

## آیا بیماران تالاسمیک دریافت کننده دسفرال کمبود روی دارند؟

مهرنوش کوثریان (M.D.) \* ناصر ولائی (M.D.) \*\* ارغوان مهدیانی \*\*\* (M.D.)

### چکیده

سابقه و هدف : کمبود روی عوارض شناخته شده ای دارد و گزارش هایی از کمبود آن در ایران مطرح است. بیماران تالاسمیک تحت درمان با داروی شلاتور آهن یعنی دسفرال می باشند که مقداری هم روی دفع می نماید؛ بنابراین امکان کمبود آن مطرح می باشد. به منظور تعیین رابطه مصرف دسفرال با کمبود روی این تحقیق بر بیماران تالاسمیک بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۷۷ انجام شد.

مواد و روش ها : تحقیق به روش Cohort انجام شد. گروه مورد بیماران با تشخیص قطعی تالاسمی ماژور و تحت درمان ترانسفوزیون خون و دسفرال و گروه شاهد برادران و خواهران همسان از نظر جنس و سن بیماران بودند. از هر یک ۵ml خون ناشتا اخذ و ادرار ۲۴ ساعته جمع آوری شد. میزان روی با استفاده از کیت کارخانه RUNDOLX با دستگاه جذب اتمی و نیز کراتینین ادرار به روش Jaffe با دستگاه اتوآنالایزر ۱۰۰۰ RA - اندازه گیری گردید. به دلیل ناهمگنی یافته ها برای مقایسه دو گروه از آماره signed rank test استفاده شد.

نتایج : ۳۲ نفر مورد بررسی به صورت ۱۶ جفت مشابه بودند. میزان روی سرم گروه شاهد  $98 \pm 17$  و گروه مورد  $112/7 \pm 23$  میکروگرم در دسی لیتر بود ( $P < 0.001$ ). میزان روی سرم در مقایسه با محدوده طبیعی کیت مورد استفاده در تمام افراد گروه شاهد و مورد طبیعی بود. روی ادرار ۲۴ ساعته در گروه شاهد  $96 \pm 112$  و مورد  $120 \pm 66$  میکروگرم در دسی لیتر بود ( $P < 0.05$ ) میزان دفع کراتینین (mg/kg) در دو گروه مشابه بود.

استنتاج : بیماران دچار تالاسمی ماژور که دسفرال مصرف می کنند دفع روی بیشتری نسبت به گروه شاهد دارند ولی این امر باعث کمبود روی سرم آنها نمی شود. احتمالاً به علت ترانسفوزیون های مکرر انتقال میزان زیادی روی نیز صورت می گیرد. انجام تحقیق بیشتر برای تأثیر و یا نقش ترانسفوزیون های مکرر بر میزان روی سرم و ادرار توصیه می شود.

واژه های کلیدی : بتاتالاسمی ماژور، دسفرال، روی، ساری

این تحقیق طی شماره ۲۱-۷۷ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده، با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

\* فوق تخصص غدد کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی

✉ ساری- بلوار پاسداران- مرکز آموزشی درمانی بوعلی

\*\* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\* پزشک عمومی

## مقدمه

اولین بار در سال ۱۹۵۶ سندروم کمبود روی در انسان تأیید شد (۱). موارد کمبود روی با قد کوتاه و هیپوگنادیسم از فارس ایران در سالهای ۱۹۶۱ و ۱۹۶۳ گزارش شده است (۳،۲) پس از آن کمبود روی در سایر استان های ایران و امریکا گزارش شد (۵،۴). اخیراً در مطالعه ای که توسط کیمیاگر و همکاران بر دانش آموزان مدارس راهنمایی تهران در سال ۷۶ انجام شده درصد بلائی ( ۳۴-۲۸ درصد جامعه) کمبود روی تشخیص داده شده است. ایشان روی اریترویست را حساس ترین پارامتر وضعیت روی معرفی نمودند که در بیماران تالاسمیک که ترانسفوزیون می شوند قابل استفاده نیست. ایشان اندازه گیری روی در مو را بی ارزش یافتند (۶).

رونقی و همکاران نیز در ۱۳۷۴ نشان دادند که با اضافه کردن روی به رژیم غذایی، پسران دانش آموز رشد بهتری پیدا کردند (۷). این عنصر در ساختمان آنزیم های مهمی چون آلکالن فسفاتاز شرکت دارد و کمبود آن باعث اختلالات رشد و بلوغ، اختلال در ترمیم زخم و سیستم ایمنی می شود (۷،۶،۵،۴،۳،۲،۱). عوامل زیادی در ایجاد کمبود روی نقش دارند مانند عادات غذایی (۱)؛ و از جمله مصرف دسفرال که داروی شلاتور آهن می باشد و مقداری روی را نیز دفع می کند (۸). کمبود روی به خصوص در بیمارانی که داروی شلاتور L1 را مصرف می کنند عارضه شایع تری است. همچنین دفع بیش از معمول روی از بیماران تالاسمیک بدون مصرف دسفرال هم گزارش شده است بخصوص اگر دچار دیابت قندی هم باشند (۹،۸) لذا این نگرانی مطرح شد که دفع روی در بیماران تالاسمیک بیشتر از معمول

است و احتمالاً عوارض مهم کمبود روی بیماران را تهدید می نماید. به خصوص که تأخیر رشد جنسی در بیماران ما بسیار شایع است (۱۰).

برای پاسخ به این سؤال که آیا بیماران تالاسمیک دچار کمبود روی هستند یا خیر این مطالعه در بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۷۷ انجام شد.

## مواد و روش ها

مطالعه به روش تحلیلی Cohort انجام شد. گروه مورد بیماران دارای تشخیص قطعی تالاسمی ماژور بودند که تحت درمان ترانسفوزیون پکدسل و تزریق مکرر دسفرال بودند.

بیماران زیر ۱۲ سال انتخاب شدند که عوارض غددی بیماری هنوز در آنان ظاهر نشده است زیرا در بیماران دچار اختلال بلوغی شدید سولفات روی تکمیلی تجویز می شود. به منظور همسان سازی وضع تغذیه ای، گروه شاهد از بین خواهران و برادران ترجیحاً هم جنس و بافاصله سنی اندک انتخاب شدند. پس از توجیه طرح و کسب رضایت والدین خصوصیات جنس، سن تشخیص تالاسمی، سن شروع ترانسفوزیون ها، سن فعلی، میزان هماتوکریت قبل از ترانسفوزیون، سن شروع دسفرال از پرونده ها استخراج و ثبت گردید. اندازه گیری قد و وزن برای تمام افراد انجام شد و از هر یک از آنان ۵ میلی لیتر خون در وضعیت ناشتا گرفته شد. خون درلوله های استریل شسته شده با اسید، جمع آوری و همان روز سرم جدا و منجمد و تا اندازه گیری نگهداری شد. ادرار ۲۴ ساعته در ظروف پلاستیک نو جمع آوری شد. بیماران تالاسمیک دسفرال را مثل همیشه دریافت کردند و میزان آن ثبت شد. ۱۰ میلی

گروه اختلافی نبوده و یا اختلاف جزئی به لحاظ آماری معنی دار نیست.

جدول شماره ۱: توزیع خصوصیات بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور دریافت کننده دسفرال و گروه شاهد آنها بیمارستان بوعلی سینای ساری در سال ۱۳۷۷

مورد n=۱۶	شاهد n=۱۶	
۶ دختر (۳۷/۵ درصد)	۷ دختر (۴۳/۷ درصد)	جنس
۱۰ پسر (۶۲/۵ درصد)	۹ پسر (۵۶/۳ درصد)	
۸/۵ ± ۱/۷	۸/۸ ± ۲	سن (سال)
-۱/۱ ± ۰/۷	-۰/۷ ± ۰/۷	وزن SDS
-۱/۸ ± ۱/۲	۱/۳ ± ۰/۹	قد SDS

میزان روی سرم و ادرار و نسبت روی به کراتینین ادرار ۲۴ ساعت و میزان دفع کراتینین ۲۴ ساعت گروه ها در جدول شماره (۲) آورده شده است. این جدول نشان می دهد که میزان روی سرم و ادرار بیماران تالاسمیک بیشتر از گروه شاهد است. در حالی که دفع کراتینین دو گروه مشابه می باشد.

میزان روی سرم و ادرار در مقایسه با سطح نرمال گزارش شده در کیت در محدوده طبیعی بود.

جدول شماره ۲: توزیع وضعیت روی سرم و ادرار و کراتینین ادرار در مبتلایان به تالاسمی ماژور دریافت کننده دسفرال و گروه شاهد بیمارستان بوعلی سینای ساری ۱۳۷۷

کراتینین ادرار ۲۴ ساعته µg/kl	نسبت $\frac{Zn}{Cr}$ µg/ml	روی ادرار ۲۴ ساعته µg/dl	روی سرم µg/dl	بیماران تالاسمیک دریافت کننده دسفرال
۲۲ ± ۸/۶	۱/۵ ± ۱/۶	۹۵/۸ ± ۱۱۲	۹۷/۷ ± ۱۷	نیود (شاهد)
۱۸ ± ۹/۷	۲/۳ ± ۱/۱	۱۲۰/۵ ± ۶۶	۱۱۲/۷ ± ۲۲	بود (مورد)
۴/۸ ± ۹/۶	۰/۷۷ ± ۱/۸۷	۲۴/۷ ± ۷/۸	۱۹/۴ ± ۱۲/۹	اختلافات
۱۸ (درصد) NS	۵۱ (درصد) P<0.05	۲۵ (درصد) P<0.05	۱۹/۸ (درصد) P<0.001	

لیتر نمونه ادرار جدا و تا اندازه گیری میزان روی و کراتینین به حالت منجمد نگهداری شد.

تعداد روی سرم و ادرار با کیت کارخانه Rundoخ انگلستان و با دستگاه جذب اتمی اندازه گیری شد. کنترل کیفی آزمایش با کیت مؤسسه Lab Quality فنلاند صورت پذیرفت. کراتینین ادرار به روش Jaffe و با اتو آنالیزر RA-1000 اندازه گیری شد.

### نتایج

۲۰ خانواده واجد شرایط تحقیق انتخاب شدند که همگی همکاری نمودند. ۴ جفت نمونه به دلایل همولیز یا جمع آوری ناکافی ادرار از مطالعه حذف شدند. سن تشخیص، سن شروع ترانسفوزیون خون، سن شروع دسفرال بیماران تالاسمیک به ترتیب ۱۲ ± ۱۷ و ۱۹ ± ۲۰ ماه و ۲/۹ ± ۱/۹ سال بود. مدت مصرف دسفرال ۵/۶ سال بود. متوسط هماتوکریت قبل از ترانسفوزیون در سال گذشته ۲۵ درصد بود.

دوز دسفرال مصرفی ۶۰ mg/kg بود و به طور متوسط ۳ شب در هفته استفاده می شد. متوسط میزان فریتین آنها ۳۲۰۰ mg/ml بود.

خصوصیات گروه شاهد و مورد در جدول (۱) نشان داده شده است. همان طور که ملاحظه می شود بین دو

## بحث

کمبود روی تشخیص داده شده بود در بخش متابولیک بستری نمود و با تصحیح کالری و ترکیب رژیم غذایی رشد بهتری در بیماران ایجاد شد (۱۱).

محققان دیگری مانند آرکازوی (Arcasoy) در سال های ۱۹۷۵ تا ۱۹۷۸ در مطالعات مختلفی که روی بیماران تالاسمیک ترکیه انجام دادند کمبود روی را حتی در ۴۰ درصد تالاسمیک ها نشان دادند. قد این بیماران زیر پرستایل ۱۰ بوده و با تجویز سولفات روی رشد بیماران بهتر شده است (۱۳،۱۲). شاید در آن سال ها دوز دسفرال بالاتری مصرف می شد و یا رژیم غذایی بیماران متفاوت بوده است.

محققان زیادی مانند ریدلی، سیلپراسرت، کاجاناچامپول (Kajanachumpol, Silprasert, Ridley) کمبود روی را در بیماران نشان دادند و نگرانی خود را راجع به عوارض کمبود روی در بیماران اظهار داشتند (۱۶،۱۵،۱۴). در این موارد احتمالاً سن بالاتر، مقدار زیادتر دسفرال و عوامل مختلف ژنتیکی و تغذیه ای مسئول بوده است.

مطالعه ری و همکاران (Rea et al.) در سال ۱۹۸۴ تفاوتی در روی سرم و مو و ادرار بیماران تالاسمیک و گروه کنترل در رده های مختلف سنی نشان نداد. در تالاسمیک ها هم بین آنها که رشد خوب داشتند و آنها که دچار اختلال رشد بودند تفاوتی ملاحظه نکرده است (۱۷).

از یافته های دیگر تحقیق این بود که دفع ادراری روی در تالاسمیک ها نسبت به گروه کنترل بیشتر است. ویزال (Vysal) نیز به همین نتیجه رسیده و معتقد است دفع ادراری تالاسمیک ها حتی بدون مصرف دسفرال بیشتر از گروه شاهد است. او نشان داد که با مصرف بیشتر از ۵۰ mg/kg دسفرال دفع روی بیشتر می شود ولی با افزایش دوز دسفرال به ۱۵۰ mg/kg میزان دفع روی به طور بارزی افزایش نیافت (۹). بشیر (Bashir) نیز در

تحقیق نشان داد که میزان روی سرم بیماران بیشتر از گروه شاهد بوده و هیچ یک از حداقل طبیعی و وضعیت نرمال کمتر نبوده است. این یافته باعث رفع نگرانی در مورد کمبود روی بیماران می شود. لاقل در این حدود سنی و با این میزان دسفرال بیماران دچار کمبود روی نمی شوند. البته باید متذکر شد دوز مصرفی دسفرال در بیماران با آنچه که توسط تیم درمانی مرکز توصیه می شود متفاوت است. در این محدوده سنی دسفرال با میزان ۴۰-۲۰ mg/kg در هر شبانه روز توصیه می شود و چنانچه میزان فریتین از حدود خطرناک برای بیماران (۳۰۰۰ ng/ml) بیشتر باشد تا ۷ بار در هفته تکرار می شود. به دلیل سختی تزریق هر شب دسفرال و دردناکی محل تزریق اغلب بیماران تعداد شب ها را به ۳ شب در هفته و میزان دارو را به دو برابر توصیه شده تغییر می دهند.

بالا بودن روی سرم احتمالاً به علت خون زیادی است که در طول سال ها دریافت داشته اند و همان طور که آهن زیادی دریافت می کنند روی زیادی نیز ذخیره می کنند. میزان بالای فریتین سرم نیز مؤید همین نکته است. میزان روی افراد شاهد نیز از مقادیر ذکر شده در کتب مرجع و بروشور کیت استفاده شده کمتر نبود. به نظر می رسد منابع تغذیه ای روی در رژیم آنها کم نبوده و با این که اکثر خانواده هایی که در مطالعه شرکت داشتند از طبقات پایین اقتصادی بودند و منابع تغذیه ای روی بیشتر گوشت می باشد؛ نتایج ما با نتایجی که کیمیاگروه همکاران در مطالعه دانش آموزان تهرانی گرفته بودند همخوانی نداشت (۶). اگر چه آن تحقیق توصیفی بوده و در مطالعه ما نمونه گیری مبتنی بر هدف بوده است و تعداد کم نمونه نمایانگر وضع جامعه نیست.

فوجس (Fuchs) در سال ۱۹۹۶، ۱۲ کودک تالاسمیک را که اختلال رشد داشتند و در ۵۰ درصد آنان

بنابراین در بیماران جوان با دوزهای متعارف دسفرال دلیلی برای تجویز سولفات روی به منظور پیشگیری در دست نیست. البته چنانچه به دلیلی مثلاً تجویز داروی هیدروکسی اوره احتیاج به ترانسفوزیون مرتفع شد (۲۱) ولی بیمار همچنان از دسفرال استفاده می کند باید مسئله کمبود روی و تجویز روی تکمیلی مدنظر باشد. پیشنهاد می شود در مطالعه دیگری تأثیر و یا نقش ترانسفوزیون در روی بیماران بررسی شود.

### سپاسگزاران

- معاونت پژوهشی دانشگاه جهت تأمین هزینه طرح
- بیماران تالاسمیک و خانواده های ایشان که همیشه همکاری کامل با انجام پژوهش های بالینی دارند.
- ریاست سازمان انتقال خون مازندران، ریاست و پرسنل آزمایشگاه سازمان
- مسئول و پرسنل محترم آزمایشگاه مسعود تهران به خاطر اندازه گیری روی
- پرسنل زحمتکش درمانگاه و بخش تالاسمی مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینای ساری

تحقیق مشابهی به این نتیجه رسید که تالاسمیک ها روی زیادتری دفع می کنند. او اختلال متابولیسم روی در بدن یا اختلال عمل کلیوی را پیشنهاد می کند (۱۸). در مطالعه ما زمانی که نسبت روی به کراتینین ادرار در گروه مورد و شاهد مقایسه شد، تفاوت واضح تر شد. یک توجه می توانست اختلال عمل کلیوی یعنی دفع کراتینین کمتر در تالاسمیک ها و یا جثه کوچکتر آنها باشد ولی همان طور که نشان داده شد از نظر جثه مشابه بودند و میزان کراتینین در ۲۴ ساعت برحسب  $Mg/kg$  دو گروه مشابه بودند. بنابراین دفع روی مربوط به مصرف دسفرال است. دی ویرجیلیس (De Virgilliss) در یک مطالعه گذشته نگر در ۲ گروه بیمار که برنامه ترانسفوزیون مشابه داشتند ولی زمان شروع دسفرال آنها متفاوت بوده (کمتر و بیشتر از ۳ سالگی) به این نتیجه رسید که شروع زود دسفرال باعث کم شدن روی لکوسیت ها و روی مو می شود. همچنین فعالیت آلکالین فسفاتاز لکوسیتی را کاهش می دهد و می تواند باعث یک سندروم رادیولوژیک شبیه راشیتیسیم شود (۲۰، ۱۹). بیماران ما به طور متوسط در ۲/۷ سالگی دسفرال را شروع کرده اند ولی اندازه گیری فعالیت آلکالین فسفاتاز لکوسیتی برای ما مقدور نبود.

### فهرست منابع

- 1- King JC, Keen CL, "Zinc" In: Shils ME, Olson JA, ShiKe M (Eds), Modern nutrition in health and disease, (1)8<sup>th</sup> edn, lea and Febiger, Philadelphia 1994; 214-29.
- 2- Prasad AS, Halsted JA, Nadim M. "Syndrome of Iranian deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia" Am.J.Med.1961;31:532-46.
- 3- Prasad AS, Miale A, Farid Z. et al. Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism and anemia. Arch. Intern. Med. 1963; 111: 407-28.
- 4- Kimiagar M, Navai L. Yassi M. et al. "Zinc intake and bioavailability in a Tehran suburb. What is the minimum requirement? In" sovthgate D, et al. (Eds) Nutrient availability, chemical and biological aspects, Royal society of chemistry, 1989; 421-24.
- 5- Gibson RS, Vanderkoo PDS, MC. et al. "A growth- limiting mild zinc deficiency syndime in some southern Outario boys with low height percentiles. Am. J. Clin. Nut. 1989; 49(6): 1266-73.

- ۶- کیمیاگر مسعود، محمودی محمدرضا، ولایی ناصر، غفارپور معصومه. « بررسی اپیدمیولوژی کمبود روی در دانش آموزان مدارس راهنمایی شهر تهران، سال ۱۳۷۶». دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور.
- 7- Ronaghy HA, et al. "Zinc supplementation of malnourished school boys in Iran: Increased growth and other effects. Am. J. Clin. Nut. 1974; 42:112-21.
- 8- De Sanctis V, wonke B. "Growth and endocrine complication in thalassemia, Mediprint, 1998; 17- 28.
- 9- Vysal Z, et al. "Des ferrioxamine and urinary zinc excretion in beta thalassemia major. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1993; 10(3): 257-60.
- ۱۰- وطنی معصومه، کوثریان مهنوش، اختلال بلوغ جنینی در بیماران باید کمک بیمارستان بوعلی ۱۳۷۴، پایان نامه برای دریافت درجه تخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران.
- 11- Fuchs GJ, Tienboon P, Linpisarn S, Nimsakul S, leelapat P, et al. "Nutritional factors and thalassemia major. *Arch. Dis. Child.* 1996; 74(3): 224-7.
- 12- Arcasoy A, Dorgu V, Cavdar AO. "Zinc deficiency in beta thalassemia. *J. R. Soc. Med.* 1982 Aug; 75(8): 671.
- 13- Arcasoy A, et al. Effects of zinc supplementation on linear growth in beta thalassemia (A new approach). *Am. J. Hem.* 1987; 24:127-36.
- 14- Ridley CM. "Zinc deficiency developing in treatment for thalassemia. *J. R. Soc. Med.* 1982 (Jan); 75(1): 38-9.
- 15- Silprasert A, Laokuldilok T, Kolapongs P. "Zinc deficiency in beta thalassaemic children *Brith Defects. Orig. Artic. Ser.* 1987; 23(5A): 473-6.
- 16- Kajanachumpol S, Tatu T, Sasanakul W, Chuansumirl A. et al. "Zinc and copper status of thalassaemic children" *southeast Asian. J. Trop. Med. Public. Health.* 1997 (Dec); 28(4): 877-80.
- 17- Rea F, Perrone L, Mastrobuono A, Toscano in Amico M. "Zinc levels of serum, hair and urine in homozygous beta thalassaemic subjects under hyper, transfusional treatment. *Acta. Haematol.* 1984; 71(2): 139-42.
- 18- Bashir NA. "Serum Zinc and copper levels in sickle cell anaemia and beta- thalassemia in north Jordan". *Ann. Trop. Paediatr.* 1995 (Dec); 15(4): 261-3.
- 19- De Virgiliis S, Congia M, Frav F, Argiolo et al. *Thalassemia Major. J. Pediatr.* 1988 (Oct); 113(4): 661-9.
- 20- De Virgiliis S, Congia M, Turcc MF, Frauf et al. "Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassemia". *Arch. Dis. Child.* 1988 (Mar); 63(3): 250-5.
- 21- Kosaryan M, Yoosephi GH, Farzin D, Valaai N. The clinical trial of Hydroxy urea in beta Thalassemia Intermedia international conference in Hemoglobinopathies Thailand April 1999.