Archive of SID

مجله علمی پزشکی، دوره ٤، شماره ٤، زمستان ١٣٨٤

# بررسی ارتباط بین شدت علائم بالینی و داده های آزمایشگاهی در بیماران سیکل سل

منیژه کدخدائی الیادرانی*

**خلاصه**

**هدف:** بیماری سیکل سل یک بیماری موروثی گلبول قرمز است که همراه با علائم بالینی از جمله آنمی، انسداد مویرگها، نارسائی خون به ارگانها، دردهای شدید و آسیب ارگانها می‌باشد. اساس ملکولی این بیماری جانشینی یک باز در موقعیت دوم کدون ششم زنجیر بتاگلوبین در روی بازوی کوتاه کروموزوم ١١ و ایجاد هموگلوبین S می‌باشد.این بیماران اگرچه یک نوع موتاسیون در سطح DNA دارند ولی تظاهرات بالینی متفاوت دارند. بعضی بیماران علائم کلینیکی شدید دارند و پس از تولد شروع می‌شود، در صورتی که بعضی کمتر و بعضی بندرت دچار علائم بالینی می‌شوند. این مطالعه بررسی ارتباط بین شدت علائم بالینی با داده‌های آزمایشگاهی در بیماران سیکل سل می‌باشد، با این امید که بتوان با داشتن یافته‌های آزمایشگاهی بیمار بتوان شدت علائم بالینی را در زندگی آتی بیمار پیش بینی نمود این امر سبب می‌شود که پزشک تشخیص صحیح از وضعییت بالینی بیمار داشته باشد و مانع از آن خواهد شد که بیمار در شرایط غیر ضروری تحت درمان مربوط به فرم شدید بیماری قرار گیرد.

**روش بررسی:** در این تحقیق ٧٨ بیمار مبتلا به بیماری سیکل سل شامل : ٤٨ بیمار کم خونی سیکل سل (HbSS ) ٢١ بیمار سیکل سل هموگلوبین C (HbSC ) و٩ بیمار سیکل سل بتا تالاسمی که در مدت یکسال به کلینیک هماتولوژی بیمارستان Manchester Royal Infirmary در شهر منچستر انگلستان مراجعه نمودند مورد مطالعه قرار گرفتند.

در حالیکه بیماران در وضعیت بدون علائم بالینی بودند نمونه خون بیماران برای اندیس‌های خونی توسط دستگاه NE 8000 Sysmax آزمایش شدند. نظر به اینکه مشخص شده که HPLC [1] یک روش دقیق و سریع در جداسازی و اندازه گیری هموگلوبین های مختلف می باشد، آنالیز هموگلوبین‌ها توسط دستگاه تمام اتوماتیک HPLC از کمپانی Bio Rad مدل Variant Hemoglobin Testing System انجام شد. علائم بالینی این بیماران در مدت یکسال توسط پزشک معالج بدون اطلاع از داده های آزمایشگاهی مشخص گردید. بیماران از نظر شدت بروز علائم بالینی به سه گروه شدید[2] متوسط[3] و خفیف[4] تقسیم شدند سپس ارتباط بین شدت علائم بالینی و داده های آزمایشگاهی با استفاده از روشهای آماری مورد بررسی قرار داده شد.

**یافته ها:** multivariate analysis نشان داد که بین شدت علائم بالینی و داده‌های آزمایشگاهی به جز هموگلوبین F ارتباط مثبت وجود دارد. ارتباط مثبت , $p< 0.05$ $r=0.32$ بین شدت علائم بالینی و سطح هموگلوبین S در کل بیماران مشاهده گردید. ارتباط منفی ,$p<0.05$ $r=-0.41$ بین شدت علائم بالینی و سطح هموگلوبین F در بیماران با فنوتیپ SS مشاهده شد. چنین ارتباطی در بیماران با فنوتیپ SC و سیکل بتا تالاسمی مشاهده نشد.

**نتیجه گیری** : از آنجائیکه سطح هموگلوبین F در تمام بیماران بالا بود، لذا بیان مطالعه حاضر نشان می دهد که این عامل نمی تواند عامل کاهش علائم بالینی باشد و به نظر می رسد فاکتورهای دیگری مثل ژنتیک ، تغذیه و ایمنی بیمار نیز در کاهش علائم بالینی موثر باشد.

**کلید واژگان:** بیماری سیکل سل، شدت بیماری، اندیس‌های خونی، HPLC

---

*- استادیار گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی وعضو مرکز تحقیقات تالاسمی وهموگلوبینوپاتیها دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

1 -High Performance Liquid Chromatography
2 -Severe
3 -Moderate
4 -Miid

دریافت مقاله: ١٣٨٣/١٠/١ دریافت مقاله اصلاح شده: ١٣٨٤/٦/١٩ اعلام قبولی: ١٣٨٤/٨/١٧

www.SID.ir

Archive of SID

نمایه سازی شد

## مقدمه

بیماری سیکل سل یک بیماری موروثی زنجیر بتا گلوبین است. اساس ملکولی این بیماری جانشینی یک باز در موقعیت کدون ششم در ژن بتا گلوبین در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ می‌باشد که نتیجه آن جانشینی اسید آمینه والین به جای گلوتامیک اسید ( β Glu ->Val) و تشکیل هموگلوبین S (HbS) می‌شود.حلالیت هموگلوبین S در حالت بدون اکسیژن کم شده، ملکولها بهم متصل شده و پلی مر هموگلوبین S به صورت فیبرهای بلند تشکیل می‌شود که سبب تغییر شکل اریتروسیت‌ها و داسی شکل شدن آنها می‌شود (۱). هرچه در صد هموگلوبین S بیشتر باشد احتمال پلیمریزاسیون بیشتر است. داسی شکل شدن اریتروسیت ها سبب می‌شود جریا ن در مویرگها آسیب دیده و سبب نرسیدن خون به بافتها و ایجاد دردهای شدید می‌شود (۲و۳). افراد هتروزیگوت برای هموگلوبینS [1] بدون علائم بالینی هستند در حالیکه هموزیگوتها [2] همراه با علائم بالینی شدید می باشند. همراه بودن موتاسیون S هموگلوبین با موتاسیون های بتا تالاسمی [3] و هموگلوبین C [4] نیز با تظاهرات بالینی شدید همراه است.گسترش جغرافیائی هموگلوبینS در نواحی مختلف و نژادهای مختلف متفاوت است. این موتاسیون بیشتر در نواحی آفریقائی مشاهده می شود ولی در نواحی آسیائی و خاور میانه نیز وجود (٤و٥ ). محققین علل گوناگونی علائم بالینی را از جهات مختلف مورد بررسی قرار داده‌اند و فاکتورهائی مثل سطح هموگلوبین S ، مقدار هموگلوبین F و همراه بودن آلفا تالاسمی و نوع هاپلوتایپ را در بروز علائم بیماری موثر می دانند (٦و٧).علارقم مطالعات بسیار هنوز پیش بینی علائم بالینی امکان پذیر نیست. نظر به اینکه توانائی پیش بینی شدت علائم بالینی در بیماران سیکل سل تشخیص صحیح و درمان مناسب را سبب می شود و از صرف هزینه های اضافی جهت درمان جلوگیری خواهد کرد و همچنین مانع از آن خواهد شد که بیمار تحت درمان غیر ضروری قرار گیرد در این مطالعه برآن شدیم که علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی را در مورد بیماران سیکل سل تعیین نموده و ارتباط بین آنها را مورد بررسی قرار دهیم با این هدف که با استفاده از یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران سیکل سل بتوانیم شدت علائم بالینی را در زندگی آتی بیماران پیش بینی نمائیم .

## روش کار

در این تحقیق بیماران مبتلا به بیماری سیکل سل که در مدت یکسال به کلینیک هماتولوژی بیمارستان Manchester Royal Infirmary واقع در شهر منچستر انگلستان مراجعه نمودند طبق جدولهای ۱ و ۲ مورد مطالعه قرار داده شدند. شدت بروز علائم بالینیی در مدت یکسال بوسیله پزشک معالج بدون اطلاع از داده های آزمایشگاهی تعیین گردید. علائم بالینی مشاهده شده عبارت بودند از تعداد حملات دردناک [5] ، ناراحتی های عصبی، چشمی، زخم ناحیه پا، بزرگی طحال، نارسائی کلیه ، تعداد بستری شدن در بیمارستان و تعداد دفعات مراجعه به اوژانس . بیماران بستگی به شدت علائم بالینی به سه گروه : شدید ، متوسط و خفیف تقسیم شدند. گروه شدید بیمارانی بودند که سه بار یا بیشتر سابقه بستری شدن به علت حملات دردناک ، نکروز فمور و آسیب‌های ارگانی شدید مثل آسیب های چشم ،طحال، نارسائی مزمن کلیه داشتند.گروه متوسط بیمارانی بودند که کمتر از سه بار بعلت موارد فوق بستری شده بودند. و گروه خفیف بیمارانی بودند که به علت نارسائی ارگانی سابقه بستری در بیمارستان نداشتند. بررسی اندیسهای خونی بیماران هنگامی انجام شد که بیماران در وضعیت بدون علائم بالینی [6] بودند و سابقه انتقال خون از سه ماه قبل نداشتند. از بیماران ۵ میلی لیتر خون وریدی EDTA تهیه شد . اندیس های خونی(RBC,Hb,MCV,MCH,) بوسیله اتو آنالیزر Sysmex NE 8000 مدل TOA Electronics انجام شد. تشخیص و اندازه گیری هموگلوبین‌ها(A,F,A2,F,S,C) بوسیله HPLC تمام اتوماتیک مدل Bio-Rad Variant Hemoglobin Testing System با استفاده از ستون Poly Cat و برنامه– Beta Thal Short Programm انجام گردید. (۸) رابطه بین علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی توسط برنامه آماری SPSS مورد بررسی قرار گرفت.

1 -Sickle cell carrier (HbAS)
2 -Sickle cell anemia(HbSS)
3 -Sickle cell beta thalassaemia
4 Sickle cell hemoglobin C disease( HbSC)
5 -Vaso occlusive crises
6 -Steady state


www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱. تظاهرات بالینی برای ۷۸ بیمار سیکل سل (**Sbeta thal** ۹، **SC**۲۱، **SS** ۴۸) در گروهای شدید، متوسط و خفیف.

| تعداد | فنوتیپ | زخم ناحیه پا | طحال | تنفسی | چشم | کلیه | AVN | CNS | مراجعه به اورژانس | بستری در بیمارستان |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | بیماران SS: | | | | | | | | | |
| ۲۰ | شدید | ۲ | ۱ | ٦ | ۲ | ۱ | ٤ | ۲ | ۳-۱۰ | ۳-۱۰ |
| ۱۹ | متوسط | ۲ | ۱ | ۳ | ۰ | ۱ | ۱ | ۰ | ۲-٦ | ۱-۳ |
| ۹ | خفیف | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰-۳ | ۰-۲ |
| | بیماران SC: | | | | | | | | | |
| ۳ | شدید | ۱ | ۱ | ۲ | ۲ | ۱ | ۳ | ۲ | ۳-۱۰ | ۲-٤ |
| ۷ | متوسط | ۰ | ۰ | ۲ | ۲ | ۰ | ۱ | ۱ | ۲-٤ | ۱-۳ |
| ۱۱ | خفیف | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۱ | ۰ | ۰-۲ | ۰-۱ |
| | بیماران S-βthalassaemia: | | | | | | | | | |
| ۳ | شدید | ۱ | ۲ | ۲ | ۱ | ۱ | ۰ | ۱ | ٤-۱۰ | ۳-٦ |
| ۳ | متوسط | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۳-٥ | ۲-۳ |
| ۳ | خفیف | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۱-٤ | ۱-۲ |
| ۷۸ | تعداد کل | ٦ | ٥ | ۱٥ | ۷ | ٤ | ۱۰ | ٦ | ۰-۱۰ | ۰-۱۰ |

CNS:Acute cerebrovascular accident
AVN: Avascular necrosis of bone
A/E: Accident & Emergency

جدول ۲: داده های آزمایشگاهی برای ٤۸ بیمار با آنمی سیکل سل (**HbSS**) در گروهای شدید، متوسط و خفیف.

| تعداد بیماران | HbA2 درصد | HbF درصد | MCH (pg) | MCV (Fl) | Hb | RBC *$10^6$ | سن | جنس | HbSدرصد |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۲۰: | | | | | | | ۱۰-۳۸ | F :۹ | |
| شدید | | | | | | | | M :۱۱ | |
| Mean | ٤/٥ | ٥/۷۳ | ۲۹/٦۲ | ۸۲/۳٤ | ۸/۱۹ | ۲/۷۷ | | | ۸٦/٦۰ |
| SD | ۰/٤٤ | ۳/۲٤ | ۲/۷٦ | ۸/٤۳ | ۰/۷٦ | ۰/۳۲ | | | ٥/٥۸ |
| ۱۹ | | | | | | | ٦-۳۹ | F :۷ | |
| متوسط | | | | | | | | M :۱۲ | |
| Mean | ٤/۲٦ | ٥/۸٤ | ۲۸/٥٦ | ۸۱/۹ | ۸/٦٦ | ۳/٤۷ | | | ۸٥/۲۷ |
| SD | ۰/۸۱ | ۳/۲۹ | ۳/۳۳ | ۷/۸۹ | ۱/۸٤ | ۱/۷٦ | | | ۲/۸٤ |
| ۹: | | | | | | | ۱٤-۳۳ | F :٥ | |
| خفیف | | | | | | | | M :٤ | |
| Mean | ۳/٤۸ | ۸/۰۸ | ۲۹/٦ | ۸٤/۸۷ | ۷/٥۱ | ۲/٥۷ | | | ۸٤/۳ |
| SD | ۰/۷۰ | ٦/۳۰ | ۳/۸٥ | ۱۰/٥۳ | ۰/۹۲ | ۰/٤۳ | | | ٤/۹۷ |

F-Female M-Male fl-Femto liter pg - Pictogram

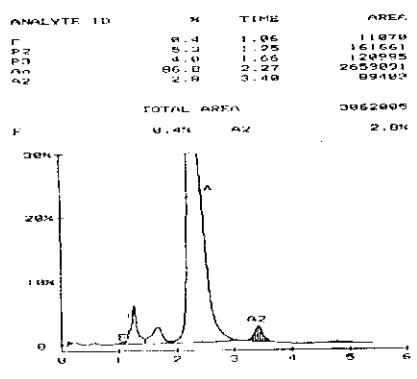

www.SID.ir

Archive of SID

## نتایج

در این تحقیق پارامترهای هماتولوژی و شدت بروز علائم بالینی برای ۷۸ بیمار مبتلا به بیماری سیکل سل که به کلینیک هماتولوژی مراجعه نموده بودند مشخص گردید.کروماتوگرام جداسازی هموگلوبین‌ها در یک نمونه خون طبیعی در شکل ۱ نشان داده شده. کروماتوگرام جداسازی هموگلوبین‌های F,A2,S,C,A در شکل ۲ نشان داده شده است. بیماران شامل ٤٨ آنمی سیکل سل، ۲۱ بیمار سیکل سل هموگلوبینC و ۹ بیمار سیکل سل بتا تالاسمی و سن آنها از ٦ الی ۷۰ بوده است. همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده ،تظاهرات بالینی در کل بیماران عبارت بود از ٦ مورد ناراحتی های عصبی ناشی از انسداد عروق[1] ،۱۰ مورد نکروز عروقی[2] ،٤ مورد نارسائی کلیوی، ۷ مورد ناراحتی چشمی، ۱۵ مورد ناراحتی تنفسی، ۵ مورد طحال و ٦ مورد زخم . بیشترین تظاهرات بالینی در بیماران SS مشاهده گردید. از ٤٨ بیمار SS تعداد ۲۰ نفر علائم شدید ۱۹ نفر علائم متوسط و ۹ نفر علائم خفیف داشتند .آنالیز پارامتر های هماتولوژیک نشان داد که بین مرد و زن تفاوتی نیست فقط مقدار هموگلوبین F در زنها بالاتر از مردهاست.میانگین هموگلوبین F در مرد ها ٤/۷۸درصد و در زنها ۷/۹٤درصد . متوسط سطح هموگلوبین F در گروه خفیف ۸/۰۸ ( ۱٤/۳-۱/۷۸درصد) در گروه متوسط ۵/۸درصد( ۹-۲/٦ درصد) و در گروه شدید ۵/۷ درصد (۸/۹-۲/۵درصد) تعین شد. بیشترین تغییرات هموگلوبین F در گروه خفیف مشاهده شد (جدول۲). از ۲۱بیمار SC ۳ بیمار علائم بالینی شدید ۷ بیمار علائم متوسط و ۱۱ بیمار علائم خفیف دارند.( جدول۳). متوسط هموگلوبین F در این گروه ۱/٤۲درصد ( ۲/۵-۰/۲٦ درصد)است و در گروه شدید از دو گروه دیگر کمتر است بطوریکه در گروه شدید ۰/۷۵درصد ( ۱/۳٤-۰/۲٦درصد)در گروه متوسط میانگین ۱/۳٦ درصد(۱/۸٤-۰/۸۸ درصد) و در گروه خفیف میانگین ٦۵ /۱ درصد ( ۳/۱-۰/۱ درصد) مشاهده شد. از ۹ بیمار سیکل سل بتا تالاسمی سه بیمار علائم شدید ،سه بیمارمتوسط و سه بیمار خفیف بودند. میانگین HbF در این گروه ٦/۷درصد (۱۰/۱-۲/۳ درصد) می‌باشد.جالب توجه اینکه میانگین سطح هموگلوبین F در گروه با علائم کلینیکی شدید۱۰/۹۵ درصد ( ۱٤/۹-۵/۵ درصد) که بالاتر از دو گروه دیگر بود.در گروه خفیف ;۷/٦۵درصد (۱۲/٤-۲/۸ درصد) و متوسط ۵ درصد (۷/۱۳- ۳/٤درصد) مشخص گردید. با استفاده از روشهای آماری ارتباط بین شدت علائم بالینی و داده های آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. Multivariate analysis ارتباط مستقیمی $p<0.05$ بین شدت علائم بالینی در کل بیماران با سطح هموگلوبینهای S,C و F نشان داد. ارتباط مثبت بین شدت علائم بالینی و سطح هموگلوبین S , $p<0.05$ $r=0.32$ و ارتباط منفی هموگلوبین F در گروه SS مشاهده شد. این ارتباط در گروه SC و سیکل بتا تالاسمی مشاهده نگردید.

**شکل ۱. کروماتوگرام جداسازی ، تشخیص و اندازه گیری هموگلوبین های یک نمونه خون طبیعی توسط HPLCمدل Bio-Rad Variant Hemoglobin Testing System با بکار بردن برنامه Beta Thal Short Program و استفاده از ستون Poly Cat**

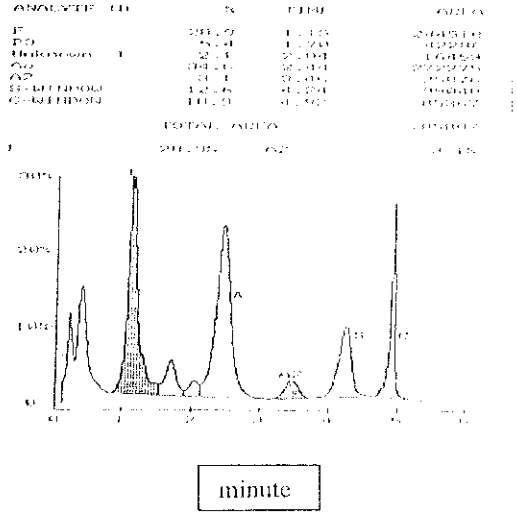



1 -Acute cerebrovascular accident
2 -Avascular necrosis



www.SID.ir

Archive of SID




شکل ۲. کروماتوگرام جداسازی ، تشخیص و اندازه گیری هموگلوبین های F,A,A2, ,C توسط HPLC،مدل Bio-Rad Variant Hemoglobin Testing System با بکار بردن برنامه Beta Thal Short Programm و استفاده از ستون Poly Cat

جدول ۳: داده های آزمایشگاهی برای ۲۱ بیمار ناقل هموگلوبین های Sو C (HbSC) در گروهای شدید، متوسط و خفیف

| سن | جنس | تعداد بیماران | HbF درصد | MCH (Pg) | MCV (fl) | Hb | RBC *$10^6$ | HbC درصد | HbS درصد | HbA 2 درصد |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۲۵-۳۷ | F-۳ | ۳ : شدید | | | | | | | | |
| | | Mean | ۰/۷۵ | ۲۵/۹۵ | ۷۱ | ۱۰/٤ | ۳/۹۹ | ٤٦/٤٥ | ٤٦/۱٥ | ۳/۸٥ |
| | | SD | ۰/٤۹ | ۱/۷٦ | ٤/۲٤ | ۱/۸۳ | ۰/٤۳ | ۱/۲۰ | ۰/۰۷ | ۰/۲۱ |
| ۳۲-۷۰ | F: ٥ | ۷: متوسط | | | | | | | | |
| | M :۲ | | | | | | | | | |
| | | Mean | ۱/۳٦ | ۲۸/٤۸ | ۷۷/٦ | ۱۱/۲٤ | ٤/۱۲ | ٤٤/٦٤ | ٤۳/۹۲ | ٤٤/٦٤ |
| | | SD | ۰/٤۸ | ٤/۷۱ | ۱۰/۸۰ | ۱/۸٤ | ۱/۱۷ | ۲/۱٦ | ۲/۸ | ۲/۱٦ |
| ۱۹-٦٥ | F: ۸ | ۱۱: خفیف | | | | | | | | |
| | M :۳ | | | | | | | | | |
| | | Mean | ۱/٦٥ | ۲٦/۱۲ | ۷۱/٤۲ | ۱۱/۰۷ | ٤/۲٦ | ٤٥/٤٦ | ٤٥/٦٥ | ٤٥/٤٦ |
| | | SD | ۱/٥۳ | ۱/٥۸ | ٤/٥۰ | ۰/٦٦ | ۰/٤٥ | ۱/۲۱ | ۰/۹۶ | ۱/۲۱ |

F-Female M-Male fl-Femto liter pg - Pictogram


www.SID.ir

Archive of SID

جدول ٤:داده های آزمایشگاهی برای ۹ بیمار **S-beta thalassaemia** در گروهای شدید، متوسط و خفیف.

| سن | جنس | تعداد بیماران | MCH (pg) | MCV (Fl) | Hb | RBC $*10^6$ | HbS درصد | HbA2 درصد | HbFدرصد |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۳۰-۳۲ | M :۳ | ۳: شدید | | | | | | | |
| | | Mean | ۲۳ | ٦۸ | ۱۰/۳٥ | ۳/٦۱ | ۷۳/۱ | ٥/۲٥ | ۱۰/۹٥ |
| | | SD | ۲/۱ | | ۰/٤۹ | ۱/۰۱ | ٤/۲ | ۱/٦۲ | ¼ |
| | | | | | | | | | |
| ۳۱-۳۷ | F:۲ M:۱ | ۳: متوسط | | | | | | | |
| | | Mean | ۲۲/۱٥ | ٦٤/٥ | ۱۱/٤ | ٤/٤ | ٦۹/٦٥ | ٦/۷٥ | ٥/۰ |
| | | SD | ۱/۷٦ | ٤/۹٤ | ۰/٤۹ | ۰/٦٥ | ٤/۳۱ | ۱/۲۰ | ۲/۱۳ |
| | | | | | | | | | |
| ۲٤-٥۰ | F:۲ M:۱ | ۳: خفیف | | | | | | | |
| | | Mean | ۲۳/۸٥ | ٦۹/٥ | ۱۱/۸ | ٤/۷۸ | ٦٥ | ٦/۷ | ۷/٦٥ |
| | | SD | ۲/۳۳ | ٦/۳۰ | ۱/۱۳ | ۰/۷ | ۱/۲۷ | ۱/٤۱ | ٤/۸۷ |

F-Female M-Male fl-Femto liter pg - Pictogram

## بحث و نتیجه‌گیری

بیماری سیکل سل یک بیماری موروثی زنجیر بتاگلوبین می‌باشد. علارقم این که تمام بیماران یک نوع موتاسیون در سطح DNA دارند ولی بروز علائم بالینی در بیماران مبتلا به بیماری سیکل سل متفاوت است، دربعضی بیماران علائم بالینی شدید و مراجعه مکرر به پزشک و بیمارستان دارند و در بعضی بیماران خفیف می‌باشد.به نظر میرسد که پلیمریزاسیون داخل سلولی هموگلوبین S تعیین کننده علائم بالینی است و کاهش هموگلوبین S با انجام انتقال خون سبب کاهش علائم بالینی است. هموگلوبین F در پلیمریزاسیون شرکت ندارد و معتقد هستند که افزایش آن در سلول‌های قرمز مانع از پلیمریزاسیون می‌شود (٦) .نظر به اینکه سطح هموگلوبین F در تازه متولدین بالاست نوزادان در موقع تولد بدون تظاهرات بالینی هستند و علائم بالینی تقریبا دوسال پس از تولد شروع می شود. پس از تولد تولید هموگلوبین F کاهش یافته و تولید HbF منحصر به تعداد کمی از اریتروسیت‌ها(FCell) می‌شود. (۷). علت تفاوت علائم بالینی در بیماران مختلف به طریق گوناگون توسط محققین مورد بررسی قرار گرفته و سعی شده پارامترهائی را تعیین کنند که توسط آنها بتوانند گوناگونی علائم بالینی در بیماران سیکل سل را توجیه نمایند. Houston و همکارانش در سال ۱۹۹٦ پیشنهاد کرده اند که ارتباط منفی بین شدت علائم بالینی و سطح هموسیستئین و فولیک اسید وجود دارد(۹). مطالعه ژنوتیپ آلفا گلوبین روی پاتوفیزیولوژی بیماری سیکل سل، HbSC و سیکل سل بتاتالاسمی مشخص کرده که همراه بودن آلفاتالاسمی سبب کاهش علائم بیماری می شود. تداخل آلفا تالاسمی با بیماری سیکل سل سبب افزایش سطح هموگلوبین و کاهش MCV. MCH و تعداد رتیکولوسیت‌ها می‌شود(۱۰ و۱۱).در مطالعه ای که در هندوستان انجام شده، نشان داده شده که بیماری سیکل سل در هندوستان خفیف‌تر از آفریقا و جامائیکاست (۱۲). تحقیقات نشان داده اند که تجویز هیدروکسی یوریا سبب


www.SID.ir

Archive of SID



افزایش هموگلوبین F و کاهش علائم بیماری می‌شود. از این دارو جهت درمان بیماری و کاهش علائم بالینی استفاده می شود(۱۳و۱٤) . افزایش سطح HbF در کاهش شدت بیماری موثر است ولی تنها فاکتور نیست و فاکتورهای دیگری در بروز علائم بیماری موثر است(۱۵).

مطالعه ای که در کشور افریقا انجام شده ارتباط بین شدت علائم بالینی و اندیس‌های خونی در بچه‌ها و بالغین مورد بررسی قرار گرفته و گزارش شده که ارتباط مهمی در بچه ها مشخص نشده است ولی در بالغین بین شدت علائم بالینی و تعداد گلبولهای سفید ارتباط مثبت $P<0.05$ و بین علائم بالینی و سطح هموگلوبین و مقدار هموگلوبین F ار تباط منفی گزارش شده و نشان داده‌اند که مقدار هموگلوبین و سطح هموگلوبین F می‌تواند در پیشگوئی علائم بالینی موثر باشد(۱٦) .همچنین ارتباط بین شمارش پلاکت ها و لکوسیت ها و سطح فیبرینوژن با علائم بالینی در بیماران سیکل سل بررسی شده و نشان داده شده که افزایش آنها با شدت علائم بالینی رابطه مستقیم دارد و افزایش هموگلوبین F تا ۲۰ درصد احتمال آسب بافتها را کاهش می‌دهد. (۱۷)

توانائی تشخیص بچه‌های مبتلا به بیماری سیکل سل که احتمالا علائم بالینی شدی در طول زندگی خواهند داشت سبب می‌شود که از درمان مناسب و مراقبت ویژه برخوردار باشند. در مطالعه ای علائم بالینی و آزمایشگاهی ۳۹۲ نوزاد قبل از دو سالگی و پس از دو سال تا ده سالگی بررسی شده و مشاهده شده که با استفاده از شمارش لکوسیت ها و سندرم دست و پا[1] می توان شدت بیماری را در زندگی آتی آنها پیش بینی نمود (۱۸). مطالعات اخیر اساس ملکولی علائم بالینی بیماری سیکل سل را در سطح ژن بررسی می‌کنند. افزایش سطح هموگلوبین F می تواند به علت حضور پلی مرفیسم در ناحیه پروموتور ژن Gγ باشد که تولید زنجیر گاما گلوبین و در نتیجه هموگلوبین F را سبب می‌شود. در بیماری سیکل سل تا کنون پنج نوع هاپلوتیپ مشخص شد .

Benin, Central African Republic CAR), نوع.(Cameroon(Com)Senegal(Sen),Arab-India,

senegal و Arab-India معمولا همراه با سطح بالای هموگلوبین F و علائم بالینی ملایم هستند در صورتیکه نوع Benin و CAR سطح پائین هموگلوبین F و علائم بالینی شدید دارند. هاپلوتایپ ژن بتا گلوبین و همرا بودن آلفا تالاسمی در فنوتیپ بیماری و مرگ و میر بیماران تاثیر دارد، مثلا هاپلوتیپ CAR مرگ و میر بیشتر و Senegal مرگ و میر کمتر دارد. حضور آلفا تالاسمی در بیماری سیکل سل آسیب ارگانها را کاهش می دهد(۱۹) . ارتباط بین شدت علائم بالینی در بیماران سیکل سل و هاپلوتایپ بتا گلوبین برای ۵۰ بیمار در لبنان مطالعه شده و مشاهده شده فراوانی هاپلوتایپ Benin بیشتر از سایر هاپلوتیپ هاست و نشان داده اند که سطح هموگلوبین F در کاهش شدت بیماری موثر است ولی تنها پارامتر نیست بلکه فاکتورهای دیگری نیز در شدت بیماری موثر هستند، بطوریکه در هاپلوتیپ CAR بنظر نمی‌رسد که سطح بالای هموگلوبین F در کاهش بیماری موثر باشد (۲۰). در مطالعه ای که در جنوب شرقی ایران انجام شده نشان داده شده که بیماری سیکل سل در ایران همراه با سطح بالای هموگلوبین F می‌باشد و تظاهرات بالینی بیماری در این بیماران خفیف است. در این تحقیق فراوانی هاپلوتایپ Arab-India ۵۱/۱درصد گزارش شده و نشان داده شده که فراوانی این هاپلوتایپ بیشتر از سایر هاپلوتایپ‌ها بوده است (۲۱).

در شهر منچستر انگلستان به علت مهاجرین زیاد از کشورهای آفریقائی، شیوع بیماری سیکل سل در سیاه پرستان بالاست، به طوریکه در تحقیقات انجام شده در خانمهای حامله شیوع سیکل در سیاهان ۱۸درصد گزارش شده است(۲۲).روشهای معمول درآزمایشگاههای تشخیص طبی برای تشخیص هموگلوبینوپاتی ها بیشتر شامل الکتروفورز سلولز استات و کروماتوگرافی ستونی

1 - Dactylitis ( Hand Foot Syndrom)



www.SID.ir

Archive of SID


میکرو می‌باشد. انجام این روشها از طرفی وقت‌گیر و پرزحمت هستند و از طرف دیگر، با این روشها اندازه گیری هموگلوبین ها به طور کاملا دقیق امکان پذیر نمی‌باشد(۲۳). HPLC تکنیکی است که اخیرا در تشخیص هموگلوبینوپاتی‌ها معرفی شده است. با توجه به اینکه نشان داده شده که HPLC یک روش دقیق و سریع در تشخیص هموگلوبینوپاتی هاست (۲۴و۲۵) برآن شدیم که با استفاده از این روش مقدار هموگلوبین‌های S,F,C,A را در بیماران سیکل سل اندازه گیری نمائیم و ارتباط آنها را با علائم کلینیکی در بیماران مورد بررسی قرار دهیم .ارتباط بین شدت علائم بالینی و داده های آزمایشگاهی درمورد ۷۸ بیمار سیکل سل مورد مطالعه قرار گرفت با این هدف که پارامتر هائی یافت شود که با استفاده از آنها بتوان شدت بیماری را در بیماران سیکل سل پیش‌بینی نمود. بیماران مورد مطالعه شامل ۴۸ SS، ۹ S بتا تالاسمی و ۲۱ بیمار SC.سن بیماران بین ٦ تا ۳۹ سال وتظاهرات بالینی مشاهده شده در بیماران عبارت بود از acute cerebrovascular accident ,avascular necrosis afbonاراحتی های تنفسی، بزرگی طحال، نارسائی کلیوی و زخم ناحیه پا می باشد .میانگین مقدار هموگلوبین در کل بیماران SS، کمتر از دو گروه S بتا تالاسمی و SC بدست آمد. میانگین هموگلوبین در گروه SS ۸/۲۵ و در گروه S بتا تالاسمی۱۱/۲ و در گروه SC ۱۱/۰٤ گرم در صد مشخص شد . میانگین مقدار هموگلوبین F در بیماران SS، و S بتا تالاسمی تقریبا یک اندازه و بیشتر از گروه SC بدست آمد. در گروه SS ٦/۲۱ ، در گروه S بتا تالاسمی٦/۷ و در گروه SC ۱/٤۲ در صد بدست آمد. در بیماران SS و SC در نوع خفیف سطح بالاتری از هموگلوبین F مشاهده شده ولی در بیماران S-بتاتالاسمی سطح هموگلوبین F در گروه با علائم کلینیکی شدید بالاتر از نوع خفیف بود. با انجام multivariate analysis رابطه بین شدت علائم بالینی و داده های آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت و یک ارتباط مستقیمی بین شدت علائم بیماری و سطح هموگلوبین S با $p< 0.05$ $r=0.32$ در بیماران SS نشان داده شد ویک ارتباط منفی بین شدت علائم بالینی و سطح HbF در بیماران SS مشاهده شد ($r=-41$ $p<0.05$) . این ارتباط در بیماران S/Cو سیکل سل بتا تالاسمی مشاهده نشد. مانند مطالعه انجام شده در لبنان ، نتایج این مطالعه نیز نشان داد که سطح هموگلوبین F بیان کننده شدت بیماری نمی تواند باشد و به نظر میرسد فاکتورهای دیگری مثل ژنتیک ، تغذیه و ایمنی افراد نیز تاثیر داشته که این نیاز به مطالعه بیشتر روی بیماران و همچنین مطالعات ملکولی و ژنتیکی دارد.

## منابع

1-Konoty A. Clinical manifestations of sickle cell disease including : the sickle cell crises. Arch Intern Med 1974,133: 611-19.

2-Eaton WA, Hofricher J. Hemoglobin S gelation and sickle cell disease. Blood 1987 ; 70 (5): 1245-66.

3- Noguchi T, Schechter AN. The intracellular polymerization of sickle cell haemoglobin and its relevance to sickle cell disease. Blood 1981; 58(6): 1057-68.

4-Mukherjee MB, Sure RR, Ghosh K, Colah RB, Mohanty D. Clinical diversity of sickle cell disease in Western India-Influence of genetic factors. Acta Haematol 2000;103 (2):122-3.

5-Padmos MA, Roberts GT, Sackey k, Kulozik A, Bail S, et al . Two different forms of homozygous sickle cell disease occur in Saudi Arabia. Br J Haematol 1991; 79(1) 93-8.



www.SID.ir

Archive of SID

6-Falusi AG, Olatunji PO. Effect of alpha thalassaemia and hemoglobin F (HbF) level on the clinical severity of sickle cell anaemia. Eur J Haemato 1994 ; 52(1) : 13-5.

7-Micheline MR,Constance TN, et al. Variation in fetal hemoglobin parameters and predicted hemoglobin S polymerization in sickle cell children in the first two years of life: Parisian prospective study on sickle cell disease . Blood 1994; 84(9):3182-8.

8-Waters HM, Howarth JE, Kadkhodaei –Elyaderani M, et al . An evaluation of the Bio-Rad variant Hemoglobin Testing System for the detection of hemoglobinopathies. Clin and Lab Med 1997;20:31-40.

9-Houston P, Rana S, Sekhsaria S, Perlin.E, Castro O. Homocysteine in sickle cell anaemia: Relationship to stroke and severity of disease. Blood 1996; 88(10)2:17b.

10-Ballas SK. Effect of alpha-globin genotype on the pathophysiology of sickle cell disease. Pediatr Pathol Mol Med 2001; 20(2): 107-21.

11-Ataulfo Gonzalez F,Blazques C , Ropero P, et al . Association of hemoglobinopathy and alpha thalassemia. Study of 45 patients. Med Clin (Barc)2005; 21:124(19)726-9.

12-Mohanty D, Mukherjee MB. Sickle cell disease in india. Curr Opin Hematol 2002; 9(2), 117-22.

13- Van Beers EJ, Peters M, Biemond Bt. Pathophysiology and treatment of sickle cell disease. Ned Tijdschr Geneeskd 2005 21:149(21) 1144-9.

14-Steinberg MH, Barton F, Castro O et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to a years of treatment. JAMA 2003; 289: 1645-51.

15-El Hami M A,The relationship of the genetic heterogeneity of sickle cell gene to clinical manifestations. J Tropical Pediatrics 1993; 39:7 23-9.

16-Olatunji PO, Davies SC. The predictive value of white cell count in assessing clinical severity of sickle cell anaemia in Afrocaribbeans patients. Afr J Med Sci 2000; 29(1): 27-30.

17- Dom Beineke A, Frietsch T. Sickle cell disease pathophysiology, clinical and diagnostic implications. Clin Lab Med 2002;40(1): 1075-84.

18-Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos L, et al .Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease . New Engl J Med 2000 ; 342: 83-9.

19- Powers DR, Meiselman HJ, Fisher TC, Hiti A, Johnson C. Beta-S gene cluster haplotypes modulate hematologic and hemorheologic expression in sickle cell anemia. Use in predicting clinical severity.Am J Pediatr Hematol Oncol 1994; 16(1): 55-61.

20-Inati A, Taher A, Bou Alawiw, et al . Beta-globin gene cluster haplotypes and HbF levels are not the only modulators of sickle cell disease in Lebenon. Eur J Haematol 2003 ; 70(2) : 79-83.

21-Rahimi Z, Karimi M, Haghshenas M, Merat A, Beta- globin gene cluster haplotypes in sickle cell patients from south West Iran. Am J Hematol 2003;74(3): 156- 60.

22- Kadkhodaei –Elyaderani M, Cinkotai KI, Hyde K, Waters HM , Howorth J, Goldstone S, Richards JT. Haemoglobinopathies in antenatal population of Central Manchester. Clin Lab Haem 1998. 20: 207-211

23-Bertram H, Lubin H, Witkowske, K Klemak. Laboratory diagnosis of Hemoglobinopathies. Clin Biochem 1991; 24: 363-74.

24-Waters HM, Howarth JE, Kadkhodaei –Elyaderani M, et al . Bio-Rad Variant Beta Thalassaemia Short Program. Medical Device Agency Report 1996: (MDA) 96(28).

25-Wild BJ, Stephens AD. The Use of automated HPLC to detect and quantitate haemoglobins. Clinical and Laboratory Haematology. 1997;19:171-6.



www.SID.ir