

## لکوسیت‌ها و عوارض انتقال خون: تاثیرات استفاده از فرآورده‌های کم‌لکوسیت در جلوگیری از عوارض ناشی از انتقال فرآورده‌های خونی: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۰۷/۱۳ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۲/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۲/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۲/۳۱

انتقال خون یک مداخله پزشکی حاد است که معمولاً روش درمانی سریع و کوتاه‌مدتی در مواجهه با شرایط مخاطره‌آمیز جان بیماران و یا تثبیت شرایط خطرناک سلامتی محسوب می‌گردد. در دهه‌های اخیر توسعه فناوری در علم انتقال خون روندی دایمی و رو به رشد داشته است تا بتواند به‌صورت اولیه موجبات افزایش ضریب امنیت انتقال خون و فرآورده‌های خونی آلوژن به گیرندگان را فراهم نماید. با این وجود، انتقال خون کماکان ممکن است موجب پاره‌ای از عوارض و شرایط خطرناک باشد. بسیاری از این عوارض خطرناک مرتبط با حضور گلبول‌های سفید آلوژن در محصولات خونی تزریق شده می‌باشند. هر چند در خلال سال‌ها توجه چندانی به‌حضور لکوسیت‌ها در فرآورده‌های خونی معطوف نشده بود ولیکن امروزه دسترسی به تکنیک‌های مناسب حذف و کاهش گلبول‌های سفید در فرآورده‌های خونی، همراه با بهبود در اثربخشی و همچنین کاهش چشمگیر برخی از عوارض شایع انتقال خون گردیده است. این پیشرفت‌ها شامل کاهش در فراوانی و شدت واکنش‌های تب‌زای انتقال خون، کاهش چشمگیر در خطر انتقال عفونت سیتومگالوویروس و احتمال ابتلا به برخی از بیماری‌های دیگر منتقله از لکوسیت‌های دهنده همچون بیماری کروتسفلد جاکوب، کاهش در شیوع مقاومت پلاکتی آلوایمیون، احتمال کاهش و همچنین کمتر شدن خطر مرگ و میر و یا اختلالات در عملکرد ارگان‌ها در گیرندگان، به‌ویژه در بیماران کاندید جراحی قلب است. در این راستا، مقاله مروری حاضر ضمن بررسی اجمالی عوارض انتقال خون و فرآورده‌های خونی که منتسب به حضور گلبول‌های سفید در این فرآورده‌ها می‌باشند، تاثیر فرآیند کاهش لکوسیتی در کم نمودن عوارض خطرناک یادشده را مورد بحث قرار می‌دهد.

**کلمات کلیدی:** انتقال خون، عوارض جانبی، فرآورده‌های خونی، لکوسیت‌ها.

احترام‌السادات حسینی

امین شهباز قصبه

مهران قاسم‌زاده\*

مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی  
آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران،  
ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه شهید همت، جنب  
برج میلاد، سازمان انتقال خون ایران، موسسه عالی  
آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، مرکز تحقیقات  
انتقال خون.

کدپستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

تلفن: ۳-۸۸۶۰۱۵۷۲-۰۲۱

E-mail: mehram1476@yahoo.com

صد هزار) و واکنش‌های همولیتیک کشنده (یک در پانصد هزار) می‌گردد، خطای تکنیکی نمی‌باشد بلکه خطای فردی در آن دخیل است.<sup>۲</sup> در سال‌های ۱۹۶۰ تا ۱۹۸۰، گرایش‌ها به سمت تولید فرآورده‌های خونی مختلف با پردازش جزئی خون کامل بوده که نتیجه آن تولید فرآورده‌های خونی با استفاده از روش سانتریفیوژ خون کامل بود. این روش بسیار راحت در آزمایشگاه بیمارستان‌ها یا مراکز انتقال خون قابل انجام بود.<sup>۳</sup>

انتقال خون به‌عنوان یک روش پزشکی دارای نتایج مفید همراه با برخی از تاثیرات مضر نیز می‌باشد.<sup>۱</sup> در ۱۰۰ سال گذشته، طب انتقال خون بر بهبود تکنولوژی‌های دخیل در افزایش سلامت فرآورده‌ها متمرکز شده است. در هشت دهه اول قرن بیستم، بیشتر توجهات به سمت آزمون‌های سازگاری بود، به‌طوری که در دهه‌های بعدی تزریق خون ناسازگار کاملاً غیر معمول شد.<sup>۲</sup> در حال حاضر علت بیشتر تزریق خون‌های ناسازگار که باعث بروز همولیز حاد (حدود یک در

که در سال‌های اخیر توجهات به سمت کاهش عوارض انتقال خون می‌باشد.<sup>۶</sup>

واکنش تب‌زای غیر همولیتیک مرتبط با تزریق خون را به صورت افزایش دمای بدن بیش از  $1^{\circ}\text{C}$  به دنبال تزریق خون و فرآورده‌های خونی بدون توضیح بالینی دیگر توصیف می‌کنند.<sup>۱۳</sup> تعریف‌های دیگر واکنش تب‌زای غیرهمولیتیک مرتبط با تزریق خون عبارتند از:<sup>۱۴</sup>

۱- افزایش  $1^{\circ}\text{C}$  یا بیشتر دمای بدن بیمار در طی تزریق خون یا ۲۴ ساعت پس از آن نسبت به دمای پایه‌ای آن، با حداقل دمای  $38^{\circ}\text{C}$  بدن بیمار. ۲- افزایش  $1^{\circ}\text{C}$  دمای بدن بیمار در طی تزریق خون یا هشت ساعت پس از آن نسبت به مقدار دمای پیش از تزریق. واکنش تب‌زای غیرهمولیتیک مرتبط با تزریق خون ممکن است در اثر تخریب لکوسیت‌های موجود در خون تزریق شده و یا تولید مولکول‌های تب‌زا در داخل بدن (In vivo) و همچنین تولید سایتوکین‌های تب‌زا همچون  $\text{IL}1\beta$ ،  $\text{IL}6$  و  $\text{TNF}\alpha$  (در کیسه In vitro) اتفاق افتد.<sup>۱۵،۷</sup>

همچنین ممکن است لکوسیت‌ها و سایتوکین‌های ترشح شده از آن‌ها در داخل فرآورده خونی آلوژن، مهمترین دلایل بروز واکنش‌هایی همچون افزایش فشارخون، سیانوز، تاکیکاردی، تنگی نفس، سرفه و لکوپنی گذرا باشند.<sup>۱۳،۱۶</sup> اگرچه واسطه‌های دیگری چون  $\text{CD}154$  ( $\text{CD}40\text{L}$ ) محلول نیز می‌توانند در اتیولوژی آن نقش داشته باشند.<sup>۱۶</sup>

به نظر می‌رسد یکی دیگر از دلایل بروز واکنش تب‌زای غیرهمولیتیک مرتبط با تزریق خون، واکنش آنتی‌ژن‌های  $\text{HLA}$  یا آنتی‌ژن‌های اختصاصی سطح لنفوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها و یا پلاکت‌های موجود در فرآورده خون با آنتی‌بادی‌های تولید شده در اثر آلوایمیونیزاسیون گیرنده باشد. به نظر می‌رسد به دنبال تزریق، آنتی‌بادی‌های گیرنده به آنتی‌ژن‌های سلول‌های دهنده خون متصل شده و با ایجاد کمپلکس ایمنی موجب ترشح سایتوکین‌های التهابی از ماکروفاژها گردند.<sup>۱۷</sup>

واکنش تب‌زای غیرهمولیتیک مرتبط با تزریق خون در ۰/۵ تا ۰/۶٪ از تزریق فرآورده گلبول قرمز و تا ۳۰٪ در تزریق فرآورده پلاکتی بروز می‌کند.<sup>۱۸</sup> میزان سایتوکین اندازه‌گیری شده در فرآورده گلبول قرمز بسیار کمتر از فرآورده پلاکتی می‌باشد.<sup>۱۲</sup> بنابراین حذف لکوسیت‌ها از فرآورده‌های سلولی به‌ویژه پیش از ذخیره‌سازی آن‌ها،

در ۲۰ سال آخر قرن بیستم تاکید روی آزمون‌های سازگاری و تولید فرآورده‌های خونی، به سمت کاهش انتقال بیماری‌های عفونی از طریق تزریق خون تغییر یافت.<sup>۲</sup> تا پیش از سال ۱۹۸۰، فقط دو تست سیفلیس و آنتی‌ژن هپاتیت B روی اهداکنندگان خون انجام می‌شد که پس از آن تاریخ، ۹ تست دیگر شناسایی عفونت معرفی شده که باعث کاهش انتقال عفونت‌های ویروسی از طریق تزریق خون شدند.<sup>۱۹</sup> در ۱۵ سال اخیر، جلوگیری از عوارض ناشی از انتقال فرآورده‌های خونی اهمیت بیشتری پیدا کرده است.<sup>۶</sup> با وجود انتخاب دقیق اهداکنندگان و آزمایش‌های مختلف روی آن‌ها، انتقال فرآورده‌های سلولی آلوژن می‌تواند باعث عوارض جانبی مضر شود.<sup>۱</sup> بسیاری از این عوارض در اثر حضور لکوسیت‌ها در فرآورده‌های سلولی خون و ورود این سلول‌ها و مواد حاصله از آن‌ها مانند سایتوکین‌ها، به دنبال تزریق به بیماران اتفاق می‌افتد. چرا که لکوسیت‌ها با داشتن ساختار اختصاصی آلوژن (بیان  $\text{HLA-I}$  و  $\text{HLA-II}$ )، هدف اصلی سیستم ایمنی گیرنده خون می‌باشند.<sup>۷</sup>

همچنین ممکن است لحظاتی پس از تزریق خون، بیماران در واکنش به لکوسیت‌های موجود در فرآورده، دچار تب گردند.<sup>۷</sup> مواجهه مکرر بیماران با لکوسیت‌های فرآورده‌های خونی، باعث ایجاد پاسخ ایمنی و غیر فعال شدن پلاکت‌های دهنده خون به دنبال تزریق نیز می‌شود.<sup>۸</sup>

بسیاری از ویروس‌ها و باکتری‌ها مانند ویروس سیتومگال می‌توانند توسط لکوسیت‌ها به دریافت‌کننده خون منتقل شوند.<sup>۹</sup> تاثیر دیگر لکوسیت‌ها، القاء تعدیل ایمنی به سیستم ایمنی گیرنده خون است که طی آن سیستم ایمنی بیمار کارایی خود را برای مبارزه با عفونت‌ها و یا سلول‌های سرطانی عود کننده از دست می‌دهد.<sup>۷</sup>

از طرفی با توجه به افزایش فعالیت پلاکت‌ها در حین تهیه و یا نگهداری، به نظر می‌رسد<sup>۱۰</sup> حضور لکوسیت‌ها در فرآورده‌های خونی می‌تواند همراه با واکنش‌های متقابل پلاکت-لکوسیت گردد که منجر به افزایش فعالیت لکوسیت‌ها و در نتیجه نقش تخریبی بیشتر آن‌ها خواهد شد.<sup>۱۱</sup> بنابراین استفاده از فرآورده‌های کم‌لکوسیت برای بیماران که در خطر بالای بروز این عوارض هستند، توصیه شده است.<sup>۱۲</sup>

در زمینه طب انتقال خون، پیشرفت تکنولوژی در جهت شناسایی عفونت‌های ویروسی منتقله از طریق تزریق خون بوده است، در حالی

فرآورده خون کم‌لکوسیت می‌تواند همچنین میزان واکنش آسیب‌حاد ریوی مرتبط با تزریق خون را نیز به‌صورت معناداری کاهش دهد.<sup>۲۵</sup> با این وجود به‌نظر نمی‌رسد که استفاده از این فرآورده‌ها بتواند تغییری در واکنش‌های آلرژیک مرتبط با تزریق خون ایجاد نماید.<sup>۲۰</sup> تزریق خون یا پیوند بافت‌هایی که در روی سطح سلول‌های خود دارای مولکول‌های متفاوتی نسبت به سلول‌های گیرنده هستند موجب شناسایی و واکنش شدید سیستم ایمنی هومورال و سلولی می‌گردند. آنتی‌ژن‌های سیستم HLA زمانی که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم توسط سلول‌های سیستم ایمنی شناسایی شوند، نقش ویژه‌ای در برانگیختن پاسخ ایمنی دارند.<sup>۲۶، ۲۷</sup> مسیر مستقیم شامل شناسایی مولکول‌های HLA موجود بر روی سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن دهنده پیوند می‌باشد که موجب فعال شدن سلول‌های T بکر گیرنده می‌شود. در مسیر غیرمستقیم پپتیدهای مربوط به HLA اهداکننده توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن میزبان پردازش و به سیستم ایمنی ارائه می‌شود. این مسیر در افرادی که قبلاً حساس شده‌اند و دارای سلول‌های T خاطره هستند موثرتر است و موجب پاسخ سریع سیستم ایمنی می‌گردد.<sup>۲۸، ۲۷</sup>

فاکتور دیگر موثر در عملکرد ایمونولوژیک آنتی‌ژن‌های HLA، میزان بالای پلی‌مورفیسم آن‌ها می‌باشد که در گروه‌های جمعیتی مختلف بیان متفاوتی دارند که به نوبه خود احتمال تزریق خون یا پیوند بافت ناسازگار را افزایش داده و موجب تحریک پاسخ ایمنی می‌شود.<sup>۲۹</sup> مشخص شده است آلوایمیونیزاسیون علیه آنتی‌ژن‌های HLA مسئول بعضی از عوارض مربوط به تزریق خون و فرآورده‌های آن می‌باشد.<sup>۷</sup>

در خون کامل حداکثر ۷۰٪ از HLA-I بر روی پلاکت‌ها بوده و مابقی بر روی گرانولوسیت‌ها (۲٪)، گلبول‌های قرمز (۳٪)، لنفوسیت‌ها (۲٪) و یا به‌صورت محلول در پلاسما (۲۳٪) می‌باشند. پس از این‌که مشخص شد لکوسیت‌ها و نه پلاکت‌ها مسئول آلوایمیونیزاسیون اولیه هستند، مطالعات در مورد کاهش لکوسیت برای کاهش آنتی‌ژن HLA گسترش یافت.<sup>۳۰</sup> بررسی چند پژوهش نشان داد، بیمارانی که فرآورده کم‌لکوسیت دریافت کرده‌اند حدود ۷۰٪ کاهش در آلوایمیونیزاسیون علیه HLA نشان می‌دهند.<sup>۳۱، ۳۲</sup>

پلاکت‌های پولد شده حاصل از خون کامل که کم‌لکوسیت شده‌اند به اندازه فرآورده پلاکت فرزیس در جلوگیری از

میزان این عارضه را در تزریق فرآورده گلبول قرمز و پلاکت کاهش می‌دهد.<sup>۱۹-۲۱</sup> همچنین در بیمارانی که به‌طور مزم خون دریافت می‌کنند، مثل بیماران تالاسمی، کاهش لکوسیت‌ها برای جلوگیری از واکنش تب‌زای غیرهمولیتیک مرتبط با تزریق خون بسیار موثر است و متدهای کاهش لکوسیتی موجود می‌تواند لکوسیت‌های دهنده خون را به میزان کمتر از مقدار مورد نیاز برای بروز واکنش مذکور برساند.<sup>۳</sup> مطالعات دیگری نشان داده است که جدای از ترشح یکسان فاکتور رشد مترشحه پلاکت‌های فرآورده‌هایی با کاهش و یا بدون کاهش لکوسیتی در طول آماده‌سازی و ذخیره‌سازی، در خصوص سایر سایتوکین‌ها فقط فرآورده‌هایی که تعداد لکوسیت بالایی دارند دارای سطوح قابل اندازه‌گیری از آن‌ها می‌باشند و همچنین تجمع سایتوکین‌ها در طول ذخیره‌سازی کنسانتره پلاکتی با تعداد لکوسیت‌های موجود در فرآورده مرتبط است.<sup>۲۲</sup>

ذخیره طولانی‌مدت پلاکت‌ها باعث افزایش تجمع سایتوکین‌ها به خصوص RANTES و IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF-a می‌شود.<sup>۲۲</sup> البته علاوه بر مدت نگهداری، تجمع سایتوکین‌ها در طول ذخیره‌سازی وابسته به دمای ذخیره‌سازی هم می‌باشد به‌طوری‌که در فرآورده‌های پلاکتی که در دمای C<sup>۲۲</sup> به مدت پنج روز ذخیره شده بودند نسبت به پلاکت‌هایی که در دمای C<sup>۴</sup> قرار گرفته بودند سایتوکین‌ها بسیار بیشتر تجمع یافته بودند.<sup>۲۳</sup> Grey و همکارانش نشان دادند مونوسیت‌ها در داخل کنسانتره پلاکتی از روز اول نگهداری شروع به افزایش بیان مارکرهای فعالیتی خود CD14 و CD16 می‌نمایند که در ادامه نیز از روز سوم نگهداری میزان ترشح IL-6 از آن‌ها افزایش نشان می‌دهد.<sup>۲۴</sup>

میزان تولید سایتوکین در فرآورده پلاکتی با سن پلاکت‌های ذخیره شده ارتباط دارد.<sup>۳۳</sup> بنابراین کاهش لکوسیت‌ها پیش از ذخیره‌سازی فرآورده پلاکتی، نسبت به کاهش لکوسیت‌ها در زمان تزریق آن اختلاف معناداری را در کاهش میزان واکنش تب‌زای غیرهمولیتیک مرتبط با تزریق خون نشان می‌دهد به این صورت که در حذف لکوسیت‌ها بلافاصله پس از جمع‌آوری خون میزان بروز این واکنش بسیار کمتر است.<sup>۲۴</sup>

علاوه بر اینکه استفاده از فرآورده گلبول قرمز کم‌لکوسیت به صورت عمومی میزان بروز علائم واکنش تب‌زای غیرهمولیتیک مرتبط با تزریق خون را به‌طور معناداری کاهش می‌دهد، تجویز

آنتی‌ژن محلول HLA می‌تواند باعث تنظیم کاهشی پاسخ ایمنی با مکانیسم‌های مختلف شود. برای مثال پپتید ناحیه غیرپلی‌مرفیک ۳ در مولکول HLA-I توانایی جلوگیری از تمایز سلول‌های T سیتوتوکسیک در پاسخ به تحریک آلوآنتی‌ژن‌ها را دارد. همچنین پپتیدهای HLA محلول، سلول‌های NK را مهار می‌کنند.<sup>۳۰</sup> گرچه در یک پژوهش، اختلافی در میزان HLA محلول در کیسه‌های خون ذخیره شده به صورت کم‌لکوسیت یا بدون کاهش لکوسیتی وجود نداشت ولی در بررسی دیگر، میزان افزایش یافته‌ای از آنتی‌ژن HLA-I محلول و همچنین مارکر Fas Ligand محلول را در کیسه خون و پلاکت ذخیره شده یافتند که این میزان به مقدار حضور لکوسیت‌ها در فرآورده خون اهداکننده بستگی داشت.<sup>۳۰</sup> برخی از مطالعات، تاثیر تحریکی تزریق خون آلوژن بر روی سلول‌های T سرکوب‌گر را نشان داده‌اند که موجب رشد تومور در حیوانات پس از تزریق خون می‌شوند. همچنین محققان دریافتند تزریق خون عادی در مقایسه با خون کاهش لکوسیت یافته باعث پیشرفت متاستاز تومور ریوی می‌شود.<sup>۳۰</sup>

با این وجود برخی از مطالعات نیز حاکی از آن است که در بیماران تحت عمل جراحی دریافت کننده خون، بین افرادی که خون کم‌لکوسیت دریافت نموده و بیمارانی که از خون بدون کاهش لکوسیتی استفاده کرده بودند، در میزان بروز عفونت پس از جراحی، میزان مرگ و میر و مدت بستری بودن در بیمارستان تفاوت معناداری وجود نداشت.<sup>۳۶،۳۷</sup>

علاوه بر شناسایی آنتی‌بادی‌های مسبب مقاومت پلاکتی، نظریه‌های جدیدی در مورد مسیر ایمنی سلولی و نحوه تنظیم واکنش سلول‌های B و T گیرنده خون علیه آنتی‌ژن‌های بیگانه، واسطه‌های مورد نیاز برای فعال کردن سلول‌های NK، پردازش آنتی‌ژن‌ها و نحوه عملکرد IgG ضدپلاکت‌ها ارائه شده است.<sup>۴۰-۳۸</sup>

مطالعه‌ای در کانادا نشان داد که استفاده روتین از فیلتر کاهش لکوسیتی برای فرآورده‌ها در آن کشور موجب کاهش معناداری در آلوایمیونیزاسیون و مقاومت پلاکتی شده است.<sup>۴۱</sup> همچنین محققان رابطه‌ای بین تعداد لکوسیت‌های موجود در فرآورده خون و میزان مقاومت پلاکتی پیدا کرده‌اند.<sup>۴۱</sup> اخیراً در پژوهشی مشخص شد بیمارانی که پلاکت کم‌لکوسیت دریافت کرده بودند در مقایسه با بیمارانی که فرآورده بدون کاهش لکوسیت به آن‌ها تزریق شده بود

آلوایمیونیزاسیون موثر می‌باشند. با اینکه میزان آلوایمیون شدن در بیمارانی که چندین بارداری را تجربه کرده‌اند نسبت به افراد بدون بارداری، بیشتر است ولی در بین این بیماران هم، کسانی که خون کم‌لکوسیت دریافت کرده بودند شیوع کمتری از آلوایمیونیزاسیون نشان دادند که این نتایج از مطالعاتی که نشان داده‌اند کاهش لکوسیت در بیماران با سابقه بارداری اثربخش نیست، کمی متفاوت است.<sup>۳۰</sup> Ohto و همکاران کاهش لکوسیت در کنار تخت بیمار و حذف بافی‌کوت در بیماران جراحی قلب بدون سرکوب ایمنی را مورد مقایسه قرار دادند و هیچ تفاوت معناداری بین دو گروه در میزان بروز آلوایمیونیزاسیون دیده نشد.<sup>۳۱</sup>

مطالعات بسیاری اثر تعدیل ایمنی وابسته به تزریق خونی را ثابت کرده‌اند ولی برخی بحث‌ها در مورد آن باقی مانده است. چندین سال است ارتباط بین تزریق خون آلوژن و بهبود بقاء پیوند کلیه شناخته شده است که اولین بار در سال ۱۹۷۳ توسط Opelz و همکارانش ارائه شد. افرادی که همراه داروهای ایمنوساپرسیو، سه واحد خون آلوژن هم دریافت کرده بودند در مقایسه با کسانی که فقط داروهای ایمنوساپرسیو دریافت کرده‌اند دارای بقاء پیوند بهتری در پنج سال اول پیوند داشتند.<sup>۳۰</sup>

همچنین تزریق خون آلوژن یک تاثیر منفی روی عود و بازگشت تومور دارد.<sup>۳۲</sup> بیمارانی که جراحی قلب باز داشتند و خون کم‌لکوسیت دریافت کردند نسبت به کسانی که خون بدون کاهش لکوسیت تزریق شده بود، بیشتر در بیمارستان بستری بودند.<sup>۳۳،۳۴</sup> ارتباط وابسته به دوز بین تزریق خون و احتمال بروز عفونت نیز دیده شده است.<sup>۳۵</sup> مکانیسم‌های اثر واکنش تعدیل ایمنی وابسته به تزریق خون ممکن است با تزریق گلبول‌های سفید موجود در فرآورده‌ها در ارتباط باشد. گلبول‌های سفید دهنده می‌توانند یک تاثیر بازدارنده بر روی ایمنی سلولی گیرنده به واسطه ترشح سایتوکین‌ها و مهارکننده‌های سلول‌های T کمک‌کننده نوع ۲ (IL4, IL10, TGFβ) داشته باشند که آن‌ها نیز اثر مهارری روی سلول‌های T کمک‌کننده نوع یک دارند.<sup>۷</sup> تاثیر کاهش لکوسیتی فرآورده‌های خونی بر روی واکنش تعدیل ایمنی وابسته به تزریق خون در مطالعه‌ای قوت گرفت که در آن در بیمارانی که خون کم‌لکوسیت گرفته بودند نسبت به کسانی که خون بدون کاهش لکوسیتی دریافت کرده بودند، میزان بروز عفونت کمتر و دوران بستری آن‌ها در بیمارستان کوتاه‌تر گردید.<sup>۳۲</sup>

کاهش لکوسیت‌های فرآورده‌های خونی به میزان زیادی (البته نه به‌طور کامل) از انتقال پریون‌ها از طریق تزریق خون جلوگیری می‌کند. البته باید توجه داشت که انتقال پریون‌ها توسط تزریق فرآورده‌های خونی بیشتر به زنده بودن لکوسیت‌ها بستگی دارد تا به میزان عفونی بودن فرآورده خونی.<sup>۴۶</sup> همچنین تحقیقات اخیر نشان داده است کاهش گسترده لکوسیت‌ها ممکن است میزان آنپلاسموزیس منتقله از طریق تزریق خون را کاهش دهد.<sup>۴۷</sup> فیلتراسیون لکوسیت‌های موجود در فرآورده خون، میزان آلودگی ویروسی HHV-8 وابسته به سلول را نیز به میزان زیادی کاهش می‌دهد.<sup>۴۸</sup> همچنین استفاده از فیلترهای کاهش لکوسیتی برای کاهش انتقال لیشرمانیا در حال مطالعه می‌باشد.<sup>۴۹</sup>

مطالعات علوم پایه حاکی از آن است که نگهداری پلاکت‌ها می‌تواند موجبات فعال شدن این عناصر خونی را طی فرآیند آسیب دوران نگهداری فراهم نماید.<sup>۵۰،۵۱</sup> که به نوبه خود می‌تواند باعث فعال شدن لکوسیت‌های موجود در فرآورده، آزاد شدن مقادیر متناهی از سایتوکین‌ها و یا بروز رسپتورهای عملکردی این سلول‌ها گردند که در نهایت می‌توانند منجر به بروز عوارض انتقال خون شوند. در این رابطه نقش لکوسیت‌های فعال شده در ایجاد عارضه واکنش آسیب حاد ریوی مرتبط با تزریق خون می‌تواند حایز اهمیت باشد.<sup>۵۲</sup> مطالعات حاکی از آن است که پلاکت‌ها می‌توانند پس از فعال شدن طی فرآیند آسیب دوران نگهداری و بیان مولکول‌های سطحی همچون P-selectin و CD40L و ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی، در نهایت با لکوسیت‌ها واکنش داده و موجب فعال شدن آن‌ها شوند.<sup>۵۱،۵۲-۵۳</sup>

اخیرا در مطالعه‌ای که توسط Ghasemzadeh و همکاران انجام شده است نقش مواد آزاد شده پلاکتی در فعال‌سازی نوترفیل‌ها چه در شرایط *In vivo* و چه در شرایط *In vitro* نشان داده شده است. در این رابطه به‌خصوص بر نقش NAP-2 در فعال نمودن اینتگرین‌های بتا ۲ لکوسیتی‌ها (MAC-1) اذعان گردیده است.<sup>۵۶</sup> با توجه به اهمیت این اینتگرین لکوسیتی در فرآیندهای چسبندگی به نظر می‌رسد افزایش بیان آن در لکوسیت‌های موجود در فرآورده‌های سلولی نقش مهمی در عوارض تزریق خون در بیماران مستعد واکنش آسیب حاد ریوی مرتبط با تزریق خون داشته باشد که مشاهدات انجام شده در خصوص نقش فرآیند کاهش لکوسیتی در کم نمودن این عارضه

میزان تولید Anti-HPA و Anti-HLA کمتری داشتند. همچنین مقاومت پلاکتی در گروهی که فرآورده کم‌لکوسیت دریافت کرده بودند، کمتر اتفاق افتاد.<sup>۴۳</sup>

سیتومگالوویروس جزو خانواده هرپس ویروس‌ها بوده و دارای DNA می‌باشد و در افراد دارای نقص ایمنی موجب بروز علائم بیماری می‌شود. بررسی‌های بالینی و پایه‌ای در سال‌های گذشته نشان داده است که انتقال سیتومگالوویروس توسط لکوسیت‌های دهنده خون اتفاق افتاده و فرآیند کاهش لکوسیتی می‌تواند انتقال آن را کاهش دهد.<sup>۹</sup> سیتومگالوویروس در فرم‌های پنهان و عفونی در نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها منتقل می‌گردد. انتقال سلول‌های آلوده به این ویروس در فرآورده‌های خونی سلولی مثل گلبول قرمز متراکم یا فرآورده پلاکتی می‌تواند موجب انتقال عفونت شود. مشخص شده است که فرآیند کاهش لکوسیتی فرآورده‌ها توسط فیلتر می‌تواند موجب کاهش عفونت در بیماران شود.<sup>۴۹</sup> فرآورده سیتومگالوویروس منفی یا فرآورده کم‌لکوسیت در گیرندگان خون سیتومگالوویروس منفی و یا در بیماران با ریسک شدید عوارض عفونت با سیتومگالوویروس، به‌کار می‌رود. بیشترین ریسک عفونت شدید، در زنان باردار سیتومگالوویروس منفی، گیرندگان مغز استخوان سیتومگالوویروس منفی، پیوند پیش‌سازهای خونی و نوزادان نارس می‌باشد.<sup>۷</sup> مطالعات مقایسه‌ای مابین فرآورده‌های کاهش لکوسیت یافته و فرآورده‌هایی که از نظر سیتومگالوویروس مورد آزمایش سرولوژیک قرار گرفته‌اند، مزیتی را برای یکی از روش‌ها نسبت به روش دیگر نشان نداده‌اند، اگرچه مطالعات متاآنالیز برتری روش سرولوژیک را نشان می‌دهند. با وجود این میزان انتقال سیتومگالوویروس در تزریق فرآورده‌هایی که مورد آزمایش سرولوژیک قرار نگرفته‌اند ولی فرآیند کاهش لکوسیتی داشته‌اند، کاهش می‌یابد.<sup>۴۴،۴۵</sup>

غیر از عوارض فوق‌الذکر که در ارتباط با حضور لکوسیت‌ها در فرآورده‌های خونی می‌باشد، تاثیرات دیگری هم در این رابطه در مطالعات اخیر مشخص شده و برخی در حال بررسی‌های بیشتر هستند، به‌عنوان مثال بررسی اپیدمیولوژیک اخیر نشان داده است که فرآیند کاهش لکوسیتی فرآورده‌های خونی تاثیر مثبتی در کاهش ریسک انتقال بیماری کروتوفیلد-ژاکوب دارد. همچنین در پنج سال اخیر مطالعات تجربی انجام شده بر روی حیوانات نشان داده است که

فرآورده‌های خونی کم‌لکوسیت می‌باشد ولیکن توصیه این نوع فرآورده‌ها برای کلیه گیرندگان خون و فرآورده‌های خونی با توجه به هزینه‌های بالایی که استفاده از تکنولوژی مذکور تحمیل می‌نماید، منطقی به نظر نمی‌رسد. با این وجود علیرغم هزینه‌هایی که انجام فرآیند کاهش لکوسیتی ممکن است تحمیل نماید، باید در نظر داشت که استفاده از این فرآورده‌ها همچنین باعث صرفه‌جویی در هزینه‌های سرباری می‌شود که به دلیل عوارض حاصل از لکوسیت‌ها متعاقب تزریق خون ایجاد می‌گردد.

می‌تواند موید این امر باشد.<sup>۲۰</sup> این مشاهدات فارغ از نقشی است که پلاکت‌های فعال در القای آزادسازی سابتوکین‌های مطرح لکوسیت‌ها و در نهایت عوارض ایجاد شده به واسطه این سابتوکین‌ها ممکن است ایفا نمایند.<sup>۱۳،۱۱</sup> امروزه با توجه به نقش شناخته شده لکوسیت‌ها در ایجاد عوارض عفونی و غیرعفونی انتقال خون، استفاده از تکنیک‌های کاهش لکوسیتی فرآورده‌های خونی به خصوص فرآورده‌های سلولی شامل گلبول‌قرمز و پلاکت مورد توجه وسیعی قرار گرفته‌اند. هرچند مطالعات، حاکی از شرایط بهینه تزریق

## References

1. Dasararaju R, Marques MB. Adverse effects of transfusion. *Cancer Control* 2015;22(1):16-25.
2. Garcia A, Veillon DM, McCaskill D. Universal leukoreduction of cellular blood components in 2001? *Am J Clin Pathol* 2001;116(5):778-80.
3. Sharma RR, Marwaha, N. Leukoreduced blood components: Advantages and strategies for its implementation in developing countries. *Asian J Transfus Sci* 2010;4(1):3-8.
4. Busch MP, Dodd RY. NAT and blood safety: what is the paradigm? *Transfusion* 2000;40(10):1157-60.
5. Stramer SL, Caglioti S, Strong DM. NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion* 2000;40(10):1165-8.
6. Dzik S, Aubuchon J, Jeffries L, Kleinman S, Manno C, Murphy MF, et al. Leukocyte reduction of blood components: public policy and new technology. *Transfus Med Rev* 2000;14(1):34-52.
7. Bilgin YM, van de Watering LM, Brand A. Clinical effects of leukoreduction of blood transfusions. *Neth J Med* 2011;69(10):441-50.
8. Semple J. Leucodepletion and immune response mechanisms. *Int J Transfus Med* 2004;87(S6):136-8.
9. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2005;19(3):181-99.
10. Mehrpoori M, Hosseini E, Amini Kafi-Abad S. The effect of pre-storage leukoreduction on the levels of expression and shedding of the pro-inflammatory molecule P-Sel in random PRP platelets. *Scientific Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2015;12(2):153-62.
11. Ghasemzadeh M, Hosseini E. Platelet-leukocyte crosstalk: Linking proinflammatory responses to procoagulant state. *Thromb Res* 2013;131(3):191-7.
12. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012;159(2):143-53.
13. Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD, editors. Technical Manual. 16<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Association of Blood Banks; 2008.
14. Harmening DM, editor. Modern Blood Banking and Transfusion Practices. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: FA Davis Company; 2012.
15. Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, Kelher M, Allard J, Bieber S, et al. Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion* 2003;43(5):633-40.
16. Khan SY, Kelher MR, Heal JM, Blumberg N, Boshkov LK, Phipps R, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2006;108(7):2455-62.
17. Perrotta PL, Snyder EL. Non-infectious complications of transfusion therapy. *Blood Rev* 2001;15(2):69-83.
18. Goodman C, Chan S, Collins P, Haught R, Chen YJ. Ensuring blood safety and availability in the US: technological advances, costs, and challenges to payment--final report. *Transfusion* 2003;43(8 Suppl):3S-46S.
19. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004;44(1):16-24.
20. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004;44(1):25-9.
21. Rajesh K, Harsh S, Amarjit K. Effects of prestorage leukoreduction on the rate of febrile nonhemolytic transfusion reactions to red blood cells in a Tertiary Care Hospital. *Ann Med Health Sci Res* 2015;5(3):185-8.
22. Hillyer CD, editor. Blood Banking and Transfusion Medicine: Basic Principles and Practice. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill-Livingstone, Elsevier; 2007. P. 680-701.
23. Heddle NM, Blajchman MA, Meyer RM, Lipton JH, Walker IR, Sher GD, et al. A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 2002;42(5):556-66.
24. Wang RR, Triulzi DJ, Qu L. Effects of prestorage vs poststorage leukoreduction on the rate of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelets. *Am J Clin Pathol* 2012;138(2):255-9.
25. Blumberg N, Heal JM, Gettings KF, Phipps RP, Masel D, Refaai MA, et al. An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion* 2010;50(12):2738-44.
26. Lechler RI, Garden OA, Turka LA. The complementary roles of deletion and regulation in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol* 2003;3(2):147-58.

27. Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. *Tissue Antigens* 2012;79(4):237-45.
28. Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue Antigens* 2007;69(6):545-56.
29. Navarrete CV. The HLA system in blood transfusion. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13(4):511-32.
30. Hillyer CD, editor. Blood Banking and Transfusion Medicine: Basic Principles and Practice. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill-Livingstone, Elsevier; 2007. P. 365-74.
31. Ohto H, Nomizu T, Kuroda F, Hoshi T, Rokkaku Y. HLA alloimmunization of surgical patients by transfusion with bedside leukoreduced blood components. *Fukushima J Med Sci* 2003;49(1):45-54.
32. Lannan KL, Sahler J, Spinelli SL, Phipps RP, Blumberg N. Transfusion immunomodulation: the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50(1):61-8.
33. Fung MK, Rao N, Rice J, Ridenour M, Mook W, Triulzi DJ. Leukoreduction in the setting of open heart surgery: a prospective cohort-controlled study. *Transfusion* 2004;44(1):30-5.
34. Fung MK, Moore K, Ridenour M, Mook W, Triulzi DJ. Clinical effects of reverting from leukoreduced to nonleukoreduced blood in cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46(3):386-91.
35. Blumberg N, Heal JM. Transfusion immunomodulation. Anderson KC, Ness PM, editors. Scientific Basis of Transfusion Medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2000. P. 427-43.
36. Baron JF, Gourdin M, Bertrand M, Mercadier A, Delort J, Kieffer E, et al. The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on postoperative infections in high-risk patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 2002;94(3):529-37; table of contents.
37. Van Hilten JA, van de Watering LMG, van Bockel JH, van de Velde CJH, Kievit J, Brand R, et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ* 2004;328(7451):1281.
38. Claas FH. Predictive parameters for in vivo alloreactivity. *Transp Immunol* 2002;10(2-3):137-42.
39. Semple JW, Freedman J. Recipient antigen-processing pathways of allogeneic platelet antigens: essential mediators of immunity. *Transfusion* 2002;42(7):958-61.
40. Sayeh E, Sterling K, Speck E, Freedman J, Semple JW. IgG antiplatelet immunity is dependent on an early innate natural killer cell-derived interferon- $\gamma$  response that is regulated by CD8<sup>+</sup> T cells. *Blood* 2004;103:2705-9.
41. Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, Benny WB, Le A, Lee CY, et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004;103(1):333-9.
42. Rebulla P, Morelatti F, Revelli N, Villa MA, Paccapelo C, Nocco A, et al. Outcomes of an automated procedure for the selection of effective platelets for patients refractory to random donors based on cross-matching locally available platelet products. *Br J Haematol* 2004;125(1):83-9.
43. Mishima Y, Tsuno NH, Matsuhashi M, Yoshizato T, Sato T, Ikeda T, et al. Effects of universal vs bedside leukoreductions on the alloimmunization to platelets and the platelet transfusion refractoriness. *Transfus Apher Sci* 2015;52(1):112-21.
44. Laupacis A, Brown J, Costello B, Delage G, Freedman J, Hume H, et al. Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement. *Transfusion* 2001;41(4):560-9.
45. Narvios AB, de Lima M, Shah H, Lichtiger B. Transfusion of leukoreduced cellular blood components from cytomegalovirus-unselected donors in allogeneic hematopoietic transplant recipients: analysis of 72 recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(6):499-501.
46. Douet JY, Bujdoso R, Andréoletti O. Leukoreduction and blood-borne vCJD transmission risk. *Curr Opin Hematol* 2015;22(1):36-40.
47. Proctor MC, Leiby DA. Do leukoreduction filters passively reduce the transmission risk of human granulocytic anaplasmosis? *Transfusion* 2015;55(6):1242-8.
48. Dollard SC, Roback JD, Gunthel C, Amin MM, Barclay S, Patrick E, et al. Measurements of human herpesvirus 8 viral load in blood before and after leukoreduction filtration. *Transfusion* 2013;53(10):2164-7.
49. Cardo LJ, Salata J, Harman R, Mendez J, Weina PJ. Leukodepletion filters reduce Leishmania in blood products when used at collection or at the bedside. *Transfusion* 2006;46(6):896-902.
50. Jamaat ZP, Hosseini E, Ghasemzadeh M. The expression loss of GPIIb due to ectodomain shedding in PRP derived platelet concentrates during storage. *Tehran Univ Med J* 2016;74(2):92-8.
51. Sharifrazi M, Ghasemzadeh M, Saraf Kazerooni E, Hosseini E. The effect of pre-storage leukoreduction on the levels of expression of the pro-inflammatory molecule CD40 ligand in random PRP platelets. *Razi J Med Sci* 2016;22(141):38-46.
52. Hu XB, Yin DD, Chen YZ, Yang HF, Zhang XQ. Mac1+Gr1+ cells contribute to transfusion-related acute lung injury. *Transfus Apher Sci* 2013;49(3):474-81.
53. Hosseini E, Ghasemzadeh M, Nassaji F, Jamaat ZP. GPVI modulation during platelet activation and storage; its expression levels and ectodomain shedding compared to markers of platelet storage lesion. *Platelets* 2016;1-11.
54. Ghasemzadeh M, Hosseini E. Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury. *Thromb Haemost* 2015;113(6):1224-35.
55. Kaplan ZS, Zarpellon A, Alwis I, Yuan Y, McFadyen J, Ghasemzadeh M, et al. Thrombin-dependent intravascular leukocyte trafficking regulated by fibrin and the platelet receptors GPIb and PAR4. *Nat Commun* 2015;6:7835.
56. Ghasemzadeh M, Kaplan ZS, Alwis I, Schoenwaelder SM, Ashworth KJ, Westein E, et al. The CXCR1/2 ligand NAP-2 promotes directed intravascular leukocyte migration through platelet thrombi. *Blood* 2013;121(22):4555-66.

## Leukocytes and transfusion related adverse events: the effects of leuko-reduction process in the prevention of adverse reactions resulted from the transfusion of blood components: *review article*

Ehteramolsadat Hosseini Ph.D.  
Amin Shahbaz Ghasabeh M.Sc.  
Mehran Ghasemzadeh Ph.D.\*

*Blood Transfusion Research Center,  
High Institute for Research and  
Education in Transfusion Medicine,  
Tehran, Iran.*

\*Corresponding author: Blood  
Transfusion Research Center, High  
Institute for Research and Education in  
Transfusion Medicine, Iranian Blood  
Transfusion Organization Building,  
Hemmat Express Way, Next to the Milad  
Tower, Tehran, Iran.  
P.O.Box: 14665-1157  
Tel: +98- 21- 88601572- 3  
E-mail: mehran1476@yahoo.com

### Abstract

Received: 04 Oct. 2016 Revised: 08 May 2017 Accepted: 20 May 2017 Available online: 21 May 2017

Blood transfusion is commonly implemented to manage life and health-threatening conditions on a rapid and short-term basis. Over the years, ongoing technical advances have dramatically improved transfusion medicine to provide more safety and effectiveness. However, transfusion is still complicated with different adverse events that mainly induced by the presence of allogeneic leukocytes in the blood products. Several lines of evidence have shown that leukocytes in blood components are involved in the induction of febrile nonhemolytic transfusion reactions (FNHTRs), HLA alloimmunization and platelet refractoriness as well as the increased risk of the infectious diseases transmitted by leukotropic viruses including cytomegalovirus (CMV), human T-lymphotropic virus (HTLV)-I/II and Epstein-Barr virus (EBV). During current decades, introducing various leuko-reduction techniques have shown to be associated with less transfusion related adverse events and improved clinical outcomes. The lower incidence and severity of febrile transfusion reactions; reduced risk of transfusion related transmission of CMV or other leukocyte-associated infections, lowered incidence of alloimmune platelet refractoriness in addition to reducing risk of mortality and morbidity in patients are considered as clinical benefits of leuko-reduced products. Currently, by the use of 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation of filters, the highest levels of leukoreduction in blood components have been achieved. Filtration techniques have also the advantages of being performed shortly after preparation of components (pre-storage) or post-storage even at the patient's bedside. However, it seems that pre-storage depletion of leukocytes provides better protection than post-storage techniques due to the elimination of leukocyte-derived cytokines effects which are increasingly released during storage. Particularly in platelet products, the earlier depletion of leukocyte also favors less platelet-induced leukocyte activation which may be triggered by the interaction between either activated platelets or their released chemokines and residual leukocytes during storage. Despite the benefits attributed to leukoreduction of blood components, the global use of leukoreduced products is commonly hampered by its high cost especially in developing countries in which leukoreduction of blood components is usually limited to some patients with special conditions. In this review, after briefly introducing of some transfusion adverse events that are attributed to allogeneic leukocytes existed in blood products, the effects of leukoreduction process in the attenuation of these events will be discussed.

**Keywords:** adverse effects, blood components, blood transfusion, leukocytes.