

## تأثیر درمانی هیدروکسی اوره در فرم های خفیف تالاسمی

مهرنوش کوثریان (M.D.) \* قاسم یوسفی (M.D.) \*\* محمد رضا 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 دهند که 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 ۱۰ mg/kg تا ۳۰ mg/kg روزانه تجویز گردید. پارامترهای خونی شامل CBC و اندکس ها و شمارش رتیکولوسیت ماهیانه و اندازه گیری هموگلوبین F قبل از درمان و ماههای ۳ و ۶ بود. شمارش diff و WBC و اندازه گیری اوره و کراتینین به منظور بررسی عوارض احتمالی دارو همراه 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  $19 \pm 7$  سال بود. مدت پی گیری ۶ ماه و متوسط دوز دارو در بیماران ۱۸ mg/kg بود. تجویز هیدروکسی اوره باعث شد در ۷۳ درصد 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 ( $P < 0.0001$  تا  $P < 0.05$ ).

موتاسیون غالب IVSII-1 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.

✉ ساری- بیمارستان آموزشی درمانی بوعلی سینا

\*\*\* متخصص کودکان

\*\*\*\* کارشناس میکروبیولوژی

\*\*\*\*\* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\* استادیار و فوق تخصص بیماریهای غدد کودکان

\*\* متخصص کودکان

\*\*\* استادیار فارماکولوژی ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\*\* استادیار ژنتیک ، انستیتو پاستور ایران

## مقدمه

بتا تالاسمی 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 همولیتیک پیشرونده و شدید می باشند که ادامه حیات آنها وابسته به ترانسفوزیون خون مکرر می 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  $\alpha$  و یا همراهی با پلی مرفیسم Xmn1 دچار فرم خفیف تری از بیماری می شوند. بدین ترتیب که هموگلوبین آنها معمولاً بین ۶-۱۰ g/dl باقی می ماند و یا ممکن است وابستگی شدیدی به ترانسفوزیون خون نداشته باشند. این گروه اخیر را بتا تالاسمی اینترمیدیا می نامند. این بیماران با اینکه از خطرات عفونتهای ویروسی ناشی از ترانسفوزیون و بار آهن 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 ۱۰ درصد جمعیت استان مازندران ناقل بتا تالاسمی 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 ۵۰ درصد بیماران اولین خون گیری

پس از ۴ سالگی بوده است (فرم های خفیف تالاسمی ماژور) و حداقل ۱۰ درصد کل بیماران شناخته شده احتیاج به ترانسفوزیون خون ندارند (اینترمیدیا) (۳). اخیراً نشان داده شده که بعضی مواد شیمیایی مانند، گونادوتروپین جفتی، پروژسترون، ۵-آزاسایتیدین، میلران، اریتروپوئیتین، آرژنین بوتیرات، فیل بوتیرات و والپروئیک اسید و هیدروکسی اوره باعث افزایش هموگلوبین می شوند که بی خطرترین آنها هیدروکسی اوره است (۴-۷).

هیدروکسی اوره از داروهای ضدنئوپلاسم است که در بیماریهای 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. (۹، ۱۰).

مصرف درمانی هیدروکسی اوره در بتا تالاسمی سابقه طولانی ندارد. اولین بار توسط هجو (Hajjar) و در سال ۱۹۹۴ انجام شد. مطالعات پراکنده ای روی تعداد کمی بیمار با موتاسیون های متنوع و سنین بالا انجام شده است که نتایج متفاوتی هم داشته است (۱۴-۱۰). این مطالعه به منظور بررسی اثر درمانی هیدروکسی اوره روی مبتلایان به بتا تالاسمی ماژور مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری در سال ۷۸-۱۳۷۷ انجام شد.

## مواد و روش ها

مطالعه مایک کار آزمایی بالینی بازبود. به دلیل تنوع زیاد ژنتیکی بیماری و احتمال پایداری اثر هیدروکسی اوره روی مغزاستخوان امکان بکارگیری روش Cross over موجود نبود. لذا وضعیت ۶ ماه قبل از شروع درمان

(دفعات خونگیری و متوسط 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 همراه در الکتروفورز و HbA2 در ماه های ۱، ۳، ۶ و ۱۲ در یک آزمایشگاه تکرار شدند. تعداد لکوسیت کمتر از  $3500/mm^3$  و یا PMN کمتر از  $1500/mm^3$  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 یا کراتینین بیشتر از ۵۰ درصد اندازه قبلی، غیرطبیعی تلقی شد و همان برخورد انجام گردید.

کپسول ۵۰۰ میلی گرمی هیدروکسی اوره (Syrea) ساخت کارخانه Medac (آلمان) تجویز شد. دوز ابتدائی  $15-10 mg/kg$  بود و تا حداکثر  $30 mg/kg$  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 ( $30-60 mg/kg$  به دفعات ۳ تا ۷ شب در هفته به صورت تزریق زیرجلدی با پمپ) مطابق قبل ادامه یافت.

حداقل هموگلوبین قابل قبول  $8 g/dl$  بود و کمتر از این مقدار ترانسفوزیون پکدسل به میزان  $15 mg/kg$  انجام

می شد. بیماران همراه 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  $4/7 \pm 5/4$ ،  $8 \pm 9$  و  $7 \pm 19$  سال بود.

۷ بیمار (۲۳ درصد) 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  $1/2 \pm 4/8$  بار بود.

متوسط Hct قبل از ترانسفوزیون در ۶ ماه قبل از درمان  $4 \pm 26$  درصد بود. ۲۰ بیمار (۷۰ درصد) طحال برداری شده بودند و سن متوسط آنها در موقع عمل  $10 \pm 12$  سال بود.

بیمارانی که طحال نداشتند روزانه ۲۵۰ میلی 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  $50 mg/kg$  بودند. متوسط دوز مصرفی هیدروکسی اوره در مدت ۶ ماه درمان  $18 mg/kg$  روزانه بود.

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 کارآزمایی از فرم باز بود و دارونما استفاده نشده بود به این مسئله استناد نمی شود.

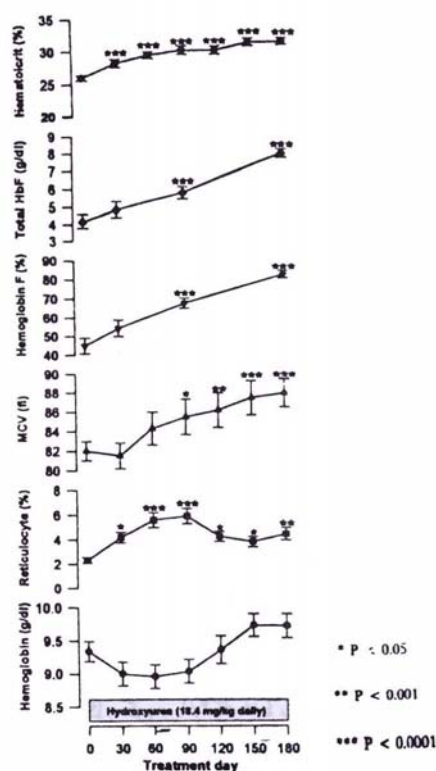
از ۶۰ کروموزومی که بررسی شدند در ۴۶ کروموزوم نوع موتاسیون مشخص شدند. در ۱۵ بیمار فرم هموزیگوت IVSII-I بود. در ۹ بیمار فرم هتروزیگوت IVSII-I بایکی از انواع Fr 8-9 (۲ مورد) , ISVI- , IVSI-5 و 110 و del-25 از هر کدام یک مورد بود. یک مورد هموزیگوت Fr 8-9 پیدا شد. ۱۴ موتاسیون دیگر تحت بررسی می باشد.

جواب به درمان تمام موارد هموزیگوت IVSII-I مشابه هم و به صورت قطع ترانسفوزیون کامل در ۹ مورد بود و در آنها که ۱-۲ بار ترانسفوزیون داشته اند در اوایل درمان یا قطع 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.

۲۲ بیمار (۷۳ درصد) 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 (۲۰ درصد) افزایش نسبی هموگلوبین پیدا کردند ولی ترانسفوزیون آنها قطع نشد. نمودار شماره (۱) تأثیر درمانی (تأثیرات هماتولوژیک) بیماران را نشان می دهد.



نمودار شماره ۱: تأثیر درمانی هیدروکسی اوره در ۳۰ بیمار بتاتالاسمی اینترمدیا در بیمارستان بوعلی سینا ساری ۷۸-۱۳۷۷.

همچنین تغییرات هماتولوژیک در جدول شماره (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 ۱-۲ هفته دارو و شروع مجدد با دوز کمتر و افزایش تدریجی رفع

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

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

## بحث

ما و نشان دهنده افزایش تدریجی میزان و درصد HbF 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 (نمودار ۱). 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 مغز استخوان است نشان دادند که HU باعث کم شدن فعالیت خونسازی می شود (۲۰، ۱۹). 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 با HU انجام شود (۱۳).

راجع به جزئیات مکانیسم اثر HU نظرات متفاوتی داده شده است که جدیدترین آنها افزایش سنتز زنجیره گامابه خاطر پایدار ماندن مولکول mRNA می باشد (۶، ۹). ممکن است نوع موتاسیون بتا و یا همراهی آن با عوامل تخفیف دهنده همولیز مانند توارث همزمان مارکر XMN1 یا حذف در ژن  $\alpha$  توجیه کننده اثر

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 (۱۵، ۱۶). علاوه بر این همان گونه که در نمودار (۱) مشاهده می شود میزان Hb ماهیانه بیماران و همچنین درصد HbF به تدریج افزایش یافته و از ماه سوم درمان به بعد تفاوت 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 (حداکثر ۱۲ نفر) انجام شده مشابه مطالعه

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 ۶۷ درصد مادران بیماران تالاسمیک موتاسیون IVSII-I را یافت. این یک موتاسیون  $\beta^0$  مدیترانه ای است و در تحقیق ایشان در ۵۵ درصد 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, C39, C5, Fr 8-9 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 ۷۶ درصد 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 ۹۶ درصد 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).

دیلیمقانی و همکاران در مطالعه ای که در انستیتو پاستور ایران 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 در ۱۳٪ موارد یافت شد.

همچنین کائینی و همکاران در مطالعه ای که در انستیتو پاستور ایران انجام شد ۷۸ کروموزوم از ۳۹ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور از استان هرمزگان انجام دادند تعداد ۵۸ کروموزوم تعیین جهش شدند. جهش IVSInt5 فراوانی ۹۰/۴ درصد شایعترین نوع بود. جهش شایع بعدی Fr 8-9 و IVSII ntl به ترتیب ۵/۸ درصد و ۳/۸ درصد بود (۲۵).

در مطالعات دیگران نیز از این موتاسیون نام برده شده حتی در آذربایجان شوروی دومین موتاسیون شایع IVSII-I بوده است که در ۲۰ درصد 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  $G\gamma$  واقع در کروموزوم ۱۱ می باشد (۲۶) این مطلب اولین بار توسط هویسون (Huiswan) و همچنین و همکاران (Labie et al.) در ۱۹۸۵ بیان شد (۲۶) و توسط محققان دیگر، گرینگراس و همکاران (Gringras et al.) در ۱۹۹۴ ارتباط آن با فوتیپ 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 + / + هستند.

سامپلتر و (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  $\alpha$  می تواند باعث خفیف تر شدن تظاهرات بتا تالاسمی بشود (۲۷) حذف آلفا به صورت یک قطعه در محل ۳/VKb می باشد مطالعات زیادی در ایران صورت نگرفته و در موارد مطالعه ما نیز انجام نشده است.

روی (توسط گلبولهای سرخ) دچار کمبود روی نمی شوند (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 مازندران برای تصویب طرح و اختصاص 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 مهنوش، بررسی بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۷۶ پایان نامه شماره ۲۵۲ دانشگاه علوم پزشکی مازندران.

در هیچکدام از مطالعات پیشین این تعداد بیمار و با این محدوده سنی تحت بررسی قرار نگرفته اند و 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 در نظر گرفتن هزینه و خطرات 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

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.

۸. ابوفاضلی رضا، داروهای ژنریک ایران، شرکت دارو پخش، پاییز ۱۳۷۴ صص ۴-۶۲۱.
9. Scott JP, Hillery CA. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *J. pediatr.* 1996; 128(6): 1820-8.
10. Hajjar FM, Pearson 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  $\beta$  thalassemia intermedia, improvement in haematological parameters due to enhanced  $\beta$  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 hemoglobinopathies – Thailand 29 AP – 3 June 1999: P 260.
۱۶. یوسفی قاسم، کوثریان مهنوش، اثر درمانی هیدروکسی اوره در بتا تالاسمی اینترمدیا، پایان نامه برای اخذ درجه تخصصی کودکان دانشگاه علوم پزشکی مازندران شماره ۳۲۹- سال تحصیلی ۷۷-۷۸.
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 hemoglobinopathies. 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 clinical experience. The 7 th international conference on thalassemia and the hemoglobinopathies. 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 hemoglobinopathies. Thailand 29 AP – 3 June 1999.

22. Akbari MT, Izadi P, Dudman E, et al. M; Molecular Screening and prenatal diagnosis of  $\beta$  thalassemia in Iran. The 7<sup>th</sup> international conference on thalassemia and the hemoglobino pathies. Thailand 29 AP – 3 June 1999.
۲۳. اکبری محمدتقی، ایزدی پانته آ، 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 خونسناسی و علائم بالینی بیماران، پنجمین کنگره سراسری تالاسمی ایران ۱۸-۱۵ شهریور ۱۳۷۸- 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  $\pm$  in adult life in" Clinical Halmatology Bailliere's Bailliere Tinnall, vol 6, Number 1, 1993: PP 177- 213.
27. Gringras P, Wonke B, Old J, et al. "Effect of  $\alpha$  thalassaemia train and luhaned  $\gamma$  chain production on disease severity in  $\beta$  thalassaemia major and intermedia. Archive of Disease in childhood 1994, 70: 30-34.