

مروری بر بروز آلوایمونیزاسیون ناشی از ناسازگاری



آنتی ژن های گروه خونی Rh

و نقش راه کارهای مولکولی در یافتن واحدهای

خونی سازگار

محمد طاهر حجتی

دکترای تخصصی هماتولوژی و طب انتقال خون

هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

- آلوایمونیزاسیون میتواند منشاء مشکلات مهمی در مدیریت انتقال خون باشد .
- با ایجاد آلوایمونیزاسیون، **عمر گلبولهای قرمز کاهش یافته** و نیاز به خون در بیماران افزایش مییابد.

راهکار:

- شناسایی نوع آنتی ژن مسبب آلوایمونیزاسیون و انتقال واحدهای خونی سازگار

نتیجه:

- از تخریب زودهنگام گلبولهای قرمز ممانعت به عمل آمده
- از افزایش نیاز به خون و عوارض ناشی از تزریقات مکرر خون جلوگیری میگردد

آلوایمونیزاسیون

- واکنش سیستم ایمنی علیه آنتی ژنهای بیگانه میباشد.
- پس از مواجهه قبلی با آنتی ژن های بیگانه
- به طور تخمینی شیوع آلوایمونیزاسیون گلبولهای قرمز به ازای هر واحد تزریق خون، ۱ تا ۱/۶ درصد
- در بیماران دارای انتقال خون مکرر (تالاسمی، لوسمی، و...) به ۵ تا ۲۱ درصد میرسد

- پاسخهای ایمنی اولیه به آنتی ژنهای بیگانه، آهسته بوده و آنتی بادیهای تولید شده از نوع IgM میباشد
- پس از تماس مجدد با آنتی ژنهای بیگانه اغلب از نوع IgG هستند و با افزایش سرعت پاسخ دهی و اختصاصیت بر علیه آنتی ژنهای بیگانه عمل میکنند
- میزان بروز آلوایمونیواسیون بر علیه آنتی ژنهای گلبولهای قرمز به خصوص زیر گروه های سیستم گروه خونی Rh در بیماران دچار هموگلوبینوپاتی، مثل بیماران بتا تالاسمی که دارای تزریقهای خون متعددی میباشند، به علت عدم شناسایی آنها در آزمایشات روتین، نسبتا بالا میباشد

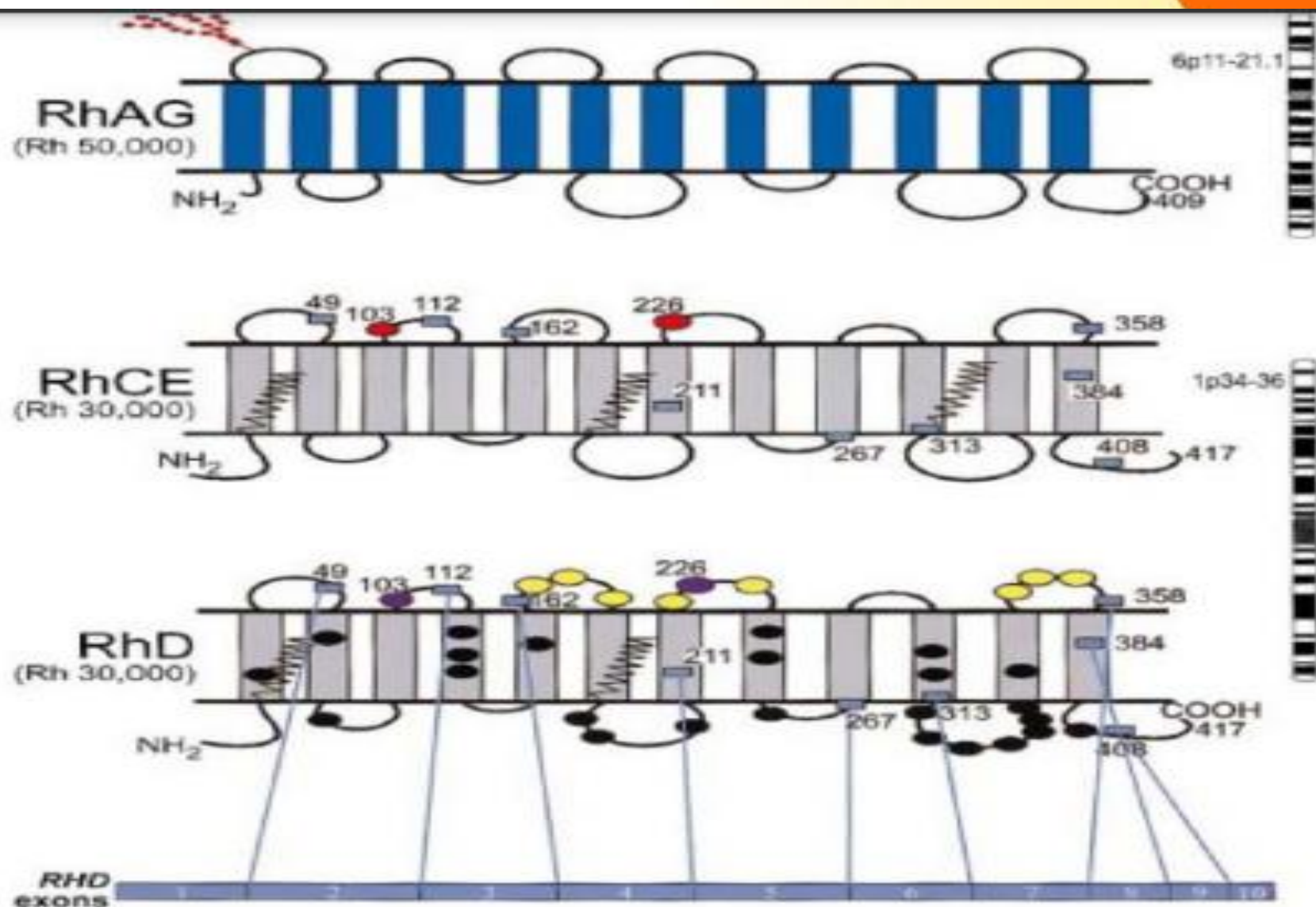
جدول شماره ۱: درصد فراوانی شیوع آلوایمونیزاسیون به گروه خونی Rh در جمعیت ایران در مطالعات متعدد

نویسنده	سال انتشار	تعداد نمونه	میزان آلوایمونیزاسیون	درصد آلوایمونیزاسیون علیه آنتی ژن های Rh	منبع
هیرادفر	۲۰۱۰	۱۳۳	۳۱/۵۷	۵۵	۷
انصاری	۲۰۰۴	۴۵۸	۱۱/۸	*۸۱/۶	۸
میرزائیان	۲۰۱۳	۳۸۵	۱۷/۹	۲۷	۹
کوثریان	۲۰۱۲	۲۱۸	۴۰/۴	**۵۰>	۱۰
کیخایی	۲۰۱۳	۱۳۳	۳۲/۰۶	۱۸۷	۱۱
صادقیان	۲۰۰۹	۳۱۳	۲/۸۷	**۸۸>	۱۲
آذرکیوان	۲۰۱۱	۸۳۵	—	**۲۰>	۱۳

- تعیین فنوتیپ گلبولهای قرمز بیماران و کیسه های خون تزریقی میتواند به میزان زیادی موجب کاهش تولید آلوآنتی بادی گردد
- اما در اغلب موارد تعیین دقیق آنتی ژنهای گروه خونی در بیماران که در آن ها انتقال خون صورت میگیرد به علت وجود گلبولهای قرمز فرد دهنده خون در گردش خون بیماران، مشکل میباشد.
- ما در این مقاله مروری بر آنیم تا با شناسایی اهمیت زیرگروه های سیستم گروه خونی Rh، به ارائه راهکارهایی در جهت شناسایی بهتر آنها و کاهش اثرات ایمنولوژیکی آنها در بدن افراد دارای ترانسفیوژن متعدد بپردازیم.

Rh گروه خونی

- سیستم گروه خونی Rh یکی از متنوع ترین و ایمنوژن ترین سیستمهای گروه خونی میباشد که در انسان شناسایی شده است.
- این سیستم گروه خونی، دارای بیش از ۵۰ آنتی ژن مستقل بوده و بعد از ABO دارای بیشترین علائم کلینیکی در طب انتقال خون می باشد
- آنتی ژنهای شایع Rh عبارتند از: D، C، c، E و e که به صورت CDE نوشته میشوند
- در فنوتیپ null-Rh هیچکدام از آنتی ژنهای Rh بیان نمیشوند
- پروتئینهای Rh حامل کننده آنتی ژنهای Rh فقط در ، در سطح گلبولهای قرمز بیان در صورت وجود RHAG میشوند.



تصویر شماره ۱: مدلی از وضعیت قرار گرفتن RhAG، RhCE و RhD

آلوایمیونیزاسیون ناشی از تزریق گلبولهای قرمز

- بعد از انتقال خون ۱ تا ۳ درصد از دریافت کنندگان خون به واسطه وجود آنتی بادیها در مقابل آنتی ژن های گروههای خونی واکنش نشان می دهند.

- عوامل تاثیر گزار بر نوع و میزان پاسخهای میزبان:

- حالات شیمیایی و فیزیکی آنتی ژن،
- تعداد جایگاه های آنتی ژنی
- میزان تجزیه پذیری آنتی ژنی
- آیا این پاسخ وابسته به cell-T میباشد یا نه،

- **ایمونوژن ترین** گروههای خونی، سیستم گروه خونی ABO، هستند
- چراکه **آنتی بادیهای طبیعی** علیه هر کدام از آن ها در افراد فاقد آنتی ژن مورد نظر به وجود آمده است
- بعد از ABO، آنتی ژن D دارای بالاترین قدرت ایمونولوژیکی در مقایسه با سایر آنتی ژنهای گروههای خونی میباشد
- هرچند کیسه های خونی قبل از اقدام به تزریق، کاملاً از نظر RhD و آنتی ژن ABO سازگاری سیستم گروه خونی بررسی می شوند، اما در صورتی که فرد دهنده دارای **آنتی ژن های گروه های خونی فرعی** باشد و فرد گیرنده فاقد آن ها باشد، می تواند منجر به **آلوایمیونیزاسیون** گردد.
- از این گروه های خونی می توان به آنتی ژن های **Kidd و Rh، Kell، Duffy** اشاره کرد .
- این سیستم گروه خونی که از نظر بالینی مهم می باشند و با ایجاد واکنش های انتقال خون در برخی موارد موجب **محدودیت تزریق خون** سالم و بی خطر برای بیماران می گردند

مواردی که در آن ها استفاده از تست های مولکولی بر روش آگلوتیناسیون مقدم می باشد

- در صد سال گذشته آزمایش آگلوتیناسیون، روشی استاندارد در تعیین آنتی ژن های خونی بود.
- اما دارای **محدودیت هایی** است که شامل موارد زیر می باشد:
- الف. تعیین گروه خونی در بیماران دارای انتقال خون های متعدد
- در بیمارانی که به مدت طولانی حجم زیادی از خون دریافت می کنند، وجود گلبول های قرمز فرد خون دهنده در خون محیطی آن ها موجب عدم صحت در تعیین آنتی ژن های گروه های خونی آن ها به روش آگلوتیناسیون می گردد.
- در بیماران وابسته به انتقال خون که در آن ها آلوآنتی بادی تولید شده است، تعیین کلیه آنتی ژن های گروه خونی که بیمار می تواند در مقابل آن حساس شود، مهم و ضروری به نظر می رسد

- **ب. تعیین گروه خونی در بیمارانی که تست کومبس (آنتی گلبولین) مستقیم آنها مثبت میباشد:**
- در بیمارانی که دچار آنمی همولیتیک اتوایمیون یا پوشیده شدن سطح گلبول های قرمز به واسطه ایمونوگلوبولین ها هستند، در اغلب موارد IgG موجب عدم اعتبار تست آنتی گلبولین غیر مستقیم در تعیین گروه های خونی می گردد.
- حذف این ایمونوگلوبولین ها از محیط انجام آزمایش نیز در بسیاری از موارد موثر نبوده و می تواند موجب تخریب آنتی ژن های مورد بررسی شود .
- **ج. تعیین گروه خونی در جنین:**
- روش تعیین مولکولی گروه های خونی قبل از تولد در تعیین این مسئله که آیا جنین آنتی ژن هایی از پدر را به ارث برده است که مادر فاقد آن بوده و ممکن است علیه آن آنتی بادی بسازد، موثر است .
- جهت بررسی خطر بروز بیماری همولیتیک دوره نوزادی یا ترومبوسیتوپنی نوزادی ناشی از آلوایمونیزاسیون (NAIT) در این بیماران موثر می باشد.

- حل اختلافات ناشی از تعیین گروه‌های خونی به روش سرولوژیکی:
- گروه بندی سرولوژیکی گروه های خونی به ویژه اگر به وسیله معرف های آنتی بادی مونوکلونال مختلف انجام گیرد، می تواند موجب نتایج متفاوتی شود .
- بسیاری از جهش ها می توانند با کاهش بیان آنتی ژن های گروه های خونی در سطح گلبول های قرمز یا کاهش قدرت آنتی ژنیسیته آن همراه باشد
- تشخیص این آنتی ژن های کاهش یافته از نظر قدرت آنتی ژنیسیته به میزان اختصاصی بودن آنتی بادی های به کار رفته علیه آن ها بستگی دارد.

بحث و نتیجه گیری

- بین موسسات مختلف اتفاق نظر در مورد نحوه انتخاب واحدهای آنتی ژن منفی جهت جلوگیری از آلوایمیونیزاسیون وجود ندارد .
- با این وجود به نظر می رسد انجام آزمایشات فنوتایپی جهت تعیین آنتی بادی های مشکوک ضروری باشد که می تواند در شناسایی آنتی بادی هایی که در آینده در این افراد به وجود آیند موثر باشد
- روش آگلوتیناسیون بیش از ۱۰۰ سال است که به عنوان روش اصلی تعیین گروه های خونی می باشد اما در مواردی چون تعیین گروه خونی در بیماران دارای انتقال متعدد به روش آگلوتیناسیون، روش ژنوتایپی (مولکولی) ارجحیت دارد.
- در حدود یک دهه از معرفی روش های مولکولی به بانک خون و طب انتقال خون میگذرد.
- این دانش موجب تعیین و **پیشگویی** پروفایل گروه های خونی در افراد می گردد که میتواند موجب غلبه بر مشکلات و محدودیت های استفاده از روش های آگلوتیناسیون گردد

- از مسائل مهم و سوال برانگیز در این مساله اینست که آیا **DNA** استخراج شده از گلبول های سفید این بیماران که می تواند حاوی گلبول های سفید موجود در واحدهای خونی نیز باشد، موجب ایجاد اختلاف در نتیجه نهایی می گردد؟
- **مطالعات** صورت گرفته در این زمینه نشان داده است که حتی استفاده از گلبول های سفید افرادی که به تازگی خون دریافت کرده اند نیز **نتایج کاملاً قابل قبولی** را ارائه داده اند
- نتایج مطالعه انجام شده توسط **Castilho** و همکارانش که با بررسی ۱۰ بیمار بتاتالاسمی آلوایمیونیزه شده از نظر فنوتایپی به روش آگلوتیناسیون و ژنوتایپی که به روش **PCR-RFLP** صورت گرفت، نشان داد که در ۹ مورد از ۱۰ مورد، فنوتایپ و ژنوتایپ بیماران متفاوت بوده است .

- در مطالعه دیگر انجام شده توسط **شایگان** و همکاران که به روش PCR-RFLP بر روی **۴۴ بیمار تالاسمی و ۲۰ فرد سالم** که سابقه هیچ گونه انتقال خونی نداشتند،
- نشان داد که بیش ترین میزان تفاوت در بین گروه های خونی Rh، دیده شد که با توجه به پلی مورفیسم بالای آن، اهمیت بررسی دقیق این گروه خونی را بیش از پیش تاکید می کند.
- نتایج به دست آمده در این تحقیق نشان داد که روش های سرولوژیکی در تعیین صحیح گروه های خونی افرادی که تزریقات خونی متعددی دارند روش مناسبی نمی باشد و دارای تفاوت هایی با روش مولکولی می باشد.
- در مطالعه ما نیز نشان داده شد که تعیین زیر گروه های Rh به روش سرولوژیکی و به واسطه آنتی سرم های تجاری در بیماران تالاسمی دارای تفاوت های قابل ملاحظه ای با روش Allele specific PCR بودند.

سپاس از توجه شما

