



انجمن خون و سرطان کودکان ایران
Iranian Pediatric Hematology Oncology Society



آلوایمیونیزاسیون در تالاسمی

دکتر غلامرضا باهوش

فوق تخصص هماتولوژی انکولوژی کودکان

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

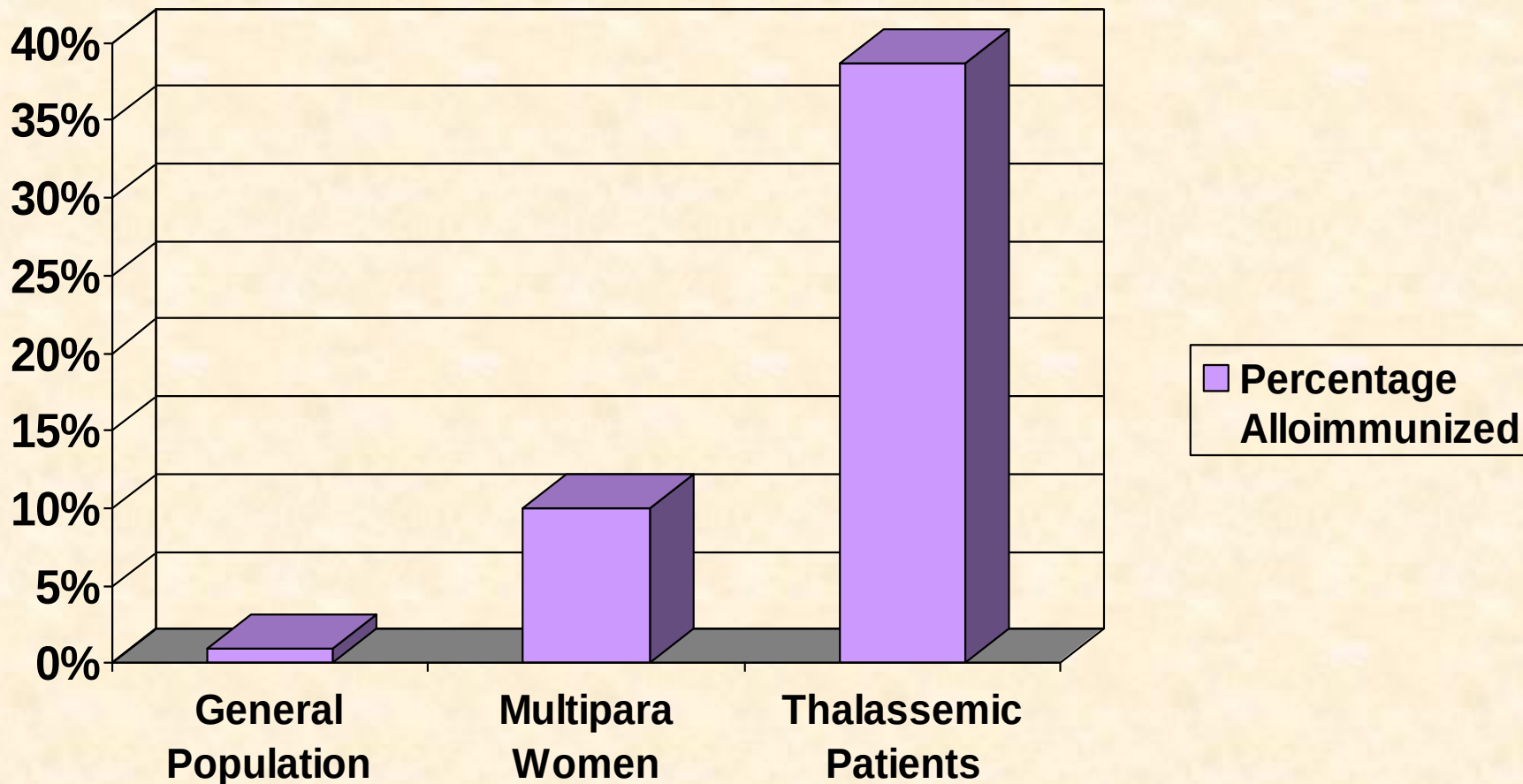
بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر (ع)

پاتوفیزیولوژی

- آلوایمیونیزاسیون یعنی تولید آنتی بادی علیه آنتی ژن هایی که در سطح گلبول قرمز بیمار وجود ندارد و از خارج به واسطه تزریق خون وارد بدن بیمار می شود
- در کراس مچ برای تزریق خون، فقط گروه های ABO و Rh(D) کنترل می شود
- در بیمارانی که به طور مداوم روی تزریق خون هستند ممکن است بر علیه سایر آنتی ژن های گلبول قرمز نیز آنتی بادی ساخته شود

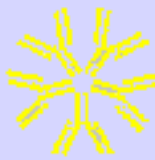
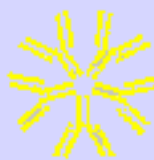
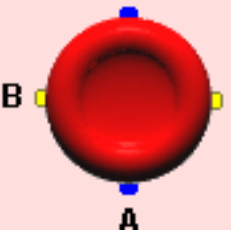
- In patients with thalassemia alloimmunized after repeated transfusions,
 - an increase in memory B lymphocytes (CD19+, CD38+) has been observed in comparison with non-alloimmunized patients,
 - suggesting an important alteration of the immune system induced by erythrocyte antigens
 - the early stages of alloimmunization, the CD4/CD8 ratio is increased; and as the humoral immune response is established and immune exhaustion continues, this value decreases

آلوایمیونیزاسیون ؛ شیوع





گروه‌های خونی اصلی

Isoagglutinins		Anti-B  	Anti- A  	Anti-B  Anti- A  
Erythrocytes with surface antigens				
Blood groups	AB	A	B	O

آنتی ژنهای گروه Rh

5 main antigens:

1. *D* = 85%
2. *C* = 70%
3. *E* = 30%
4. *c* = 80%
5. *e* = 98%
6. *(d)*

Alleles:

1. *C* , *c*
2. *E* , *e*
3. *D* , *(d)*



Rh آنتی ژنهای گروه

	Symbol	%
cde/cde	rr	15
CDe/cde	R1r	32
CDe/CDe	R1R1	17
cDE/cde	R2r	13
CDe/cDE	R1R2	14

گروههای فرعی

● زیر گروههای:

● Kell (K , k)

● kidd (Jka ,Jkb)

● Duffy (Fya, Fyb)

دارای خاصیت آنتی ژنسیتی بالایی هستند و لذا قابلیت
تحریک سیستم ایمنی را دارند

● بیماران تالاسمی اینترمدیا در ریسک بالاتری از بروز
آلوایمیونیزاسیون قرار دارند .

main risk factors for RBC alloimmunisation

- age,
- female gender,
- splenectomy,
- RBC units received/duration of blood
transfusion/transfusion frequency.

Decreasing risk of alloantibody

- increased antigen matching for Rh and Kell
- (most frequent antibodies identified in patients with TDT; 78%)
- and the use of leucoreduced RBC

آلوایمیونیزاسیون ؛ علایم بالینی

- ✱ بیماران اغلب در زمان تزریق خون **علائمی ندارند** (تب ؛ راش ؛ علایم آلرژیک) ؛
- ✱ اغلب از سه تا ده روز پس از تزریق خون بروز می نماید
- ✱ علائم : زردی و افت هموگلوبین زودتر از زمان مورد انتظار ،
- ✱ بیمار با شکایت کاهش فاصله تزریق خون و افزایش نیاز به خون و افت غیر مترقبه هموگلوبین مراجعه می کند
- ✱ عامل ناسازگاری گروه های فرعی خون است

آلوایمیونیزاسیون ؛ تشخیص افتراقی

با تزریق یک واحد خون میزان هموگلوبین حدود ۱/۵ تا ۲ gr/dl افزایش میابد و ۱ gr/dl در هفته کاهش هموگلوبین داریم.

اگر کاهش هموگلوبین بیشتر باشد و یا بدنبال تزریق خون افزایش هموگلوبین کمتر از حد انتظار باشد ، احتمال دارد:

با افزایش قد و وزن نیاز به خون افزایش یافته است.

بزرگی طحال ؛ عفونت

احتمال واکنش های خونی به زیر گروه های فرعی خون

آلوایمیونیزاسیون بررسی برای تشخیص افتراقی

- * معاینه ، کنترل قد و وزن ، معاینه شکم و بررسی سایز طحال
- * کنترل تاریخهای تزریق خون؛ میزان هموگلوبین و حجم خون تزریقی در پرونده بیماران
- * آزمایش غربالگری آنتی بادی
- * در واکنش همولیتیک تأخیری؛ سایز طحال بزرگ نیست و افزایش در قد و وزن رخ نداده است

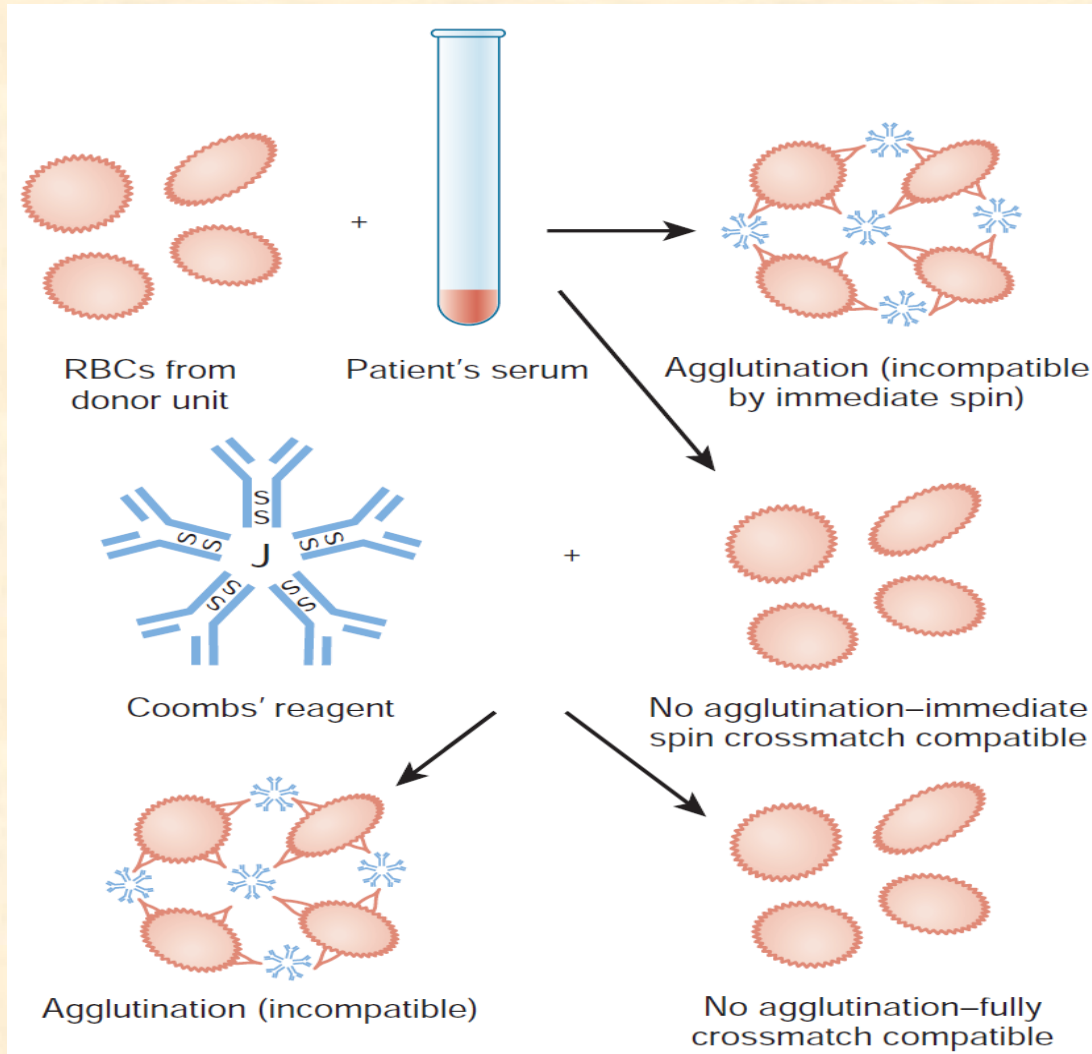
آلوایمیونیزاسیون بررسی برای تشخیص افتراقی

- * در تزریق خون در تست های سازگاری (کراس مچ) فقط گروه های اصلی خون (ABO & Rh,D) کنترل می شود و زیر گروه های فرعی خون کنترل نمی شود و این در تزریق خون مزمن باعث میشود که بیماران به مرور علیه این آنتی ژن ها آنتی بادی بسازند و در تزریق خون سبب بروز مشکل شود (آلو آنتی بادی یا Alloimmunization)
- * آزمایش غربالگری آنتی بادی (Screening Antibody) برای تشخیص این آنتی بادی های غیر طبیعی انجام می شود

بررسی های آزمایشگاهی

- افزایش LDH
- افزایش بیلی روبین توتال و غیر مستقیم
- وجود بیلی روبین در ادرار
- تست غربالگری آنتی بادی یا همان کومبس غیر مستقیم (برای تشخیص وجود آلو آنتی بادی در سرم بیمار است)
- کومبس مستقیم (برای تعیین وجود اتو آنتی بادی)
- تست Antibody Identification که در واقع تست تکمیلی غربالگری آنتی بادی است

Compatibility procedures

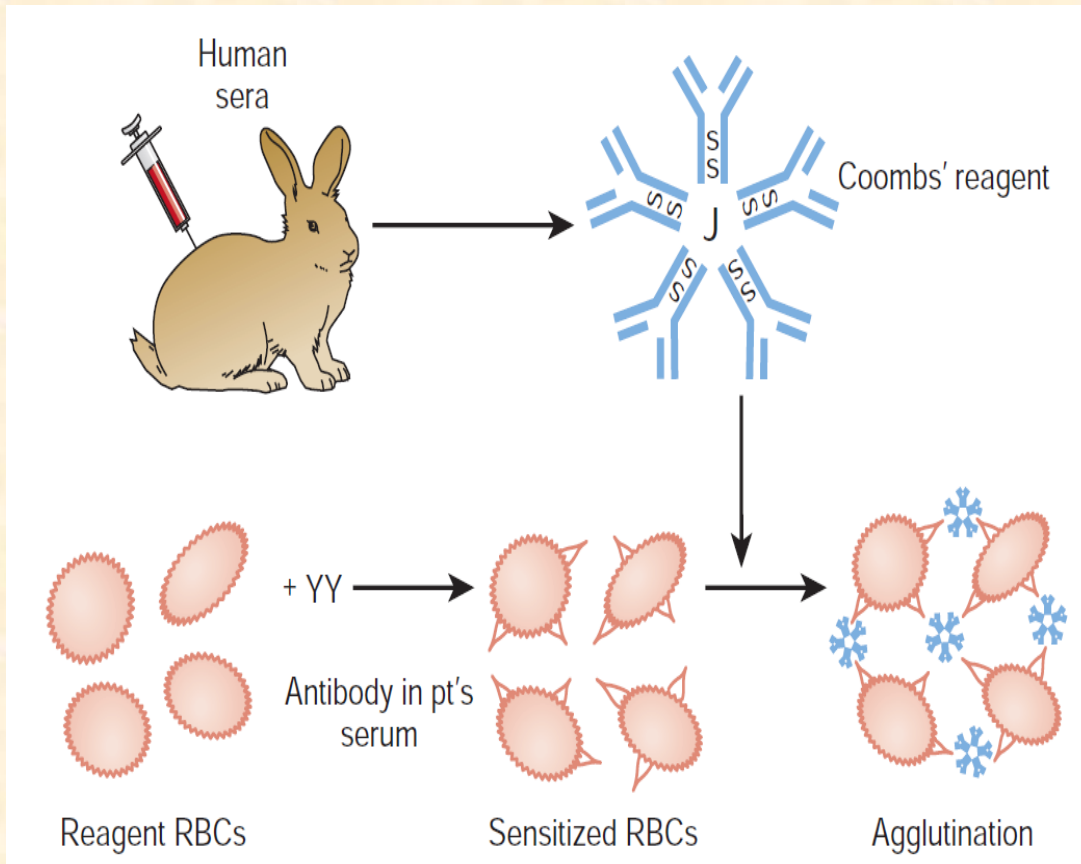


Red blood cells (RBCs) from a donor unit are mixed with a patient's serum.

If agglutination of the cells occurs, the cells are incompatible by the immediate spin technique.

If a full crossmatch is performed, Coombs' reagent is added to the cells and serum and the cells are examined for agglutination

Antibody screen

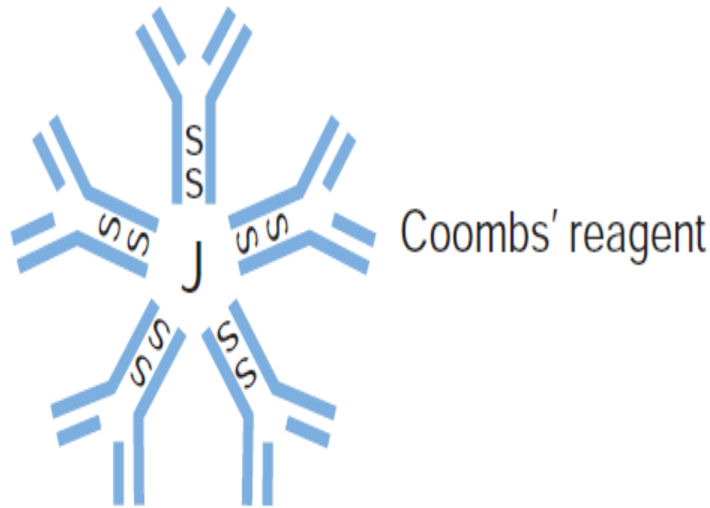


Reagent red blood cells (RBCs) of known antigenic phenotypes are mixed with a patient's serum and Coombs' reagent.

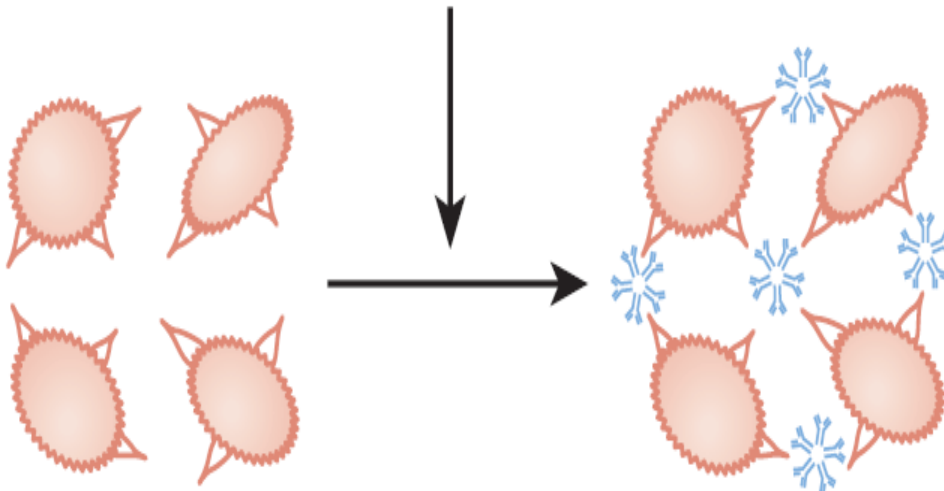
If the patient's cells agglutinate, the patient has an antibody to an antigen present on the reagent cells



Direct antiglobulin test



Red blood cells (RBCs) are incubated with Coombs' reagent;
if the cells agglutinate after incubation, the direct antiglobulin test is positive



Sensitized patient's RBCs

Agglutination

Clinical Significance of Selected Alloantibodies to Antigens in Blood Group Systems

Antibody	IgG	IgM	Complement	Transfusion reaction binding
ABO	some	most	common	Mild to severe, immediate
RH	most	some	no	Immediate/delay
Kell	most	some	some	Immediate/delay
Duffy	most	rare	rare	delay
Kidd	most	few	common	Immediate/delay

Immunohematology

<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Normal Range</u>
ABO	A	
Rh (D)	Negative	
Antibody Screening Test (IDC)	Negative	Negative
Direct Antiglobulin Test		
IgG.C3d	Negative	Negative

Antibody screen Test : Gel method
DAT : Tube method

کارت خون سری الف به شماره ۸۸۰۰۰۲۶ در سال ۹۲ صادر شد

پزشک محترم در صورت نیاز به تزریق خون :

Crossmatch ABO&Rh(D) Compatible C negative, E negative, K negative Leukoreduced RBCs through AHG



کنترل گروہهای فرعی قبل از شروع تزریق خون

جمهوری سندھ
وزارت صحت و تندرستی

Immunohematology

<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Normal Range</u>
ABO	A	
Rh (D)	Positive	
Antibody Screening Test (IDC)	Negative	Negative
Direct Antiglobulin Test		
IgG.C3d	Negative	Negative
RBC Phenotype		
Rh		
C	Negative	
c	Positive	
E	Negative	
e	Positive	
Kell		
K	Negative	
k	Positive	
Duffy		
Fy a	Negative	



انجمن خون و سرطان کودکان ایران
Iranian Pediatric Hematology Oncology Society

Immunohematology

<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Normal Range</u>
ABO	known A2B	
Rh (D)	Negative	
Antibody Screening Test (IDC)	Positive	Negative
Antibody Type	Anti-D, Anti-C, Anti-S & Anti-M reconfirmed	
Direct Antiglobulin Test		
IgG.C3d	Negative	Negative

Antibody screen Test : Gel method

DAT: Gel method

پزشک محترم در صورت نیاز به تزریق خون :

Crossmatch ABO&Rh(D) Compatible C negative, E negative, K negative, Fya negative, S negative, M negative Leukoreduced RBCs through AHG

کارت خون به شماره ۸۸-۰۰۹۶ سری الف در سال ۹۵ صادر شد.

Lab. Director

Immunohematology

<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Unit</u>	<u>Reference Interval</u>
ABO	O		
Rh (D)	Positive		
Coombs Test Direct	-		Negative
IgG.C3d	Positive		
IgG	Negative		
C3d	Positive (Weak+)		Negative
Antibody Screening Test (IDC)	Positive		
Antibody Type	Anti-K , Anti-Cw		
Comment :			

Antibody screen Test : Gel method

DAT : Gel method

پزشک محترم در صورت نیاز به تزریق خون :

Crossmatch ABO&Rh(D) Compatible E negative, K negative
Leukoreduced RBCs through AHG

Clinical Judgment

- If a blood group alloantibody is detected in the recipient's serum, every attempt should be made to identify the antibody.
- If the antibody has potential clinical significance, antigen negative blood should be selected and cross-matched by a procedure that includes the antiglobulin phase.
- Once a patient is actively immunized to an RBC antigen and produces a clinically significant alloantibody, the patient is considered immunized for life and must be transfused with RBCs lacking the corresponding antigen for life

راهکارهای درمانی

- در صورت وجود آلوآنتی بادی ؛ از این به بعد بیمار باید خونی را بگیرد که فاقد آن آنتی ژن باشد .این در هر بار تزریق خون باید رعایت شود
- در صورت وجوداتو آنتی بادی ؛ باید تعداد زیادی کیسه خون برای بیمار کراس مچ کرد و کیسه خونی که کمترین واکنش با سرم بیمار داشته باشد برای تزریق انتخاب شود
- داروهای سرکوب کننده ایمنی مثل پردنیزولون یا azathioprin یا IVIG

پیشگیری

- ✓ قبل از شروع پروتکل درمانی تزریق خون؛ تعیین فنوتیپ کامل گلبول قرمز یا حداقل زیر گروههای مهم شامل زیر گروههای Rh شامل (CDEcde) و زیر گروههای Duffy, Kidd, Kell
- ✓ در تست کراس مچ برای هر بار تزریق خون علاوه بر گروه های ABO حداقل زیر گروههای (C,c,D,E,e)Rh و kell برای بیمار کنترل شود و مطابق با فنوتیپ مشابه به فرد خون تزریق شود

طرح ملی پیشگیری از
آلوایمیونیزاسیون در تالاسمی

تزریق خون Kell منفی

آنتی ژن Kell روی گلیکوپروتئین غشاء گلبول قرمز قرار داشته و در بین آنتی ژن های گروه خونی به نوعی منحصر به فرد است. آنتی ژن K پس از آنتی ژن Rh(D)، از قابلیت ایمنوژنیک بالایی برخوردار است و آنتی بادی های مرتبط با آن به عنوان آنتی بادی هایی با اهمیت بالینی تلقی می شوند. آنتی بادی های Kell عمدتاً از کلاس IgG هستند و باعث چنین بروز واکنش های ناشی از تزریق خون می شوند

تزریق خون Kell منفی

ژن Kell بر روی کروموزوم ۷ بوده و خاصیت پلی مورفیسم بالایی دارد.

تاکنون ۲۷ آنتی ژن تحت عنوان گروه خونی kell شناسایی شده است

که از kel_1 تا kel_{27} شماره گذاری شده اند. دو آنتی ژن مهم در این

سیستم با علایم $(kel_1)K$ و $(kel_2)k$ شناخته می شوند

عملاً آنتی ژن $KEL\ 1\ (K)$ است که در واقع ما بصورت kell منفی یا

مثبت می گوئیم

آنتی ژن k در مناطق مختلف جهان دارای فراوانی بالاتری است.

تزریق خون Kell منفی

در یک بررسی مقطعی، کلیه کیسه خون‌هایی که برای تزریق خون به درمانگاه تالاسمی آورده می‌شد، ثبت و وجود آنتی‌ژن Kell بر روی آن‌ها بررسی گردید. روش مطالعه بدین ترتیب بود که ابتدا مشخصات هر کیسه خون شامل گروه خون، شماره کیسه، سن و جنس اهداکننده ثبت می‌شد و سپس از هر کیسه

یک کورد جدا و با کیت

آنتی Kell بررسی می‌شد.

تعداد ۱۱۵۵۷ کیسه خون

در طول یکسال بررسی شد.

درصد	فراوانی	آنتی‌ژن Kell
۹۶/۲	۱۱۱۱۸	منفی
۳/۸	۴۳۹	مثبت
۱۰۰	۱۱۵۵۷	جمع

نتیجه گیری

دوسوم آلوآنتی بادی های تولید شده در بدن این بیماران مربوط به زیر گروه های Rh و Kell است. در این تحقیق؛ در بررسی فراوانی آنتی ژن Kell (آنتی ژن K KEL1)، ۹۶/۲٪ آنتی ژن Kell منفی و ۳/۸٪ آنتی ژن Kell مثبت بودند.

از آن جایی که در این مطالعه نشان داده شد که **کمتر از ۴٪ افراد اهداکننده** (که نشان دهنده نمونه ای از افراد جامعه ایرانی هستند) از لحاظ آنتی ژن Kell مثبت هستند و با توجه به عواقب یک واکنش همولیتیک در یک بیمار مولتی ترانس فیوز، بهتر است که کیسه های خون برای این مصرف کنندگان خون غربال شده و با توجه به این که **بیش از ۹۶٪ کیسه ها آنتی ژن منفی هستند**، لذا کیسه های آنتی ژن Kell مثبت از چرخه تزریق خون برای این بیماران حذف گردد .

نتیجه گیری

با توجه به شیوع آلوایمیونیزاسیون در بیماران تالاسمی که بیشتر از 3/4 آن‌ها مربوط به زیر گروه‌های Rh و Kell هستند و با در نظر گرفتن عوارض شدید آن که گاهی مرگبار هم می‌تواند باشد، هم چنین این مطلب که یک بیمار تالاسمی باید تا آخر عمر تزریق خون داشته باشد و بروز آلوانتی‌بادی در بدن بیمار باعث می‌شود که یافتن خون مناسب و سازگار برای بیمار سخت شود.

نتیجه گیری

اساس کار، پیشگیری از بروز این آلوآنتی بادی ها است.

با غربالگری کیسه ها برای آنتی ژن Kell و حذف کیسه های

آنتی ژن Kell مثبت، می توان تا حد زیادی از خطر بروز

آلوآنتی بادی ها کاست.

اما در مورد بیمار تالاسمی که آلوآنتی بادی در آن ایجاد شده

می بایست تا آخر عمر خونی دریافت کنند که آنتی ژنهای دخیل

را نداشته باشد.



انجمن خون و سرطان کودکان ایران
Iranian Pediatric Hematology Oncology Society



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت درمان