

## CASE REPORT

# گزارش اولین مورد پیوند قلب انجام شده در بیمارستان افشار یزد با پیگیری یک ساله

دکتر سید خلیل فروزان نیا<sup>۱</sup>، دکتر حبیب... حسینی<sup>۲</sup>، دکتر منصور رفیعی<sup>۳</sup>، دکتر سید محمود صدرباقی<sup>۴</sup>، دکتر مصطفی متفکر<sup>۵</sup>، دکتر نادر نوری، ماجلان<sup>۶</sup>

### چکیده

پیوند قلب اقدامی حیات بخش در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته قلبی می باشد. در سالهای اخیر با پیشرفتهای بوجود آمده در زمینه جراحی قلب امکان انجام آن در کشور ما نیز فراهم شده است. این گزارش معرفی بیماری ۵۳ ساله با تشخیص نارسایی قلب به علت کاردیومیوپاتی می باشد که به علت پاسخ ندادن به درمان طبی کاندید پیوند قلب گردیده و در بیمارستان افشار یزد تحت عمل جراحی پیوند ارتوتوپیک قرار گرفت. دهنده قلب مردی ۳۵ ساله بود که به علت تصادف دچار ضربه مغزی و در نهایت مرگ مغزی شده بود. بیمار گیرنده یک هفته پس از عمل جراحی از بیمارستان مرخص و تحت درمان با داروهای مخصوص قرار گرفته و با پیگیری پس از یک سال بیمار مشکل خاصی ندارد. با ادامه فعالیت در زمینه پیوند قلب در این مرکز، بیماران کاندید پیوند قلب می توانند با امید بیشتری به زندگی ادامه دهند.

واژه های کلیدی: پیوند قلب ، رد پیوند

### مقدمه

پس از عمل سبب شده است که پیوند قلب به عنوان روش درمانی مؤثر در سرتاسر دنیا پذیرفته شود. موفقیت در انجام پیوند سبب طولانی تر شدن و همچنین بهبود کیفیت زندگی بیماران شده است<sup>(۳۴)</sup>. با انجام اولین پیوند هتروتوپیک قلب یک سگ در سال ۱۹۵۵ توسط Cerreri تفکر انجام پیوند قلب به وجود آمد<sup>(۲۱)</sup>. اولین پیوند موفق ارتوپیک قلب در انسان در دسامبر سال ۱۹۶۷ توسط Christien - Barnerd در آفریقای جنوبی انجام شد<sup>(۲۱)</sup> و پس از آن در مراکز مختلف برنامه پیوند قلب شروع شد و لیکن به علت رد پیوند نتایج چندان خوشایند نبود تا اینکه با معرفی سیکلوسپورین و سایر داروهای مهار کننده سیستم

پیوند قلب به عنوان روش درمانی انتخابی و حیات بخش در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته قلب می باشد. پیشرفتهای پس از سال ۱۹۵۵ در زمینه سرکوب ایمنی رد پیوند و کنترل عفونت

۱- استادیار گروه جراحی قلب و عروق

۲- استادیار گروه هوشبری

۳- استادیار گروه بیماریهای قلب و عروق

۴- دانشیار گروه بیماریهای قلب و عروق

۶- استادیار گروه نفلولوژی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

ایمنی از سال ۱۹۸۱ به بعد موفقیت پیوند افزایش یافت<sup>(۳)</sup> و در حال حاضر پیوند قلب بطور وسیع در اکثر کشورها بعنوان یک روش درمانی قابل قبول برای نارسایی پیشرفته قلب انجام می شود. در ایالات متحده حدود ۲۲۰۰ مورد پیوند قلب در سال انجام می شود که علت کم بودن تعداد عمدتاً به علت محدودیت دهنده عضو می باشد<sup>(۳)</sup>.

علل پیوند قلب شامل بیماریهای ایسکمیک قلب (۴۹/۷٪)، کاردیومیوپاتی (۴۰/۸٪)، بیماریهای دریچه قلب (۳/۴٪)، بیماریهای مادرزادی قلب (۱/۴٪)، عمل مجدد پیوند (۲/۷٪) و سایر موارد (۲٪) می باشد<sup>(۳۵)</sup>.

اولین پیوند قلب در ایران در سال ۱۳۷۲ در بیمارستان شریعتی تهران انجام شد<sup>(۳۶)</sup>.

### معرفی بیمار

بیمار فردی ۵۳ ساله ساکن یزد که از ۸ سال پیش دچار علائم نارسایی قلبی شده و تحت درمان دارویی قرار گرفته بود و از دو سال پیش علائم تشدید یافته و پاسخ مناسبی به درمان نداده بود. در تاریخچه قلبی سابقه نارسایی قلب در مادر بیمار وجود داشت از نظر NYHA در کلاس IV قرار داشت، JVP (ورید ژوگولار) برجسته و ریتم قلب فیبریلاسیون دهلیزی با ریت ۱۲۰-۱۰۰ بار در دقیقه بود. در معاینه بالینی رال در قاعده هر دو ریه و در سمع قلب S3 داشت. در گرافی قفسه صدی کاردیومگالی داشت. در اکو کاردیوگرافی EF (Ejection Fraction) بیمار ۲۰-۱۵٪ همراه با MR<sup>(+)</sup> داشت و افزایش قطر بطن در انتهای سیستول و انتهای دیاستول گزارش شده بود. در آنژیوگرافی کاتتریسیم فشار انتهای دیاستول بطن چپ (LVEDP) بالاتر از ۳۰ mmHg و فشار سیستولیک شریان پولمونر (PAP) ۳۲ mmHg و عروق کرونر سالم گزارش شده بود و در نهایت بیمار با تشخیص کاردیومیوپاتی اتساعی (Dilated Cardiomyopathy) کاندید پیوند قلب شده و در لیست انتظار پیوند قلب قرار داده شد.

اهداکنده عضو مردی ۳۵ ساله بود که در اثر تصادف دچار ضربه مغزی و در نهایت مرگ مغزی شده و خانواده وی پیشنهاد اهدای عضو را پذیرفتند و در بررسی های قبل از عمل

شامل آزمایشات و معاینه و اکو، قلب وی از نظر اندازه و گروه خونی برای گیرنده عضو مناسب تشخیص داده شد و پس از تأیید مرگ مغزی توسط گروه مربوطه تصمیم به عمل پیوند قلب از نوع ارتوتوپیک گرفته شد.

### تکنیک عمل

اهداکنده عضو و گیرنده عضو در اتاق عمل قلب بیمارستان افشار یزد در دو اتاق عمل مجاور هم قرار داده شدند و عمل پیوند در ساعت ۲۱ مورخ ۸۱/۱۱/۱۸ آغاز گردید. در ابتدا با استرنوتومی اهدا کننده عضو، قلب وی مورد بررسی قرار گرفت که برای پیوند مناسب تشخیص داده شد و پس از آن استرنوتومی گیرنده عضو انجام گرفت و جهت بیمار Total cardiopulmonary bypass برقرار شد و پس از تزریق مایع کاردیوپلژی سرد به فرد دهنده عضو قلب وی ارست داده شد و برداشت قلب (Harvest) صورت گرفت و پس از انتقال قلب فرد دهنده به اتاق عمل فرد گیرنده عضو، قلب گیرنده از بدن وی خارج و قلب اهدایی به روش ارتوتوپیک به گیرنده عضو پیوند زده شد. عمل جراحی در ساعت ۱ بامداد به پایان رسید و قلب دهنده در بدن گیرنده عضو به خوبی شروع به کار نمود (از نکات قابل توجه اینکه کلیه اقدامات توسط یک تیم جراحی انجام گردید).

### سیر بیمار بعد از عمل

بیمار پس از اتمام عمل به ICU جراحی قلب منتقل و در ساعت ۳ بامداد اکستوبه شد، صبح روز بعد رژیم غذایی را تحمل نمود، دو روز پس از عمل از بستر خارج گردید و یک هفته پس از عمل نیز با حال عمومی خوب از بیمارستان مرخص شد. بیمار تحت درمان با داروهای مورد نیاز بوده و پس از گذشت یک سال هیچگونه مشکل خاصی ندارد و از نظر NYHA در کلاس I می باشد. بیوپسی اندومیو کاردیال به علت مشکلات اقتصادی بر روی بیمار انجام نشد ولی خوشبختانه بیمار در ۶ ماه اول که حداکثر زمان میزان رد پیوند است دچار رد پیوند نشد و امید است با رفع مشکل اقتصادی بتوانیم طوری برنامه ریزی نماییم که

در پیوندهای بعدی بیوپسی اندومیوکاردیال نیز برای بیماران پیوند شده انجام دهیم.

## بحث

اندیکاسیونهای پیوند قلب شامل نارسایی شدید سیستمیک قلب (EF کمتر از ۲۰٪)، بیماری ایسکمیک با آثرین مقاوم که به درمانهای طبی و جراحی پاسخ ندهد، آریتمی بدخیم مقاوم به درمان، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک مقاوم به درمان و بیماریهای مادرزادی قلب (بدون هیپرتانسیون شدید و غیر قابل برگشت شریان پولمونر) می باشد. در ضمن سن بیمار انتخاب شده بایستی کمتر از ۶۵-۵۵ سال باشد (بر حسب معیار مرکز مربوطه) همچنین دارای سایر شرایط مانند سالم بودن سایر ارگانها و سلامت روانی و برخورداری از حمایت اجتماعی و خانوادگی باشد (۳۴،۴).

## موارد ممنوعیت مطلق پیوند قلب

این موارد شامل سن بالای ۷۰ سال، هیپرتانسیون غیر قابل برگشت و مقاوم به داروها (Pulmonar Vascular Resistance > 5 wood unit و Transpulmonary Gradient > 15 mmHg)، بدخیمی‌ها به استثنای سرطان پوست، ایدز، SLE یا سارکوئیدوز فعال با گرفتاری چند ارگان، هرگونه بیماری سیستمیک که احتمال عود در بیمار پیوند شده را داشته باشد و اختلال عملکرد (نارسایی) غیرقابل برگشت کلیه و کبد می باشد (۳۴).

موارد ممنوعیت نسبی پیوند شامل COPD پیشرفته، بیماریهای عروق محیطی و عروق مغزی، زخم پپتیک، دیابت وابسته به انسولین (همراه با رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی)، سابقه بدخیمی در گذشته، انفارکتوس اخیر ریوی، دیورتیکولیت اخیر، بیماری سیستمیک محدود کننده حیات، سوء تغذیه شدید، مصرف زیاد از حد الکل و مواد مخدر، سابقه بیماری روانی دراز مدت، نداشتن حمایت روانی و اجتماعی کافی می باشد (۳۴،۴).

ارزیابی بیمار کاندید پیوند قلب شامل شرح حال، معاینه فیزیکی، گرافی قفسه صدری، تستهای عملکرد تیروئید، قند خون ناشتا و پس از غذا، کلیرانس کراتینین، الکتروفورزلیپوپروتئین، تیتراهای

ویرال، سرولوژی قارچها، کشت ادرار، حلق و خلط، الکتروکاردیوگرام، هولترمانیتورینگ، اکوکاردیوگرافی، تستهای عملکرد ریه، مشاوره دندانپزشکی، تست Panel، تست ورزش، اندازه گیری مصرف حداکثر اکسیژن (VO<sub>2</sub>)، کاتتریسیم قلب راست و آنژیوگرافی عروق کرونر، سونوگرافی شکم، داپلر شریان کاروتید و شریانهای اندام تحتانی، اندوسکوپی معده و اثنی عشر، تستهای غربالگری جهت بدخیمی و در برخی مراکز HLA-Typing می باشد. ضمناً کاتتریسیم قلب راست حتماً بایستی قبل از انجام پیوند از نظر ایجاد هیپرتانسیون غیر برگشت رویی مجدداً تکرار شود (۳۴). در بیماران کاندید پیوند قلب در صورتی که EF کمتر از ۲۰٪، سدیم سرم کمتر از 135 meq/L، فشار وج (Wedge) ریه بیشتر از 25 mmHg، سطح نوراپی نفرین پلاسما بیش از 600 ng/ml، افزایش نسبت قلب به توراکس (نسبت C/T) و کاهش مصرف حداکثر اکسیژن (VO<sub>2</sub>) کمتر از 10ml/kg/min داشته باشند نشانه پیش آگهی بد می باشد و میزان زنده ماندن در عرض یکسال کمتر از ۵۰٪ می باشد و بایستی زودتر تحت عمل پیوند قرار گیرند (۱۵،۹). افزایش روزافزون تعداد بیماران نیازمند به پیوند قلب و طولانی شدن لیست انتظار سبب شده است که نیاز به دستگاههای مکانیکی کمکی قلب شامل: Total Artificial Heart (TAH) و Ventricular Assist Device (VAD) به عنوان Bridge to Transplantation افزایش یابد (۱۶). از نظر شرایط دهنده قلب، فرد اهدا کننده بایستی سن کمتر از ۵۵ سال داشته باشد و در بررسی سابقه بیمار ایست قلبی طولانی مدت، کاهش شدید و طولانی فشار خون، بیماری قلبی، تزریق دارو داخل قلب، ترومای قفسه سینه یا صدمه قلبی، سپتی سمی، بدخیمی خارج مغزی، سرولوژی مثبت HIV و هپاتیت B و C، ثبات همودینامیک وابسته به دوز بالای اینوتروپ (دوپامین بیشتر از ۲۰ μg/kg/mint) وجود نداشته باشد (۳۴،۱۹،۱۷).

ارزیابی دهنده قلب شامل شرح حال و معاینه فیزیکی دقیق، الکتروکاردیوگرافی، گرافی قفسه صدری، اندازه گیری گازهای خون شریانی، تستهای آزمایشگاهی (HCV, HBV, HIV, ABO)، مشاوره قلب (اکوکاردیوگرافی و در موارد خاص آنژیوگرافی عروق کرونر) می باشد (۳۴). در مورد اهدا کننده قلب، فرد

استئوپروز، نکرروز مفاصل بزرگ، چاقی و سنگ صفراوی می‌باشد<sup>(۳۲،۳۷)</sup>. نتایج پیوند قلب شامل: ۱۰-۵٪ مرگ و میر در ۳۰ روز اول پس از عمل می‌باشد و همچنین زنده ماندن یک‌ساله حدود ۸۰٪ می‌باشد و پس از آن سالانه ۴٪ مرگ و میر دارد. در ماه اول نارسایی اولیه قلبی شایعترین علل مرگ و میر و در ۶ ماه اول رد پیوند و عفونت شایعترین علل مرگ و میر می‌باشد و پس از ۶ ماه تشدید بیماری عروق کرونر عامل اصلی مرگ و میر می‌باشد<sup>(۳۳،۴)</sup>. در سالهای اخیر با وجود بهبود نتایج پیوند قلب، محققان در تلاشند تا روز به روز میزان زنده ماندن بیماران را بهبود بخشند و عوارض مربوط به پیوند را کاهش دهند. ولی در حال حاضر مشکلات مالی به عنوان مشکل اصلی در جلوگیری از پیشرفت دانش پیوند قلب و سایر اعضا می‌باشد<sup>(۳۴)</sup>. بیش از ۶۰٪ بیماران تا ۵ سال زنده می‌مانند و بیش از ۹۰٪ از کسانی که برای طولانی مدت زنده هستند یک بازتوانی و بازگشت به زندگی فعال و طبیعی را دارند<sup>(۳۴)</sup>.

**نتیجه گیری:** با توجه به اینکه پیوند قلب به عنوان درمان انتخابی نارسایی پیشرفته و مقاوم به درمان قلب است و امکانات انجام آن در کشور موجود می‌باشد می‌توان با آگاه نمودن مردم در جهت اهدای عضو در راه اندازی مراکز متعدد پیوند به این مهم دست یافت و پیوند قلب را جزء روشهای درمانی روتین برای بیماران دچار نارسایی قلب در نظر گرفت.

**سپاسگزاری:** از کلیه پزشکان و پرسنلی که در انجام عمل پیوند قلب مشارکت داشته و بالغ بر ۱۰۰ نفر می‌باشند، کمال سپاسگزاری و امتنان را داریم.

بایستی دقیقاً همانند سایر بیماران در بخش مراقبتهای ویژه تحت درمان قرار گیرد و توجه خاصی به مانیتورینگ همودینامیک، تهویه مکانیکی، وضعیت حجم داخل عروقی و الکتروولت‌ها و پیشگیری از هیپوترمی شود<sup>(۲۰)</sup>. گیرنده و دهنده عضو بایستی از نظر گروه خونی ABO سازگار باشند و اندازه جثه آنها نیز متناسب باشد (به طوری که وزن دهنده در حدود ۳۰٪ وزن گیرنده باشد). تست پانل نیز کمتر از ۱۵-۱۰٪ باشد. در صورتی که از نظر HLA-DR نیز به هم نزدیک باشند در دراز مدت نتایج بهتری حاصل خواهد شد<sup>(۲۳،۲۱)</sup>.

پیوند قلب به صورت ارتوتوپیک (خارج کردن قلب گیرنده و جایگزینی قلب دهنده به جای آن) و یا هترتوپیک (باقی گذاشتن قلب گیرنده و آناستوموز قلب دهنده در مجاور آن) انجام می‌شود. پس از انجام پیوند بیمار بایستی تحت مراقبت دقیق در ICU قرار گیرد و داروهای لازم برای پیشگیری از رد بیمار پیوند و عفونت که از زمان قبل از پیوند شروع شده است ادامه یابد. اکثر بیماران ۱۴-۷ روز پس از پیوند از بیمارستان مرخص می‌شوند<sup>(۲۴)</sup>. بیوپسی اندومیوکارد قلب راست به عنوان تست استاندارد طلائی برای تشخیص رد پیوند حاد (Acute Rejection) می‌باشد و بایستی طبق پروتکل پیشنهادی در مرحله بعد از عمل در زمانهای ذکر شده انجام شود<sup>(۲۵،۲۶)</sup> که در مورد بیمار ما به علت مشکلات اقتصادی، بیوپسی انجام نگرفت ولی خوشبختانه تا کنون هیچ علائمی برای رد پیوند مشاهده نشده است. عوارض پیوند شامل رد پیوند (Chronic Acute Hyperacute)، عوارض عفونی و بیماری عروق کرونر قلب پیوند شده می‌باشد. سایر عوارض شامل: اختلال عمل کلیه، هیپرتانسیون، بدخیمی‌ها، هیپرلیپیدمی،

## References

1- Carrel A , Guthrie CC . *The transplantation of veins and organs*. Am Med 1905, 10:1101.

2- Carrel A: *The sugery of blood vessels*. Johns Hopkins Hosp Bull 1907, 18:18.

- 3- Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SA, et al: *Cyclosporin.A in cardiac allografting : a preliminary experience*. Transplant Proc 1983, 15: 1247.
- 4- Steinman TI , Becker BN, Frost AE, et al: *Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation*. Transplantation 2001, 20:805.
- 5- Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al : *Clinical, hemodynamic and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure*. Ann Intern Med 1998, 129:286.
- 6- Erickson KW, Costanzo-Nordin MR, O, Sullivan EJ , et al: *Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart Transplantation*. J Heart transplant 1990 , 9:526.
- 7- Kormos RL , Thompson M , Hardesty RL, et al: *Utility of preoperative right heart catheterization data as a predictor of survival after heart transplantation*. J Heart Transplant 1986,5: 391.
- 8- Kirklin JK , Naftel DC , Kirklin JW , et al: *Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation*. J Heart Transplant 1988 , 7:331.
- 9- Stevenson LW ,Tillisch JH , Hamilton M, et al: *Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction < 20 percent secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1990, 66:1348.
- 10- Lee WH, Packer M: *Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting enzyme inhibition in patients with sever heart failure*. Circulation 1986, 73:257.
- 11- Mancini DM, Eisen H, Kussmasul W, et al: *Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure*. Circulation 1991, 83:778.
- 12- Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, ea al: *factors influencing the one year mortalityof dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1984, 54:147.
- 13- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al: *Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure*. N Engl J Med 1984, 311:819.
- 14- Keogh AM, Baron DW, Hickie JB: *Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation* . AM J Cardiol 1990, 65:903.
- 15- Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al: *Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinats of prognosis in heart failure*. Circulation 1993, 87 suppl : V1-5.
- 16- Slaughter MS, Ward HB: *Heart failure in the elderly*. Clin Geriatr Med 2000, 16:3.
- 17- Mohandas A . Chou SN: *Brain death: a clinical and pathological study* . J Neurosurg 1971 , 35:211.
- 18- Guerraty A, wechsler AS: *Defining the limits of suitability of cardiac allografts*. Ann Thorac Surg 1990, 50:1.
- 19- Hauptman PJ, O,Connor KJ, Wolf RE, et al: *Angiography in cardiac donors*. J AM Coll Cardiol 2001 , 37 : 1252.
- 20- Baumgartner WA, Reitz BA, Oyer PE, et al: *Cardiac homotransplantation*. Curr Probl Surge 1979 , 16 : 17.
- 21- Braun WE: *Laboratory and clinical management of the highly sensitized organ transplant recipient*. Hum Immunol 1989, 26 : 245.

- 22- Loh E, Bergin JD, Couper GS, et al: *Role of panel-reactive antibody crossreactivity in predicting survival after ortdotopic heart transplantation*. J Heart Lung Transplant 1994, 13:194.
- 23- Jarcho J, Naftel DC, Shroyer JK, et al: *Influence of HLA mismatch on rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study*. J Heart Lung Transplant 1994, 13:583.
- 24- Holt C, Fandrich R, Leonard L, et al: *Nursing strategy to allow early discharge after cardiac transplantation: is it safe?* J heart Transplant 1990, 9:84.
- 25- Billingham ME: *Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy*. Heart Transplant 1980, 1:25.
- 26- Gokel JM, Rechard B, Strauck E: *Human cardiac transplantation-evaluation of morphological changes in serial endomyocardial biopsies*. Path Res Pract 1985, 178:354.
- 27- Hagan ME, Holland CS, Herrick CM, et al: *Amelioration of weight gain after heart transplantation corticosteroid-free maintenance immunosuppression*. J Heart Transplant 1990, 9:382.
- 28- Spes CH, Angerman CE, Beyer RW, et al: *Increased evidence for cholelithiasis in heart transplant recipients receiving cyclosporine therapy*. J Heart Transplant 1990, 9:404.
- 29- Augustine SM, Yeo CJ, Buchman TG, et al: *Gastrointestinal complications in heart and in heart-lung transplant patients*. J Heart Lung Transplant 1991, 10:547.
- 30- Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, et al: *Aseptic necrosis of bone after renal transplantation: experiernce in 194 transplant recipients and review of the literture*. Medicine (Baltimore) 1978, 57:25.
- 31- Lee AH, Mull RL, Keenan GF, et al: *Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients*. Am J Med 1994, 96:35.
- 32- Keogh A, Simons L, Spratt P, et al: *Hyperlipidemia after heart transplantation*. J Heart Transplant 1988, 7:171.
- 33- Sarris GE, Moore KA, Schroeder JS, et al: *Cardiac transplantation: the stanford experience in the cyclosporine era*. J Thorac Cardiovascular Surg 1994, 108:240.
- 34- Lawrence H. Cohn, L. Henry Edmunds. *Cardiac Surgery in the Adult ,USA*, Mc Grawhill Company, 2the edit Chap 60 , 2003. Vol 2 : 1427-1459.
- 35- Fanci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison,s principles of internal medicine*, 14 th ed. Mc. Graw Hill. NewYork, 1998. Vol. 2: 1279-9.
- ۳۶= لاریجانی، باقر. *نگرشی جامع به پیوند اعضا*، بنیاد امور بیماریهای خاص، ۱۳۷۸: ۶۶-۶۵.