

بررسی تاثیر هیدروکسی اوره بر میزان توليد هموگلوبين جنيني و فراواني حملات دردناک در کم خونی 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- کم خونی 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 بدنیاال 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 بدنیاال 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 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 پیوست و در ۱۰٪ از بیماران (۴ نفر) کاهش تعداد حملات مشاهده نشد.

در سال اول مطالعه (بدون مصرف HU) اولین حمله دردناک در فاصله‌ای بین ۲۰ تا ۸۰ روز از شروع مطالعه (متوسط ۴۵ روز) در بیماران بوقوع پیوست که در سال دوم (با استفاده از درمان HU) متوسط این فاصله به ۸۵ روز (از شروع سال دوم) افزایش یافت (محدوده ۱۸۰-۴۰ بار در سال) ($P < 0/001$). دومین حمله در سال اول (بدون مصرف HU) در فاصله‌ای بین 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) افزایش یافت. این افزایش زمان معنی دار بود ($P < 0/001$). خلاصه نتایج مهم این مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

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

کاهش شدید تعداد گلبولهای سفید در ۴ بیمار حاصل شد (تعداد نوتروفیل در حدود ۳۰۰۰ در میکرولیتر).

تعداد پلاکتها در شروع دوره درمان با HU بین ۲۰۰۰۰۰ تا ۵۲۰۰۰۰ در میکرولیتر متغیر بود (متوسط ۳۶۷۰۰۰ در میکرولیتر) که در پایان دوره درمان متوسط تعداد آن به ۳۰۲۰۰۰ رسید (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٪ رسید (محدوده ۱۴-۴٪) این 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) افزایش HbF بیش از ۲ برابر را کسب نمودند و در پایان سال (پایان دوره درمان) این افزایش در ۷۰٪ از بیماران مشاهده شد. ۴۰٪ بیماران (۱۶ نفر) افزایشی معادل سه برابر مقادیر اولیه را کسب نمودند.

جدول شماره ۱- میانگین مقادیر 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	هموگلوبین (گرم در دسی‌لیتر)
< 0/001	۶۴۰۰ ± ۱۷۸۰	۸۲۲۵ ± ۱۱۴۳	گلبولهای سفید (در میکرولیتر)
< 0/01	۳۰۲۵۰۰ ± ۸۱۶۰۰	۳۶۷۲۰۰ ± ۸۶۲۰۰	پلاکتها (در میکرولیتر)
< 0/001	۲/۷ ± ۱/۱	۵/۵ ± ۱/۲	رتیکولوسیت (%)
< 0/001	۱۰/۸ ± ۲/۳	۴ ± ۲/۱	هموگلوبین جنینی (%)
< 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)

مقادیر عددی بصورت (انحراف معیار ± میانگین) نمایش داده شده‌اند.

بحث

با پيدايش هيدروکسي اوره و مصرف آن در کمخوني سلول داسي شکل نويدهاي تازه‌اي در درمان بيماران مبتلا بوجود آمده است (۱۹). تحريک بيان (expression) ژن گلوبين جنيني بعنوان یک روش درمانی در فرم شديد کمخوني سلول داسي شکل پيشنهاده شده است و فوايد باليني مقادير زياد HbF بطور وضوح توسط کاهش خطر بروز حملات مغزی و سندرم حاد قفسه سينه نشان داده شده است (۲۰). در بيماران واجد مقادير زياد HbF، حملات انسداد عروقي کمتر اتفاق می افتد و نياز کمتری به بستری در بيمارستان پيدا می شود. نيز اين بيماران زندگی راحتتری دارند (۲۱).

مطالعات متعدد نشان داده اند که ژن HbF را می توان در بيماران کمخوني سلول داسي شکل تحريک نمود (۱۱، ۲۲ و ۲۳). در یک مطالعه وسيع که بيماران بمدت ۱۱۰ هفته درمان شدند افزايش واضح HbF مشاهده گرديد (۲۴). در مطالعه‌اي که نتايج آن در سال ۲۰۰۰ منتشر شد HU بمدت ۱۳۷ هفته در کودکان مبتلا به کمخوني سلول داسي شکل مورد استفاده قرار گرفت و بدون بروز عارضه‌اي باعث افزايش ميزان هموگلوبين تام و هموگلوبين جنيني گرديد (۲۵).

در مطالعه حاضر ۷۰٪ بيماران، پاسخ مناسب باليني به درمان با HU - از نظر کاهش تعداد حملات دردناک و افزايش فواصل آنها - نشان دادند. بيش از ۷۰٪ بيماران افزايش واضحي در مقدار HbF نشان دادند. همچنين ارتباط مشخصی بين ميزان افزايش HbF و کاهش تعداد حملات مشاهده گرديد.

نکته مهم ديگر در مطالعه حاضر کاهش نسبتاً چشمگير درصد رتيکولوسيت بود که بطور غيرمستقيم حاکی از کاهش پديده داسي شدن، ثبات فعاليت مغز استخوان و کاهش هموليز است. در یک مطالعه کاهش درصد رتيکولوسيتها و گلوبولهاي قرمز جوان بعنوان عامل کاهش دهنده چسبندگی سلولها به آندوتليوم عروق مطرح شده است (۲۶).

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

تغییر با نتایج سایر مطالعات هماهنگ است. بررسی نتایج از نظر ارتباط سن و جنس با تغییر در میزان HbF و تعداد حملات دردناک، نکته قابل توجهی را عنوان نمی کند. از نظر بروز مسمومیت با مقدار ۲۰-۲۵ mg/kg، بررسی تعداد گلوبولهای سفید، بعنوان مهمترین شاخص نشان می دهد که بيماران دارو را بخوبی تحمل نمودند. تنها در ۴ بيمار گلوبولهای سفید بمیزان ۴۰۰۰ در میکرولیتر تنزل پيدا نمود ولی باعث قطع دارو نگردید.

یکی از عوارض مهم که پس از مصرف داروهای سيتوتوکسيک همیشه مطرح می گردد خطر ايجاد سرطانهای ثانويه است. داروی HU نیز از این قاعده مستثني نیست. مطالعات مختلف نشان داده اند که مصرف HU با مقادير ۲۰-۳۰ mg/kg در بيماران مبتلا به پلی سیتمی اولیه بمدت طولانی (بیش از دو سال) احتمالاً باعث ايجاد لوسمی حاد در ۳-۵ درصد بيماران می گردد، لیکن چون پلی سیتمی اولیه یک بیماری میلوپرولیفراتیو است و شانس ابتلا به لوسمی حاد در غياب مصرف این دارو نیز وجود دارد نتایج فوق را نمی توان قطعاً به مصرف HU نسبت داد. با این وجود حتی اگر این میزان خطر در مورد پلی سیتمی اولیه صحیح باشد، مسلماً شامل کمخوني سلول داسي شکل نمی گردد. چون در هیچ یک از مطالعات انجام شده با هدف اثبات توانایی ايجاد لوسمی توسط HU، بروز چنین عارضه‌اي 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 بيمار 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 سرطان زایی HU گردد. حتی الامکان باید سعی شود دارو با حداقل مقدار موثر مورد مصرف قرار گیرد. این مقدار بصورت ۱۰-۱۵ mg/kg روزانه یا ۲۰-۳۰ mg/kg یکروز در میان پیشنهاد می گردد. با این وجود لازم است این بيماران از نظر بروز بدخیمی تحت نظارت دقیق قرار داشته باشند.

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

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 Clinic 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.