

بررسی رابطه مصرف هیدروکسی اوره با سنگ های صفراوی در بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا

حسن کرمی (M.D.) * کوروش وحیدشاهی (M.D.)⁺ مهرنوش کوثریان (M.D.)^{***}
حسین کرمی (M.D.)^{****} مانی جمالی (M.D.)^{*****}

چکیده

سابقه و هدف: در بیماران بتا تالاسمی هموزیگوت (ماژور و اینترمدیا)، به علت لیزمزمین و خون سازی غیر موثر و برخی عوامل دیگر بروز سنگ های سیستم صفراوی شایع است که منجر به ایجاد عوارض مختلفی در بیماران می گردد. هیدروکسی اوره دارویی است که با افزایش تولید هموگلوبین F منجر به کاهش لیز گلبول های قرمز در بیماران بتا تالاسمی هموزیگوت می گردد. در رابطه با اثر مصرف هیدروکسی اوره بر میزان بروز سنگ های صفراوی در این بیماران مطالعه زیادی صورت قرار نگرفته است. هدف از انجام این مطالعه تعیین این رابطه در بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران بوده است.

مواد و روش ها: این مطالعه به روش کوهورت تاریخی (Historical cohort) در سال ۱۳۸۵ انجام گردید. جامعه مورد مطالعه بیماران تالاسمیک ماژور و اینترمدیای مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا بوده است. بیماران در دو گروه مورد (شامل ۳۶ بیمار دارای تالاسمی ماژور یا اینترمدیا که حداقل ۱ سال هیدروکسی اوره مصرف کرده بودند) و گروه شاهد (شامل بیمارانی که داروی هیدروکسی اوره مصرف نکرده بودند یا کمتر از ۳ ماه از مصرف دارودر آنها می گذشت)، بررسی شدند. گروه شاهد از نظر سن، جنس و شدت بیماری با گروه مورد همسان شدند. شدت بیماری بر اساس درجه بندی خصوصیت بالینی و آزمایشگاهی بیماران صورت گرفت. اطلاعات به دست آمده در مورد مشخصات دموگرافیک، شدت بیماری، نتایج سونوگرافی کبد و سیستم صفراوی در پرسشنامه وارد گردید. تحلیل داده ها در نرم افزار (SPSS11) و با استفاده از آزمون های Chi square, t و آزمون دقیق فیشر انجام گردید.

یافته ها: در گروه مورد ۳۶ نفر [۲۰ زن (۵۵/۶ درصد)] و در گروه شاهد نیز ۳۶ نفر [۱۹ زن (۵۲/۸ درصد)] مورد مطالعه قرار گرفتند. مدت مصرف هیدروکسی اوره $25/5 \pm 67/9$ ماه با بیشترین مقدار ۱۰۸ ماه (۹ سال) بود. میانگین دوز مصرف هیدروکسی اوره $14/9 \pm 5/9$ میلیگرم به ازای کیلوگرم با بیشترین میزان 34 mg/kg بود. در گروه شاهد برای ۱۳ نفر (۴۸/۱ درصد) نتیجه سونوگرافی سیستم صفراوی غیر نرمال گزارش شد، (۱۲ نفر سنگ صفراوی و ۱ نفر sludge صفراوی) که در گروه مورد این نتیجه برای ۶ نفر (۱۹/۴ درصد) گزارش گردید (۵ نفر سنگ صفراوی و ۱ نفر sludge صفراوی) که این اختلاف از نظر آماری معنادار بود ($p < 0/02$). در بین عوامل مختلف، جنس بیماران رابطه معناداری با اثر هیدروکسی اوره بر کاهش سنگ های صفراوی داشت.

استنتاج: این مطالعه نشان داد که بروز سنگ های صفراوی در بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا مصرف کننده هیدروکسی اوره کمتر از بیماران همسان غیر مصرف کننده این دارو می باشد این امر مطرح کننده نقش پیشگیری کننده هیدروکسی اوره در بروز سنگ های صفراوی در بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا می باشد.

واژه های کلیدی: بتا تالاسمی ماژور، بتا تالاسمی اینترمدیا، سنگ صفراوی، هیدروکسی اوره

* این تحقیق طی شماره ۱۹-۸۶ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* فوق تخصص گوارش اطفال، عضو هیئت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران + مؤلف مسئول: ساری، میدان امام، بیمارستان بوعلی سینا، دپارتمان اطفال
E-mail: egkarimi819@yahoo.com

** متخصص اطفال، مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
*** فوق تخصص غدد اطفال، استادمركز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
**** فوق تخصص هماتولوژی اطفال، استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
***** پزشک عمومی

تاریخ دریافت: ۸۶/۷/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۸/۶ تاریخ تصویب: ۸۶/۹/۲۸

مقدمه

در سال ۱۳۸۶ انجام شد. جامعه مورد مطالعه شامل بیماران تالاسمی ماژور یا اینترمدیای تحت پوشش بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری بودند، گروه مورد شامل بیماران تالاسمی ماژور یا اینترمدیا بوده که حداقل ۱ سال هیدروکسی اوره (HU) مصرف کرده بودند و افراد شاهد شامل بیماران تالاسمی ماژور یا اینترمدیا بودند که از نظر سن، جنس، شدت همولیز و شدت بیماری با گروه مورد همسان (Match) بودند ولی هیدروکسی اوره دریافت نکرده و یا کمتر از ۳ ماه آنرا مصرف کرده بودند شدت بیماری براساس ۶ معیار طبق جدول زیر تعیین گردید.

جدول شماره ۱: معیارهای تعیین شدت بیماری در افراد گروه مورد و شاهد

نمره	۱	۲	۳
سن تشخیص بیماری	بالای ۴ سال	۱-۴ سال	زیر ۱ سال
لمس طحال زیر لبه دنده	کمتر از ۴ cm	بیشتر از ۴ cm	طحال برداری
سن شروع خونگیری	بالای ۵ سال	۱-۵ سال	زیر ۱ سال
تغییر چهره	ندارد یا ضعیف	متوسط تا شدید	-----
متوسط هموگلوبین g/dl	۱۰-۱۲	۷-۹/۹	کمتر از ۷
تعداد خونگیری	نگرفته تا ۳ بار	بارها خون گرفته	-----

نمره کمتر از ۳ به عنوان شدت بیماری ضعیف، نمره ۴ تا ۷ به عنوان شدت متوسط و نمره بیشتر از ۸ به عنوان شدید در نظر گرفته شد. تعداد و نمونه‌ها براساس فرمول مطالعات تحلیلی مقایسه نسبت در ۲ جامعه (با ضریب اطمینان ۹۵ درصد قدرت ۸۰ درصد، احتمال وجود سنگ صفراوی در بیماران مصرف کننده هیدروکسی اوره و غیر مصرف کننده هیدروکسی اوره به ترتیب ۲۰،۵۰ درصد) ۳۶ نمونه در گروه مورد و ۳۶ نمونه در گروه شاهد محاسبه گردید. روش نمونه گیری مبتنی بر هدف در گروه مورد و شاهد بود.

پس از توجیه همکاران طرح و اخذ رضایت از افراد مشمول طرح سونوگرافی از کبد، مجاری صفراوی و

تالاسمی شایع‌ترین اختلال تک ژنی دنیا است که در آن بیماران مبتلا قادر به تولید زنجیره‌های گلوبین به مقدار کافی نیستند (۲،۱). علائم بالینی بسته به نوع زنجیره و میزان اختلال در تولید زنجیره گلوبین بسیار متغیر می‌باشد بتا تالاسمی که به علت اختلال در تولید زنجیره بتا ایجاد می‌گردد در نواحی مختلف دنیا و از جمله ایران (شامل قسمت‌های شمالی و مرکزی شایع می‌باشد) (۳،۱) این بیماری در فرم هموزیگوت خود موجب علائم بالینی شدیدی به علت تخریب مزمن گلبول‌های قرمز و آئمی همولیتیک ناشی از آن می‌شود که شامل اختلال عملکرد ارگان‌های مختلف، گسترش مغز استخوان رسوب آهن می‌باشد. از جمله عوارض بیماری ایجاد سنگ های صفراوی می‌باشد که می‌تواند موجب بروز ناراحتی‌هایی مانند درد شکم کولیک صفراوی، ایجاد کوله سیست حاد و کلانژیت شود. هیدروکسی اوره (HU) به عنوان دارویی که با مکانیسم افزایش تولید زنجیره‌های گاما و هموگلوبین F از رسوب زنجیره‌های اضافی آنها بر جدار گلبول‌های قرمز جلوگیری نموده و موجب کاهش لیز آنها می‌گردد اخیراً در زمینه‌های مختلف مورد توجه قرار گرفته (۴-۵). اما در رابطه با تاثیر هیدروکسی اوره بر میزان بروز سنگ‌های صفراوی در بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیای مصرف کننده این دارو در مقایسه با گروه بیماران غیر مصرف کننده آن مطالعه چندانی صورت نگرفته است.

این مطالعه باهدف بررسی رابطه مصرف HU با بروز سنگ‌های صفراوی در بیماران تالاسمیک مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران (بیمارستان بوعلی سینا ساری) انجام گردیده است.

مواد و روش ها

مطالعه به روش کوهورت تاریخی (Historical cohort)

همان‌طور که مشاهده می‌شود در هیچ یک از موارد فوق اختلاف معناداری بین گروه مورد و گروه شاهد وجود نداشته و دو گروه همسان (match) بودند. از نظر شدت بیماری نیز بین گروه‌های مورد و شاهد اختلاف معناداری وجود نداشته است. ($p = 0/58$)، توزیع بیماران بر حسب شاخص‌های وزن، BMI، سن در زمان کله سیستکتومی، دوز مصرف هیدروکسی اوره در جدول شماره ۳ آورده شده است:

جدول شماره ۳: توزیع بیماران تالاسمیک مصرف کننده هیدروکسی اوره و گروه شاهد بر حسب جنس و شاخص‌های شدت بیماری در ۷۲ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۸۵

P Value	گروه مورد n=36	گروه شاهد n=36
(NS)	۵۵±۶/۵	۵۱/۶±۸/۶
(NS)	۲۰/۴±۲/۴	۲۰/۸±۱/۸
(NS)	۲۲/۴±۷/۵	۲۴/۳±۷/۱
-	۶۷/۹±۲۵/۵	-
-	۱۴/۹±۵/۹	-
	۱۶	۱۲
	۱۵	۱۵

نتایج سونوگرافی در گروه شاهد و مورد بقرار ذیل بود:

در گروه شاهد: ۱۴ نفر (۵۲ درصد) دارای سونوگرافی طبیعی سیستم صفراوی و ۱۳ نفر (۴۸ درصد) دارای نتایج سونوگرافی غیرطبیعی بودند و در گروه مورد (مصرف HU) ۲۸ نفر (۸۱/۶ درصد) دارای نتایج طبیعی سونوگرافی و ۶ نفر (۱۹/۴ درصد) دارای نتایج غیرطبیعی سونوگرافی سیستم صفراوی بودند، که اختلاف گروه شاهد و مورد از این نظر معنادار بود

$$RR: 2/1 (CI 95\%: 1/5-4/3) (P < 0/026)$$

منظور از نتایج غیرطبیعی سونوگرافی شامل: وجود سنگ، sludge یا التهاب در کیسه صفرا یا سنگ در

کیسه صفرا توسط یک متخصص رادیولوژی با دستگاه Siemens ساخت آلمان انجام گردید. (زمان انجام سونوگرافی در سال ۱۳۸۶ بود.) تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار spss11 و با کمک ابزار آمار توصیفی و آزمون‌های chi-square و آزمون دقیق فیشر انجام شد. سطح معنادار آزمون ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۷۲ نفر شامل ۳۶ نفر در گروه مورد و ۳۶ نفر در گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. از نظر جنس، گروه مورد شامل ۲۰ زن (۵۵/۶ درصد) و گروه شاهد شامل ۱۹ زن (۵۲/۸ درصد) بود که دو گروه از این نظر همان بودند. سن تشخیص بیماری اندازه طحال، سن شروع ترانسفوزیون، میزان تغییر چهره در گروه مورد و شاهد در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۲: توزیع بیماران تالاسمیک مصرف کننده هیدروکسی اوره و گروه شاهد بر حسب جنس و شاخص‌های شدت بیماری در ۷۲ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۸۵

P value	گروه مورد n=36	گروه شاهد n=36
(NS)	۱۶ (۴۴/۴)	۱۷ (۴۷/۲)
(NS)	۲۰ (۵۵/۶)	۱۹ (۵۲/۸)
(NS)	۲۳ (۶۳/۹)	۲۴ (۶۶/۷)
(NS)	۱۱ (۳۰/۶)	۱۰ (۲۷/۸)
	۲ (۵/۶)	۲ (۵/۶)
	۷ (۱۹/۴)	۹ (۲۵)
(NS)	۱۴ (۳۸/۴)	۶ (۱۶/۷)
	۱۵ (۴۱/۷)	۲۱ (۵۸/۳)
(NS)	۸ (۲۲/۲)	۶ (۱۶/۷)
(NS)	۱۶ (۴۴/۴)	۲۲ (۶۱/۱)
	۱۲ (۳۳/۳)	۸ (۲۲/۲)
(NS)	۲۴ (۶۶/۷)	۲۲ (۶۱/۱)
	۱۲ (۳۳/۳)	۱۴ (۳۸/۹)
	۱۴ (۳۸/۹)	۱۱ (۳۰/۶)
(NS)	۲۲ (۶۱/۱)	۲۳ (۶۳/۹)
	۰	۲ (۵/۶)
(NS)	۱۷ (۴۷/۲)	۲۲ (۶۱/۱)
	۱۹ (۵۲/۸)	۱۴ (۳۸/۹)

بحث

در این مطالعه مسئله رابطه مصرف هیدروکسی اوره و بروز سنگ‌های صفراوی در بیماران تالاسمیک مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد در بیماران مصرف کننده هیدروکسی اوره بروز سنگ‌های صفراوی کمتر است ($p < 0.02$). مسئله سنگ‌های صفراوی در بیماران تالاسمیک با توجه به بروز بالای آن در مطالعات مختلف (۱۰-۶) از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و از این جهت توجه را به نتیجه اقدامات در جهت کاهش بروز سنگ‌های صفراوی جلب می‌کند که در این زمینه و برای نیل به این مقصود توجه به مکانیسم های ایجاد سنگ صفراوی در این بیماران ضروری است گرچه تا مدت‌ها تنها مکانیسم مطرح برای ایجاد سنگ‌های صفراوی بتا تالاسمی هموزیگوت (ماژور و اینتر مدیا) افزایش تولید پیگمان‌های صفراوی به علت لیزمزمین و تخریب گلبول‌های قرمز در نظر گرفته می‌شد، اما عدم توجه کامل تفاوت در بروز سنگ‌های صفراوی و برخی شواهد دیگر، محققین را به جستجوی مکانیسم‌های دیگر ترغیب نمود نتایج حاکی از آن بود که مکانیسم‌های دیگری علاوه بر لیزمزمین و تولید پیگمان‌های صفراوی مانند اختلال حرکت و motility کیسه صفرا (مطالعه Portincasa و همکاران در ایتالیا (۱۱) و مطالعه Kalayic و همکاران در ترکیه (۱۲) و همچنین وجود همزمان سندرم ژیلبرت در مطالعات Galanello و همکاران (۱۴،۱۳) در تولید سنگ دخیل اند. در این زمینه مطالعه Taher و همکاران در لبنان نیز در مورد بیماران تالاسمی اینتر مدیا مسایل فوق را نشان داد (۱۵) البته شواهد مشابهی در مورد سایر آئمی‌های همولیتیک مانند مطالعه Krishna و همکاران در هند در دست می‌باشد (۱۸ تا ۱۶).

در این مطالعه مشابه مطالعه Desocos و همکاران (۱۹) توجه اصلی به مکانیسم اولیه ایجاد سنگ‌های صفراوی

مجاری صفراوی بود. لازم به ذکر است که در مجموع ۱۴ بیمار (شامل ۹ بیمار در گروه شاهد و ۵ بیمار در گروه مورد) کوله سیستکتومی شدند که در نتایج سونوگرافی طبیعی و غیرطبیعی قرار نگرفتند.

از نظر وجود سنگ در سیستم صفراوی نیز نتایج بقرار ذیل بود:

در گروه شاهد: ۱۵ نفر بدون سنگ صفراوی بوده و ۱۲ نفر سنگ صفراوی داشتند و در گروه مورد (مصرف HU) ۲۰ نفر بدون سنگ، ۵ نفر سنگ سیستم صفراوی و یک نفر sludge داشت که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($p < 0.015$).

RR: 3/2 (CI 95%: 1.9-4.8)

توزیع بیماران برحسب نتایج سونوگرافی به تفکیک جنس در گروه های مورد و شاهد در جدول شماره ۴ آورده شده است.

جدول شماره ۴: توزیع بیماران تالاسمیک مصرف کننده هیدروکسی اوره و گروه شاهد بر حسب نتایج کلی سونوگرافی به تفکیک زن و مرد در ۷۲ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۸۵

P value	سونوگرافی غیر نرمال	سونوگرافی نرمال
P < 0.003	۷ (٪۴۶٫۷)	۸ (٪۵۳٫۳)
	۰ (٪۰)	۱۵ (٪۱۰۰)
(NS)	۶ (٪۵۰)	۶ (٪۵۰)
	۶ (٪۳۷٫۵)	۱۰ (٪۶۲٫۵)

همان‌طوری که مشاهده می‌شود اختلاف بین گروه‌های مورد و شاهد در جنس مرد معنادار است اما در جنس زن این تفاوت معنادار نیست.

نتیجه این امر جدار گلوبول قرمز از اثر تخریبی زنجیره آزاد α محفوظ می ماند (۲۷ تا ۳۰). نتایج این مطالعه نشان می دهد علی رغم مطرح شدن مکانیسم های دیگر علاوه بر لیز مزمن در ایجاد سنگ صفراوی بیماران تالاسمی همچنان عامل تعیین کننده و اصلی همان شدت تخریب گلوبول های قرمز و تولید پیگمان های صفراوی می باشد، در مورد عوامل تاثیرگذار بر عملکرد هیدروکسی اوره بر کاهش بروز سنگ های صفراوی این مطالعه تاثیر معنادار جنس را نشان داد. بدین صورت که بین گروه مورد و شاهد در کل اختلاف معنادار دیده شد. اما بین زنان گروه مورد و شاهد این اختلاف معنادار نبوده است که ممکن است مربوط به سایر عوامل تاثیرگذار بر تشکیل سنگ های صفراوی غیر از پیگمان های صفراوی (نظیر میزان کلسترول و...) باشد که لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه را نشان می دهد.

در مجموع این مطالعه نشان دهنده، بروز کمتر سنگ های صفراوی در بیماران تالاسمی ماژور و اینترمدیا مصرف کننده هیدروکسی اوره نسبت به گروه همسان بدون مصرف هیدروکسی اوره است. مطالعات بیشتر گروه های مختلف بیماران در مکان های متفاوت پیشنهاد می گردد.

در بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا یعنی لیز مزمن و تجمع پیگمان ها معطوف شده و اثر هیدروکسی اوره در آن بررسی گردید. مطالعه حاضر نشان داد استفاده از هیدروکسی اوره در بیماران که به مدت کافی آنرا مصرف نمودند موجب کاهش بروز سنگ های صفراوی گردید و با توجه به آنکه دو گروه مورد (مصرف HU) و شاهد (عدم مصرف HU) در زمینه کلیه عوامل تاثیر گذار سنگ های صفراوی مثل سن، جنس، و بالاخره شدت بیماری هسان بودند لذا کمتر بودن بروز سنگ در گروه مورد را می توان به مصرف هیدروکسی اوره نسبت داد. هیدروکسی اوره از سال ۱۹۹۴ برای درمان تالاسمی ماژور و اینترمدیا به کار رفته که نتایج آن در مطالعات Olivieri و همکاران، Arruda و همکاران، Tsiarta و همکاران و همکاران و برخی مطالعات دیگر به طور موفقیت آمیز گزارش گردید (۲۰ تا ۲۴) و نتایج ویژه آن در کاهش نیاز به ترانسفوزیون اثبات شده است (۲۴ تا ۲۶). اغلب صاحب نظران اثر پایدار کنندگی هیدروکسی اوره بر MRNA موجود در زنجیره گاما و در نتیجه افزایش تولید HbF در مغز استخوان و کاهش زنجیره ای آزاد α را مکانیسم اصلی اثر هیدروکسی اوره می دانند که در

فهرست منابع

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Text Book of Pediatrics, 17th edition, Philadelphia, **SUNDERS** 2004; pp: 1630-1633.
2. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S. Harrison's Internal Medicine, 16th edition. New York, **SUNDERS** 2005; pp: 543-601.
3. Lee GR. The anemias associated with renal disease, liver disease, endocrine disease and pregnancy. In : Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's clinical hematology. 10th Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 1999. P: 1503-6.
4. Olivieri NF. The β – thalassemia. *N Eng J Med* 1999; 341: 99-109.
5. Olivieri F, Brittenham GM, Iron. Chelating therapy and the treatment of

- thalassemia. *Blood* 1997; 89(3): 125-35.
6. Sennati S, Gumruk FU, Delbakhsh P, Balkanic F, Altay C. Gallbladder pathology in pediatric beta-thalassemia patients. A prospective ultrasonographic study. *Acta Radiol* 1999; 40(4): 440-3.
 7. El-Nawawy A, Kassem AS, Aissa M, Abdel-Fattah M. gallbladder sludge and stone in multitransfused Egyptian thalassemia patients. *Med J Malaysia* 2005; 58(3): 443-5.
 8. Goldfarb A, Grisaru D, Gimmon Z, Okon E, Lebensart P, Rachmilewitz EA. High incidence of cholelithitis in older patients with homozygous beta-thalassemia. *Pediatr Med Chir* 1989; 11(4): 429-32.
 9. Di Gregorio F, Pizzarelli G, Emmanuele G, Ferreri A, Di Bella D, Romeo MA. Biliary lithitis in thalassemia major. *Pediatr Radiol* 2003; 33(8): 515-521.
 10. Abdi R, Kosaryan Sh, Kosaryan M. The Incidence of cholelithiasis in Thalassaemic Patients of Sari in 1995. *J Mazand Uni Med Sci* 2000; 27(10): 44-47.
 11. Portincasa P, Moschetta A, Berardino M, D, Ciaula A, et al. Impaired gallbladder motility and delayed orocecal transit contribute to pigment gallstone and biliary sludge formation in beta-thalassemia major adults. *World J Gastrointestinal* 2004; 10(16): 2383-2390.
 12. Kalayic AG, Albavrak D, Gunes M, Incesu L, Agac R. the incidence of gallbladder stone and gallbladder function in beta-thalassemia children. *Pediatr Radiol* 1993; 23(5): 357-9.
 13. Galanello R, Cipollina MD, Dessi C et al, Co- inherited Gilbert's syndrome: a factor determining hyper bilirubinomia in hemozygous β -thalassemia. *Haematology* 1999; 84: 103-105.
 14. Galanello R, Piras S, Barrela S, et al. Cholelithitis and Gilbert's syndrome in hemozygous β - thalassemia. *British Journal of Haematology* 2001; 115: 926-928.
 15. Taher A, Ismaeel H, Cappellin MD, Thalssemia Intermediate revisited. *Blood cells Mol Dis* 2006; 37(1): 12-20.
 16. Krishna KK, Diwan AG, Mita DK. Cholelithitis in talassemia major. *Acta Radiol* 1999; 40(4): 440-3.
 17. Jasmi AV, Thambidori CR, Khariussaleh J. Combined needlescopic cholecystectomy and laparoscopic splenectomy for the treatment of thalassemia splenomegaly and cholelithitis. *J Indian Med Assoc* 2002; 100(4): 258-9.
 18. Wesdrop I, Bosman D, Coraaff A, et al. Clinical presentation and predisposing factors of cholelithitis and sludge in children. *J Pediatr* 2000; 31: 411-17.
 19. Descos B, Bernard O, Pigment gallstone of the common bile duct in infancy. *Haematology* 1984; 4: 678.
 20. Olivieri NF, Rees D, Gider GD, Thein SL, Brittenham GM, Wayne JS, Weatherll

- DJ. Treatment of thalassemia major with phenylbutyrate and Hydroxyurea. *The Lancet*, 1997; 350: 491-2
21. Premawardhena A, Fisher C A, Olivieri NF, Silva S, Sloane-Stanly J, Wood WG, Weatheral DJ. A novel molecular basis for halassemia intermediate poses new question about its pathophysiology. *Blood* 2005; 106(9): 3251-5.
 22. Arruda VR, lima CA. Successful use of Hydroxyurea in beta thalassemia major (letter) *New Eng J Med*. 1997; 13: 964
 23. El Alfy M S, Tantawy A A G. Hydroxyurea(±recombinant erythropoietin) in thalassemia intermediate: a university center experience. The 9th international conference on thalassemia and hemoglobinopathies. Italy. 2003. Poster 104.
 24. Tsiarta H, Pavlides N, Voskaridou E, Kyrii A, Angastiniotis M, loukopoulos D. Treatment of thalassemia intermediate with Hydroxyurea. The 7th international conference on thalassemia and hemoglobinopathies. Thailand. 1999. Abstract 20.
 25. Aneliff P, Layton M, Prescott E, Wonke B. The role of Hydroxyurea in the thalassemic syndromes: a single center early clinical experience. The The 7th international conference on thalassemia and hemoglobinopathies. Thailand. 1999. Abstract 19.
 26. Kosaryan M, Yousefy Gh, Mahdavi MR, Vallaii N, Farzin D. The clinical trial of Hydroxyurea in beta thalassemia intermediate. The 7th international conference on thalassemia and hemoglobinopathies. Thailand. 1999. Abstract 260.
 27. Perrine SP. Fetal globin induction-Can it cure β - thalassemia? *Hematology* 2005; 1(38): 19.
 28. Yavarian M, Karimi M, Hartevelde C, Bakker E, Giordano P C. Response to Hydroxyurea treatment in β - thalassemia intermediate patients in south IRAN. The 7th international conference on thalassemia and hemoglobinopathies. *Italy* 2003. Poster 7.
 29. Saxon BR, Rees D, Olivieri NF. Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during Hydroxyurea therapy in β thalassemia. *British Journal of Haematology* 1998; 101: 416-9.
 30. Kosaryan M, Mojtahedzadeh F, Vahid Shahi K. The bone density of thalassemic patients of Boo ali Sina, Sari, IRAN in 2002. Dose Hydroxyurea help? *PER* 2004; 2(2): 303-6.