

Frequency and Levels of Autoantibodies Among Women of Reproductive Age with Beta-Thalassemia Major: A Case-Control Study

Mehrshad Shams¹
 Tamana Eskandari²
 Muhammad Malekian³
 Nilofar Dehghan⁴
 Hossein Jalali⁵
 Hossein Karami⁶
 Mohammad Naderisoraki⁷
 Hadi DarvishKhezri⁵
 Hossein Asgarian-Omran⁸
 Mohsen Tehrani⁸
 Saeid Taghiloo⁹

¹ MSc in Medical Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² MSc in Medical Immunology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

³ Doctor of Medicine, Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Doctor of Medicine, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Professor, Department of Pediatrics, Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ Assistant Professor, Department of Pediatrics, Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁸ Professor, Department of Immunology, Molecular and Cell-Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁹ Assistant Professor, Department of Immunology Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 10, 2026; Accepted September 2, 2026)

Abstract

Background and purpose: Beta-thalassemia is an inherited haematological disorder, and patients may experience alterations and dysregulation of immune responses as a result of regular blood transfusions and iron overload. Autoantibodies have been associated with autoimmune disorders and adverse pregnancy outcomes in some studies. Given the importance of evaluating the immune status of women of reproductive age with beta-thalassemia major, this study aimed to compare the levels and prevalence of positivity of selected autoantibodies between women with beta-thalassemia major and healthy women.

Materials and methods: his case-control study included 30 women with beta-thalassemia major and 30 healthy women matched by age and body mass index. Autoantibody levels were measured using ELISA, according to the manufacturers' instructions for the respective commercial kits. In addition to comparing quantitative autoantibody levels, participants were classified as positive or negative based on the assay-specific cut-off values, and the frequencies of positive cases were compared between the two groups.

Results: The mean levels of ANA, anti-dsDNA, anti-TPO, and anti-phospholipid antibodies were significantly higher in the beta-thalassemia major group than in the control group ($P < 0.05$), whereas no significant differences were observed in the levels of anti-cardiolipin, anti-MPO, or anti-PR3 antibodies ($P > 0.05$). However, based on the assay-specific cut-off values, no significant differences were observed in the proportion of participants testing positive for any of the seven autoantibodies between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Women with beta-thalassemia major exhibited higher quantitative levels of several autoantibodies than healthy controls, although these differences were not accompanied by a significant increase in the proportion of participants testing positive according to the assay-specific cut-off values. Nevertheless, the findings highlight the potential value of further investigating autoantibody status as part of preconception assessment in women with beta-thalassemia major.

Keywords: Beta thalassemia major, autoantibodies, recurrent pregnancy loss, autoimmunity

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (261): 6-17 (Persian).

Corresponding Author: Saeid Taghiloo - Department of Immunology Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Mazandaran, Iran (E-mail: saeid.taghiloo@yahoo.com)

فراوانی و سطوح اتوآنتی‌بادی‌ها در زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در سنین باروری: یک مطالعه مورد-شاهدی

مهرشاد شمس^۱
تمنا اسکندری^۲
محمد ملکیان^۳
نیلوفر دهقان^۴
حسین جلالی^۵
حسین کرمی^۶
محمد نادری سورکی^۷
هادی درویشی خضری^۵
حسین عسگریان عمران^۸
محسن طهرانی^۵
سعید تقی‌لو^۹

چکیده

سابقه و هدف: بتا تالاسمی یک اختلال خونی ارثی است که بیماران مبتلا به آن به دلیل دریافت مکرر خون و اضافه‌بار آهن ممکن است دچار تغییرات و اختلالات تنظیم پاسخ ایمنی شوند. اتوآنتی‌بادی‌ها در برخی مطالعات با اختلالات خودایمنی و عوارض بارداری مرتبط دانسته شده‌اند. با توجه به اهمیت ارزیابی وضعیت ایمنی زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در سنین باروری، این مطالعه با هدف مقایسه سطح و فراوانی مثبت بودن برخی اتوآنتی‌بادی‌ها در زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و زنان سالم، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد-شاهدی، بر روی ۳۰ زن مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و ۳۰ زن سالم همسان از نظر سن و شاخص توده بدنی انجام شد. سطح اتوآنتی‌بادی‌ها با استفاده از روش الایزا (ELISA) و مطابق دستورالعمل کیت‌های تجاری اندازه‌گیری شد. علاوه بر مقایسه سطح کمی اتوآنتی‌بادی‌ها، شرکت کنندگان براساس Cut-off اختصاصی هر کیت به دو گروه مثبت و منفی طبقه‌بندی و فراوانی موارد مثبت بین دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین سطح ANA، anti-dsDNA، anti-TPO و anti-phospholipid در گروه بتا تالاسمی ماژور به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$)، در حالی که تفاوت معنی‌داری در سطح anti-MPO، anti-Cardiolipin و anti-PR ۳ مشاهده نشد ($P > 0.05$). با این حال، در تحلیل براساس Cut-off، تفاوت معنی‌داری در فراوانی موارد مثبت هیچ یک از هفت اتوآنتی‌بادی بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$).

استنتاج: زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در مقایسه با افراد سالم، افزایش سطح کمی برخی اتوآنتی‌بادی‌ها را نشان دادند، اگر چه این تفاوت‌ها به افزایش معنی‌دار فراوانی موارد مثبت براساس Cut-off منجر نشد. با این حال، نتایج می‌تواند ضرورت بررسی بیش‌تر وضعیت اتوآنتی‌بادی‌ها را در ارزیابی پیش از بارداری زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور مطرح کند.

واژه‌های کلیدی: بتا تالاسمی ماژور، اتوآنتی‌بادی، سقط مکرر، خودایمنی

E-mail: saeid.taghiloo@yahoo.com

مؤلف مسئول: سعید تقی‌لو - ساری، کیلومتر ۱۷ جاده فرح اباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی ساری

۱. کارشناسی ارشد، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. کارشناسی ارشد، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
 ۳. دکترای حرفه‌ای پزشکی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۴. دکترای حرفه‌ای پزشکی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۵. استادیار، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۶. استاد، گروه اطفال، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۷. استادیار، گروه اطفال، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۸. استاد، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۹. استادیار، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۲/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۲/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۶/۱۱

مقدمه

بتا تالاسمی ماژور (β -Thalassemia Major) یک اختلال خونی ارثی شدید با الگوی وراثت اتوزومال مغلوب است که در اثر جهش‌های ژنتیکی منجر به کاهش یا فقدان سنتز زنجیره‌های بتا-گلوبین هموگلوبین ایجاد می‌شود. این بیماری با کم‌خونی همولیتیک مزمن و نیاز به تزریق منظم خون از دوران نوزادی همراه است (۱). بتا تالاسمی در کمربند تالاسمی جهان شیوع بالایی دارد و ایران با حدود ۲۵۰۰۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و حدود دو میلیون ناقل، با فراوانی ناقلی ۴ تا ۸ درصد، یکی از کشورهای با شیوع بالای این بیماری در خاورمیانه محسوب می‌شود. پیشرفت‌های درمانی در دهه‌های اخیر، بقای این بیماران را به طور قابل توجهی افزایش داده و بسیاری از آنان را به سنین باروری رسانده است (۲، ۳).

با این حال، تزریق‌های مکرر خون به‌عنوان درمان اصلی، بیماران را در معرض تماس مداوم با آنتی‌ژن‌های بیگانه و تحریک مزمن سیستم ایمنی قرار می‌دهد. افزون بر این، اضافه‌بار آهن ناشی از تزریق‌های مکرر خون، استرس اکسیداتیو مزمن و آسیب اندوتلیال می‌توانند در فعال‌سازی مسیرهای التهابی و خودایمنی نقش داشته باشند. این شرایط ممکن است با تغییر در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و تولید یا افزایش سطح برخی اتوآنتی‌بادی‌ها همراه باشند (۴). مطالعات متعدد، شیوع بالای اتوآنتی‌بادی‌ها را در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور تأیید کرده‌اند؛ به‌طوری که در یک مطالعه، آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA) در ۱۳٫۳ درصد و آنتی‌بادی ضد کاردیولپین (aCL) در ۱۵ درصد از این بیماران مثبت گزارش شده است. علاوه بر این، اتوآنتی‌بادی‌های متعددی شامل آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، ضد β_2 -گلیکوپروتئین I، ضد DNA دو رشته‌ای، ضد تیروئید پراکسیداز و برخی آنتی‌بادی‌های مرتبط با واسکولیت در این بیماران گزارش شده‌اند که می‌توانند با اختلالات عروقی، التهاب مزمن و پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط باشند (۷-۵).

آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA)، به‌ویژه آن‌هایی که علیه میلوپراکسیداز (MPO) و پروتئیناز ۳ (PR 3) هستند، نشانگرهای تشخیصی شناخته شده‌ای برای واسکولیت‌های سیستمیک از جمله پلی‌آرتریت میکروسکوپی و گرانولوماتوز با پلی‌آرتریت محسوب می‌شوند. قابل توجه است که آنتی‌بادی‌های طبیعی علیه MPO و PR 3 در سرم افراد سالم نیز شناسایی شده‌اند که نشان می‌دهد این آنتی‌بادی‌ها ممکن است به‌عنوان بخشی از مخزن ایمنی طبیعی وجود داشته باشند. با وجود بررسی اتوآنتی‌بادی‌های مختلف در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور، اطلاعات موجود درباره سطح و فراوانی anti-MPO و anti-PR 3 در این جمعیت محدود است. از این رو، بررسی این دو نشانگر می‌تواند اطلاعات بیش‌تری درباره طیف اتوآنتی‌بادی‌های قابل شناسایی در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور فراهم کند (۸، ۹).

سقط مکرر از مهم‌ترین عوارض مرتبط با بارداری است و حدود ۲ تا ۵ درصد از زوج‌های در تلاش برای باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در میان علل متعدد شناسایی شده، اختلالات خودایمنی جایگاه ویژه‌ای دارند (۱۰). سندرم آنتی‌فسفولیپید (APS) یکی از علل اصلی قابل درمان سقط مکرر است که با حضور آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید شامل آنتی‌کاردیولپین، آنتی- β_2 -گلیکوپروتئین I و لوپوس آنتی‌کواگولانت مشخص می‌شود (۱۱). یک متاآنالیز ۱۲۰ مطالعه نشان داد که آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید در حدود ۶ درصد از زنان با عوارض بارداری حضور دارند. آنتی‌بادی ضد β_2 -گلیکوپروتئین I به‌عنوان یک عامل خطر مستقل برای سقط مکرر شناخته شده است (۱۲، ۱۳). همچنین، مطالعات ارتباط آماری معنی‌داری را بین حضور آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز (anti-TPO) و سقط مکرر نشان داده‌اند (۱۴). آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA) نیز در برخی مطالعات با افزایش خطر سقط مکرر مرتبط دانسته شده‌اند، هر چند شواهد در این زمینه همچنان بحث‌برانگیز است (۱۵). آنتی‌بادی‌های anti-

dsDNA در زنان مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک با افزایش میزان سقط و زایمان زودرس همراه بوده است. آنتی‌بادی‌های anti-SSB/La و anti-SSA/Ro نیز عمدتاً با نقص مادرزادی قلب جنین و از دست رفتن بارداری مرتبط می‌باشند (۱۶).

با توجه به این که بسیاری از زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور امروزه به سنین باروری می‌رسند، شناخت وضعیت پایه نشانگرهای خودایمنی در این جمعیت می‌تواند از نظر ارزیابی وضعیت ایمنی و برنامه‌ریزی مراقبت‌های پیش از بارداری اهمیت داشته باشد. اگر چه برخی اتوآنتی‌بادی‌ها در مطالعات مربوط به سقط مکرر و سایر عوارض بارداری مورد توجه قرار گرفته‌اند، وجود این اتوآنتی‌بادی‌ها در یک فرد به تنهایی به معنای وجود یا پیش‌بینی سقط مکرر نیست. از این رو، بررسی سطح و فراوانی این اتوآنتی‌بادی‌ها در زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور، به‌ویژه در افرادی که سابقه قبلی سقط ندارند، می‌تواند اطلاعاتی درباره وضعیت خودایمنی پایه این بیماران فراهم کند. با وجود گزارش‌های قبلی درباره برخی اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور، داده‌های موجود درباره مقایسه همزمان چندین نشانگر خودایمنی در زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در سنین باروری و افراد سالم محدود است. به‌ویژه، اطلاعات مربوط به سطح و فراوانی مثبت بودن همزمان ANA، anti-dsDNA، anti-TPO، anti-MPO، anti-phospholipid، Cardiolipin و anti-PR3 در این جمعیت محدود و پراکنده است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح و فراوانی مثبت بودن این هفت اتوآنتی‌بادی در زنان ایرانی مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و زنان سالم همسان شده از نظر سن و شاخص توده بدنی طراحی شد.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه و جمعیت مورد بررسی

این مطالعه به صورت مورد-شاهدی انجام شد. شرکت کنندگان از میان زنان مراجعه کننده به درمانگاه

تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران، در بازه زمانی اردیبهشت ۱۴۰۴ تا آذر ۱۴۰۴ جذب شدند. نمونه‌گیری به روش در دسترس انجام شد. گروه مورد شامل ۳۰ زن ۲۵ تا ۴۵ ساله مبتلا به بتا تالاسمی ماژور بود که تشخیص بیماری آنان توسط پزشک فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی و بر اساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی تأیید شده بود. گروه کنترل شامل ۳۰ زن سالم در همان محدوده سنی بود که از مراجعین به آزمایشگاه جهت چک آپ انتخاب شدند و از نظر سن و شاخص توده بدنی (BMI) با گروه بیماران همسان‌سازی شدند.

گروه‌های مطالعه

گروه مورد شامل زنان ۲۵ تا ۴۵ سال مبتلا به بتا تالاسمی ماژور بود که تشخیص بیماری آنان بر اساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی تأیید شده بود. معیارهای خروج شامل سابقه اسپلنکتومی، ابتلا به بدخیمی‌های خونی یا غیرخونی و مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی بود. گروه کنترل شامل ۳۰ زن سالم در همان محدوده سنی بود که حداقل یک بارداری موفق منجر به تولد نوزاد زنده داشتند و فاقد هرگونه بیماری زمینه‌ای از جمله بیماری‌های خودایمنی، بدخیمی‌ها و اختلالات خونی بودند. همچنین، بر اساس معیارهای ورود مطالعه، هیچ یک از شرکت کنندگان در دو گروه سابقه قبلی سقط خودبه‌خودی نداشتند. این مطالعه با تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد اخلاق: IR.MAZUMS.REC.1403.325) و مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی انجام شد.

جمع‌آوری نمونه‌ها و داده‌ها

برای تمامی شرکت کنندگان، پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک و سوابق بالینی تکمیل شد. از هر فرد ۵ میلی‌لیتر خون وریدی در لوله‌های بدون ضدانعقاد

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار (9) GraphPad Prism (version) انجام شد. داده‌های کمی به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (Mean $\pm$ SD) گزارش شدند. ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk test) بررسی شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه در صورت نرمال بودن توزیع، از آزمون t مستقل (Independent samples t-test) استفاده گردید و در صورت عدم نرمال بودن، آزمون معادل ناپارامتری (Mann-Whitney U test) به کار رفت. متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون کای دو (Chi-square test) یا در صورت لزوم آزمون دقیق فشر (Fisher's exact test) مورد مقایسه قرار گرفتند. سطح معنی‌داری آماری برای تمامی آزمون‌ها کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد ($P < 0/05$).

یافته‌ها

ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران و گروه کنترل

در این مطالعه، ۶۰ نفر شامل ۳۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی و ۳۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن افراد در گروه بیماران مبتلا به تالاسمی $37/7 \pm 5/41$ سال و در گروه کنترل $37/3 \pm 7/30$ سال بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. همچنین میانگین شاخص توده بدنی (BMI) در بیماران $22/4 \pm 2/80$ و در افراد سالم $22/6 \pm 3/04$ بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که دو گروه از نظر سن و شاخص توده بدنی با یکدیگر همسان بودند. سابقه خانوادگی تالاسمی در ۳۳ درصد بیماران گزارش شد، در حالی که هیچ یک از افراد گروه کنترل سابقه خانوادگی این بیماری را نداشتند و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود. همان‌طور که انتظار می‌رفت، تمامی افراد گروه کنترل سابقه بارداری داشتند، در حالی که هیچ یک از بیماران تالاسمی سابقه بارداری نداشتند و این اختلاف از نظر

جمع‌آوری و به آزمایشگاه تحقیقاتی ایمونولوژی منتقل شد. نمونه‌ها با دور ۲۵۰۰ rpm به مدت ۷ دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم جدا گردید. سپس سرم‌ها تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

سنجش اتوآنتی‌بادی‌ها

سطح اتوآنتی‌بادی‌های Anti-cardiolipin، Anti-phospholipid، ANA، anti-dsDNA، anti-MPO (anti-myeloperoxidase)، anti-(anti-PR3)، anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) و proteinase-3 استفاده از روش الایزای غیرمستقیم (ELISA-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) و مطابق دستورالعمل کیت‌های تجاری اندازه‌گیری شد. برای سنجش ANA (سری ساخت ۹۶-۶۲۲۴، محدوده نرمال: ۰/۹ <)، anti-dsDNA (سری ساخت ۹۶-۶۳۲۴، محدوده نرمال: ۱۰۰ <) و anti-TPO (سری ساخت ۹۶-۵۴۲۴، محدوده نرمال: ۴۰ <) از کیت‌های شرکت ایده آل تشخیص آتیه (ایران) و برای سنجش Anti-Cardiolipin (سری ساخت ۱۳-۲۵۰۰۰، محدوده نرمال: ۱۲ <)، Anti-Phospholipid (سری ساخت ۸-۲۴۰۶۷۰۸، محدوده نرمال: ۱۲ <)، anti-MPO (سری ساخت ۲۳-۲۴۱۱۹۲۳، محدوده نرمال: ۱۲ <) و anti-PR3 (سری ساخت ۱۵-۲۶۱۴۷۱۵، محدوده نرمال: ۱۲ <) از کیت‌های شرکت Orgentec Diagnostika (آلمان) استفاده شد. در این روش، ۱۰۰ میکرولیتر از نمونه‌های سرم، کالیبراتورها و کنترل‌ها به چاهک‌های پوشش داده شده با آنتی‌ژن اختصاصی اضافه شد. پس از انکوباسیون ۶۰ دقیقه‌ای در دمای اتاق، چاهک‌ها شستشو داده شدند و کوئزوگه آنزیمی (HRP-conjugated anti-human IgG) افزوده شد. پس از انکوباسیون مجدد و شستشو، سوبسترا اضافه شد و واکنش رنگی ایجاد گردید. در نهایت، واکنش با محلول متوقف‌کننده پایان یافت و جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر (با طول موج مرجع ۶۲۰-۶۳۰ نانومتر) اندازه‌گیری شد. غلظت اتوآنتی‌بادی‌ها بر اساس منحنی استاندارد و روش point-to-point محاسبه گردید.

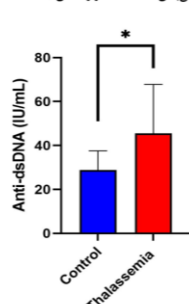
آماري معنی دار بود. با این وجود، سابقه سقط جنین در هیچ یک از افراد دو گروه گزارش نشد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران و گروه کنترل

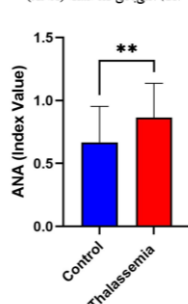
ویژگی‌ها	گروه کنترل (نفر ۳۰)	بنا تالاسمی ماژور (نفر ۳۰)	سطح معنی داری
سن (سال)	۳۷/۳ ± ۷/۳۰	۳۷/۷ ± ۵/۴۱	۰/۸۴۱
شاخص توده بدنی (BMI)	۲۲/۶ ± ۳/۰۴	۲۲/۴ ± ۲/۸۰	۰/۷۸۲
سابقه خانوادگی تالاسمی			
بله	(۰)۰	(۳۳۳)۷	۰/۰۱
خیر	(۱۰۰)۳۰	(۷۶/۶۷)۲۳	
سابقه بارداری			
بله	(۱۰۰)۳۰	(۰)۰	<۰/۰۰۱
خیر	(۰)۰	(۱۰۰)۳۰	
سابقه سقط			
بله	(۰)۰	(۰)۰	۰/۹۹۹
خیر	(۱۰۰)۳۰	(۱۰۰)۳۰	

بیماران مبتلا به بنا تالاسمی ماژور به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود ($P < 0.01$). همچنین پراکندگی داده‌ها در گروه بیماران نشان دهنده افزایش قابل توجه این شاخص در مقایسه با افراد سالم بود (تصویر شماره ۲).

ب) آنتی‌بادی ضد DNA رشته‌ای (Anti-dsDNA)

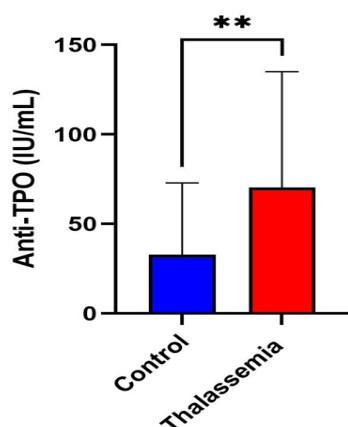


الف) آنتی‌بادی ضد هسته (ANA)



تصویر شماره ۱: الف) مقایسه سطح سرمی ANA بین بیماران مبتلا به بنا تالاسمی ماژور و افراد سالم ($P < 0.01$)، ب) مقایسه سطح سرمی Anti-dsDNA بین دو گروه مطالعه ($P < 0.05$). داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شده‌اند.

آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز (Anti-TPO)



تصویر شماره ۲: مقایسه سطح سرمی Anti-TPO بین بیماران مبتلا به بنا تالاسمی ماژور و افراد سالم ($P < 0.01$). داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شده‌اند.

مقایسه سطح آنتی‌بادی‌های Anti-Cardiolipin و Anti-Phospholipid در بیماران مبتلا به بنا تالاسمی ماژور و افراد سالم

بررسی سطح آنتی‌بادی Anti-cardiolipin نشان داد که اگر چه میانگین این شاخص در بیماران مبتلا به

داده‌های کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (Mean $\pm$ SD) و داده‌های کیفی به صورت تعداد (درصد) [n (درصد)] گزارش شده‌اند. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه، بر اساس توزیع داده‌ها، از آزمون t مستقل و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. مقادیر P کم‌تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شدند.

مقایسه سطح سرمی ANA و Anti-dsDNA در بیماران مبتلا به بنا تالاسمی ماژور

مقایسه بین دو گروه نشان داد که میانگین سطح آنتی‌بادی ضد هسته (ANA) در بیماران مبتلا به بنا تالاسمی ماژور به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل سالم بود ($P < 0.01$). در مورد آنتی‌بادی ضد DNA دو رشته‌ای (Anti-dsDNA) نیز سطح این مارکر در بیماران نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافته بود ($P < 0.05$)، اگر چه شدت این اختلاف کم‌تر از ANA بود (تصویر شماره ۱).

مقایسه سطح سرمی آنتی‌بادی Anti-TPO در بیماران مبتلا به بنا تالاسمی ماژور

بر اساس نتایج به دست آمده، میانگین سطح آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز (Anti-TPO) در

بررسی فراوانی مثبت بودن اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و افراد سالم

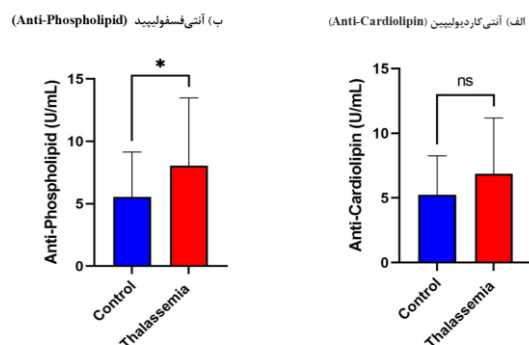
بر اساس نتایج ارائه شده در جدول شماره ۲، بررسی فراوانی مثبت بودن اتوآنتی‌بادی‌ها نشان داد که در اغلب مارکرهای مورد مطالعه، درصد موارد مثبت در گروه بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور بیش‌تر از گروه کنترل سالم بوده است. به‌طوری‌که برای Anti-TPO و ANA، میزان مثبت بودن در بیماران به ترتیب ۳۰ و ۲۳٫۳ درصد گزارش شد، در حالی‌که این مقادیر در گروه کنترل ۱۰ درصد بود. در مورد Anti-dsDNA، Anti-phospholipid و Anti-cardiolipin نیز الگوی مشابهی مشاهده شد و درصد مثبت بودن در بیماران تالاسمی بالاتر از افراد سالم بود. همچنین برای Anti-MPO و Anti-PR ۳، موارد مثبت تنها در گروه بیماران مشاهده شد و در گروه کنترل هیچ موردی گزارش نشد. با وجود این تفاوت‌ها در فراوانی، نتایج تحلیل آماری نشان داد که هیچ‌یک از اختلافات مشاهده شده بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نیستند ($P < 0.05$).

جدول شماره ۲: مقایسه فراوانی مثبت بودن اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و افراد سالم، داده‌ها به‌صورت تعداد (درصد) گزارش شده‌اند ($P < 0.05$).

گروه کنترل (نفر ۳۰) تعداد (درصد)	بتا تالاسمی ماژور (نفر ۳۰) تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری
مثبت (۱۰) ۳۰	مثبت (۳) ۹	۰/۱۰۴
منفی (۹۰) ۲۷	منفی (۷) ۲۱	
مثبت (۱۰) ۳	مثبت (۲۳/۳۳) ۷	۰/۲۹۹
منفی (۹۰) ۲۷	منفی (۶/۶۷) ۲	
مثبت (۱۰) ۳۰	مثبت (۹۳/۳۳) ۲۸	۰/۴۹۱
منفی (۹۰) ۲۷	منفی (۲۰) ۶	۰/۱۰۲
مثبت (۳۳/۳۳) ۱	مثبت (۸۰) ۲۴	
منفی (۹۶/۶۷) ۲۹	منفی (۱۶/۶۷) ۵	۰/۱۹۴
مثبت (۹۶/۶۷) ۲۹	مثبت (۸۳/۳۳) ۲۵	
منفی (۱۰) ۳۰	منفی (۳/۳۳) ۱	> ۰/۹۹۹
مثبت (۱۰) ۳۰	مثبت (۹۶/۶۷) ۲۹	
منفی (۱۰) ۳۰	منفی (۳/۳۳) ۱	> ۰/۹۹۹

داده‌های کیفی به‌صورت تعداد (درصد) [n] (درصد) گزارش شده‌اند. برای مقایسه متغیرهای کیفی

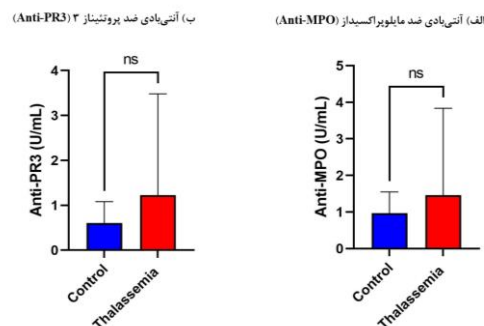
بتا تالاسمی ماژور بالاتر از گروه کنترل بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P < 0.05$). در مقابل، سطح آنتی‌بادی Anti-phospholipid در بیماران به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$) (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۳: (الف) مقایسه Anti-cardiolipin بین دو گروه ($P < 0.05$), (ب) مقایسه Anti-phospholipid بین دو گروه ($P < 0.05$). داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شده‌اند.

مقایسه سطح سرمی آنتی‌بادی‌های Anti-MPO و Anti-PR3 در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و افراد سالم

سطح سرمی آنتی‌بادی ضد مایلوپراکسیداز (Anti-MPO) و ضد پروتئیناز ۳ (Anti-PR ۳) بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد ($P < 0.05$). مقادیر این دو شاخص در بیماران و افراد سالم در محدوده مشابهی قرار داشتند (تصویر شماره ۴).



تصویر شماره ۴: (الف) مقایسه سطح سرمی Anti-MPO، (ب) Anti-PR3 بین دو گروه مورد مطالعه ($P < 0.05$).

از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. مقادیر P کم تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شدند.

بحث

در مطالعه حاضر، سطح برخی اتوآنتی بادی ها شامل ANA، anti-TPO، anti-dsDNA و anti-phospholipid در زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش داشت، در حالی که سطح anti-PR، anti-MPO، Cardiolipin و anti-PR تفاوت معنی داری نشان نداد. با این حال، هنگامی که اتوآنتی بادی ها بر اساس Cut-off اختصاصی هر کیت به موارد مثبت و منفی طبقه بندی شدند، تفاوت فراوانی موارد مثبت بین دو گروه برای هیچ یک از اتوآنتی بادی ها از نظر آماری معنی دار نبود. بنابراین، یافته های مطالعه باید با توجه به تفاوت میان سطح کمی اتوآنتی بادی ها و فراوانی موارد مثبت تفسیر شوند.

بتا تالاسمی ماژور یک اختلال خونی ارثی شدید با الگوی وراثت اتوزومال مغلوب است که در اثر جهش در ژن بتا-گلوبین ایجاد می شود و منجر به کم خونی همولیتیک مزمن می گردد. این بیماران برای بقا نیازمند تزریق خون منظم از دوران کودکی هستند. دو عامل اصلی، تحریک آنتی ژنیک مزمن ناشی از تزریق مکرر خون بیگانه و استرس اکسیداتیو ناشی از اضافه بار آهن ثانویه به تزریق مکرر خون، در ایجاد اختلالات ایمنی در این بیماران نقش دارند. این عوامل زمینه ساز فعال سازی پاسخ های خودایمنی و تولید انواع اتوآنتی بادی ها در این بیماران می شوند (۱۷). از سوی دیگر، سقط مکرر یکی از عوارض شایع بارداری است که حدود ۲ تا ۵ درصد از زوج های در تلاش برای باروری را تحت تأثیر قرار می دهد (۱۸). آنتی بادی های ضد فسفولیپید به عنوان عامل اصلی یک اختلال خودایمنی قابل درمان به نام سندرم آنتی فسفولیپید (APS) شناخته شده اند که سهم قابل توجهی در بروز سقط مکرر دارد. همچنین anti-TPO و ANA در

مطالعات متعدد با افزایش خطر سقط مکرر مرتبط دانسته شده اند (۱۴، ۱۹، ۲۰). با توجه به افزایش جمعیت زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که به سنین باروری رسیده اند و گزارش وجود اتوآنتی بادی ها در این بیماران، ارزیابی این نشانگرهای خودایمنی در این گروه می تواند از نظر شناسایی زود هنگام تغییرات ایمنی و برنامه ریزی برای ارزیابی های پیش از بارداری اهمیت داشته باشد. با این حال، از آنجا که مطالعه حاضر پیامدهای بارداری را ارزیابی نکرده است، نمی توان بر اساس یافته های آن درباره افزایش خطر سقط مکرر در این بیماران نتیجه گیری کرد.

یافته اول این مطالعه نشان داد که میانگین سطح ANA در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل سالم است ($P < 0/01$). این یافته با نتایج مطالعات پیشین همسو می باشد. در مطالعه ای بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور، شیوع ANA مثبت را ۱۳/۳ درصد گزارش کرده است، در حالی که هیچ یک از افراد گروه کنترل سالم ANA مثبت نداشتند. مکانیسم افزایش ANA در بیماران تالاسمی را می توان به تحریک مزمن سیستم ایمنی نسبت داد. تزریق مکرر خون بیماران را در معرض آنتی ژن های بیگانه قرار می دهد که می تواند منجر به فعال سازی سلول های B خودواکنش گر و تولید اتوآنتی بادی ها از جمله ANA گردد (۵). با این حال، در مطالعه حاضر، اگر چه میانگین سطح ANA در گروه بتا تالاسمی ماژور بالاتر بود، فراوانی ANA مثبت بر اساس Cut-off اختصاصی کیت بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت. بنابراین، افزایش سطح کمی ANA را نباید به عنوان شواهدی قطعی از افزایش شیوع ANA مثبت در این بیماران تفسیر کرد. از نظر ارتباط با سقط مکرر، متآنالیز ای بر روی ۲۱ مطالعه شامل ۵۰۳۸ شرکت کننده نشان داد که میزان مثبت بودن ANA در گروه سقط مکرر ۲۲/۰ درصد در مقایسه با ۸/۳ درصد در گروه کنترل بود و ANA به عنوان یک عامل خطر

مستقل برای سقط مکرر شناخته می‌شود (۱۵). با توجه به این شواهد، بررسی ANA در زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور می‌تواند در مطالعات آینده و در چارچوب ارزیابی پیش از بارداری مورد توجه قرار گیرد؛ با این حال، یافته‌های مطالعه حاضر به دلیل عدم وجود سابقه سقط در شرکت‌کنندگان و عدم ارزیابی پیامدهای بارداری، ارتباط مستقیمی بین ANA و سقط مکرر در این بیماران نشان نمی‌دهد.

بررسی Anti-dsDNA نیز افزایش معنی‌داری در سطح این آنتی‌بادی در بیماران تالاسمی در مقایسه با افراد سالم نشان داد ($P < 0/05$). با وجود این تفاوت در سطح کمی، فراوانی anti-dsDNA مثبت بر اساس Cut-off بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت؛ به‌طوری که تنها ۲ بیمار (۶/۶۷ درصد) در گروه بتا تالاسمی و هیچ یک از افراد گروه کنترل مثبت بودند ($P = 0/491$). بنابراین، افزایش سطح anti-dsDNA باید با احتیاط تفسیر شود و نمی‌توان آن را معادل افزایش شیوع anti-dsDNA مثبت دانست. وجود anti-dsDNA در بیماران تالاسمی را می‌توان به استرس اکسیداتیو ناشی از اضافه‌بار آهن نسبت داد (۲۱). اضافه‌بار آهن منجر به افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود که ضمن ایجاد آسیب اکسیداتیو به DNA، ممکن است تولید آنتی‌بادی علیه DNA را تحریک کند. افزایش ROS همچنین به تخریب ساختار DNA و نمایان شدن اپی‌توپ‌های جدیدی منجر می‌شود که سیستم ایمنی علیه آن‌ها پاسخ می‌دهد (۶). با این حال، این توضیح مکانیسمی در مطالعه حاضر مستقیماً مورد بررسی قرار نگرفته است و بنابراین باید به‌عنوان یک مکانیسم احتمالی در نظر گرفته شود. در زمینه سقط مکرر، وجود anti-dsDNA مثبت در سه ماهه دوم بارداری با افزایش میزان سقط و زایمان زودرس همراه است و اندازه‌گیری سطح anti-dsDNA در طول بارداری بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک می‌تواند در پیش‌بینی عوارض بارداری مفید باشد (۱۶). با توجه به این که

مطالعه حاضر در زنان فاقد سابقه سقط و خارج از دوره بارداری انجام شده است، یافته حاضر تنها می‌تواند ضرورت بررسی بیش‌تر anti-dsDNA در مطالعات پیش از بارداری و آینده‌نگر را مطرح کند و نمی‌تواند افزایش خطر سقط مکرر را در زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور اثبات کند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین سطح Anti-TPO در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور به‌طور قابل توجهی بیش‌تر از افراد سالم بود ($P < 0/01$). در بررسی فراوانی موارد مثبت، ۳۰ درصد از بیماران تالاسمی anti-TPO مثبت بودند، در حالی که این میزان در گروه کنترل ۱۰ درصد بود؛ با این حال، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/104$). بنابراین، افزایش مشاهده شده در سطح کمی anti-TPO لزوماً به معنای افزایش معنی‌دار فراوانی افراد anti-TPO مثبت نیست. مطالعات پیشین نیز شیوع بالای اختلالات تیروئیدی را در بیماران تالاسمی گزارش کرده‌اند (۷). از نظر ارتباط با سقط مکرر زنان با anti-TPO و/یا anti-TG مثبت در مقایسه با زنان با آنتی‌بادی منفی، خطر بالاتری برای سقط مکرر دارند (۱۴). با توجه به این شواهد، بررسی عملکرد تیروئید و anti-TPO در ارزیابی پیش از بارداری زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور می‌تواند مورد توجه قرار گیرد؛ با این حال، مطالعه حاضر هیچ ارتباط مستقیمی میان anti-TPO و سقط مکرر را بررسی یا اثبات نکرده است.

یافته جالب توجه این مطالعه تفاوت رفتار دو آنتی‌بادی مرتبط با فسفولیپیدها بود. در حالی که سطح Anti-Cardiolipin در بیماران تالاسمی نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). سطح Anti-Phospholipid در بیماران تالاسمی به‌طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود ($P < 0/05$). با این حال، در تحلیل بر اساس Cut-off، فراوانی Anti-Phospholipid مثبت در گروه بتا تالاسمی ۲۰ درصد و در گروه کنترل ۳/۳۳ درصد بود،

اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($P = 0/102$). برای Anti-Cardiolipin نیز فراوانی موارد مثبت در گروه بتا تالاسمی $16/67$ درصد و در گروه کنترل $3/33$ درصد بود که این اختلاف نیز معنی دار نبود ($P = 0/194$). بنابراین، تفاوت‌های مشاهده شده در سطح کمی این آنتی‌بادی‌ها باید با احتیاط تفسیر شوند. از آن‌جا که «آنتی فسفولیپید» یک اصطلاح کلی است و می‌تواند طیف متنوعی از آنتی‌بادی‌های مرتبط با فسفولیپیدها و پروتئین‌های متصل شونده به فسفولیپید را شامل شود، تفاوت مشاهده شده میان Anti-Phospholipid و Anti-Cardiolipin می‌تواند ناشی از تفاوت در اختصاصیت آنتی‌ژن مورد سنجش و ویژگی‌های آزمون مورد استفاده باشد (۲۲). با این حال، برای تعیین مکانیسم دقیق این تفاوت، مطالعات بیش‌تری مورد نیاز است.

نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی Anti-MPO و Anti-PR در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور تفاوت معنی داری با گروه کنترل سالم ندارد ($P > 0/05$). همچنین، در تحلیل بر اساس Cut-off، تنها یک مورد مثبت برای هر یک از Anti-MPO و Anti-PR در گروه بیماران مشاهده شد، در حالی که هیچ مورد مثبتی در گروه کنترل وجود نداشت؛ این اختلاف‌ها نیز از نظر آماری معنی دار نبودند ($P > 0/999$). این یافته می‌تواند نشان دهد که افزایش اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران بتا تالاسمی ممکن است برای همه اختصاصیت‌های اتوآنتی‌بادی یکسان نباشد. با این حال، با توجه به تعداد بسیار کم موارد مثبت و حجم نمونه محدود، نمی‌توان بر اساس این یافته درباره الگوی اختصاصی فعال‌سازی خودایمنی نتیجه‌گیری قطعی کرد. بررسی فراوانی مثبت بودن اتوآنتی‌بادی‌ها نشان داد که در اغلب مارکرهای مورد مطالعه، درصد موارد مثبت در گروه بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور بیش‌تر از گروه کنترل سالم بوده است. برای anti-TPO و ANA، میزان مثبت بودن در بیماران به ترتیب 30 درصد و $23/3$ درصد گزارش شد، در حالی که این مقادیر در گروه

کنترل 10 درصد بود. برای anti-MPO و anti-PR، موارد مثبت تنها در گروه بیماران مشاهده شد و در گروه کنترل هیچ موردی گزارش نشد. با وجود این اختلافات عددی در فراوانی موارد مثبت، تحلیل آماری نشان داد که هیچ‌یک از تفاوت‌های مشاهده شده بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبودند (همه $P > 0/05$). بنابراین، این اختلافات عددی نباید به‌عنوان شواهد قطعی از افزایش شیوع اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی تفسیر شوند. این فقدان معنی داری آماری می‌تواند تا حدی با حجم نمونه محدود مطالعه مرتبط باشد؛ با 30 بیمار در هر گروه، توان آماری برای شناسایی تفاوت‌های کوچک در فراوانی موارد مثبت محدود است. از سوی دیگر، عدم معنی داری آماری به‌تنهایی اثبات‌کننده نبود تفاوت واقعی بین دو گروه نیست. مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر می‌توانند قدرت بیش‌تری برای بررسی این تفاوت‌ها فراهم کنند. در مجموع، یافته‌های مطالعه حاضر نشان دهنده افزایش سطح کمی برخی اتوآنتی‌بادی‌ها، شامل ANA، anti-dsDNA، anti-TPO و anti-phospholipid، در زنان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در مقایسه با افراد سالم بود. با این حال، هنگامی که نتایج بر اساس Cut-off به موارد مثبت و منفی طبقه‌بندی شدند، تفاوت فراوانی موارد مثبت برای هیچ‌یک از اتوآنتی‌بادی‌ها از نظر آماری معنی دار نبود. این تفاوت میان یافته‌های کمی و طبقه‌بندی شده نشان می‌دهد که تفسیر نتایج باید با در نظر گرفتن هر دو رویکرد و با احتیاط انجام شود. یافته‌های مطالعه حاضر ممکن است با تحریک آنتی‌ژنیک مزمن ناشی از تزریق مکرر خون و استرس اکسیداتیو ناشی از اضافه‌بار آهن مرتبط باشند. با این حال، این مکانیسم‌ها به‌طور مستقیم ارزیابی نشده‌اند و بنابراین نمی‌توان رابطه علی میان این عوامل و افزایش اتوآنتی‌بادی‌ها را اثبات کرد. از آنجا که مطالعه حاضر بر روی زنان بدون سابقه سقط انجام شده و پیامدهای واقعی بارداری را ارزیابی نکرده است، هر گونه تفسیر

نوسانات زمانی را نشان نمی‌دهد، و عدم ارزیابی پیامدهای واقعی بارداری، مواجهه بود. بنابراین، تفسیر یافته‌ها باید با احتیاط انجام شود. انجام مطالعات کوهورت آینده‌نگر با نمونه‌های بزرگ‌تر و پیگیری بالینی برای تأیید اهمیت این یافته‌ها ضروری است.

سپاسگزاری

به این وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به دلیل تصویب اعتبار پژوهشی لازم برای این طرح، تقدیر و تشکر می‌گردد (کد طرح: ۲۲۶۳۲ سامانه پژوهشیار).

References

- 1- Origa R. β -Thalassemia. Genetics in Medicine 2017;19(6):609-619.
- 2- Gharehdaghi z, Rostami S. Hematological and Biochemical Parameters of β -Thalassemia Major Patients in Bushehr City: A Comparative Analysis. Int J Med Lab 2023;10(1):57-66.
- 3- Pourfathollah AA, Hadipour Dehshal M. Thalassaemia in Iran: Thalassaemia prevention and blood adequacy for thalassaemia treatment. ISBT Science Series 2018;14(1):114-118.
- 4- Al-Allawi N, Al-Mousawi MM, Al Allawi S, Ibrahim KJ. Alloimmunization in β -Thalassemia and Sickle Cell Disease in Middle Eastern Countries: A Systemic Review. Hemoglobin 2025;49(2):126-140 PMID: 40069098.
- 5- Hussein TA. Evaluate the Presence of Auto-Antibodies in Subjects with B-Thalassemia Major for Early Intervention to Decrease Morbidity and Mortality. Central Asian Journal of Medical and Natural Science 2023;4(1):386-394.
- 6- Pradhan V, Badakere S, Ghosh K. Antihistone and other autoantibodies in beta-thalassemia major patients receiving iron chelators. Acta Haematol 2003;109(1):35-39 PMID: 12486321.
- 7- Mariotti S, Pigliaru F, Cocco MC, Spiga A, Vaquer S, Lai ME. β -thalassemia and thyroid failure: is there a role for thyroid autoimmunity? Pediatr Endocrinol Rev 2011;8 Suppl 2:307-309 PMID: 21705983.
- 8- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65(1):1-11 PMID: 23045170.
- 9- Cui Z, Zhao MH, Segelmark M, Hellmark T. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3, and the glomerular basement membrane are present in normal individuals. Kidney Int 2010;78(6):590-597 PMID: 20592714.
- 10- Bosire A, Kosgei R, Gathara D, Madadi M, Osoti A. Burden, causes, and treatment

- approaches of recurrent pregnancy loss: a scoping review. *Pan Afr Med J* 2025;52:109 PMID: 41624697.
- 11- Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med* 2011;29(6):522-539 PMID: 22161465.
 - 12- Chighizola CB, Andreoli L, de Jesus GR, Banzato A, Pons-Estel GJ, Erkan D. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus* 2015;24(9):980-984 PMID: 25697769.
 - 13- Tanimura K, Saito S, Tsuda S, Ono Y, Ota H, Wada S, et al. Anti- β 2-glycoprotein I/HLA-DR Antibody and Adverse Obstetric Outcomes. *Int J Mol Sci* 2023;24(13):10958 PMID: 37446134.
 - 14- Song H, Cui T, Shi S, Xiao H, Wei A. Effect of anti-thyroid antibodies on recurrent miscarriage: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2024;50(7):1095-1105 PMID: 38615687.
 - 15- Chen S, Yang G, Wu P, Sun Y, Dai F, He Y, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(4):534-543. PMID: 32442739.
 - 16- Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2011;38(6):1012-1016 PMID: 21406496.
 - 17- Bazi A, Shahramian I, Yaghoobi H, Naderi M, Azizi H. The Role of Immune System in Thalassemia Major: A Narrative Review. *J Pediatr Rev* 2018;6(2):29-36.
 - 18- Alibakhshi R, Nejati P, Hamani S, Mir-Ahadi N, Jalilian N. Cytogenetic Analysis of 570 Couples with Recurrent Pregnancy Loss: Reporting 11 Years of Experience. *J Hum Reprod Sci* 2020;13(3):216-220. PMID: 33311908.
 - 19- Santos TDS, Ieque AL, De Carvalho HC, Sell AM, Lonardon MVC, Demarchi IG, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol* 2017;123:78-87 PMID: 28985591.
 - 20- Ticconi C, Inversetti A, Logruosso E, Ghio M, Casadei L, Selmi C, et al. Antinuclear antibodies positivity in women in reproductive age: From infertility to adverse obstetrical outcomes - A meta-analysis. *J Reprod Immunol* 2023;155:103794 PMID: 36621091.
 - 21- Aleem A, Shakoor Z, Alsaleh K, Algahtani F, Iqbal Z, Al-Momen A. Immunological evaluation of β -thalassemia major patients receiving oral iron chelator deferasirox. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;24(7):467-471 PMID: 25052967.
 - 22- Chinsuwan J, Klaihmon P, Kadegasem P, Chuansumrit A, Soisamrong A, Pattanapanyasat K, et al. High Prevalence of Antiphospholipid Antibodies in Children with Non-Transfusion Dependent Thalassemia and Possible Correlations with Microparticles. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020;12(1):e2020071 PMID: 33194145.