

# تالاسمی

دکتر راحله رنجی<sup>۱</sup>، دکتر احمد رضا دهپور<sup>۲</sup>.....

۱. دکتر داروساز، شرکت داروسازی اسوه
۲. گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ پاتوفیزیولوژی

سندروم‌های تالاسمی اختلالات ارثی در بیوستنز زنجیره آلفا یا بتا گلوبین هستند. سندروم‌های تالاسمی با کم‌خونی شدید همولیتیک همراه هستند. این بیماری برای اولین بار در سال ۱۹۲۵ توسط دکتر توماس کولی توصیف گردید و به همین دلیل تا سالیان متمادی این بیماری را به نام کاشفش، آنمی کولی می‌نامیدند. یازده سال بعد، در سال ۱۹۳۶، براد فور به تعداد زیادی از این بیماران در حوالی دریای مدیترانه برخورد کرد و به همین دلیل، نام تالاسمی را بر این بیماری نهاد. تالاسمی، برگرفته از دو کلمه یونانی تالاس به معنی دریا و امیا به معنای خون می‌باشد.

## ■ بتا - تالاسمی

بیش از ۱۰۰ جهش توضیح داده شده‌اند که منجر به ایجاد بیماری بتا تالاسمی می‌شوند. کاهش بروز بتا گلوبین، در اثر جهش‌های ساختمانی در ناحیه رمزگذاری‌کننده ژن به‌وجود می‌آید، و منجر به جهش‌های بی‌معنی (Nonsense)، پیدایش mRNA ناقص و عدم ظهور گلوبین کامل از آلل تحت تاثیر می‌شود. ساخت زنجیره ناقص گلوبین در بیماری بتا تالاسمی، هم منجر به کاهش تولید هموگلوبین طبیعی و هم سبب تولید مقادیر نسبتاً فراوان زنجیره‌های آلفا می‌شود. کاهش ساخت HD طبیعی منجر به کم‌خونی هیپوکروم و فراوانی زنجیره‌های

می‌دهد مگر این که ۳ یا ۴ جایگاه ژنی حذف شده باشد. دوم این که تترامرهای زنجیره آلفای معادل، در آب محلول هستند و سبب همولیز نمی‌شوند. با حذف یک یا دو محل از چهار محل زنجیره آلفا، صفت  $\alpha$  تالاسمی، با حذف سه محل، بیماری HBH و با حذف هر چهار محل، هیدروپس جنینی یا هموگلوبین بارت عارض می‌گردد. در این حالت، هموگلوبین دارای تمایل اتصال بالا به اکسیژن می‌باشد که در نتیجه هیچ اکسیژنی به بافت‌های جنینی منتقل نمی‌شود و منجر به ادم، نارسایی احتقانی قلب و مرگ داخل رحمی می‌گردد. تقریباً بیماری HBH و هیدروپس جنینی نادر هستند. صفت  $\alpha$  تالاسمی ناقل بدون علامت بوده و دچار کم‌خونی خفیف میکروسیتیک می‌شوند. HBH نیز، سبب کم‌خونی خفیف همولیتیک می‌شود.

اتساع زیاد مغز استخوان، رشد و نمو را دچار اختلال می‌کند. کودکان دچار قیافه‌های مشخصه موش خرمايي به دلیل هیپرپلازی مغز استخوان فک فوقانی و برآمدگی و نازک شدن استخوان فرونتال می‌شوند. داشتن استخوان‌های بدشکل و شکننده و عقب‌ماندگی رشد در این بیماران به وقوع می‌پیوندد. آنمی همولیتیک سبب هپاتواسپلنومگالی، زخم‌های پا، سنگ‌های صفراوی و نارسایی احتقانی با برون‌ده بالا می‌گردد. مصرف منابع کالری جهت حمایت از خون‌سازی، سبب لاغری، حساسیت زیاد به عفونت‌ها، اختلال عملکرد غدد درون‌ریز و در موارد بسیار شدید مرگ در طول دهه اول عمر می‌گردد. تزریق‌های مکرر و مداوم گلبول‌های قرمز خون تحویل اکسیژن به بافت‌ها را بهبود می‌بخشد، اریتروپوئیز غیرموثر بیش از حد را سرکوب

آلفا سبب تشکیل تترامرهای غیرمحلول زنجیره آلفا و ایجاد همولیز می‌شود. آنمی همولیتیک موجب آزاد شدن بیشتر اریتروپوئیتین و هیپرپلازی اریتروئیدی جبرانی می‌شود. ادامه هیپرپلازی اریتروئید سبب ایجاد توده‌هایی از بافت خون‌ساز خارج از مغز استخوان در کبد و طحال می‌شود.  $\beta$  تالاسمی مینور و صفت  $\beta$  تالاسمی هم سبب کم‌خونی خفیف میکروسیتیک می‌شوند.

در سندروم‌های تالاسمی مینور فراوانی زنجیره‌های آلفا برای ایجاد همولیز کافی نبوده و فقط کم‌خونی میکروسیتیک مشاهده می‌شود و با شواهد بسیار خفیف همولیز یا فقدان همولیز همراه می‌باشند. این سندروم‌ها به دلیل کاهش MCV اغلب با کم‌خونی فقر آهن اشتباه می‌شوند. در سندروم‌های تالاسمی اینترمدیا نیز کم‌خونی همولیتیک مزمن شدید ایجاد می‌شود ولی نیازی به تزریق خون ندارند. در سندروم بتا تالاسمی ماژور، کم‌خونی میکروسیتیک و همولیتیک شدید ایجاد شده و این بیماران از بدو تولد نیاز به تزریق‌های مکرر خون دارند.

## ■ آلفا - تالاسمی

چهار جایگاه برای زنجیره آلفا شناسایی شده‌اند و دو کپی تقریباً یکسان از ژن  $\alpha$  گلوبین بر روی هر کروموزوم قرار دارند. بنابراین، طیف بیماری  $\alpha$  تالاسمی نشان می‌دهد که بیمار فاقد یک، دو، سه یا هر چهار ژن  $\alpha$  گلوبین است. به‌طور کلی، تظاهرات بالینی  $\alpha$  تالاسمی به دو دلیل خفیف‌تر از تظاهرات  $\beta$  تالاسمی هستند. اول این که حضور چهار ژن زنجیره  $\alpha$  اجازه ساخت مقادیر کافی زنجیره  $\alpha$  را

می‌کند و بر طول عمر می‌افزاید، اما عوارض جانبی احتساب‌ناپذیر آن، به‌ویژه اضافه بار آهن، معمولاً تا رسیدن به سن ۳۰ سالگی کشنده خواهد بود.

### ■ اپیدمیولوژی تالاسمی در جهان

به نظر می‌رسد تالاسمی شایع‌ترین اختلال ژنتیکی در انسان باشد. این بیماری تقریباً در تمان نژادها دیده می‌شود و اگرچه امروز بیشتر به دلیل مهاجرت به صورت پراکنده در تمام دنیا یافت می‌شود، اما در نواحی حاشیه دریای مدیترانه، خط استوا، قاره‌های آفریقا و آسیا به نحو چشمگیری از شیوع بالاتری برخوردار است؛ به طوری که به منطقه‌ای که از کرانه‌های دریای مدیترانه (ایتالیا و یونان)، سراسر شبه جزیره عربستان، ترکیه، ایران، هند تا آسیای جنوب شرقی از جمله تایلند، کامبوج، چین جنوبی و برمه امتداد دارد، کمربند تالاسمی اطلاق می‌گردد. شیوع ژنی در این نواحی بین ۱۵ - ۲/۵ درصد است. یک تئوری، علل انتشار خاص منطقه‌ای تالاسمی را به این صورت بیان می‌کند: از آنجا که بیماری مالاریا نمی‌تواند ناقلان ژن تالاسمی مینور را مبتلا سازد، واجدان این صفت در همه‌گیری‌های مالاریا مصون مانده‌اند و در طی یک انتخاب طبیعی بر تعدادشان در نواحی آندمیک مالاریا افزوده شده است. همچنین طبق تحقیقات اخیر مشخص گردیده است که میزان ابتلاء این افراد به بیماری‌های قلبی - عروقی بسیار پایین می‌باشد. اسامی دیگر این بیماری عبارتند از: آنمی کولی، آنمی مدیترانه‌ای و آنمی Von Jaksch.

### ■ اپیدمیولوژی تالاسمی در ایران

بیماری تالاسمی در میان بیماری‌های مادرزادی مملکت ما اهمیتی دوچندان دارد؛ یکی به علت شیوع بسیار بالای آن در کشور ما و دیگر این که استاندارد پایین سطح زندگی ما باعث شده، بیماری که ممالک پیشرفته از آن بیشتر به‌عنوان یک وضعیت نام می‌برند تا بیماری، در مملکت ما معضل بزرگی برای خانواده‌ها محسوب می‌شود. این خصوصیات باعث شده که جامعه ما رویکرد خاصی در این مقوله داشته باشد. بیماری تالاسمی ماژور یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی در ایران به‌ویژه در استان‌های مازندران، فارس، خوزستان، بوشهر، هرمزگان، سیستان و بلوچستان می‌باشد. در ایران تعداد ۱۸۶۱۶ بیمار تالاسمی زندگی می‌کنند. با آغاز طرح پیشگیری از تالاسمی در سال ۱۳۷۵ تعداد تولدهای جدید این بیماران کاهش یافته است، به طوری که تعداد موارد جدید از ۸۴۶ مورد در سال ۱۳۷۵ به ۳۱۲ مورد در سال ۱۳۸۳ رسیده است. با این همه هنوز تا رسیدن به استانداردهای لازم جهت پیشگیری از تالاسمی راه طولانی در پیش داریم. آموزش عمومی به‌ویژه در استان‌هایی مانند سیستان و بلوچستان و هرمزگان یکی از مهم‌ترین وظایف متولیان بهداشت است. این آموزش‌ها باید به نحوی باشد که کلیه افراد جامعه از چگونگی انتقال این بیماری از نسلی به نسل دیگر آگاهی یابند. ایجاد تسهیلات لازم جهت انجام PND و توقف بارداری در مواردی که جنین به تالاسمی مبتلا است باید در کلیه استان‌های کشور در دستور کار قرار گیرد.

## ■ تشخیص تالاسمی

تشخیص بتا تالاسمی ماژور به سادگی در دوران کودکی براساس آنمی شدید به همراه علائم مشخصه اریتروپویز غیرمؤثر مشتمل بر هپاتواسپلنومگالی، میکروسیتوز شدید و اسمیر خون محیطی و نیز سطوح بالای از HbA<sub>2</sub>, HbF و یا هر دو انجام می‌شود. بسیاری از بیماران نیاز به تزریق‌های مکرر و مزمن خون دارند که برای نگه‌داشتن هماتوکریت آن‌ها در سطح حداقل ۳۰ - ۲۷ درصد و سرکوب اریتروپویز به تبع آن طراحی شده است. در صورتی که نیاز سالانه به تزریق خون بیش از ۵۰ درصد افزایش یابد، اسپلنکتومی لازم است.

## ■ راه‌های پیشگیری از تالاسمی

تشخیص پیش از تولد سندروم‌های تالاسمی در حال حاضر به‌طور وسیعی قابل انجام شده است. تشخیص DNA از طریق آمینوستنز یا بیوپسی ویلوس‌های کوریونی انجام می‌گیرد. مشاوره ژنتیکی، مشاوره روانپزشکی، مشاوره تغذیه‌ای، ویزیت توسط هماتولوژیست، متخصص اطفال، متخصص غدد، متخصص گوارش و همچنین آموزش بیماران به منظور شناسایی افراد بتا تالاسمی مینور قبل از ازدواج و ممانعت از ازدواج این افراد با یکدیگر ضروری می‌باشد.

## ■ درمان

درمان بیماری تالاسمی به دو روش سنتی و تجربی امکان‌پذیر می‌باشد. درمان سنتی مشتمل بر تزریق گلبول‌های قرمز خون، برداشتن طحال

در بعضی مواقع و درمان با شلات‌کننده‌های آهن می‌باشد.

### □ تزریق خون

سطح نرمال هموگلوبین در زنان و بچه‌ها ۱۰۰ - ۷۷ درصد (۱۴g/dl - ۱۱) می‌باشد و زمانی که سطح هموگلوبین به ۷۰ درصد می‌رسد، نیاز به تزریق خون تشخیص داده می‌شود. این بیماران، به سه دلیل مهم، نیاز به تزریق خون دارند:

■ سبب اصلاح کم‌خونی شده و اکسیژن به مقدار طبیعی در اختیار بافت‌ها قرار می‌گیرد. بدین ترتیب بیمار مبتلا می‌تواند به‌طور طبیعی رشد و زندگی کند.

■ با تزریق خون، استخوان‌ها استراحت کرده، دارای رشد طبیعی بوده و قوی خواهند شد؛ در نتیجه، صورت طبیعی‌تر به نظر می‌رسد.

■ تزریق خون از رشد بیش از اندازه طحال پیشگیری می‌کند.

### □ برداشتن طحال

زمانی که طحال بیش از حد طبیعی فعالیت می‌کند و شروع به تخریب گلبول‌های قرمز خون می‌کند، تزریق خون بی‌اثرتر شده و در نتیجه انجام عمل جراحی به منظور برداشتن طحال (اسپلنکتومی) ضرورت پیدا می‌کند.

### □ درمان با شلات‌کننده‌های آهن

تزریق‌های مکرر و مزمن خون منجر به ایجاد عفونت‌های خونی، آلوایمونیزاسیون، واکنش‌های تبار و اضافه‌بار کشنده آهن می‌شوند. یک واحد از RBCهای فشرده محتوی ۳۰۰ - ۲۵۰ میلی‌گرم آهن (۱mg/ml) است. بنابراین، آهن ورودی به واسطه ترانس فوزیون منفرد دو واحد RBC فشرده

برابر با ۲ - ۱ سال مصرف آهن در غذاها خواهد بود. آهن در این بیماران تجمع می‌یابد، چرا که هیچ مکانیسمی برای افزایش دفع آهن وجود ندارد. باید متذکر شویم که ویتامین C را نیز نباید به صورت تکمیلی در این افراد تجویز کرد، چرا که موجب ایجاد رادیکال‌های آزاد و جذب بیش از حد آهن در بدن می‌گردد.

بیمارانی که بیش از ۱۰۰ واحد گلوبول قرمز فشرده دریافت می‌کنند، معمولاً دچار هموسیدروز می‌شوند. سطوح فریتین در آنان افزایش می‌یابد و سپس اختلالات غدد درون‌ریز (هیپوتیروئیدی، عدم تحمل گلوکز، تأخیر در بلوغ و ناباروری)، التهاب مفاصل، سیروز و کاردیومیوپاتی و برخی از انواع سرطانها در آنان پدیدار می‌گردد. بیوپسی کبد نشان‌دهنده آهن هم در پارانشیم و هم در سیستم ریکولاندوتلیال است. سمیت قلبی نیز اغلب بارز است. ایجاد پریکاردیت زودرس با ایجاد دریس‌ریتمی و نارسایی پمپ قلبی ادامه می‌یابد. شروع نارسایی قلبی سریع است و معمولاً در عرض یکسال منجر به مرگ می‌شود.

تصمیم‌گیری برای انجام ترانس فوزیون‌های طولانی مدت باید با اقدام برای مصرف عوامل شلات‌کننده و دفع‌کننده آهن نیز همراه شود. لازم به ذکر است که تصمیم‌گیری برای شروع درمان با عوامل شلات‌کننده آهن زمانی صورت می‌گیرد که سطح فریتین خون به  $1000 \text{ ng/ml}$  رسد. معمولاً شروع درمان با شلات‌کننده آهن، به منظور خارج ساختن آهن اضافی از بدن، یکسال بعد از شروع درمان با تزریق خون صورت می‌گیرد. در حال حاضر سه نوع شلات‌کننده آهن در دنیا

در دسترس می‌باشد. Chelation کلمه‌ای یونانی بوده و به معنای چنگک می‌باشد. یک شلات‌کننده ایده‌آل دارای خصوصیات ذیل می‌باشد:

۱ - مصرف خوراکی

۲ - نفوذ خوب به بافت (اثربخشی بالا)

۳ - دفع راحت کمپلکس شلات‌کننده آهن

۴ - دارای قیمت مناسب

۵ - عدم سمیت

۶ - اتصال شش دندانه‌ای انتحابی به یون‌های آهن

#### □ انواع شلات‌کننده‌ها

۱ - دفروکسامین: در سال‌های پیش از ۱۹۶۰، دفروکسامین، به‌طور اتفاقی از *Streptomyces Pilosus* استخراج گردیده و به‌عنوان آنتاگونیست آنتی‌بیوتیک فریمایسین مورد استفاده قرار گرفت؛ سپس، در سال ۱۹۶۰، توسط شرکت داروسازی نورتیس تولید و به‌طور گسترده برای درمان بیماران دارای هموکروماتوز ثانویه مورد استفاده قرار گرفت. این شلات‌کننده، شش ظرفیتی بوده ولی با توجه به گران بودن و عدم امکان استفاده از طریق دهان به دلیل عدم جذب مناسب از مجاری گوارشی، و همچنین داشتن سمیت گوشه‌ای (کری)، چشمی (کاتاراکت)، استخوانی و واکنش‌های پوستی از قبیل کهیر نامطلوب می‌باشد. از سوی دیگر، نحوه استفاده از دارو به صورت زیر جلدی و وریدی می‌باشد که این مسأله سبب کاهش پذیرش بیماران می‌شود که به دلیل روش مصرف و تعداد دفعات تزریق آن در طول هفته می‌باشد. معمولاً بیماران ۵ تا ۷ بار در هفته و هر بار ۸ تا ۱۲ ساعت زیر پمپ تزریق قرار می‌گیرند. خصوصیات عملکردی اتصال به آهن آن

طرف دیگر، ملکول این دارو در سال ۱۳۸۳ در مرکز تحقیقات رشد و فناوری تحقیقات دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری دانشکده داروسازی دانشگاه تهران، سنتز و در سال ۱۳۸۶ توسط شرکت داروسازی اسوه به نام Osveral به تولید انبوه رسیده، به بازار عرضه گردیده است. این دارو به صورت قرص‌های ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرمی، بازشونده در آب بوده و به دلیل داشتن نیمه عمر حذفی بالا امکان مصرف روزانه یک بار را برای بیمار فراهم کرده است. یک مطالعه مقایسه‌ای فاز ۳ برای مقایسه میزان اثربخشی، تحمل‌پذیری و ایمنی دفراسیروکس در بیماران  $\beta$  تالاسمی ماژور ۲ سال به بالا که به‌طور مداوم دفروکسامین تزریقی می‌گرفتند، صورت گرفته است. در این مقایسه ۲۹۶ نفر تحت درمان با دفروکسامین و ۲۹۰ نفر تحت درمان با دفراسیروکس بودند. عوارض جانبی شایع دفراسیروکس مشتمل بر دردهای شکمی، تهوع، اسهال، یبوست و راش‌های پوستی می‌باشد. شدت عوارض یاد شده از خفیف تا متوسط بوده و حتی با ادامه درمان رفع می‌گردید. هیچ عوارض ناشی از آگرانولوسیتوز و یا اختلال رشد بچه‌ها مشاهده نگردید. به‌طور کلی، براساس این مطالعه، دفراسیروکس به خوبی توسط بیماران تحمل گردید. راحتی مصرف و همچنین اثربخش بودن آن معادل دفروکسامین، مصرف آن را در تمام بیماران بتا تالاسمی ماژور بالای ۲ سال امکان‌پذیر می‌کند.

دفراسیروکس دارای فراهمی زیستی بالایی بوده (۷۰ درصد)، در کبد گلوکورونیده شده و عمدتاً از طریق مدفوع دفع می‌گردد. دوز شروع آن روزانه

نیاز به انفوزیون آهسته ممتد از طریق یک پمپ خودکار دارد. این دارو به صورت ویال‌های ۵۰۰ میلی گرمی و ۲ گرمی در دسترس می‌باشد.

**۲- دفریپرون:** با توجه به اشکالات دفروکسامین، محققان به دنبال تولید شلات‌کننده خوراکی آهن بودند تا این که در سال ۱۹۸۷ داروی خوراکی دفریپرون (Deferiprone)، لیگاند دو ظرفیتی، توسط کارخانه آپوتکس به بازار عرضه گردید. (ثبت آن در سال ۱۹۹۰ توسط کارخانه سیپلا بنام Kefler و در کشورهای اروپایی بنام Ferriprox انجام گردید.) این دارو به صورت قرص‌های ۵۰۰ میلی گرمی بوده، سه بار در روز تجویز می‌شود و در ابتدا توجه زیادی را به خود جلب کرد اما سپس مطالعات بالینی طولانی مدت، شک و شبهه زیادی را درباره تأثیر و ایمنی آن‌ها بیان کرد. داروی فوق، علاوه بر محدودیت مصرف در بیماران ۲ تا ۶ سال، دارای عوارض جانبی مانند تشدید فیروز کبدی، آگرانولوسیتوز، نوتروپنی، درد و تورم مفاصل بخصوص زانو می‌باشد. (به دلیل آگرانولوسیتوز، شمارش سلول‌های خونی هر هفته باید انجام پذیرد.)

**۳- دفراسیروکس:** داروی خوراکی دیگری که در حال حاضر در بیماران مبتلاء به تالاسمی مورد استفاده قرار می‌گیرد، دفراسیروکس می‌باشد. این دارو با نام ICL670، یک لیگاند سه ظرفیتی بوده - به نسبت ۲ به ۱ با اتم آهن متصل می‌شود - که توسط شرکت نوارتیس در سال ۱۹۹۹ ساخته شد و در سال ۲۰۰۵ توسط سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA) مورد تأیید قرار گرفت. داروی ساخته شده توسط نوارتیس به نام Exjade می‌باشد. از

و قبل از وقوع آسیب مراحل انتهایی ارگان‌ها، پیوند مغز استخوان در 80-90 درصد بیماران درمان‌کننده و بهبودی بخش است. از آن‌جا که بقاء تا رسیدن به بزرگسالی از طریق درمان‌های معمول امکان‌پذیر است، بهتر است تصمیم‌گیری در مورد پیوند مغز استخوان پس از مشاوره با مراکز تخصصی صورت بگیرد.

ژن درمانی تالاسمی به‌عنوان یک هدف جامع و موثر، تأیید شده است.

تولید مجدد سطوح بالای از هموگلوبین جنینی باید بتواند علایم بتا تالاسمی را تخفیف دهد. عوامل سیتوتوکسیک مانند هیدروکسی اوره و سیتارابین سنتز مقادیر بالای HbF را افزایش می‌دهند، که احتمالاً این کار از طریق تحریک تکثیر جمعیت پیش‌سازهای تولیدکننده HbF اولیه صورت می‌گیرد. متأسفانه تاکنون هیچ رژیم درمانی که بتواند بخوبی علایم بالینی بتا تالاسمی را تخفیف دهد شناسایی نشده است.

20mg/kg بوده و تنظیم دوز بر اساس میزان پاسخ بیمار به کاهش میزان آهن تجمع یافته انجام می‌شود که به‌صورت افزایش 5 تا 10 میلی‌گرم براساس وزن بدن انجام می‌گیرد. مصرف دوزهای بالای 30mg/kg توصیه نمی‌شود. در صورتی که میزان فریتین سرم به کمتر از 500mcg/L کاهش یافت، از ادامه مصرف دارو صرف‌نظر شود. در صورت حساسیت به دارو، مصرف هم‌زمان با آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم و کلیرانس کراتینین کمتر از 60ml/min منع مصرف دارد.

#### ■ درمان‌های تجربی

##### □ پیوند مغز استخوان، ژن درمانی و دست‌کاری HbF

پیوند مغز استخوان، سلول‌های ریشه‌ای را که دارای قابلیت ساخت هموگلوبین طبیعی هستند، فراهم می‌کند و در تعداد زیادی از بیماران دچار بتا تالاسمی و عده کم‌تری از مبتلایان به آنمی داسی شکل به‌کار گرفته شده است. در اوایل دوره بیماری

#### منابع

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, Hematologic Diseases, Translated by dr. Ghorbanpour, 92-97, 2005.
2. The Evolution of Iron Chelators for the Treatment of Iron Overload Disease and Cancer: Danuta S. Kalinowski and Des R. Richardson, (Iron Metabolism and Chelation Program, Children's Cancer Institute Australia for Medical Research, Sydney, New South Wales, Australia), Pharmacol Rev 57:547-583, 2005.
3. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with - thalassemia; Maria Domenica Cappellini, and all, 2006 by The American Society of Hematology.

**یادآوری:** علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.