

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

سهیلا رهگذر<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا معافی<sup>۲</sup>، دکتر فخرالملوک یآوری<sup>۳</sup>، دکتر حمید مورفر<sup>۴</sup>

### 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  $493 \text{ ml/kg}$  و  $508 \text{ ml/kg}$  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 ایمنونوزیسیته 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  $9/5 \text{ g/dl}$  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 هیپاتیت 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 آنتی‌بادی‌هایی با بیشترین علائم بالینی ایجاد نمایند (۱۰). به دنبال تحقیقات دیگر، سیستم‌های خونی Kidd و Duffy نیز به این مجموعه اضافه شد (۱۲، ۱۱، ۱۰). 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 کدام یک 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  $9/5 \text{ g/dl}$  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 آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌هایی با شیوع کمتر باشد. افتراق این آنتی‌بادی‌ها به دلیل عدم وجود امکاناتی چون استفاده از سلول‌های انتخابی یا ترکیبات آنتی‌ژنیک، به‌کارگیری واکنش‌های نوترالیزاسیون و یا ترکیبات آنزیمی جهت خنثی نمودن یا ممانعت از ایجاد یا تشدید واکنش یکی از دو آنتی‌بادی احتمالی و شناسایی آنتی‌بادی دوم، میسر نشد.

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

- ۱) زیرگروه دارای آنتی‌بادی
- ۲) زیرگروه بدون آنتی‌بادی

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 آنتی‌بادی،  $215/4 \text{ ml/kg}$  ( $153 \text{ ml/kg}$  تا  $282 \text{ ml/kg}$ ) و در گروه فاقد آن،  $207 \text{ ml/kg}$  ( $146 \text{ ml/kg}$  تا  $287 \text{ ml/kg}$ ) محاسبه شد. در ۲۰ درصد بیماران دارای آنتی‌بادی و ۷۵ درصد بیماران فاقد آن، حجم خون تزریقی کمتر از  $200 \text{ ml/kg}$  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 آنتی‌بادی و ۳ بیمار فاقد آنتی‌بادی بودند. ۸۶ درصد بیمارانی که طحال برداری نشده بودند و ۳۳ درصد بیماران طحال برداری شده، بیشتر از  $180 \text{ ml/kg}$  در سال خون دریافت می‌کردند. این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/01$ ).

شیوع آنتی‌بادی در پسرها کمتر از دخترها تعیین شد. در زیرگروه اول ۶۰ درصد بیماران و در زیرگروه دوم ۷۵ درصد آنان مذکر بودند. ارتباطی بین سن بیماران و وجود یا فقدان آنتی‌بادی مشخص نشد. میانگین سنی در زیرگروه اول ۱۵ سال (۲ الی ۲۷ سال) و در زیرگروه دوم ۱۶/۳ سال (۵ الی ۲۱ سال) بود. بیماران با سن آغاز تزریق خون بالاتر از سه سال در زیرگروه دارای آنتی‌بادی، 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  $5 \text{ ml/kg}$  تا  $15 \text{ ml/kg}$  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 آنتی‌بادی بودند. آنتی‌بادی‌های شناسایی شده در این بیماران علیه آنتی‌ژن‌های K، N، CW و C بود که شیوع هر یک به ترتیب  $18/5$  درصد،  $7/4$  درصد،  $3/7$  درصد و  $3/7$  درصد مشخص شد و در یک مورد علی‌رغم اثبات وجود آنتی‌بادی، نوع آن با پانل سل موجود شناسایی نشد.  $18/5$  درصد بیماران دارای دو یا چند نوع آنتی‌بادی بودند. در این موارد کلیه سلول‌های پانل با سرم واکنش مثبت داشت. پانل سل، آنتی‌بادی موجود در سرم را در این موارد علیه یک، دو یا سه آنتی‌ژن k،  $Kp^b$  و  $Lub$  تشخیص می‌دهد. اما از آنجا

بیمار دارای آنتی‌بادی شناسایی شدند که ۲۷/۵ درصد آنان دارای دو یا چند آنتی‌بادی بودند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، افتراق این آنتی‌بادی‌ها از یکدیگر میسر نشد. شایع‌ترین آنتی‌بادی تعیین شده، آنتی K (با شیوع ۲۷/۵ درصد) و سپس آنتی N (با شیوع ۱۲/۵ درصد)، آنتی‌بادی‌های ضد آنتی ژن‌های CW، s، Fy<sup>b</sup> (هر کدام با شیوع ۵ درصد) و در نهایت آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های E، S، C، M، e و E (هر کدام با شیوع ۲/۵ درصد) گزارش شدند. در ۵ درصد بیماران، نوع آنتی‌بادی علی‌رغم اثبات وجود آن در سرم، شناسایی نشد.

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

از ۴۰ بیمار دارای آنتی‌بادی، آگلوتینین شناسایی شده در ۱۰۰ درصد موارد از نوع گرم (در ۱۰ درصد موارد آگلوتینین گرم در حضور آلبومین با سلول‌های 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 معنی‌داری 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.

آنتی‌بادی شناسایی شده در ۱۰۰ درصد موارد از دو زیرگروه مذکور از نوع گرم بوده و آنتی‌بادی سرد شناسایی نشد (در ۱۳ درصد موارد آنتی‌بادی گرم در حضور آلبومین واکنش می‌دهد). 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 آنتی‌بادی بودند. آنتی‌بادی‌های شناسایی شده در این گروه ضد آنتی ژن‌های K (۲۶ درصد)، N (۱۲ درصد)، Fy<sup>b</sup>، s (۸ درصد)، E، e، S، M و CW (۴ درصد) بودند. در ۴ درصد موارد (یک بیمار) نوع آنتی‌بادی غربال شده شناسایی نشد. ۲۶ درصد بیماران (۶ بیمار) دارای دو یا چند آنتی‌بادی بودند.

میانگین حجم خون تزریقی سالانه در این بیماران ۳۱۲ ml/kg و بیشین حداقل ۲۰۴ ml/kg و حداکثر ۵۰۸ ml/kg متغیر بود. بیشترین مقادیر تزریق خون سالانه در بیماران دارای دو یا چند آنتی‌بادی مشاهده و برابر با ۵۰۸ ml/kg و ۴۹۳ ml/kg محاسبه شد.

### ج) مجموع بیماران

در غربالگری آنتی‌بادی ۵۲ سرم بیمار مورد بررسی، ۴۰

جدول ۱: بررسی شیوع آلوآنتی‌بادی‌ها در بیماران تالاسمی ماژور

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

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 روش‌های درمانی (از قبیل لزوم استفاده از داروهای پایین آورنده آهن و درمان عوارض ناشی از هموسیدروز) می‌گردد. به بیان دیگر با کنترل میزان افت هموگلوبین می‌توان برای بیماران زندگی بهتری را فراهم کرده، هزینه کمتری را به مردم و کشور تحمیل نمود.

افت هموگلوبین به میزان کمتر از  $1\text{g/dl}$  در هفته در بیماران طحال برداری شده، و  $1/5\text{g/dl}$  در هفته در بیمارانی که طحال برداری نشده‌اند، معیاری مناسب برای تعیین میزان نیاز به تزریق خون می‌باشد (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) هایپراسپلینسم (۲) بروز آلوایمونیزاسیون (۳) کیفیت خون تزریقی (مانند میزان هماتوکریت، 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 هایپراسپلینسم 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 ذیربط موظف به اجرای آن می‌باشند (۹، ۱۴، ۱۵).

بروز آلوایمونیزاسیون و پیشگیری از بروز ویا کنترل آن موضوعی است که این تحقیق به آن پرداخته است. همان‌طور که قبلاً ذکر شد شیوع آلو آنتی‌بادی‌های ناشی از تزریقات مکرر خون در تحقیقات مختلف،  $5/2$  درصد تا  $36$  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 می‌گرفتند، ۳۳ درصد و در افرادی که به غیر از موارد فوق از لحاظ Rh و Kell نیز خون منطبق دریافت می‌کردند،  $2/8$  درصد بود (۱۶). یافته‌های این مقاله حاکی

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

وجود آنتی‌بادی	دارای آلو آنتی بادی	فاقد آلو آنتی بادی	کل
کمتر از $200\text{ml/kg}$ در سال	۳	۹	۱۲
بیشتر از $200\text{ml/kg}$ 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
بیشتر از $180\text{ml/kg}$ در سال	۵	۴۰	۴۵
کمتر از $180\text{ml/kg}$ در سال	۴	۳	۷
کل	۹	۴۳	۵۲

## بحث

بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به‌طور متوسط هر ۳ تا ۴ هفته یک‌بار 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 هم‌چنین وجود ویا عدم وجود مشکلات زمینه‌ای 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 به‌عنوان هموگلوبین پایه و میزان افت هموگلوبین وابسته است. امروزه به‌منظور کاهش مشکلات ناشی از ازدیاد بار آهن، به‌جای هموگلوبین پایه بالای  $10\text{g/dl}$  (رژیم hyper transfusion)، از هموگلوبین پایه بالای  $9\text{g/dl}$  استفاده می‌نمایند (۱۳). از طرفی دیگر، در بسیاری از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بنا به عللی با افت شدید هموگلوبین مواجه می‌شویم و این مسئله منجر به افزایش

مقادیر بالای آن) داشته باشند. در مورد کسانی که نیاز به تزریق خون با فواصل کمتر از ۲۰ روز داشتند، ۱۰۰ درصد بیماران دارای آنتی‌بادی بودند. نیازی به توضیح نیست که عدم شناسایی آنتی‌بادی در ۱۶۳ بیمار تالاسمی در زاهدان با خصوصیت مذکور، می‌تواند 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 می‌سازد که هر یک می‌تواند به عنوان هشدار در این رابطه قلمداد شده، بابتی را در جهت بهبود روش‌های درمانی بگشاید. آنچه این مقاله در ابتدا بر آن تأکید می‌نماید، توجه به حجم بالای خون تزریقی (بیش از  $240 \text{ ml/kg}$  در سال) در بسیاری از بیماران تالاسمی تحت درمان و لزوم پیشگیری از آن است. در این زمینه لزوم غربالگری آنتی‌بادی سرم بیمار قبل از هر تزریق و فراتر از آن، تزریق خون سازگار از لحاظ سیستم‌های  $\text{Rh (C,c,E,e)}$  و  $\text{Kell}$ ، دو راه‌حل پیشنهادی است که می‌تواند تا حد زیادی به حل این مشکل کمک نماید. مشاهده ۶۶ درصد آلواپونیزاسیون علیه آنتی‌ژن  $\text{K}$  در بیماران زیر ۱۰ سال مورد بررسی در این تحقیق، اهمیت این موضوع را هر چه بیشتر مشخص می‌سازد. برآورد امکان اجرای این پیشنهاد از لحاظ مالی، نیاز به تحقیق و کارشناسی بیشتری دارد اما این موضوع بایستی با نظر گرفتن اختلالات ناشی از تزریق حجم بالای خون از قبیل فزونی بار آهن و عوارض متعاقب آن مانند بروز اختلالات قلبی، کم‌کاری تیروئید و دیابت که سلامت بیمار را تهدید می‌کند و بار مالی که در این رابطه به فرد، جامعه و مراکز درمانی تحمیل می‌شود، مورد بررسی قرار گیرد. در این زمینه آزمایش‌های غربالگری آنتی‌بادی باید با کیفیت بهتر و تحت نظارت مراکز رفرانس انجام شود.

استفاده از گلبول‌های قرمز گروه O پولد شده به‌جای گلبول یا گلبول‌های قرمز معرف که متأسفانه در کلیه مراکز کشور جهت غربالگری آنتی‌بادی مورد استفاده قرار می‌گیرد، شناسایی آنتی‌بادهایی را که دارای واکنش ضعیف می‌باشند غیر ممکن می‌سازد. استفاده از این روش تنها جهت غربالگری آنتی‌بادی در سرم اهداکنندگان خون جایز می‌باشد چرا که حتی اگر آنتی‌بادهای فوق درخون وجود

از ارتباط آلواپونیزاسیون با عوامل دیگری چون وضعیت بیمار از لحاظ طحال برداری و استفاده یا عدم استفاده از فیلتر نیز می‌باشد. در مقابل این مقاله، هو و همکارانش در تحقیقی دیگر شیوع آلواپونیزاسیون را  $7/4$  درصد عنوان نمودند (۱۷). تفاوت دو عدد به‌دست آمده در این دو مطالعه به دلیل تنوع و پراکندگی گروه‌های خونی اهداکنندگان و دریافت کنندگان خون مطرح شده است. کلیه بیماران مراکز فوق، استانداردهای انتخاب خون (از جمله غربالگری آنتی‌بادی قبل از هر تزریق) را رعایت می‌کردند. در مقاله دیگری از ایران- زاهدان، ۱۶۳ بیمار تالاسمی از لحاظ میزان بروز آلواپونیزاسیون مورد بررسی قرار گرفتند (۱۸). در هیچ‌یک از این بیماران آنتی‌بادی در سرم یافت نشد، حال آن‌که همگی آنان سالانه به میزان بسیار بالایی خون تزریق می‌کردند (بیش از  $240 \text{ ml/kg}$  در سال). در این مقاله هیچ توجیهی برای نیاز بالای بیماران به تزریق خون عنوان نشده است. اگرخطر بروز آلوانتی‌بادی را برای هر تزریق خون ۱ تا  $4/1$  درصد در نظر بگیریم و حداکثر میزان تزریق خون را در بیماران فوق  $15 \text{ ml/kg}$  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 داشته‌اند و با توجه به سن بیماران (۴۶ درصد بالای ۱۰ سال) صفر درصد آلواپونیزاسیون در ۱۶۳ بیمار غیر قابل قبول به نظر می‌رسد (۶). در این تحقیق، ما ۲۷ بیمار با میانگین سنی  $15/5$  سال (۲ تا ۲۷ سال) را که به‌صورت 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 داری آنتی‌بادی شناسایی شدند (۵۵ درصد). با توجه به آن‌که معمولاً در مراکز درمانی ایران، غربالگری آنتی‌بادی به‌صورت روتین قبل از هر تزریق انجام نمی‌شود و هم‌چنین تزریق خون سازگار از لحاظ آنتی‌ژن‌های  $\text{K, C,c,E,e}$  به‌طور معمول انجام نمی‌گیرد، این شیوع بالا کاملاً قابل پیش‌بینی بود. لازم به یادآوری است که جامعه انتخاب شده در گروه اول، افراد مبتلا به تالاسمی بودند که گمان می‌شد 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 ( $200 \text{ ml/kg}$  در سال) حفظ نمود مورد بررسی قرار دهند.

### پیشنهادات

- 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 آلوانتی‌بادی.
- 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  $Lu^b$ ،  $Kp^b$  و  $k$  بر روی کلیه سلول‌های پانل موجود می‌باشند و در صورتی که کلیه سلول‌های پانل با سرم واکنش دهند، سه آنتی‌بادی ضد  $Lu^b$ ،  $Kp^b$  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 آلوایمونیزاسیون در سرم آن‌ها مشاهده نشد (۷ نفر از این ۱۲ بیمار به بیش از  $180 \text{ ml/kg}$  در سال خون نیاز داشتند و ۳ نفر بالای  $200 \text{ ml/kg}$  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 بودجهٔ این طرح توسط مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین شده است.

پانل سل و کارشناسان گرامی اصفهان، خانم‌ها مزگان 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 thlassemia : Comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. *Vox Sang* 1987, 52: 95-98.
  - 5- Luban N, Pisciotta 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*. 10<sup>th</sup> edition. Volume 1. Baltimore, Meryland, Lippincott Williams and Wilkins. 1999: 847.
  - 7- Reid ME, Tey P: The Erythrocyte blood groups in transfusion. In: Nathan DG, Orkin SH. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 5<sup>th</sup> edition. Volume 2. W.B.Saunders Company. 1998: 1776, 1796.
  - 8- Orkin SH, Nathan DG: Thalassemias. In: Natan DG, Orkin SH. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 5<sup>th</sup> 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*. 3<sup>rd</sup> 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 9<sup>th</sup> 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*. 4<sup>th</sup> 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*. 3<sup>rd</sup> 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.<sup>1,2</sup>, Moafi A.R.<sup>3</sup>, Yavari F.<sup>1,2</sup>, Hourfar H.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center

<sup>2</sup>Isfahan Regional Educational Blood Transfusion Center

<sup>3</sup>Isfahan Medical University-Sayed ol Shohada Hospital

<sup>4</sup>Sayed 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 thalassemiacs.

#### **Materials and Methods**

This is a descriptive study in which 2 groups of major thalassemiacs 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<sup>b</sup> (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 thalassemiacs 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 thalassemiacs. 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