خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۴ شماره ۴ زمستان ۸۶ (۲۵۲-۲۴۷)

ارتباط پلی‌مورفیسم FXIIIA Val34Leu با وقایع ترومبوتیک در بیماران مراجعه کننده به بخش انعقاد سازمان انتقال خون ایران

سید مهدی سجادی[۱]، شهرام سمیعی[۲]، دکتر مریم خیراندیش[۳]، زهرا عطایی[۴]، دکتر رضا مشکانی[۵]، مهناز کواری[۶]، سمیرامیس طوطیان[۴]، دکتر زهرا سهیلی[۷]، سید محمدرضا طباطبایی[۱]

چکیده

سابقه و هدف

پلی‌مورفیسم Val34Leu در زیر واحد A از فاکتور ۱۳ انعقادی، جایگزین شدن والین توسط لوسین در اسید آمینه شماره ۳۴ را موجب می‌شود که این تغییر اسید آمینه را عاملی برای محافظت شخص در مقابل ترومبوز می‌دانند. در این مطالعه برای اولین بار در ایران، شیوع این پلی‌مورفیسم در بیماران مبتلا به وقایع ترومبوتیک و افراد سالم تعیین شد و ارتباط آن با وقایع ترومبوتیک مورد بررسی قرار گرفت.

مواد وروش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع مورد – شاهدی گذشته‌نگر بود. تعداد ۲۱۳ بیمار با مشکلات ترومبوتیک که در فاصله زمانی دی ماه سال ۸۱ تا خرداد ماه ۸۴ به آزمایشگاه مرکزی سازمان انتقال خون(تهران) ارجاع داده شده بودند و نیز ۱۰۰ اهداکننده سالم به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. استخراج DNA با استفاده از کیت کیاژن و واکنش زنجیره‌ای پلیمراز(PCR) به وسیله سایکلر حرارتی تکنه انجام و سپس ژنوتیپ‌های این پلی‌مورفیسم با روش RFLP و در حضور آنزیم محدود کننده C*fol* شناسایی گردید. تحلیل آماری یافته‌های به دست آمده با نرم‌افزار SPSS ۱۱/۵ انجام گرفت، ضریب اطمینان در کلیه محاسبات ۹۵٪ بوده و $p< ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

شیوع پلی‌مورفیسم FXIIIVal34Leu در بیماران و افراد سالم به ترتیب ۲۴/۳٪ و ۳۷/۴٪ با فاصله اطمینان ۹۵٪ به دست آمد. ضمن این که فراوانی آلل لوسین در دو گروه بیمار و شاهد به ترتیب ۱۳/۳٪ و ۲۰/۲٪ بود که این اختلافات به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشند.

نتیجه گیری

از مطالعه انجام شده نتیجه‌گیری می‌شود که به دلیل بالاتر بودن میزان آلل لوسین و نیز ژنوتیپ Val34Leu در گروه شاهد، حضور این پلی‌مورفیسم با مقاومت در برابر ابتلا به وقایع ترومبوتیک مرتبط می‌باشد.

کلمات کلیدی: **پلی‌مورفیسم، فاکتور XIII ، والین، لوسین، ترومبوز**

تاریخ دریافت : ۸۶/ ۲/۳۱
تاریخ پذیرش : ۸۶/ ۸/۱۶

۱ـ کارشناس ارشد هماتولوژی ـ مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
۲ – مؤلف مسؤول: کارشناس ارشد بیوشیمی ـ مربی مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵
۳- PhD ایمونولوژی ـ استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
۴- کارشناس بیولوژی ـ مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
۵- PhD بیوشیمی ـ استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
۶- کارشناس میکروبیولوژی ـ مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
۷- PhD بیوشیمی ـ استادیار پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و تکنولوژی زیستی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

مقدمه

فاکتور XIII انعقادی خون، یک ترانس گلوتامیناز با ساختاری تترامریک است که از دو زیر واحد پیش آنزیمی مشابه(FXIIIA) و دو زیر واحد پروتئینی ناقل(FXIIIB) تشکیل شده است(۱).

در حالت طبیعی فاکتور XIII غیر فعال است و فعال شدن آن با شکسته شدن پپتید ۳۷ آمینواسیدی از پایانه آمینی زیر واحد A توسط ترومبین شروع می‌شود(۴-۲). سپس در حضور یون‌های کلسیم، FXIII B جدا شده و FXIII A شکل فعال خود را پیدا می‌کند(۳، ۲).

فاکتور XIII فعال، مولکول‌های فیبرین مجاور هم را با پیوندهای گاماگلوتامیل اپسیلون لیزین به یکدیگر متصل می‌سازد. اتصال متقاطع داخل مولکولی فیبرین، استحکام لخته و مقاومت آن را در برابر فیبرینولیز افزایش می‌دهد(۴).

فاکتور XIII برای حفظ هموستاز ضروری است. ژن کد کننده FXIII A با ۱۶۰ کیلو باز در موقعیت کروموزومی 6p24-25 قرار دارد و پروتئین متشکل از ۷۳۱ آمینو اسید را بیان می‌کند(۶، ۵). علاوه بر موتاسیون‌های مهم، پلی‌مورفیسم‌هایی نیز در توالی آمینواسیدی FXIII A شناخته شده‌اند(۳). یکی از این پلی‌مورفیسم‌ها، پلی‌مورفیسم شایع G به T است که منجر به جایگزینی والین به لوسین در فاصله ۳ آمینواسیدی جایگاه فعال شدن ترومبین(Arg37-Gly38)، در زیر واحد A می‌شود(۱۰-۷ و ۵-۲). این جایگزینی، ساختارهای فیبرینی ضعیف‌تری را به وجود می‌آورد. بر این اساس است که پلی‌مورفیسم FXIII Val34Leu را در مقابل انفارکتوس میوکارد و ترومبوز وریدی محافظت کننده می‌دانند(۴-۲). هم چنین آلل Leu34 با کاهش کارایی درمان ترومبولیتیک همراه می‌باشد(۸). FXIIIVal34Leu در قفقازی‌ها شیوع بالاتری دارد اما کمترین شیوع آن در ژاپنی‌ها دیده شده است(۵).

تا زمان انجام این مطالعه، گزارشی از شیوع این پلی‌مورفیسم در جمعیت ایرانی ارایه نشده بود. در این مطالعه، با استفاده از روش PCR-RFLP شیوع FXIIIVal34Leu تعیین شد و نقش حفاظتی آن در مقابل وقایع ترومبوتیک مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مورد ـ شاهدی گذشته‌نگر بود. تعداد ۲۱۳ بیمار مبتلا به وقایع ترومبوتیک که در مراکز درمانی مختلف شهر تهران و دیگر نقاط ایران از نظر بالینی به عنوان بیماران ترومبوتیک شناخته شده بودند و جهت غربالگری اختلالات انعقادی مستعد کننده و عوامل ترومبوز به آزمایشگاه مرکزی سازمان انتقال خون(تهران) ارجاع داده شده بودند در این مطالعه شرکت داده شدند. این بیماران در فاصله زمانی دی ماه سال ۱۳۸۱ تا خرداد سال ۱۳۸۴ به این مرکز مراجعه کرده بودند. هم چنین از ۱۰۰ اهداکننده سالم نیز به عنوان گروه شاهد استفاده شد. کمتر بودن گروه شاهد نسبت به گروه کنترل در مطالعه‌های دیگری نیز دیده می‌شود(۱۱، ۵). پس از جمع‌آوری نمونه‌های خون کامل بیماران، DNA با استفاده از کیت کیاژن استخراج گردید. پلی‌مورفیسم FXIIIVal34Leu به وسیله روش مبتنی بر تکثیر و ایجاد ناحیه محدود کننده مورد بررسی قرار گرفت. توالی‌های اولیگونوکلئوتیدی به کار رفته در واکنش زنجیره‌ای پلیمراز(PCR) عبارت بودند از:

آغازگر مستقیم
5'-ACTTCCAGGACCGCCTTTGGAGGC-3'
آغازگر معکوس
5'-GTTGACGCCCCGGGGCACCG-3'

نوکلئوتید G مشخص شده یک ناهمخوانی را در انتهای '3 آغازگر معکوس نشان می‌دهد(نوکلئوتید اصلی A می‌باشد) که برای ایجاد ناحیه محدود کننده برای آنزیم محدود کننده C*fol* در توالی طبیعی(GCGC) می‌باشد و در حضور آلل لوسین از دست می‌رود(GCTC). برای واکنش PCR دستورالعمل تکثیری زیر مورد استفاده قرار گرفت:

تقلیب اولیه به مدت ۲ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۴۰ چرخه تقلیبی(۱ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد)، اتصال(۱ دقیقه در ۵۵ درجه سانتی‌گراد)، طویل شدن(۱ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد) و یک مرحله طویل شدن نهایی به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد.

تحلیل آماری یافته‌های به دست آمده با نرم‌افزار SPSS۱۱/۵ انجام شد. ضریب اطمینان در کلیه محاسبات ۹۵٪ بوده و $p< ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

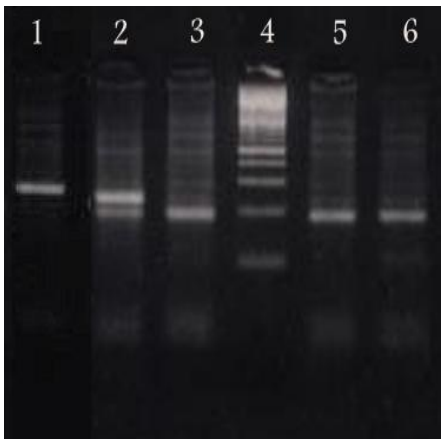
[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

یافته ها

در این پژوهش ۲۱۳ بیمار با سن متوسط ۱۴/۰۲ ± ۳۸/۳۴ شامل ۴۶/۵٪ مرد و ۵۳/۵٪ زن مورد بررسی قرار گرفتند. ضمن این که ۱۰۰ فرد سالم با متوسط سن ۱۶/۲۸ ± ۳۸/۷۵ نیز به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند که ۵۳٪ آن‌ها را زنان و ۴۷٪ دیگر را مردان تشکیل می‌دادند.

تمام بیماران دارای ترومبوز وریدهای عمقی اثبات شده بودند که ۵۴/۹٪(۱۱۷ نفر) از آن‌ها دارای ترومبوز وریدعمقی، ۹/۳٪(۲۰ نفر) دارای آمبولی وریدی، ۸/۴٪(۱۸ نفر) دارای ترومبوز عروق شبکیه، ۱۵/۵٪(۳۳ نفر) دارای ترومبوز عروق مغزی، ۲/۸٪(۶ نفر) دارای انفارکتوس میوکارد بودند و در ۸/۹٪(۱۹ نفر) از آن‌ها محل ترومبوز مشخص شده نبود.

محصول PCR ، ۱۱۴ جفت باز طول داشت. بعد از هضم آنزیمی توسط آنزیم محدود کننده *Cfol*، قطعه هضم شده در نمونه‌هایی با ژنوتیپ نوع وحشی ۹۴ جفت باز بود. در نوع هموزیگوت(لوسین/لوسین) محصولات PCR به صورت هضم نشده باقی ماندند، در حالی که در انواع هتروزیگوت(والین/لوسین) هر دو محصول PCR دست نخورده و قطعه ۹۴ جفت بازی در ژل آگارز ۳۳٪ رنگ‌آمیزی شده با اتیدیوم بروماید قابل رویت بودند(شکل ۱).



شکل ۱: محصول PCR

شیوع پلی‌مورفیسم FXIIIVal34Leu در بیماران ۲۴/۳٪ با فراوانی ۱۳/۳٪ از آلل لوسین و در افراد سالم ۳۷/۴٪ با فراوانی ۲۰/۲٪ از آلل لوسین به دست آمد.

بحث

فاکتور XIII ابتدا در مردم فنلاند با شیوع آللی ۲۳٪ شرح داده شد(۱۱). فراوانی آللی گزارش شده از FXIIIVal34Leu از ۰/۲۵٪ تا ۰/۳۰٪ با شیوع ۴۳٪-۳۲٪ از هتروزیگوت و ۱۰٪-۴٪ از هموزیگوت متغیر است. شیوع آن را در قفقازی‌ها ۴۴/۳٪، سیاهپوستان ۲۸/۹٪ و آسیایی‌ها ۲/۵٪ عنوان کرده‌اند. با این حال اطلاعات کمی از فراوانی FXIIIVal34Leu در میان آسیایی‌ها وجود دارد(۵).

در مطالعه‌ای که توسط آتی ـ کاسترو و همکارانش در سال ۲۰۰۰ انجام شد، ۴۵۰ فرد غیر خویشاوند و سالم بالغ در چهار گروه نژادی از نظر شیوع پلی‌مورفیسم FXIIIVal34Leu مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه FXIIIVal34Leu در ۴۴/۳٪ از قفقازی‌ها، ۲۸/۹٪ از سیاهپوستان، ۲/۵٪ از آسیایی‌ها و ۵۱/۲٪ از آمریکایی‌های هندی تبار مشاهده شد(۱۲).

نتایج ما شیوع این پلی‌مورفیسم را در میان بیماران ۲۴/۳٪ و فراوانی آلل لوسین را ۱۳/۳٪ نشان دادند که بسیار بالاتر از شیوع آن در سایر کشورهای آسیایی مانند کره و ژاپن می‌باشد. در مورد گروه شاهد نیز در مقایسه با کشورهای شرق آسیا همین موضوع مشاهده می‌گردد. نکته جالب توجه این است که نتایج ما در مورد افراد سالم هم‌خوانی بسیار نزدیکی با نتایج ارایه شده در کشور ترکیه دارد که این امر خود دلیلی بر ناهمگون بودن گستره توزیع این پلی‌مورفیسم در میان جمعیت‌های مختلف می‌باشد(۹).

ولز و همکارانش در مطالعه‌ای به صورت متا آنالیز بر روی ۱۲ مورد از مطالعات قبلی انجام شده جهت تعیین ژنوتیپ‌های این پلی‌مورفیسم، به بررسی اثر محافظتی واریان FXIIIVal34Leu در مقابل ترومبو آمبولی وریدی(VTE) پرداختند. در پایان این مطالعه آن‌ها نتیجه گرفتند که واریان FXIIIVal34Leu اثر محافظتی را در مقابل VTE القا می‌نماید(۶). کاتو و همکارانش نیز چنین اثری را برای این پلی‌مورفیسم در مقابل انفارکتوس مغزی گزارش کرده‌اند(۱۳). وگر و همکارانش نیز این اثر

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

محافظتی را در برابر انسداد شریان شبکیه بیان نمودند(۱۴). این در حالی است که در برخی مطالعات این اثر محافظتی در مقابل ترمبوز ورید عمقی و نیز در برابر ترومبوز عروق مغزی دیده نشد(۱۶، ۱۵، ۳، ۲).

در مطالعه حاضر پس از تحلیل آماری یافته‌ها، اختلاف معنی‌داری بین گروه بیمار و شاهد مشاهده شد. به این صورت که توزیع ژنوتیپ Val34Leu در گروه شاهد نسبت به گروه بیمار به طور قابل توجهی بیشتر بود($p = ۰/۰۱۷$ و $OR=۱/۸۵۹$). هم چنین وضعیت مشابهی در مورد آلل لوسین به دست آمد($p=۰/۰۲۷$ و $OR=۱/۶۴۸$). از این رو، ما حضور این پلی‌مورفیسم را با مقاومت در مقابل ابتلا به وقایع ترومبوتیک مرتبط دانستیم. ضمن این که ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم و جنس دیده نشد.

از مشکلات این پژوهش عدم ارجاع به موقع بیماران به آزمایشگاه بود، به این خاطر که بیماران بایستی قبل از دریافت داروهای ضد انعقادی به آزمایشگاه مراجعه نمایند و یا نمونه خون آن‌ها قبل از شروع درمان، یا پس از اتمام درمان و گذشت زمان مناسب به آزمایشگاه ارسال شود تا تخمین دقیقی از پارامترهای خونی مانند پروتئین‌های C و S صورت گیرد. با توجه به پراکندگی بیماران در مراکز درمانی، ارتباط با پزشکان و متخصصان امکان‌پذیر نبود گاهی نیز پزشکان معالج، پرسشنامه بیماران را به طور کامل پر نکرده بودند.

با توجه به شیوع بالای این پلی‌مورفیسم در بیماران ترومبوتیک ایرانی(۲۴/۳٪) در مقایسه با شیوع آن در سایر کشورهای آسیایی(۲/۵٪) و شیوع متفاوت آن در جوامع مختلف، انجام این آزمایش با حجم بیشتری از نمونه و به صورت مورد ـ شاهدی توصیه می‌گردد تا نتیجه دقیق‌تری از شیوع این پلی‌مورفیسم در جمعیت ایرانی و نقش محافظتی آن به دست آید(۵).

ضمن این که انجام آزمایش بر روی گروه‌های ترومبوتیک خاص مانند بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی وترومبوز ورید عمقی به منظور بررسی دقیق‌تر اثر محافظتی این پلی‌مورفیسم پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه و با نگاهی به مطالعات مشابه می‌توان دریافت که شیوع پلی‌مورفیسم FXIIIVal34Leu در نژادهای مختلف، متفاوت است و این موضوع می‌تواند به عنوان دلیلی برای بیشتر یا کمتر بودن بیماری‌های ترومبوتیک در جوامع مختلف مطرح شود. البته لازم به ذکر است که این پلی‌مورفیسم بایستی در کنار سایر عوامل مؤثر در بروز یا پیشگیری از ترومبوز مورد بررسی قرار گیرد.

به دلیل این که شیوع پلی‌مورفیسم FXIIIVa13Leu در نژادهای گوناگون، متفاوت است و با توجه به این که گروه‌های نژادی مختلفی در ایران زندگی می‌کنند، لذا توصیه می‌شود که این پلی‌مورفیسم در اقوام مختلف نیز بررسی گردد تا علاوه بر تعیین شیوع قطعی‌تر آن، ارتباط با بیماری‌های ترومبوتیک و فاکتورهای خطر ابتلا به آن‌ها در جامعه ایرانی بهتر درک شود.

تشکر و قدردانی

در پایان از زحمات خانم مریم عبدالهی، دکتر محمود محمودیان شوشتری، دکتر زهره شریفی و سایر پرسنل بخش ویروس‌شناسی و دکتر مینو احمدی‌نژاد که در انجام این طرح تحقیقاتی همکاری داشته‌اند، صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

References :

1- Lorand L. Factor XIII: structure, activation, and interactions with fibrinogen and fibrin. Ann N Y Acad Sci 2001;936:291-311.
2- Francis CW. Factor XIII polymorphism and venous thromboembolism. Arch Pathol Lab Med 2002;126:1391-3.
3- Balogh I, Szoke G, Karpati L, Wartiovaara U, Katona E, Komaromi I, *et al*. Val34Leu polymorphism of factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. Blood 2000;98:2479-86.
4- Hancer V, Kucukkaya R, Bilge A, Ozben B, Oncul A, Ergen G, *et al*. The association between factor XIII Val34Leu polymorphism and early myocardial infarction. Circ J 2006;70:239-42.
5- Cho K, Kim C, Kim M, Shin Bl. No association of Factor XIII Val34Leu polymorphism with primary intracerebral hemorrhage and healty controls in Korean population. J Korean Med Sci 2002;17:249-53.
6- Wells P, Anderson J, Scarvelis D, Doucette S, Gagnon F. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a huge review and meta analysis. Am J Epidemol 2006;164:101-9.
7- Jensen R. Clinical presentation of arterial thrombosis vs. venous thrombosis. clinical hemostasis review 2002;16(8):1-6
8- Vicente V. Effect of factor XIII Val34Leu polymorphism on thrombolytic therapy in premature myocardial infarction.Thromb Haemost 2002;88:354-5.
9- Catto AJ, Kohler HP, Coore J, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Association of common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. Blood 1999;93:906-8.
10- Elbaz A, Poirier O, Canaple S, Chedru F, Cambien F, Amerano P, *et al*. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. Blood 2000;95:586-91.
11- Mikkola H, Syrjala M, Rasi V, Vahtera E, Hamalainen E, Peltonen L, *et al*. Deficiency in the A subunit of coagulation factor XIII: two novel point mutations demonstrate different effects on transcript levels. Blood 1994;84:517-25.
12- Attie-Castro F, Zago M, Lavinha J, Elion J, Rodriguez-Delfin L, Guerreiro J, *et al*. Ethnic heterogeneity of the factor XIII Val34Leu polymorphism. Thromb Haemost 2000; 84: 601-3.
13- Catto AJ, Kohler HP, Bannan S, Stickland M, Carter A, Grant PJ. Factor XIIIVal34Leu : a novel association with primary intracerebral hemorrhage. Stroke 1998;29:813-6.
14- Weger M, Renner W, Stanger O, Schmut O, Deutschman H, Wascher T, *et al*. Role of Factor XIIIVal34Leu polymorphism in retinal artery occlusion. Stroke 2001;32:2759-61.
15- Morrange P, Henry M, Brunet D, Aillaud M, Vague I. Factor XIII V34L is not an additional genetic risk factor for venous thrombosis in factor V Leiden carriers. Blood 2002;97(6).
16- Endler G, Funk M, Haering D, Lalouschek W, Lang W, Mirafzal M. Is the factor XIII 34 Val/Leu polymorphism a protective factor for cerebrovascular disease. Br J Haematol 2003;120:310.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

The association of FXIII Val34Leu polymorphism with thrombotic events in patients referring to Iranian Blood Transfusion Organization

Sajadi S.M.[1](MS), Samiei Sh.[1](MS), Kheirandish M.[1](MD), Ataiei Z.[1](BS), Meshkani R.[3](MD), Kavari M.[1](BS), Tootian S.[1](MS), Soheili Z.[2](MD), Tabatabaiei M.R.[1](MS)

[1]Iranian Blood Transfusion Organization – Research Center
[2]Iranian Genetic Research Center
[3]Tehran University of Medical Sciences

Abstract

Background and Objectives

Replacement of Val34Leu polymorphism in subunit A of coagulation factor XIII results in the replacement of Valine with Leucine in amino acid 34. As a result of this substitution, FXIII Val34Leu polymorphism acts as a factor for individual protection against thrombosis. For the first time in Iran, the prevalence of this polymorphism in patients with thrombotic events and in healthy individuals was determined and studied.

Materials and Methods

The study was performed as a retrospective case-control one. 213 referral patients with thrombotic complications were admitted to IBTO Thrombosis and Hemostasis Laboratory. Their DNA was extracted using Qiagene kit. Using Polymerase Chain Reaction (PCR) and RFLP methods in the presence of restriction enzyme Cfo1, genotypes of FXIII Val34Leu polymorphism were identified. Statistical analysis was performed by SPSS software version 11.5 and confidence coefficient was 95%.

Results

The prevalence of FXIII Val34Leu polymorphism in patients was 24.3% in patients and 37.4% in healthy individuals. The allele frequencies of leucine in cases and controls were 13.3% and 20.2% respectively. These results showed significant differences between the two groups.

Conclusions

The present study demonstrates the association between FXIII Val34Leu polymorphism and protection against thrombotic disorders. The higher frequency of Leu allele and Val34Leu genotype in controls than in patients confirmed the results.

Key words: Polymorohism, Factor XIII, Valine, Leucine, Thrombosis
SJIBTO 2008; 4(4): 247-252

Received: 21 May 2007
Accepted: 7 Nov 2007

Correspondence: Samiei Sh., MS of Biochemistry. IBTO –Research Center.
P.O.Box:14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821)88601599; Fax : (+9821)88601599.
E-mail: *shsamie@yahoo.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]