

اثر و عوارض جانبی هیدروکسی اوره در بیماران تالاسمی اینتر مدیا

دکتر مجید یاوریان^۱، دکتر نادر فیاضی^۲، دکتر نشمیل رستمی^۳، دکتر مریم شمسایی^۴، دکتر مهران کریمی^۵
^۱ استادیار گروه ژنتیک، ^۲ استاد گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز ^۳ استادیار گروه داخلی، ^۴ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان سال یازدهم شماره دوم تابستان ۸۶ صفحات ۱۱۴-۱۰۹

چکیده

مقدمه: β تالاسمی یک گروه بیماری هتروژن می‌باشد که بعلا کاهش بیان ژن β ناشی می‌گردد. عدم تعادل در نسبت زنجیره‌های α و β سبب بروز اریتروپوئیزیس غیرمؤثر شده و علائم بالینی مترتب بر آن ظاهر می‌گردد. افزایش مقدار هموگلوبین F با مواد دارونی ضمن تنظیم نسبت زنجیره‌ها، موجبات کاهش عوارض بیماری را فراهم خواهد کرد. هیدروکسی یوریا (HU) یک ماده مؤثر با کمترین تأثیر سمی بوده و موجب فعال شدن ژن γ گلوبین شده و سنتز هموگلوبین F را افزایش می‌دهد.

روش کار: در این مطالعه مقطعی، جهت بررسی تظاهرات بالینی و عوارض احتمالی HU تعداد ۸۰ بیمار تالاسمی اینترمدیا انتخاب و مدت یکسال بطور منظم تحت مراقبت قرار گرفتند. کلیه بیماران تزریق‌های منظم و اولین خونگیری خود را بعد از سن دو سالگی شروع کرده بودند. درمان با HU بطور خوراکی و روزانه مقدار ۱۰ الی ۱۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلو وزن تجویز شد. داده‌ها با استفاده از آزمون کای اسکوئر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: این گروه از بیماران هرمزگانی شامل ۳۸ نفر مذکر و ۴۲ نفر مؤنث بودند. میانگین سنی بیماران $16/8 \pm 6/9$ بود و تشخیص آنان مبتنی بر اندکس‌های خونی و الکتروفورز هموگلوبین بود. بهبودی در اریتروپوئیزیس با افزایش غلظت هموگلوبین و توانایی و همچنین کاهش خستگی‌پذیری و بهبودی کیفی وضعیت بیمار خودنمایی می‌کند. در حدود ۸۳٪ (۶۹ نفر) بیماران دارو را بخوبی تحمل کردند و پاسخ خوبی نسبت به آن داشتند. ۳۰ نفر از کل بیماران بطور کامل قطع تزریق خون داشتند و ۲۳ نفر کاهش تزریق خون در حد ۱ الی ۲ تزریق در طول تحقیق داشتند.

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد HU حداقل در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران مؤثر و کم خطر بوده و می‌توان برای درمان گروهی از بیماران تالاسمی بکار گرفت.

کلیدواژه‌ها: تالاسمی - هیدروکسی اوره - عوارض جانبی

نویسنده مسئول:
دکتر مجید یاوریان
مرکز تحقیقات هماتولوژی
دانشگاه علوم پزشکی شیراز
شیراز - ایران
تلفن: +۹۸ ۹۱۷۳۶۱۲۰۰۵۹
پست الکترونیکی:
yavarian@sums.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۵/۴/۲۷ اصلاح نهایی: ۸۵/۸/۲۱ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۱/۳۰

بزرگترین جمعیت‌های مرتبط با گروه بیماری‌های خاص را

در خود جای داده است.

درمان متداول بیماری تالاسمی با تزریق مکرر خون جهت جبران کم‌خونی و پیشگیری از تغییرات چهره می‌باشد. برای جلوگیری از انباشتگی آهن ناشی از تزریق خون در ارگان‌های مختلف تزریق زیرجلدی دیسفرال صورت می‌گیرد. تزریق زیرجلدی با درد است

مقدمه:

تالاسمی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی در جهان می‌باشد. کاهش نسبت زنجیره α -globin و β -globin در بیماران تالاسمی یکی از علل اصلی فیزیوپاتولوژی بیماری می‌باشد. استان هرمزگان با جمعیتی بالغ بر یک میلیون و دویست هزار نفر و قریب به ۱۰٪ ناقل تالاسمی و ۱۲۰۰ نفر بیمار تالاسمی (۱) یکی از

خواهد شد. زندگی مناسب‌تر و کاهش هزینه‌های درمانی بیمارانی که زمینه مستعد ژنتیکی داشته باشند، می‌تواند چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای برای این گروه از بیماران تالاسمی باشد. با توجه به اهمیت موضوع و نقشی که این دارو می‌تواند در کاهش میزان تزریق خون در بیماران تالاسمی اینترمدیا نماید، بررسی تأثیر و عوارض احتمالی دارو از جایگاه ویژه‌ای برخوردار می‌باشد.

روش کار:

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی است که ۹۰ بیمار مبتلا به تالاسمی که خونگیری آنان از سن ۲ سالگی به بعد شروع شده بود، با استفاده از پرونده‌های موجود در مرکز تالاسمی انتخاب گردید. کلیه بیماران دوره‌ای از درمان روزانه کپسول هیدروکسی اوره در حال مصرف دارو بودند، بیماران فوق به مدت یک سال تحت مراقبت مستقیم قرار گرفتند. در طی این مدت از مجموعه فوق، ۱۰ بیمار به علت مهاجرت از طرح خارج شدند. اطلاعات دموگرافیکی ۸۰ بیمار باقی مانده نظیر سن، جنس، گروه خونی، سن شروع علائم و تاریخچه زندگی خانوادگی با مطالعه پرونده‌ها بدست آمد.

مقدار مصرف روزانه مصرف دارو ۱۰ الی ۱۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن تنظیم گردید. جمع‌آوری اطلاعات مربوط به مصرف داروی Hydroxyurea و عوارض جانبی آن از طریق مراقبتهای ماهیانه و تکمیل پرسشنامه کسب گردید. اندکس‌های گلوبولی بیماران (CBC) با استفاده از دستگاه شمارش‌گر اتوماتیک انجام گردید. مجموعه اطلاعات پس از کدگذاری با استفاده از نرم‌افزار EPI info 2000 وارد کامپیوتر شده و با روشهای آماری Chi-square و تست Fisher تجزیه و تحلیل و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

۸۰ بیمار مورد مطالعه دارای میانگین سنی $16/8 \pm 7/9$ سال و از نظر ترکیب جنسی ۳۸ نفر مذکر (۴۷/۵٪) و ۴۲ نفر مؤنث (۵۲/۵٪) بودند. از نظر نسبت

و گاهی با حساسیت و خستگی روحی بیماران همراه می‌باشد. تلاش‌هایی برای یک درمان جایگزین نظیر پیوند مغز استخوان یا (Cord blood)، دارو و اخیراً ژن‌درمانی صورت گرفته که با موفقیت‌های نسبی نیز همراه بوده است.

Ley و همکاران اولین گزارش در خصوص داروهایی که موجب افزایش سنتز y-globin می‌شد را در سال ۱۹۸۲ منتشر کردند (۲). داروهایی نظیر Butrates 5-azacytidine، Erythropietin و Hydroxyurea موجب افزایش سنتز زنجیره y-globin شده و نسبت α -globin به non α -globin را متوازن می‌سازد.

Hydroxyurea ($H_2NCONHOH$) یک آنالوگ اوره است که اولین بار توسط شیمیدانان آلمانی در سال ۱۸۶۹ ساخته شد (۳). اثرات درمانی آن تا مدت‌ها ناشناخته ماند تا اینکه در سال ۱۹۶۰ در پی تلاش برای پیدا کردن داروی مناسب جهت درمان بیماران سرطانی مورد توجه و استفاده قرار گرفت. امروزه علاوه بر درمان سرطان در درمان بیماران مبتلا به HIV نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. اصلی‌ترین عمل Hydroxyurea مهار آنزیم ریبونوکلوئید دی فسفات ریداکتاز (RDR) می‌باشد که به هنگام نسخه‌برداری DNA به هنگام تقسیم سلولی قسمتی از dexyribonucleotid سلول را تأمین می‌کند (۴).

تجربیات اولین کاربرد Hydroxyurea در درمان هموگلوبینوپاتی حوالی سالهای ۱۹۸۴ توسط Platt و همکارانش برای یک گروه کوچک از بیماران سیکل سل مورد استفاده قرار گرفت (۵). افزایش زنجیره y-globin موجب افزایش HbF و در نتیجه کاهش Stickeling در بیماران سیکل سل شود. بدنبال تجربیات فوق اشتیاق برای تجربه مشابه در بیماران تالاسمی بعنوان یک روش درمانی نو مورد توجه قرار گرفت و Arruda و همکارانش نتایج کارآزمایی بالینی خود را در سال ۱۹۹۷ منتشر کردند (۶).

در صورت موفقیت درمان با Hydroxyurea کاهش و یا قطع تزریق خون، عوارض متعدد ناشی از انتقال خون نظیر آلودگی به بیماریهای عفونی و تجمع آهن در بافت‌های مختلف بدن از جمله در کبد و قلب جلوگیری

میانگین هموگلوبین پس از مصرف در جنس مذکر، ۷/۰۶-۷/۱ و در جنس مؤنث ۷/۰۸-۷/۱ مشاهده گردید. بین میانگین هموگلوبین پس از مصرف دارو مابین دو جنس، ارتباط معنی‌داری وجود داشت و ($P < 0.05$) میانگین هموگلوبین در جنس مؤنث به طور واضع بالاتر بود. میانگین دریافت خون (مصرف) پس از مصرف دارو نسبت به ماههای قبل از آن حدود ۲۳٪ کاهش پیدا کرد. در ۶۰ مورد (۷۵٪) از بیماران در طول دوره درمان با هیدروکسی اوره هیچگونه عارضه‌ای مشاهده نشد. سریع‌ترین عارضه ناشی از مصرف دارو یکماه پس از مصرف در ۶ مورد (۷/۶٪) از بیماران مشاهده گردید.

جدول شماره ۲- توزیع سطح هموگلوبین بیماران قبل از مصرف هیدروکسی اوره

Hemoglobin (gm/dl)	تعداد (نفر)	فراوانی نسبی (%)
< ۵	۵۲	۶۵
۵-۸	۲۱	۲۶/۲
> ۸	۷	۸/۸
جمع کل	۸۰	۱۰۰

جدول شماره ۳- علل قطع مصرف دارو بطور موقت و یا دائم

علت قطع دارو	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی (%)
عدم دسترسی به دارو	۷	۱۸/۹
عدم تأثیر بر روی هموگلوبین	۶	۱۶/۲
ضعف و بی حالی	۳	۸/۱
طبع بد دارو	۲	۵/۵
تهوع شدید	۱	۲/۷
تأثیر کم بر هموگلوبین	۱	۲/۷
مشکل قلبی	۱	۲/۷
افت پلاکت	۱	۲/۷
تصمیم جهت پیوند مغز استخوان	۱	۲/۷
فراموش نمودن مصرف دارو	۱	۲/۷
دردهای استخوانی	۱	۲/۷
قطع خودسرانه	۱	۲/۷
توصیه پزشک	۱۱	۲۹/۷
جمع کل	۳۷	۱۰۰

فامیلی، ۶۵٪ بیماران هیچ رابطه‌ای نداشتند. سن شروع علائم کم‌خونی این گروه از بیماران در محدوده بین ۲ الی ۷ سال بود. میانگین سن آنان در هنگام شروع Hydroxyurea ۱۳/۷ سال بود (پراکندگی آن در جدول شماره ۱ نشان داده شده است). تعداد ۷۶ نفر (۷۳/۸٪) از بیماران قبل از شروع درمان اسپلنکتومی شده بودند که ۳۲ نفر مذکر و ۳۵ نفر مؤنث بودند.

جدول شماره ۱- توزیع سن بیماران به هنگام شروع مصرف هیدروکسی اوره

گروه سنی (سال)	تعداد (نفر)	فراوانی نسبی (%)
> ۷	۱۴	۱۷/۵
۷-۱۲	۲۵	۳۱/۳
> ۱۲	۴۱	۵۱/۳
جمع کل	۸۰	۱۰۰

میانگین هموگلوبین در زمان تشخیص (جدول شماره ۲) در جنس مذکر $4/5 \pm 1/9$ gm/dl و در جنس مؤنث $5/2 \pm 2/0$ gm/dl بدست آمد ($P = 0.09$). اختلاف معنی‌داری بین هموگلوبین زمان تشخیص در جنس مؤنث و مذکر وجود نداشت. پس از مصرف دارو، ۲۶ نفر از بیماران توقف کامل تزریق خون داشتند. میانگین مدت مصرف دارو در افراد مذکر ۱/۶-۱/۹ سال و در افراد مؤنث ۱/۳-۱/۷ سال ($P = 0/6$) بود. در ۶۰ نفر (۷۵٪) هیچگونه عارضه‌ای ناشی از مصرف دارو مشاهده نشد. ۴۳ نفر از بیماران (۵۳/۸٪) در طول دوره درمانی هیچ گونه قطع مصرف دارو را نداشتند. در حالی که ۳۷ مورد (۴۶/۲٪) در طول دوره درمان، مقاطعی از قطع مصرف دارو را داشتند. بیشترین علت قطع دارو به توصیه پزشک خارج از مرکز تالاسمی بوده است (۱۱ مورد، ۲۹/۷٪). جدول شماره ۳ علل قطع موقت دارو در بین ۳۷ مورد به تفکیک نشان می‌دهد.

جدول شماره ۴- بررسی علل استقبال از مصرف هیدروکسی اوره در ۶۹ نفر که در این مطالعه بطور کامل یا نسبی از مصرف

آن رضایت داشتند

علت رضایت	فراوانی	درصد	فراوانی در گروه (%)
			کاهش خونگیری
عدم خونگیری	فقط	۱۴	۳۰ (۴۷/۱)
	و بهبود حال عمومی	۱۴	
	و کاهش دردهای استخوانی	۱	
	و کاهش ضعف و بی‌حالی	۱	
کاهش ضعف و بی‌حالی	فقط	۴	۶ (۸/۷)
	و بهبود حال عمومی	۲	
کاهش دردهای استخوانی	فقط	۶	۱۰ (۱۴/۵)
	و بهبود حال عمومی	۲	
	و کاهش ضعف و بی‌حالی	۲	

در بیمار β تالاسمی یکی از روشهایی که در کمک به مهار این پروسه می‌تواند مؤثر باشد، کاهش اختلاف نسبی زنجیره α -globin به α -globin است که با افزایش تولید زنجیره γ می‌تواند صورت گیرد. افزایش تولید γ افزایش تولید هموگلوبین F به همراه دارد که سبب بهبود اکسیژن‌گیری بافتی شده و تولید رادیکال‌های آزاد و همچنین تغییرات غشایی را به حداقل ممکن می‌رساند. مواد یا داروهایی که امکان افزایش تولید زنجیره γ را فراهم می‌سازد به یکی از طرق‌های زیر عمل می‌نمایند:

۱- تغییر متیلاسیون (DNA hypomethylation)

که موجب فعال ماندن ژن γ می‌گردد مثل 5-Azacytidine (۹).

۲- تغییر در کینتک سلولی (انتخاب سلولهای پیش‌ساز اریتروئیدی که تولیدکننده HbF می‌باشند): در محیط کشت سلولی سلولهای BFU-e هموگلوبین F بیشتری تولید می‌کند. گسترش این رده سلولی در صورت فراهم بودن زمینه ژنتیکی موجب تولید F-cell می‌گردد (۱۰). Hydroxyurea با مکانیسم بازآفرینی اریتروئیدی افزایش تولید HbF را فراهم می‌سازد (۱۱).

۳- مهار آنزیم هیسیتون دکربوکسیلاز: تغییر در ساختمان کروماتین و آماده ساخت آن برای فعالیت ژن مکانیسم دیگری است که موادی نظیر بیوترات سدیم با اتصال ناحیه بالای ژن γ محرک تولید HbF می‌گردد (۱۲).

ارزیابی رضایتمندی این گروه از بیماران نشان می‌دهد که عمدتاً علت رضایت به سبب کاهش و یا عدم خونگیری و همچنین کاهش دردهای استخوانی در طول مصرف دارو بوده است. کاهش ضعف و بی‌حالی از علل دیگری بود که در خصوص رضایت از سوی بیماران عنوان گردید (جدول شماره ۴).

در مجموع ۳۵ نفر (۴۳/۸٪) از بیماران تحت مطالعه از مصرف دارو کاملاً راضی بوده و ۲۴ نفر (۳۰/۵٪) رضایت متوسط داشتند. ۸ نفر (۱۰٪) بیماران از مصرف هیدروکسی اوره رضایت نداشتند. در مجموع میزان رضایت از مصرف دارو در جنس مؤنث بیشتر از مذکر بود و در گروه سنی بالاتر از ۱۹ سال بیشترین رضایت از مصرف هیدروکسی اوره (۵۷/۷٪) مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری:

مطالعات مختلف در خصوص پاتوژنر بیماری تالاسمی نشان می‌دهد که رسوب زنجیره اضافی گلوبین در غشاء سلول و آهن آزاد و همی‌کروم، موجب تولید اکسیژن رادیکال (۷) و همچنین تغییر مولکولی پروتئین‌های غشایی نظیر باند ۳، موجبات تشکیل آنتی‌ژن جدیدی می‌گردد که سبب تولید آنتی‌بادی IgG بر علیه آنتی‌ژن جدید و فعال شدن کمپلمان سیستم ماکروفاژی را برای حذف گلبول قرمز مهیا می‌سازد (۸).

مطالعات قبلی نشان می‌دهد نوع موتاسیون و فرم‌های بخصوص در طول β -cluster در میزان افزایش یا مقاومت دارویی مؤثر می‌باشد. آلل (G→A) IVS-1 و فرم هموزیگوت و یا ترکیبی با آلل (G→C) IVS-I-5 و یا cd 8(-AA) همراه (C→T) Xmm1 در صورتی که با framework II در درون بتا-گلوبین باشد، افزایش HbF در سطح خوبی صورت می‌گیرد و علائم بالینی بهتری را به همراه دارند (۱۸).

در مطالعه حاضر، حدود ۸۰ بیمار تالاسمی اینترمدیا تحت درمان با هیدروکسی اوره مورد بررسی قرار گرفتند که از نقاط مختلف استان به این مرکز مراجعه می‌کردند. با توجه به بعد مسافت و وضعیت اقتصادی نامناسب، گروهی از بیماران در زمانهای مقرر جهت ارائه درمان مراجعه نمی‌کردند. بنابراین پیگیری آنها و بررسی تأثیر و عوارض دارو در این گروه از بیماران با مشکل مواجه می‌شد. در گروهی از بیماران به دلیل عدم دسترسی به دارو، مصرف منظم و مداوم وجود نداشت و خونگیری بیماران نیز طبق برنامه انجام نمی‌شد. بنابراین هموگلوبین‌های پائین در حد ۲-۳ گرم در دسی‌لیتر در زمان عدم خونگیری و عدم مصرف دارو وجود داشت که این موضوع باعث افت میانگین هموگلوبین در بیماران تحت مطالعه می‌شد.

سیاسگزاری:

لازم است از کلیه بیماران مبتلا به تالاسمی و پرسنل مرکز تالاسمی بندرعباس که ما را در این پژوهش همراهی کردند، تشکر و قدردانی بعمل آید.

Hydroxyuera در روند رشد سلولی و در مرحله S، سنتز DNA را متوقف می‌کند. این دارو به خوبی از طریق گوارش جذب و پس از آن با روش جذب ساده از غشاء سلولی گذشته و با اتصال به رادیکال تیروزیل در پروتئین M2 آنزیم ریبونکلئوتید ریداکتاز پروسه تبدیل ribonucleotide به deoxyribonucleotide را مختل می‌نماید. این دارو که در درمان بیماران مبتلا به میلوپرولیفر استفاده می‌شد. علی‌رغم شواهد متعدد که نشان‌دهنده افزایش HbF همواره بخاطر نگرانی از عوارض دارویی با مقاومت بسیاری از پزشکان روبرو بوده است. به نحوی که در مطالعه حاضر قریب ۳۰٪ بیماران مصرف‌کننده‌ای که قطع دارو داشتند، بعلت توصیه‌ای بوده که در مراجعه به پزشکان سطح شهر به آنها شده بود (جدول شماره ۳).

هر چند گزارشاتی از کاهش پلاکت وجود دارد (۱۲) بجز یک مورد کاهش پلاکتی عوارض حادی در بیماران مورد مطالعه حاضر مشاهده نشد. به نظر می‌رسد عوامل دیگری در بروز عوارض هماتولوژیک نظیر استفاده از Deferoprone در کاهش پلاکت و ناپایداری کروموزومی در بیماران میلوپرولیفراتیو موجبات تغییرات کروموزومی فراهم کرده باشد.

در مطالعات انجام شده در سایر کشورها در مورد تأثیر هیدروکسی اوره در بیماران تالاسمی اینترمدیا تا حدودی نتایج مشابه مطالعه حاضر می‌باشد. در اکثر این مطالعات، تغییرات سطح هموگلوبین بدنبال مصرف هیدروکسی اوره افزایش یافته است بطوری که یکسری از بیماران نیاز به تزریق خون نداشتند و حال عمومی آنها بطور واضحی بهتر شده بود (۱۴). در مطالعه حاضر حدود ۵۳٪ بیماران مصرف‌کننده افزایش سطح هموگلوبین داشتند. در مواردی نیز هیچ تغییری در سطح هموگلوبین مشاهده نشد (۱۷-۱۵).

References

منابع

1. Yavarian M. Hemoglobinopathies in Iran, Molecular spectrum, prevention and treatment. Leiden: Medicl University Press; 2005.
2. Ley TJ, Desimone J, Anagnou NP, Keller GH, Humphries RK, Turner PH, et al. 5-azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patient with beta+thalassemia. *N Engl J Med.* 1982;307(24):1469-1475.
3. Dresler WFC & Stein R. Uber den Hydrowxylharmstoff. *Justus Liebigs Ann Chemie.* 1869;150:242-252.
4. Gilman AG. The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York:Perganon Press; 1990.
5. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest.* 1984;74(2):652-656.
6. Arruda VR, Lima CS, Saad ST, Costa FF. Successful use of hydroxyurea in beta-thalassemia major. *N Engl J Med.* 1997;336(13):964-969.
7. Kattamis C, Kattamis AC. Oxidative stress disturbances in erythrocytes of beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18(2):85-88.
8. Yuan J, Kannan R, Shinar E, Rachmilewitz EA, Low PS. Isolation, Characterization, and immunoprecipitation studies of immune complexes from membranes of beta-thalassemic erythrocytes. *Blood.* 1992;79(11):3007-3017.
9. Dover GJ, Charache S, Nora R, Boyer SH. Progress toward increasing fetal hemoglobin production in man: experience with 5-azacytidine and hydroxyurea. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;445:218-224.
10. Asano H, Li XS, Stamatoyannopoulos G. FKLf-2: a novel Kruppel-like transcriptional factor that activates globin and other erythroid lineage genes. *Blood.* 2000;95(11):3578-3584.
11. Veith R, Galanello R, Papayannopoulou T, Stamatoyannopoulos G. Stimulation of F-cell production in patients with sickle-cell anemia treated with cytarabine or hydroxyurea. *N Engl J Med.* 1985;313(25):1571-1575.
12. Glauber JG, Wandersee NJ, Little JA, Ginder GD. 5-flanking sequences mediate butyrate stimulation of embryonic globin gene expression in adult erythroid cells. *Mol Cell Biol.* 1991;11(9):4690-4697.
13. Marwan Sheikh-Taha isolated thrombocytopenia associated with Hydroxyurea? Deferoprone (L1) therapy in a sickle beta thalassemia patient. *Hematological.* 2006;91:32-37.
14. Loukopoulos D, Voskaridou E, Stamoulakatou A, Papassotiriou Y, Kalotychou V, Loutradi A, et al. Hydroxyurea therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:120-128.
15. Karimi M, Darzi H, Yavarian M. Hematologic and Clinical responses of thalassemia intermedia patients to hydroxylurea during 6 years of therapy in Iran. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(7):380-385.
16. Bradai M, Abad MT, Pissard S, Lamraoui F, Skopinski L. Hydroxyurea can eliminate transfusion requirements in children with severe beta-thalassemia. *Blood.* 2003;102(4):1529-1530.
17. Taher A, Sheikh-Taha M. Hydroxyurea use in Lebanese patients with beta-thalassemia intermedia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(2):107.
18. Yavarian M, Karimi M, Bakker E, Hartevelde CL, Giordano PC. Response to hydroxyurea treatment in Iranian transfusion-dependent beta-thalassemia patients. *Haematologica.* 2004;89(10):1172-1178.