

پاسخ بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا به درمان هیدروکسی اوره

دکتر مجید متولی باشی^۱، طیبه قاسمی^۲، دکتر سیمین همتی^۳، دکتر حمید هورفر^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هیدروکسی اوره یک عامل شیمی درمانی شناخته شده است که به منظور درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو منجر به القای سنتز γ -globin می‌شود و بنابراین می‌تواند برای درمان بتا تالاسمی مورد استفاده قرار گیرد. مطالعات مختلف نشان داده است که در بعضی از این بیماران، دارو سطح گلوبین کل و HbF (Hemoglobin F) را افزایش می‌دهد. با وجود این، تأثیر بالینی هیدروکسی اوره در بیماران مبتلا به تالاسمی هنوز مورد بحث است. در مطالعه‌ی حاضر، پاسخ کلینیکی بیماران نسبت به دارو، مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: این مطالعه‌ی تجربی از نوع وابسته به آینده بود. جامعه‌ی مورد مطالعه، بیماران بتا تالاسمی اینترمدیای مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان بین سال‌های ۹۱-۱۳۸۹ بودند. تأثیر دارو در ۴۶ بیمار از طریق تعیین تغییرات سطح Hb (Hemoglobin) و HbF قبل و پس از یک سال درمان با دارو مورد بررسی قرار گرفت. درمان، بر اساس وزن بدن به صورت کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی به میزان ۲۰ mg/kg/day انجام گرفت. بیماران از نظر عوارض دارو نیز تحت نظر قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین سطح هموگلوبین کل پس از درمان به میزان 11.2 ± 0.47 gr/dl و میانگین سطح HbF به میزان 1.43 ± 0.4 درصد افزایش داشت که میانگین اول از لحاظ آماری معنی‌دار بود؛ اما میانگین دوم معنی‌دار نبود. همچنین مصرف دارو سبب بهبود وضعیت بیمار شد و عارضه‌ای به دنبال نداشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد داروی هیدروکسی اوره در اکثر بیماران مبتلا به بتا تالاسمی اینترمدیا مؤثر است و می‌تواند برای درمان آن‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: بتا تالاسمی اینترمدیا، هیدروکسی اوره، هموگلوبین جنینی

ارجاع: متولی باشی مجید، قاسمی طیبه، همتی سیمین، هورفر حمید. پاسخ بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا به درمان هیدروکسی اوره.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۴): ۲۰۳۰-۲۰۳۳

مقدمه

تالاسمی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی در جهان می‌باشد (۱). تولید نامتعادل زنجیره‌ی α -globin و β -globin در بیماران تالاسمی، یکی از علل اصلی پاتوفیزیولوژی بیماری می‌باشد که در

نتیجه‌ی آن زنجیره‌های آزاد تجمع و رسوب می‌کنند و در نهایت، باعث کم خونی همولیتیک و هایپرپلازی مغز استخوان در بیماران می‌شوند (۲). مطالعات مختلف در خصوص پاتوژنز بیماری تالاسمی نشان می‌دهد که رسوب زنجیره‌ی آزاد گلوبین سبب

۱- دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه رادیوتراپی و آنکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- پزشک عمومی، کلینیک بیماری‌های خونی وراثتی، بیمارستان سیدالشهدا (ع)، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر مجید متولی باشی

ریبونوکلئاز دی فسفات ردکتاز به عنوان یک عامل برای متوقف کردن ساخت DNA عمل می‌کند (۵). گزارش استفاده از این دارو برای اولین بار به منظور درمان گروه کوچکی از بیماران Sickle cell توسط Platt و همکاران منتشر شد (۶).

افزایش زنجیره γ -globin موجب افزایش HbF (Hemoglobin F) و کاهش چشمگیری در میزان کم خونی و بهبود سایر ناهنجاری‌ها می‌شود. به دنبال تجربیات فوق، اشتیاق برای تجربه‌ی مشابه در بیماران تالاسمی به عنوان یک روش درمانی نو مورد توجه قرار گرفت و Arruda و همکاران نتایج کارآزمایی بالینی خود را در این زمینه منتشر نمودند (۷). مطالعات مختلف نشان می‌دهد که داروی هیدروکسی اوره از طریق مکانیسم‌های مختلفی سبب افزایش HbF می‌شود. اکثر این مطالعات، نشان می‌دهند که این دارو تأثیر القاکننده‌ی خود را از طریق مسیر سیگنالی (Cyclic guanosine monophosphate) cGMP اعمال می‌کند. در مطالعه‌ی نشان داده شد که هیدروکسی اوره قادر به القای فعال‌سازی sGC (Soluble guanylyl cyclase) وابسته به NO (Nitric oxide) در کشت سلول‌های CD34+ انسانی است. sGC سبب تبدیل GTP (Guanosine-5'-triphosphate) به cGMP می‌گردد. cGMP حاصل در افزایش رونویسی از ژن گاما و همچنین پایداری mRNA آن نقش مهمی بر عهده دارد (۸).

داروی هیدروکسی اوره، سبب القای mRNA مربوط به (Secretion-associated and RAS related) SAR نیز می‌شود. SAR پروتئین کوچک متصل شونده به GTP است که از طریق افزایش بیان

تشکیل Inclusion body می‌شود. این اجسام، تمایل زیادی به پروتئین‌های غشای سلول به ویژه پروتئین باند ۳ و خم نمودن کانال‌های آنیونی دارد. این امر، سبب ایجاد تغییرات در توپوگرافی خارجی سلول می‌شود. بنابراین، پروتئین باند ۳ و سایر کانال‌های آنیونی تغییر شکل یافته، توسط آنتی بادی G شناسایی می‌شود و با اتصال IgG (Immunoglobulin G) به آن‌ها، حذف گلبول قرمز توسط ماکروفاژ تسهیل می‌گردد. در این حالت، بدن با کمبود هموگلوبین و هیپوکسی مواجه می‌شود (۳).

درمان متداول این بیماری با تزریق مکرر خون به منظور افزودن هموگلوبین سیار و پیشگیری از هیپوکسی بافتی می‌باشد (۴). از راهکارهای درمانی دیگر، پیوند مغز استخوان و ژن درمانی است که هر کدام معایب و مزایای خود را دارند (۴، ۱). بتا تالاسمی شایع‌ترین نوع بیماری است که بر اساس علائم بالینی، سنتز β -globin و جهش در ژن بتا به انواع ماژور، مینور و ایتترمدیا تقسیم‌بندی می‌گردد.

علایم بالینی و نیاز به درمان در بیماران ایتترمدیا، گستردگی بالایی از خود نشان می‌دهد که گویای پیچیدگی خاص این گروه از بیماران می‌باشد (۴). یکی از راهکارهای درمانی، استفاده از داروهای شیمیایی جهت تحریک سنتز گلوبین جنینی است. داروهایی نظیر Hydroxyurea و Butyrates، ۵-azacytidine موجب افزایش زنجیره γ -globin می‌شوند و نسبت α -globin به β -globin را متوازن می‌سازند.

مصرف داروی هیدروکسی اوره در کشور ایران بسیار بالا می‌باشد. این دارو اولین بار در سال ۱۹۶۰ برای درمان اختلالات Myeloproliferative مورد استفاده قرار گرفت. هیدروکسی اوره با مهار آنزیم

هموگلوبین کل و HbF قبل و پس از درمان مورد بررسی قرار گرفتند. درمان هیدروکسی اوره بر اساس وزن بدن بیمار به صورت کیسول ۵۰۰ میلی گرمی به میزان ۲۰ mg/kg/day (MEDA, Germany) تجویز گردید.

جامعه‌ی مورد بررسی در این مطالعه، بیماران تالاسمی اینترمدیای مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی امام رضا (ع) و بخش تالاسمی بیمارستان سیدالشهدا (ع) در اصفهان بودند. میزان هموگلوبین کل و HbF قبل و بعد از درمان و نیز اطلاعاتی نظیر سن، جنس، سن شروع علائم و تاریخچه‌ی زندگی خانوادگی با مطالعه‌ی پرونده‌ها جمع‌آوری گردید. علاوه بر این، اطلاعات حاصل از مصرف داروی هیدروکسی اوره و عوارض احتمالی آن از طریق تکمیل پرسش‌نامه کسب شد. مجموعه‌ی اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آزمون t و روش آماری χ^2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت؛ $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۴۶ بیمار مورد مطالعه، ۲۲ نفر (۴۷/۸ درصد) مذکر و ۲۴ نفر (۵۲/۲ درصد) مؤنث بودند. میانگین سن آن‌ها در هنگام شروع درمان با هیدروکسی اوره 21 ± 2 سال بود (جدول ۱). تعداد ۲۲ نفر (۴۷/۸ درصد) از افراد، قبل از شروع درمان طحال‌برداری شده بودند. میانگین سطح هموگلوبین کل قبل از درمان در جنس مؤنث $1/08 \pm 8/21$ gm/dl و در جنس مذکر $1/59 \pm 8/56$ gm/dl به دست آمد

GATA-۲ سبب افزایش رونویسی از ژن γ -globin می‌شود. این دارو همچنین با احیای فسفوریلاسیون (Phosphoinositide 3 kinase) و PI3K (Extracellular-signal regulated kinase) و ERK و افزایش بیان P ۲۱ و GATA-۲ سیکل سلولی را در فاز G1/S متوقف و تکثیر و تمایز سلول‌های زاینده‌ی اریتروئیدی به اریتروسیت‌ها را کاهش می‌دهد (۹).

موفقیت در استفاده از داروی هیدروکسی اوره به منظور درمان افراد بتا تالاسمی در جمعیت‌های مختلف، انعکاس‌های متفاوتی داشته است که خود، گویای بررسی اثرات آن در جمعیت‌های متفاوت به طور اختصاصی می‌باشد؛ اما به طور عمومی، با کاهش نیاز به تزریق خون همراه است و از عوارض جانبی ناشی از تزریق خون نظیر آلودگی به انواع عفونت‌های ویروسی و تجمع آهن در بافت‌های بدن جلوگیری می‌نماید.

با توجه به نقشی که این دارو می‌تواند در کاهش میزان تزریق خون در بیماران تالاسمی ایفا نماید، بررسی تأثیر و عوارض احتمالی دارو از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است. در مطالعه‌ی حاضر، تأثیر داروی هیدروکسی اوره در بیماران بتا تالاسمی اینترمدیا تحت درمان در کلینیک فوق تخصصی امام رضا (ع) اصفهان مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، قیاسی و از نوع وابسته به آینده بود. در این مطالعه، ۴۶ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی اینترمدیا که بین سال‌های ۹۱-۱۳۸۹ تحت درمان با داروی هیدروکسی اوره قرار داشتند، از نظر تغییر سطح

(جدول ۲). اختلاف معنی‌دار آماری بین هموگلوبین کل در دو جنس مؤنث و مذکر وجود نداشت ($P = 0/49$). میانگین هموگلوبین پس از مصرف دارو در جنس مذکر، $1/52 \pm 9/06$ gm/dl و در جنس مؤنث $1/42 \pm 8/65$ gm/dl مشاهده گردید.

جدول ۱. توزیع سنی بیماران در هنگام شروع مصرف هیدروکسی اوره

تعداد (درصد)	گروه سنی (سال)
۸ (۱۷/۴)	< ۱۰
۲۵ (۴۵/۳)	۱۰-۲۶
۱۳ (۲۸/۳)	۲۶ <
۴۶ (۱۰۰)	جمع کل

جدول ۲. توزیع سطح هموگلوبین بیماران قبل از مصرف داروی هیدروکسی اوره

تعداد (درصد)	Hemoglobin (gm/dl)
۷ (۱۵/۲)	> ۷
۲۳ (۵۰/۰)	۷-۹
۱۶ (۳۴/۸)	> ۹
۴۶ (۱۰۰)	جمع کل

نامنظم خون دریافت می‌کردند. بعد از درمان، تعداد افراد غیر وابسته به تزریق خون به ۳۹ نفر (۸۴/۸ درصد) و افرادی که به طور نامنظم خون دریافت می‌کردند، به ۷ نفر (۱۵/۲ درصد) کاهش یافت که میانگین دریافت خون در ۵ نفر (۷۲ درصد) از آن‌ها نسبت به قبل از دریافت دارو، ۳۰ درصد کاهش نشان داد.

۴۱ نفر (۸۹/۱ درصد) در طول دوره‌ی درمانی هیچ‌گونه قطع مصرف دارو نداشتند. ارزیابی رضایتمندی این گروه از بیماران نشان می‌دهد که در اغلب موارد، رضایت به دلیل کاهش ضعف و بی‌حالی و یا کاهش دردهای استخوانی در طول مصرف دارو بوده است (جدول ۳).

جدول ۳. بررسی علل رضایت از مصرف هیدروکسی اوره

تعداد (درصد)	علت رضایت
۷ (۱۵/۲)	عدم خون‌گیری
۶ (۱۳/۰)	کاهش خون‌گیری
۲۲ (۴۷/۸)	کاهش ضعف و بی‌حالی
۹ (۱۹/۶)	کاهش دردهای استخوانی
۲ (۴/۳)	بدون تأثیر
۴۶ (۱۰۰)	جمع کل

در مجموع، ۳۶ نفر (۷۸/۳ درصد) از افراد تحت مطالعه، از مصرف دارو به طور کامل راضی بودند و ۶ نفر (۱۳/۰ درصد) رضایت متوسط داشتند. ۴ نفر (۸/۷ درصد) نیز نسبت به دریافت دارو بی‌تفاوت بودند. میزان رضایت از مصرف دارو در جنس مؤنث (۹۵/۸ درصد) بیشتر از مذکر (۸۶/۳ درصد) بود و در گروه سنی پایین‌تر از ۳۰ سال، بیشترین رضایت از مصرف هیدروکسی اوره (۷۲/۲ درصد) مشاهده شد.

میانگین هموگلوبین پس از مصرف دارو در دو جنس ارتباط معنی‌داری نشان نداد ($P = 0/34$). میانگین سطح هموگلوبین کل، قبل از درمان در بیماران $1/35 \pm 8/38$ gm/dl بود و پس از درمان، میانگین به $1/46 \pm 8/85$ gm/dl رسید که از لحاظ آماری معنی‌دار گزارش گردید ($P = 0/007$). میانگین مقدار HbF قبل از درمان $32/87 \pm 75/38$ درصد و بعد از درمان، $34/52 \pm 81/34$ درصد به دست آمد که از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/11$). قبل از درمان ۳۰ نفر (۶۵/۲ درصد) غیر وابسته به تزریق خون بودند و ۱۶ نفر (۳۴/۸ درصد) به طور

گردید؛ هر چند از لحاظ آماری این افزایش معنی‌دار نبود (۱۰).

Loukopoulos و همکاران در یونان اثر هیدروکسی اوره را بر روی افراد مبتلا به تالاسمی اینترمدیا بررسی نمود و نتیجه گرفت که هیدروکسی اوره سبب افزایش HbF می‌شود، اما روی سطح هموگلوبین کل تأثیری ندارد (۱۱). در مطالعه‌ی Bradai و همکاران بر روی ۷ بیمار مبتلا به تالاسمی در فرانسه، مشخص شد که داروی هیدروکسی اوره سبب افزایش هموگلوبین کل در بیماران شده و نیاز به تزریق خون را کاهش داده است (۱۲).

در مطالعه‌ی ای که توسط Italia و همکاران که بر روی افراد مبتلا به بتا تالاسمی اینترمدیا در هند انجام گرفت، بعد از ۲۴ ماه درمان با هیدروکسی اوره مشاهده شد که سطح هموگلوبین جنینی در بسیاری از بیماران افزایش یافته و در ۵۸ درصد از بیماران نیاز به تزریق خون از بین رفته است؛ همچنین در ۱۶ درصد از آن‌ها کاهش پنجاه درصدی نیاز به تزریق خون مشاهده شد (۱۳). در مطالعه‌ی Ansari و همکاران در پاکستان بر روی ۱۴۳ بیمار تالاسمی، بعد از ۳۶ ماه درمان با هیدروکسی اوره دیده شد که در بسیاری از بیماران، نیاز به تزریق خون از بین رفته و یا کاهش یافته است (۱۴).

در مطالعه‌ی یاوریان و همکاران بر روی افراد مبتلا به تالاسمی در شیراز و بندر عباس، بعد از ۴۲ ماه درمان با هیدروکسی اوره، سطح هموگلوبین کل در بسیاری از بیماران افزایش یافت و نیاز به تزریق خون در آن‌ها کاهش یافت و یا از بین رفت (۱۵).

هاشمی و همکاران در یزد، تأثیر هیدروکسی اوره روی بیماران مبتلا به تالاسمی را در مدت ۲ سال

افراد، از نظر عوارض ناشی از دارو نیز مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد به جز یک بیمار که بعد از مصرف دارو دچار لکوپنی شده بود، در سایر بیماران عارضه‌ای مشاهده نگردید. دلیل بروز این عارضه، می‌تواند به مصرف دارو مربوط نباشد.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر پس از یک سال درمان با هیدروکسی اوره، سطح هموگلوبین کل بیماران بتا تالاسمی اینترمدیا افزایش یافت که از لحاظ آماری معنی‌دار بود. میزان HbF نیز پس از یک سال درمان با دارو، افزایش یافت؛ هر چند این افزایش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین در مطالعه‌ی حاضر مشاهده گردید که بعد از مصرف دارو، نیاز به تزریق خون در بیماران از بین رفته یا کاهش یافته است. بیماران احساس بهبودی داشتند و از طرف دیگر، مصرف دارو عارضه‌ای به همراه نداشت.

در مطالعات انجام شده در سایر کشورها در مورد تأثیر داروی هیدروکسی اوره در بیماران تالاسمی اینترمدیا (اغلب با حجم نمونه‌ای زیر ۵۰ بیمار) تا حدودی نتایج مشابه مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. در مطالعه‌ی Cokic و همکاران نشان داده شد که هیدروکسی اوره از طریق فعال‌سازی مسیر NO/cGC (Nitric oxide- cyclic guanosine) در کشت سلول‌های CD۳۴+ سبب افزایش رونویسی از ژن گاما و افزایش HbF در این سلول‌ها می‌گردد (۸).

در مطالعه‌ی Choudhry و همکاران در هند ۱۵ کودک مبتلا به تالاسمی که تزریق مکرر خون داشتند، تحت درمان با هیدروکسی اوره قرار گرفتند و افزایش واضحی در سطح هموگلوبین کل و HbF مشاهده

در مطالعه‌ی حاضر باشد. دلیل دیگری که می‌توان برای این مغایرت ذکر نمود، ناکامل بودن اطلاعات مندرج در پرونده از قبیل میزان HbF به هنگام تشخیص بیماری و قبل از شروع درمان در گروهی از بیماران و بنابراین محاسبه‌ی این متغیر در تعداد اندکی از بیماران بود که این امر، انجام آنالیزهای آماری را با مشکل مواجه نمود.

به طور کلی، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف دارو از یک طرف سبب افزایش سطح هموگلوبین کل، HbF و کاهش نیاز به تزریق خون در بیماران می‌گردد و از طرف دیگر، بر اساس نظرسنجی از بیماران ضعف و بی‌حالی را در آن‌ها کاهش می‌دهد و به طور کلی، بیماران احساس بهتری را تجربه می‌کنند. بنابراین به نظر می‌رسد این دارو می‌تواند به منظور درمان بیماران تالاسمی در جمعیت اصفهان مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از معاونین محترم پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان بابت پشتیبانی مطالعه و دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که بخشی از بودجه‌ی تحقیقاتی را بر اساس طرح تحقیقاتی به شماره‌ی ۲۹۰۲۸۷ تقبل نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از بیماران تالاسمی شرکت کننده در طرح و کارکنان زحمت کش درمانگاه تالاسمی بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان به ویژه سرکار خانم اعظم صافی به دلیل همکاری در طرح کمال تقدیر و تشکر را ابراز می‌دارد.

بررسی نمودند و بیان داشتند که استفاده از این دارو، نیاز به تزریق خون در افراد بیمار را کاهش می‌دهند (۱۶). احسانی و همکاران در کرمانشاه اثر درمانی هیدروکسی اوره در بیماران تالاسمی اینترمدیا را مورد بررسی قرار دادند و گزارش نمودند که این دارو سبب افزایش واضحی در هموگلوبین کل و HbF می‌گردد. همچنین بیماران اظهار احساس بهبودی می‌نمودند (۱۷).

در مطالعه‌ی کریمی و همکاران در شیراز، تأثیر هیدروکسی اوره روی ۱۰۶ بیمار ایرانی مبتلا به بتا تالاسمی اینترمدیا در مدت سیزده سال بررسی شد. نتایج نشان داد که این دارو بدون هیچ گونه اثر جانبی است و سبب افزایش Hb و کاهش نیاز به تزریق خون در افراد بیمار می‌گردد (۱۸).

یافته‌های تحقیق حاضر از یک طرف همسو با نتایج مطالعات قبلی می‌باشد که مصرف دارو را با افزایش Hb مرتبط دانسته‌اند (۱۷-۱۸، ۱۵، ۱۳-۱۲، ۱۰) و از طرف دیگر، متفاوت با نتایج مطالعات پیشین می‌باشد که مصرف دارو را با افزایش HbF مرتبط دانسته‌اند (۱۷، ۱۱-۱۰).

عوامل متعددی می‌تواند دلیل وجود این تفاوت در نتایج اخیر باشد، به عنوان مثال می‌توان به وجود تفاوت‌های ژنتیکی و تأثیر متقابل چندین عامل ژنتیکی بر روی سنتز زنجیره‌ی γ -globin و میزان HbF اشاره نمود. همچنین دخالت عوامل محیطی متفاوت در جوامع مختلف نظیر رژیم غذایی و مصرف سیگار و برهم‌کنش این عوامل با عوامل ژنتیکی، می‌تواند سبب به دست آوردن نتایج متفاوت

References

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1135-46.
2. Perrine SP. Fetal globin induction--can it cure beta thalassemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 38-44.
3. Yuan J, Kannan R, Shinar E, Rachmilewitz EA, Low PS. Isolation, characterization, and immunoprecipitation studies of immune complexes from membranes of beta-thalassemic erythrocytes. *Blood* 1992; 79(11): 3007-13.
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 11.
5. Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York, NY: Pergamon Press; 1990.
6. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1984; 74(2): 652-6.
7. Arruda VR, Lima CS, Saad ST, Costa FF. Successful use of hydroxyurea in beta-thalassemia major. *N Engl J Med* 1997; 336(13): 964.
8. Cokic VP, Andric SA, Stojilkovic SS, Noguchi CT, Schechter AN. Hydroxyurea nitrosylates and activates soluble guanylyl cyclase in human erythroid cells. *Blood* 2008; 111(3): 1117-23.
9. Tang DC, Zhu J, Liu W, Chin K, Sun J, Chen L, et al. The hydroxyurea-induced small GTP-binding protein SAR modulates gamma-globin gene expression in human erythroid cells. *Blood* 2005; 106(9): 3256-63.
10. Choudhry VP, Lal A, Pati HP, Arya LS. Hematological responses to hydroxyurea therapy in multitransfused thalassemic children. *Indian J Pediatr* 1997; 64(3): 395-8.
11. Loukopoulos D, Voskaridou E, Stamoulakatou A, Papassotiriou Y, Kalotychou V, Loutradi A, et al. Hydroxyurea therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 120-8.
12. Bradai M, Abad MT, Pissard S, Lamraoui F, Skopinski L, de Montalembert M. Hydroxyurea can eliminate transfusion requirements in children with severe beta-thalassemia. *Blood* 2003; 102(4): 1529-30.
13. Italia KY, Jijina FJ, Merchant R, Panjwani S, Nadkarni AH, Sawant PM, et al. Response to hydroxyurea in beta thalassemia major and intermedia: experience in western India. *Clin Chim Acta* 2009; 407(1-2): 10-5.
14. Ansari SH, Shamsi TS, Munzir S, Khan MT, Erum S, Perveen K, et al. Ggamma-Xmn I polymorphism: a significant determinant of beta-thalassemia treatment without blood transfusion. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(4): e153-e156.
15. Yavarian M, Karimi M, Bakker E, Hartevelde CL, Giordano PC. Response to hydroxyurea treatment in Iranian transfusion-dependent beta-thalassemia patients. *Haematologica* 2004; 89(10): 1172-8.
16. Hashemi A, Abrishamkar M, Jenabzade AR, Eslami Z. Hydroxyurea can reduce or eliminate transfusion requirements in children with major and intermediate thalassemia. *Iran J Blood Cancer* 2009; 1(4): 147-50.
17. Ehsani MA, Hedayati-Asl AA, Bagheri A, Zeinali S, Rashidi A. Hydroxyurea-induced hematological response in transfusion-independent beta-thalassemia intermedia: case series and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26(8): 560-5.
18. Karimi M, Haghpanah S, Farhadi A, Yavarian M. Genotype-phenotype relationship of patients with beta-thalassemia taking hydroxyurea: a 13-year experience in Iran. *Int J Hematol* 2012; 95(1): 51-6.

Response of Patients with Intermediate Beta-Thalassemia to Treatment with Hydroxyurea

Majid Motovali-Bashi PhD¹, Tayyebeh Ghasemi², Simin Hemmati PhD³,
Hamid Hourfar MD⁴

Original Article

Abstract

Background: Hydroxyurea is a chemotherapeutic agent for treatment of cancer. This drug induces globin- γ synthesis, so it could be used for treatment of thalassemia. Several studies have been shown that treatment with hydroxyurea increases Hb and HbF levels in patients with intermediate beta-thalassemia. However, the efficiency of hydroxyurea treatment in patients with beta-thalassemia is unclear. In the present study, clinical response of these patients to the drug was investigated.

Methods: In this prospective study, the samples were patients with beta-thalassemia intermedia admitted to Sayed-al-Shohada hospital, Isfahan, Iran, during the years 2011-13. Efficiency of hydroxyurea in 46 patients was studied by determining the changes of Hb and HbF levels before and after one year of treatment with the drug. Treatment was performed using 500 mg capsule with dosage of 20 mg/day/kg. Patients were monitored for side effects, too.

Findings: After treatment, the means of Hb and HbF levels increased at a rate of 0.47 ± 1.12 g/dl and 6.04 ± 1.43 percent, respectively; where the first was statistically significant, but the latter was not. Use of drug improved the quality of the patient's condition and there was no side effect.

Conclusion: According to our results, it is suggested that treatment with hydroxyurea could be effective in majority of patients with intermediate beta-thalassemia.

Keywords: Intermediate beta-thalassemia, Hydroxyurea, HbF

Citation: Motovali-Bashi M, Ghasemi T, Hemmati S, Hourfar H. **Response of Patients with Intermediate Beta Thalassemia to Treatment with Hydroxyurea.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(264): 2023-30

1- Associate Professor, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2. MSc Student, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

3. Assistant Professor, Department of Oncology and Radiotherapy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4. General Practitioner, Inherited Blood Disorders Clinic, Sayed-al-Shohada Hospital, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Majid Motovali-Bashi PhD, Email: mbashi@sci.ui.ac.ir