

الهيدروكسي يوريا في علاج فقر الدم المنجلي

الدكتور ميخائيل جرجس*

الدكتور رياض جالق**

يولا أحمد***

(تاريخ الإبداع 17 / 2 / 2008. قُبِلَ للنشر في 14 / 8 / 2008)

□ الملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى إظهار فوائد الهيدروكسي يوريا المخبرية والسرييرية في علاج فقر الدم المنجلي، وقد شملت هذه الدراسة (50) مريضاً مصاباً بفقر الدم المنجلي ممن تعرضوا لثلاث نوب ألمية أو أكثر في العام السابق للدراسة، أو خضعوا لنقل دم متكرر أو استشفاء متكرر (ثلاث مرات سنوياً على الأقل) أو تعرضوا لنشبة دماغية أو متلازمة صدر حادة أو تشظي طحال، أو يعانون من فقر دم شديد عرضي. تم البدء بالعلاج بجرعة ابتداءً من 15 مغ / كغ يومياً حتى 30 مغ / كغ / يومياً، وقد تمت مراقبة هؤلاء المرضى كل 3 أشهر مخبرياً وسرييراً (لمدة عام)، وأظهرت النتائج التحسن المخبري الملحوظ في قيم / HbF - HB - MCV / مع الانخفاض الواضح في قيم HbS وكذلك حدث تحسن سريري من خلال انخفاض معدل تكرار النوب الألمية، ومعدل نقل الدم ولكن كان عدد المرضى غير المستجيبين لهذا العلاج هو (5) مرضى إذ لم ترتفع نسبة الخضاب الجنيني لديهم إلى 15 % بعد عام كامل من العلاج.

الكلمات المفتاحية : الهيدروكسي يوريا ، فقر الدم المنجلي ، نوب ألمية، استشفاء متكرر، الخضاب الجنين

* أستاذ - قسم الأمراض الباطنية- كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

**أستاذ مساعد - قسم الأمراض الباطنية- كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

***طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأمراض الباطنية- كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Hydroxyurea in the Treatment of Sickle Cell Disease

Dr. Michael Georgeos*
Dr. Ryad Galek**
Youla Ahmad***

(Received 17 / 2 / 2008. Accepted 14/8/2008)

□ ABSTRACT □

This study aims to assess the laboratory and clinical benefits of hydroxyurea in the treatment of sickle cell disease. This study includes (50) patients of SCD who had reported at least three painful crises in the previous year, or had reported at least three transfusions or hospitalization in a year, or who had a history of stroke, acute chest syndrome or splenic sequestration, or who had systemic sever anemia. Hydroxyurea was gradually increased from an initial dose of 15 mg / kg / d to 30 mg / kg / d.

These patients were monitored by 3-month visits for one year to assess laboratory changes and clinical efficacy. Significant hematologic changes included increase in (HB - MCV- HbF) and decrease in HbS. And there was decrease in the number of transfusions, and painful crises. However, there were five patients who did not show any response to the treatment and the HbF concentration did not increase more than 15 % after a treatment for one year.

Key words: Hydroxyurea, sickle cell disease, painful crises , recurrent hospitalaization , fetal hemoglobin.

* prof, Medical Department, Faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Associate prof, Department of Internal Disease, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***postgraduate student, Department of Internal Disease, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

فقر الدم المنجلي هو فاقه دموية وراثية تتميز بوجود الخضاب المنجلي HbS الناتج عن حلول حمض الفالين محل الغلوتاميك في الموقع السادس من سلسلة الحموض الأمينية β فينتج الخضاب S (α_2, β_2) الذي يتميز بضعف الذوبان عند نقص الأكسجة [1]، مما يؤدي لتكوثر الخضاب S ويشكل هذا التكوثر المفتاح الأساسي لعملية انسداد الأوعية، وبالتالي الأذيات النسيجية [1] والنوب الألمية ولكن لا يندمج الخضاب الجنيني (γ_2, α_2) أو الرباعيات الهجينة ($\gamma \alpha_2 \beta_2$) مع الخضاب المنجلي S في عملية التكوثر مما يعيق هذه العملية ويجعل من زيادة تركيز الخضاب HbF هدفاً علاجياً عند مرضى الداء المنجلي، وهكذا فإن العديد من البحوث الطبية في علاج SCD ركزت على إيجاد عقاقير طبية تمنع التكوثر بزيادة إنتاج HbF [2]، وقد كان الهيدروكسي يوريا هو العقار الأكثر فعالية، وقد تم اختباره في عدة دراسات ضخمة متعددة المراكز [3].

أهمية البحث وأهدافه:

تعود أهمية هذه الدراسة إلى أنها الدراسة الأولى من نوعها في القطر العربي السوري بالإضافة إلى أنها تعالج مشكلة طبية هامة ذات أبعاد اجتماعية وطبية وإنسانية كبيرة فالداء المنجلي شائع في بلادنا ويحتاج إلى مقاربة سريرية ومخبرية جيدة لكي يتم وضع التشخيص الأكيد وبالتالي المعالجة الطبية السليمة بجوانبها المتعددة. وهدفنا من هذه الدراسة إثبات أن الهيدروكسي يوريا يزيد كمية تركيز HbF عند مرضى SCD [4]، إذ أنه من الناحية السريرية يقلل من عدد النوب الألمية ومن عدد مرات نقل الدم، ومن حدوث متلازمة الصدر الحادة، أما مخبرياً فهو يحسن المشعرات الدموية إذ أنه يزيد في نسبة كل من الخضاب الكلي والخضاب الجنيني و الـ MCV ويقلل من نسبة الخضاب المنجلي HbS، وبالتالي تشجع الدراسة على توسيع استخدام هذا العقار بتأمينه للمرضى المحققين شروط استخدامه.

طرائق البحث ومواده:

تمت متابعة (50) مريضاً ومريضة (25 ذكر . 25 أنثى) مصابين بفقر الدم المنجلي / مرضى المشفى والعيادات الخارجية /، لمدة عام كامل (من تشرين الثاني 2006 حتى تشرين الثاني 2007) تتراوح أعمارهم بين (3-50) سنة ممن حققوا أحد شروط الدراسة أو أكثر وهي [5]:

1. أن يكون المريض قد تعرض لثلاث نوب ألمية حادة على الأقل في العام السابق للدراسة.
2. اضطرر للاستشفاء أو لنقل الدم ثلاث مرات على الأقل في العام السابق للدراسة.
3. تعرض لمتلازمة صدر حادة أو نوبة تشظي طحال أو نشبة دماغية في إحدى مراحل المرض .
4. لديه فقر دم شديد عرضي.

وقد تم استبعاد [5]:

1. الحوامل.
2. المريض الذي يتناول عقار آخر (غير الهيدروكسي يوريا) مضاد للتمنجل.
3. من لا يمكن أن يميز تعداد محتويات الدم لديه عن مريض لديه تثبيط نقي.

4 المرضى الذين يتناولون المخدرات ومرضى الإيدز.
 5 المريض الذي يخضع لبرنامج نقل دم طويل الأمد / 4 أشهر متتالية ./
 تم إعطاء مرضى الدراسة عقار الهيدروكسي يوريا يومياً بجرعة مفردة بدءاً من 15 مغ/كغ وزيدت تدريجياً بمقدار 5 مغ/كغ / كل 3 اشهر حتى الوصول إلى الجرعة العظمى وهي 30 مغ / كغ / يوم (في دراستنا).
 وقد تمت مراقبة هؤلاء المرضى كل 3 اشهر مخبرياً و سريرياً على مدى عام كامل ، وقد كان التقييم السريري يشمل / عدد النوب الألمية . عدد مرات نقل الدم /، أما التقييم المخبري فقد شمل
 / HB . HBF . HBS . MCV ./
 وقد تم تنظيم جداول لهذه المتابعات السريرية والمخبرية متضمنة المعطيات قبل البدء بالعلاج وبعد 6 أشهر وبعد عام من العلاج (بالنسبة للمتابعة المخبرية)، ومتضمنة المعطيات قبل البدء بالعلاج وبعد عام من العلاج بالنسبة للمتغيرات السريرية.

النتائج والمناقشة:

تم تطبيق النظام العلاجي المذكور سابقاً في طريقة البحث على مرضى الدراسة، وقد تمت متابعة هؤلاء المرضى مخبرياً حيث تم تسجيل قيم كل من (HB - HBF . MCV . HBS) عند بدء الدراسة وبعد 6 أشهر وبعد عام من العلاج ، كما تمت مراقبتهم سريرياً ، إذ تم تسجيل معدل كل من عدد مرات نقل الدم ومعدل النوب الألمية في العام السابق للعلاج، وفي عام الدراسة.

الجدول (1) يبين متوسط قيم HB عند بدء الدراسة والتغيرات الطارئة عليه بعد 6 أشهر وبعد عام من العلاج.

المتوسط الحسابي لقيم HB	عدد المرضى p _i	فئات المرضى حسب قيم HB (x)	زمن الدراسة
(7.66_+ 0.79) غ/100 مل	21	(5.5_7.5) غ/100 مل	عند بدء الدراسة
	29	(7.5_9.5) غ/100 مل	
(8.460_+0.89) غ/100 مل	26	(6.7_8.5) غ/100 مل	بعد 6 أشهر من العلاج
	24	(8.5_10.5) غ/100 مل	
(8.97_+0.49) غ/100 مل	23	(7_8.9) غ/100 مل	بعد عام من العلاج
	27	(8.9_10.8) غ/100 مل	

وقد تم حساب كل من المتوسط الحسابي (\bar{X}) والانحراف المعياري (S) وفق القوانين الإحصائية

التالي [6]:

$$\bar{X} = \frac{\sum P_i x_i}{\sum P_i} , \quad S = \sqrt{\frac{\sum P_i (x_i - \bar{x})^2}{\sum P_i}}$$

حيث:

\bar{X} : المتوسط الحسابي.

S : الانحراف المعياري.

X : الفئة

الحد الأدنى للفئة + الحد الأعلى للفئة

X_i : مركز الفئة ()

2

P_i . تكرار الفئة (عدد المرضى)

إذاً يظهر الجدول (1) ارتفاع متوسط قيم HB عند مرضى الدراسة من: (7.66_+0.97) غ/100 مل عند بدء الدراسة إلى (8.46_+0.89) غ/100 مل بعد 6 أشهر من العلاج ومن ثم إلى (8.97_+0.94) غ/100 مل
الجدول (2) يبين متوسط قيم MCV عند بدء الدراسة وبعد 6 أشهر وبعد عام من العلاج .

المتوسط الحسابي لقيم MCV	عدد المرضى p_i	فئات المرضى حسب قيم MCV	زمن الدراسة
(79.2_+6.2)fl	11	(60 - 75) fl	عند بدء الدراسة
	39	(75 - 90)fl	
(88.6_+6.75)fl	13	(70-85)fl	بعد 6 أشهر من العلاج
	37	(85-100)fl	
(93.6_+6.6)fl	13	(75 - 90)fl	بعد عام من العلاج
	37	(90- 105)fl	

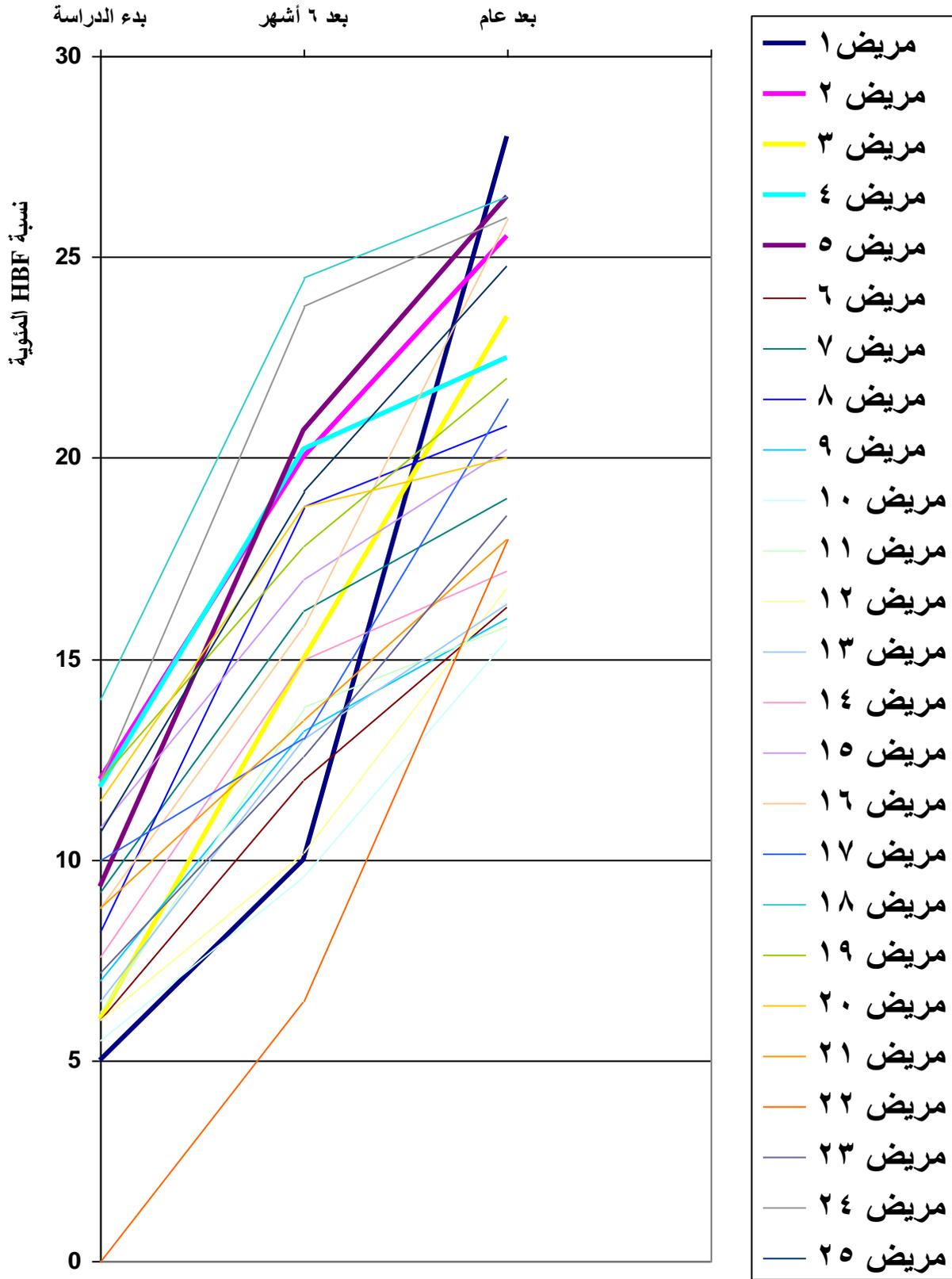
إذاً يظهر الجدول (2) ارتفاع متوسط قيم MCV لمرضى الدراسة من :

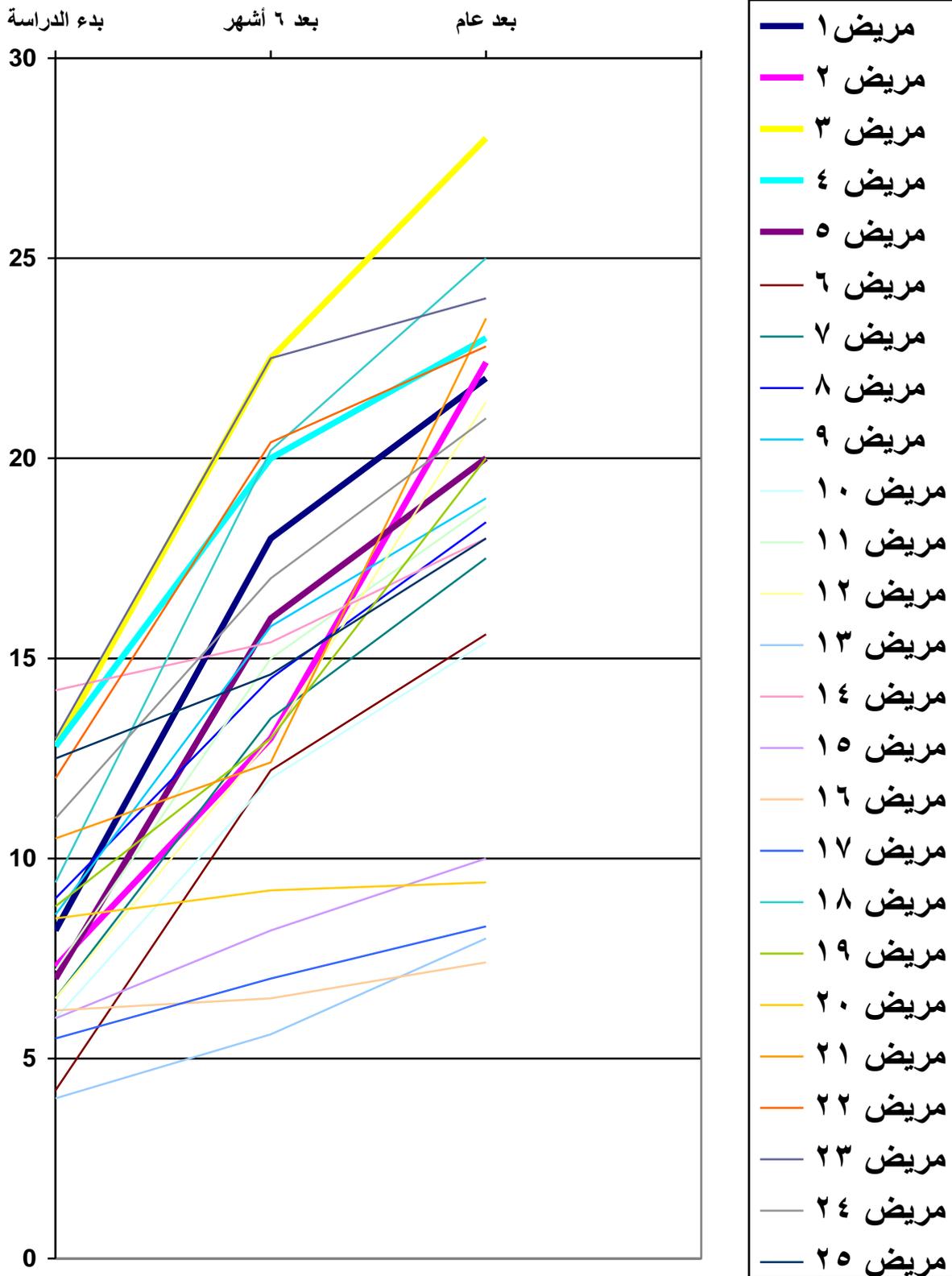
(79.2_+6.2)fl عند بدء الدراسة إلى (88.6_+6.75)fl بعد 6 أشهر من العلاج ومن ثم إلى (93.6_+6.6)fl بعد عام من العلاج.

الجدول (3) يبين متوسط قيم HBF لدى مرضى الدراسة عند بدء الدراسة والتغيرات الطارئة بعد 6 أشهر وبعد عام من العلاج.

المتوسط الحسابي لقيم HBF	عدد المرضى	فئات المرضى حسب نسبة HBF المئوية	زمن الدراسة
(7.95_+3.7)%	22	(0_7.5)%	عند بدء الدراسة
	28	(7.5_15)%	
(14_+4.7)%	30	(5_15)%	بعد 6 أشهر من العلاج
	20	(15_25)%	
(17.68_+5.4)%	31	(8_19)%	بعد عام من العلاج
	19	(19_30)%	

يبين الجدول (3) ارتفاع نسبة الخضاب الجنيني HBF عند مرضى الدراسة من: % (7.95_+3.7) عند بدء الدراسة حتى % (14_+4.7) بعد 6 أشهر من العلاج ومن ثم حتى % (17.86_+5.4) بعد عام من العلاج. وقد تم اختيار عينة عشوائية مؤلفة من خمسين مريضاً لتمثيل تغيرات HBF لديهم بيانياً . هذا ويوضح الشكل (1) التمثيل البياني لخمس وعشرين مريضاً بينما سيوضح الشكل (2) التمثيل البياني للخمس وعشرين مريضاً الآخرين وذلك لسهولة قراءة التمثيل البياني.





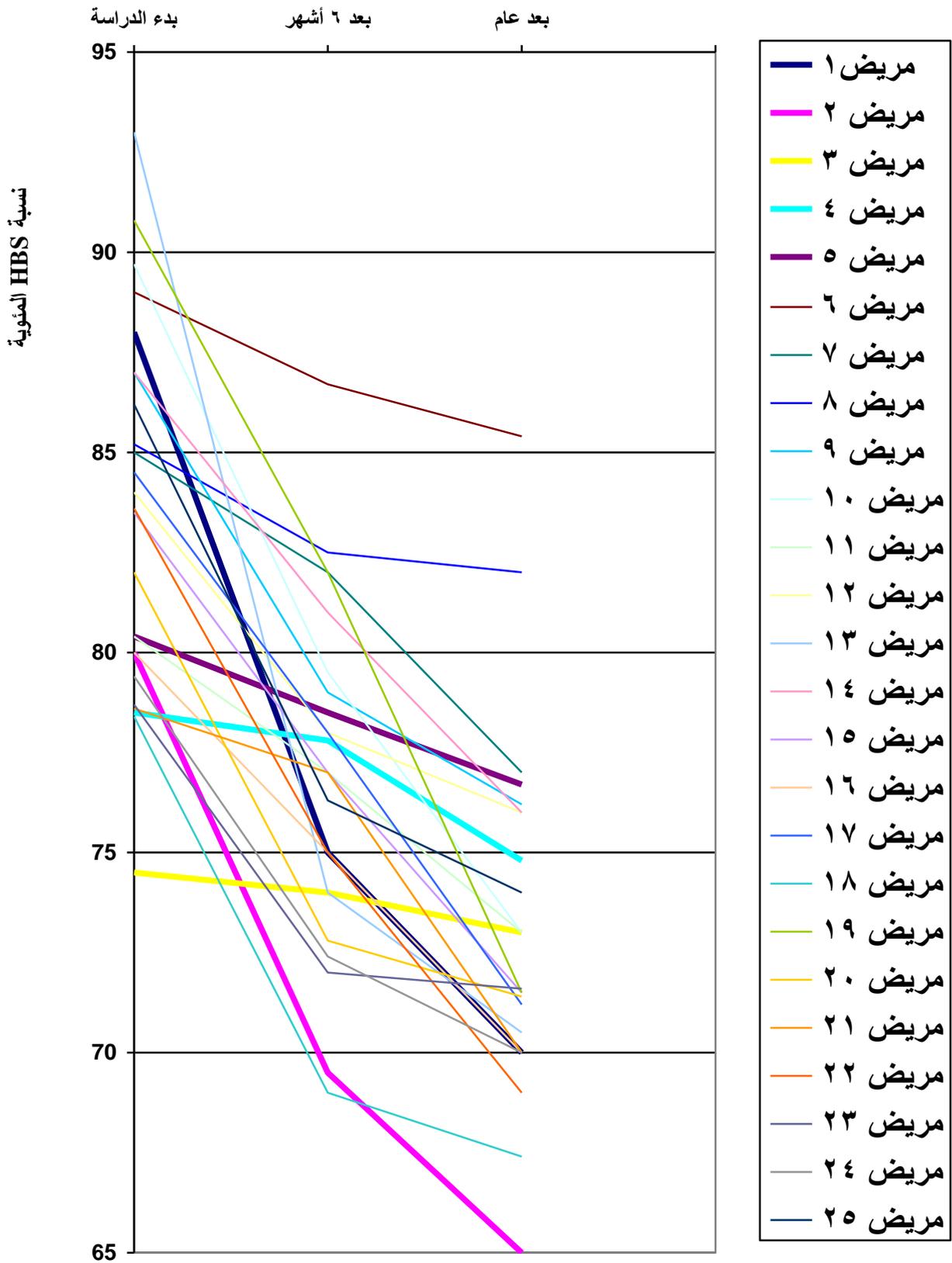
الشكل (2) يبين تغيرات HbF لدى الخمسة والعشرين مريضاً المتبقيين

الجدول (4) يبين متوسط قيم HBS لدى مرضى الدراسة عند بدء الدراسة وبعد 6 أشهر من العلاج وبعد عام من العلاج.

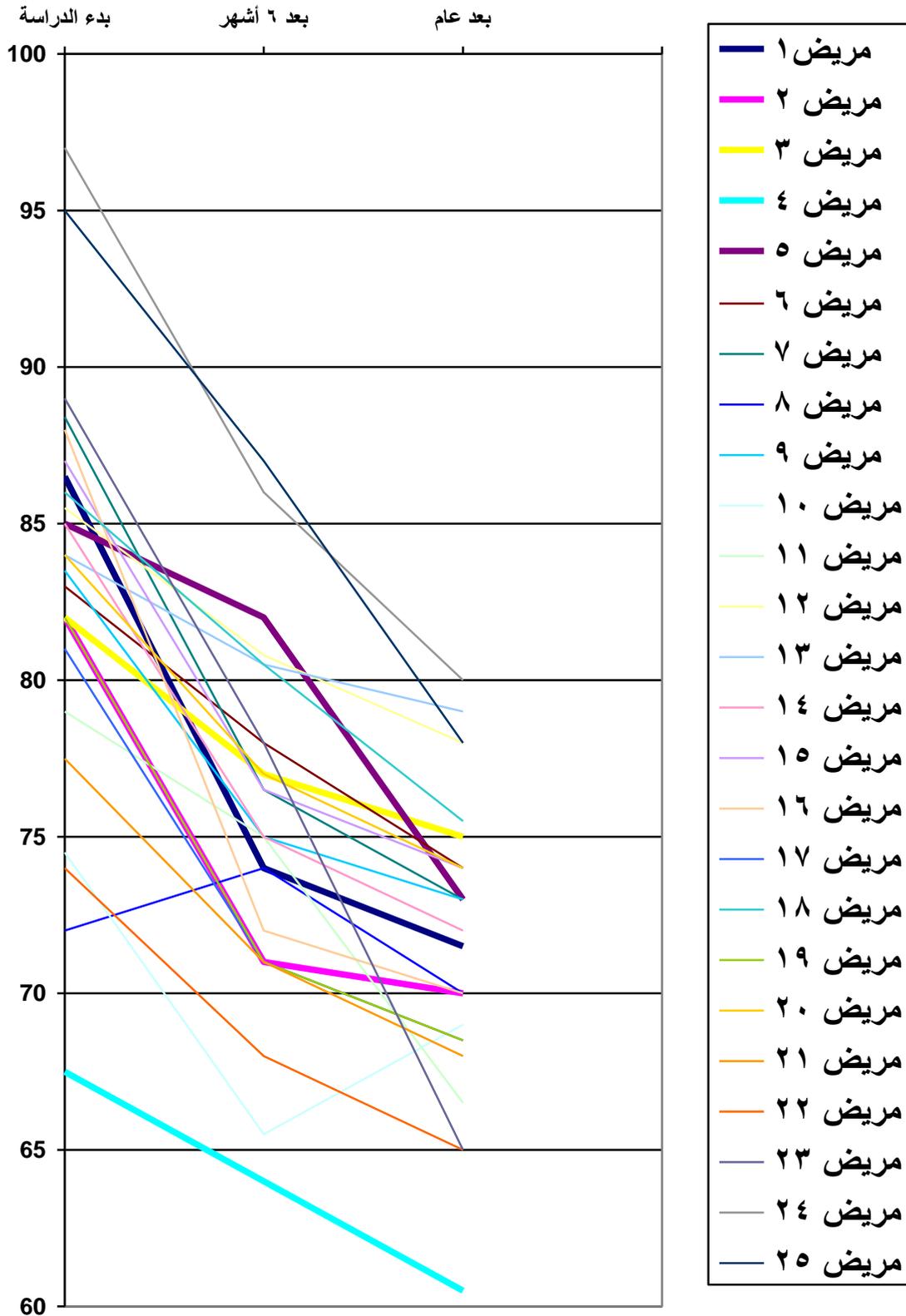
المتوسط نسبة HBS	عدد المرضى p _i	فئات المرضى حسب نسبة HBS	زمن الدراسة
(84.28_+5.95)%	28	(83_85)%	عند بدء الدراسة
	22	(85_97)%	
(75.8_+8.67)%	21	(65_75)%	بعد 6 أشهر من العلاج
	29	(75_85)%	
(71.8_+4.66)%	16	(60_70)%	بعد عام من العلاج
	34	(70_80)%	

وهكذا يوضح الجدول (4) انخفاض نسبة الخضاب المنجلي عند مرضى الدراسة من: (84.28_+5.95)% عند بدء الدراسة إلى (75.8_+8.76)% بعد 6 أشهر من العلاج ومن ثم إلى (71.8_+4.66)% بعد عام من العلاج.

• وقد تم تمثيل المرضى بيانياً في الشكلين (3و4) لتوضيح تغيرات الـ HBS



الشكل (3) يبين تغيرات HBS أثناء الدراسة لدى عينة مؤلفة من خمسة وعشرين مريضاً



الشكل (4) يبين تغيرات HBS في أثناء الدراسة لدى الخمسة والعشرين مريضاً المتبقين

الجدول (5) يبين مجمل التغيرات المخبرية المدروسة لمرضى الدراسة في أثناء فترة العلاج الممتدة على مدى عام.

المتغيرات المخبرية	عند بدء الدراسة	بعد 6 أشهر من العلاج	بعد عام من العلاج
HB (غ / 100 مل)	7.66_+0.97	8.46_+0.89	8.97_+0.94
MCV (fl)	79.2_+6.2	88.6_+6.5	93.6_+6.6
HBF (%)	7.95_+3.7	14_+4.7	17.68_+5.4
HBS (%)	84.3_+5.9	75.8_+8.76	71.8_+4.6

لقد تم تلخيص التغيرات المخبرية لمرضى الدراسة في أثناء فترة العلاج في الجدول (5)

- أما بالنسبة للمتغيرات السريرية فقد تمت دراسة كل من التغير الطارئ على عدد مرات نقل الدم وعدد النوب الألمية، حيث يظهر الجدول (6) التبدلات الطارئة على عدد النوب الألمية عند مرضى الدراسة . إذاً انخفض معدل حدوثها من (6.2 ± 3.2) نوبة سنوياً في العام السابق للدراسة إلى (2.25 ± 3) نوبة سنوياً في أثناء عام العلاج.

الجدول (6) يبين التبدلات الطارئة على عدد النوب الألمية عند مرضى الدراسة بعد عام من العلاج

المتوسط الحسابي لعدد النوب الألمية سنوياً	عدد المرضى	فئات المرضى وفقاً لعدد النوب الألمية سنوياً	زمن الدراسة
(6.2 ± 3.2) نوبة سنوياً	44	نوب (0_10)	في العام السابق للدراسة
	6	نوب (10_20)	
(3 ± 2.25) نوبة سنوياً	45	نوب (0_5)	في عام الدراسة
	5	نوب (5_10)	

- أما الجدول (7) فيبين التغيرات الطارئة على عدد مرات نقل الدم عند مرضى الدراسة بعد إستبعاد المرضى الذين لم يخضعوا لنقل الدم في العام السابق للدراسة وعددهم 13 مريضاً وقد انخفض معدل نقل الدم من (0.8 ± 2.3) سنوياً في العام السابق للدراسة إلى (1.5) مرة سنوياً بعد عام من العلاج إذ انخفض معدل نقل الدم من (1.48 ± 0.98) سنوياً في العام السابق للدراسة إلى مرة واحدة سنوياً بعد عام من العلاج .

الجدول (7) يبين التغيرات الطارئة على عدد مرات نقل الدم عند مرضى الدراسة بعد عام من العلاج

زمن الدراسة	فئات المرضى حسب عدد مرات نقل الدم سنوياً	عدد المرضى	المتوسط الحسابي لعدد مرات نقل الدم سنوياً
في العام السابق للدراسة	(1-2)	16	(2.3+0.8) مرة سنوياً
	(2-3)	12	
	(2-3)	9	
في عام الدراسة	(1-2)	37	1.5 مرة سنوياً

بعد إتمام الدراسة تم تحديد (5) مرضى ممن لم يبدووا أية استجابة للعلاج إذ أنه بعد 6 أشهر من العلاج لم تصل نسبة الخضاب الجنيني HBF لديهم إلى (15%) ، ولكن تمت متابعة العلاج لديهم حتى نهاية الدراسة (حتى إتمام العام)، ولكن من دون استجابة ملحوظة من قبل هؤلاء المرضى، وهذا يشير إلى عدم الفائدة من استمرارية العلاج بالهيدروكسي يوريا عند مرضى فقر الدم المنجلي عند عدم وجود الاستجابة في الأشهر الأولى من العلاج.

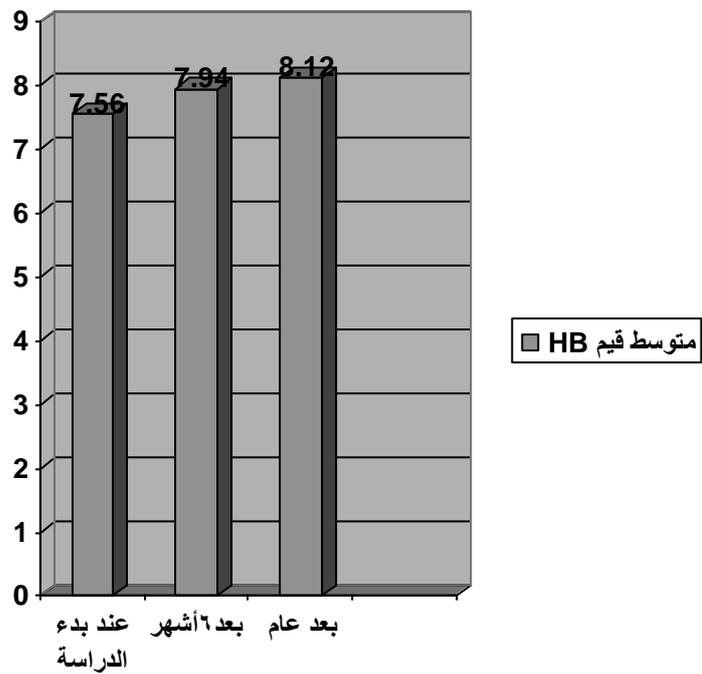
الجدول (8) يبين تغير القيم المخبرية في أثناء الدراسة عند المرضى المعندين على العلاج .

المتغير المخبري	عند بدء الدراسة	بعد 6 أشهر من العلاج	بعد عام من العلاج
HB	7.56	7.94	8.12
MCV	79	78.38	83.9
HBF	6.54	7.72	8.84
HBS	84.98	81.84	80

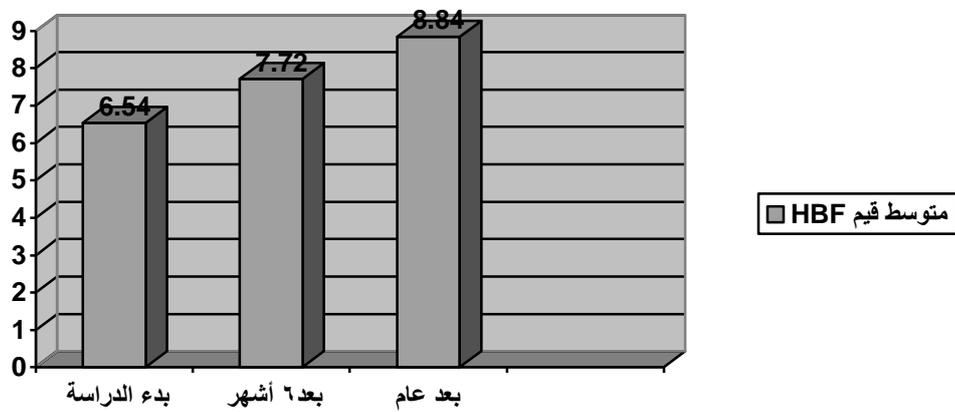
نلاحظ من الجدول (8) التبدلات الطفيفة في القيم المخبرية لدى المرضى المعندين على العلاج وذلك بعد عام كامل من المعالجة وهم المرضى الذين لم تتجاوز قيمة HBF لديهم 15% بعد إتمام الدراسة.

الجدول (9) يبين التغيرات الطارئة على عدد مرات نقل الدم وعدد النوب الألمية للمرضى بين العام السابق للدراسة و عام الدراسة.

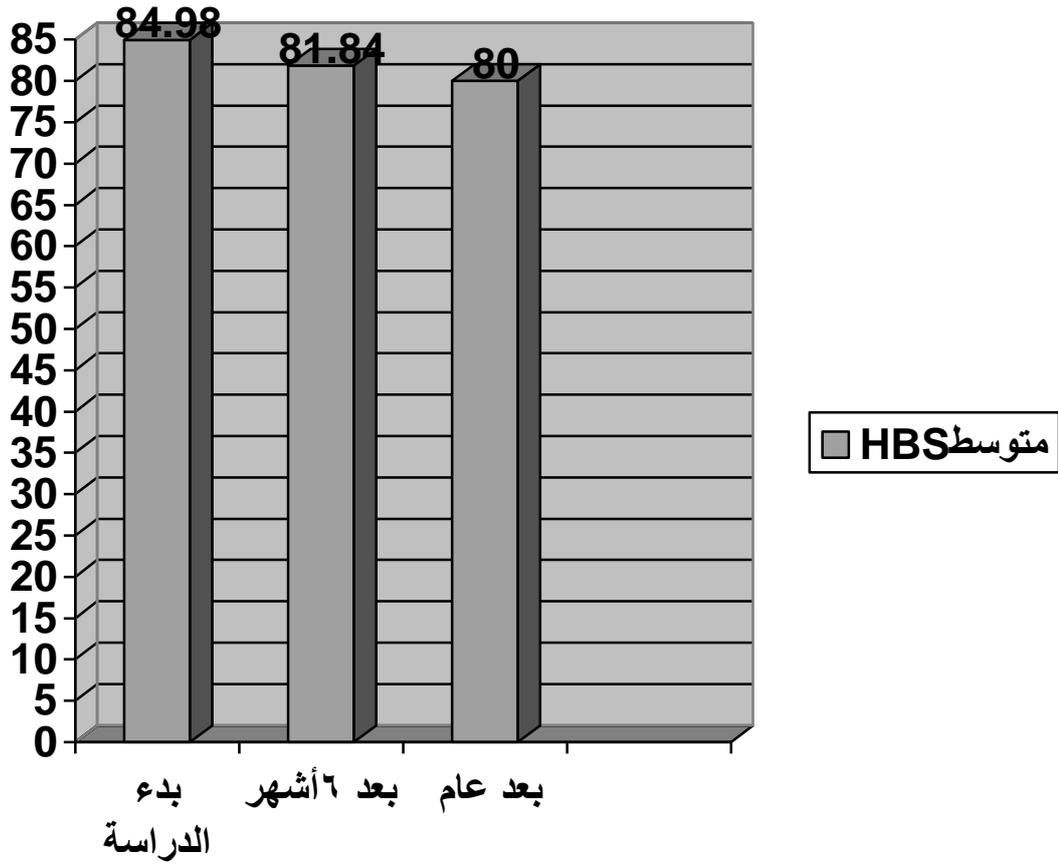
المتغير السريري	عند بدء الدراسة	بعد عام من العلاج
معدل النوب الألمية / سنة	4.8	3
معدل مرات نقل الدم / سنة	1.6	0.8



الشكل (5) يظهر التغير الخفيف في قيم الخضاب الكلي عند المرضى



الشكل (6) يوضح التغير الخفيف / عدم الاستجابة / في قيم HBF عند هؤلاء المرضى الخمسة



الشكل (7) يبين التبدل الخفيف في قيم HBS عند المرضى المعدين على العلاج

إن هذه النسبة من المرضى غير المستجيبين تعادل 10 % وهي مماثلة لما هو في أغلب الدراسات العالمية حيث نسبة عدم الاستجابة بين 10-20 % من المرضى ومن هذه الدراسات .

- 1) Fetal hemaglobin in sickle cell anemia : Determinants of Respanse to Hydroxyurea(7)
- 2) Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease (8)
- 3) Fetal hemoglobin f-cell Respanses to long – term hydroxyurea Treatment in Young Sickle cell patients .(9)

يظهر الجدول (10) يبين توزيع الأنماط الوراثية لفقر الدم المنجلي عند مرضى الدراسة .

وجود الاستجابة	النمط النسبة / HBSS	النمط النسبة / HBS/B ^o -Thal	النمط النسبة / HBS/B-Thal
يوجد استجابة	%66 /33	%12 /6	%12 /6
لا يوجد استجابة	%6/3	%2 /1	%2 /!

نلاحظ أن هذا الجدول لا يقدم تقييماً مهماً لدور النمط الوراثي لفقر الدم المنجلي في تحديد الاستجابة للعلاج. وعلى كل يبقى تحديد العوامل المساهمة في أحداث مقاومة للعلاج بالهيدروكسي يوريا لدى مرضى فقر الدم المنجلي موضوعاً يحتاج لدراسات أضخم و أشمل .

مقارنة مع الدراسات العالمية:

تمت مقارنة دراستنا مع الدراسة الأمريكية والتي قام بإجرائها مجموعة من الأطباء في عدة مراكز طبية وبحثية والتي أجريت تحت عنوان (10) (safty of hydroxyurea in children with sickle cell Anemia) على 84 مريضاً (40مريضة و 44 مريضاً) تراوحت أعمارهم بين (5-15) سنة وتم البدء بالهيدروكسي يوريا بجرعة 15 مغ/ كغ / يوم وتم رفعها تدريجياً حتى 30 مغ/ كغ / يوم وقد كانت شروط الدخول بالدراسة مطابقة لشروط دراستنا المذكورة سابقاً وتمت متابعة هؤلاء المرضى مخبرياً كل شهرين لمدة عامين.

الجدول (11) يبين المقارنة المجراة بين نتائج دراستنا ونتائج الدراسة الأمريكية:

الدراسة المتغير	عند البدء بالدراسة		بعد 6 أشهر من العلاج		بعد عام من العلاج	
	دراستنا	الدراسة الأمريكية	دراستنا	الدراسة الأمريكية	دراستنا	الدراسة الأمريكية
HB	7.66_+0.97	7.8_+1	8.46_+0.98	8.8_+1	8.97_+0.94	9_+1.4
MCV	79.2_+6.2	85.9_+6.6	88.6_+6.5	99.5_+9	93.6_+6.6	101.4_+10.2
HBF	7.95_+3.7	7.3_+4.9	14_+4.7	14.9_+6.4	17.86_+5.4	17.8_+7.2

شملت الدراسة الأمريكية دراسة متغيرات مخبرية بشكل أوسع من دراستنا إذ أنها شملت أيضاً التغيرات الحاصلة في نسبة الخلايا F والخلايا الكثيفة ولم تذكر التبدلات الطارئة على نسبة الخضاب المنجلي HBS. ويبين الجدول السابق التقارب الواضح بين نتائج دراستنا والدراسة الأمريكية

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- يزيد عقار الهيدروكسي يوريا وبشكل واضح من قيم كل من الخضاب الكلي (HB) والخضاب الجنيني (HBF) والد (MCV) ويخفض من نسبة الخضاب (HBS).
2. يخفض عقار الهيدروكسي يوريا من نسبة حدوث النوب الألمية ومن عدد مرات نقل الدم.
3. تم البدء بالحصول على تحسن ملحوظ بالقيم المخبرية في معظم الحالات بعد الوصول إلى جرعة متوسطة (20-25) مغ / كغ / يوم وهذا يعني أن الوصول إلى الجرعة العظمى التي قد تسبب سمية نقوية قد لا يكون ضرورياً للوصول إلى النتائج الإيجابية المرجوة من العلاج / تحتاج الجرعة القصوى إلى مراقبة شديدة لعناصر الدم والتزام من قبل المرضى /.
4. يوجد فئة من المرضى لا يبدون أي استجابة للعقار بعد عدة أشهر (في دراستنا 10 %) مما يعني عدم وجود جدوى من الاستمرار بهذا العقار لديهم ، إذ بينت الدراسة أن الاستمرار بإعطاء العقار لديهم لن يحسن من مستوى الاستجابة.

لذلك نوصي بما يلي:

1. توسيع استخدام الهيدروكسي يوريا كاستطباب نوعي لفقر الدم المنجلي.
2. الأخذ بعين الاعتبار شروط وضع المريض على الهيدروكسي يوريا ومضادات الاستطباب.
3. مراعاة الرفع التدريجي لجرعة الهيدروكسي يوريا في أثناء العلاج.
4. المراقبة المخبرية الدورية للمرضى في أثناء العلاج لتجنب اصابة المريض بالسمية النقوية في أثناء العلاج ولتحديد مدى استجابة المريض للعلاج.
5. توفير هذا الدواء على نطاق واسع بشكل مجاني لهؤلاء المرضى لأن فقر الدم المنجلي من الأمراض المزمنة والمكلفة مادياً عدا عن تأثيراته النفسية السلبية.

المراجع:

- 1 - BUNN,H.F. *pathogenesis and treatment of sickle cell disease*. N Engl J Med, 1997, 337:762.
- 2 - VICHINSKY, E. *New therapies in sickle cell disease*. Lancet, 2002, 360:629.
- 3 - CHARACHE , S; TERRIN, M; Moore, R. *Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia*. N Engl J Med, 1995, 332:1317.
- 4 - CHARACHE, S; DOVER, G; MOYER, M. *Hydroxyurea - induced augmentation of fetal hemoglobin production in patients with sickle cell anemia*. Blood, 1987, 69: 109.
- 5 - MARTIN, H. *Current use of hydroxy urea in sickle cell diseas*. Hematol, 2000. 38:5.
- 6- العلي ، إبراهيم؛ العكروش، محمد. الإحصاء التطبيقي. الطبعة 1 ، مديرية الكتب والمطبوعات الجامعية. اللاذقية، سورية، 2005، 160.
- 7 MARTIN, H, FRANCA, B, MICHAEL, L *fetal hemoglobine in sickle cell anemia;determinants of response to hydroxyurea* . BLOOD vol. 89no. 3(february1)1997;1078-1088
- 8- ALINA, F, CHRISTIANE, V, KATHLEEN, H *five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickl e cell disease*. BLOOD vol .79no.11(june1),2001;3628-3632.
- 9- MICHELINE, M. ANTOINE , ROBERT,G. *fetal hemoglobin and f-cell responses to long -term hydroxyurea treatment in young sickle cell patients*. BLOOD, vol. 91no.12(juneis),1998;4472-4479
- 10 - THOMAS, R, RONALD,W, HELMS, E .*saftey of hydroxyurea in children with sickle cell anemia* .BLOOD,vol94no. 5(septemper1),1999; 1550- 1554

