

میزان شیوع آنتی‌بادی‌های غیر منتظره در بیماران مبتلا به تالاسمی شهر اصفهان

احمد عمیص^۱، ناهید اسکندری^۲، علیرضا رضانی^۳، نوید خلیلی دیمان^۴، نیلوفر رضازادگان^۴، شکیبا سلطانی شیرازی^۴، کوثر مبارکی دیل^۴، زهرا اسدی سامانی^۴، بهروز قزلباش^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، به دلیل وابستگی مادام‌العمر به انتقال خون، در معرض خطر بالای آلوایمونیزاسیون علیه آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمز قرار دارند. مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین شیوع و الگوی آلوآنتی‌بادی‌های گلبول قرمز در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون در شهر اصفهان انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی به‌صورت مقطعی بر روی ۴۸۳ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بخش هماتولوژی بیمارستان سیدالشهدا (اصفهان) انجام گرفت. غربالگری آلوآنتی‌بادی‌ها و شناسایی آنتی‌بادی به روش لوله‌ای انجام شد. برای مقایسه‌ی میانگین سنی بین دو جنس از آزمون Mann-Whitney U و برای مقایسه نسبت‌های آنتی‌بادی‌ها بین دو جنس از آزمون Chi-square استفاده گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از مجموع ۴۸۳ بیمار بررسی‌شده، ۲۷۹ نفر (۵۷/۸ درصد) زن و ۲۰۴ نفر (۴۲/۲ درصد) مرد بودند. شیوع کلی آلوایمونیزاسیون ۱۵/۱۱ درصد برآورد شد. شایع‌ترین آلوآنتی‌بادی شناسایی‌شده Anti-Kell با فراوانی ۸/۵ درصد بود؛ پس از آن به‌ترتیب Anti-D با شیوع ۴/۶ درصد و Anti-E با ۲/۱ درصد قرار داشتند. شیوع Anti-D در زنان به‌طور معناداری بیشتر از مردان بود (۶/۵ درصد در برابر ۲ درصد؛ $P = ۰/۰۱۹$).

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی، مطالعه‌ی حاضر شیوع قابل‌توجهی از آلوایمونیزاسیون گلبول‌های قرمز را در میان بیماران تالاسمی اصفهان نشان می‌دهد، به‌گونه‌ای که سیستم گروه خونی Kell بیشترین سهم را در میان آلوآنتی‌بادی‌های شناسایی‌شده دارد. به‌ویژه، میزان بالاتر ایمونیزاسیون Anti-D مشاهده‌شده در بیماران مؤنث، لزوم مراقبت‌های جامع دوران بارداری و پروفیلاکسی RhD را برای کاهش عوارض احتمالی مرتبط با انتقال خون مورد تأکید قرار می‌دهد.

واژگان کلیدی: تالاسمی ماژور؛ انتقال خون؛ آلوایمونیزاسیون؛ آلوآنتی‌بادی گلبول قرمز؛ سیستم Kell

ارجاع: عمیص احمد، اسکندری ناهید، رضانی علیرضا، خلیلی دیمان نوید، رضازادگان نیلوفر، سلطانی شیرازی شکیبا، مبارکی دیل کوثر، اسدی سامانی زهرا، قزلباش بهروز. میزان شیوع آنتی‌بادی‌های غیر منتظره در بیماران مبتلا به تالاسمی شهر اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۲): ۷۵۸-۷۶۴.

مقدمه

تالاسمی، شایع‌ترین شکل ارثی کم‌خونی همولیتیک در سراسر جهان است (۱). این بیماری در نتیجه کاهش سنتز یک یا دو زنجیره گلوبین به دلیل نقص جزئی یا کامل در ساخت زنجیره‌های آلفا یا بتا گلوبین ایجاد می‌شود که متعاقباً به تشکیل غیرطبیعی هموگلوبین منجر می‌گردد (۲). تالاسمی‌ها بر اساس نوع زنجیره گلوبین درگیر، به دو دسته آلفا تالاسمی و بتا تالاسمی طبقه‌بندی می‌شوند (۳، ۴). این بیماری

به‌طور شایع در منطقه مدیترانه، خاورمیانه (از جمله ترکیه و ایران)، شبه‌جزیره عربستان و جنوب شرق آسیا گزارش شده است (۵-۷). بیماران مبتلا به تالاسمی نیازمند دریافت انتقال خون زود هنگام و منظم هستند (۸). تزریق مکرر خون، عوارض ناشی از کم‌خونی شدید را کاهش داده و طول عمر بیماران را افزایش می‌دهد (۹). انتقال خون مزمن به‌عنوان درمان حمایتی اصلی، برای بیماران مبتلا به بتا تالاسمی هموزیگوت جهت حفظ رشد و تکامل در دوران کودکی و

۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار ایمنی‌شناسی پزشکی، گروه ایمنی‌شناسی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- کارشناس علوم آزمایشگاهی، انتقال خون اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- استادیار خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسؤول: بهروز قزلباش؛ استادیار خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: behroozghezzezbash@med.mui.ac.ir

بیمارستان سیدالشهدا در شهر اصفهان انجام شد. نمونه‌گیری به صورت سرشماری و در یک بازه زمانی مشخص انجام گردید. بر اساس برآورد اولیه، حجم نمونه حداقل ۶۰۰ نفر تعیین گردید که تقریباً تمامی بیماران واجد شرایط دریافت انتقال خون مکرر را شامل می‌شد. با این حال، به دلیل محدودیت تعداد بیماران مراجعه‌کننده در بازه زمانی مطالعه و اعمال معیارهای ورود و خروج، در نهایت ۴۸۳ بیمار وارد مطالعه شدند که همچنان حجم نمونه‌ای قابل قبول برای تحلیل‌های آماری محسوب می‌شود.

معیارهای ورود مطالعه شامل بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بود که برای دریافت تزریق خون به بیمارستان سیدالشهدا مراجعه می‌کردند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: سن کمتر از یک سال یا بیشتر از ۶۰ سال؛ ابتلا به نقص ایمنی همزمان؛ دریافت‌کنندگان ایمونوگلوبولین وریدی و آنتی دی ایمونوگلوبولین (RhoGAM) یا آنتی لنفوسیت گلوبولین (ALG)؛ مصرف‌کنندگان داروهای خاص شامل کلرامفنیکل، نئومایسین، هیدروکورتیزون، فناسستین، کینین و کینیدین؛ دریافت‌کنندگان پیوند بافت‌های توپر (کبد، کلیه) و مبتلایان به بیماری‌های التهابی یا بدخیمی‌های خونی نظیر مالتیپل میلوما و ماکروگلوبولینمی والدنشتروم.

نمونه‌گیری و تعیین گروه خونی

از کلیه بیماران واجد شرایط، نمونه خون حاوی CBC و نمونه لخته تهیه گردید. گروه خونی بیماران با استفاده از روش‌های سل تایپ (Cell Typing) و بک تایپ (Back Typing) تعیین شد. برای شناسایی گروه‌های ABO و RhD، از روش لوله‌ای با معرف‌های استاندارد Anti-A، Anti-B، Anti-D استفاده گردید.

غربالگری و شناسایی آنتی‌بادی‌های غیرمنتظره

نمونه لخته پس از سانتریفیوژ تهیه شد و از بخش سرم برای انجام تست غربالگری آلوآنتی‌بادی‌ها استفاده گردید. در مرحله نخست، از کیت تجاری غربالگری حاوی سه ویال گلبول قرمز با آنتی‌ژن‌های شناخته‌شده استفاده شد. در صورت مثبت بودن نتیجه غربالگری، از پانل تشخیصی شامل یازده ویال گلبول قرمز با آنتی‌ژن شناخته‌شده بهره‌برداری گردید.

روش آزمایش (لوله‌ای)

مرحله اول (فاز ایزوتونیک):

۲ قطره پلاسما/سرم بیمار به هر لوله برچسب‌گذاری‌شده اضافه و یک قطره گلبول قرمز معرف افزوده گردید. سپس لوله‌ها به مدت ۳۰ ثانیه سانتریفیوژ شده و از نظر وجود آگلوتیناسیون بررسی شدند.

مرحله دوم (فاز آلبومین / انکوباسیون):

در صورت منفی بودن نتیجه مرحله اول، ۲ قطره آلبومین ۲۲ درصد به لوله‌ها افزوده و مخلوط گردید. سپس لوله‌ها در دمای اتاق و

برخورداری از کیفیت زندگی مطلوب در بزرگسالی، امری حیاتی به‌شمار می‌رود (۱۰). با این حال، تزریق‌های مکرر خون آلوژنیک در بیماران تالاسمی ماژور، سیستم ایمنی را برای تولید آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز بیگانه تحریک می‌کند (۱۱). یکی از عوارض عمده انتقال خون مزمن، آلوایمونیزاسیون گلبول‌های قرمز است (۱۲) مهم‌ترین پیامد نامطلوب آلوایمونیزاسیون، افزایش نیاز به تزریق خون ناشی از همولیز و محدودیت در تأمین خون سازگار برای انتقال‌های بعدی است که هر دو می‌توانند مدیریت انتقال خون را در بیماران وابسته به تزریق، به‌طور قابل توجهی پیچیده کنند (۱۳).

عوامل خطر مؤثر بر بروز آلوایمونیزاسیون شامل جنسیت مؤنث، سابقه بارداری، مدت زمان درمان با انتقال خون، ایمونوژنیسیته آنتی‌ژن، عوامل ژنتیکی و محیطی، و همچنین تفاوت‌های نژادی بین گیرنده و اهداکننده است (۱۴). افزون بر این، بیمارانی که پس از چند نوبت محدود تزریق خون سابقه تولید آنتی‌بادی دارند، در معرض خطر بالاتری برای تولید آلوآنتی‌بادی‌های اضافی و واکنش‌های همولیتیک ناشی از انتقال خون قرار دارند (۱۵). اصلی‌ترین آلوآنتی‌بادی‌های گزارش‌شده در بیماران تالاسمی، علیه سیستم‌های گروه خونی Kell، Rh، Duffy هستند (۱۶، ۱۷).

آلوایمونیزاسیون علیه این آنتی‌ژن‌های دارای اهمیت بالینی، ممکن است دشواری در یافتن واحدهای خونی سازگار را به‌همراه داشته باشد. اهمیت بالینی آلوآنتی‌بادی‌ها به تتر، اختصاصیت، کلاس ایمونوگلوبولین و بستر بالینی بستگی دارد (۱۸، ۱۹). تولید آنتی‌بادی علیه گلبول‌های قرمز، پیامدی اجتناب‌ناپذیر از تزریق مکرر خون است. اگرچه تطابق پیشگیرانه برای آنتی‌ژن‌های با ایمونوژنیسیته بالا (سیستم Rh-K) در بیماران وابسته به تزریق خون اعمال می‌شود و با موفقیت میزان بروز ایمونیزاسیون را کاهش می‌دهد، اما ممکن است آنتی‌بادی‌ها در نتیجه تزریق سایر گروه‌های خونی سازگارنشده ایجاد شوند (۱۳، ۲۰). بنابراین، تشخیص زودهنگام آلوآنتی‌بادی‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، چراکه انتقال خون برای بقای بیماران تالاسمی حیاتی می‌باشد.

با توجه به اینکه ایران بر روی کمربند تالاسمی قرار دارد، شیوع این بیماری در ایران نسبتاً بالا است (۲۱). از آنجا که اطلاعات محدودی در مورد بروز آلوایمونیزاسیون در چنین بیمارانی در دسترس است، مطالعه حاضر با هدف توصیف و گزارش شیوع آلوآنتی‌بادی‌ها و همچنین تعیین نوع آنتی‌ژن‌های مسبب در بین بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون در شهر اصفهان انجام شد.

روش‌ها

این پژوهش به‌صورت مطالعه‌ای توصیفی-تحلیلی مقطعی بر روی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بخش هماتولوژی

جدول ۱. فراوانی آلوآنتی‌بادی‌های غیرمنتظره به تفکیک جنس

آنتی‌بادی	کل بیماران (n = ۴۸۳)*	زنان (n = ۲۷۹)*	مردان (n = ۲۰۴)*	مقدار P**	آزمون آماری
Anti-Kell	۴۱ (۸/۵)	۲۵ (۹/۰)	۱۶ (۷/۸)	۰/۶۶۳	Chi-square
Anti-D	۲۲ (۴/۶)	۱۸ (۶/۵)	۴ (۲/۰)	۰/۰۱۹	Chi-square
Anti-E	۱۰ (۲/۱)	۶ (۲/۲)	۴ (۲/۰)	< ۰/۹۹۹	Fisher's exact test
Anti-c	۵ (۱/۰)	۲ (۰/۷)	۳ (۱/۵)	۰/۶۵۴	Fisher's exact test
Anti-C	۳ (۰/۶)	۱ (۰/۴)	۲ (۱/۰)	۰/۵۷۶	Fisher's exact test
Anti-e	۳ (۰/۶)	۱ (۰/۴)	۲ (۱/۰)	۰/۵۷۶	Fisher's exact test
Anti-S	۱ (۰/۲)	۱ (۰/۴)	۰ (۰)	< ۰/۹۹۹	Fisher's exact test
مجموع	۷۳ (۱۵/۱۱)	۴۷ (۱۶/۸۵)	۲۶ (۱۲/۷۵)	۰/۲۱۴	Chi-square

*: میانگین (انحراف معیار)؛ تعداد (درصد)

**: آزمون مجموع رتبه Wilcoxon؛ Chi-square؛ Pearson؛ Fisher's exact test

نیز در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد (± 1 درجه) به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه انکوبه شدند. پس از آن، مجدداً سانتی‌فیوژ انجام و آگلوتیناسیون ارزیابی گردید.

مرحله‌ی سوم (فاز آنتی‌گلوبولین):

در صورت منفی بودن نتیجه مرحله دوم، لوله‌ها حداقل سه بار با سالی‌ن ایزوتونیک شسته شدند. سپس آزمایش آنتی‌گلوبولین مستقیم با افزودن ۲ قطره آنتی‌گلوبولین انسانی (AHG) انجام و لوله‌ها به مدت ۳۰ ثانیه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه سانتی‌فیوژ شدند. واکنش‌ها به‌صورت ماکروسکوپی بررسی و نتایج ثبت گردید. کنترل کیفیت با استفاده از سلول‌های حساس شده (Check Cells) انجام شد تا از عملکرد مناسب آنتی‌گلوبولین انسانی (AHG) اطمینان حاصل شود. همچنین لوله اتوکنترل برای تشخیص اتوآنتی‌بادی‌ها و کمک به تفسیر دقیق‌تر نتایج مورد استفاده قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل شدند. برای مقایسه‌ی میانگین سنی بین دو گروه زن و مرد، به دلیل نرمال نبودن توزیع سن (بر اساس آزمون Kolmogorov-Smirnov)، از آزمون غیرپارامتریک Mann-Whitney U استفاده گردید. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای اسمی (نظیر وجود یا عدم وجود هر یک از آنتی‌بادی‌ها و جنس)، از آزمون Chi-square استفاده شد و در مواردی که فراوانی مورد انتظار بود، از آزمون Fisher's exact test استفاده گردید. سطح معنی‌داری آماری $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، مجموعاً ۴۸۳ بیمار مبتلا به تالاسمی مورد بررسی قرار گرفتند که از این میان ۲۷۹ نفر (۵۷/۸ درصد) زن و ۲۰۴ نفر (۴۲/۲ درصد)

درصد) مرد بودند. میانگین سن کل بیماران ۲۹/۵۸ سال با انحراف معیار ۱۲/۵۴ گزارش شد. میانگین سن در زنان ۳۰/۸۹ سال و در مردان ۲۷/۷۴ سال بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($P = ۰/۰۰۳$).

شیوع کلی آلوآنتی‌بادی‌ها در بیماران مورد مطالعه ۱۵/۱۱ درصد برآورد شد. شایع‌ترین آنتی‌بادی، Anti-Kell با فراوانی ۸/۵ درصد بود که در میان زنان ۹/۰ درصد و در میان مردان ۷/۸ درصد مشاهده شد، اما این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ($P = ۰/۶۶۳$). آنتی‌بادی‌های مربوط به سیستم Rh شامل Anti-c در ۱ درصد، Anti-e و Anti-C هر یک در ۰/۶ درصد و Anti-E در ۲/۱ درصد بیماران مشاهده شدند. فراوانی Anti-c و Anti-E بین دو جنس تفاوتی نداشت ($P = ۰/۶۵۴$ و $P > ۰/۹۹۹$).

آنتی‌بادی Anti-D با فراوانی کلی ۴/۶ درصد دومین آنتی‌بادی شایع در میان بیماران بود. این آنتی‌بادی در ۶/۵ درصد از زنان و ۲ درصد از مردان شناسایی شد و تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنادار بود ($P = ۰/۰۱۹$). آنتی‌بادی کم‌شیوع Anti-S تنها در ۰/۲ درصد از کل بیماران (همگی در گروه زنان) مشاهده شد که از نظر آماری تفاوتی با گروه مردان نداشت ($P > ۰/۹۹۹$) (جدول ۱).

بحث

در این مطالعه، شیوع آلوایمونیزاسیون علیه گلوبول‌های قرمز در ۴۸۳ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور بررسی شد. یافته‌های ما نشان داد که ۱۵/۱۱ درصد از بیماران دارای آلوآنتی‌بادی‌های قابل شناسایی بودند که شایع‌ترین آن‌ها Anti-Kell (با فراوانی ۸/۵ درصد) و پس از آن Anti-D ۴/۶ درصد و Anti-E ۲/۱ درصد بود. همچنین تفاوت معناداری در شیوع Anti-D بین زنان و مردان مشاهده شد که نیازمند واکاوی دقیق‌تری است. این نتایج در مقایسه با مطالعات پیشین در ایران و منطقه، حاوی نکات اپیدمیولوژیک و بالینی حائز اهمیت است (۲۲، ۲۳).

نرخ آلوایمونیزاسیون ۱۵/۱۱ درصد در مطالعه حاضر، همخوانی قابل‌توجهی با برآوردهای متاآنالیز ملی اخیر دارد. در مطالعه‌ی مرور سیستماتیک Rostamian و همکاران، شیوع ترکیبی آلوایمونیزاسیون در بیماران تالاسمی ایران حدود ۱۳ درصد (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۰ تا ۱۷ درصد) برآورد شده است که یافته‌های ما در همین بازه قرار می‌گیرد (۲۲).

با این حال، ناهمگونی آشکاری میان مطالعات منطقه‌ای مختلف در ایران دیده می‌شود؛ نرخ گزارش‌شده در مطالعه‌ی ما به مراتب بالاتر از مطالعه‌ی Karimi و همکاران در شیراز بود که شیوع را تنها ۵/۳ درصد گزارش کرده بود (۲۴). علت این اختلاف فاحش می‌تواند به سیاست‌های دقیق‌تر فنوتیپ‌سازی گسترده (Extended Phenotyping) در مرکز شیراز و یکنواختی ژنتیکی بیشتر جمعیت اهداکننده و گیرنده در استان فارس نسبت به جمعیت ناهمگن مطالعه‌ی حاضر برگردد. در مقابل، نتایج ما به مطالعات انجام شده در تهران توسط Azarkeivan و همکاران (نزدیک‌تر بود (۲۳، ۲۵).

Obeidi و همکاران نیز نرخ‌های بالاتری را گزارش کرده‌اند که نشان‌دهنده‌ی مواجهه‌ی سیستم ایمنی بیماران با آنتی‌ژن‌های گوناگون در جمعیت‌هایی با تنوع قومیتی بالاست (۲۶). این تفاوت‌ها تأیید می‌کند که استراتژی‌های انتقال خون در ایران یکسان نیست و در مراکزی که تنها سازگاری ABO و Rh(D) لحاظ می‌شود، نرخ آلوایمونیزاسیون به‌طور معنی‌داری بالاتر از مراکزی است که فنوتیپ‌های فرعی (C, c, E, e, K) را نیز مدنظر قرار می‌دهند.

یکی از یافته‌های قابل‌تأمل این پژوهش، تغییر الگوی غالب آنتی‌بادی‌ها از سیستم Rh به سیستم Kell در جمعیت مورد مطالعه است. به نظر می‌رسد در مطالعه‌ی ما، Anti-Kell با فراوانی ۸/۵ درصد شایع‌ترین آنتی‌بادی منفرد باشد. این یافته با الگوهای کلاسیک گزارش‌شده در مطالعات قدیمی‌تر نظیر مطالعه‌ی Ghasemi و همکاران (۲۷) و El Kababi و همکاران در تضاد است (۲۸). در مطالعه‌ی Ghasemi و همکاران (۲۷)، بیشترین فراوانی مربوط به آنتی‌بادی‌های سیستم Rh به‌ویژه Anti-D و Anti-E بود و Kell در مراتب بعدی قرار داشت. همچنین El Kababi و همکاران در مشهد گزارش کردند که اکثریت مطلق آنتی‌بادی‌ها علیه سیستم Rh بوده‌اند. در مقابل، یافته‌های ما با مطالعه‌ی Mollahoseini Foomani و همکاران همسویی داشت که گزارش کردند ۴۱/۲ درصد از آنتی‌بادی‌های تشکیل‌شده علیه آنتی‌ژن‌های سیستم Kell بوده‌اند (۲۹). همچنین Azarkeivan و همکاران (۲۳) و Gharehbaghian و همکاران (۳۰) در مطالعات خود بر اهمیت فزاینده‌ی Anti-Kell تأکید کرده‌اند.

این جابه‌جایی مشاهده شده در الگوی آنتی‌بادی‌ها ممکن است

نشان‌دهنده‌ی موفقیت نسبی سازمان انتقال خون و مراکز درمانی در تأمین خون سازگار از نظر Rh (D, C, E) باشد. با کنترل آنتی‌ژن‌های Rh، اکنون آنتی‌ژن Kell (که بسیار ایمونوژنیک است) به‌دلیل عدم انجام روتین تست فنوتیپ Kell برای تمام کیسه‌های خون، می‌تواند به عامل اصلی تحریک سیستم ایمنی تبدیل شده باشد. با توجه به اینکه حدود ۹۰ درصد جمعیت ایران-Kell منفی هستند، دریافت خون از اهداکنندگان-Kell مثبت (حتی با شیوع کم اهداکنندگان) ریسک آلوایمونیزاسیون بالایی را به همراه دارد. با این حال، تأیید این الگو نیازمند مطالعات چندمرکزی با حجم نمونه بزرگ‌تر است.

در مطالعه‌ی حاضر، Anti-D با شیوع ۴/۶ درصد دومین آنتی‌بادی شایع بود، اما نکته کلیدی، تفاوت آماری معنادار بین زنان (۶/۵ درصد) و مردان (۲/۰ درصد) است. حضور Anti-D در بیماران تالاسمی معمولاً غیرمنتظره است، زیرا تمامی بیماران-Rh منفی باید خون-Rh منفی دریافت کنند. با توجه به عدم دسترسی به داده‌های دقیق در مورد سابقه‌ی بارداری، دریافت RhoGAM و تعیین فنوتیپ D-variant در بیماران، به نظر می‌رسد حضور این آنتی‌بادی می‌تواند ناشی از دو مکانیسم احتمالی باشد: نخست، در برخی بیماران با فنوتیپ (D-variant) مانند Partial D، ممکن است سیستم ایمنی علیه اپی‌توپ‌های ناقص آنتی‌ژن D واکنش نشان دهد. دوم، تفاوت معنادار جنسیتی در مطالعه‌ی ما قویاً پیشنهاد می‌کند که بارداری ممکن است نقش مهمی در این فرایند داشته باشد. زنان تالاسمی که در سنین باروری قرار دارند، در صورت بارداری با جنین-Rh مثبت و عدم دریافت کافی روگام (Anti-D Immunoglobulin)، مستعد تولید Anti-D هستند. این فرضیه با یافته‌های Mirzaeian و همکاران (۳۱) و Tahannejad-Asadi و همکاران (۳۲) که به نقش عوامل غیر ترانسفیوژنی در زنان اشاره کرده‌اند، قابل تفسیر است.

هرچند در بسیاری از مطالعات قبلی مانند Vaziri و همکاران تفاوت معناداری بین دو جنس گزارش نشده بود (۳۳). این یافته‌ی ما زنگ خطری برای مراقبت‌های دوران بارداری در زنان مبتلا به تالاسمی محسوب می‌شود، اما تأیید این فرضیه نیازمند مطالعات آینده‌نگر با جمع‌آوری دقیق داده‌های بالینی است.

پس از Kell و Anti-D، آنتی‌بادی Anti-E شایع‌ترین آنتی‌بادی (۲/۱ درصد) بود. آنتی‌بادی‌های Anti-c و Anti-C با شیوع کمتر مشاهده شدند. این الگو ($E > C$) با ایمونوژنیسیته‌ی ذاتی آنتی‌ژن E مطابقت دارد و در مطالعات Karimi و همکاران (۳۴) و Azarkeivan و همکاران (۲۳) نیز به‌عنوان یکی از شایع‌ترین آنتی‌بادی‌ها پس از Kell گزارش شده است.

در مطالعه‌ی Ghasemi و همکاران نیز Anti-E سهم قابل‌توجهی داشت (۲۷). حضور این آنتی‌بادی‌ها نشان داد که اگرچه غربالگری

نیز امکان بررسی ناپدید شدن آنتی‌بادی‌ها (Evanescent antibodies) را در طول زمان نمی‌دهد. لذا توصیه می‌شود مطالعات آینده‌نگر با جمع‌آوری دقیق این داده‌ها انجام شود.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر به‌نظر می‌رسد نشان‌دهنده‌ی تغییر الگوی آشکاری در پروفایل ایمونوهما‌تولوژی بیماران تالاسمی در جمعیت مورد مطالعه باشد؛ به‌گونه‌ای که Anti-Kell جایگزین آنتی‌بادی‌های سیستم Rh به‌عنوان تهدید اصلی مطرح شده است. شیوع ۱۵/۱۱ درصد آلوایمونیزاسیون و همچنین حضور معنادار Anti-D در زنان، بیانگر دو نیاز فوری در نظام سلامت است: نخست، ادغام اجباری غربالگری آنتی‌ژن Kell در پروتکل‌های ملی انتقال خون برای بیماران وابسته به ترانسفیوژن و دوم، بازنگری در پروتکل‌های مراقبت بارداری در زنان تالاسمی به‌منظور پیشگیری از آلوایمونیزاسیون Rh اجرای استراتژی‌های پیشگیرانه نظیر استفاده از خون‌های با فنوتیپ سازگار (Matched Phenotype) برای آنتی‌ژن‌های Kell و Rh (E/C) می‌تواند بار عوارض همولیتیک و مشکلات کراس‌مچ را در این بیماران آسیب‌پذیر به‌طور چشمگیری کاهش دهد. با این حال، تأیید این یافته‌ها و توصیه‌های بالینی نیازمند انجام مطالعات چندمرکزی و آینده‌نگر با حجم نمونه بزرگ‌تر و جمع‌آوری دقیق داده‌های بالینی است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری رشته‌ی پزشکی با کد ۱۴۰۱۳۱۴ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

Rh نسبت به گذشته بهبود یافته، اما هنوز همسان‌سازی کامل فنوتیپ Rh (C/c/E/e) به‌صورت سراسری و استاندارد اجرا نمی‌شود، یا «پنجره‌های ایمونولوژیک» ناشی از خون‌های اهدایی فنوتایپ نشده در شرایط اورژانس همچنان وجود دارد.

تفاوت معنادار سن بین دو جنس (زنان مسن‌تر از مردان) و شیوع بالاتر آلوایمونیزاسیون در زنان هرچند اختلاف کلی آلوایمونیزاسیون از نظر آماری معنادار نبود؛ اما در مورد Anti-D معنادار شد می‌تواند بازتابی از «اثر تجمعی» تزریق خون باشد. بیماران مسن‌تر تعداد واحدهای خون بیشتری دریافت کرده‌اند و سیستم ایمنی آن‌ها فرصت بیشتری برای مواجهه با آنتی‌ژن‌های بیگانه داشته است. این یافته با گزارش Rostamian و همکاران که همبستگی بین تعداد تزریق و آلوایمونیزاسیون را بررسی کرده، همخوانی دارد (۲۲). همچنین، امید به زندگی بالاتر در زنان تالاسمی نسبت به مردان (که در برخی متون گزارش شده) ممکن است باعث شود جمعیت زنان مطالعه‌ی ما مسن‌تر باشند.

از نقاط قوت این مطالعه، حجم نمونه‌ی قابل قبول (۴۸۳ نفر) در مقایسه با مطالعات تک‌مرکزی است. با این حال، مطالعه با محدودیت‌های مهمی مواجه است که تفسیر نتایج را با احتیاط همراه می‌سازد. مهم‌ترین محدودیت، عدم دسترسی به سوابق دقیق تعداد واحدهای خون تزریق‌شده برای هر بیمار و مدت زمان وابستگی به ترانسفیوژن است که امکان بررسی ارتباط بین تعداد تزریق و میزان آلوایمونیزاسیون را فراهم نمی‌کند. همچنین، عدم تفکیک دقیق سابقه‌ی بارداری، سابقه‌ی سقط و دریافت RhoGAM در تمام زنان، تفسیر قطعی علت تفاوت جنسیتی در Anti-D را با چالش مواجه می‌کند. علاوه بر این، عدم تعیین فنوتیپ دقیق Rh به‌ویژه D-variant در بیماران و عدم ثبت سابقه واکنش‌های همولیتیک قبلی، از دیگر محدودیت‌های این مطالعه محسوب می‌شود. ماهیت مقطعی مطالعه

References

- Kim Y, Park J, Kim M. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. *Blood Res* 2017; 52(2): 84-94.
- Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(2): a011684.
- Koohi F, Kazemi T, Miri-Moghaddam E. Cardiac complications and iron overload in beta thalassemia major patients-a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2019; 98(6): 1323-31.
- Roberts DJ. Transfusion medicine--the way ahead. *Transfus Med*. 2011;21(4):215-6.
- Chao YH, Wu KH, Lu JJ, Shih MC, Peng CT, Chang CW. Red blood cell alloimmunisation among Chinese patients with beta-thalassaemia major in Taiwan. *Blood Transfus* 2013; 11(1): 71-4.
- Voskaridou E, Kattamis A, Fragodimitri C, Kourakli A, Chalkia P, Diamantidis M, et al. National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. *Ann Hematol* 2019; 98(1): 55-66.
- Al-Riyami AZ, Daar S. Red cell alloimmunization in transfusion-dependent and transfusion-independent beta thalassemia: A review from the Eastern Mediterranean Region (EMRO). *Transfus Apher Sci* 2019; 58(6): 102678.
- Zafari M, Kosaryan M, Gill P, Alipour A, Shiran M, Jalali H, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of beta-thalassemia by detection of the cell-free fetal

- DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2016; 95(8): 1341-50.
9. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, Giardina PJ, Cohen AR, Coates T, et al. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME). *Transfusion* 2014; 54(4): 972-81; quiz 1.
 10. Chonat S, Quinn CT. Current Standards of Care and Long Term Outcomes for Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1013: 59-87.
 11. Pandey H, Das SS, Chaudhary R. Red cell alloimmunization in transfused patients: A silent epidemic revisited. *Asian J Transfus Sci* 2014; 8(2): 75-7.
 12. Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood* 2013; 122(6): 1062-71.
 13. Khan J, Delaney M. Transfusion Support of Minority Patients: Extended Antigen Donor Typing and Recruitment of Minority Blood Donors. *Transfus Med Hemother* 2018; 45(4): 271-6.
 14. da Cunha Gomes EG, Machado LAF, de Oliveira LC, Neto JFN. The erythrocyte alloimmunisation in patients with sickle cell anaemia: a systematic review. *Transfus Med* 2019; 29(3): 149-61.
 15. Vaena MMV, Alves LA. Formative online quiz on hemotherapy from blood physiology to transfusion medicine: a pilot study conducted with Brazilian medical students. *Adv Physiol Educ* 2018; 42(4): 644-7.
 16. Fasano RM, Chou ST. Red Blood Cell Antigen Genotyping for Sickle Cell Disease, Thalassemia, and Other Transfusion Complications. *Transfus Med Rev* 2016; 30(4): 197-201.
 17. Teawtrakul N, Songdej D, Hantaweepant C, Tantiworawit A, Lauhasurayotin S, Torcharus K, et al. Red blood cell alloimmunization and other transfusion-related complications in patients with transfusion-dependent thalassemia: A multi-center study in Thailand. *Transfusion* 2022; 62(10): 2039-47.
 18. Sood R, Makroo RN, Riana V, Rosamma NL. Detection of alloimmunization to ensure safer transfusion practice. *Asian J Transfus Sci* 2013; 7(2): 135-9.
 19. Kormoczi GF, Mayr WR. Responder individuality in red blood cell alloimmunization. *Transfus Med Hemother* 2014; 41(6): 446-51.
 20. Baia F, Correia F, Alves B, Martinez F, Koch C, Carneiro A, et al. Phenotyping Rh/Kell and risk of alloimmunization in haematological patients. *Transfus Med* 2016; 26(1): 34-8.
 21. Abolghasemi H, Amid A, Zeinali S, Radfar MH, Eshghi P, Rahiminejad MS, et al. Thalassemia in Iran: epidemiology, prevention, and management. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(4): 233-8.
 22. Rostamian H, Javandoost E, Mohammadian M, Alipour A. Prevalence and specificity of red blood cell alloantibodies and autoantibodies in transfused Iranian beta-thalassemia patients: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Transfus Sci* 2022; 16(1): 111-20.
 23. Azarkeivan A, Ahmadi MH, Zolfaghari S, Shaiegan M, Ferdowsi S, Rezaei N, et al. RBC alloimmunization and double alloantibodies in thalassemic patients. *Hematology* 2015; 20(4): 223-7.
 24. Karimi M, Nikrooz P, Kashef S, Jamalain N, Davatolhagh Z. RBC alloimmunization in blood transfusion-dependent beta-thalassemia patients in southern Iran. *Int J Lab Hematol* 2007; 29(5): 321-6.
 25. Lamba DS, Mittal K, Sood T, Bedi RK, Kaur P, Kaur G. Antibody screening in multitransfused patients: A prerequisite before each transfusion. *Transfus Apher Sci* 2014; 51(2): 132-3.
 26. Obeidi N, Mankhian AR, Hatami G, Emami H. Antibody Screening in Patients With Thalassemia Major. *Laboratory Medicine* 2011; 42(10): 618-21.
 27. Ghasemi A, Abbasian S, Ghaffari K, Salmanpour Z. Prevalence of Alloantibodies and Autoantibodies in Transfusion Dependent Thalassemia Patients. *Iranian Journal of Blood and Cancer* 2016; 8(3): 80-5.
 28. El Kababi S, Benajiba M, El Khalfi B, Hachim J, Soukri A. Red blood cell alloimmunizations in beta-thalassemia patients in Casablanca/Morocco: Prevalence and risk factors. *Transfus Clin Biol* 2019; 26(4): 240-8.
 29. Mollahoseini Foomani F, Sadeghian MH, Bagheri S, Badiie Z, Bazargani R, Aryanpour Z, et al. Frequency of Kell and Rh alloantibodies in Iranian Thalassemia Patients in Khorasan Razavi Province, Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2023; 17(1): 4-8.
 30. Gharehbaghian A, Ghezelbash B, Aghazade S, Hojjati MT. Evaluation of Alloimmunization Rate and Necessity of Blood Type and Screening Test among Patients Candidate for Elective Surgery. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2014; 8(1): 1-4.
 31. Mirzaeian A, Tamaddon G, Naderi M, Hosseinpour M, Sargolzaie N. Prevalence of alloimmunization against RBC antigens in thalassemia major patients. *Zahedan J Res Med Sci* 2013; 15(7): 55-58.
 32. Tahannejad-Asadi Z, Elahi A, Mohseni A, Talebi M, Khosravi M, Jalalifar MA. Screening and identifying of erythrocyte alloantibodies in patients with Thalassemia major referred to Ahvaz Shafa hospital [in Persian]. *Feyz Journals of Kashan University of Medical Sciences*. 2013; 17(2): 165-72.
 33. Vaziri M, JavadzadehShahshahani H, Moghaddam M, Taghvaei N. Prevalence and specificities of red cell alloantibodies in transfusion-dependent beta thalassemia patients in Yazd. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2015; 5(2): 93-9.
 34. Karimi M, Nikrooz P, Kashef S, Jamalain N, Davatolhagh Z. RBC alloimmunization in blood transfusion-dependent β -thalassemia patients in southern Iran. *International journal of laboratory hematology* 2007; 29(5): 321-6.

Prevalence of Unexpected Antibodies in Thalassemia Patients in Isfahan, Iran

Ahmad Omeiss¹, Nahid Eskandari², Alireza Ramezani³, Navid Khalili Diman⁴, Niloufar Rezazadegan⁴, Shakiba Soltani Shirazi⁴, Kowsar Mobaraki Dale⁴, Zahra Asadi Samani⁴, Behrooz Ghezelbash⁵

Original Article

Abstract

Background: Patients with β thalassemia major, due to their lifelong reliance on blood transfusions, are at an elevated risk of alloimmunization against red blood cell antigens. The present study was conducted to determine the prevalence and pattern of red blood cell alloantibodies in transfusion dependent thalassemia patients in Isfahan, Iran.

Methods: This descriptive-analytical cross-sectional study was performed on 483 patients with β thalassemia major who were referred to the Hematology Department of Seyed al Shohada Hospital in Isfahan. Alloantibody screening and, in positive cases, antibody identification were performed using the tube method. The Mann-Whitney U test was used to compare mean age between sexes, and the Chi-square test was applied to compare antibody proportions between groups. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Findings: Of the 483 patients evaluated, 279 (57.8%) were female and 204 (42.2%) were male. The overall prevalence of alloimmunization was estimated at 15.11%. The most frequently identified alloantibody was anti-Kell, with a frequency of 8.5%, followed by anti-D at 4.6% and anti-E at 2.1%. The prevalence of anti-D was significantly higher in females than in males (6.5% vs. 2.0%; $P = 0.019$).

Conclusion: Overall, the present study demonstrates a notable prevalence of RBC alloimmunization among thalassemia patients in Isfahan, with the Kell blood group system accounting for the majority of identified alloantibodies. In particular, the higher rate of anti-D immunization observed in female patients emphasizes the necessity of comprehensive antenatal care and RhD prophylaxis to mitigate potential transfusion-related complications.

Keywords: β thalassemia major; Blood transfusion; Alloimmunization; Red blood cell alloantibodies; Kell blood group system

Citation: Omeiss A, Eskandari N, Ramezani A, Khalili Diman N, Rezazadegan N, Soltani Shirazi Sh, Mobaraki Dale K, Asadi Samani Z, Ghezelbash B. **Prevalence of Unexpected Antibodies in Thalassemia Patients in Isfahan, Iran.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(862): 758- 64.

1- Medical Student, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor of Medical Immunology, Department of Immunology, Applied Physiology Research Center, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Expert in Laboratory Sciences, Blood Transfusion, Isfahan, Iran

4- MSc Student in Immunology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Assistant Professor of Laboratory Hematology and Blood Banking, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Behrooz Ghezelbash, Assistant Professor of Laboratory Hematology and Blood Banking, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: behroozghezelbash@med.mui.ac.ir