عملکرد نوتروفیل های خون محیطی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

نصرت الله سربندی فراهانی[۱]

یافته / سال ششم / شماره ۲۱

چکیده

مقدمه: تالاسمی شایعترین اختلال خونی در جهان است. این کم خونی ارثی که ناشی از یک دگرگونی بنیادی در تعادل زنجیره های آلفا و بتا در ساختمان هموگلوبین بالغین (Hb.A) است، در فرم ماژور خود دارای عوارض جدی و تهدید کننده حیات (توام با همولیز و تغییرات استخوانی) است، در تحقیق حاضر عملکرد سلولهای ایمنی غیر اختصاصی (نوتروفیل ها) این بیماران مورد بررسی قرار گرفته است، همچنین ارتباط بین عملکرد نوتروفیل ها با سطح فرتینین سرم، طحال برداری، تزریق دسفرال و تعداد دفعات تزریق خون نیز مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روشها: مطالعه به روش مورد ـ شاهدی روی ۳۰ بیمار مبتلا به بتا ـ تالاسمی ماژور و ۳۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام شده است. برای نوتروفیلها از خون کامل حاوی ضد انعقاد هپارین (۱۵u/ml) در حضور دکستران ۶٪ و به کمک سانتریفوژ یخچالدار، برای جداسازی کاندیدا آلبیکنس از کلنی های قارچ روی محیط SDA و به منظور تهیه سوسپانسیونهای نوتروفیل و قارچ از محیط RPMI۱۶۴۰ و بافر PBS استفاده شده است. عملکرد نوتروفیلها (پس از تعیین تعداد مطلق)، با تستهای احیاء NBT، کموتاکسی، بلع، اپسونیزاسیون و کشتن داخل سلولی بررسی شد. اطلاعات حاصله به کمک آزمون های آماری t-student و X^2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته اند.

یافته ها: نتایج این بررسی نشان می دهدکه نوتروفیلهای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور از نظر تعداد و فعالیتهای بیگانه خواری (بلع)واتصال به میکروارگانیزم (اپسونیزاسیون)واحیاء NBTمشابه گروه کنترل می باشند؛ درحالیکه ازنظر قدرت حرکت هدفدار بسوی ارگانیسم (کموتاکسی)وکشتن ارگانیسم نسبت به گروه کنترل فعالیت کمتری نشان می دهند.

نتیجه گیری: با انجام این تحقیق مشخص شد که بیماران مبتلا به تالاسمی ماژوردر مقایسه با گروه کنترل (سالم) حساسیت بیشتری نسبت به عفونت نشان می دهند.

واژه های کلیدی: تالاسمی، تزریق خون، دسفرال، فاگوسیتوز، کشتن

۱- مربی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

www.SID.ir

مقدمه

تالاسمی به بیان ساده نوعی کم خونی ارثی می باشد؛ اما در حقیقت تالاسمی یک بیماری منحصر به فرد نیست؛ بلکه گروهی هتروژن از اختلالات ارثی تک ژنی[1] هستند که تحت عنوان کلی سندروم های تالاسمی نامیده می شوند. این سندروم ها ناشی از بروز موتاسیون هایی در ساختمان ژن های آلفا وبتاگلوبین هستند که سنتز زنجیره های آلفا یا بتا را در ساختمان هموگلوبین بالغین (Hb.A) مختل نموده و باعث می شوند که زنجیره مبتلا یا خیلی کم ساخته شود (کمتر از میزان نرمال) و یا اصلا ساخته نشود (۱، ۲، ۳). به منظور ارزیابی سیستم ایمنی این بیماران، مطالعات متعددی روی سیستم ایمنی سلولی (اختصاصی و غیر اختصاصی) و هومورال بعمل آمده است، بطوری که اختلالات زیر در مورد لنفوسیتهای این بیماران گزارش شده است:

۱- کاهش نسبت TH/TS[2] (۴، ۵)

۲- کاهش تعداد و نقص در عملکرد سلولهای کشنده طبیعی[3] (۵)

۳- کاهش تعداد سلولهای غیر محدود به MHC[4] (۵)

۴ - اثر سرکوب کنندگی فریتین روی پاسخ T-cell به میتوژن در In vitro، که در گیرندگان مکرر خون دیده می شود (۶، ۷). بعلاوه جولیا[5] و همکاران از آرژانتین در بیمارستان Ninos بوئنوس آیرس، عملکرد کشتن و بلع. نسیل[6] و همکاران در دانشگاه Ege در ترکیه کموتاکسی و مهاجرت تصادفی را در نوتروفیل های این بیماران مورد مطالعه قراردادند (۸، ۹). روی ایمنی هومورال این بیماران نیز مطالعاتی صورت گرفته که ظاهرا اختلالی گزارش نشده است (۴،۵،۶).

نوتروفیل مهم ترین سلول بیگانه خوار محیطی است که نقش بسیار مهمی را در مقابله با عوامل مهاجم (باکتری ها و قارچ ها) بر عهده دارد. بعلاوه به سرعت به کانون های عفونت مهاجرت می کنند و میکروارگانیسم های مهاجم را نابود می سازد، لذا آغازگر فرآیند التهاب می باشند. این مهاجرت تحت تاثیر عوامل جاذب شیمیایی (Chemoattractant) آندوژن (مثل PAF–C5a–LTB4-IL-8) و اگزوژن (مثل: nfmlp رها شده از باکتری ها) صورت می گیرد (۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵).

در این مطالعه به منظور بررسی عملکرد نوتروفیل، از تست های زیر استفاده شده است: بلع (فاگوسیتوز)، اپسونیزاسیون، کشتن، احیا NBT[7]، کموتاکسی روش Boyden (در سه تست اول از کاندیدا آلبیکنس، استفاده شده است.)

مواد و روشها

این مطالعه به روش مورد ـ شاهدی روی ۳۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور (با میانگین سنی ۵/۰۴ ± ۱۳/ ۵۸ /۳ ۶۳ درصد پسر و۳۶/۷ درصد دختر) مراجعه کننده به آزمایشگاههای سازمان انتقال خون استان لرستان انجام شده است و تعداد ۳۰ فرد سالم (۵۶/۷٪ پسر و۴۳/۳ ٪ دختر) با میانگین سنی ۴/۹ ± ۲۱/۴ نیز به عنوان کنترل انتخاب شده اند و افراد گروه کنترل حتی الامکان فاقد سابقه خانوادگی بیماری بوده و نیز داروی خاصی و یاسیگار مصرف نمی نموده اند. ازهرفرد حدود۱۰ml خون کامل در ضدانعقاد هپارین (۱۵u/ml)و یک نمونه حاوی EDTA[8] جهت شمارش مطلق نوتروفیل (ANC)[9] گرفته شده است:

۱- جداسازی نوتروفیل:

برای این منظور از دکستران ۶٪ در سرم فیزیولوژی (Pharmacia) استفاده شد. به منظور راسب سازی نوتروفیل ها، از سانتریفیوژ یخچال دار مجهز به تایمر و سرعت سنج دقیق و نیز از PBS ویا RPMI1640 جهت تهیه سوسپانسیون نوتروفیلی با غلظت۵ ×۱۰^{۶}/ml /۲استفاده می شود.

1. Single-gene disorders
2. Thelper/Tsuppressor ratio
3. Null Killer
4. Majar Histocompatibility Complex Cells
5. Julia M.T, et al
6. Necil Tukculor, et al
7. Nitro Bloue Tetrazolium
8. Ethylen Dinitrilo Teatracetic Acid
9. Absolute Neutrophil Count

www.SID.ir

۲- تستNBT

در ایـن تسـت انفجـار اکسـیداتیو سـنجیده می شود؛ به طـوری کـه نوتروفـیل هـا بـا یـک عـامل محـرک مناسب مثل اندوتوکسـین باکـتری E.coli (LPS)[1] و یا PMA[2] (سیگما) محلـول mg/ml ۱ درDMSO[3] و محلـول زرد رنـگ NBT (سـیگما) انکوبـه مـی شـوند. روی یـک لام مقداری خون بیمار (و کنـترل) ریخـته می شود و پس از انکوباسیون در ۳۷ درجه سانتی گـراد نوتروفـیل هـا به شیشه چسبیده که توسط PBS لخته پاک مـی شـود. روی نوتروفـیل هـا PMA و NBT اضـافه می شود و مجـددا انکوبـه مـی شوند. محلول زرد رنگNBT توسط نوتروفیل متعاقـب تولـید رادیکالهـای سـوپر اکساید (O_2^-) به فورمازان آبی نـامحلول احـیا شـده، درون گـرانولها رسـوب مـی کـند کـه زیـر میکروسکوپ مشاهده می شوند. (محدوده نرمال۹۰٪)

۳- تست کموتاکسی:

بـه مـنظور بررسـی آزمایشـگاهی حرکت جهت دار نوتروفیل ازتسـت کموتاکسی با تکنیکboydem استفاده شده است. در این تحقـیق عـامل جـاذب شـیمیایی بکاررفـته نـیزnFMLP (کـه به صـورت تجارتـی دردسـترس بـوده و درغلـظتml ۱۰ $^{-۸}$- ^{۹}۱۰ در حضـور آلبومین انسانی یا گاوی استفاده می شود) می باشد. در این روش از دو اطـاقک اسـتفاده مـی شـود که اطاقک های boyden نامـیده مـی شـوند. سوسپانسیون نوتروفیلی (ml/ ^{۶}۱۰ × ۲/۵) در اطـاقک بالایـی و ماده جاذب شیمیایی در اطاقک پایینی ریخته شـده و بیـن ایـن دو یـک فیلتر micropore از جنس نیترات سـلولز (۵-۳مـیکرون) قـرار داده مـی شـود. در طـول زمـان انکوباسـیون مشـخص، نوتروفیل ها به سمت عامل کموتاکتیک جـذب می شوند، وارد فیلتر شده و درون آن متوقف می گردند. در ایـن تکنـیک انـدازه گـیری حرکت نوتروفیل درون فیلتر بر اسـاس Front Leading مـی باشـد و مسـاحت بیـن منشا و میدانـی کـه در آن دو سـلول (سـریعترین سلولها) قرار دارند با اسـتفاده ازپـیچ تنظـیم میکرومـتری میکروسکوپ اندازه گیری میشود. (محدوده نرمال ۱۲۰-۶۰ میکرون).

۴- تست اپسونیزاسیون:

یـک ذره (مـیکروب) برای اینکه توسط نوتروفیل بهتر بلع گـردد، بایسـتی ابـتدا اپسونیزه شود؛ یعنی توسط مواد اپسونین موجـود در سرم (مثلC3bو IgG) پوشیده شود. دراین بررسی ازسـرم بیماربعـنوان منبع اپسونین برای پوشاندن بلاستو سپور هـای کـاندیدا اسـتفاده شـده اسـت. بدین صورت که ابتدا سرم بـیمار بـا نوتروفـیل های نرمال و مخمر فوق در۳۷درجه سانتی گـراد انکوبـه می شوند. مخمر از راه آلتر ناتیو کمپلمان را فعال مـی کـند کـه مـنجر بـه تولیدC3b می گردد (که سطح آن را پوشانده) و نوتروفیل نیز برای C3b رسپتور دارد(CR1) که آن را بلع می نماید.

از این محلول انکوبه یک لام تهیه شده (Wet film) با متیلن بلـو ۱ ٪ رنگ آمیزی می گردد و درصد نوتروفیل هائی که عمل بلع را انجام داده اند گزارش می شود. (محدوده نرمال: ۸۵-۵۰ ٪)

۵- تست بلع (فاگوسیتوز):

نوتروفـیل هـای بـیمار در سـرم خـودش و سرم نرمال به همـراه بلاسـتو سـپورهای کـاندیدا انکوبـه مـی شوند که مخمر اپسـونیزه شـده توسـط نوتروفیل ها بلعیده خواهند شد. پس از تهـیه لام و رنـگ آمـیزی بـا گیمسـا تعـداد پلاستوسپور ها ی موجـود در 100 نوتروفیل شمارش می شوند. (محدوده نرمال : ۱۰۰-۳۵۰/۱۰۰ pmn)

۶- تست کشتن (Killing):

نوتروفـیل هـای بـیمار در سـرم نـرمال به همراه کاندیدا آلبیکـنس به مدت ۶۰ دقیقه انکوبه می شود که منجر به کشته شدن کاندیدا توسط نوتروفیل می گردد.

سـپس نوترو فیل ها توسط سدیم دزوکسی کولات ۲/۵ ٪ لـیز مـی شوند تا بلاستوسپورها آزاد گردند. با استفاده از متیلن بلـو ۰/۱٪ مخمـر هـای مـرده بـه رنـگ آبـی دیـده می شوند و مخمـر هـای زنـده رنگ نخواهند گرفت. در حقیقت اساس این

1. Lipopovsacarid
2. Phorbol Myristate Acetate
3. Dimethyl Sulfoxid

www.SID.ir

تست Vital Dye Exclusion می باشد با قرار دادن مقداری از محلول فوق و قرار دادن آ ن روی لام نئوبار، ۲۰۰ بلاستوسپور کانت می گردد و درصد بلاستوسپورهای مرده (آبی رنگ) گزارش می گردد. (محدوده نرمال ۴۰ – ۲۰ ٪)

به منظور تهیه سوسپانسیون کاندیدا، ابتدا کلنی های آن را از روی محیط ۲۴ ساعته B.A[1] و یا S.D.A[2] برداشت نموده سپس کشت با RPMI 1640 و یا Tc.medium199 شستشو داده از آن سوسپانسیون باغلظت 5×10^5/ml تهیه می شود که برای سه تست ۳و۴ و ۵ بکار می رود.

لازم به ذکر است که کلیه مراحل فوق روی نمونه های کنترل نیز صورت گرفته است.

یافته ها

برای تحلیل داده ها از آزمون X^2 و t استیودنت استفاده شد. مقایسه تستهای شمارش مطلق نوتروفیل و تست بلع در بیماران و گروه کنترل (سالم) با استفاده از آزمون t نشان داد که تفاوت معنی داری بین انها وجود ندارد. اما بین نتایج تست کموتاکسی دو گروه، تفاوت معنی دار وجود داشت ($p<۰/۰۰۱$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱ـ مقایسه نتایج تست در گروه بیماران و گروه کنترل

تست	گروه بیمار میانگین	بیمار انحراف معیار	سالم میانگین	سالم انحراف معیار	سطح معنی دار (p)
شمارش مطلق نوتروفیل (ANC)	۳۴۰۰/۷۰	۷۰۷/۸۶	۲۹۸۷/۶۰	۸۵۴/۶۶	NS
بلع	۲۶۱/۹۳	۵۲/۰۷	۲۸۵/۹۳	۴۸/۸۷	NS
کموتاکسی	۸۳/۲۴	۱۱/۰۵	۹۸/۶۴	۱/۶۵	<۰/۰۰۱

همچنین بین نتایج تست کشتن در دو گروه (بیمار و سالم) تفاوت معنی دار وجود داشت ($P<۰/۰۰۰۱$)؛ اما بین نتایج تست اسپونیزاسیون و نتایج تست احیاء دو گروه تفاوت معنی دار وجود نداشت (جدول شماره ۲).

بین نتایج تست کموتاکسی با طحال برداری و همچنین تست ANC با طحال برداری ارتباط معنی دار وجود اشت ($p<۰/۰۵$)؛ اما بین طحال برداری با سایر تست ها ارتباط معنی داری وجود نداشت. همچنین بین سن و عملکرد نوتروفیل ها (تست های مذکور) ارتباط معنی دار وجود نداشت.

جدول شماره ۲ـ مقایسه نتایج تست در گروه بیماران و گروه کنترل

تست	گروه بیمار میانگین	بیمار انحراف معیار	سالم میانگین	سالم انحراف معیار	سطح معنی دار (p)
کشتن	۲۱/۶	۲/۸۹	۲۴/۵۳	۳/۴۶	<۰/۰۰۱
اپسونیزاسیون	۷۳/۲۳	۷/۸۵	۷۵/۱۳	۸	NS
احیاء (NBT)	۹۸/۶۲	۱/۳۱	۹۸/۵۰	۱/۴۰	NS

بحث

عموما عقیده بر این است که مبتلایان به تالاسمی ماژور، به ویژه پس از طحال برداری، مستعد ابتلا به عفونت های مختلف می باشند که به عوامل گوناگون از جمله نقص در فعالیت کمپلمان، نقص در عملکرد ماکروفاژها و نقص ایمنی سلولی نسبت داده شده است (۴، ۵، ۶، ۹، ۱۰). لذادر این مطالعه مبادرت به بررسی فعالیت نوتروفیل ها به عنوان سلول اصلی ایمنی سلولی غیر اختصاصی نموده ایم. مراحل عملکرد نوتروفیل ها در داخل بدن برای از بین بردن یک عامل مهاجم شامل: دیاپد ز- کمو تاکسی – اتصال به سلول هدف – فاگو سیتوز (بلع) – و کشتن می باشند (۶، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۷، ۱۸).

این اعمال نوتروفیل در تحقیق حاضر با تست های زیر بررسی شده اند: ۱-کمو تاکسی ۲- اپسونیزاسیون ۳- بلع ۴- N BT ۵- کشتن.

نتایج مطالعه ما نشان می دهد که نوتروفیل های بیماران مبتلا به تااسمی ماژور از نظر تعداد – فعالیت های بیگانه خواری (بلع) – اپسونیزاسیون و یا NBT مشابه گروه کنترل می باشند و به نظر می رسد که از نظر اتصال به عوامل اپسونیزه شده و بلع آنها و تولید برخی متابولیت های اکسیژن در مسیر انفجار تنفسی واحد قدرت طبیعی می باشند؛ در حالی که از نظر قدرت کموتاکسی و کشتن کاندیدیا نسبت به گروه کنترل فعالیت کمتری را نشان می دهند. نوتروفیلهای انسان

1. Blood Agar 2. Saboraud's Dextrose Agar

www.SID.ir

قادرند کاندیدیا رادرمسیر وابسته به میلوپراکسیداز (MPX) تخریب نمایند (مسیر اکسیداتیو) و در صورت نقص در فعالیت این آنزیم نیز قادر به نابودی عوامل عفونی میباشند (مسیر اکسیداتیو مستقل از MPX)(۱۲، ۱۴، ۱۸، ۱۹، ۲۰).

نتایج بررسی انجام شده توسط هامپتون[1] در سال ۱۹۹۶ نشان میدهد که مسیر اکسیداتیو در صورت فعال بودن MPX سریعتر انجام می شود، ولی عدم حضور آن به معنای ناتوانی در بیگانه خواری نمی باشد (۲۰، ۲۱) لذا به نظر می رسد که در بیماران مورد مطالعه نقص آنزیمMPX وجود دارد، به طوری که احتمالا در نوتروفیلهای آنها تولید متابولیتهای سمی هیپوهالید در ادامه مسیر انفجار تنفسی (وابسته به MPX) مختل می باشد. با توجه به اینکه در برخی مطالعات، افزایش فعالیتNBT به علت افزایش تولید آنیون سوپراکساید (که به افزایش سطح فریتین سرم و تزریقات مکرر نسبت داده شده است.)، در نوتروفیل های بیماران تالاسمی ماژور گزارش شده است (۶)

نتایج مطالعه ما بیانگر طبیعی بودن احیاءNBT بوده که ارتباطی نیز با سطح فریتین سرم و تعداد دفعات تزریق خون نداشته است. نتایج بررسی قدرت اپسونیزاسیون در گروه بیماران مشابه گروه کنترل بود و با توجه به استفاده از سرم بعنوان منبع مواد اپسونین (مثلC3b وIgG)، می توان مطرح نمود که سرم بیماران تحت بررسی از نظر حضور مواد اپسونین دچار نقصان نمی باشد. لازم به ذکر است که برخی قارچها (از جمله کاندیدا) قادرند سیستم کمپلمان را از مسیر آلترناتیو (مستقل از آنتی بادی) فعال نموده تولید اپسونین (C3b) نمایند که نوتروفیلها نیز برای آن رسپتور دارند (CR1) (۲۲، ۲۳). در این مطالعه مشخص شده که از لحاظ آماری فعالیت کموتاکسی در گروه بیماران کمتر از گروه کنترل می باشد. اما با توجه به محدوده طبیعی آن (۱۲۰- ۶۰ میکرون) نشان داده شده که فعالیت کموتاکسی کلیه بیماران نیز در محدوده طبیعی میباشد. به علاوه نشان داده شده که فعالیت تحت بررسی نوتروفیلها با سن و جنس (در گروه کنترل و بیمار) نیز ارتباطی ندارد.

References

1. William J, Beut ler E, Thomas J. William's Hematology. 6th Ed, McGraw, Hill, N.Y, 2001; vol l, pp: 547-574
2. Lee GR, Thomas CB. Wintrobes clinical Hematology. 9th Ed, lea febiger, Philadelphia, 1993; vol 1, pp: 1102-1139
3. Bun HF& Forget BG. Hemoglobin: Molecular, Genetic and clinical Aspects, 2nd, Ed, Philadelphia, W.B Saunders, 1998
4. Gool HC, Chapel H. Clinical immunology: a Practical approach. 3th Ed, LWW London, 1990: 68-84
5. Rrich RR. Clinical Immunology: Principles & practice approach.1th Ed, LWW, London, 1996: 32-58
6. Stewart Sell: Immunology, Immunopathology and Immunity. 5th Ed, McGraw-Hil, 1996: 894-912
7. Consolini R, Calleri A, Legitimo A, Massei F. Immunological evaluation of patients with beta-thalassemia major. Act Haematol 2001; 105 (1): 7-12

1. Hampton

Archive of SID

www.SID.ir

8. Kutukculer N, Kutlu O, Nisli G, Oztop S, Cotingul N: Assessment of Neutrophil chemotaxis and random migration in children with thalassemia major, ped hematol, 1996; 13: 239 – 245
9. Giuntoli JM, Esterez ME, Sen L, Penalver JA: Defective function of peripheral blood neutrophils in thalasemia major, The AmJ. Hemato/onco, 1984; 6: 215-217
10. Athanassiou- Metaxa M, Tzimoli V, Econou M, Taparkou A. Immune Status of thalassemic patients receiving deferiprone or combined deferiprone and desferrioxamine chelation trentment. Acta Haematol, 2003; 110 (4): 224-226
11. Ezer U, Gulderen F, Culha VK, Akgul N, Gubuz O. Immunological status of thalassemia syndrome. Padiat Haematoloncol. 2002 Jan-Feb; 19 (1): 51-58
12. Abramson JS and Wheeler JG. The neutrophil. 1th Ed, Oxford University press, 1993: 33-65
13. Stamatoyannopoalos G, Majerus PW, Perlutter RM: The molecular basis of blood diseases. 3 rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001: 183-226
14. Farmakis D, Giakoumis A, Aessopos A, Polymeripoulos E: Pathogenic aspects of immune deficiency associated with beta-thalassemia. Med Sci Monit, 2003 Jan; 9 (1): RA 19-22
15. Oren H, Sahin B, Irjen G, Ates H, Duman M, Yilmanz S, Turker M: Neutrophil apoptosis in patients with beta- thalassemia major, Pediatr Haematol Oncol, 2003 Apr-May; 20 (3): 237-243
16. Wiener E. Impaired phagocyte antibacterial effector functions in beta- thalassemia: a likely factor in the increased susceptibility to bacterial in fections. Haematology 2003 feb; 8 (1): 35-40
17. Angelis- Stoforidis P, Vajda FJ, Christophidis N: Effects of NSAIDS on human PMN function in buffer and plasma. Cinical Experimental Reumatology, 1998 Nov-Dec; 16(6):703-708 (abstract)
18. Klebanof SJ, Olszowski S, Vanvoorhis WC, Ledbetter JA, Walterdorph AM: Effects of gama (γ) -INF on human neutrophil :protection from deterioration on storage, Blood, 1992 july 1; 80(1): 225-234
19. Sakagami H, Utsumi A, Fujinaga S, Takeda M, Naoe T: Stimulation of iodination and cytokine production by dehydrogenation polymers of phenyl propenoids. Anticancer Research, 1993 july –aug; 13 (40): 1001-1005
20. Hampton MB: Involvment of super-oxide anion and MPO in oxygen-dependent killing of s.aureus by neutrophils. Infection & Immunity 1996 Sep; 164 (9): 3512-3517
21. Wilairal P, Kittikalayamong A, Chachavoen S: The thalassemic red cell membrane, South East Asian Journal of tropical medicine and public health, 1992; 23 supp2: 74-78
22. Loebestein R, Dalal I, Nisbet- Brown E, Berkovitch M: Immune function in patients with beta thalassemia receiving the oraly active iron – chellating agent deferiprone, BrJ Hematol 1997 Sep; 98 (3): 597- 600
23. Tatsuzama H, Maruyama T, Hori K, Sano Y, Nakano M: Singel Oxegen (O2) as the principal oxidant in MPO-mediated bacterial killing in neutrophil phagosome. Biochem Biophys Res Commun. 1999 Sep 7; 262 (3): 647 -650

Archive of SID

www.SID.ir