

KHẢO SÁT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM HUYẾT HỌC VÀ TRUYỀN MÁU CỦA BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI BỆNH VIỆN TW HUẾ

Nguyễn Ngọc Quang¹, Nguyễn Duy Thăng¹, Nguyễn Thị Hồng Hạnh¹,
Châu Văn Hà¹, Bùi Thị Minh Yến¹, Phan Văn Hy¹, Trần Thị Nhung¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm huyết học và truyền máu của bệnh nhân thalassemia điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có hồi cứu hồ sơ bệnh án trên 70 bệnh nhân được chẩn đoán xác định theo các thể bệnh α -thalassemia/HbH, β -thalassemia, DHTK β -thalassemia/HbE và được điều trị tại Bệnh viện TW Huế từ 1/2012 đến tháng 5/2013.

Kết quả nghiên cứu: Nhóm tuổi từ 6-15 tuổi ở thể DHTK β -thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ cao nhất 60,9%. Tuổi trung bình ở thể α -thalassemia cao nhất trong ba thể ($26,6 \pm 16,2$), ($p < 0,05$).

Thể DHTK β -thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ cao nhất 54,2%, tiếp đến là thể α -thalassemia/HbH và β -thalassemia cùng chiếm tỷ lệ 22,9%. Các chỉ số dòng HC đều thấp hơn nhiều so với bình thường, nồng độ Hb trung bình trước truyền máu quá thấp: $70,0 \pm 13,6\text{g/l}$ đối với HbH, $74,5 \pm 15,3\text{g/l}$ với β -thalassemia và $68,9 \pm 10,4$ với β -thalassemia/HbE. 100% bệnh nhân có MCV nhỏ hơn nhiều so với bình thường, thấp nhất là thể DHTK β -thalassemia/HbE $69,0 \pm 10,7$ fl. Phần lớn bệnh nhân đều có sức bền thẩm thấu hồng cầu tăng (85,7%). Tỷ lệ hồng cầu lưới ở máu ngoại vi tăng chiếm 85,8%.

Số lần truyền máu trung bình trong đợt điều trị là $2,0 \pm 2,3$ đợt, khoảng cách trung bình chung giữa hai lần truyền máu: $2,0 \pm 2,3$ ngày. Tổng khối HC trung bình sử dụng trong đợt điều trị là: $640,7 \pm 399,4$ ml, nồng độ Hb sau truyền máu trong mẫu nghiên cứu thấp hơn so với tiêu chuẩn của TIF: $83,8 \pm 23,9\text{g/l}$.

Kết luận: Các chỉ số hồng cầu đều thấp hơn so với bình thường. Số lần truyền máu trong đợt điều trị và khoảng cách trung bình chung giữa 2 đợt truyền máu không hợp lý, nên lượng Hb sau truyền đều thấp hơn nhiều so với tiêu chuẩn của TIF.

Từ khóa: Đặc điểm huyết học, truyền máu, thalassemia

ABSTRACT

SURVEY ON SOME HEMATOLOGICAL AND BLOOD TRANSFUSION CHARACTERISTICS OF THALASSEMIA PATIENTS AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Nguyen Ngoc Quang¹, Nguyen Duy Thang¹, Nguyen Thi Hong Hanh¹,
Chau Van Ha¹, Bui Thi Minh Yen¹, Phan Van Hy¹, Tran Thi Nhung¹

Objective: Evaluate some hematological and blood transfusion characteristics of patients with thalassemia treated at Hue Central Hospital.

1. Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 22/10/2014; Ngày phản biện (revised): 15/11/2014;
- Ngày đăng bài (accepted): 29/11/2014
- Người phản biện: TS Trần Thừa Nguyên; ThS.BS. Phan Thị Thùy Hoa
- Người phản hồi (corresponding author): Nguyễn Ngọc Quang
- E-mail: thsquanghh@gmail.com; ĐT: 0906451929- 01665653856

Methods: A cross-sectional descriptive and retrospective study on medical records of 70 patients diagnosed thalassemia, including α -thalassemia/HbH, β -thalassemia, β -thalassemia/HbE (double heterozygous) and treated at Hue Central Hospital from 1/2011 to 5/2012.

Results: Age group from 6-15 years old in β -thalassemia/HbE (double heterozygous) reached the highest rate with 60.9%. The average age in α -thalassemia was the highest among three types of thalassemia (26.6 ± 16.2), ($p < 0.05$).

β -thalassemia/HbE (double heterozygous) was the highest proportion with 54.2%, α -thalassemia/HbH and β -thalassemia were the same with 22.9%. The red blood cell parameters were lower than normal ones, the average Hb before transfusion was too low: 70.0 ± 13.6 (HbH), $74.2 \pm 15g/l$ (β -thalassemia) and $68.9 \pm 10.4g/l$ (β -thalassemia/HbE). MCV of all patients was much smaller than the normal. The majority of patients had increased erythrocyte osmotic fragility (85.7%). The percentage of increased reticulocyte count in peripheral blood accounted for 85.8%.

Average number of transfusions during treatment was 2.0 ± 2.3 times, average distance of two times was 2.0 ± 2.3 days. Total of average volume of packed red blood cells transfused in the treatment were 640.7 ± 399.4 ml, post-transfusion Hb was lower than the standard of TIF: 83.8 ± 23.9 g/l.

Conclusion: The red blood cell parameters were lower than the normal. The number of blood transfusion in the course of treatment and the average distance between 2 blood transfusion times might not be appropriate, therefore the Hb was lower than TIF.

Key words: hematological characteristic, blood transfusion, thalassemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh lý di truyền đơn gene phổ biến nhất trên thế giới và gây thiếu máu tan máu trên lâm sàng. Thalassemia thể nặng có thể biểu hiện thiếu máu vừa hoặc nặng, và gặp phải nhiều biến chứng nguy hiểm như quá tải sắt, bất thường cấu trúc xương, gan - lách to, xơ gan, suy tim ..., bệnh nhân sống phụ thuộc vào truyền máu, có thể là suốt đời. Do đó, nếu bệnh nhân thalassemia được phát hiện sớm và điều trị kịp thời bằng truyền máu hòa hợp và thải sắt thì sẽ tránh được nhiều biến chứng và giảm nguy cơ tử vong sớm. Nhằm tìm hiểu thêm về lâm sàng và truyền máu của các bệnh nhân thalassemia, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu:

- Đánh giá một số đặc điểm huyết học và truyền máu của bệnh nhân thalassemia điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 70 bệnh nhân được chẩn đoán thalassemia và điều trị tại BVTW Huế trong hai năm 2012 và 2013. Bao gồm: 16 bệnh nhân α -thalassemia-HbH (22,9%); 16 bệnh nhân β -thalassemia (đồng hợp tử) (22,9%); 38 bệnh nhân dị hợp tử kép β -thalassemia/ HbE (54,2%).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, có hồi cứu hồ sơ bệnh án.

2.2.2. Các biến số nghiên cứu

- Đặc điểm về độ tuổi

- Các chỉ số hồng cầu: Số lượng hồng cầu, nồng độ Hb (lúc vào viện và sau truyền máu) và sau truyền máu, MCV, MCH, hồng cầu lưới, sức bền hồng cầu 0,35%.

- Lượng máu truyền cho bệnh nhân: số lần truyền, số lượng truyền và khoảng cách truyền máu.

2.2.3. Xử lý số liệu:

 Medcalc 12.2.1.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Đặc điểm về độ tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	HbH		β-thalassemia		β-thalassemia/ HbE		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 6	0	0	6	50,0	6	50,0	12	17,1
6-15	5	21,7	4	17,4	14	60,9	23	32,9
16-25	3	20,0	5	33,3	7	46,7	15	21,4
> 25	8	40,0	1	5,0	11	55,0	20	28,6
$\bar{X} \pm SD$	26,6 ± 16,2		12,0 ± 9,5		16,5 ± 10,6		17,7 ± 12,8	
p	< 0,05							

3.2. Đặc điểm huyết học

Bảng 3.2. Đặc điểm về lượng Hb và Hb trung bình lúc vào viện

Hb (g/l)	HbH		β-thalassemia		β-thalassemia/HbE		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<60	4	30,8	3	23,1	6	46,2	13	18,6
60-90	11	20,8	11	20,8	31	58,5	53	75,7
>90	1	25,0	2	50,0	1	25,0	4	5,7
$\bar{X} \pm SD$	70,0 ± 13,6		74,2 ± 15,3		68,9 ± 10,4		70 (100%)	
$\bar{X} \pm SD$	71,0 ± 13,1							
p	> 0,05							

Bảng 3.3. Trị số trung bình của một số chỉ số hồng cầu

Các chỉ số	HbH	β -thalassemia	β -thalassemia/ HbE	p
Hồng cầu ($\times 10^{12}/l$)	3,5 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 1,1	3,2 $\pm$ 0,5	< 0,05
MCV (fl)	72,5 $\pm$ 9,7	74,9 $\pm$ 10,4	69,0 $\pm$ 10,7	> 0,05
MCH (pg)	20,6 $\pm$ 3,2	25,0 $\pm$ 3,8	21,7 $\pm$ 3,2	< 0,05

Bảng 3.4. Đặc điểm hồng cầu lưới ở máu ngoại vi

Tỷ lệ hồng cầu lưới	n	%	p
< 0,5	3	4,2	< 0,01
0,5-1,5	7	10,0	
> 1,5	60	85,8	
Tổng	70	100	

Bảng 3.5. Đặc điểm sức bền hồng cầu 0,35%

Sức bền hồng cầu	HbH		β -thalassemia		β -thalassemia/HbE		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bình thường	5	50,0	3	30,0	2	20,0	10	14,3
Tăng	11	18,3	13	21,7	36	60,0	60	85,7
p	< 0,05							

3.3. Đánh giá tình hình truyền máu

- Xét nghiệm hòa hợp

+ Không phát hiện thấy có các trường hợp dưới nhóm A, dưới nhóm B và các nhóm máu khó khác.

+ Trước truyền máu, tất cả mẫu nghiên cứu đều cho kết quả xét nghiệm hòa hợp âm tính giữa người cho và người nhận.

- Chế phẩm máu được sử dụng

100% chế phẩm máu được truyền cho bệnh nhân là khối hồng cầu.

Bảng 3.6. Số lần truyền máu trung bình trong một đợt điều trị

Số lần TM	n	%	p
1	25	35,7	< 0,05
2	14	20,0	
3	15	21,5	
4	5	7,1	
5	8	11,4	
6	3	4,3	
Tổng	70	100	
$\bar{X} \pm SD$	2,0 $\pm$ 2,3		

Bảng 3.7. Khoảng cách trung bình giữa hai lần truyền máu

Khoảng cách TM (ngày)	HbH	β -thalassemia	β -thalassemia/HbE	Chung
$\bar{X} \pm SD$	2,5 $\pm$ 2,0	2,2 $\pm$ 3,1	1,7 $\pm$ 2,1	2,0 $\pm$ 2,3
p	> 0,05			

Bảng 3.8. Số lượng khối hồng cầu trung bình sử dụng trong đợt điều trị

KHC (ml)	HbH	β -thalassemia	β -thalassemia/HbE	Chung
$\bar{X} \pm SD$	765,6 $\pm$ 347,2	521,8 $\pm$ 334,1	638,1 $\pm$ 436,5	640,7 $\pm$ 399,4
P	> 0,05			

Bảng 3.9. Đặc điểm lượng Hb trung bình sau truyền máu

Hb (g/l)	HbH		β -thalassemia		β -thalassemia/HbE		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 60	3	60,0	0	0	2	40,0	5	7,1
60-90	4	12,9	6	19,4	21	67,7	31	44,3
91-105	8	27,6	9	31,0	12	41,4	29	41,4
> 105	1	20,0	1	20,0	3	60,0	5	7,1
$\bar{X} \pm SD$	76,6 $\pm$ 33,9		90,9 $\pm$ 14,0		83,9 $\pm$ 21,7		83,8 $\pm$ 23,9	
p	> 0,05							

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Thể DHTK β -thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ cao nhất (54,2%). Đây là một bằng chứng nói lên sự lưu hành của bệnh ở Việt Nam nói riêng cũng như vùng Đông Nam Á nói chung, phù hợp với các nghiên cứu trước đây và được xem là đặc điểm của bệnh lý huyết sắc tố ở Việt Nam [5], [8], [9].

Bảng 3.1 cho thấy độ tuổi ở thể dị DHTK β -thalassemia/HbE trẻ hơn các thể khác (16,5 $\pm$ 10,6), trẻ hơn nhiều so với thể α -thalassemia/HbH là 26,6 $\pm$ 16,2 tuổi ($p < 0,05$). Nguyên nhân, do thể dị hợp tử kép β -thalassemia/HbE có biểu hiện lâm sàng nặng hơn các thể khác, do đó hay gặp ở trẻ từ 1-15 tuổi. Với thể α -thalassemia/HbH có biểu hiện đa dạng, có thể vào viện lúc một tuổi hay ở tuổi trưởng thành nên đây là một đặc điểm của bệnh huyết sắc tố ở người lớn hiện nay [3], [4], [8].

4.2. Đặc điểm huyết học

- Nồng độ Hb trung bình trước truyền máu quá thấp (71,0 $\pm$ 13,1) (bảng 3.2) so với tiêu chuẩn TIF. Nguyên nhân do trong bệnh thalassemia có sự phá hủy hồng cầu rất mạnh nên đưa đến hiện tượng giảm số lượng hồng cầu và Hb.

- Thiếu máu hồng cầu nhỏ, nhược sắc (bảng 3.3), kích thước không đều do hậu quả của quá trình sinh hồng cầu không hiệu quả ở tủy xương và tăng tốc độ phân chia hồng cầu non để bù trừ lượng hồng cầu bị phá hủy ở máu ngoại vi [6], [15].

- Có 60/70 b/n trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.5) có sức bền hồng cầu tăng (85,7%), trong đó thể dị hợp tử kép β -thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ

cao nhất 60% ($p < 0,05$). Qua phân tích các chỉ số dòng hồng cầu, chúng ta có thể thấy mức độ tăng của sức bền thẩm thấu hồng cầu thường song song với mức độ nhược sắc của hồng cầu. [6].

4.3. Đánh giá tình hình truyền máu

- *Xét nghiệm hòa hợp*: 100% mẫu nghiên cứu cho kết quả xét nghiệm hòa hợp âm tính giữa người cho và người nhận bằng các kỹ thuật chéo trong môi trường muối và anti globulin.

- *Chế phẩm máu được sử dụng*: Theo TIF (2008) chế phẩm máu được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân thalassemie là khối hồng cầu đã được xử lý làm nghèo bạch cầu. Trong nghiên cứu này, 100% chế phẩm máu được sử dụng là khối hồng cầu từ nguồn người hiến máu tình nguyện và người nhà bệnh nhân.

- *Số lần truyền máu trong đợt điều trị (bảng 3.6)*: Theo TIF (2008), để duy trì được nồng độ Hb trước truyền máu đạt từ 90-105 g/l, bệnh nhân thalassemia cần được truyền máu định kỳ với khoảng cách giữa hai lần truyền từ 2-6 tuần. So với tiêu chuẩn của TIF, thì nghiên cứu của này còn nhiều hạn chế, chúng tôi xác định số lần truyền máu trong một đợt điều trị thay vì tính số lần truyền máu trong một năm. Tuy nhiên, qua nghiên cứu nhận thấy số lần truyền máu trong đợt điều trị thay đổi tùy theo mức độ thiếu máu, có thể một hoặc nhiều lần, tối đa là sáu lần truyền / đợt điều trị. Số lần truyền máu trung bình trong đợt điều trị là 2,03 $\pm$ 2,39.

- *Khoảng cách trung bình giữa hai lần truyền máu (bảng 3.7)*: Khoảng cách trung bình giữa 2 lần truyền máu ở cả 3 thể bệnh là 2,0 $\pm$ 2,3 ngày. Theo

tiêu của TIF 2008, nghiên cứu của chúng tôi chỉ tính trong một đợt điều trị, không tính theo năm, tuy nhiên qua đó nhận thấy các số liệu nghiên cứu của chúng tôi đều thấp hơn [16] [17].

- **Lượng Hb trung bình sau truyền máu quá thấp** (bảng 3.9): Lượng Hb trung bình sau truyền máu chung cả ba thể bệnh là $83,8 \pm 23,9$ g/l. So với khuyến cáo của TIF nồng độ Hb sau truyền máu phải đạt từ 120-150g/l, thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi không đạt được các chỉ tiêu do TIF đề ra. Thể β -thalassemia có lượng Hb trung bình sau truyền máu cao nhất trong ba thể $90,9 \pm 14,0$ g/l, còn thể α -thalassemia/HbH có nồng độ Hb sau truyền máu thấp nhất ($76,6 \pm 33,9$ g/l). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Theo khuyến cáo của TIF, nồng độ Hb sau truyền máu phải đạt từ 120-150g/l, thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi không đạt được các chỉ tiêu do TIF đề ra. Thậm chí có tới 44,3% số bệnh nhân không đạt > 90 g/l sau khi đã truyền máu. Qua các nghiên cứu trong nước của các cơ sở y tế lớn, chúng tôi ghi nhận nồng độ Hb sau truyền máu so với tiêu chuẩn của TIF cũng thấp hơn nhiều. Các số liệu nghiên cứu của Bùi Văn Viên tại Viện Nhi Trung ương năm 2008 và của Phạm Quang Vinh tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương năm 2009 đều có nồng độ Hb trung bình cao hơn nghiên cứu chúng tôi nhưng không có sự khác biệt lớn. Cả hai nghiên cứu của hai tác giả trên so với TIF đều không đạt [7], [8].

Bảng 4.1. So sánh lượng Hb sau truyền máu với Viện Huyết học Truyền máu

	Nồng độ Hb sau truyền (g/l)		
	HbH	β -thalassemia	β -thalassemia/HbE
Kết quả chúng tôi	$76,66 \pm 33,99$	$90,94 \pm 14,07$	$83,92 \pm 21,73$
Viện HHTM	$92,08 \pm 12,51$	$93,30 \pm 12,82$	$95,86 \pm 16,44$

- **Số lượng khối hồng cầu trung bình sử dụng trong đợt điều trị** (bảng 3.8):

Khối hồng cầu trung bình sử dụng cho điều trị là $640,7 \pm 399,4$ ml. Trong đó, thể α -thalassemia/HbH sử dụng nhiều nhất ($765,6 \pm 347,2$ ml), tiếp đến là thể β -thalassemia/HbE ($638,14 \pm 36,5$). Thể β -thalassemia sử dụng ít nhất ($521,8 \pm 334,1$ ml), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa

thống kê ($p > 0,05$). So với kết quả nghiên cứu của Phạm Quang Vinh năm 2009 tại Viện Huyết học Trung ương, cho thấy nhu cầu sử dụng máu theo mức độ ở cả ba thể bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả, nhưng lượng máu sử dụng thì ít hơn, do đối tượng nghiên cứu của tác giả là bệnh nhân từ tuổi trưởng thành trở lên, không có bệnh nhân trẻ em.

Bảng 4.2: So sánh khối hồng cầu sử dụng với Viện Huyết học Truyền máu

	Đối tượng	Số lượng khối hồng cầu sử dụng (ml)		
		HbH	β -thalassemia	β -thalassemia/HbE
Kết quả chúng tôi	Người lớn và trẻ em	$765,6 \pm 347,2$	$521,8 \pm 334,15$	$638,16 \pm 436,5$
Viện HHTM	Người lớn	$1210,2 \pm 430$	$1050 \pm 319,9$	$1522 \pm 656,7$

V. KẾT LUẬN

- Thể bệnh DHTK β -thalassemia/ HbE chiếm tỷ lệ cao nhất 54,2%.

- Nhóm tuổi từ 6-15 tuổi ở thể DHT kép β -thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ cao nhất 60,9%.

Tuổi trung bình ở thể α -thalassemia cao nhất trong ba thể ($26,6 \pm 16,2$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Các chỉ số dòng hồng cầu đều thấp hơn nhiều so với bình thường.

- Sức bền thâm thấu hồng cầu tăng chiếm 85,7%.
- Số lần truyền máu trong đợt điều trị và khoảng

cách trung bình chung giữa 2 đợt truyền máu không hợp lý, nên lượng Hb sau truyền đều thấp hơn nhiều so với tiêu chuẩn của TIF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tạ Quốc Bản, Nguyễn Văn Sơn (2006), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm bệnh huyết sắc tố ở trẻ em điều trị tại Bệnh viện ĐKTU Thái Nguyên”, *Báo cáo toàn văn lần thứ 13*, tr. 383-389.
2. Trần Văn Bé (2008), *Hướng dẫn xử trí Lâm sàng bệnh nhân thalassemia*, Liên đoàn Thalassemia Quốc tế, NXB Y học
3. Trang Thanh Minh Châu (2006), *Đặc điểm hội chứng thiếu máu huyết tán ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng I*, Luận văn Thạc sĩ Y học, chuyên ngành Nhi khoa, TP. Hồ Chí Minh.
4. Trương Đỗ Ngọc Dung (2007), *Đặc điểm bệnh beta-Thalassemia/HbE tại Bệnh viện Nhi Đồng I và II*, Luận văn tốt nghiệp BS Nội trú, chuyên ngành Nhi khoa, Trường Đại học Y Dược - TP. Hồ Chí Minh.
5. Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Thu Hà (2010), “Cập nhật chẩn đoán và điều trị Thalassemia”, *Một số chuyên đề Huyết học - Truyền máu*, 3, tr. 203- 212.
6. Dương Bá Trục (1996), *Đặc điểm lâm sàng và huyết học bệnh HbH ở trẻ em Việt Nam, bước đầu tìm hiểu tần suất alpha thalassemia ở Hà Nội*, Luận án Phó Tiến sĩ Khoa học Y Dược, chuyên ngành Nhi khoa, Hà Nội.
7. Bùi Văn Viên, Phạm Thị Thuận (2010), “Đánh giá thực trạng truyền máu của bệnh nhân Thalassemia tại Bệnh viện Nhi Trung ương”, *Y học Việt Nam*, 373, tr. 469- 474.
8. Phạm Quang Vinh, Phùng Thị Hồng Hạnh (2010), “Một số đặc điểm các thể bệnh và kết quả truyền máu ở bệnh nhân Thalassemia được điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương năm 2009”, *Y học Việt Nam*, 373, tr. 36- 41.
9. Phạm Quang Vinh (2010), “Quản lý bệnh huyết sắc tố”, *Một số chuyên đề Huyết học - Truyền máu*, 3, tr. 193- 202.
10. AABB (2008), “Standard for Blood Banks and Transfusion Services”, *AABB SmartBrief*, 24th Edition.
11. Butler Craig (2008), “Transfusion Issues in Thalassemia”, *Publish by The Cooley's Anemia Foundation*, pp. 1- 8
12. Carke Gwendolyn M et al (2012), “Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias”, *Clinical Chemistry 2012 - Cardiovascular Disease Special Issue*, Review and Update.
13. Langlors Sylvie et al (2008), “Carrier Screening for Thalassemia and Hemoglobinopathies in Canada”, *Jont SOGC-CCMG Practice Guideline*, 218, pp. 950- 958.
14. Sum CHAN Man, Perkin Kwan Pak Kei (2003), “Immunomodulatory effects of Blood Transfusion on thalassemia major patients”, *Faculty of Medicine, The chinese University of Hong Kong*, pp. 1- 7.
15. Thalassemia International Federation (2010), “About Thalassemia” *Thalassemia International Federation - Annual report 2010*, pp. 1- 36.
16. Thalassemia International Federation (2008), “Guidelines for the clinical management of thalassemia”, *Thalassemia International Federation*, 2nd revised edition.
17. Thalassemia International Federation (2010), “Guideline: Blood Transfusion therapy in β thalassemia major”, *Thalassemia International Federation*, ISBN: 978-9963-623-70-9, <http://www.thalassemia.org.cy>.