

بررسی آنزیم های کبدی در بیماران تالاسمی ماژور مورد

پیوند مغز استخوان، شیراز ۱۳۸۱

چکیده

دکتر مهران کریمی*،
لیلا مصلی نژاد**،
دکتر مهدی عبدالهی فرد***،
*دانشیار گروه کودکان،
دانشگاه علوم پزشکی شیراز،
**مربی و عضو هیأت علمی
دانشکده علوم پزشکی جهرم،
***پزشک عمومی

نویسنده مسوول:

دکتر مهران کریمی
شیراز، بیمارستان نمازی،
دفتر گروه کودکان
تلفن: ۰۲۴-۶۲۶۵۰۷۱۱
E-mail:
karimim@sums.ac.ir

مقدمه: تالاسمی ماژور، یکی از بیماری های ارثی است که نزدیک به ۲۵۰۰۰ نفر را در ایران درگیر کرده است. یکی از درمان های تالاسمی ماژور، استفاده از پیوند مغز استخوان است. **روش کار:** این پژوهش، یک بررسی توصیفی-تحلیلی است، که برای بررسی یافته های کبدی در بیماران تالاسمی ماژور که مورد پیوند مغز استخوان قرار گرفته اند، انجام شده است. نمونه های مورد پژوهش را، ۴۳ بیمار تالاسمی ماژور که مورد پیوند مغز استخوان قرار گرفته و پرونده های آنان در بایگانی بخش پیوند مغز استخوان موجود بود، تشکیل می داد. ابزار گردآوری داده ها، پرسشنامه ای دو بخشی بود، که در بخش نخست پرسشنامه، ویژگی های شخصی و اطلاعات بیماران، چون سن آغاز تزریق خون و شیوه ی تزریق دسفرال و در بخش دوم، یافته های کبدی و شمارش کامل گلبول های خونی، پیش و پس از پیوند مغز استخوان بیان شده بود. داده های مورد پژوهش پیش از پیوند و سپس، ۱۲ ماه پس از پیوند، گردآوری شدند. سه آزمایش از این بیماران، به دوره ی پیش از پیوند مربوط بود و دیگران پس از پیوند به این ترتیب که، در ماه نخست، سه آزمایش، ماه دوم دو آزمایش و از ماه سوم تا دوازدهم، هر یک از ماه ها، یک آزمایش از آنزیم های کبدی و شمارش کامل گلبول های قرمز گردآوری شد. **یافته ها:** بیشتر بیماران مورد پژوهش، در دامنه ی سنی ۵ تا ۱۵ سال بودند و دارای هموگلوبین کمتر از هفت گرم در دسی لیتر بودند. تفاوتی معنی دار از نظر جنسی بین بیماران وجود نداشت. تزریق دسفرال در ۶۴/۷ درصد بیماران نامنظم بوده و آغاز آن، در ۵۸/۲ درصد، سنین یک تا چهار سالگی بوده است. سن آغاز تزریق خون در ۵۵/۷ درصد بیماران، زیر یک سال بود. ۸۶ درصد

دررسی آنزیم های کبدی در بیماران تالاسمی ماژور مورد پیوند مغز استخوان

نمونه های پژوهش، دارای رسوب آهن در کبد خود بودند و ۸۶ درصد افراد در گروه دو و سه، از نظر عوامل خطر ساز قرار گرفته و آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) در آنان منفی بود. در بیماران گروه دو و سه، ارتباطی معنی دار میان تغییرات آنزیم های کبدی، در پیش و پس از پیوند وجود داشت ($p < 0.05$). اندازه ی آنزیم های کبدی شامل ALT، AST و آلکالین فسفاتاز بیماران گروه پرخطر (کلاس دو و سه) افزایشی معنی دار را پس از پیوند نشان داد. اندازه های پروتئین، آلبومین و بیلی روبین سرم با تغییر فراوان در دامنه ی طبیعی بود و متغیرهایی مانند هموگلوبین، پلاکت و گلبول های سفید در مدت نمونه گیری و پس از پیوند، سیر نزولی داشته و سپس، با سیر صعودی در دامنه ی طبیعی قرار گرفتند. **نتیجه:** تغییرات آنزیم های کبدی پس از دریافت پیوند مغز استخوان، ارتباطی مستقیم با کار کرد کبد، پیش از دریافت پیوند دارد، که با توجه به این که در صد بالایی از بیماران دارای رسوب آهن در کبد خود بودند و با قرار گرفتن در گروه های دو و سه عوامل خطر ساز، آسیب های فراوان کبدی پس از پیوند مغز استخوان در این بیماران پرهیز ناپذیراست. بنابراین، پیشنهاد می شود که پیوند مغز استخوان در بیمارانی انجام شود، که آسیب های جدی کبدی و سیروز ندارند و از انجام پیوند در بیماران گروه دو و سه خودداری کرده و به انجام پیوند در بیماران گروه یک بسنده شود، مگر این که، پیوند مغز استخوان و پیوند کبد، همزمان در نظر قرار گیرد.

کلید واژه ها: تالاسمی ماژور، پیوند مغز استخوان، آنزیم های کبدی

آن، در این نواحی، از ۲/۵ تا ۱۵ درصد است. در کشور ما ایران، متأسفانه نزدیک به ۲۳ هزار بیمار تالاسمی ماژور وجود دارد، که در همه ی نقاط جغرافیایی کشور پراکنده بوده، اما میزان شیوع بیماری در مناطقی، چون اصفهان، هشت درصد و در استان فارس و در خاور ایران به ۸ تا ۱۰ درصد می رسد [۱، ۲].

یکی از مهم ترین و پیشرفته ترین دستاوردهای دانش پزشکی، مسأله پیوند اعضا است، که در زمانی به نسبت کوتاه، در تاریخ پزشکی جهان، به عنوان یک شیوه ی نوین و بی رقیب برای درمان بسیاری از بیماران پذیرفته شده است.

با توجه به این که، پیوند مغز استخوان، تنها راه قطعی درمان بتا تالاسمی ماژور است، از سال ۱۹۷۵، شماری مرکز پیوند مغز استخوان در سراسر

مقدمه

دستاوردهای نوین علمی در زمینه ی ژن درمانی، شناخت جهش های شایع در بیماری تالاسمی، پیوند مغز استخوان، ساخته شدن داروهای تازه برای درمان بیماران و ده ها پژوهش و بررسی انجام شده، نشان از تلاشی همه گیر و جهانی است، تا بیماران تالاسمی با کم ترین دشواری درمان شوند و زندگی و فعالیت های اجتماعی آنها روند و تداوم طبیعی داشته باشد.

تالاسمی، یک بیماری تهدید کننده است، که تقریباً در سراسر جهان مشاهده می شود. کمربند تالاسمی در مناطقی از کرانه ی دریای مدیترانه و سراسر شبه جزیره ی عربستان، ترکیه، ایران، هند و آسیای جنوب خاوری گسترش دارد، که شیوع ژنی

می پذیرد و با توجه به این که، یافته های کبدی بیماران، پیش و پس از پیوند، به عنوان معیاری ارزشمند در موفقیت پیوند است، این بررسی با هدف ارزیابی آنزیم های کبدی در بیماران تالاسمی پیوند مغز استخوان انجام گردید.

مواد و روش

این پژوهش گذشته نگر برای بررسی تغییرات آنزیم های کبدی در بیماران تالاسمی ماژور که مورد پیوند مغز استخوان قرار گرفته بودند، صورت گرفت. پرونده های ۴۳ بیمار تالاسمی ماژور، موجود در بایگانی بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان نمازی شیراز، مورد بررسی قرار گرفت. ابزار گردآوری داده ها را پرسشنامه تشکیل می داد، که بخشی از آن به اطلاعات عمومی بیمار مانند سن، جنس، سن آغاز تزریق خون، اندازه ی هموگلوبین پیش از پیوند، آنتی ژن سطحی هپاتیت B و آنتی بادی هپاتیت C، سن آغاز و شیوه ی تزریق دسفرال، نمونه برداری از کبد (رسوب آهن) و اندازه گیری هموگلوبین F مربوط بود و بخش دیگر، در بر گیرنده ی آنزیم های کبدی مانند AST، ALT، آلکالین فسفاتاز، بیلی روبین تام و غیر مستقیم، شمارش کامل گلبول های خون (CBC)، آزمون کارکرد کبدی (LFT)، هموگلوبین و پلاکت بود. این آزمایش ها پیش از پیوند مغز استخوان و سپس، به مدت دوازده ماه پیگیری شد. به این منظور، بیماران در ماه نخست

جهان با سرعت زیاد راه اندازی شد، که این خود، مدیون کشف سیستم سازگاری نسجی، شناسایی آنتی بیوتیک های مؤثرتر و به کارگیری درمان های نگهدارنده ی حمایتی، مانند تزریق پلاکت و استفاده از ایمونوگلوبولین است [۳-۵]. امروزه، با پیوند مغز استخوان به روش آلورژنیک در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، که به وسیله ی داروهای کاهنده ی ایمنی آماده شده اند، بهبود قطعی به دست آمده است و خطر مرگ و میر ناشی از عوارض بیماری را به ۵ تا ۲۰ درصد و احتمال بروز واکنش های رد پیوند را، به اندازه ی ۵ تا ۱۵ درصد کاهش داده است، که این میزان، در مراحل پیشرفته ی بیماری افزایش می یابد [۲،۳].

بنابراین لازم است پیوند مغز استخوان در بیماران تالاسمی ماژور به صورت زود هنگام انجام شود و این روند درمانی، پیش از افزایش شدید فریتین سرم، بروز هموسیدروز شدید، فیروز در اندام های گوناگون، پیدایش درجاتی از سیروز کبد و عوارض قلبی، مورد استفاده قرارگیرد [۲،۴،۶].

با وجود همه ی موارد گفته شده، در مراحل گوناگون پیوند مغز استخوان، احتمال بروز عوارض گوناگون، از خفیف تا کشنده، وجود دارد. شناسایی بهنگام این عوارض و تغییرات انجام گرفته در بیماران پس از پیوند مغز استخوان، نه تنها از عوامل مهم موفقیت پیوند به شمار می رود، بلکه با توجه به هزینه ای که، بیمار برای درمان از آغاز مرحله ی آماده سازی تا انتهای گرفتن پیوند

پس از پیوند، سه بار، ماه دوم، دوبار و در ماه سوم تا دوازدهم، برای هر ماه، یک بار با فاصله های تقریباً برابر بررسی و ارزیابی شدند. برای بررسی یافته های پژوهش، از آمار توصیفی و برای بررسی فراوانی داده ها از آمار تحلیلی، مانند آزمون آنالیز واریانس و آزمون زوج ها استفاده گردید.

یافته ها

از شمار ۴۳ بیمار مورد بررسی، ۹۰/۷ درصد، در دامنه ی سنی ۵ تا ۱۵ سال قرار داشتند. ۲/۳ درصد، زیر یک سال و هفت درصد، بالای ۱۵ سال سن داشتند. توزیع جنسی در این بررسی، یکسان بوده و ۴۸/۸ درصد افراد مذکر و ۵۱/۲ درصد دیگر مؤنث بودند.

از نظر هموگلوبین پیش از پیوند، بیشتر نمونه های مورد پژوهش (۵۳/۵ درصد) دارای هموگلوبین زیر هفت میلی گرم در دسی لیتر بودند. توزیع شیوه ی تزریق دسفرال در نمونه های مورد پژوهش، نشان می داد که، ۳۵/۳ درصد، دارای تزریق منظم و دیگر افراد، بدون تزریق منظم بودند. آنتی بادی هپاتیت C در ۲۷/۹ درصد افراد مورد پژوهش، منفی و دیگران در پرونده ثبت نشده بود. سن آغاز تزریق دسفرال در ۵۸/۲ درصد افراد مورد پژوهش، در سنین بین یک تا چهار سالگی بوده است.

سن آغاز تزریق خون، در ۵۵/۷ درصد از نمونه ها، زیر یک سالگی بوده است. HBsAg در ۷۲/۱ درصد منفی و در ۲۷/۹ درصد موارد، جواب

در پرونده آنها ثبت نگردیده بود. گروه بندی افراد برپایه ی عوامل خطرزا، نشان می دهد که، ۵۱/۲ درصد بیماران در گروه سه، ۳۴/۸ درصد، در گروه دو و ۱۴ درصد آنان، در گروه یک قرار داشتند. در ۸۶/۱ درصد بیماران، رسوب آهن تأیید شد و در ۴/۶ درصد، رسوب آهن نداشته اند و در ۹/۳ درصد، نتیجه ی نمونه برداری از کبد در پرونده ی آنها موجود نبوده است. در ۱۶/۳ درصد افراد، بزرگی کبد کمتر از یک سانتی متر زیر لبه ی دنده، ۲۷/۹ درصد از یک تا دو سانتی متر و ۵۵/۸ درصد بزرگی کبد بیشتر از دو سانتی متر زیر لبه ی دنده ای داشته اند.

میانگین تغییرات آنزیم های کبدی در پیش و پس از پیوند در همه ی نمونه های مورد پژوهش و در بیماران، به تفکیک قرارگرفتن در گروه های پرخطر (گروه دو و سه) معنی دار بود و نشان دهنده ی افزایش دامنه ی تغییرات میانگین اندازه های آنزیم های کبدی در پیش و پس از پیوند است ($p < 0.05$) (جدول ۱).

آنزیم های کبدی AST، ALT و آلکالین فسفاتاز در بیماران در گروه های پرخطر دو و سه نشان دهنده ی افزایش معنی دار آماری بود ($p < 0.05$).

تغییرات آنزیم های یاد شده در بیماران دارای تزریق خون نامنظم نیز نشان دهنده ی افزایش دامنه ی تغییرات نسبت به افراد با تزریق خون منظم بود ($p < 0.05$).

گلوبول های سفید در ماه نخست پس از پیوند، سیر نزولی داشت و در ماه های بعد، با سیر صعودی در دامنه ی طبیعی قرار گرفت.

ماژور در دو گروه انجام شد، گروه نخست دارای میانگین هموگلوبین ۸ گرم در دسی لیتر و گروه دوم، دارای میانگین هموگلوبین ۱۱ گرم در

جدول ۱: مقایسه ی تغییرات آنزیمی پیش و پس از عمل پیوند مغز استخوان در بیماران تالاسمی ماژور

نوع آنزیم	زمان	میانگین	انحراف معیار	p Value
AST	پیش از پیوند	۴۹/۶۶	۲۷/۲۰	۰/۰۰۰۱
	پس از پیوند	۱۱۳/۵۱	۵۲/۸۴	
ALT	پیش از پیوند	۶۱/۰۹	۳۸/۷۶	۰/۰۰۱
	پس از پیوند	۱۸۴/۶۱	۱۱۵/۷۱	

دسی لیتر بودند، مشخص گردید که، تزریق خون با هدف حفظ هموگلوبین در سطح بالا از نظر کیفیت و طول عمر بیمار، بیشترین بازدهی را دارد و زندگی بیشتر بیمارانی که هموگلوبین آنها پایین نگه داشته می شود، کیفیتی خوب نداشته و معمولاً، به پرکاری طحال و افزایش نیاز به خون دچار شده و به دلیل عوارضی، چون عفونت، کم خونی و عوارض پرکاری طحال در گذشته اند [۷-۱۲]. بنابراین، باتوجه به این که، بیشتر نمونه های مورد پژوهش دارای هموگلوبین زیر هفت بوده اند، این مسأله می تواند در روند کلی تغییرات آنزیم های کبدی اثر داشته باشد. با وجود این که، در بیشتر نمونه ها، تزریق خون از سنین زیر چهار سال آغاز شده بود، اما ۶۴/۷ درصد افراد، تزریق منظمی از دسفرال نداشتند.

گزارش های فراوان از مرکزهای پیوند مغز استخوان نشان می دهد که در افرادی که پیشینه ی

اندازه ی هموگلوبین در ماه های آغازین پس از پیوند، سیر نزولی داشت، اما در ماه های آخر پیگیری بیماران، به اندازه ی طبیعی رسید.

بحث

بیشتر نمونه های مورد پژوهش (۴۸/۸ درصد موارد)، در سن پنج تا نه سالگی بودند. پژوهشی که در ایتالیا برای بررسی اثر سن بر روند کلی پیوند مغز استخوان انجام شد، نشان داد که با استفاده از فن آوری های پیشرفته تر، اندازه ی اثر سن بر نتیجه ی پیوند، نسبت به گذشته کاهش داشته است. البته، این امر، به وضعیت عمومی بیمار، پیش از پیوند نیز، مربوط است [۴].

بیش از نیمی از بیماران (۵۳/۵ درصد) دارای هموگلوبین زیر هفت میلی گرم در دسی لیتر بودند. در یک بررسی، که در تایلند و در زمینه ی مقایسه ی سیر بالینی بیماران مبتلا به تالاسمی

در پژوهشی که برای بررسی کارکرد کبدی بیماران پس از پیوند مغز استخوان انجام شد، آشکار گردید که تغییرات آنزیم های کبدی با عواملی چون افزایش رسوب آهن پیش از پیوند، وجود هپاتیت مزمن و عواملی مانند واکنش های پیوند علیه میزبان پس از عمل پیوند مغز استخوان مربوط است [۱۳].

دیگران، بیشترین تغییرات کبدی در بیماران پس از پیوند را، افزایش گاماگلوبولین ها، کاهش آلومین سرم، کاهش متوسط عوامل انعقادی ساخته شده در کبد و افزایش اندازه ی ترانس آمینازها می دانند [۱۱]. در بررسی کنونی نیز، افزایش سطح ترانس آمینازها و آلکالین فسفاتاز بیانگر این مسأله است که، هر اندازه کارکرد کبد پیش از پیوند، مناسب تر باشد، تغییرات کبدی بعد از پیوند، به مراتب کمتر و احتمال موفقیت پیوند افزایش خواهد یافت.

سویفر و دی یو، برپایه ی بررسی خود نشان دادند که، استفاده از داروی سیکلو فسفامید و داروهای سرکوب کننده ی ایمنی با مسمومیت کبدی کمتر که برای سرکوب واکنش های رد پیوند انجام می گیرد، نه تنها خطر افزایش آنزیم های کبدی، بلکه خطر بیماری های انسدادی سیاهرگ های کبدی را نیز، در بیماران کاهش می دهد [۱۳]. همچنین اندازه ی آلکالین فسفاتاز، بیشتر از دیگر ترانس آمینازها و بیلی روبین در بیمارانی که علایم رد پیوند به صورت مزمن را نشان می دهند، افزایش می یابد [۱۴].

استفاده از دسفرال را به طور مناسب دارند، بزرگی کبد و فیروز سیاهرگ پورت وجود ندارد و احتمال موفقیت پیوند مغز استخوان در آنها، به بیشتر از ۹۰ درصد می رسد. [۶،۵]. در این بررسی، گرچه بیشتر افراد در سنین پایین خون دریافت کرده اند، اما تزریق نکردن منظم دسفرال، در ۶۴/۷ درصد از نمونه های مورد پژوهش، می تواند در افزایش آنزیم های کبدی و روند آسیب های کبدی در بیماران مؤثر باشد.

با توجه به اندازه ی ۸۶/۱ درصدی رسوب آهن در نمونه های مورد پژوهش، که از راه نمونه برداری کبد آشکار گردید، می توان نتیجه گرفت که تزریق نکردن منظم دسفرال، با احتمال رسوب آهن در کبد و قرارگیری بیماران در گروه های بالاتر عوامل خطر ساز مرتبط است و احتمال موفقیت پیوند را می کاهش دهد، که یافته های ما، با بررسی های دیگر نقاط جهان در این زمینه، همسان است [۱۰].

در پژوهشی دیگر مشخص گردید که اگر پیوند مغز استخوان به عنوان درمان برگزیده شده باشد و اهدا کننده ی سازگار، از نظر HLA نیز وجود داشته باشد، پیوند باید هرچه سریع تر انجام شود. در بیمارانی که، پیش از پیوند، کمتر از ۱۰۰ بار تزریق خون انجام شده، احتمالاً به دلیل دشوار تر بودن از میان بردن مغز استخوانی که خوب مهار نشده است، خطر رد پیوند بیشتر خواهد بود [۴،۶].

می گیرند، لازم است با آموزش گسترده در سطح جامعه و بیماریابی بهنگام برای درمان قطعی آنان، اقدام کرد. همچنین، پیشنهاد می شود، پیوند مغز استخوان در بیماران تالاسمی گروه یک عوامل خطرزا انجام شده و با توجه به افزایش دشواری های کبدی در بیماران گروه سه، از انجام پیوند در بیماران این گروه چشم پوشی کرد و مناسب تر است که، پیوند در بیماران دارای رسوب کبدی شدید آهن و افراد مبتلا به سیروز کبدی انجام نشود، مگر آن که، پیوند کبد و مغز استخوان بطور همزمان انجام شود.

سپاسگزاری

از کارکنان گرامی بخش پیوند مغز استخوان، همچنین از دکتر ذاکری نیا، دکتر رمزی، دکتر نورانی خجسته و دکتر حق شناس و خانم مهدیار در همکاری آنان با این پژوهش سپاسگزاری می گردد.

اندازه ی سرمی بیلی روبین، AST و آلکالین فسفاتاز را در سی روز نخست پس از پیوند، بررسی شده است [۱۳]. تغییرات کبدی پدید آمده در نمونه های مورد پژوهش، با توجه به افزایش سطح ترانس آمینازها و آلکالین فسفاتاز، می تواند نشان دهنده ی تغییرات کبدی باشد که پس از پیوند ایجاد شده و با طی روند پس از پیوند، به اندازه ی طبیعی خود بازگشت کند و از سوی دیگر، تغییرات بالا، می تواند هشدار دهنده بوده و نوعی اختلال کبدی را که به طور جدی در زمان پیوند رخ می دهد نشان دهد. در حالت کلی، موارد اختطار دهنده را می توان با عواملی، چون رسوب آهن، احتقان کبدی، واکنش های پیوند علیه میزبان و تزریق نکردن منظم دسفرال توجیه کرد [۱۵].

نتیجه گیری

نظر به این که، یک سوم از بیماران تالاسمی ایران در زمان تشخیص، سن بیشتر از چهار سال دارند و در دسته ی عوامل خطرزای گروه سه قرار

Liver Enzyme Assessment in Thalassemia Major Patients who Underwent Bone Marrow Transplantation, Shiraz 2002

Background: Thalassemia is a common hereditary disease with a high prevalence rate in Iran. The most ideal treatment of thalassemia major is bone marrow transplantation. The aim of this study was to assess the liver function of thalassemia major patients who underwent bone marrow transplantation. **Patients and Methods:** Liver function test and complete blood count were assessed during a 12-month period in 43 patients

M. Karimi, M.D. *,
L. Mosallanejad, M.S. **,
M. Abdolahi Fard ,
M.D.***,
*Associate Professor of
Pediatrics,
Shiraz University of
Medical Sciences,
**Instructor of Nursing,
Jahrom Faculty of Medical
Sciences,
***General
Physician

with thalassemia major who had undergone bone marrow transplantation. Data were analyzed using t tests and analysis of variance. **Results:** The majority of cases were between 5 to 15 years with an equal sex distribution and had a hemoglobin level of less than 7 mg/dL with regular desferal injections. In most of the cases, desferal injection had started between the ages of one to four years. The age in which blood transfusion was initiated was under the age of one year. Most of the cases had iron deposition in the liver and negative serum hepatitis B surface antigen. In classes II and III, there was a statistically significant relationship between liver enzyme changes in pre and post-transplantation period ($p < 0.05$). Increase in the level of liver enzymes in class II and III patients were also found ($p < 0.05$). However, protein and albumin were within

normal ranges. Total and direct bilirubin levels showed great variation but were within normal range. The hemoglobin, platelet and white blood cells decreased in early post-transplantation months then increased to reach a normal level. **Conclusion:** The results of this study showed that changes in the liver function after bone marrow transplantation are directly related to liver function before bone marrow transplantation. Unfortunately, if there is more iron deposition in the liver before transplantation, more liver damage will be unavoidable after bone marrow transplantation. Therefore, bone marrow transplantation as a treatment for thalassemia major is not indicated in patients with end stage liver disease or in patients with class II or III liver function unless concomitant bone marrow and liver transplantations can be performed.

Key words: Thalassemia major, Liver function, Bone marrow transplantation

Correspondence:
M. Karimi
Department of
Pediatrics, Nemazee
Hospital, Shiraz, Iran
Tel: +98-7116265024
E-mail:
karimim@sums.ac.ir

منابع

[1] Zlotogora J: Heredity disorder among Iranian jews. *Am J Med Genet* 1995;58(4): 32-7.

[2] Merat A, Haghshenas M, Pour ZM, et al.: Beta-thalassemia in southwestern Iran. *Hemoglobin* 1993;17(5):427-32.

[3] Ghanei M, Adibi P, Movahedi M: Pre-marriage prevention of thalassemia: Report of a 100000 case experience in Isfahan. *Public Health* 1997;111(3):153-6.

[4] کآنتونی، گابوتی، ویلما. ترجمه پاکباز، زهرا. راهنمای درمان بیماری تالاسمی. چاپ نادر ۱۳۷۶: ص ۱۷-۱۴، ۶۶-۶۵.

[5] آزر، طالب. پیوند مغز استخوان. ناشر دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. معاونت پژوهشی ۱۳۷۳: ص ۱-۳، ۶۹-۶۶، ۳۰۲-۲۹۰، ۳۱۰-۳۰۸.

- [۶] حق شناس، منصور. زمانی، جلال. تالاسمی. معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان فارس با همکاری انتشارات کوشامهر. چاپ اول ۱۳۷۶: ص ۷۱، ۱۷۵-۳۲۷، ۱۷۳، ۳۴۱، ۳۴۵.
- [۷] اکتایی، هومان. بیماری های خون هاریسون. انتشارات حیان: ۱۳۷۳. ص ۳۰۶.
- [8] Foerster J: Bone marrow transplantation. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, eds. **Wintrob clinical hematology**. 9th ed. Philadelphia, USA: Lea and Febiger, 1993:701-10.
- [9] Weisdorf DJ, Miller WJ, McGlave PB: Complications of bone marrow transplantation. In: Haffman R, Benz EJ, Shattil SJ, eds. **Hematology basic principles and practice**. 2nd ed. New York, USA: Churchill Livingstone:1995:415-26.
- [10] Giardini C: Treatment of beta-thalassemia. **Curr Opin Hematol** 1997;4(2): 79-87.
- [11] Ghavamzadeh A, Jahani M, Baybordi E: Bone marrow transplantation in Iran. **Bone Marrow Transplant** 1994;13(6):743-4.
- [12] Davey FR, Henry JB: Hematology, coagulation and transfusion medicine. In: Henry JB, Davey FR, Nakamura RM, eds. **Clinical diagnosis and management by laboratory methods**. 19th ed. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Co., 1996:549-747.
- [13] Soiffer RJ, Dear K: Hepatic dysfunction following T cell-depleted allogene bone marrow transplantation. **Transplantation** 1991;52(6):1014-9.
- [14] Guinan EC, Bierer BE: Principles of bone marrow and stem cell transplantation. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. **Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood**. 5th ed. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Co., 1998:336-72.
- [15] Tomas JF: Long-term liver dysfunction after allogenic bone marrow transplantation: Clinical course in 61 patients. **Bone Marrow Transplant** 2000;26(6):649-55.