

مشکلات انتقال خون در کم خونی های همولیتیک

بحث کلی و معرفی يك مورد

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۴، صفحه ۲۷۱، ۱۳۵۴

دکتر حسین امامی - دکتر علی حسینی - دکتر اسداله حری - دکتر بهرام تیموری*

مقدمه:

یکی از مشخصات عمده کم خونی های همولیتیک، کوتاهی طول عمر گلبول های قرمز میباشد که ناشی از همولیز زودرس آنان است. برای آنکه يك بررسی کلی از کم خونی های همولیتیک کرده باشیم، لازمست آنها را بر مبنای مکانیسمی که به انهدام گویچه های قرمز منجر میشود بر طبق جدول زیر تقسیم کنیم.

- ۱- کمبود عوامل اساسی مانند مرحله عود کم خونی وخیم.
- ۲- شکل غیر طبیعی گویچه های قرمز (داسی شکل، مدور، بیضوی، نشانه ای).
- ۳- نقائص آنزیمی گویچه های سرخ مانند همو گلوبین اوری حمله ای شبانه و کمبود آنزیم (G. 6. P. D.)

- کم خونی همولیتیک ناشی از عوامل درونی گویچه های قرمز

- ۱- شیمیائی: فنیل هیدرازین، نفتالین، سرب، سم مارها.
- ۲- فیزیکی: حرارت
- ۳- میکربی و انگلی: استرپتوکوک، کلستری دیوم، ولشیا، بارتونلا، مالاریا.
- ۴- اکتسابی نسبت به پنی سیلین (۱)، متیل دوپا (۲۰۰۸۰۷) کفلین (۱۲) باقلا.

عوامل غیر ایمنی

- کم خونی های همولیتیک ناشی از عوامل برونی گویچه های قرمز

- ۱- ایزو آنتی کور (ایزو همولیزین)

عوامل ایمنی

- ۱- اتو آنتی کور
- ۲- ثانویه متعاقب لمفوم بدخیم، لو سمی، پنومونی ویروسی، عفونی.
- بیماری های کلاژن.

در سال ۱۹۲۵، تزریق خون به بیماران مبتلا به کم خونی همولیتیک اکتسابی بعنوان یک روش درمانی بوسیله Lederer (۱۰) توصیه شد زیرا در سه بیماری که تحت معالجه وی بوده اند بهبود با ترانسفوزیون خون حاصل شده بود. بعدها معلوم شد که بهبود بیماران ربطی به ترانسفوزیون نداشته، احتمالاً خود بخود بوده و انتقال خون فقط در مواقع بحران کم خونی به بیماران کمک کرده تا این دوران را بهتر تحمل نمایند. بنابراین باید گفت که انتقال خون در بیماران مبتلا به کم خونی همولیتیک فقط نقش درمانهای کمکی را دارد، زیرا اثر آن موقت بوده و باعث بهبود زود گذر حالت عمومی بیماران میگردد. همانطور که میدانیم در اکثر بیماران مبتلا به کم خونی همولیتیک طول عمر گویچه های قرمز سالم از طول عمر گویچه های قرمز خود بیماران بیشتر نیست به همین جهت انتقال خون اثر موقت دارد (۹). بعلاوه این طریقه درمانی ممکن است با تشدید حالت یرقان و یا هموگلوبین اوری در بیمار همراه باشد و همچنین باید در نظر داشت که در خون این بیماران پادتن های اختصاصی و غیر اختصاصی وجود دارد و این پادتن ها ممکن است مشکلاتی از نظر گروه بندی و آزمایش های سازگاری خون (کراس ماچ) بوجود آورد. در غالب موارد چون خون این بیماران تمایل به آگلوتیناسیون خود بخود دارد لذا بفلظ خون آنها Rh، AB مثبت گروه بندی میشود و بعلمت وجود پادتن های غیر- اختصاصی آزمایش سازگاری خون غالباً موجب نگرانی میشود زیرا کلبه نمونه خون ها ناسازگار بنظر میرسند. در این موارد

چنانچه ترانسفوزیون یک امر حیاتی باشد باید از خونی که حداقل ناسازگاری را نشان میدهد استفاده کرد. در مواردیکه پادتن های اختصاصی در خون بیماران وجود دارد اگر سعی شود خونی که فاقد آنتی ژن مربوط است تزریق گردد باز ما عمداً خون ناسازگار به بیمار خود تزریق نموده ایم و این امر موجب خواهد شد که ایزوآنتی بادی در خون بیمار پدید آید و ترانسفوزیون های مکرر بعدی را غیر ممکن سازد (۱۸).

شرح حال بیمار: ف-ج، سیزده ساله، قالی باف، اهل حیدرآباد جرقویه، بعلمت استفراغ، سرگیجه، طپش قلب و تنگی نفس در تاریخ ۱۳/۹/۵۲ در بیمارستان بستری گردید. شروع بیماری خود را از دو سال قبل میدانند که در هنگام برخاستن از خواب دچار سرگیجه و استفراغ شده است و به همین علت نیز سال گذشته مدتی در بیمارستان دیگری بستری بوده است. در سابقه شخصی و فامیلی بیمار نکته قابل توجهی دیده نمیشود. سابقه استفاده از داروهائی که تولید کمخونی همولیتیک میکند وجود نداشت. در امتحانات بالینی کودک کی بشدت کم خون و رنگ پریده بود. پوست و مخاطها و صلبیه زرد رنگ بنظر میرسیدند. نبض ۱۱۶ قرعه در دقیقه، تنفس سی بار در هر دقیقه، فشارخون ۹۵/۶۰ میلیمتر جیوه و حرارت بدن ۳۷/۸ درجه سانتیگراد بود. در سمع قلب سوفل سیستولیک غیر عضوی و تاکیکاردی با ۱۶۰ قرعه در هر دقیقه شنیده میشد. طحال بزرگ و تا ۳ سانتیمتر زیر ناف با قوام سفت و بدون درد دست میخورد. کبد اندکی بزرگ بود.

آزمایش های بیمار در جدول زیر خلاصه شده است.

شماره	آزمایش	نتیجه
۱	گلبول قرمز	۱/۶۰۰/۰۰۰
۲	گلبول سفید	۴۸۰۰ با دیفرانسیاسیون طبیعی
۳	شمارش رتیکولوسیت	۴۰ درصد
۴	بیلی روبین توتال خون	۳/۳ میلی گرم - بیلی روبین مستقیم ۰/۲ میلی گرم در هر صد سی سی خون.
۵	مطالعه فروتی خون محیطی	انیزوسیتوز و اتوا گلو تیناسیون
۶	تست کومبس مستقیم	+
۷	تست کومبس غیر مستقیم	-
۸	آزمایش مقاومت گلبولی	از غلظت ۴ در هزار شروع و به غلظت ۲/۵ در هزار خاتمه یافت.
۹	آزمایش برای همو گلوبین و هموسیدرین در ادرار	منفی
۱۰	فونمن L. E (آزمایش برای جستجوی سلول L. E)	منفی
۱۱	پل بونل	منفی
۱۲	آزمایش برای فعالیت G. 6. P. D.	طبیعی

در تاریخ ۲۲/۹/۵۲ تقاضای خون برای بیمار شد. چون گویچه های قرمز خون بیمار هم با آنتی A و هم با آنتی B آگلوتینا سیون نشان میداد، لذا گروه خون بیمار AB تعیین گردید ولی خون این بیمار اتواگلوتیناسیون نیز داشت و بدون اضافه کردن سرم تست آگلوتیناسیون نشان میداد، لذا اجباراً گروه بندی خون با روش غیرمستقیم Simonin کنترل گردید و گروه خون بیمار A مشخص شد. چون کومبس مستقیم مثبت بود و تعیین عامل ارهاش بیمار امکان پذیر نبود خون ارهاش منفی برای بیمار تهیه گردید و پس از آزمایشهای سازگاری با روش کومبس کراس ماچ، به بیمار یک واحد گلبول سرخ غلیظ تزریق گردید (P.R. C.) هموگلوبین بیمار از ۴/۵ گرم به ۶/۵ گرم افزایش یافت، با این وضع چون حال بیمار وخیم بود در تاریخ ۲۹/۹/۵۲ مجدداً یک واحد خون A ارهاش منفی بدون پلاسما به بیمار تزریق گردید ولی تغییری در میزان هموگلوبین بیمار پدید نیامد. برای مشخص نمودن آنتی کوریکه موجب اشکال در کراس ماچ شده بود نمونه ای از خون بیمار با آزمایشگاه تحقیقاتی دانشکده پزشکی فرستاده شد. ابتدا سرم بیمار با سلولهای Singocell - S مجاور گردید که بشدت آگلوتینه شد. سپس با بکاربردن سری سلولهای Singocell - I کارخانه بوهرینگر آنتی کور مذکور آنتی I مشخص شد و تشخیص کمخونی همولیتیک اتوایمون با آنتی کر سرد مطرح گردید.

چون علت مشخص خاصی برای وجود این آنتی کر وجود نداشت علیهذا بیماری کمخونی همولیتیک اتوایمون با آنتی کر سرد از نوع ایدیوپاتیک مسجل گردید. بیمار تحت درمان با کورتیکواستروئیدها قرار گرفت و روزانه بمیزان ۶۰ میلی گرم پردنیزولون تجویز گردید و کلاً مقدار ۴۵۲ میلی گرم پردنیزولون بوی داده شد. میزان هماتوکریت بیمار از ۱۲ درصد به ۲۹ درصد افزایش یافت و پس از تجویز مقدار نگهدارنده کرتن ۵ میلی گرم در روز بیمار با بهبود نسبی در تاریخ ۲۴/۱۰/۵۲ مرخص گردید.

بحث: در کم خونی های همولیتیک با نقائص درونی چنانچه تعداد رتیکولوسیت های بیمار بیش از ۵ درصد باشد بالا بودن رتیکولوسیت ممکن است منجر به مثبت شدن آزمایش کومبس مستقیم گردد و مسئله انتقال خون را با مشکلاتی مواجه نماید. بنابراین در اینگونه موارد باید بالا بودن رتیکولوسیت بیمار به مسئولان بانک خون اطلاع داده شود و نیز باید بخاطر داشته باشیم که وجود همولیز در خونی که برای گروه بندی و تعیین سازگاری در این بیماران به آزمایشگاه فرستاده میشود ممکن است در موقع تعیین سازگاری خون (کراس ماچ) تشخیص داده نشود و روی این اصل خون ناسازگار به بیماری که دارای کمخونی همولیتیک است تزریق گردد و بروخامت بیماری افزوده شود.

در نوع غیرایمون کم خونی های همولیتیک باید در نظر داشت در مواردیکه آزمایش کومبس مستقیم یا غیرمستقیم مثبت است و ضمناً نیاز فوری با انتقال خون وجود دارد باید تا هنگامیکه علت مثبت شدن آزمایش کومبس تعیین نشده انتقال خون به بیمار را به تعویق انداخت زیرا پس از معلوم شدن علت کومبس مثبت انتقال خون سازگار باین بیماران بهسولت امکان پذیر بوده و در آینده نیز چنانچه با انتقال خون نیازمند باشند با مشکلی روبرو نخواهند بود. در مواردیکه کمخونی همولیتیک در اثر حساسیت دارویی باشد معمولاً قطع استفاده از دارو به توقف انهدام گویچه ها قرمز منجر شده و پس از مدتی آزمایش کومبس منفی میگردد.

ورلج و همکاران (۱۹) در سال ۱۹۶۶ با مطالعه ۳۰ مورد از بیماران مبتلا به کم خونی همولیتیک ناشی از متیل دوپا باین نتیجه رسیدند که قطع استفاده از دارو بلافاصله به بهبود وضع خونی بیمار منجر میشود بعلاوه آنها نشان دادند که اتو آنتی کورهای موجود در خون این بیماران بجای اینکه مستقیماً بر علیه متیل دوپا یا یکی از مشتقات آن مؤثر باشد مشخصات آنتی ارهاش داشته و با گویچه های قرمز ارهاش مثبت واکنش نشان میدهند (۱۶، ۱۷). در مطالعه دیگری از ورلج در ۵۷۲ مورد بیمار تحت درمان با متیل دوپا فقط دو بیمار مبتلا به کم خونی همولیتیک وجود داشته و بیست درصد از بیماران سه تا شش ماه پس از این دارو تست کومبس مثبت پیدا کرده اند و پس از قطع دارو نیز این آزمایش برای مدت ۱ تا ۲۴ ماه مثبت باقی مانده است (۲۱). اتو آنتی کورهای این بیماران از نوع IgG بوده و برخی از آنها مشخصات آنتی کور ضد ارهاش داشته است. در این بیماران درمان مجدد با متیل دوپا باواکنش آنالمنستیک همراه نبوده است (۱۴). اسید مفنامیک نیز با مکانیسمی مشابه متیل دوپا ممکن است موجب پیدایش کم خونی همولیتیک گردد. بهر حال آنچه در انتقال خون باین بیماران اهمیت دارد توجه باین نکته است که خون بیمارانی که متیل دوپا مصرف کرده اند و کومبس مستقیم مثبت دارند ممکن است بعلت وجود اتو آنتی کورهای گرم، با خون همه خون دهندگان ناسازگار بنظر برسد ولی علیرغم این ناسازگاری گویچه های قرمز تزریق شده در خون بیمار طول عمر طبیعی دارند. پس از منفی شدن کومبس تهیه خون سازگار برای این بیماران بهسولت امکان پذیر میباشد. با توجه به مراتب فوق باید از مصرف داروهاییکه موجب پیدایش کمخونیهای همولیتیک میگردند حتی الامکان خودداری کرد.

سدیم سفالوتوئین (۱۴، ۱۲، ۵) نیز داروی دیگری است که غالباً سبب کم خونی همولیتیک با کومبس مستقیم میگردد. تفسیر بالینی آزمایش کومبس مستقیم مثبت در این بیماران یکی از مشکلات اساسی بانک خون است زیرا در ۷۵ درصد از این بیماران در

کراس ماچ مینور (گلوبول گیرنده و سرم دهنده) ناسازگاری دیده میشود. این ناسازگاری اساس ایمونولوژیکی نداشته بلکه بمقدار مصرف دارو بستگی دارد. آنتی بیوتیک دیگری که گاهی برای بانک خون مشکلاتی بوجود میآورد و منجر به پیدایش کم خونی همولیتیک میگردد پنی سیلین است. مصرف این دارو برعکس سفالوتین هم سبب کومبس مستقیم و هم کومبس غیر مستقیم مثبت میگردد.

بدین جهت خون بیمار نیز در کراس ماچ ماژور و مینور هر دو ناسازگار بنظر میرسد.

دو سه همکاران (۳) در سال ۱۹۶۷، با مطالعه ۳۴ مورد کم خونی همولیتیک ناشی از آلرژی دارویی، ۱۴ مورد آنرا ناشی از مصرف پنی سیلین دانستند. فناستین (۶) نیز بر اساس پدیده های ایمونو-لوژیک ممکن است گاهی سبب کم خونی همولیتیک گردد، عوارض این دارو شامل کم خونی همولیتیک است که شدت آن بستگی بمقدار دارو دارد، متهمو گلوبینی، سولفو همو گلوبینی و ندرتاً کم خونی همولیتیک شدید در اشخاصی که کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز در گویچه های قرمز دارند، نیز دیده میشود. در خون بیمارانی که باین دارو حساسیت دارند آنتی کور ضد فناستین وجود دارد. این آنتی کورها میتوانند مستقیماً گویچه های قرمز را آگلوتینه کرده و کومبس غیر مستقیم مثبت ایجاد نمایند. علاوه بر این از گویچه های قرمز این بیماران میتوان آنتی کرفعال مجزا کرد و با حضور مکمل و افزودن فناستین به سرم تازه این آنتی کور را پس از دو ساعت خنثی نمود.

در کم خونی های همولیتیک ناشی از ایز و آنتی کورها (ایز و همولیزین) کمتر اشکالاتی در انتقال خون میآید زیرا تهیه گویچه های قرمز خون سازگار فاقد آنتی ژن که آنتی کور آن در خون بیمار وجود دارد با سانی میسر است ولی در پاره ای از موارد آنتی کور موجود در خون بیمار ضد آنتی ژنی است که در گویچه های قرمز اکثر افراد وجود دارد و بدین جهت اگر همین بیماری نیاز به انتقال خون بمقدار زیادی داشته باشد تهیه خون سازگار کار مشکلی است. مثلاً برای تهیه دو واحد خون سازگار برای بیماری که در خونش Antie K وجود دارد باید خون هزار نفر را کراس ماچ نمود تا خون سازگار تهیه شود. چون نسبت افرادیکه گویچه های قرمز آنها فاقد آنتی ژن Cellano است دو در هزار است. همچنین برای بیماران مبتلا به همو گلوبین اوری حمله ای با آنتی کورهای سرد P. C. H. که دارای تست کومبس مستقیم مثبت و همو گلوبین آزاد در پلاسما و آنتی کورهای آزاد از نوع Anti - P 2 و یا Anti - Tja میباشد باید خون بیش از یک هزار نفر از افراد خون دهنده را کراس ماچ نمود تا تصادفاً بخون مورد نظر دسترسی پیدا کرد.

زیرا آنتی ژن Tja در گویچه های قرمز بیش از ۹۹/۹ درصد از افراد وجود دارد.

از انتقال خون به بیمارانی که کم خونی همولیتیک اتو ایمون با آنتی کورهای Anti - e (۹) دارند باید حتی المقدور خودداری شود زیرا:

۱- آنتی کور موجود در خون این بیماران از نوع آنتی کورهای گرم میباشد و چنانچه خون ناسازگاری به بیمار تزریق شود این افزایش میزان همو گلوبین به قیمت جان بیمار ممکن است تمام شود.

۲- چون این آنتی کور Anti - e ضد یک آنتی ژن عمومی است بنابراین پس از کراس ماچ ۵۰ واحد خون در صورتیکه بیمار خوش شانس باشد ممکن است یک واحد خون سازگار برای وی تهیه نمود.

۳- در صورتیکه خون سازگار هم تزریق گردد باز این آنتی کور اثرات زیان بخش خود را خواهد داشت زیرا این آنتی کور نه تنها با سلولهای که آنتی ژن مثبت دارند بلکه با سلولهای که فاقد آنتی ژن نیز هستند بطور خفیف از خود واکنش نشان میدهند. بیمارانی که کم خونی همولیتیک اتو ایمون با آنتی کورهای سرد از نوع Anti - I (۷) دارند مشکل کمتری برای بانک خون پیش میآورند زیرا Anti - I معمولاً گویچه های قرمز را در درجه حرارت طبیعی بدن آگلوتینه نمیکند. Dacie اتو آنتی کور سرد را در ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به کم خونی همولیتیک اکتسابی اولیه و در ۳۰ درصد از کم خونی های همولیتیک ثانویه متعاقب لوسمی لنفوئید مزمن گزارش داده است. در کم خونی های همولیتیک اکتسابی متعاقب پنومونی اولیه اتی پیک و عفونت دستگاه تنفسی فوقانی با P.P.L.O (Pleure - Pneumonin like Organisma) آنتی کور Anti - I وجود دارد و این آنتی کور ضد آنتی ژنی است که از نظر وفور شایع تر از آنتی ژن e میباشد.

بطوریکه برای تهیه یک واحد خون سازگار برای چنین بیمارانی باید خون ۴۴۰۰ خون دهنده را کراس ماچ نمود تا شاید نوع خون لازم بدست آید. بهر حال با وجود آنکه آنتی کورهای خون این بیماران در درجه حرارت بدن فعالیت ندارند لیکن تزریق خون به این بیماران را باید بمواردی که بی نهایت ضرور است و با در نظر گرفتن احتیاطات لازم محدود نمود زیرا تزریق متوالی خون و اکسیژن های ترانسفوژیون در چنین بیمارانی سرانجام منجر به پیدایش آنتی کورهائی خواهد شد که در درجه حرارت طبیعی بدن نیز از خود واکنش نشان میدهند و لذا هر چه زودتر و بیشتر باین بیماران خون تزریق نمائیم زودتر به مرحله ای میرسیم

داشته باشد. و با پنومونی یا عفونت‌های دیگری که از تأثیر درمان ویتامین B12 جلوگیری میکنند موجود باشد. بدیهی است استنشاق اکسیژن خالص صد درصد در چنین بیمارانی موجب افزایش ظرفیت انتقال اکسیژن خون شده و بیماران بهتر میتوانند کم‌خونی را تحمل نمایند، بهر حال در مواردیکه انتقال خون بدین بیماران ضرور است نباید سرعت انتقال خون بیشتر از ۱ سانتیمتر مکعب بازاء هر کیلو گرم وزن بدن در ساعت باشد.

بعلاوه باید کوشش نمود تا بطرق مختلف مانند حالت نشسته از فشار وارد به دهلین راست در موقع تزریق خون بکاهیم و نیز فشار وریدی بیمار را مرتب کنترل نموده و بمجرد بالا رفتن فشار از سرعت انتقال خون کاست و یا آنرا قطع نمود. از دیگر اقدامات مفید گرم نگاهداشتن بیماران و تجویز داروهای مدر میباشد.

که دیگر تزریق خون مفید واقع نمیشود و بعلاوه امکان استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو در درمان این بیماران ما را از استفاده از خون تا حدودی بی‌نیاز می‌کند.

بطور کلی یافتن پاسخ برای این سؤال لازمست که آیا برای هر کم‌خونی شدید انتقال خون ضرور است یا نه؟ باید دانست که جواب این سؤال بسیار مهم و حیاتی منفی است زیرا در بیمارانی که کم‌خونی بسیار شدید دارند انتقال خون ممکن است سبب بار جریان خون قلب و نتیجه نارسائی قلب (۱۵) گردد. بنابراین در مواردیکه مداوای بیماران با طرق دیگر درمانی امکان‌پذیر است باید از انتقال خون بعنوان یک وسیله درمانی خودداری کرد.

یک مثال بارز: بیماران مبتلا به کم‌خونی خطرناک‌کننده Pernicious است که بر طبق عقیده همگان باید از انتقال خون به آنان خودداری شود مگر آنکه خونریزی شدید همراه با ترومبوسیتوپنی وجود

REFERENCES :

- 1- Dacie, J. V.: Autoimmune Hemolytic Anemias. Med. J 2: 381-386, 1970.
- 2- Dacie J. V. The hemolytic Anemias: Congenital and Acquired 1954, 12nd Edn Churchill, London. 674.
- 3- Dausset, J., Contu, L.: Drug-induced Hemolysis. Ann. Med. 18: 55, 1967.
- 4- Ferrone, S., Hercurial, F., & Scalapogna, M.: Cephalothin Positive Direct Coombs Test. Relationship to Serum Immunoglobulin Concentration. Experimentia 27: 192, 1971.
- 5- Gralnick, H. R., McGinnis, H. H., Elton, W., & McCurdy, P.: Hemolytic Anemia Associated with Cephalothin J. A. M. A. 217: 1193, 1971.
- 6- Hart, M. N., Mesara, B. W.: Phenacetin Antibody Crossreactive with Autoimmune Erythrocyte Antibody. Amer. J. Clin. Path. 52: 695, 1969.
- 7- Henry, R. E., Goldberg, L. S., & Anisel, R. D.: Serologic Abnormalities Associated with L - Dopa Therapy. Vox Sang. 20: 306, 1971.
- 8- Hossaini, A. A.: Anti-I in Infectious Mononucleosis. Amer. J. Clin. Path. 53: 198, 1970.
- 9- Hollander, L.: Study of The erythrocytic Survival Time in a Case of Acquired Hemolytic Anemia. Vox Sang. 4: 164, 1954.
- 10- Lederer, M. A form of acute Hemolytic Anemia Probably of Infectious Origin. Am. J. Med. Sci., 170: 500, 1925.
- 11- Mollisen, P. L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine. 1967. F. A. Davis Company, 45.
- 12- Molthan, L., Reidenberg, M. M., Eichman, M. F.: Positive Direct Coombs Tests Due to Cephalothin. New Eng. J. Med. 277: 123, 1967.
- 13- Petz, L. D., Fudenberg, H. H.: Coombs Positive Hemolytic Anemia Caused by Penicillin Administration. New Eng. J. Med., 274: 171, 1966.
- 14- Robertson, J. H., Cotton, K. C. & Hill, C. M.: Hemolytic Anemia Associated with Mefenamic Acid. Irish. J. Med. Sci. 140: 226, 1971.
- 15- Sharpey - Schafer, E. P.: Transfusion & The anemic Heart. Lancet 2: 296. 1945.
- 16- Vos, G. H., Petz, L. D. & Fudenberg, H. H.: Specificity of Acquired Hemolytic Anemia Auto-antibodies and Their Serological Characteristics. Brit. J. Hemat. 19: 57, 1970.
- 17- Vos, G. H., Petz, L. D. & Fudenberg, H. H.: Specificity and Immunoglobulin Characteristics of Auto-antibodies in Acquired Hemolytic Anemia. J. Immunol. 106: 1172, 1971.
- 18- Wiener, B. S., Gordon, E. B., Russow, E.: Observations on The nature of The Auto-antibodies in a case of Acquired Hemolytic Anemia, Ann. - int. Med. 47. 1, 1957.
- 19- Worledge, S. M., Carstairs, K. C., Dacie, J. V.: Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Methylidopa Therapy. Lancet 2: 135, 1966.
- 20- Worledge, S. M.: Auto-antibody Formation Associated with Methylidopa (Aldomet) Therapy. Brit. J. Hemat. 16: 5, 1969.
- 21- Wurzel, H. A., Silverman, J. L.: The effects of Methylidopa (Aldomet) on Erythrocytes. Transfusion 8: 84, 1968.