

شناسایی آلوانتی بادی‌ها در بیماران تالاسمی ماژور با فواصل تزریق خون کمتر از ۲۰ روز

سهیلا رهگذر^۱، دکتر علیرضا معافی^۲، دکتر فخرالملوک یآوری^۳، دکتر حمید هورفر^۴

چکیده

سابقه و هدف

عدم تطابق آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی اهداکنندگان و گیرندگان خون در تزریقات مکرر، احتمال بروز آلوایمونیزاسیون را در این بیماران افزایش می‌دهد. در این طرح نقش آلوانتی‌بادی‌ها در افزایش نیاز به تزریق خون در مبتلایان به تالاسمی ماژور بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی است. در این طرح دو گروه بیماران تالاسمی ماژور با فواصل تزریق خون بیشتر و کمتر از ۲۰ روز (۲۷ در مقابل ۲۵ بیمار) مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان سیدالشهدای اصفهان به صورت تصادفی انتخاب و از لحاظ وجود آلوانتی‌بادی‌ها، نوع و ارتباط آن‌ها با عوامل زمینه‌ای، مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج با استفاده از آزمون t و جدول t-student محاسبه شد.

یافته‌ها

۵۵ درصد از بیماران گروه اول دارای آنتی بادی بوده، میزان تزریق خون سالانه آنان بیش از بیماران غیر ایمن بود ($p < 0.005$). جنس مذکر و هم‌چنین آغاز تزریق خون در سنین کمتر از سه سال با فقدان آنتی‌بادی ارتباط مستقیمی داشت. ۱۰۰ درصد بیماران گروه دوم ایمن شده و بیشترین مقادیر تزریق خون سالانه در افراد دارای دو یا چند آنتی‌بادی مشاهده و برابر با 493 ml/kg و 508 ml/kg محاسبه شد. آلوایمونیزاسیون در دو گروه مورد مطالعه علیه آنتی‌ژن‌های K (۲۷/۵ درصد)، N (۱۲/۵ درصد)، s، CW، Fy^b (۵ درصد) و E، S، C، M و e (۲/۵ درصد) گزارش شد. ۱۰۰ درصد آنتی‌بادی‌ها از نوع گرم و ۱۶ درصد موارد از هر دو نوع گرم و سرد بود. ۱۷/۳ درصد بیماران طحال‌برداری شده بودند و میزان نیاز به خون آنان از دیگر بیماران کمتر بود ($p < 0.005$). تزریق خون سالانه بیماران تالاسمی در اغلب موارد از هر دو گروه، بسیار بیشتر از مقادیر مورد انتظار بود.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این تحقیق لازم است جهت جلوگیری از آلوایمونیزاسیون در بیماران تالاسمی، از خونی استفاده شود که حداقل از نظر آنتی‌ژن‌های سیستم‌های Kell و Rh با خون بیمار تطابق داشته باشد. توجه به اندازه طحال بیمار و کیفیت خون تزریقی که هر یک می‌تواند در افزایش یا کاهش میزان نیاز به خون مؤثر باشد، ضروری است.

کلمات کلیدی: آلوانتی بادی، تالاسمی ماژور، تزریق خون

۱ - مؤلف مسئول: کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و پایگاه منطقه‌ای آموزشی اصفهان

۲ - فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی اطفال - استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳ - پزشک عمومی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و پایگاه منطقه‌ای آموزشی اصفهان

۴ - پزشک عمومی - درمانگاه تالاسمی بیمارستان سیدالشهدای اصفهان

مقدمه

با توجه به تفاوت فنوتیپ گروه‌های خونی مینور در اهدا کنندگان و گیرندگان خون، شیوع آلو آنتی‌بادی‌های ناشی از تزریقات مکرر خون در تحقیقات مختلف ۵/۲ تا ۳۶ درصد گزارش شده است (۴-۱). از طرف دیگر با توجه به تفاوت قدرت ایمونوژنیسیته آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی مینور و نیز اختلاف شیوع آلو آنتی‌بادی‌های ایجاد شده، همواره شاهد بروز طیف وسیعی از علائم بالینی (از موارد بدون علامت گرفته تا همولیز شدید) متعاقب تزریق خون بوده‌ایم (۶، ۵). از شایع‌ترین این علائم در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که تحت رژیم هایپرترانسفیوژن می‌باشند، افزایش نیاز به خون و در نتیجه کاهش فواصل تزریق خون است (۷). این بدان معنی است که فواصل تزریق خون در این بیماران از ۳ تا ۵ هفته یک‌بار (که مربوط به بیماران تالاسمی ماژور فاقد آلوایمونیزاسیون است)، به کمتر از ۲۰ روز، با حفظ هموگلوبین بالای ۹/۵ g/dl می‌رسد (۹، ۸). این کاهش منجر به افزایش بارز هزینه‌های درمانی و آزمایشگاهی (برای مراکز درمانی) و مشکلات اقتصادی برای بیمار و یا والدین او (ناشی از مراجعات مکرر) و نیز افزایش خطر بروز عوارض تزریق خون، مانند خطر ابتلا به عفونت‌های هپاتیت و ایدز می‌گردد. بدیهی است جهت پیشگیری از موارد فوق بایستی از گروه‌های خونی سازگار استفاده نمود، اما سازگار نمودن خون دهنده و گیرنده از لحاظ تمامی گروه‌های خونی مینور با توجه به بار مالی آن امری امکان‌ناپذیر است. لذا بایستی در هر بار تزریق خون، آن گروه از سیستم‌های خونی مورد بررسی قرار گیرند که بیشترین امکان ایجاد آلوایمونیزاسیون را در فرد بیمار ایجاد می‌نمایند.

روبن و همکارانش دو سیستم Rh و Kell را جزو مهم‌ترین گروه‌های خونی معرفی کردند که می‌توانند آنتی‌بادهایی با بیشترین علائم بالینی ایجاد نمایند (۱۰). به دنبال تحقیقات دیگر، سیستم‌های خونی Kidd و Duffy نیز به این مجموعه اضافه شد (۱۱، ۱۰، ۱۲). اما با توجه به تفاوت شیوع آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی مینور در جوامع مختلف، هنوز مشخص نیست در ایران آلوانتی‌بادی‌هایی که بیماران نیازمند به تزریقات مکرر خون را از لحاظ بالینی

تهدید می‌کنند، علیه کدامیک از سیستم‌های خونی مینور عمل می‌نمایند.

این تحقیق بنا دارد با انتخاب بیماران بتا تالاسمی ماژور که فواصل تزریق خون آنان، متعاقب ترانسفیوژن‌های متعدد به کمتر از ۲۰ روز رسیده است، آلوانتی‌بادی‌های مؤثر در ایجاد واکنش‌های همولیتیک تأخیری را در این بیماران شناسایی نماید. نتایج این بررسی می‌تواند با پیشنهاد گروه‌های خونی سازگار برای این بیماران، شدت و شیوع عوارض تزریق خون را در آنان کاهش دهد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی و جامعه مورد مطالعه کلیه افراد مبتلا به تالاسمی ماژور می‌باشند که فواصل تزریق خون آن‌ها، در فاصله شش ماه قبل از شروع طرح، کمتر از ۲۰ روز بوده است. لذا کلیه مراجعین به درمانگاه تالاسمی بیمارستان سید الشهدای اصفهان که دارای مشخصات فوق بودند، در این طرح قرار گرفتند. نتایج آزمایش‌های سرولوژیک این بیماران با افراد مبتلا به تالاسمی ماژور که با فواصل ۳ تا ۴ هفته در درمانگاه فوق تحت تزریق منظم خون (با هموگلوبین بیش از ۹/۵ g/dl قبل از تزریق خون) قرار گرفته بودند، مقایسه شد.

از کلیه افراد بیمار، متعلق به هر یک از دو گروه فوق، مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون لخته گرفته، مشخصات هر فرد شامل سن، جنس، فواصل تزریق خون، دفعات تزریق خون در هر سال، سن بیمار در اولین تزریق خون، میزان هموگلوبین قبل از هر تزریق خون، اندازه طحال، وضعیت بیمار از نظر طحال برداری، شمارش گلبول سفید و میزان پلاکت ثبت می‌شد. نمونه خون در فاصله کمتر از ۲ ساعت به آزمایشگاه سازمان انتقال خون اصفهان منتقل و آزمایش‌های غربالگری آنتی‌بادی، بدون هر نوع اطلاع زمینه‌ای از بیمار، به صورت دوسویه کور (Double blind)، انجام می‌گرفت. سرم پس از جدا سازی از لخته در سه محیط حرارت اتاق، آلبومین و ۳۷ درجه سانتی‌گراد غربالگری و در صورت وجود آلوانتی‌بادی، نوع آن با استفاده از پانل سل ارسالی از سازمان انتقال خون ایران مشخص می‌شد. در پایان، شیوع آلو آنتی‌بادی‌های شناسایی

که شیوع هر یک از آنتی‌ژن‌های فوق بیش از ۹۹ درصد می‌باشد، به نظر می‌رسد واکنش کلیه سلول‌های پانل با سرم به دلیل وجود دو یا چند آنتی بادی ضد آنتی‌ژن‌هایی با شیوع کمتر باشد. افتراق این آنتی‌بادی‌ها به دلیل عدم وجود امکاناتی چون استفاده از سلول‌های انتخابی یا ترکیبات آنتی ژنیک، به کارگیری واکنش‌های نوترالیزاسیون و یا ترکیبات آنزیمی جهت خنثی نمودن یا ممانعت از ایجاد یا تشدید واکنش یکی از دو آنتی بادی احتمالی و شناسایی آنتی بادی دوم، میسر نشد.

بیماران این گروه را می‌توان در دو زیرگروه مورد بررسی قرارداد:

- ۱) زیرگروه دارای آنتی‌بادی
- ۲) زیر گروه بدون آنتی بادی

این دو زیرگروه از لحاظ میزان نیاز سالانه خون، وضعیت طحال، جنس و هم‌چنین سن بیمار در اولین و آخرین تزریق خون (طول مدت سال‌های تزریق خون) مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین حجم خون تزریقی سالانه (با احتساب میانگین حجم خون تزریقی در ۶ ماه گذشته) در گروه دارای آنتی بادی، $215/4 \text{ ml/kg}$ (153 ml/kg تا 282 ml/kg) و در گروه فاقد آن، 207 ml/kg (146 ml/kg تا 287 ml/kg) محاسبه شد. در ۲۰ درصد بیماران دارای آنتی‌بادی و ۷۵ درصد بیماران فاقد آن، حجم خون تزریقی کمتر از 200 ml/kg در سال بود (۳ نفر از ۱۵ نفر در مقابل ۹ نفر از ۱۲ نفر) ($p < 0/005$). از ۶ بیماری که طحال برداری شده بودند، ۳ بیمار دارای آنتی بادی و ۳ بیمار فاقد آنتی‌بادی بودند. ۸۶ درصد بیمارانی که طحال برداری نشده بودند و ۳۳ درصد بیماران طحال برداری شده، بیشتر از 180 ml/kg در سال خون دریافت می‌کردند. این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/01$).

شیوع آنتی بادی در پسرها کمتر از دخترها تعیین شد. در زیر گروه اول ۶۰ درصد بیماران و در زیرگروه دوم ۷۵ درصد آنان مذکر بودند. ارتباطی بین سن بیماران و وجود یا فقدان آنتی بادی مشخص نشد. میانگین سنی در زیر گروه اول ۱۵ سال (۲ الی ۲۷ سال) و در زیرگروه دوم $16/3$ سال (۵ الی ۲۱ سال) بود. بیماران با سن آغاز تزریق خون بالاتر از سه سال در زیرگروه دارای آنتی بادی، ۴ مورد اما

شده محاسبه و ارتباط بروز آلوآنتی‌بادی‌ها با علایم بیماری و متغیرهایی از قبیل سن، جنس، دفعات و حجم خون تزریقی برحسب وزن بدن و غلظت هموگلوبین بیمار قبل از تزریق خون و نیز وضعیت طحال بیمار مورد بررسی قرار می‌گرفت.

یافته‌ها

در این طرح دو گروه تالاسمی ماژور با فواصل تزریق خون کمتر و بیشتر از ۲۰ روز با یکدیگر مقایسه شدند. تعداد این افراد در گروه اول که به‌طور تصادفی از میان بیماران تالاسمی ماژور انتخاب شده بودند، ۲۷ بیمار با میانگین سنی ۱۵/۵ سال (۲ تا ۲۷ سال)، و در گروه دوم ۲۵ بیمار با میانگین سنی ۲۲ سال (۳ تا ۳۵ سال) بود. $70/3$ درصد (۱۹ نفر) از افراد گروه اول و ۶۸ درصد (۱۷ نفر) از افراد گروه دوم مذکر و ۲۲/۲ درصد (۶ نفر) از بیماران گروه اول و ۸ درصد (۲ نفر) از بیماران گروه دوم طحال برداری شده بودند. میزان تزریق خون بیماران در یک سال، به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، با احتساب میانگین ۶ تزریق متوالی محاسبه شد. باتوجه به آن که میزان حجم خون مورد نیاز در هر تزریق از حدود 5 ml/kg تا 15 ml/kg متفاوت می‌باشد (این عدد برحسب میزان هموگلوبین بیمار قبل از تزریق خون و وجود یا فقدان مشکلات قلبی خواهد بود)، اهمیت این متغیر به مراتب بیش از فواصل تزریق خون به نظر می‌رسد.

الف) گروه اول (بالاتر از ۲۰ روز)

۵۵ درصد (۱۵ نفر) از بیماران این گروه دارای آنتی بادی بودند. آنتی‌بادی‌های شناسایی شده در این بیماران علیه آنتی‌ژن‌های K، N، CW و C بود که شیوع هریک به ترتیب $18/5$ درصد، $7/4$ درصد، $3/7$ درصد و $3/7$ درصد مشخص شد و در یک مورد علی‌رغم اثبات وجود آنتی بادی، نوع آن با پانل سل موجود شناسایی نشد. $18/5$ درصد بیماران دارای دو یا چند نوع آنتی بادی بودند. در این موارد کلیه سلول‌های پانل با سرم واکنش مثبت داشت. پانل سل، آنتی بادی موجود در سرم را در این موارد علیه یک، دو یا سه آنتی ژن k ، Kp^b و Lub تشخیص می‌دهد. اما از آنجا

بیمار دارای آنتی بادی شناسایی شدند که ۲۷/۵ درصد آنان دارای دو یا چند آنتی بادی بودند. همانطور که قبلاً ذکر شد، افتراق این آنتی بادی ها از یکدیگر میسر نشد. شایع ترین آنتی بادی تعیین شده، آنتی K (با شیوع ۲۷/۵ درصد) و سپس آنتی N (با شیوع ۱۲/۵ درصد)، آنتی بادی های ضد آنتی ژن های CW، s و Fy^b (هر کدام با شیوع ۵ درصد) و در نهایت آنتی بادی های ضد آنتی ژن های E، S، C، M و e (هر کدام با شیوع ۲/۵ درصد) گزارش شدند. در ۵ درصد بیماران، نوع آنتی بادی علی رغم اثبات وجود آن در سرم، شناسایی نشد.

اغلب آنتی بادی های شناسایی شده در بیماران زیر ۱۰ سال، از نوع آنتی K بود (از شش مورد بیمار زیر ۱۰ سال که در سرم آن ها آنتی بادی شناسایی شده بود، ۴ بیمار دارای آنتی K، ۱ بیمار واجد آنتی N و در ۱ مورد بیش از یک نوع آنتی بادی مشخص شد).

از ۴۰ بیمار دارای آنتی بادی، آگلوتینین شناسایی شده در ۱۰۰ درصد موارد از نوع گرم (در ۱۰ درصد موارد آگلوتینین گرم در حضور آلبومین با سلول های پانل واکنش داشت) و در ۱۶ درصد موارد آگلوتینین سرد علاوه بر نوع گرم شناسایی شد.

در ۵۲ بیمار مورد بررسی ۹ نفر طحال برداری شده بودند. میزان نیاز به خون در بیماران طحال برداری شده به صورت معنی داری از دیگر بیماران کمتر بود ($p < 0.005$). نتایج به دست آمده از طرح درجداول ۱ تا ۳ خلاصه شده است.

در زیرگروه دوم تنها ۱ مورد مشخص شدند. ۵ مورد از ۱۵ بیمار زیرگروه اول و ۶ مورد از ۱۲ بیمار زیرگروه دوم در اولین تزریق خون کمتر از یک سال داشتند.

آنتی بادی شناسایی شده در ۱۰۰ درصد موارد از دو زیر گروه مذکور از نوع گرم بوده و آنتی بادی سرد شناسایی نشد (در ۱۳ درصد موارد آنتی بادی گرم در حضور آلبومین واکنش می دهد). طحال در ۱ مورد از ۱۵ بیمار گروه اول و ۲ مورد از ۱۲ بیمار گروه دوم بزرگتر از ۶ سانتی متر بود.

ب) گروه دوم (کمتر از ۲۰ روز)

در این گروه ۱۰۰ درصد بیماران دارای آنتی بادی بودند. آنتی بادی های شناسایی شده در این گروه ضد آنتی ژن های K (۲۶ درصد)، N (۱۲ درصد)، Fy^b ، s (۸ درصد)، E، e، S، M و CW (۴ درصد) بودند. در ۴ درصد موارد (یک بیمار) نوع آنتی بادی غربال شده شناسایی نشد. ۲۶ درصد بیماران (۶ بیمار) دارای دو یا چند آنتی بادی بودند.

میانگین حجم خون تزریقی سالانه در این بیماران 312 ml/kg و بین حداقل 204 ml/kg و حداکثر 508 ml/kg متغیر بود. بیشترین مقادیر تزریق خون سالانه در بیماران دارای دو یا چند آنتی بادی مشاهده، و برابر با 508 ml/kg و 493 ml/kg محاسبه شد.

ج) مجموع بیماران

در غربالگری آنتی بادی ۵۲ سرم بیمار مورد بررسی، ۴۰

جدول ۱: بررسی شیوع آلوانتی بادی ها در بیماران تالاسمی ماژور

آلوانتی بادی فواصل تزریق خون	K	N	Fy^b	s	CW	E	M	e	S	C	دو یا چند	نامشخص	فاقد	تعداد کل بیماران
بیشتر از ۲۰ روز	۵ (۱۸/۵)	۲ (۷/۴)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۳/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۳/۷)	۵ (۱۸/۵)	۱ (۳/۷)	۱۲ (۴۴/۴)	۲۷
کمتر از ۲۰ روز	۶ (۲۴)	۳ (۱۲)	۲ (۸)	۲ (۸)	۱ (۴)	۱ (۴)	۱ (۴)	۱ (۴)	۱ (۴)	۰ (۰)	۶ (۲۴)	۱ (۴)	۰ (۰)	۲۵
جمع	۱۱ (۲۱)	۴ (۹/۶)	۲ (۳/۸)	۲ (۳/۸)	۲ (۳/۸)	۱ (۱/۹)	۱ (۱/۹)	۱ (۱/۹)	۱ (۱/۹)	۱ (۲)	۱۱ (۲۱)	۲ (۳/۸)	۱۲ (۲۳)	۵۲

جدول ۲: رابطه آلوایمونیزاسیون بیماران تالاسمی ماژور با میزان تزریق خون سالانه

وجود آنتی بادی	دارای آلو آنتی بادی	فاقد آلو آنتی بادی	کل
میزان تزریق خون			
کمتر از ۲۰۰ ml/kg در سال	۳	۹	۱۲
بیشتر از ۲۰۰ ml/kg در سال	۱۲	۳	۱۵
کل	۱۵	۱۲	۲۷

جدول ۳: رابطه طحال برداری بیماران تالاسمی ماژور با میزان تزریق خون سالانه

طحال	طحال برداری شده	دارای طحال	کل
میزان تزریق خون			
بیشتر از ۱۸۰ ml/kg در سال	۵	۴۰	۴۵
کمتر از ۱۸۰ ml/kg در سال	۴	۳	۷
کل	۹	۴۳	۵۲

بحث

بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به طور متوسط هر ۳ تا ۴ هفته یک بار نیاز به تزریق خون دارند (۸، ۹). در این بیماران حجم خون تزریقی در هر نوبت به عواملی چون غلظت هموگلوبین قبل از تزریق خون، فواصل تزریق و هم چنین وجود و یا عدم وجود مشکلات زمینه ای مانند بیماری قلبی، بستگی دارد. حجم خون تزریقی در هر سال (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) نیز به عواملی چون غلظت هموگلوبین مورد نظر به عنوان هموگلوبین پایه و میزان افت هموگلوبین وابسته است. امروزه به منظور کاهش مشکلات ناشی از ازدیاد بار آهن، به جای هموگلوبین پایه بالای ۱۰ g/dl (رژیم hyper transfusion)، از هموگلوبین پایه بالای ۹ g/dl استفاده می نمایند (۱۳). از طرفی دیگر، در بسیاری از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بنا به عللی با افت شدید هموگلوبین مواجه می شویم و این مسئله منجر به افزایش

حجم تزریق خون سالانه (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و به دنبال آن مشکلاتی مانند کاهش فواصل تزریق خون، افزایش هزینه درمان برای بیمار و مراکز درمانی، افزایش بار آهن و پیامدهای آن از قبیل افزایش میزان مرگ و میر و پیچیدگی روش های درمانی (از قبیل لزوم استفاده از داروهای پایین آورنده آهن و درمان عوارض ناشی از هموسیدروز) می گردد. به بیان دیگر با کنترل میزان افت هموگلوبین می توان برای بیماران زندگی بهتری را فراهم کرده، هزینه کمتری را به مردم و کشور تحمیل نمود.

افت هموگلوبین به میزان کمتر از ۱ g/dl در هفته در بیماران طحال برداری شده، و ۱/۵ g/dl در هفته در بیمارانی که طحال برداری نشده اند، معیاری مناسب برای تعیین میزان نیاز به تزریق خون می باشد (۱۳). در بیماران تالاسمی ماژور افت هموگلوبین به میزان بیشتر از مقادیر مذکور، به عوامل دیگری وابسته است که از آن جمله عبارتند از: (۱) هایپراسپلنسیسم (۲) بروز آلوایمونیزاسیون (۳) کیفیت خون تزریقی (مانند میزان همتوکریت، فاصله زمانی گرفتن خون از اهداکننده و تزریق آن به بیمار و شرایط انتقال کیسه خون از سازمان انتقال خون به بیمارستان و نگهداری آن تا زمان تزریق).

در مورد هایپراسپلنسیسم تعاریف کلینیکی مشخصی وجود دارد که مراکز درمانی موظف به اجرای آن هستند و در مورد کیفیت خون تزریقی هم استانداردهای لازم برای آن تعریف شده که مراکز زیربط موظف به اجرای آن می باشند (۹، ۱۴، ۱۵).

بروز آلوایمونیزاسیون و پیشگیری از بروز و یا کنترل آن موضوعی است که این تحقیق به آن پرداخته است. همان طور که قبلا ذکر شد شیوع آلو آنتی بادی های ناشی از تزریقات مکرر خون در تحقیقات مختلف، ۵/۲ درصد تا ۳۶ درصد گزارش شده است (۴-۱). در مقاله ارایه شده توسط سینجر و همکارانش در سال ۲۰۰۰، ۲۲ درصد از بیماران آلوایمیون بودند. درصد آلوایمونیزاسیون در بیمارانی که تنها از لحاظ سیستم ABO و آنتی ژن D خون سازگار می گرفتند، ۳۳ درصد و در افرادی که به غیر از موارد فوق از لحاظ Rh و Kell نیز خون منطبق دریافت می کردند، ۲/۸ درصد بود (۱۶). یافته های این مقاله حاکی

مقادیر بالای آن) داشته باشند. در مورد کسانی که نیاز به تزریق خون با فواصل کمتر از ۲۰ روز داشتند، ۱۰۰ درصد بیماران دارای آنتی بادی بودند. نیازی به توضیح نیست که عدم شناسایی آنتی بادی در ۱۶۳ بیمار تالاسمی در زاهدان با خصوصیت مذکور، می تواند بیانگر وسعت مشکلات آزمایشگاهی در این زمینه در ایران باشد.

این مطالعه، ما را با مطالبی چند پیرامون بیماران تالاسمی و نحوه تزریق خون در آنان آشنا می سازد که هر یک می تواند به عنوان هشدار در این رابطه قلمداد شده، بایی را در جهت بهبود روش های درمانی بگشاید. آنچه این مقاله در ابتدا بر آن تأکید می نماید، توجه به حجم بالای خون تزریقی (بیش از ۲۴۰ ml/kg در سال) در بسیاری از بیماران تالاسمی تحت درمان و لزوم پیشگیری از آن است. در این زمینه لزوم غربالگری آنتی بادی سرم بیمار قبل از هر تزریق و فراتر از آن، تزریق خون سازگار از لحاظ سیستم های Rh (C,c,E,e) و Kell، دو راه حل پیشنهادی است که می تواند تا حد زیادی به حل این مشکل کمک نماید. مشاهده ۶۶ درصد آلوایمونیزاسیون علیه آنتی ژن K در بیماران زیر ۱۰ سال مورد بررسی در این تحقیق، اهمیت این موضوع را هر چه بیشتر مشخص می سازد. برآورد امکان اجرای این پیشنهاد از لحاظ مالی، نیاز به تحقیق و کارشناسی بیشتری دارد اما این موضوع بایستی با در نظر گرفتن اختلالات ناشی از تزریق حجم بالای خون از قبیل فزونی بار آهن و عوارض متعاقب آن مانند بروز اختلالات قلبی، کم کاری تیروئید و دیابت که سلامت بیمار را تهدید می کند و بار مالی که در این رابطه به فرد، جامعه و مراکز درمانی تحمیل می شود، مورد بررسی قرار گیرد. در این زمینه آزمایش های غربالگری آنتی بادی باید با کیفیت بهتر و تحت نظارت مراکز رفرانس انجام شود.

استفاده از گلبول های قرمز گروه O پولد شده به جای گلبول یا گلبول های قرمز معرف که متأسفانه در کلیه مراکز کشور جهت غربالگری آنتی بادی مورد استفاده قرار می گیرد، شناسایی آنتی بادی هایی را که دارای واکنش ضعیف می باشند غیر ممکن می سازد. استفاده از این روش تنها جهت غربالگری آنتی بادی در سرم اهداکنندگان خون جایز می باشد چرا که حتی اگر آنتی بادی های فوق درخون وجود

از ارتباط آلوایمونیزاسیون با عوامل دیگری چون وضعیت بیمار از لحاظ طحال برداری و استفاده یا عدم استفاده از فیلتر نیز می باشد. در مقابل این مقاله، هو و همکارانش در تحقیقی دیگر شیوع آلوایمونیزاسیون را ۷/۴ درصد عنوان نمودند (۱۷). تفاوت دو عدد به دست آمده در این دو مطالعه به دلیل تنوع و پراکندگی گروه های خونی اهداکنندگان و دریافت کنندگان خون مطرح شده است. کلیه بیماران مراکز فوق، استانداردهای انتخاب خون (از جمله غربالگری آنتی بادی قبل از هر تزریق) را رعایت می کردند. در مقاله دیگری از ایران- زاهدان، ۱۶۳ بیمار تالاسمی از لحاظ میزان بروز آلوایمونیزاسیون مورد بررسی قرار گرفتند (۱۸). در هیچ یک از این بیماران آنتی بادی در سرم یافت نشد، حال آن که همگی آنان سالانه به میزان بسیار بالایی خون تزریق می کردند (بیش از ۲۴۰ ml/kg در سال). در این مقاله هیچ توجهی برای نیاز بالای بیماران به تزریق خون عنوان نشده است. اگر خطر بروز آلوانتی بادی را برای هر تزریق خون ۱ تا ۴/۱ درصد در نظر بگیریم و حداکثر میزان تزریق خون را در بیماران فوق ۱۵ ml/kg فرض کنیم، بنابراین حتی اگر هر بیمار در هر نوبت تزریق یک کیسه خون دریافت کند، بیماران فوق در هر سال بیش از ۱۶ تزریق خون داشته اند و با توجه به سن بیماران (۴۶ درصد بالای ۱۰ سال) صفر درصد آلوایمونیزاسیون در ۱۶۳ بیمار غیر قابل قبول به نظر می رسد (۶). در این تحقیق، ما ۲۷ بیمار با میانگین سنی ۱۵/۵ سال (۲ تا ۲۷ سال) را که به صورت تصادفی از بین بیماران مبتلا به تالاسمی با فواصل تزریق خون بیشتر از ۲۰ روز انتخاب شده بودند، مورد بررسی قرار دادیم. از این تعداد ۱۵ بیمار دارای آنتی بادی شناسایی شدند (۵۵ درصد). با توجه به آن که معمولاً در مراکز درمانی ایران، غربالگری آنتی بادی به صورت روتین قبل از هر تزریق انجام نمی شود و هم چنین تزریق خون سازگار از لحاظ آنتی ژن های K, C,c,E,e به طور معمول انجام نمی گیرد، این شیوع بالا کاملاً قابل پیش بینی بود. لازم به یادآوری است که جامعه انتخاب شده در گروه اول، افراد مبتلا به تالاسمی بودند که گمان می شد به دلیل فواصل تزریق خون بیش از ۲۱ روز، نیاز به حجم متعادلی از خون (و نه

طحال برداری شده در این تحقیق تنها ۱ نفر در این گروه قرار می‌گرفت). اغلب بیماران مورد مطالعه در این طرح، با در نظر گرفتن معیارهایی که در کتب مرجع برای طحال برداری ذکر شده است، موارد مناسبی برای انجام عمل طحال برداری بودند و در صورت توجه به این موضوع احتمالاً میزان نیاز به خون آنان تا حد قابل قبولی کاهش می‌یافت (کاهش معنی‌دار میزان نیاز به خون در بیماران طحال برداری شده نسبت به دیگر بیماران در این تحقیق خود گواه این مدعی است) (۱۴، ۱۵، ۱۶).

در این مقاله ضمن تأکید بر اهمیت طحال برداری در موارد افزایش نیاز بی رویه به خون (که نتوان آن را با مکانیسم‌های دیگر کاهش داد)، از کلیه همکاران مسؤول در امر درمان بیماران تالاسمی دعوت می‌کنیم مسئله تزریق خون در این بیماران را امروز با نگاهی دیگر و از این جنبه که چگونه می‌توان میزان نیاز به تزریق خون را در این بیماران در حد قابل قبول (200 ml/kg در سال) حفظ نمود مورد بررسی قرار دهند.

پیشنهادهای

۱) غربالگری آنتی‌بادی، قبل از هر تزریق خون و فراهم نمودن لوازم آن از قبیل گلبول‌های قرمز معرف و پانل‌سل‌های مختلف و استاندارد جهت شناسایی آنتی‌بادی‌های غربال شده و نظارت بر تهیه آنان.

۲) تشکیل کمیته‌های بیمارستانی در کنترل دفعات تزریق خون و کیفیت خون پس از انتقال به بیمارستان و قبل از تزریق.

۳) برگزاری کارگاه‌های درمان تالاسمی با تکیه بر اقدامات ممکن برای کنترل و پیشگیری از افزایش نیاز به خون.

۴) ارزیابی نقش تزریق خون با تطابق گسترده گروه‌های خونی در پیشگیری از بروز آلوانتی بادی.

۵) ارزیابی نقش تزریق خون با تطابق گسترده گروه‌های خونی در کاهش نیاز به تزریق خون.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از پرسنل محترم درمانگاه تالاسمی بیمارستان سیدالشهدای اصفهان به‌خاطر همکاری در نمونه‌گیری بیماران، سرپرست محترم بخش سرولوژی اختصاصی سازمان انتقال خون تهران، جناب آقای لطفی برای ارسال

داشته اما شناسایی نشوند، در سرم گیرنده خون رقیق شده و مشکلی را برای او ایجاد نخواهند کرد (۲۰). پس از غربالگری آنتی‌بادی، بایستی نوع آن تعیین شود و این امر تنها در حضور پانل سل یا پانل سل‌های استاندارد امکان‌پذیر است. افزایش تعداد سلول‌های یک پانل (تعداد سلول‌های قابل قبول در تهیه پانل ۸ تا ۱۶ سلول بوده که پانل موجود در ایران دارای ۸ سلول می‌باشد) و نیز تنوع سری‌های سلولی، می‌تواند ما را در تشخیص هرچه بهتر آنتی‌بادی‌های شناسایی شده یاری دهد؛ به نحوی که در صورت مشاهده مواردی که حضور چند آنتی‌بادی در سرم مورد شک است، با استفاده از سری دیگر سلول‌های پانل یا سلول‌های انتخابی قادر به افتراق آنتی‌بادی‌های احتمالی بوده، به نتیجه قطعی دست یابیم (۲۱، ۲۲). علاوه بر این، در پانل فعلی آنتی‌ژن CW بر سطح هیچ یک از سلول‌های پانل وجود ندارد، و آنتی CW در صورتی در سرم شناسایی می‌شود که هیچ‌یک از سلول‌های پانل با سرم واکنش نداشته باشند. از طرفی دیگر، آنتی‌ژن‌های Kp^b ، Lu^b و k بر روی کلیه سلول‌های پانل موجود می‌باشند و در صورتی که کلیه سلول‌های پانل با سرم واکنش دهند، سه آنتی‌بادی ضد Kp^b ، Lu^b و k به طور هم‌زمان در سرم شناسایی می‌شوند و افتراق آن‌ها از یکدیگر غیرممکن می‌باشد. به‌علاوه این حالت با مواردی که چند آنتی‌بادی در سرم موجود بوده، هر یک با تعدادی از سلول‌های پانل واکنش می‌دهند مشابه خواهد بود. دو مطلب فوق از نقاط ضعف پانل موجود است.

راه‌حل سوم جهت حل معضل حجم بالای خون تزریقی و یا به تعبیری افت بالاتر از حد انتظار هموگلوبین در بیماران تحت درمان تالاسمی، مسئله هایپراسپلنسم در این بیماران است. در این تحقیق با تعدادی از بیمارانی مواجه می‌شویم که نیاز به تزریق خون با دوز بالا داشتند، اما شواهدی مبنی بر بروز آلوانیزاسیون در سرم آن‌ها مشاهده نشد (۷ نفر از این ۱۲ بیمار به بیش از 180 ml/kg در سال خون نیاز داشتند و ۳ نفر بالای 200 ml/kg در سال خون دریافت می‌کردند). در این بیماران دو شاخص کیفیت نامطلوب خون تزریقی و هایپراسپلنسم می‌تواند از جمله علل افزایش نیاز به خون قلمداد گردد (از ۶ بیمار

تشکر و قدردانی می‌نماییم. متذکر می‌شود بودجه این طرح توسط مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین شده است.

پانل سل و کارشناسان گرامی اصفهان، خانم‌ها مژگان بهلول و ونوس خوشخویی فرد که در انجام آزمایش‌های سرولوژیک سخت کوشانه مارا یاری نمودند، صمیمانه

منابع

- 1- Sarnaik S, Schornack J, Lusher J M: The incidence of development of irregular red cell antibodies in patients with sickle cell anemia. *Transfusion*, 1986, 26: 249-252.
 - 2- Orlina A R, Unger P J, Koshy M: Post- transfusion alloimmunization in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 1978, 5: 101-106.
 - 3- Spanos Th, *et al*: Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang* 1990, 58: 50-55.
 - 4- Merianou MV, *et al*: Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: Comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. *Vox Sang* 1987, 52: 95-98.
 - 5- Luban N, Pisciotto P and Manno C: Hazards of transfusion. In: Lilleyman J, Hann I and Blanchette V. *Pediatric hematology*. Second edition. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000: 744-745.
 - 6- Schroeder ML: Principles and practice of transfusion medicine. In: Lee GR *et al*. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th edition. Volume 1. Baltimore, Maryland, Lippincott Williams and Wilkins. 1999: 847.
 - 7- Reid ME, Tcy P: The Erythrocyte blood groups in transfusion. In: Nathan DG, Orkin SH. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 5th edition. Volume 2. W.B.Saunders Company. 1998: 1776, 1796.
 - 8- Orkin SH, Nathan DG: Thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 5th edition. Volume 1. Philadelphia, W.B.Saunders Company. 1998: 860.
 - 9- Karayalein G, Paley C: Hemolytic anemia. In: Lanzkowsky Ph. *Manual of paediatric hematology and oncology*. 3rd edition. London, Academic press. 2000; 187-189.
 - 10- Rosse WF, Gallagher D, *et al*: Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood*, 1990, 76: 1431- 1437.
 - 11- Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M: Transfusion in oligemia. In: *Blood transfusion in clinical Medicine*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993: 161- 162.
 - 12- Grove-Rasmussen M, Huggins CE: Selected types of frozen blood for patients with multiple blood group antibodies. *Transfusion* 1993, 13:124-129.
 - 13- Politis C: New insights about laboratory investigations of transfusions treatment in thalassaemia. The 9th International Conference on Thalassemia and Thalassemics. *Lectures abstracts*. 2003:15-19.
 - 14- Nathan DG, Orkin SH. The thalassemia. In: Nathan DG, Orkin SH. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia, W.B.Saunders Company. 2003: 844-919.
 - 15- Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A., *et al*: Guidelines for the clinical management of thalassaemia. Nicosia-Cyprus, Thalassaemia international federation, 2000: 15.
 - 16- Singer ST, Wu V, Mignamla R *et al*: Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood*, 2000, 96(10): 3369-3373.
 - 17- Ho HK, Ha ShY, Lam ChK *et al*: Alloimmunization in Hong Kong Southern Chinese transfusion-dependent thalassemia patients. *Blood*, 2001, 97(12): 3999-4000.
- ۱۸- عشقی پ، صانعی مقدم، امیر مسعودی م. بررسی آلوایمونیزاسیون در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور شهرستان زاهدان در سال ۱۳۸۰. نشریه خون ۱۳۸۲: ۵۴۵-۵۳۹.
- 19- Lingenfelter B, Gibbs FG, Sosles SD: Detection and identification of antibodies. In: Harmening DM. *Modern blood banking and transfusion practices*. 4th edition. Philadelphia, F.A. Davis Company. 1999: 256.
 - 20- Lingenfelter B, Gibbs FG: Antibody detection and identification. In: Harmening DM. *Modern blood banking and transfusion practices*. 3rd edition. Philadelphia, F.A. Davis Company, 1996: 42-5.
 - 21- Flynn JC: *Essentials of immunohematology*. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1998:138-148.

Alloantibody detection in major beta thalassemic patients transfused within less-than-20-day intervals

Rahgozar S.^{1,2}, Moafi A.R.³, Yavari F.^{1,2}, Hourfar H.⁴

¹Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center

²Isfahan Regional Educational Blood Transfusion Center

³Isfahan Medical University-Sayed ol Shohada Hospital

⁴Sayed ol Shohada Hospital, Isfahan

Abstract

Background and Objectives

Mismatched red blood cell phenotypes between donors and recipients in multiple blood transfusions can result in the development of alloimmunization in recipients. We studied in this research the effect of alloantibodies on the increase of need of blood transfusion in major thalassemia patients.

Materials and Methods

This is a descriptive study in which 2 groups of major thalassemia patients with more and less than 20 days of blood transfusion intervals (27 patients vs. 25) were evaluated for the presence and frequency of alloantibodies and related factors. We used t-test and t-student tables for evaluating the results.

Results

55% of patients in the first group had developed alloantibodies and their annual transfused blood volume was more than those who were not immunized ($p < 0.005$). Male gender and initial blood transfusion in children under 3 years old were related to the absence of alloantibodies. 100% of patients in the second group were immunized, and those who received higher amounts of blood units annually (493 ml/kg and 508 ml/kg) were patients with more than two types of alloantibodies. Alloimmunization involved K (27.5%), N (12.5%), CW, s, Fy^b (5%), C, S, E, e and M (2.5%) antigens. 100% of antibodies were of warm immunoglobulin type, and 16% both warm and cold. 17.3% of thalassemia patients were splenectomized and their need for transfused blood was less than unsplenectomized patients ($p < 0.005$). In most cases, annual blood transfusion in both groups was estimated to be much more than what was expected.

Conclusions

We conclude that red blood cell matching, at least for Kell and Rh systems, is necessary to prevent alloimmunization in thalassemia patients. Hypersplenism and low quality of blood, that can increase the need for transfused blood, should be taken into consideration.

Key words: Alloantibody, Major thalassemia, Blood transfusion

Correspondence: Rahgozar S., M.S. IBTO-Research Center

Tel.: (+98311) 2361858; Fax : (+98311) 2607075

E-mail: soheilar@yahoo.com