

# بررسی آلوایمونیزاسیون در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور شهرستان

Zahedan در سال ۱۳۸۰

پیمان عشقی \*(M.D.)  
مجید میرمحمودی \*\*\*(M.D.)

## چکیده

سابقه و هدف: افزایش نیاز به خون یکی از مشکلات عمدۀ بیماران تالاسمیک می‌باشد. یکی از دلایل مهم آن آلوایمونیزاسیون است که نتیجه واکنش سیستم ایمنی به آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشد. براساس برخی مطالعات، شیوع آلوایمونیزاسیون در بیماران تالاسمیک ۵ تا ۲۱ درصد می‌باشد. آلوایمونیزاسیون موجب کاهش عمر گلبول‌های قرمز می‌شود. لذا نیاز به تزریق خون را افزایش می‌دهد. هدف این مطالعه، بررسی فراوانی آلوایمونیزاسیون، تعیین نوع آنتی‌ژن مسبب و بر این اساس افزایش طول عمر گلبول‌های قرمز با تزریق خون‌های متجانس و برنامه‌ریزی درمان‌های دارویی مناسب در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور زاهدان می‌باشد. ضمناً اهداف فرعی این طرح، بررسی ارتباط آن با اندازه کبد و طحال، جنس، سن، گروه‌های خونی و میانگین هموگلوبین سالانه بیماران مبتلا به تالاسمی مازور می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۶۳ بیمار مبتلا به تالاسمی مازور نیازمند به حجم‌های بالای خون ( $>240$  cc/kg/yr) بدون در نظر گرفتن سن، جنس، دریافت خون با یا بدون فیلتر، از نظر آلوایمونیزاسیون به روش‌های محیط سرم فیزیولوژیک، محیط آلبومین ۲۲ درصد و فاز آنتی‌هیومون گلوبولین با معرف اسکرین (o-cell) بررسی شدند. بررسی آلوایمونیزاسیون در تمامی بیماران مورد مطالعه ما منفی بود. باهمانگی سازمان انتقال خون استان، نمونه‌های سرمی ۹۶ بیمار جهت بررسی بیشتر به سازمان انتقال خون رفانس تهران ارسال گردید و آزمایش panel بر روی آن‌ها انجام گردید که نتایج حاصله آن مرکز نیز منفی بود.

یافته‌ها: علی‌رغم دقت به عمل آمده و تکرار آزمایش‌ها، هیچ موردی از آلوایمونیزاسیون دیده نشد.

استنتاج: برخلاف مطالعات قبلی که شیوع آلوایمونیزاسیون را در بیماران مبتلا به تالاسمی، ۵ تا ۲۱ درصد گزارش کرده بودند، ما در این بررسی به چنین نتایجی نرسیدیم که با توجه به دوبار انجام آزمایش در مرکز انتقال خون به روش استاندارد و متفاوت بودن احتمال اشتباہ آزمایشگاهی، در توجیه این نتیجه، موارد زیر می‌توانند مطرح باشد: تشابه آنتی‌ژنی بین جمعیت دهنده و گیرنده خون در جمیعت بسته استان سیستان و بلوچستان، تفاوت توانایی پاسخ به آلوآنتی‌ژن‌ها که توسط ژن‌های ایمنی تنظیم می‌شوند به واسطه احتمال سیستم خاص HLA در این منطقه، مقاومت سیستم ایمنی به دلیل شروع تزریق خون در سن زیر یک‌سالگی در ۹۳/۲۵ درصد بیماران و احتمال وجود آنتی‌ژن‌های فرعی گروه‌های خونی که ایمونوژنیته پایینی دارند.

**واژه‌های کلیدی :** آنتی‌ژن‌ها، گلبول‌های قرمز، تالاسمی

زندهان: خ آزادی- بیمارستان حضرت علی اصغر

\* فوق تخصص همایولوژی اطفال- استادیار دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

\*\* دستیار تخصصی اطفال

\*\*\* دستیار تخصصی علوم پزشکی زاهدان

تاریخ دریافت:

۱۳۸۱/۱۲/۲۰

تاریخ تصویب:

۸۲/۲/۲۹

## مقدمه

متعددی دارد و یکی از دلایل مهم آن آلوایمونیزاسیون می‌باشد<sup>(۱،۱۶)</sup>.

با ایجاد آلوایمونیزاسیون، عمر گلوبول‌های قرمز کاهش و نیاز به خون افزایش می‌باید. با شناسایی نوع آلوایمونیزاسیون و تزریق خون‌های سازگار از تخریب زودهنگام گلوبول‌های قرمز ممانعت به عمل آمده، و از افزایش نیاز به خون و عوارض ناشی از تزریقات مکرر خون جلوگیری می‌شود<sup>(۱،۱۸)</sup>.

شیوع بالای از دلایل نیاز به خون در بیماران مبتلا به تالاسمی مژور بیمارستان علی‌اصغر زاهدان (۳۶ درصد) لزوم مطالعه‌ای جهت یافتن فراوانی آلوایمونیزاسیون را در این بیماران روشن می‌سازد.

هدف این مطالعه، بررسی فراوانی آلوایمونیزاسیون، تعیین نوع آنتی‌ژن مسبب، افزایش طول عمر گلوبول‌های قرمز با تزریق خون‌های متجانس و ارتباط آن با اندازه کبد، طحال، جنس، سن، گروه‌های خونی و میانیگین هموگلوبین سالانه بیماران مبتلا به تالاسمی مژور بود.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی است و با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده‌های بیماران، پرسشنامه (ضمیمه ۱)، مصاحبه حضوری و معاینه بالینی بیماران از مهرماه ۱۳۸۰ در بیمارستان حضرت علی‌اصغر زاهدان انجام گرفت. در این مطالعه کلیه بیمارانی که نیازمند تزریقات مکرر خون با حجم بیشتر از ۲۴۰cc/kg در سال بودند، از نظر آلوایمونیزاسیون گروه‌های خونی بدون در نظر گرفتن سن، جنس، دریافت خون با یا بدون فیلتر مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه با همکاری سازمان انتقال خون رفرانس زاهدان، پس از حذف بیماران مبتلا به هپاتیت (C,B) به علت خطرات عفونی برای پرسنل آزمایشگاهی انجام گرفت.

آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین‌هایی هستند که به آنتی‌ژن‌های بیگانه واکنش نشان می‌دهند. آلوایمونیزاسیون که نتیجه واکنش سیستم ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشد، پس از مواجهه قبلی با اجزای خونی ایجاد می‌گردد<sup>(۱،۴)</sup> و سطح این آنتی‌بادی‌ها پس از روز دوم به حد اکثر میزان خود می‌رسد<sup>(۲)</sup>.

به طور تخمینی شیوع آلوایمونیزاسیون گلوبول‌های قرمز به ازای هر واحد تزریق خون، ۱ تا ۱/۶ درصد می‌باشد<sup>(۳،۵)</sup>. این شیوع در بیماران پلی‌ترانسفوزیون (تالاسمی، لوسمی، و...) به ۵ تا ۲۱ درصد می‌رسد<sup>(۵ تا ۱۳)</sup>.

آنتی‌بادی‌های ایمنی، پس از تماس با آنتی‌ژن‌های بیگانه گلوبول قرمز (متاکاب ترانسفوزیون، حاملگی و....) به طور تیپیک IgG هستند. پاسخ ایمنی اولیه به آنتی‌ژن بیگانه، آهسته و از نوع IgM است که در پاسخ ثانویه ضمن افزایش سرعت پاسخ‌دهی، تبدیل به IgG می‌شود و قسمت عمده آنتی‌بادی‌ها را این نوع ایمونوگلوبولین تشکیل می‌دهد<sup>(۱،۳،۱۴)</sup>. آنتی‌بادی‌های ایمنی IgG (به غیر از Anti B, Anti A) عمدتاً قادر به اگلوتیناسیون مستقیم گلوبول‌های قرمز نیستند و شناسایی آنها نیازمند آزمایش با آنتی‌هیومون گلوبولین (کومبس) یا اضافه کردن مواد تقویت‌کننده واکنش (آنزیم، آلبومین و....) می‌باشد<sup>(۱۵)</sup>. برای آنتی‌بادی‌های ایمنی نوع IgA به علت غلظت پایین سرمی و شیوع بسیار کم آن، اهمیت بالینی چندانی قائل نیستند<sup>(۳،۱۵)</sup>.

تالاسمی، کم خونی همولیتیک شدیداً پیشرونده با توارث ناهمگون و شدت‌های مختلف می‌باشد<sup>(۱۶،۱۷)</sup>. این بیماران از ۶ ماهه دوم زندگی، علامت‌دار می‌شوند. یکی از روش‌های درمان در این بیماران، تزریقات مکرر خون می‌باشد. از دلایل نیاز به خون یکی از مشکلات عمدی بیماران مبتلا به تالاسمی مژور می‌باشد که دلایل

گزارش می شد. در صورت مثبت بودن آزمایش و کافی بودن سرم، در همان روز توسط پانل های معرف حاوی ۱۰ نوع گلوبول قرمز، تعیین می گردید. خواندن نتایج و درجه بندی واکنش به صورت زیر یادداشت می شد:

- ۰: منفی، سوسپانسیون صاف و یکنواخت، بدون تجمع گلوبولی (آگلوتیناسیون) H: همولیز.
- + ۴: آگلوتیناسیون کامل همه سلول های لوله به صورت یک تکه.
- + ۳: آگلوتیناسیون به صورت تکه های سلولی بزرگ.
- + ۲: آگلوتیناسیون به صورت تکه های سلولی ریز با زمینه کدر.
- + ۱: آگلوتیناسیون به صورت تکه های سلولی ریز با زمینه شفاف.

جهت جلوگیری از خطاهای آزمایشگاهی، احتیاطات ذیل به عمل آمده است:

به درجه حرارت و PH محیط توجه شد (درجه حرارت اپتیمم  $37^{\circ}\text{C}$  و PH اپتیمم  $6/5$  تا  $7/5$ ). چند قطره از محلول نرمال سالین به لوله آزمایش، جهت جلوگیری از آگلوتیناسیون مثبت کاذب (پدیده رولو) افزوده شد. محیط آزمایش جهت جلوگیری از واکنش آگلوتیناسیون منفی کاذب (پدیده بروزن) رقیق شد. در زمان سانتریفوژ دقت به عمل آمد (زمان بیشتر، موجب آگلوتیناسیون مثبت کاذب و زمان کمتر، به علت عدم مجاورت لازم، موجب جواب منفی کاذب می گردد). گلوبول های قرمز به میزان کافی شسته شد (حداقل سه نوبت؛ زیرا در تست کومبس، زیادی آنتی بادی ها باعث خنثی شدن آنتی هیومن گلوبولین می شود). گلوبول ها با نرمال سالین  $37^{\circ}\text{C}$  شسته شد. در کلیه مراحل توجه شد که نوک انگشت یا کف دست روی لوله گذاشته نشود. زیرا موجب بی اثر شدن معرف آنتی گلوبولین می شود.

روش کار براساس استانداردهای مرجع بانک خون انجام شد (۱۹، ۱۵، ۱۴، ۴، ۲۰).

از کلیه بیماران واجد شرایط، روز بعد از دریافت خون، نمونه خونی به حجم  $10\text{cc}$  جهت انجام کراس مچ و بقیه برای شناسایی آنتی بادی) در لوله های مربوطه گرفته شد.

جهت شناسایی آنتی بادی، سرم بیماران با معرف اسکرین (0-cell) در شرایط مناسب از نظر حرارت و PH به روش های ذکر شده زیر، مجاور و بررسی گردید: جهت تهیه سلول های معرف اسکرین گلوبول های قرمز، پنج نمونه تصادفی گروه خونی O مثبت با هم مخلوط شده بودند؛ به طوری که بیشترین آنتی ژن های مهم بالینی را دارا بودند. ابتدا یک حجم از سلول های معرف غربالگری ( $3$  تا  $5$  درصد) و دو حجم از سرم بیمار با هم مخلوط شد تا نسبت متوسط سرم به معرف،  $50$  به یک به دست آید. محیط سرم فیزیولوژیک در حرارت  $37^{\circ}\text{C}$  و  $(RT)$  و محیط آلبومین  $22$  درصد در حرارت  $37^{\circ}\text{C}$  و  $22^{\circ}\text{C}$  و فاز آنتی هیومن گلوبولین (کومبس) قرار داده شد.

سلول های محیط آلبومینی در پایان یک ساعت از محیط  $37^{\circ}\text{C}$  خارج شده و سانتریفوژ گردیدند ( $3000$  دور به مدت  $20$  ثانیه). با تکان دادن هر لوله در صورت وجود آگلوتیناسیون، شدت آن در ستون «آلبومن -  $37$  درجه» یادداشت می شد. بعد سه بار گلوبول های محیط آلبومین را با سرم فیزیولوژیک  $37$  درجه شسته و دو قطره آنتی گلوبولین وسیع الطیف به رسوب گلوبولی اضافه کرده، مجدداً سانتریفوژ می شد. با تکان دادن لوله ها، نتایج آگلوتیناسیون مانند آنچه قبل از بیان شد در ستون «کومبس - آلبومین» یادداشت می شد.

چنانچه در هیچ یک از فازهای آزمایش شده فعالیتی مشاهده نمی گردید، کار جست و جو خاتمه می یافتد و آزمایش جست و جوی آنتی بادی، منفی

جدول شماره ۱ : توزیع فراوانی سنی افراد مورد مطالعه بر حسب

جنس

سن (سال) تعداد(درصد)	جنس فراوانی تعداد(درصد)	مذکر	جمع	
			مؤنث	جنس
۲۲(۱۳/۵)	۹(۱۳)	۱۳(۱۳/۵)	(۱-۵)	
۶۵(۳۹/۹)	۲۵(۳۷)	۴۰(۴۱/۸)	(۵-۱۰)	
۵۴(۳۳/۱)	۲۵(۳۷)	۲۹(۳۱/۲)	(۱۰-۱۵)	
۲۲(۱۳/۵)	۹(۱۳)	۱۳(۱۳/۵)	۱۵-۲۰	
۱۶(۱۰۰)	۶۸(۱۰۰)	۹۵(۱۰۰)	جمع	

از ۱۶۳ بیمار مورد مطالعه، ۳ مورد فقط خون را با فیلتر و ۲۵ مورد خون شسته شده (بدون فیلتر) و ۱۲۵ مورد به طور متناوب از هر دو روش، خون دریافت کرده بودند. برای همه بیماران، قبل از انفوژیون خون، جهت سازگاری، کراس مچ به عمل آمده بود. از ۱۶۳ بیمار مبتلا به تالاسمی مورد مطالعه ما ۱۵۲ مورد قبل از یکسالگی، تشخیص داده شده و خون دریافت نموده بودند. ۳۵ مورد از گروه خونی A+ (۱۸ مذکر ۱۷ مؤنث)، ۶۱ مورد از گروه خونی B+ (۲۰ مذکر، ۲۱ مؤنث)، ۴ مورد از گروه خونی B- (۱۰ مذکر، ۲ مؤنث)، ۱۱ مورد از گروه خونی AB+ (۱۰ مذکر، ۱ مؤنث)، دو مورد از گروه خونی -B (۲۳ مذکر، مؤنث)، ۴۵ مورد از گروه خونی O+ (۰ مذکر، ۲۲ مؤنث)، ۵ مورد از گروه خونی O- (۰ مذکر، ۵ مؤنث) و از گروه خونی A- هیچ موردی وجود نداشت. (جدول شماره ۲).

بررسی آلوایمونیزاسیون در تمامی بیماران مورد مطالعه ما منفی بود. لذا جهت اطمینان بیشتر با همانگی سازمان انتقال خون استان، نمونه سرمی ۹۶ بیمار جهت بررسی دقیق تر به سازمان انتقال خون رفنس تهران ارسال و آزمایش Panel نیز بر روی آنها انجام گردید که نتایج حاصله آن مرکز هم منفی بود.

زمان بین خروج لوله از محیط ۳۷° طولانی نبود. زیرا آنتیبادی‌ها در اثر سرد شدن محیط از گلbul‌ها جدا می‌شوند. در تمامی مراحلی که آگلولتیناسیون از نظر ماکروسکوپی منفی بود، از واکنش‌ها امتحان میکروسکوپیک به عمل آمد (۱۰، ۸، ۳، ۱۳، ۱۱).

در پایان پس از ثبت نتایج و تکمیل فرم‌ها، اطلاعات، کدبندی شده و نتایج حاصله مورد تجزیه و تحلیل و نتیجه‌گیری قرار می‌گرفتند.

## یافته‌ها

از ۴۵۶ بیمار مبتلا به تالاسمی دارای پرونده در بیمارستان حضرت علی‌اصغر زاهدان، پس از حذف ۳۳ بیمار مبتلا به هپاتیت C و ۲ بیمار مبتلا به هپاتیت B، ۴۲۱ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۱۸۷ بیمار واحد شرایط، مطالعه ما بودند، یعنی سالانه بیش از 240cc/kg خون دریافت نموده بودند. از ۱۸۷ بیمار واحد شرایط ۲۴ بیمار قادر به همکاری جهت آزمایش در زمان تعیین شده نبودند. لذا ۱۶۳ بیمار از نظر آلوایمونیزاسیون مورد مطالعه قرار گرفتند.

از این ۱۶۳ مورد، ۹۶ نفر مذکر (۵۸/۹ درصد) و ۶۷ نفر (۴۱/۱ درصد) مؤنث بودند. کمترین سن مورد مطالعه، ۱۹ ماهه و بیشترین سن، ۱۹ سال و ۷ ماهه بود. از این تعداد ۲۲ مورد در محدوده سنی ۱ تا ۵ سال (۱۳ مذکر ۹ مؤنث)، ۶۵ مورد در محدوده سنی ۵ تا ۱۰ سال (۴۰ مذکر، ۲۵ مؤنث)، ۵۴ مورد در محدوده سنی ۱۰ تا ۱۵ سال (۲۹ مذکر، ۲۵ مؤنث) و ۲۰ مورد در محدوده سنی ۱۵ تا ۲۰ سال (۱۳ مذکر، ۹ مؤنث) بودند (جدول شماره ۱).

۲۱ مورد طحالبرداری شده بودند (۱۶ مذکر، ۵ مؤنث). که یک مورد در محدوده سنی ۱ تا ۵ سال، ۲ مورد در محدوده سنی ۵ تا ۱۰ سال، ۷ مورد در محدوده سنی ۱۰ تا ۱۵ سال و ۱۱ مورد در محدوده سنی ۱۵ تا ۲۰ سال بودند.

یکی از علل پایین بودن آلوایمونیزاسیون بیمار تالاسمی را نوعی تحمل سیستم ایمنی می‌دانند. چون که این بیماران از همان سال اول زندگی که هنوز سیستم ایمنی نابالغ است، خون دریافت می‌نمایند<sup>(۱۵,۸)</sup> این مطلب در مورد بیماران ما نیز صادق بود. از ۱۶۳ بیمار مورد بررسی ما ۱۵۲ بیمار ۹۳/۲۵ درصد) قبل از یک سالگی، خون دریافت نموده بودند.

به علل ناشناخته‌ای، بسیاری از آنتی ژن‌های گلبول قرمز موجب آلوایمونیزاسیون نمی‌شوند، حتی اگر فرد با آن آنتی ژن‌ها مواجه شده باشد<sup>(۲۵,۲۴,۲۲)</sup>. لذا محتمل است آنتی ژن‌های فرعی گروههای خونی که ایمونوژنیته پایینی دارند در این منطقه، شایع باشد در نتیجه بررسی گروههای فرعی خون در این منطقه مؤکداً پیشنهاد می‌گردد. به دلیل دقت فراوان در انجام آزمایش‌ها و انجام آن در دو مرکز متفاوت، وجود اشتباهات آزمایشگاهی، ضعیف است. با این وجود، یافتن آلوآنتی بادی‌ها به روش‌های دیگر (آنژیمی و ...) پیشنهاد می‌گردد. بهتر است جهت کلیه بیماران تالاسمیک قبل از اقدام به انجام اولین ترانسفوزیون، آزمایش تعیین گروههای فرعی در خواست گردد؛ و نتایج آن در پرونده و حتی کارت بیمار ثبت گردد، زیرا در فواصل ترانسفوزیون، تعیین گروههای فرعی خون در این بیماران با مشکلات فراوانی همراه است.

جدول شماره (۲): توزیع فراوانی بیماران داشتنی و سن

تعداد(درصد)	دارد	ندارد	طحال
			سن(سال)
۱(۵)	۲۱(۹۵)		(۱-۵)
۲(۳)	۶۳(۹۷)		(۵-۱۰)
۷(۱۳)	۴۷(۸۷)		(۱۰-۱۵)
۱۱(۵۰)	۱۱(۵۰)		(۱۵-۲۰)
۲۱(۱۳)	۱۴۲(۸۷)	جمع	

## بحث

برخلاف مطالعات قبلی که شیوع آلوایمونیزاسیون را در بیماران مبتلا به تالاسمی<sup>۵</sup> تا ۲۱ درصد گزارش کرده بودند. ما در این بررسی به چنین نتیجه‌ای نرسیدیم<sup>(۱۳,۵)</sup>. شاید دلایل آن نکات مورد توجه زیر باشد:

هنگامی که بین جمعیت دهنده و گیرنده خون، تشابه آنتی ژنی وجود داشته باشد، احتمال ایجاد آلوایمونیزاسیون پایین خواهد بود<sup>(۲۲)</sup>. این نکته در جمعیت بسته استان سیستان و بلوچستان می‌تواند مطرح باشد.

توانایی پاسخ به آلوآنتی ژن‌ها که توسط ژن‌های ایمنی تنظیم می‌شوند ازفردی به فرد دیگر متفاوت است<sup>(۲۴,۲۳)</sup> لذا بررسی سیستم HLA این منطقه پیشنهاد می‌گردد.

۱. سالی. وی. رادمن - درسنامه باتک خون و طب انتقال خون. ترجمه علی‌اکبرپور، فتح‌الله و همکاران. تهران: دانشگاه شاهد. ۱۳۷۹. صص ۱۱۱ تا ۲۵۷.
۲. ابوالقاسمی حسن، ملک‌آرآپور، دلارام. کاربرد بالینی خون و فرآورده‌های آن. ۱۳۷۹. صص ۱۱۷ تا ۱۲۷.
3. Mollison PL, Englefcite P. Contrerasm. (cds): *blood Transfusion in clinical medicine* .5<sup>th</sup> Ed: Blackwell scientific publications. oxford 1991.213-230.
4. Henry J.B. *clinical diagnosis and management by laboratory methods*: 19<sup>th</sup>Ed. W. saunders Philadelphia:. 1995: 748-793
5. G. Richard lee, gohl focster wintrob's *clinical Hematology* 10<sup>th</sup> Ed. Lippingoll Williams & wilkins 1999:830-832
6. Hamida S. Mojaat N, Maamar M, Mejaoui Mediouni M, Boukef K. Red ooll alloantibodies in patients whit haemoglobinopathies Nouv Rev Fr Hematol. 1994 Oct; 36(5): 363-6.
7. Sirchia G. Red cell alloantibodies in thalassemia major. *Transfurssion*, 1985 Mar Apr; 25(2):
8. Eeonomidou J. Frequency of antibodies to various Antigenic determinats in polytransfused patients with Homozygous thalassemia in *Greece vox sang*, 201242. 1271.
9. Coless M, Klein HG, Holland PV. Alloimmunization in two multitransfused

## فهرست منابع

- patient populations, *Transfusion*. 1981; (2): 243-245.
10. Sirchia G Red cell alloantibadies in thalassemia major.results of an italian cooperative study .*transfusion*,1985Mar-584.
  11. Ho HK, Ha SY: Alloimmunization in Hong Kong southern Chinese transfusion-dependent thalassemia patients. *Blood*. 2001 Jun 15;97(12):3999-4000.
  12. Singer ST, Wu V, Mignacca R. Kuypers Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian *Blood*. 2000 Nov; 96(10): 3369-73
  13. Castro O, Sandler SG. Houston- yup,Ranas. 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.
  ۱۴. دیویدسون، هنری. *ایمونوهماوتولوژی و طب انتقال خون*. ترجمه بهادری، مسلم. ستوده مسعود. ۱۹۹۶: ۲۸۱-۳۵۰.
  15. Rose N.R:*Manual of clinical laboratory immunology* 4<sup>th</sup> Ed Americam society for microbiology. Washigton D.C: 1992: 465-480.
  16. Richard.E.Bchrman,Robert.M,kriegman, MD. *Nelson Text book of pediatrics* 16th ed. W.B. Sanders Company 2002; (2): 1485-1487

17. A.G.M. Campell, Neil Meintosh, forfar & Arnells *Tex book of pediatrics*, Fifth ed. Newyork: Churehill Lwingstone 1998.
18. Shulman I.A. When should antibody screening be done for recently transfused patients? *Transfusion* 1990. 30(1): 39-41.
۱۹. احمدی جهانگیر، (دکتر) افتخاری میرزا آقا. (دکتر) کلیات سرولوژی گروه های خونی، تهران : انتشارات سازمان انتقال خون ایران .۱۳۷۴
20. walker R.H.(ed):technical manual 10<sup>th</sup> Ed *American of blood banks, Arlington* v.A; 1990:100-123.
21. Spanos-T;Karagevga M, Ladis V, perstoriy, llatziliami A, Kattamrs C. Red cell alloantibodies in patient with thalasssemia *vox-sang*. 1990.58(1) 50-55.
22. Rosse W.F.Gallagher and alloimmunization in sickle cell disease. *blood*, 1990;Oct 1; 76(7): 1431-7.
23. B cervical B, Medevitt HD. Histocompatibility linked immune response genes. *Secince* 1972.(2)412-415
24. PetzL D, Swishers N. clinical practice of Transfusion Medicine 2<sup>th</sup> Ed: New york churchill livingstone, New York, 1989: 354-367
25. Giblette R:Blood group Alloantibodies:an assessment of some laboratory practices. *transfusion*.1977(1)172-178