

## بررسی نقش گانسیکلوویر در پیشگیری از بیماری لنفوپرولیفراتیو (PTLD) در کودکان متعاقب پیوند کبد در بیمارستان نمازی شیراز

کرمعلی کثیری<sup>۱</sup>، سید محسن دهقانی<sup>۲\*</sup>، آناهیتا صادقیان<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد  
<sup>۲</sup> گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز  
<sup>۳</sup> پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری های لنفوپرولیفراتیو عارضه شناخته شده پس از پیوند عضو است و استفاده پروفیلاکسی از گانسیکلوویر یکی از راه کارها در پیشگیری از این بیماری مطرح شده است. در این پژوهش اثر پروفیلاکسی گانسیکلوویر در پیشگیری از ایجاد بیماری های لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند کبد در کودکان بررسی شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه کوهورت تاریخی، گروه مورد کودکانی بودند که از دی ماه سال ۱۳۸۹ تا آخر ۱۳۹۰ تحت عمل پیوند کبد قرار گرفتند و پروفیلاکسی گانسیکلوویر دریافت نمودند. گروه شاهد نیز کودکانی بودند که از فروردین سال ۱۳۸۸ تا دی ماه ۱۳۸۹ تحت عمل پیوند کبد قرار گرفته ولی گانسیکلوویر دریافت نکرده بودند. پیگیری بیماران در زمینه ابتلا به بیماری لنفوپرولیفراتیو و عوارض آن انجام شد، اطلاعات زمینه ای از پرونده بیمار به دست آمد و اطلاعات با نرم افزار آماری SPSS<sub>13</sub> تحلیل شد.

**یافته ها:** در مجموع ۲۰۳ کودک با عمل پیوند کبد وارد مطالعه شدند. ۱۰۸ نفر با میانگین سنی  $8/6 \pm 1/7$  سال در گروه شاهد و ۹۵ نفر با میانگین سنی  $6/6 \pm 9$  سال در گروه مورد بررسی شدند. در گروه شاهد ۱۲ نفر (۱۱/۱٪) و در گروه مورد ۵ نفر (۵/۳٪) به بیماری لنفوپرولیفراتیو گرفتار شدند ( $p < 0/02$ ) و میزان مرگ و میر آنها در گروه شاهد ۵ نفر (۴/۶٪) و در گروه مورد صفر بود ( $p < 0/05$ ).  
**نتیجه گیری:** به نظر می رسد پروفیلاکسی گانسیکلوویر داروی موثری در کاهش میزان بروز PTLD و مرگ و میر ناشی از آن در کودکان پس از پیوند باشد.

**واژگان کلیدی:** پیوند کبد، کودکان، بیماری لنفوپرولیفراتیو، پروفیلاکسی گانسیکلوویر.

### مقدمه

پیوند کبد تنها راه درمان بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کبد است (۱). اولین پیوند کبد در انسان در سال ۱۹۶۳ توسط توماس استارزل در یک کودک سه ساله انجام شد که منجر به مرگ وی گردید (۲)، ولی امروزه یک درمان استاندارد و پذیرفته شده برای

بسیاری از بیماری های حاد یا مزمن کبدی که سبب اختلال عملکرد غیر قابل برگشت آن شده است، می باشد و در کودکان و بزرگسالان قابل انجام است (۳، ۴). در ایران نیز انجام پیوند کبد از سال ۱۹۹۳ در شیراز آغاز شده است (۲). در حال حاضر استفاده از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی در پیوند باعث افزایش بقای بیمار و عضو پیوندی شده است، اما مصرف طولانی مدت این داروها خطر ایجاد انواع مختلف بدخیمی ها را در این افراد زیاد می کند (۵). بیماری لنفوپرولیفراتیو (Post Transplantation lymphoproliferative Diseases) یا با اختصار PTLD، یکی از جدی ترین و

آدرس نویسنده مسئول: شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، گروه اطفال، سید محسن

دهقانی (e-mail: dehghanism@sums.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۷/۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۹/۲۰

عوارض پس از عمل بودند. بیماران توسط پزشکان فوق تخصص گوارش کودکان، بعد از انجام بررسی‌های لازم به مرکز پیوند کبد ارجاع شده بودند. قبل از عمل پیوند، بررسی‌ها از نظر بیماری‌های عفونی مانند هپاتیت A، B و C، ویروس نقص سیستم ایمنی (HIV)، ویروس ابشتاین بار (EBV) و سیتومگال ویروس (CMV) به عمل می‌آمد. تا قبل از دی ماه سال ۱۳۸۹ دریافت پروفیلاکسی گانسیکلوویر پس از عمل پیوند کبد روتین نبود، اما پس از این تاریخ مقرر شد که کلیه بیماران به طور روتین، بعد از انجام موفقیت آمیز عمل پیوند، داروی ضد ویروسی گانسیکلوویر را به صورت پروفیلاکسی دریافت نمایند. در این مطالعه که با هدف تعیین تأثیر پروفیلاکسی گانسیکلوویر در پیشگیری از ایجاد PTLD انجام شد، دو گروه بیمار انتخاب شد. گروه شاهد بیمارانی بودند که از فروردین سال ۱۳۸۸ تا دی ماه ۱۳۸۹ تحت عمل پیوند کبد قرار گرفته ولی گانسیکلوویر دریافت نکرده بودند. گروه مورد افرادی بودند که از دی ماه سال ۱۳۸۹ تا آخر ۱۳۹۰ تحت عمل پیوند کبد قرار گرفته و پروفیلاکسی گانسیکلوویر با دوز ۱۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه در دو دوز منقسم دریافت کرده بودند. در مدت بستری در بیمارستان، گانسیکلوویر تزریقی تجویز و بعد از ترخیص، شکل خوراکی دارو (valcyte) مصرف شد. بیماران در طی ماه اول به صورت هفتگی و سپس ماهانه از نظر ابتلا به ابشتاین بار ویروس EBV viral load پیگیری شدند. در صورتی که تا یک ماه بعد از پیوند از نظر ابتلا به ویروس منفی بودند دارو قطع می‌شد و در غیر این صورت تا زمان منفی شدن تست زیر نظر پزشک معالج دارو ادامه می‌یافت. دو گروه از نظر داروهای سرکوب کننده ایمنی همسان سازی شده بودند و در هر دو گروه داروهای سرکوب کننده ایمنی شامل FK، Cellcept، Sirolimus بود. پیگیری بیماران در زمینه میزان ابتلاء به بیماری PTLD و مرگ و میر حاصله از آن انجام شد، اطلاعات زمینه ای نیز از پرونده بیمار بدست آمد و داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS<sub>13</sub> و آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

در مجموع ۲۰۳ کودک با عمل پیوند کبد وارد مطالعه شدند. ۱۰۸ نفر در گروه شاهد و ۹۵ نفر در گروه مورد (گروه دریافت کننده گانسیکلوویر پروفیلاکسی) قرار داشتند. طیف سنی گروه شاهد ۱ تا ۱۸ سال با میانگین  $8/7 \pm 5/6$  سال و طیف سنی گروه مورد ۸ ماه تا ۱۸ سال با میانگین  $9 \pm 5/6$  سال بود.

کشنده‌ترین عوارض ناشی از تضعیف سیستم ایمنی در گیرندگان پیوند اعضا می‌باشد (۶). این بیماری‌ها شایع‌ترین تومور بعد از پیوند، در اطفال می‌باشند که در اکثر موارد در ۲ سال اول بعد از پیوند رخ می‌دهند (۷). بالاترین میزان آن در فاصله ۳ تا ۷ ماه پس از پیوند بیان شده و در کودکان ۵ برابر بزرگسالان گزارش شده است (۸). عوامل خطر ایجاد PTLD، ویروس ابشتاین بار (EBV) فعال شده بر اثر مصرف مزمن داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی و نیز سن پایین می‌باشد. همچنین میزان خطر آن به عضو پیوندی نیز بستگی دارد. در پیوند کلیه یک درصد، کبد ۲ تا ۴ درصد و در پیوند قلب و ریه همزمان به ۱۰ درصد می‌رسد (۹، ۱۰). میزان بروز آن در پیوند کبد کودکان ۲۰ درصد گزارش شده است (۱۱). نکته حائز اهمیت این است که PTLD یکی از کشنده‌ترین عوارض مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی در پیوند اعضا می‌باشد و تشخیص دیررس و تاخیر در درمان آن باعث مرگ بیماران می‌شود (۱۰). درمان اصلی شامل کاهش و یا قطع مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، آنتی ویرال تراپی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و جراحی می‌باشد (۱۲). آسیکلوویر و گانسیکلوویر از داروهایی هستند که بیشتر استفاده می‌شوند و استفاده از گانسیکلوویر بلافاصله بعد از پیوند در بیماران با ریسک بالا به همراه کاهش دوز داروهای ایمونوساپرسیو بلافاصله بعد از مشخص شدن عفونت با EBV توصیه شده است (۹). با توجه به مطالب بیان شده اتخاذ تدابیری در جهت افزایش بقای بیمارانی که تحت عمل پیوند بوده‌اند، یکی از دغدغه‌های پزشکان و کادر درمانی می‌باشد. در مرکز پیوند کبد بیمارستان نمازی که تنها مرکز پیوند کبد کودکان در ایران است از دی ماه سال ۱۳۸۹ تمام کودکانی که تحت عمل پیوند کبد بوده‌اند پروفیلاکسی گانسیکلوویر را دریافت نموده‌اند و در این مطالعه اثر پروفیلاکسی گانسیکلوویر در پیشگیری از ایجاد PTLD و مرگ و میر ناشی از آن مورد بررسی قرار گرفت.

### مواد و روشها

مطالعه حاضر از نوع کوهورت تاریخی بود که پس از کسب مجوز از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز در طی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۹۰ در بیمارستان نمازی شیراز انجام شد. مراجعین سراسر کشور جهت عمل پیوند کبد، جامعه آماری را تشکیل می‌دادند. معیارهای ورود شامل سن کمتر از ۱۸ سال، انجام عمل پیوند کبد و معیارهای خروج شامل عمل پیوند قبل از فروردین سال ۱۳۸۸ و بعد از اسفند سال ۱۳۹۰، مرگ در هفته اول پس عمل پیوند به دلیل

**بحث**

این تحقیق به نوع خود اولین مطالعه در ایران می باشد. پیوند کبد در بیمارانی که به مراحل انتهایی بیماری کبدی رسیده‌اند باعث نجات جان آنها می‌شود که در این میان مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی باعث افزایش بقای بیمار و عضو پیوندی می‌گردد، ولی مصرف طولانی مدت این داروها ممکن است باعث ضعف بیش از حد سیستم ایمنی و در نتیجه احتمال بروز بدخیمی‌ها از جمله PTLD را افزایش می‌دهد. لذا در این مطالعه اثربخشی داروی پروفیلاکسی گانسیکلوویر در پیشگیری از بیماری PTLD و مرگ و میر ناشی از آن در کودکان به دنبال پیوند کبد بررسی شد.

در این مطالعه شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای منجر به پیوند، آترزی مجاری صفراوی، تیروزینمی و بیماری کریگلر نجار بود. در همین رابطه در آمریکا نیز شایع‌ترین علت پیوند کبد، آترزی مجاری صفراوی ذکر شده است و علل متابولیک مانند تیروزینمی، ویلسون و کمبود آلفا ۱ آنتی تریپسین در درجه دوم قرار دارند (۶). همچنین در مطالعه دکتر دهقانی و همکاران نیز که روی بیماران منتظر در لیست پیوند از سال ۱۹۹۹ تا سال ۲۰۰۶ در بیمارستان نمازی شیراز صورت گرفته‌است، آترزی مجاری صفراوی شایع‌ترین علت بود (۱۳). در این مطالعه در دو گروه در مجموع ۱۷ نفر مبتلا به بیماری های لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (PTLD) شدند که ۱۵ نفر (۸۸٪) آنها در یک سال اول پس از پیوند بوده است و این مورد با آمارهای جهانی همخوانی دارد (۱۳، ۱۴).

در این مطالعه درصد ابتلا به بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (PTLD)، در گروه استفاده کننده از گانسیکلوویر تقریباً نصف شده بود و همچنین تا یک سال نیم پس از آغاز مطالعه در این گروه مرگ و میر وجود نداشت که از نظر بالینی بسیار قابل توجه است.

در رابطه با اثربخشی گانسیکلوویر در مطالعه‌ای که بر کودکان دریافت کننده پیوند کلیه صورت گرفته بود، افرادی که از فرد با ویروس ابشتاین بار مثبت عضو گرفته بودند به دو گروه ۸ نفری و ۲۰ نفری تقسیم شدند، برای گروه ۲۰ نفره از داروی گانسیکلوویر استفاده شد و بعد از یک سال پیگیری، نتایج نشان داد که در گروه دریافت کننده دارو، ۹ نفر (۴۵٪) به عفونت اولیه طی یک سال بعد از پیوند کلیه گرفتار شدند و در گروهی که دارو دریافت نکردند تمام افراد (۱۰۰٪) گرفتار شدند و اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی دار بود (۱۵). همچنین در مطالعه دیگری، ۳۷۷ بیمار که پیوند کلیه، کبد یا

همچنین دو گروه از نظر جنسیت تفاوت معنی داری با هم نداشتند (NS). شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای منجر به پیوند در گروه کنترل، آترزی مجاری صفراوی (۱۷ نفر، ۱۵/۶٪) و تیروزینمی (۱۷ نفر، ۱۵/۶٪) و در گروه دریافت کننده دارو، بیماری کریگلر نجار (۱۴ نفر، ۱۴/۷٪) و سپس آترزی مجاری صفراوی (۱۲ نفر، ۱۲/۶٪) بود (جدول ۱). میزان ابتلا به PTLD در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۲).

جدول ۱- توزیع جنسی گروه‌های شاهد و مورد (دریافت کننده دارو)

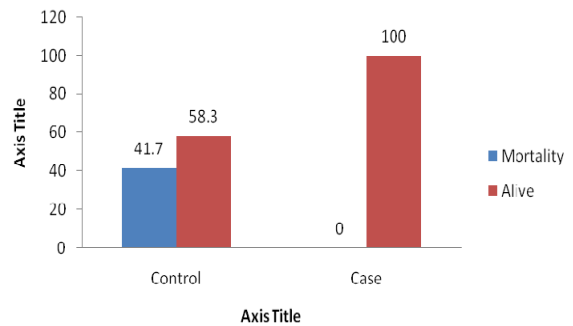
P-value	جمع	گروه مورد	گروه شاهد	
۰/۶۹				دختر
	۸۲(۴۰/۴)	۳۷(۱۸/۲)	۴۵(۲۲/۲)*	پسر
	۱۲۱(۵۹/۶)	۵۸(۲۸/۶)	۶۳(۳۱)	جمع
	۲۰۳(۱۰۰)	۹۵(۴۶/۸)	۱۰۸(۵۳/۲)	

\* تعداد (درصد)

جدول ۲: توزیع فراوانی ابتلا به PTLD در گروه‌های شاهد و مورد (دریافت کننده دارو)

P-value	گروه مورد	گروه شاهد	
۰/۱۳			ابتلا به PTLD
	۵(۵/۳)	۱۲(۱۱/۱)*	بلی
	۹۰(۹۴/۷)	۹۶(۸۸/۹)	خیر
	۹۵(۱۰۰)	۱۰۸(۱۰۰)	جمع

\* تعداد (درصد)



نمودار ۱- میزان مرگ و میر به دنبال PTLD در دو گروه شاهد و مورد (p=۰/۰۳)

در گروه دریافت کننده دارو میانگین سنی افراد مبتلا PTLD ۲/۷±۳/۲ سال و در گروه شاهد میانگین سنی افراد مبتلا PTLD ۲/۱±۳/۸ سال بود (p=۰/۵۱). میزان مرگ و میر در گروه شاهد ۵ نفر (۴/۶٪) و در گروه مورد صفر بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (p<۰/۰۵) (نمودار ۱).

از محدودیت‌های مطالعه حاضر این بود که طول مدت مطالعه در دو گروه متفاوت بود، زیرا گروه شاهد افرادی بودند که قبل از روتین شدن تجویز پروفیلاکسی داروی گانسیکلوویر عمل پیوند را انجام داده بودند و به دلیل عدم دریافت پروفیلاکسی گانسیکلوویر در گروه شاهد قرار گرفتند. ولی با این حال، نکته مورد توجه این است که مدت پیگیری گروه شاهد ۲۰ تا ۴۱ ماه و گروه مورد ۶ تا ۲۰ ماه طول کشیده است. از ۱۷ نفر مبتلا به PTLD، در ۱۵ نفر (۸۸٪) در سال اول بعد از پیوند، تشخیص PTLD داده شده است، یک نفر ۱/۵ سال بعد و فقط در یک نفر بعد از دو سال (بیشتر از طول مدت پیگیری گروه دریافت کننده دارو) PTLD تشخیص داده شده بود. لذا به نظر می‌رسد تفاوت مدت پیگیری دو گروه نتوانسته است روی تعداد بروز بیماری تأثیر بگذارد.

با مقایسه این مطالعه با سایر مطالعات نتیجه گیری می‌شود که پروفیلاکسی گانسیکلوویر روش موثری در کاهش میزان بروز بیماری‌های لنفوپروولیفراتیو پس از پیوند (PTLD) و مرگ و میر ناشی از آن در کودکان می‌باشد. اما به نظر می‌رسد توصیه به استفاده رایج‌تر از گانسیکلوویر در درمان PTLD نیازمند مطالعه در سطح وسیع‌تر می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر منتج از پایان‌نامه مقطع دکتری تخصصی با شماره ۸۲۰/۲ و کد اخلاق ۵۹۳۰-۹۰ مصوب معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز می‌باشد و نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از که حمایت‌های مالی این معاونت مراتب سپاس و قدردانی را داشته باشند. همچنین از تمامی کارکنان بیمارستان نمازی شیراز و کمیته تحقیقات بالینی بیمارستان هاجر شهرکرد و سایر افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، نهایت سپاس را داریم.

پانکراس بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۶ انجام داده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. ۱۷۹ بیمار که بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۳ تحت پیوند قرار گرفته بودند، گانسیکلوویر پروفیلاکسی نگرفته بودند، ولی بیمارانی که بین سال‌های ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۶ تحت پیوند قرار گرفته بودند، گانسیکلوویر پروفیلاکسی دریافت نمودند. برای همه بیماران در دو گروه درمان سرکوب کننده ایمنی مشابه و شامل سیکلوسپورین و پردنیزولون بود. همه پیوند گیرندگان و پیوند دهندگان زنده از نظر سطح ایمنی نسبت به ویروس ایشتان بار و سیتومگال ویروس بررسی شدند. در بیماران دریافت کننده داروی پروفیلاکسی اگر گیرنده یا دهنده از نظر تیتراژ سرمی ابتلا به سیتومگال ویروس مثبت بودند گانسیکلوویر و اگر هر دو منفی بودند آسپیکلوویر دریافت نمودند. در این مطالعه در گروه اول که داروی آنتی ویرال دریافت نکرده بودند، ۷ نفر (۴ درصد) و در گروه دوم یک نفر (۵/۰ درصد) دچار بیماری‌های لنفوپروولیفراتیو پس از پیوند (PTLD) شدند و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود و محققان این مطالعه تایید نمودند استفاده از داروی آنتی ویرال پروفیلاکتیک در کاهش موارد PTLD مفید است (۱۶). در مطالعه دیگری هم که روی کودکانی که تحت پیوند کبد قرار گرفتند، برای پیشگیری از PTLD در افراد پرخطر (هم دهنده و هم گیرنده ویروس ایشتانین بار مثبت بودند)، حداقل ۱۰۰ روز گانسیکلوویر تزریقی به میزان ۶ تا ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز شد و در گروه کم خطر (گروهی که دهنده یا گیرنده هیچکدام ایشتانین بار مثبت نبودند) تنها در زمان بستری گانسیکلوویر تزریقی داده شد و سپس در زمان ترخیص به آسپیکلوویر خوراکی تغییر یافت. در مدت پیگیری ۳ ماه تا یک سال در گروه پرخطر هیچ موردی از PTLD گزارش نشد، در حالی که در گروه دوم، ۲ مورد PTLD گزارش گردید و تفاوت در بروز PTLD در این دو گروه معنی‌دار بود و لذا تجویز گانسیکلوویر تزریقی برای افراد پرخطر، راه حل معقولی برای کاهش PTLD در کودکان تحت پیوند گزارش شد (۱۷).

### REFERENCES

1. Polido WT Jr, Lee KH, Tay KH, Wong SY, Singh R, Leong SO, et al. Adult living donor liver transplantation in Singapore: the Asian centre for liver diseases and transplantation experience. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 623-30.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaull KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantations of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:659-76.
3. Reddy S, Zilveti M, Brockmann J, McLaren A, Friend P. Liver transplantation from non-heart-beating donors: Current status and future prospects. *Liver Transplantation* 2004; 10:1223-32.
4. Tuttle-Newhall JE, Collins BH, Desai DM, Kuo PC, Heneghan MA. The current status of living donor liver transplantation. *Current problems in surgery* 2005; 42:144-147.

5. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21:1352-1358.
6. Comoli P, Labirio M, Basso S, Baldanti F, Grossi P, Furione M, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *J Blood* 2002; 99:2592-98.
7. Bruno G, Macro S, Siliva R, Giuseppe M. Liver transplantation. In: Walker S, Editor. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: McGraw Hill; 2005. P.1149-72.
8. Pitman SD, Rowsell EH, Cao JD, Huang Q, Wang J. Anaplastic large cell lymphoma associated with Epstein-Barr virus following cardiac transplant. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:410-415.
9. Hurwitz M. Liver Transplantation. In: Kliegman RM, MD, Stanton BMD, Geme JSt, Schor N, Behrman RE, Editors. *Nelson text book of pediatric*. New York: Elsevier; 2007. P.1712-13.
10. Melchor JL, Cancino J, Gracida C. Lymphoproliferative disorders following kidney transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34:2537-8.
11. Steinberg MJ, Herrera AF, Barakat RG. Posttransplant lymphoproliferative disorder resembling a chronic orocutaneous infection in an immunosuppressed patient. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:1033-1037.
12. Bates WD, Gray DW, Dada MA, Chetty R, Gatter KC, Davies DR. Lymphoproliferative disorders in oxford renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 2003; 56:439-446.
13. Dehghani SM, Gholami S, Bahador A, Nikeghbalian S, Salahi H, Imanieh MH, et al. Morbidity and mortality of children with chronic liver diseases who were listed for liver transplantation in Iran. *Pediatr Transplant* 2007; 11:21-3.
14. Harmon WE, Dharnidharka VR. Lymphoproliferative disease in children. *Transplant Proc* 1999; 31:1268-9.
15. Höcker B, Böhm S, Fickenscher H, Küsters U, Schnitzler P, Pohl M, et al. (Val) Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transpl Int* 2012; 25:723-31.
16. Darenkov IA, Marcarelli MA, Basadonna GP, Friedman AL, Lorber KM, Howe JG, et al. Reduced incidence of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder using preemptive antiviral therapy. *Transplantation* 1997; 64:848-52.
17. McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, Toyoda M, Goss JA, Vargas JH, et al. Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 1998; 66:1604-11.