

اثر درمانی هیدروکسی اوره در بیماران تالاسمی اینترمدیا

دکتر محمد علی احسانی*؛ دکتر امیرعباس هدایتی اصل**؛ دکتر علیرضا باقری***

چکیده :

سابقه و هدف: فعال‌سازی مجدد ژن‌های "γ" گلوبین از طریق داروشناختی امیدواری‌های زیادی را در درمان سندرم‌های بتا‌تالاسمی (همانند بیماری سیکل سل) ایجاد کرده‌است. داروهای مختلفی برای افزایش سنتز "γ" گلوبین و تولید هموگلوبین جنینی (HbF) به کار رفته‌اند. در میان داروها، هیدروکسی اوره دارای عوارض کمتر و برای درمان طولانی‌مدت داروی مناسب‌تری به نظر می‌رسد. گزارش شده که در بعضی بیماران مبتلا به بتا‌تالاسمی اینترمدیا هیدروکسی اوره باعث افزایش سطح گلوبین و HbF شده‌است. با وجود این تأثیر بالینی هیدروکسی اوره در بیماران مبتلا به تالاسمی هنوز مورد بحث است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی از نوع قبل و بعد است. جامعه مورد مطالعه، بیماران تالاسمی اینترمدیای مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی-درمانی شهید فهمیده و بخش تالاسمی بودند. تأثیر هیدروکسی اوره در ۱۶ بیمار مبتلا به بتا‌تالاسمی اینترمدیا از طریق تعیین تغییرات سطح هموگلوبین کل و HbF قبل و پس از ۶ ماه درمان با هیدروکسی اوره به میزان ۲۰ mg/kg/day مورد بررسی قرار گرفت. در طول شش ماه بیماران از نظر عوارض هیدروکسی اوره تحت نظر قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین سطح هموگلوبین کل پس از ۶ ماه درمان $1/12 \pm 1/47$ gr/dl و میانگین سطح HbF به میزان $1/43 \pm 1/12$ gr/dl افزایش داشته که این افزایش‌ها از لحاظ آماری قابل توجه و معنادار بودند. همچنین از جهش‌ها و پلی‌مرفیسم Xmn1 مورد بررسی قرار گرفته شده مشاهده شد در بعضی از بیماران تالاسمی اینترمدیا که دارای پلی‌مرفیسم Xmn1 بوده‌اند، تولید HbF/افزایش بیشتری داشته است و با بعضی از جهش‌های بتاگلوبین (به ویژه IV S II-I) ارتباط دارد. در مطالعات انجام‌شده در ایران، شایع‌ترین جهش ژن بتاگلوبین، جهش IV S II-I گزارش شده است. در این مطالعه نیز مشخص شد که در جهش‌های بتاگلوبین و وجود پلی‌مرفیسم Xmn1 در ۱۶ بیمار تحت مطالعه شایع‌ترین جهش، جهش IV S II-I است. همچنین افزایش میانگین Hb کل و HbF بر اثر هیدروکسی اوره بر حسب حالت‌های مختلف پلی‌مرفیسم Xmn1 و جهش IV S II-I مقایسه گردید. هرچند که در این خصوص از لحاظ آماری تفاوت معناداری وجود نداشت، ولی

به‌طور

توصیفی

*فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان، بیمارستان بهرامی تهران.

**متخصص کودکان، بخش BMT بیمارستان شریعتی تهران.

***دکترای عمومی، بیمارستان امام حسین (ع) کرمانشاه.

* عهده دار مکاتبات: تهران، میدان امام حسین، خ دماوند، ایستگاه قاسم آباد، خ قاسم آباد (شهید محمد کیایی)، بیمارستان کودکان بهرامی،

تلفکس: ۷۵۵۱۵۸۴-۰۲۱

بیشترین افزایش سطح Hb کل و HbF در گروهی مشاهده شد که از نظر IV S II-I هتروزیگوت بودند و پلی مرفیسم Xmn1 (+/-) داشتند.

بحث: درمان با هیدروکسی اوره در بیماران بتا تالاسمی اینترمدیا، باعث افزایش سطح هموگلوبین و HbF می شود، ولی برای ارتباط این پاسخ درمانی با نوع جهش و حالت پلی مرفیسم Xmn1 نیاز به مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر و یا متا آنالیز مطالعات مشابه می باشد.

کلیدواژه‌ها: بتا تالاسمی اینترمدیا، هیدروکسی اوره، Xmn1، موتاسیون IVS II-I، هموگلوبین.

مقدمه :

در میزان کم خونی و بهبود سایر ناهنجاری‌ها شده است (۲).

هیدروکسی اوره دارای عوارض درمانی کمتری نسبت به دیگر داروهای استفاده شده می باشد و دیده شده که در بعضی بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا باعث افزایش سطح هموگلوبین کل و HbF می شود. در مطالعه‌ای در ایران نیز مشاهده شد که پس از درمان با هیدروکسی اوره در بیماران بتا تالاسمی هموزیگوت، میزان نیاز به تزریق خون و نیز فریتین سرم به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است (۳). در مطالعه Loukopou Lous و همکاران وی افزایش HbF با درمان هیدروکسی اوره دیده شد، ولی در میزان Hb کل تغییری ایجاد نشد. با وجود اینکه سودمندی اثر هیدروکسی اوره در بیماران سیکل سل به اثبات رسیده است، ولی در مطالعات انجام شده روی بیماران بتا تالاسمی به نتایج متناقضی دست یافته اند (۴). بتا تالاسمی اینترمدیا طبق تعریف به آن دسته از بیماران بتا تالاسمی هموزیگوت گفته می شود که بدون نیاز به تزریق خون، سطح هموگلوبین، بیش از

درمان‌های سنتی در بیماران بتا تالاسمی هموزیگوت بیشتر بر جلوگیری از پیدایش آنمی متمرکز بود. در درمان‌های جدیدتر به طور ریشه‌ای تر به موضوع درمان پرداخته شده است. در یکی از این روش‌ها، با استفاده از مداخلات دارو شناختی، بروز ژن گاماگلوبین را افزایش داده، باعث افزایش تولید زنجیره‌های گاماگلوبین می شوند (۱). این زنجیره‌های گاماگلوبین تولید شده از طرفی با باند شدن با زنجیره‌های آلفای آزاد، باعث جلوگیری از تجمع در رسوب آن‌ها شده و بقای RBCها را افزایش می دهند و از طرف دیگر با افزایش میزان HbF باعث کاهش کم خونی در بیماران می گردند. داروهای مختلفی بدین منظور به کار رفته‌اند از جمله: 5- آزاستیدین، هیدروکسی اوره، فنیل بوتیرات و بوسولفان. بیشترین تجربه از تأثیرات مداخلات دارو شناختی در افزایش تولید HbF مربوط به استفاده از هیدروکسی اوره در بیماران سیکل سل بوده که منجر به کاهش چشمگیری

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه ۱۶ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی اینترمدیا (که حداقل تا ۳ سالگی تزریق خون نداشته‌اند) پس از تعیین سطح هموگلوبین و مقدار HbF به مدت ۶ ماه تحت درمان با هیدروکسی‌اوره با دوز ۲۰mg/kg/day قرار گرفتند و پس از ماه ششم سطح هموگلوبین و مقدار HbF تعیین گردید. در طول این مدت بیماران از نظر وجود پلی‌مرفیسم Xmn1 و تعیین نوع جهش ژن بتا گلوبین، تحت آزمایش ژنتیکی قرار گرفتند.

جامعه مورد مطالعه در این طرح، بیماران تالاسمی اینترمدیای مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی-درمانی شهید فهمیده و بخش تالاسمی بودند. پس از توضیح در مورد طرح و فواید این روش درمانی و عوارض احتمالی آن به بیماران و والدین آنها در صورت رضایت آنها جهت درمان، پس از کسب رضایت‌نامه و ملاحظات اخلاقی از نظر ضررهای احتمالی وارد طرح می‌شدند. از میان تمامی بیماران مراجعه‌کننده به این مرکز (۲۲ نفر) والدین ۱۶ بیمار به شروع درمان با هیدروکسی‌اوره رضایت دادند. تعداد نمونه کل ۱۶ مورد بیمار بتا تالاسمی هموزیگوت بودند که تزریق خون نداشتند و یا حداقل تا سن ۳ سالگی تزریق خون نداشتند. روش مطالعه کارآزمایی بالینی باز و به صورت تجربی بوده است.

در ابتدا کلیه بیماران از نظر سطح هموگلوبین، مقدار گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها به وسیله CBC (H_i) مورد ارزیابی قرار گرفتند. الکتروفورز هموگلوبین برای تمامی بیماران انجام و براساس درصد HbF و میزان Hb کل میزان HbF تعیین گردید و سپس بیماران

7 gr/dl باقی می‌ماند و دارای علائم بالینی خفیف‌تری هستند. از طرف دیگر مشاهده شده که پلی‌مرفیسم Xmn1 (جابه‌جایی C به T در موقعیت -158 از ژن γ G) در بعضی موارد بتا تالاسمی هموزیگوت باعث کاهش کم‌خونی می‌شود و احتمالاً یکی از فاکتورهای درون سلولی است که اثر هیدروکسی‌اوره را در تولید HbF افزایش می‌دهد (۷،۵ و ۷). همچنین دیده شده که در جهش‌های مختلف ژن بتا گلوبین، شدت علائم بالینی باهم تفاوت دارند (۸). در مطالعات انجام‌شده در ایران، شایع‌ترین جهش ژن بتا تالاسمی جهش IVS II-I گزارش شده است (۹).

از نظر درمانی بیماران مبتلا به بتا تالاسمی اینترمدیا با مشکل پیچیده‌ای روبرو هستند. اگر تزریق خون زود شروع شود، دچار هموسیدروز پیشرونده خواهند شد و اگر علائم بالینی تشدید یابد و در شروع ترانسفوزیون تأخیر شود با عوارض غیر قابل قبولی همراه خواهد بود (۱۰).

مجموع عوامل ذکر شده ما را بر آن داشت تا علاوه بر تعیین کردن اثر هیدروکسی‌اوره بر بیماران بتا تالاسمی اینترمدیا با تعیین حالت‌های مختلف پلی‌مرفیسم Xmn1 و جهش IVS II-I و مقایسه آنها با میزان اثر هیدروکسی‌اوره، کسانی را که از هیدروکسی‌اوره بیشترین استفاده را می‌برند و نیز افرادی را که استفاده چندانی از هیدروکسی‌اوره نمی‌برند، مشخص گردند تا برای گروه اول درمان، زودتر شروع شود و برای گروه دوم بسته به وضعیت بیمار و با توجه به عوارض دارویی، درمان با هیدروکسی‌اوره شروع نگردد.

که به طور متوسط افزایشی معادل $1/47 \pm 1/12$ gr/dl در بیماران فوق دیده شد که از لحاظ آماری معنادار گزارش گردید ($P < 0/005$). میانگین مقدار HbF قبل از درمان $6/97 \pm 2/21$ gr/dl و پس از ۶ ماه از درمان $8/4 \pm 2/73$ gr/dl بود که افزایشی معادل $1/43 \pm 1/22$ gr/dl مشاهده گردید و از لحاظ آماری معنادار بود ($P < 0/05$).

پس از تعیین جهش بتاگلوبین (جدول ۱) در بیماران فوق، شایع ترین جهش های موجود به ترتیب شیوع عبارت بودند از:

IVS II-I ، IVS I-I ، Fr8-9 ، IVS I-6 ، C₂₂ ، C₄₄ ، IVS I-110 و C₃₆₋₃₇. پس از تعیین فراوانی حالت های مختلف جهش IVS II-I در افراد فوق و بررسی افزایش میانگین هموگلوبین کل و افزایش میانگین HbF برحسب آن ها نتایج در جدول ۲ گزارش گردید.

جدول ۱- نوع جهش و حالت پلی مورفیسم Xmn1 در بیماران مبتلا به تالاسمی ایترمدیا.

شماره بیمار	نوع موتاسیون	حالت پلی مورفیسم Xmn1
۱	IVS II-I / Fr8-9	+/-
۲	IVS II-I / IVS I-6	+/-
۳	C44 / C44	-/-
۴	IVS II-I / IVS I-I	-/-
۵	IVS II-I / IVS II-I	+/+
۶	IVS II-I / IVS II-I	+/+
۷	C22/ناشناخته	+/+
۸	C22/ناشناخته	+/+
۹	IVSII-I/IVS II-I	+/+

با هیدروکسی اوره به میزان 20 mg/kg/day به مدت ۶ ماه تحت درمان قرار گرفتند. در طول این مدت به طور ماهیانه، بیماران از نظر مقدار هموگلوبین، گلبول های سفید و پلاکت، آزمایش های عملکرد کلیوی و کبدی مورد ارزیابی قرار گرفتند. در صورت ایجاد لکوپنی ($WBC < 2500$ mm³) و یا ترومبوسیتوپنی ($PH < 100000$ mm³) درمان با هیدروکسی اوره قطع می گردید.

وجود یا عدم وجود پلی مورفیسم Xmn1 در این بیماران به وسیله Xmn1 Endonuclease Restriction و وقوع جهش ژن بتاگلوبین با آزمایش های ژنتیکی تعیین گردید. پس از گذشت ۶ ماه از درمان مجدداً مقدار هموگلوبین و نیز مقدار HbF (مجدداً انجام الکتروفورز و تعیین درصد HbF و میزان Hb کل) تعیین گردید. مقدار هموگلوبین کل و HbF بیماران قبل و بعد از درمان به مدت ۶ ماه با هیدروکسی اوره مقایسه گردید. برای تجزیه و تحلیل داده های کمی از آزمون t زوج و جهت موارد داده های کیفی رتبه ای از آزمون Kruskal Wallis استفاده گردید.

یافته ها:

از ۱۶ بیمار مورد مطالعه ۷ نفر (۴۴٪) دختر و ۹ نفر (۵۶٪) پسر بودند. از میان بیماران ۱۱ نفر (۶۹٪) زیر ۱۵ سال و ۵ نفر (۳۱٪) بالای ۱۵ سال سن داشتند. بجز یک مورد تمامی بیماران تحت عمل اسپلنکتومی قرار گرفته بودند.

میانگین سطح هموگلوبین کل قبل از درمان در بیماران $7/74 \pm 1/36$ gr/dl و پس از ۶ ماه درمان با هیدروکسی اوره میانگین به $9/21 \pm 1/4$ gr/dl رسید

فراوانی حالت‌های مختلف پلی مورفیسم Xmn1 در بیماران و افزایش میانگین Hb کل و افزایش هموگلوبین F برحسب حالت‌های مختلف در جدول ۳ نشان داده شده است.

همچنین میانگین تغییرات هموگلوبین کل و HbF برحسب همراهی حالت‌های مختلف جهش IVS II-I با پلی مورفیسم Xmn1 در بیماران در جدول ۴ ارائه شده است.

+/-	IVSI-I 10/C36-37	۱۰
+/+	IVSII-IVSII-I	۱۱
+/-	IVSII-I /Fr8-9	۱۲
+/-	IVSII-I /Fr8-9	۱۳
+/+	IVSII-1/IVSII-I	۱۴
+/+	ناشناخته/ناشناخته	۱۵
+/-	IVSII-I /IVS I-6	۱۶

جدول ۲- توزیع فراوانی و میزان افزایش توتال هموگلوبین و HbF در بیماران تالاسمی اینتر مدیا تحت درمان باهیدروکسی اوره

برحسب نوع موتاسیون IVS II-I .

افزایش میانگین HbF (g/dl)	افزایش میانگین هموگلوبین کل (g/dl)	فراوانی	متغیر نوع موتاسیون IVSII-I
۰/۶۴±۰/۶	۰/۸±۰/۶۸	۶	-/-
۲/۱۶±۱/۳۲۶	۲/۱۶±۱/۲۵۶	۶	+/-
۰/۶۳±۰/۳۹۸	۱/۴۵±۰/۴۵	۴	+/+

جدول ۳- توزیع فراوانی و میزان افزایش توتال هموگلوبین و HbF در بیماران تالاسمی اینتر مدیا تحت درمان باهیدروکسی اوره

برحسب حالت پلی مورفیسم Xmn1 .

افزایش میانگین HbF (g/dl)	افزایش میانگین هموگلوبین کل (g/dl)	فراوانی	متغیر حالت پلی مورفیسم Xmn1
۱/۲۸	۰/۸	۲	-/-
۱/۷±۱/۶۸۹	۱/۹±۱/۳۴۶	۷	+/-
۱/۱۸±۰/۶۸۷	۱/۲۴±۰/۵۲۵	۷	+/+

جدول ۴- توزیع فراوانی و میزان افزایش توتال هموگلوبین و HbF در بیماران تالاسمی اینتر مدیا تحت درمان باهیدروکسی اوره برحسب

نوع موتاسیون IVS II-I و حالت پلی مورفیسم Xmn1

افزایش میانگین HbF (g/dl)	افزایش میانگین هموگلوبین کل (g/dl)	تعداد	حالت پلی مورفیسم Xmn1	نوع موتاسیون IVS II-I
۱/۲۸	۰/۸۱	۲	-/-	-/-

۰/۹۴	۰/۳۰	۱	+/-	-/-
۲/۱۶±۱/۳۳	۲/۳۳±۱/۲۳	۶	+/-	+/-
۰/۶۷±۰/۳۲	۰/۹±۰/۵۱۹	۲	+/+	-/-
۱/۵۱±۰/۶۹۵	۱/۴۵±۰/۵۲	۴	+/+	+/+

سیکل سل / بتا تالاسمی و گروه سوم کسانی که علاوه بر هیدروکسی اوره، اریتروپوئیتین هم دریافت کرده بودند و نتیجه گرفتند که هیدروکسی اوره باعث افزایش HbF می شود، ولی تغییری در Hb کل ایجاد نمی کند. در مطالعه آقای دکتر آل بویه و همکارانشان که در ایران انجام داده بودند، پس از درمان ۲۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی هموزیگوت با هیدروکسی اوره (حداقل به مدت ۶ ماه به صورت ۴ روز در هفته و با دوز ۲۰ mg/kg/day) مشاهده کردند که نیاز به ترانسفیوژن از بین رفته و یا فواصل آن طولانی تر شده است. همچنین بیماران احساس بهبودی نسبی می کردند. از طرف دیگر دیده شد که بیمارانی که از نظر پلی مرفیسم Xmn1 منفی بودند. از تأثیرات مطلوب هیدروکسی اوره نیز بهره می بردند (۳).

در مطالعه Ballas و همکاران وی در مرکز تحقیقات هماتولوژیک جفرسون در فیلادلفیا پس از بررسی هاپلوتیپ سنگالی مشاهده کردند که به رغم وجود Xmn1 و افزایش نسبت γ/A هموگلوبین جنینی افزایش چندانی ندارد و نتیجه گیری کردند که Xmn1 نسبت γ/A را در حد جنینی نگه می دارد، ولی برای افزایش HbF کافی نیست و احتمالاً فاکتورهای دیگری نیاز می باشد.

در طول این مطالعه در واحد تالاسمی بیمارستان شهید فهمیده، بیشترین افزایش هموگلوبین کل و HbF بعد از درمان با هیدروکسی اوره در افرادی

نکته قابل ذکر اینکه در ۶ مورد از بیماران تحت مطالعه که دچار دردهای استخوان و درد کمر شده بودند، به دنبال مصرف هیدروکسی اوره کمر درد و درد استخوان آن ها بهبود یافت. حتی در ۲ مورد از این ۶ نفر که با قطع مصرف هیدروکسی اوره دچار عود درد استخوان و کمر درد شده بودند، با شروع مجدد هیدروکسی اوره دردها از بین رفت.

بحث:

در مطالعه انجام شده پس از ۶ ماه از درمان با هیدروکسی اوره در بیماران تالاسمی ایترمدیا افزایش واضحی در هموگلوبین کل و HbF مشاهده گردید که این افزایش از لحاظ آماری قابل توجه و معنادار بود. از طرف دیگر بیماران احساس بهبودی داشتند.

در مطالعه Choudhry و همکاران وی در هند، ۱۵ کودک مبتلا به تالاسمی را که تزریق خون مکرر داشتند، با هیدروکسی اوره به صورت ۴ دوره ۵ روزه به فاصله ۱۵ روز تحت درمان قرار دادند و افزایش واضحی را هم در سطح کلی هموگلوبین و HbF مشاهده کردند، هر چند که از لحاظ آماری این افزایش ها معنادار نبودند (۱۱).

در مطالعه Loukopoulous در یونان اثر هیدروکسی اوره را در سه گروه از بیماران بررسی کردند. گروه اول بیماران تالاسمی ایترمدیا، گروه دوم بیماران

خفیفی داشتند؛ زیرا Xmn1 منفی همراه جهش‌های β^+ تالاسمی دیده شده بود. در مطالعه دیگری که Dedoussis و همکاران وی انجام داده بودند، در ۲۴ مورد β^0 تالاسمی که از نظر جهش IVS II-I هتروزیگوت بودند، وجود محل Xmn1 و هاپلوتیپ‌های β گلوبین را تحت بررسی قرار دادند و در نهایت نتیجه گرفتند که در صورت وجود هاپلوتیپ III_a همراهی Xmn1 و جهش IVS II-I باعث افزایش تولید HbF می‌شود، ولی اگر همراه این جهش β^0 تالاسمی، هاپلوتیپ III_b و IX باشند، همراهی Xmn1 (در موقعیت‌های Cis) با جهش IVS II-I تأثیری در افزایش تولید HbF ندارد (۵).

دیده شد که از لحاظ جهش IVS II-I هتروزیگوت و دارای پلی‌مرفیسم Xmn1 (+/-) بودند. هر چند از لحاظ آماری به دلیل کم بودن تعداد نمونه‌ها ارتباط معناداری بین آن‌ها وجود نداشت. برای برقراری ارتباط بین این حالت‌ها و افزایش Hb کل و HbF توصیه می‌شود مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر یا متآنالیز مطالعات مشابه صورت پذیرد. در مطالعه Winichagoon مشاهده کردند که در دو فرد بیمار که علائم بالینی داشتند، Xmn1 هموزیگوت (++) ارتباطی قوی با سطح‌های بالاتر HbF و میزان تولید بیشتر هموگلوبین داشت (۷). البته کسانی که Xmn1 (-/-) بودند، نیز علائم بالینی

References:

1. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemia: In: Nathan & Oskie's hematology of infancy and childhood, 5th ed. Saunders; 1998, P.859-867.
2. Forget BG. Thalassemia syndrome: In: Hoffman R, et al, editors. Hematology basic principles and practice. 3rd ed. Churchill Livingstone; 2000, P. 485-500.
- ۳- آل بویه م، وثوق پ، اکبری و همکاران. هیدروکسی اوره در بتا تالاسمی ماژور. مجله پزشکی امروز، شماره ۳۲۳، اسفند ۱۳۷۸؛ صفحه ۸
4. Loukopoulous D, Voskarodon E. Hydroxy urea therapy in thalassemia, Ann N Y Acad Sei 1998; 850: 120-8.
5. Dedoussis GV, MandilaraGD, Boassiu M, et al. HbF production in beta- thalassemia heterozygote for IVS II-I G A beta- globin mutation, implication of the haplotype and the (G) gamma- 158 C T mutation on HbF level. Am J Hematol 2000 Jul; 64(3): 151-5.
6. Qatanani M, Taher K, Koussa S, et al. Beta thalassemia intermedia in Lebanon. Eur J Hematol 2000 Apr; 64(4): 237-44.
7. Winichagoon P, Fuchaiean S, Chen P, et al. Relationship between the severity in beta-thalassmia syndroms. Pediatr Hematol Oncol 2000 Nov-Dec; 22(6): 573-80.

8. Ratip S, Petron Mold J, Wonke B, et.al. Relationship between the severity of beta thalassemia syndroms and the number of alleviating mutations. Eur J Hematol. 1996. 55(2): 61-65.
۹. زینلی ی.س، دلمقانی ص، مقدم ز. جهش‌های ژن بتاگلوبین. مجله پزشکی امروز؛ اسفند ۱۳۷۸؛ شماره ۴۲۳. صفحه ۶.
10. Wintrobe's clinical hematology. Vol 1, 10th ed. PA: Williams & Wilkins; 1998, P.1432.
11. Choudlhry VP, Lal A, Pati HB, et al. Hematological response to hydroxy urea therapy in multitransfused thalassemia children. Indian J Pediatr 1997 may-Jun; 64(3): 395-8.
12. Balas SK, Talachi CA, Aduchi K, et. al. The Xmm site 158 (C T) 5' to the G gamma gene, correlation with the senegaler haplo type and G gamma globin expression. Hemoglobin 1999 Apr; 393-405.
13. Peri KG, Gagnon J, Gagnon C, et al. Association of 158 (C T) [Xmm] DNA polymorphism in G-gamma-globin promotor with delayed switchover from fetal to adult hemoglobin synthesis. Pediatr Res. 1997 Feb; 41(2): 214-7.