Sci J Iran Blood Transfus Organ 2023;20 (4): 267-275

Original Article

Association of HLA-DR polymorphisms and Febrile Non-Hemolytic Transfusion Reaction in multi-transfused thalassemia patients

Tasbiti Z.[1], Dadashi M.S.[1], Chegini A.[1], Zadsar M.[1]

[1]Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

β-thalassemia patients need regular blood. Regular blood transfusion has side effects. The most common of which is FNHTR. One of the causes of FNHTR is the antibody production against HLA-II antigens. HLA polymorphism vary in different communities and may affect the susceptibility or resistance to FNHTR. In this study, the relationship between HLA-DR polymorphisms and development of FNHTR in multi-transfused thalassemia patients in Tehran province was investigated.

Materials and Methods

In this cross-sectional study, 88 ß-thalassemia major and intermediate patients with average age 38.63 ± 11.28 with 35 being male (39.8%) and 53 female (60.2%) were enrolled and for better results, 70 thalassemia patients with FNHTR were compared with 18 thalassemia patients without FNHTR. HLA-DR genotype was investigated by PCR-SSP method. Data were analyzed by chi-squared and pearson test.

Results

The results of PCR-SSP showed that HLA-DRB1*11 allele had the highest prevalence (26.7%) in the total study population. No statistically significant correlation between HLA-DR alleles and development of FNHTR was observed. Although HLA-DRB1*10 as a possible genetic marker may play a role in protecting against FNHTR (p = 0.049).

Conclusions

In this study, no significant association between HLA-DR allele frequency and FNHTR was found. Although alleles HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*13 and HLA-DRB1*16 have higher prevalence in the no FNHTR group, but only in the case of HLA-DRB1*10 this relationship was significant and was considered as possible genetic markers against development of FNHTR. Further studies investigating HLA-II allelic levels in larger populations may provide more deep data on this association.

Key words: Febrile Non-Hemolytic Transfusion Reaction, Blood Transfusion, Polymorphism (Genetics), HLA-DR, Thalassemia

Received: 9 Oct 2023
Accepted: 4 Nov 2023

Correspondence: Zadsar M., MD. Specialist in Infectious Diseases. Associate Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88621248; Fax: (+9821) 88601555
E-mail: *maryam.zad@gmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۲۰ شماره ۴ زمستان ۱۴۰۲ (۲۷۵-۲۶۷)

مقاله پژوهشی

ارتباط پلی‌مورفیسم در آلل‌های HLA-DR و بروز عارضه تب‌زای غیرهمولیتیک در بیماران تالاسمی دارای تزریق خون مکرر

زینب تشبیتی[۱]، مریم سادات داداشی[۲]، آزیتا چگینی[۳]، مریم زادسر[۴]

چکیده

سابقه و هدف

بیماران بتاتالاسمی نیازمند تزریق خون منظم هستند. واکنش تب‌زای غیرهمولیتیک یا FNHTR شایع‌ترین واکنش ناشی از تزریق خون می‌باشد. یکی از دلایل بروز FNHTR ، آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های لکوسیتی کلاس دو است. پلی‌مورفیسم‌های HLA در جوامع مختلف متفاوت بوده و می‌تواند در بروز و یا مقاومت به FNHTR نقش داشته باشد. در مطالعه حاضر، به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم در آلل‌های HLA-DR با بروز FNHTR در بیماران بتاتالاسمی با تزریق خون مکرر استان تهران پرداختیم.

مواد و روش‌ها

در مطالعه مقطعی- تحلیلی حاضر، ۸۸ بیمار بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا با میانگین سنی ۱۱/۲۸ ± ۳۸/۶۳ سال و نسبت ۳۵ مرد (۳۹/۸٪) و ۵۳ زن (۶۰/۲٪) وارد مطالعه شده و جهت نتیجه بهتر، ۷۰ بیمار تالاسمی با بروز FNHTR با ۱۸ بیمار تالاسمی که بروز FNHTR نداشتند، مقایسه شدند. ژنوتیپ HLA-DR بیماران با روش PCR-SSP بررسی شد. مقایسه‌ها با آزمون کای‌دو و پیرسون انجام شد.

یافته‌ها

بررسی آلل‌های HLA-DRB1 نشان داد که آلل HLA-DRB1*11 بیشترین شیوع (۲۶/۷٪) را دارد. ارتباط آماری معناداری بین آلل‌های HLA-DR با بروز FNHTR مشاهده نشد. اگر چه ممکن است HLA-DRB1*10 به عنوان یک مارکر ژنتیکی احتمالی در محافظت از بروز FNHTR نقش داشته باشد (p= ۰/۰۴۹).

نتیجه گیری

در این مطالعه، ارتباطی بین فراوانی آلل‌های HLA-DR با بروز واکنش FNHTR در بیماران بتاتالاسمی با تزریق خون مکرر مشاهده نشد، درخصوص HLA-DRB1*10 این ارتباط معنادار بوده و می‌تواند آلل محافظت‌کننده باشد. بررسی سطح آللی HLA کلاس II در جمعیت‌های بزرگ‌تر می‌تواند داده‌های عمیق‌تری را در مورد این ارتباط نشان دهند.

کلمات کلیدی: واکنش تب‌زای غیر همولیتیک، تزریق خون، پلی‌مورفیسم (ژنتیک)، HLA-DR ، تالاسمی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۱۳

۱- کارشناس ارشد خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۲- دکترای خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۳- متخصص بیهوشی ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۴- مؤلف مسئول :متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری ـ دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

مقدمه

تزریق خون و فرآورده‌های خونی باید عاقلانه و با تشخیص صحیح تجویز شود زیرا علاوه بر این که نجات‌دهنده زندگی است، می‌تواند به علت بروز واکنش‌های ناشی از تزریق خون کشنده هم باشد (۱). واکنش‌های تب‌زای غیر همولیتیک (FNHTR) و واکنش‌های آلرژیک از جمله واکنش‌های حاد ناشی از انتقال خون بوده و از بالاترین شیوع برخوردار هستند و می‌توانند برای بیمار بسیار آزاردهنده باشند (۲). FNHTR معمولاً به صورت افزایش دمای بدن به بیش از ۱ درجه سانتی‌گراد و یا ۲ درجه فارنهایت نسبت به حالت پایه با یا بدون لرز (chills)، سرگیجه (rigors)، سردرد (headache)، افزایش تعداد تنفس (تاکی‌پنه)، تغییر در فشار خون و اضطراب مشاهده می‌شود. در بعضی موارد ممکن است بیمار تب نداشته باشد، اما یک یا چند علامت دیگر مشاهده گردد.

ناسازگاری HLA می‌تواند منجر به ایجاد آنتی‌بادی ضد لکوسیت انسانی در گیرنده فرآورده خونی شود که مسئول طیف وسیعی از واکنش‌های ایمونولوژیک مانند مقاومت به تزریق پلاکت (PTR)، آسیب حاد ریوی مرتبط با تزریق خون (TRALI)، بیماری پیوند علیه میزبان مرتبط با تزریق خون (TA-GVHD) و هم چنین FNHTR می‌باشد. آنتی‌بادی ضد HLA پس از تزریق خون‌های مکرر در بیماران و یا پس از چندین بارداری در زنان تولید می‌شود و زمانی که تزریق خون مجدد صورت پذیرد، آنتی‌بادی‌های ضد HLA با لکوسیت‌ها و پلاکت‌های تزریق‌شده واکنش داده و منجر به تجزیه و آزادسازی مدیاتورهای تب‌زا از لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها شده و FNHTR بروز پیدا می‌کند (۳).

سیستم HLA مجموعه‌ای از ژن‌هایی واقع بر کروموزوم ۶ بوده که پروتئین‌های اصلی کمپلکس سازگار بافتی اصلی (MHC) را کد می‌کند. مولکول‌های MHC شامل دو کلاس اصلی می‌باشد. MHC کلاس یک که تقریباً بر روی همه سلول‌های سروماتیک بدن و MHC کلاس دو که بر سطح گروهی از سلول‌های ایمنی از جمله B سل، T سل فعال شده، ماکروفاژها و دندریتیک سل ها بیان می‌شوند (۴). ناحیه MHC Class II شامل سه لوکوس DP ، DQ و DR بوده و هر کدام از این لوکوس‌ها سری A و B داشته و زنجیره‌های آلفا و بتا را کد می‌کنند. ۵ هاپلوتایپ برای لوکوس HLA-DR وجود دارد و HLA-DRB1 پلی‌مورفیک‌ترین لوکوس می‌باشد (۵). سیستم HLA-DRB1 نقش حیاتی در سیستم ایمنی در رابطه با عرضه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T و تولید آنتی‌بادی از طریق پلاسما سل‌ها ایفا می‌کند (۶). آلل‌های خاص HLA-DR با افزایش خطر ابتلا به برخی بیماری‌ها مرتبط است (۴). برای مثال، آلل‌های HLA-DRB1 با بیماری‌های خود ایمنی مانند آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوز سیستمیک مرتبط هستند (۷). مطالعه‌های متعددی حاکی از ارتباط پلی‌مورفیسم‌های HLA و آلوایمونیزاسیون به دنبال تزریق خون مکرر در بیماران تالاسمی و آنمی داسی شکل بوده است (۸).

میزان بروز و شدت عوارض تزریق خون در همه بیماران یکسان نبوده و متفاوت است. یکی از دلایل مهم این تفاوت، بروز تفاوت در ویژگی‌های ژنتیکی بیماران است. بررسی مطالعه‌های قبلی که درخصوص میزان شیوع آلل‌های HLA-DR در جامعه طبیعی ایرانی بوده است نشان داد که آلل HLA-DRB1*11 شایع‌ترین آلل در جامعه ایرانی می‌باشد (۱۰، ۹). با توجه به عدم وجود گزارش منتشر شده از فراوانی آلل‌های HLA-DR در بیماران تالاسمی مولتی ترنسفیوز ایرانی که مبتلا به عارضه FNHTR بوده‌اند، لذا فراوانی آلل‌های این سیستم به روش PCR-SSP در ۸۸ نفر بیمار تالاسمی مولتی‌ترنسفیوز مورد بررسی قرار گرفت و با مطالعه‌های انجام شده در جامعه طبیعی ایرانی مقایسه شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی- تحلیلی در سال ۱۴۰۲ بوده و از ۸۸ بیمار تالاسمی با تزریق خون مکرر مراجعه‌کننده به درمانگاه تالاسمی بزرگسالان ظفر تهران، مقدار ۶ میلی‌لیتر خون در لوله حاوی ضد انعقاد EDTA گرفته شد. قبل از نمونه‌گیری از بیماران خواسته شد تا فرم

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

رضایت‌نامه را پر کنند. به منظور ارزیابی بهتر، بیماران در دو گروه بررسی شدند. گروه اول شامل ۷۰ بیمار تالاسمی که سابقه بروز عارضه FNHTR داشتند و گروه دوم ۱۸ بیمار تالاسمی که سابقه بروز هیچ‌گونه واکنش ناشی از تزریق خون را نداشتند. اطلاعات موردنیاز از قبیل سن، جنس، سن شروع تزریق خون و تعداد دفعات تزریق خون در طول یک سال ثبت گردید. این مطالعه مورد تائید کمیته اخلاق مؤسسه طب انتقال خون با کد اخلاق IR.TMI.REC.1402.002 می‌باشد.

روش مولکولی:

استخراج DNA: بعد از نمونه‌گیری و انتقال نمونه‌ها به آزمایشگاه، استخراج DNA با استفاده از کیت تجاری FAVORGEN طبق بروشور کیت صورت پذیرفت. به طور خلاصه داخل یک میکروتیوب ۲۰۰ میکرولیتر از نمونه خون با ۲۰ میکرولیتر پروتئیناز K و ۲۰۰ میکرولیتر بافر FABG با استفاده از ورتکس کاملاً مخلوط گشت. میکروتیوب به منظور لیز شدن نمونه خون به مدت ۱۵ دقیقه در ۶۰ درجه سانتی‌گراد انکوبه شده و پس از سانتریفیوژ مختصر، ۲۰۰ میکرولیتر اتانول (۱۰۰٪ – ۹۶٪) به نمونه اضافه شد. یک مینی‌ستون FABG درون یک لوله جمع‌آوری قرار داده شده و مخلوط نمونه به درون مینی‌ستون انتقال داده شد. پس از سانتریفیوژ سریع، مینی‌ستون درون یک لوله جمع‌آوری جدید گذاشته شد. مینی‌ستون با استفاده از ۴۰۰ میکرولیتر از بافر W1 و سپس ۷۵۰ میکرولیتر بافر شستشو شسته شده و مایع دور ریخته شد. با اضافه کردن بین ۵۰ تا ۲۰۰ میکرولیتر بافر شستشوی گرم شده و یا ddH$_2$O (pH= ۷/۵–۹/۰) به مرکز غشای مینی‌ستون و سپس سانتریفیوژ با بالاترین دور، تمام DNA از مینی‌ستون خارج شد. سپس به‌منظور ارزیابی کیفیت DNA استخراج‌شده، جذب نوری DNA در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر خوانش شد.

روش PCR-SSP :

حجم کلی محتوای واکنش ۳۰ میکرولیتر (شامل ۱۶/۸ میکرولیتر آب مقطر، ۸/۴ میکرولیتر مخلوط Ready PCR ، ۲/۲ میکرولیتر آنزیم Taq Polymerase و ۲/۶ میکرولیتر نمونه DNA) بوده که پس از آماده‌سازی به میزان ۱۰ میکرولیتر در چاهک‌های بلوک PCR ریخته شد. سپس با استفاده از کاور روی استریپ‌ها پوشانده شده و داخل دستگاه ترموسایکلر قرار گرفته و طبق برنامه زیر دستگاه ران شده است: یک چرخه در ۹۶ درجه سانتی‌گراد به مدت دو دقیقه، ۱۰ چرخه (۱۵ ثانیه در ۹۶ درجه سانتی‌گراد و ۶۰ ثانیه در ۶۵ درجه سانتی‌گراد) و ۲۰ چرخه (۱۵ ثانیه در ۹۶ درجه سانتی‌گراد و ۵۰ ثانیه در ۶۱ درجه سانتی‌گراد و ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد) و درنهایت چرخه در ۴ درجه سانتی‌گراد پایان یافت.

الکتروفورز:

درنهایت محصولات حاصل از PCR ، بر روی ژل آگارز ۲ درصد حاوی رنگ DNA Safe Stain با ولتاژ ۱۲۰ تا ۱۵۰ ولت به مدت ۳۰ دقیقه ران شده و سپس باندها زیر دستگاه UV-Trans laminator و در طول موج ۳۱۲ نانومتر مشاهده گشت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها:

تمام محاسبات و تجزیه‌و تحلیل‌های آماری توسط نرم‌افزار IBM SPSS Statistics ۲۴ انجام شده و به منظور بررسی رابطه بین دو متغیر کیفی، آزمون کای‌دو مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

مجموع ۸۸ بیمار تالاسمی به‌طور تصادفی انتخاب و وارد مطالعه شدند که شامل ۳۵ مرد (۳۹/۸٪) و ۵۳ زن (۶۰/۲٪) با میانگین سنی ۱۱/۲۸ ± ۳۸/۶۳ سال و در محدوده ۷۵–۲۲ سال بودند. در بیماران این مطالعه میانگین سن شروع تزریق ۱۲/۱۳ ± ۵/۹۴ سال بود. هم چنین تعداد تزریق در سال به طور میانگین در بیماران ۱۳/۷۴ ± ۲۲/۲۵ واحد در سال بود. ۸۸ بیمار تالاسمی بر اساس بروز واکنش FNHTR ، در دو گروه با و بدون FNHTR وارد مطالعه شدند. ۷۰ بیمار FNHTR با ۱۸ بیمار که هیچ گونه عارضه‌ای نداشتند مقایسه شدند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

جدول ۱: فراوانی آللی برای HLA-DR در ۸۸ بیمار تالاسمی مورد مطالعه

کل بیماران تالاسمی در این مطالعه ۸۸ نفر (درصد)		
HLA-DR	B1*01	۷ (۴/۰)
	B1*03	۱۸ (۱۰/۲)
	B1*04	۱۹ (۱۰/۸)
	B1*07	۲۴ (۱۳/۶)
	B1*08	۱ (۰/۶)
	B1*10	۵ (۲/۸)
	B1*11	۴۷ (۲۶/۷)
	B1*13	۱۴ (۸/۰)

میانگین سنی تقریباً ۱۱/۶۲ ± ۳۸/۴۱ سال در گروه FNHTR و ۱۰/۱۰ ± ۳۹/۴۴ سال در گروه بدون FNHTR بود. هم‌چنین نسبت جنسیتی در گروه FNHTR به صورت ۳۵/۷٪ مرد و ۶۴/۳٪ زن و در گروه بدون FNHTR ۵۵/۶٪ مرد و ۴۴/۴٪ زن، میانگین سن شروع تزریق در گروه FNHTR ۱۲/۶۶ ± ۶/۱ سال و در گروه بدون FNHTR ۱۰/۰۸ ± ۵/۳۱ سال، میانگین تعداد تزریق در هر سال ۱۴/۶۵ ± ۲۲/۲۳ واحد در گروه FNHTR و ۹/۷۶ ± ۲۲/۳۳ واحد در گروه بدون FNHTR بود. از نظر نوع تالاسمی نیز ۸۳/۳٪ در گروه بدون FNHTR و ۸۸/۶٪ در گروه FNHTR ، تالاسمی ماژور و ۱۶/۷٪ در گروه بدون FNHTR و ۱۱/۴۲٪ در گروه FNHTR تالاسمی اینترمدیا بودند. مقایسه‌ها نشان داد دو گروه از نظر عوامل دموگرافیک و موقعیت‌های بالینی یکسان بوده و تفاوت معناداری بین دو گروه دیده نشده است. با مقایسه نتایج به دست آمده مشخص شد که آلل HLA-DRB1*11 با درصد فراوانی ۲۶/۷٪ بیشترین فراوانی را در جمعیت تالاسمی مورد مطالعه دارد (جدول ۱). فراوانی سایر آلل‌ها HLA-DRB1*07 (۱۳/۶٪)، HLA-DRB1*04 (۱۰/۸٪)، HLA-DRB1*3 (۱۰/۲٪) به ترتیب در رتبه‌های دوم تا چهارم قرار دارد. از طرفی مشخص شد که آلل HLA-DRB1*08 با درصد فراوانی ۰/۶٪ دارای کمترین شیوع در جمعیت تالاسمی مورد مطالعه می‌باشد.

هم‌چنین با مقایسه نتایج به دست آمده مشخص شد که توزیع فراوانی آلل HLA-DRB1*10 (۰/۹۹۲-۰/۰۲۶ CI ۹۵٪ ، ۰/۱۵۹ =OR) ارتباط منفی با بروز FNHTR در جمعیت تالاسمی ایرانی دارد (۰/۰۴۹ =p). در گروه بدون FNHTR ، ۱۰ آلل HLA-DR و در گروه FNHTR ، ۱۱ آلل شناسایی شد.

جدول ۲: فراوانی آللی برای HLA-DR در گروه FNHTR و گروه بدون FNHTR

		گروه FNHTR ۷۰ نفر (درصد)	گروه بدون FNHTR ۱۸ نفر (درصد)	p value	Odds ratio (٪۹۵ CI)
HLA-DR	B1*01	۶ (۴/۳)	۱ (۲/۸)	۰/۶۸۲	۱/۵۶۷ (۰/۱۸۳-۱۳/۴۴۷)
	B1*03	۱۴ (۱۰/۰)	۴ (۱۱/۱)	۰/۸۴۴	۰/۸۸۹ (۰/۲۷۴-۲/۸۸۴)
	B1*04	۱۷ (۱۲/۱)	۲ (۵/۶)	۰/۲۶۹	۲/۳۵۰ (۰/۵۱۷-۱۰/۶۷۴)
	B1*07	۲۰ (۱۴/۳)	۴ (۱۱/۱)	۰/۶۲۱	۱/۳۳۳ (۰/۴۲۵-۴/۱۷۸)
	B1*08	۱ (۰/۷)	۰ (۰)	۰/۸۲۲	۰/۷۸۵ (۰/۰۳۱-۱۹/۶۷۲)
	B1*10	۲ (۱/۴)	۳ (۸/۳)	۰/۰۴۹	۰/۱۵۹ (۰/۰۲۶-۰/۹۹۲)
	B1*11	۳۸ (۲۷/۱)	۹ (۲۵/۰)	۰/۷۹۶	۱/۱۱۸ (۰/۴۸۲-۲/۵۹۲)
	B1*13	۱۰ (۷/۱)	۴ (۱۱/۱)	۰/۴۳۶	۰/۶۱۵ (۰/۱۸۱-۲/۰۹۰)
	B1*14	۱۲ (۸/۶)	۳ (۸/۳)	۰/۹۶۳	۱/۰۳۱ (۰/۲۷۵-۳/۸۶۷)
	B1*15	۱۳ (۹/۳)	۳ (۸/۳)	۰/۸۵۹	۱/۱۲۶ (۰/۳۰۳-۴/۱۸۴)
	B1*16	۷ (۵/۰)	۳ (۸/۳)	۰/۴۴۶	۰/۵۷۹ (۰/۱۴۲-۲/۳۶۰)

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

اطلاعات نشان می‌دهد که بیشترین و کمترین فراوانی HLA-DR در گروه بدون FNHTR مربوط به HLA-DRB1*11 و HLA-DRB1*01 بوده که به ترتیب ۲۵٪ و ۲/۸٪ می‌باشد. در گروه FNHTR نیز HLA-DRB1*11 و HLA-DRB1*08 با درصدهای ۲۷/۱٪ و ۰/۷٪ به ترتیب بیشترین و کمترین شیوع را داشته‌اند (جدول ۲).

در گروه FNHTR فراوانی بالاتری از آلل‌های HLA-DRB1*01 (۴/۳٪ در مقابل ۲/۸٪)، HLA-DRB1*04 (۱۲/۱٪ در مقابل ۵/۶٪)، HLA-DRB1*07 (۱۴/۳٪ در مقابل ۱۱/۱٪)، HLA-DRB1*08 (۰/۷٪ در مقابل ۰٪)، HLA-DRB1*11 (۲۷/۱٪ در مقابل ۲۵/۰٪)، HLA-DRB1*14 (۸/۶٪ در مقابل ۸/۳٪)، HLA-DRB1*15 (۹/۳٪ در مقابل ۸/۳٪) نسبت به گروه بدون FNHTR مشاهده شده است. علاوه بر این، فراوانی HLA-DRB1*03 (۱۰/۰٪ در مقابل ۱۱/۱٪)، HLA-DRB1*10 (۱/۴٪ در مقابل ۸/۳٪)، HLA-DRB1*13 (۷/۱٪ در مقابل ۱۱/۱٪)، HLA-DRB1*16 (۵/۰٪ در مقابل ۸/۳٪)، در گروه FNHTR نسبت به گروه بدون FNHTR کاهش یافت.

بحث

مطالعه حاضر که در مورد پلی‌مورفیسم در آلل‌های HLA-DR و ارتباط آن با واکنش تب‌زای غیرهمولیتیک (FNHTR) در بیماران تالاسمی بود، نشان داد که هیچ رابطه مثبتی در ارتباط پلی‌مورفیسم در آلل‌های HLA-DR و بروز FNHTR در بیماران تالاسمی ایرانی وجود نداشته ولیکن احتمال نقش محافظتی آلل HLA-DRB1*10 در بروز FNHTR در این بیماران وجود دارد (p= ۰/۰۴۹). بیشترین فراوانی آلل HLA-DR در این مطالعه HLA-DRB1*11 با درصد فراوانی ۲۶/۷٪ در ۸۸ نفر جمعیت مورد مطالعه و هم‌چنین ۲۷/۱٪ در جمعیت گروه FNHTR و ۲۵٪ در جمعیت بدون FNHTR بوده است. با توجه به نتایج مطالعه حاضر، درصد فراوانی آلل‌های HLA-DR در جمعیت مورد مطالعه به ترتیب فراوانی بدین صورت بود: HLA-DRB1*11 (۲۶/۷٪)، HLA-DRB1*07 (۱۳/۶٪)، HLA-DRB1*04 (۱۰/۸٪)، HLA-DRB1*03 (۱۰/۲٪)، HLA-DRB1*15 (۹/۱٪)، HLA-DRB1*14 (۸/۵٪)، HLA-DRB1*13 (۰/۸٪)، HLA-DRB1*16 (۵/۷٪)، HLA-DRB1*01 (۴٪)، HLA-DRB1*10 (۲/۸٪) و HLA-DRB1*08 (۰/۶٪).

بر اساس مطالعه‌های گذشته در جمعیت‌های ایرانی فراوان‌ترین آلل HLA-DRB1*11 بوده است (۱۱). الگوی فراوانی HLA-DRB1*11 در بیماران تالاسمی ایرانی مورد مطالعه بسیار شبیه به جمعیت طبیعی و اهداکنندگان ایرانی بوده و تفاوت معناداری در فراوانی HLA-DRB1*11 بین جامعه طبیعی و بیماران تالاسمی وجود ندارد، به‌جز مطالعه‌ای بر روی قوم بلوچ که نشان داد شایع‌ترین آلل در آن‌ها HLA-DRB1*03 می‌باشد (۱۲).

ژن *HLA* بسیار پلی‌مورفیک بوده و همین امر باعث تنوع ژنتیکی سیستم ایمنی میزبان و به دنبال آن پاسخ‌های متفاوت به عفونت یکسان می‌گردد (۱۴، ۱۳). در همین راستا محققان در بیرمنگهام به نقش HLA-DR3 در افزایش خطر ابتلا به بیماری گریوز و تیروئیدیت هاشیموتو دست یافتند درحالی‌که HLA-DR7 دارای نقش محافظتی در ابتلا به این بیماری‌ها بود (۱۵). مطالعه‌ای در چین توسط ونگ و همکارانش نشان‌دهنده ارتباط HLA-DRB1*14:04 و HLA-DQA1*01:01 با شدت بیماری کووید-۱۹ و در مقابل نقش محافظتی HLA-DPB1*03:01 و HLA-DRB1*12:01 در برابر ابتلا به فرم شدید بیماری بود (۱۶). در حالی‌که در ژاپن محققان به ارتباط مثبت HLA-DRB1*09:01 با شدت بیماری اشاره کرده‌اند (۱۷). مطالعه دیگری در ایتالیا بیان کننده ارتباط HLA-DRB1*08:01 با شدت بیماری و نقش محافظی HLA-B*58:01 ، HLA-DRB1*03:01 و HLA-A*02:05 در برابر شدت علائم بالینی بیماری کووید-۱۹ بود. بر اساس مطالعه داداشی و همکاران و هم چنین سایر مطالعه‌ها در جمعیت ایرانی، HLA-A*24 و HLA-B*55 ممکن است نقش محافظتی در بروز FNHTR در بیماران بتاتالاسمی ایرانی داشته باشند (۱۹، ۱۸).

به‌طور کلی، توزیع پلی‌مورفیسم‌های HLA-DR در بیماران تالاسمی با آن چه در مطالعه‌های قبلی در جمعیت‌های مختلف ایرانی پیدا شده بود، مطابقت داشت.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

در مطالعه‌ای که نیک‌بین و همکارانش در سال ۲۰۱۷ بر روی جمعیت اهداکننده استان یزد داشتند، فراوانی آلل‌ها بدین شرح بوده است: HLA-DRB1*11 (۲۴/۴٪)، HLA-DRB1*15 (۱۳/۳٪)، HLA-DRB1*07 (۱۳/۳٪)، HLA-DRB1*13 (۱۰/۰٪)، HLA-DRB1*01 (۸/۸٪)، HLA-DRB1*03 (۸/۸٪)، HLA-DRB1*04 (۷/۲۲٪)، HLA-DRB1*14 (۴/۴٪)، HLA-DRB1*08 (۳/۸٪)، HLA-DRB1*10 (۲/۷٪)، HLA-DRB1*16 (۲/۲٪)، HLA-DRB1*09 (۰/۰۵٪)(۲۰).

عرب و همکارانش در سال ۲۰۱۸ با مطالعه جمعیت اهداکننده گیلک، فراوانی آلل‌های HLA-DR را بدین شرح گزارش کردند: HLA-DRB1*11 (۱۴/۱٪)، HLA-DRB1*01 (۱۳/۵٪)، HLA-DRB1*04 (۱۱/۸٪)، HLA-DRB1*14 (۱۱/۲٪)، HLA-DRB1*15 (۱۰/۰٪)، HLA-DRB1*03 (۹/۴٪)، HLA-DRB1*16 (۷/۶٪)، HLA-DRB1*07 (۶/۵٪)، HLA-DRB*10 (۶/۵٪)، HLA-DRB1*13 (۵/۳٪)، HLA-DRB1*13 (۳/۵٪) و کمترین فراوانی نیز متعلق به HLA-DRB1*08 (۰/۰۶٪) بوده است که در مطالعه حاضر نیز HLA-DRB1*08 کمترین شیوع را داشته است (۲۱). اسماعیلی و همکاران نیز در سال ۲۰۱۷ فراوانی آلل‌های HLADRB1 را در جمعیت طبیعی مشهد به شرح زیر گزارش کرده‌اند: HLA-DRB1*16 (۲۰/۰٪)، HLA-DRB1*13 (۱۶/۲٪)، HLA-DRB1*11 (۰/۱۵٪)، HLA-DRB1*07 (۰/۱۵٪) (۲۲).

ایران ازنظر نژادی کشوری متنوع بوده و شامل نژادهای مختلفی ازجمله فارس، ترک، کرد، عرب، ترکمن، لر و بلوچ می‌باشد. بر خلاف این که شایع‌ترین آلل رایج در جمعیت ایران HLA-DRB1*11 می‌باشد، مطالعه بر روی قوم بلوچ حاکی از شیوع بیشتر آلل HLA-DRB1*03 (۲۹٪) بود که بیان‌کننده قرابت ژنتیکی بین جمعیت بلوچ در ایران و بلوچ‌ها و براهویی‌های پاکستان است (۱۲). با توجه به این که فراوانی آلل‌های HLA-DR بیماران تالاسمی در مطالعه حاضر مشابه جمعیت طبیعی و اهداکنندگان ایرانی است، لذا می‌توانیم میزان شیوع آلل‌ها را با مطالعه‌های صورت گرفته در کشورهای دیگر نیز مقایسه کنیم.

مطالعه‌های متعددی در زمینه شیوع آلل‌های مختلف HLA-DR در کشورهای دیگر صورت گرفته است. محققان در دانمارک با مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم‌های HLA-DRB1 با سقط مکرر بارداری، فراوانی آلل‌های HLA-DRB1 در جمعیت طبیعی را به ترتیب زیر گزارش کرده‌اند: HLA-DRB1*15 با درصد فراوانی ۱۷/۵۲٪، HLA-DRB1*04 با ۱۶/۳۶٪، HLA-DRB1*13 با ۱۳/۷۵٪ در رتبه‌های اول تا سوم قرار داشتند(۲۲). فراوانی آلل‌های HLA-DRB1 سال ۲۰۱۶ در سوریه به ترتیب HLA-DRB1*11 (۲۶/۴٪)، HLA-DRB1*04 (۱۴٪) و HLA-DRB1*04 (۱۲٪) بوده است (۲۳). در فرانسه نیز فراوان‌ترین آلل‌ها در جمعیت طبیعی اهداکنندگان سلول‌های بنیادی به صورت HLA-DRB1*13 (۱۴/۱٪)، B1*07 (۱۳/۵٪)، B1*11 (۱۳/۲٪) و B1*15 (۱۳/۰٪) گزارش شده است (۲۴).

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر در خصوص فراوانی آلل‌های HLA-DR نه‌تنها تفاوت آماری معناداری در بیماران تالاسمی مبتلا به FNHTR و گروه بدون FNHTR نشان نداد، بلکه مشابه با اهداکنندگان ایرانی بود. بیشترین فراوانی آللی مربوط به HLA-DRB1*11 و کمترین نیز مربوط به HLA-DRB1*08 بوده است. هم‌چنین در این مطالعه، ارتباط منفی بین آلل HLA-DRB1*10 و وقوع FNHTR یافت شده است. به‌عبارت‌دیگر، فراوانی آلل HLA-DRB1*10 گروه FNHTR پایین‌تر بوده است، اگرچه تائید این ارتباط احتمالی نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر با گروه کنترل بزرگ‌تر می‌باشد تا بتوان به‌صورت دقیق‌تر اعلام کرد که آلل مذکور سیستم HLA به عنوان یک فاکتور محافظتی بالقوه در برابر FNHTR در جمعیت تالاسمی ایران ایفای نقش می‌کنند.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای کد اخلاق IR.TMI.REC.1402.002 از مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

می‌باشد.

عدم تعارض منافع

نویسندگان اظهار کردند در انتشار این اثر منافع تجاری نداشتند و در مقابل ارائه اثر وجهی دریافت نکرده‌اند.

نقش نویسندگان

زینب تثبیتی: انجام آزمایش‌ها و تحلیل آن‌ها و هم چنین تجزیه و تحلیل‌های آماری و نگارش اولیه مقاله

دکتر مریم سادات داداشی: ناظر انجام آزمایش‌ها و صحت خوانش نتایج تست‌ها و تحلیل آن‌ها، تحلیل‌های آماری و نگارش بخش یافته‌ها

دکتر آزیتا چگینی: همکاری در نوشتن پروپوزال، پژوهش و نگارش آن و همکاری در نگارش پیش‌نویس مقاله

دکتر مریم زادسر: نویسنده مسئول و محقق اصلی پژوهش، ارائه دهنده طرح اولیه پژوهش، ناظر انجام تحقیق و ادیت نهایی مقاله

تشکر و قدردانی

این مطالعه قسمتی از پایان‌نامه دانشجویی دوره کارشناسی ارشد رشته خون‌شناسی و بانک خون مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون بوده و همه مراحل عملی پروژه در آزمایشگاه مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون انجام شده است. از همکاران مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون و بخش تالاسمی مرکز تالاسمی بزرگسالان ظفر که همکاری صمیمانه در این تحقیق داشتند و هم چنین خانم دکتر آزیتا آذرکیوان برای انتخاب بیماران FNHTR سپاسگزاریم. هم چنین از زحمات دکتر مریم سادات داداشی و بنیامین رحمتی در کمک به جمع‌آوری نمونه بیماران کمال تشکر را داریم.

References:

1- Kumar P, Thapliyal R, Coshic P, Chatterjee K. Retrospective evaluation of adverse transfusion reactions following blood product transfusion from a tertiary care hospital: A preliminary step towards hemovigilance. Asian J Transfus Sci 2013; 7(2): 109-15.
2- Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, *et al*. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet 2016; 388(10061): 2825-36.
3- Wang H, Ren D, Sun H, Liu J. Research progress on febrile non-hemolytic transfusion reaction: a narrative review. Ann Transl Med 2022; 10(24): 1401.
4- Klein J, Sato A. The HLA system. N Engl J Med 2000; 343(10): 702-9.
5- Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C. MHC class II proteins and disease: a structural perspective. Nature Reviews Immunology 2006; 6(4): 271-82.
6- Campbell-Lee SA, Kittles RA. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: listen to your ancestors. Transfus Med Hemother 2014; 41(6): 431-5.
7- Andersson G. Evolution of the human HLA-DR region. Front Biosci 1998; 3(4): d739-45.
8- Rodrigues C, Sell A, Guelsin G, Higa T, Pagliarini e Silva S, Macedo L, *et al*. HLA polymorphisms and risk of red blood cell alloimmunisation in polytransfused patients with sickle cell anaemia. Transfus Med 2017; 27(6): 437-43.
9- Ebrahimi M, Dayer D, Jalalifar MA, Keikhaei B, Tahan Nejad Asadi Z. Association between HLA-DRB1* 01 and HLA-DRB1* 15 with alloimmunisation in transfusion-dependent patients with thalassaemia. Transfus Med 2020; 30(4): 275-80.
10- Farjadian S, Naruse T, Kawata H, Ghaderi A, Bahram S, Inoko H. Molecular analysis of HLA allele frequencies and haplotypes in Baloch of Iran compared with related populations of Pakistan. Tissue Antigens 2004; 64(5): 581-7.
11- Medhasi S, Chantratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. J Immunol Res 2022; 2022: 9710376.
12- Li D, Sun K, Zhao Y, Lin A, Li S, Jiang Y, Feng J. Polymorphism in the major histocompatibility complex (MHC class II B) genes of the Rufous-backed Bunting (Emberiza jankowskii). PeerJ 2017; 5: e2917.
13- Simmonds M, Gough S. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. Curr Genomics 2007; 8(7): 453-65.
14- Wang F, Huang S, Gao R, Zhou Y, Lai C, Li Z, *et al*. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. Cell Discov 2020; 6(1): 83.
15- Anzurez A, Naka I, Miki S, Nakayama-Hosoya K, Isshiki M, Watanabe Y, *et al*. Association of HLA-DRB1* 09: 01 with severe COVID-19. HLA 2021; 98(1): 37-42.
16- Dadashi M, Ostadali M, Mohammadi S, Azarkeivan A, Zadsar M. Major histocompatibility complex (MHC) antigens polymorphism and alloimmunization study in thalassemia patients with febrile non-hemolytic transfusion reaction (FNHTR). Transfus Clin Biol 2023; 30(2): 205-11.
17- Abedini F, Rahmanian N, Heidari Z, Feizi A, Sherkat R, Rezaei M. Diversity of HLA class I and class II alleles in Iran populations: Systematic review and

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

Meta-Analaysis. Transplant Immunol 2021; 69: 101472.
18- Dehghani Firouzabadi F, Salimi J, Amirzargar A, Dehghani Firouzabadi M, Arbabi H, Mousavizadeh SM, Izadpanah K. Human leukocyte antigen class I (A, B) and class II (DRB1) allele and haplotype frequencies in Iranian patients with Buerger's disease. Immun Inflamm Dis 2020; 8(3): 434-40.
19- Nikbin B, Nicknam MH, Hadinedoushan H, Ansaripour B, Moradi B, Yekaninejad M, *et al*. Human leukocyte antigen (HLA) class I and II polymorphism in Iranian healthy population from Yazd Province. Iran J Allergy Asthma Immunol 2017; 16(1): 1-13.
20- Arab M, Pourpak Z, Mohammadian S, Zare A, Shakiba Y, Shokouhi Shoormasti R, *et al*. The Frequency of Human Leukocyte Antigen Class I and II Alleles and the Relationship Between Haplotypes in Gilaks Population of Iran. Immunoregulation 2019; 2(1): 57-66.
21- Esmaeili A, Rabe SZT, Mahmoudi M, Rastin M. Frequencies of HLA-A, B and DRB1 alleles in a large normal population living in the city of Mashhad, Northeastern Iran. Iran J Basic Med Sci 2017; 20(8): 940.
22- Thomsen C, Steffensen R, Nielsen H, Kolte A, Krog M, Egerup P, *et al*. HLA-DRB1 polymorphism in recurrent pregnancy loss: New evidence for an association to HLA-DRB1* 07. J Reprod Immunol 2021; 145: 103308.
23- Jazairi B, Khansaa I, Ikhtiar A, Murad H. Frequency of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles and haplotype association in Syrian population. Immunol Invest 2016; 45(2): 172-9.
24- Pedron B, Yakouben K, Adjaoud D, Auvrignon A, Landman J, Guerin V, *et al*. Listing of common HLA alleles and haplotypes based on the study of 356 families residing in the Paris, France, area: implications for unrelated hematopoietic stem cell donor selection. Hum Immunol 2005; 66(6): 720-30.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]