

بررسی رشد در بیماران تالاسمی ماژور شهرستان رشت

دکتر داود خلیلی* - دکتر کبری بلوکی مقدم** - دکتر نوشین فهیم فر* - دکتر مرضیه غروی*

*پزشک عمومی

**استادیار گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۲/۱۱

تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۲۹

چکیده

مقدمه: رشد روندی پیچیده و وابسته به عوامل متعدد دارد و اختلال آن یکی از مسائل مهم در طب است که پی گیری، تشخیص علل و درمان آن ضروری است. یکی از این بیماری‌ها تالاسمی ماژور است. گرچه این بیماران به دلیل آنمی مزمن، اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون، اختلال هورمونی و علل دیگر دچار اختلال رشد می شوند، اما امروزه با درمان دقیق و منظم تا حد زیاد می توان از آن جلوگیری کرد. هدف: ارزیابی وضعیت بالینی و پیگیری دقیق درمانی با نشان دادن میزان اختلال رشد در بیماران تالاسمی شهرستان رشت. مواد و روش ها: اختلال رشد قدی و وزنی بیماران (صدک قد و وزن زیر ۵ درصد) و برخی عوامل از جمله سن، سن شروع درمان، متوسط تعداد مراجعه به درمانگاه جهت دریافت خون و تعداد واحدهای خون دریافتی در سال با مصاحبه، معاینه و بررسی پرونده آنان اندازه گیری شد. نتایج: از ۳۹۲ بیمار، ۴۲/۳ درصد قد و ۳۷ درصد وزن زیر ۵ درصد داشتند. در مجموع ۱۹۰ بیمار (۴۸/۵ درصد) اختلال رشد قد، وزن یا هر دو را داشتند. دو جنس از نظر اختلال رشد تفاوت معنی دار نداشتند اما با افزایش سن این اختلال افزایش یافت که اکثراً مربوط به دهه دوم زندگی بود. بر اساس نتایج آنالیز آماری logistic regression متغیرهای سن، سن شروع درمان به طور مستقیم و تعداد مراجعه سالانه به طور معکوس با اختلال رشد رابطه معنی دار داشتند. نتیجه گیری: اختلال رشد بیماران ما در مقایسه با آمار اروپا به طور قابل توجهی بیشتر و در حد جهان سوم است. لذا، پیگیری درمانی دقیق تر این بیماران ضروری می نماید.

کلید واژه ها: اختلالات رشد و نمو/ تالاسمی بتا/ کم خونی

مقدمه

هموگلوبین بر طول عمر آنها افزوده شده و بهبود قابل توجه در شکل فیزیکی بدن بخصوص در ناحیه سر و صورت و همچنین کاهش اختلال رشد بوجود آمده است. در این میان مشکل تجمع بار آهن ناشی از تزریق خون، اختلال رشد را به دهه دوم عمر منتقل کرده و رشد این بیماران از سن ۱۱ تا ۱۲ سالگی به بعد به طور ناگهانی کاهش یافته که این مشکل نیز با استفاده از داروهای دافع آهن نظیر دسفرال تا حد زیادی برطرف شده است (۳۱).

هر چند که اختلال رشد در تالاسمی به عوامل متعدد دیگر نظیر تغذیه نامناسب، اختلال هورمونی، پرکاریطحال و کمبود روی نیز بستگی دارد ولی با درمان مناسب و بموقع تزریق خون و دسفرال، می توان تا حدود زیادی از آن جلوگیری کرد (۳۱).

تالاسمی نوعی کم خونی ارثی است و انواع متفاوتی دارد که مهم ترین آنها بتا تالاسمی ماژور است که در آن تعادل در ساخت زنجیره های بتا گلوبین گلوبول قرمز وجود ندارد و بدلیل افزایش زنجیره های آلفا گلوبین و ایجاد اجسام غیر محلول، در مغز استخوان خونسازی به طور غیر مؤثر صورت می گیرد. سلول هایی که بالغ شده و وارد جریان خون می شوند عمر کوتاهی داشته و دچار تخریب زودرس می گردند. در نتیجه، کم خونی مزمن با کاهش عمر گلوبول های قرمز بوجود می آید که از اصلی ترین علل اختلال رشد در کودکان دچار بتا تالاسمی ماژور است. این بیماران تا قبل از بکار بردن روش درمانی تزریق خون چندانی نداشتند و اغلب در اوایل دهه اول عمر می مردند ولی با تزریق خون به صورت هر ۳ تا ۴ هفته یک بار و پایدار نگاه داشتن

توزیع رشد قدی و وزنی براساس منحنی رشد نلسون در جدول‌های شماره ۲ و ۳ آمده‌است. بدین ترتیب ۴۲/۳ درصد بیماران، قد زیر پرستایل ۵ درصد و ۳۷ درصد آنان وزن زیر پرستایل ۵ درصد داشتند.

جدول ۱: توزیع سنی بیماران تالاسمی ماژور

سن (سال)	فراوانی	درصد فراوانی	درصد فراوانی تجمعی
< ۲	۲	۰/۵	۰/۵
۲-۴	۱۶	۴/۱	۴/۶
۴-۶	۳۶	۹/۲	۱۳/۸
۶-۸	۳۵	۸/۹	۲۲/۷
۸-۱۰	۴۳	۱۱	۳۳/۷
۱۰-۱۲	۶۸	۱۷/۳	۵۱
۱۲-۱۴	۷۲	۱۸/۴	۶۹/۴
۱۴-۱۶	۴۵	۱۱/۵	۸۰/۹
۱۶-۱۸	۴۸	۱۲/۲	۹۳/۱
۱۸-۲۰	۲۷	۶/۹	۱۰۰

جدول ۲: توزیع رشد قدی بیماران تالاسمی ماژور

Percentile	فراوانی	درصد فراوانی	درصد فراوانی تجمعی
< ۵٪	۱۶۶	۴۲/۳	۴۲/۳
۵-۱۰٪	۸۱	۲۰/۷	۶۳
۱۰-۲۵٪	۶۳	۱۶/۱	۷۹/۱
۲۵-۵۰٪	۵۳	۱۳/۵	۹۲/۶
۵۰-۷۵٪	۱۱	۲/۸	۹۵/۴
۷۵-۹۰٪	۱۴	۳/۶	۹۹
۹۰-۹۵٪	۲	۰/۵	۹۹/۵
> ۹۵٪	۲	۰/۵	۱۰۰
جمع کل	۳۹۲	۱۰۰	

جدول ۳: توزیع رشد وزنی بیماران تالاسمی ماژور

Percentile	فراوانی	درصد فراوانی	درصد فراوانی تجمعی
< ۵٪	۱۴۵	۳۷	۳۷
۵-۱۰٪	۸۸	۲۲/۴	۵۹/۴
۱۰-۲۵٪	۶۵	۱۶/۶	۷۶
۲۵-۵۰٪	۵۱	۱۳	۸۹
۵۰-۷۵٪	۲۷	۶/۹	۹۵/۹
۷۵-۹۰٪	۱۳	۳/۳	۹۹/۲
۹۰-۹۵٪	۱	۰/۳	۹۹/۵
> ۹۵٪	۲	۰/۵	۱۰۰
جمع کل	۳۹۲	۱۰۰	

مطالعه ما در سال ۱۳۸۰ انجام شده‌است، لذا این مقاله نشان‌دهنده وضعیت رشد بیماران تالاسمی شهرستان رشت در طی سال‌های قبل بوده و بر آن است تا با بیان وضعیت گذشته، انگیزه‌ای برای بررسی و پیگیری‌های بعدی را در این بیماران سازد تا از پیشرفت‌های احتمالی در روند درمان این بیماران آگاه شویم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بر کلیه بیماران تالاسمی ماژور شهرستان رشت که به درمانگاه تالاسمی بیمارستان ۱۷ شهریور مراجعه می‌کنند صورت گرفت.

داده‌های مورد نیاز با اندازه‌گیری قد و وزن کودکان دچار تالاسمی هنگام مراجعه در بهار سال ۸۰ و تعداد مراجعه و متوسط دریافت خون از مطالعه پرونده این بیماران جمع آوری و تنظیم شد. در کودکان زیر ۵ سال قد خوابیده و در بالای ۵ سال قد ایستاده بدون کفش و وزن نیز با کمترین پوشش و بدون کفش اندازه‌گیری شد.

Percentile قد و وزن هر بیمار از منحنی رشد کتاب اطفال نلسون استخراج شد. در نهایت اثر برخی عوامل احتمالی مؤثر در اختلال رشد از جمله سن شروع درمان، میانگین تعداد واحدهای خون دریافتی در سال و میانگین تعداد مراجعه به درمانگاه خون (برای دریافت خون) در سال و همچنین متغیرهای زمینه‌ای سن و جنس، در یک مطالعه Multi-Regression (آنالیز Logistic Regression) ارزیابی شد.

نتایج

۳۹۲ بیمار تالاسمی ماژور در محدوده سنی ۱۸-۱/۵ سالگی و نمای (Mode) ۱۲ سال بررسی شدند. میانگین سنی آنها $11/1 \pm 4/4$ سال بود. توزیع سنی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. ۲۰۴ نفر از بیماران پسر (۵۲٪) و ۱۸۸ نفر (۴۸٪) دختر بودند.

گروه‌های سنی (سال)	اختلال رشد قدی		اختلال رشد وزنی	
	پسر	دختر	پسر	دختر
کمتر از ۸	٪۹/۱	٪۱۷/۸	٪۱۱/۱	٪۱۳/۶
۸-۱۲	٪۲۱/۴	٪۲۳/۶	٪۱۴/۵	٪۱۲/۵
>۱۲	٪۶۱/۴	٪۷۲/۱	٪۷۲/۱	٪۵۰

جدول ۵: نتیجه آنالیز رگرسیون لجستیک برای عوامل مؤثر در

اختلال رشد (باروش Enter)

متغیر	Significancy	OR	CI 95%
سن شروع درمان (سال) (۱)	۰/۰۲۵	۱/۱۵	۱/۰۲-۱/۳
تعداد واحدهای خون دریافتی در سال (۲)	۰/۱۸۱	۰/۹۲	۰/۸۱-۱/۰۴
تعداد مراجعات سالیانه (۳)	۰/۰۵۴	۰/۸۴	۰/۷۱-۱
جنس (مرد-زن)	۰/۲۳۴	۰/۷۵	۰/۴۷-۱/۲
سن (سال)	۰/۰۰۰	۱/۳۱	۱/۲۲-۱/۴۲
تعداد واحد خون * تعداد مراجعات (۴)	۰/۱۴۳	۱	۰/۹۹-۱/۰۱

(۱) - $2/2 \pm 2/1$ میانگین سن شروع درمان

(۲) - $20/6 \pm 7/3$ میانگین تعداد واحدهای خون دریافتی در سال

(۳) - $11/7 \pm 3/1$ میانگین مراجعات به درمانگاه جهت دریافت خون در سال

(۴) - بدلیل احتمال تأثیر پذیری دو متغیر "تعداد واحدهای خون دریافتی" و "تعداد مراجعات" از یکدیگر، تداخل این دو نیز در آنالیز وارد شد.

در پسران میزان اختلال رشد قدی (زیر پرستایل ۵ درصد)، $47/1$ درصد و اختلال رشد وزنی (زیر پرستایل ۵ درصد) $43/1$ درصد بود. این مقادیر در دختران به ترتیب $37/2$ و 30 درصد محاسبه شد. در مجموع در ۱۹۰ نفر از بیماران ($48/5$ درصد) یا قد یا وزن یا هر دو زیر پرستایل ۵ درصد قرار داشت که از این تعداد ۱۰۵ نفر پسر و ۸۵ نفر دختر بودند یعنی اختلال رشد قدی یا وزنی در پسران $51/5$ ٪ و در دختران $45/2$ ٪ بود. با آزمون χ^2 این اختلاف بین دختران و پسران به حد معنی‌دار نرسید ($P > 0.1$).

با بالا رفتن سن، میزان اختلال رشد افزایش داشت. به طوری که اختلال رشد قدی در بیماران زیر ۸ ساله $13/5$ ٪، $12-8$ سال $22/5$ ٪ و در بالاتر از ۱۲ سال $67/2$ ٪ بود. در مورد اختلال رشد وزنی نیز وضع به همین منوال بود یعنی در زیر ۸ سال $12/4$ ٪، $12-8$ سال $13/5$ ٪ و در بالای ۱۲ سال 62 ٪ بود. این مقادیر به تفکیک جنس در جدول شماره ۴ آمده‌است. ضریب همبستگی اسپیرمن (Spearman) بین سن و پرستایل قد و وزن به ترتیب $0/51-$ و $0/52-$ بود (در هر دو مورد $p < 0.01$).

در این مطالعه تنها برخی از عوامل قابل بررسی مؤثر در اختلال رشد با آنالیز Multi Variation، از نوع Logistic regression بر متغیرهای «سن شروع درمان» «تعداد مراجعه سالانه برای تزریق خون» و «تعداد واحدهای خون دریافتی در سال» بررسی شد. این متغیرها بر حسب سن و جنس تطبیق داده شدند (سن و جنس نیز در معادله رگرسیون وارد شد). بر اساس نتایج، متغیرهای سن، سن شروع درمان و تعداد مراجعه سالانه به‌طور معنی‌دار در اختلال رشد مؤثر بودند (جدول شماره ۵). دو متغیر اول تأثیر مثبت داشتند یعنی با افزایش آنها، احتمال اختلال رشد افزایش می‌یابد و متغیر آخر تأثیر منفی داشت یعنی افزایش آن با کاهش احتمال اختلال رشد همراه بوده‌است. دو متغیر «مراجعات سالیانه» و «واحدهای خون دریافتی در سال» ممکنست تداخل (Interaction) داشته باشند که در مطالعه رگرسیون در نظر گرفته شد.

بحث و نتیجه‌گیری

همانطور که ذکر شد اختلال رشد در افراد دچار تالاسمی چندعاملی (Multi Factorial) است که مهم‌ترین آنها کم‌خونی مزمن، پرکاری طحال، افزایش بار آهن، اختلال غدد درون ریز، کمبود روی و مسمومیت با دسفرال است (۳۰ و ۳۱). با درمان‌های بموقع و

خواهد یافت. با شروع درمان نیز عوامل دیگری چون افزایش بار آهن و مسمومیت با دسفرال بتدریج باعث اختلال رشد بیماران می‌شود.

اختلاف یافته‌های این مطالعه با بررسی‌های مشابه در سایر کشورها و نیز داخل ایران قابل تأمل است.

در مطالعه‌ای در اروپا میزان اختلال رشد قدی در پسران بالای ۸ سال ۱۲٪ (از ۴۸ بیمار) و در دختران ۱۵٪ (از ۴۵ بیمار) بود (۴). در حالی که این مقادیر در بیماران بالای ۸ سال در مطالعه ما برای پسران ۵۵/۸٪ (از ۱۵۴ بیمار) و برای دختران ۴۷/۷٪ (از ۱۳۲ بیمار) است. اختلاف این رقم‌ها در دو مطالعه (با این فرض که تشخیص تالاسمی و اختلال رشد در مطالعه‌های مختلف یکسان باشد) هم در پسران و هم در دختران کاملاً معنی‌دار است ($P < 0.001$). این در حالی‌ست که یافته‌های مطالعه ما با نتایج مطالعه‌ای مشابه در هنگ‌کنگ تفاوت معنی‌داری ندارد. در این مطالعه در هنگ‌کنگ میزان اختلال رشد قدی در پسران و دختران بالای ۱۲ سال به ترتیب ۶۲٪ (از ۵۳ بیمار پسر) و ۷۵٪ (از ۳۵ بیمار دختر) گزارش شد (۵) و در مطالعه ما در بیماران بالای ۱۲ سال برای پسران ۷۲/۱٪ (از ۱۰۴ بیمار) و برای دختران ۶۱/۴٪ (از ۸۸ بیمار) بود ($P > 0.1$).

در مطالعه اهواز اختلال رشد قدی در پسران ۳۵/۳٪ (از ۱۶۷ بیمار پسر) و در دختران ۲۹/۹٪ (از ۱۵۷ بیمار دختر) و اختلال رشد وزنی در پسران ۲۹/۳٪ و در دختران ۲۲/۹٪ بود (۲). که در مقایسه میزان اختلال رشد (قدی و وزنی) در جمعیت پسران بیمار گیلانی بطور معنی‌دار بیشتر است ($P < 0.05$). اما جمعیت دختران بیمار در دو منطقه با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند ($P > 0.1$). گرچه در مطالعه ما اختلال رشد بیشتر پسران نسبت به دختران (۱۰ درصد در رشد قدی و ۱۳ درصد در رشد وزنی)، به حد معنی‌دار نرسید اما شاید بتوان این اختلاف و تفاوت بین پسران گیلانی و

کافی تا حدود زیادی می‌توان بیشتر این عوامل را حذف کرد و مسیر طبیعی رشد و نمو را برای این کودکان فراهم نمود (۴،۱). لذا ارزیابی میزان اختلال رشد در بیماران دچار تالاسمی تا اندازه‌ی زیادی می‌تواند ما را در آگاهی از وضعیت موجود این بیماران و میزان تأثیر درمان و پیگیری‌های آن یاری کند. این مطالعه بر ۳۹۲ بیمار دچار تالاسمی تحت پوشش مرکز آموزشی-درمانی ۱۷ شهریور انجام شد و قابل پیگیری بودند. توزیع رشد قدی و وزنی این بیماران با یک چولگی (Skewness) به چپ نشان از اختلال زیاد رشد آنان دارد. به طوری که بیش از ۹۰٪ بیماران میزان رشد کمتر از ۵۰ درصد پرستایل داشتند (نمودارهای ۳ و ۲) در حالی که در جامعه نرمال باید ۹۰٪ افراد بین پرستایل ۵-۹۵٪ قرار گیرند. در این مطالعه به دلیل نبود منحنی‌های رشد استاندارد محلی از منحنی‌های رشد کشورهای پیشرفته استفاده شده‌است که ممکن‌ست تا حدی باعث افزایش کاذب در نرخ اختلال رشد در بیماران ما بشود.

افزایش اختلال رشد با بالا رفتن سن بیماران، بخصوص افزایش شدید آن پس از ۱۲ سالگی، حاکی از آن است که با شروع درمان در سن پائین، این اختلال رشد به دهه دوم زندگی منتقل شده‌است (نکته مورد تأکید در کتاب‌های مرجع) (۳ و ۱). اختلال رشد پسران به طور محسوس بیش از دختران بود. اما این اختلاف همراه با سایر متغیرهای تأثیرگذار (Multi-Variate Analysis) پس از آنالیز به حد معنی‌دار نرسید و می‌توان گفت که جنس در اختلال رشد دخالت ندارد. در حالی که سن و نیز سن شروع درمان به طور معنی‌دار با اختلال رشد ارتباط داشت و با بالا رفتن آنها میزان اختلال رشد افزایش نشان داد که کاملاً منطقی‌ست زیرا با گذشت زمان عواملی که یکی از مهم‌ترین آنها کم‌خونی مزمن است باعث اختلال تدریجی رشد در بیماران می‌شود که به این ترتیب با درمان در سن بالاتر تشدید هم

بیشتر و در نتیجه دریافت درمان‌های دقیق‌تر و مداوم‌تر اختلال رشد کمتر خواهد بود.

نهایت آن که مقایسه یافته‌های ما و مطالعه‌ای در یک کشور جهان سوم (هنگ‌کنگ) (۵) و نیز در جنوب کشور (۲) اختلافی نشان نداد و نشان‌دهنده آن است که ما همچنان در حد دیگر کشورهای جهان سوم گام برمی‌داریم که می‌تواند ناشی از کمبود امکانات بهداشتی - درمانی، ضعف فرهنگی جامعه و اطلاع ناکافی بیماران و خانواده‌های آنان از لزوم هر چه بیشتر پیگیری دقیق این بیماران باشد.

البته در سال‌های اخیر دقت بیشتری در درمان این بیماران به عمل می‌آید و امیدواریم که با تکرار این مطالعه در سال‌های آینده شاهد رشد جسمی بهتر بیمارانمان باشیم.

اهوازی (و نه در بین دختران) را ناشی از سهل‌انگاری در درمان پسران گیلانی دانست چرا که تالاسمی باعث تغییر چهره بیمار می‌شود که در دختران اهمیت بیشتری دارد لذا خانواده‌ها در درمان دقیق‌تر آنان بیشتر می‌کوشند. جالب آن که در اهواز نیز اختلال رشد در پسران بیش از دختران بود (حدود ۶ درصد در رشد وزنی و قدی) (۲).

اختلاف زیاد در نتایج این مطالعه با یافته اروپایی‌ها (۴) می‌تواند مربوط به این واقعیت باشد که در این کشورها شرایط اقتصادی - اجتماعی بهتر است و احتمالاً شرایط تغذیه و پی‌گیری درمانی بیماران مطلوب‌تر باشد. باید به این نکته اشاره کنیم که در مطالعه جمعیت بیماران خودمان «تعداد مراجعات سالیانه» اثر محافظتی در اختلال رشد دارد و نشان می‌دهد در بیماران با مراجعه

منابع

3. Edward J, Benz Jr. Thalassemia Syndromes. In: Fauci, Longo, et al. Harison's principles of Internal Medicine. 15th Edition on CD-ROM. New York; McGraw-Hill Inc, 2001: part 6, section 2, 106.

4. Theodoridis C, Ladis V, Papatheodorou A, et al. Growth and Management of Short Stature in Thalassemia Major. *Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:835-44.

5. Kwan Ey, Lee AB. A Cross Sectional Study of Growth, Puberty and Endocrine Function in Patients with Thalassemia Major in Hong Kong. *J- Paediatr Child Health* 1995; 3(2):837.

۱- آذرکیوان، آریتا: رشد در بیماری تالاسمی. تهران: انجمن تالاسمی ایران، ۱۳۷۶، صص: ۲۸-۲۴.

۲- زندیان، خدامراد: بررسی رشد و نمو جسمی در ۳۲۴ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور اهواز. دوفصل‌نامه انجمن تالاسمی ایران، ۱۳۷۷، شماره ۱۳، صص: ۴۷-۲۷.

Survey of the Growth Disorder in Thalassemia Major Patients in Rasht-Iran

Khalili D.(MD), Boloki moghadam K.(MD), Fahim far N.(MD), Gharavi M.(MD)

Abstract

Introduction: Growth disorder is a complex and multi-factorial problem which needs a precise assessment. In Thalassemia major there is much more growth disorder due to chronic anemia, Iron overload, endocrine dysfunctions and etc which can be prevented by accurate and regular treatment.

Objective: In this study we wanted to evaluate height and weight disorders in order to guess clinical feature and condition of treatment in Thalassemia major patients.

Materials and Methods: we measured height and weight of thalassemia major patients (height and weight < 5% were considered as a disorder) and some factors such as age, the age of first treatment, the number of visits (for transfusion therapy) and the number of transfused blood units in per year by interview, examination and survey of their files.

Results: Among 392 patients 42.3% of them had height under 5% and 37% had weight under 5%. Totally, 190 patients(48.5%) had growth disorder (height, weight or both). Sex had no significant relation with growth disorder. Most of disorders occurred in second decade of life. According to the logistic regression analysis, age, the age of first treatment had positive relations and the number of visits in per year had a negative relation with growth disorder.

Conclusion: Comparing these results with developed countries showed that we are in a backward state and our patients need more precise treatment.

Key words: Beta- Thalassemia/ Growth Disorders