

# بررسی تاثیر هیدروکسی اوره بر میزان توليد هموگلوبين جنيني و فراواني حملات

## دردناك در كم خوني سلول داسي شكل

### چكیده

مطالعات مختلف نشان داده‌اند كه افزايش هموگلوبين جنيني (HbF) باعث کاهش علايم بيماران مبتلا به كم خوني سلول داسي شكل مي‌گردد و هيدروكسي اوره (HU) باعث افزايش هموگلوبين جنيني مي‌گردد. در مطالعه حاضر HU به ميزان ۲۵-۲۰ ميلي‌گرم به ازاء هر كيلوگرم وزن بدن در ۴۰ بيمار مبتلا به كم خوني سلول داسي شكل با سن ميانه ۲۰ سال، بمدت ۱ سال مورد استفاده قرار گرفت و تغييرات حاصل شده در مقادير هموگلوبين، هموگلوبين جنيني، تعداد گلبولهاي سفيد، پلاكت، رتيكوسيت، تعداد حملات دردناك استخواني و فواصل آنها مورد بررسی قرار گرفت. در ۷۰٪ بيماران افزايش HbF به ميزان بيش از ۲ برابر مقادير اوليه مشاهده گرديد به اين معني كه HbF از ۴٪ در شروع به ۱۰/۸٪ در پايان مطالعه افزايش يافت ( $P < 0/001$ ). تعداد حملات دردناك قبل از درمان با HU بطور متوسط ۵/۷ بار در سال بود كه پس از درمان با HU به سه بار در سال کاهش يافت و فواصل حملات نيز به بيش از دو برابر رسيد ( $P < 0/001$ ). افزايش مقدار Hb چشمگير نبود ولي کاهش تعداد رتيكولوسيتها معادل ۵۰٪ مقادير اوليه بود. با مصرف HU بمقدار فوق عارضه مهمي بوجود نيامد، فقط در چهار بيمار تعداد گلبولهاي سفيد به ۴۰۰۰ در ميكروليتر تقليل يافت.

\*دكتور مسعود وكيلي I

دكتور مجيد ياوريان II

كليد واژه ها: ۱- كم خوني سلول داسي ۲- هيدروكسي اوره  
۳- هموگلوبين جنيني ۴- حملات دردناك

### مقدمه

مقادير زياد هموگلوبين جنيني (بيماري HbS/HPFH, Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin) است معمولاً علايم كمتری بروز مي‌نمايد و مواردی از بيماران نيز بدون علامت خواهند بود (۲). هموگلوبين جنيني عاری از زنجيره‌های گلوبين بتا است و بهمين دليل پديده داسي شدن را - با مكنائيسم تداخل در پليمريزاسيون هموگلوبين S - مهار مي‌نمايد (۳).

بدنبال كشف نقش هموگلوبين جنيني در کاهش علايم بيماري، بخصوص حملات دردناك ناشی از انسداد عروقي

كم خوني سلول داسي شكل برای اولین بار در سال ۱۹۱۰ توسط Herrick بصورت باليني توصيف شد و در سال ۱۹۶۱ اختلال ژنتيك بيماري كه بصورت جانشينی يك اسيد آمينه در ژن گلوبين بتا می‌باشد كشف شد (۱). در كم خوني سلول داسي شكل بعلت اختلال ايجاد شده در ژن فوق، هموگلوبين A توليد نمی‌گردد و عمده هموگلوبين بيمار را هموگلوبين S و درصد ناچيزی را هموگلوبينهای جنيني و A<sub>2</sub> تشكيل می‌دهند. مطالعات نشان داده‌اند در بيمارانی كه گلبولهاي قرمز آنها حاوی

این مقاله در سومین كنگره سراسری بيماريهای خون - دانشگاه علوم پزشکی ارتش ارائه شده است (اسفند ۱۳۷۹).

I) استاديار و فوق تخصص بيماريهای خونی و سرطان. بيمارستان شهدای هفتم تير، شهري، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ايران، تهران (\*مؤلف مسؤل)

II) دكترای علوم آزمایشگاهی، مركز بيماريهای خونی كودكان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی هرمزگان، بندرعباس.

از نظر مقدار مصرف دارو، موثرترين ميزان آن هنوز بخوبي شناخته نشده است، ولي مقادير حدود ۲۰ ميلي گرم به ازاء هر كيلوگرم وزن بدن در روز بيشتر از ساير مقادير توصيه شده است (۲ و ۳). با توجه به نحوه اثر احتمالي دارو، درمان متناوب احتمالاً موثرتر از درمان روزانه است بشرط آنکه بيمار بتواند زمان مصرف دارو را بخاطر داشته باشد.

در حال حاضر روش تجويز دارو بصورت ۴ روز در هفته تحت مطالعه است (۱۱). در مطالعات اوليه، اين دارو تنها در بزرگسالان مورد استفاده قرار مي گيرد ولي در مطالعات جديدتر اين دارو در کودکان نيز مورد استفاده قرار گرفته است. اين مطالعات ادامه دارد (۱ و ۲).

مي توان تاثير هيدروکسي اوره را در ساير اختلالات سلول داسي شکل نظير بيماري HbSC يا S-thal نيز تحت مطالعه قرار داد.

مهمترين عارضه اي که بدنبال مصرف هيدروکسي اوره مشاهده شده است سرکوب مغز استخوان است که بخصوص در بيماران مبتلا به نارسايي مزمن کليه تاثيرات جهش زايي (mutagenic) و ايجاد نقايص فيزيکي (teratogenic) در مدلهاي حيواني توضيح داده شده اند، ليکن در انسان چنين گزارشهاي منفي مي باشند (۱۲). با اين وجود جلوگیری از حاملگی در زنان تحت درمان با اين دارو ضرورت دارد. بروز لوسمی حاد بدنبال مصرف طولانی مدت اين دارو در بيماران مبتلا به پلی سیتمی اولیه نيز محتمل است (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷ و ۱۸).

در حال حاضر تعداد بسيار زيادي از بيماران مبتلا به کمخونی سلول داسي شکل در استان هرمزگان وجود دارند. اين بيماران از عوارض حاد و مزمن اين بيماري بويژه حملات دردناک استخوانی رنج برده و مراجعات متعددی به مراکز درمانی دارند.

اين مطالعه بمنظور يافتن راهی مناسب در جهت کاهش عوارض و علايم اين بيماري، بررسی اثر هيدروکسي اوره و نيز تعيين مقدار مناسب اين دارو در درمان اين بيماري انجام پذيرفت.

در کمخونی سلول داسي شکل، تحقيقات براي يافتن داروهایی که قادر باشند ميزان هموگلوبين جنيني را از طريق توليد زنجيره گاما بجای زنجيره بتا افزايش دهند، منجر به کشف اين اثر در داروی هيدروکسي اوره (hydroxyurea, HU) گرديد.

پژوهشهاي دقيقتر نشان دادند که افزايش HbF همراه با کاهش حملات دردناک پس از استفاده از اين دارو در تعدادی از بيماران مبتلا به کمخونی سلول داسي شکل (ولي نه در همه بيماران) مي تواند حاصل گردد (۴، ۵ و ۶).

درمان با هيدروکسي اوره باعث بهبودی کمخونی سلول داسي شکل نمی گردد. نحوه اثر دارو، تداخل در خونسازي طبيعي است، بنحوی که منجر به افزايش هموگلوبين جنيني می گردد. شواهدی وجود دارند مبني بر اينکه تاثير هيدروکسي اوره در انواع نارس گلوبول قرمز صورت می پذيرد (۷).

یکی ديگر از مکانيسمهايی که در مورد اثر دارو مشاهده شده است کاهش بيان (expression) گیرنده های CD۳۶ و Ag-۴ بر روی رتيکولوسيتهای بيماران مبتلا به کمخونی سلول داسي شکل است (۶).

از ديگر تاثيرات اين دارو می توان به افزايش حجم متوسط گلوبولی (Mean Corpuscular Volume, MCV) ثانويه به افزايش مقدار هموگلوبين داخل سلول و يا ايجاد تغييراتی در غشاء گلوبول قرمز اشاره نمود (۶).

ساير عللی که برای اثر ضد داسي شدن هيدروکسي اوره شرح داده شده اند عبارتند از افزايش مقدار آب داخل گلوبول قرمز، افزايش انعطاف پذيری و کاهش چسبندگی گلوبولهای قرمز به آندوتلیوم (۸، ۹ و ۱۰).

يادآوری می گردد که مصرف هيدروکسي اوره بايد محدود به فرم شديد بيماري باشد. اثرات باليني اين دارو بسرعت ظاهر نمی شود. همچنين پاسخ باليني مناسب بستگی بميزان افزايش هموگلوبين جنيني دارد ولي عوامل موثر در پيش بينی اين پاسخ کاملاً شناخته نشده اند (۳ و ۵).

اين دارو گرانبه است، ليکن هزینه مصرف يک سال دارو کمتر از هزینه بستری بيمار در بيمارستان بعثت دردناک (به ازای تعداد حملات در سال) است.

## روش بررسی

در شروع مطالعه تعداد ۶۵ بیمار مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل (هموزیگوس) انتخاب شدند. اختلال هموگلوبین در این بیماران بر اساس نتایج حاصله از الکتروفورز هموگلوبین و سایر آزمایش‌های مشخص کننده وجود هموگلوبین S تایید شده بود. تمامی بیماران ساکن هرمزگان بودند. در شروع مطالعه مقدار هموگلوبین جنینی، مقدار Hb تام، تعداد گلبول‌های سفید، تعداد پلاکتها و درصد رتیکولوسیت توسط آزمایشگاه مرجع مشخص گردید.

در سال اول مطالعه (از ابتدای دیماه سال ۱۳۷۵ تا پایان آذرماه سال ۱۳۷۶) برای تمام بیماران روزانه بمیزان یک میلی‌گرم اسید فولیک تجویز شد. طی این مدت تعداد حملات دردناک که منجر به مراجعه یا بستری در بیمارستان شده بودند و نیز فواصل حملات ثبت شد. هر ۶ ماه یکبار نیز آزمایشات اولیه تکرار شد.

در پایان سال اول تعداد ۵۰ بیمار که تعداد حملات دردناک آنها در سال ۳ مرتبه یا بیشتر بود جهت ادامه مطالعه انتخاب شدند. ۱۵ بیمار دیگر شامل معیار فوق نبودند و یا بصورت منظم مراجعه نمودند و بهمین دلیل از مطالعه حذف شدند. آزمایشات انجام شده در پایان سال اول بعنوان آزمایشات پایه ابتدای سال دوم محسوب گردیدند.

پس از تفهیم مسئله تحقیق، بیان عوارض احتمالی دارو و رضایت بیماران یا خانواده آنها، از شروع سال دوم دارو به میزان تقریبی ۲۵-۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن (با استفاده از کپسولهای ۵۰۰ میلی‌گرمی) برای بیماران شروع شد. قرص اسید فولیک نیز ادامه یافت.

از نظر احتمال بروز عوارض، شمارش گلبولهای سفید، پلاکت، رتیکولوسیت و اندازه‌گیری میزان هموگلوبین بطور ماهیانه انجام شد و به بیماران زن متاهل در سنین باروری توصیه شد یکی از روشهای مرسوم جلوگیری از حاملگی را بکار بندند.

معیار مسمومیت با دارو به این صورت تعریف شد: تعداد نوتروفیل کمتر از ۲۰۰۰ در میکرولیتر، تعداد پلاکت

کمتر از ۸۰۰۰۰ در میکرولیتر، میزان هموگلوبین کمتر از ۴/۵ گرم در دسی‌لیتر و تعداد رتیکولوسیت کمتر از ۰/۸٪. در صورت بروز مسمومیت با هر یک از معیارهای فوق دارو قطع می‌گردید و پس از نرمال شدن شمارش کامل سلولهای خونی، دارو با مقدار ۱۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن ادامه می‌یافت.

در طی سال دوم نیز هر ۶ ماه آزمایشات اولیه تکرار شدند و تعداد حملات دردناک و فواصل آنها نیز ثبت گردیدند. در پایان مطالعه (پایان آذرماه ۷۷) اطلاعات بدست آمده از ۴۰ بیمار که بصورت منظم دارو را مصرف نمودند و پیگیری منظم داشتند، با استفاده از نرم‌افزار MTBwin مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## نتایج

در این مطالعه ۴۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که شامل ۱۸ بیمار مرد و ۲۲ بیمار زن بودند. حداقل سن بیماران ۱۰ سال و حداکثر آن ۳۰ سال بود (سن میانه ۲۰ سال). ۲۶ نفر از بیماران مجرد و ۱۴ نفر آنان متاهل بودند.

میزان متوسط هموگلوبین در شروع سال اول ۹/۶ گرم در دسی‌لیتر بود که در پایان سال اول - بدون مصرف هیدروکسی اوره (HU) - تغییر فاحشی پیدا نکرد و به ۹/۷ گرم در دسی‌لیتر رسید ( $P > 0/05$ ). تعداد گلبولهای سفید، پلاکتها و درصد رتیکولوسیت نیز در پایان سال اول تغییر قابل توجهی نداشت.

در سال دوم با مصرف HU، متوسط میزان هموگلوبین از ۹/۷ گرم در دسی‌لیتر (محدوده ۸-۱۱/۲ گرم در دسی‌لیتر) به ۱۰/۲ گرم در دسی‌لیتر (محدوده ۸/۵-۱۱/۵ گرم در دسی‌لیتر) افزایش یافت ( $P < 0/02$ ). متوسط درصد رتیکولوسیت در شروع درمان با HU، ۵/۵٪ بود (محدوده ۳-۸٪) که در پایان مطالعه به ۲/۷٪ (محدوده ۱-۵٪) رسید ( $P < 0/001$ ). تعداد گلبولهای سفید طی درمان با HU در حدود ۴۰۰۰-۱۰۰۰۰ در میکرولیتر متغیر بود. متوسط این تعداد در شروع دوره درمان ۸۲۰۰ میکرولیتر (محدوده ۶۰۰۰-۱۲۰۰۰ در میکرولیتر) و در پایان دوره درمان ۶۴۰۰ در میکرولیتر (محدوده ۴۰۰۰-۱۰۰۰۰ در

تعداد دفعات حملات دردناک در سال اول مطالعه (بدون مصرف HU) حداقل ۳ بار و حداکثر ۸ بار در سال بود (متوسط ۵/۷ بار).

در سال دوم با شروع درمان HU، متوسط اين حملات به ۳ بار در سال (محدوده ۶-۱ بار در سال) کاهش يافت و اين اختلاف معنی دار بود ( $P < 0/001$ ). کاهش تعداد حملات به نصف میزان در ۷۰٪ از بیماران (۲۸ نفر) مشاهده شد. در ۲۰٪ از بیماران (۸ نفر) کاهش معادل ۳۰٪ بوقوع پيوست و در ۱۰٪ از بیماران (۴ نفر) کاهش تعداد حملات مشاهده نشد.

در سال اول مطالعه (بدون مصرف HU) اولين حمله دردناک در فاصله‌ای بين ۲۰ تا ۸۰ روز از شروع مطالعه (متوسط ۴۵ روز) در بیماران بوقوع پيوست که در سال دوم (با استفاده از درمان HU) متوسط اين فاصله به ۸۵ روز (از شروع سال دوم) افزايش يافت (محدوده ۱۸۰-۴۰ بار در سال) ( $P < 0/001$ ). دومين حمله در سال اول (بدون مصرف HU) در فاصله‌ای بين ۶۰ تا ۱۶۰ روز (متوسط ۱۰۳ روز) اتفاق افتاد که در سال دوم و با درمان HU به ۱۰۰ تا ۳۰۰ روز (متوسط ۱۹۹ روز) افزايش يافت. اين افزايش زمان معنی دار بود ( $P < 0/001$ ). خلاصه نتايج مهم اين مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

میکرولیتر) بود که متوسط کاهش آن در حدود ۱۸۰۰ میکرولیتر بود ( $P < 0/001$ ).

کاهش شديد تعداد گلبولهای سفيد در ۴ بیمار حاصل شد (تعداد نوتروفيل در حدود ۳۰۰۰ در میکرولیتر).

تعداد پلاکتها در شروع دوره درمان با HU بين ۲۰۰۰۰۰ تا ۵۲۰۰۰۰ در میکرولیتر متغير بود (متوسط ۳۶۷۰۰۰ در میکرولیتر) که در پايان دوره درمان متوسط تعداد آن به ۳۰۲۰۰۰ رسيد (محدوده ۴۵۰۰۰۰-۱۶۰۰۰۰۰ در میکرولیتر) بعبارتی کاهش متوسطی معادل ۶۵۰۰۰ در میکرولیتر حاصل شد ( $P < 0/001$ ).

متوسط مقدار HbF در شروع درمان با HU ۴٪ (محدوده ۱۰-۱٪) بود و پس از ۶ ماه درمان به متوسطی معادل ۷/۷٪ رسيد (محدوده ۱۴-۴٪) اين میزان پس از یکسال درمان متوسطی معادل ۱۰/۸٪ (محدوده ۱۸-۷٪) داشت که در هر دو دوره اختلاف معنی داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ).

از نظر درصد پاسخ به درمان، در ۶ ماهه اول دوره درمان ۶۰٪ از بیماران (۲۴ نفر) افزايش HbF بيش از ۲ برابر را کسب نمودند و در پايان سال (پايان دوره درمان) اين افزايش در ۷۰٪ از بیماران مشاهده شد. ۴۰٪ بیماران (۱۶ نفر) افزايشی معادل سه برابر مقادير اوليه را کسب نمودند.

جدول شماره ۱- میانگین مقادير شاخصهای خونی، تعداد و فواصل حملات دردناک در بیماران مبتلا به کم خونی سلول داسی شکل قبل از درمان با

Pvalue	پس از درمان با HU	قبل از درمان با HU	
< 0/02	۱۰/۲ ± ۰/۸	۹/۷ ± ۰/۹	هموگلوبين (گرم در دسی لیتر)
< 0/001	۶۴۰۰ ± ۱۷۸۰	۸۲۲۵ ± ۱۱۴۳	گلبولهای سفيد (در میکرو لیتر)
< 0/01	۳۰۲۵۰۰ ± ۸۱۶۰۰	۳۶۷۲۰۰ ± ۸۶۲۰۰	پلاکتها (در میکرو لیتر)
< 0/001	۲/۷ ± ۱/۱	۵/۵ ± ۱/۲	رتیکولوسیت (%)
< 0/001	۱۰/۸ ± ۲/۳	۴ ± ۲/۱	هموگلوبين جنيني (%)
< 0/001	۳ ± ۱/۱	۵/۷ ± ۱/۶	تعداد حملات (در سال)
< 0/001	۸۵/۲ ± ۲۲/۶	۴۵/۸ ± ۱۴/۴	فاصله تا حمله اول (روز)
< 0/001	۱۹۹ ± ۴۷/۱	۱۰۳/۷ ± ۲۷/۲	فاصله حمله اول تا دوم (روز)

مقادير عددی بصورت (انحراف معيار ± میانگین) نمايش داده شده اند.

## بحث

تغيير با نتايج ساير مطالعات هماهنگ است. بررسي نتايج از نظر ارتباط سن و جنس با تغيير در ميزان HbF و تعداد حملات دردناک، نکته قابل توجهی را عنوان نمی‌کند. از نظر بروز مسمومیت با مقدار  $20-25\text{mg/kg}$ ، بررسي تعداد گلبولهای سفید، بعنوان مهمترین شاخص نشان می‌دهد که بیماران دارو را بخوبی تحمل نمودند. تنها در ۴ بیمار گلبولهای سفید بمیزان  $4000$  در میکرولیتر تنزل پیدا نمود ولی باعث قطع دارو نگردید.

یکی از عوارض مهم که پس از مصرف داروهای سیتوتوکسیک همیشه مطرح می‌گردد خطر ایجاد سرطانهای ثانویه است. داروی HU نیز از این قاعده مستثنی نیست. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مصرف HU با مقادیر  $20-30\text{mg/kg}$  در بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی اولیه بمدت طولانی (بیش از دو سال) احتمالاً باعث ایجاد لوسمی حاد در ۳-۵ درصد بیماران می‌گردد، لیکن چون پلی‌سیتمی اولیه یک بیماری میلوپروليفراتیو است و شانس ابتلا به لوسمی حاد در غیاب مصرف این دارو نیز وجود دارد نتایج فوق را نمی‌توان قطعاً به مصرف HU نسبت داد. با این وجود حتی اگر این میزان خطر در مورد پلی‌سیتمی اولیه صحیح باشد، مسلماً شامل کم‌خونی سلول داسی شکل نمی‌گردد. چون در هیچ یک از مطالعات انجام شده با هدف اثبات توانایی ایجاد لوسمی توسط HU، بروز چنین عارضه‌ای گزارش نشده است (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۷ و ۱۸).

تنها در یک مطالعه پس از گذشت یک و نیم ماه از مصرف HU، در یک بیمار لوسمی حاد بوقوع پیوست که با توجه به فاصله زمانی ارتباطی با مصرف دارو نداشت (۱۶). با این وجود نتایج تشویق کننده مطالعات فوق نباید مانع از نادیده گرفتن خطر سرطان‌زایی HU گردد. حتی‌الامکان باید سعی شود دارو با حداقل مقدار موثر مورد مصرف قرار گیرد. این مقدار بصورت  $10-15\text{mg/kg}$  روزانه یا  $20-30\text{mg/kg}$  یکروز در میان پیشنهاد می‌گردد. با این وجود لازم است این بیماران از نظر بروز بدخیمی تحت نظارت دقیق قرار داشته باشند.

با توجه به نتایج این مطالعه و ساير مطالعات خارجی قطعاً استفاده از هیدروکسی اوره در بهبود علايم و شرایط

با پیدایش هیدروکسی اوره و مصرف آن در کم‌خونی سلول داسی شکل نویدهای تازه‌ای در درمان بیماران مبتلا بوجود آمده است (۱۹). تحریک بیان (expression) ژن گلوبین جنینی بعنوان یک روش درمانی در فرم شدید کم‌خونی سلول داسی شکل پیشنهاد شده است و فواید بالینی مقادیر زیاد HbF بطور وضوح توسط کاهش خطر بروز حملات مغزی و سندرم حاد قفسه سینه نشان داده شده است (۲۰). در بیماران واجد مقادیر زیاد HbF، حملات انسداد عروقی کمتر اتفاق می‌افتد و نیاز کمتری به بستری در بیمارستان پیدا می‌شود. نیز این بیماران زندگی راحتتری دارند (۲۱).

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ژن HbF را می‌توان در بیماران کم‌خونی سلول داسی شکل تحریک نمود (۱۱، ۲۲ و ۲۳). در یک مطالعه وسیع که بیماران بمدت ۱۱۰ هفته درمان شدند افزایش واضح HbF مشاهده گردید (۲۴). در مطالعه‌ای که نتایج آن در سال ۲۰۰۰ منتشر شد HU بمدت ۱۳۷ هفته در کودکان مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل مورد استفاده قرار گرفت و بدون بروز عارضه‌ای باعث افزایش میزان هموگلوبین تام و هموگلوبین جنینی گردید (۲۵).

در مطالعه حاضر ۷۰٪ بیماران، پاسخ مناسب بالینی به درمان با HU - از نظر کاهش تعداد حملات دردناک و افزایش فواصل آنها - نشان دادند. بیش از ۷۰٪ بیماران افزایش واضحی در مقدار HbF نشان دادند. همچنین ارتباط مشخصی بین میزان افزایش HbF و کاهش تعداد حملات مشاهده گردید.

نکته مهم دیگر در مطالعه حاضر کاهش نسبتاً چشمگیر درصد رتیکولوسیت بود که بطور غیرمستقیم حاکی از کاهش پدیده داسی شدن، ثبات فعالیت مغز استخوان و کاهش همولیز است. در یک مطالعه کاهش درصد رتیکولوسیتها و گلبولهای قرمز جوان بعنوان عامل کاهش دهنده چسبندگی سلولها به آندوتلیوم عروق مطرح شده است (۲۶).

بررسي میزان تغییرات هموگلوبین و تعداد پلاکتها پس از درمان با HU اختلاف فاحشی را نشان نداد و این عدم

11- Rodgers GP., Dover GJ., Noguchi CT., et al., Hematologic responses of patients with sickle cell disease to treatment with hydroxyurea. *N Engl J Med* 1990, 22: 1037-72.

12- Jackson N., Shukri A., Ali K., Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Br J Hematol* 1993, 85:203-4.

13- Nand S., Stock W., Godwin J., Fisher S., Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Blood* 1995, 86(suppl 1): 798a.

14- Wemfeld A., Swolin B., Westin J., Acute leukemia after hydroxyurea therapy in polycythemia vera and allied disorders. Prospective study of efficacy and leukemogenicity with therapeutic implication. *Eur J Hematol* 1994, 52: 134-38.

15- Sterkers Y., Preudhomme C., Lai JL., et al., Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocytosis treated with hydroxyurea. *Blood* 1998, 91:616-620.

16- Montalembert M., Begue P., Bernaudin F., et al., Preliminary report of a toxicity of hydroxyurea in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1999, 81(5): 437-439.

17- Kinney TR., Helms RW., O'Bransla EE., et al., Safety of hydroxyurea in child with sickle cell anemia. *Blood* 1999, 94: 1550-1554.

18- Finazzi G., Barbui T., Treatment of essential thrombocythemia with special emphasis on leukemogenic risk. *Ann Hematol* 1999, 78: 389-92.

19-Noonan SS., Sickle cell patients find a brand new world. *N E J Med* 1999, 96(8): 23-5.

20- Powars DR., Weiss JN., Cham LS., et al., Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorate morbidity in sickle cell anemia? *Blood* 1984, 63:921-26.

21- Platt OS., Brambilla DJ., Rosse WF., et al., Mortality in sickle cell disease, life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994, 330: 1636-42.

22- Charache C., Dover GJ., Meyer MA., et al., hydroxyurea induced augmentation of HbF production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1987, 69: 109-14.

زندگی بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل شدید موثر خواهد بود. می‌توان این دارو را در سایر اختلالات سلول داسی شکل و تالاسمی ماژور مورد تحقیق قرار داد.

#### منابع

1- Peter A., Lane: Sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am* 1996, 43: 689-63.

2- Ferster A., Vermynen C., Comw G., et al., Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: A pediatric clinical trial. *Blood* 1996, 88: 1960-61.

3- Charache S., Terrin ML., Moore RD., et al., Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995, 332: 1317-22.

4- Ferster A., Vichinsky E, First report of reversal of organ dysfunction in sickle cell anemia by the use of hydroxyurea: splenic regeneration. *Blood* 1996, 88: 1951-53.

5- Steinberg MH., Lu ZH., Barton FB., et al., Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: Determinants of response to hydroxyurea. *Blood* 1997, 89: 1078-88.

6- Styles LA., Lubin B., Vichinsky E., et al., Decrease of very late activation antigen 4 and CD 36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. *Blood* 1997, 89: 2554-59.

7- Torrealbu DE., Ron AT., Papayannopoulou T., et al., Perturbations in the erythroid marrow progenitor cells pool may play a role in the augmentation of HbF by 5-azacytidine. *Blood* 1984, 63: 201-209.

8- Orringer EP., Blythe DSB., Johnson AE., et al., Effect of hydroxyurea on hemoglobin F and water content in the red blood cells of dogs and of patients with sickle cell anemia. *Blood* 1991, 78: 212-16.

9- Ballas SK., Dover GJ., Charache S., The effect of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes in vivo. *Am J Hematol* 1989, 32: 104-11.

10- Adragna NC., Fonseca P., Laul PK., Hydroxyurea effects cell morphology, cation transport and red blood cell adhesion in cultured vascular endothelial cells. *Blood* 1994, 83: 553-60.

23- Bunn HF, Induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease. *Blood* 1999, 93: 1787-89.

24- Hharache S., Dover GJ., Moore RD., et al., Hydroxyurea effects on HbF production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1992, 79: 2555-60.

25- Hoppe C., Vichinsky E., Quirolo K., et al., Use of hydroxyurea in children ages 2 to 5 years with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000, 22(4): 330-4.

26- Steingerg MH., Nagel RL., Bruguara C., Cellular effects of hydroxyurea in hemoglobin SC., Disease. *Br J Hematol* 1997, 98: 838-42.



## EFFECT OF HYDROXYUREA ON FETAL HEMOGLOBIN PRODUCTION AND FREQUENCY OF PAINFUL CRISES IN SICKLE CELL ANEMIA

<sup>I</sup>  
\*M. Vakili, MD

<sup>II</sup>  
M. Yavarian, MLD

### ABSTRACT

Hydroxyurea (HU) enhances the production of fetal hemoglobin (HbF) and on the other hand this event can decrease the frequency of painful crises in sickle cell anemia (SCA). We studied the efficiency of HU in reducing painful crises and its effect on HbF production rate and on other hematologic values in 40 SCA patients. Median age of patients was 20 years. Eighteen were male and 22 were female.

Duration of study was 2 years. In the first year, patients were under observation without HU but were on folic acid 1mg/d and necessary data collected, then HU started at a dosage of 20-25 mg/kg/day in addition to folic acid and continued for one year.

Among treated patients with HU, HbF level increased significantly in 70% of patients (mean 4% vs 10.8%,  $p < 0.001$ ). Changes in the hemoglobin level and platelet numbers were not significant as HbF but leukocytes and reticulocytes number decreased significantly. Patients treated with HU had lower annual rates of painful crises in comparison to first year of study without HU therapy (mean 3 vs 5.7 crises per year,  $p < 0.001$ ) and crises interval increased significantly ( $p < 0.001$ ).

Treatment with above doses of HU had not any important adverse effect. We concluded that treatment with HU can increase HbF production rate and subsequently improves the clinical course of SCA.

**Key Words:** 1) Sickle cell anemia 2) Hydroxyurea 3) Fetal hemoglobin

---

*Presented in 3rd annual Congress of Haematology, Army University of Medical Sciences, 2000.*

*I) Assistant Professor of Hematology and Oncology, Haft-e Tir Hospital Shahr-e Ray, Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran (\*Corresponding author)*

*II) MTD. in laboratory Sciences, Pediatrics hematology center, Hormozgan University of Medical Sciences and Health Services. Bandar Abbas, Iran.*