پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هفدهم شماره ۶۱ آذر و دی سال ۱۳۸۶ (۶۸-۶۲)

بررسی رابطه مصرف هیدروکسی اوره با سنگ های صفراوی در بیمارن 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 : دربیماران بتا تالاسمی هموزیگوت (ماژور واینترمدیا)، به علت لیزمزمن و خون‌سازی غیر موثر و برخی عوامل دیگر بروزسنگ‌های سیستم صفراوی شایع است که منجر به ایجاد عوارض مختلفی در بیماران می‌گردد. هیدروکسی اوره دارویی است که با افزایش تولید هموگلوبین F منجر به کاهش لیز گلبول‌های قرمز در بیماران بتا تالاسمی هموزیگوت می گردد. در رابطه با اثر مصرف هیدروکسی اوره بر میزان بروز سنگ‌های صفراوی در این بیماران مطالعه زیادی صورت قرار نگرفته است. هدف از انجام این مطالعه تعیین این رابطه در بیماران تالاسمی ماژور و اینتر مدیا مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندارن بوده است.

مواد و روش‌ها : 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 دردوگروه مورد (شامل۳۶ بیمار دارای تالاسمی ماژور یااینترمدیا که حداقل ۱ سال هیدرکسی 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 می‌گذشت)، بررسی شدند. گروه شاهداز نظر سن ،جنس و شدت بیماری با گروه مورد همسان شدند.شدت بیماری بر اساس درجه بندی خصوصیت بالینی وآزمایشگاهی بیماران صورت گرفت. اطلاعات به دست آمده در مورد مشخصات دموگرافیک، شدت بیماری، نتایج سونوگرافی کبد و سیستم صفراوی در پرسشنامه وارد گردید. تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار (SPSS11) و با استفاده از آزمون های Chi square ,t و آزمون دقیق فیشر انجام گردید.

یافته‌ها : درگروه مورد ۳۶ نفر [۲۰ زن (۵۵/۶ درصد)] و در گروه شاهد نیز ۳۶ نفر [۱۹ زن (۵۲/۸ درصد)] مورد مطالعه قرارگرفتند. مدت مصرف هیدروکسی اوره ۲۵/۵ ± ۶۷/۹ ماه با بیشترین مقدار ۱۰۸ ماه (۹ سال) بود. میانگین دوز مصرف هیدروکسی اوره ۵/۹ ± ۱۴/۹ میلیگرم به ازای کیلوگرم با بیشترین میزان mg/kg ۳۴ 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($p < ۰/۰۲$). در بین عوامل مختلف، جنس بیماران رابطه معناداری با اثر هیدورکسی اوره بر کاهش سنگ‌های 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 می‌باشد این امر مطرح کننده نقش پیشگیری کننده هیدروکسی اوره در بروز سنگ‌های صفراوی در بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینتر مدیا می‌باشد.

واژه های کلیدی : بتا تالاسمی ماژور، بتا تالاسمی اینتر مدیا، 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 هئیت علمی(استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران + **مولف 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 غدداطفال، استادمرکزتحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
**** فوق تخصص هماتولوژی اطفال، استادیار مرکزتحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ***** پزشک عمومی
تاریخ دریافت : ۸۶/۷/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۶/۸/۶ تاریخ تصویب: ۸۶/۹/۲۸

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-15]

www.SID.ir

مقدمه

تالاسمی شایع‌ترین اختلال تک ژنی دنیاست 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 درتولید زنجیره بتا ایجاد می‌گردد در نواحی مختلف دنیا و ازجمله ایران (شامل قسمت‌های شمالی و مرکزی شایع می‌باشد(۳،۱) این بیماری درفرم هموزیگوت خود موجب علائم بالینی شدیدی به علت تخریب مزمن گلبول‌های قرمز و آنمی همولیتیک ناشی از آن می‌شودکه 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 دردشکم 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(۵-۴). 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 دربیماران تالاسمیک مراجعه‌کننده به‌مرکزتحقیقات تالاسمی‌دانشگاه علوم‌پزشکی مازندران (بیماراستان بوعلی سینا ساری) انجام گردیده است.

مواد و روش ها

مطالعه به روش کوهورت تاریخی(Historical cohort) درسال۱۳۸۶ انجام شد. جامعه مورد مطالعه شامل بیماران تالاسمی ماژور یا اینترمدیای تحت پوشش بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری بودند، گروه مورد شامل‌بیماران تالاسمی ماژور یا اینترمدیا بوده‌که حداقل۱ سال هیدروکسی اوره(HU) مصرف‌کرده بودند و افراد شاهد شامل بیماران تالاسمی ماژو 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 افرادگروه مورد و شاهد

نمره	۱	۲	۳
سن تشخیص بیماری	بالای ۴ سال	۴-۱ 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	۵-۱ سال	زیر ۱ سال
تغییرچهره	ندارد یا ضعیف	متوسط تا شدید	-----
متوسط هموگلوبین g/dl	۱۲-۱۰	۹/۹-۷	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 ۵۰، ۲۰ 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

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-15]

www.SID.ir

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 وآزمون دقیق فیشر انجام شد. سطح معنادار آزمون ۰/۰۵ درنظر گرفته شد.

یافته ها

۷۲ نفر شامل :۳۶ نفر در گروه مورد و ۳۶ نفر در گروه شاهد مورد مطالعه قرارگرفتند. ازنظر 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 شماره۲: توزیع بیماران تالاسمیک مصرف‌کننده هیدروکسی اوره و گروه شاهد بر حسب جنس و شاخص های شدت بیماری در ۷۲ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۸۵

		گروه شاهد n=۳۶	گروه مورد n=۳۶	P value
جنس	مرد	۱۷ (٪۴۷/۲)	۱۶ (٪۴۴/۴)	(NS)
	زن	۱۹ (٪۵۲/۸)	۲۰ (٪۵۵/۶)	
سن تشخیص بیماری	بالای ۴ سالگی	۲۴ (٪۶۶/۷)	۲۳ (٪۶۳/۹)	(NS)
	۴-۱ سالگی	۱۰ (٪۲۷/۸)	۱۱ (٪۳۰/۶)	
	زیر ۱ سالگی	۲ (٪۵/۶)	۲ (٪۵/۶)	
سایز طحال	زیر ۴ سانتی متر	۹ (٪۲۵)	۷ (٪۱۹/۴)	(NS)
	بالای ۴ سانتی متر	۶ (٪۱۶/۷)	۱۴ (٪۳۸/۴)	
	اسپلینکتومی	۲۱ (٪۵۸/۳)	۱۵ (٪۴۱/۷)	
سن شروع ترانسفیوژن	بالای ۵ سالگی	۶ (٪۱۶/۷)	۸ (٪۲۲/۲)	(NS)
	۵-۱ سالگی	۲۲ (٪۶۱/۱)	۱۶ (٪۴۴/۴)	
	زیر ۱ سالگی	۸ (٪۲۲/۲)	۱۲ (٪۳۳/۳)	
تغییر چهره	نداشته یا خفیف	۲۲ (٪۶۱/۱)	۲۴ (٪۶۶/۷)	(NS)
	متوسط تا شدید	۱۴ (٪۳۸/۹)	۱۲ (٪۳۳/۳)	
متوسط Hb	۱۲-۱۰ g/dl	۱۱ (٪۳۰/۶)	۱۴ (٪۳۸/۹)	(NS)
	۹/۹ - ۷ g/dl	۲۳ (٪۶۳/۹)	۲۲ (٪۶۱/۱)	
	زیر ۷ g/dl	۲ (٪۵/۶)	۰	
تعداد خونگیری	نگرفته تا ۳ بار	۲۲ (٪۶۱/۱)	۱۷ (٪۴۷/۲)	(NS)
	بارها	۱۴ (٪۳۸/۹)	۱۹ (٪۵۲/۸)	

همان‌طور که مشاهده می‌شود در هیچ یک از موارد فوق اختلاف معناداری بین گروه مورد و گروه شاهد وجود نداشته و دوگروه همسان (match) بودند.

ازنظر شدت بیماری نیز بین گروه‌های مورد و شاهد اختلاف معناداری وجود نداشته است. (p= ۰/۵۸)

توزیع بیماران بر حسب شاخص‌های وزن، BMI ، سن در زمان کله سیستکتومی، دوز مصرف هیدروکسی اوره در جدول شماره ۳ آورده شده است:

جدول شماره۳: توزیع بیماران تالاسمیک مصرف‌کننده هیدروکسی اوره و گروه شاهد بر حسب جنس و شاخص های شدت بیماری در ۷۲ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۸۵

	گروه شاهد n=36	گروه مورد n=36	P Value
وزن	۵۱/۶± ۸/۶	۵۵± ۶/۵	(NS)
BMI	۲۰/۸±۱/۸	۲۰/۴±۲/۴	(NS)
سن در زمان کله سیستکتومی	۲۴/۳±۷/۱	۲۲/۴± ۷/۵	(NS) مدت مصرف HU (ماه)
	-	۶۷/۹±۲۵/۵	-
دوز مصرفی HU (mg/kg/day)	-	۱۴/۹± ۵/۹	-
جنس: زن	۱۲	۱۶	
مرد	۱۵	۱۵	

نتایج سونوگرافی در گروه شاهد و مورد بقرار ذیل بود:

در گروه شاهد : ۱۴ نفر(۵۲ درصد) دارای سونوگرافی طبیعی سیستم صفراوی و۱۳ نفر (۴۸ درصد) دارای نتایج سونوگرافی غیرطبیعی بودند و درگروه مورد (مصرف HU) ۲۸ نفر (۸۱/۶ درصد) دارای نتایج طبیعی سونوگرافی و ۶ نفر (۱۹/۴ درصد) دارای نتایج غیر طبیعی سونوگرافی سیستم صفراوی بودند، که اختلاف گروه شاهد ومورد از این نظر معنادار بود

RR: 2/1 (CI 95%: ۱/۵-٤/۳) (P <۰/۰۲٦)

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

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-15]
www.SID.ir

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 وغیرطبیعی 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 ودر گروه مورد (مصرف HU) ۲۰ نفر بدون سنگ، ۵ نفر سنگ سیستم صفراوی و یک نفر sludge داشت که این تفاوت ار نظر آماری معنادار بود (p<۰/۰۱۵).

RR: 3/2 (CI 95%:۱.9–4.8)

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

جدول شماره ٤ : 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

		سونوگرافی نرمال	سونوگرافی غیر نرمال	P value
مرد	گروه شاهد	۸ (٪۵۳/۳)	۷ (٪۴۶/۷)	P<۰/۰۰۳
	گروه مورد	۱۵ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)	
زن	گروه شاهد	۶ (٪۵۰)	۶ (٪۵۰)	(NS)
	گروه مورد	۱۰ (٪۶۲/۵)	۶ (٪۳۷/۵)	

همان‌طوری که مشاهده می‌شود اختلاف بین گروه‌های مورد و شاهد در جنس مرد معناداراست اما در جنس زن این تفاوت معنادارنیست.

بحث

در این مطالعه مسئله رابطه مصرف هیدروکسی اوره و بروز سنگ‌های صفراوی در بیماران تالاسمیک مورد بررسی قرار گرفت ونشان داده شد در بیماران مصرف کننده هیدروکسی اوره بروز سنگ‌های صفراوی کمتر است(p<۰/۰۲). مسئله سنگ‌های صفراوی دربیماران تالاسمیک با توجه به بروز بالای آن درمطالعات 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 لیزمزمن و تخریب گلبول‌های قرمز در نظر گرفته می‌شد، اما عدم توجیه کامل تفاوت در بروز سنگ‌های صفراوی و برخی شواهد دیگر، محققین را به جستجوی مکانیسم‌های دیگر ترغیب نمودنتایج حاکی از آن بود که مکانیسم‌های دیگری علاوه بر لیزمزمن 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 آنمی‌های همولیتیک مانند مطالعه Krishna و همکاران در هند در دست می باشد(۱۶تا۱۸).

دراین مطالعه مشابه مطالعه Desocos وهمکاران(۱۹) توجه اصلی به مکانسیم اولیه ایجاد سنگ‌های صفراوی

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-15]

www.SID.ir

در بیماران بتاتالاسمی ماژور و اینتر مدیا یعنی لیزمزمن و تجمع پیگمان‌ها معطوف شده و اثر هیدروکسی اوره در آن بررسی گردید. مطالعه حاضر نشان داد استفاده از هیدروکسی‌اوره دربیمارانی که به‌مدت کافی آنرا مصرف نمودند موجب کاهش بروز سنگ‌های صفراوی گردید و با توجه به آنکه دو گروه مورد (مصرف HU) و شاهد (عدم مصرف HU) در زمینه کلیه عوامل تاثیر گذار سنگ‌های صفراوی مثل سن، جنس، و بالاخره شدت بیماری هسان بودند لذا کمتر بودن بروز سنگ در گروه مورد را می‌توان به مصرف هیدروکسی اوره نسبت داد .هیدروکسی اوره از سال ۱۹۹۴ برای درمان تالاسمی ماژوراینتر مدیا 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(۲۴تا۲۶) اغلب صاحب نظران اثر پایدارکنندگی هیدروکسی اوره بر MRNA موجود در زنجیره گاما و در نتیجه افزایش تولید HbF در مغز استخوان وکاهش زنجیره‌ای آزاد α را مکانیسم اصلی اثر هیدروکسی اوره می‌دانند که در نتیجه این امر جدار گلبول قرمز از اثر تخریبی زنجیره آزاد α محفوظ می‌ماند(۲۷تا۳۰). نتایج این مطالعه نشان می‌دهد علی‌رغم مطرح شدن مکانیسم‌های دیگر علاوه بر لیز مزمن در ایجاد سنگ صفراوی بیماران تالاسمی همچنان عامل تعیین کننده و اصلی همان شدت تخریب گلبول‌های قرمز و تولید پیگمان‌های صفراوی می‌باشد، در مورد عوامل تاثیرگذار بر عملکرد هیدروکسی اوره بر کاهش بروز سنگ‌های 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 سنگ‌های صفراوی غیر از پیگمان‌های صفراوی (نظیر میزان کلسترول و...) باشد که لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه را نشان می‌دهد.

در مجموع این مطالعه نشان دهنده، بروز کمتر سنگ‌های‌صفراوی دربیماران تالاسمی‌ماژور و اینترمدیا مصرف‌کننده هیدروکسی اوره نسبت به‌گروه همسان بدون مصرف هیدروکسی باشد.مطالعات بیشتر گروه‌های مختلف بیماران در مکان‌های متفاوت پیشنهاد می‌گردد.

فهرست منابع

1. Behrman RE, Kiliegman 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. Olivierin F, Brittenhium GM, Iron. Chelating therapy and the treatment of

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-15]
www.SID.ir

thalassemia. ***Blood*** 1997; 89(3): 125-35.

6. Sennati S, Gumruk FU, Delbakhesh 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, Pizzareli 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 Thalassemic 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. ***Word 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, Kharriussaleh J.Combied needlescopic cholecystectomy and laparascopic 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 presentationand 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, Waye JS, Weatherll

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-15]

www.SID.ir

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 thalassmia intermediate: a university center experience. The 9th international conference on thalassmia and hemoglobinopathies. Ltaly. 2003. Poster 104.
24. Tsiarta H, Pavlides N, Voskaridou E, Kyrri A, Angastiniotis M, loukopoulos D. Treatment of thalassmia intermediate with Hydroxyurea. The 7th international conference on thalassmia 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 thalassmia and hemoglobinopathies. Thailand. 1999. Abstract 19.
26. Kosaryan M, Yousefy Gh, Mahdavi MR, Vallaii N, Farzin D. The clinical trial of Hydroxyurea in beta thalassmia intermediate. The7th international conference on thalassmia 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, Harteveld C, Bakker E, Giordano P C. Response to Hydroxyurea treatment in β- thalassmia intermediate patients in south IRAN. The 7th international conference on thalassmia 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.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-15]

www.SID.ir