

Aloinmunización en pacientes dependientes de transfusión de glóbulos rojos: revisión sistemática

Alloimmunization in Patients dependent transfusion of red blood cells: systematic review

María Isabel Villa P*, Rocío Pérez Escobar†

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Una de las mayores complicaciones de la transfusión sanguínea es la aloinmunización, respuesta inmunológica estimulada por la exposición a antígenos extraños; su incidencia varía de acuerdo con factores que influyen en su presentación como el embarazo, el género, la edad, enfermedad de base del paciente, la transfusión sanguínea y la frecuencia de ésta.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática mediante la búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, Springerlink, Bireme, Science Direct, se utilizaron las palabras claves: alloantibodies, blood transfusión, irregular antibodies, alloimmunization, multitransfused, polytransfused, patients and red cell.

RESULTADOS

La búsqueda inicial identificó 2.354 artículos potenciales, y finalmente se analizaron sólo 21 que cumplieron los criterios de inclusión. Se encontró que aproximadamente el 80% de los anticuerpos formados en los pacientes dependientes de transfusión están dirigidos hacia los sistemas Rh y Kell; sin embargo, se deben considerar otros anticuerpos como los dirigidos contra los sistemas Kidd, Duffy, MNS y Lewis, entre otros.

CONCLUSIONES

La incidencia de aloinmunización está relacionada con las características sociodemográficas propias de la población de estudio. La frecuencia de aloinmunización reportada en los artículos estudiados oscila entre el 7% y 30% y aumenta en multitransfundidos. La prevención de la aloinmunización a los antígenos eritrocitarios es una importante medida que lleva al desarrollo de diferentes programas y a la implementación de estrategias que aseguren transfusiones compatibles tanto a los pacientes que requieren de este procedimiento de forma regular.

PALABRAS CLAVES

Anticuerpo irregulares. Transfusión sanguínea.

*Microbióloga y Bioanalista, Universidad de Antioquia. Magister en Microbiología y Bioanálisis, Universidad de Antioquia. †Bacterióloga y Laboratorista, Universidad de Antioquia. Magister en educación. Especialista en Hematología y Banco de sangre. Contacto: mariaisabelv@gmail.com, rperez@quimbaya.udea.edu.co
Recepción: 11-10-2011. Aceptación: 06-11-2011.

ABSTRACT

INTRODUCTION

One of the major complications of blood transfusions is alloimmunization; immune response stimulated by exposure to foreign antigens such as erythrocyte, its incidence varies according to factors that influence their presentation as pregnancy, gender, age, disease basis of the patient, blood transfusion and its frequency.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a systematic review by searching bibliographic databases like PubMed, SpringerLink, Bireme, Science Direct, keywords were used: alloantibodies, blood transfusion, irregular antibodies, alloimmunization, multitransfused, polytransfused, patients and red cell.

RESULTS

The initial search identified 2.354 potential articles, and were finally analyzed 21 articles that met inclusion criteria. It was found that approximately 80% of the antibodies formed in transfusion-dependent patients are directed toward Rh and Kell systems, however, consider other antibodies such as those directed against Kidd system, Duffy, MNS and Lewis, among others.

CONCLUSIONS

The incidence of alloimmunization is associated with sociodemographic characteristics typical of the study population. The frequency of alloimmunization reported in the articles studied ranges between 7% and 30%. This increase in patients who are multitransfused. The prevention of alloimmunization to erythrocyte antigens is an important step leading to the development of different programs and the implementation of strategies to ensure compatibles transfusions both patients requiring this procedure regularly.

KEY WORDS

Antibody, irregular, blood transfusion.

INTRODUCCIÓN

La transfusión sanguínea es vital para el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos¹ que requieren

de manera regular la transfusión de algún componente sanguíneo, principalmente glóbulos rojos.² Entre las enfermedades más frecuentemente relacionadas con este tratamiento se encuentran la anemia falciforme, la beta-talasemia, y, en algunas ocasiones, la insuficiencia renal crónica y el síndrome mielodisplásico. Entre los objetivos de esta forma de terapia están: corregir la anemia, incrementar la capacidad de transporte de oxígeno, reemplazar los glóbulos rojos afectados por la enfermedad, y mejorar el crecimiento y desarrollo celular.^{3,4} No obstante, una de las mayores complicaciones de la transfusión es la aloimmunización, respuesta inmunológica asociada a la exposición a antígenos extraños, principalmente a los eritrocitarios.³ Relacionados con su presentación se encuentran descritos algunos factores como la edad, el género, la historia de embarazos, el número de transfusiones, el diagnóstico clínico, el tratamiento del paciente, factores genéticos involucrados con la respuesta antigénica y las diferencias raciales entre donante y receptor.^{5,6} Este tipo de sensibilización se convierte en una dificultad para los servicios transfusionales y para los pacientes porque dificulta la interpretación de las pruebas de compatibilidad y la identificación de los aloanticuerpos,⁷ limita la disponibilidad de sangre compatible para futuras transfusiones,^{6,8} contribuye a la morbilidad perinatal debido a que facilita el desarrollo de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN),⁸ y aumenta la probabilidad de reacciones transfusionales hemolíticas; además, en ocasiones puede causar complicaciones más graves que incluyen la muerte del paciente.⁹

La aloimmunización se ha detectado hasta en el 0,8% de los donantes de sangre y entre el 1 al 9% en receptores de glóbulos rojos,^{3,10,11} y su riesgo aumenta con el número de transfusiones recibidas por el paciente. Las cifras varían de acuerdo con la condición específica de los individuos; en el caso de aquellos individuos que sufren anemia falciforme; por ejemplo, las frecuencias van del 2,6% al 76%,⁶ y en la talasemia entre 5% y 30%.^{3,10}

En los paciente aloimmunizados no todos los anticuerpos tienen importancia clínica; solo tienen relevancia los anticuerpos tipo IgG.^{11,12} Los anticuerpos encontrados están dirigidos principalmente contra los sistemas Rh y Kell, no obstante han de tenerse en cuenta los anticuerpos anti-Kidd y anti-Duffy asociados con reacciones transfusionales y EHRN.⁵

En este contexto toma importancia la revisión sistemática y el análisis de los artículos científicos relacionados con la problemática de la aloimmunización en los pacientes dependientes de transfusión,

revisión que servirá para acutalizar a los lectores, además de servir como insumo a estudios posteriores sobre el tema.

MATERIALES Y MÉTODOS

FUENTES Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Las fuentes utilizadas para realizar la búsqueda bibliográfica fueron las bases de datos que poseen publicaciones médicas de interés en la investigación tales como: PubMed, Springer link, Bireme, Science direct.

Se utilizaron como palabras claves: *alloantibodies*, *blood transfusion*, *irregular antibodies*, *alloimmunization*, *multitransfused*, *polytransfused patients* and *red cell*; términos validados por los vocabularios médicos Mesh y Decs.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

A partir de los resultados de búsquedas se acordó la selección artículos que cumplieran al menos con uno de los siguientes criterios: artículos originales o abstract de artículo original, idioma inglés, español o portugués, el título o abstract con las palabras claves, información acerca de la frecuencia de aloanticuerpos y su especificidad, y la condición del paciente depen-

diente de transfusión. Para esta selección no se consideró excluyente ni el lugar, ni el año de publicación. Se excluyeron los artículos clasificados como reportes de casos, revisiones, capítulos de libros, artículos de reflexión y cartas al editor.

Los artículos considerados elegibles se revisaron en texto completo y fueron analizados.

RESULTADOS

En la **figura 1** se describe el proceso que se llevo a cabo para la selección final de los artículos analizados. En la **tabla 1** se describen las principales características de los estudios.

La metodología utilizada en la mayoría de los estudios fue la revisión de registros clínicos y de transfusión, en un período entre 2 y 5 años, generalmente eran estudios de tipo retrospectivo. No obstante, los realizados por Karimi et al en el 2007, Khalid et al., en el 2004, Noor et al., en 2006 y Natukunda et al en el 2010, se refieren a estudios de tipo prospectivo con una metodología en la cual se determinó la presencia de anticuerpos en el suero de los pacientes mediante métodos inmunohematológicos convencionales y selección de las características de los mismos (**tabla 2**).

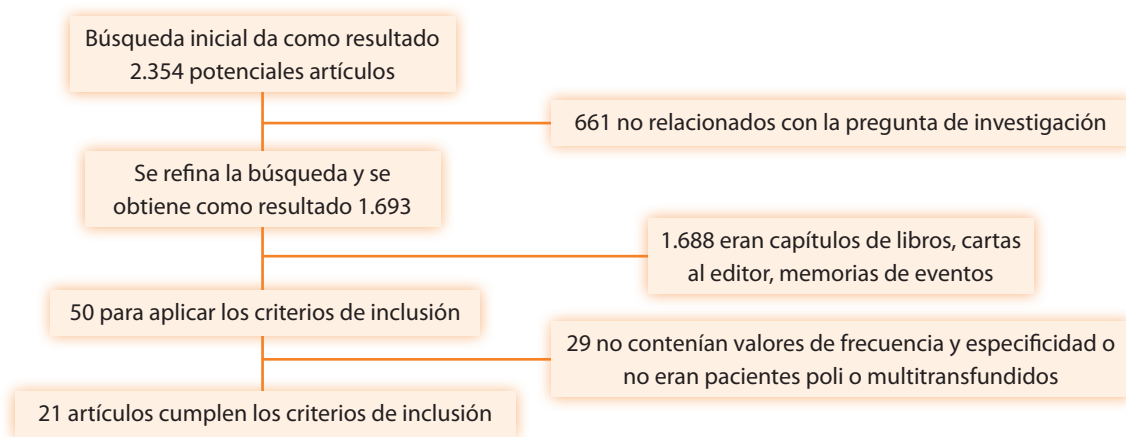


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra los resultados de la búsqueda. Los estudios fueron orientados a determinar la aloinmunización y el tipo de aloanticuerpo, la frecuencia y los factores relacionados con su presentación y las enfermedades de pacientes dependientes de transfusión, tales como anemia falciforme,^{8,12,13} talasemia,^{14,15} síndrome mielodisplásico¹⁶ y otras enfermedades de carácter hematológico y oncológico.¹ De acuerdo con los estudios analizados los pacientes que recibieron transfusión sanguínea de forma regular, desarrollaron anticuerpos frente a los antígenos de los sistemas Rh y Kell en un 80% aproximadamente; sin embargo, deben considerarse de importancia clínica anticuerpos dirigidos contra los sistemas Kidd, Duffy, MNS y Lewis.¹³

Tabla 1. Descripción de los resultados de los artículos seleccionados en el presente estudio.

Autores	Resultados
Banu et al, 2002	Especificidad Rh, Kell, la mayoría. Otros Duffy, Kidd, MNS. Rango de aloanticuerpo de 1 a 8. ¹²
Karimi et al, 2007	Especificidad: anti K, anti Rh y anti Lua ¹⁷
Jalada et al, 2009	La incidencia global fue de fue de 19,6% en pacientes multitransfundidos. Especificidad de los anticuerpos fríos: I, Lea, Leb,N. calientes: C,e,c,Jka,Jkb,S,s,M,Xga. Bifásicos: I, Jk,c,S,Le. ¹⁸
Gader et al, 2008	Frecuencia de aloinmunización fue de 22,06%y la frecuencia de IgG fue de 5,88%. Especificidad de los Acs anti E , anti K y anti C. ¹⁹
Bashawri et al, 2005	Los aloanticuerpos detectados en orden de importancia son: inespecíficos 3 (33,3%), anti-E, junto con los anticuerpos no específicos 2 (22,2%), anti-K con anticuerpos específicos no 1 (11,1%), anti E 1 (11,1%), anti-E, junto con anti-K y no específico 1 (11,1%), anti Lea 1 (11,1%) (3)
Hmida et al, 1994	Frecuencia de aloinmunización de 7,76%. Anticuerpos anti Rh en 58,82% y anti Kell en 26,47% ²⁰
Bhatti et al, 2004	El total de aloinmunizados fue de 6,84%, los aloanticuerpos fueron detectados en el 4,97% de los pacientes y pertenecían principalmente al sistema Rh, con anti K, anti Jsb y Jka. ²¹
Wang et al, 2005	Del total de los pacientes el 37% tenían aloanticuerpos, 4 casos de anti-E, 2 casos de anti-E, anti c y anti-Mia. ⁹
Murao et al, 2005	Frecuencia de aloinmunización 9,2%, 69,4% Rh y 9,7% anti Kell ⁸
Reem et al, 2005	La prevalencia de aloinmunización fue de 0,49 %. anti-D 27,3%, anti E 18,5%,anti K 15,6%, anti Lea 8,7%, anti Leb 6,6%. ⁵
Stiegler et al, 2001	Del total de pacientes el 21% tenían aloanticuerpos ¹⁶
Martins et al, 2008	Fueron identificados anticuerpos irregulares en el 0,75% de los pacientes. Anticuerpos: anti D (24,28%), anti E (18,50%), anti K (18,87%), y anti M (10,41%) ²²
Khalid et al, 2004	Se detectaron aloanticuerpos en el 22,7%. El más común fue anti Kpa, seguido por anti e, anti E, anti K- Cw,Fyb,Kpb,Rh, D,c, cada uno detectado en un paciente. ¹⁴
Christopher et al, 2008	Prevalencia de aloanticuerpos de 2,4%. Anti K 21,9%, anti E 19,4%, anti D 9,1%, anti Lea 7,4%, Fya 5,4%, anti c 4,8%, anti C 4,6%, anti P1 3,9%, anti Jka 3,7%, y anti Leb 3,5%. ¹⁰
Sylvia et al, 2000	Aloinmunización en el 22% de la población ²³
Moreira et al, 1996	La rata de aloinmunización entre los pacientes con anemia falciforme fue de 12,9%. El 80% de los aloanticuerpos eran anti Rh y anti Kell. ¹³
Sakhalkar et al, 2005	La especificidad fue en su orden anti E, anti K y anti c ²⁴
Noor et al, 2006	Los anticuerpos identificados fueron anti E, anti c, anti K, anti Jk, anti N y anti S ¹⁵
Schonewille et al, 1999	La tasa global de aloinmunización fue de 9%. El 50% de los anticuerpos se formaron después de recibir 13 unidades de glóbulos rojos. Anti c, anti E y anti K ¹
Reem et al, 2009	43,3% de la población desarrollaron aloanticuerpos a los GR tipo IgG, que son clínicamente significativos. El mayor % de aloanticuerpos estaba dirigido contra antígenos de los sistemas Rh y Kell. ²⁵
Natukunda et al, 2010	La tasa de aloinmunización por cada unidad de GR es de 0,9%. Especificidad antígenos del sistema Rh 66,7%, sistema MNS 16,6% , anti S 80%, múltiples aloanticuerpos 36,7% ⁶

Tabla 2. Matriz de presentación de artículos seleccionados en el presente estudio.

Autores	Tipos de estudio	Metodología
Banu et al, 2002	Retrospectivo	Revisión de historias clínicas de todos los pacientes con anemia falciforme. Entre 1989 y 1999
Karimi et al, 2007	Prospectivo	A todos los pacientes se les hizo ABO y Rh, las muestras se tomaban 1 semana después de la transfusión. Se utilizaron métodos estándar de inmunohematología para determinar Acs. El estudio se realizó entre marzo de 2002 y abril de 2004.
Jalada et al, 2009	Prospectivo	Todos los pacientes multitransfundidos fueron recolectados antes de la transfusión sanguínea. También el estudio incluyó 350 que habían tenido más de un embarazo, pero que no habían sido nunca transfundidas
Gader et al, 2008	Retrospectivo	Evaluación de registro de 68 pacientes politransfundidos en un período entre 1993 y 2006.
Bashawri et al, 2005	Retrospectivo	Revisión de registros de pacientes, un total de 76. Octubre de 1997 a Septiembre 2002.
Hmida et al, 1994	Retrospectivo	Se evaluaron 127 que habían sufrido de talasémicos y 182 con la enfermedad de células falciformes (ECF). Periodo de tiempo entre 1990 a 1993.
Bhatti et al, 2004	Corte transversal	Pacientes con transfusiones regulares, se les determinó el tipo de sangre y la presencia de anticuerpos.
Wang et al, 2005	Descriptivo	Revisión y análisis de registros clínicos y de transfusión de 30 pacientes que recibieron transfusiones regulares.
Bhatti et al, 2004	Corte transversal	Pacientes con transfusiones regulares, se les determinó el tipo de sangre y la presencia de anticuerpos.
Murao et al, 2005	Descriptivo	Revisión de los registros de transfusión y las historias clínicas de todos los pacientes, además se consideraron los métodos de laboratorio utilizados.
Reem et al, 2005	Retrospectivo	Análisis de registros de pacientes entre el año 1992 al 2001.
Stiegler et al, 2001	Retrospectivo	Incluidos pacientes que habían sido transfundidos con unidades de GR quincenalmente en intervalos de al menos 6 meses.
Martins et al, 2008	Retrospectivo	Se evaluaron los registros de pacientes, que habían sido transfundidos en un período comprendido entre 1997 y 2005.
Khalid et al, 2004	Descriptivo	Análisis de muestras e identificación de anticuerpos. Estudio realizado entre Octubre de 2003 a diciembre de 2003.
Christopher et al, 2008	Retrospectivo	Estudio en 18.750 militares que se les realizaron pruebas desde 1961 hasta junio de 2006.
Sylvia et al, 2000	Retrospectivo	Estudio que evaluó las historias clínicas de transfusión de 64 pacientes con talasemia.
Moreira et al, 1996	Descriptivo	Se evaluó la historia de transfusión de 100 pacientes brasileiros con SCD
Sakhalkar et al, 2005	Retrospectivo	Revisión de los registros del banco de sangre de todos los pacientes con anemia falciforme. Ente enero de 1989 y junio de 2004.
Noor et al, 2006	Prospectivo	Muestras sometidas a procedimientos estándar de inmunohematología para la detección e identificación de anticuerpos.
Schonewill et al, 1999	Retrospectivo	Registros de transfusión de 1.066 pacientes con síndromes mielo y linfoproliferativos malignos diagnosticados entre 1987 y 1996.
Reem et al, 2009	Retrospectivo	Los registros de transfusión de 233 paciente con CSD fueron examinados para la presencia de aloinmunización a GR.
Natukunda et al, 2010	Corte transversal	Pacientes con anemia falciforme. Se tiene en cuenta el registro de datos demográficos y la historia de transfusiones.

DISCUSIÓN

La aloinmunización a los antígenos eritrocitarios resulta gracias a la incompatibilidad entre el donante y el receptor, con la influencia de factores como el estado inmunológico del receptor, la inmunogenicidad y la dosis del antígeno.¹⁸ La probabilidad de aloinmunización aumenta con el número de transfusiones. Jalada en el 2009 planteó que en los pacientes que han recibido más de una es mayor que en las mujeres embarazadas, esto por el continuo estímulo antigénico.^{8,18} La frecuencia de aloinmunización reportada en los artículos estudiados oscila entre el 7% y 30%,^{3,8,19} lo cual es un porcentaje alto comparado con el encontrado en la población general que va entre 1% y 3%,^{3,11} pero corresponde con las cifras reportadas por Bashawri et al en el 2005,³ donde la frecuencia en pacientes con talasemia oscilaba entre 5% y 25%. Así mismo, los pacientes con anemia falciforme presentaron una frecuencia entre 30% y 40%,¹¹ datos que se encuentran en los artículos referenciados.

Algunos reportes internacionales citados por Bashawri, refieren diferentes frecuencias de aloinmunización, Spanos et al²⁵ reportan el 22,6%, cifra muy cercana al 23,43% reportado por Merianou,²⁶ por el contrario, Coles et al⁵ y Sirchia et al⁵ hacen alusión a frecuencias más bajas (11% y 5,2%, respectivamente), estableciendo un rango general comprendido entre el 5% y el 30%.³ Por su parte, Ameen et al⁶ presentan una frecuencia entre receptores y donantes de sangre, sin considerar mujeres embarazadas, de 0,49%, valor mucho más bajo que los presentados por otros autores.⁵

La incidencia de aloinmunización está relacionada con las características sociodemográficas propias de la población de estudio, tales como el género y la edad; además de las diferencias fenotípicas entre donantes y receptores y los factores genéticos relacionados con la respuesta inmune;^{5,8} sin embargo, Bhatti et al,²¹ en su trabajo realizado en pacientes con beta-talasemia mayor, concluyen que la incidencia no está influenciada por factores como la edad de la primera transfusión, ni por la etnia de los pacientes; concepto contradictorio al obtenido en otros estudios en los cuales es relevante la edad en la que se comienza el tratamiento, toda vez que plantean que el número de transfusiones está relacionado directamente con la mayor probabilidad de desarrollar aloanticuerpos,⁸ incluso la probabilidad de presentar asociaciones entre determinados tipos de anticuerpos ha sido planteada proponiendo diferentes hipótesis, enfocadas a determinar si la asociación se

presenta por factores intrínsecos del paciente o por afinidades existentes entre los anticuerpos. Las principales asociaciones son anti D/c, anti Lea/Leb y anti E/c y aún no se ha establecido de manera contundente la verdadera razón de éstas.⁷ A su vez, las diferencias raciales han sido de especial importancia en el estudio de la aloinmunización, evidenciando que a mayor heterogeneidad en las etnias entre donante – receptor, mayor es la probabilidad de su presentación, dado que el perfil fenotípico puede variar de una población a otra.¹⁹ Otro aspecto importante a considerar es el embarazo; algunos estudios han reportado resultados positivos para la presencia de aloanticuerpos en embarazadas que no han tenido su primera transfusión, hecho descrito por Stiegler et al en el 2001,¹⁶ quien deja claro que el embarazo es uno de los principales factores desencadenantes de aloinmunización y que la especificidad de los anticuerpos producidos es principalmente contra el antígeno Kell. De esta manera se puede plantear que el género femenino presenta una mayor predisposición a desarrollar aloinmunización, razón por la cual en los bancos de sangre se implementan medidas de control para evitar transfundir con sangre incompatible a mujeres en edad fértil, para no sensibilizarlas y generar problemas a futuro.^{5,12} Así mismo, en la aloinmunización debe considerarse el número de unidades de sangre transfundidas y el riesgo que éstas representan para un paciente. Autores como Natukunda⁶ plantean como relevante este hecho, dado que lo encuentran directamente relacionado con el desarrollo de aloinmunización y cada unidad representa aproximadamente 0,9% de riesgo.

Acerca de la producción de los anticuerpos, se plantean hipótesis como la de Bashawri,³ quien sugiere que la formación de aloanticuerpos se da luego de una repetida destrucción de la membrana de los eritrocitos y de la interacción anormal con el endotelio, y así se conduce a la producción de neoantígenos, los cuales inducen la formación de autoanticuerpos tipo IgG.

La prevención de la aloinmunización a los antígenos eritrocitarios es una importante medida que lleva al desarrollo de diferentes programas y a la implementación de medidas que aseguren transfusiones compatibles tanto a los pacientes que requieren de este procedimiento de forma regular, como a los que eventualmente lo hacen. Es así como la transfusión compatible disminuye la probabilidad de desarrollar aloinmunización y previene reacciones hemolíticas que disminuirían el éxito del tratamiento, igualmente es un factor que disminuye la incidencia de enferme-

dad hemolítica del recién nacido en hijos de mujeres que requieren dicha terapia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos la ausencia de conflicto de intereses o responsabilidades compartidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM.** Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion.* 1999; 39: 763-71.
2. **Grifols JR, Serrano A, Ester A, Junca J, Muniz E.** Vital transfusion in patients with multiple antibodies against common erythrocyte antigens. *Transfus Apher Sci.* 2009; 40: 105-7.
3. **Bashawri M, Ahmed M.** Red Cell Alloimmunization in Thalassaemia Patients Bahrain Medical Bulletin. 2005; 27.
4. **Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, et al.** Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1990; 76: 1431-7.
5. **Ameen R, Al-Eyaadi O, Al-Shemmari S, Chowdhury R, Al-Bashir A.** Frequency of red blood cell alloantibody in Kuwaiti population. *Med Princ Pract.* 2005; 14(4): 230-4.
6. **Natukunda B, Schonewille H, Ndugwa C, Brand A.** Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. *Transfus.* 2010; 10:20-7.
7. **Christopher A, Tormey, Gary S.** The characterization and classification of concurrent blood group antibodies. *Transfus.* 2009; 49: 2709-18.
8. **Murao M, Viana MB.** Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38: 675-82.
9. **Wang LY, Liang DC, Liu HC, Chang FC, Wang CL, Chan YS, et al.** Alloimmunization among patients with transfusion-dependent thalassemia in Taiwan. *Transfus Med.* 2006; 16: 200-3.
10. **Christopher A, JF T, G S.** Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and properties in a population of male military veterans. *Transfus.* 2008; 48: 2069-76.
11. **Hamilton JR.** Common and frequently encountered antibodies. *Transfus Apher Sci.* 2009; 40: 189-94.
12. **Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V.** Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfus.* 2002; 42: 37-43.
13. **Moreira Junior G, Bordin JO, Kuroda A, Kerbauy J.** Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. *Am J Hematol.* 1996; 52: 197-200.
14. **Hassan K, Younus M, Ikram N, Naseem L, Z HA.** Red Cell Alloimmunization in Repeatedly Transfused Thalassaemia Major Patients. *International Journal of Pathology* 2004; 2: 16-9.
15. **Noor Haslina MN, Ariffin N, Illuni Hayati I, Rosline H.** Red cell immunization in multiply transfused Malay thalassaemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006; 37: 1015-20.
16. **Stiegler G, Sperr W, Lorber C, Fabrizii V, Hocker P, Panzer S.** Red cell antibodies in frequently transfused patients with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* 2001; 80: 330-3.
17. **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.* 2007; 29: 321-6.
18. **Jalada P, Rinku S, Snehalata G.** Red cell alloimmunization in multitransfused patients and multiparous women. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2009; 25: 49-52.
19. **Gader AG, Al Ghumlas AK, Al-Momen AK.** Transfusion medicine in a developing country - alloantibodies to red blood cells in multi-transfused patients in Saudi Arabia. *Transfus Apher Sci.* 2008; 39: 199-204.
20. **Hmida S, Mojaat N, Maamar M, Bejaoui M, Mediouni M, Boukef K.** Red cell alloantibodies in patients with haemoglobinopathies. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1994; 36: 363-6.
21. **Bhatti FA, Salamat N, Nadeem A, Shabbir N.** Red cell immunization in beta thalassaemia major. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004; 14: 657-60.
22. **Martins PRJ, Alves VM, Pereira GA, Moraes-Souza H.** Frequency of irregular antibodies in multiple-transfused patients at the Regional Blood Bank of Uberaba, from 1997 to 2005. *Rev bras hematol hemoter.* 2008; 30: 272-6.
23. **Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP.** Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood.* 2000; 15; 96: 3369-73.
24. **Sakhalkar VS, Roberts K, Hawthorne LM, McCaskill DM, Veillon DM, Caldito GC, et al.** Allosensitization in patients receiving multiple blood transfusions. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054: 495-9.
25. **Ameen R, Al Shemmari S, Al-Bashir A.** Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. *Transfus.* 2009; 11: 1649-54.
26. **Spanos TH, Kargeorga M, Ladis V, et al.** Red cell alloantibodies in patients with Thalassaemia. *Vox Sang* 1990; 58: 50-5.
27. **Coles SM et al.** Alloimmunization in two multitransfused populations. *Transfusion* 1981; 21: 462-6.