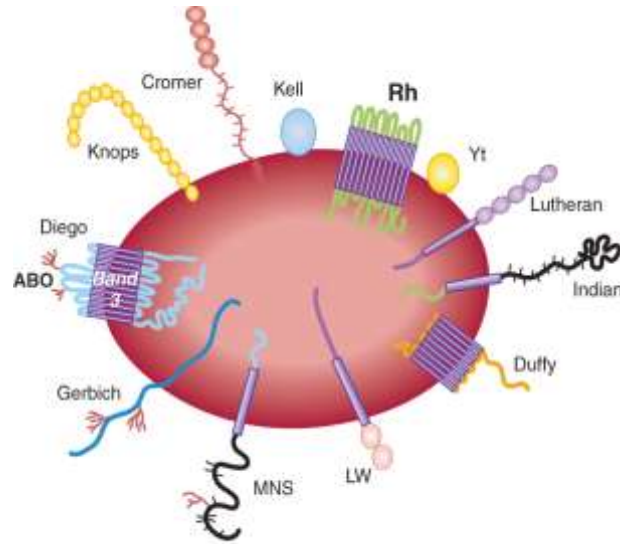




ایمونوهماتولوژی و بانک خون



Source: Bazin PF, Bazin JC. Pathophysiology of Blood Disorders.
www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

۷۰۰ نوع آنتی ← ۳۵ گروه خونی ← ABO و Rh ← اتوایمیون، انتقال خون و زایمان

سه رکن اساسی در ایمنوهماتولوژی

آنتی ژن، آنتی بادی و کمپلمان

می باشد.

انواع آنتی ژن های سیستم های خونی از نظر ساختمان

✓ **آنتی ژنهای الیگوساکاریدی یا کربوهیدراته:** از معروفترین آنتی ژنهای الیگوساکاریدی می توان ABO - Lewis - P و Ii را نام برد.

✓ **آنتی ژنهای پروتئینی:** برخی از آنتی ژنهای گروههای خونی ساختمان پروتئینی دارند که از معروفترین آنها می توان Kell - Rh و Duffy را نام برد.

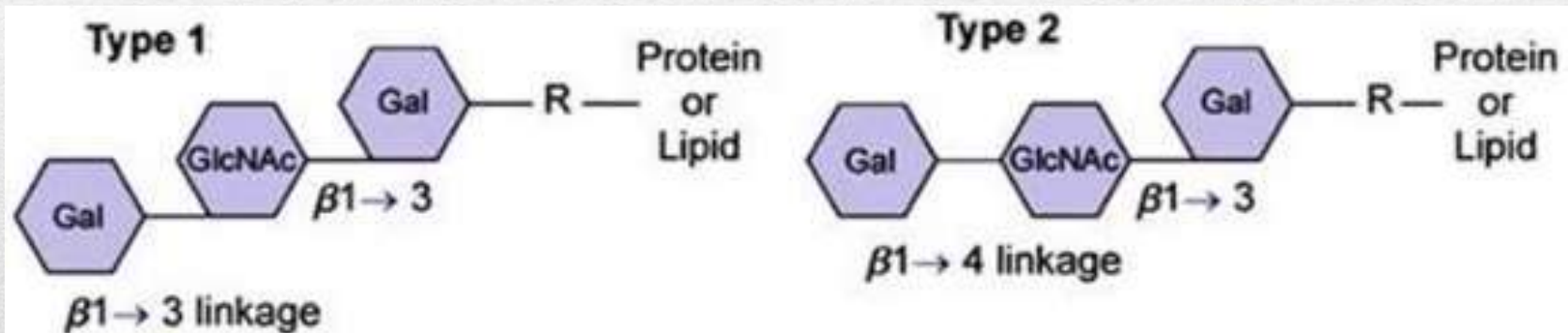
✓ **آنتی ژنهای گلیکولیپیدی یا گلیکوپروتئین:** برخی از آنتی ژنهای دارای ساختار گلیکولیپید یا گلیکوپروتئینی می باشد.

سیستم گروه خونی ABO

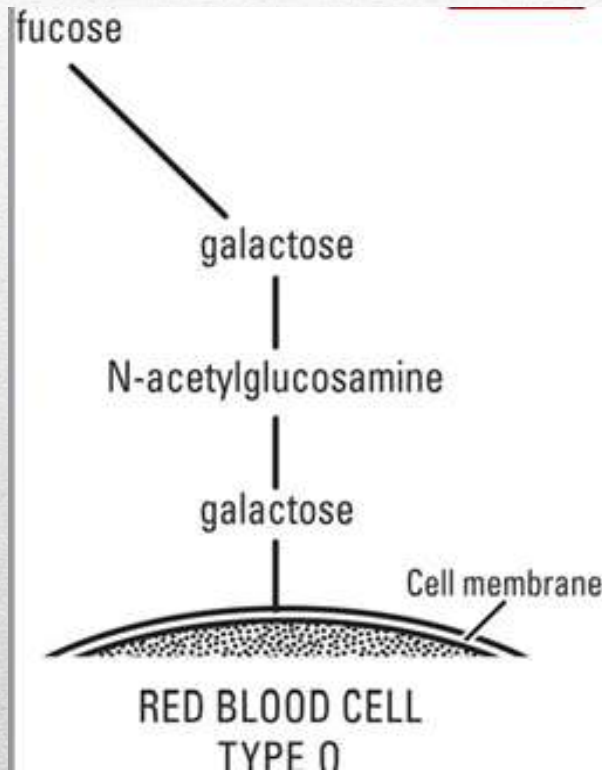
- ✓ ساختمان الیگوساکاریدی
- ✓ در غشاء سایر سلول ها (گرانولوسیتها)، در سلولهای بافتی، در ترشحات و پلاسما وجود دارد.
- ✓ پلاکتها این آنتی ژنها را هم خودشان تولید می کنند و هم از پلاسما جذب می کنند.
- ✓ لنفوسیتها ABO را از پلاسما جذب می کنند.
- ✓ از نظر ایمنی زایی از جمله قویترین آنتی ژنها است
- ✓ از نظر ژنتیک آنتی ژنهای سیستم ABO به صورت اتوزوم غالب به ارث می رسد (کروموزوم ۹ و کروموزوم ۱۹)
- ✓ ژن های A و B بسیار نزدیک به هم هستند و از نظر ساختمانی تفاوت کمتری با هم دارند.

نحوه سنتز آنتی ژنهای سیستم ABO

ساختمان پایه یا آنتی ژن پایه (پاراگلوبوزید کوتید) آنتی ژن پایه به ۲ صورت آنتی ژن پایه نوع ۱ و ۲ وجود دارد.



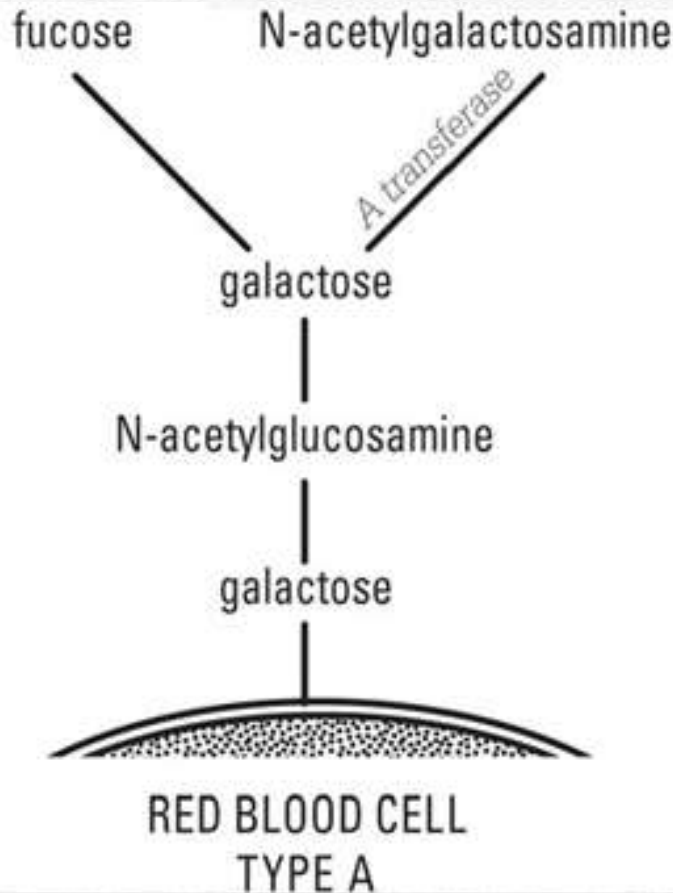
آنتی ژن H



ژن H به صورت اتوزوم غالب است ، این ژن کد کننده آنزیم فوکوزیل ترانسفراز (FT) است که باعث اتصال قند L فوکوس به گالاکتوز انتهایی آنتی ژن پایه می شود و ایجاد آنتی ژن H را میکند

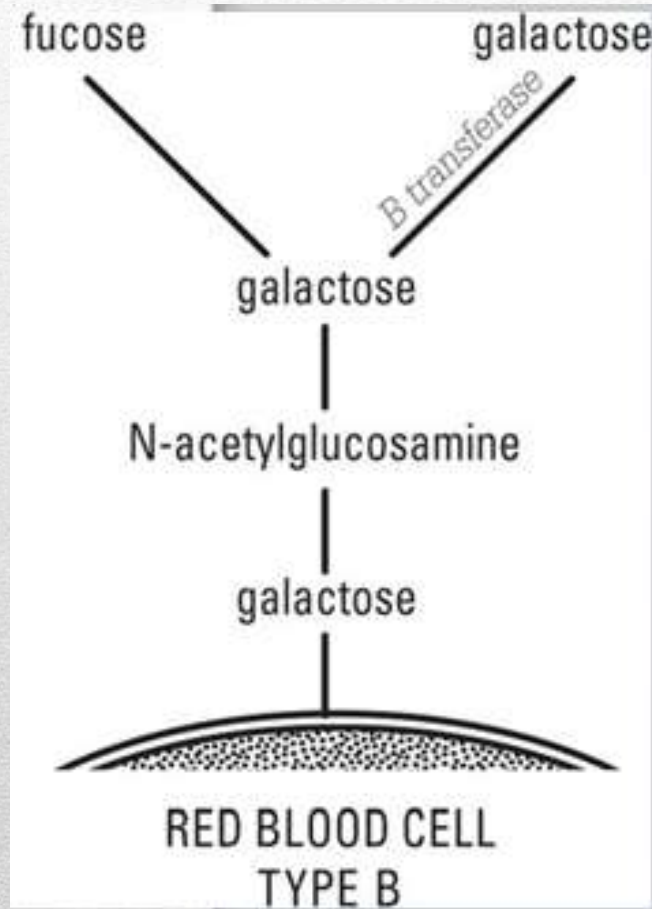
برای ایجاد آنتی ژنهای ABO حتما باید آنتی ژن H تولید شود در افراد گروه خون بمبئی (hh) ساخته نشده و آنتی ژنهای ABO تولید نمی شوند.

آنتی ژن A



آنتی ژن A تولید آنزیم **ان استیل گالاکتوز آمین ترانسفراز** می کند و این آنزیم باعث اتصال قند استیل گالاکتوز به گالاکتوز انتهایی آنتی ژن H می شود و ایجاد آنتی ژن A را می کند افرادی که فقط ژن A را دارند دارای آنتی ژن A در غشاء RBC است و گروه خونی آنها A است.

آنتی ژن B



ژن B تولید آنزیم گالاکتوز آمین ترانسفراز می کند و این آنزیم باعث انتقال قند گالاکتوز به گالاکتوز انتهایی آنتی ژن H می شود و تولید آنتی ژن B را می کند افرادی که آنتی ژن B دارند دارای گروه خونی B هستند.

انواع گروه‌های خونی سیستم ABO از نظر آنتی ژن و ژنتیک

گروه	ژنوتیپ	فنوتیپ آنتی ژن
A	AA-AO	H و A
B	BB-BO	H و B
AB	AB	H و B و A
O	OO	H
بمبئی	hh	-

انواع گروه‌های خونی سیستم ABO از نظر آنتی ژن و ژنتیک

آنتی ژن‌های سیستم ABO از هفته پنجم تا ششم جنینی ساخته می‌شود و در ۲ تا ۴ سالگی مقدار آن‌ها به میزان بالغین می‌رسد در نوزادان آنتی ژن‌های ABO به صورت خطی است ولی در بالغین آنتی ژنها به صورت خوشه‌ای است به همین خاطر قدرت ایمنی زائی آنها در بالغین بیشتر است در مراحل بلوغ RBCها اولین آنتی ژن که ABO را سنتز می‌کند CFU-E است

آنتی بادی های سیستم ABO

- **قانون لندشتاینر:** طبق این قانون هر فرد به صورت طبیعی آنتی بادی علیه آنتی ژنهایی که خود فاقد آن است را در سرم خود داراست این آنتی بادی از اوایل دوران زندگی در سرم فرد ساخته می شود که اصطلاحاً به آنها آنتی بادی های طبیعی می گویند
- آنتی بادی های سیستم ABO از ماه سوم تا ششم دوران نوزادی شروع به ساخته شدن می کنند با افزایش سن تیترا آن نیز افزایش می یابد و در ۵ سالگی به میزان بالغین می رسد
- عیار Anti A در گروه خونی O بیشتر از Anti B است.

زیر گروه‌های سیستم ABO

تفاوت های A1 و A2

- (۱) تعداد سایت آنتی ژن A بر روی هر سلول یا هر RBC در گروه خونی A1 برابر ۱ میلیون و در گروه خونی A2 نزدیک به ۲۵۰ هزار است.
- (۲) Anti A رقیق شده با RBC های A1 آگلوتیناسیون می دهد ولی با RBC های A2 آگلوتیناسیون نمی دهد.
- (۳) تعداد آنتی ژن H در A1 کمتر است ولی در A2 بیشتر است.
- (۴) آنتی A1 حاصل از لکتین دولیشس بیفلروس با RBC های A1 آگلوتینه می دهد ولی با A2 آگلوتینه نمی دهد.

زیر گروه‌های سیستم ABO

گروه خونی بمبئی (کلاسیک و غیر کلاسیک).

بمبئی کلاسیک: به خاطر به ارث رسیدن هموزیگوت ژن hh است. در این افراد جهش در ژن FT وجود دارد در افراد بمبئی کلاسیک آنتی ژنهای RBC نه در غشاء RBC و نه در ترشحات تولید نمی شود در سرم افراد بمبئی کلاسیک ۴ آنتی بادی، آنتی A، آنتی B، آنتی AB و آنتی H وجود دارد.

بمبئی غیر کلاسیک: (پارابمبئی). جهش در FT وجود دارد. در پارابمبئی جهش هایی در ژن H ایجاد شده و ترانسفراز آن را ضعیف می کند به همین خاطر به مقدار کم آنتی ژن H تولید می شود که اغلب آن به A یا B تبدیل می شود پارابمبئی به صورت مترشحه و غیرمترشحه وجود دارد.

زیر گروه‌های سیستم ABO

نکته: گروه خونی بمبئی را با Oh و پارابمبئی را بسته به گروه فرد به صورت Ah، Bh و ABh نشان می‌دهند. در گروه خونی بمبئی اگر ژنوتیپ فرد ثابت شود گروه فرد را به OhA، OhB و OhAB مشخص می‌کنند.

نکته: آنتی h در افراد غیر مترشحه از نوع سرد است و اغلب مشکلات بالینی ایجاد نمی‌کند آنتی H در افراد بمبئی (کلاسیک) از نوع وسیع الطیف است دارای واکنش بسیار قوی است و ایجاد مشکلات بالینی می‌کند.

زیر گروه‌های سیستم ABO

گروه خونی B:

در درصد کمی از گروه خونی B قدرت ترانسفراز بسیار بالاست به همین خاطر قند اختصاصی گروه خونی A را هم به صورت غیر اختصاصی به آنتی ژن H متصل می کند به همین خاطر هم زمان با آنتی ژن B مقدار کمی آنتی ژن A هم در غشاء سلول یافت می شود جهت تشخیص این افراد در Cell Type به صورت AB و در Back Type به صورت B دیده می شود همچنین در Cell Type واکنش سلولها با آنتی A، ۱ مثبت ولی با آنتی B، ۴ مثبت واکنش می دهد.

سیستم گروه خونی Rh

برای اولین بار توسط لنداشتاینر و ویلنر کشف شد (آنمی همولیتیک)
سپس موقع تزریق RBC های میمون نوع رزوس (Rhesus) به یک حیوان آزمایشگاهی این گروه خونی تایید شد.

در سیستم Rh نزدیک به ۵۰ نوع آنتی ژن وجود دارد. (فقط ۵ نوع C-D-E-c-e)
پلی مورفیسم ترین آنتی ژنهای گروههای خونی می باشند. (بازوی کوتاه کروموزوم ۱)
از بدو تولد حتی از دوران جنینی این آنتی ژنها در غشاء RBC تولید می شود آنتی ژنهای Rh
مختص غشاء RBC هستند و در سایر سلولها و ترشحات وجود ندارند.

با جایگاه گروه خونی Duffy در ارتباط اند یک ژن تنظیمی برای بروز آنتی ژنهای Rh وجود دارد
که اصطلاحاً به آن RHAG می گویند این ژن بر روی کروموزوم ۶ قرار دارد و وجود آن برای
تولید **16** ژنهای Rh ضروری است.

سیستم گروه خونی Rh

بیوشیمی آنتی ژنهای Rh

- ساختمان (گلیکو) پروتئین
- در ساختمان اصلی غشاء RBC
- انتقال مواد از غشاء

ژنتیک آنتی ژنهای Rh

- ژن آنها روی کروموزوم ۱
- ژنهای بسیار پلی مورف
- هم بارز یا **codominant**

آنتی بادی های سیستم Rh

□ آنتی بادی های از نوع ایمیون، گرم و IgG هستند (به ندرت نوع طبیعی IgM و IgA)

□ برای تشخیص آنتی بادی های ضد Rh از کومبس غیر مستقیم

□ آنتی بادی ضد Rh خاصیت دوز اثر دارند (بعد از ۶ ماه)

بهترین راه تشخیص بررسی بیلی روبین مستقیم، ترکیبات بیلی روبین در ادرار و مدفوع، افزایش کربوکسی هموگلوبین HbCo و .. است

فنوتیپ Du

در سیستم Rh فقط آنتی ژن Du بررسی می شود و به عنوان مثبت و منفی در گروه خونی گزارش می شود

بعضی مواقع آنتی ژن D به حدی تضعیف شده که با روش آگلوتیناسیون مستقیم قابل تشخیص نیست و حتما باید از کومبس غیرمستقیم جهت تشخیص آن استفاده کنیم به آنتی ژن D تضعیف شده اصطلاحاً Du می گویند

Du یا به صورت کمی است یا به صورت کیفی. در مورد کمی مقدار آنتی ژنهای D هم دچار تغییر شده است تا کنون ۱۸ نوع جهش در ژن آنتی ژن D شناسایی شده اند که باعث Du می شوند.

برای افراد **Du** یک قانون کلی وجود دارد این قانون شامل :

۱. افراد **Du** مثبت **Rh** مثبت اند.

۲. در موقع اهداء خون باید به عنوان **Rh** مثبت فرض شوند و در موقع دریافت خون

باید به آنها **Rh** منفی تزریق شود علت تزریق خون **Rh** منفی به این افراد این است

که ممکن است در افراد **Du** موزاییک، آنتی بادی بر علیه قسمت ناقص آنتی ژن در

موقع تزریق خون **Rh** مثبت شاخه شود آنتی بادی ساخته شده تمام خصوصیات

Anti D را دارد و ممکن است باعث آنمی همولیتیک گردد.

سندرم Rh null

اگر تمام آنتی ژنهای موجود در سیستم Rh وجود نداشته باشند اصطلاحاً به آن سندرم Rh null می گویند.

آنتی ژنهای Rh در ساختمان اصلی غشاء به کار رفته اند اگر این آنتی ژنها وجود نداشته باشند RBC دچار اختلال غشایی شده به صورت استوماتوسیت و اسپروسیت در می آید و فرد دچار **آنمی همولیتیک** می شود.

آنتی ژن D بسته به ژنوتیپ آن دارای **قدرت آگلوتیناسیون متفاوت** است چون تعداد آنتی ژنها بسته به ژنتیک فرق می کند ضعیف ترین آنتی ژن در Du است

سیستم گروه بندی Lewis

آنتی ژنهای Lewis، مانند ABO الیگوساکارید هستند

ابتدا در ترشحات و جذب دوباره به غشاء RBC

در غشاء RBC، لوکوسیت ها، پلاکت، سلولهای گوارشی و ترشحات (تا ۶ سالگی)

در خانمهای حامله مقدار آنتی ژنهای Lewis افت شدید دارد.

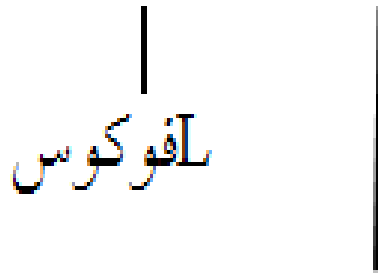
آنتی ژنهای Lewis: Le^a و Le^b است

برای سنتز آنتی ژنهای Lewis همکاری ۳ ژن : سکر تور (se)، H و Lewis ضروری است.

سیستم Lewis

نحوه سنتز آنتی ژن Lewis Le^a : برای تولید این آنتی ژن فقط ژن Lewis لازم است ژن Lewis موجب تولید آنزیم FT3 می شود این آنزیم باعث اتصال قند L-فوکوس به N-استیل گلوکز آنتی ژن پایه ABO می شود در نتیجه آنتی ژن Le^a تولید می شود.

R — Gal — NA Glu — Gal



فوکوس

نحوه سنتز آنتی ژن Lewis Le^b : برای تولید این آنتی ژن همکاری ۳ ژن H ، se و Lewis ضروری است اگر یکی از این ژنها وجود نداشته باشد Le^b تولید نمی شود در ساختمان Le^b ۲ قند L-فوکوس وجود دارد.

انواع فنوتیپ های موجود در گروه خونی Lewis

$L(a^- b^-)$ و $L(a^+ b^-)$ ، $L(a^- b^+)$ ، $L(a^+ b^+)$

فاقد ژن Lewis

فقدان یکی از ژنهای H یا se

شایع ترین فنوتیپ در بزرگسالان

شایع ترین فنوتیپ در نوزادان

سیستم Lewis

آنتی ژنهای Lewis به عنوان گیرنده هلیکوباکتریپیلوری (H.pylor) عمل میکند

آنتی بادی های سیستم Lewis

بیشتر به صورت آلو آنتی بادی هستند اغلب از نوع طبیعی IgM، سرد و به عنوان فعال کننده کمپلمان هستند بعضی مواقع آنتی بادی بر علیه ساختمان مشترک آنتی ژنهای Lewis و ABO ساخته می شوند.

سیستم گروه خونی Ii

آنتی ژن های این سیستم **الیگوساکارید** هستند (شبیه به ABO)

آنتی ژن I و i در این سیستم وجود دارد (**کروموزوم 6**)

در غشاء RBC، پلاکت ها، لوکوسیت ها، ترشحات مایع کیست تخمدان، مایع آمنیوتیک و کیست هیداتیک وجود دارد.

گروه های موجود در سیستم I

وراثت در سیستم I به صورت اتوزوم غالب است

نوزادان فقط آنتی ژن i وجود دارد که اصطلاحاً به آن i cord گفته می شود

تحت 26 مترس مثل PNH، مثل CDA2 و مثل CML به مقدار فراوان افزایش پیدا می کند.

آنتی بادی های سیستم گروه خونی I

در این سیستم آلوآنتی بادی و اتوآنتی بادی وجود دارند (اهمیت اتوآنتی بادی ها)

آلوآنتی بادی ها از نوع IgM، سرد و طبیعی هستند.

ایجاد بیماری Cold Hemagglutinin Disease:CHD می شود در این بیماری آگلوتیناسیون در دمای

پایین منجر به بند آمدن عروق ریز، پارگی عروق محیطی و بعضی مواقع ایجاد پدیده رینود می کند.

تداخل اتوآنتی I و i در تستهای ایمنوهماتولوژی مثل گروه بندی، آزمون کومبس و cross match

شایع است.

سیستم گروه خونی P

در سیستم P آنتی ژنها دارای ساختمان الیگوساکاریدی هستند.

۳ آنتی ژن P-P1-PK وجود دارد (گروههای P1-P2-PK1-PK2-p، پاروو ویروس B19)

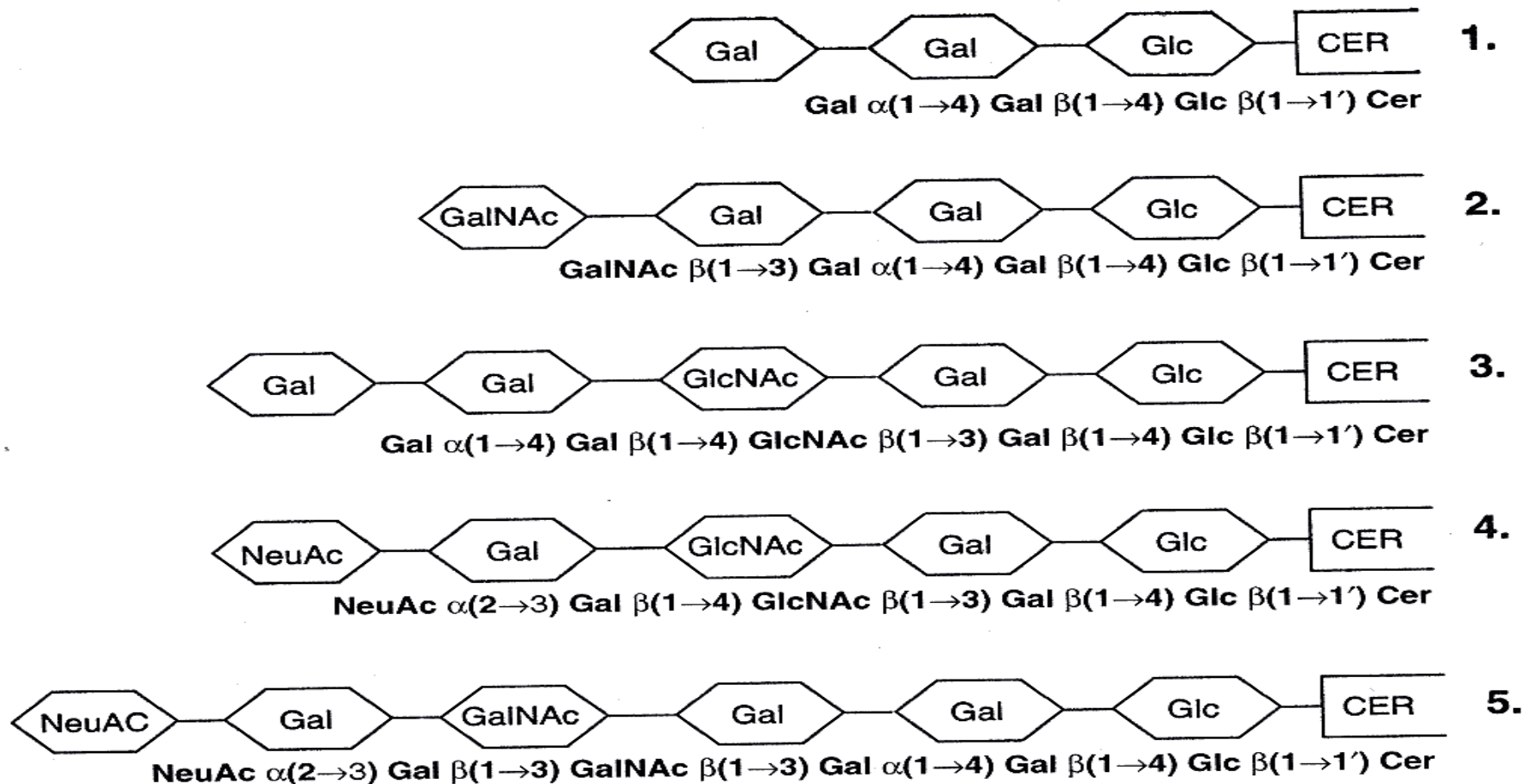
نسبتا پلی مورف است ... جایگاه ژنی اول PK1-PK2-PK0(P) ... جایگاه ژنی دوم P1 و P⁰ 1 وجه مشترک آنها ساختمان الیگوساکاریدی است. آنتی ژن P1 شباهت به آنتی ژنهای سیستم ABO دارد R-Gal-NA Gulu-Gal-Gal

آنتی ژنهای سیستم گروه خونی P(P و PK)

غشاء RBC در ترشحات، غشاء پلاکت ها و لوکوسیت ها، سلولهای کلیه، دستگاه گوارش و مایع کیست هیداتیک

آنتی ژن P1 مختص غشاء RBC است و به غیر از غشاء RBC در سایر سلولها وجود ندارد.

نکته بسیار جالب این است که آنتی ژن P1 در مایع کیست هیداتیک و تخم برخی پرندگان مثل کبوتر نیز یافت می شود.



1. P_k (ceramide trihexoside)
2. P (globoside)
3. P₁
4. p (sialosylparagloboside)
5. LKE (stage-specific embryonic antigen 4)

Figure 13-5. Biochemical structures of P antigens.²⁸

آنتی بادی های سیستم گروه خونی P

در این سیستم آلو آنتی بادی و اتوآنتی بادی وجود دارد

آلو آنتی بادی (IgM طبیعی و سرد) یک آلوآنتی بادی بسیار قوی به نام AntiPP1PK (Anti Tga)

باعث همولیز RBC در انتقال خون ناسازگار و سقط های مکرر می شود

یک اتو آنتی بادی (IgG، سرد) بسیار مهم به نام Auto Anti P وجود دارد (آنمی همولیتیک)

به این آنتی بادی، آنتی بادی ۲ فازی (دونات لندشتاینر) نیز می گویند

بیماری PCH یا هموگلوبین اوری حمله ای سرمائی می گویند.

اتوآنتی P بیشتر با عفونت های ویروسی و بیماری سیفلیس همراه است.

سیستم گروه خونی MNSsU

این سیستم ۴۳ نوع آنتی ژن دارد. بعد از Rh بیشترین پلی مورفیسم را دارند (paternity) معروفترین آنتی ژنها M-N-S-s-U است

ساختمان آنتی ژنها گلیکوپروتئین است (گلیکوفورین)

در ایجاد پتانسیل غشاء RBC دخالت دارند (بازوی بلند کروموزوم ۴).

گلیکوفورین A و B و همچنین آنتی ژنهای این سیستم به عنوان گیرنده پلاسمودیوم فالسیپاروم

آنتی بادی های سیستم گروه خونی MNSsU

اغلب آلو آنتی بادی می باشند.

آنتی بادی علیه M و N از نوع IgM و طبیعی ، علیه S،s و U از نوع IgG و ایمنون می باشند.

آنتی M در PH اسیدی آنتی N در افراد دیالیزی

آنتی بادی های ایمنون از نوع IgG مثل Anti S و Anti U توانایی ایجاد همولیتیک نوزادان را دارند.

سیستم گروه خونی Kell

این سیستم با ۲۴ آنتی ژن مانند Rh و MNSsU جزو گروه‌های خونی پلی مورفیسم است.

آنتی ژنهای این سیستم بر روی غشاء RBC و به مقدار کم در سایر بافت‌ها و برخی سلولهای مغز استخوان هم وجود دارند.

از معروفترین آنتی ژنهای این سیستم K، k (کوچک)، KP^a و KP^b و Js^a و Js^b می‌باشند.

آنتی ژن K قویترین آنتی ژن سیستم Kell می‌باشد که بعد از آنتی ژنهای ABO و آنتی ژن D رتبه ی سوم را در ایمنی زایی دارد.

ژنتیک سیستم Kell مانند Rh به صورت هم بارز یا codominant است آنتی ژنهای سیستم Kell مانند Rh در ساختمان اصلی غشاء به کار رفته اند و وجود آنها در تعادل فسفولیپیدهای غشاء موثرند.

آنتی ژن پایه Kx به نام xk است و بر روی کروموزم x کد می شود جایگاه ژنی xk بسیار نزدیک به جایگاه ژنی رنگ دانه های شبکیه، فعالیت عضلانی و ژن سیتوکروم b است به همین خاطر اغلب حذف ژنی یا افتادگی ژنی در مجموعه ی این ۴ ژن اتفاق می افتد و نتیجه آن ایجاد یک نوع بیماری به نام **سندرم مک لود** است در سندرم مک لود یافته های زیر وجود دارد:

۱. تغییر شکل RBC به شکل آگانتوسیت و نتیجه آن آنمی همولیتیک.

۲. اختلال در فعالیت عضلانی و افزایش CRK

۳. کاهش رنگ دانه های شبکیه و التهاب در آنها و مشکلات بینایی

۴. اختلال در سیتوکروم b و در نتیجه آن اختلال در آنزیم NADPH اکسیداز و ایجاد بیماری CGD

فنوتیپ Kell null

در این فنوتیپ آنتی ژنهای Kell وجود ندارد فقط آنتی ژن Kx وجود دارد و غلظت آن نسبت به افراد طبیعی بیشتر است. هیچ تغییرات مورفولوژی در RBCها وجود ندارد.

آنتی بادی های سیستم Kell

از نوع ایمیون IgG و گرم هستند آنتی بادی های این سیستم توانایی ایجاد بیماری همولیتیک نوزادان را دارند وجه تشخیص آنتی ژنهای سیستم گروه خونی Kell تاثیر مواد سولفیدرید کننده می باشند با استفاده از این مواد می توان واکنش آنتی ژن و آنتی بادی را تقویت کرد که در گروه بندی این سیستم بسیار موثر است.

سیستم Dyffy

محصولات آلل ها fy^a و fy^b هستند، بر روی کروموزوم ۱ قرار دارد که نزدیک به ژن Rh است دارای ساختار پروتئینی اند.

آنتی ژنهایی نظیر: $fy^a-fy^b-fy^x-fy^3-fy^5-fy^6$ وجود دارد

در غشاء سلولهای اندوتلیال مویرگی و غشاء سلولهای کلیه وجود دارد (گیرنده ی کموکاین)

معروفترین فنوتیپهای موجود در Duffy شامل: $fy(a^- b^-) - fy(a^+ b^-) - fy(a^+ b^+) - fy(a^- b^+)$ می باشند.

$fy6$ به عنوان گیرنده پلاسمودیوم ویواکس در انسان و پلاسمودیوم نولزی در میمون عمل می کند

آنتی بادی های سیستم Duffy

از نوع IgG گرم و ایمون هستند و توانایی ایجاد آنمی همولیتیک نوزادان را دارند.

گروه خونی لوتران Luteran

سیستم لوتران متشکل از هیجده آنتی ژن می باشد. آنتی ژنهای معروف Lu^b و Lu^b هستند.
(گروموزوم ۱۹).

غشاء RBC، سلولهای کلون، روده کوچک، تخمدان، پروستات، تیموس، طحال، کلیه، جفت و قلب

اطلاعات دقیقی از عملکرد آنتی ژنهای لوتران وجود ندارد آنتی ژنهای لوتران دارای ساختمان پروتئینی اند به همین خاطر آنتی بادی بر علیه آنها از نوع IgG می باشد همچنین این آنتی بادی از نوع ایمیون و گرم است و توانایی ایجاد HDN را دارند.

دیگر سیستم های گروه خونی

سیستم cromer

گروه خونی Kidd

سیستم Gerbich

گروه لندشتاینر - وینر LW

سیستم chido / Rodgers

سیستم گروه خونی Xg

سیستم Knap

سیستم cart- wright

سیستم Indian

سیستم دومبورک

سیستم Colton

اختلالات ایمنولوژیکی خون

□ آنمی همولتیک خود ایمن

□ آگلوتینین سرد

□ آگلوتینین گرم

□ داروها

□ ناسازگاری های مادر و جنین

□ انتقال خون

□ ناسازگاری گروه های خونی

□ انتقال بیماری ها