تأثیر درمانی هیدروکسی اوره در فرم های خفیف تالاسمی

مهرنوش کوثریان (M.D.) * **قاسم یوسفی** (M.D.) ** **محمدرضا مهدوی** (M.Sc.) ***
داوود فرزین (Ph.D.) **** **صدیقه عرب** (M.Bc.) ***** **سیروس زینعلی** (Ph.D.) ******
ناصر ولایی (M.Sc.) *******

چکیده

مقدمه و هدف : بتاتالاسمی ماژور یک کم خونی ارثی پیشرونده و شدید می باشد. این بیماری از شایعترین اختلالات ژنتیک در کشور ما است. افراد هموزیگوت (ماژور) گاهی فرم خفیف تری از این بیماری را نشان می دهندکه به آنها اینترمدیا اطلاق می شود.

بعضی مواد شیمیائی مانند هیدروکسی اوره در مبتلایان به تالاسمی امتحان شده است. در این مطالعه اثر دارو روی مراجعین به مرکز تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری در سالهای ۷۸-۱۳۷۷ مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها : مطالعه ما یک کارآزمایی بالینی روی بیماران شناخته شده تالاسمیک است که شروع خون گیری آنها ۴ سالگی یا بیشتر بوده و یا در طول عمر به ترانسفوزیون وابستگی شدید نداشته اند.

پس از توجیه طرح و کسب رضایت بیماران یا والدین آنها کپسول هیدروکسی اوره (Syrea ساخت کارخانه Medac آلمان) به صورت یک دوز خوراکی با مقدار ابتدایی mg/kg ۱۰ تا mg/kg ۳۰ روزانه تجویز گردید.

پارامترهای خونی شامل CBC واندکس ها وشمارش رتیکولوسیت ماهیانه واندازه گیری هموگلوبین F قبل ازدرمان و ماههای۳و۶بود.شمارش diff و WBC واندازه گیری اوره وکراتینین به منظوربررسی عوارض احتمالی دارو هرماهه انجام شد.

موتاسیون ها با روش ARMS و تکنیک PCR در انستیتو پاستور ایران تعیین شد. از آمار توصیفی و تحلیلی ANOVA(Tukey Kramer) برای اندازه گیری های مکرر استفاده شد.

نتایج : ۲۱ دختر و ۹ پسر در مطالعه شرکت کردند. میانگین سن ۷ ± ۱۹ سال بود. مدت پی گیری ۶ماه و متوسط دوز دارو در بیماران mg/kg ۱۸ بود. تجویز هیدروکسی اوره باعث شد در ۷۳درصد موارد احتیاج به ترانسفوزیون کاملاً قطع شود. تغییرات Hb , Hct , MCV , Retic و میزان و درصد Hb F در طول درمان محاسبه شد که به لحاظ آماری معنی دار بود($P<0.05$ تا <0.0001).

موتاسیون غالب IVSII-I بود که در ۳۹ مورد از ۴۶ کروموزومی که مطالعه کامل شده گزارش گردید.

استنتاج : داروی هیدروکسی اوره در بیماران ما بسیار مؤثر و کم عارضه است و هزینه کمتری نسبت به ترانسفوزیون خون دارد توصیه می شود با بررسی های بیولوژی مولکولی روی مکانیسم احتمالی اثر دارو بیشتر تحقیق شود. پیشنهاد می شود مسئله تولید داخلی دارو مورد بررسی قرار گیرد.

واژه های کلیدی : بتاتالاسمی ماژور ، بتاتالاسمی اینترمدیا ، هیدروکسی اوره ، درمان ، موتاسیون .

☜ این تحقیق طی شماره ۲۶-۷۸ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده، با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* استادیار و فوق تخصص بیماریهای غدد کودکان
✉ ساری- بیمارستان آموزشی درمانی بوعلی سینا
** متخصص کودکان
*** دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی
**** استادیار فارماکولوژی ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
***** کارشناس میکروبیولوژی
****** استادیار ژنتیک ، انستیتو پاستور ایران
******* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-01]

مقدمه

بتاتالاسمی ماژور یک بیماری اتوزومال مغلوب است که به دلیل موتاسیون های متنوعی که در ژن کد کننده زنجیره بتا رخ می دهد حادث می گردد. افراد هموزیگوت (ماژور) دچار یک کم خونی همولتیک پیشرونده وشدید می باشندکه ادامه حیات آنهاوابسته به ترانسفوزیون خون مکررمی باشد.(۱)

ترانسفوزیون مکرر خون همراه با عوارضی مانند واکنشهای حساسیتی و انتقال عفونتهای ویروسی (هپاتیت B ، C ، MVC و HIV) و مسمومیت مزمن آهن و عوارضی مانند نارسائی قلبی و کم کاری غدد داخلی می باشد(۱).

عده ای از افراد هموزیگوت به دلایلی که همگی آنها روشن نیست ، مانند همراهی در ژن α و یا همراهی با پلی مرفیسم Xmn1دچار فرم خفیف تری از بیماری می شوند. بدین ترتیب که هموگلوبین آنها معمولاً بین ۱۰-۶ g/dl باقی می ماند و یا ممکن است وابستگی شدیدی به ترانسفوزیون خون نداشته باشند. این گروه اخیر را بتاتالاسمی اینترمدیا می‌نامند. این بیماران با اینکه از خطرات عفونتهای ویروسی ناشی از ترانسفوزیون و بارآهن تحمیلی به بدن مصون می مانند معذلک دچار مشکلات عدیده ای مانند آنمی مزمن، تغییر شکل استخوانهای صورت ، استئوپروز، ایجاد توده های خون سازی خارج مغزاستخوان و اختلال بلوغی می شوند(۱).

بتا تالاسمی شایعترین بیماری ژنتیک کشور ما می باشد (۲). حدود ۱۰درصد جمعیت استان مازندران ناقل بتاتالاسمی مینور هستند. در حال حاضر حدود ۲۵۰۰ بیمار شناخته شده در حال درمان در این استان زندگی می کنند(۲). در مطالعه ای که روی ۸۷۰ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری انجام شد، در ۵۰درصد بیماران اولین خون گیری پس از ۴ سالگی بوده است (فرم های خفیف تالاسمی ماژور) و حداقل ۱۰درصد کل بیماران شناخته شده احتیاج به ترانسفوزیون خون ندارند (اینترمدیا)(۳).

اخیراً نشان داده شده که بعضی مواد شیمیایی مانند، گونادوتروپین جفتی،پروژسترون،۵-آزاسایتدین، میلران، اریتروپوئیتین، آرژینین بوتیرات، فنیل بوتیرات و والپووئیک اسید و هیدروکسی اوره باعث افزایش هموگلوبین می شوند که بی خطرترین آنها هیدروکسی اوره است (۷-۴).

هیدروکسی اوره از داروهای ضدنئوپلاسم است که دربیماریهای پلی سایتمی ورا و ترمبوسیتوز اولیه و بعضی تومورها مصرف شده است (۸). در هموگلوبینوپاتی ها (آنمی داسی شکل) سالهاست تأثیر دارو نشان داده شده است.در این بیماران افزایش مختصر HbF باعث کاهش حملات بیماری می شود.(۱، ۹).

مصرف درمانی هیدروکسی اوره در بتاتالاسمی سابقه طولانی ندارد. اولین بار توسط هچو (Hajjar) و در سال ۱۹۹۴ انجام شد. مطالعات پراکنده ای روی تعداد کمی بیماربا موتاسیون های متنوع وسنین بالا انجام شده است که نتایج متفاوتی هم داشته است (۱۴-۱۰)

این مطالعه به منظور بررسی اثر درمانی هیدروکسی اوره روی مبتلایان به بتاتالاسمی ماژورمراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۷۸-۱۳۷۷ انجام شد.

مواد و روش ها

مطالعه مایک کارآزمایی بالینی بازبود. به دلیل تنوع زیادژنتیکی بیماری و احتمال پایائی اثر هیدروکسی اوره روی مغزاستخوان امکان بکارگیری روشCross over موجود نبود. لذا وضعیت۶ ماه قبل از شروع درمان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-01]

(دفعات خونگیری ومتوسط Hct قبل از ترانسفوزیون) ثبت شد و با ۶ ماه مدت درمان مقایسه گردید.

خصوصیات ورود به مطالعه شامل شروع ترانسفوزیون بعد از ۴ سالگی و یا عدم وابستگی به تزریق خون مکرر (قبل یا پس از طحال برداری) بوده است. پس از توضیح طرح به بیماران یا والدینشان برای شرکت در مطالعه اظهار علاقه نمودند و فرم رضایت نامه را امضا کردند. مشخصات فردی از پرونده ها استخراج و ثبت گردید.

CBC و الکتروفورز هموگلوبین و میزان هموگلوبین A2 (به روش کروماتوگرافی ستونی) و شمارش رتیکولوسیت ، اوره و کراتینین قبل از شروع درمان انجام شد. بیماران سابقه ای از بیماری کلیوی نداشتند.

CBC و شمارش رتیکولوسیت هرماه در الکتروفورز و HbA2 در ماه های ۱،۳و۶ درمان در یک آزمایشگاه تکرار شدند. تعداد لکوسیت کمتر از ۳۵۰۰/mm3 و یا PMN کمتر از ۱۵۰۰/mm3 به عنوان لکوپنی تلقی شده و دارو موقتاً قطع می گردید . CBC هر هفته تکرار می شد و تا طبیعی شدن CBC دارو شروع نمی شد. همچنین افزایش اوره یاکراتینین بیشتر از ۵۰درصد اندازه قبلی ، غیرطبیعی تلقی شد و همان برخورد انجام گردید.

کپسول ۵۰۰ میلی گرمی هیدروکسی اوره (Syrea) ساخت کارخانه Medac (آلمان) تجویز شد.دوزابتدائی mg/kg ۱۵-۱۰ بود و تا حداکثر mg/kg ۳۰ بالا رفت. دارو در یک دوز خوراکی روزانه تجویز شد. بیماران بسته به دوز هیدروکسی اوره روزانه ۳-۱ میلی گرم فولیک اسید دریافت داشتند. سایر درمان ها مانند پنی سیلین، آسپرین و دسفرال(mg/kg ۶۰-۳۰ به دفعات ۳تا۷ شب در هفته به صورت تزریق زیرجلدی با پمپ) مطابق قبل ادامه یافت.

حداقل هموگلوبین قابل قبول g/dl ۸ بود وکمترازاین مقدار ترانسفوزیون پکدسل به میزان mg/kg ۱۵ ۰انجام می‌شد. بیماران هرماه به درمانگاه مراجعه می کردند پس از معاینه بالینی از حال عمومی و عوارض احتمالی دارو سؤال می شد و آزمایشات خون انجام می گردید.

برای تعیین موتاسیون های عامل تالاسمی از کسانی که حداقل ۳ ماه خون دریافت نکرده بودند ۲۰ سی سی خون با EDTA به انستیتو پاستور ایران فرستاده شد. آزمایشات با متد ARMS و با تکنیک PCR انجام شد. و پرایمرهای زیر مورد استفاده قرار گرفت :

IVSII-I /fr 8-9 / C44 / C30 /IVSI-6/
IVSI-110 /IVSI-I / IVSI-5 / IVSII-745

برای ارائه نتایج از آمار توصیفی و مقایسه ها از آزمون ANOVA برای اندازه گیری مکرر (Tukey Kramer) استفاده شد.

نتایج

۳۰ نفر در مطالعه شرکت کردند که شامل ۲۱ دختر (۷۰ درصد) و ۹ پسر (۳۰ درصد) بودند. میانگین سن تشخیص، سن شروع تزریق خون و سن ورود به مطالعه به ترتیب ۴/۷ ± ۵/۴ ، ۸ ± ۹ و ۷ ± ۱۹ سال بود.

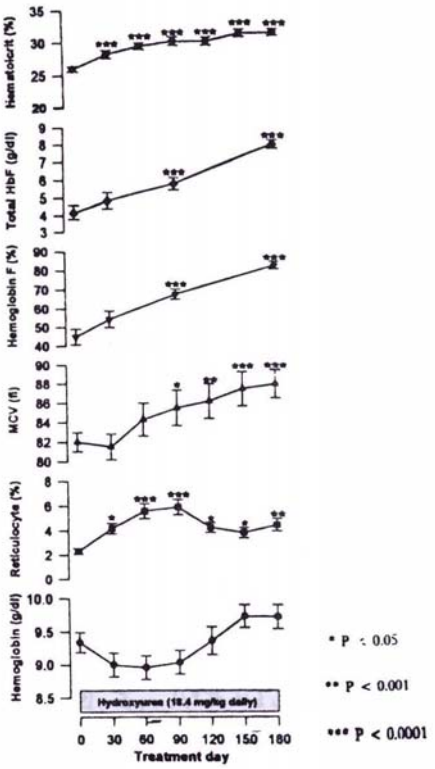
۷ بیمار (۲۳درصد) فقط گاهی ترانسفوزیون داشتند ولی بقیه هر ماه برای خون گیری مراجعه می کردند. به طوری که تعداد دفعات خونگیری در ۶ ماه قبل از درمان برای کل گروه ۲/۱ ± ۴/۸ بار بود.

متوسط Hct قبل ازترانسفوزیون در۶ ماه قبل از درمان ۴±۲۶ درصدبود.۲۰ بیمار(۷۰درصد) طحال برداری شده بودندوسن متوسط آنهادرموقع عمل ۱۰±۱۲سال بود.

بیمارانی که طحال نداشتندروزانه ۲۵۰میلی گرم پنی سیلین V خوراکی در دو نوبت می گرفتند. یک نفر دیابت قندی داشت و تحت درمان با انسولین بود. همگی تحت درمان دسفرال با دوز متوسط mg/kg ۵۰ بودند. متوسط دوز مصرفی هیدروکسی اوره در مدت ۶ ماه درمان mg/kg ۱۸ روزانه بود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-01]

۲۲ بیمار (۷۳درصد) از تزریق خون بی نیاز شدند. در ۸ موردی که ترانسفوزیون داشتند ۲ نفر به علت عدم دسترسی به دارو یکبار ترانسفوزیون شدند و با شروع مجدد درمان هموگلوبین افزایش یافت. ۶ نفر(۲۰درصد) افزایش نسبی هموگلوبین پیدا کردند ولی ترانسفوزیون آنها قطع نشد. نمودار شماره (۱) تأثیر درمانی (تأثیرات هماتولوژیک) بیماران را نشان می دهد.



نمودار شماره۱:تأثیردرمانی هیدروکسی اوره در ۳۰ بیمار بتاتالاسمی اینترمدیا دربیمارستان بوعلی سینا ساری۷۸-۱۳۷۷.

همچنین تغییرات هماتولوژیک درجدول شمار÷(۱) نشان داده شده است. از نظر عوارض درمانی در ۲ نفر تهوع و طپش قلب گذرا ایجاد شد. در ۲ نفر عارضه کلیوی ظاهر شد. در تمام موارد با قطع ۲-۱ هفته دارو و شروع مجدد با دوز کمتر و افزایش تدریجی رفع گردید. در هیچ موردی عود عارضه دیده نشد و منجر به قطع کامل درمان نگردید. بیشتر بیماران احساس بهبود سلامت کلی(Well being) داشتند ولی به مناسبت اینکه کارآزمائی از فرم باز بود و دارونما استفاده نشده بود به این مسئله استناد نمی شود.

از ۶۰ کروموزومی که بررسی شدند در ۴۶ کروموزوم نوع موتاسیون مشخص شدند.در ۱۵ بیمار فرم هموزیگوتIVSII-I بود. در۹ بیمارفرم هتروزیگوت IVSII-I بایکی ازانواع Fr 8-9(۲مورد) -IVSI-5 , ISVI 110 و del-25 از هر کدام یک مورد بود. یک مورد هموزیگوت Fr 8-9 پیدا شد. ۱۴ موتاسیون دیگر تحت بررسی می باشد.

جواب به درمان تمام موارد هموزیگوت IVSII-I مشابه هم و به صورت قطع ترانسفوزیون کامل در ۹ مورد بود و درآنها که ۲-۱ بار ترانسفوزیون داشته اند در اوایل درمان یاقطع دارو توسط بیمار بوده است. در بهمن ۷۸ (زمان گزارش تحقیق) این بیماران به طور متوسط ۱۸ ماه تحت درمان بوده اند و در ۱۰ بیمار دسفرال قطع شده و در بقیه مقدار دسفرال به میزان کمتر ادامه دارد.

جواب به درمان بیماران هتروزیگوت IVSII-I نیز عموماً مناسب بوده است. ۵ بیمار که هیچکدام از موتاسیون هایشان شناخته نشد فرم اینترمدیا بودند به طوریکه سن آنها در اولین ترانسفوزیون ۳۴-۷ سال بوده و همگی با HU دیگر احتیاج به خون پیدا نکردند و در ۴ بیمار دسفرال قطع شد و در حال حاضر مدت ۱۵ ماه این بیماران تحت درمان HU می باشند.

یک هموزیگوت با Fr 8-9 داشتیم که یک دختر ۱۶ ساله است که در ۴ سالگی خون گیری می نموده و مدت ۱۱ ماه تحت درمان است و فقط ۱ بار در اوایل ترانسفوزیون شده و درمان با دسفرال و دوسولفات روی تکمیلی ادامه دارد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-01]

جدول شماره ۱: تغییرات هماتولوژیک ناشی ازتجویز هیدروکسی اوره در بیماران تالاسمیک بیمارستان بوعلی سینا ساری ۷۸-۱۳۷۷

	قبل از درمان	بعد از درمان	F	P
Hct (%)	۲۶±۰/۳۹	۳۱/۴±۰/۵۲	(۶,۲۹)=۲۸/۳۱	<۰/۰۰۰۱
Total HbF(g/dI)	۳۴/۲±۰/۴	۸/۱±۰/۲	(۳,۲۹)=۴۳/۱۷۹	<۰/۰۰۰۱
HbF(%)	۴۵/۱±۴/۱	۸۳/۱±۱/۹	(۳,۲۹)=۳۴/۵۶۲	<۰/۰۰۰۱
Mcv(fl)	۸۱/۹±۰/۹۵	۸۸±۱/۵	(۶,۲۹) =۱۰/۲۶۴	<۰/۰۰۰۱
Rehi(%)	۲/۳±۰/۲	۵/۹±۰/۶۲	(۶,۲۹)=۸/۹۱	<۰/۰۰۰۱
Hb(g/dI)	۹/۳	۹/۷	(۶,۲۹)=۱/۵۲۲	NS

بحث

تحقیق نشان داد که هیدروکسی اوره در حدود سه چهارم از بیماران ما سبب قطع نیاز به تزریق خون گردید و در بقیه افزایش نسبی در میزان Hb مشاهده گردید (۱۶،۱۵). علاوه براین همان گونه که درنمودار(۱)مشاهده می شود میزان Hb ماهیانه بیماران و همچنین درصدHbF به تدریج افزایش یافته و ازماه سوم درمان به بعدتفاوت بارزی با قبل از درمان نشان می دهد.

منحنی های مربوط به HbF هنوز بالارونده هستند و بنظر می رسد با افزایش دوز یا طول مدت درمان میزان HbF بیشتر شود. در مطالعه ای افزایش هموگلوبین F را بسیار زودتر یعنی در چند هفته از شروع درمان ذکر کرده اند که سطح آن ثابت شده است(۱۷).

افزایش تدریجی MCV نیز مشهود است که از ماه ۳ به بعد به لحاظ آماری معنی دار شده و در اواخر به حالت افقی رسیده است ، که این پدیده به علت تأثیر دارو گزارش شده است. در مواردی حتی مگالوبلاستوز شدید حاصل می شود که به درمان مقاوم است. (۸) ولی در مطالعه ماهنوز محدوده MCV طبیعی بوده است و سلول ها مگالوبلاستیک نشدند.

مطالعات محققان دیگر که اغلب روی تعداد معدودی بیمار (حداکثر۱۲نفر) انجام شده مشابه مطالعه ما و نشان دهنده افزایش تدریجی میزان ودرصدHbF و Hb تام بوده اند(۱۵- ۱۸).

افزایش درصد رتیکولوسیت که تا ماه سوم گزارش شده است همزمان با افت تدریجی و موقت Hb بوده است (نمودار۱). ابتدا ممکن است اینطور تصور شود که HU باعث افزایش خونسازی مغز استخوان می شود ولی محققان دیگر با اندازه گیری میزان رسپتور ترانسفرین که نشان دهنده فعالیت خونسازی مغزاستخوان است نشان دادند که HU باعث کم شدن فعالیت خونسازی می شود(۱۹،۲۰). بنابراین افزایش بعدی Hb باید به علت طولانی شدن عمر گلبولهای سرخ باشد و در نتیجه نگرانی بیشتر شدن تغییر شکلهای استخوانی نیز مرتفع می گردد و حتی توصیه شده برای پیشگیری و درمان خونسازی خارج مغز استخوان بیمارانی که محتاج به ترانسفوزیون نیستند درمان باHU انجام شود(۱۳).

راجع به جزئیات مکانیسم اثر HU نظرات متفاوتی داده شده است که جدیدترین آنها افزایش سنتز زنجیره گامابه خاطر پایدارماندن مولکولmRNAمی باشد(۹،۶).

ممکن است نوع موتاسیون بتا و یا همراهی آن با عوامل تخفیف دهنده همولیز مانند توارث همزمان مارکر XMN1 یا حذف در ژن α توجیه کننده اثر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-01]

درمانی در بیماران ما باشد. موتاسیون غالب در کشور ما طبق گزارشات متعدد IVSII-I می باشد. (۲۱-۲۴).

دکتر مجتهدزاده در سال ۱۳۷۴ در مطالعه ای که روی ۴۴ خانواده بیمار در همین مرکز انجام داد در ۸۲ درصد پدران و ۶۷درصد مادران بیماران تالاسمیک موتاسیون IVSII-I را یافت. این یک موتاسیون β° مدیترانه ای است و درتحقیق ایشان در ۵۵درصد به فرم هموزیگوت و ۳۰ درصد به فرم هتروزیگوت بوده است. موتاسیون دوم اغلب ناشناخته مانده است. در همین مطالعه موتاسیونهای دیگر شامل IVSI-5 , IVSII- 745 , Fr 8-9 , C5 , C39 , گزارش شده است(۲۱).

دکتر اکبری و همکاران در بررسی ۵۰ بیمار تالاسمی اینترمدیای ایرانی نشان دادند که در ۶۰ درصد موتاسیون VSII-I بوده است و ۷۶درصد دارای مارکر XMN1 (با روش RFLP بررسی شده) بوده اند.آنها کسانی که IVSII-I را به صورت هموزیگوت یا هتروزیگوت داشتند مطالعه کردند و در ۹۶درصد موارد مارکر XMN1 وجود داشت. این یافته نشانگر پیوستگی فیزیکی این دو جهش و یا در وضعیت Cis قرار گرفتن این دو ژن می باشند(۲۱- ۲۴).

دیلمقانی و همکاران در مطالعه ای که در انستیتو پاستورایران روی ۶۳۸ کروموزوم انجام شد و در ۵۲۸ کروموزوم موفق به شناخت موتاسیون شدند، در ۵۱ درصد موارد موتاسیون IVSII-I را شناسایی کردند. موتاسیون Fr 8-9 در۱۳٪ موارد یافت شد.

همچنین کائینی و همکاران در مطالعه ای که در انستیتوپاستورایران انجام شد۷۸کروموزوم از۳۹بیمارمبتلا به تالاسمی ماژور از استان هرمزگان انجام دادندتعداد۵۸ کروموزوم تعیین جهش شدند.جهش IVSInt5 فراوانی ۹۰/۴درصد شایعترین نوع بود. جهش شایع بعدی Fr 8-9 و IVSII ntI به ترتیب۵/۸درصد و۳/۸درصدبود(۲۵).

درمطالعات دیگران نیز از این موتاسیون نام برده شده حتی در آذربایجان شوروی دومین موتاسیون شایع IVSII-I بوده است که در ۲۰درصد موارد همواره با مارکر XMN1 می باشد(۲۱).

عوامل ژنتیکی و محیطی چندی باعث افزایش هموگلوبین F در شرایط نرمال و بیماری تالاسمی و آنمی داسی شکل می شود. به خصوص در شرایط استرس روی خونسازی (۲۶).

یکی از این عوامل Gγ واقع در کروموزوم ۱۱ می‌باشد (۲۶) این مطلب اولین بار توسط هویسوان (Huiswan) و همچنین و همکاران (Labie et al.) در ۱۹۸۵ بیان شد (۲۶) و توسط محققان دیگر،گرینگراس وهمکاران (Gringras et al.) در ۱۹۹۴ ارتباط آن با فنوتیپ بیماران تالاسمیک نشان داده شد (۲۷).

آنزیمی که این قسمت از ژن را برش می دهد Xmn1 نامیده می شود. بنابراین افراد بشر از نظر این پلی مرفیسم به یکی از سه شکل− /− ،− / + و یا + / + هستند.

سامپلترو (Sampletro) در ۱۹۹۲ نشان داد در فرم آخر و حتی فرم دوم میزان سنتز هموگلوبین F بیشتر است. البته احتمالاً فاکتورهای دیگری هم مؤثر هستند.

دلیل دیگری که ذهن ما را بیشتر متوجه پلی مرفیسم Xmn1 می کند این است که افراد با موتاسیون بتای مشابه در بین بیماران ما یافت شده اند (IVSII-I و یا Fr 8-9) که یکی جواب بسیار خوبی به درمان داده و دیگری خیر.

همراهی حذف α می تواند باعث خفیف تر شدن تظاهرات بتا تالاسمی بشود (۲۷) حذف آلفا به صورت یک قطعه در محل ۳/۷Kb- می باشد مطالعات زیادی در ایران صورت نگرفته و در موارد مطالعه ما نیز انجام نشده است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-01]

در هیچکدام از مطالعات پیشین این تعداد بیمار و با این محدوده سنی تحت بررسی قرار نگرفته اندو نتایج درمانی با این تفسیر و جزئیات بیان نشده است. در ضمن در مطالعات قبلی هیچگاه روی بیماران دارای این نوع موتاسیون HU امتحان نشده است.

بنابراین می توان نتیجه گرفت که HU در بیماران این مرکز بسیار مؤثر بوده و عارضه مهمی نداشته است. غالب بودن موتاسیون IVSII-I و احتمال بالای همراهی مارکر XMN1 راهگشای مطالعات مولکولی آینده است. با درنظرگرفتن هزینه وخطرات بالای ترانسفوزیون خون توصیه می شود این دارو روی بیماران امتحان گردد و چنانچه در داخل کشور تولید شود صرفه جویی عظیمی حاصل می گردد.

آخرین توصیه اینکه به دلیل اینکه بیمارانی که دسفرال مصرف می نمایند میزان روی بیشتری ازادرار را دفع می کنند ولی به خاطر ترانسفوزیون مقدار زیادی روی (توسط گلبولهای‌سرخ) دچارکمبود روی نمی‌شوند (۲۵) ولی چنانچه ترانسفوزیون قطع و دسفرال ادامه یابد این بیماران در خطر کاهش روی قرار دارند و شاید عاقلانه باشد که تا زمانی که دسفرال ادامه دارد کپسول سولفات روی تکمیلی برای بیماران تجویز شود.

سپاسگزاری

بدینوسیله از افراد زیر که در این مطالعه ما را یاری نمودند تقدیر و تشکر می شود :

معاون محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران‌برای تصویب‌طرح واختصاص بودجه تحقیقات.

بیماران مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی.

معاونت درمان به خاطر همکاری در تهیه دارو.

پرسنل درمانگاه تالاسمی بوعلی.

پرسنل انستیتو پاستور بخش بیوتکنولوژی : آقای دکتر فریدون مهبودی ، خانم دیلمقانی خامنه.

فهرست منابع

1. Smith. Earl H. Blood disease of infancy and children. U.S.A 1995 Mosby year book, 1995: PP 484- 7.
2. Kosaryan M. The picture of thalassemia in The Islamic Republic of Iran in: International conference in hemoglobinopathies and thalassemia 2-4 April 1993 cyprus. P: 90.
۳. نظیفی حسن ، آریان پور رضا ، مهدوی پور عیسی، کوثریان مهرنوش ، بررسی بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۷۶ پایان نامه شماره ۲۵۲ دانشگاه علوم پزشکی مازندران.
4. Rodgers GP, Rachmilewitz EA. Novel treatment options in the sever(beta)-globin disorders. Br. J. Haematol. 1995; 91: 263-8.
5. Olivieri NF.Medical progress: The (beta) thalassemia The New Engl. J.Med. 1999; 341: 99-109.
6. Olivieri NF. Reactivation of fetal hemoglobin in patients with (beta) thalassemia. Semin. Hematol. 1996; 33: 24-42.
7. Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD, et al. Treatment of thalassemia major with phencylbutyrate and hydroxyurea. Lancet. 1997; 350: 491-2.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-01]

۸. ابوفاضلی رضا، داروهای ژنریک ایران ، شرکت دارو پخش ، پاییز ۱۳۷۴ صص ۴- ۶۲۱.

9. Scott JP, Hillery CA. Hydroxyurea therapy in children severly affected with sickle cell disease. J. pediatr. 1996; 128(6): 1820-8.

10. Hajjar FM,peason HA. Pharmacologic treatment of thalassemia intermedia with hydroxyurea. J. Pediatr. 1994; 125:490-2.

11. Zeng YT, Huang SZ, Ren ZR, et al. Hydroxyurea therapy in β thalassemia intermedia, improvement in haematological parameters due to enhanced β globin synthesis, Br. J. Haematol. 1995; 90: 557– 63.

12. Arruda VR, Lima CA; Successful use of hydroxyurea in beta thalassemia major [letter] New. Eng. J. Med. 1997; mar (13): 964.

13. Saxon BR,Rees D,Olivieri NF.Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in(beta) thalassemia. Br. J. Haematol. 1998; 101: 416-9.

14. Loukopoulos et al. Hydroxyurea therapy in thalassemia. Thalassemia international federation news No: 26, 1999, 20-22.

15. Kosaryan M, Yousefy GH, Mahdavi MR, et al. The clinical trial of hydroxyurea in beta thalassemia intermedia – The 7 th international conference on thalassemia and hemoglobin opathies – Thailand 29 AP – 3 June 1999: P 260.

۱۶. یوسفی قاسم، کوثریان مهرنوش، اثر درمانی هیدروکسی اوره در بتاتالاسمی اینترمدیا ، پایان نامه برای اخذ درجه تخصصی کودکان دانشگاه علوم پزشکی مازندران شماره ۳۲۹- سال تحصیلی۷۸-۷۷.

17. Scagni P, Laura S, Nicoletta T, et al. Successful use of hydroxyurea beta thalassemia The 7 th international conference on thalassemia and the hemoglobinopathies, Thailand 29 AP, 3 June 1999 P : 366.

18. Loukopoulos D.Treatment of thalassemia with hydroxyurea; A Review. The 7 th international conference on thalassemia and hemoglobinopathies Thailand 29 AP – 3 June 1999: P: 131.

19. Tsiarta H, Pavlidis N, Voskaridou E, et al. Treatment of thalassemia intermedia with hydroxyurea. The 7 th international conference on thalassemia and hemoglobino pathies. Thailand 29 AP – 3 June 1999: P 259.

20. Aneliff P, Layton M, Prescott E, et al. The role of hydroxyurea in intermedia thalassemia syndromes. A single centres early clincal experience. The 7 th international conference on thalassemia and the hemoglobino pathies. Thailand 29 AP – 3 June 1999: P 258.

21. Modjtahedzadeh F, Constantinou M. The beta genes mutations in the north part of Iran. The 7 th international conference on thalassemia and the hemoglobino pathies. Thailand 29 AP – 3 June 1999.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-01]

22. Akbari MT, Izadi P, Dudman E, et al. M; Molecular Screening and prenatal diagnosis of β thalassemia in Iran.The 7th international conference on thalassemia and the hemoglobino pathies. Thailand 29 AP – 3 June 1999.

۲۳. اکبری‌محمدتقی، ایزدی پانته‌آ، بررسی مولکولی و تشخیص پیش از تولد تالاسمی بتا در ایران، سومین کنگره و بازآموزی هماتولوژی ص ۴۹.

۲۴. اکبری محمدتقی، ایزدیار مینا، ایزدی پانته آ و همکاران،بررسی پایه مولکولی تالاسمی اینترمدیا و ارتباط آن با شاخص های خونشناسی و علائم بالینی بیماران، پنجمین کنگره سراسری تالاسمی ایران۱۸-۱۵شهریور۱۳۷۸– ص ۲۰.

۲۵. کائینی مقدم ژ، زینلی س، دلمقانی خامنه ص، تعیین جهش های ژن بتاگلوبین در بیماران بتاتالاسمی استان هرمزگان ، نخستین همایش ژنتیک معلولیتها فروردین ۷۸- تهران.

26. Wood WG. “Increased Hb ± in adult life in” Clinical Halmatilogy Bailliere’s Bailliere Tinall, vol 6, Number 1, 1993: PP 177- 213.

27. Gringras P, Wonke B, Old J, et al. “Effected of α thalassaemia train and luhanced γ chain production on disease severity in β thalassaemia major and intermedia. Archive of Disease in childhood 1994, 70: 30-34.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-01]