

*Original Article*

## prevalence of alloimmunization in patients with sickle cell anemia in Khuzestan province

Samadi Ivriq M.<sup>1</sup>, Oodi A.<sup>1</sup>, Keikhaei B.<sup>2</sup>, Mohammadi S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, Shafa Educational, Therapeutic and Research Center, Ahvaz-Jandishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

### Abstract

#### **Background and Objectives**

Sickle Cell Disease is the second most common hemoglobinopathy after thalassemia and is characterized by vascular occlusion and hemolytic anemia. Blood transfusion is considered as a supportive treatment for patients with sickle cell disease. The alloimmunization of red blood cells is a major challenge in these patients. Accordingly, supplying the appropriate antigen-negative blood units is a major problem in blood transfusion. The aim of this study was to evaluate the alloimmunization rates among individuals with Sickle Cell Disease in Khuzestan province.

#### **Materials and Methods**

In this descriptive cross-sectional study, a total of 184 patients with sickle cell anemia and sickle-thalassemia were referred to the Shahid Beqaei hospital in Ahvaz. 5-10 mL of peripheral blood containing the anticoagulant EDTA was collected by non-random sampling procedure. The prevalence of phenotypes and the rate of alloimmunization were determined by the hemagglutination technique.

#### **Results**

The prevalence of alloimmunization in this population was 13.0%. In 24 patients, twelve types of alloantibodies were detected. The most common alloantibodies were Anti-E (33.3%, n = 8), Anti-c (20.8%, n = 5), Anti-D (16.6%, n = 4), and Anti- Kell (16.6%, n = 4).

#### **Conclusions**

Antibody against Rh blood group system and anti-Kell were the most prevalent alloantibodies among sickle cell anemia patients in the province of Khuzestan. Therefore, it is highly recommended to transfuse these individuals with blood units compatible with the Rh (D, C, c, and E) and Kell antigens.

**Key words:** Anemia, Sickle Cell, Blood Transfusion

Received: 1 Mar 2023

Accepted: 1 Jul 2023

---

Correspondence: Oodi A., PhD of Hematology & Blood Banking. Associate Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine. P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88601555; Fax: (+9821) 88601606 E-mail: ar.oodi@gmail.com

## شیوع آلوایمونیزاسیون در بیماران مبتلا به کم خونی داسی شکل استان خوزستان

مینا صمدی ایوریق<sup>۱</sup>، آرزو اودی<sup>۲</sup>، بیژن کیخایی<sup>۳</sup>، سعید محمدی<sup>۴</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

بیماری آنمی داسی شکل بعد از تالاسمی، دومین هموگلوبینوپاتی شایع با عوارضی مانند انسداد عروقی و هم‌چنین آنمی همولیتیک است. تزریق خون به عنوان یک درمان حمایتی برای این بیماران به شمار می‌رود. از این رو، یکی از چالش‌های مهم در این بیماران، آلوایمونیزاسیون گلوبول‌های قرمز در اثر تزریق خون است و می‌توان از شناسایی واحد خون مناسب از نظر آنتی‌ژن منفی برای تزریق به بیماران به عنوان یکی از مشکلات اصلی انتقال خون در این بیماران یاد کرد. در این مطالعه، شیوع آلوایمونیزاسیون در بیماران داسی شکل استان خوزستان بررسی شد.

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه که از نوع مقطعی غیر مداخله‌ای (توصیفی) بود، پس از اخذ رضایت از ۱۸۴ بیمار کم‌خونی داسی شکل و داسی - تالاسمی مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید بقایی ۲ اهواز که با شیوه نمونه‌گیری غیر تصادفی انتخاب شدند، نمونه خون محیطی حاوی ضد انعقاد EDTA دریافت شد، میزان آلوایمونیزاسیون و شناسایی و تعیین آلوآنتی‌بادی به روش هم‌آگلوتیناسیون تعیین شد.

#### یافته‌ها

میزان شیوع آلوایمونیزاسیون در این جمعیت ۱۳٪ بود. در ۲۴ بیمار ۱۲ نوع آلوآنتی‌بادی شناسایی شد. شایع‌ترین آلوآنتی‌بادی به ترتیب Anti-E (n=۸، ۳۳٪)، Anti-c (n=۵، ۲۰/۸٪) و Anti-D (n=۴، ۱۶/۶٪) و Anti-Kell (n=۴، ۱۶/۶٪) بود.

#### نتیجه‌گیری

شایع‌ترین آلوآنتی‌بادی در بیماران آنمی داسی شکل استان خوزستان، علیه سیستم گروه خونی Rh و سپس Kell بود. بنابراین توصیه می‌شود به این افراد خون سازگار از نظر آنتی‌ژن‌های Rh (D,C,c,E) و Kell تزریق شود.

**کلمات کلیدی:** آنمی، بیماری داسی شکل، انتقال خون

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۱۰

- ۱- کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران
- ۲- مؤلف مسئول: PhD هماتولوژی و بانک خون - دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران - صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵
- ۳- فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان کودکان - استاد مرکز آموزشی، درمانی و تحقیقاتی شفا، اهواز - دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور - اهواز - ایران
- ۴- PhD هماتولوژی و بانک خون - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران

## مقدمه

بیماری کم خونی داسی شکل:

بیماری کم خونی داسی شکل (Sickle Cell Disease: SCD) بعد از تالاسمی، دومین هموگلوبینوپاتی شایع با عوارضی مانند انسداد عروقی و هم چنین آنمی همولیتیک است. بیماران مبتلا به SCD به تزریق خون مکرر نیاز دارند. پلیمریزاسیون هموگلوبین S (HbS) واقعه پاتوفیزیولوژیک در کم خونی داسی شکل است که سبب تغییر در شکل و خصوصیات فیزیکی گلبول‌های قرمز و در نتیجه بروز کم خونی همولیتیک و انسداد جریان خون (به ویژه در عروق کوچک و برخی عروق بزرگ) می‌شود که می‌تواند سبب آسیب بافتی شود (۵-۱).

## تزریق خون:

یک روش معمول درمان و کاهش عوارض بیماری در بیماران مبتلا به آنمی داسی شکل، تزریق خون است. این رویکرد درمانی رواج زیادی دارد به طوری که اکثر بیماران بزرگسال مبتلا به کم خونی داسی حداقل یک بار تزریق داشته و بسیاری از آنها تعداد زیادی واحد خون دریافت کرده‌اند. از این رو، یکی از چالش‌های مهم در این بیماران، آلوایمونیزاسیون گلبول‌های قرمز در اثر تزریق خون است (۶).

## آلوایمونیزاسیون:

میزان شیوع آلوایمونیزاسیون در بیماران کم خونی داسی شکل ۵۰٪-۲۰٪ است (۷-۹). آلوایمونیزاسیون سبب افزایش خطر بروز واکنش‌های ناشی از انتقال خون و در نتیجه کاهش ذخیره خون سازگار که از نظر آنتی‌ژن مربوطه منفی بوده می‌شود (۱۰). تقریباً ۴۰٪ بیماران مبتلا به کم خونی داسی که آلوایمونیزه شده‌اند، دچار واکنش تأخیری همولیتیک ناشی از تزریق خون (DHTR: Delayed hemolytic transfusion reaction) می‌شوند (۱۱). می‌تواند به دلیل عدم شناسایی آنتی‌بادی در غربالگری اولیه آنتی‌بادی رخ دهد. وجود تفاوت نژادی و فنوتیپی در بین بیماران SCD که بیشتر از نژاد آفریقایی آمریکایی و اهداکنندگان خون که بیشتر از نژاد قفقازی هستند، به عنوان

یکی از دلایل مؤثر و مهم در ایجاد آلوایمونیزاسیون مطرح است (۱۲). زمانی که توزیع آنتی‌ژن‌ها در بین اهداکننده و گیرنده خون متفاوت باشد، ممکن است آلوایمونیزاسیون بیشتری در بین دریافت‌کنندگان ایجاد شود. آنتی‌ژن‌هایی که بیشتر سبب ایجاد آلوایمونیزاسیون می‌شوند متعلق به سیستم‌های گروه خونی Duffy، Kidd، Kell، Rh، Lewis و MNS هستند (۶). افرادی که یک آلوآنتی‌بادی ایجاد می‌کنند، در معرض خطر افزایش آلوآنتی‌بادی با تزریق‌های آینده هستند (۱۳).

## هدف از انجام مطالعه:

بیماری آنمی داسی شکل شایع‌ترین بیماری ژنتیکی بعد از تالاسمی در بیماران جنوب ایران می‌باشد و ۹۷٪ منشاء اصلی بیماری در طوایف عرب خوزستان است. بیماری از نظر وخامت از نوع کلاسیک بوده و بیشتر از نوع سعودی می‌باشد که در کشورهای هم‌جوار مثل قطر و کویت و عراق و بحرین شایع است. با توجه به این که ایران روی نوار تالاسمی قرار گرفته، این بیماری در همراهی با بتاتالاسمی مینور نیز دیده می‌شود (۱۴، ۱۵). بنابراین با توجه به فراوانی این بیماران در استان‌های جنوبی ایران از جمله استان خوزستان و هم چنین نیاز این بیماران به تزریق خون مناسب، بر آن شدیم تا میزان آلوایمونیزاسیون در این بیماران را گزارش کنیم.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه که از نوع مقطعی غیر مداخله‌ای (توصیفی) بود، معیار ورود شامل تشخیص بیماری آنمی داسی شکل و ساکن استان خوزستان بودن با سابقه حداقل یک بار تزریق خون در طول عمر خود بوده است. مطالعه بر روی ۱۸۴ بیمار کم خونی داسی شکل و داسی - تالاسمی که به بیمارستان بقایی ۲ استان خوزستان مراجعه کرده بودند در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ انجام شد. پس از دریافت رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه و تکمیل کردن پرسشنامه شرح حال و دریافت اطلاعاتی مانند سن، جنس، سابقه بارداری و سابقه آخرین تزریق خون، از هر فرد ۲ نمونه خون وریدی به حجم ۱۰-۵ میلی‌لیتر حاوی ضد انعقاد EDTA

دارو داشتند. سابقه بارداری و یا سقط در ۲۷ بیمار (۱۴/۶٪) گزارش شده بود. ۱۹ بیمار (۱۰/۰٪) دارای سابقه واکنش‌های ناشی از تزریق خون شامل خارش و کهیر، هماچوری، تب و لرز و سستی، تاری دید و درد عضلانی، تهوع، تنگی نفس و تپش قلب، قرمزی و ورم بودند.

جدول ۱: شیوع انواع آلوانتی‌بادی‌های مشاهده شده در جمعیت بیماران آلواپونیزه آنتی داسی شکل

نوع آلوانتی‌بادی گلوبول قرمز	تعداد	درصد در بیماران آلواپونیزه
Anti-D	۴	۱۳/۰
Anti-C	۲	۶/۴
Anti-c	۵	۱۶/۲
Anti-E	۸	۲۵/۸
Anti-S	۱	۳/۲
Anti-s	۱	۳/۲
Anti-jka	۲	۶/۴
Anti-jkb	۱	۳/۲
Anti-Kell	۴	۱۳/۰
Anti-Leb	۱	۳/۲
Anti-Fy <sup>a</sup>	۱	۳/۲
Anti-Fy5 <sup>1</sup>	۱	۳/۲

فراوانی آلوانتی‌بادی‌ها و نتایج آزمون‌های غربالگری و تعیین هویت آنتی‌بادی:

نتایج غربالگری آنتی‌بادی نشان داد در ۲۴ (۱۳٪) بیمار ۱۲ نوع آلوانتی‌بادی وجود دارد. این بیماران ۱۶ نفر مؤنث و ۸ نفر مذکر بودند. در هیچ کدام از بیماران اتوانتی‌بادی یافت نشد. نتایج تعیین هویت آنتی‌بادی نشان داد که در ۷۹٪ بیماران آلوانتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های سیستم Rh و در ۱۶/۶٪ آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن Kell وجود داشت. ۲۱٪ از بیماران دارای بیش از دو نوع آنتی‌بادی بودند. در سیستم Rh بیشترین آنتی‌بادی‌ها به ترتیب Anti-E (۸، n=۳۳)،

دریافت شد. پس از انتقال نمونه‌های جمع‌آوری شده به آزمایشگاه سرولوژی اختصاصی انتقال خون استان خوزستان، جهت بررسی فرم شرح حال و حجم نمونه در صورت مورد تایید بودن حجم و شرح حال، نمونه‌ها به صورت هفتگی و با رعایت زنجیره سرد به آزمایشگاه مرجع ایمنوهماتولوژی ستاد مرکزی ارسال گردید.

#### آنالیز آماری:

این مطالعه یک مطالعه توصیفی بود. نتایج به دست آمده از انجام آزمایش‌های شناسایی آنتی‌بادی وارد نرم‌افزار Excell شد و سپس درصد بیماران دارای آلوانتی‌بادی در جمعیت کل بیماران محاسبه شد. ضمناً درصد شیوع هر آلوانتی‌بادی در جمعیت بیماران دارای آنتی‌بادی محاسبه شد.

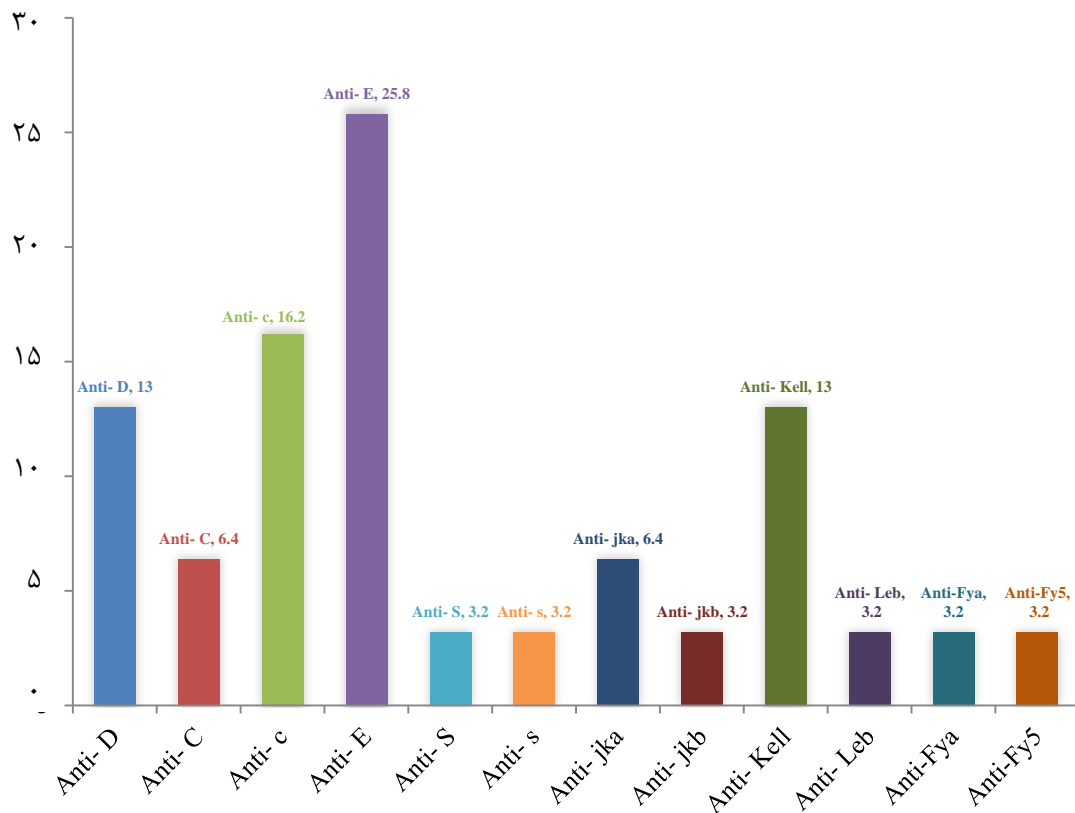
#### آزمایش‌های سرولوژی:

آزمایش غربالگری آنتی‌بادی (IBTO سازمان انتقال خون ایران Registration number: ۶۳۸۸۲، lot: ۲۲IP۳C ۱۸۸) و هم‌چنین شناسایی نوع آنتی‌بادی در افراد آلواپونیزه نیز به روش استاندارد هماگلو تیناسیون لوله‌ای و طبق دستورالعمل و با سوسپانسیون‌های سلولی تولیدی سازمان انتقال خون (سازمان انتقال خون - ایران ۶۳۸۸۲: number، Registration lot: ۲۲IP۱۱C۱۸۷) انجام شد. برای تأیید آلوانتی‌بادی‌های یافت شده از سلول‌های Selected (سازمان انتقال خون - ایران ۶۳۸۸۲: Registration number، ۷۹، IBTO/SELD lot: ۲۲) و تعیین فنوتیپ با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تجاری (ایمنونودیاگنوستیکا، آلمان) استفاده شد.

#### یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک و دیگر متغیرهای بیماران:

از ۱۸۴ بیمار مورد مطالعه، ۱۳۹ نفر (۷۵/۵٪) بیمار داسی شکل و ۴۵ نفر (۲۴/۵٪) بیمار تالاسمی داسی مشارکت داشتند. سن بیماران در محدوده ۲-۷۲ سال قرار داشت و از نظر جنسیتی، ۸۸ نفر (۴۷/۸٪) مذکر و ۹۶ بیمار (۵۲/۲٪) مؤنث بودند. ۱۱۹ (۵۹/۷٪) بیمار سابقه مصرف



نمودار ۱: شیوع انواع آنتی‌بادی‌های مشاهده شده در جمعیت بیماران آلوایمونیزه آنمی داسی شکل

کردند، گزارش شده است. به علت ارتباط آنتی‌ژن دافی با Rh دارای واکنش cross reaction است. هم چنین Anti-Fy5 با سلول Rh null که دارای فنوتیپ Fy(a+b+) است واکنش نمی‌دهد.

میزان آلوایمونیزاسیون در بین بیماران داسی شکل این مطالعه ۱۳٪ بود. بیشترین میزان آلوایمونیزاسیون علیه سیستم Rh بود (۶۱/۴٪). بیشترین آنتی‌بادی‌ها به ترتیب Anti-E (۲۵/۸، n=۸)، Anti-c (۱۶/۲، n=۵)، Anti-D (۱۳/۴، n=۴) و Anti-Kell (۱۳/۴، n=۴) بودند. از بین بیماران بررسی شده تنها ۱ نفر دارای Anti-Fya و ۱ نفر دارای Anti-Fy5 بودند.

احتمالاً این میزان آلوایمونیزاسیون (۱۳٪) به علت تفاوت‌های ژنوتیپی و فنوتیپی گروه‌های خونی فرعی اهداکنندگان خون از نژاد غیر عرب و گیرندگان خون آنمی داسی شکل عرب در منطقه خوزستان است. در مطالعه‌ای که توسط جلالی فر و همکاران در سال ۲۰۱۹ بر روی ۱۰۴

Anti-c (۲۰/۸، n=۵)، Anti-D (۱۶/۶، n=۴) و Kell (۱۶/۶، n=۴) بودند. از بین بیماران بررسی شده تنها ۱ نفر دارای Anti-Fya و ۱ نفر دارای Anti-Fy5 بودند (جدول ۱ و نمودار ۱).

برای بیماری که دارای آنتی‌بادی Anti-Fy5 بود، بررسی کامل شامل بررسی فنوتیپ Fya-b- و هم‌چنین بررسی ژنوتیپ و موتاسیون GATA-1 انجام شد. هم‌چنین این با سلول Rh null دارای فنوتیپ Fy(a+b+) بررسی شد که واکنش نداد.

### بحث

Anti-Fy5، آنتی‌بادی نسبتاً نادری است که گاهی به صورت تحریکی در افراد دارای فنوتیپ Fy (a- b-) ساخته می‌شود. این آنتی‌بادی نیز می‌تواند در واکنش همولیتیک ناشی از انتقال خون تأخیری نقش داشته باشد. این آنتی‌بادی در بیماران داسی شکلی که چند بار خون دریافت

در مطالعه دیگری که توسط فکری و همکاران در سال ۲۰۱۷ بر روی ۱۱۶ بیمار آنمی داسی شکل انجام شد، نرخ آلویمونیزاسیون ۷/۷٪ گزارش شد (۲۳).

### نتیجه گیری

در این مطالعه میزان شیوع آلویمونیزاسیون در بین بیماران آنمی داسی شکل و داسی-تالاسمی استان خوزستان که به بیمارستان بقایی ۲ اهواز مراجعه کردند گزارش شد. شایع ترین آلوانتی بادی در این بیماران Anti-E و Anti-c و Anti-K و Anti-D بودند. پیشنهاد می شود به این افراد خون سازگار از نظر آنتی ژن های Rh(D,C,c,E) و Kell تزریق شود.

### حمایت مالی

بودجه این مطالعه توسط مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون تأمین شده است.

### ملاحظات اخلاقی

این مقاله از کمیته اخلاق مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، کد IR.TM.REC.1400.016 گرفته است. پس از دریافت رضایت نامه کتبی و آگاهانه، اطلاعات بیماران دریافت شد.

### عدم تعارض منافع

نویسندگان به وضوح اعلام می کنند که هیچ گونه تعارض منافع آشکار نداشته اند.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از مسئول محترم سرولوژی مرکز انتقال خون استان خوزستان خانم سحر جوله‌نژاد تشکر می نمایند.

بیمار آنمی داسی شکل و چرخه تالاسمی انجام شد، میزان آلویمونیزاسیون را ۹/۶٪ گزارش کردند. در این مطالعه بیش از ۹۰٪ آنتی بادی ها علیه آنتی ژن های Rh بودند (۱۶). در مطالعه حاضر ۱۲ نوع آلوانتی بادی در ۲۴ بیمار آلویمونیزه یافت شد و نیز اکثر آنتی بادی ها علیه سیستم Rh بودند (۶۱/۴٪) و سپس Anti-K در رده دوم و به دنبال آن ها Anti- Leb، Anti- jkb، Anti- jka، Anti- s، Anti- S، Anti-Fy5، Anti-Fya قرار داشتند. در مطالعه ای که توسط وفایی و همکاران در سال ۲۰۱۶ بر روی ۱۴۰ بیمار آنمی داسی شکل اهواز صورت گرفت، میزان آلویمونیزاسیون ۷/۱٪ را به دست آوردند که ۵۰٪ آلوانتی بادی ها Anti-K بودند (۱۴). در مطالعه ای که توسط آلکنیدی و همکاران در عمان انجام شد، ۲۶۲ بیمار با سابقه انتقال خون مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۳۳ بیمار آنمی داسی شکل بودند. ۴۲ نفر (۳۱/۵٪) از بیماران آنمی داسی شکل آلویمونیزه شده بودند که ۲ نفر آنتی بادی علیه سیستم دافی داشتند (۱۷). در مطالعه حاضر نیز ۲ نفر آنتی بادی علیه آنتی ژن Fy5 و Fya داشتند. در مطالعه دیگری که در کردستان عراق بر روی ۴۰۱ بیمار دریافت کننده خون شامل ۳۱۱ بیمار بتا تالاسمی و ۹۰ بیمار آنمی داسی شکل انجام شد، میزان آلویمونیزاسیون ۴/۵٪ به دست آمد که شایع ترین آن ها به ترتیب Anti-K، Anti-Cw، Anti-C، Anti-c بودند (۱۸). نرخ آلویمونیزاسیون در مطالعه های مختلف در کشورهای کویت، کنگو و اوگاندا بر روی بیماران آنمی داسی شکل به ترتیب ۶۵٪، ۱۰٪ و ۶/۱٪ گزارش شده است (۲۱-۱۹). در مطالعه ای که توسط حلوانی و همکاران در سال ۲۰۲۲ بر روی ۳۸۵ بیمار آنمی داسی شکل در عربستان انجام شد، میزان آلویمونیزاسیون ۱۲/۹٪ گزارش شد (۲۲).

### References:

- 1- Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, *et al.* Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1): 1-22.
- 2- Vekilov PG. Sickle-cell haemoglobin polymerization: is it the primary pathogenic event of sickle-cell anaemia? *Br J Haematol* 2007; 139(2): 173-84.
- 3- Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME, Payen E, Tighe R, Bouhassira EE, *et al.* Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. *Science* 2001; 294(5550): 2368-71.
- 4- Piel FB, Williams TN. Sickle cell anemia: history and epidemiology. In: Costa F, Conran N. *Sickle Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice*. USA: Springer; 2016. p. 23-47.
- 5- Ahmadi M, Poormansouri S, Beiranvand S, Sedighie L. Predictors and correlates of fatigue in sickle cell

- disease patients. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2018; 12(1): 69.
- 6- Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moehr J, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1990; 76(7): 1431-7.
  - 7- Nickel RS, Horan JT, Fasano RM, Meyer E, Josephson CD, Winkler AM, et al. Immunophenotypic parameters and RBC alloimmunization in children with sickle cell disease on chronic transfusion. *Am J Hematol* 2015; 90(12): 1135-41.
  - 8- Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990; 322(23): 1617-21.
  - 9- Talano J-AM, Hillery CA, Gottschall JL, Baylerian DM, Scott JP. Delayed hemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2003; 111(6): e661-e5.
  - 10- Castilho L, Rios M, Bianco C, Pellegrino Jr J, Alberto FL, Saad ST, et al. DNA-based typing of blood groups for the management of multiply-transfused sickle cell disease patients. *Transfusion* 2002; 42(2): 232-8.
  - 11- Natukunda B. Red blood cell alloimmunization and antigen matching in sickle cell disease—the African perspective. *ISBT Science Series* 2012; 7(1): 129-33.
  - 12- Vafaie M, Keikhaei-dehdazi B. Frequency of red blood cell alloimmunization in sickle cell patients and healthy donors: the influence of racial and antigenic pattern differences. *Int J Community Med Public Health* 2017; 4: 2226-9.
  - 13- Cox JV, Steane E, Cunningham G, Frenkel EP. Risk of alloimmunization and delayed hemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1988; 148(11): 2485-9.
  - 14- Galedari H, Babaahmadi M, Andashti B, Pedram M, Zandian Kh. Mutation frequency of  $\beta$ -Globin Gene among  $\beta$ -thalassemia major patients referred to the Shafa hospital of Ahvaz. *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2005; 7(4): 495. [Article in Farsi]
  - 15- Zandian Kh, Hamadi H. An analysis of clinical and laboratory findings of hemoglobinopathies and their distribution in khozestan provience. *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2005;3(43): 7. [Article in Farsi]
  - 16- Jalali Far MA, Oodi A, Amirzadeh N, Mohammadipour M, Keikhaei Dehdezi B. The Rh blood group system and its role in alloimmunization rate among sickle cell disease and sickle thalassemia patients in Iran. *Mol Genet Genomic Med* 2021; 9(3): e1614.
  - 17- Alkindi S, AlMahrooqi S, AlHinai S, AlMarhoobi A, Al-Hosni S, Daar S, et al. Alloimmunization in patients with sickle cell disease and thalassemia: experience of a single centre in Oman. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9(1): e2017013.
  - 18- Al-Mousawi MM, Al-Allawi NA, Alnaqshabandi R. Predictors of red cell alloimmunization in Kurdish multi transfused patients with hemoglobinopathies in Iraq. *Hemoglobin* 2015; 39(6): 423-6.
  - 19- Ameen R, Al Shemmari S, Al-Bashir A. Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. *Transfusion* 2009; 49(8): 1649-54.
  - 20- Agasa SB, Dupont E, Kayembe T, Molima P, Malengela R, Kabemba S, et al. Multiple transfusions for sickle cell disease in the Democratic Republic of Congo: the importance of the hepatitis C virus. *Transfus Clin Biol* 2010; 17(4): 254-9.
  - 21- Natukunda B, Schonewille H, Ndugwa C, Brand A. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. *Transfusion* 2010; 50(1): 20-5.
  - 22- Halawani AJ, Mobarki AA, Arjan AH, Saboor M, Hamali HA, Dobie G, et al. Red Cell Alloimmunization and Autoimmunization Among Sickle Cell Disease and Thalassemia Patients in Jazan Province, Saudi Arabia. *Int J Gen Med* 2022; 15: 4093-4100.
  - 23- Samarah F, Srour MA, Yaseen D, Dumaidi K. Frequency of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease in Palestine. *Adv Hematol* 2018; 2018: 5356245.