

دانشور

پزشکی

بررسی شیوع بتاتالاسمی مینور در دانش آموزان دختر و پسر سوم راهنمایی

نویسنده: دکتر فاطمه نبی پور

استاد بار بخش پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

Email: 28912@mirc.org

چکیده

مقدمه: بتاتالاسمی یک بیماری تک ژنی شایع در دنیا است، اما شیوع این بیماری در ایران مشخص نیست.

روش کار: این مطالعه جهت بررسی شیوع تالاسمی بتا در شهرستان بم در استان کرمان انجام شده است. تعداد ۵۲۶۷ دانش آموز ۱۴-۱۲ ساله برای تعیین شیوع بتاتالاسمی در شهرستان بم مورد مطالعه قرار گرفتند.

در طول مطالعه، شمارش کامل گلبولی برای هر فرد انجام شد. افرادی که دچار میکروسیتوز بودند پس از درمان با آهن، تحت کروماتوگرافی و الکتروفورز هموگلوبین جهت تعیین میزان HbA₂ در خون قرار گرفتند.

نتایج: شیوع کلی بتاتالاسمی یا صفت بتاتالاسمی در این دانش آموزان ۲/۶ درصد برآورد شد. شیوع میکروسیتوز نیز ۱۷/۳ درصد بود. تعیین شیوع بتاتالاسمی در بم و سایر شهرها جهت مشاوره ژنتیک و تشخیص پری ناتال (قبل از تولد) این بیماری مفید است.

واژه‌های کلیدی: بتاتالاسمی، شیوع، بم

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال دوازدهم - شماره ۵۷
تیر ۱۳۸۴

تاریخ وصول: ۸۲/۱۱/۷

تاریخ پذیرش: ۸۳/۸/۱۲

مقدمه

هموگلوبین عمده در داخل سلول‌های قرمز بدن هموگلوبین A است که تترامری شامل ۲ زوج زنجیره پلی پپتیدی گلوبین است: یک زوج زنجیره آلفا (α) و یک زوج زنجیره بتا (β). تالاسمی به طیفی از بیماری‌ها گفته می‌شود که با کاهش یا عدم تولید یک یا بیش تر از یکی از این زنجیره‌ها همراه باشد و بتاتالاسمی اختلال

در تولید زنجیره‌های β گلوبین است که براساس نوع ژنتیکی هموزیگوت یا هتروزیگوت بودن آن، طیف وسیعی از علائم شدید تا انمی مختصر را ایجاد می‌کند. هنگامی که شخص از نظر ژن‌های تولیدکننده زنجیره β که روی کروموزوم ۱۱ قرار دارند، هتروزیگوت باشد وجود یک ژن تنها باعث کاهش تولید هموگلوبین شده، بتاتالاسمی مینور یا صفت

بتاتالاسمی (Beta thalassemia trait) را تشکیل می‌دهد [۵-۱]. این بیماران بدون علامت هستند و تنها یک آنمی خفیف میکروسیتیک هیپوکروم دارند. هماتوکریت اغلب اوقات زیر ۳۰ درصد و میانگین حجم گلبول قرمز یا MCV کم‌تر از ۷۵ است. در ۱۵ تا ۲۰ درصد این بیماران، یک اسپلنومگالی خفیف و بدون علامت دیده می‌شود. گاهی اوقات در بعضی از خانم‌های باردار به دلیل اضافه شدن آنمی فیزیولوژیک، آنمی شدید و احتیاج به انتقال خون پیدا می‌کنند [۶].

نکته مهم در تالاسمی مینور، انتقال آن به نسل‌های آینده است. چنانچه پدر و مادری هر دو تالاسمی مینور داشته باشند احتمال بروز بیماری تالاسمی ماژور در فرزندان آن‌ها ۲۵ درصد و ناقل شدن فرزندان به صورت تالاسمی مینور ۵۰ درصد است [۳ و ۴]. با مشاوره قبل از ازدواج می‌توان از بروز بیماری‌ای تالاسمی ماژور که بیماری با عوارض زیاد و مرگ و میر بالا است و هزینه‌های زیادی را برای خانواده‌ها و جامعه دربر دارد، جلوگیری کرد. با توجه به این‌که ازدواج‌های فامیلی در ایران خصوصاً در شهرستان‌های کوچک‌تر رواج دارد، غربالگری و تشخیص بیماران مبتلا به صفت تالاسمی مهم است. لذا این مطالعه برای اولین بار در شهرستان بم که از بزرگ‌ترین شهرستان‌های استان کرمان محسوب می‌شود، جهت تعیین شیوع بتاتالاسمی مینور طراحی و انجام شد.

روش کار

در یک مطالعه تحلیلی با روش نمونه‌گیری سرشماری، تمامی دانش‌آموزان سال سوم راهنمایی شهرستان بم مورد بررسی قرار گرفتند. با مراجعه به آموزش و پرورش شهرستان بم و بعد از کسب مجوز لازم جهت تحقیق، لیست تمامی مدارس راهنمایی شهرستان بم تهیه شد. در مرحله اول به تک‌تک مدارس مراجعه و پس از توضیح در مورد طرح و بیماری تالاسمی برای

دانش‌آموزان، از تمامی دانش‌آموزان شرح حال مختصر گرفته و معاینه فیزیکی انجام شد. سپس دو میلی‌لیتر خون در شیشه سیتراته از هر نفر گرفته و در ظروف خنک با شرایط مناسب نگهداری شد. در پایان نمونه‌گیری، نمونه‌ها در شرایط استاندارد لازم جهت حفظ خون به آزمایشگاه بیمارستان یک دانشگاه علوم پزشکی منتقل می‌شدند. در آن‌جا همه نمونه‌ها که تحت ارزیابی شمارش سلول‌های خونی و اندکس‌های خونی شامل هموگلوبین، هماتوکریت، حجم متوسط گلبولی (MCV)، متوسط هموگلوبین گلبولی (MCH) و غلظت متوسط هموگلوبین گلبولی (MCHC) با کمک یک دستگاه اتوماتیک هماتولوژی (Sysmex) ساخت کشور ژاپن قرار می‌گرفتند.

پس از انجام آزمایش، تمامی جواب‌ها تحت بررسی قرار می‌گرفتند و MCV زیر ۷۷ به عنوان شک به آنمی میکروسیتیک وارد مرحله دوم بررسی می‌شد. از مجموع ۵۲۶۷ دانش‌آموز موضوع ارزیابی اولیه، ۹۱۱ نفر MCV کم‌تر از ۷۷ داشتند و لذا تمام آن‌ها جهت رد آنمی فقر آهن تحت درمان یک ماه قرص آهن قرار گرفتند. تشخیص آنمی فقر آهن و تالاسمی براساس آزمون‌های آزمایشگاهی امکان‌پذیر است؛ اما به دلیل هزینه‌های بالا، از روش درمان در بیماری فقر آهن استفاده شد. بعد از یک ماه درمان با آهن در ۹۱۱ نمونه دوباره آزمایش‌های مرحله اول تکرار شد که در ۴۶۰ نفر آنمی اصلاح و نرموسیتیک شده بود و MCV بالای ۸۰ داشتند و البته در ۴۵۱ نفر میزان MCV تغییر نیافته بود و کماکان MCV کم‌تر از ۷۷ داشتند و لذا جهت بررسی بتاتالاسمی مینور وارد مرحله سوم بررسی شدند. از تمامی بیماران نمونه خون مجدد گرفته شد و به‌منظور تعیین هموگلوبین تحت الکتروفورز و کروماتوگرافی ستونی قرار گرفتند. بعد از تعیین نوع هموگلوبین A₂، افراد دارای هموگلوبین A₂ بیش‌تر از ۳/۵ درصد مبتلا به بتاتالاسمی مینور، افراد دارای هموگلوبین A₂ مساوی

در خانم‌ها ۵۴/۵ درصد بود ($p=۰/۰۲$ و $df=۱$ و $\chi^2=۵/۳۴$).

از ۴۵۱ نفر باقیمانده که MCV کم‌تر از ۷۷ داشتند و تحت الکتروفورز هموگلوبین قرار گرفتند ۲۵۸ نفر پسر و ۱۹۳ نفر دختر بودند. از تعداد کل ۳۰۰ نفر ۶۶/۵ درصد الکتروفورز نرمال داشتند. ۳۰ نفر (۶/۷ درصد)، ۳/۵ درصد $HbA_2 =$ داشته، مشکوک تلقی شدند و ۱۲۱ نفر (۲۶/۸٪) ۳/۵ درصد $HbA_2 >$ داشته مبتلا به بتاتالاسمی مینور بودند. اختلاف میزان هموگلوبین A2 در سه گروه فوق به لحاظ آماری در حد معنادار بود ($F=۳۷۹/۹۸$ و $p<۰/۰۰۰۱$). در مقایسه MCV سه گروه فوق قبل از درمان با آهن میانگین MCV اختلاف آماری معناداری نداشت؛ اما بعد از درمان با آهن در سه گروه مبتلا، مشکوک و غیرمبتلا، اختلاف آماری معنادار بود. اگرچه باز هم MCV زیر نرمال بود؛ اما میزان افزایش نسبت به گروه مشکوک و مبتلا در کل معنادار تشخیص داده شد ($F=۱۴/۲$ و $p<۰/۰۰۱$). نکته جالب در مورد این اختلاف این است که میانگین MCV گروه غیرمبتلا بعد از درمان با آهن گروه مشکوک و مبتلا اختلاف آماری معناداری داشت؛ اما گروه مشکوک با گروه مبتلا اختلاف معناداری نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین MCV در سه گروه مورد مطالعه بعد از درمان با آهن

گروه مورد مطالعه	میانگین	انحراف معیار	آزمون آنالیز واریانس در مقایسه ۳ گروه $F = ۱۴/۲$ $P < ۰/۰۰۱$
غیرمبتلا	۶۸/۰۷	۴/۷۳	
مشکوک	۶۶/۰۶	۴/۴۷	
مبتلا	۶۵/۵۴	۴/۲۳	

مقایسه گروه مبتلا و غیرمبتلا $p<۰/۰۰۰۱$ و $F = ۲۴/۸۷$

مقایسه گروه مبتلا و مشکوک $p=۰/۰۵۵$ و $F = ۰/۳۵$

مقایسه گروه غیرمبتلا و مشکوک $p=۰/۰۲$ و $F = ۴/۹۷$

۳/۵ درصد افراد مشکوک و افراد دارای هموگلوبین A₂ کم‌تر از ۳/۵ درصد از نظر بتاتالاسمی مینور افراد سالم در نظر گرفته شدند.

در مرحله چهارم طرح، تمامی افراد دچار بتاتالاسمی مینور و افراد مشکوک تحت مشاوره و آموزش از نظر بیماری اختلالات ایجاد شده توسط آن و مشاوره بعد از ازدواج قرار گرفتند و اختلال آن‌ها کاملاً برای‌شان شرح داده شد تا از عواقب بعدی آن جلوگیری شود. داده‌ها پس از آماده شدن به کمک کامپیوتر و بسته نرم‌افزار آماری EPI-6 تجزیه و تحلیل شدند. در تمامی آزمون‌ها سطح زیر ۰/۰۵ معنادار تلقی گردید.

لازم به ذکر است پژوهشگران در تمامی مراحل تحقیق، اصول اخلاق در پژوهش را رعایت کرده، بدون دادن اطلاعات کافی و رضایت نمونه‌ها، آن‌ها را وارد مطالعه نکردند.

نتایج

از تعداد ۵۲۶۷ دانش‌آموزی که در مرحله اول وارد طرح شدند ۲۸۳۹ نفر پسر و ۲۴۲۸ نفر دختر بودند که ۹۱۱ نفر آن‌ها آنمی میکروسیتیک داشتند. شیوع آنمی میکروسیتیک ۱۷/۳ درصد برآورد شد که از این تعداد ۴۸۶ نفر پسر و ۴۲۵ نفر دختر بودند. شیوع در پسران ۱۷/۱ و در دختران ۱۷/۵ درصد بود. اختلاف آماری معناداری بین دختر و پسر از نظر شیوع آنمی میکروسیتیک با MCV کم‌تر از ۷۷ وجود نداشت ($\chi^2=۰/۱۴$ و $df=۱$ و $p=۰/۷$).

در مرحله دوم طرح ۲۲۸ نفر از پسران و ۲۳۲ نفر از دختران پاسخ مناسب به درمان با آهن خوراکی دادند و آزمایش خون آن‌ها بهبود یافت که اختلاف آماری معناداری بین پاسخ به درمان با آهن بین دختران و پسران وجود داشت. پاسخ به درمان در آقایان ۴۶/۹ و

در هنگ‌کنگ در سال ۱۹۹۷ شیوع آنمی میکروسیتیک (براساس $MCV < 80 \text{ fl}$) ۸/۳ درصد برآورد شد که نسبت به مطالعه ما میزان آن کم‌تر است [۱۰]. علت شیوع بیش‌تر آنمی میکروسیتیک در مطالعه ما شاید منظور کردن افراد مبتلا به تالاسمی در مطالعه باشد.

نکته جالب توجه در مطالعه حاضر این است که میزان نرمال بودن الکتروفورز هموگلوبین در بین افرادی که MCV زیر حد نرمال داشتند، بالا بود (۶۶/۵ درصد) که نشان می‌دهد با مشاهده MCV زیر حد نرمال ابتدا باید آنمی فقر آهن را مدنظر قرار داد. با توجه به شیوع این بیماری در کشورمان ارجح است بیمار مدتی تحت درمان قرار گیرد و در صورت عدم جواب به درمان مورد آزمایش‌های تکمیلی واقع شود.

شایان ذکر است در این مطالعه ۵۲۶۷ دانش‌آموز وارد مرحله اول طرح شدند که نشان‌دهنده تمایل بالای افراد جهت شرکت در برنامه‌های غربالگری است. اخیراً میشل (Mitchell) و همکاران او یک برنامه غربالگری طولانی مدت در دانش‌آموزان دبیرستانی در مونت‌رال انجام داده [۱۳] و متوجه شده‌اند که تعداد قابل توجهی از افراد به شکل اختیاری در برنامه‌های غربالگری جهت بتاتالاسمی شرکت کرده‌اند که در کاهش میزان بروز بتاتالاسمی ماژور نقش بسزایی داشته است.

در مورد اهمیت بتاتالاسمی و عوارض آن در جامعه، در اغلب کشورهای پیشرفته، تمام کودکان مبتلا به بتاتالاسمی ماژور به‌طور مداوم تحت درمان با دسفروکسامین و انتقال خون قرار می‌گیرند [۱۷ و ۱۸] که همراه با مراقبت‌های بهداشتی مناسب و پذیرش خوب بیماران است که انتظار می‌رود که حداقل ۳۰ سال عمر کنند [۲۲-۱۹] ولی همین افراد در کشورهای در حال توسعه به علت کمبود مراقبت‌های بهداشتی به سن بلوغ هم نمی‌رسند و هر دوی این هزینه بالایی را به جامعه تحمیل خواهد کرد.

در کل شاید بتوان گفت با احتساب ۵۰ درصد موارد مشکوک به عنوان مبتلا، شیوع صفت تالاسمی یا بتاتالاسمی مینور در دانش‌آموزان سوم راهنمایی شهرستان بم ۱۳۶ نفر بود که با حدود اطمینان ۹۵ از ۱/۷ درصد تا ۲/۹ درصد بود.

بحث و نتیجه‌گیری

تالاسمی‌ها، گروه هتروژن از اختلالاتی هستند که مشخصه آن‌ها تجمع زنجیره آلفا یا بتا غیرطبیعی در هموگلوبین است. این اختلال باعث همولیز داخل مغز استخوان یا در خون محیطی شده، در نهایت باعث کم‌خونی می‌گردد [۷].

این بیماری‌ها شایع‌ترین بیماری ارثی تک‌ژنی در دنیا هستند و بیش‌ترین شیوع را در مناطق مالاریاخیز دارند. در آسیای جنوب شرقی، جمعیتی بالغ بر ۴۵۰ میلیون نفر حامل ژن ناقل این بیماری‌اند و بیش‌تر در مناطقی زندگی می‌کنند که در معرض میدان‌های مغناطیسی قرار دارند و برای جلوگیری از ایجاد بیماری به مراقبت‌های بهداشتی نیاز دارند [۷].

در مطالعه حاضر، شیوع صفت تالاسمی یا بتاتالاسمی مینور در گروه سنی ۱۴-۱۲ سال به‌طور کلی ۲/۶ درصد بود که به آمارهای موجود نزدیک است. مطالعه‌ای در ترکیه در سال ۲۰۰۲ مشخص کرد که شیوع بتاتالاسمی در مناطق شهری ۲/۲ درصد است که از مقدار به‌دست آمده در این مطالعه کم‌تر است [۸]. همچنین تالاسمی یک بیماری شایع در جنوب چین است [۱۴، ۱۵ و ۱۶].

مطالعات دیگری از این دست وجود دارند که شیوع بتاتالاسمی را از ۰/۹ تا ۵/۹۳ درصد گزارش کرده‌اند [۹-۱۲].

در مطالعه ما، شیوع آنمی میکروسیتیک (براساس $MCV < 80 \text{ fl}$) ۱۷/۳ درصد برآورد شد که بین دو جنس اختلاف آماری معنادار وجود نداشت؛ اما در مطالعه‌ای

منابع

- Schrier SL. Pathophysiology of beta-thalassemia. In: Rose B(ed). Up to data medicine, Ver 8.3, Up to Data Inc 2000. Cd-Rom.
- Forget BG. Thalassemia syndromes. In: Hoffman R, Ben Z Jr EJ, Shattil SJ, et al (Eds), Hematology: Basic principles and practice, 3 rd ed. Churchill Livingstone Co. New York. 2000; pp:485-95.
- Olivieri NF. The beta-thalassemias. N Eng J Med. 1999; 341(2): 99-109.
- Weatherall DJ. The thalassemias. In: Stamatoyanopoulos G, Neinhuis AW, Majerus PW (Eds). Molecular basis of blood diseases. 2 nd ed, WB Saunders Co, Philadelphia. 1994. p: 157.
- Forget BG, Pearson HA. Hemoglobin synthesis and the thalassemias. In: Hardin RI, Lux SE, Stoessel TP (Eds), Blood: Principles and Practice of hematology. JB Lippincott, Philadelphia. 1995. p:1525.
- Benz EJ. Clinical manifestations of the thalassemia. In: Rose B. Up to data medicine, Ver 8.3, Up to Date Inc 2000. CD.Rom.
- Cai R, Li L, Liang X, Liu Z, Su L, Li W, et al. Prevalence survey and molecular characterization alpha and beta thalassemia in liuzhou city of Guungxi. Zhonghua Lin Xing Bing Xue Zazhi. 2002; 23(4): 281-5.
- Tunc B, Cetin H, Gumruk F, Istanbul B, Yavrucuoglu H, Kurt V, et al. The prevalence and molecular basis of beta-thalassemia in Isparta province and region. Turk J Pediatr. 2002; 44(1): 18-20.
- Ko TM, Caviles AP Jr, Hwa HL, Liu CW, Hsu PM, Chung YP. Prevalence and molecular characterization of beta-thalassemia in Phillipins. Ann Hematol, 1998, 77(6): 25-60.
- Lau YL, Chan YY, Ha SY, Yeung CY, Waye JS. Prevalence and genotypes of alpha and beta-thalassemia carriers in Hong-Kong-implications for population screening. N Eng J Med. 1997; 336(18): 1314-6.
- Xu X, Liao C, Liu Z, Huang Y, Zhang J, Li J, et al. Antenatal screening and fetal diagnosis of beta-thalassemia in a chine population: Prevalence of the beta-thalassemia trait in the Guang zhou area of China. Hum Goset. 1996; 98(2): 199-202.
- Sunna EL, Ghoraibeb NS, Knapp DD, Bashir NA. Prevalence of hemoglobin S and beta-thalassemia in northern Jordan. J Obstet Gynaecol Res. 1996; 22(1): 17-20.
- Mitchell JJ, Capua A, Clow C, Scriver CR. Twenty-year outcome analysis of genetic screening programs for tay-sachs and β -thalassemia disease carriers in high school. Am J Hum Genet. 1996; 59: 793-798.
- Todd D, Lai MCS, Braya CA, Soo HN. Alpha-thalassemia in Chinese: Cord blood studies. Br J Haematol. 1969; 16: 551-556.
- Li AMC, Lee FT, Todd D. The screening of chine cord blood for haemoglobine. Hum Hered. 1982; 32: 62-70.

در این مطالعه پس از درمان با آهن، میزان MCV در افرادی که تحت الکتروفورز سرم قرار گرفته بودند و به عنوان افراد مبتلا به بتاتالاسمی محسوب می شدند، افزایش نشان می داد که این امر باز هم بر نقش درمان با آهن، هم در افراد دچار کم خونی فقر آهن و هم در افراد مبتلا به بتاتالاسمی تأکید می کند.

در کشورهای پیشرفته، علی رغم بهبود وضعیت بیماران مبتلا به بتاتالاسمی هنوز این بیماری یک اختلال جدی از لحاظ جسمی، روحی و اقتصادی است. به عنوان مثال، هزینه انتقال خون سالیانه و درمان با دسفروکسامین در کشور آمریکا در مورد افراد مبتلا به بتاتالاسمی ماژور حدود ۳۰/۰۰۰ دلار برای هر فرد است که نشان از تحمل بار مالی زیاد این بیماری بر خانواده ها و جامعه دارد [۱۹-۲۲].

در ایران آمار رسمی در مورد این بیماری هنوز وجود ندارد، ولی با در نظر گرفتن مشکلاتی که این بیماری هم از لحاظ روحی و هم از لحاظ جسمی بر بیمار و جامعه تحمیل می کند می توان اهمیت این بیماری را درک کرد.

در کشورهایی نظیر ایتالیا و چند کشور دیگر که موفق به کاهش شیوع تالاسمی ماژور شده اند می توان اهمیت مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج و برنامه های غربالگری را کاملاً مشاهده کرد [۲۱ و ۲۲].

16. Gardner MJ, Gardner SB, Winter PD. Confidence interval analysis (CIA): Microcomputer program manual, version 1-1. London: British medical Journal, 1991.
17. Yuen HL. Cooley's anaemia, present situation in Hong Kong: 15 th anniversary special issue. Hon4g Kong: Cooley's Anaemia Association. 1996: 31-3.
18. Kwan EYW, Lee ACW, Li AMG, et al. A cross-sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassemia major in Hong Kong. J Pediatr Child Health. 1995; 31: 83-87.
19. Prenatal diagnosis and genetic screening: community and service implications: Summary and recommendations of a report of the Royal college of physicians. J R collphysician Lond. 1989; 23: 215-220.
20. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med. 1994; 331: 567-73.
21. Olivieri NF, Nathan DG, Mamillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygus β -thalassemia. N Eng J Med. 1994; 331: 574-578.
22. Dover GJ, Valle D. Therapy for β -thalassemia a paradigm for treatment of genetic disorders. N Engl J Med.