

ترومبوآستنی گلانزمن در ایران

دکتر فرهاد رازجو*

Glanzmann's thrombasthenia in Iran

F. Razjoo

□ Abstract

Background : Glanzmann's thrombasthenia is a rare inherited disorder of platelet function in which platelets lack ability to bind fibrinogen and aggregate. The disease is characterized by glycoproteins IIb and / or IIIa deficiency.

Objective : To investigate Glanzmann's thrombasthenia in Iran and evaluate the clinical signs and laboratory findings of patients.

Methods : 342 patients with Glanzmann's thrombasthenia who had been submitted by coagulation laboratory of Iranian blood transfusion service since 21 years ago were studied. The tests included platelet count , platelet morphology , bleeding time , clotting time , clot reaction , specific tests for PE-3 activity ; glass adhesion , platelet aggregation by aggregating agents. The information regarding all patients had been used.

Findings : It was revealed that only 40% of patients were diagnosed before age of 5. The number of male patients were 50% more than females. Only 11% of patients had been diagnosed during one year after episode of mucosal bleeding. 90% of patients had familial history and mortalities due to bleeding.

Conclusion : Regarding the high prevalence of familial marriage in Iran , Glanzmann's thrombasthenia is not considered as a rare disease. In case of sufficient lab facilities , the chance of patient diagnoses will become higher.

Keywords : Platelet , Glanzmann's Thrombasthenia , Aggregation

□ چکیده

زمینه : بیماری ترومبوآستنی گلانزمن از اختلال‌های کمیاب عملکرد پلاکت هاست که به دلیل فقدان گلیکوپروتئین‌های IIb و یا IIIa پلاکت‌ها توانایی اتصال با فیبرینوژن و تجمع را ندارند.

هدف : مطالعه جهت ارزیابی علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران ترومبوآستنی گلانزمن در ایران انجام شد.
مواد و روش‌ها : پرونده ۳۴۲ بیمار مبتلا به ترومبوآستنی گلانزمن که در طول ۲۱ سال اخیر به آزمایشگاه انعقاد سازمان انتقال خون ایران مراجعه کرده بودند ، بررسی شد. اطلاعات مربوط به آزمایش‌های شمارش تعداد پلاکت ، شکل پلاکت‌ها ، زمان انعقاد ، جمع شدن لخته ، فعالیت فاکتور ۳ پلاکتی ، چسبندگی پلاکت‌ها و چگونگی پاسخ به عوامل انبوه‌ساز ثبت شد.

یافته‌ها : ۴۰٪ بیماران در زمان تشخیص کمتر از ۵ سال داشتند. تعداد بیماران مذکر ۱۶٪ بیشتر از بیماران مؤنث بود. فقط ۱۱٪ بیماران مورد مطالعه در فاصله یک سال بعد از بروز خون‌ریزی‌های مخاطی تشخیص داده شده بودند. والدین ۹۰٪ بیماران خویشاوندی نسبی داشتند که در این گروه سابقه بیماری‌های خون‌ریزی‌دهنده در اقوام نسبی و همچنین مرگ در اثر بیماری‌های خون‌ریزی‌دهنده بالاتر بود. عمده‌ترین علائم بیماران خون‌ریزی‌های مخاطی و اکیموز بود. یافته‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده تعداد و شکل طبیعی پلاکت‌ها ، افزایش زمان سیلان و جواب طبیعی به رستوسیتین بود. آزمایش جمع شدن لخته ، فعالیت فاکتور ۳ پلاکتی ، چسبندگی پلاکت‌ها و پاسخ با کلاژن ، آدنوزین دی‌فسفات و ترومبین در غالب موارد کاهش نشان داد.

نتیجه‌گیری : با توجه به شیوع ازدواج‌های فامیلی در ایران ترومبوآستنی گلانزمن بیماری نادری محسوب نمی‌شود و در صورت فراهم شدن امکانات آزمایشگاهی کافی تشخیص سریع‌تر بیماران میسر خواهد بود.

کلیدواژه‌ها : پلاکت - ترومبوآستنی گلانزمن - انبوه

□ مقدمه :

میزان فیبرینوژن α گرانول‌ها به دو نوع تقسیم می‌شود. در نوع اول (حاوی ۵ درصد $GPIIb/IIIa$) تجمع لخته و فیبرینوژن α گرانول وجود ندارد. در حالی که در نوع دوم (حاوی ۱۰ تا ۲۰ درصد $GpIIb/IIIa$) تجمع لخته و فیبرینوژن α گرانول به میزان ضعیف وجود دارد. در نوع دیگری موسوم به واریانت، تعداد $GPIIb/IIIa$ بیشتر یا مساوی ۵۰ درصد میزان طبیعی و اختلال در $GPIIb/IIIa$ بیشتر از جنبه کیفی است. (۱۰ و ۴)

آزمایشگاه تخصصی انعقاد در سازمان انتقال خون ایران از هنگام تأسیس تاکنون تنها مرجعی است که تشخیص آزمایشگاهی این بیماری را بر عهده دارد. لذا با استفاده از اطلاعات موجود در این آزمایشگاه مطالعه حاضر به منظور ارزیابی علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران ترومبوآستنی گلانزمن در ایران انجام شد.

□ مواد و روش‌ها :

در این مطالعه توصیفی پرونده ۳۴۲ بیمار مبتلا به ترومبوآستنی گلانزمن که در طول ۲۱ سال اخیر (از فروردین ۱۳۵۸ تا فروردین ۱۳۷۹) در ایران تشخیص داده شده بودند، بررسی شد. اطلاعات مورد نیاز در پرسش‌نامه مربوطه ثبت شد. متغیرهای بررسی شده عبارت بودند از: سن و جنس بیمار، علائم بالینی، طول مدت ظهور علائم بالینی تا زمان تشخیص بیماری، توارث بیماری، سابقه بیماری‌های خون‌ریزی‌دهنده و رخداد مرگ ناشی از خون‌ریزی‌های خویشاوندان نسبی بیماران، سایر بیماری‌های

بیماری ترومبوآستنی گلانزمن از اختلال‌های ارثی عملکرد پلاکت‌ها محسوب می‌شود که در آن کمپلکس‌های گلیکوپروتئینی Iib و یا $IIIa$ وجود ندارند یا دچار کاهش یا عملکرد غیرطبیعی هستند.

پلاکت‌های بیماران مبتلا به این عارضه به دلیل فقدان جایگاه‌های پیوندشونده با فیبرینوژن، توانایی اتصال با فیبرینوژن را ندارند. اگرچه در گسترش‌های تهیه شده از خون بدون ماده ضد انعقاد، تعداد و ظاهر پلاکت‌ها طبیعی به نظر می‌رسد، اما برخلاف توده شدن پلاکتی - پلاکتی که مشخصه گسترش‌های خون طبیعی است، پلاکت‌ها به طور مشخص به جدا ماندن از یکدیگر تمایل دارند. (۸)

این بیماری به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. قرابت نسبی در والدین اکثر افراد مبتلا وجود دارد و ژن‌های مربوط به $GPIIb$ و $GPIIIa$ هر دو بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ قرار دارند. (۱ و ۹)

نشانه‌شناسی بالینی در اثر بروز نقایصی مانند حذف‌های اختصاصی و جهش‌های نقطه‌ای در رمزبندی DNA جهت گلیکوپروتئین‌های Iib و $IIIa$ به صورت هوموزیگوس یا هتروزیگوس ناشی می‌شود. هتروزیگوت‌ها بدون علامت هستند و معمولاً آزمایش آنها اختلالی را نشان نمی‌دهد. البته تعداد کمپلکس‌های Iib و $IIIa$ که در غشاء پلاکت‌های فعال شده سالم ۵۰۰۰۰ است، در افراد هتروزیگوت به نصف کاهش می‌یابد که همین تعداد برای بروز پاسخ طبیعی به عوامل انبوه‌ساز کافی است. (۱) قبل از شناسایی کاهش کمپلکس‌های Iib و $IIIa$ در گلانزمن، بیماری برحسب وجود یا عدم وجود تجمع لخته و همچنین

علائم بالینی در ۲۹۸ بیمار ذکر شده بود که شایع‌ترین علائم به صورت منوراژی (۸۰ درصد)، خونریزی از بینی و اکیموز هر کدام (۶۰ درصد) بود. خونریزی بعد از عمل جراحی بیشتر به دنبال عمل ختنه در پسران بود که در یک مورد بیمار تا یک سال بعد از ختنه خونریزی داشت (جدول شماره ۲).

جدول ۲:

تظاهرات خونریزی در بیماران مورد مطالعه

نظارات خونریزی	درصد
منوراژی	۸۰
خونریزی از بینی	۶۰
خونریزی از لثه	۳۲
اکیموز	۶۰
پوریورا	۳۰
پتشی	۱۵
خونریزی بعد از جراحی و ضربه	۱۷
خونریزی گوارشی	۳
هماتوری	۱
هماتروز	۱

در این مطالعه بررسی ۱۳ خواهر و برادر مبتلا نشان داد که تنها در یک مورد بین علائم بالینی آنها هم‌خوانی وجود نداشت.

در این مطالعه حاملگی در بیماران به خوبی تحمل شد و تنها یک مورد خونریزی شدید به دنبال حاملگی و زایمان گزارش گردید.

اطلاعات به دست آمده از ۱۷۰ بیمار نشان داد که

خونریزی‌دهنده همراه، سابقه تزریق خون و پلاکت قبل از تشخیص بیماری، آزمایش‌های انجام شده بر روی بیماران شامل شمارش تعداد پلاکت‌ها (به روش دستی و ماشینی)، بررسی مورفولوژی پلاکت‌ها، زمان سیلان، زمان انعقاد به روش IVY، جمع شدن لخته، بررسی فعالیت فاکتور ۳ پلاکتی، اندازه‌گیری میزان چسبندگی پلاکت‌ها به روش Bowie و چگونگی پاسخ به عوامل انبوه‌ساز (aggregation agents) شامل ریستوسیتین، کلاژن، آدنوزین دی‌فسفات (ADP)، ترومبین، آدرنالین و اسید آراشیدونیک.^(۹) آزمایش PT و PTT به طور انتخابی برای ۱۰۴ بیمار و اندازه‌گیری فاکتور ۱۳ برای ۳۵ بیمار انجام شده بود. آزمایش چسبندگی پلاکت‌ها به روش Bowie از سال ۱۷۵ از فهرست آزمایش‌های بیماران حذف شده بود.

یافته‌ها:

تعداد کل بیماران تشخیص داده شده ۳۴۲ نفر بود. تعداد بیماران در پایان دهه اول مطالعه ۱۳۳ مورد بود که با رشدی معادل ۴۰ درصد به ۱۸۵ مورد در پایان دهه دوم رسید.

سن ۱۲۷ بیمار در زمان تشخیص ۵ سال یا کمتر و ۲۰۶ بیمار بیشتر از ۵ سال بود (جدول شماره ۱).

جدول ۱:

توزیع فراوانی جنس و سن بیماران (۳۳۳ نفر)*

در زمان تشخیص

سن بیماران	مؤنث (درصد)	مذکر (درصد)	جمع (درصد)
۵ سال ≤	۵۱ (۴۰)	۷۶ (۶۰)	۱۲۷ (۳۸)
بالای ۵ سال	۸۶ (۴۲)	۱۲۰ (۵۸)	۲۰۶ (۶۲)

* سن ۹ بیمار در پرونده ذکر نشده بود.

گزارش‌های موجود ۴۴ مورد تزریق خون و پلاکت به بیماران را نشان داد که از این تعداد ۳۹ مورد برای کنترل خون‌ریزی بینی و بقیه موارد برای کنترل خون‌ریزی ناشی از منوراژی، خون‌ریزی مفصل و خون‌ریزی گوارشی بوده است. در تعدادی نیز جهت کنترل خون‌ریزی از فاکتورهای انعقادی استفاده شده بود.

اطلاعات به دست آمده از ۵۶ بیمار نشان داد بیشتر مراجعین به ترتیب از استان‌های خراسان (۹ نفر)، تهران (۸ نفر)، استان مرکزی (۷ نفر)، آذربایجان (۶ نفر)، اصفهان (۶ نفر)، خوزستان (۵ نفر)، سیستان و بلوچستان (۴ نفر)، مازندران (۲ نفر)، کرمان (۲ نفر)، کردستان (۲ نفر)، همدان، یزد، زنجان، کرمانشاه و گرگان (هر کدام یک نفر) بودند.

تعداد پلاکت‌های شمارش شده در ۳۱۲ بیمار نشان داد که به استثنای ۲ مورد کاهش و ۸ مورد افزایش مختصر، در سایر موارد تعداد پلاکت‌ها طبیعی بوده است.

گسترش خون محیطی در ۱۰ مورد نشان‌دهنده پلاکت‌های غول‌آسا بود (تعداد این پلاکت‌ها به طور متوسط ۱۵ درصد گزارش شده بود).

زمان سیلان طولانی به عنوان یک یافته ثابت در ۳۳۹ بیمار گزارش شد و تنها در یک بیمار ۳/۵ ساله زمان سیلان ۶ دقیقه گزارش گردید. آزمایش انجام شده بر روی ۳۱۷ بیمار نشان‌دهنده طبیعی بودن زمان انعقاد در بیماران مورد مطالعه بود.

آزمایش جمع شدن لخته بر روی ۲۹۷ بیمار، در ۹۱ درصد از بیماران کاهش داشت و در ۹ درصد طبیعی بود. بررسی فعالیت فاکتور ۳ پلاکتی در ۲۲۰ بیمار، در

بیماری ۱۱ درصد آنها تا یک سال بعد، از بروز علائم بالینی، ۴۲ درصد بیماران تا ۵ سال بعد، ۳۳ درصد تا ۱۰ سال و ۱۴ درصد بعد از گذشت ۱۰ سال از شروع علائم بالینی تشخیص داده شده بود.

بررسی سوابق ۲۶۰ بیمار نشان داد که رابطه خویشاوندی والدین ۳۴ درصد بیماران به صورت *First Cousin* یعنی پسر عمو و دختر عمو، پسر دایی و دختر عمه، پسر عمه و دختر دایی، پسر خاله و دختر خاله بوده است (دسته اول). در ۵۶ درصد دیگر بین والدین رابطه خویشاوندی نسبی وجود داشت (دسته دوم). در ۱۰ درصد باقی مانده رابطه خویشاوندی نسبی بین والدین وجود نداشت (دسته سوم).

۶۰ درصد بیماران دسته اول سابقه بیماری خون‌ریزی‌دهنده و ۱۲ درصد رخداد مرگ ناشی از خون‌ریزی را در خویشاوندان نسبی گزارش داده بودند (جدول شماره ۳).

جدول ۳:

فراوانی بیماری‌های خون‌ریزی‌دهنده و مرگ ناشی از خون‌ریزی در اقوام نسبی بیماران مورد مطالعه

علائم بیماری	نسبت فامیلی والدین	دسته اول (درصد)	دسته دوم (درصد)	دسته سوم (درصد)
سابقه خون‌ریزی	۶۰	۳۶	۴۶	
مرگ ناشی از خون‌ریزی	۱۲	۷	۴	
جمع	۳۴	۵۶	۱۰	

در اطلاعات موجود بیماری انعقادی دیگری همراه با این بیماری گزارش نشده بود. نتایج آزمایش زمان انعقاد در ۳۱۷ بیمار، آزمایش‌های *PT* و *PTT* در ۱۰۴ بیمار و همچنین بررسی فاکتور ۱۳ در ۵۳ بیمار طبیعی بود.

زیاد است شیوع گلانزمن حتی می‌تواند در حد بیماری هموفیلی باشد. (۳)

سن تشخیص بیماری در غرب در اکثر موارد زیر ۵ سالگی است، (۷) حال آن‌که تنها ۴۰ درصد بیماران این مطالعه قبل از ۵ سالگی تشخیص داده شده بودند. این امر می‌تواند ناشی از محدود بودن امکانات تشخیصی باشد.

در این مطالعه تعداد بیماران مذکر ۱۶ درصد بیشتر از بیماران مؤنث بود. در مطالعه انجام شده بر روی ۱۷۷ بیمار در غرب، تعداد زنان ۵۸ درصد گزارش شد این افزایش جزئی ممکن است به دلیل منوراژی باشد. (۶) با این حال بالا بودن آمار بیماران مذکر در ایران ممکن است به علت توجه بیشتر خانواده‌ها به فرزند مذکر و همچنین امکان دستیابی بیشتر بیماران مذکر به مراکز درمانی و تشخیصی باشد.

عمده‌ترین علائم بالینی بیماران در این مطالعه خون‌ریزی‌های مخاطی و اکیموز بود که طبق گزارش‌ها این علائم با افزایش سن کاهش می‌یافت. علت این امر می‌تواند کاهش رخداد وضعیت‌هایی مانند خون‌ریزی از بینی همراه با افزایش سن باشد. (۱)

در این بررسی درصد کمی از بیماران (۱۱ درصد) قبل از یک سال از بروز علائم بیماری تشخیص داده شده بودند و در اکثر موارد (۸۹ درصد) این زمان تا ۱۰ سال یا بیشتر به تعویق افتاده بود. بدیهی است که محدودیت‌های موجود در امر تشخیص بیماران علت عمده این تأخیر است.

این مطالعه نشان داد که در ۹۰ درصد موارد بین والدین بیماران خویشاوندی نسبی وجود داشت و مرگ ناشی از خون‌ریزی در وابستگان بیماران این گروه نیز

۷۰ درصد موارد کاهش داشت و در ۳۰ درصد طبیعی بود. آزمایش انجام شده بر روی ۱۹۳ بیمار نشان‌دهنده کاهش میزان چسبندگی پلاکت‌ها در تمام بیماران بود. فاکتور XIII در ۳۵ مورد به طور انتخابی بررسی شده بود که در همه موارد طبیعی بود. واکنش تمامی ۳۴۲ بیمار با ریستوسیتین طبیعی بود. واکنش ۸۴ درصد کل بیماران با کلاژن منفی بود و ۱۶ درصد باقی مانده به طور ضعیف با کلاژن واکنش نشان داده بودند. واکنش ۹۵ درصد کل بیماران با آدنوزین دی فسفات منفی بود و ۵ درصد باقی مانده به طور ضعیف واکنش نشان داده بودند. از مجموع ۲۸۲ بیمار، ۹۴ درصد با ترومبین واکنش منفی، ۵ درصد واکنش ضعیف و ۱ درصد واکنش طبیعی داشتند. از مجموع ۲۷۶ بیمار، ۹۹ درصد با آدرنالین واکنش منفی و ۱ درصد واکنش ضعیف داشتند. از مجموع ۱۵۰ بیمار، ۹۹ درصد با اسید آراشیدونیک واکنش منفی و ۱ درصد واکنش ضعیف داشتند.

□ بحث و نتیجه‌گیری :

در دهه اول مطالعه، آمار بیماران تشخیص داده شده سالانه به طور متوسط ۱۳ نفر و در دهه دوم سالانه ۱۸ نفر گزارش شد. رشد ۴۰ درصدی تعداد بیماران در دهه دوم مطالعه می‌تواند از رشد جمعیت در ۱۰ سال اخیر و همچنین افزایش تعداد متخصصین و امکانات تشخیصی دقیق‌تر در سطح کشور ناشی شده باشد. بیماری گلانزمن در کشورهای که ازدواج‌های فامیلی در آن کم است بیماری نادری محسوب می‌شود، برای مثال در ایالات متحده در سال ۱۹۹۰ تنها ۱۲ بیمار شناسایی شدند. برعکس در مناطقی که این ازدواج‌ها

عراقی الاصل به عمل آمده است. البته به نظر می‌رسد این روش بیشتر نشان‌دهنده اشکالات کیفی کمپلکس‌های *IIB/IIIA* باشد تا اشکالات کمی آن. (۱۱)

در تشخیص افتراقی این بیماری باید به ترومبوآستنی گلانزمن کاذب توجه داشت. در بیماران مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک اتوایمیون، به علت ظهور آنتی‌بادی‌هایی علیه گلیکوپروتئین‌های *IIB* و *IIIA*، عوارضی شبیه ترومبوآستنی گلانزمن ایجاد می‌شود. با این حال وجود این آنتی‌بادی‌ها امری غیرمعمول است و نتایج حاصل از پاسخ به عوامل انبوهه‌ساز ناشی از پیدایش این آنتی‌بادی‌هاست. (۵)

از دیگر تشخیص‌های افتراقی می‌توان به میلوم متعدد و فقدان مادرزادی فیبرینوژن اشاره کرد. (۱)

در بیماری گلانزمن در صورت انجام درمان‌های مناسب پیش‌آگهی خوب است و بیماران به ندرت در اثر خون‌ریزی می‌میرند.

▣ سپاسگزاری :

از همکاری آقای محمد جاذبی و خانم طاهره شهنشانی سپاسگزاری می‌نماید.

▣ مراجع :

1. Bennett JS. Inherited disorders of platelet function. In : Hoffman R , Benz EJ , Shattil SJ , Furie B , Cohen HJ , Silberstein LE , eds. Hematology basic principles and practice. 2nd ed , UK , Churchill Livingstone , 1995 , 1913-6

بیشتر از افرادی بود که والدین آنها خویشاوندی نسبی نداشتند. با این حال آمار بیماری‌های خون‌ریزی‌دهنده در نزدیکان نسبی افراد دسته سوم بیشتر از بیماران دسته دوم بود که این امر می‌تواند زمینه‌ساعدی را برای انتقال بیماری به صورت اتوزومال مغلوب در بیماران دسته سوم فراهم سازد.

اطلاعات به دست آمده از محل مراجعه بیماران محدود بود. با این حال نتایج نشان داد که مراجعه‌کنندگان مربوط به استان‌های نزدیک و پرجمعیت بیشتر از مراجعین استان‌های دور و کم جمعیت بودند.

یافته‌های آزمایشگاهی نشان داد که افزایش زمان سیلان، طبیعی بودن تعداد پلاکت‌ها و جواب طبیعی به ریستوسیتین از یافته‌های ثابت جهت تشخیص این بیماری به‌شمار می‌رود. آزمایش بررسی فاکتور ۳ پلاکتی یک روش وابسته به تکنیک است و در این بیماری به طور عمده کاهش نشان می‌دهد. با این حال یکی از علل بالا بودن نسبی موارد طبیعی (۳۰ درصد) در این مطالعه می‌تواند مربوط به نحوه انجام آزمایش باشد. در این بررسی در موارد اندکی واکنش پلاکت‌ها به عوامل انبوهه‌سازی هم چون کلاژن، آدنوزین دی فسفات و ترومبین ضعیف گزارش شد.

امروزه با استفاده از روش‌های جدید به کار گرفته شده جهت تشخیص این بیماری از طریق پیوند شدن آنتی‌بادی‌های تک دودمانی با مولکول‌های گلیکوپروتئینی *IIB* و *IIIA* در فلوسیتومتری، امکان برآورد مقدار واقعی این گیرنده‌ها با بالاترین صحت میسر شده است. (۲) همچنین با استفاده از این آنتی‌بادی‌ها تشخیص قبل از تولد برای بیماران یهودی

2. Cohn RJ , Sherman GG , Glencross DK. *Flowcytometric analysis of platelet surface glycoproteins in the diagnosis of Bernard-Soulier Syndrom. Pediatr Hematol Oncol* 1997 ; 14 : 43-50 (abstr)
3. Collier BS. *Glycoprotein abnormalities. In: Bloom AL , eds. Haemostasis and thrombosis. 3rd ed , UK , Churchill Livingstone* 1994 , vol 2 , 723-39
4. Dunlop LC , Andrews RK , Lopez JA , Bendt MC. *Glanzmann's thrombasthenia. In: Loscalzo J , Schafer AI , eds. Thrombosis and hemorrhage. 2nd ed , USA , Williams & Wikkins , 1998 , 695-701*
5. Granel B , Swiader L , Veit V et al. *Pseudo glanzmann thrombastenia in the course of autoimmune thrombocytopenic purpura. Rev Med Interne* 1998 ; 19 : 823-5 (abstr)
6. Jorge JN , Nurden AT. *Inherited disorders of the platelet membrane. In : Colman RW , Hirsh J , Marder VJ , Salzman EW , eds. Hemostasis and Thrombosis. 3rd ed , USA , Lippincott Company , 1994 , 652-63*
7. Levin SP. *Defect in platelet aggregation. In : Wintrobe MM , eds. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed , USA , Williams & Wilkins , 1999 , Vol 2 , 1663-6*
8. Miller JL. *Inherited disorders of platelet function. In : Henry JB , Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 19th ed , USA , WB Saunders , 1996 , 710-1*
9. Pitney WR , Brozovic M. *Investigation of platelet function. In : Dacie JV , Lewis SM , eds. Practical Haematology. 6th ed , UK , Churchill Livingstone , 1984 , 248-54*
10. Ratnoff OD , Forbes CD. *Disorders of hemostasis. 3rd ed , USA , Saunders , 1996, 127-8*
11. Tuddenham EGD , Cooper DN. *The molecular genetics of haemostasis in inherited disorders. USA , Oxford University Press , 1994 , 418-20*