

Screening and identifying of erythrocyte alloantibodies in patients with Thalassemia major referred to Ahvaz Shafa hospital

Tahannejad-Asadi Z¹, Elahi A^{2*}, Mohseni AR³, Talebi M⁴, Khosravi M⁵, Jalalifar MA¹

- 1- Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I. R. Iran.
- 2- Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
- 3- Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, I. R. Iran.
- 4- Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I. R. Iran.
- 5- Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Gilan University of Medical Sciences, Gilan, I. R. Iran.

Received October 14, 2012; Accepted March 13, 2013

Abstract:

Background: Patients with thalassemia major are clinically dependent on red blood cell (RBC) transfusions. Performing multiple transfusions increase the risk of transfusion-related complications including blood-borne infections, iron overload and also RBC alloimmunization.

Materials and Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted on 70 thalassemia cases with regular blood transfusions. The serum samples were screened for the detection of the unexpected antibodies and the positive samples were subjected to antibody identification.

Results: Among 70 cases, 6 (8.6%) were identified as unexpected alloantibody; three cases as Anti-K, one as Anti-E and another one as Anti-D. Coincidence of Anti D and Anti-E was detected in one case. Eighteen patients (25.7%) were splenectomized. No significant correlation was seen between the presence of alloantibody and age, sex, the time of first transfusion and spleen condition.

Conclusion: Considering that the most prevalent unexpected antibodies (8.6%) identified in this study were against the Kell and Rh system antigens, the evaluation of compatibility for antigens found can be recommended before the performing of transfusion. Therefore, this strategy may decrease the possibility of recipient immunization and production of the unexpected antibodies against donor RBCs.

Keywords: Alloantibody, Thalassemia major, Antibody identification

* Corresponding Author.

Email: Elahi_as@kaums.ac.ir

Tel: 0098 0361 555 0021

Fax: 0098 0361 555 8859

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences May, 2013; Vol. 17, No 2, Pages 165-172

Please cite this article as: Tahannejad-Asadi Z, Elahi A, Mohseni AR, Talebi M, Khosravi M, Jalalifar MA. Screening and identifying of erythrocyte alloantibodies in patients with Thalassemia major referred to Ahvaz Shafa hospital. *Feyz* 2013; 17(2): 165-72.

غربالگری و شناسایی آلوآنتی بادی‌های گلبول‌های قرمز در بیماران تالاسمی ماژور

مراجعه‌کننده به بیمارستان شفا شهر اهواز

زری طحان نژاد اسدی^۱، اصغر الهی^{۲*}، علیرضا محسنی^۳، مهدی طالبی^۴، محمود خسروی^۵، محمد علی جلالی فر^۱

خلاصه:

سابقه و هدف: بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در زمره بیماران وابسته به تزریق خون منظم می‌باشند که انتقال مکرر خون در آنها عوارضی همچون گرانباری آهن، افزایش خطر بیماری‌های منتقله از راه خون و تولید آلوآنتی‌بادی علیه گلبول‌های قرمز اهداکنندگان را در پی دارد.

مواد و روش‌ها: مطالعه توصیفی-مقطعی حاضر بر روی ۷۰ بیمار تالاسمی ماژور که به‌طور منظم تحت انتقال خون قرار گرفته بودند، انجام شد. ابتدا آزمایش غربالگری آنتی‌بادی‌های غیر منتظره بر روی سرم همه بیماران انجام شد و سپس تعیین هویت آنتی‌بادی بر روی نمونه‌های مثبت از لحاظ آنتی‌بادی انجام پذیرفت.

نتایج: از مجموع ۷۰ بیمار، در سرم ۶ بیمار آلوآنتی‌بادی قابل شناسایی بود (۸/۶ درصد) که آنتی‌بادی Anti-K در ۳ بیمار، Anti-D در یک مورد و Anti-E نیز در یک مورد مشاهده شد. در سرم یک بیمار نیز هم‌زمان Anti-E و Anti-D قابل شناسایی بود. ۱۸ بیمار (۲۵/۷ درصد) تحت عمل طحال برداری قرار گرفته بودند. ارتباط معنی‌داری بین وجود آلوآنتی‌بادی و سن، جنس، وضعیت طحال، و زمان آغاز اولین دریافت کیسه خون مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به شناسایی آلوآنتی‌بادی‌های علیه سیستم‌های گروه خونی Kell و Rh در این مطالعه (۸/۶ درصد)، سازگاری بین آنتی‌ژن‌های سیستم‌های گروه خونی Kell و Rh در اهداکننده و گیرندگان، می‌تواند یکی از راه‌کارهای مفید در جلوگیری از ایمنی شدن گیرندگان خون و تولید آنتی‌بادی‌های غیرمنتظره علیه گلبول‌های قرمز اهداکنندگان گردد.

واژگان کلیدی: آلوآنتی‌بادی، تالاسمی ماژور، تعیین هویت آنتی‌بادی

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۲، صفحات ۱۷۲-۱۶۵

مقدمه

از لحاظ جغرافیایی تالاسمی یک بیماری مدیترانه‌ای است و بیشتر در کشورهای غرب آسیا و آسیای مرکزی نظیر ترکیه، ایران، برمه، تایلند، ویتنام و کلمبیا یافت می‌شود. هم‌چنین، در آفریقا، یونان و ایتالیا نیز بسیار شایع است [۲]. هر ساله در حدود صد هزار کودک در سراسر دنیا با اشکال شدیدی از بیماری متولد می‌شوند [۳، ۴]. در ایران نیز بیش از ۲ میلیون ناقل تالاسمی و بیش از بیست هزار بیمار تالاسمی ماژور وجود دارد [۵، ۶]. بیماران دچار تالاسمی ماژور قدرت تولید گلبول‌های قرمز سالم و فعال را از دست می‌دهند و در ضمن گلبول‌های به ظاهر سالم آنها نیز سریعاً تخریب می‌شوند [۷]. علاوه بر این، بیماران مذکور علائمی از قبیل، رنگ پریدگی، تحریک‌پذیری، کاهش اشتها، و عفونت‌های مکرر را دارا می‌باشند که بدون درمان مناسب منجر به هیپاتواسپلنومگالی، بزرگی قلب، نازک و شکننده شدن استخوان‌ها و بالاخره مرگ به دنبال مشکلات عفونت و عوارض ناشی از بیماری اتفاق می‌افتد [۳، ۴]. اساس درمان بیماری، پیوند سلول‌های بنیادی است، اما تزریق خون مکرر و منظم، درمان انتخابی در غیاب پیوند می‌باشد (به‌طور متوسط هر ماه یک واحد) [۸، ۷]. تزریق خون منظم موجب مهار خون‌سازی غیر موثر، تصحیح کم خونی، کاهش کاتابولیسم،

تالاسمی شایع‌ترین کم خونی ارثی در جهان است [۱] که به‌علت نقص در تولید زنجیره‌های مولکول هموگلوبین ایجاد می‌شود، بر اساس نقص ژنی به انواع آلفا (α) تالاسمی و بتا (β) تالاسمی خوانده می‌شود. β تالاسمی بر اساس میزان سنتز زنجیره‌های β به انواع ماژور، اینترمدیا و مینور طبقه‌بندی می‌شود. شدیدترین شکل این بیماری β تالاسمی ماژور می‌باشد.

^۱ مربی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
^۲ مربی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
^۳ دانشجوی دکتری هماتولوژی و بانک خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، سازمان انتقال خون ایران
^۴ مربی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
^۵ مربی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی واحد لنگرود، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب رواندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پیراپزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی

دوره‌نویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۸۵۹

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۱

پست الکترونیکی: Elahi_as@kaums.ac.ir

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۱/۱۲/۲۳

تاریخ دریافت: ۹۱/۷/۲۳

مبتلا به تالاسمی ماژور که جهت انجام آزمایش سازگاری به واحد بانک خون بیمارستان معرفی شده بودند، میزان ۱۰-۵ میلی‌لیتر خون وریدی اخذ شده و پس از سانتریفوژ، سرم حاصل جدا شده و به میزان لازم جهت انجام تست غربالگری آنتی‌بادی Ab Screen و تعیین هویت آنتی‌بادی برداشته و تا انجام آزمایشات مربوطه در دمای ۱۸- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. مشخصات کلیه افراد حاضر در مطالعه شامل سن، جنس، تاریخ آغاز اولین دریافت خون، گروه خونی، فواصل زمانی تقریبی بین دریافت‌ها، وجود و یا عدم وجود طحال از پرونده بیمارستان استخراج گردید. جهت انجام آزمایش غربالگری آنتی‌بادی‌های غیر منتظره، کلیه نمونه‌های فریز شده در دمای اتاق ذوب گردیده و طبق دستورالعمل استاندارد سازمان انتقال خون ایران با سلول‌های O معرف (۲-۳ ویال حاوی مجموعه‌ای از سلول‌های دارای آنتی‌ژن‌های مهم بالینی از قبیل P1, Le^a, Le^b, M, N, K, K, Fy^a, Fy^b, S, S, Jk^a, C, c, E, e و D) (شکل شماره ۱) در شرایط مختلف واکنشی مانند دمای اتاق، دمای ۳۷ درجه (محیط دارای تقویت‌کننده آلبومین) و دمای ۳۷ درجه فاز کومبس (محیط دارای آنتی هیومن گلوبولین) قرار گرفت. لوله‌ها در دمای اتاق به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه، در محیط آلبومین ۴۵-۳۰ دقیقه و در محیط آنتی هیومن گلوبولینس از انکوباسیون اولیه (۴۵-۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه) و ۳ بار شستشو، با یک قطره از معرف آنتی هیومن گلوبولین مجاور گردیده و همه لوله‌ها به مدت ۳۰ ثانیه با نیروی ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شده و از جهت وجود واکنش آگلوتیناسیون مورد بررسی قرار گرفت. جهت اطمینان از سلامت آنتی‌هیومن گلوبولینه لوله‌های منفی در فاز کومبس یک قطره چک سل (Check Cell) اضافه گردیده و واکنش مثبت در این حالت مشاهده شد. لازم به توضیح است چک سل، سلول‌های با گروه خونی O بوده که به وسیله IgG پوشیده شده و اصطلاحاً حساس گردیده است. پس از انجام تست غربالگری بر روی سرم کلیه بیماران، نمونه‌های مثبت از نظر وجود آنتی‌بادی، جهت تعیین هویت آنتی‌بادی Ab Identification با سلول‌های پانل- مجموعه‌ای از ویال‌ها که از لحاظ فنوتیپ گروه‌های خونی مشخص هستند- مجاور شده و همانند تست غربالگری در محیط‌ها و شرایط مختلف واکنشی قرار گرفتند. افزون بر اینکه بر خلاف تست غربالگری شدت آگلوتیناسیون بر اساس درجه واکنش Grading از اهمیت بالاتری برخوردار بوده و در تفسیر چارت آنتی‌گرام بسیار ارزشمند خواهد بود. در این مطالعه داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۷ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. از آزمون آماری دقیق فیشر در

تسریع وضعیت رشد و تکامل و در نهایت بهبود طول عمر بیماران می‌شود. از طرف دیگر، هموسیدروز- که عارضه اجتناب ناپذیر تزریق خون می‌باشد، استفاده از ترکیبات شلاتور آهن را ناگزیر می‌سازد [۸-۱۰]. تزریق خون موجب ورود آنتی‌ژن‌های مختلف گلوبول‌های قرمز به بدن بیماران شده و باعث تحریک سیستم ایمنی بیماران فاقد این آنتی‌ژن‌ها و تولید آنتی‌بادی‌ها علیه آنها می‌شود؛ این آنتی‌بادی‌ها را آلوآنتی‌بادی می‌نامند. افزایش شیوع علیه آلوایمونیزاسیون گلوبول‌های قرمز می‌تواند تزریق خون سازگار آزمایشگاهی را دچار مشکلات عدیده‌ای نماید که می‌توان به واکنش‌های همولیتیک ناشی از تزریق خون و همچنین کوتاه شدن عمر مفید گلوبول‌های قرمز تزریق شده اشاره نمود [۱۱]. در اثر برخورد مکرر با آنتی‌ژن‌های مربوطه مقدار این آنتی‌ژن‌ها ممکن است بالا رفته تا جایی که دیگر به زحمت می‌توان خون سازگار پیدا کرد [۸]. از آنجایی که در انتخاب خون تزریقی فقط گروه‌های سیستم ABO و Rh کنترل می‌شوند و سایر گروه‌ها در نظر گرفته نمی‌شوند، اکثر آلوآنتی‌بادی‌ها علیه آنها شکل گرفته و عامل ناسازگاری در کراس‌مچ آزمایشگاهی و یا ناسازگاری بالینی می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که ۲/۳ این موارد، آنتی‌بادی مسئول مربوط به زیرگروه‌های سیستم Rh از جمله C, c, E و گروه‌های فرعی نظیر Kell, Duffy, Kidd می‌باشند [۱۴-۱۲]. روش کشف این آلوآنتی‌بادی‌ها، غربالگری از طریق سلول O⁺ معرف و در صورت مثبت بودن مرحله قبل، مجاورت سرم با سلول‌های پانل (مجموعه سلولی با آنتی‌ژن‌های تقریباً شایع با فنوتیپ مشخص) می‌باشد [۷]. با توجه به شیوع نسبتاً بالای بیماران تالاسمی و دریافت مکرر خون از افراد مختلف، تهیه خون سازگار به سهولت امکان پذیر نمی‌باشد. لذا، هدف از این تحقیق غربالگری و شناسایی آنتی‌بادی‌های غیر منتظره مهم بالینی متعاقب تزریق خون می‌باشد تا با کشف نوع آنتی‌بادی‌های شایع و عدم تزریق آنتی‌ژن مربوطه بتوان از روند ایمنی‌زایی و سپس از روند ناسازگاری و مشکلات عدیده‌ای که برای این دسته از بیماران ایجاد می‌شود جلوگیری کرد.

مواد و روش‌ها

مطالعه توصیفی- مقطعی حاضر با هدف بررسی آلوایمونو- نیزاسیون در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور دریافت‌کننده منظم خون صورت گرفته است. بیماران مورد مطالعه مراجعه‌کنندگان به درمانگاه تالاسمی بیمارستان شفا شهر اهواز بوده که در فواصل زمانی منظم و بر اساس میزان هیپوکسی و افت هموگلوبین تحت درمان موقت با واحدهای کیسه خون قرار گرفته‌اند. از ۷۰ بیمار

تجزیه و تحلیل نتایج استفاده شد و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی-داری در نظر گرفته شده است.

نتایج

از بررسی‌های به‌دست آمده از مطالعه بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور، ۳۱ بیمار جنس مذکر و ۳۹ بیمار جنس مونث بوده و اطلاعات مربوط به میانگین سنی جامعه آماری، وجود و یا عدم وجود طحال، زمان شروع اولین ترانسفوزیون و فراوانی بیماران دارای آلوآنتی بادی در جدول شماره ۱ ذکر شده است. در مجموع از بین ۷۰ بیماری که مورد غربالگری آنتی‌بادی قرار گرفتند، ۶ بیمار (۸/۶ درصد) دارای آلو آنتی‌بادی بوده و در ۶۴ بیمار (۹۱/۴ درصد) آنتی‌بادی مهم بالینی قابل کشف نبود. از بین ۶ بیماری که آزمایش تعیین هویت آنتی‌بادی بر روی آنها انجام گرفت، ۵ بیمار دارای طحال بوده و فقط ۱ بیمار مورد عمل جراحی طحال قرار گرفته بود. ۲ بیمار مرد و ۴ بیمار زن بودند.

جدول شماره ۱- ویژگی‌های عمومی بالینی- آزمایشگاهی بیماران

مورد مطالعه		متغیر	تعداد بیماران	درصد
جنسیت				
مذکر			۳۱	۴۴/۳
مونث			۳۹	۵۵/۷
سن (سال)				
۱-۱۰			۵	۷/۱
۱۱-۲۰			۵۵	۷۸/۶
۲۱-۳۰			۸	۱۱/۴
۳۰ <			۲	۲/۹
سن شروع تزریق (سال)				
> ۱			۵۱	۷۲/۹
۱-۳			۹	۱۲/۹
< ۳			۱۰	۱۴/۳
فاصله زمانی بین ۲ ترانسفوزیون (روز)				
> ۳۰			۱۷	۲۴/۳
۳۰ - ۴۵			۴۹	۷۰
< ۴۵			۴	۵/۷
وضعیت طحال				
وجود طحال			۱۸	۲۵/۷
طحال برداری			۵۲	۷۴/۳
آلوآنتی بادی کشف شده				
وجود آلوآنتی بادی			۶	۸/۶
عدم وجود آلوآنتی بادی			۵۴	۹۱/۴

آنتی‌بادی‌های کشف شده به‌وسیله سلول‌های پانل عمدتاً متوجه سیستم Kell و Rh بوده است که در ۳ بیمار Anti-K، در یک بیمار Anti-D، در یک بیمار Anti-E و در یک مورد بیمار دارای ۲ نوع آنتی‌بادی هم‌زمان از جنس Anti-D و Anti-E قابل کشف در سرم بود. در مورد بیماران مذکور برخی یافته‌های به قرار ذیل می‌باشد: همه بیماران فوق دارای هموگلوبین کمتر از ۸/۵ گرم در دسی لیتر بودند و بیماری که دارای ۲ آلوآنتی هم-زمان در سرم بود دارای کمترین میزان هموگلوبین (۷/۵ گرم در دسی لیتر) بود. همه بیماران جزو بیمارانی هستند که در فواصل زمانی کمتر از ۳۰ روز (۱۵ تا ۲۵ روز) خون دریافت می‌داشته‌اند و اولین دریافت کیسه خون همگی از ۷-۴ ماهگی بوده است (جدول شماره ۱). بین سن، جنسیت، زمان آغاز اولین ترانسفوزیون، وضعیت طحال و بروز آلوآنتی بادی ارتباط معنی-داری مشاهده نشد.

جدول شماره ۲- فراوانی انواع آلوآنتی بادی‌های کشف شده در بیماران تالاسمی ماژور

متغیر	Anti-K	Anti-E	Anti-D	Anti-D&E
فراوانی (درصد)	۳ (۵۰٪)	۱ (۱۶/۶٪)	۱ (۱۶/۶٪)	۱ (۱۶/۶٪)
جدول شماره ۳- شیوع آلوآنتی بادی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در برخی مناطق مختلف دنیا				
گروه تحقیق	سال	مکان	درصد شیوع	
Singer و همکاران	۲۰۰۰	آمریکا	۲۲٪	
Haslina و همکاران	۲۰۰۳	مالزی	۸/۶	
Khalid و همکاران	۲۰۰۴	پاکستان	۲۲/۷٪	
Sadeghian و همکاران	۲۰۰۹	مشهد	۲/۸۷٪	
Ahmed و همکاران	۲۰۱۰	مصر	۱۱/۳٪	
Kiani و همکاران	۲۰۰۴	لرستان	۱/۵۳٪	
Ho و همکاران	۲۰۰۱	هنگ کنگ	۷/۴٪	
Ameen و همکاران	۲۰۰۳	کویت	۳۰٪	
Spanos و همکاران	۱۹۹۰	یونان	۱۵/۷٪	
Azarkeivan و همکاران	۲۰۰۷	تهران و قزوین	۱۱/۳٪	

شکل شماره ۱- نمونه استاندارد گلوبول O معرف سازمان انتقال خون ایران حاوی آنتی ژن‌های مهم بالینی

		Rh								MNS				Lutheran		P	Lewis		Kell		Duffy		Kidd	
No	Cell	D	C	E	c	e	f	V	C ^W	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Pl	Le ^a	Le ^b	K	k	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b
I	R1R1	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0
II	R2R2	+	0	+	+	0	0	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	0	+
III	rr	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+

بحث

K, Anti-C و Anti-E جزو شایع‌ترین آلوآنتی بادی‌های کشف شده در سرم بیماران بوده باشد، منطقی و قابل توجیه است [۲۴-۱۴]. در مطالعه حاضر نیز این واقعیت به راحتی قابل مشاهده است؛ چرا که ۵۰ درصد آلوآنتی بادی تولیدی علیه سیستم Kell (Anti-K) و مابقی علیه سیستم Rh (Anti-E&D) و یا هر دو ایجاد شده است. از آنجائی که سازگاری آنتی ژن پر قدرت D جزو آزمایش‌های ضروری انتقال خون محسوب می‌شود، مشاهده آنتی D ممکن است کمی غیر منطقی به نظر برسد، ولی با آگاهی از این نکته که Anti-D عمدتاً محصول تزریق خون ناسازگار و حاملگی است باید به ماهیت آنتی ژن D دقت بیشتری مبذول گردد. ۱ درصد افرادی که به طور متداول به عنوان D منفی گروه بندی می‌شوند ممکن شکل ضعیف آنتی ژن D (D^u) را دارا باشند که در صورت تزریق به افراد D منفی سبب تحریک سیستم ایمنی و تولید آلوآنتی بادی Anti-D گردد. به عنوان مثال می‌توان به مطالعه صادقیان و همکارانش در مشهد اشاره کرد که با وجود شیوع پائین آلوآنتی بادی در ۳۱۳ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور (۲/۷۸ درصد) بخش عمده آلوآنتی بادی کشف شده (۸۸ درصد) از جنس Anti-D بوده است [۲۳]. لذا، با دقت در گروه بندی D و انجام D^u در فاز کومیس تا حدود زیادی می‌توان از این پدیده جلوگیری نمود. دومین نکته‌ای که در باب تولید آلوآنتی بادی می‌توان بدان پرداخت قرابت آنتی ژنی بین اهداکننده و گیرنده می‌باشد. مقوله‌ای که به طور عمده با تنوع نژادی - قومیتی، موقعیت جغرافیایی و مباحث دموگرافیک مرتبط بوده است. هر چه تشابه آنتی ژنی بین گیرنده و دهنده بیشتر باشد تحریک سیستم ایمنی با احتمال کمتری اتفاق خواهد افتاد که شواهد مستدل این واقعیت در مطالعات گوناگونی که در کشورهای کویت، آمریکا، مالزی، هنگ کنگ و ایران انجام گرفته است قابل رویت می‌باشد [۲۵-۱۸، ۲۷]. در مطالعه Ameen و همکاران در کویت شیوع بالای آلوآنتی بادی (۳۰ درصد) در بین عرب‌های غیر کویتی مشاهده شده است [۲۵]. نظیر این مطالعه در آمریکا توسط Singer و همکاران انجام شده و شیوع بالای آلوآنتی بادی (۲۰/۸ درصد) در افراد آسیایی تبار ساکن آمریکا که تحت ترانسفوزیون با خون اهداکنندگان سفید پوست آمریکایی قرار گرفته بودند، مشاهده شده است [۲۶]. بالعکس در ایران و در

آلوایمونیزاسیون، واکنش سیستم ایمنی بدن نسبت به آنتی ژن‌های بیگانه موجود بر سطح گلوبول‌های قرمز خون تزریق شده است که به صورت آنتی بادی بروز کرده و به همین دلیل به آن آلوآنتی بادی اطلاق می‌شود. اغلب آلوآنتی بادی‌های مهم بالینی از جنس IgG بوده و با مکانیسم حساس سازی گلوبول‌های تزریق شده موجبات حذف سلول‌ها را در سیستم رتیکولاندوتلیال فراهم می‌کنند. آلوایمونیزاسیون می‌تواند علیه سیستم Rh و یا دیگر گروه‌های فرعی مهم از نظر بالینی شکل بگیرد و این پدیده در افرادی که به طور منظم و مکرر از خون و فرآورده‌های آن استفاده می‌کنند همانند بیماران مبتلا به هموگلوبینوپاتی به طور واضح قابل رویت است. با تولید آلوآنتی بادی‌ها بحث ترانسفوزیون با مشکلات اجتناب ناپذیری توأم گشته و بالطبع پیچیده خواهد شد که از آن جمله می‌توان به افزایش نیاز به تزریق خون، کاهش امکان یافتن خون سازگار، افزایش گرانباری آهن و مشکلات مربوط به آن نظیر دیابت، و عفونت‌های مسری از طریق خون اشاره نمود [۱۵]. بیماران تالاسمی ماژور سالانه حجم بالایی از کیسه‌های خون را به خود اختصاص می‌دهند. با ورود صدها اپی‌توپ بیگانه موجود بر سطح گلوبول‌های قرمز، بدن ممکن است در قبال آنها اقدام به تولید آنتی بادی نماید که به نظر می‌رسد این امر متأثر از چندین فاکتور مهم باشد: اولین اصل در تحریک سیستم ایمنی خاصیت ایمونو-ژنیسته آنتی ژن ورودی است که این خاصیت در گروه‌های خونی ABO و RhD به خوبی شناخته شده و لذا امروزه کمتر مرکزی را می‌توان در دنیا پیدا کرد که جهت انتقال خون از سازگاری این دو آنتی ژن مهم غفلت نماید و این امر حتی ممکن است در مورد گروه خونی ABO با واکنش مرگ‌بار انتقال خون همراه باشد. بر این اساس، انتظار این است که اغلب آلوآنتی بادی‌های تولیدی علیه آنتی ژن‌های فرعی از جمله Kell، Duffy و Kidd و زیر گروه‌های Rh صورت گرفته باشند که به راحتی در خلال آزمایش‌های سازگاری کیسه خون نادیده گرفته می‌شوند. از آنجائی که پس از ABO و RhD، آنتی ژن‌های K، C و E از قدرت تحریک-کنندگی و ایمونوژنیستی بالاتری برخوردار هستند [۱۶]. لذا مشاهده این امر که در مطالعات گوناگون در نقاط مختلف Anti-

شهر لرستان طبق استدلال گروه تحقیقی به دلیل قرابت آنتی ژنی بین دهنده و گیرنده شاهد شیوع پائین (۱/۵۳ درصد) آلوانتی‌بادی در افراد مبتلا به تالاسمی هستیم [۱۸]. با این حال در مطالعه‌ای که در زاهدان و بر روی ۱۶۳ بیمار تالاسمی انجام شده است محققین قادر به تشخیص آلوانتی‌بادی نبوده‌اند و یکی از علت‌ها را قرابت بین اهداکنندگان و گیرندگان عنوان کرده‌اند که به نظر می‌رسد بیش از اینکه شیوع صفر درصد صحت داشته باشد ممکن است علت ضعف در تکنیک‌ها و غربالگری آنتی‌بادی‌های ناخواسته باشد؛ چرا که گروه تحقیق غربالگری را با استفاده از سلول‌های O پولد انجام داده‌اند که ممکن فاقد آنتی‌ژن‌های مهم بالینی بوده باشد [۲۸]. در مطالعه حاضر نیز به دلیل تنوع نژادی و قومیتی در جمعیت شهر اهواز مشاهده شیوع ۸/۶ درصد در بیمارانی تالاسمی وابسته به خون کاملاً قابل انتظار می‌نماید. نکته دیگری که در مطالعات مختلف بدان اشاره می‌شود نقش وضعیت طحال و ارتباط آن با آلوانتی‌بادی‌ها است. به نظر می‌رسد نقش طحال در پدیده آلوانتیمو- نیزاسیون نقشی دوگانه و متناقض باشد. گروهی از محققین طحال برداری را به دلیل اینکه مرکز جمع‌آوری و حذف آنتی‌ژن‌های بیگانه خارج شده، و دیگر پاک‌سازی کمپلکس‌های ایمنی انجام نمی‌پذیرد، موجب افزایش شیوع آلوانتی‌بادی در سرم بیماران می‌دانند [۲۹،۲۳،۲۱،۱۹]. بر عکس گروهی دیگر نه تنها چنین ارتباطی را بین وضعیت طحال و شیوع آلوانتی‌بادی ذکر نکرده‌اند [۲۲،۱۷] بلکه حتی با این استدلال که طحال برداری به دلیل اینکه دیگر گلبول‌های قرمز تزریقی از جریان خون حذف نمی‌شوند را نه تنها مضر نمی‌دانند بلکه موجب کاهش نیاز به تزریق خون دانسته و این عمل را به‌عنوان یک راه حل در همان اوایل دوران دریافت خون پیشنهاد می‌نمایند [۲۰] که البته در مطالعه حاضر نیز ارتباط معنی‌داری بین وجود و یا عدم وجود طحال مشاهده نشده است. با این حال، اگر این فرض درست باشد می‌توان انتظار داشت که با کاهش میزان دریافت خون حجم کمتری از آنتی‌ژن‌های بیگانه وارد بدن شده و باید شاهد ارتباط مستقیم بین طحال برداری در ماه‌های نخست انتقال خون و عدم وجود و یا کاهش شیوع آلوانتی‌بادی‌ها باشیم که البته این مورد صد در صد نبوده و گزارشی نیز در این مورد در دسترس نیست. از دیگر علل دخیل در تولید و شیوع آلوانتی‌بادی‌ها می‌توان به سن شروع دریافت خون، فاصله زمانی بین دریافت‌ها، سن بیمار و تعداد دفعات تزریق اشاره نمود. در نگاه نخست شاید باید انتظار چنین باشد که با افزایش سن و تعداد دفعات تزریق می‌بایست شاهد افزایش شیوع آلوانتی‌بادی به دلیل افزایش میزان ورود آنتی‌ژن‌ها و زمان کافی جهت تحریک ایمنی و نیز پاسخ‌های ثانویه باشیم، ولی شواهدی موجود است که این ارتباط

مستقیم را تایید نمی‌نماید [۲۹،۱۷]؛ اگر چه در برخی از مطالعات صورت گرفته چنین ارتباطی گزارش شده است [۳۱،۳۰،۲۰]. در توضیح و توجیه رفتار متناقض و ناهماهنگ در بحث فوق برخی از نویسندگان و محققین از پدیده تولرانس به‌عنوان مکانیسمی که سبب کاهش شیوع آلوانتی‌بادی خواهد گردید، یاد می‌کنند. بدین‌گونه که اگر آنتی‌ژن‌های بیگانه در همان اوان نوزادی و کودکی و زمانی که هنوز پاسخ‌های ایمنی در کودک به شکل تکامل یافته در نیامده است وارد بدن شوند، سیستم ایمنی به‌جای پاسخ به آنتی‌ژن‌های فوق دچار تولرانس شده و حتی در برخورد‌های آتی نیز به شکل کاملاً جدی پاسخ ایمنی برانگیخته نخواهد شد. و در پایان می‌توان یکی دیگر از دلایل اختلاف شیوع آلوانتی‌بادی را نه به دلیل متغیرهای سن، جنس، وجود و یا عدم وجود طحال، که استاندارد نبودن برخی از روش‌های بررسی غربالگری آنتی‌بادی‌ها و ضعف در تکنیک شناسایی و تفسیر آلوانتی‌بادی ذکر نمود. پر واضح است هنگامی می‌توان نتایج متناقض در مورد ۲ مطالعه مختلف را با یکدیگر مقایسه نمود که تنها متغیر مورد اندازه همان شیوع آلوانتی‌بادی بوده و دیگر متغیرهای تاثیر گذار ثابت در نظر گرفته شوند که البته در بسیاری از موارد چنین امری غیر ممکن است و شاید جزو سهل الوصول‌ترین راه-کارهای حل مشکل فوق استفاده از دستورالعمل‌های استاندارد و صحیح در مطالعات مختلف باشد، مانند استفاده از سلول‌های O معرف به جای O پولد، استفاده از پانل‌های استاندارد دارای آنتی‌ژن‌های هموزیگوت و با شیوع مختلف، استفاده از تقویت‌کننده‌های مناسب و ایجاد شرایط مختلف واکنشی برای اکثر آنتی‌بادی‌های مهم بالینی که برخی از آنها به دلیل ضعف در شناسایی از نظر مخفی می‌مانند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست آمده در این مطالعه و دیگر مطالعات صورت گرفته می‌توان در جهت شناسایی، جلوگیری و کنترل پدیده آلوانتیمونیزاسیون چند مورد را متذکر شد:

- ۱- در صورت امکان فنوتیپ آنتی‌ژن‌های مهم بالینی در بیماران وابسته به تزریق خون تعیین گردد.
- ۲- با توجه به شیوع آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های K، C و E حتی الامکان در تزریق خون به افرادی که دریافت‌های مکرر خون دارند رعایت هم‌گروهی آنتی‌ژن‌های فوق در نظر گرفته شود.
- ۳- در صورت امکان در مناطقی که تنوع قومی و نژادی و ناهمگونی خونی بیشتر دیده می‌شود با اتخاذ سیاستی منظم و دقیق بحث تشابه آنتی‌ژنی بین دهنده - گیرنده به‌عنوان روشی مفید به فایده در انتقال خون مد نظر قرار گیرد.

های آن از محل اعتبارات طرح‌های تحقیقاتی مصوب دانشگاه (به شماره ثبت U-88239) تامین شده است. از خانم‌ها شیوا پورمحمد، سحر جولهرنژاد و مریم کمایی که در امر جمع‌آوری نمونه‌ها و انجام آزمایشات ما را یاری نمودند، نهایت تشکر و سپاسگزاری را داریم.

۴- در بررسی Du در افراد D منفی با دقت و حساسیت بیشتر نسبت به منفی بودن کیسه‌های خون تزریقی اطمینان حاصل کرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و با همکاری سازمان انتقال شهر اهواز انجام پذیرفته و تمام هزینه-

References:

[1] wonke B. Clinical management of beta thalassemia major. *Semin Hematol* 2001; 38(4): 350-9.

[2] Fergus N. An overview of thalassemia for parent adapting international health and medicine. Available at: www.comeunity.com/adoption/health/thalassemia.html. 2002.

[3] Wis consin Lo hematology and blood disorder bet a thalassemia Qundersen Lutheran medical center. Available at: www.newsr.com/news_letters/Biotech-week/2005-06-29.html-3211.

[4] Bateman N. thalassemia March of Dimes. December 2005. Available at: www.maimanidemed.org/blank.cfm.

[5] Najmabadi H, Teimorian S, Khatibi T, Neishabory M, Pourfarzad F. Amplification refractory mutation system (ARMS) AND reverse hybridization in the detection of beta thalassemia mutation. *Haematologica* 2002; 87: 1114-16.

[6] Mahboudi F, Zeinali S, Merat A, Delmaghani S, mostafavipour K, Moghaddam Z, et al. The molecular basis of β thalassemia mutation in Fars province, Iran. *Irn J Med Sci* 1996; 21(3-4): 104.

[7] Butler E, Lichman M, Coller B, Williams Hematology. 6th ed. USA: McGraw Hill; 2001. p. 561-4.

[8] Nathan D, Orkin S, Ginsburg D, look AT. Nathan and Oskis Hematology of infancy and childhood. 16th ed. Philadelphia- Saunders; 2003. p 878-96.

[9] Kumar R, Saraya AK, Choudhyr VP, Sundaram KR, Kailash S, Sehgal AK. Vitamin B12, folate, and iron studies in homozygous beta thalassemia. *Am J Clin Pathol* 1985; 84(5): 668-71.

[10] Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi MR, Akbari J. The effect of folic acid supplementation in beta thalassemia major. *Arch Iran Med* 2006; 9(3): 266-8.

[11] Baleny KD, Howard PR. Basic and applied concepts of immunohematology. 1st ed. Elsevier; 2001. p. 157-69.

[12] Pineda AA, Vamvakas EC, Gorden LD. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion* 1999; 39(10): 1097-103.

[13] Merianou MV, Panousopoulou PL, Lowes PL, Pelegrinis E, Karaklis A. Alloimmunization to red

cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programm. *Vox Sang* 1987; 52(1-2): 95-8.

[14] Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang* 1990; 58(1): 50-5.

[15] Young PP, Uzieblo A, Trulock E, Lublin DM, Goodnough LT. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for auto immune hemolytic anemia? *Transfusion* 2004; 44(1): 67-72.

[16] McPherson R, Pincus M. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21st ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007. p. 666.

[17] Azarkeivan A, Ahmadi M, Gharehbaghian A, Zolfaghari S, Nasizadeh S, Maghsudlu M, et al. Antibody screening and identification by gel method in thalassemic patients. *Sci J Blood Transfus Organ* 2008; 5 (2): 99-108.

[18] Kiani A, Abdi J, Shirkhani Y, Kashi M. Prevalence of alloimmunization against RBC antigens in thalassemia major patients of lorestan province in 2004. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2006; 3(3): 265-71. [in Persian]

[19] Hiraifar AA, Keikhahi B, Pedram M. Determination of Clinical Prevalence and Predominant Pattern of RBCs Alloimmunization among Transfusion Dependent Thalassemic Patients in Ahvaz. *Sci Med J Ahvaz Univ Med Sci* 2010; 9(68): 441-8. [in Persian]

[20] Rahgozar S, Moafi AR, Yavari F, Hourfar H. Alloantibody detection in major Beta Thalassemic patients transfused within less-than-20-day intervals. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2003; 1(2): 1-8. [in Persian]

[21] Khalid H, Muhammad Y, Nadeem I, lubna N, Hassan AZ. Red cell alloimmunization in repeatedly transfused thalassemia major. *Int J Pathol* 2004; 2(1): 16-9.

[22] Gupta R, Singh DK, Singh B, Rusia U. Alloimmunization to red cells in thalasseemics: Emerging problem and future strategies. *Transfus Apher Sci* 2011; 45(2): 167-70.

[23] Sadeghian MH, Keramati MR, Badiei Z, Ravarian M, Ayatollahi H, Rafatpanah H, et al. Alloimmunization among transfusion-dependent

- thalassemia patients. *Asian J Transfus Sci* 2009; 3(2): 95-8.
- [24] Norol F, Nadjahi J, Bachir D, Desaint C, Guillou Bataille M, Beaujean F, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell anemia patient. *Transfus Clin Biol* 1994; 1(1): 27-34.
- [25] Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S, Chowdhury RI, Al-Eyaadi O, Al-Bashir A. RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion* 2003; 43(11): 1604-10.
- [26] Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000; 96(10): 3369-73.
- [27] Ho HK, Ha SY, Lam CK, Chan GC, Lee TL, Chiang AK, et al. Alloimmunization in Hong Kong Southern Chinese transfusion-dependent thalassemia patients. *Blood* 2001; 97(12): 3999-4000.
- [28] Eshghi P, Saneimoghaddam E, Mir masoudi M. Evaluation of alloimmunization in major B. thalassaemic patients in Zahedan in 2001. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2003; 13(40): 36-42. [in Persian]
- [29] Ahmed AM, Hasan NS, Ragab SH, Habib SA, Emara NA, Aly AA. Red cell alloimmunization and autoantibodies in Egyptian transfusion-dependent thalassaemia patients. *Arch Med Sci* 2010; 6(4): 592-8.
- [30] el-Danasoury AS, Eissa DG, Abdo RM, Elalfy MS. Red blood cell alloimmunization in transfusion-dependent Egyptian patients with thalassemia in a limited donor exposure program. *Transfusion* 2012; 52(1): 43-7.
- [31] Noor Haslina MN, Ariffin N, Illuni Hayati I, Rosline H. Red cell immunization in multiply transfused thalassaemic patient. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37(5): 1015-20.