

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ GHEP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI ĐIỀU TRỊ BỆNH BETA THALASSEMI THỂ NẶNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TW TỪ 2015 ĐẾN 2020

Đặng Thị Vân Hồng, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh,
Nguyễn Thị Thu Hà, Vũ Hải Toàn, Trần Ngọc Quý,
Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí(*)

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thalassemia là bệnh di truyền do giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi globin. Bệnh có thể chữa khỏi bằng phương pháp ghép tế bào gốc đồng loài. Ở viện Huyết học – Truyền máu trung ương đã và đang phát triển ghép tế bào gốc điều trị bệnh Thalassemia để điều trị cho bệnh nhân Thalassemia thể nặng. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả bước đầu ghép tế bào gốc đồng loài điều trị bệnh Beta thalassemia thể nặng. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu can thiệp loạt ca bệnh. **Kết quả nghiên cứu:** 12 bệnh nhân Beta thalassemia thể nặng được ghép tế bào gốc đồng loài, nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng, máu dây rốn cùng huyết thống và máu ngoại vi hòa hợp hoàn toàn, máu ngoại vi hòa hợp một nửa (ghép Haplotype). Liều tế bào CD34 của ghép máu dây rốn cùng huyết thống là $2,325 \times 10^5$ tế bào/kg cân nặng, của nhóm ghép dây rốn cộng đồng là $7,3 \times 10^5$ tế bào/kg cân nặng. Liều tế bào CD34 từ máu ngoại vi trung bình $10,9 \times 10^5$ tế bào/kg cân nặng. Có 7/12 bệnh nhân mọc mảnh ghép tốt với chimerism có thể hỗn hợp hoặc hoàn toàn và sau ghép không phụ thuộc truyền máu. Thời gian sống không bệnh dài nhất đến thời điểm hiện tại

là 49 tháng. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc đem lại cơ hội điều trị khỏi bệnh Beta thalassemia. Tuy nhiên có một số biến chứng chính gây thất bại ghép như: thất bại mọc mảnh ghép, nhiễm trùng...

Từ khóa: Ghép tế bào gốc đồng loài điều trị bệnh Thalassemia, điều trị beta thalassemia thể nặng.

SUMMARY

INITIAL ASSESSMENT OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR TREATMENT OF MAJOR BETA THALASSEMI AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2015 TO 2020

Thalassemia is the most common hereditary red blood cell disorder which causes anemias due to defective genes that code for globin proteins synthesis. The patient with thalassemia can be cured by method of allogeneic stem cell transplantation. At the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, we have been developing this method to treat thalassemia patient. **Objectives:** To evaluate primary outcomes of allogeneic stem cell transplantation for beta thalassemia major patient. **Method:** Interventional study based on case series. **Results:** 12 patients with beta thalassemia major were transplanted allogeneic stem cells, the sources of stem cell were from unrelated or

(*)Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Vân Hồng
Email: hongdtv.nihbt@gmail.com
Ngày nhận bài: 08/4/2021
Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021
Ngày duyệt bài: 17/4/2021

related cord blood or peripheral stem cell from matched HLA and haploidentical donor

The averaged CD34-cell dose of related and unrelated cord blood units were $2,325 \times 10^5$ cells / kg and 7.3×10^5 cells / kg, respectively. The dose of peripheral blood stem cell averaged 10.9×10^5 cells / kg. There were 7/12 patients in our study had engraftment with mixed or full chimerism so that they did not need blood transfusion after transplantation. Until now, the longest follow up of the patient without illness is up to 49 months.

Conclusion: Allogeneic stem cell transplant can give a chance to cure for beta thalassemia major patient. However, there were some major complications post transplant such as: graft failure, severe infection and GVHD.

Keywords: Allogeneic Stem cell transplant for Beta thalassemia, treatment major beta thalassemia

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một bệnh rối loạn di truyền bẩm sinh phổ biến nhất trên thế giới do không tổng hợp hay thiếu hụt các chuỗi globin. Truyền máu và thải sắt hiện tại đang là phương pháp điều trị phổ biến nhất đối với các trường hợp bị bệnh. Tuy nhiên, đây chỉ là biện pháp điều trị triệu chứng và không giúp bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn, chi phí cao, chất lượng cuộc sống thấp. Ghép tế bào gốc (TBG) đồng loài hiện nay là phương pháp duy nhất được xác định chữa khỏi bệnh có hiệu quả cho bệnh nhân β thalassemia [1]. Việc áp dụng ghép tế bào gốc ngày càng tăng và kết quả cũng được cải thiện đáng kể so với ba thập kỷ qua thể hiện hơn 90% bệnh nhân được sống nhờ ghép tế bào gốc và 80% sống không bệnh khoảng [2]. Như vậy, với điều kiện tại Việt Nam, ghép tế bào gốc đồng loài vẫn là phương pháp thích hợp nhất cho Thalassemia thể nặng. Việc nghiên cứu kết

quả ghép tế bào gốc đồng loài cho nhóm bệnh nhân này có ý nghĩa rất quan trọng. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài: “*Bước đầu đánh giá kết quả của ghép tế bào gốc đồng loài cho bệnh nhân Beta thalassemia thể nặng tại viện Huyết học-Truyền máu trung ương từ năm 2015 đến 2020*” với mục tiêu: Đánh giá kết quả bước đầu ghép tế bào gốc đồng loài điều trị bệnh Beta thalassemia thể nặng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: 12 bệnh nhân được chẩn đoán Beta thalassemia thể nặng (Beta Thalassemia major) (bao gồm cả Beta thalassemia/HbE) được điều trị bằng ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn, máu ngoại vi tại khoa Ghép Tế bào gốc, viện Huyết học – Truyền máu trung ương từ 2015 đến 2020.

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

✓ Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu can thiệp loại ca bệnh.

✓ Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

✓ Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: bệnh nhân bị bệnh Beta thalassemia thể nặng bao gồm cả Beta thalassemia/HbE. Bệnh nhân có đủ điều kiện sức khỏe để tiến hành ghép, không ở trong tình trạng bệnh lý cấp tính (suy tim, suy thận, suy gan, nhiễm trùng nặng...),

✓ Tiêu chuẩn lựa chọn đơn vị máu dây rốn; máu ngoại vi: nguồn tế bào gốc từ ngân hàng máu dây rốn cộng đồng, hòa hợp tối thiểu 4/6 locus HLA-A, -B và -DR (độ phân giải cao) với bệnh nhân, liều tế bào: tối thiểu 2×10^7 tế bào có nhân (TBCN)/kg và $0,8 \times 10^5$ tế bào CD34+ (TBCD34)/kg, không có nguy cơ bị ảnh hưởng bởi kháng thể anti-HLA trong huyết thanh bệnh nhân.

✓ Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 12 năm 2020.

✓ Tiêu chuẩn về mọc mảnh ghép:

- Đánh giá về sinh học phân tử bằng kỹ thuật PCR định lượng, đánh giá 1 lần/tháng trong năm đầu tiên với mức độ mọc mảnh ghép được chia như sau: < 5% tế bào của người cho là thất bại ghép hay thải ghép; 5%-95% là mảnh ghép hỗn hợp; >95% là mọc mảnh ghép hoàn toàn.

✓ Các thông số nghiên cứu: đặc điểm bệnh nhân (tuổi, giới, thể bệnh); đặc điểm của đơn vị máu dây rốn (mức độ hòa hợp HLA, liều tế bào, hòa hợp nhóm máu, giới tính); kết quả mọc mảnh ghép; biến chứng sau ghép;

✓ Thu thập và xử lý số liệu:

Tính các tỷ lệ %, trên phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu và nguồn tế bào gốc.

Bảng 3.1 Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Giá trị
Số bệnh nhân nghiên cứu		12
Tuổi (trung bình) (khoảng) năm		5 (3-7)
Giới tính (nam:nữ) (số bệnh nhân)		9:3
Thể bệnh:	Beta thalassemia major	6
	Beta thalassemia/HbE	6
Nhóm nguy cơ		
Nhóm nguy cơ trung bình (Class 2 theo Lucarelli)		12/12
Mức độ hòa hợp HLA:	Hòa hợp 6/6	8
	Hòa hợp 5/6	3
	Hòa hợp 5/10	1
Liều CD34		
CD34 MDR cùng huyết thống: trung bình (khoảng) (Đơn vị liều: $\times 10^5$ TB/kg cân nặng)		2,3 (1,8 – 2,8)
CD34 MDR không cùng huyết thống: trung bình, (Đơn vị liều : $\times 10^5$ TB/kg cân nặng)		7,2 (5,2 – 9,2)
CD34 máu ngoại vi, trung bình (khoảng), Đơn vị liều: ($\times 10^5$ TB/kg cân nặng)		10,8 (9,2 -14)
Nguồn tế bào gốc		
Máu dây rốn cùng huyết thống (Bn số 1, 3, 7, 9)		4
Máu dây rốn không cùng huyết thống (BN số 2, 4, 5)		3
Máu ngoại vi cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA (BN số 6, 8, 10, 12)		4
Máu ngoại vi HLA phù hợp tối thiểu 50% (BN số 11)		1

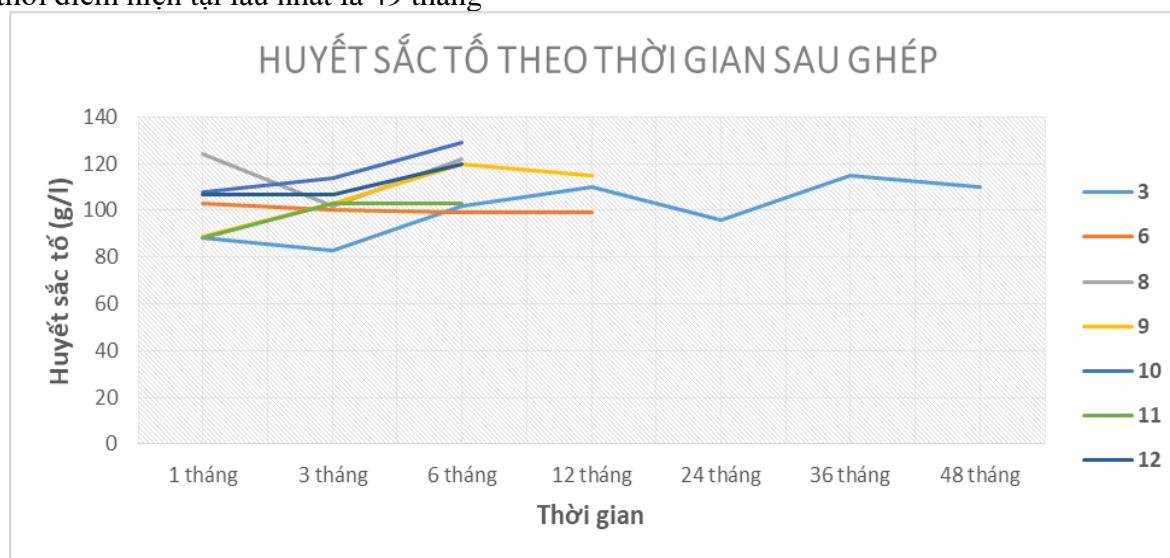
Nhận xét: Trong 12 bệnh nhân được ghép tế bào gốc đồng loài: có 6 ca là Beta Thalassemia thể nặng 6 ca Beta thalassemia/HbE, tất cả đều thuộc nhóm nguy cơ trung bình (Class 2). Và có 11 bệnh nhân ghép đồng loài HLA phù hợp hoàn toàn, có 1 trường hợp ghép nửa thuận hợp (Haplotype). 4 BN nguồn TBG từ máu dây rốn cùng huyết thống, 3 BN từ máu dây rốn không cùng huyết thống, 5 BN nguồn tế bào gốc từ máu ngoại vi.

3.2 Đặc điểm về mảnh ghép

Bảng 3.2: Đặc điểm mọc mảnh ghép và biến chứng sau ghép

Tỷ lệ bệnh	Chỉ số
Tỷ lệ Bn mọc mảnh ghép(số Bn mọc/tổng Bn)	7/12
Chimerims (xét nghiệm mọc mảnh ghép)	
Hỗn hợp (Bn số 3, 6)	2/7
Hoàn toàn (BN số 8, 9, 10, 11, 12)	5/7
Biến chứng trong và sau ghép	
Không mọc mảnh ghép	5/12
Nhiễm khuẩn	6/12
CMV tái hoạt động	1/12
Ghép chống chủ mạn (cGvHD) ở gan và da	1/12
Tử vong(do nhiễm E.coli)	1/12
Thời gian sống lâu nhất (tháng)	49

Nhận xét: trong 12 ca ghép có 7 ca mọc, trong đó có 2 ca hiện tượng hỗn hợp mảnh ghép, 5 ca mọc có mảnh ghép hoàn toàn. Biến chứng chủ yếu là nhiễm khuẩn. Thời gian sống đến thời điểm hiện tại lâu nhất là 49 tháng



Biểu đồ 3.1: Đặc điểm huyết sắc tố theo thời gian của nhóm Bn mọc mảnh ghép

Nhận xét: các bệnh nhân mọc mảnh ghép huyết sắc tố ổn định ở mức cao và không phụ thuộc truyền máu.

IV. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc đồng loài được áp dụng từ năm 1980 cho đến nay đã mang lại hiệu quả cao trong điều trị bệnh lý di truyền Thalassemia [2]. Nghiên cứu này 12 bệnh nhân được ghép tế bào gốc đều dưới 10 tuổi, nhóm nguy cơ là class II nên tỷ lệ thành công sẽ cao. Theo tác giả Guido Lucarelli năm 2012 chỉ định ghép cho các bệnh nhân Thalassemia càng nhỏ tuổi và nhóm nguy cơ càng thấp thì tỷ lệ thành công càng cao [1].

Trong bệnh Thalassemia nguồn tế bào gốc rất đa dạng có thể từ máu ngoại vi cùng huyết thống, máu dây rốn cùng huyết thống, máu dây rốn cộng đồng và gần đây thì nguồn tế bào gốc mở rộng hơn đó là từ những người có HLA hợp 50% trở lên là có thể ghép được. Chính vì vậy cơ hội tìm nguồn tế bào gốc (như từ bố mẹ hoặc anh/chị em) điều trị bệnh càng được mở rộng, cơ hội điều trị khỏi bệnh cho các bệnh nhân đủ điều kiện ghép sẽ càng ngày càng nhiều hơn [1], [3]. Máu dây rốn cộng đồng là nguồn tế bào gốc thay thế phù hợp cho những trường hợp không có người cho cùng huyết thống và ưu điểm của nguồn này vì nó có khả năng khá cao nhờ yêu cầu hòa hợp HLA chỉ từ 4/6 locus; không đòi hỏi chặt chẽ như ghép từ người hiến nguồn TBG là máu ngoại vi (cần tối thiểu 5/6 locus)[4].

Theo bảng 3.1 các bệnh nhân nghiên cứu có 6/12 ca ghép nguồn tế bào gốc là máu dây rốn, trong đó có 3 ca từ máu dây rốn cộng đồng, 3 ca cùng huyết thống. Ở nhóm nguồn tế bào gốc là máu dây rốn cùng huyết thống mọc 2 ca, không mọc mảnh ghép 2 ca. Vấn đề không mọc mảnh ghép có thể do tế bào gốc từ máu dây rốn non trẻ và hạn chế về

mật thể tích và liều tế bào gốc nên ảnh hưởng đến việc mọc mảnh ghép và cũng có thể giai đoạn đầu phác đồ điều kiện hoá chúng tôi áp dụng chưa đủ mạnh, và đây là bệnh nhân có nguy cơ thải ghép cao [5], [6]. Và thời gian ghép của nhóm đối tượng này từ năm 2015 đến 2018 có thể do điều kiện về cơ sở vật chất lúc đó chưa đủ hoặc có thể do kinh nghiệm còn chưa nhiều nên tỷ lệ thành công thấp. Gần đây, Viện đã trang bị cơ sở vật chất tương đối đầy đủ, kinh nghiệm có nhiều hơn và được sự hợp tác của các chuyên gia hàng đầu từ Nhật, Mỹ nên hiệu quả điều trị tốt hơn. Đối với 5 trường hợp ghép nguồn TBG từ máu ngoại vi: 4 trường hợp HLA hợp hoàn toàn đều mọc và thời gian hết phụ thuộc truyền máu sau ghép từ 10 đến 18 ngày. 1 trường hợp ghép Halotype HLA hợp 5/10 cũng mọc mảnh ghép tốt. Do nguồn tế bào gốc từ máu ngoại vi có ưu thế là liều cao hơn, tế bào trưởng thành nên việc mọc mảnh ghép sẽ nhanh hơn và khả năng bị thải ghép sẽ thấp hơn sẽ giúp cho bệnh nhân tránh được tình trạng nhiễm trùng nhiều hơn do thời gian mọc khá nhanh [1].

Theo biểu đồ 3.1 ta thấy có 7/12 ca ghép thành công thì sau khi ghép lượng huyết sắc tố của các bệnh nhân đều cải thiện đáng kể dao động từ 85 g/l đến 110 g/l và không phụ thuộc vào truyền máu. Đây là một trong những chỉ số quan trọng để đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị này. Và cho đến thời điểm hết năm 2020 các bệnh nhân đều ổn định và không phải truyền máu. Theo tác giả (Andreani et al. 2011a) thì hỗn hợp mảnh ghép có thể ảnh hưởng đến lượng huyết sắc tố của bệnh nhân [1]. Trong 7 bệnh nhân ghép thành công thì có 2 /7 trường hợp

có hiện tượng hỗn hợp mảnh ghép, 5/7 trường hợp mảnh ghép mọc ổn định hoàn toàn, nhưng cả 7/7 trường hợp này đều duy trì mức huyết sắc tố ổn định không phải truyền máu. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới là trong bệnh lý Thalassemia có thể có tồn tại hỗn hợp mảnh ghép nhưng không ảnh hưởng gì tới hiệu quả ghép. Theo (Lucarelli et al. 2002) tỷ lệ hỗn hợp mảnh ghép được đánh giá ở 335 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loại từ người cho cùng huyết thống phù hợp HLA sau ghép 2 tháng là 32,2%. Cũng theo tác giả (Andreani et al. 1996, 2000) trong 227 bệnh nhân mọc mảnh có nguồn tế bào gốc là máu ngoại vi phù hợp HLA hoàn toàn thì có: 108 ca là hỗn hợp mảnh và trong 108 ca đó có 35 ca (chiếm 32,4%) ca thải ghép do vậy hiện tượng hỗn hợp mảnh ghép là một trong những nguy cơ gây thải ghép ở bệnh nhân Thalassemia [7].

Theo tác giả (Lucarelli và cộng sự năm 2012) theo dõi dọc 107 bệnh nhân ghép tế bào gốc từ năm 1988 đến 1996 (8 năm) thì thời gian sống không bệnh sau khi ghép tế bào gốc đồng loại thành công dựa trên phân loại nhóm nguy cơ thời gian sống không bệnh lần lượt là 90%, 84% và 78% cho bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ class I, II và III [1], [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 7 bệnh nhân ghép thành công đến thời điểm hiện tại có thời gian sống không bệnh lâu nhất là 49 tháng và bệnh nhân ghép gần đây nhất là 3 tháng.

Một số biến chứng hay gặp trong ghép Thalassemia như sau: Theo bảng 3.2 thì: trong 12 bệnh nhân nghiên cứu: có 5 bệnh nhân không mọc mảnh ghép. Có 6 bệnh nhân

nhiễm khuẩn huyết, trong đó có 1 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng (nhiễm E.coli) và tử vong, 5 ca còn lại đều đáp ứng với kháng sinh. Nguyên nhân nhiễm khuẩn ở đây có thể do bệnh nhân Thalassemia có tủy tăng sinh rất mạnh nên việc dùng phác đồ điều kiện hóa mạnh để diệt tủy, ở giai đoạn giảm sâu có thể bệnh nhân sẽ có nguy cơ nhiễm khuẩn nhiều hơn. Vấn đề nhiễm khuẩn là nguyên nhân tử vong hay gặp trong nhóm bệnh nhân ghép tế bào gốc. Tuy nhiên đối với bệnh nhân Thalassemia thì tỷ lệ nhiễm khuẩn ít hơn, nhẹ hơn so với các bệnh ác tính khác bởi vì bệnh nhân Thalassemia không phải trải qua những đợt điều trị hóa chất nhiều như trong các bệnh lý ác tính mà chỉ điều trị hóa chất trước ghép và trong quá trình ghép nên tỷ lệ nhiễm trùng cũng giảm hẳn so với nhóm bệnh lý ác tính. Tỷ lệ CMV tái hoạt động gặp 1/12 ca, ghép chống chủ mạn gặp 1/12 có biểu hiện ở da và gan[9]. Khi mảnh ghép mọc nó trở thành một yếu tố dị nguyên bắt đầu tăng sinh ở người nhận, một phản ứng miễn dịch ghép giữa người cho và người nhận đó gọi là bệnh ghép chống chủ (GVHD). GVHD có thể ảnh hưởng đến một hoặc nhiều cơ quan ở các mức độ khác nhau, trong đó thường xuyên bị ảnh hưởng nhất là da, đường tiêu hóa và gan. GVHD là một biến chứng nghiêm trọng của việc cấy ghép tủy xương và có thể gây tử vong; do đó, việc sử dụng dự phòng bằng thuốc ức chế miễn dịch là một phần quan trọng của quá trình xử lý trước và sau ghép tế bào gốc đồng loại[1].

Kết quả ghép tế bào gốc nói chung và ghép đồng loại điều trị bệnh Thalassemia nói riêng tại Việt Nam bước đầu thành công và đang phát triển mang lại cơ hội khỏi bệnh,

nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Kết quả bước đầu ghép tế bào gốc đồng loài cho 12 bệnh nhân Beta Thalassemia thể nặng tại viện Huyết học – Truyền máu trung ương như sau:

1. Có 7/12 Bn được khỏi bệnh không cần truyền máu.

2. Một số biến chứng chính: thất bại mọc mảnh ghép, nhiễm trùng là nguyên nhân chính gây thất bại ghép.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục thực hiện điều trị ghép TBG đồng loài cho bệnh nhân Thalassemia thể nặng.

Nguồn TBG và kiểu ghép nên được khuyến cáo: máu dây rốn hoặc máu ngoại vi cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA; hoặc ghép nửa hoà hợp từ người nhà cùng huyết thống

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Guido Lucarelli, Antonella Isgro và Pietro Sodani (2012)**, "Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia", Cold Spring Harbor Laboratory Press.
2. **Emanuele Angelucci và Federica Pilo (December 03, 2009)**, "Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Related Disorders", MEDITERRANEAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES.
3. **UsanaratAnurathapan, SuradejHongeng,**

SamartPakakasama và các cộng sự. (2020), "Hematopoietic StemCell Transplantationfor Severe Thalassemia Patientsfrom Haploidentical Donors Usinga Novel Conditioning Regimen", Biologyof Bloodand Marrow Transplantation.

4. **JR Pasweg, BH Baldomero và et al P Bader (2016)**, "Hematopoietic stem cell transplantaion in Eurpe 2014: more than 4000 transplan annually", Bone Marrow Transplantation, tr. p 1-7.
5. **Changcheng Zheng, Baolin Tang và et al Wen Yao (2013)**, "Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Matched Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Stage", Biol Blood Marrow Transplant., tr. p. 1708-12.
6. **William Tse và and Mary J. Laughlin (2005)**, "Umbilical Cord Blood Transplantation: A New Alternative Option", Hematology Am Soc Hematol Educ Program, tr. p 377 -83.
7. **Andreani M, Manna M, Lucarelli G và các cộng sự. (1996)**, "Persistence of mixed chimerism in patients transplanted for the treatment of thalassemi ", tr. Blood 87: 3494–3499.
8. **Dương Bá Trục, Bùi Văn Viên, Nguyễn Công Khanh và các cộng sự. (2013)**, "Nhận xét kết quả ghép Tế bào gốc tạo máu điều trị Thalassemia tại bệnh viện Nhi trung ương", Y học Việt Nam, Tập 405 (ISSN: 1859 - 1868).
9. **Engelhard D, Cordonnier C và Shaw PJ and et.all (2002)**, "Early and late invasive pneumococal infection follwing bone marrow stem cell transplsntaion".