

TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE OTO VE ALLOANTİKOR VARLIĞINDA YÖNETİM

Prof. Dr. Duran Canatan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji B.D.-Isparta
Talasemi Federasyonu Genel Başkanı-Antalya
e-mail: dcanatan@superonline.com

ABSTRACT

Survival and quality of life in patients with thalassemia is depending on regular blood transfusion, the provision of chelating agents and early management of complications. Transfusion complications in thalassemia are divided in three types; blood-borne infections, immune transfusion reactions such as alloimmunization and autoimmunization and non infectious, non-immune transfusion reactions especially ironoverload. Alloimmunization and autoimmunization are a significant problem in thalassemics in pre-transfusion, transfusion and post-transfusion periods. Because they causes to acute and delayed transfusion reactions.

The risk of red cell alloimmunization has been reported 1 to 1.4% at per unit red blood cell transfusion , whereas in multitransfused patients 15 to 20%. Antibodies to the C and E antigens of Rh group, the Kell and Lewis antigens are most commonly reported. The incidence of alloimmunization and autoimmunization is high among Asian patients , respectively 38% and 25%. Splenectomy is very important in developing alloimmunization. The splenectomized patients had a higher rate of alloimmunization than non-splenectomized patients (36% vs 12.8%). Alloantibodies and autoantibodies were compared in pediatric and adult patients. In pediatric patients, alloimmunization rate is 29 % and autoimmunization rate is 8%, while in adult patients, alloimmunization is 47% and autoimmunization is 9.7%.

Acute Transfusion reactions; approximately 0.4% of transfusions are associated with some form of adverse reaction in patients with thalassemia, the majority of reactions are due to the red cell and these had the highest reaction incidence per unit (0.73%) of all blood products. The reaction incidence per unit transfused for plasma, stable plasma protein solution and platelet component is 0.1%, 0.01%, and 0.04% respectively.

Delayed Transfusion reactions: Occasionally, patients receiving compatible red cells may experience symptoms of a hemolytic reaction 3 to 10 days after the transfusion. These patients have been sensitized to one or more minor blood group antigens during a prior transfusion. The titers may fall to undetectable levels between transfusions. During re exposure, an anamnestic response occurs and when sufficient antibody is produced, clinical hemolysis occurs.

Patients with warm autoantibodies are at high risk for delayed hemolytic transfusion reactions due to the presence of alloantibodies. To provide blood safe for transfusion and to avoid adsorption studies in some cases, the provision of prophylactic antigen-matched donor blood where feasible for patients with warm autoantibodies is advocated. The patient's full blood-group genotype should be performed to prevent allosensitization to important blood group antigens before transfusion therapy. Patients with thalassemia major due to red blood cell autoantibodies may develop an increase in transfusional blood consumption. These results indicate that high-dose intravenous Ig therapy or/and high-dose steroid therapy or plasma exchange.

Giriş

Talasemi ve hemoglobinopatilerde transfüzyon komplikasyonları; İmmünolojik transfüzyon reaksiyonları, İmmünolojik olmayan transfüzyon reaksiyonları ve transfüzyonla geçen hastalıklar şeklinde üç ana gruba ayrılır.

İmmünolojik transfüzyon reaksiyonları; akut veya gecikmiş tipte hemolitik transfüzyon reaksiyonları, hemolitik olmayan ateş reaksiyonları, alerjik transfüzyon reaksiyonları, akut graft versus host hastalığı, akut akciğer hastalığı, post transfüzyon purpura ve immünmodülasyondur. İmmünolojik transfüzyondan reaksiyonlarından sorumlu faktörler; komplement proteinleri, sitokinler, adezyon reseptörleri, HLA antijenleri ve eritrositlere karşı otoantikör ve alloantikör gelişmesidir.

Eritrositlere karşı gelişen otoantikörler ve alloantikörler transfüzyonda önemli sorun oluşturur. Klinik olarak önemli olan alloantikörler akut ve gecikmiş tipte hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına otoantikörler ise akut tipte hemolitik transfüzyon reaksiyonuna neden olur (1,2,3).

Eritrosit alloimmünizasyonu:

Alloimmünizasyon kompleks bir olaydır, birçok nedene bağlıdır.

- a. Alıcı ve verici antijenleri,
- b. Antijen antijen dozu ve immünojenitesi;
- c. Antijen paneli
- d. Alıcının transfüzyon yaşı ve sayısı
- e. Alıcının immün sistemi
- f. Alıcının immün durumu
- g. Otoimmünite ve alloimmünite ilişkisi

a. Alıcı ve verici antijenleri; alıcı ve verici aynı toplumdaki ise alloimmünizasyon riski yüksek değildir, alıcı verici farklı toplumlardan ise alloimmünizasyon riski yüksektir. Örneğin; İtalya ve Yunanistan'da verici ve alıcı antijenleri arasında benzerlik olduğu için talasemili hastalarda alloimmünizasyon sıklığı %5-10 arasında iken ABD de yaşayan Asya kökenli talasemili hastalar ile vericileri arasında antijen benzerliği olmadığı için bu hastalarda alloimmünizasyon oranı %20.8 bulunmuştur (4,5).

Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada Türk toplumundaki eritrosit antijenleri ile talasemili hastalardaki antijen sıklığı benzerlik göstermiş, K antijen sıklığı her iki grupta %5 bulunmuştur. (6,7). Bu nedenle talasemili hastalarımızda alloimmünizasyon sıklığı %8.9 bulunmuştur (8).

b. Antijen antijen dozu ve immünojenitesi; İmmünojenite kişinin antijene karşı antikör üretme yeteneği olarak tanımlanır. D antijen en fazla immünojeniktir. Transfüzyon sonrası immünkompetent hastaların %80 Anti-D antikörü üretir iken, immünkomprezite hastalarda çok düşüktür(9).

Transfüzyondan sonraki ilk altı ayda ve altı aydan sonra immünojenite karşılaştırılıyor. İlk altı ayda K antijen; E den 1.3 kat, Jka dan 3.5 kat, c den 4.9 kat, Fya dan 11.6 kat daha immünojenik iken, altı aydan sonra E den 2.5 kat, Jka 22.4 kat c den 6.5 kat, Fya dan 5.8 kat immünojenik bulunmuştur (9).

Transfüzyon ve antikör yapımı arasındaki süre; Anti-E transfüzyondan 5 yıla kadar gözlenebilen en sık antikör, ancak 5 yıldan sonra azalabiliyor(9).

c. Antijen paneli; Castro ve ark. yaptığı çalışmada, 12 yıllık süreçte 351 orak hücre anemili hastaya 8939 transfüzyon uygulanmış, ABO ve D dışındaki antikörlere bakılmadığı için 137 hastada (%39) alloimmünizasyon saptanıyor. Eğer antijen paneli ABO ve D dışında C,c,E,e ve Kell de bakılsaydı alloimmünizasyonunu %53,3 önlenecek eğer C,c,E,e,K,S,Fya, ve Jkb ye de bakılsaydı %70.8 önlenecekti (10).

Alloimmünizasyon sıklığı, olağan karşılaştırmada (yalnız ABO ve D antijenleri karşı) sıklık %23.4 iken, detaylı karşılaştırmada (ABO, CcDEe ve Kell antijenleri) % 14.3 bulunmuştur. Bu nedenle mutlaka ABO yanında Rh alt grupları ve Kell antijeni uygun kan verilmesi önerilmektedir (11).

e. Alıcının transfüzyon yaşı ve sayısı; Aygün ve ark. 78 Çocuk ve 62 erişkin orak hücre anemili hastada karşılaştırma yapılmış, çocuk hastalar 1860, erişkinler 1379 transfüzyon, her hasta başına transfüzyon çocuklarda 23.8 erişkinlerde 23.3 ünite, alloimmünizasyon sıklığı çocuklarda %29, erişkinlerde %47, gecikmiş hemolitik transfüzyon sıklığı çocuklarda %9 erişkinlerde %8, hiperhemoliz yüzdesi çocuklarda %5.1 erişkinlerde %1.6, otoantikor sıklığı çocuklarda %8 erişkinlerde %9.7 bulunmuştur (12).

f. Alıcının immün durumu; antijenlere karşı olan reaksiyon açısından önemlidir. Özellikle CD4:CD8 oranının bozulması, lenfositoz olması, serum immünglobulinler, immün kompleksler ve yüzey immünglobulinleri üreten hücrelerin artması, dalak olmaması alıcının immün durumunu etkiler. Splenektominin alloimmünizasyon sıklığının üç kat artırdığı yayınlanmıştır, öncesi %12 iken sonrası %36 bulunmuştur(4,13).

g. Otoimmünite ve alloimmünite ilişkisi; Alloimmünizasyon uygun kan temini elde edilme sorunundan gecikmiş hemolitik transfüzyonlarına kadar birçok soruna yol açar. Alloantikor gelişmesi otoantikor gelişmesine yol açarak hemolize neden olur. Çok transfüzyon alan hastalarda çoklu antikor oluşumu tek antikora göre dört kat artmaktadır.

Bir merkezde antikor oluşum riskini saptamak için kullanılan formül:

Çok antikorlu hasta sayısı / tek antikorlu hasta sayısı : Antikorlu hastaların sayısı / transfüzyonlu hastaların sayısı (14).

Kan transfüzyonu otoimmün hemolitik anemiyi uyarır ve ciddi soruna yola açar. Ahrens ve ark. otoantikorlu hastaların %32sinde alloimmünizasyon ile ilişkisi saptanmıştır (15).

Otoimmünizasyon ve alloimmünizasyon arasındaki olası mekanizma ; alloantikorlar transfüze edilen eritrositlere bağlanarak antijenin epitop içinde karışıklıklara yol açarak otoantikor yapımını uyarıyor. Otoantikor olduğunda transfüzyondan kaçınmak gerekir(16).

Kronik transfüzyon alan hemoglobinopatilerde, hematolojik malignansilerde, organ nakli olan hastalarda ve böbrek yetmezliği hastalarda alloimmünizasyon riski artar. Hundric Haspl ve arkadaşlarının 10.641 transfüzyonda alloantikor sıklığını %1.09 buluyorlar, cerrahi grub hastalarda %0.18-0.68 arasında iken, hematolojik hastalarda %17.6, üremik hastalarda %14 ve sirozlu hastalarda %6.9 bulmuşlardır (17).

Değişik merkezler de talasemili ve hemoglobinopatili hastalarda alloimmünizasyon ve otoimmünizasyon sıklığı farklı bulunmuştur (Tablo 1) (5,8,10,18-28).

Tablo1: Değişik merkezlerde Talasemi ve Hemoglobinopatilerde oto ve alloantikor sıklığı

Yazar (ülke)	Hasta sayısı (n)	Otoantikor sıklığı(%)	Alloantikor sıklığı(%)	En sık karşılaşılan antikorlar
Sirchia (İtalya)	1435	-	5.2	C,E,K,Jka,Fya
Spanos(Yunanistan)	973	-	22.6	C,E,K
Hmida(Tunus)	309	-	7.7	C,E,K
Tardtong(Tayland)	164	2.2	8.5	-
Jolly (Hindistan)	251	-	15.5	-
Karimi (İran)	711	1.7	5.3	-

Noor Haslina(Malezya)	58	1.7	8.6	E,c,K, Jka
Wang Ly (Tayvan)	30	-	37	E,c, Mi(a), D
Ameen (Kuveyt)	190	-	30	K,E
Bhatti (Pakistan)	161	1.8	6.8	E,c,K, Jsb Jka
Castro (ABD)	351	-	37	E,C,K
Rosse (ABD)	1814	-	18,4	E,C,K
Davies (Israil)	34	-	17,6	C,E,K
Canatan (Türkiye)	156	1.2	8.9	K,c, Jkb Jsb Kpa

Alloimmünizasyonda tranfüzyon reaksiyonları:

Akut hemolitik tranfüzyon reaksiyonları: Akut hemolitik tranfüzyon reaksiyonu genelde %0.4 gözlenir iken, bir ünite KK tranfüzyonuna bağlı olarak %0.73, bir ünite plazmaya bağlı %0.1, bir ünite plazma proteinlerine bağlı %0.01 ve bir ünite trombositte bağlı olarak %0.04 sıklıkta görülmektedir. (29).

Gecikmiş tipte hemolitik tranfüzyon reaksiyonları: Gecikmiş tipte hemolitik tranfüzyon reaksiyonları; primer immünizasyon veya anamnestic yanıt şeklinde olur.

Kan merkezinde hastada semptom olmasa da testler ile tanı konabilir. Eğer tekrar tranfüzyon gereken bir hastanın kan örneğinde DAT (+) ise ve ayrıca pozitif antikor tarama testleri ve cross-match uygunsuzlukları gözlenmesi gecikmiş hemolitik tranfüzyon reaksiyonu için yeterlidir.

Eğer hasta son 3 ay içinde kan almış veya gebe ise uygunluk testleri için alınan kan örnekleri 72 saatten eski olmamalıdır. Son 2-3 haftada tranfüzyon alan hastada DAT(+) ise antikor elüsyon ve tanımlaması yapılması çok önemlidir(30).

Hiper hemoliz sendromu; genetik yatkınlık, kompleman sistemi aktivasyonu, eritropoezin baskılanması ve retiküloendotelial sistemin hiperaktivasyonu gibi birçok faktör sorumlu olmaktadır (31).

Tranfüzyon açısından önemli önemli antikorlar:

Tranfüzyon açısından klinik öneme sahip antikorlar tranfüzyon sonrasında eritrosit yaşam süresini kısaltan antikorlardır. Antikor taramasının uygun şekilde yapılması ve tesbit edilen antikorların tanımlanması tranfüzyon başarısı açısından önemlidir. Klinik önemlerine göre antikorlar Tablo I de özetlenmiştir (32).

Tablo I: Klinik önemlerine göre antikorların klasifikasyonu:

Her zaman klinik önemi olan antikorlar	A,B,Rh,Kell, Duffy, Kidd, Ss
Bazen klinik önemi olan antikorlar	A1,Lea, M,N, P1, Lua, Lub, Ge, Lan, Sid, Yta
Çok nadiren klinik önemi olan antikorlar	Leb, Ch, Rg, Yka, Xga, Bg, HTLA
Oda ısısında aktif fakat in vivo hemoliz yapmayanlar	A1, I, i, H, HI, Leb, M, N, P1, Lua, T

Antikorları göstermek için yapılan testler:

Direkt Antiglobulin Test (DAT); vücuttaki globulinlerle kaplı (Özellikle IgG ve C3 d ile) eritrositlerin gösterilmesi için kullanılır. Bir hastanın veya donörün yıkanmış eritrositleri doğrudan Anti Human Globulin (AHG) ile test edilir.

İndirekt Antiglobulin Test (IAT); eritrosit antijenlerini veya eritrosit antikorlarını araştırmak amacıyla kullanılabilir. Bunlar; antikor tarama, antikor tanımlama, antikor titrasyonu, tarama ve tanımlama için eritrosit elüsyon testi ve uyumluluk testi (cross-match)dir. Antikor tarama testlerinde otokontrol yapılması önemlidir. Bu yolla mevcut antikorun alloantikor veya otoantikor olup olmadığına karar

vermek mümkün olur. Ancak yakın zamanda transfüzyon yapılan olgularda alıcıdaki alloantikorlar donörün eritrositlerini kaplayarak otoantikor gibi görünebilir (30-33).

Antikor varlığında transfüzyon:

Otoantikor varlığında; eritrosit süspansiyonunu yıkamak veya lökosit filtresi kullanmak ile sorun çözülmüyor. Bu yöntemler ile ancak lökositler ve proteinler uzaklaştırılır, dolayısı ile onların reaksiyonları önlenmiş olur.

Otoantikorları uzaklaştırmak için ya steroid veya immünglobulin veya ikisinin kombinasyonunu kullanmak yeterli olur, gerekirse plazmaferez yapılarak antikorlar uzaklaştırılır. Otoimmüniteye yol açan nedenler araştırılmalıdır. Bu işlemler yapıldıktan ve oto antikorlar uzaklaştırıldıktan sonra, hastanın kendi kan grubundan uygun kan verilir(30,34-37).

Alloantikor varlığında; transfüzyon yapılır ise başlıca üç klinik tablo oluşur. Akut hemolitik reaksiyonlar, gecikmiş tipte hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve buna bağlı klinik-laboratuvar bulguları ve eritrosit yaşam süresinde kısalma fakat klinik bulguların olmaması şeklindedir.

Klinik olarak az önemli veya önemli olmayan alloantikor nedeni ile bu antijeni taşımayan kan aramak yerine ABO Rh uygun ve çapraz karşılaştırmada en az reaksiyon veren donör kanı verildiğinde eritrositlerin yaşam süresini araştırmak uygundur. Bu amaçla Cr51 işaretli donör eritrositleri yada monositik fagositik aktivite ölçen testler kullanılır.

Bir hastada alloantikor saptanıyor ve hastaya kan transfüzyonu gerekiyor ise yapılacak işler;

1. Çapraz karşılaştırma testinde 37C de uygunsuzluk olduğundan emin olunmalı,
2. Alloantikorların hangi antijene karşı olduğu saptanmalı,
3. Antikor klinik olarak önemli grubtan ise bu antijenleri içermeyen seçilmiş kanlar ile çapraz karşılaştırma yapılmalı,
4. Antikorlar klinik olarak önemli olmayan grubtan ise uygun kanlar ile çapraz karşılaştırma yapılarak en az uyumsuz kan verilmeli,
5. Antikor klinik olarak az önemli grubtan ise yada antikor tanımlanamıyor ise veya söz konusu antijeni içeren donör bulunamıyor ise Cr51 işaretli eritrositler ile test veya Monositik Monolayer Ölçüm (MMA) yapılır (30,38,39).

Otoantikor ve allo antikorlu hastanın ilk başvurusunda yapılacak işlemler:

1. DAT testi yapılır
2. Antikor tarama ve tanımlama çalışmaları ile alta yatan alloantikorlar tanımlanır.
3. Genişletilmiş veya komple fenotipi tanımlanır
4. Genişletilmiş veya komple fenotipe uygun kan temin edilirse lökosit filtresi ile transfüzyon yapılır.
5. Eğer parsiyel fenotip saptanmışsa uygun adsorbsiyon çalışmaları yapılır.
6. Eğer fenotip saptanamazsa hastaya E- ve K- olan lökosit azaltılmış eritrosit transfüzyonu ve transfüzyon öncesi adsorbsiyon çalışmaları gerekir.

Daha sonraki başvurularda;

1. Komple fenotipli hastalarda;
 - a. Otoantikorları tesbit için polispesifik, anti-IgG ve anti-C3 DAT testleri yapılır.
 - b. Seroloji daha önceki bulgular ile aynı ise KK verilir.
 - c. Eğer tam antijen karşılaştırmalı ünite temin edilememişse uygun allojenik adsorbsiyon çalışmaları yapılır.
2. Fenotipsiz hastalarda: E- ve K- olan lökosit azaltılmış eritrosit transfüzyonu ve transfüzyon öncesi adsorbsiyon çalışmaları gerekir.
3. Parsiyel fenotipli hastalar: Transfüzyon öncesi adsorbsiyon çalışmaları gerekir. (39)

Yukardaki testleri yapmak mümkün olmuyor ise biyolojik uygunluk testi yapılır. Bunun için seçilen donörden 10 ml kan alınır hastaya yavaş yavaş verilir ve izlenir. Hastadan alınan kanların plazmasında hemoglobin bakılır, kaba bir testtir, sadece kompleman aktivitesi ile akut intravasküler hemoliz olup olmadığını gösterir. Ekstra vasküler hemoliz ile ilgili bilgi vermez, acil durumlarda yine de uygulanabilir (3,30).

Sonuç olarak;

1. Özellikle sürekli transfüzyon alan hastalarda ilk transfüzyon öncesi en az ABO, Rh alt grubları ve Kell antijenlerine bakılmalıdır, olanak var ise Kidd ve Duffy de bakılmalıdır.
2. Otoantikör ve alloantikör yönünden her transfüzyon öncesi taranmalı, otoantikör varlığı kesinleşince steroid ve/veya IVIG kullanılmalı veya aferez ile antikörler uzaklaştırılmalıdır.
3. Klinik olarak az önemli veya önemli olmayan alloantikör nedeni ile bu antijeni taşımayan kan aramak yerine ABO Rh uygun ve çapraz karşılaştırmada en az reaksiyon veren donör kanı vererek, eritrositlerin yaşam süresini araştırmak daha uygun olur.

KAYNAKLAR

1. Karadoğan İ, Canatan D: İmmünolojik transfüzyon reaksiyonları, Klinik Gelişim 14:52-56,2001.
2. Kansu E: Immunological aspects of transfusion reactions. Blood Banking and Transfusion Medicine, 1(1):(suppl 1): 125-128,2003.
3. Canatan D: Eritrosit Kan grub antijenine karşı antikör varlığında transfüzyon pratiği ve uygun kan seçimi , IV. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, Trabzon, 2003, sayfa:102-109
4. 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 97(12):3999-4000,2001.
5. Sirchia G, Zanella A, Parravicini A, Morelatti F, Rebulli P, Masera G. Red cell alloantibodies in thalassemia major. Results of an Italian cooperative study. Transfusion; 25:110-112, 1985.
6. Canatan D, Acar N, Kılıç B : Rh subgroups and Kell antigens in patients with thalassemia and donors in Turkey. Turk.J.Med.Sci 29 :155-157,1999.
7. Karakoç E, Kılıç NB, Sönmezoglu M, Aydinok Y, Solaz N, Canatan D, Yücesan BC, Kemahlı S, Mayık M, Acar N: The frequency of Rh subgroups, Kell and Cw antigens in Turkish blood donors. VIII.European Transfusion Congress, 5-9 July 2003, Istanbul No:P348.
8. Canatan D, Karadoğan C, Oğuz N, Balta N, Coşan R,Özsancak, Dirican H, Özcan C, Alanoğlu G: Red cell antibodies in patient with Beta-thalassemia major. Blood Banking and Transfusion Medicine, 1(1) : 121-123,2003.
9. Schonewille H, vande Watering LMG, Loomans DSE, Brand A: Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion,46:250-256,2006.
10. Castro O,Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S: Predicting the effect of transfusing only phenotyped-matched RBCs to patient with sickle cell disease:theoretical and practical implications. Transfusion;42(6):684-90,2002.
11. Michail-Merinou V, Pamphili-panousopoulou L, Piperi-Lowes L, Pelegrinis E, Karaklis A: Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. Vox Sang 52(1-2):95-8,1987.
12. Aygün B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V: Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. Transfusion 42(1):37-43,2002.
13. Grady RW, Akbar AN, Giardina PJ, Hilgartner MW, de Sosusa M: Disproportionate lymphoid cell subsets in thalassemia major: the relative contributions of transfusion and splenectomy. Br J Haematol 59:713-724, 1985.
14. Schonewille H, vande Watering LMG, Brand A: Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusion in non hematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? Transfusion,46:630-655,2006.
15. Ahrens N, Pruss A, Kahne A, Kisesweter H and Salama A: Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. Transfusion 47:813-816, 2007.

16. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, Lublin DM, Goodnough LT: Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion* 44(1):5-9, 2004.
17. Hundric-Haspl Z, Jurakovi-Loncar N, Grgicevic D, Baliija M: Alloimmünizasyon following blood transfusions. *Acta Med Croatica*;48(4-5):193-7, 2004.
18. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C: Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang* 58(1):50-55, 1990.
19. Tradtong P, Ratanasirivanich P, Chiewsilp P, Hathirat P. Red cell antibodies in thalassemia hemoglobinopathy patients. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 23(5B):287-9, 1988.
20. Jolly JG, Agnihotri SK, Choudhury N, Gupta D. Evaluation of haemotherapy in thalassaemias (20 years of Indian experience). *J Indian Med Assoc*, Jan;90(1):7-9, 1992.
21. Karimi M, Nikrooz P, Kashef S, Jamalian N, Davatolhagh Z: Rbc alloimmunization in blood transfusion-dependent beta-thalassemia patients in southern Iran. *Int J Lab Hematol*;29(5):321-6, 2007.
22. Hmida S, Mojaat N, Maamar M, Bejaoui M, mediouni M, Boukef K. Red cell alloantibodies in patients with haemoglobinopathies. *Nouv Rev Fr Hematol*. Oct;36:363-366, 1994.
23. Noor Haslina Mn, Ariffin N, Illuni Hayati I, Rosline H: Red cell immunization in multiply transfused Malay thalassemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*;37(5):1015-1020, 2006.
24. Wang LY, Liang DC, Liu HC, Chang FC, Wang CL, Chan YS, Lin M: Alloimmunization among patients with transfusion dependent thalassemia in Taiwan. *Transfus Med*;16(3):200-3, 2006.
25. 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*;43(11):1604-10, 2003.
26. Bhatti FA, Salamat N, Nadeem A, Shabbir N: Red cell immunization in beta thalassemia major. *J Coll Physicians Surg Pak*. 14(11):657-60, 2004.
27. Rosse Wf, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, Wang W, Levy PS: Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood*;76(7):1431-7, 1990.
28. Davies Sc, Mv William Ac, Hewitt PE, Devenish A, Brozovic M: Red cell alloimmunization in sickle cell disease. *Br J Haematol*;63(2):241-5, 1986.
29. Henderson RA, Pinder L: Acute transfusion reactions. *N Z Med J* 103(900):509-11, 1990
30. Bayık M: Otoimmün hemolitik anemilerde ve alloantikör varlığında transfüzyon, *Klinik Gelişim* 14:131-137, 2001.
31. Talano JM, Hillery CA, Gottschall JL, Baylerian DM, Scott JP: Delayed hemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics*, 111(6):661-665, 2003
32. Arslan Ö: Antikör tarama ve tanılamada standart testler *Klinik Gelişim*, 14:22-25, 2001.
33. Canatan D: Antiglobulin Testler. *Kan bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbında Standartlar ve Kalite Kursu Kitabı*, 17-22 Ekim 2002, Antalya, sayfa:409-414
34. Valbonesi M, Bruni R: Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis. *Transfus Sci*;22(3):183-94, 2000.
35. Besbas N, Ozen S, Bakkaloglu A, Gürgey A, Kanra T, Saatçi U: Plasma Exchange in refractory autoimmune anemia in a child with systemic vasculitis associated with homozygote beta thalassemia *Turk J Pediatr*;36(4):337-40, 1994
36. Argioli F, Diana G, Arnone M, Batzella MG, Piras P, Cao A: High dose intravenous immunoglobulin in management of autoimmune hemolytic anemia complicating thalassemia major.
37. Wanachiwanawin W, Pootrakul P, Fucharoen S, Piankijagum A: High dose intravenous immunoglobulin in the management of immune hemolysis in patients with thalassemic disease: factors which determine refractoriness. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*;22(3):397-401, 1991.
38. Arnt PA and Garratty: A retrospective analysis of the value of monocyte monolayer assay results for predicting the clinical significance of blood group alloantibodies. *Transfusion* 44: 1273-1281, 2004.
39. Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, Tanz WS, Ness PM, King KE: Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: an algorithm for transfusion management. *Transfusion* 42:1435-1441, 2002.

