الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنية

تقييم المعالجة بالهيدروكسي يوريا لدى مرضى فقر الدم المنجلي

Evaluation of hydroxyurea therapy in sickle cell anemia patients.

بحث علمي أُعِدَ لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الدم

بإشراف:

أ.م.د.غسان عزيز

برئاسة:

أ.م.د. رائد أبو حرب

طالب الدراسات العليا: ثائر شعبان

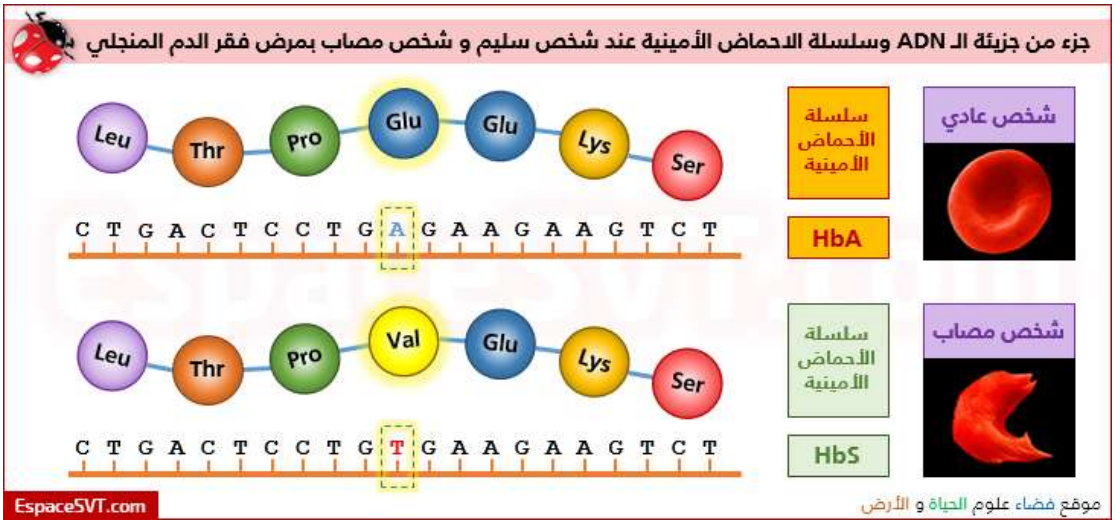
المحتويات

القسم النظري:..... ٣
تعريف:..... ٣
علم الأوبئة:..... ٤
علم الوراثة:..... ٥
الفيزيولوجيا المرضية:..... ٧
سبب المرض:..... ٨
التشخيص:..... ٨
الموجودات المخبرية:..... ١٠
الموجودات السريرية:..... ١٢
التدبير العلاجي:..... ٢٤
الوقاية من الإختلاطات :..... ٢٤
الإنذار..... ٢٧
العلاج:..... ٢٨
الهيدروكسي يوريا..... ٢٩
استطبابات العلاج:..... ٣٢
لمحة عن الخضاب الجنيني:..... ١٢
القسم العملي..... ٣٦
الملخص:..... ٣٦
المقدمة:..... ٤٠
السؤال البحثي:..... ٤١
الفرضية البحثية:..... ٤١
تصميم الدراسة:..... ٤١
حجم العينة:..... ٤٣
النتائج والمناقشة:..... ٤٣
النتائج:..... ٤٣
المناقشة:..... ٥١
المقارنة مع الدراسات العالمية:..... ٥٣
الاستنتاجات و التوصيات :..... ٥٨
استمارة البحث العلمي..... ٥٩
نموذج الموافقة المستنيرة :..... ٦٠
المراجع:..... ٦١

القسم النظري:

تعريف:

فقر الدم المنجلي أو داء الخلية المنجلية هو عبارة عن مرض وراثي جسمي متنحي يتصف بإنتاج الخضاب المنجلي HbS الذي ينتج عن طفرة نقطية في سلسلة الغلوبين بيتاβ للخضاب البشري حيث يحل الفالين مكان الحمض الأميني السادس الغلوتامين(١) وهو أحد أنواع فقر الدم الانحلالي الذي يصيب كريات الدم الحمراء. من أمراض الدم الوراثية الانحلالية التي تسبب تكسر كريات الدم الحمراء ومن أكثرها شيوعاً على مستوى العالم بشكل عام و في دول حوض البحر المتوسط والشرق الأوسط وأفريقيا والهند بشكل خاص. وهناك عدة أسماء لهذا المرض ، فإضافة إلى فقر الدم المنجلي فانه يطلق عليه أيضا اسم داء الخلية المنجلية أو مرض المنجلية.



أصل التسمية: كلمة المنجلية مأخوذة من المنجل (الذي يحصد به النبات وفي بعض المناطق يطلق عليه المحش) وذلك لأن كريات الدم الحمراء تحت المجهر تأخذ شكل مقوس كالمنجل أو الهلال.

علم الأوبئة:

تم العثور على أعلى تردد من مرض فقر الدم المنجلي في المناطق المدارية، وخاصةً بأفريقيا (جنوب الصحراء الكبرى) والمناطق القبلية في الهند والشرق

الأوسط(٣). هجرة أعداد غفيرة من هذه المناطق ذات الانتشار العالي للبلدان ذات الانتشار المنخفض في أوروبا قد ازداد بشكل ملحوظ في العقود الأخيرة، فقر الدم المنجلي في بعض الدول الأوروبية قد تجاوز الآن حالات وراثية أكثر مألوفة مثل الناعور والتليف الكيسي(٤). وفي عام ٢٠١٣ أدى إلى ١٧٦،٠٠٠ حالة وفاة مقارنةً مع ١١٣،٠٠٠ حالة وفاة في عام ١٩٩٠(٢).

فقر الدم المنجلي أكثر شيوعاً بين الأشخاص الذين يعيشون في المناطق الواقعة جنوب الصحراء الكبرى المدارية وشبه المدارية حيث الإصابة بطفيلي الملاريا شائعة، حيث ثلاثة أرباع حالات فقر الدم المنجلي تحدث في أفريقيا. وقدر تقرير منظمة الصحة العالمية مؤخرا أن حوالي ٢٪ من الأطفال حديثي الولادة في نيجيريا لديهم اصابة بفقر الدم المنجلي، أي ما مجموعه ١٥٠،٠٠٠ طفل مصاب يولد كل عام في نيجيريا وحدها. انتشار المرض يتراوح بين ١٠٪ و ٤٠٪ في أفريقيا الاستوائية، وانخفض إلى ١-٢٪ على ساحل شمال إفريقيا و1>٪ في جنوب إفريقيا .

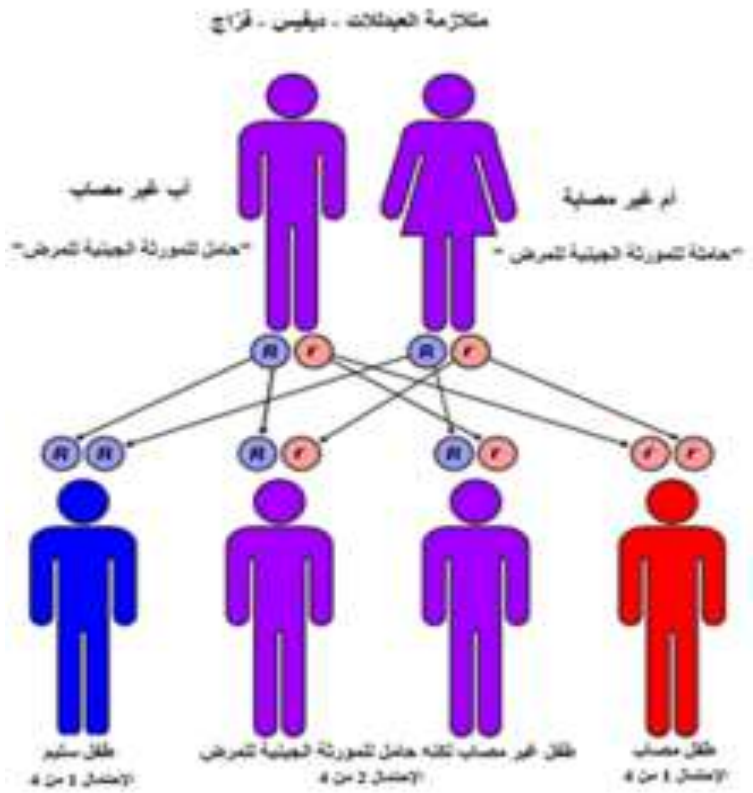
انتشار المرض في **الولايات المتحدة** يقارب حوالي ١ من ٥٠٠٠ ولادة سنوياً، والتي تؤثر في غالب الأمريكيين من أصول جنوب الصحراء الكبرى الإفريقية، وفقاً للمعهد الوطني للصحة. حيث آنَ حوالي واحد من كل ٥٠٠ طفل إفريقي أمريكي وواحد من بين كل ٣٦٠٠٠ طفل أسباني أمريكي لديه فقر دم منجلي.

في **الجمهورية العربية السورية** أكثر المناطق التي ينتشر فيها المرض(منطقة الجولان ولدى النازحين الفلسطينيين والمنطقة الساحلية).

في **المملكة العربية السعودية** حوالي ٤,٢٪ من السكان لديهم سمة المنجلي(خلة المنجلي) و ٠,٢٦٪ لديهم فقر الدم المنجلي، أعلى نسبة انتشار في المنطقة الشرقية حيث ما يقرب١٧٪ من السكان (خلة منجلي) و ١,٢٪ لديهم فقر الدم المنجلي(٥).

علم الوراثة:

عادةً البشر لديهم الهيموغلوبين A (الكهلي)الذي يتألف من سلسلتي ألفا وسلسلتي بيتا، الهيموغلوبين A2 يتألف من سلسلتي ألفا وسلسلتي الدلتا، والهيموغلوبين F (الجنيني) يتكون من سلسلتين ألفا وسلسلتين غاما ، الهيموغلوبين F(الجنيني) يهيمن حتى حوالي ٦ أسابيع من العمر ثم الهيموغلوبين A يهيمن في جميع مراحل الحياة.

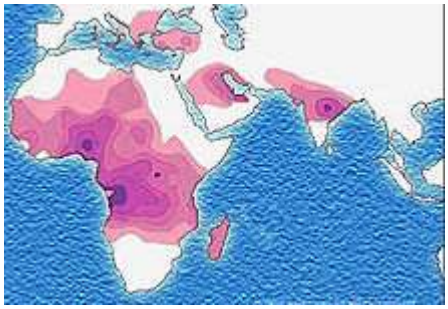


يورث فقر الدم المنجلي بشكل متنحي من الآباء والأمهات (أنواع هيموغلوبين الشخص في خلايا الدم الحمراء تعتمد على جينات الهيموغلوبين الموروثة من والديه). إذا كان لدى أحد الأبوين فقر دم منجلي والآخر لديه سمة المنجلي الأطفال

لديهم فرصة ٥٠٪ من وجود مرض الخلايا المنجلية وفرصة ٥٠٪ من وجود سمة المنجلي. وعندما يكون لدى كلا الوالدين سمة المنجلي، الأطفال لديهم فرصة ٢٥٪ فقر دم منجلي، و ٢٥٪ لا يوجد أي أليل منجلي(طبيعيين)، و ٥٠٪ لديهم حالة سمة المنجلي.

الأليل (واحد من اثنين أو أكثر من الأشكال البديلة للجين الذي ينشأ عن طريق الطفرات) ويتواجد في نفس المكان على كروموسوم المسؤول عن فقر الدم المنجلي يمكن العثور عليه في الذراع القصير للكروموسوم ١١، والشخص الذي يحصل على جينات معيبة من كلٍ من الأب والأم يتطور لديهم المرض. الشخص الذي يحمل أليل واحد معيب وأليل واحد طبيعي يبقى بصحة جيدة(الناقل أومتغاير الأمشاج أو متغاير اللواقح). متغاير الأمشاج لا يزال قادر على مقاومة الملاريا، ولكن الأعراض عادة ما تكون أقل حدة، يرجح ذلك إلى ميزة التكيف في متغاير اللواقح، وهذا المرض لا يزال سائداً خاصة بين الأشخاص الذين يقطنون في المناطق المنكوبة بالملاريا، مثل أفريقيا وحوض البحر الأبيض المتوسط والهند والشرق الأوسط(٦).

طفيلي الملاريا لديه دورة حياة معقدة (جزء منها في خلايا الدم الحمراء للناقل)، يتسبب وجود طفيلي الملاريا في خلايا الدم الحمراء مع هيموغلوبين معيب إلى تمزق خلية الدم قبل الأوان، مما يجعل من الطفيليات المتصورة (بلازموديوم) غير قادرة على التكاثر. وعلاوة على ذلك، بلمرة الهيموغلوبين يؤثر على قدرة الطفيل على هضم الهيموغلوبين في المقام الأول. لذلك، في المناطق التي تشكل الملاريا فيها مشكلة، فرص الناس بالبقاء على قيد الحياة تزداد في الواقع إذا كانت تحمل سمة المنجلي (الناقل أو متغاير اللواقح).



رسم توضيحي (توزع سمة المنجلي)



التوزع الحديث للملاريا

الفيزيولوجيا المرضية:

تكمن الآلية المرضية بفقدان مرونة خلايا الدم عندا مرضى فقر الدم المنجلي. خلايا الدم الحمراء العادية مرنة جدا، والذي بدوره يسمح للخلايا لتغيير شكلها عند المرور عبر الشعيرات الدموية.

في مرض الخلية المنجلية، انخفاض تركيز الأكسجين يعزز تمنجل خلايا الدم الحمراء مع نوبات متكررة من التمنجل تؤدي إلى تلف غشاء الخلية وانخفاض مرونة الخلية، حيث تفشل هذه الخلايا بالعودة إلى الشكل الطبيعي عند استعادة التركيز الطبيعي للأكسجين، وكنتيجة لذلك، خلايا الدم المتمنجلة تصبح جامدة وغير قادرة على تغيير شكلها عند مرورها من خلال الشعيرات الدموية الضيقة، مما يؤدي إلى انسداد الأوعية ونقص الأوكسجين.

ويكون فقر الدم الفعلي للمرض من خلال انحلال الدم وتدمير خلايا الدم الحمراء بسبب شكلها، على الرغم من أن نخاع العظم يحاول التعويض من خلال إنتاج خلايا دم حمراء جديدة، فإنه لا يتناسب مع معدل تخرب الكريات، بالإضافة إلى أن فترة حياة خلايا الدم الحمراء المنجلية عادةً (١٠-٢٠) يوم، و خلايا الدم الطبيعية بين ٩٠-١٢٠ يوم.

سبب المرض:

سبب حدوث هذا المرض هو حدوث خلل وراثي أثناء اصطناع الهيموغلوبين (خضاب الدم) في الجسم. يتألف الهيموغلوبين (بروتين كرية الدم الحمراء) من زوجين من السلاسل عديدة ببتيد تتألف من ١٤١ حمض أميني على سلسلة و١٤٦ على الأخرى، مما يشكل ٥٧٤ وحدة حمض أميني بالإجمال في السلاسل الأربعة والتي لكل منها موقع محدد. يحدث المرض عند اصطناع الهيموغلوبين حيث يحل الفالين محل حمض الغلوتاميك في مكانه الخاص، وبالتالي فإن الروابط الهيدروجينية التي تشكل بنية الهيموغلوبين تعطي شكل غير طبيعي للبروتين المتشكل.

ويعتبر جهاز (VARIANT) من صناعة شركة **بيوراد** من أهم الأجهزة المرجعية في العالم لفحص هذا المرض .

التشخيص:

هدف وطرق التشخيص تختلف حسب العمر ،بمرحلة الجنين يعتمد التشخيص على تحليل الحمض النووي DNA، أما في مرحلة الوليد يعتمد التشخيص على فصل فراغات الهيموغلوبين اعتماداً على تركيبته من الحموض الأمينية (رحلان الخضاب الكهربائي) أو أختبار الذوابانية أو اللطاخة المحيطية.

المظاهر السريرية لل SCD غير موجودة عند الوليد،حيث تبدء بالظهور بعد الأشهر الأولى من الحياة بالاعتماد على زيادة الخضاب المنجلي HbS وانخفاض الخضاب الجنينيHbF .الخلايا المنجلية يمكن رؤيتها في لطاخة الدم المحيطي للرضيع بعد عمر ٣ أشهر وظهور العلامات الانحلالية بعد عمر ٤ أشهر.

١-اختبار التشخيص لدى الجنين:

تأتي أهمية التشخيص لدى الجنين بسبب أن SCD(فقر الدم المنجلي HbSS ،التلاسيميا بيتا المنجلية HbSβ،داء الخضاب HbSC) هو مرض وراثي مزمن يؤدي إلى عجز وأحياناً للوفيات وبخاصة التلاسيما بيتا (٠) المنجلية.

يتم الحصول على عينة الحمض النووي للجنين من الزغابات المشيمية بين الأسبوع الثامن والعاشر من الحمل (٧)(تشخيصية لمرحلة ما قبل الإنزراع الحملي)(٨)، وبالتالي يكون تحليل خلايا الجنين معزولة عن خلايا الأم (٩)،لكن هذه التقنية غير منتشرة حتى الآن،بسبب الكلفة العالية ووجود مراكز محددة في أوربا وأمريكا التي تطور طرق حديثة لكشف المرض عن طريق دراسة كمية قليلة من الDNA في خلية جنينية واحدة.

٢-اختبار المسح لدى الوليد:الهدف من إختبار المسح للوليد:

التعرف الباكر على الوليد المصاب والتداخل الطبي الباكر لتقليل من الأمراض

والوفيات وخاصةً الناتجة عن الإنتانات،والرعاية شاملة والمستمرة عن طريق عيادة المنجلي والعيادات الاختصاصية بالتعاون مع طبيب الرعاية الأولية،والولوج لعائلات الأطفال المصابين الذين يعانون من شح في المعلومات عن المرض وتشخيصه والمظاهر السريرية وخيارات العلاج والتوجه الإستباقي بحسب عمر المريض لإدارة أي تطور مرضي(١١).

في المستقبل إن استخدام تقنية ال PCR التشخيصية من نقطة دم على ورق مفلتر من الممكن أن يحدد جين الخلية المنجلية مباشرةً(١٢).

٣-الأطفال الكبار والبالغين:

التشخيص يعتمد على عدة طرائق:

رحلان الخضاب السيللوز اسيتت الكهربائي ب درجة PH=٨,٤ قلائية هي الطريقة المستخدمة لفصل HbS عن أنماط الخضاب الأخرى عدا الخضاب C و D الذين يرحلان بنفس الطريقة، لذلك يستخدم رحلان الخضاب بسيترات الأغار الكهربائي الحامضي بدرجة PH=6.2 لفصل الخضاب HbSعن HbD و HbC.

طريقة إستشراب السائل عالي الدقة(HPLC) ذات حساسية ونوعية بأداء كمي وكيفي عالي(١٣).

إختبار الذوبان يستخدم للتميز بين HbC و HbD وHbS .

اختبار الحمض النووي :يفيد في الحالات التي تترافق مع زيادة الخضاب الجنيني HbF كاحتمال لاستدامة الهيموغلوبين الجنيني الوراثية(١٤).

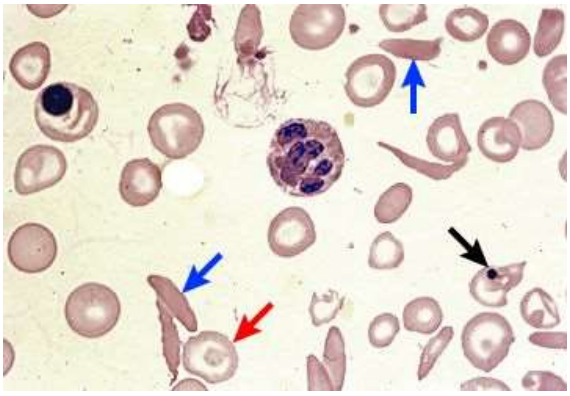
الموجودات المخبرية:

- **تعداد خلايا الدم والتحاليل الروتينية:**

حيث يترافق فقر الدم المنجلي عادتاً بانحلال مزمن،فقر دم خفيف أو متوسط (هيماتوكريت (٢٠%-٣٠%) ،ارتفاع الشبكيات (٣-١٥%)، ارتفاع البيلروبين الكلي على حساب الغير مباشر،ارتفاع LDH ،انخفاض الهابتوغلوبين، اللطاخة المحيطية تظهر كريات حمراء منجلية مع

زيادة بالكريات الرمادية،جسيمات هولي جولي التي تعكس نقص نشاط الطحال بسبب احتشاءات الطحال المتكررة).

اللطاخة المحيطية: تبدي وجود كريات حمر ذات شكل منجلي(السهم الأزرق) وجسيمات هولي جولي(السهم الأسود) كريات هدفية (السهم الأحمر).



- **رحلان الخضاب:**

إجراء رحلان الخضاب الكهربائي سيللوز أسيتات مع رحلان الخضاب الكهربائي سيترات الأغار أو إختبار الذوبان يسمح بالتميز بين أنواع داء الخلية المنجلية.

انماط اعتلالات الخضاب الشائعة باستخدام رحلان الخضاب الكهربائي

Condition	Hb A	Hb S	Hb C	Hb F	Hb A2
Normal	95–98*	0	0	<1	2.5 ± 0.2
Beta thal minor	90–95	0	0	1–3	>3.5
Sickle cell trait	50–60	35–45	0	<2	<3.5
Sickle–beta(+) thal	5–30	65–90	0	2–10	>3.5
Sickle–beta(0) thal	0	80–92	0	2–15	>3.5
Sickle–Hb C disease	0	45–50	45–50	1–8	<3.5
Homozygous sickle cell disease	0	85–95	0	2–15	<3.5

خلة المنجلي sickle cell trait:%2>Hbf,%45-35=Hbs,%50>HbA وبحال وجود Hbs<35% يرجح ذلك وجود التلاسيميا ألفا منجلية.

التلاسيميا بيتا (+) المنجلية Sickle-beta(+) thalassemia:,%5-30=HbA زيادة HbA_2 والباقي HbS ، مع وجود كريات هدفية وكريات حمراء ناقصة الصباغ على لطاخة الدم المحيطية.

داء الهيموغلوبينSC Sickle-Hb C disease :

تكون نفس القيمة للخضاب S=C

التلاسيميا بيتا (٠) المنجلية Sickle-beta(0) thalassemia:

HbA=0 زيادة في قيمة HbA_2، كمية مختلفة من الخضاب الجنيني والباقي خضاب منجلي.

فقر الدم المنجلي Homozygous sickle cell disease: ,%2>Hbf,0=HbA,طبيعي HbA_2،Hbs الباقي.

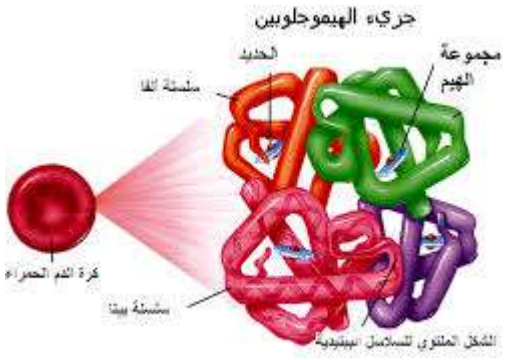
لمحة عن الخضاب الجنيني:

هو بروتين نقل الأوكسجين الرئيسي في الجنين خلال الأشهر السبعة الأخيرة من نمو الجنين في الرحم وحتى في حديثي.

ويختلف الهيموغلوبين الجنيني وظيفيا عن الهيموغلوبين عند البالغين في أنه قادر على أن يرتبط بالأكسجين بصلة أكبر من تلك التي لدي الكبار، بما يمكن الجنين النامي ان يحصل على الأوكسجين من مجري دم الأم بصورة أفضل.

يستبدل كليا الهيموغلوبين الجنيني في الأطفال حديثي الولادة بهيموغلوبين الكبار بحلول الأسبوع ١٢ تقريبا من الحياة بعد الولادة.

معظم أنواع الهيموغلوبين الطبيعي: هي رباعية التكوين وتتكون من أربع وحدات بروتين وأربعة مجموعات بديلية لحديد اليحمور. حيث أن هيموغلوبين الكبار يتألف من وحدتي (ألفا) ووحدتي (بيتا) فرعيتين، ويتألف الهيموغلوبين الجنيني وحدتي (ألفا) ووحدتي (غاما) فرعيتين، كما يشار إليها عادة .$\alpha 2\gamma 2$: وبسبب وجودها في الهيموغلوبين الجنيني، تدعى وحيدات غاما عموما "



وحيدات الهيموغلوبين الجنيني."

في البشر يحتوي كل كروموزوم ١١ على نسختين متشابهتين من نفس الجين الذي يرمز الي وحيدات غاما،كما تتواجد وحدة بيتا أيضا على الكروموزوم ١١ و الجين المسؤول عن الوحدة ألفا الفرعية على الكروموزوم ١٦).

بالنسبة للأمهات لكي يتم تحرير الأكسجين إلى الجنين، من الضروري للهيموغلوبين الجنيني أن يستخلص الأوكسجين من هيموغلوبين الأم المؤكسج عبر المشيمة، وهذا يتطلب من الهيموغلوبين الجنيني أن يكون له ألفة أكبر مع الأوكسجين عن مما هو عليه هيموغلوبين الأم الناقلة. ويحقق الهيموغلوبين الجنيني ذلك الأمر من خلال السلاسل الثانوية (γ غاما) بدلا من السلاسل β(بيتا). للسلاسل γ شحنات أقل ايجابية عن سلاسل هيموغلوبين الكبار بيتا، وهذا يعني أن ٢،٣ – بي فسفوغليسرات (٢،٣ –BPG)التي هي كهربائياً أقل ارتباطا مع الهيموغلوبين الجنيني بالمقارنة مع هيموغلوبين الكبار، بما يعني أن ٢،٣ BPG – هي أقل فعالية في خفض ألفة الأوكسجين عن الهيموغلوبين الجنيني. ويخفض ذلك من السماح بالتقارب مع هيموغلوبين البالغين (هيموغلوبين الأم) لنقل الأوكسجين بسهولة إلى الهيموغلوبين الجنيني.

الموجودات السريرية:

١. فقر الدم:

يكون عادتاً خفيف أو متوسط (شحب لون يرقاني خفيف)حيث يكون انحلالي نوبي (الكريات الحمراء المنجلية تتكسر بشكل عشوائي) مع فترة حياة قصيرة جداً ١٧ يوم بينما الطبيعي ١١٠-١٢٠ يوم(١٥).

فقر الدم في بعض أشكال المنجلي يكون أخف بسبب ارتفاع الشبكيات المعاوض .

العوامل الأخرى لفقر الدم عدا انحلال الدم :

أ- انخفاض نسبة الإريثروبيوتين والذي ينتج عنه نقص بآلية المعاوضة لانحلال الدم ،هذه الآلية تؤثر لدى البالغين أكثر بسبب وجود إصابة كلوية.

ب- عوز الحديد والفولات (زيادة استهلاك الفولات بسبب انحلال الدم وخسارة الحديد بالسبيل البولي)(١٦)،تشخيص عوز الحديد ممكن أن يحجب بسبب(انحلال الدم المزمن وقيمة حجم الكرية الوسطي الطبيعي أو المرتفعة ،فرتين المصل أقل من ٢٥ نانوغرام/مل أو ارتفاع قيمة الترنسفرين يوجه التشخيص لعوز الحديد.

❖ فقر الدم الشديد الحاد:

هناك ٣ مواضع لإنخفاض تركيز الخضاب الحاد والذي ينتج عنه شحوب وتعب شديد.

أ- **نوب الإحتجاز الطحالي:**

انسداد الأوعية الطحالية بسبب التمنجل يؤدي إلى احتجاز الدم داخل الطحال وبالتالي هبوط الخضاب وزيادة ضخامة الطحال وارتفاع الشبكيات بشكل ارتكاسي(١٧)،هناك خطورة لتطور صدمة نقص حجم وخاصة عند الأطفال،أما الأشخاص المعرضين لنوب الاحتجاز الطحالي هم الأفراد الذين لا يحدث لديهم تليف طحال تالي لحدوث نوب الاحتشاء بالطحال.

نوب الاحتشاء بالطحال ممكن أن تحدث بالأسابيع الأولى من الحياة و أن تحدث وفاة وخاصةً عند عدم تشخيص حديثي الولادة ب SCD.

نوب الاحتجاز الطحال تترافق بنسبة وفيات ١٠-١٥%التي تحدث بحال عدم نقل الدم.

ب)نوب اللاتنسج الدموي:

نوب اللاتنسج الدموي تتصف بحدوث نوب لا تنسج للسلسة الحمراء بشكل عابر وبالتالي هبوط خضاب الدم و الشبكيات والأورمات الحمراء داخل النقي،معظم الحالات لدى الولدان تترافق بالإصابة بفيروس بارفو فيروس ب ١٩ الإنساني

Human parvovirus B_{19} الذي يستهدف السلسلة الحمراء داخل نقي العظم(٣٢،٣٣).بدراسة واحدة ل ١٧٧ مريض مصاب بفيروس Human parvovirusB_{19} ١١٨ منهم لديه نوب لاتنسج.

هناك بعض الدراسات لنوب اللاتنسج العابر بسبب الإصابة بالعقديات الرئوية أو السالمونيلا أو العقديات أو فيروس إبشتاين بار(١٩،٢٠).

ت) نوب فرط الإنحلال:اختلاط نادر الحدوث سببه غير معروف يؤدي إلى ارتفاع بالشبكيات و حدوث فقر دم شديد.

٢)النوب الألمية الحادة:

هي من أكثر الأعراض تواتراً تشكل أكثر من٢٥%منها،وخاصةً بعمر أكبر من سنتين،وهو السبب الأكثر شيوعاً لمراجعة مرضى المنجلي للمشافي ، تواتر النوب الألمية يكون بذروته بين ١٩-٣٩ عاماً حيث تشترك مع نسبة وفيات عالية بعمر أكبر من ١٩ عام.

بأحد الدراسات بينت أن ثلث المرضى نادراً ما يعانون من نوب ألمية، والثلث الثاني لديهم بين (٢-٦)نوبة بالسنة مع قبول بالمشفى ، والثلث الأخر أكثر من ٦ نوب تؤدي لدخول المشفى(٢١).

بينت إحدى الدراسات أن النوب الألمية تزداد مع زيادة الخضاب،كما لوحظ بدراسة أخرى أن HB>8.5 يعتبر كعامل خطورة كبير ،كما أن انخفاض الخضابHbF يعتبر كعامل خطورة كبير أيضاً(٢٢).

النوب الألمية ممكن أن تتحرض بعدة عوامل بيئية مثل (زيادة سرعة الهواء،انخفاض الرطوبة،التلوث الهوائي)(٢٣)،أو بحال وجود (تجفاف،إنتانات،توتر نفسي،الإدمان الكحولي،الحيض،نقص الأكسجة خلال النوم)(٢٣،٢٤).

معظم النوب الألمية يمكن أن تصيب أي مكان في الجسم مثل الظهر أو الأطراف أو البطن،نصف حالات المظاهر الألمية ممكن أن تتظاهر بحرارة، تورم، إيلام، زلة تنفسية، ارتفاع توتر شرياني، غثيان وإقياءات.

٣)الإختلاطات العصبية:

٢٤%من مرضى SCD يتعرضون لنشبة دماغية فوق عمر ٤٥ سنة،٢٥% من الأطفال يتعرضون لنوب نقص تروية دماغية صامتة تؤثر بدورها على الوظائف الإستعرافية.

يستخدم المسح بالدوبلر عبر القحف Transcranial Doppler Screening (TCD) عند الأطفال لتحديد زيادة الجريان الدموي عبر حلقة ويلس والتي تتنبأ بحادث وعائي دماغي(خثار)،المرضى الذين لديهم زيادة في الجريان الدموي على الدوبلر عبر القحف يتم وضعهم على علاج بالفصادة الدموية أو نقل دم مزمن،نقل الدم المزمن هو العلاج الرئيسي للإصابة العصبية المركزية و للذين لديهم اضطراب بالجريان الدموي ب (TCD).

الصرع لدى مرضى SCD أكثر ب٣ أضعاف من الأشخاص الأسوياء.

٤)قصور الأعضاء المتعدد:

متلازمة قصور الأعضاء المتعدد يشاهد غالباً عند حدوث النوب الآلمية(٢٥).

فشل النمو وتأخر البلوغ شائع لدى مرضى SCD معظم المرضى يكون فشل النمو لديهم على صعيد الوزن أكثر من الطول بعمر السنتين(٢٦)،بمرحلة البلوغ يمكن للطول أن يكون طبيعي لكن الوزن أقل من الطبيعي.

النضوج الهيكلي و التطور العصبي يكون متأخر(٢٧)،الذكور والإناث لديهم تأخر بالنضوج الجنسي(٢٦,٢٨).

٥) نقص أو غياب وظيفة الطحال:

تسبب حوادث التمنجل المتكررة داخل النسيج الطحالي احتشاءات و بالتالي تأثر أو غياب وظيفة الطحال المناعية(حدوث أخماج مهددة للحياة خاصةً عند الأطفال).

٦) الأخماج والإنتانات:

تعد الإنتانات واحدة من أشيع الأسباب للوفيات لدى مرضى SCD ،وبحال وجود غياب وظيفة الطحال يصبح المريض معرض للإصابة بالجراثيم ذات المحفظة ١)مثل(المستديمات النزلية ،المكورات الرئوية)،ينتج عن سوء الفعالية الوظيفة لل IGm+IGg مع اضطراب سبيل التثبيت المعاوض للمتممة ،كما أن عدم فعالية البلعمة والطهي للجراثيم يؤهب للإصابة بالإنتانات (٢٩).

الإصابات الفيروسية وبخاصة H_1N_1 و paraviruse ممكن أن تكون أكثر عدائيةً وخاصةً بعد تفعيل العمليات الالتهابية و حوادث التمنجل (٣٠- ٣١).

- **تجرثم الدم:**

شائع لدى الأطفال بعد الإصابة بالمكورات الرئوية(٣٢، ٣٣).

عادةً تترافق بارتفاع تعداد الكريات البيض مع انحراف صيغة للأيسر أو حدوث تثبيط نقوي وأحياناً تتطور لحدوث خثار منتشر داخل الأوعية حيث ترتفع نسبة الوفيات من ٢٠ إلى ٥٠%(٣٤).

تجرثم الدم لدى البالغين أقل تواتراً من وجوده لدى الأطفال (٣٥،٣٦).

تم إجراء دراسة وحيدة حيث أن معظم الإصابات الجرثومية المكتسبة بالمجتمع تكون البكتريا الكولونية E.coli أو العنقوديات المذهبة أو المكورات الرئوية أو السالمونيلا، لكن العنقوديات المذهبة هي الإصابة الجرثومية الأشيع بالمشفى(٣٦)، تجرثم الدم ممكن أن يشترك مع متلازمة الصدر الحاد المهددة للحياة و خاصةً عند الأطفال بنسبة ١٤% مقارنة مع الأطفال أكبر من ١٠ سنوات بنسبة ١,٨%(٣٧).

❖ **المكورات الرئوية:**

قبل استخدام البنسلين و اللقاح الرئويات كانت الإصابة لدى الأطفال بمعدل ٤-١٠%سنوياً (٣٥)،كما أن تجرثم الدم بالمكورات الرئوية يؤدي إلى الإصابة بإلتهاب السحايا بحال لم يتم إعطاء الصادات المناسبة بشكل سريع، لقاح الرئويات يقلل الإصابة بها بنسبة ٩٠% لدى الأطفال أصغر من ٥ سنوات على الرغم من استمرارية الإصابة بالنوع المصلي للرئويات غير موجود باللقاح (٣٥،٣٨).

❖ **المستديمات النزلية نمط ب** (H. influenzae type B):

تشكل ثاني أشيع سبب لتجرثم الدم لدى الأطفال حيث تشكل نسبة ١٠-٢٥% من أسباب تجرثم الدم(٣٩،٤٠)، تكون الإصابة بها لدى الأطفال الأكبر سناً أقل فوعةً(٤١)، كما قلت الإصابة بالمستديمات النزلية النوع B بعد توافر اللقاح.

❖ **إلتهاب السحايا:**

أشيع مسبب لها هو المكورات الرئوية بحال وجود تجرثم دم بها(42)، لكن انخفضت معدلات الإصابة بها بعد إعطاء الصادات بشكل إسعافي وسريع.

- **ذات الرئة الجرثومية:**

تشكل الميكوبلازما والكلاميدية والليجيونيلا ٢٠% من حالات ذات الرئة،كما أن ذات الرئة بلإصابات الفيروسية أيضاً شائعة،لكن ذات الرئة بالرئويات والمستديمات النزلية غير شائعة (٤٣)،

ممكن أن تتظاهر ذات الرئة بزلة تنفسية و سعال و ألم صدري و حرارة و ارتفاع كريات بيض و ممكن أن تتطور إلى متلازمة الصدر الحاد(٤٢).

- **ذات العظم والنقي:**

ذات العظم والنقي تكون في مناطق الاحتشاءات العظمية ،السلمونيلا هي السبب الأشيع لذات العظم والنقي لدى مرضىSCD ،عادةً ما تصيب العظام الطويلة وبمواقع عديدة.

٧)الحوادث االوعائية الدماغية:

الاضطرابات العصبية تحدث لدى ٢٥% من المرضى مثل(النشبة العابرة،احتشاء دماغي،نزف دماغي،احتشاء النخاع الشوكي أو انضغاطه،خسارة الحس السمعي،الاضطرابات الإدراكية والإستعرافية).

عوامل الخطورة لتطور النشبات الدماغية:

١)حدوث نشبة دماغية سابقاً

٢)حدوث متلازمة الصدر الحاد خاصةً خلال أول أسبوعين

٣)عند انخفاض الخضاب عن قيمته القاعدية

٤)ارتفاع الضغط الإنقباضي.

عوامل الخطورة للنزف الدماغية:

١)عند ارتفاع الكريات البيض

٢)انخفاض الخضاب عن قيمته القاعدية.

٨)الاختلاطات العظمية:

الاحتشاءات والنخور العظمية و متلازمة اليد و القدم وإلتهاب الإصبع أكثر الأعراض شيوعاً ٤٠-٥٠% من الأطفال قبل سن العامين.

الصمة الشحمية تحدث كاختلاط لاحتشاء نقي العظم، متلازمة انضغاط المقلتين تحدث بسبب احتشاء نقي عظم الحجاج مع نزف تحت السمحاق بالحجاج و بالتالي وذمة بالعين مع صداع وحرارة، كما أن انضغاط العصب البصري ممكن الحدوث حيث التداخل الجراحي الإسعافي مستطب.

٩)الإختلاطات القلبية:

هي أحد أسباب الوفيات والإمرضيات لدى مرضى SCD،وهو السبب الأكثر للوفيات عند المرضى البالغين(٤٥،٤٦)،لا يوجد اعتلال عضلة قلبية نوعي لدى مرضى SCD،فمن الممكن حدوث احتشاء عضلة القلب مع سلامة الشرايين الإكليلية (٤٧).

أظهرت دراسة تشريحية تم إجرائها على سبب وفاة مرضى SCD ٧من ٧٢ أي ٩,٧% لديهم احتشاء عضلة قلبية دون وجود آفة عصيدية(٤٧).

١٠)الإختلاطات الجلدية:

قرحة الساق من الإختلاطات الشائعة لمرضى SCD،حيث يؤدي إلى مشكلة نفسية سلبية و عجز وظيفي تحدث عادةً بعد عمر ١٠ سنوات،ممكن أن تحدث بشكل عفوي أو بعد رض وممكن أن تصاب بإنتان و خاصةً العنقوديات المذهبة أو العصيات الزرق أو المكورات العقدية(٤٨)،تكون

قرحة الساق مقاومة للشفاء ومتكررة لدى نصف المرضى، وممكن أن تشترك مع قصور بالعود الوريدي(٤٩).

العلاج:أهم الطرق هي الوقاية عن طريق الأحذية المريحة والملائمة للقدم، وعند حدوث القرحة يجب إجراء تنظير للأنسجة المتماوتة مع تطبيق صادات موضعية و راحة بالسرير(٥٠،٥١)،مع استخدام مركبات الزنك الفموية(سلفات الزنك ٢٠٠ملغ/٣مرات يومياً)(٥٢).

١١)الإختلاطات الكبدية الصفراوية:

أسباب القصور الكبدي:

أ- احتشاء الكبد الحاد

ب- نوب احتباس الكبد(الاحتجاز الكبدي)

ت- الركودة الصفراوية السليمة

ث- الحديد المتعلق بنقل الدم

ج- التهاب المرارة الحاد و المزمن بسبب الحصيات الصفراوية

ح- التهاب الكبد C المتعلق بنقل الدم

خ- سمية دوائية (الهيدروكسي يوريا ،Deferasirax)

١٢)الإختلاطات أثناء الحمل:

- **على الجنين:** موت الجنين داخل الرحم أو إجهاض عفوي أو نقص نمو الجنين داخل الرحم أو نقص الوزن أثناء الولادة.
- **على الأم:** متلازمة الصدر الحاد أو تجرثم الدم أو انتانات السبيل البولي التناسلي (التهاب الحويضة والكلية،التهاب باطن الرحم) أو ماقبل الإرجاج أو حوادث صمية خثارية.

١٣)النعوظ المؤلم:

انتصاب مؤلم في القضيب شائع الحدوث بنسبة تتراوح مابين٥-٤٥% من مرضى المنجلي وتكون ذروة الحدوث بعمر ٥-١٣ سنة وبعمر ٢١-٢٩ سنة.

يمكن أن ينتج عن التجفاف أو نقص الأكسجة وهذا ينتج عنه حماض استقلابي متبوع بزيادة في التمنجل وركودة دموية ضمن الجيوب الكهفية.

غالباً ما يترافق مع زيادة بانحلال الدم والذي يؤدي بدوره إلى انخفاض الوجود الحيوي لأكسيد النتريك الذي يلعب دوراً هام في عملية الانتصاب.

يمكن أن يؤدي إلى العنانة خاصةً عند المرضى الذين تستمر الهجمة لديهم أكثر من ٢٤ ساعة.

١٤)الإختلاطات الرئوية:

المظاهر الرئوية المزمنة (داء رئوي ساد أو حاصر ، ارتفاع التوتر الرئوي ،قلب رئوي) وبالتالي ممكن أن تسبب وفيات (٥٣،٥٤)، فرط حساسة الطرق التنفسية لا يشخص كمرضى الربو ، ثلث مرضى SCD يعانون من مشاكل النوم المتعلقة بانسداد الطرق التنفسية العلوية بخاصة عند الأطفال ، حيث أن نقص الأكسجة عند النوم يؤدي إلى أعراض انسداد الأوعية الدموية لمرضى SCD.

١٥)متلازمة الصدر الحاد(Acute chest syndrome):

يتضمن وجود أعراض ذات رئة مع احتشاء رئوي بسبب خثار أو مظاهر صمية ناتجة عن صمة شحمية أو احتشاء نقي العظم.

متلازمة الصدر الحاد أكثر عرض رئوي شائع لدى مرضى SCD ٣٠-٥٠%من المظاهر الرئوية يتظاهر بارتشاحات رئوية حديثة مع حرارة و ألم صدري وسعال وهو أهم سبب لحدوث الوفاة (٥٥).

العلاج: دعم أوكسجيني مع صادات وريدية ونقل دم، العلاج بموسعات القصبات خياري، لكن استخدام الكورتيزونات القشرية يساعد على التحسن السريع ومن الممكن أن يؤدي إلي إعادة قبول متكرر والدخول إلى العناية المشددة ووضع المريض على جهاز العم التنفسي الآلي .

١٦) الإختلاطات الكلوية:

القصور الكلوي يشكل ١٨% من المرضى،البيلة البروتينية اللاعرضية تنبئ بحدوث داء كلوي متقدم،

التظاهرات الكلوية:

أ- سلس بولي

ب- بيلة دموية غير مؤلمة بسبب إحتشاء اللب الكلوي

ت- بيلة بروتينية مع ارتفاع الضغط الشرياني

ث- إحتشاء كلوي مع تنخر حليمات الكلية

ج- بيلة تفهة

ح- كارسينوما لب الكلية لدى مرضى HbSC.

١٧)اعتلال الشبكية:

مثل (اعتلال الشبكية المنمي،انسداد شريان الشبكية،انفصال الشبكية،النزف) (٥٦) ، نزف الشبكية السطحي:يكون بلون وردي و مظهر بقعة السلمون،نزف الشبكية العميق: بلون أحمر غامق و مظهر حرق الشمس وهو المظهر الأشيع.

اعتلال الشبكية المنمي:يختلف حسب نوع SCD ، في دراستين لأكثر من ٥٠٠ مريض من إنكلترا ١١%من المرضى HbSS،٣٧% من المرضىHbSC ،في بعض الدراسات أكدت أن اعتلال الشبكية التكاثري يكون في HbSS أقل من مرضى HbSC .

عامل الخطورة لدى المرضى الذكور هو وجود ارتفاع في الهيماتوكريت مع نقص في HbF(١٩٨-٢٠٣)، خسارة القدرة البصرية لدى المرضى الغير معالجين من اعتلال الشبكية المنمي بنسبة ٥-١٠%(٥٦).

التدبير العلاجي:

ظاهرة انسداد الأوعية وانحلال الدم هي العلامة الواسمة ل SCD،حيث ينتج عن ظاهرة انسداد الأوعية (نوب ألمية و اختلاطات جهازية متعددة تؤدي إلى عجز أو تهدد الحياة أحياناً)،كما أن انحلال الدم يؤدي إلى فقر دم مزمن وحصيات مرارية صفراوية.

الوقاية من الإختلاطات :

مفاهيم عامة:

يجب على مريض SCD أن يراجع بشكل دوري عيادة أمراض الدم التخصصية كجزء من برنامج الدعم الصحي(٥٧)، الزيارة الدورية للعيادة لتثقيف المرضى وعائلاتهم ووضع استراتيجيات التحكم بالنوب الآلمية مع إرشادهم للإختلاطات المتوقعة (احتجاز الطحال، النخرات العقيمة لرأس عظم الفخذ، قرحات الساق، النشبات)، كما يجب تثقيفهم عن طبيعة المرض وإجراء استشارة جينية و دعم نفسي للمرضى و عائلاتهم(٥٧)، كما يجب فتح استمارة مع وجود تقييم روتيني سريري و مخبري قاعدي (الشبكيات، تعداد الكريات البيض، HB،HbF ، HbS، إشباع الأكسجين)، التقييم روتيني يتم فيه:

أ- مراقبة الضغط الشرياني بكل زيادة ومعالجته بحال ارتفاع الضغط الشرياني الجهازي بسبب الخطورة لتطور نشبة دماغية(٩٦)

ب- تقييم الشبكية بعد عمر العشر سنوات وتستمر بشكل روتيني حتى تحديد اعتلال شبكية منمي

ت- إيكو قلب كل سنتين للمرضى فوق ٢١ سنة

ث- تقييم رئوي مع إجراء وظائف رئة بشكل قاعدي

ج- تقييم ودعم نفسي (الاكتئاب الناتج عن مرض مزمن)

ح- تقييم مخبري دموي وبولي متكرر

خ- علاج وجود قرحات القدم

التغذية:

يعطى حمض الفوليك ١ملغ/يوم فموياً بسبب زيادة استهلاك حمض الفوليك (انحلال الدم النوبي)،حيث لوحظ بعدة دراسات تجريدية عوز حمض الفوليك لدى مرضى المنجلي، كما يجب وضع المرضى على فيتامينات متعددة و معادن عدا الحديد(فيتامين D، فيتامين A، فيتامين C، كالسيوم، مغنيزيوم، زنك)(٦٧)، حيث أظهرت عدة دراسات رقابية عوز الفيتامين D و الكالسيوم لدى أطفال SCD.

الوقاية وعلاج الإنتانات:الأشخاص المصابين ب SCD يصابون بالإنتانات أكثر من الأشخاص الآسوياء، التمنيع وخاصةً الأطفال باللقاحات بما فيها(الرئويات، النيسريات السحائية، المستديمة النزلية نوع B، الإنفلونزا، التهاب الكبد B).

الوقاية بالبنسلين عن طريق إعطاء ١٢٥ملغ بنسيلين V فموياً مرتين من الولادة وحتى عمر الثلاث أشهر وتستمر حتى عمر السنتين، بعد عمر ٣ سنوات ترفع الجرعة ل ٢٥٠ ملغ مرتين يومياً حتى عمر ٥ سنوات ، الفائدة للبنسلين الوقائي تم إجرائها على دراستين عشوائيتين كبيرتين.

التشظي أو الاحتجاز الطحالي:يتصف بضخامة الطحال وانخفاض تركيز الخضاب القاعدي بمعدل ٢غ/دل مع زيادة بالشبكيات و انخفاض في الصفيحات.

التدبير:نقص الحجم داخل الأوعية مع وجود فقر دم يتطلب نقل دم بحذر خوفاً من تطور مظاهر فرط اللزوجة (بسبب الدم الموجود داخل الطحال والدم المنقول للمريض) حيث يتم نقل ٥٠% من

الدم المطلوب، كما يتم تعليم المريض الفحص الذاتي للطحال مع مناقشة فوائد وسلبيات استئصال الطحال بعين الاعتبار.

النوب الألمية وتدبيرها:

النوب الألمية هي السبب الأكثر شيوعاً لمراجع مرضى SCD الأطباء و المشافي ، التدبير يكون أولاً بعلاج العامل المسبب(بحال وجود انتان)، معالجة حسب شدة الألم ،إماهة جيدة (سوائل فموية أو وريدية)، مسكنات أفيونية (مورفين أو مشتقاته) ، نقل الدم في النوب الألمية بحال وجود اضطراب هيموديناميكي ،أما نقل الدم بحال وجود استقرار هيموديناميكي يعرض المريض لاختلاطات نقل الدم دون وجود فائدة سريرية.

نقل الدم العلاجي:

نقل الدم المزمن يقلل من نسبة الخضاب المنجلي ب٣ آليات:

١. تمديد الدم وبالتالي انقاص HbS مع زيادة بالخضاب HbA من الدم المعطى

٢. كبح إنتاج الإرثروبيوتين بسبب زيادة الهيماتوكريت و بالتالي تقليل من إنتاج كريات حمراء تحتوي على HbS

٣. فترة العمر الطويلة للكريات الحمراء المنقولة التي تحتوي HbA مقارنة بالكريات الحمراء التي تحتوي HbS

نقل الدم يكون علاجي بحالات النشبة الحادة و متلازمة الصدر الحاد و قصور الأعضاء المتعددة وفقر الدم الحاد العرضي(بداية قصور القلب، زلة تنفسية، و انخفاض الضغط الشرياني).

نقل الدم الوقائي أو تبديل الدم الجزئي: نقل الدم أو تبديل الدم الدوري للوقاية من النشبة البدئية و الثانوية، القاعدة العامة لنقل الدم عند الشخص الطبيعي أن كل وحدة كريات حمراء مركزة ترفع الخضاب ١غ/دل،أما تبديل الدم الجزئي يتم بسحب ٥٠٠مل ثم إعطاء ٣٠٠مل سيروم ملحي نظامي ثم سحب ٥٠٠مل دم أخرى من المريض ثم نقل ٤-٥ وحدات كريات حمراء ، عند

مرضى SCD الخضاب الكلي يجب أن يكون أقل من ١٠غ/دل بسبب متلازمة فرط اللزوجة (نوب انسداد الأوعية)، في حين ينصح بتبديل الدم الجزئي عندما تكون نقطة النهاية المطلوبة عبارة عن انخفاض حاد أو مزمن في تركيز الهيموغلوبين المنجل (على سبيل المثال: لحالات الطوارئ الحادة مثل فشل الأعضاء المتعددة ، والسكتة الدماغية المشتبه فيها ، والتوافق التنفسي ، بما في ذلك متلازمة الصدر الحادة ، والوقاية الأولية والثانوية من السكتة الدماغية ؛ والوقاية من نوبات مؤلمة متكررة) بالإضافة إلى التأثيرات الأقل على اللزوجة وعبء الحديد ، تبديل الدم عن طريق جهاز الفصادة أو اليدوي أكثر فعالية من نقل الدم الوقائي.

نقل الدم الوقائي أو تبديل الدم الجزئي قبل العمل الجراحي: تم إجراء دراسة عشوائية بريطانيا من قبل Vichinsky وزملائه على ٦٠٤ مريض للمقارنة بين تبديل الدم تقليل HbS <٣٠% أو نقل دم رفع الخضاب الكلي حتى ١٠غ/دل، حيث دلت الدراسة أنه لا يوجد فرق المجموعتين(متلازمة الصدر الحاد ١٠%، اختلاطات العمل الجراحي ٣١% لتبديل الدم و ٣٥% عند نقل الدم) الاختلاطات الناتجة عن تبديل الدم ٧% و عن نقل الدم ١٤%.(١٠)

الإنذار:

العمر الوسطي لمرضى HbSS ٤٢ سنة للذكور ٤٨ سنة للإناث، العمر الوسطي لمرضى HbSC ٦٠ سنة للذكور و ٦٨ سنة للإناث.

أسباب الوفيات:

أشيع أسباب الوفيات لدى مرضى فقر الدم المنجلي المتماثل لواقح، عند تشريح ٢٤٤ حالة:

الإنتانات ٤٨%، النشبات ١٠%، اختلاطات العلاج ٧%، احتجاز الطحال ٧%، الصمات ٥%، القصور الكلوي ٤%، ارتفاع التوتر الرئوي ٣%.

العلاج:

زرع النقي:

حتى الوقت الحالي يعتبر زرع النقي العلاج الشافي الوحيد لمرضى SCD حيث تم عام ١٩٩٨ إجراء أول عملية زرع نقي لمجموعة أطفال من مرضى فقر الدم المنجلي أعمارهم أقل من ١٦ عام ، ويستطب عند وجود أعراض سريرية شديدة مثل السكتة الدماغية و متلازمة الصدر الحاد ونوب متكرر من انسداد الأوعية، حيث أن هذا الإجراء الذي يترافق مع نسبة اختلاطات ووفيات عالية ويقتصر زرع النقي لمرضى فقر الدم المنجلي على الأطفال والشباب الذين لديهم متبرع أخ مطابق بالزمرة النسيجية (HLA) مستضد الكريات البيضاء البشري، مع الأخذ بعين الاعتبار الاختلاطات القريبة الأمد مثل: الوفيات المتعلقة بلاختلاطات الزرع تشكل ٥% ،والمضاعفات المتعلقة برفض الطعم تشكل ١٠%، بالإضافة للاختلاطات على المدى البعيد مثل العقم وتطور الخباثات الثانوية .

العلاج الجيني: على الرغم من أنه قيد التجربة، العلاج الجيني لديه القدرة على علاج SCD(66)، التعبير عن الجينات المنجلية البشرية في الفئران المعدلة وراثياً وإنشاء البلازميدات على موضع البيتا غلوبين البشرية هي أمثلة عن قابلية هذا العلاج(66-71).

5-AZACYTIDINE : دواء لعلاج الأورام من تأثيراته الجانبية زيادة الخضاب الجنيني HbF (٦٥).

Decitabin: من زمرة 5-AZACYTIDINE يعطى بجرعة ٠,٢ملغ/كغ تحت الجلد مرة لثلاث مرات أسبوعياً لشوطين علاجيين كل شوط ٦ أسابيع حيث أظهرت فائدة بزيادة الخضاب الجنيني عند المرضى غير مستجيبين على الهيدروكسي يوريا(٧٢)، على الرغم من ارتفاع HbF لكن التأثيرات على المستوى البعيد غير معروفة حتى الآن.

الإريثربيوتين: بسبب المخاوف لإعطاء دواء مضاد للأورام بشكل طويل الأمد (هيدروكسي يوريا، ديساتبين، ٥-أزا ستيدين) لمرض خلقي وغير ورمي، هناك اهتمام لإعطاء دواء أكثر أمان يزيد من HbF ،هناك بعض التقارير الأولية عن استخدام الإيرثربيوتين المؤشب بشرياً يحرض إنتاج HbF ، هناك دراسات سريرية عدة عن استخدام الإيرثربيوتين لوحده أو بالتشارك مع الهيدروكسي يوريا أعطت نتائج متضاربة(٧٣).

مواد ثبيط عملية البلمرة بشكل مباشر: تثبيط عملية التمنجل إما عن طريق زيادة شراهة الدم للأكسجين عن طريق إنقاص HbS المرجع، كمثال عن ذلك كمقاربة أولى استخدام أوكسيد النتريك الغازي الذي يزيد من شراهة الدم للأكسجين فقط على الكريات الحمراء المنجلية(٧٤)، المشكلة تكمن في كون زيادة الشراهة للأكسجين تحفز إنتاج الكريات الحمراء وبالتالي تأثير سلبي للمسار السريري للSCD ، لتكون هذه المواد فعالة يجب أن تمتص عن طريق السبيل الهضمي ثم تدخل بالدوران دون الارتباط ببروتينات البلازما و من ثم تجتاز غشاء الكرية الحمراء وتثبط عملية البلمرة دون أذية على آلية نقل الأكسجين، تكمن المشكلة في استخدام مثل هذه المواد أنه بحاجة لكمية كبيرة بما يقارب ٤٠٠غ يومياً.

الكلوتريمازول: مضاد فطري يثبط قناة غاردوس بشكل نوعي حيث تم تجربة فعاليته على فئران المخبر(٧٥).

الهيدروكسي يوريا :

هو الدواء الأكثر استخداماً للوقاية، وهو دواء مضاد للأورام يعمل عن طريق تثبيط أنزيم ريبونيكليوتيد المرجع(٥٨-٦٠).

حيث تم نشر أول دراسات عالمية عن الفائدة العلاجية للهيدروكسي يوريا بين عامي ١٨٨٤-١٩٩٥(٦١-٦٣) ، منها دراسة (charache) عام ١٩٩٥ دراسة (حالة شاهد) بعدة مراكز بعنوان (تأثير الهيدروكسي يوريا على مرضى فقر الدم المنجلي) حيث احتوت العينة أعمار > ١٨ عام ولديهم اكثر من ٣ نوب ألمية في العام (١٥١ مريض SSHb،1 مريض HbSβ·)

حيث تم وضعهم على هيدروكسي يوريا بجرعة ١٥ ملغ /كغ/ يوم مع زيادة ٥ ملغ / كغ كل ١٢ أسبوع بحال كان تعداد العادلات ≤ ٢*١٠^٩ خلية / اللتر والشبكيات الصفيحات ≤ ٨٠ * ١٠^٩ خلية / اللتر و خضاب ≤ ٤٥غ / اللتر و تمت متابعتهم لمدة ٢٤ شهر حيث أثبتت الدراسة فعالية العلاج بالهيدروكسي يوريا في التقليل من النوب الألمية و الحاجة إلى نقل الدم و حدوث متلازمة الصدر الحاد .(٦٢)

كما تم إجراء دراسة Voskaridou عام ٢٠١٠ (الأمرضيات و الوفيات لدى مرضى SCD البالغين الناتجة عن العلاج المديد بالهيدروكسي يوريا) كان متوسط العمر ٤٢ عام ، كما تضمنت (SSHb ، HbSβ° ، HbSβ+) حيث تمت مراقبة المرضى الموضعين على العلاج بالهيدروكسي يوريا مدة ٨ سنوات و المرضى الغير موضوعين على علاج بالهيدروكسي يوريا لمدة ٥ سنوات كانت النتائج :

١- العلاج بالهيدروكسي يوريا يقلل من النوب الألمية و الاستشفاء و عدد مرات نقل الدم و من حدوث متلازمة الصدر الحاد
٢- البقيا لدى المرضى خلال ١٠ سنوات من العلاج بالهيدروكسي يوريا (١٠٠% لدى النمط الوراثي SSHb، ٨٧% لدى النمط HbSβ° ، ٨٢ % لدى النمط HbSβ+)
٣- خلال فترة العلاج الطويلة لم تظهر علامات عسر تصنع نقي أو تنشؤات ثانوية تالية للعلاج . (٦٣)

كم تم إجراء دراستين في سوريا في جامعة تشرين ، مشفى الأسد الجامعي الأولى بتاريخ ٢٠٠٨ (٩٦).

والدراسة الثانية عام ٢٠١٥ تم نشرها تحت عنوان(فعالية الهيدروكسي يوريا في علاج الأطفال المصابين بفقر الدم المنجلي) اشتملت على ٣٠ طفل أعمارهم(٥-١٤) عام ،النمط الوراثي HBSS ٨٠% وHbSβ ٢٠% حيث أظهرت تحسن في القيم المخبرية و عددمرات نقل الدم و معدل النوب الألمية (٩٤).

وتم اعتماده من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام ١٩٩٨ لعلاج فقر الدم المنجلي.

الجرعة الفموية الأولية: ١٥ مغ / كغ / يوم إذا كانت أعداد الدم في نطاق مقبول ، قد تزيد بمقدار ٥ مغ / كغ كل ١٢ أسبوع حتى يتم الوصول إلى الجرعة القصوى المسموح بها ٣٥ مغ / كغ / يوم أو الجرعة التي لا تنتج تأثيرات سمية (لا تزاد الجرعة إذا كانت أعداد الدم بين النطاقات المقبولة والسامة).

نطاقات دموية مقبولة: العدلات ≤٢٥٠٠ مم^{٣}؛ الصفائح الدموية ≤ ٩٥،٠٠٠ / مم^{٣} ؛ الهيموغلوبين> ٥,٣ غ / دل ، و شبكيات ≤٩٥،٠٠٠ / مم^{٣} إذا كان تركيز الهيموجلوبين أقل من ٩ غ / دل.

نطاقات دموية سامة: العدلات <٢٠٠٠ / مم^{٣}؛ الصفائح الدموية <٨٠،٠٠٠ / مم^{٣} ؛ الهيموجلوبين <٤,٥ غ / دل؛ الخلايا الشبكية <٨٠،٠٠٠ / مم^{٣} إذا كان تركيز الهيموجلوبين أقل من ٩ غ / دل.

الآلية الجزيئية: غير معروفة بشكل كامل، حيث يزيد من إنتاج الخضاب (HbF) بسبب تأثيره على إعادة تنظيم نسخ وترجمة الجين،تتضمن BCL11A (11AB–cell lymphoma/leukemia)(لمفوما/لوكيميا الخلية البائية ١١A)وهو الجين المسؤول عن تثبيط إنتاج الخضاب الجنيني (HbF)(77–79).

من الوظائف الأخرى إنتاج NOأحادي أوكسيد النتريت الذي له دور في توسيع الأوعية الرئوية والوقاية من متلازمة الصدر الحاد (٧٩–٨١)،كما أنه يؤدي إلى انخفاض في إنتاج الشبكيات والكريات الحمر المنجلية ذات الخضاب المنجلي(HbS) الشابة قليلة الكثافة،التي لها دور كبير في الالتصاق على البطانة الوعائية.

ومن الأليات الأخرى لعمل الهيدروكسي يوريا انه يثبط الريبونيكليوتيداز المرجع فيوقف تكاثر الخلايا في الطور S وبالتالي يخرب نسخ الDNA ،ويزيد من تركيزHbF في الكريات الحمراء عن طريق تحفيز انتاجه في الأورمات الحمر البدئية وعن طريق القتل السريع للخلايا الحمراء

المتأخرة المنقسمة مع توضيف عدد كبير من الأرومات الحمر البدئية التي تزيد من مستوى الخضاب الجنينيHbF (٨٢).

بالإضافة لزيادة نسبة الخضاب الجنيني ،الهيدوكسي يوريا أيضاً يقلل من جزيئات الالتصاق على الكريات الحمراء المنجلية بما فيها CD_{36} (٨٣).

كما يقلل من عدد الكريات البيضاء و الشبكيات و الصفيحات وبالتالي يقلل العلاج من عملية الألتصاق الخلوي بالبطانة الوعائية فيقلل من حادثة الأنسداد داخل الأوعية (٨٥) كما أن الكريات البيضاء تفرز طلائع الإلتهابية و السيتوكينات مما يعزز حادثة التمنجل ،تقليل من الكريات البيضاء التالي لإعطاء الهيدروكسي يوريا يؤدي إلي محدودية الأذية النسيجية التالية للإحتشاء فيقلل من شدة الألم.

الهيدروكسي يوريا دواء غير سام نسبياً، وتأثيره المثبط للنقي عكوس،ولا يوجد دراسات عن إحداثه الخباثات لدى مرضى المنجلي(٨٧-٩٠)، الهيدروكسي يوريا هو العلاج الأكثر شيوعاً والمستخدم لرفع الخضاب الجنيني (HbF) لدى مرضى الداء المنجلي(٨٧).

استطبابات العلاج:

١- نوب الألم المتكرر أكثر من ثلاث نوب خلال السنة.

٢- متلازمة الصدر الحاد أو تشظي الطحال أو نشبة دماغية في إحدى مراحل المرض.

٣-استشفاء أو نقل دم ثلاث مرات على الأقل في العام السابق.

٤- فقر الدم المزمن العرضي الشديد(٩١،٩٢).

التأثيرات الإيجابية:

التأثيرات الإيجابية لاستخدام الهيدروكسي يوريا لدى مرضى الداء المنجلي: زيادة إنتاج الخضاب الجنيني (HbF) ويؤدي إلى رفع الخضاب بشكل عام مما يقلل من نوب الإنحلال وتخفيض عدد

الكريات البيض وتخفيض عدد الجزيئات الخلوية اللاصقة التي تتدخل في نوب انسداد الأوردة واختلاطاتها وتخفيض تواتر دخول المشفى ونقل الدم وتكاليف الرعاية الطبية.

التأثيرات السلبية:

الأكثر شيوعاً:

تقلصات حادة في المعدة و (الإسهال، النعاس، فقدان الشهية، الغثيان أو القيء).

الأقل شيوعاً:

*الإمساك.

*احمرار الجلد او طفح جلدي أحمر في الوجه غير مبرر.

*الطفح الجلدي والحكة.

الهيدروكسي يوريا قد يسبب تساقط الشعر عند بعض الأشخاص.

بعد التوقف عن العلاج ، يجب أن يعود نمو الشعر الطبيعي ، على الرغم من أن الشعر الجديد قد يختلف لونه أو ملمسه.

بعد التوقف من استخدام هذا العقار ، قد يستمر ظهور بعض الآثار الجانبية التي تحتاج إلى عناية. خلال هذه الفترة

الآثار النادرة

*تشويش ذهني.

*تشنجات.

*صعوبة في التبول.

*دوخة.

*الهلوسة (في الرؤية ، والسمع ، أو الشعور بالأمور ليست موجودة(

*صداع.

*آلام في المفاصل.

*انتفاخ القدمين أو أسفل الساقين.

آثار غير معروفة

*نزيف تحت الجلد.

*البثور على الجلد.

*بروده ، شحوب أو ازرقاق لون الجلد في أصابع اليدين أو القدمين.

*ندب تشبه الجروح.

*تعب.

*حكة في الجلد.

*تنميل في أصابع اليدين أو القدمين.

*ألم في أصابع اليدين أو القدمين.

*فقدان الوزن.

أعراض الجرعة الزائدة

*تقشر الجلد في اليدين والقدمين.

*سواد لون الجلد.

*تقرح.

*تقرحات في الفم وعلى الشفاه.

*تورم في باطن اليدين وباطن القدمين.

أحد الآثار الجانبية للهيدروكسي يوريا التي قد تحدث هي تقليل خلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية في الدم فهذا قد يزيد من احتمال إصابة المريض بالعدوى فلذلك ينصح مراقبة تأثير الدواء من قبل الطبيب.

مضادات الأستطباب:

١-الحساسية على الدواء.

٢-الحمل.

القسم العملي

الملخص:

خلفية المشروع و هدفه: داء الخلية المنجلي (SCD) فقر دم وراثي انحلالي شائع يصيب الأشخاص من أصول إفريقية ومن المناطق السورية التي يصادف بها الجولان و النازحين الفلسطينيين والمنطقة الساحلية، ويؤدي إلى اختلاطات جهازية شديدة ونوب مهددة للحياة ، استخدام دواء لرفع الخضاب الجنيني(HbF) مثل الهدروكسي يوريا (HU) لدى مرضى (SCD) يؤدي إلى التقليل من اختلاطات المرض.الهدف تحليل تأثيرات (HU) على مرضى (SCD) بدراستنا.

الطرائق والتصميم: دراسة سريرية مستقبلية تداخلية طولانية، تم إجراءها عن طريق عيادة أمراض الدم في مستشفى المواساة الجامعي مدينة دمشق مابين ٢٠١٥\١\١-٢٠١٦\١١\١. تضمنت الدراسة ٥٠ مريض تم وضعهم على هيدروكسي يوريا(HU) ٥٠٠ ملغ\يوم وتم متابعة سير المرض مخبرياً بعد ٣ و ٦ أشهر و سريرياً بعد ٦ أشهر و بعد سنة.

النتائج: أظهرت النتائج التحسن المخبري الملحوظ في قيم الخضاب HB عند بدء الدراسة من (٧,٦±٠,٨)غ/١٠٠مل إلى(٨±٠,٨٥)غ/١٠٠مل بعد ثلاث أشهر من العلاج وإلى (٨,٥±٠,٩)غ/١٠٠مل بعد ٦ أشهر من العلاج ، كما ارتفعت قيمة حجم ال كرية الوسطيMCV لدى مرضى النمط الوراثي HBSS من(٥±٨٥)FL إلى (٦±٩٣,٥)FL بعد ثلاث أشهر من العلاج وإلى (٤±٩٧,٦)FL بعد ٦أشهر من العلاج مع قيمة P=0.003 قيمة إحصائية هامة،مع تغير في قيمة MCV لدى مرضى النمط الوراثي HBSβ من (٧±٦٧,٨٥)FL إلى (٦±٧٢,٧) FL بعد ٣ أشهر من العلاج وإلى (٤±٧٦,٨)FL بعد ٦ أشهر من العلاج مع قيمة P=0.07 دون دلالة إحصائية،كما ارتفعت قيم الخضاب الجنيني من (٣,٧±٧,٩٥)% عند بدء العلاج إلى (٤±١٢)% بعد ٣ أشهر من العلاج وإلى (٥±١٤,٢)% بعد ٦ أشهر من العلاج، مع انخفاض قيم الخضاب المنجلي HbS عند بدء االدراسة من (٥,٩٥±٨٤,٤)% إلى (٧,٢±٨٠,٥)% بعد ٣ أشهر من العلاج وإلى (٨,٦٧±٧٣,٨)% بعد ٦ أشهر من العلاج،مع تغيير قيمة WBC تعداد الكريات البيضاء من(٥±١١,٠٩) X^{9}١٠/ل عند بدء الدراسة إلى(٥,٣±٨,٩٨)X^{9}١٠/ل بعد ٣ أشهر وإلى (٤,٤±٩,٧) X^{9}١٠/ل بعد ٦ أشهر من العلاج مع قيمة P>0.05 دون قيمة

احصائية، وكذلك حدث تحسن سريري من خلال انخفاض معدل تكرار النوب الألمية من(٣,١±٦) نوبة سنوياً في العام السابق للدراسة إلى(٢,١٢±٣) نوبة سنوياً في أثناء عام العلاج، ومعدل نقل الدم من(٢,٨±٠,٧)مرة سنوياً في العام السابق للدراسة إلى ١,٥مرة سنوياً بعد عام من بدء العلاج.

الخلاصة:

لدى المرضى تحسن سريري ومخبري (HbF الخضاب الجنيني، الخضاب HB ،حجم الكرية الوسطيMCV لدى مرضى فقر الم المنجلي متماثل اللواقح(HBSβ)) مع انخفاض الخضاب المنجليHbS وعدد مرات نقل الدم وتواتر النوب الألمية.

الكلمات المفتاحية:

فقر الدم المنجليSCD، الهيدروكسي يوريياHU، الخضاب الجنينيHbf.

ABSTRACT:

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Sickle cell disease (SCD) is a common hereditary hemolytic disease affecting people of African origin and from the Syrian regions where the Golan is located. leading to severe systemic complications and life threatening diseases. The use of a drug to raise fetal haemoglobin (HbF), such as hydroxyurea (HU) in SCD patients, reduces the complications of the disease. The objective is to analyze the effects of HU on SCD patients in our study.

METHODS AND DESIGN: A clinical prospective study, conducted by the Hematology Clinic at Mouwasat University Hospital, Damascus, between 1/1/2015 and 11/11/2016. The study included 50 patients who were placed on hydroxyurion (HU) 500 mg / day. The course of the disease was followed by laboratory after 3 and 6 months and clinically after 6 months and one year later.

RESULTS: Laboratory results showed improvement in haemoglobin values HB when stady starts from (0, 8 ±7, 6) g/100 ml to (0, 85 ±8) g/100 ml after three months of treatment and (0, 9 ±8, 5) g/100 ml after 6 months of treatment,
The value of MCV in HBSS patients increased from FL (5 ± 85) to FL (6 ± 93.5) after 3 months of treatment and FL (4 ± 97.6) after 6 months of treatment with P = 0.003 significant statistical value , With a change in the value of MCV in patients with HBSβ (7 ± 67.85) FL to 6 ± 72.7 FL after 3 months of treatment and FL (4 ± 76.8) after 6 months of

treatment with P = 0.07 without statistical significance, fetal hemoglobin HbF values rose from (3.7 ± 7.95)% when we started treatment to (4 ± 12)% after 3 months of treatment and (5 ± 14.2)% after 6 months of therapy, with decreas values of sickle cell hemoglobin Hbs when we start study (5.95 ± 84.4)% to (7.2 ± 80.5) % After 3 months of treatment and (8.67 ± 73.8)% after 6 months of treatment, With a change in the WBC count from(5 ± 11.09) x10^9 / L at the start of the study to (5.3 ± 8.98) x10^9 / L after 3 months and to (4.4 ± 9.7) X10^9 / L after 6 months of treatment with P <0.05 Without statistical value, as well as clinical improvement through low frequency of painful crises (3.1 ± 6) annually in the year preceding the stady to (2.12 ± 3) crises in the year post the course of therapy, blood transfusion rate (0.7 ± 2.8) times a year in General Previous to 1.5 times a year after starting treatment

CONCLUSION:

The patients presented clinical and hematological improvements, with an increase in HbF fetal haemoglobin,HB the haemoglobin,MCV the main cell valume in patients with sickle cell anemia (HBSβ) and a reduction in hemoglobin HbS , blood transfusion rate and frequency of painful crises.

Keywards:

Sickle cell disease SCD; hydroxyurea (HU); fetal haemoglobin (HbF).

المقدمة:

فقر الدم المنجلي أو داء الخلية المنجلية (SCD) فقر دم وراثي انحلالي شائع يصيب الأشخاص من أصول إفريقية ومن المناطق السورية التي يصادف بها الجولان وهناك إصابات في المناطق الساحلية والداخلية وعند النازحين الفلسطنين المستوطنين في سوريا حيث تتميز بوجود الخضاب المنجلي HbS الناتج عن حلول حمض الفالين مكان الغلوتامين في الموقع السادس من سلسلة الحموض الأمينية بيتاβ فينتج الخضاب HbS($alpha_2$,beta S_2) الذي يتميز بضعف الذوبان عند نقص الأكسجة(٣١) ، مما يؤدي لتكوثر الخضابٍ S ويشكل هذا التكوثر المفتاح الأساسي لعملية انسداد الأوعية الدموية ، وبالتالي الأذيات النسيجية(٣١)والنوب الألمية ولكن لايندمج الخضاب الجنيني أو الرباعية الهجينة(بيتا٢ ألفا٢ غاما) مع الخضاب المنجلي S في عملية التكوثر مما يعيق هذه العملية ويجعل من زيادة تركيز الخضابHbF هدفاً علاجياً عند مرضى فقر الدم المنجلي، الذي يؤدي إلى اختلاطات جهازية شديدة ونوب ألمية مهددة للحياة، وهكذا فإن العديد من البحوث الطبية في علاج SCD ركزت على إيجاد عقاقير طبية تمنع التكوثر بزيادة إنتاج HbF (٣٢)، وقد كان الهيدروكسي يوريا HU هو العقار الأكثر فعالية ،وقد تم اختباره في عدة دراسات عالمية (٣٣) حيث تم نشر أول دراسات عالمية عن الفائدة العلاجية للهيدروكسي يوريا بين عامي ١٨٨٤-١٩٩٥(٦١-٦٣)،وتم اعتماده من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام ١٩٩٨ لعلاج فقر الدم المنجلي ، بالإضافة لزيادة نسبة الخضاب الجنيني ،الهيدوكسي يوريا أيضاً يقلل من جزيئات الالتصاق على الكريات الحمراء المنجلية بما فيها CD_{36} (٨٣)،كما يقلل من عدد الكريات البيضاء و الشبكيات و الصفيحات وبالتالي يقلل العلاج من عملية الألتصاق الخلوي بالبطانة الوعائية فيقلل من حادثة الأنسداد داخل الأوعية (٨٥)بالإضافة لإنتاج NOأحادي أوكسيد النتريت الذي له دور في توسيع الأوعية الرئوية والوقاية من متلازمة الصدر الحاد (٧٩-٨١) ،ولهذا اخترت هذا البحث لتقييم فعالية هذا الدواء عند مرضانا.

هدف الدراسة و أهميتها :

تعود أهمية هذه الدراسة كونها تعالج مشكلة طبية شائعة في بلدنا وخاصةً في منطقة الجولان السوري(مدينة القنيطر) أو عند اللاجئين الفلسطنين مما يجعلها ذات أبعاد أنسانية و أجتماعية كبيرة ، حيث تحتاج لمقاربة سريرية ومخبرية جيدة لكي يتم التشخيص الأكيد ووضع المعالجة الطبية السليمة بجوانبها المتعددة.

الهدف الأساسي:تحديد فعالية HU في رفع مستوىHbF من خلال معايرته قبل وبعد المعالجة ب HU عند مرضى SCD.

الأهداف الثانوية:

التحسن السريري (عدد مرات نقل الدم والنوب الألمية) والمخبرية(حجم الكريات الوسطي،الخضاب الكلي، انخفاض الخضاب المنجلي، تعداد الكريات البيضاء) .

السؤال البحثي:

هل يترافق إستخدام الهيدروكسي يوريا لدى مرضى فقر الدم المنجلي SCD بزيادة في الخضاب الجنيني ويقلل من الخضاب المنجلي بالتالي يقلل من نوب التمنجل وعدد مرات نقل الدم.

الفرضية البحثية:

تفترض الدراسة التأثيرات الإيجابية للعلاج بالهيدروكسي يوريا عند مرضى المنجلي بالتقليل من أعراض المرض.

تصميم الدراسة:

مكان الدراسة: جامعة دمشق – قسم الأمراض الباطنة - عيادة أمراض الدم في مستشفى المواساة الجامعي بمدينة دمشق.

زمن الدراسة : ٢٠١٥/١/١ إلى ٢٠١٦/١١/١.

طريقة الدراسة:دراسة مستقبلية سريرية تداخلية طولانية لمجموعة من المرضى، على عينة مؤلفة من ٥٠مريض من كلا الجنسين مشخص لهم فقر دم منجلي حيث تم وضعهم على ٥٠٠ملغ

هيدروكسي يوريا يومياً وتم متابعة سير المرض مخبرياً بعد ٣أشهر و ٦أشهر وسريرياً بعد سنة من العلاج.

في البداية تم اختيار عينة عشوائية بطريقة التعيين العشوائي حيث يتم اختيار أفراد الجمهرة (مرضى فقر الدم المنجلي) وهم جميع المرضى المراجعين عيادة أمراض الدم في مشفى المواساة الجامعي ممن أعمارهم فوق ١٤ سنة،ولكن ضمن معايير معينة: وهي في دراستنا كما يلي:

١_المرضى البالغون فوق سن الرابعة عشر.

٢_ المرضى المشخصون الذين لم يتلقوا العلاج ب **(HU)** .

٣-أن يكون قد تعرض ل ٣ نوب ألمية حادة أدت لدخول المشفى على الأقل في العام السابق.

٤- الاستشفاء في سياق المرضSCD أو لنقل دم ٣ مرات على الأقل في العام السابق.

٥- مريض لديه فقر دم شديد عرضي(١٩-٣٠).

كما تم استبعاد قسم من المرضى حسب الأتي:

١) المرضى المعالجين سابقاً بالهيدروكسي يوريا (HU) .

٢) المرضى الذين تكون أعمارهم دون الرابعة عشر.

٣) الحوامل.

٤) المريض الذي يتناول دواء أخر مضاد للتمنجل غير الهيدروكسي يوريا.

تم إعطاء المرضى الهيدروكسي يوريا بجرعة ٥٠٠ ملغ/يوم وتمت مراقبة المرضى كل ٣ أشهر مخبرياً وسريرياً على مدى عام كامل ، وكان التقييم السريري يشمل عدد النوب الألمية و عدد مرات نقل الدم.

أما التقييم المخبري فقد شمل (WBC-HB-HbF-HbS-MCV) .

وقد تم تنظيم جداول لهذه المتابعات السريرية والمخبرية متضمنة المعطيات قبل البدء بالعلاج وبعد ٣ أشهر وبعد ٦ أشهر من العلاج(بالنسبة للمتابعة المخبرية) ومتضمنة المعطيات السريرية قبل البدء بالعلاج وبعد عام من العلاج بالنسبة للمتغيرات السريرية.

حجم العينة:

يتعلق حجم العينة بالعوامل التالية:

١-توافر الموارد (العلاج،التقييم المخبري) وعامل الوقت حيث أعطي الدواء لجميع المرضى مجاناً.

٢-مدى انتشار المرض وعدد المرضى المراجعين عيادة أمراض الدم .

في دراستنا تم اختيار ٥٠مريضاً مصاباً بفقر الدم المنجلي وفق الشروط السابقة الذكر ولم نستطع أن نختار عينة أكبر بسبب وجود مرضى متابعين سابقاً للعلاج بالإضافة إلى عدم مطاوعة المرضى (صعوبة الالتزام بالعلاج بسبب أوضاع البلد الراهنة).

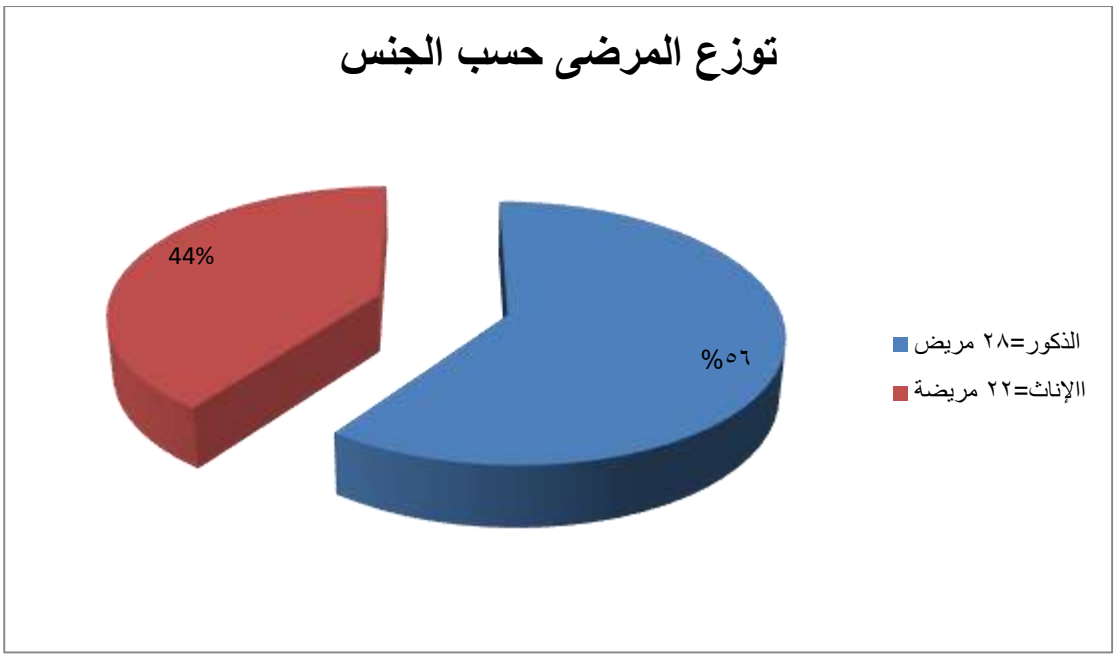
النتائج والمناقشة:

تم تطبيق النظام العلاجي المذكور سابقاً في طريقة البحث على مرضى الدراسة، وقد تمت متابعة هؤلاء المرضى مخبرياً حيث تم تسجيل قيم كل من

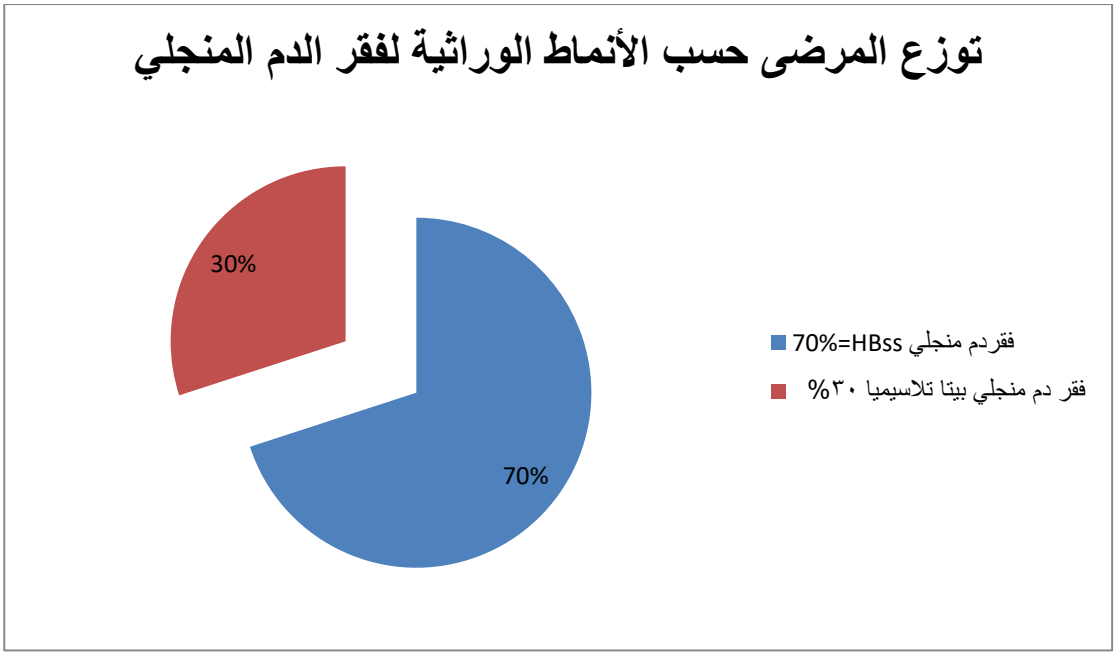
(WBC-HbS-MCV-HbF-HB) عند بدء الدراسة وبعد ٣ أشهر وبعد ٦ أشهر من العلاج، كما تمت مراقبتهم سريرياً، إذ تم تسجيل معدل كل من عدد مرات نقل الدم ومعدل النوب الألمية في العام السابق للعلاج ، وفي عام الدراسة.

النتائج:

شملت العينة ٥٠ مريضاً مصاب بفقر الدم المنجلي تتراوح أعمارهم بين١٤-٥٠، حيث مثلت شريحة الذكور نسبة ٥٦% أما الإناث فشكلن نسبة ٤٤%.



رسم توضيحي (١):لنسبة توزع المرضى حسب الجنس.



رسم توضيحي ٢؛تزع المرضى حسب النمط الوراثي لفقر الدم المنجلي

نلاحظ من الشكل أن النمط الوراثي HBSS شكل النسبة الأكبر ٧٠% بينما فقر الدم تلاسيميا بيتا المنجلية HBSβ=٣٠%.

التبدلات الناتجة على المتغيرات الدموية في عينة الدراسة:

١)التبدلات الناتجة على الخضاب الكليHB:

الجدول (١) يبين متوسط قيم HBعند بدء الدراسة وبعد ٣ أشهر وبعد ٦ أشهر من العلاج

زمن الدراسة	فئات المرضى حسب قيم الخضاب HB(x)	عدد المرضى(Pi)	المتوسط الحسابي لقيم الخضاب HB $\overline{X}$
عند بدء الدراسة	(٥,٣-٧,٣)غ/١٠٠مل	٢١	(٧,٦±٠,٨)غ/١٠٠مل
	(٧,٣-٩,٣)غ/١٠٠مل	٢٩	
بعد ٣ أشهر من العلاج	(٥,٨-٧,٩)غ/١٠٠مل	٢٦	(٨±٠,٨٥)غ/١٠٠مل
	(٧,٩-١٠)غ/١٠٠مل	٢٤	
بعد ٦ أشهر من العلاج	(٦,٨-٨,٦)غ/١٠٠مل	٢٣	(٨,٥±٠,٩)غ/١٠٠مل
	(٨,٦-١٠,٦)غ/١٠٠مل	٢٧	

وقد تم حساب المتوسط الحسابي$\overline{X}$ ، والإنحراف المعياري S وفق القوانين التالية:

معادلة المتوسط الحسابي $\overline{X} = \frac{\sum Pi\, xi}{\sum Pi}$

معادلة حساب الإنحراف المعياري $S = \sqrt{\frac{\sum Pi(xi-\bar{x})^2}{\sum Pi}}$

المتوسط الحسابي:$\overline{X}$

الإنحراف المعياري:S

الفئة:x

مركز الفئة$(\frac{\text{للفئة الأعلى الحد} + \text{للفئة الأدنى الحد}}{2})$:$xi$

تكرار الفئة(عدد المرضى):Pi

إذ يظهر الجدول (١) ارتفاع متوسط قيم HBعند مرضى الدراسة عند بدء الدراسة

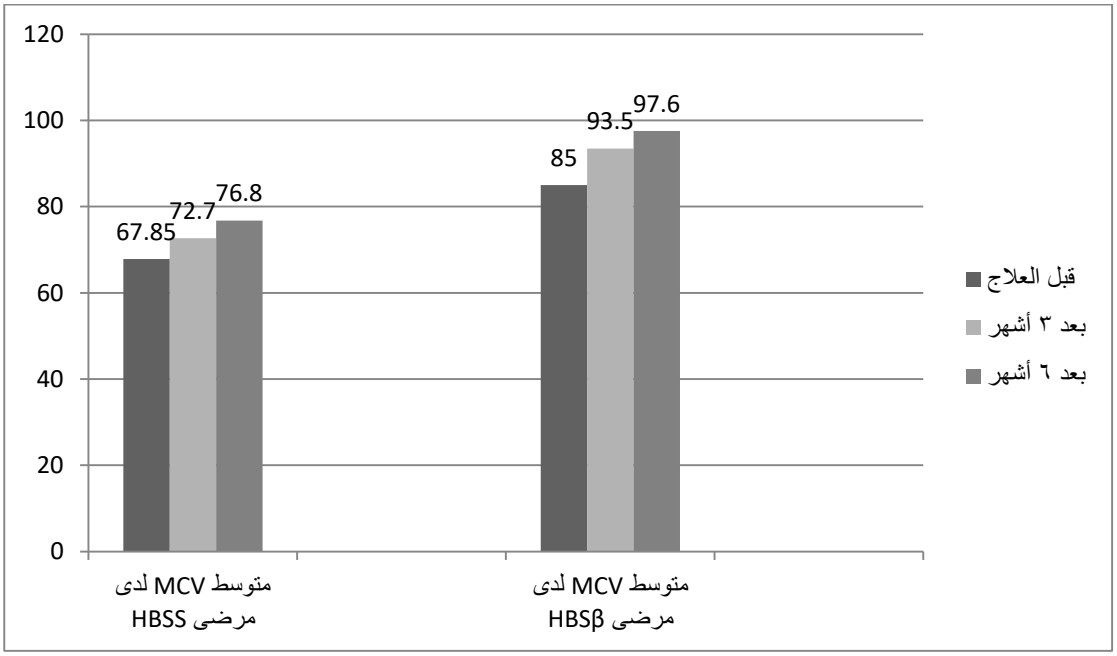
من (٠,٨±٧,٦)غ/١٠٠مل إلى (٠,٨٥±٨)غ/١٠٠مل بعد ٣ أشهر من العلاج ومن ثم إلى (٠,٩±٨,٥)غ/١٠٠مل بعد ٦ أشهر من بدء العلاج.

٢)التبدلات الناتجة على حجم الكرية الوسطي MCV:

الجدول (٢) يبين قيم MCV عند بدء الدراسة وبعد ٣و٦ أشهر من العلاج.

		بعد ٣أشهر	بعد ٦ أشهر
متوسط MCV لدى مرضى HBSβ		FL(٧٢,٧±٦)	FL(٧٦,٨±٤)
متوسط MCV لدى مرضى HBSS		FL(٩٣,٥±٦)	FL(٩٧,٦±٤)

إذ يظهر الجدول (٢) ارتفاع متوسط MCV لدى مرضى HBSS عند بدء الدراسة من FL(٨٥±٥) إلى FL(٩٣,٥±٦) بعد ٣ أشهر من العلاج ومن ثم إلى FL(٩٧,٦±٤) بعد ٦ أشهر من بدء العلاج مع قيمة p=0.003 ذات دلالة إحصائية هامة ،مع تغير قيمة متوسط MCV لدى مرضى HBSβ من FL(٦٧,٨٥±٧)قبل البدء بالعلاج إلى(٧٢,٧±٦)FL بعد ٣ أشهر من العلاج وإلى(٧٦,٨±٤)FL بعد ٦ أشهر من العلاج دون دلالة إحصائية .



التمثيل البياني على متوسط MCV لدى مرضى HBSS,HBSβ.

٣)التبدلات الناتجة على قيمة الخضاب الجنيني HbF :

الجدول (٣) يظهر متوسط قيم HbF لدى مرضى الدراسة عند بدء الدراسة و التغيرات الطارئة بعد ٣ أشهر وبعد ٦ أشهر من العلاج.

زمن الدراسة	فئات المرضى حسب نسبة HbF	عدد المرضى	المتوسط الحسابي
عند بدء الدراسة	% (٧,٥-٠)	٢٢	%(٣,٧±٧,٩٥)
	%(١٥-٧,٥)	٢٨	
بعد ٣ أشهر	%(١٣-٣)	٢٧	%(٤±١٢)
	%(٢٣-١٣)	٢٣	
بعد ٦ أشهر	%(١٧-٥)	٣٠	%(٥±١٤,٢)
	%(٢٩-١٧)	٢٠	

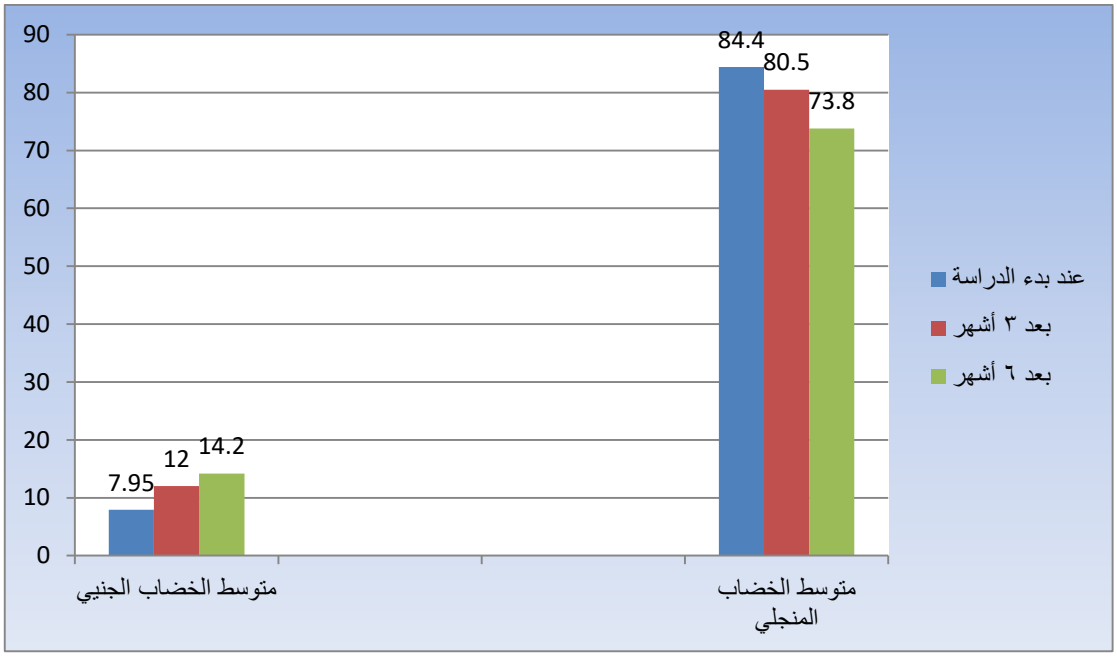
إذ يظهر الجدول (٣) ارتفاع في قيم HbF عند مرضى عند بدء الدراسة من : (٣,٧±٧,٩٥)% إلى (٤±١٢)% بعد ٣ أشهر من العلاج ومن ثم حتى (٥±١٤,٢)% بعد ٦ أشهر من بدء العلاج.

٤) التبدلات الناتجة على الخضاب المنجلي HbS:

الجدول (٤) يبين قيم HbS لدى مرضى الدراسة وبعد ٣ أشهر وبعد ٦ أشهر من العلاج.

زمن الدراسة	فئات المرضى حسب نسبة HbS	عدد المرضى	المتوسط نسبة Hbs
عند بدء الدراسة	%(٨٥-٧٣)	٢٨	%(٥,٩٥±٨٤,٤)
	%(٩٧_٨٥)	٢٢	
بعد ٣أشهر	%(٧٧-٦٧)	٢٤	%(٧,٢±٨٠,٥)
	%(٨٧-٧٧)	٢٦	
بعد ٦أشهر	%(٧٣_٦٣)	٢١	%(٨,٦٧±٧٣,٨)
	%(٨٣_٧٣)	٢٩	

وهكذا يوضح الجدول (٤) انخفاض نسبة الخضاب المنجلي عند مرضى الدراسة من(٥,٩٥±٨٤,٤)% عند بدء الدراسة إلى (٧,٢±٨٠,٥)% بعد ٣ أشهر من العلاج ومن ثم إلى (٨,٦٧±٧٣,٨)% بعد ٦ أشهر من العلاج.



الشكل(١)- التمثيل البياني لتأثير HU على الخضاب الجنيني والخضاب المنجلي في عينة الدراسة

٥)التبدلات الناتجةعلى قيمة تعداد الكريات البيضاء WBC:

يبين الجدول تغير في قيم تعداد الكريات البيضاء قبل العلاج وبعد ٣ أشهر و٦ أشهر من العلاج

زمن الدراسة	عند بدء الدراسة	بعد٣ أشهر	بعد ٦ أشهر
متوسط WBC(x10 ^{9} /l)	11.09±5	8.98±5.3	9.7±4.4

الجدول (٦) يوضح مجمل التغيرات المخبرية خلال الدراسة

المتوسط	عند بدء الدراسة	بعد ٣ أشهر	بعد ٦ أشهر
WBC	١٠٩x 11.09±5/ل	١٠٩x٩,٧ ±5.3/ل	١٠٩x 8.98±4.4/ل
Hb	(٧,٦±٠,٨)غ/١٠٠مل	(٨±٠,٨٥)غ/١٠٠مل	(٨,٥±٠,٩)غ/١٠٠مل
MCV	FL(٧٩,٢±٦,٢)	FL(٨٨,٦±٦)	FL(٩٠,٦±٦,٥)
HbF	%(٧,٩٥±٣,٧)	%(١٢±٤)	%(١٤,٢±٥)
HbS	%(٨٤,٤±٥,٩٥)	%(٨٠,٥±٧,٢)	%(٧٣,٨±٨,٦٧)

لقد تم تلخيص مجمل التغيرات المخبرية لمرضى الدراسة خلال فترة ٣ و ٦ أشهر من البدء بالعلاج .

- **التبدلات الناتجة على المتغيرات السريرية:**

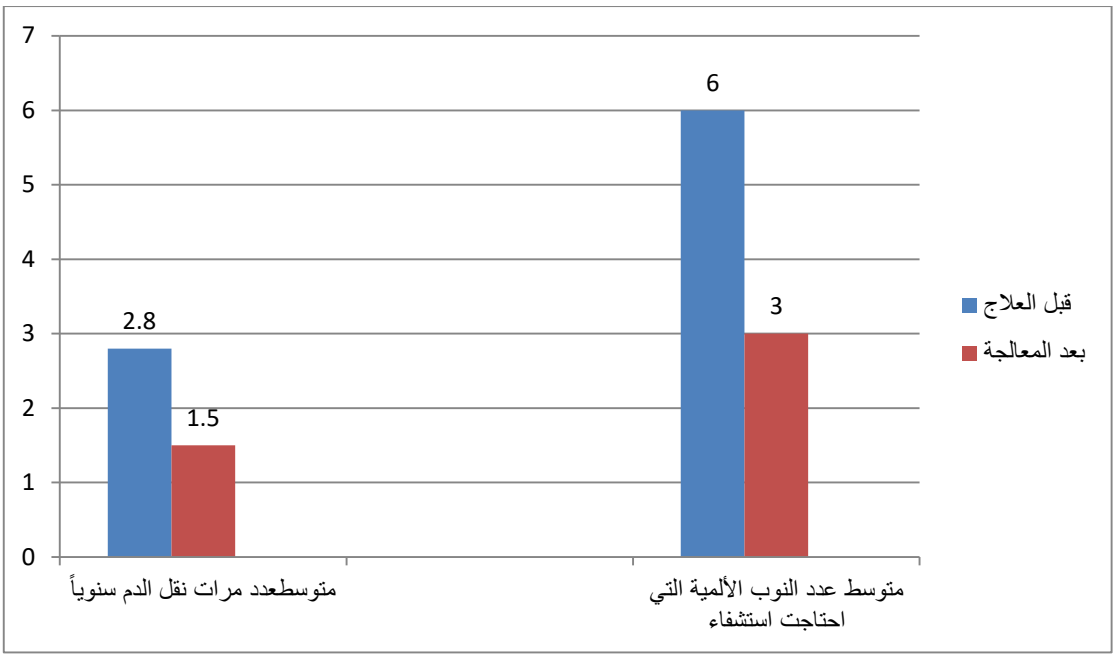
بالنسبة للمتغيرات السريرية فقد تمت دراسة كل من التغيرات الطارئة على عدد مرات نقل الدم وعدد النوب الألمية ، حيث يظهر الجدول (٦) التبدلات على النوب الألمية التي احتاجت استشفاء عند مرضى الدراسة ،إذ انخفض معدل حدوثها من(٣,١±٦) نوبة سنوياً في العام السابق للدراسة إلى(٢,١٢±٣) نوبة سنوياً في أثناء عام العلاج.

الجدول (٦) يوضح التبدلات الطارئة على عدد النوب الألمية عند مرضى الدراسة بعد عام من العلاج

زمن الدراسة	فئات المرضى وفقاً لعدد النوب الألمية سنوياً	عدد المرضى	المتوسط الحسابي لعدد النوب الألمية سنوياً
في العام السابق للدراسة	(٠-١٠) نوب	٤٥	(٣,١±٦) نوبة سنوياً
	(١٠-٢٠) نوب	٥	
في عام الدراسة	(٠-٥) نوب	٤٤	(٢,١٢±٣) نوبة سنوياً
	(٥-١٠) نوب	٦	

- أما الجدول (٧) فيبين التغيرات الطارئة على عدد مرات نقل الدم عند مرضى الدراسة بعد أستبعاد المرضى الذين لم يخضعو لنقل الدم في العام السابق للدراسة وعددهم ١٥ مريض ، وقد انخفض معدل مرات نقل الدم من(٢,٨±٠,٧)مرة سنوياً في العام السابق للدراسة إلى ١,٥مرة سنوياً بعد عام من بدء العلاج .
- الجدول (٧) يبين التغيرات الطارئة على عدد مرات نقل الدم عند المرضى الدراسة بعد عام من العلاج.

زمن الدراسة	فئات المرضى حسب عدد مرات نقل الدم سنوياً	عدد المرضى	المتوسط الحسابي لعدد مرات نقل الدم سنوياً
في العام السابق للدراسة	(١-٢)	١٥	(٢,٨±٠,٧)مرة سنوياً
	2<	٢٠	
في عام الدراسة	(١-٢)	٣٥	١,٥



التمثيل البياني لتأثير HU على المتغيرات السريرية في عينة الدراسة

المناقشة:

في فقر الدم المنجلي يشكل تكوثر الخضاب المنجلي المفتاح الأساسي لعملية انسداد الأوعية الدموية وبالتالي الأذيات النسيجية،لكن لايندمج الخضاب الجنيني مع الخضاب المنجلي في عملية التكوثر مما يعيق هذه العملية ويجعل من زيادة تركيز ، الخضاب الجنيني هدفاً علاجياً، وقد كان الهيدروكسي يوريا هو الدواء الأكثر فعالية،وقد تم اختباره في عدة دراسات عالمية لإظهار فائدة الهيدروكسي يوريا في علاج فقر الدم المنجلي ورفع الخضاب الجنيني.

- الهيدروكسي يوريا دواء مضاد للسرطانات هو الدواء الذي تم اعتماده من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام ١٩٩٨م لعلاج مرضى فقر الدم المنجلي.
- شملت الدراسة على ٥٠ مريضاً مصاباً بفقر الدم المنجليSCD أعمارهم بين ١٤و٥٠سنة حيث أن أعمار المرضى المراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفى المواساة الجامعي أكبر أو يساوي ١٣ عام.
- تم وضع المرضى على علاج بالهيدروكسي يوريا بجرعة ٥٠٠ ملغ /يوم فموياً وهي الجرعة المتوفرة لدينا في عيادة أمراض الدم كما أنها توزع على مرضانا مجاناً لمدة شهر

في كل مراجعة للعيادة وهو الأمر الذي ساعدنا في إجراء الدراسة مع التزام المرضى المراجعين بالإضافة لإجراء تحليل رحلان الخضاب الكهربائي وتعداد كريات الدم الكلي CBC بشكل مجاني.

- شملت الدراسة (٢٨)ذكراً و(٢٢)أنثى دون رجحان هام بالعدد ويفسر ذلك بأن المرض ينتقل بصفة وراثية جسمية متنحية أي يصيب كلا الجنسين.
- شكل النمط الوراثي HBSS ٧٠% والنمط HBSβ ٣٠%.

من الناحية المخبرية أظهرت الدراسة ارتفاعاً متوسطاً في قيم الخضاب الكلي HBعند بدء الدراسة من (٠,٨±٧,٦)غ/١٠٠مل إلى (٠,٨٥±٨)غ/١٠٠مل بعد ٣ أشهر من العلاج ومن ثم إلى (٠,٩±٨,٥)غ/١٠٠مل بعد ٦ أشهر من بدء العلاج مع P-value =٠,٠٠٤ وهو ارتفاع ذو قيمة إحصائية هامة، ارتفاع في قيم الخضاب الجنيني HbF عند مرضانا عند بدء الدراسة من : (٣,٧±٧,٩٥)% إلى (٤±١٢)% بعد ٣ أشهر من العلاج ومن ثم حتى (٥±١٤,٢)% بعد ٦ أشهر من بدء العلاج وهو ذو قيمة إحصائية هامة P-value=٠,٠٢٤، ارتفاع متوسط قيم MCVلمرضى النمط الوراثي HBSS عند بدء الدراسة من (٥±٨٥)FL إلى (٦±٩٣,٥)FL بعد ٣ أشهر من العلاج ومن ثم إلى (٤±٩٧,٦)FL بعد ٦ أشهر من بدء العلاج القيمة P=٠,٠٠٣ وهو ذو قيمة إحصائية هامة،تغير قيمة متوسط MCV لدى مرضى النمط الوراثي HBSβ مع قيمة P=0.07 دون دلالة إحصائية يفسر غالباً بوجود طفرة التلاسيميا التي تتميز بفقر دم صغير المناسب،انخفاض في متوسط تعداد الكريات البيضاء WBC عند بدء الدراسة من(5±11.09 x10^9/ل إلى(٥,٣±٩,٧) بعد٣ أشهر وإلى(٤,٤±٨,٨٩) بعد ٦ أشهر من العلاج مع قيمة P>0.05 دون دلالة إحصائية بسب أن جرعة الدواء حدية وكون تعداد الكريات البيضاء يتأثر بعدة عوامل،انخفاض قيم الخضاب المنجلي HbS عند بدء االدراسة من (٥,٩٥±٨٤,٤)% إلى (٧,٢±٨٠,٥)% بعد ٣ أشهر من العلاج وإلى (٨,٦٧±٧٣,٨)% بعد ٦ أشهر من العلاج مع قيمة P=٠,٠١٥ وهو ذو قيمة إحصائية هامة.

- حدث تحسن سريري من خلال انخفاض معدل تكرار النوب الألمية من(٣,١±٦) نوبة سنوياً في العام السابق للدراسة إلى(٢,١٢±٣) نوبة سنوياً في أثناء عام العلاج القيمة P=٠,٠٤ وهو ذو قيمة إحصائية هامة، ومعدل نقل الدم من(٢,٨±٠,٧)مرة سنوياً في العام السابق للدراسة إلى ١,٥مرة سنوياً بعد عام من بدء العلاج القيمة P=٠,٠٠٢ وهو ذو قيمة إحصائية هامة.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

تمت مقارنة دراستنا مع دراسة عالمية:

١) الدراسة البرازيلية في مدينة ساو باولو عام ٢٠١٣ التي قام بها مجموعة الأطباء والتي أجريت تحت عنوان(التأثيرات الدموية والسريرية للمعالجة بالهيدروكسي يوريا على مرضى فقر الدم المنجلي) اشتملت على ٣٧ مريض،اعمارهم بين (٩-٤٣) عام وشكل النمط الوراثي HBSS (٢٦مريض) وHBSβ (١١مريض)(٩٣).

الجدول(٨) دراسة مقارنة المتغيرات الدموية بين دراستنا والدراسة(البرازيلية وجامعة تشرين)

الدراسة		متوسطHB غ/دل	متوسط HbF %	متوسط HbS %	متوسط MCV FL	متوسط $WBC10^9/l$
دراستنا	قبل HU	٧,٦±٠,٨	٧,٩٥±٣,٧	٨٤,٤±٥,٩٥	٧٩,٢±٦,٢	(11.09±5)
	بعد ٣ أشهر	٨±٠,٨٥	١٢±٤	٨٠,٥±٧,٢	٨٨,٦±٦	(٩,٧±٥,٣)
	بعد ٦ أشهر+ P-value	٨,٥±٠,٩ **P=٠,٠٠٤+**	١٤,٢±٤ P=٠,٠٢٤	٧٣,٨±٨,٦٧ **P=٠,٠١٣**	٩٠,٦±٦,٥ P=٠,٠٠٥	٨,٨٩±٤,٤ P>0.05
ساو بولو البرازيل ٢٠١٣	قبل HU	٨,٣±١,٢٩	٢,٦±٢,١		٨٨,٧±١٣,٥	١٢,٣±٣,٩
	بعد ٣ أشهر	٨±١,٢٦			١٠٠,٣±١٣,٣	٩,٦±٣,٤
	بعد ٦ أشهر	٨,٨±١,٢٨			١٠٢±١٣,٩	٩,٥±٣,١
	بعد سنة + P-value	٩±١,٤ P=٠,٠٠٠٣	١٩,٨±٧,٢ **<0.0001+**		١٠٤±١٥ **P=0.001**	٩,٦±٤,٤ P<0.0001

حيث لوحظ تحسن في القيم المخبرية التالية :

١-الخضاب الكلي :

أ- في دراستنا : المتوسط القاعدي قبل العلاج (٧,٦±٠,٨) ، وبعد ثلاثة أشهر (٨±٠,٨٥) ، وبعد ستة أشهر (٨,٥±٠,٩) مع ٠,٠٠٤ = P-value .

ب- الدراسة البرازيلية : المتوسط القاعدي قبل العلاج (٨,٣±١,٢٩) ، وبعد ثلاثة أشهر (٨±١,٢٦) وبعد ستة أشهر (٨,٨±١,٢٨) ، وبعد سنة ٩±١,٤ مع p-value = 0.0003.

كلا الدراستين أظهرتا تحسن أرقام الخضاب مع وجود قيمة احصائية هامة واستمرار متابعة المرضى لفترة زمنية أطول في الدراسة البرازيلية.

٢-الخضاب الجنيني :

أ- في دراستنا : المتوسط القاعدي قبل العلاج (7.95±3.7) ، وبعد ثلاثة أشهر (12±4) ، وبعد ستة أشهر (14.2±4) مع p-value = 0.024 .

ب- الدراسة البرازيلية : المتوسط القاعدي قبل العلاج (2.6±2.1) ، وبعد سنة من العلاج (19.8±7.2) مع p-value <0.0001 .

الدراستين أظهرتا تحسن بقيم الخضاب الجنيني مع وجود قيمة إحصائية هامة ، لكن الفرق أكبر في الدراسة البرازيلية ذلك لأن استمر تقييم الخضاب الجنيني فيها بعد سنة من العلاج .

٣-انخفاض قيمة الخضاب المنجلي :

أ- في دراستنا : المتوسط القاعدي قبل العلاج (84.4±5.95) ، بعد ثلاثة أشهر (805±7.2 ، وبعد ستة أشهر (73±8.67) مع p-value = 0.013 لم تدرس التبدلات الطارئة على نسبة الخضاب المنجلي HBS في الدراسة البرازيلية .

٤-تعداد الكريات البيضاء:

التأثير على تعداد الكريات البيض لم يكن هام احصائياً في دراستنا وهام بالدراسة البرازيلية بسبب اختلاف الجرعة من العلاج وكون تعداد الكريات البيض يتأثر بعدة عوامل.

٥-حجم الكرية الحمراء الوسطي :

الدراسة	النمط الوراثي	متوسط MCV قبل العلاج	بعد٣ أشهر	بعد ٦ أشهر	بعد سنة
دراستنا	HBSS	٨٥	٩٣,٥	٩٧,٦	
	HBSβ	٦٧,٨	٧٢,٧	٧٦,٨	
ساو باولو	كلا النمطين	٨٨,٧	١٠٠,٣	١٠٢,٢	١٠٤

أ- في دراستنا : المتوسط القاعدي للنمط الوراثي HBSS قبل العلاج (85±5) ، وبعد ثلاثة أشهر (93.5±6) ، وبعد ستة أشهر (97.6±4) مع p- value = 0.003 ،والمتوسط القاعدي للنمط الوراثي HBSβ قبل العلاج (٦٧,٨٥±٧) وبعد ٣ أشهر (٧٢,٧±٦) وبعد ٦ أشهر (٧٦,٨±٤) دون دلالة إحصائية.

ب- الدراسة البرازيلية : المتوسط القاعدي قبل العلاج (88.7±13.5) ، وبعد ثلاثة أشهر (100.3±13.3) ، وبعد ستة أشهر (102±13.9) وبعد سنة (104±15) مع p-value = 0.001 .

درستنا شملت نمطين وراثيين دون وجود دلالة إحصائية للنمط تلاسيميا بيتا المنجلية ويفسر بوجود طفرة التلاسيميا بيتا المرافقة .

الجدول(٩) مقارنة المتغيرات السريرية

الدراسة	متوسط عدد النوب الألمية التي احتاجت استشفاء مرة/سنة			متوسط عدد مرات نقل الدم مرة /سنة		
	قبل HU	بعد HU	P-value	قبل HU	بعد HU	P-value
ساو باولو البرازيل ٢٠١٣	3.29	١,٣٦	٠,٠١	١,٨٦	٠,٨١	٠,٠٠١٤
دراستنا	٦	٣	٠,٠٤	٥,٨	١,٨	٠,٠٠٢

بعد سنة من العلاج بالهيدروكسي يوريا HU هناك انخفاض ملحوظ بالمظاهر السريرية :

١- **متوسط عدد النوب الألمية التي تحتاج استشفاء :**

أ- في دراستنا : انخفض المتوسط من ٦ إلى ٣ نوب بعد سنة من العلاج p-value = 0.04

ب- في الدراسة البرازيلية : انخفض المتوسط من ٣,٢٩ إلى ١,٣٦ نوبة بعد سنة من العلاج p-value = 0.01 .

نلاحظ انخفاض في متوسطات النوب الألمية التي تحتاج استشفاء بعد العلاج عن المتوسطات قبل العلاج في كلا الدراستين ويفسر بانخفاض الخضاب المنجلي وتحسن الخضاب الجنيني.

٢- **متوسط عدد مرات نقل الدم في السنة :**

أ- في دراستنا : انخفض المتوسط من ٥,٨ إلى ١,٨ مرة في السنة مع p-value = 0.002 .

ب- الدراسة البرازيلية : انخفض المتوسط من ١,٨٦ إلى ٠,٨١ مرة في السنة p-value = 0.0014 .

، هذا يؤكد أن الدواء فعّال عند مرضى فقر الدم المنجلي كون عدد مرات نقل الدم انخفضت بعد استخدام الهيدروكسي يوريا ويفسر التحسن بتحسن أرقام الخضاب مخبرياً خلال فترة العلاج .

الاستنتاجات:

١- يزيد عقار الهيدروكسي يوريا و بشكل واضح من قيم كل من الخضاب الكلي (HB) و الخضاب الجنيني (HBF) والـ (MCV) و يخفض من نسبة الخضاب (HBS) .

٢- يخفض عقار الهيدروكسي يوريا من نسبة حدوث النوب الألمية و من عدة مرات نقل الدم .

٣- الدواء بجرعة ٥٠٠ ملغ ذات قيمة علاجية .

التوصيات:

١) توسيع استخدام الهيدروكسي يوريا كاستطباب نوعي لفقر الدم المنجلي، مع الأخذ بعين الاعتبار شروط وضع المريض على الهيدروكسي يوريا و مضادات الاستطباب ،ومراقبة المريض سريرياً ومخبرياً دورياً لتقييم الاستجابة وتجنب التأثيرات الجانبية للعلاج.

استمارة البحث العلمي :

الخاص بدراسة تقييم العلاج بالهيدروكسي يوريا لدى مرضى فقر الدم المنجلي المراجعين لعيادة أمراض الدم في مشفى المواساة الجامعي:

البيانات الشخصية	
اسم المريض:	المحافظة:
العمر:	رقم الهاتف:
الجنس:	النمط الوراثي:

الفترة الزمنية	عند بدء الدراسة	بعد ٣ أشهر	بعد ٦ أشهر
قيمة الخضاب			
قيمة MCV			
قيمة الخضاب الجنيني			
قيمة الخضاب المنجلي			
تعداد الكريات البيضاء			

	قبل بدء العلاج ب عام	بعد بدء العلاج ب عام
عدد النوب الألمية		
عدد مرات نقل الدم		

نموذج الموافقة المستنيرة :

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن تقييم نتائج استخدام دواء الهيدروكسي يوريا لعلاج مرضى فقر الدم المنجلي في عيادة أمراض الدم – مستشفى المواساة الجامعي في دمشق .

ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك .

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية :

- ❖ سيتم إعطاء الدواء مجاناً مع فحص سريري ، وتقييم مخبري كما سنقوم بأرشفة المعلومات في ملفكم الطبي وذلك بعلم إدارة المستشفى .
- ❖ لن يتم نشر أي معلومة متعلقة بكم ذات طابع شخصي .
- ❖ في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم استخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة ، أو سؤالكم عن بعض المعلومات غير الواردة في الملف .
- ❖ إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال مراجعتكم عيادة أمراض الدم أو إقامتكم في المستشفى .
- ❖ سيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المستشفى .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي فرصة لأطرح الأسئلة ، وحصلت على إجابات مقنعة لذلك .

اسم المشترك وتوقيعه :

اسم الطبيب وتوقيعه :

المراجع

References:

1) Kaur M, Dangi CBS, Singh An overview of sickle cell disease profile. Asian J pharmaceutClinResM (2013) 6: 25-37.

2) Prof Christopher J L Murra,GBD 2013 Mortality and Causes of Death ، Collaborators (17 December 2014" .(Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013". .Lancet.١٧١-١١٧ :٣٨٥ .

3) ^ Weatherall DJ, Clegg JB (2001" .(Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem" .Bull. World Health Organ-٧٠٤ :(٨) ٧٩ . . . .١٢

4) ^Roberts I, de Montalembert M (July 2007" .(Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe" .Haematologica.٧١-٨٦٥ :(٧) ٩٢ .

5) ^ Jastaniah W (2011" .(Epidemiology of sickle cell disease in Saudi Arabia" .Annals of Saudi Medicine.٩٣-٢٨٩ :(٣) ٣١ .

6) Allison AC (October 2009). "Genetic control of resistance to human malaria ."Current Opinion in Immunology.٥٠٥-٤٩٩ :(٥) ٢١ .

7) Driss A Asare KO, Hibbert JM, Gee BE, Adamkiewicz TV, et al. SickleCell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic. Genomics Insights 2009: 23-48.]

8) Lissens W, Sermon K. Preimplantation genetic diagnosis: current status and new developments. Hum Reprod 1997; 12:1756.

9) Lamvu G, Kuller JA. Prenatal diagnosis using fetal cells from the maternal circulation. Obstet Gynecol Surv 1997; 52:433.

10) Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative

management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. N Engl J Med 1995; 333:206.

11) Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. Br J Haematol 2001; 112:32.

12) Kaye CI, Committee on Genetics, Accurso F, et al. Newborn screening fact sheets. Pediatrics 2006; 118:e934.

13) West MS, Wethers D, Smith J, Steinberg M. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. J Clin Epidemiol 1992; 45:893.

14) Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. Pediatr Blood Cancer 2009; 52:486.

15) McCurdy PR. 32-DFP and 51-Cr for measurement of red cell life span in abnormal hemoglobin syndromes. Blood 1969; 33:214.

16) Sherwood JB, Goldwasser E, Chilcote R, et al. Sickle cell anemia patients have low erythropoietin levels for their degree of anemia. Blood 1986; 67:46.

17) Vichinsky E, Kleman K, Embury S, Lubin B. The diagnosis of iron deficiency anemia in sickle cell disease. Blood 1981; 58:963.

18) Emond AM, Collis R, Darvill D, et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. J Pediatr 1985; 107:201.

19) Serjeant BE, Hambleton IR, Kerr S, et al. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease. Lancet 2001; 358:1779.

20) CHERNOFF AI, JOSEPHSON AM. Acute erythroblastopenia in sickle-cell anemia and infectious mononucleosis. AMA Am J Dis Child 1951; 82:310.

21) Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. N Engl J Med 1991; 325:11.

22) Baum KF, Dunn DT, Maude GH, Serjeant GR. The painful crisis of homozygous sickle cell disease. A study of the risk factors. Arch Intern Med 1987; 147:1231.
23) Jones S, Duncan ER, Thomas N, et al. Windy weather and low humidity are associated with an increased number of hospital admissions for acute pain and sickle cell disease in an urban environment with a maritime temperate climate. Br J Haematol 2005; 131:530.
24) Hargrave DR, Wade A, Evans JP, et al. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. Blood 2003; 101:846.
25) Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. Am J Med 1994; 96:155.
26) Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. N Engl J Med 1984; 311:7.
27) Hogan AM, Kirkham FJ, Prengler M, et al. An exploratory study of physiological correlates of neurodevelopmental delay in infants with sickle cell anaemia. Br J Haematol 2006; 132:99.
28) Stevens MC, Maude GH, Cupidore L, et al. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. Pediatrics 1986; 78:124.
29) Bjornson AB, Lobel JS. Direct evidence that decreased serum opsonization of Streptococcus pneumoniae via the alternative complement pathway in sickle cell disease is related to antibody deficiency. J Clin Invest 1987; 79:388.
30) Jacobs JE, Quirolo K, Vichinsky E. Novel influenza A (H1N1) viral infection in pediatric patients with sickle-cell disease. Pediatr Blood Cancer 2011; 56:95.
31) Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. Blood 2010; 116:3431.
32) Wong WY, Powars DR, Chan L, et al. Polysaccharide encapsulated bacterial infection in sickle cell anemia: a thirty year epidemiologic experience. Am J Hematol 1992; 39:176.

33) Williams TN, Uyoga S, Macharia A, et al. Bacteraemia in Kenyan children with sickle-cell anaemia: a retrospective cohort and case-control study. Lancet 2009; 374:1364.
34) Hankins J, Ware RE. Sickle-cell disease: an ounce of prevention, a pound of cure. Lancet 2009; 374:1308.
35) Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2007; 44:1428.
36) Olopoenia L, Frederick W, Greaves W, et al. Pneumococcal sepsis and meningitis in adults with sickle cell disease. South Med J 1990; 83:1002.
37) Zarrouk V, Habibi A, Zahar JR, et al. Bloodstream infection in adults with sickle cell disease: association with venous catheters, Staphylococcus aureus, and bone-joint infections. Medicine (Baltimore) 2006; 85:43.
38) McCavit TL, Quinn CT, Techasaensiri C, Rogers ZR. Increase in invasive Streptococcus pneumoniae infections in children with sickle cell disease since pneumococcal conjugate vaccine licensure. J Pediatr 2011; 158:505.
39) Vichinsky E, Hurst D, Earles A, et al. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. Pediatrics 1988; 81:749.
40) Ward J, Smith AL. Hemophilus influenzae bacteremia in children with sickle cell disease. J Pediatr 1976; 88:261.
41) Powars D, Overturf G, Turner E. Is there an increased risk of Haemophilus influenzae septicemia in children with sickle cell anemia? Pediatrics 1983; 71:927.
42) Barrett-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1971; 50:97.
43) Poncz M, Kane E, Gill FM. Acute chest syndrome in sickle cell disease: etiology and clinical correlates. J Pediatr 1985; 107:861.

44) Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: review of the current literature. Br J Haematol 2012; 157:664.
45) Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. Am J Hematol 2010; 85:36.
46) Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. J Am Coll Cardiol 2012; 59:1123.
47) Pannu R, Zhang J, Andraws R, et al. Acute myocardial infarction in sickle cell disease: a systematic review. Crit Pathw Cardiol 2008; 7:133.
48) Eckman JR. Leg ulcers in sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am 1996; 10:1333.
49) Clare A, FitzHenley M, Harris J, et al. Chronic leg ulceration in homozygous sickle cell disease: the role of venous incompetence. Br J Haematol 2002; 119:567.
50) Mohan JS, Marshall JM, Reid HL, et al. Postural vasoconstriction and leg ulceration in homozygous sickle cell disease. Clin Sci (Lond) 1997; 92:153.
51) Baum KF, MacFarlane DE, Maude GH, Serjeant GR. Topical antibiotics in chronic sickle cell leg ulcers. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987; 81:847.
52) Leg ulcers. In: The management of sickle cell disease, 4th ed, National Institutes of Health publication 02-2117, June 2002. p.139.
53) Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:646.
54) Alam S, Mehari A, Kato GJ, et al. Study of clinical characteristics of sickle cell disease patients developing cor-pulmonale during acute hospitalization. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:A5945.
55) Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. N Engl J Med 2008; 359:2254.

56) Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, et al. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. Ophthalmology 2005; 112:1869.

57) Vichinsky E. New therapies in sickle cell disease. Lancet 2002; 360:629.

58) Costa FC, da Cunha AF, Fattori A, et al. Gene expression profiles of erythroid precursors characterise several mechanisms of the action of hydroxycarbamide in sickle cell anaemia. Br J Haematol 2007; 136:333.

59) Flanagan JM, Steward S, Howard TA, et al. Hydroxycarbamide alters erythroid gene expression in children with sickle cell anaemia. Br J Haematol 2012; 157:240.

60) Nahavandi M, Tavakkoli F, Wyche MQ, et al. Nitric oxide and cyclic GMP levels in sickle cell patients receiving hydroxyurea. Br J Haematol 2002; 119:855.

61) Platt OS, Orkin SH, Dover G, et al. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. J Clin Invest 1984; 74:652.

62) Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med 1995; 332:1317.

63) Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). Blood 2010; 115:2354.

64) DeSimone J, Koshy M, Dorn L, et al. Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during dose interval treatment of sickle cell anemia. Blood 2002; 99:3905.

65) Sauntharajah Y, Hillery CA, Lavelle D, et al. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on fetal hemoglobin levels, red cell adhesion, and hematopoietic differentiation in patients with sickle cell disease. Blood 2003; 102:3865.
66) Stocker JW, De Franceschi L, McNaughton-Smith GA, et al. ICA-17043, a novel Gardos channel blocker, prevents sickled red blood cell dehydration in vitro and in vivo in SAD mice. Blood 2003; 101:2412.
67) De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, et al. Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. J Clin Invest 1997; 100:1847.
68) Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME, et al. Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. Science 2001; 294:2368.
69) Wu LC, Sun CW, Ryan TM, et al. Correction of sickle cell disease by homologous recombination in embryonic stem cells. Blood 2006; 108:1183.
70) Nienhuis AW. Development of gene therapy for blood disorders. Blood 2008; 111:4431.
71) Perumbeti A, Higashimoto T, Urbinati F, et al. A novel human gamma-globin gene vector for genetic correction of sickle cell anemia in a humanized sickle mouse model: critical determinants for successful correction. Blood 2009; 114:1174.
72) Sauntharajah Y, Molokie R, Saraf S, et al. Clinical effectiveness of decitabine in severe sickle cell disease. Br J Haematol 2008; 141:126.
73) el-Hazmi MA, al-Momen A, Kandaswamy S, et al. On the use of hydroxyurea/erythropoietin combination therapy for sickle cell disease. Acta Haematol 1995; 94:128.
74) Head CA, Brugnara C, Martinez-Ruiz R, et al. Low concentrations of nitric oxide increase oxygen affinity of sickle erythrocytes in vitro and in vivo. J Clin Invest 1997; 100:1193.

75) Brugnara C, Gee B, Armsby CC, et al. Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. J Clin Invest 1996; 97:1227.

76) Cokic VP, Beleslin-Cokic BB, Tomic M, et al. Hydroxyurea -cGMP induces the eNOS pathway in endothelial cells. Blood 2006; 108:184

77) Steinberg MH Barton F, Castro O, Pegelow CH,Ballas SK, et al. (2003) Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks andbenefits up to 9 years of treatment. JAMA 289: 1645-1651.

78) .Bridges KR, Barabino GD, Brugnara C, et al. A multiparameter analysis of sickle erythrocytes in patients undergoing hydroxyurea therapy. Blood 1996; 88:4701.

79) Steinberg MH, Nagel RL, Brugnara C. Cellular effects of hydroxyurea in Hb SC disease. Br J Haematol 1997; 98:838.

80) Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med 1995; 332:1317.

81) Wang WC (2009) Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster G, Rodgers GM,Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds) Wintrobe's clinical hematology, 12th edn. Wolters Kluwer, Philadelphia, pp 1038–1082 .

82) Fathallah H, Atweh GF (2006) Induction of fetal hemoglobin in the treatment of sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:58–62

83) Styles LA, Lubin B, Vichinsky E, Lawrence S, Hua M, Test S, Kuypers F (1997) Decrease of very late activation antigen-4 and CD36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. Blood 89:2554–2559.

84) Charache S (1997) Mechanism of action of hydroxyurea in the management of sickle cell anemia in adults. Semin Hematol 34(3Suppl 3):15–21.

85) Odie`vreMH,BonyV, Benkerrou Metal (2008) Modulationof erythroid adhesion receptor expression by hydroxyurea in children with sickle cell disease. Haematologica 93:502–510.

86) Triadou P, Maier–Redelsperger M, Krishnamoorty R, et al. Fetal haemoglobin variations following hydroxyurea treatment in patients with cyanotic congenital heart disease. Nouv Rev Fr Hematol 1994; 36:367.

87) Strouse JJ Heeney MM Hydroxyurea for the treatment of sickle celldisease: efficacy, barriers, toxicity, and management in children. PediatrBloodCancer(2012) 59: 365–371.

88) Oyeku SO Driscoll MC, Cohen HW, Trachtman R, Pashankar F, etalParental and other factors associated with hydroxyurea use for pediatric sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer.(2013) 60: 653–658.

89) Rodgers GP Hydroxyurea and other disease–modifying therapies insickle cell disease.(2014) In: Schrier SL, Mahoney DH, Tirnauer JS (Eds.), Topic 707 version 38.0, pp: 1–22.

90) Yawn BP Buchanan GR, Afenyi–Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, et alManagement of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence–basedreport by expert panel members. JAMA.(2014) 312: 1033–1048.

91) .ALINA, F, CHRISTIANE, V, KATHLEEN, H five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickl e cell disease. BLOOD vol.79no.11(june1),2001;3628–3632.

92) MICHELINE, M. ANTOINE , ROBERT,G. fetal hemoglobin and f–cell responses to long –term hydroxyurea treatment in young sickle cell patients. BLOOD, vol.91no.12(juneis), 1998;4472–4479

93) Ana Cristina Silva-Pinto, Ivan Lucena Angulo, Denise Menezes Brunetta, Fabia Idalina Rodrigues Neves, Sarah Cristina Bassi, Gil Cunha De Santis, Dimas Tadeu Covas. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil ,2013, Sao Paulo Med. J. vol.131 no.4.

٩٤) رنا علي ،محمد ميهوب ،فيصل مروشيه،فعالية الهيدروكسي يوريا في علاج الأطفال المصابين بفقر الدم المنجلي،مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية ،سوريا ،٢٠١٥،المجلد(٣٧)،العدد(٥).

٩٥) يولا أحمد،ميخائيل جرجس،رياض خالف،الهيدروكسي يوريا في علاج فقر الدم المنجلي، مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية ،سوريا ،٢٠٠٨،المجلد(٣٠)،العدد(٤).