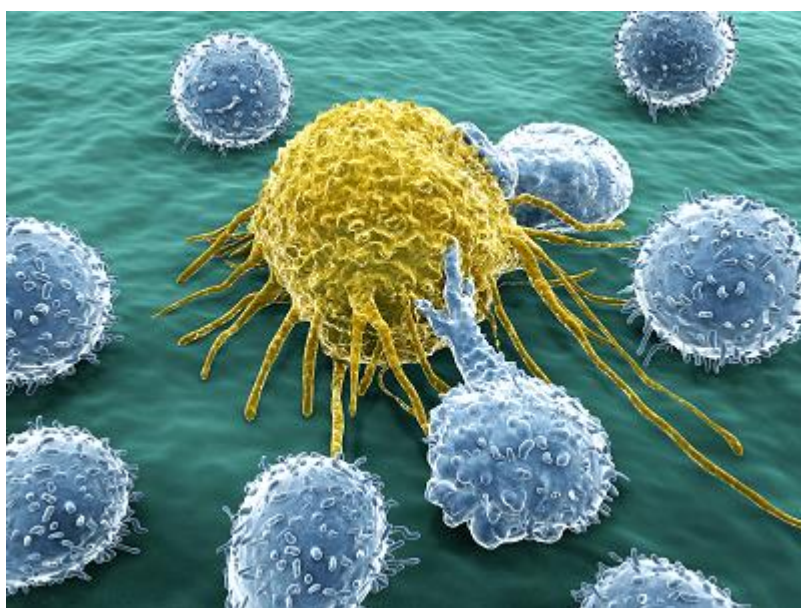




ایمنی شناسی

نواریون ۹۸ دندانپزشکی شیراز

مبحث: IMMUNOHEMATOLOGY

جلسه: ۱۶

استاد: دکتر کلانتر

تهیه کنندگان:

۱. امیرحسین بهار

۲. ستاره حسین پور

۳. معراج فرهادپور

۴. صدف کرمی

اولین بار در سال ۱۸۱۸ آقای James Blundell برای نجات فردی، خون فردی دیگر را به وی انتقال داد. در حال حاضر حدود ۶۰۰ آنتی ژن خونی داریم که ۳۴ گروه خونی ایجاد می کنند. اولین گروه خونی در سال ۱۹۰۱ و توسط Karl Landsteiner کشف شد، که گروه خونی ABH یا ABO بود و مهمترین گروه خونی نیز همین است.

آنتی ژن های گروه ABO نه تنها بر سطح گلبولهای قرمز، بلکه بر سلولهای دیگر بدن نیز قرار دارند. همچنین در حیوانات دیگر مثل شامپانزه ها، جوندگان و خانواده میمون ها یافت می شود. علاوه بر آن، در سرم و بقیه مایعات بدن مثل بزاق، عرق، اشک و Semen نیز یافت می شوند.

شاخص های گروه خونی ABO از جنس قند است. این آنتی ژن ها در هفته ۶-۵ بارداری در جنین قابل مشاهده اند و در حدود ۲ سالگی تکمیل می شوند (۴-۲ سالگی). برای به وجود آمدن این آنتی ژن ها بر سطح سلول، وجود چند ژن ضروری است:

- ژن Z (ZZ/Zz): در واقع پیش ساز ABO را ایجاد می کند، بنابراین خیلی مهم است.
- ژن H (HH/Hh): مثل Z به عنوان precursor (پیش ساز) است. اگر ژن فردی به صورت hh باشد، هیچ کدام از آنتی ژن های A و B را ندارد و به آن O_h یا Bombay می گویند (چون اولین بار در بمبئی هندوستان کشف شد).

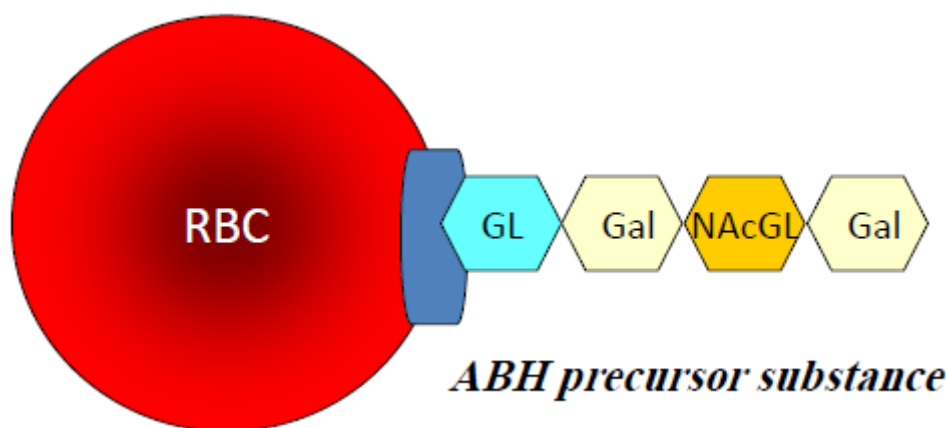
- ژن Se یا Secretary (Se Se/Se se): اگر کسی این ژن را نداشته باشد.

آنتی ژن های گفته شده را فقط در ترشحات نمی توانیم ببینیم، ولی در سطح سلولها وجود دارد و بلور این ژن مشکل عمده ای را ایجاد نمی کند.

بنابراین اگر ژن A یا B و ABH precursor و Secretary را داشته باشیم، آنتی ژن ABO می تواند در ترشحات مشاهده شود.

نکته: ساختار کلی برای آنتی ژن A و B الیگوساکارید (متشکل از ۴ مولکول قند) است که به یک لیپید وصل شده:

Ceramide-Glucose-Galactose-NAcGL(N-acetylglucosamine)-Galactose



حال اگر بعد از این ترتیب، قند فوکوز (Fucose) داشته باشیم، H Substance ایجاد می شود، سپس:

- اگر N-استیل گالاکتوز آمین به H Substance اضافه شود، A Antigen ایجاد می شود.
- اگر D-Galactose به H Substance اضافه شود، B Antigen تشکیل می شود.
- اگر هر دو مورد بالا اضافه شوند، گروه خونی AB ایجاد می شود.
- اگر هیچ کدام را نداشته باشیم، گروه خونی O ایجاد می شود.

در گروه های خونی A و B هم زیرگروه هایی داریم، مثلا:

- گروه A شامل subtype های اصلی A1 و A2 می شود که تفاوت آنها در میزان بیان A است (N-استیل گالاکتوز آمین): ۸۰٪ افراد دارای فنوتیپ A1 و ۲۰٪ دارای فنوتیپ A2 هستند. البته subtype های کمیاب A3 و Am و Ax و ... هم داریم.
- گروه B شامل B3 و Bx و ... است.

نکته: ژن های A و B به صورت الگوی co-dominant به ارث می رسند. A1 بر A2 غالب است. جدول زیر انواعی از ژنوتیپ ها و فنوتیپ ها را نشان می دهد.

Phenotype	Genotype			
A1	A1O	A1A1	A1A2	A1A3
A2	A2O	A2A2	A2A3	A2AX
B	BO	BB		
A1B	A1B			
A2B	A2B			
O	OO			

چند مثال: اگر پدر و مادری...

- AxA باشند، احتمال دارد فرزندشان A یا O شود، ولی AB یا B غیر ممکن است.
- BxA باشند، احتمال دارد فرزندشان O یا AB یا B یا A شود.
- AxAB باشند، احتمال دارد فرزندشان A یا B یا AB شود، ولی O غیر ممکن است.
- OxA باشند، احتمال دارد فرزندشان A یا O شود ولی AB یا B غیر ممکن است.

هر گروه خونی، آنتی بادی (از نوع IgM) مقابل خود را دارد؛ مثلا اگر کسی گروه خونی A داشته باشد، آنتی بادی B دارد. یا اگر کسی B باشد، آنتی بادی A دارد. یا اگر AB باشد، آنتی بادی ندارد. نهایتا اگر O باشد، آنتی بادی A و B را دارد.

گروه خونی Rh

- توسط Weiner و Landsteiner در سال ۱۹۳۹ کشف شد.
- این گروه برخلاف گروه قبل از جنس لیوپروتئین است و قند ندارد.
- آنتی بادی Rh در بدن وجود ندارد، یعنی اگر کسی Rh- باشد، Rh+ در بدنش وجود ندارد.

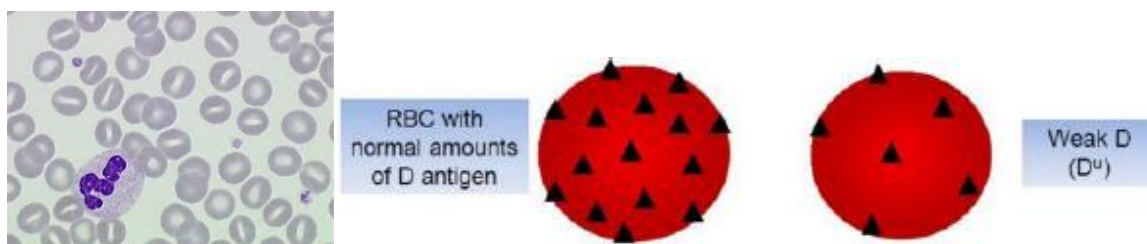
به چند روش می توان Rh را گروه بندی کرد:

- Weiner: فرضیه چندآلی (Multiple allele). دارای ۵ آنتی ژن Rh_0 و rh' و rh'' و hr' و hr''
- Rosenfeld: سیستم عددی، متشکل از Rh1 تا Rh5
- Fischer & Race: بر اساس وجود یا عدم وجود ۳ آلل D/d و C/c و E/e دسته بندی می شوند به ۵ آنتی ژن: e و E و c و C و D

نکاتی در مورد گروه خونی Rh:

اگر کسی Rh+ است، قطعاً آنتی ژن D را دارد، چرا که D از همه مهمتر است. حال اگر بیان D کم باشد، D^u می شود. در برخی از موارد به اشتباه به کسانی که D^u هستند، Rh- می گویند که بسیار خطرناک است، چرا که اگر خون Rh+ به فرد تزریق شود، به شدت به آن واکنش نشان داده می شود.

- در حالت عادی ۱۵۰۰۰ تا ۳۳۰۰۰ آنتی ژن D در سطح سلول داریم، در حالی که در D^u این تعداد به ۷۰ تا ۵۲۰۰ می رسد (شکل پایین سمت راست).



کسی که دارای فنوتایپ Rh null است، هیچ کدام از آنتی ژن ها (e و E و c و C و D) را ندارد. چنین فردی Stomatocytosis (شکل بالا سمت چپ) دارد که در برخی موارد می تواند موجب آنمی همولیتیک شود.

Immune Hemolytic Anemia (IHA):

همانطور که گفته شد، کسی که Rh null باشد، معمولاً Hemolytic Anemia می دهد و RBC ها لخته می شوند، ولی مشکل خاصی برایش ایجاد نمی گردد (البته همیشه رنگ فرد زرد بوده و آنمی خفیفی دارد). IHA به معنی آنمی ناشی از سیستم ایمنی است، مثلاً آنتی بادی حمله کرده و آن را Lyse می کند.

IHA شامل ۲ دسته است:

۱. Allo IHA: یعنی فرد اشتباه خون دریافت کند.

• **HDN** (Hemolytic Disease of Newborn): مادر Rh-، بچه Rh+

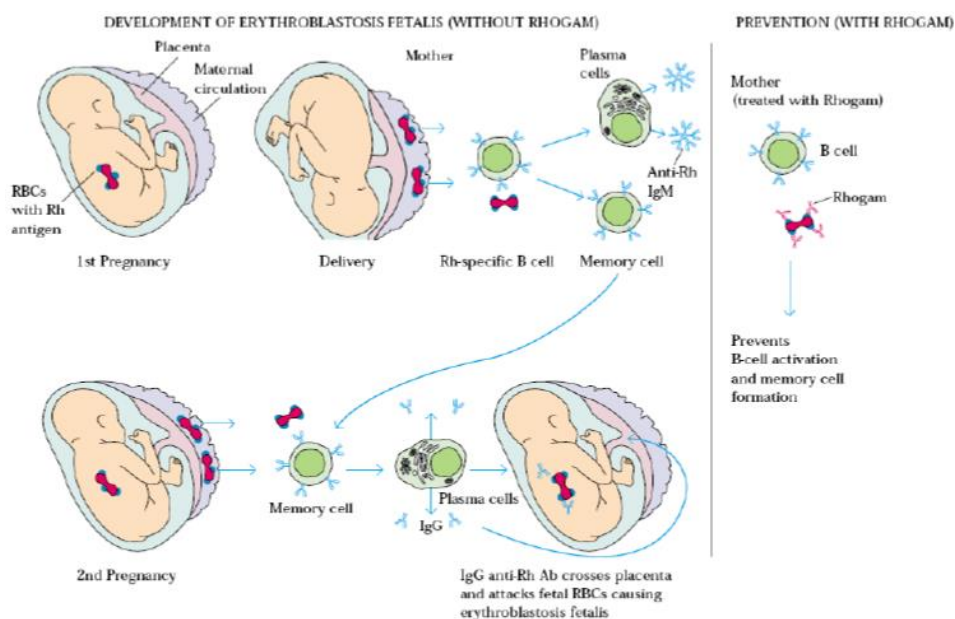
• **HTR** (Hemolytic Transfusion Reaction): تزریق اشتباه

۲. Auto IHA: یعنی بدن خودمان علیه RBC های خودمان آنتی بادی تولید کرده و آنها را Lyse کند.

HDN (بیماری همولیتیک نوزاد):

فرض کنید مادری Rh- و پدر Rh+ می باشد و فرزند نیز Rh+ می شود، به مرور زمان که RBC ها رشد کرده و Rh+ می شوند، به هنگام زایمان چند cc خون از بچه وارد خون مادر می شود، در نتیجه مادر شروع به ساخت آنتی بادی علیه آن RBC می کند. البته برای RBC های خود مادر مشکلی ایجاد نمی شود، چرا که Rh- است و آنتی بادی ضد Rh به آن متصل نمی شود. اما فرض کنید در حاملگی دوم، دوباره بچه Rh+ شود، مادر IgA علیه آنتی بادی Rh ساخته و از جفت رد می شود و بر سطح RBC های جنین متصل شده و آنها را Lyse می کند و کودک سقط می شود و امکان حاملگی مجدد برای مادر وجود ندارد!

- درمان: به وسیله آمپول روگام (RhoGAM) که شامل آنتی بادی ضد Rh می باشد و پس از زایمان به مادر تزریق شده و به RBC های Rh+ نوزاد متصل شده و آنها را Lyse می کند، در نتیجه RBC سریعاً توسط ماکروفاژها حذف شده و قبل از شناسایی توسط سیستم ایمنی و ترشح Ab در بدن مادر، از سیستم گردش خون مادر حذف می شود. میزان تزریق روگام 300µg به ازای 30mL خون وارد شده به بدن مادر است و برای تزریق آن از لحظه زایمان تا قبل از ۷۲ ساعت زمان داریم و حتی عده ای بر این عقیده اند که این کار از هفته ۲۸ ام انجام گیرد.



HTR (واکنش همولیتیک ناشی از انتقال خون):

Lyse شدن حاصل از انتقال اشتباه خون را می گویند که شامل Acute و Delayed می باشد.

- **Acute HTR**: بلافاصله پس از تزریق اتفاق می افتد و معمولاً وقتی است که Incompatibility (ناسازگاری) بین گروه خونی A و B باشد. بدترین حالت زمانی است که خون A را به فردی با گروه خونی B تزریق کنند، چرا که بیشترین آنتی ژن مربوط به گروه خونی A می باشد، که در حین تزریق، این اتفاق رخ می دهد.
- **Delayed HTR**: به علت انتقال اشتباه یکی از گروه های خونی فرعی به نام Kidd است (انتقال از Kidd- به Kidd+).

Other Transfusion Reactions: عموماً باید خون آلوده را به فرد تزریق کرد تا واکنش اتفاق افتد.

- **Febrile Reactions**: این واکنش در افرادی که به طور مداوم خون دریافت می کنند رخ می دهد (Cytokine & WBC)
- **Allergic Reaction**: در ۱-۲٪ از ترانسفیوژن ها رخ می دهد. کمبود IgA
- **Transfusion Transmitted Infection**: مانند هپاتیت B و C و CMV و HTLV-I&II و HIV

(AIHA) Autoimmune Hemolytic Anemia

در برخی موارد مشاهده می کنیم که یک سری آنتی بادی ها علیه گروه خونی ایجاد می شود که ۲ نوع است:

- **Warm AIHA**: در ۷۵-۷۰٪ Rh. در دمای عادی بدن، آنتی بادی ها به RBC اتصال و آن را نابود می کنند
- **Cold AIHA**: آنتی بادی ها تنها زمانی که پایین تر از دمای نرمال بدن باشند، حمله می کنند.
- **Mixed AIHA**: در ۸-۷٪ موارد.

Drug Induced Hemolytic Anemia

۱. **Drug absorption or haptenic**: بعضی از داروها مانند پنی سیلین، به سطح RBC متصل شده و تولید یک آنتی ژن جدید می کنند و سیستم ایمنی به آن حمله می کند.
۲. **Immune Complex**: بعد از تزریق استرپتومایسین یا استیوفن (Stibophen)، آنتی بادی به این داروها متصل و این کمپلکس به RBC متصل می شود (Immune Complex) و باعث Lyse شدن RBC می شود.

Minor Blood Group System (سیستم گروه خونی فرعی):

در ابتدای بحث گفته شده که حدود ۳۴ نوع گروه خونی داریم، که اینجا بررسی می کنیم که اگر ناسازگاری انتقال خون بر اثر عوامل فرعی باشد، چه اتفاقی رخ می دهد.

در این سیستم ۲ حالت داریم:

۱. Systems with Cold Reacting Ab

آنتی بادی که علیه این ساخته می شود از نوع Cold یا IgM است و در ۲۵ درجه یا پایین تر به RBC اتصال می یابد و معمولاً از نظر کلینیکی زیاد مشکل ساز نیستند، به علت اینکه دمای بدن ما بالاتر از دمای عمل کردن این آنتی بادی ها می باشد.

a. Lewis Ab (Le): ۲ آنتی ژن به نام های Le^a و Le^b دارد و این آنتی ژن، ابتدا تولید و بعد وارد سرم

شده و سپس به RBC اتصال می یابد. آنتی بادی از نوع IgM است و ممکن است Complement را فعال کرده و باعث Lyse شود، که احتمال آن کم است. علائم کلینیکال ایجاد نمی کنند.

b. MNS System: این گروه خونی نیز Cold است و آنتی ژنیک نیست و نمی تواند سیستم ایمنی را

خیلی تحریک کند. ممکن است بعد از مواجهه با آنتی بادی ببینیم، که احتمال کم است. IgM عموماً

علیه آن ساخته می شود، که چون از نوع Cold است، مشکلی ایجاد نمی کند، اما در بعضی مواقع IgG تولید می شود و چون IgG گرم است مشکل و علائم کلینیکال ایجاد می کند.

c. P System (P1 & P): P1 در آن بسیار آنتی ژنیک است. شبیه آنتی ژن زیر گروه A، اگر بیان

زیادتر باشد P1 و اگر کمتر باشد P است. بنابراین هنگامی که گفته می شود گروه فردی P1 است،

یعنی هم آنتی ژن P1 و هم آنتی ژن P را دارد، اما اگر گفته شود فردی P2 است، یعنی فقط آنتی

ژن P2 را دارد. ۷۵٪ از بزرگسالان P1 هستند و معمولاً آنتی بادی علیه آن IgM است ولی گاهی

اوقات برای آنتی ژن P، IgG ساخته می شود که خطرناک است و به آن PCH (Paroxysmal

Cold Hemoglobinuria) می گویند که یعنی هموگلوبین در ادرار دیده می شود.

d. li System: در تمام افراد I و A بیان می شوند، اما I در هنگام بزرگسالی و A در نوزادی بیان می شود.

i فرم Linear است که در حدود ۱۸ ماهگی، هنگامی که شاخه شاخه (Branched) می شود، به I

تبدیل می شود. اگر از نوع IgM باشد مشکلی ایجاد نکرده ولی اگر IgG باشد، مشکل ساز است.

بعضی مواقع ممکن است بعد از اینکه با میکروب هایی از قبیل Mycoplasma Pneumoniae

مواجه شویم، آنتی ضد این گروه خونی (I) ایجاد شود، که اگر IgG باشد خطرناک است، چون

شباهت آنتی ژنیک دارد.

۲. Systems with Warm Reacting Ab

این سیستم در دمای بدن و خون ما واکنش می دهد

a. Kell System: در ۹۸٪ از سفیدپوستان بیان می شود و آنتی بادی علیه آن IgG است و ۲ آنتی ژن

اصلی دارد: K (Kell) و k (cellano)، که بیشتر از ۹۰٪ جمعیت k و مابقی K اند. علائم کلینیکال

قابل مشاهده دارد و اگر بین گیرنده و دهنده Incompatibility وجود داشته باشد، دچار Lyse می شود.

در Kell ۲ نوع آنتی ژن وجود دارد:

Kp Ags

- Kp^a: low frequency (only 2%)
- Kp^b: high frequency (99.9%)

Js Ags

- Js^a: 20% in Blacks, 0.1% in Whites
- Js^b: high frequency (80-100%)

b. Kidd System: ۲ آنتی ژن Jk^a و Jk^b دارند و خیلی آنتی ژنتیک نیستند، ولی اگر آنتی بادی علیه

آنها تولید شود، حتما از نوع IgG بوده و می توانند باعث Lyse شوند.

c. Duffy System: ۲ آنتی ژن Fy^a و Fy^b دارد و IgG تولید می شود.

بررسی میزان تحریک کنندگی سیستم های گروه خونی (از سمت چپ، از زیاد به کم):

A, B, D and Lewis (Le) → Kell (K) → Duffy (Fy^a) → Fy^b → Kidd (Jk^a) → Jk^b → Cold