

بررسی وضعیت بالینی ۴۱۳ بیمار تالاسمی

دکتر علی ربانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان

دکتر آریتا آذرکیوان، متخصص کودکان

دکتر محمد فرهادی لنگرودی،

غلامحسین کوروسداری،

Clinical Evaluation of 413 Thalassemic Patients

ABSTRACT

Thalassemia is the most prevalent genetic disorder in Iran and around the world and these patient need regular careful care. The Present study reports results of routine examination of patients visited thalassemia clinic of Tehran. Data about clinical and laboratory examinations of 413 thalasseemics were extracted and analyzed. The prevalence of heart complications, diabetes, growth retardation, delayed puberty and primary and secondary amenorrhea was 9%, 8%, 21.3%, 3.1% and 6.3%, respectively. 44% didn't have secondary sex characteristics. Splenectomy had been done for 67.2% of cases. HBsAg, HBsAb and HbCAb were positive in 1.9%, 57.4% and 43%, respectively.

We concluded that blood transfusion standards in this Clinic was acceptable, whereas because of poor knowledge, iron chelating is unfavorable.

Key Words : Thalassemia, Iron chelation ,Complications

چکیده

۹٪ بیماران عارضه قلبی علامت دار، ۹٪ دیابت، ۸٪ اختلال رشد، ۳/۲۱٪ تأخیر بلوغ، ۱/۳۳٪ آمنوره اولیه و ۳/۶٪ آمنوره ثانوی داشتند. ۴۴٪ فاقد صفات جنسی بودند. در ۲۷۸ مورد (۶۷/۲٪) طحال برداری صورت گرفته بود. HBsAg در ۱/۹٪، HBsAb در ۵۷/۴٪ و HbCAb در ۸/۷٪ موارد مثبت گزارش شده بود.

ما به این نتیجه رسیدیم که اثر تزریق خون در رشد بیماران ما قابل قبول است اما بعلت عدم درک مناسب از عواقب بیماری، دسفرال نامناسب مصرف می شود.

تالاسمی شایعترین کم خونی ارثی در دنیا و ایران است و بیماران تالاسمیک نیازمند مراقبت های دقیق دوره ای می باشند. پژوهش حاضر نتایج بررسی های دوره ای بیماران مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی سازمان انتقال خون را ارائه نموده است. اطلاعات مربوط به وضعیت جسمانی، سن، قد، وزن، معاینات بالینی و برخی از پارامترهای آزمایشگاهی نظیر فریتین، هپاتیت های B و C و HIV و بررسی های غددی از پرونده ۴۱۳ بیمار استخراج شد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

مقدمه

تالاسمی شایعترین کم‌خونی ارثی در دنیا و ایران است (۱). تا چند سال پیش این بیماران در دهه دوم زندگی فوت می‌کردند، ولی امروزه با پیشرفتهای درمانی و بخصوص پس از شروع درمان آهن‌زدایی تحول بزرگی در درمان این بیماران به عمل آمده‌است و امروز با درمان مناسب طول عمر نسبتاً طولانی را برای آنها می‌توان انتظار داشت.

سندرم تالاسمی در منطقه جغرافیایی اطراف مدیترانه، شبه جزیره عربستان، قسمتهایی از آفریقا، ایران، ترکیه، هند، آسیای جنوب شرقی شایع است (۲) در ایران در حاشیه خلیج فارس، دریای خزر و دریای عمان که شامل استان‌های خوزستان، فارس، بوشهر، هرمزگان، سیستان و بلوچستان و کرمان می‌شود، شایع است. تخمین زده می‌شود که حدود بیست هزار تالاسمی در ایران باشد و سالانه نزدیک به ۱۶۰۰ نفر به آن اضافه شود. نوع شایع تالاسمی در ایران بتا تالاسمی است که برحسب جهش ژنتیکی آن طیف وسیعی از اشکال بالینی را بوجود می‌آورد، در نوع بتا تالاسمی ماژور کم‌خونی از سال اول عمر نمایان می‌گردد. نوع ملایم‌تر آن (Intermediate thalassemia) کم‌خونی دیرتر ظاهر شده و گاهی تا دوران بلوغ بدون علامت می‌ماند. درمان قطعی بیماران تالاسمی پیوند مغز استخوان است که تحت شرایط خاصی انجام می‌شود. در این مورد بهتر است فرد گیرنده پیوند عاری از عوارض تالاسمی باشد (۳). بیمارانی که شانس پیوند را پیدا نمی‌کنند، برای رشد طبیعی و تداوم یک زندگی بهتر، لازم است از تزریق خون منظم هر دو تا چهار هفته استفاده کنند. تزریق مکرر خون موجب افزایش آهن وارداتی به بدن شده رسوب آن در ارگانهای حساس مثل کبد، غدد و قلب عوارض مهمی را بوجود می‌آورد (۴، ۵، ۶). برای پیشگیری از عوارض ذکر شده لازم است از داروی آهن‌زدا مثل دسفرال (Desferrioxamine) بصورت شبانه توسط پمپ در طول ۱۰ تا ۱۲ ساعت بطریق زیرجلدی تزریق شود. متأسفانه درمانی است مشکل، وقت‌گیر، دردناک که این امر باعث اختلال در مصرف صحیح و کافی آن می‌شود.

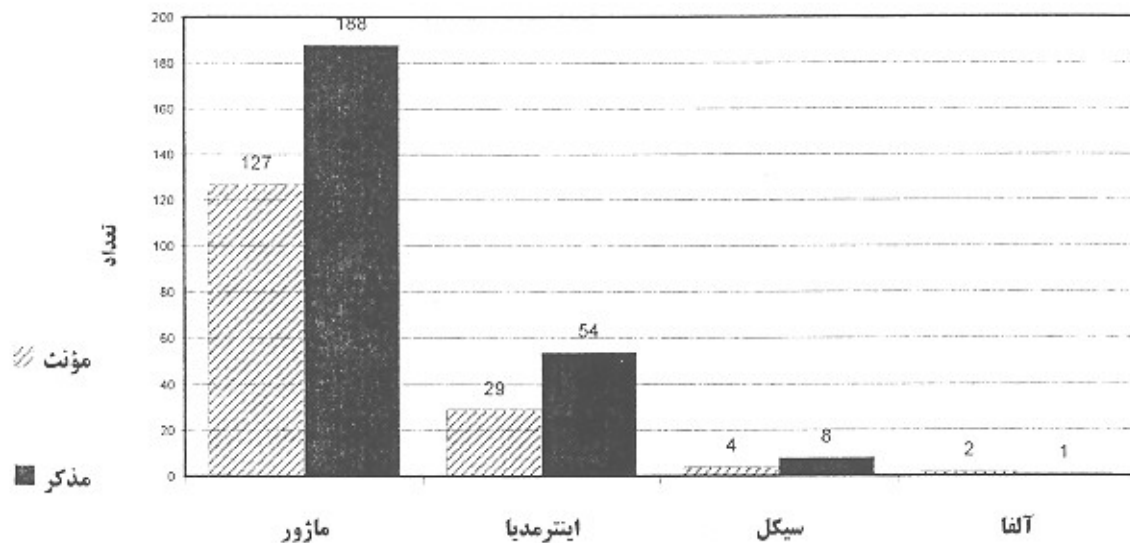
بیماران تالاسمی ماژور بدون تزریق خون تا ۷-۸ سالگی زنده می‌مانند، اما تزریق صحیح خون و مصرف مناسب داروهای آهن‌زدا طول عمر شبیه افراد طبیعی را موجب

خواهد شد. معمولاً بیماران اینترمدیا برای ادامه حیات نیازی به تزریق خون ندارند مگر در شرایطی که همولیز بیشتر شده و نیاز به خون پیدا می‌کنند. امروزه برای کاهش نیاز به خون این بیماران از داروی هیدروکسی یوریا استفاده می‌شود (۷). در این بیماری، افزایش جذب آهن از طریق گوارش ممکن است موجب بالا رفتن فریتین سرم شود. بیماران تالاسمی نیازمند مراقبتهای دوره‌ای پزشکی هستند که از دهه دوم عمر بیشتر اهمیت پیدا می‌کند. شروع مناسب و به موقع درمان آهن‌زدا در پیشگیری از عوارض بعدی بیماری مهم است (۸).

کودکان تالاسمی تا سن ۱۲-۱۴ سالگی در بیمارستان‌های کودکان سراسر کشور پذیرش می‌شوند. درمانگاه تالاسمی در سال ۱۳۷۳ توسط انجمن تالاسمی و سازمان انتقال خون برای افراد بالاتر از ۱۴ سال تأسیس شد و در حال حاضر حدود ۶۰۰ بیمار تحت پوشش دارد. در این مرکز، بررسی‌های دوره‌ای هر شش ماه یکبار، شامل قد، وزن، معاینه کامل بیمار و آزمایشات بررسی ارگان‌های مختلف بخصوص کار کبد، کلیه، غدد درون‌ریز، برای بیماران به عمل می‌آید. پژوهش حاضر با هدف بررسی بیماران مراجعه‌کننده به این درمانگاه صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

پرونده ۶۰۰ بیمار تحت نظر درمانگاه تالاسمی سازمان انتقال خون ایران بازبینی شد. ۴۱۳ بیمار پرونده کامل پزشکی داشتند و وارد مطالعه شدند. از این میان ۲۵۱ نفر (۸/۶۰ درصد) مذکر بودند. اطلاعات مربوط به نوع تالاسمی، قد، وزن، گروه خون، سایز کبد و طحال، صفات جنسی و بیماریهای همراه و مقادیر آزمایشگاهی فریتین، نشانگرهای هپاتیت‌های ویروسی B و C و HIV از پرونده استخراج گردید. از آنجا که این مرکز بیماران بالای ۱۴ سال ارجاع شده از مراکز درمانی کودکان را تحت پوشش قرار می‌دهد، الکتروفورز اولیه بیماران در دسترس نبود. همچنین بررسی ژنتیکی و موتاسیون DNA برای همه افراد انجام نشده بود و تعیین نوع تالاسمی اینترمدیا یا ماژور بر اساس شرح حال بیمار و سن شروع تزریق خون صورت گرفت. برای تسهیل در مطالعه، سایز کبد به سه دسته غیرقابل لمس، ۲-۴ cm زیر لبه دنده و فرم هیپاتومگالی شدید تقسیم شد. چون قسمت عمده بیماران در بیمارستانهای



شکل ۱- توزیع انواع بیماری تالاسمی در پژوهش حاضر

گردیدند.

عوارض بیماری تالاسمی، یعنی بیماریهای ناشی از رسوب آهن در ارگانها که در فرد علائم بالینی ایجاد کرده یا تحت درمان بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این بررسی بیماریهایی که علامت بالینی ندارند (subclinical) گنجانیده نشدند. بعلت اینکه در موقع مطالعه تعداد بیماران تالاسمی اینترمدیا که تحت درمان هیدروکسی یوریا قرار داشتند و زمان مصرف دارو کافی نبود، فقط به ذکر تعداد افراد تحت درمان بسنده شد.

نتایج

گروه بندی ۴۱۳ بیمار برحسب نوع تالاسمی در شکل ۱

کودکان طحال برداری شده بودند، اندازه طحال هم به سه دسته طحال برداری شده، قابل لمس و غیرقابل لمس تقسیم گردید. در مورد صفات جنسی فقط به داشتن یا نداشتن این صفات اکتفا شد و بررسی دقیق و مرحله بندی بروز این صفات و ارتباط آنها با هورمونهای جنسی صورت نگرفت.

تشخیص هپاتیت B با پارامترهای HBsAg (آنتی ژن سطحی هپاتیت)، HBsAb (آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی) و HBcAb (آنتی بادی ضد هسته ای) و تشخیص هپاتیت C با HCV Ab (آنتی بادی ضد هپاتیت C) و تشخیص AIDS با HIV Ab (آنتی بادی ضد HIV) مطرح گردید. بیمارانی که HBs Ab مثبت و HBc Ab منفی داشتند، به عنوان افراد ایمن شده با دریافت واکسن هپاتیت و آنها که HBs Ab و HBc Ab مثبت داشتند، ایمن شده در اثر ابتلا به بیماری هپاتیت B تلقی

جدول ۱- بررسی عوارض غدی در بیماران برحسب نوع تالاسمی

نوع عارضه غدی	تالاسمی مازور	تالاسمی اینترمدیا	سیکل تالاسمی	آلفا تالاسمی	جمع (درصد)
اختلال رشد	۲۹	۳	۱	۰	(۸)۳۳
تاخیر در بلوغ	۸۴	۴	۰	۰	(۲۱)۳۸۸
آمنوره اولیه	۱۳	۰	۰	۰	(۳)۱۳
دیابت	۳۳	۴	۰	۰	(۹)۳۷
هیپو تیروئیدی	۱۳	۰	۰	۰	(۳)۱۳
هیپوپاراتیروئیدی	۷	۰	۰	۰	(۱)۷
جمع	۱۹۹	۱۶	۲	۰	(۵۲)۲۱۷

حدی که نیاز به داروی آهن زدا داشته باشد نبود. در جدول ۲ میزان فریتین بیماران برحسب نانوگرم در دسی لیتر نشان داده شده است. با وجودی که ۹۴/۲ درصد بیماران دارای پمپ دسفرال بودند و دسفرال بصورت رایگان در اختیار بیماران قرار می‌گرفت، تعداد قابل توجهی از بیماران فریتین بالای ۲۰۰۰ داشتند.

HBsAg تنها در ۱/۹ درصد موارد مثبت بود (جدول ۳). ۲۳۷ بیمار HBsAb مثبت بودند و در ۳۶ نفر (۸/۷٪ کل موارد) HBcAb نیز مثبت گزارش شده بود، یعنی از طریق ابتلاء به هیاتیت ایمن شده بودند. ۷ نفر از بیماران HBsAb منفی و HBcAb مثبت داشتند که عیار HBsAb در حد قابل شناسایی نبوده است (جدول شماره ۳). ۲۰۱ بیمار (۴۸/۶٪) HBsAb مثبت داشتند (اکتساب ایمنی از طریق واکسن). در ۱۶۱ نفر (۳۸/۹٪) هیچکدام از پارامترهای ذکر شده مثبت نبوده است. در ۱۶ بیمار از ۹۳ بیماری که HCV Ab مثبت داشته‌اند از طریق PCR (Polymerase Chain Reaction) جستجوی HCV RNA شده است که در ۱۴ نفر از این بیماران HCV RNA مثبت بوده است. تعداد ۴۰ نفر از کپسول هیدروکسی یوریا استفاده می‌کردند (۳۱ نفر تالاسمی اینترمدیا، ۲ نفر سیکل سل و ۷ بیمار تالاسمی ماژور) و بهترین پاسخ در بیماران تالاسمی اینترمدیا بصورت کاهش نیاز به تزریق خون دیده شد.

آمده است. آمار بیماران زیر ۱۵ سال نیز قابل توجه است زیرا برخی از وابستگان زیر ۱۴ سال بیماران در مانگه برای کارهای درمانی و تزریق خون به این مرکز آورده شده‌اند و لذا عملاً این مرکز مخصوص بیماران بزرگسال نمی‌باشد، قد و وزن این بیماران در روی منحنی آورده شده است.

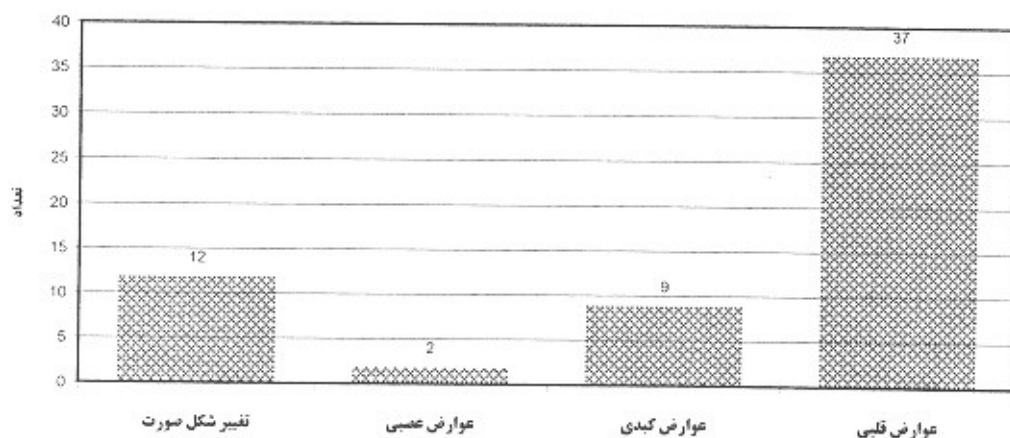
جدول ۲- توزیع میزان فریتین (ng/dl) بهاران تالاسمیک

میزان فریتین ng/dl	تعداد	درصد
زیر ۱۰۰۰	۸۵	۲۰/۶
۱۰۰۰-۲۰۰۰	۱۴۶	۳۵/۴
۲۰۰۰-۳۰۰۰	۹۳	۲۲/۵
بالای ۳۰۰۰	۸۹	۲۱/۵
جمع	۴۱۳	۱۰۰

کبد ۲۲۶ نفر (۵۴/۷٪) غیر قابل لمس، ۱۶۷ نفر (۴۰/۴٪) ۲-۴ سانتی‌متر و ۱۷ نفر (۴٪) بزرگتر از ۴ سانتی‌متر زیر لبه دنده بود.

در ۲۷۸ مورد (۶۷/۲٪) طحال برداری صورت گرفته بود. در ۶۵ بیمار (۱۶٪) طحال غیر قابل لمس و در ۶۶ نفر (۱۶٪) طحال قابل لمس بود.

۵/۸ درصد از بیماران پمپ دسفرال نداشتند که اغلب مبتلایان تالاسمی اینترمدیا بوده میزان فریتین آنها بالا یا در



شکل ۲- شیوع عوارض غیر غددی در بین بهاران تالاسمی

منحنی‌های قد و وزن دختران و پسران ۱۸-۲ سال نشان می‌دهد که اکثر بیماران در زیر منحنی استاندارد سنی خود هستند، لذا تأخیر رشد و تأخیر بلوغ از مشکلات عمده بیماران می‌باشد. تأخیر رشد قدی و بلوغ با سطح سرمی فریتین این بیماران ارتباط مستقیم دارد.

جدول ۳- بررسی وضعیت هپاتیت B و C و HIV در بیماران تالاسمیک

نشانهگر	تعداد موارد مثبت	درصد موارد مثبت
Hbs Ag	۸	۱/۹
Hbs Ab	۳۳۷	۵۷/۴
Hbc Ab	۴۳	۱۰/۴
HCV Ab	۹۳	۲۲/۵
HIV Ab	۰	۰

کبد در بیماران تالاسمی ماژور به سه علت در معرض خطر است: خونسازی اکسترامدولاری، رسوب آهن (پیدایش هموکروماتوز)، عفونت‌ها و هپاتیت‌های ناشی از تزریق خونهای مکرر. البته در ۵۴/۷ درصد بیماران کبد غیرقابل لمس بود که به هر حال به بررسی بیشتر نیاز دارد.

از آنجایی که این بیماران از کودکی تزریق خون داشته و از بیمارستانهای کودکان به این مرکز ارجاع شده بودند، در ۶۷/۲٪ موارد طحال برداری صورت گرفته بود. عدم لمس طحال در ۱۶٪ بیماران وجود داشت که نشانه درمان صحیح و مناسب است. بیماران طحال برداری شده تحت درمان پروفیلاکسی آنتی بیوتیک قرار داشته و در صورت پلاکت بالای 800000 mm^3 تحت درمان آسپیرین قرار می‌گیرند، توصیه‌های مداوم جهت پیشگیری از عفونت‌ها انجام می‌شود و علاوه بر هپاتیت، بر علیه پنوموکک و مننگوکک هر سه تا پنج سال یکبار (به ترتیب) واکسینه می‌شوند (۹).

درصد بالایی از بیماران (۴۴٪) فریتین بالای ۲۰۰۰ داشتند و این در حالی است که پمپ بصورت ارزان قیمت و دسفرال بصورت رایگان در اختیار بیماران قرار می‌گرفت. این نکته گویای این مطلب است که بیماران ما درمان آهن‌زدایی را بصورت مناسب انجام نمی‌دهند. البته درمان آهن‌زدایی درمانی وقت‌گیر، مشکل و دردناک است و از آنجایی که

۹٪ بیماران عارضه قلبی علامت دار، ۹٪ دیابت، ۸٪ اختلال رشد، ۳/۲۱٪ تأخیر بلوغ، ۱/۳۳٪ آموره اولیه و ۳/۶٪ آموره ثانوی داشتند.

از زمان تأسیس تا زمان بررسی ما ۲۸ نفر از بیماران فوت کرده‌اند که ۱۶ نفر آنها به علت مشکل قلبی، ۳ نفر با مشکل کبدی، ۵ نفر به علت کمای دیابتی و ۴ نفر بدلیل عفونت یا مننژیت فوت کرده‌اند.

بحث

بر اساس آنچه که در آمارها و ارقام مشاهده می‌کنیم، جمعیت بیماران ما اغلب جوان هستند که البته خود تابعی از جمعیت کشور می‌باشد و بخاطر عوارض درمانی اغلب به سنین بالا نمی‌رسند. البته با برنامه‌های جدید درمانی طول عمر این بیماران افزایش یافته است، ولی در کشور ما افراد مسن تالاسمی ماژور جمعیت بسیار کمی هستند و بیماران سنین بالا اغلب از گروههای تالاسمی اینترمدیا، سیکل تالاسمی می‌باشند. اغلب این افراد با زخم مزمن پا و یا درد کمر مراجعه پزشکی داشته‌اند و پس از بررسی متوجه شده‌اند که آنها به تالاسمی اینترمدیا مبتلا هستند ۲ مورد از بیماران با کمردرد به ارتوپد مراجعه داشته و پس از MRI متوجه بزرگی جسم مهره و در واقع خونسازی اکسترامدولاری در بیمار شده و پس از آزمایش متوجه HbF بالا شده‌اند. یا در خانمها که پس از چند زایمان و سقط‌هایی با خونریزی زیاد به علت کم‌خونی مراجعه پزشکی داشته، تشخیص تالاسمی اینترمدیا گذاشته شده است. چند مورد بیمار هم با زخم مزمن ساق پا مراجعه به پزشک داشته که در آزمایشات متوجه کم‌خونی و HbF بالا در بیمار شده بودند. تشخیص بیماران تالاسمی اینترمدیا در مرکز ما در سنین میانسالی بوده و بیماران اکثراً رشد طبیعی داشته و صفات جنسی کامل داشتند. حتی بیمارانی که با خونسازی اکسترامدولاری در مهره‌ها مراجعه داشتند، هموگلوبین در کمترین حد طبیعی و یا بالای 10 gr/dl داشته‌اند (lower normal limit).

خوشبختانه مصرف کپسول هیدروکسی یوریا در بیماران تالاسمی اینترمدیا نیاز به مصرف خون را کاهش داده است (۷). نوع شایع تالاسمی در ایران β تالاسمی ماژور است و عده کمتری تالاسمی اینترمدیا و سیکل تالاسمی هستند.

بصورت مداوم و از همان سالهای ابتدای زندگی باید شروع شود لذا به مرور زمان بیماران نسبت به این درمان خسته و در سنین بلوغ که در اوج مشکلات روحی و روانی قرار می‌گیرند کمتر نسبت به این درمان تمایل نشان می‌دهند. اینجاست که نقش آموزش درست و توضیح عوارض بیماری در درمان درست آهن‌زدایی معلوم می‌شود. متأسفانه با افزایش فریتین مورتالیتی و موربیدیتی بیماری به شدت افزایش می‌یابد (۱۰). تمام بیماران تالاسمی بلافاصله پس از تشخیص تحت واکسیناسیون هپاتیت B قرار می‌گیرند و اکثریت بیماران ایمنی بر علیه این بیماری را از طریق واکسیناسیون کسب می‌نمایند. از بیماران ما ۴۸/۶٪ از این طریق ایمنی داشتند. ۱۶۱ نفر (۳۸/۹٪) ایمنی نداشتند که اغلب واکسن هپاتیت را دریافت داشته‌بودند، اما آنتی‌بادی بر علیه HBsAg تولید نشده یا در حد قابل رؤیت توسط کیت نبود. البته در ۲۰٪ از کسانی که واکسن هپاتیت دریافت می‌دارند ممکن است که Ab تولید نشود. اینگونه افراد مجدداً واکسینه می‌شوند. ۸ نفر از بیماران ناقل هپاتیت B بودند و در ۳۶ نفر نیز ایمنی در اثر ابتلا به بیماری کسب کرده‌اند (+ HBsAb + HBcAb) علی‌رغم دقت‌های لازم در انتخاب خون و کیسه‌های سالم، این آمار لزوم دقت بیشتر را اجتناب‌ناپذیر می‌نمایند - خوشبختانه هیچ مورد مثبت HIV نداشتیم از ۴۱۳ نفر ۹۳ مورد هپاتیت C (+ HCV Ab) داشتیم (۲۲/۵٪) مهمترین راه انتقال هپاتیت C تزریق خون می‌باشد (۱) آلودگی ۲۲/۵٪ با مقایسه با آمار جهانی در بیماران تالاسمی (قبرس ۱۱/۷ درصد، انگلستان ۲۳ درصد - برزیل ۴۰ درصد) (۱۲) قابل توجیح است بخصوص که این آمار مربوطه به قبل از سال ۱۳۷۵ می‌باشد (از سال ۷۵ تمام خونها از نظر هپاتیت C بررسی می‌گردند تا زمان مطالعه ۱۶۰ نفر از ۹۳ بیمار را از نظر HCV RNA بررسی کردیم که ۱۴ نفر مثبت و دو نفر منفی بودند. اختلال رشد قدی و تأخیر بلوغ از عوارض مهم بیماران ما بودند که این عوارض بیشتر در بیماران با فریتین بالا بوده است (۶) از ۲۹۷ بیمار بالای ۱۵ سال ۱۳۱ نفر (۴۴/۱٪) فاقد صفات ثانویه

جنسی مناسب برای سن خودشان بوده‌اند که مطابق با آمار جهانی است (۵،۴ و ۶) ۲۱۷ بیمار با عوارض غددی تحت درمان بوده‌اند (۵۲/۷ درصد کل بیماران) ۲۱/۳٪ اختلال رشد قدی، ۸ درصد دیابت، ۹ درصد آمپوره اولیه، ۳/۱ درصد آمپوره ثانویه بوده است (جدول ۱).

۳۷ بیمار مشکل قلبی، ۹ نفر مشکل کبدی (سیروز)، ۲ نفر بعلت ضایعات عروقی دچار فلج شده‌اند، ۱۲ نفر از کل بیماران دچار Bone deformity شدید بوده‌اند (شکل ۲).

بیماری بتاتالاسمی مازور یک بیماری مادرزادی است که از اولین سال زندگی تا آخر عمر تزریق خون و درمان آهن‌زدایی را به همراه دارد، درمان درست و مراقبت‌های مناسب ممکن است یک زندگی طبیعی را پیش روی داشته باشد و با کمترین عارضه، مشابه با سایر همسالان خود زندگی کنند و این امکان‌پذیر نیست مگر با آگاهی کامل بیماران و والدین آنها از یک طرف، و مشارکت صمیمانه پزشکان در آموزش صحیح و تشویق بیماران به پیگیری ممتد و صحیح از یک پروتکل درمانی واحد، و مصرف مناسب داروهای آهن‌زدا و آشنا کردن بیماران با عوارض و بخصوص شیوع این یافته‌ها در بیمارانی که از مصرف داروهای آهن‌زدا امتناع می‌ورزند اگرچه در تشخیص و بررسی موتاسیونهای ژنتیکی دچار مشکل هستیم و امکان پیوند مغز استخوان برای همه عزیزان وجود ندارد امیدواریم که با سعی و تلاش بیشتر الگوی مناسبی برای درمان تمامی این عزیزان باشیم و هرچه زودتر به استانداردهای درمانی و تشخیصی جهانی تالاسمی نزدیکتر شویم.

قدردانی

در این جا باید از زحمات کلیه همکاران و دست‌اندرکاران که در تهیه این مقاله کمک

نموده‌اند، بخصوص سرکار خانم زهرا غیبی منشی درمانگاه تالاسمی که در جمع‌آوری اطلاعات همکاری داشته‌اند و نیز آقای مهندس شهرام حاجی‌زاده که در تهیه و تدوین کارهای آماری این مقاله ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی نمایم.

منابع

- 1- Palis J, Segel GB. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood Rev* 1998; 12(2): 106-14.
- 2- Angastlioni M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann Y Acad sci* 1998; 30(850):251-69.
- 3- Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, Polchi P. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Ann Y Acad Sci* 1998; 30(850): 270-5, .
- 4- Zafeirion DJ, Kousi AA, Tsantali CT, kontoponlos EE. Neurophysiologic evaluation of long-term desferrioxamine therapy in beta-thalassemia patients. *Pediatr Neurol* 1998; 18(5): 420-4.
- 5- Richardson DR, Ponka P. Development of iron chelators to treat iron overload disease and their use as experimental tools to probe intracellular iron metabolism. *Am J Hematol* 1998; 58(4): 299-305.
- 6- Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G. Thalassemic. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 30(850): 288-93.
- 7- Loukopoulou D, Voskaridou E, Stamonlakatou A. Hydroxyurea therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 30(850): 120-8.
- 8- Wonke B, Hoffbrand AV, Bouloux P, Jensen C. New approaches to the management of hepatitis and endocrine disorders in Beta thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 30(850): 242-50.
- 9- Idowu Q, Hayes JA. Partial splenectomy in children under 4 years of age with hemoglobinopathy. *J pediatr surg* 1998; 33(8): 1251-3.
- 10- Lau KY, Chan YL, Lam WW. Magnetic resonance imaging evaluation of the pituitary gland and hypothalamus in thalassemic children with elevated serum ferritin levles. *J Pediatr child Health* 1998; 34(5): 463-6.