

بررسی تاثیر هیدروکسی اوره بر میزان تولید هموگلوبین جنینی و فراوانی حملات

دردناک در کم‌خونی سلول داسی شکل

چکیده

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که افزایش هموگلوبین جنینی (HbF) باعث کاهش علائم بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل می‌گردد و هیدروکسی اوره (HU) باعث افزایش هموگلوبین جنینی می‌گردد. در مطالعه حاضر HU به میزان ۲۵-۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ۴۰ بیمار مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل با سن میانه ۲۰ سال، بمدت ۱ سال مورد استفاده قرار گرفت و تغییرات حاصل شده در مقادیر هموگلوبین، هموگلوبین جنینی، تعداد گلبولهای سفید، پلاکت، رتیکوسیت، تعداد حملات دردناک استخوانی و فواصل آنها مورد بررسی قرار گرفت. در ۷۰٪ بیماران افزایش HbF به میزان بیش از ۲ برابر مقادیر اولیه مشاهده گردید به این معنی که HbF از ۴٪ در شروع به ۱۰/۸٪ در پایان مطالعه افزایش یافت ($P < 0.001$). تعداد حملات دردناک قبل از درمان با HU بطور متوسط ۵/۷ بار در سال بود که پس از درمان با HU به سه بار در سال کاهش یافت و فواصل حملات نیز به بیش از دو برابر رسید ($P < 0.001$). افزایش مقدار Hb چشمگیر نبود ولی کاهش تعداد رتیکولوسیتها معادل ۵۰٪ مقادیر اولیه بود. با مصرف HU بمقدار فوق عارضه مهمی بوجود نیامد، فقط در چهار بیمار تعداد گلبولهای سفید به ۴۰۰۰ در میکرولیتر تقلیل یافت.

*دکتر مسعود وکیلی I

دکتر مجید یاوریان II

کلید واژه ها: ۱- کم‌خونی سلول داسی ۲- هیدروکسی اوره
۳- هموگلوبین جنینی ۴- حملات دردناک

مقدمه

مقادیر زیاد هموگلوبین جنینی (بیماری HbS/HPFH, Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin) است معمولاً علائم کمتری بروز می‌نماید و مواردی از بیماران نیز بدون علامت خواهند بود (۲). هموگلوبین جنینی عاری از زنجیره‌های گلوبین بتا است و بهمین دلیل پدیده داسی شدن را - با مکانیسم تداخل در پلیمریزاسیون هموگلوبین S - مهار می‌نماید (۳).

بدنبال کشف نقش هموگلوبین جنینی در کاهش علائم بیماری، بخصوص حملات دردناک ناشی از انسداد عروقی

کم‌خونی سلول داسی شکل برای اولین بار در سال ۱۹۱۰ توسط Herrick بصورت بالینی توصیف شد و در سال ۱۹۶۱ اختلال ژنتیک بیماری که بصورت جانشینی یک اسید آمینه در ژن گلوبین بتا می‌باشد کشف شد (۱). در کم‌خونی سلول داسی شکل بعلت اختلال ایجاد شده در ژن فوق، هموگلوبین A تولید نمی‌گردد و عمده هموگلوبین بیمار را هموگلوبین S و درصد ناچیزی را هموگلوبینهای جنینی و A₂ تشکیل می‌دهند. مطالعات نشان داده‌اند در بیمارانی که گلبولهای قرمز آنها حاوی

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

I) استادیار و فوق تخصص بیماریهای خونی و سرطان. بیمارستان شهدای هفتم تیر، شهری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسؤول)

II) دکترای علوم آزمایشگاهی، مرکز بیماریهای خونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی هرمزگان، بندرعباس.

از نظر مقدار مصرف دارو، موثرترین میزان آن هنوز بخوبی شناخته نشده است، ولی مقادیر حدود ۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز بیشتر از سایر مقادیر توصیه شده است (۲ و ۳). با توجه به نحوه اثر احتمالی دارو، درمان متناوب احتمالاً موثرتر از درمان روزانه است بشرط آنکه بیمار بتواند زمان مصرف دارو را بخاطر داشته باشد.

در حال حاضر روش تجویز دارو بصورت ۴ روز در هفته تحت مطالعه است (۱۱). در مطالعات اولیه، این دارو تنها در بزرگسالان مورد استفاده قرار می‌گرفت ولی در مطالعات جدیدتر این دارو در کودکان نیز مورد استفاده قرار گرفته است. این مطالعات ادامه دارد (۱ و ۲).

می‌توان تاثیر هیدروکسی اوره را در سایر اختلالات سلول داسی شکل نظیر بیماری HbSC یا S-thal نیز تحت مطالعه قرار داد.

مهمترین عارضه‌ای که بدنبال مصرف هیدروکسی اوره مشاهده شده است سرکوب مغز استخوان است که بخصوص در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تاثیرات جهش‌زایی (mutagenic) و ایجاد نقایص فیزیکی (teratogenic) در مدل‌های حیوانی توضیح داده شده‌اند، لیکن در انسان چنین گزارشهایی منفی می‌باشند (۱۲). با این وجود جلوگیری از حاملگی در زنان تحت درمان با این دارو ضرورت دارد. بروز لوسمی حاد بدنبال مصرف طولانی مدت این دارو در بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی اولیه نیز محتمل است (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷ و ۱۸).

در حال حاضر تعداد بسیار زیادی از بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل در استان هرمزگان وجود دارند. این بیماران از عوارض حاد و مزمن این بیماری بویژه حملات دردناک استخوانی رنج برده و مراجعات متعددی به مراکز درمانی دارند.

این مطالعه بمنظور یافتن راهی مناسب در جهت کاهش عوارض و علائم این بیماری، بررسی اثر هیدروکسی اوره و نیز تعیین مقدار مناسب این دارو در درمان این بیماری انجام پذیرفت.

در کم‌خونی سلول داسی شکل، تحقیقات برای یافتن داروهایی که قادر باشند میزان هموگلوبین جنینی را از طریق تولید زنجیره گاما بجای زنجیره بتا افزایش دهند، منجر به کشف این اثر در داروی هیدروکسی اوره (hydroxyurea, HU) گردید.

پژوهشهای دقیقتر نشان دادند که افزایش HbF همراه با کاهش حملات دردناک پس از استفاده از این دارو در تعدادی از بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل (ولی نه در همه بیماران) می‌تواند حاصل گردد (۴، ۵ و ۶).

درمان با هیدروکسی اوره باعث بهبودی کم‌خونی سلول داسی شکل نمی‌گردد. نحوه اثر دارو، تداخل در خونسازی طبیعی است، بنحوی که منجر به افزایش هموگلوبین جنینی می‌گردد. شواهدی وجود دارند مبنی بر اینکه تاثیر هیدروکسی اوره در انواع نارس گلوبول قرمز صورت می‌پذیرد (۷).

یکی دیگر از مکانیسمهایی که در مورد اثر دارو مشاهده شده است کاهش بیان (expression) گیرنده‌های CD۳۶ و Ag-۴ بر روی رتیکولوسیت‌های بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل است (۶).

از دیگر تاثیرات این دارو می‌توان به افزایش حجم متوسط گلوبولی (Mean Corpuscular Volume, MCV) ثانویه به افزایش مقدار هموگلوبین داخل سلول و یا ایجاد تغییراتی در غشاء گلوبول قرمز اشاره نمود (۶).

سایر عللی که برای اثر ضد داسی شدن هیدروکسی اوره شرح داده شده‌اند عبارتند از افزایش مقدار آب داخل گلوبول قرمز، افزایش انعطاف پذیری و کاهش چسبندگی گلوبولهای قرمز به آندوتلیوم (۸، ۹ و ۱۰).

یادآوری می‌گردد که مصرف هیدروکسی اوره باید محدود به فرم شدید بیماری باشد. اثرات بالینی این دارو بسرعت ظاهر نمی‌شود. همچنین پاسخ بالینی مناسب بستگی بمیزان افزایش هموگلوبین جنینی دارد ولی عوامل موثر در پیش‌بینی این پاسخ کاملاً شناخته نشده‌اند (۳ و ۵).

این دارو گرانبه است، لیکن هزینه مصرف یک سال دارو کمتر از هزینه بستری بیمار در بیمارستان بعلت 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 رتیلولوسیت 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 میلی گرم 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 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن (با استفاده از کپسولهای ۵۰۰ میلی گرمی) برای بیماران شروع شد. قرص اسید فولیک نیز ادامه یافت.

از نظر احتمال بروز عوارض، شمارش گلبولهای سفید، پلاکت، رتیلولوسیت و اندازه گیری 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 دسی لیتر و تعداد رتیلولوسیت کمتر از ۰/۸٪. در صورت بروز مسمومیت با هر یک از معیارهای فوق دارو قطع می گردید و پس از نرمال شدن شمارش کامل سلولهای خونی، دارو با مقدار ۱۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن ادامه می یافت.

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 نرم افزار 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 دسی لیتر بود که در پایان سال اول - بدون مصرف هیدروکسی اوره (HU) - تغییر فاحشی پیدا نکرد و به ۹/۷ گرم در دسی لیتر رسید ($P > 0/05$). تعداد گلبولهای سفید، پلاکتها و درصد رتیلولوسیت نیز در پایان سال اول تغییر قابل توجهی نداشت.

در سال دوم با مصرف HU، متوسط میزان هموگلوبین از ۹/۷ گرم در دسی لیتر (محدوده ۸-۱۱/۲ گرم در دسی لیتر) به ۱۰/۲ گرم در دسی لیتر (محدوده ۸/۵-۱۱/۵ گرم در دسی لیتر) افزایش یافت ($P < 0/02$). متوسط درصد رتیلولوسیت 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 ۱۰۰۰۰-۴۰۰۰ 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 سفید در ۴ بیمار حاصل شد (تعداد نوتروفیل 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 ۴۵۰۰۰۰-۱۶۰۰۰۰ 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 اولیه 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

هیدروکسی اوره و یکسال پس از درمان با هیدروکسی اوره (HU)

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 ± ۱۱۴۲	گلبولهای سفید (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 ± میانگين) 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 مسموميت با مقدار 20-25 mg/kg، بررسي تعداد گلبولهای سفيد، بعنوان مهمترين شاخص نشان می‌دهد که بيماران دارو را بخوبی تحمل نمودند. تنها در 4 بيمار گلبولهای سفيد بميزان 4000 در ميكروليتر تنزل پيدا نمود ولی باعث قطع دارو نگردید.

یکی از عوارض مهم که پس از مصرف داروهای سيتوتوکسيک همیشه مطرح می‌گردد خطر ايجاد سرطانهای ثانويه است. داروی HU نیز از اين قاعده مستثني نيست. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مصرف HU با مقادير 20-30 mg/kg در بيماران مبتلا به پلي‌سيتمی اوليه بمدت طولانی (بيش از دو سال) احتمالاً باعث ايجاد لوسمی حاد در 3-5 درصد بيماران می‌گردد، ليکن چون پلي‌سيتمی اوليه یک بيماری ميلوپروليفراتيو است و شانس ابتلا به لوسمی حاد در غياب مصرف اين دارو نیز وجود دارد نتايج فوق را نمی‌توان قطعاً به مصرف HU نسبت داد. با اين وجود حتی اگر اين ميزان خطر در مورد پلي‌سيتمی اوليه صحيح باشد، مسلماً شامل کم‌خونی سلول داسی شکل نمی‌گردد. چون در هيچ یک از مطالعات انجام شده با هدف اثبات توانايی ايجاد لوسمی توسط HU، بروز چنين عارضه‌ای گزارش نشده است (13، 14، 15، 17 و 18).

تنها در یک مطالعه پس از گذشت یک و نیم ماه از مصرف HU، در یک بيمار لوسمی حاد بوقوع پيوست که با توجه به فاصله زمانی ارتباطی با مصرف دارو نداشت (16). با اين وجود نتايج تشويق کننده مطالعات فوق نبايد مانع از ناپيده گرفتن خطر سرطان‌زایی HU گردد. حتی‌الامکان بايد سعی شود دارو با حداقل مقدار موثر مورد مصرف قرار گیرد. اين مقدار بصورت 10-15 mg/kg روزانه يا 20-30 mg/kg يکروز در ميان پيشنهاده می‌گردد. با اين وجود لازم است اين بيماران از نظر بروز بدخیمی تحت نظارت دقيق قرار داشته باشند.

با توجه به نتايج اين مطالعه و ساير مطالعات خارجي قطعاً استفاده از هیدروکسی اوره در بهبود علايم و شرايط

با پيدایش هیدروکسی اوره و مصرف آن در کم‌خونی سلول داسی شکل نويدهای تازه‌ای در درمان بيماران مبتلا بوجود آمده است (19). تحریک بيان (expression) ژن گلوبين جنيني بعنوان یک روش درمانی در فرم شديد کم‌خونی سلول داسی شکل پيشنهاده شده است و فوايد بالینی مقادير زياد HbF بطور وضوح توسط کاهش خطر بروز حملات مغزی و سندرم حاد قفسه سينه نشان داده شده است (20). در بيماران واجد مقادير زياد HbF، حملات انسداد عروقی کمتر اتفاق می‌افتد و نیاز کمتری به بستری در بيمارستان پيدا می‌شود. نیز اين بيماران زندگی راحتتری دارند (21).

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ژن HbF را می‌توان در بيماران کم‌خونی سلول داسی شکل تحریک نمود (11، 22 و 23). در یک مطالعه وسيع که بيماران بمدت 110 هفته درمان شدند افزايش واضح HbF مشاهده گردید (24). در مطالعه‌ای که نتايج آن در سال 2000 منتشر شد HU بمدت 137 هفته در کودکان مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل مورد استفاده قرار گرفت و بدون بروز عارضه‌ای باعث افزايش ميزان هموگلوبين تام و هموگلوبين جنيني گردید (25).

در مطالعه حاضر 70٪ بيماران، پاسخ مناسب بالینی به درمان با HU - از نظر کاهش تعداد حملات دردناک و افزايش فواصل آنها - نشان دادند. بيش از 70٪ بيماران افزايش واضحی در مقدار HbF نشان دادند. همچنين ارتباط مشخصی بين ميزان افزايش HbF و کاهش تعداد حملات مشاهده گردید.

نکته مهم ديگر در مطالعه حاضر کاهش نسبتاً چشمگیر درصد رتيکولوسيت بود که بطور غيرمستقيم حاکی از کاهش پديده داسی شدن، ثبات فعاليت مغز استخوان و کاهش هموليز است. در یک مطالعه کاهش درصد رتيکولوسيتها و گلبولهای قرمز جوان بعنوان عامل کاهش دهنده چسبندگی سلولها به آندوتليوم عروق مطرح شده است (26).

بررسي ميزان تغييرات هموگلوبين و تعداد پلاکتها پس از درمان با HU اختلاف فاحشی را نشان نداد و اين 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

^I
*M. Vakili, MD ^{II}
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.