

## فراوانی پدیده آلوایمونیزاسیون در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور شهرستان ساری (۱۳۸۹)

دکتر مهنوش کوثریان<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا مهدوی\*<sup>۲</sup>، محمد طاهر حجتی<sup>۳</sup>، پیام روشن<sup>۴</sup>

۱- استاد، گروه بیماری‌های کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران. ۲- استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران. ۳- کارشناس ارشد خونشناسی، گروه پژوهشی سینای مهر ساری. ۴- کارشناس ارشد ایمنی‌شناسی، گروه پژوهشی سینای مهر ساری.

### چکیده

**زمینه و هدف:** انتقال خون مکرر، درمان اصلی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور است. با این حال به واسطه مواجهه مستمر آنتی‌ژنی، ممکن است واکنش‌های ایمنی همچون شکل‌گیری آلوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های سلول‌های خونی شکل گیرد. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی پدیده آلوایمونیزاسیون در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور شهرستان ساری انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی - تحلیلی روی ۲۱۸ بیمار (۱۰۰ مرد و ۱۱۸ زن) با میانگین سنی  $22/5 \pm 7$  سال مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شد. روش غربالگری با استفاده از آنتی‌بادی‌های تجاری موجود (Biotest, Dreiech, Germany) تست آنتی‌گلوبولین غیرمستقیم انجام شد. هر نمونه برای وجود آلوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های *S, M, Jka, D, Pl, N, Jkb, K, Leb, Lua, E, Lea, Cw, C* و وجود آلوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های *Coa, Lub, Js, Kpa, k, Fyb, c, s, Fya, e, Xga* بررسی گردید.

**یافته‌ها:** ۸۸ بیمار (۴۰/۴ درصد؛ محدوده اطمینان ۹۵ درصد: ۳۳/۹ تا ۶۹/۹ درصد) برای وجود آلوآنتی‌بادی مثبت تشخیص داده شدند. شایع‌ترین آلوآنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های سطحی گلبول‌های قرمز *Cw, C* و *Lea* (۴۰ درصد) بودند. بین وجود آلوآنتی‌بادی با زمان شروع دریافت خون (قبل یا بعد از سه سالگی)، دفعات و طول مدت دریافت خون، همبستگی مستقیمی یافت نشد.

**نتیجه‌گیری:** آلوایمونیزاسیون پدیده‌ای شایع در بیماران تالاسمی است و بایستی با دریافت خون سازگار کنترل و پیشگیری گردد.

**کلید واژه‌ها:** بتا تالاسمی، انتقال خون، آلوایمونیزاسیون، آنتی‌بادی

\* نویسنده مسؤول: دکتر محمدرضا مهدوی، پست الکترونیکی [mahdavi899@gmail.com](mailto:mahdavi899@gmail.com)

نشانی: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پیراپزشکی، تلفن ۳۴۱۱۱۰۳-۱۵۱، شماره ۳۲۹۲۹۲۹

وصول مقاله: ۹۱/۷/۱۵، اصلاح نهایی: ۹۲/۹/۲۵، پذیرش مقاله: ۹۲/۱۰/۱۴

### مقدمه

می‌تواند مانع وقوع آلوایمونیزاسیون شود (۱-۱۰). در حال حاضر سرم خون بیمار با واکنش همولیتیک، مورد بررسی قرار می‌گیرد تا آنتی‌بادی‌های مختلف موجود شناسایی شده و متعاقباً انتقال خون با آنتی‌ژن‌های شناخته شده مربوطه محدود گردد. در مواردی آنتی‌بادی‌های موجود دارای چنان تنوعی هستند که یافتن خون مناسب تقریباً غیرممکن است و گرچه فرد از کم‌خونی شدید رنج می‌برد؛ امکان دریافت خون تازه ندارد.

در مقایسه با دیگر گروه‌های خونی فرعی، آنتی‌ژن‌های کید (Jk)، دافی (Fy)، کِل (K) و سیستم‌های گروه خونی Rh از اهمیت بالینی بیشتری برخوردارند (۴). این مطالعه به منظور تعیین فراوانی پدیده آلوایمونیزاسیون در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور شهرستان ساری انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه توصیفی - تحلیلی روی ۲۱۸ بیمار (۱۰۰ مذکر و ۱۱۸

آلوایمونیزاسیون یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی دریافت مکرر خون است (۴-۱). آلوایمونیزاسیون نتیجه پاسخ سیستم ایمنی به آنتی‌ژن‌های بیگانه است. میزان آلوایمونیزاسیون گلبول‌های قرمز در یک بار دریافت خون یک تا ۱/۶ درصد است. در حالی که این میزان در بیمارانی با دریافت مکرر خون ممکن است تا ۶۰ درصد نیز افزایش یابد (۱۰-۵).

هنگامی که انتقال خون مکرر در سنین بالاتر آغاز گردد؛ امکان وقوع آلوایمونیزاسیون نیز افزایش می‌یابد. در شرایط خاص همچون عفونت، جراحی یا بارداری بیماران تالاسمی اینترمدیا ممکن است در سنین بالاتر خون دریافت نمایند و عموماً این بیماران در همین دسته قرار می‌گیرند (۶). آلوایمونیزاسیون سبب کوتاه شدن طول عمر گلبول‌های قرمز شده و نیاز بیمار به دریافت خون تازه افزایش می‌یابد. شناسایی انواع آنتی‌ژن‌ها و انتقال خون کاملاً سازگار

بودند. این یافته مطابق با نتایج مطالعه Aygun و همکاران است که سوابق پزشکی بیماران مبتلا به کم‌خونی داسی شکل و تالاسمی را در یک بیمارستان در محدوده سال‌های ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۹ بررسی نمودند و متوجه شدند اگرچه همه این بیماران از نظر گروه‌های خونی اصلی و گروه Rh خون سازگار دریافت نموده بودند؛ آلوآنتی‌بادی در ۲۹ درصد کودکان و ۴۷ درصد بزرگسالان مشاهده گردید (۱۰).

در مطالعه دیگری روی بیماران باردار و افراد با انتقال خون اتفاقی، میزان وجود آلوآنتی‌بادی‌ها ۳-۱ درصد و در بیماران با انتقال خون مکرر ۷۰ درصد بود (۶).

در مطالعه Wang و همکاران میزان آلوایمونیزاسیون ۳۷ درصد در ۳۰ بیمار تالاسمی با متوسط سن ۲۰ سال گزارش شد (۹). این نتایج مشابه یافته‌های مطالعه حاضر است.

در یک مطالعه روی نوزادان زودرس، با انتقال خون مکرر در نخستین ماه‌های پس از تولد، هیچ آنتی‌بادی علیه سلول‌های قرمز خون یافت نشد و در بیماران با هموگلوبینوپاتی، سابقه انتقال خون از سنین پایین، امکان وجود آلوایمونیزاسیون به شکل معنی‌داری کمتر از افراد با سابقه انتقال خون در سنین بالا بود (۱۱).

در مطالعه Ameen و همکاران روی ۱۹۰ بیمار تالاسمی که نخستین بار در سال اول زندگی خون دریافت نمودند؛ شیوع آلوایمونیزاسیون تقریباً ۳۰ درصد بود که کمتر از میزان آن در بیمارانی بود که در سنین بزرگسالی آغاز به دریافت خون نمودند (۱۲). در مطالعه ما همبستگی معنی‌داری میان زمان سن آغاز دریافت خون و میزان آلوایمونیزاسیون یافت نشد. میانگین سنی بالاتر بیماران مورد بررسی در مقایسه با مطالعه Ameen و همکاران (۱۲) که به معنای رشد و تکامل سیستم ایمنی و پاسخ ایمنی قوی‌تر است؛ می‌تواند این اختلاف را توضیح دهد.

در مطالعه Blumberg کاهشی در میزان تولید آلوآنتی‌بادی به همراه افزایش دفعات و میزان خون انتقالی مشاهده شد (۱۳). آنان پیشنهاد نمودند مواجهه مکرر سیستم ایمنی با یک آلوآنتی‌ژن خاص در خلال یک دوره طولانی، ممکن است سیستم ایمنی را گمراه کرده و در نتیجه شدت پاسخ آن را به این آنتی‌ژن کاهش دهد (۱۳). در مطالعه حاضر همبستگی معنی‌داری میان دفعات و سال‌های دریافت خون و میزان آلوایمونیزاسیون مشاهده نشد. این یافته مطابق با نتایج مطالعه Noor Haslina در مالزی (۸) و شمسیان و همکاران در ایران است (۱۴). سن بالاتر آغاز دریافت خون و بلوغ سیستم ایمنی، می‌تواند توضیح‌دهنده اختلاف میان نتایج مطالعه ما با تحقیقات Blumberg و همکاران (۱۳) باشد.

در مطالعه Shonewille و همکاران انجام شده روی ۵۶۴ مورد بدخیمی و اختلالات خونی، ۹ درصد بیماران دچار آلوایمونیزاسیون

مونث) مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران واقع در شهرستان ساری در سال ۱۳۸۹ انجام شد.

پس از جمع‌آوری نمونه، سرم خون جداسازی شد و تا زمان انجام آزمایش در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. کیت غربالگری Biotestcell-P3 محصول شرکت Biotest آلمان برای شناسایی آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های C، E، Lea، Cw، E، Fya، e، Xga، S، M، Jka، D، P1، N، Jkb، K، Leb، Lua، s، c، Fyb، k، Kpa، Jsب، Lub و Coa استفاده گردید. همه لوله‌ها در سطح میکروسکوپی برای وجود آگلوتیناسیون بررسی شدند. این کار با سه پانل گلوبول قرمز از کیت انجام گرفت.

Panel 1 (R1/R1): D, C, e, Cw, k, Kpb, Jsب, Fya, Lub, Jka, M, S, s, Lea, Xga, Coa  
Panel 2 (R2/R2): D, E, e, c, k, Kpb, Jsب, Fyb, Lua, Lub, Jka, M, S, s, Leb, Xga, Coa  
Panel 3 (r/r): c, e, Cw, K, k, Kpb, Jsب, Fya, Fyb, Lub, Jkb, N, s, P1, Coa

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-17 و آزمون آماری Spearman's correlation تجزیه و تحلیل شدند. مقادیر کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

میانگین سنی بیماران  $22/5 \pm 7$  سال بود. سن شروع دریافت خون  $2/3 \pm 2$  سال بود. ۴۰ بیمار دارای تاریخچه واکنش‌های حساسیتی شامل تب، التهاب پوستی یا هر دوی این علائم در خلال انتقال خون بودند. آلوآنتی‌بادی‌ها در ۸۸ بیمار (۴۰/۴ درصد، محدوده اطمینان ۹۵ درصد: ۴۶/۹-۳۳/۹ درصد) شناسایی گردید. از این میان ۴۶ بیمار مونث و ۴۲ بیمار مذکر بودند. آلوآنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های سطحی گلوبول‌های قرمز C، W، Lea بالاترین مقدار را در میان آنتی‌بادی‌های شناسایی شده نشان دادند (جدول یک).

جدول ۱: میزان شیوع آلوآنتی‌بادی‌ها در بیماران بتا تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی مازندران در سال ۱۳۸۹

پانل واکنش داده	آلو آنتی‌بادی‌های احتمالی	درصد
۱	C, Cw, Lea	۴۰
۲	E, Lua, Leb	۲۴
۳	K, Jkb, N, P1	۱۳
۲+۱	D, Jka, M, S, Xga	۱۱
۳+۱	e, Fya, s	۶
۳+۲	c, Fyb	۵
۳+۲+۱	k, Kpb, Jsب, Lub, Coa	۱

میان وجود آلوآنتی‌بادی و سن شروع دریافت خون (قبل یا بعد از سه سالگی) با دفعات و سال‌های دریافت خون، ارتباط آماری معنی‌داری پیدا نشد.

#### بحث

با توجه به نتایج این مطالعه ۴۷ درصد از بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور دست کم یک نوع از آلوآنتی‌بادی‌ها را دارا

بیماران تالاسمی است و بایستی هنگام دریافت خون سازگار کنترل و پیشگیری گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۱۰۶-۸۹) مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران بود و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری آن دانشگاه به انجام رسید. بدین وسیله نویسندگان مقاله از کارکنان بیمارستان بوعلی سینا ساری به خاطر همکاری صمیمانه تشکر می‌نمایند.

### References

1. Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood*. 2000 Nov;96(10):3369-73.
2. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion*. 2002 Jun;42(6):684-90.
3. Bhatti FA, Salamat N, Nadeem A, Shabbir N. Red cell immunization in beta thalassaemia major. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004 Nov;14(11):657-60.
4. Garratty G. Autoantibodies induced by blood transfusion. *Transfusion*. 2004 Jan;44(1):5-9.
5. Bilwani F, Kakepoto GN, Adil SN, Usman M, Hassan F, Khurshid M. Frequency of irregular red cell alloantibodies in patients with thalassemia major: a bicenter study. *J Pak Med Assoc*. 2005 Dec;55(12):563-5.
6. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2006 Jul-Aug;37(1):12-20.
7. Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion*. 2007 May; 47(5):792-800.
8. Noor Haslina MN, Ariffin N, Illuni Hayati I, Rosline H. Red cell immunization in multiply transfused Malay thalassaemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006 Sep;37(5): 1015-20.

بودند. بیماران به‌طور متوسط ۱۶ واحد خون دریافت کرده بودند. شایع‌ترین انواع آلوآنتی‌بادی، anti-E و anti-C گزارش شد (۱۵). در مطالعه حاضر Lea، Cw و C بالاترین میزان شیوع را نشان دادند. ایمونوژنسیته پایین این آنتی‌ژن‌ها می‌تواند پایین‌تر بودن میزان واکنش‌های حساسیتی (۱۸/۳ درصد) را در خلال فرایند انتقال خون و پس از آن در مقایسه با میزان ۴۰/۴ درصد آلوایمونیزاسیون توضیح دهد.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که آلوایمونیزاسیون پدیده‌ای شایع در

9. Wang LY, Liang DC, Liu HC, Chang FC, Wang CL, Chan YS, et al. Alloimmunization among patients with transfusion-dependent thalassemia in Taiwan. *Transfus Med*. 2006 Jun; 16(3):200-3.
10. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion*. 2002 Jan; 42(1):37-43.
11. Strauss RG, Johnson K, Cress G, Cordle DG. Alloimmunization in preterm infants after repeated transfusions of WBC-reduced RBCs from the same donor. *Transfusion*. 2000 Dec; 40(12):1463-8.
12. Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S, Chowdhury RI, Al-Eyaadi O, Al-Bashir A. RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion*. 2003 Nov;43(11):1604-10.
13. Blumberg N, Peck K, Ross K, Avila E. Immune response to chronic red blood cell transfusion. *Vox Sang*. 1983;44(4):212-7.
14. Shamsian BS, Arzani MT, Shamschiri AR, Alavi S, Khojasteh O. Frequency of red cell alloimmunization in patients with beta major thalassemia in an Iranian referral hospital. *Iran J Pediatr*. 2008 Jun; 18(2):149-53.
15. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*. 1999 Jul;39(7):763-71.

## Original Paper

# Prevalence of alloimmunization in major beta thalassemia in northern Iran (2010)

Kosaryan M (Ph.D)<sup>1</sup>, Mahdavi MR (DMT)\*<sup>2</sup>, Hojjati MT (M.Sc)<sup>3</sup>, Roshan P (M.Sc)<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Professor, Department of Pediatrics, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. <sup>2</sup>Assistant Professor, Department of Clinical Laboratory sciences, Paramedical College of Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. <sup>3</sup>M.Sc in Hematology, Sina Mehr Research Center, Sari, Iran. <sup>4</sup>M.Sc in Immunology, Sina Mehr Research Center, Sari, Iran.

---

## Abstract

**Background and Objective:** Repeated blood transfusion is the major treatment for patients with major thalassemia. However due to antigen encounters, it may initiate body reactions, including alloantibodies against red blood cell antigens. This study was done to determine the Prevalence of alloimmunization in major beta thalassemia patients in northern Iran.

**Method:** This descriptive - analytic study was carried out on 218 thalassemic patients (100 males and 118 females) with average age of 22.5±7 years in northern Iran during 2010. Each sample was tested for the presence of Alloantibodies including C, Cw, Lea, E, Lua, Leb, K, Jkb, N, P1, D, Jka, M, S, Xga, e, Fya, s, c, Fyb, k, Kpa, Jsb, Lub and Coa.

**Results:** Eighty eight cases (40.4%; 95% CI: 33.9-46.9) were positive for the presence of alloantibodies. Alloantibodies against C, Cw, Lea red blood cell surface antigens were the most prevalent (40%). No significant correlation was found between emergence of alloantibody with the age of initial, frequency and duration of blood transfusion.

**Conclusion:** Alloimmunization is a common observation in thalassemic patients and should be prevented by transfusing compatible blood.

**Keywords:** Beta thalassemia, Blood transfusion, Alloimmunization, Antibody

---

\* **Corresponding Author:** Mahdavi MR (DMT), E-mail: mahdavi899@gmail.com

Received 6 Oct 2012

Revised 16 Dec 2013

Accepted 4 Jan 2014