

بررسی سطح فریتین سرم در ۲۴۳ بیمار تالاسمی ماژور از شهریور ۷۸ تا شهریور ۷۹ در مرکز تحقیقاتی تالاسمی و هموگلوبینوپاتی‌های دانشگاه علوم پزشکی اهواز

دکتر محمد پدرام، دکتر خدامراد زندیان*، دکتر رضا اکرمی پور**،
دکتر اعظم‌السادات هاشمی**، محمدهادی سوداگر***

چکیده
در این مطالعه به منظور ارزیابی میزان بار آهن و کفایت مصرف دسفرال توسط بیماران تالاسمی ماژور ۲۴۳ بیمار از نظر میزان فریتین سرم مورد ارزیابی قرار گرفتند. سن بیماران از ۴ تا ۱۶ سال و محل مطالعه درمانگاه تالاسمی بیمارستان شفا اهواز بوده است. تمام بیماران بطور منظم و ماهانه جهت تزریق خون و پیگیری بیماری، به درمانگاه مراجعه کرده‌اند. روش اندازه‌گیری فریتین سرم IRMA بوده است و مواردی که باعث بالا رفتن فریتین سرم به صورت کاذب می‌شوند از مطالعه حذف شده‌اند. در این مطالعه مشخص شد که علی‌رغم تحویل دسفرال به بیماران متاسفانه تنها ۲۰ درصد بیماران از نظر بار آهن نتیجه قابل قبولی داشته‌اند و میزان فریتین سرم آنها کمتر از ۲۰۰۰ میکروگرم در لیتر بوده است. ۳۰ درصد بیماران فریتین سرم آنها بین ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ میکروگرم در لیتر بود که نتیجه مطلوبی نیست که در این موارد با مراقبت و تنظیم میزان دسفرال و همکاری مددکار اجتماعی می‌توان به نتایج بهتری رسید در ۵۰ درصد موارد میزان فریتین بیش از ۴۰۰۰ میکروگرم در لیتر می‌باشد که این دسته از بیماران در گروه پرخطر قرار می‌گیرند و می‌بایستی هر چه سریعتر جهت پائین آوردن میزان بار آهن به صورت جدی‌تری تحت اقدامات درمانی و مراقبت مستمر مددکار اجتماعی قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: فریتین سرم، تالاسمی ماژور

در دنیا قرار می‌گیرد (۱). خوزستان به علت داشتن رودهای پر آب و ارتباط آن با خلیج فارس و درجه حرارت مخصوص در طول سال و ارتباط آن با مالاریا طی بررسی‌های pilot انجام شده از میزان بالای انتشار زن برخوردار است (۲). فیزیوپاتولوژی بیماری بتاتالاسمی کاهش تولید

مقدمه:

بیماری تالاسمی شایع‌ترین اختلال ژنتیکی انسان است. کشور ما ایران به علت شرایط خاص جغرافیائی از کانون‌های داغ این بیماری در جهان محسوب می‌شود و با توزیع فراوانی زن حدود ۵ تا ۱۰٪ در ردیف کشورهای با شیوع بالای این زن

* استاد گروه کودکان، فوق تخصص خون و سرطان اطفال بیمارستان شفا دانشگاه علوم پزشکی اهواز

** دستیار فوق تخصص خون و سرطان کودکان بیمارستان شفا، عضو هیئت علمی دانشگاه کرمانشاه

*** کارشناس آزمایشگاه هورمون شناسی بیمارستان گلستان اهواز

1- Immunoradiometric Assay

دریافت مقاله: ۷۹/۱۲/۲ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۱/۴/۳۱ اعلام قبولی: ۸۱/۵/۶

زیاد که فریتین سرم آنها بیش از ۴۰۰۰ میکروگرم در لیتر است (۷). منظور از چنین تقسیم‌بندی آن است که بتوانیم به موقع در هر گروه با تغییر مقدار دسفرال و یا احیانا شروع انفوزیون وریدی دسفرال (۸) و با بهره‌گیری از مددکار اجتماعی یا پرستار مسئول، از عوارض بار آهن در این بیماران جلوگیری نمائیم.

روش کار:

این مطالعه به روش مقطعی، از شهریور ۷۸ لغایت شهریور ۱۳۷۹ انجام شد. مکان انجام مطالعه مرکز تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز بوده است. کلیه بیماران تالاسمی بتا که به شکل منظم جهت تزریق خون و پیگیری مراجعه می‌کنند مورد بررسی قرار گرفتند.

فریتین بیماران با روش IRMA^۱ اندازه‌گیری شد. بیمارانی که به شکل منظم خونگیری نداشتند، بیماران زیر ۴ سال (که بار آهن کمتری داشتند)، همچنین بیماران مبتلا به هیپاتیت و سایر بیماریهای عفونی و التهابی و بدخیمی شناخته شده که باعث بالا رفتن فریتین سرم می‌شوند از این بررسی حذف شدند. در مجموع ۲۴۳ بیمار که، خون منظم ماهیانه می‌گرفتند بررسی گردید. بیماران تحت درمان با دسفرال از طریق میکروپمپ الکتریکی و تزریق زیرجلدی بودند. برای جوابهای مشکوک فریتین سرم، بیش از یکبار آزمایش مجدد انجام گردید پس از اطمینان از جواب آزمایش‌های بیماران، طیف سطح فریتین سرم در گروههای مختلف تقسیم‌بندی شد (۷) جدول شماره (۱). نوع کیست Spectria ferritin

نامتوازن زنجیره آلفا و بتاگلوبین به کوتاه شدن طول عمر گلبول‌های قرمز منجر می‌گردد، بنابراین بیماران دچار کم‌خونی مزمن شده که متعاقب آن سلول‌های مادر گلبول قرمز در مغز استخوان به صورت جبرانی و غیرعادی شروع به تکثیر می‌نمایند و آنچنان عمر گلبولهای قرمز کوتاه است که در خود مغز استخوان از بین می‌روند و این وقایع پدیده‌ای بوجود می‌آورد که افزایش اریتروپتین را روی مغز استخوان بی‌اثر می‌کند^۱. این وضعیت به ایجاد سه پدیده غیرطبیعی کم‌خونی، تغییرات نامتناسب استخوانی و جذب بیش از حد آهن از روده منجر می‌گردد (۳ و ۴) مگر اینکه با تزریق خون، هموگلوبین بیماران را بیشتر از ۱۲ گرم درصد نگهداری کنیم تا کم‌خونی و پدیده جذب آهن و تغییر شکل استخوان بحداقل ممکن نزول کند (۵). در تالاسمی ماژور بدون تزریق خون، بیماران عمر طولانی ندارند (۶). همچنین این بیماران بتدریج بوسیله تزریق خون دچار افزایش بار آهن اضافی می‌شوند (هر واحد خون حدود ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم آهن وارد بدن می‌کند) (۴). فریتین سرم در بیماران انعکاسی از ذخیره آهن اضافی است. جهت دفع آهن اضافی، تزریق زیرجلدی آمپول دسفرال در حال حاضر اولین خط درمان است. هدف این تحقیق، بررسی میزان بار آهن در بیماران بتا تالاسمی ماژور است. این بیماران بر حسب مقدار فریتین سرم در سه دسته قرار گرفتند: دسته اول، گروه با نتیجه مطلوب که فریتین سرم آنها کمتر از ۲۰۰۰ میکروگرم در لیتر یعنی بین ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ میکروگرم در لیتر است. دسته دوم، گروه با فریتین سرم بالا که فریتین سرم آنها بین ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ میکروگرم است و دسته سوم، گروه با خطر

1- Ineffective Erythropoiesis
2 - Immunoradiometric Assay

جدول شماره ۱: طیف سطح فریتین سرم در بیماران تالاسمی

درصد	سطح فریتین سرم (میکروگرم در لیتر)	نفرات	طیف فریتین
۴/۱	< ۱۰۰۰	۱۰	کم
۱۴/۸	۱۰۰۰-۲۰۰۰	۳۶	مناسب
۱۸/۹	-	۴۶	جمع دسته اول
۳۲	۲۰۰۰-۴۰۰۰	۷۸	بالا
۳۲	-	۷۸	جمع دسته دوم
۳۷	۴۰۰۰-۷۰۰۰	۹۰	خطرناک
۹	۷۰۰۰-۱۰۰۰۰	۲۲	بسیار خطرناک
۲/۸	> ۱۰۰۰۰	۷	فوق خطرناک
۴۸/۸	-	۱۱۹	جمع دسته سوم
۹۹/۳	-	۲۴۳	جمع کل

داشتند و ۱۱۹ (۴۸/۸ درصد) فریتین سرم آنها بالاتر از ۴۰۰۰ میکروگرم در لیتر بود. موارد عدم پذیرش^۳ یا عدم بکارگیری کافی دسفرال از قرار زیر بود:

- عدم پذیرش دارو بوسیله بیماران (کودکان نافرمان و خانواده‌های افسرده بدلیل وجود بیماری صعب‌العلاج تالاسمی)
- عدم آگاهی و بینش کافی از عواقب عدم مصرف مناسب دسفرال
- مشکلات اقتصادی و اجتماعی (بیکاری والدین، فاصله زیاد خانواده و مرکز درمانی، بی‌تفاوتی عده‌ای از والدین و بیماران نسبت به صحت یا سقم مصرف دسفرال).
- ضعف فرهنگی و عدم درک مسئله‌ایکه موجود است.

[125]^۲ می‌باشد در این روش سنجش فریتین به صورت ایمنورادیومتریک غیر رقابتی اندازه‌گیری می‌شود و ابتدا به استانداردها و نمونه سرم مورد آزمایش آنتی بادی منوکلونال فریتین اضافه می‌شود در مرحله دوم یُد ۱۲۵ با آنتی‌ژن (فریتین) اضافه و باند می‌شود در مرحله آخر لوله‌های مورد آزمایش پس از انکوباسیون، شسته و سپس از طریق شمارشگر^۲ گاما، از طریق مقایسه گراف‌های مورد آزمایش از طریق روش مقایسه‌ای غلظت فریتین سرم، محاسبه می‌گردد.

نتایج:

از ۲۴۳ بیمار مورد بررسی ۱۲۹ نفر (۵۵ درصد) پسر و ۱۱۴ نفر (۴۵ درصد) دختر بودند ۴۶ نفر (۱۸/۹ درصد) فریتین سرم آنها کمتر از ۲۰۰۰ میکروگرم در لیتر بود. ۷۸ نفر (۳۲ درصد) بیماران فریتین سرم بین ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ میکروگرم

3- Coated tube Immunoradiometric assay
2 - Gamma counter

است که اتمهای آهن را در مرکز احاطه می‌نماید. وقتی ملکول فریتین کاملاً اشباع باشد هر ملکول آن محتوی ۴۵۰۰ اتم آهن می‌باشد (۱۰). سطح فریتین سرم انعکاسی از میزان ذخایر آهن بدن می‌باشد بطوریکه یک میکروگرم در لیتر آن برابر ۸ میلی‌گرم بار آهن می‌باشد (۱۰) جهت پیشگیری از افزایش بار آهن در این بیماران باید از دسفرال بعنوان یک عامل آهن‌زدا یا چنگک کننده آهن^۱ با مقدار متداول ۵۰ - ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت روزانه استفاده کرد. بهترین میزان^۲ فریتین سرم برای پیشگیری از عوارض بار آهن اضافی در بیمار بتا تالاسمی ماژور ۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر (۸) و یا ۱۵۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر (۷) می‌باشد.

چون آهن ورودی به بدن انسان از طریق تزریق خون منظم راه دفع ندارد (۵) با تزریق خون در دفعات مکرر افزایش بار آهن اجتناب ناپذیر است، بنابراین باید بوسیله داروهای آهن‌زدا نظیر دسفروکسامین از افزایش بیش از اندازه آن پیشگیری کنیم. تزریق ۱۰ تا ۸ ساعته زیرجلدی روزانه برای منفی کردن موازنه آهن بدن کفایت می‌کند (۱۱) بهبود احوال و بقاء عمر را در بیماران بتا تالاسمی ماژور به اثبات رساند (۱۲) و دوز بالای آن برای نارسائی قلب (۱۲) بکار رفت و در مدت کوتاهی کار قلب بهبودی یافت و سپس در اواخر دهه ۱۹۸۰ تا اوائل ۱۹۹۰ جمع‌بندی از اثرات موثر و مفید آن و بقاء عمر با دسفروکسامین به شکل داروی شفا بخش ملاک عمل قرار گرفت (۱۲) در جدول تجزیه و تحلیل عمر بیماران نشان

- ترس و وحشت از تزریق که از ترس و وحشت والدین از بیماری نشأت گرفته است.
- کمبود نقش مددکاری بین مددجو و درمانگر بوسیله مددکار اجتماعی و روانشناس بالینی در موارد فوق بسیار چشمگیر است.

بحث:

بیمار بتا تالاسمی ماژور پس از دریافت ۲۰ واحد گلوبول قرمز متراکم حدود ۴ گرم آهن (معادل کل آهن ذخیره در یک مرد سالم بزرگسال) به ذخایر بدنش اضافه می‌شود زیرا آهن اضافی راهی برای دفع از بدن ندارد (۵) افزایش بار آهن می‌تواند باعث عوارضی مثل بزرگی کبد، طحال، کاردیومیوپاتی و اختلال غدد درون‌ریز شامل: اختلال رشد و تکامل، تأخیر بلوغ، کم‌کاری تیروئید و پاراتیروئید، نارسائی پانکراس (دیابت شیرین) و مرگ شود (۹) علت آسیب به اعضاهای مختلف بدن بوسیله تشکیل ترکیبات صدمه‌سازی چون رادیکال‌های آزاد مثل رادیکال‌های هیدروکسیل (OH) می‌باشد که می‌تواند باعث آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA گردد (۸). جهت پیشگیری از این صدمات جبران‌ناپذیر بایستی میزان بار آهن اضافی را بصورت مرتب و دروهای ارزیابی کرد. اندازه‌گیری فریتین سرم در اکثر موارد یک شاخص کاربردی مفید در بررسی و تخمین تقریبی میزان بار آهن در بدن می‌باشد که میزان طبیعی فریتین در بزرگسالان در جنس مذکر ۲۰۰-۱۵۰ و در جنس مونث ۱۵۰-۱۲ میکروگرم در لیتر می‌باشد (۶). فریتین یک ملکول پروتئین کروی متشکل از ۲۴ پلی‌پپتیدی

1- Iron Chelator

2- Best Iron Balance

منطقی به اندازه کفایت دسفرال را مصرف نمی‌کنند. این وضعیت نامطلوب به افزایش بار آهن اضافی می‌انجامد.

فریتین سرم به عنوان یک شاخص کاربردی مفید در تخمین تقریبی میزان بار آهن مورد ارزیابی قرار گرفت در مجموع ۲۴۳ بیمار بررسی شدند. فریتین سرم در یک طیف وسیع از زیر ۱۰۰۰ (در ۴/۱ درصد) تا بالای ۱۰۰۰۰ میکروگرم در لیتر بود.

دسته اول فریتین سرم مناسب، حدود (۲۰ درصد بیماران) حداکثر فریتین سرم آنها ۲۰۰۰ بوده است که در شرایط یکسان درمانگاه تالاسمی اهواز توانسته‌اند به یک نتیجه عالی و مطلوب دست یابند. دسته دوم فریتین سرم بالا، (حدود ۳۰٪ از بیماران) در همان شرایط فریتین سرم آنها بین ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ بوده است اگرچه در حد مطلوب نیست ولی با مراقبت و تغییر مقدار داروی مصرفی روزانه، اگر بیماران با درمانگر، هماهنگ و همراه باشند، می‌توانند به نتیجه بهتری دست یابند. دسته سوم فریتین سرم خطرناک، (که حدود ۵۰٪) باقی مانده است و فریتین سرم ۴۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ دارند، نتیجه درمان نامطلوب است. این گروه بیماران اگرچه خونگیری منظم را تا حدودی انجام می‌دهند ولی با اکره مراجعه می‌کنند عده‌ای آمپول دسفرال را به دلایل مختلف تزریق نمی‌کنند، بهنگام مراجعه هموگلوبین پائین‌تر از سطح قابل قبول دارند و از ادامه درمان خسته‌اند، والدین آنان با وجود چنین بیمارانی در خانواده افسرده‌اند و... این دسته از بیماران برای پاسخ بهتر به درمان‌های توصیه شده توسط پزشک، نیازمند مددکاری هستند. به نظر می‌رسد بررسی وضعیت

داد که گروه بیمارانیکه بخوبی درمان را پذیرفته‌اند حدود ۱۰۰٪ بقاء در سن ۲۵ سالگی داشته‌اند، در صورتیکه گروهی که پذیرش درمان آنها خوب نبوده است فقط حدود ۳۲٪ بقاء داشته‌اند (۱۲) کسانیکه با قاعده منظم و انضباط بهتری دارو را مصرف می‌کنند بهتر جواب می‌دهند بنابراین روش‌های نو مثل بکار بردن کرم‌های بیحسی دهنده در موضع تزریق و حمایت از بیماران و خانواده آنان که پذیرش دسفروکسامین را بهتر می‌کند، ابداع شد (۱۲)، بنابراین برای پذیرش بهتر دارو بوسیله بیماران ایجاد چتر حمایتی بوسیله تشکیل تیم مددکار اجتماعی با پشتیبانی‌های اقتصادی و معنوی، کارساز شد (۱۲).

عوارض ناخوشایند، با مصرف دسفروکسامین شامل شب کوری و کسری در کسانیکه نارسائی کلیه در دفع دسفروکسامین داشته‌اند، گزارش شده است بنابراین کنترل BUN و کراتینین بخصوص به هنگام مصرف وریدی ضروری است و در سایر موارد نیز باید هرچند یکبار انجام شود (۱۳).

مسمومیت با دسفرال بعضی اوقات به علت مصرف بیش از حد لازم اتفاق می‌افتد (دریافت مقدار بالاتر از ۶۰ میلی‌گرم برای هر کیلو وزن بدن). یافته‌های بالینی کوتاهی قد بخصوص در ناحیه تنه، تورم، مچ دست و یا زانوها، نزدیک شدن زانو بهم (زینووالگوم)، مسطح شدن مهره‌های ستون فقرات در بیمارانی که فریتین سرم آنان ۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر و کمتر از آن است اتفاق افتاده است (۱۴).

در این بررسی مشخص شد علی‌رغم نسخه و تحویل مقدار کافی آمپول دسفرال به بیماران تالاسمی عملاً عده‌ای از بیماران بطور منظم و

- 5- Proper D.Richard: Transfusion management of thalassemia. In thalassemia (edited by D.J. weatherall) 1983. Publishr bulter to tanner Ltd. Co. UK, PP: 350-370.
- 6- Behrman R.E, Kliegman R.M, Arvin A,M : Nelson textbook of pediatrics. 15th ed W.B Saunders Co 1996. 1402. 2198.
- 7- Vullo , R.R. Modell , B. Georganda, E: what is thalassemia. 2th ed. T.I.F 1995. , PP 90-95.
- 8- 6th International TIF educational work shop on clinical management of thalassemia Nov. 1999, PP (60-63).
- 9- Nathan. G.D, Oskin. S.H : Hematology of infancy and childhood 5th ed. 1998 published by W.B.Sanders Co.pp (855-859).
- 10- Miller, R.D. Baehner, R.R. Miller. P.L ; Blood disease of infancy and childhood 7th ed, 1995, PP (197-198).

۱۱- زندیان، خدامراد. اسدیور، محراب؛

دسفرال و تالاسمی ماژور کارنامه تالاسمی

اهواز ۱۳۷۵ تا ۱۳۶۰ صفحه (۱۲۸-۱۲۶).

- 12- Porter B.John ; Current strategies and perspective monograph in thalassemia (1999) Novartis Pharmd, Verlag, Nurhberg, Germany. Printing hochuli AG, 4132 Nuttez Switzerland.
- 13- Oliver F.Nancy, Brittenham, M.Gary; Iron: chelation therapy and the treatment of thalassemia Blood. Feb. 1. 1997, PP: 70-91.

۱۴- زندیان، خدامراد؛ بررسی رشد و نمو

جسمی در ۳۲۴ بیمار تالاسمی ماژور اهواز،

فصلنامه انجمن تالاسمی ایران شماره ۱۳،

زمستان ۱۳۷۷، ص ۴۷-۲۷.

اجتماعی و اقتصادی خانواده‌ها، آموزش بیماران و خانواده آنان در سطح وسیعی لازم است. در این تحقیق با این‌که مشکل دو زبانی را با توجه به حضور منشی عرب زبان بین مددجو و درمانگر حل شده است. مددکار اجتماعی یا روانشناس بالینی در سطح کارشناس باید بین درمانگر و مددجو قرار گیرد، تا مشکلات بیماران را تک‌تک بررسی کرده و تا حد ممکن حل نماید. همچنین در آن دسته از بیماران که فریتین سرم آنها در سطح بالا یا خطرناک قرار گرفته است می‌بایستی علاوه بر برطرف کردن علت زمینه‌ای عدم مصرف دسفرال، تزریق و انفوزیون مداوم وریدی دسفرال (۸) را نیز مدنظر داشت.

منابع:

- 1- Habibzadeh , M. Yadollahi , A. Merat, M.Haghshenas: thalassemia in Iran an over view. Arch Irn Med. 1998, (1) 27-33.
- ۲- پدرام، محمد. احمدی، محمدعلی؛ بررسی بتاتالاسمی مینور در داوطلبین ازدواج شهرستان اهواز، مجله پزشکی شماره ۱۸ خردادماه ۱۳۷۷، دانشگاه علوم پزشکی اهواز.
- 3- Weatherall. DJ: The Thalassemia. In William hematology text book 15th ed 1995 P596.
- ۴- حق‌شناس. زمانی؛ کتاب تالاسمی ۱۳۷۶، انتشارات کوشا شیراز صفحات ۸۰-۷۹.