

بررسی علل بروز موارد جدید تالاسمی ماژور پس از شروع غربالگری برای تالاسمی مینور در اصفهان

دکتر علیرضا معافی*، سهیلا رهگذر**، دکتر حمید هورفر***، دکتر بهنام شیرانی****

چکیده مقاله

مقدمه. تالاسمی ماژور یکی از بیماریهای ارثی شایع در ایران می‌باشد و اکنون نزدیک به یک دهه است که برنامه‌های پیشگیری از آن در ایران انجام می‌شود. در این پژوهش به ارزیابی نتایج این برنامه در پیشگیری از بروز موارد جدید پرداخته شده است. **روشها.** بیماران با تشخیص تالاسمی ماژور متولد شده در سالهای ۱۳۷۸ الی ۱۳۸۱، که به درمانگاه تالاسمی بیمارستان سیدالشهدای اصفهان ارجاع شده بودند از لحاظ علل بروز تالاسمی، مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج. از ۵۸ بیمار ارجاعی ۵۴ نفر مورد پیگیری قرار گرفتند. از این تعداد در ۳۴ نفر (۶۴٪) از بیماران، ازدواج والدین مربوط به قبل از شروع غربالگری بود (غربالگری برای ازدواج انجام نشده بود). در ۱۰ بیمار (۱۸/۵٪) نتیجه غربالگری، طبیعی گزارش شده بود (با وجود شواهد تالاسمی در آزمایشات بعدی ایشان). در یک بیمار نیز که مبتلا به سندرم سیکل تال بود، پدر مبتلا به سیکل سل تریت بود که به دلیل MCV نرمال، اختلال هموگلوبین در غربالگری تشخیص داده نشده بود. در ۹ بیمار (۱۶٪) با وجود تشخیص تالاسمی مینور و انجام مشاوره قبل از ازدواج، ازدواج صورت گرفته بود. از این موارد، در یک مورد از آزمایش تشخیص قبل از تولد انجام شده بود که جنین سالم گزارش شده بود. در سه مورد با وجود تشخیص ماژور بودن جنین در قبل از تولد، توسط والدین اقدامی صورت نگرفته بود. در ۵ مورد باقیمانده، اقدام به تشخیص قبل از تولد توسط والدین صورت نگرفته بود.

بحث. با توجه به اطلاعات فوق و به منظور تکمیل این طرح: تقویت برنامه‌های مشاوره و تنظیم خانواده در مراکز درمانی تالاسمی، نظارت مداوم بر آزمایشگاههای تشخیص قبل از ازدواج، تداوم کارگاههای آموزشی برای شاغلین در مراکز مشاوره قبل از ازدواج، استفاده از همکاری متخصصین زنان برای ارجاع مادران با شواهد میکروسیتوز در صورت عدم انجام غربالگری قبل از ازدواج، و همچنین تغییر طرح پیشگیری از تالاسمی به پیشگیری از هموگلوبینوپاتی‌های شایع، توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی. تالاسمی ماژور، تالاسمی مینور، سیکل تال، پیشگیری

مقدمه

که نزدیک به یک دهه است که انجام می‌شود. اصول این غربالگری بر تعیین موارد میکروسیتوز (وجود MCV پایین) و جستجوی موارد تالاسمی مینور در این موارد می‌باشد (۳). با انجام این غربالگری هرچند بروز موارد جدید تالاسمی کاهش یافته، ولی به صفر نرسیده است، و هنوز هم سالانه موارد جدیدی از تالاسمی ماژور پس از تشخیص وارد چرخه درمان می‌شوند که نمایانگر وجود نقاط ضعف در این برنامه‌های پیشگیری می‌باشد. این پژوهش بنا دارد تا به بررسی علل بروز موارد جدید تالاسمی ماژور در سالهای اخیر بپردازد. به این امید که با روشن شدن علل بروز موارد جدید تالاسمی ماژور و اصلاح نقاط ضعف برنامه‌های پیشگیری از تالاسمی، بتوان بروز موارد جدید

تالاسمی ماژور یکی از بیماریهای ارثی شایع در ایران می‌باشد که بیماران مبتلا برای ادامه حیات خود نیازمند تزریق خون منظم می‌باشند (۱). تزریق خون مکرر عوارض خاص خود را به وجود خواهد آورد که حداقل برای درمان و پیشگیری بعضی از این عوارض نیاز به تزریق دسفرال برای تمام طول عمر خود دارند که البته خود نیز عاری از عارضه نبوده و گذشته از آن هزینه سنگینی را به فرد و جامعه تحمیل می‌کند (۲). تنها درمان قطعی ممکن برای این بیماران پیوند مغز استخوان بوده که معمولاً تنها برای عده معدودی از بیماران که گذشته از مسائل اقتصادی، اهداکننده مناسب از لحاظ تطابق HLA دارند ممکن می‌باشد (۲). با توجه به آسان بودن تشخیص تالاسمی مینور در والدین (البته در اغلب موارد)، امروزه برنامه‌های پیشگیری از تالاسمی اهمیت بارزی یافته‌اند. بخصوص در کشور ما برنامه‌های پیشگیری بر انجام غربالگری و انجام مشاوره در قبل از ازدواج می‌باشد

* استادیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
** کارشناس ارشد هماتولوژی
*** پزشک عمومی

صورت گرفته بود که در ۳ نفر از آنها (۵/۵٪ از کل بیماران) با وجود تشخیص تالاسمی ماژور، اقدامی برای سقط توسط والدین صورت نگرفته بود، و در یک نفر نیز تشخیص قبل از تولد اشتباه بود. ۵ نفر دیگر اقدام به تشخیص قبل از تولد ننموده بودند (۹٪ از کل بیماران). در ۱۱ مورد باقیمانده از آنها (۲۰٪ از کل بیماران)، نتایج غربالگری حداقل در یکی از والدین نرمال گزارش شده بود. یکی از این بیماران مبتلا به سندرم سیکل تال بود که در یکی از والدین (پدر) غربالگری نرمال، و در فرد دوم تالاسمی مینور گزارش شده بود. ۱۰ مورد اخیر (در کنار یک مورد مربوط به سندرم سیکل تال) هیچکدام جزو موارد silent carrier نبودند و مشخصات تالاسمی مینور در آزمایشات آنها (ثبت شده در پرونده) مشخص بود. تعداد موارد جدید ثبت شده در سالهای ۷۸ الی ۸۱، به ترتیب ۲۰، ۱۷، ۹ و ۸ مورد بود.

بحث

اکنون که نزدیک به یک دهه از شروع برنامه‌های پیشگیری از تالاسمی می‌گذرد، بازنگری نتایج و میزان موفقیت در انجام این برنامه‌ها می‌تواند به شناخت نقاط ضعف و در نتیجه امکان تکمیل برنامه‌های پیشگیری از تالاسمی کمک نماید. هرچند آمار موارد جدید تالاسمی ماژور متولد شده در چهار سال مذکور (به‌خصوص در سالهای ۸۰ و ۸۱) به نسبت سالهای قبل از ۷۲ به صورت چشمگیری کاهش یافته، ولی ثبت موارد جدید ادامه دارد. ۳۲ مورد (۵۹٪) از موارد جدید مربوط به ازدواجهای قبل از سال ۷۲ (شروع غربالگری در اصفهان) بوده که هرچند با گذشت زمان بتدریج با حذف طبیعی این موارد (برای مثال با برنامه‌های کنترل جمعیت، و یا ورود مادران به سن یائسگی، و یا داشتن یک فرزند تالاسمی و پیشگیری از تولد فرزند بعدی) بروز این نوع موارد کاهش خواهند یافت، ولی لازم است با انجام برنامه‌های تکمیلی از جمله تعمیم برنامه پیشگیری در قالب یک غربالگری آبخاری (البته به صورت تدریجی) به نزدیکان افراد شناخته شده تالاسمی در هر مقطع، به پیشگیری بهتری از بروز این نوع موارد پرداخت. به نظر نگارنده می‌توان با تشکیل یک کمیته پیگیری تالاسمی در کنار و در ارتباط با مراکز پیشگیری، این طرح را به انجام رساند. این کمیته می‌تواند با استفاده از (۱) موارد شناخته شده در قالب «طرح پیشگیری از تالاسمی»، (۲) موارد مشخص تالاسمی مینور که والدین مبتلایان به تالاسمی ماژور می‌باشند، (۳) موارد شناخته شده اتفاقی و یا در بررسیهای پزشکان شهر (که به این مرکز معرفی خواهند نمود)، (۴) غربالگری مقطعی در بعضی از مدارس، اطلاعات اولیه خود را بدست آورده و سپس در قالب غربالگری آبخاری موارد جدید را یافته و مشاوره مربوطه را انجام دهد، بدیهی است بدون اقدام فرهنگی مناسب، موفقیت این طرح دور از دسترس خواهد بود.

نکته قابل توجه دیگر آنکه در ۹ بیمار، خانواده قبلاً فرزند دیگر

را به صفر رساند.

روشها

با مراجعه به پرونده بیماران تالاسمی ماژور در بخش تالاسمی بیمارستان سیدالشهدای اصفهان (مرکز ارجاعی برای بیماران تالاسمی در اصفهان)، اطلاعات مربوط به کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور که در محدوده سالهای ۷۸ الی پایان ۸۱ متولد شده‌اند با بررسی پرونده و همچنین دعوت و انجام مصاحبه با والدین آنان مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به انجام غربالگری قبل از ازدواج در اصفهان، که از سال ۷۲ آغاز شده است، انتخاب این محدوده سنی، با حذف موارد مربوط به سالهای اول انجام غربالگری (که ارتباط قوی تری با سالهای قبل از شروع غربالگری دارد)، می‌تواند امکان ارزیابی بهتری را از انجام این غربالگری مهیا سازد. لازم به توضیح است که مواردی از بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیت که در این سالها متولد شده‌اند ولی در سالهای بعد تشخیص داده می‌شوند نمی‌توانسته وارد طرح گردد. اطلاعات مورد نیاز شامل زمان تولد، زمان تشخیص، زمان ازدواج والدین، محل و نتیجه غربالگری (در صورت انجام)، تعداد فرزندان قبلی و وجود بیماری تالاسمی در فرزندان، اطلاع و یا عدم اطلاع والدین از ناقل بودن خود در قبل از تولد فرزند (و احتمال بروز تالاسمی ماژور در فرزند)، انجام یا عدم انجام آزمایشات قبل از تولد و نتیجه آن (در صورت انجام)، استخراج شد. در صورت عدم وجود آزمایشات والدین شامل الکتروفورز هموگلوبین و CBC، آزمایشات مجدد انجام شده و در فرم مربوطه ثبت شد.

نتایج

۵۴ پرونده از ۵۸ مورد پرونده جدید تالاسمی ماژور (۴ پرونده مربوط به مهاجرین افغانی بود به علت عدم ارتباط با طرح پیشگیری حذف شد) مورد ارزیابی قرار گرفت. ۳۴ نفر از بیماران (۶۳٪) برای والدین آنها غربالگری انجام نشده بود که تنها ۲ مورد از آنها مربوط به ازدواجهای بعد از سال ۷۲ (شروع غربالگری در اصفهان) بود. ازدواج والدین ۲ مورد اخیر در قبل از سال ۷۵ در شهرهای دیگر کشور که هنوز طرح در آن انجام نمی‌شد انجام شده بود. در ۹ مورد (با توجه به یک مورد دوقلو با تالاسمی ماژور ۸ خانواده)، خانواده‌ها قبلاً یک فرزند تالاسمی دیگر داشته و بنابراین از خطر بروز تالاسمی ماژور آگاه بودند. از موارد دیگر تنها در ۷ مورد بیمار اولین فرزند خانواده بود و در ۱۰ مورد فرزند سوم و یا بالاتر بوده است.

برای ۲۰ مورد غربالگری برای والدین انجام شده بود، که در ۹ مورد از آن (۴۶٪ کل بیماران) با وجود مثبت بودن نتایج غربالگری برای تالاسمی و مشاوره انجام شده، ازدواج صورت گرفته بود. برای ۴ نفر از این تعداد (۷/۵٪ از کل بیماران) آزمایشات تشخیصی قبل از تولد

Archive of SID

کامل تری از مؤسسات تشخیص قبل از تولد می‌باشد و نمی‌توان اظهار نظر نمود. ولی بدیهی است تنها با پیگیری علت بروز این مورد خطا و ارزیابی مداوم نتایج، توسط مراکز نظارت کننده (نه مجری)، می‌توان موارد بروز خطا را به حداقل رساند.

۱۸/۵٪ از موارد جدید به دلیل عدم تشخیص صحیح تالاسمی مینور در والدین بوده. آمار موارد جدید از این ازدواجها تنها منحصر به این آمار نخواهد بود و در سالهای آینده منتظر بروز اولین مورد تالاسمی ماژور البته در فرزندان بعدی این نوع خانوادهها (با توجه به ۲۵٪ شانس بروز تالاسمی ماژور برای هر فرزند) باید بود. هرچند که تشخیص تالاسمی مینور همیشه ساده نیست، و مسائلی مانند silent carrier از مشکلات تشخیصی می‌باشد، ولی اتفاقاً موارد فوق از موارد ساده تالاسمی مینور بوده که با آزمایشات معمول کاملاً قابل تشخیص بوده است (با توجه به آزمایشات موجود در پرونده). بنابراین ضمن ارج گذاشتن به زحمات کلیه دست‌اندرکاران طرح پیشگیری از تالاسمی باید گفت که لازم است ضمن نظارت مستمر بر کیفیت آزمایشگاههای این مراکز، با اقداماتی از جمله تشکیل کارگاههای آموزشی سعی در بالا بردن تبحر پزشکان این مراکز نمود.

یکی از موارد تشخیص داده شده مبتلا به سندرم سیکل تال (sickle-thal) بود. سیکل سل تریت (sickle cell trait) با توجه به MCV نرمال در غربالگری برای تالاسمی قابل تشخیص نیست (۵). این مسئله یکی از مشکلات طرح پیشگیری می‌باشد که نمی‌توان با انجام این طرح از بروز موارد جدید هموگلوبینوپاتی‌هایی مانند سیکل تال و یا سیکل سل پیشگیری نمود و لازم به ذکر است که مشکلات این بیماران، چندان کمتر از مشکلات مبتلایان به تالاسمی ماژور نیست، و به منظور تکمیل طرح «پیشگیری از تالاسمی» و تبدیل آن به «طرح پیشگیری از تالاسمی و دیگر هموگلوبینوپاتی‌ها»، ضروری است طرح پیشگیری از تالاسمی به صورتی این بیماریها را نیز تحت پوشش غربالگری خود قرار دهد. با توجه به نتایج ارائه شده در مطالعات و مقالات قبلی، انجام غربالگری برای صفت نهفته سیکل (sickle cell trait) به صورت آبشاری (cascade screening)، در نواحی که شیوع سیکل سل تریت پایین است (و همچنین در جمعیت‌های محدود با شیوع بالا که در کل منطقه شیوع آن پایین است، مانند بعضی از مناطق روستایی در مرکز ایران)، توصیه می‌شود (۱۰-۶). بدیهی است براساس پیشنهاد سازمان بهداشت جهانی WHO (۱۱) در نواحی که شیوع یک صفت هموگلوبینوپاتی در کل منطقه بالاتر از ۵٪ است (احتمالاً مانند سیکل سل تریت در جنوب ایران) غربالگری گسترده‌تری (مانند غربالگری قبل از ازدواج) برای این صفت، توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری. علیرغم موفقیت طرح پیشگیری از تالاسمی در کاهش موارد بروز تالاسمی ماژور به نظر می‌رسد جهت رسیدن به هدف

تالاسمی داشته است و این عدم باور داشتن «خطر بروز تالاسمی ماژور» را در این خانوادهها نشان می‌دهد. لازم به توضیح نیست که این حاصل نارسایی در سیستم خدمات مشاوره و تنظیم خانواده می‌باشد، که نیاز به جدیت بیشتر در انجام خدمات مشاوره‌ای، ترجیحاً در واحدهای تنظیم خانواده که اختصاصاً در این مراکز انجام وظیفه بنمایند و به مشکلات و راههای حل مشکل برای این خانوادهها کاملاً آشنا باشند را روشن می‌سازد.

همانطور که قبلاً ذکر شد در تعدادی از بیمارانی که برای آنها غربالگری انجام نشده (و خانواده تا قبل از آن به وجود تالاسمی مینور در پدر و مادر آگاه نبوده)، خانواده دارای یک و یا چند فرزند سالم هم می‌باشد. تقریباً اغلب مادران این خانوادهها تحت نظر پزشک متخصص زنان و یا ماما بوده‌اند، و قاعدتاً در حین حاملگی قبلی و یا پس از زایمان قبلی آزمایش CBC برای آنها انجام شده است. در صورتی که به شواهد میکروسیتوز در این مادران توجه می‌شد امکان پیشگیری از تالاسمی ماژور (برای فرزند بعدی)، دور از دسترس نبوده است. به بیان دیگر با برگزاری کارگاههای آموزش تشخیص تالاسمی مینور برای این گروه پزشکان و معرفی موارد مادران غربالگری نشده برای مشاوره با متخصصین هماتولوژی از سوی آنان، می‌توان از این امکان بالقوه برای پیشگیری از موارد جدید تالاسمی هم استفاده نمود. لازمه موفقیت این پیشنهاد، استفاده از کولتر در آزمایشگاههای سطح شهر (برای اندازه‌گیری MCV)، و نظارت بر صحت آزمایشات فوق می‌باشد.

۱۶٪ از موارد جدید تالاسمی ماژور (۹ مورد)، با وجود تشخیص تالاسمی مینور در والدین (و انجام مشاوره قبل از ازدواج)، ایجاد شده بود. بدیهی است که این موارد، حاصل اصرار بر ازدواج دو زوج بوده است. عدم انجام آزمایشات قبل از تولد تنها در کمتر از نیمی از این موارد نمایانگر عدم توجه مناسب در مورد خطر بروز تالاسمی برای فرزندان این خانوادهها می‌باشد. در سه مورد هم که آزمایشات قبل از ازدواج صورت گرفته از اقدام به سقط پرهیز شده است. هرچند می‌توان برای این موارد عللی چون عدم باور داشتن این بیماری توسط والدین و یا مشکلات اقتصادی را مطرح نمود، ولی نمی‌توان بعضی از مسائل عقیدتی و مذهبی را در عدم اقدام قاطع برای این هدف نادیده گرفت. راه حل این مسئله راه‌اندازی مرکزی برای تشخیص قبل از جایگزینی (preimplantation diagnosis) می‌باشد که با توجه به توان علمی متخصصین داخل کشور تأسیس چنین مراکزی دور از دسترس نیست. در یک مورد هم اشتباه آزمایشگاههای تشخیص قبل از تولد عامل تولد این بیمار تالاسمی می‌باشد. در مورد ریسک خطا در آزمایشات تشخیص قبل از تولد باید عنوان نمود که این ریسک بسیار پایین گزارش شده و در حدود ۵/۵ درصد تخمین زده می‌شود (۴). برای اظهار نظر در مورد ریسک و دقت این آزمایشات در ایران، نیاز به اطلاعات

ماژور و نیز زوجین ناقل) فعالیت بیشتری صورت پذیرد تا با گسترش چتر غربالگری این طرح در آینده شاهد تولد نوزاد تالاسمی ماژور نباشیم.

اصلی مبنی بر عدم تولد نوزاد تالاسمی ماژور لازم است در زمینه آموزش گروههای پزشکی (پزشکان مشاوره متخصص زنان و کارشناسان بهداشتی ...) و نیز افراد پرخطر (خانواده بیماران تالاسمی

منابع

1. Thalassaemia international federation. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. The thalassaemia overview April 2000: PP1,2.
2. Lukens JN. The thalassaemia and related disorder. In: Lee GR et al. Wintrobe's clinical hematology. 10th edition. Volume 1. Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 1431-33.
3. وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، اداره کل پیشگیری و مبارزه با بیماریها، اداره ژنتیک و سرطان. دستورالعمل اجرایی برنامه پیشگیری از بروز موارد جدید تالاسمی ماژور، تیرماه ۱۳۷۸.
4. World Health Organization, Hereditary disease program. Educational material on hemoglobinopathies and thalassaemia, 1994. section2, prenatal diagnosis for beta thalassaemia; pp: 24.
5. Wang WC, Lukens JN. Sick cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR et al. Wintrobe's clinical hematology. 1999. 10th edition. Volume 1. Lippincott Williams and Wilkins. 1373, 1380, 1381.
6. Rahgozar S, Poorfathollah A, Moafi A. β^S gene in Central Iran is in linkage disequilibrium with Indian-Arab haplotype. Am J Hematol. 65: (3). 192-195.
7. Rahgozar S, Moafi A, Pourfathollah A. How to prevent sickle cell syndromes in areas where thalassaemia is common. The 9th conference on thalassaemia and hemoglobinopathies, oral communication and poster abstract; October 2003, pp77.
8. سهیلا رهگذر، علی اکبر پورفتح‌ا...، علیرضا معافی. «شیوع و تعیین هاپلوتیپ سیکل در ناحیه جار اصفهان». مجله پژوهنده، سال چهارم. شماره ۱۶ - زمستان ۷۸ - صفحات ۱۴-۴۰۹.
9. علیرضا معافی، علی اکبر پورفتح‌ا...، سهیلا رهگذر. «مقایسه روش cascade screening و village screening در پیشگیری از سندرمهای سیکل سل در روستای جار اصفهان سال ۷۷». مسایل رایج طب اطفال، سال ۷۸ صفحات ۹۰-۷۸۹.
10. سهیلا رهگذر، علی اکبر پورفتح‌ا...، علیرضا معافی. بیماری سیکل سل و چگونگی پیشگیری از سندرمهای آن». مجله علوم پزشکی مدرس، دوره دوم، شماره ۲ اسفند ۷۸، صفحات ۶۲-۵۷.
11. World Health Organization. Hereditary diseases program, guidelines for the control of hemoglobin disorders. April 1994; 24, 25.