

دکتر سیدحسام‌الدین تفرشی
کارشناس امور دارویی

عوارض

خونی

داروها

مقدمه:

با معرفی داروهای جدید در زمینه‌های مختلف درمانی که بسیار پر قدرت و اختصاصی عمل می‌نمایند گامهای مهم و باارزشی در کنترل بسیاری از بیماریها برداشته شده است. متأسفانه مصرف تعدادی از داروها همراه با بروز عوارض ناخواسته و زیان‌آور برای بیمار است. شدت این عوارض گاه آن‌چنان زیاد است که منجر به قطع اجباری مصرف دارو خواهد شد و گاهی اوقات به مرگ بیمار می‌انجامد و گاه نیز عوارض غیرقابل اهمیت هستند.

در بروز عوارض خونی بایستی به دو نکته اشاره کرد:

نخست آنکه این عوارض درصد قابل توجهی از عوارض کلی مصرف داروها را تشکیل می‌دهند (حدود ۱۰٪). دوم آنکه عوارض خونی باعث مرگ و میر زیاد می‌گردند (گاه ۱۷٪ عوارض خونی منجر به مرگ می‌شود) و این قابل مقایسه با عوارضی چون آمبولی ریوی (۳۳/۸٪) می‌باشد.

انواع عوارض خونی

پنج عارضه مهم خونی براساس خطرات مرگ‌زایی آنها و برحسب آماری که به «مرکز بین‌المللی ثبت عوارض ثانویه داروها در سازمان بهداشت جهانی» فرستاده شده عبارتند از:

۱- آنمی آپلاستیک

۲- گرانولوسیتوپنی (از جمله اگرانولوسیتوز)

۳- ترومبوسیتوپنی

۴- آنمی همولیتیک

۵- آنمی ماکروسیتیک (از جمله آنمی

مگالوبلاستیک)

طبق آمار به دست آمده گرانولوسیتوپنی و ترومبوسیتوپنی هم اکنون شایعترین شکل‌های عوارض خونی داروها می‌باشند. اکنون به شرح مختصر هریک از عوارض خونی فوق پرداخته و تعدادی از داروهای ایجاد کننده آنها را معرفی می‌کنیم (۱).

بعد از کمبود فولات و کوبالامین، شایعترین علت آنمی مگالوبلاستیک، داروها هستند.

۱- آنمی آپلاستیک Aplastic Anemia

آنمی آپلاستیک علل متفاوتی دارد که یکی از آن داروها هستند. داروها از نظر ایجاد آنمی آپلاستیک به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱- آنهایی که آنمی آپلاستیک را به صورت وابسته به دوز ایجاد می‌کنند.

۲- آنهایی که آنمی آپلاستیک ایجاد شده وابسته به دوز نبوده و یک واکنش ایدیوسنکراتیک است.

۱- عواملی که در دوز کافی ایجاد تضعیف در مغز استخوان می‌کنند (ایجاد آنمی آپلاستیک) شامل داروهای ضدنئوپلاسم، داروهای ایمونوساپرسیو و اشعه یونیزان می‌باشند. به عنوان مثال می‌توان از آنتاگونیستهای اسیدفولیک، عوامل الکیله کننده، آنتراسیکلینها، نیتروزاوردها و آنالوگهای پورین و پیریمیدین نام برد. درجه آپلازی وابسته به دوز بوده و از فرد به فرد متفاوت است. قطع دارو باعث برگشت مغز استخوان به حالت عادی می‌شود ولی گاهی آپلازی غیرقابل برگشت نیز بروز می‌کند.

ترومبوسیتوپنی از عوارض خونی است که با مصرف کلرتیازید و دیگر مشتقات تیازیدی اغلب گزارش می‌شود.

۲- داروهایی که بطور ایدیوسنکراتیک آنمی آپلاستیک ایجاد می‌کنند: کلرامفنیکل بهترین مثال از این داروها است. آنمی آپلاستیک ایجاد شده ناشی از این دارو وابسته به دوز نبوده و اغلب غیرقابل برگشت و کشنده است و با شیوع ۱-۵ اتفاق می‌افتند. آپلازی مغز استخوان با آزمایشهای خونی قابل پیش‌بینی نبوده و گاهی حتی بعد از قطع مصرف دارو اتفاق می‌افتد. متأسفانه بسیاری از موارد آنمی آپلاستیک در بیمارانی بروز می‌کند که کلرامفنیکل را در عفونتهای جزئی و حتی مشکوک دریافت می‌کنند. بنابراین این آنتی‌بیوتیک وقتی که داروهای انتخابی دیگر

وجود دارند، نباید استفاده شود (۲ و ۳). در جدول (۱) برخی از داروهایی که مصرف آنها با خطر بروز آنمی آپلاستیک همراه بوده است دیده می‌شود.

بعضی از داروها بطور مستقیم به عنوان اکسیدان عمل کرده و حتی باعث لیز گلبولهای قرمز طبیعی و سالم نیز می‌شوند.

جدول ۱- داروهایی که مصرف آنها با خطر بروز آنمی آپلاستیک همراه بوده است.

آمپی‌سیلین	اکسی فن بوتازون
فنی توئین	فنیل بوتازون
مفنی توئین	کلرامفنیکل
فنوباریتال	ایندومتاسین
کاربامازپین	نمکهای طلا (سدیم اوروتیومالات)
مپاکرین	آلوپورنیول
کیناکرین	کلرپروپامید
حشره‌کشها مانند لیندین	سولفونامیدها از جمله کوتریموکسازول
حلالها مانند بنزن	آزاتیوپرین

منابع مورد استفاده برای تنظیم جدول: ۱ و ۲ و ۳.

۲- اگرانولوسیتوز Agranulocytosis

اگرانولوسیتوز عبارت است از کاهش گلبولهای سفید (گرانولوسیتها) در گردش عمومی خون و شایعترین اثر داروها بر روی عناصر خونی است و به دو صورت خفیف و شدید تظاهر می‌یابد. در نوع اول عارضه مذکور به تدریج ظاهر شده و بعد از قطع دارو به سرعت برطرف می‌شود. در نوع دوم که فقدان گرانولوسیتها در خون محیطی است به صورت تب، زخم گلو، نکروز غشاهای محیطی و عفونت و مرگ تظاهر می‌کند. مرگ در چند روز فرا می‌رسد. داروهای ایجاد کننده این عارضه به دو گروه تقسیم می‌شوند:

۱- داروهایی که باعث آنمی آپلاستیک می‌شوند این عارضه را نیز ایجاد می‌کنند.
۲- آنهایی که فقط اگرانولوسیتوز ایجاد می‌کنند (بدون ایجاد آنمی آپلاستیک) (۱).
جدول شماره (۲) لیستی از این داروها را نشان می‌دهد.

۳- ترومبوسیتوپنی Thrombocytopenia
بسیاری از داروها می‌توانند سبب ترومبوسیتوپنی شوند (جدول ۳) (۲).



جدول ۲- داروهایی که ممکن است باعث گرانولوسیتوپنی (از جمله اگرانولوسیتوز) شوند.

متوترکسات	سولفونامیدها از جمله کوتریموکسازول
فنتیازین‌ها مانند تیوریدازین	کلرپرومازین
ترکیبات ضدتیروئید مانند	اکسی فن بوتازون
کاربیمازول و پروپیل تیواوراسیل	فنیل بوتازون
پنی‌سیلین‌های نیمه سنتتیک	کلرامفنیکل
تولبوتامید	ایندومتاسین
ضداسفردگیهای سه حلقه‌ای	سیکلو فسفامید
کاپتوپریل	پروکائین آمید
آپرینیدین	

منابع مورد استفاده برای تنظیم جدول: ۱ و ۲ و ۴.

جدول ۳- داروهایی که می‌توانند سبب ترومبوسیتوپنی شوند.

۱- داروهایی که تولید پلاکتها را کاهش می‌دهند:
الف - داروهای میلو ساپرسیو
۱- دارای اثر شدید: سایتوزین آرابینوزاید، دانوروبی سین
۲- دارای اثر متوسط: سیکلوفسفامید، بوسولفان، متوترکسات،
۶- مرکاپتوپورین
۳- دارای اثر خفیف: آکالوئیدی‌های وینکا
ب - دیورتیکهای تیازیدی
پ - اتانل
ت - استروژنها
II - تخریب پلاکتها با منشاء ایمونولوژیک
۱- آنتی بیوتیکها: سولفاتیا زول، نوو بیوسین، پار آمینوسالی -
سیلات
۲- آکالوئیدی‌های سینکونا: کینیدین - کینین
۳- داروهای ساداتیو، هیپنوتیک، ضد تشنج: آپرونا لاید،
کاربامازپین
۴- دیژیتوکسین
۵- متیل دوپا
۶- استیوفن
۷- سدورمید
۸- پنی سیلین

منابع مورد استفاده برای تنظیم جدول: ۲ و ۵.

داروهای زیر دارای یک اثر اختصاصی در کاهش تولید پلاکتها هستند:

- عوامل میلو ساپرسیو: تمام عوامل میلو ساپرسیو اگر با دوز بالا مصرف شوند می توانند سبب ترومبوسیتوپنی شوند. سایتوزین آرابینوزاید به ویژه از این نظر سمی است و مصرف آن ممکن است با یک ترومبوسیتوپنی حاد و شدید همراه باشد. سیکلوفسفامید، بوسولفان، متوترکسات و ۶- مرکاپتوپورین سمیت متوسطی روی ترومبوسیتها دارند.

- دیورتیکهای تیازیدی: ترومبوسیتوپنی با مصرف کلرتیازید و دیگر مشتقات تیازیدی اغلب گزارش می شود. یک مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داده است که تیازیدها ۴۰٪ ترومبوسیتوپنی ناشی از داروها را به خود اختصاص داده اند. ترومبوسیتوپنی ناشی از تیازیدها برخلاف ترومبوسیتوپنی ناشی از کینیدین یک شروع تدریجی داشته و مدت زمان زیادی برای بروز مجدد آن (۱ تا ۴ هفته) لازم است.

- اتافل: ترومبوسیتوپنی در بیمارانی که به طور مدام از الکل استفاده می کنند بدون وجود آنمی، اسپلنومگالی و کمبود ویتامین دیده می شود. مصرف ۵ تا ۱۰ روز الکل می تواند ترومبوسیتوپنی پایدار ایجاد کند.

- استروژنها: مصرف طولانی مدت دی - اتیل استیل بسترول و دیگر داروهای هورمونی استروژنی در انسان باعث ترومبوسیتوپنی شده است.

تخریب پلاکتها با منشأ ایمونولوژیک:

بسیاری از داروها ترومبوسیتوپنی را به واسطه یک پاسخ ایمنی بوجود می آورند که در آن پلاکتها یک ناظر بی گناه هستند. پلاکتها به واسطه فعال شدن سیستم کمپلمان و تشکیل کمپلکس دارو - آنتی بادی آسیب می بینند. بهترین مثال در این مورد کینین است. پنی سیلین، کینین، دیژیتوکسین، استیوفن، متیل دوپا، سولفونامیدها و سدورمید (Sedormid) با همین مکانیسم سبب ترومبوسیتوپنی می شوند.

هپارین در ۱۰٪ بیمارانی که دوزهای درمانی آن را دریافت می کنند باعث ترومبوسیتوپنی می شود و گاهی بیمارانی دچار خونریزی شدید، تجمع پلاکتی داخل عروقی و ترومبوز مستناقض (Paradoxical thrombosis) می شوند. مدارکی در دست است که نشان می دهد ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین منشأ ایمونولوژیک داشته و وابسته به دوز نیست و حتی در دوزهای کوچک پروفیلاکتیک که به صورت زیرپوستی (Subcutaneous) تزریق می شود ایجاد شده است. اینطور حدس زده می شود که هپارین گاوی بیشتر از هپارین بدست آمده از مخاط روده خوک باعث ترومبوسیتوپنی می شود.

بیمارانی که دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از داروها می شوند بعد از ۷ تا ۱۰ روز به حالت عادی برمی گردند و به درمان احتیاج ندارند. بهترین درمان قطع داروی مورد نظر است ولی بعضی از بیمارانی با شمارش پلاکت زیر ۱۰ تا

۲۰ هزار در میکرولیتر که خونریزی شدیدی دارند ممکن است به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، پلازما فرزیس و ترانسفیوژن پلاکت احتیاج پیدا کنند (۲ و ۵).

۴- آنمی همولیتیک Hemolytic Anemia

راههایی که داروها به واسطه آن موجب آسیب گلبول قرمز می‌شوند بطور خلاصه در جدول شماره (۴) آمده است.

جدول ۴- آنمی همولیتیک ناشی از داروها

- آسیبهای اکسیدانی
۱- به گلبولهای قرمز سالم
۲- به گلبولهای قرمز دچار نقص آنزیمی
- آسیبهای ایمونولوژیک
۱- هاپتن
۲- ناظر بی‌گناه
۳- اتوایمیون
- مکانیسم ناشناخته
سولفونامیدها

منبع جدول: ۶

- آسیبهای اکسیدانی

۱- آسیبهای اکسیدانی به گلبولهای قرمز سالم (بدون وجود نقص آنزیمی): بعضی از داروها بطور مستقیم به عنوان اکسیدان عمل کرده و حتی باعث لیز گلبولهای قرمز طبیعی و سالم نیز می‌شوند. فناستین و فنیل هیدرازین از

این گروه هستند. باید توجه داشت هرچند بعضی از داروها بطور مستقیم به عنوان اکسیدان عمل می‌کنند اما بیشتر عوامل شیمیایی با تأثیر بر اکسی هموگلوبین (که سبب آزادسازی پراکساید و دیگر رادیکالهای اکسیژن می‌شود) باعث همولیز اکسیداتیو می‌شوند (۳ و ۶).

۲- آسیبهای اکسیدانی به گلبولهای قرمز دچار نقصهای آنزیمی: از نقصهای آنزیمی در این گروه می‌توان به کمبود آنزیمهای گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G-6-PD)، گلوکاتیون ردوکتاز، گلوکاتیون سنتتاز و گلوکاتیون پراکسیداز اشاره کرد (۱). در جدول شماره (۵) داروهایی که در صورت کمبود آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز منع مصرف دارند و در این بیماران سبب همولیز می‌شوند آورده شده است.

- آسیبهای ایمونولوژیک به گلبولهای قرمز (آنمی همولیتیک با منشأ ایمونولوژیک) این گروه از اختلالات را باید از آنمی‌های همولیتیک خودبخود و واکنش‌های همولیتیک غیرایمونولوژیک جدا کرد. سه مکانیسم اصلی برای آسیبهای ایمونولوژیک ناشی از داروها پیشنهاد گردیده است:

۱- مکانیسم هاپتن با میل ترکیبی بالا High Affinity Hapten Mechanism: این مکانیسم در مورد داروهایی صدق می‌کند که بطور محکم به پروتئین‌ها منتقل می‌شوند (از جمله پروتئین‌هایی که در سطح گلبولهای قرمز هستند). پنی‌سیلین اولین مثال از این داروها است.

جدول ۵- داروهای که در صورت کمبود آنزیم G-6-PD سبب همولیز می‌شوند.

داروها و مواد شیمیایی متفرقه	آمینو کینولین‌ها
آسپیرین	پریماکین
استانلید	کلروکین
نفتالن	پاماکین
نیریدازول	- سولفونها
فنازوپیریدین	داپسون
فنیل هیدرازین	تiazol سولفون
ویتامین K (نوع محلول در آب)	- سولفونامیدها
ویتامین C	سولفاستامید
پروبنسید	سولفی سوکسازول
دیمرکاپرول	سولفامتوکسی پیریدازین
متیلن بلو	سولفامتوکسازول
پارا - آمینوسالی سیلیک اسید	سولفانیلامید
نالدیکسیک اسید	سولفا پیریدین
کینین	کو تریموکسازول
کینیدین	نیترو فورانتوئین‌ها
کلرامفنیکل	نیترو فورانتوئین
تولوئیدین بلو	فورازولیدون
تری نیترو تولوئن	
فناستین	
پروکائین آمید	
دوکسوروبی سین	

منابع مورد استفاده برای تنظیم جدول: ۱، ۲ و ۵

آنمی همولیتیک از کلاس IgM بوده و ممکن است بطور مستقیم بر علیه قسمت بنزیل پنی سیلوتیل و بطور خیلی شایع‌تر بر علیه قسمت‌های غیر بنزیل پنی سیلوتیلی پنی سیلین باشد. مکانیسم همولیز به این صورت است که وقتی بیمار دوزهای بالای پنی سیلین را دریافت

در خون بیشتر کسانی که با پنی سیلین درمان شده‌اند آنتی بادی‌هایی از کلاس IgM علیه قسمت بنزوتیل پنی سیلوتیل پنی سیلین وجود دارد اما این آنتی بادی‌ها هیچ نقشی در آسیب ایمونولوژیک وارد شده به گلبول‌های قرمز را بازی نمی‌کند. آنتی بادی مسئول

می‌کند (۱۰ تا ۳۰ میلیون واحد در روز یا مقادیر کمتر از آن وقتی که نارسایی کلیه وجود دارد) و بیمار آنتی‌بادی‌های ضد پنی‌سیلین از کلاس IgG در خون داشته باشد، آنتی‌بادی‌ها به سطح گلبول قرمز پوشیده شده از مولکول‌های پنی‌سیلین متصل می‌شوند و تخریب گلبول‌های قرمز به وسیله ماکروفاژهای طحال صورت می‌گیرد.

با همین مکانیسم سفالوسپورین‌ها، بعضی از پنی‌سیلین‌های نیمه سنتتیک (البته با شیوع بسیار نادر)، تتراسیکلین‌ها و تولبوتامید سبب آنمی همولیتیک می‌شوند.

۲- مکانیسم هاپتن با میل ترکیبی پایین یا مکانیسم ناظر بی‌گناه!

Low Affinity Hapten Mechanism or Innocent Bystander

بسیاری از داروها با این مکانیسم نه تنها به گلبول‌های قرمز صدمه می‌زنند بلکه سبب آسیب به پلاکتها و گرانولوسیتها نیز می‌شوند. این مکانیسم تفاوت‌هایی با مکانیسم اول دارد از جمله:

داروهای این گروه تمایل کمی برای اتصال به غشاء سلول‌های خونی از خود نشان می‌دهند و دوم اینکه مقدار کمی از دارو می‌تواند تخریب سلولی را شروع کند و سومین نکته این است که تخریب سلولی به واسطه فعال شدن سیستم کمپلمان صورت می‌گیرد. این مکانیسم، مکانیسم کمپلکس ایمنی نیز نامیده می‌شود و این اسم از آنجا سرچشمه می‌گیرد که در ابتدا دارو به آنتی‌بادی خود متصل شده و سپس مجموعه دارو - آنتی‌بادی به سلول هدف (که

ناظر بی‌گناه نام دارد) متصل می‌شود. بعد سیستم کمپلمان فعال شده و سلول را تخریب می‌کند. بهترین مثالها در مورد این مکانیسم کینیدین و کینین هستند.

۳- مکانیسم اتوآنتی‌بادی یا اتوایمیون Auto antibody Induction mechanism

بعضی از داروها قادرند بدن را برای ساخت آنتی‌بادی علیه گلبول‌های قرمز تحریک کنند. بهترین مثال در این مورد داروی ضد فشارخون α - متیل دوپا می‌باشد. البته لوو - دوپا نیز با همین مکانیسم سبب آنمی همولیتیک می‌شود. به نظر نمی‌رسد پیشرفت آنمی همولیتیک وابسته به دوز باشد. همولیز معمولاً خفیف تا متوسط بوده و تخریب گلبول‌های قرمز پوشیده شده از IgG بوسیله طحال صورت می‌گیرد.

عموماً آنمی همولیتیک ناشی از مکانیسم‌های هاپتن با میل ترکیبی بالا (پنی‌سیلین) و اتوایمیون (مانند α - متیل دوپا) خفیف تا متوسط بوده و در یک دوره چند روزه تا چند هفته‌ای بروز می‌کند. در مقابل همولیز با مکانیسم ناظر بی‌گناه (مانند کینین و کینیدین) شروع ناگهانی داشته و با یک همولیز شدید و هموگلوبینوری همراه است (۵).

۵- آنمی مگالوبلاستیک Megaloblastic Anemia

بعد از کمبود فولات و کوبالامین، شایعترین علت آنمی مگالوبلاستیک، داروها هستند. داروهایی که باعث آنمی مگالوبلاستیک می‌شوند هم با اثر مستقیم روی سنتز DNA و

هم با آنتاگونیزه کردن عمل فولات عمل می‌کنند. این داروها به ترتیب زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

- مهارکننده‌های مستقیم سنتز DNA: داروهای این گروه در درمان بدخیمی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها شامل آنالوگهای پورین (۶- مرکاپتوپورین، آزاتیوپورین و ۶- تیوگوانین)، آنالوگهای پیریدین (۵- فلورواوراسیل، سایتوزین آرابینوزید) و دیگر داروهایی که با مکانیسم‌های مختلف با سنتز DNA دخالت دارند (هیدروکسی اوره، پروکاربازین) می‌شود. عوامل ضد ویروس، آسیکلوویر (که در درمان هرپس سیمپلکس و هرپس زوستر بکار می‌رود) و زیدوودین که بر علیه ویروس HIV مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌توانند باعث آنمی مگالوبلاستیک شوند. بروز آنمی مگالوبلاستیک با آسیکلوویر بندرت دیده

جدول ۲- داروهایی که می‌توانند سبب ترومبوسیتوپنی شوند.

I - داروهایی که تولید پلاکتها را کاهش می‌دهند:
الف - داروهای میلو ساپرسیو
۱- دارای اثر شدید: سایتوزین آرابینوزاید، دانوروبی سین
۲- دارای اثر متوسط: سیکلوفسفامید، بوسولفان، متوترکسات، ۶- مرکاپتوپورین
۳- دارای اثر خفیف: آلكالوئیدهای وینکا
ب - دیورتیکهای تیازیدی
پ - اتانل
ت - استروژنها
II - تخریب پلاکتها با منشأ ایمونولوژیک
۱- آنتی بیوتیکها: سولفاتتiazول، نوو بیوسین، پارا-آمینوسالی سیلات
۲- آلكالوئیدهای سینکونا: کینین، کینیدین
۳- داروهای سداتیو - هیپنوتیک و ضد تشنج: آپرونالاید، کاربامازپین
۴- دیژیتوکسین
۵- متیل دوپا
۶- استیوفن
۷- سدرومید
۸- پنی سیلین

منابع مورد استفاده برای تنظیم جدول: ۲ و ۵.

می‌شود اما بطور معمول بازیدوودین به علت سمیت زیاد این دارو دیده می‌شود.

- آنتاگوئیستهای فولات:

سمی‌ترین این داروها متوترکسات است که یک مهارکننده قوی دی‌هیدروفولات ردوکتاز می‌باشد (آنزیمی که برای تولید مجدد تتراهیدروفولات از دی‌هیدروفولات ضروری است). این دارو در درمان بدخیمی‌های خاصی مصرف می‌شود. داروهای با سمیت خیلی کمتر که مهارکننده‌های ضعیف دی‌هیدروفولات ردوکتاز هستند و می‌توانند آنمی‌مگالوبلاستیک ایجاد کنند شامل پنتامیدین، تریامترن، تری‌متوپریم و پریمتامین می‌باشند که در درمان حالت‌های غیربدخیمی به کار می‌روند.

آنمی‌مگالوبلاستیک ناشی از داروها معمولاً خفیف است و احتیاج به درمان ندارد. اگر به درمان احتیاج شده قطع دارو و یا کاهش دوز آن و دادن اسیدفولیک بهترین راه است (۲). آنچه در صفحات پیشین از نظر خواننده گرامی گذشت پاره‌ای از عوارض و اختلالات خونی بود که توسط داروها و یا گروه‌های دارویی ایجاد می‌شوند. در خاتمه باید دو نکته را مدنظر داشت:

- ۱- هدف در معرفی عوارض خونی داروها بر اختصار کامل بوده و مسلم است که عوارض نام برده نیازمند شرحی وسیع‌تر و جامع‌تر هستند که البته این مهم را کتاب‌های مختلف به نحو مقتضی و مبسوط ارائه نموده‌اند.
- ۲- گمان نرود که استفاده از این داروها با

پیدایش و بروز قطعی این عوارض همراه است بلکه باید در این زمینه به آمار مربوطه مراجعه کرد و حد و مرز این عوارض را که در برخی موارد ناچیزند مورد دقت قرار داد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات پرسنل محترم کتابخانه و بخش انتشارات دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع:

- ۱- عوارض خونی داروها، چاپ اول، چاپ سحاب، از انتشارات بخش علمی شرکت پخش فردوس (سهامی خاص)، تهران، ص: ۱، ۵، ۶، ۱۱، ۱۲، ۱۸، ۱۳۶۷.
- 2- Wilson, J.D. et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition, McGraw Hill Inc., U.S.A, PP: 376, 1501, 1523, 1527, 1568; 1991.
- 3- Ersiev, A.J., Gabuzda T.G, Pathophysiology of Blood, Third Edition, W.B.Saunders Company, U.S.A, PP: 56-7; 1985.
- 4- Babior, B.M.; Stossel, T.P., Hematology: A Pathophysiological Approach, Second Edition, Churchill Livingstone, U.S.A, P: 89; 1990.
- 5- Williams, W.J. et. al., Hematology, Fourth Edition, Mc Graw Hill-Publishing Company, U.S.A, PP: 598,681-4, 1345-6, 1362-3, 1373; 1990.
- ۶- ملک‌زاده، شهرام (مترجم)، پاتوفیزیولوژی خون و ارگان‌های خونساز (زیر نظر اخوان، اسکندر؛ سیار، سید نصراله)، چاپ سوم، انتشارات میقات، تهران، ص: ۲۱۴، ۲۱۵، ۱۳۶۹.