳، ۱۲۲۴، ۱۲۲۵، ۱۲۲۶، ۱۲۲۷، ۱۲۲۸، ۱۲۲۹، ۱۲۳۰، ۱۲۳۱، ۱۲۳۲، ۱۲۳۳، ۱۲۳۴، ۱۲۳۵، ۱۲۳۶، ۱۲۳۷، ۱۲۳۸، ۱۲۳۹، ۱۲۴۰، ۱۲۴۱، ۱۲۴۲، ۱۲۴۳، ۱۲۴۴، ۱۲۴۵، ۱۲۴۶، ۱۲۴۷، ۱۲۴۸، ۱۲۴۹، ۱۲۵۰، ۱۲۵۱، ۱۲۵۲، ۱۲۵۳، ۱۲۵۴، ۱۲۵۵، ۱۲۵۶، ۱۲۵۷، ۱۲۵۸، ۱۲۵۹، ۱۲۶۰، ۱۲۶۱، ۱۲۶۲، ۱۲۶۳، ۱۲۶۴، ۱۲۶۵، ۱۲۶۶، ۱۲۶۷، ۱۲۶۸، ۱۲۶۹، ۱۲۷۰، ۱۲۷۱، ۱۲۷۲، ۱۲۷۳، ۱۲۷۴، ۱۲۷۵، ۱۲۷۶، ۱۲۷۷، ۱۲۷۸، ۱۲۷۹، ۱۲۸۰، ۱۲۸۱، ۱۲۸۲، ۱۲۸۳، ۱۲۸۴، ۱۲۸۵، ۱۲۸۶، ۱۲۸۷، ۱۲۸۸، ۱۲۸۹، ۱۲۹۰، ۱۲۹۱، ۱۲۹۲، ۱۲۹۳، ۱۲۹۴، ۱۲۹۵، ۱۲۹۶، ۱۲۹۷، ۱۲۹۸، ۱۲۹۹، ۱۳۰۰، ۱۳۰۱، ۱۳۰۲، ۱۳۰۳، ۱۳۰۴، ۱۳۰۵، ۱۳۰۶، ۱۳۰۷، ۱۳۰۸، ۱۳۰۹، ۱۳۱۰، ۱۳۱۱، ۱۳۱۲، ۱۳۱۳، ۱۳۱۴، ۱۳۱۵، ۱۳۱۶، ۱۳۱۷، ۱۳۱۸، ۱۳۱۹، ۱۳۲۰، ۱۳۲۱، ۱۳۲۲، ۱۳۲۳، ۱۳۲۴، ۱۳۲۵، ۱۳۲۶، ۱۳۲۷، ۱۳۲۸، ۱۳۲۹، ۱۳۳۰، ۱۳۳۱، ۱۳۳۲، ۱۳۳۳، ۱۳۳۴، ۱۳۳۵، ۱۳۳۶، ۱۳۳۷، ۱۳۳۸، ۱۳۳۹، ۱۳۴۰، ۱۳۴۱، ۱۳۴۲، ۱۳۴۳، ۱۳۴۴، ۱۳۴۵، ۱۳۴۶، ۱۳۴۷، ۱۳۴۸، ۱۳۴۹، ۱۳۵۰، ۱

Grading (شدت GVHD) تفاوت معناداری دارد ($P < 0/05$) و در گروه بیماران GVHD-III a بیشتر است (در گروه بیماران مبتلا به GVHD-IV a بعلت حضور فقط یک مورد فراوانی قادر به آنالیز آماری نشدیم) و میانگین غلظت سرمی آن در روز ۱۰ + با شدت GVHD a ($P = 0/047$ $r = 0/41$) همبستگی معنی داری را نشان می دهد.

جدول ۱ - اطلاعات مربوط به کل بیماران

ویژگی	کل افراد	افراد مونث	افراد مذکر
تعداد	۳۹ (۱۰۰٪)	۱۸	۲۱
محدوده سنی (سال)	۳ - ۴۸	۴ - ۴۲	۳ - ۴۸
مبتلا به ALL	۷	۳	۴
مبتلا به AML	۱۰	۵	۵
مبتلا به CML	۸	۴	۴
مبتلا به تالاسمی مازور	۱۱	۵	۶
مبتلا به آنمی آپلاستیک	۱	-	۱
مبتلا به استئوپتروزیس و MDS	۲	-	۲
عدم وقوع GVHD a پس از پیوند	۱۴	۶	۸
وقوع GVHD a Grade-0	۲	-	۲
وقوع GVHD-I a	۴	۱	۳
وقوع GVHD-II a	۱۰	۵	۵
وقوع GVHD-III a	۸	۶	۲
وقوع GVHD-IV a	۱	-	۱
وقوع Skin-GVHD	۵	۲	۳
وقوع GI-GVHD	۴	۳	۱
وقوع Skin + GI GVHD	۱	-	۱
LIVER			
وقوع GI + Skin GVHD	۱۵	۶	۹
وقوع CMVD	۱۱	۴	۷
تحت درمان با فلودارابین + بوسولفان	۱۱	۵	۶
تحت درمان با بوسولفان + سیکلوفسفامید	۲۷	۱۳	۱۴
تحت درمان با اندوکسان + ALG	۱	-	۱

در بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس متعدد و برای بررسی ارتباطات از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شده است.

یافته‌ها

اطلاعات مربوط به سن، جنس، بیماری‌های زمینه‌ای، وقوع aGVHD و رژیم دارویی در جدول شماره ۱ خلاصه شده اند. نتایج این مطالعه نشان دادند که:

- بین سن و جنس افراد گروه کنترل و بیماران اختلافی مشاهده نمی‌شود (با $P = 0/05$)

- میانگین غلظت IL-18 و IL-2R بر حسب سن و جنس (در هر دو گروه) و بیماری زمینه‌ای در گروه بیماران اختلاف معنی داری نشان نمی‌دهد (با $P = 0/05$) و با این عوامل رابطه‌ای ندارد.

- میانگین غلظت سرمی IL-18 در گروه کنترل ($34/41 \pm 47/9$ pg/ml) با کل بیماران، قبل از پیوند، ($82/2 \pm 129/2$ pg/ml) تفاوت معناداری دارد ($P = 0/001$)

- میانگین غلظت سرمی IL-2R در گروه کنترل ($64/85 \pm 25/2$ U/ml) با کل بیماران، قبل از پیوند، ($94/9 \pm 55/9$ U/ml) تفاوت معناداری دارد ($P = 0/002$)

- میانگین غلظت سرمی IL-18 در گروه کنترل با گروه بیماران aGVHD⁻، قبل از پیوند ($37/94$ pg/ml) تفاوت معناداری ندارد اما با گروه بیماران aGVHD⁺ ($112/73$ pg/ml) دارای اختلاف معنی دار می‌باشند. ($P = 0/05$)

- میانگین غلظت سرمی IL-2R، در گروه کنترل با گروه بیماران aGVHD⁻ قبل از پیوند (77 U/ml) تفاوت معناداری ندارد اما با گروه بیماران aGVHD⁺ ($105/34$ U/ml) دارای اختلاف معنی دار می‌باشند ($P = 0/05$)

- میانگین غلظت سرمی IL-18 در روزهای مختلف پس از پیوند در گروه بیماران aGVHD⁻ با گروه بیماران aGVHD⁺ (جدول ۲ و شکل ۱) دارای اختلاف معنی دار می‌باشند ($P < 0/05$) و در بیماران aGVHD⁺ بیشتر می‌باشد.

- میانگین غلظت سرمی IL-18 در روزهای ۳ تا ۲۴ پس از پیوند در گروه بیماران aGVHD⁺ بر حسب GVHD

- بین سن ($r = -0/25$ و $P = 0/14$) و جنس اهدا کنندگان و گیرندگان پیوند در این مطالعه با شدت aGVHD رابطه‌ای مشاهده نشد.

- غلظت IL-18 در ۲ تن از بیماران گروه aGVHD که بعداً به cGVHD نیز مبتلا شدند، نسبت به سایر افراد این گروه غلظت بیشتری را نشان داد (در محدوده $402/5$ Pg/ml - 102).

- میانگینهای غلظت IL-18 قبل از پیوند در افراد تحت درمان با فلوئورابین - بوسولفان ($69/2$ Pg/ml) و افراد تحت درمان با بوسولفان - سیکلوفسفامید ($94/43$ Pg/ml) با $P = 0/013$ با یکدیگر دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند.

در برخی مطالعات انجام شده بعلت محدوده وسیع تغییرات غلظت IL-2R از مقایسه Peak غلظتی قبل و بعد از پیوند استفاده شده است، علیرغم اینکه در این مطالعه تغییرات وسیع غلظت IL-2R مشاهده نشد، از این اندکس استفاده گردید اما تغییرات و ارتباطات بدست آمده معنادار نبودند.

جدول ۲- غلظت سرمی IL-18 (pg/ml) و IL-2R (U/ml)

در گروه کنترل و بیماران (قبل از پیوند)

گروه	بیماران	گروه کنترل
aGVHD ⁻	aGVHD ⁺	گروه کنترل
n= 14	n= 25	n= 28
میانگین غلظت سرمی IL-18	37/92	112/63
حداکثر- حداقل	0-402/5	0-171/9
میانگین غلظت سرمی IL-2R	77	64/85
حداکثر- حداقل	30-554/5	41-445/6
		32/2

- از افراد تحت درمان با فلوئورابین + بوسولفان ۷ مورد aGVHD⁻ ($63/13$ ٪) و ۴ مورد aGVHD⁺ ($37/37$ ٪) اما از افراد تحت درمان با بوسولفان + اندوکسان (سیکلوفسفامید) ۷ مورد aGVHD⁻ ($25/9$ ٪) و ۲۰ مورد aGVHD⁺ ($74/1$ ٪) می‌باشند.

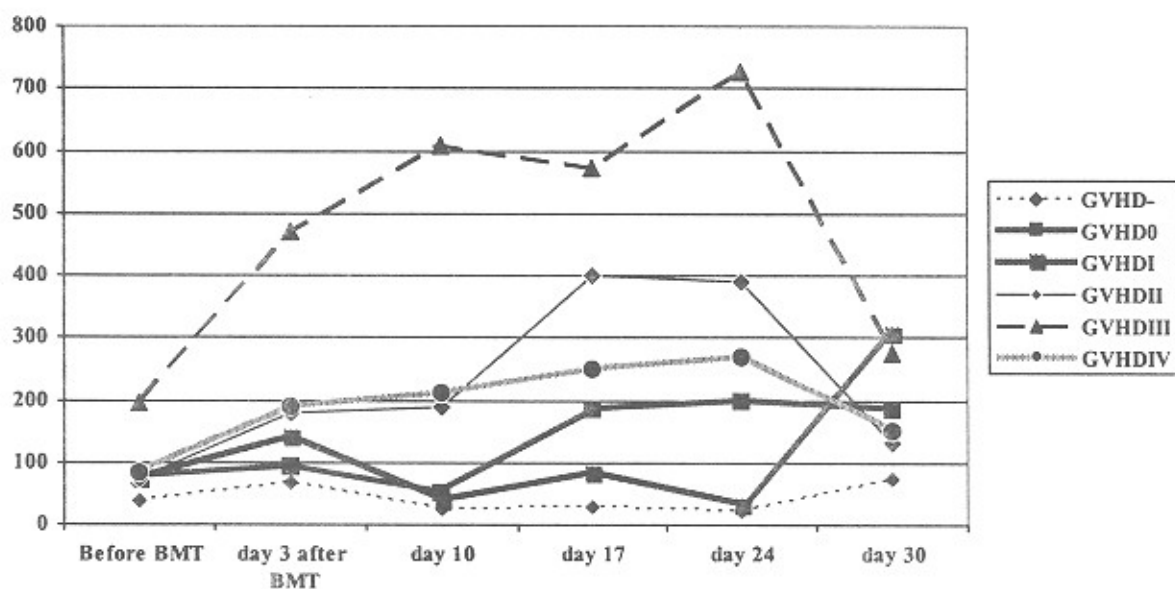
- فقط ۲ تن از بیماران گروه - aGVHD، بعداً به cGVHD مبتلا شدند.

- غلظت سرمی IL-2R در روزهای مختلف پس از پیوند (شکل ۲) در بیماران با GVHD Grading (شدت aGVHD) رابطه معناداری ندارد ($P = 0/117$)، ولی با روز شروع علائم aGVHD ارتباط معنی‌داری را نشان می‌دهد ($r = 0/72$ ، $P = 0/002$).

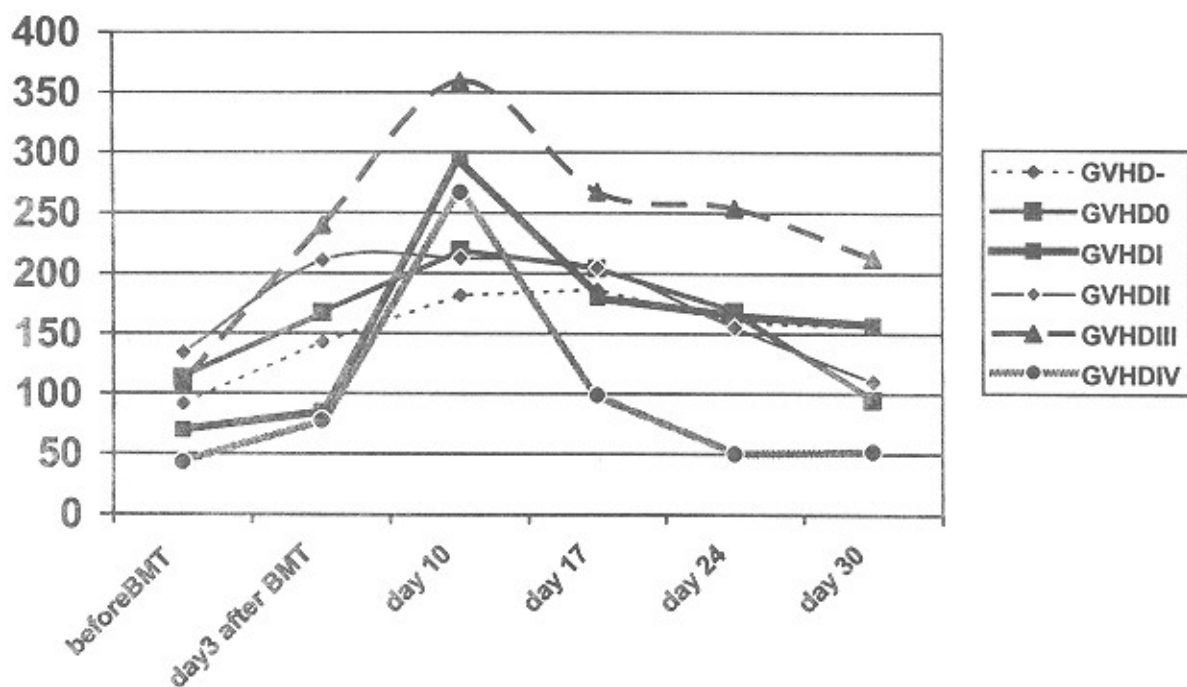
- غلظت سرمی IL-2R در ۱۷ نفر از ۲۵ فرد مبتلا به aGVHD (68 ٪) و غلظت IL-18 در ۱۳ نفر (52 ٪) قبل از بروز علائم aGVHD در آنها افزایش نشان می‌دهند و مدتی پس از بروز علائم aGVHD و با پیشرفت درمان غلظت IL-2R در ۱۳ نفر (52 ٪) و غلظت IL-18 در ۱۱ نفر (44 ٪) مجدداً کاهش یافته‌اند.

- میانگین بروز علائم GVHD، ۱۵ روز پس از پیوند می‌باشد. غلظت سرمی IL-2R در ۹ نفر از گروه aGVHD- ($64/3$ ٪) و در ۱۵ نفر از گروه aGVHD+ (60 ٪) در روز دهم به حداکثر (Peak) میزان خود می‌رسد. اما تعیین روز خاص برای به حداکثر (Peak) رسیدن غلظت IL-18 آسان نمی‌باشد. طی روز سوم پس از پیوند در ۹ نفر (36 ٪)، طی روز دهم در ۶ نفر (24 ٪)، طی روز هفدهم در ۸ نفر ($45/44$ ٪)، طی روز بیست و چهارم در ۴ نفر (16 ٪) و طی روز سی‌ام در ۳ نفر (12 ٪) از ۲۵ فرد گروه aGVHD+ به حداکثر می‌رسد. به عبارتی می‌توان مطرح کرد مقادیر IL-18 و IL-2R در ۶۰٪ موارد قبل از روز دهم در گروه aGVHD+ به حداکثر می‌رسند.

- میانگین غلظت IL-18 و IL-2R با روزهای شروع جایگزینی (engraftment) نوتروفیلی و پلاکت‌هادر ارتباط نمی‌باشند.



شکل ۱- میانگین غلظت سرمی (pg/ml IL-18) قبل از پیوند و در روزهای مختلف پس از پیوند بر حسب GVHD Grading



شکل ۲- میانگین غلظت سرمی (U/ml IL-2R) قبل از پیوند و در روزهای مختلف پس از پیوند بر حسب GVHD Grading

بحث

(۹) نشان دادند که افزایش غلظت IL-2R در ۱۶ نفر از ۱۹ فرد مبتلا به aGVHD (۸۲/۴٪) نسبت به شروع علائم پیشی می‌گیرد که در این مطالعه مشخص گردید افزایش غلظت IL-2R در ۶۸٪ موارد (در روز دهم پس از پیوند) بر شروع علائم aGVHD (در روز پانزدهم پس از پیوند) پیشی می‌گیرد.

Kubayashi و همکاران نیز کاهش غلظت IL-2R پس از شروع علائم را مطرح کردند. در مطالعه حاضر نیز کاهش غلظت این دو عامل در برخی از بیماران GVHD+ با پیشرفت درمان مشاهده گردید، آنها این امر را به وضعیت بیماری (Statue Disease) نسبت دادند (۱۴). که احتمالاً با کاهش عوارض و شدت عوارض غلظت این دو عامل کاهش یافته است.

نتایج مطالعه حاضر که بیانگر تفاوت غلظتهای IL-18 و IL-2R قبل از پیوند در دو گروه بیماران aGVHD⁻ و aGVHD⁺ و به حداکثر رسیدن آنها در ۶۰٪ موارد قبل از بروز علائم و عوارض aGVHD بوده، همانند سایر مطالعات انجام شده موید دخالت این دو عامل در پاتوژنز این عارضه بوده و با توجه به افزایش غلظت IL-18 بر حسب GVHD grading که مشابه نتیجه Fujuhara (۱) است، این عامل احتمالاً میتواند به عنوان Prognosis Factor برای aGVHD مطرح شود.

پیشنهاد می‌گردد مطالعه کاملتری از طریق بررسی ژن‌های این دو عامل نیز صورت پذیرد.

تشکر و قدردانی

هزینه‌های این تحقیق توسط مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغزاستخوان، بیمارستان دکتر شریعتی و مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران تامین شده است.

بدینوسیله نویسندگان این مقاله از سرکار خانمها فروغ اعظم طرابادی، سیمیندخت بهیر پناه، اشرف السادات موسوی، سهیلا خلیلووند و زهرا شهریاری و زهرا یکتا بخاطر همکاری در این طرح تشکرات خود را ابراز میدارند.

نتایج این مطالعه نشان دادند غلظت اینترلوکین ۱۸ (IL-18) و پذیرنده محلول اینترلوکین ۲ (sIL-2R) در بیماران تحت پیوند مغز استخوان که به بیماری حاد پیوند علیه میزبان (aGVHD) مبتلا شدند، قبل از پیوند نیز نسبت به گروه کنترل و بیماران تحت پیوند مغز استخوان فاقد این عارضه، بیشتر میباشند و در اکثر افراد مبتلا به این عارضه در روز دهم پس از پیوند به حداکثر میزان خود رسیده‌اند و غلظت اینترلوکین ۱۸ با شدت این عارضه ارتباط دارد. این ازدیاد غلظت احتمالاً بیانگر افزایش فعالیت لنفوسیت‌های TH1 در این گروه می‌باشد.

aGVHD عارضه‌ای است که در آن لنفوسیت‌های TH1 فعالیت بارزتری دارند (۱). پاتوفیزیولوژی aGVHD در برگیرنده آبشار سایتوکائینهای التهابی TH1 (۱۲) و پاسخ لنفوسیت‌های T دهنده علیه آلوآنتی‌ژنهای میزبان است (۹). فعال شدن لنفوسیت‌ها دارای ویژگی‌هایی می‌باشد از جمله مطرح شده IL2Ra از سطح لنفوسیت‌های فعال آزاد میگردد (۱۰،۱۳) تولید IL-18 نیز که سایتوکائینی التهابی با قدرت تحریک شدید لنفوسیت‌های TH1 و القاکننده فعالیت سلولهای Tc می‌باشد (۱۴) افزایش می‌یابد. گزارشات متعدد نیز بیانگر افزایش ترشح این عوامل طی وقوع aGVHD پس از BMT میباشند (۱۲، ۱۴، ۱۵).

بالا بودن غلظت IL-18 در افراد aGVHD⁺ نسبت به aGVHD⁻ مشابه نتایج حاصله توسط Ju و همکاران (۷) می‌باشد، آنان گزارش کردند که غلظت این سایتوکائین با شدت aGVHD نیز مربوط است. Nakamura و همکاران (۱۱) در مطالعه خود مقادیر IL-18، IL-2R، و IFN- γ را در سرم ۱۸ بیمار تحت BMT آلونژیک بررسی نموده و گزارش کردند که فقط مقدار IL-2R با شدت GVHD در ارتباط است. در حالیکه مطالعه حاضر نشان داد که مقدار IL-2R با شدت GVHD مرتبط نمی‌باشد. Foley و همکاران