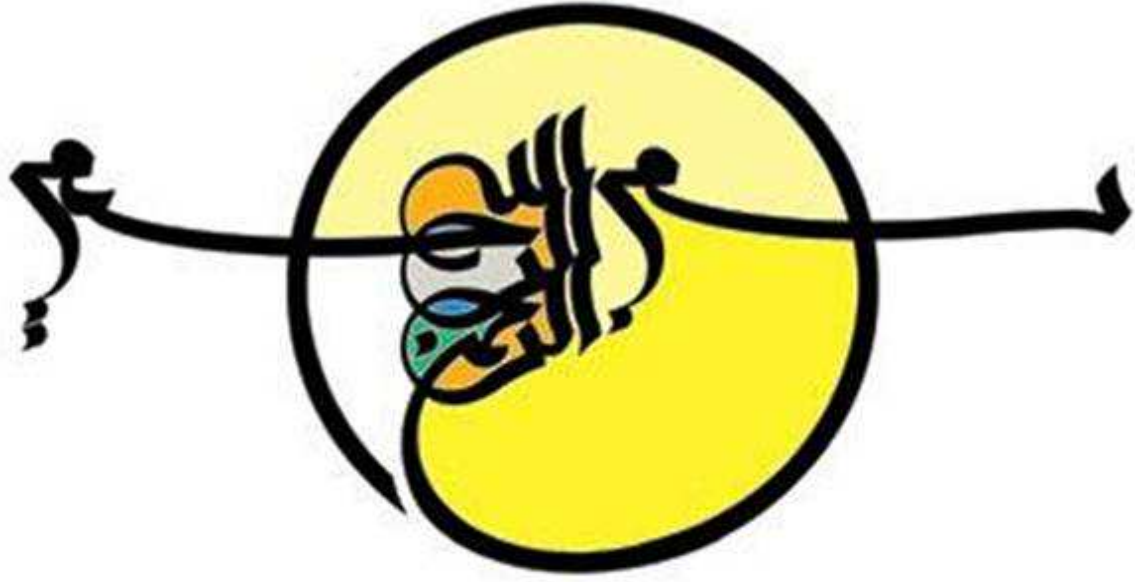


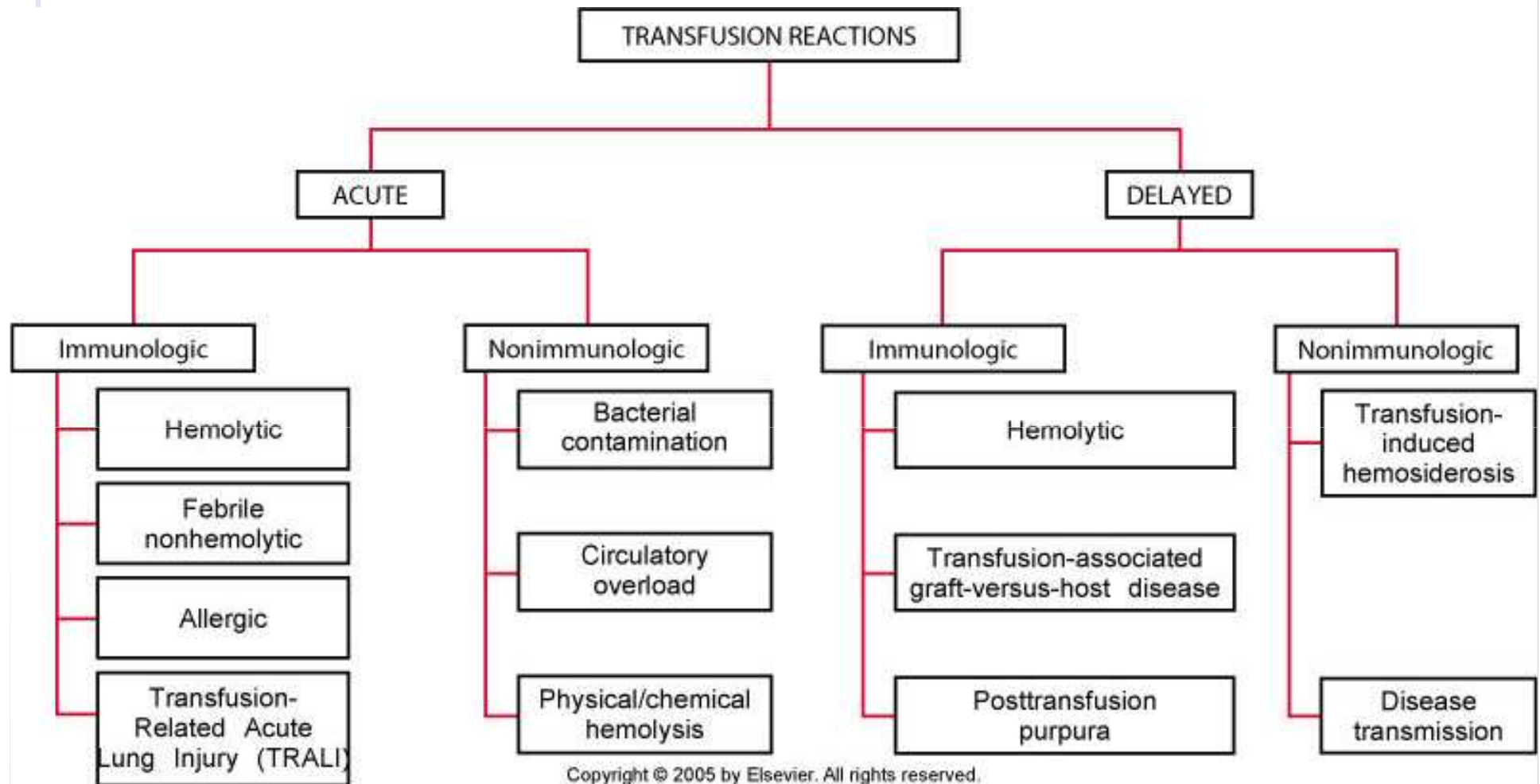
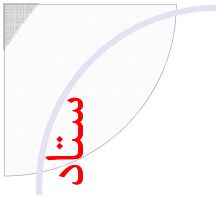


ستاد مرکزی سازمان انتقال خون - بخش هموویژلانس





Delayed Transfusion Reactions



Copyright © 2005 by Elsevier. All rights reserved.





Delayed Hemolytic Transfusion Reactions



واکنش های همولیتیک تاخیری

- بر طبق تعریف حداقل ۲۴ ساعت پس از تزریق خون اتفاق می افتد. زمان بین تزریق خون تا تشخیص یک DHTR روزها تا هفته هاست. بیشتر بیماران طی ۲ هفته اول پس از تزریق خون علائم را نشان می دهند. با این حال علائم بالینی DHTR شاید ۶ هفته بعد از تزریق تشخیص داده شوند.
- شیوع: ۱/ ۱۱۰۰۰ - ۱/ ۲۵۰۰

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB2008 Chapter PAGES:534-53

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods
TWENTY_FIRST EDITION. chapter35 PAGE:678

پاتوفیزیولوژی

• تقریباً همه DHTRها به علت یک پاسخ یادآور بر ضد یک آنتی ژن گلبول قرمز که قبلاً بیمار آنتی بادی ضد آن را ساخته است، به وجود می آیند (مثلاً حاملگی یا تزریق خون قبلی). غلظت آنتی بادی آن قدر پایین است که در آزمایش های قبل از تزریق قابل شناسایی نیستند. ندرتاً یک DHTR به علت آلوایمونیزاسیون اولیه بر ضد یک آنتی ژن گلبول قرمز ایجاد می گردد.

- Kidd, Duffy, Kell and MNS systems, in order of decreasing frequency.

- JB.Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods TWENTY_FIRST EDITION.chapter35 PAGE:678
- Roback J.Technical manual 16th ed.AABB2008 Chapter PAGES:534-53





علائم بالینی

- همولیز معمولاً به صورت خارج عروقی است اما همولیز داخل عروقی نیز ممکن است اتفاق بیفتد. خوشبختانه، این واکنش‌ها نسبت به AHTR ها با شدت کمتری رخ می‌دهند، بنابراین شاید مورد چشم‌پوشی قرار گیرد.
- کم‌خونی غیر منتظره و تب به دنبال تزریق فرآورده گلبول قرمز مشخصه DHTR است.
- علائم بالینی دیگر: زردی، درد قفسه سینه، تنگی نفس، به ندرت ممکن است علائم نارسایی حاد کلیوی ایجاد شود.
- در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی ممکن است ایجاد کریز کند.

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods
TWENTY_FIRST EDITION. chapter 35 PAGE: 678

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB 2008 Chapter PAGES: 534-53

یافته های آزمایشگاهی

- کم خونی و افت هموگلوبین
- افزایش LDH
- هیپر بیلی روبینمی (درجه هیپر بیلی روبینمی به سرعت و مقدار همولیز و نیز عملکرد کبدی بستگی دارد)
- لکوسیتوز
- شناسایی یک آنتی بادی جدید علیه گلبول قرمزدر تست غربالگری آنتی بادی
- تست DAT مثبت (اگر هنوز گلبول های قرمزدر جریان خون موجود باشند)
- یافتن آنتی ژن مربوطه در کورد کیسه خون تزریقی تشخیص را قطعی می کند.

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods TWENTY_FIRST EDITION. chapter 35 PAGE: 678

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB 2008 Chapter PAGES: 534-53



تشخیص افتراقی

- تب همراه با همولیز :
 - (۱) همولیز ناشی از بیماری آگلوتینین سرد، هموگلوبینوری حمله ای شبانه، داروها و ...
 - (۲) مالاریا و بابزیوز بعد از تزریق خون
- تب بدون همولیز:
 - (۱) GVHD
 - (۲) TTVD

**Roback J. Technical manual 16th ed. AABB2008 Chapter
PAGES:534-53**



سیر بیماری و درمان

- بیشتر بیماران **DHTR** ها را به خوبی تحمل می کنند و ممکن است فقط به مراقبت دقیق نیاز داشته باشند.
- عموماً تجویز مایعات و دیورتیک کاربردی ندارد مگر اینکه همولیز داخل عروقی فعال یا نارسایی کلیه یا کریز داسی شدن وجود داشته باشد.
- تا زمان شناسایی آنتی بادی مسبب آن و تهیه گلبول قرمز آنتی ژن منفی باید از تزریق خون پرهیز شود.
- با این حال همانند **AHTR** در اینجا نیز بیمار نباید به خاطر فقدان خون سازگار سرولوژیکی کم خونی شدیدی را تحمل کند لذا انتخاب گلبول قرمز برای تزریق بر اساس نتایج آزمایشات سرولوژیک و مشاوره بین مدیر بانک خون و پزشک بیمار صورت گیرد.

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods
TWENTY_FIRST EDITION. chapter 35 PAGE: 678

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB 2008 Chapter PAGES: 534-53



ادامه

- ممکن است تزریق **IVIG** در درمان **DHTR** مفید باشد.
- یک دوز منفرد **IVIG** به میزان **۴۰۰ mg/kg** که در فاصله ۲۴ ساعت از زمان انتقال خون، تزریق شده است، به طور موفقیت آمیزی از واکنش های انتقال خون در بیماران آلوایمونیزه زمانی که خون سازگار را نتوان به دست آورد، به کار می رود.

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods TWENTY_FIRST EDITION. chapter 35 PAGE: 678

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB 2008 Chapter PAGES: 534-53





پیشگیری

1-Transfusion of antigen-negative red Cells

2-Partially phenotypically matched blood

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB2008 Chapter PAGES:534-53



Allo-immunization

Hemolytic

Graft-versus-host disease (GVHD)

Post-transfusion purpura

Immuno-modulation

بیماری پیوند علیه میزبان مرتبط با انتقال خون-TA- GVHD

- زمانی رخ می دهد که سلول های T زنده موجود در واحد اهداکننده تکثیر شده و بر علیه سیستم ایمنی گیرنده وارد واکنش شوند.
- شیوع: بسیار نادر (rare)
- در بیش از ۹۰ درصد موارد کشنده می باشد.
- شروع علائم : ۸-۱۰ روز بعد از تزریق خون
- (گاه ۳-۳۰ روز)

Henry JB.Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods
TWENTY_FIRST EDITION.chapter35 PAGE:679

Roback J.Technical manual 16th ed.AABB2008 Chapter PAGES:534-53



علائم بالینی

- راش ماکولو پاپولر، انتروکولیت واسهال، تب، اختلال عملکرد کبدی و پان سیئوپنی.
- راش در تنه شروع شده و سپس و ممکن است به اندامها هم برسد.
- مرگ و میر بیش از ۹۰٪ است و اکثر بیماران در اثر ۱-۳ هفته بعد از شروع علائم در اثر عفونت می میرند.

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods
TWENTY_FIRST EDITION. chapter35 PAGE:679

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB2008 Chapter PAGES:534-53





بیماران دچار نقص ایمنی در معرض خطر

۱. نقص های ایمنی سلولی مادرزادی از قبیل سندرم دی ژرژ و **SCID**
۲. عدم بلوغ سیستم ایمنی مانند تزریق های داخل رحمی، نوزادان با وزن پایین هنگام تولد
۳. نقص ایمنی سلولی اکتسابی ناشی از درمان مانند پیوند سلول پروژنیتور خون ساز و درمان با فلوئورابین
۴. نقص های ایمنی مرتبط با بیماری مانند بیماری هوچکین
۵. نکته: آلودگی **HIV** اگر چه ممکن است باعث نقص عملکردی قابل توجه سلول **T** شود ولی خطر **TA-GVHD** را افزایش نمی دهد.



- نکته : نقص های ایمنی هومورال مانند نقص ایمنی متغیر مشترک (CVID) عامل خطر برای TA-GVHD نیست.
- رژیم های شایع ایمونوساپرسیو برای پیوند عضو سالید و رژیم های معمول شیمی درمانی برای تومور های سالید خطر TA-GVHD را زیاد نمی کند.

• Roback J. Technical manual 16th ed. AABB2008 Chapter PAGES:534-53

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods
TWENTY_FIRST EDITION. chapter35 PAGE:679

آیا بیماران دارای ایمنی طبیعی هم در معرض خطر TA-GVHD هستند؟

- در صورتی که گیرنده خون از نظر هاپلوتایپ HLA هموزیگوت و اهداکننده هتروزیگوت باشد ولی یک هاپلوتایپ مشترک داشته باشند بیماران دارای ایمنی طبیعی هم در معرض خطر TA-GVHD هستند.
- در این موارد لنفوسیت های گیرنده قادر به شناسایی لنفوسیت های تزریق شده به عنوان سلول بیگانه نیستند، اما سسلول های تزریق شده ، سلول های گیرنده را به صورت بیگانه تلقی می کنند.
- این حالت با احتمال بیشتری در دهنده های حاصل از خویشاوندان نزدیک (بستگان درجه ۱ یا ۲) رخ میدهد، اما به صورت اتفاقی، در جمعیت های که از نظر HLA نسبتاً یکسان هستند هم رخ دهد.





تشخیص

➤ بیوپسی پوست

۱- انفیلتراسیون لنفوسیتی دور عروقی سطحی

۲- تشکیل بول های کراتینوسیتی نکروتیک

➤ HLA Typing

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB2008 Chapter PAGES:534-53



تشخیص افتراقی

- واکنش های دارویی
- بیماری های ویرال

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB2008 Chapter PAGES:534-53



پیشگیری و درمان

- درمان های تهاجمی ایمونوساپرسیو انجام شده اند، اما بجز چند مورد نادر، موفقیت آمیز نبوده اند. بنابراین اقدامات پیشگیرانه از اهمیت آشکاری برخوردار است.
- از آنجاییکه کمترین تعداد سلول T زنده تزریق شده جهت ایجاد TA-GVHD کافیست، لذا روش های معمول کاهش لکوسیت و استفاده از فرآورده های کم لکوسیت در پیشگیری از وقوع TA-GVHD موثر نبوده، بهترین روش پیشگیری **استفاده از خون اشعه دیده** می باشد.

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB2008 Chapter PAGES:534-53

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods TWENTY_FIRST EDITION. chapter35 PAGE:679-680



موارد کاربرد پرتوتابی فرآورده های خون به منظور پیشگیری از TA-GVHD

● اندیکاسیون های مطلق

۱. نقص ایمنی سلولی مادرزادی
۲. پیوند سلول پروژنیتور خونساز
۳. بیماری هوچکین
۴. تزریق خون داخل رحمی (IUT)
۵. انتقال خون از خویشاوندان بیولوژیک
۶. شیمی درمانی با آنالوگ های پورینی (فلودارابین)

اندیکاسیون های احتمالی

۱. نوزادان با وزن کم هنگام تولد (کمتر از ۱۲۰۰ گرم)
۲. بدخیمی های هماتولوژیک غیر از بیماری هوجکین
۳. کنسانتره های پلاکتی سازگار از نظر HLA (Single Donor plt)
۴. شیمی درمانی با دوز بالا، پرتو درمانی و ایمونو ترایی با دور بالا

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods
TWENTY_FIRST EDITION. chapter35 PAGE:680



اندیکاسیون های بحث بر انگیز

۱. پیوند عضو سالید
۲. تزریق حجم بالا یا تعویض خون در نوزادانی که IUT دریافت نکرده اند
۳. آنمی آپلاستیک
۴. لنفوپنی مطلق (شمارش لنفوسیت کمتر از ۵۰۰)

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods
TWENTY_FIRST EDITION. chapter 35 PAGE: 680



مواردی که پرتوتابی توصیه نمی شود:

۱. عفونت HIV
۲. هموفیلی
۳. تزریق های کم حجم خون در نوزادان کاملاً رسیده ای که IUT دریافت نکرده اند
۴. بیماران سالمند
۵. دوز کم درمان ایمونوساپرسیو (بجز آنالوگ های پورینی)
۶. بیماران جراحی بدون نقص ایمنی
۷. بارداری
۸. اختلالات غشاء RBC یا اختلالات متابولیک RBC (مانند تالاسمی یا سیکل سل)

Henry JB. Henry's clinical diagnosis AND Management by Laboratory Methods TWENTY_FIRST EDITION. chapter35 PAGE:680





Allo-immunization
Hemolytic
Graft-versus-host disease (GVHD)
Post-transfusion purpura
Immuno-modulation

پورپورای پس از تزریق خون

تعریف : پورپورای پس از تزریق خون، عارضه ای نادر ولی مهلک، ناشی از تزریق RBC- خون کامل یا پلاکت متراکم ویا پلاسما است که اغلب در زنان (۵ به ۱) دیده می شود .
معمولا ۹ روز بعد از تزریق خون علایم شروع می شود.
(range = ۱_24)

واکنش فوق حاد و ترومبوسیتوپنی شدید ۵-۱۰ روز پس از تزریق پلاکت تظاهر می کند .

شیوع: بسیار نادر: (200CACES)(rare)

Roback J.Technical manual 16th ed.AABB2008 Chapter 18 PAGES:534-53





پاتوفیزیولوژی

- توسط آلو آنتی بادیهای موجود در گیرنده بر علیه آنتی ژنهای پلاکتی در گیرنده، (HPA-I a) به وجود می آید .



علائم و نشانه ها

- علائم خونریزی از مخاطها - دستگاه گوارش - دستگاه اداری و داخل جمجمه ای
- ترومبوسیتوپنی (شمارش پلاکت < 10000)
- پورپورا



تشخیص افتراقی

- autoimmune thrombocytopenic purpura,
- thrombotic thrombocytopenic purpura,
- heparin-induced thrombocytopenia,
- DIC
- drug-induced thrombocytopenia.



اقدامات درمانی

- تجویز دوز بالای کورتیکواستروئید
- تجویز **IVIg** (درمان انتخابی)
- تعویض پلاسما

Roback, J. Technical Manual 16th ed .AABB 2008 chapter27 PAGE:721 table27-1

پیشگیری

- تهیه فرآورده از اهداکننده های با آنتی ژن سازگار
- اهدای خون اتولوگ یا اهدای مستقیم از اهداکننده با آنتی ژن سازگار و اعضای خانواده.

نکته :

از آنجاییکه پورپورای بعد از تزریق خون (PTP) به دنبال تزریق خون شسته شده و دگلیسروله نیز اتفاق می افتد، لذا این ۲ کار در پیشگیری از وقوع آن اثری ندارد و نباید انجام شود.





مقاومت پلاکتی

تعریف:

دست نیافتن به میزان مورد انتظار افزایش شمارش پلاکت بعد از تزریق ۲ واحد پلاکت

Corrected count Increment

$$= \frac{\text{Platelet Incr.}(10^9/\text{L}) \times \text{BSA}}{\text{No of platelets transfused } (10^{11})}$$

★ 1 hr Increment is $< 7.5 \times 10^9/\text{L}$ or < 4.5 at 24 hrs

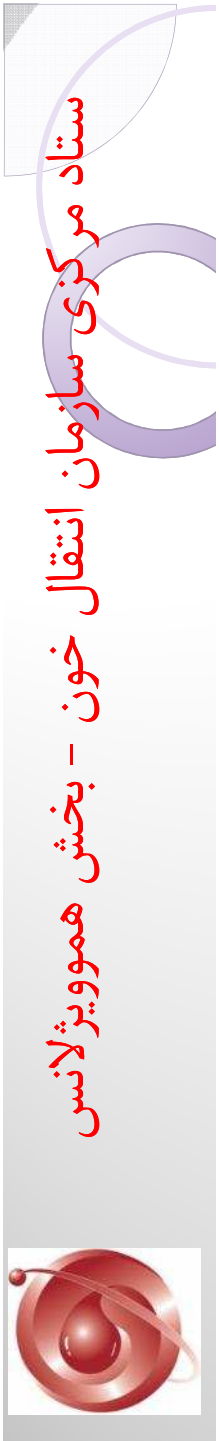
مقاومت پلاکتی

* Non Immune

Sepsis, drugs, DIC, poor quality non-viable platelets, splenomegaly

* Immune

- Alloimmunisation to HLA Class I antigen
- ABO incompatibility
- Platelet specific antibody





- Corrected Count Increment: (CCI):

1 Hour CCI < 7,500

- 1) Alloimmunization
- 2) Autoimmunization

24 Hour CCI < 4,500

- 1) Sepsis
- 2) Fever
- 3) DIC



عوامل موثر در ایجاد مقاومت پلاکتی

- تزریق های متعدد
- بار گلبول های سفید در فرآورده پلاکتی
- وضعیت ایمنی دریافت کننده پلاکت
- بیماری زمینه ای
- SDP or RDP
- زمان مورد نیاز برای ایجاد آنتی بادی

تشخیص

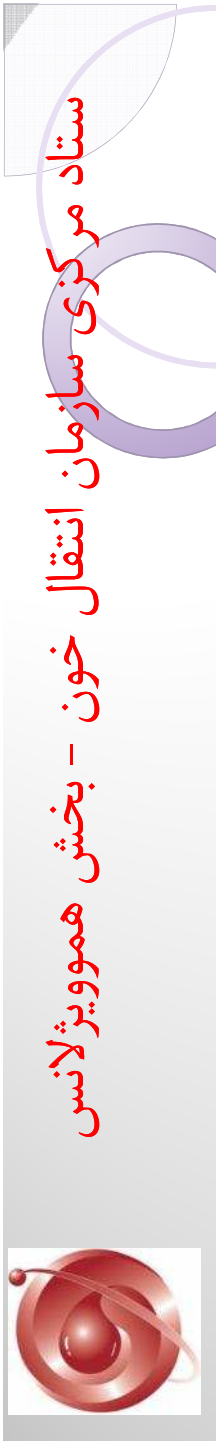
- بالینی

- آزمایشگاهی

- غربالگری برای HLA anti body

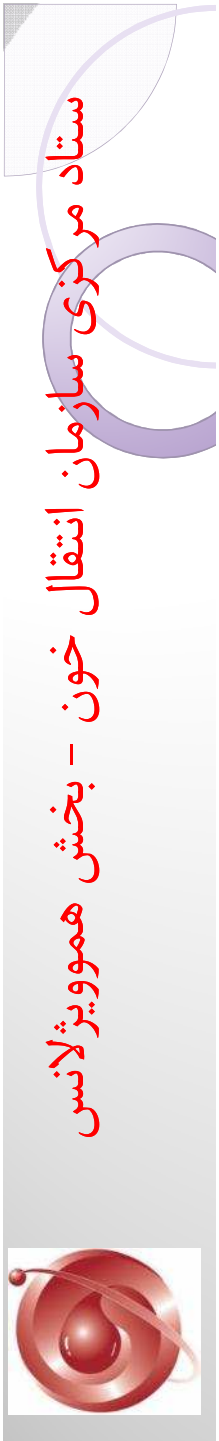
- Lymphocytotoxicity

- Solid-phase red cell adherence assay (SPRCA)



تشخیص

- Lymphocytotoxic antibodies:
 - Patient serum and complement added to lymphocytes with known human leukocyte antigens.
 - Antibodies attach to HLA, activate complement, lyse cells.
 - Dye is added, which colors the wells of lysed cells.
 - Reported as a percentage reactive (what is a positive result?)
 - May be able to determine the target antigen.





Alloimmune Refractoriness

- 1- HLA matched Platelet
- 2- Antibody specificity prediction method (ASP method)
- 3-Platelet cross matching
 - - No HLA matched donors
 - -Refractory to HLA matched platelets
 - -Patient serum against donor platelets



Prevention of Alloimmunization

*Leukodepletion

Alloantigen recognition requires the expression of both class I & II HLA antigens

- Platelets express only Class I antigens
- Leukocytes express Class I & II antigens

*UV irradiation of platelets

- Interferes with the function of APC's



Iron overload

اضافه بار آهن Iron Overload

- هر واحد گلبول قرمز دارای ۲۵۰ میلی گرم آهن است.
- از آنجا که هیچ مکانیسم فیزیولوژیکی برای دفع آهن اضافه در بدن وجود ندارد، (۱ میلی گرم در روز) بیمارانی که مکرراً خون دریافت می کنند پس از مدتی دچار انباشتگی آهن می شوند و هموسیدروزیس در آنها بروز می نماید.
- افراد مستعد:

- Thalssemia
- sickle cell disease



علائم و نشانه ها

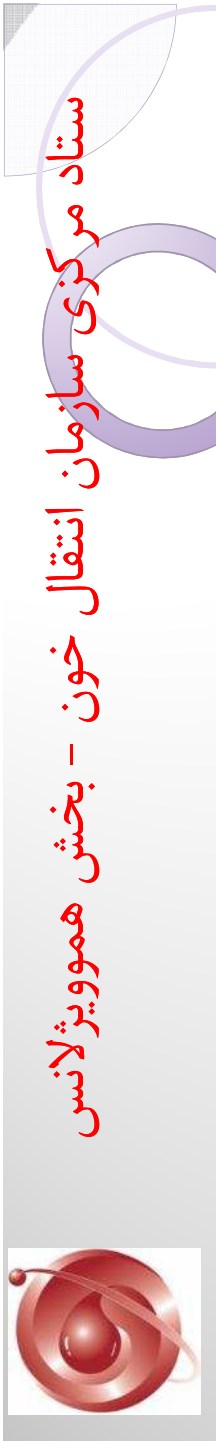
- آهن اضافی در بافتها منجر به نارسایی ارگانها به ویژه
- قلب و کبد می شود.
- Storage in RE sites → saturation →
 - Heart, liver, endocrine glands (pancreas)
- heart failure, liver failure, diabetes,
- and hypothyroidism may occur.

Roback J. Technical manual 16th ed. AABB2008 Chapter PAGES:744-745



تشخيص

- 1-Measurment of ferritin
- 2-Measurment of liver Iron
 - Biopsy
 - MRI





درمان و پیشگیری

- داروهای متصل شونده به آهن مثل دفروکسامین برای کاهش تجمع آهن استفاده می گردد. هدف حفظ سطح فریتین در حد کمتر از 200 mg/l می باشد .



Transfusion transmitted disease (TTD)

- Major challenge to Tx services of the world
- Scanning blood component doesn't give an absolute reliable free of disease products due to window period
- Serologic tests reduce the risk factors for transmitting diseases

Disease Transmission

Causes:

Viral

HIV-1&2, HTLV-1&2, Hepatitis (B-G), CMV

Non-Viral

Bacteria, syphilis, parasite (malaria)

Serological tests

HIV& HTLV 1&2 (ELISA) & confirmed by western plot or PCR

Syphilis (syphilis test) & confirmed by TPHA
NAT



Infectious Pathogen & Risk of Transmission by Transfusion	
Pathogen	Estimated Transmission Risk per unit Transfused
Classical Transfusion –Transmitted Viruses	
HBV	1:220,000
HCV	1:1,800,000
HIV-1,2	1:2,300,000
Cell Associated Transfusion –Transmitted Viruses	
HTLV_1,2	1:2,993,000
CMV	Rare
HHV-8	Rare
Transfusion –Transmitted Virus With low Transmission Rate	
HAV- HEV-GB virus-SEN virus-TTV	
Bacteria	
Gram positive & Gram negative-	PLT: Septic React 1:75,000 RBC: Septic React1:500,000
Treponema Pallidum	
Other Pathogen	
Babesia spp-Plasmodium spp	
Prions	

THANK
YOU

