

اثر داروی ال اسپارژیناز با دوز ۶۰۰۰ واحد بر متر مربع بر سطح چربی‌های خون در کودکان مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد

دکتر محمد تقی ارزانیان^۱، دکتر عزیز اقبالی^۲، دکتر ثمین علوی^۳، دکتر بی بی شهین شمسیان^۴،

دکتر فاطمه ملک^۵، دکتر اذن‌اله آذرگشپ^۶

چکیده

سابقه و هدف

اختلالات چربی و لیپو پروتئین‌های خون در بدخیمی‌ها به علل مختلف از جمله مصرف داروهای شیمی درمانی ایجاد می‌شود. یکی از داروهایی که در تغییرات چربی‌های خون دخالت دارد ال اسپارژیناز می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثر داروی ال- اسپارژیناز با دوز ۶۰۰۰ واحد بر متر مربع روی چربی‌های خون در کودکان مبتلا به لوکمی لنفو بلاستیک حاد در بیمارستان کودکان مفید تهران انجام شد.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش کار آزمایی بالینی قبل و بعد انجام شد و جمعیت مورد مطالعه کودکان زیر ۱۵ سال مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد بودند که به صورت مستمر و غیر احتمالی نمونه‌گیری شدند و هر بیمار شاهد خودش بود. در همه بیماران سطوح چربی و لیپو پروتئین‌های سرم شامل: Lpa - APO A - APO B - TG - Cholesterol - HDL - LDL - VLDL - بعد از ۱۲-۸ ساعت ناشتایی در سه مرحله قبل از درمان، حین درمان با ال - اسپارژیناز و دو ماه بعد از قطع ال- اسپارژیناز چک شد و با هم مقایسه شدند. از آزمون‌های T زوج، فریدمن و ویلکوکسون جهت تحلیل نتایج استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۲ کودک با تشخیص جدید لوکمی لنفوبلاستیک حاد، مورد ارزیابی قرار گرفتند. متوسط سن بیماران ۶ سال با انحراف معیار ۳/۵ و دامنه سنی از ۴۵ روز تا ۱۴ سال بود. متوسط سطح سرمی تری‌گلیسرید در مرحله قبل از شروع ال - اسپار ۱۶۳/۹ میلی‌گرم درصد (SD= ۱۰۷) بود و در مرحله حین درمان با ال - اسپار به ۱۲۳ میلی‌گرم درصد (SD= ۶۷) رسید که کاهش معنی‌داری بعد از شروع ال اسپار مشاهده شد (۰/۰۰۲). متوسط سطح سرمی کلسترول قبل از شروع ال اسپار ۱۵۱ میلی‌گرم درصد (SD= ۴۳) و در حین درمان با ال اسپار ۱۴۰ میلی‌گرم درصد (SD= ۵۲) بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با مرحله قبل از شروع ال - اسپار نداشت (p= ۰/۰۶۱).

نتیجه‌گیری

سطح سرمی TG به دنبال مصرف ال اسپار کاهش می‌یابد، کلسترول تغییر معنی‌داری به دنبال ال اسپار پیدا نمی‌کند و HDL به دنبال ال اسپار افزایش می‌یابد. به طور کلی ال اسپار با دوز ۶۰۰۰ واحد در متر مربع بر خلاف دوزهای بالای آن، باعث افزایش چربی‌های خون نمی‌شود.

کلمات کلیدی: لوکمی لنفوبلاستیک حاد، ال اسپارژین، کودکان

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۵

تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۶

- ۱- مؤلف مسؤول: فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - استادیار مرکز تحقیقات عفونی کودکان - بیمارستان کودکان مفید - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - خیابان شریعتی - کد پستی: ۱۵۴۶۸-۱۵۵۱۴
- ۲- دستیار فوق تخصصی هماتولوژی و انکولوژی کودکان - مرکز تحقیقات عفونی کودکان - بیمارستان کودکان مفید
- ۳- فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - دانشیار مرکز تحقیقات عفونی کودکان - بیمارستان کودکان مفید
- ۴- فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - استادیار مرکز تحقیقات عفونی کودکان - بیمارستان کودکان مفید
- ۵- دستیار تخصصی بیماری‌های کودکان - مرکز تحقیقات عفونی کودکان - بیمارستان کودکان مفید
- ۶- دکترای مدیریت آموزش عالی - استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

در بین بدخیمی های کودکان، لوکمی ها شایع ترین آن ها بوده و از بین لوکمی ها ALL شایع ترین شکل آن می باشد که از گذشته، داروهای مختلفی در درمان آن استفاده شده است. یکی از مهم ترین داروهای مورد استفاده که بیش از ۳۰ سال سابقه مصرف دارد، داروی (L-Asparaginase) می باشد. با این حال استفاده از آن به علت عارضه جانبی دارو در حال محدود شدن است. تلاش انکولوژیست ها بر این اصل استوار است که از داروهایی که دارای حداکثر اثر و حداقل عارضه جانبی حاد و مزمن باشند استفاده نمایند (۱).

از عوارض جانبی ال - اسپار (L-Asp) می توان به تغییرات هماتولوژیک (لکوپنی - ساپرسیون مغز استخوان)، هیپرگلیسمی، واکنش های آلرژیک، آنسفالوپاتی، درد شکم و پانکراتیت، عوارض گوارشی، اختلال عملکرد کبدی، اختلالات انعقادی و ترومبوز و اختلالات تری گلیسرید و کلسترول و لیپوپروتئین های سرم اشاره کرد (۴-۱).

افزایش سطوح چربی های خون و اختلالات لیپوپروتئین های سرم می تواند از عوارض ال - اسپار باشد که به صورت غیر مستقیم می تواند باعث افزایش ترومبوآمبولی و پانکراتیت در کودکان تحت درمان شود (۱). در مطالعه های مختلف، اثرات مختلفی از ال اسپار بر چربی های خون از کاهش تا افزایش سطح سرمی آن ها دیده شده است (۱۰-۵).

با توجه به تناقضات موجود در مطالعه های مختلف در مورد اثر ال - اسپار روی تغییرات چربی خون، در این تحقیق در یک کارآزمایی بالینی قبل و بعد مواجهه، اثر دارو روی چربی خون بیماران مبتلا به ALL را در بیمارستان مفید بین سال های ۱۳۸۷-۱۳۸۵ بررسی نمودیم در این تحقیق سطح چربی خون ناشتا در مرحله قبل از درمان، حین درمان با ال اسپار و در مرحله maintenance دو ماه بعد از قطع ال - اسپار بررسی گردید.

در مطالعه های انجام شده قبلی، از ال - اسپار با دوز ۱۰۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ واحد به ازای هر متر مربع استفاده شده و اثر این دوزهای بالا از ال - اسپار بر لیپید پروفیل اندازه گیری شده است. اخیراً ثابت شده که ال - اسپار با

دوز پایین ۶۰۰۰ واحد در متر مربع، از نظر درمان لوکمی لنفوبلاستیک حاد تفاوتی با دوزهای بالا ندارد (۸). در این مطالعه اثر ال اسپار با دوز پایین ۶۰۰۰ واحد به ازای هر متر مربع بر لیپید پروفیل بررسی شده است.

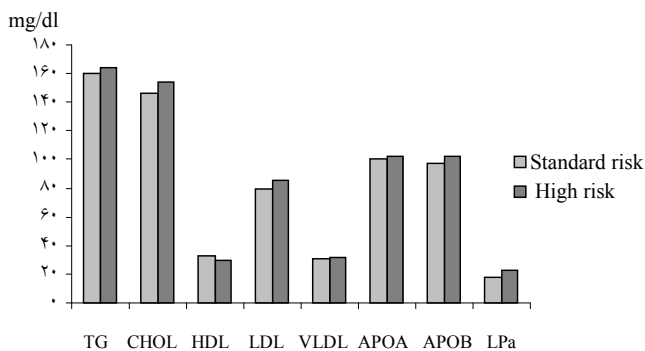
مواد و روش ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی قبل و بعد مواجهه در بیمارستان کودکان مفید تهران انجام شد. کودکان زیر ۱۵ سال که بر اساس علائم بالینی، CBC و اسپیراسیون مغز استخوان، با تشخیص ALL به بخش انکولوژی بیمارستان مفید تهران به صورت مستمر مراجعه و بستری شدند، بعد از اخذ رضایت والدین آن ها، وارد مطالعه شدند.

بیماران مبتلا به ALL که دارای سابقه هیپرلیپیدمی فامیلیال بودند و یا مبتلا به هر یک از بیماری های زیر شامل: دیابت، نارسایی کلیه، هپاتیت و یا آلبومین سرم پایین تر از نرمال (> ۳ گرم در دسی لیتر) بودند، و یا سن بالاتر از ۱۵ سال یا BMI (اندکس توده بدن) بالاتر از ۹۵٪ نسبت به سن و جنس داشتند، از مطالعه خارج شدند. برای بررسی سابقه فامیلی هیپرلیپیدمی، از پرسش ها و بررسی های روتین که در کلینیک های هیپرلیپیدمی انجام می شود کمک گرفته شد و سابقه فامیلی مثبت، به صورت زیر تعریف شد؛ کلسترول ناشتای والدین بالاتر از ۲۴۰ میلی گرم درصد و با سابقه سکتة قلبی یا مغزی زیر ۵۵ سال در یکی از والدین، عمو، عمه، خاله، پدر بزرگ و یا مادر بزرگ بیمار.

در مرحله اول جهت تعیین نمونه ها اقدام به تشخیص لوکمی لنفوبلاستیک حاد بر اساس CBC و وجود بیش از ۲۵٪ بلاست در اسپیراسیون مغز استخوان نمودیم، بعد از تشخیص بیماری و قبل از شروع دارو بعد از ۱۲-۸ ساعت ناشتایی، یک نمونه خون لخته (۵ سی سی) از ورید محیطی اخذ و بلافاصله به آزمایشگاه ارسال شد. برای تعیین سطح چربی های خون قبل از مداخله، آزمایش های کلسترول، تری گلیسرید، HDL، LDL، VLDL، Apo A، Apo B، Lpa را انجام دادیم و برای حذف متغیرهای مداخله گر، آزمایش های T4، TSH، Albumin، FBS، BUN، Cr،

بیمار در گروه با خطر بالا قرار گرفتند. در همه بیماران از یک نوع ال - آسپار مشتق از *E. coli* استفاده شد. چهار بیمار به علت حساسیت به ال آسپار از مطالعه خارج شدند و از اول از لیست بیماران حذف شدند. در دو گروه استاندارد ریسک و خطر بالا، سطوح پروفیل چربی در مرحله قبل از شروع درمان تفاوت معنی داری با هم نداشت اگر چه بار تومور در دو گروه با هم متفاوت بود (نمودار ۱).



نمودار ۱: مقایسه سطوح لیپید پروفیل در مرحله قبل از شروع درمان در دو گروه بیماران با ریسک بالا و استاندارد ریسک در کودکان مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد مورد مطالعه

در بررسی سابقه فامیلی، هیچ یک از بیماران سابقه فامیلی هیپر لیپیدمی در فامیل درجه اول نداشتند.

تری گلیسرید:

متوسط سطح سرمی تری گلیسرید در مرحله قبل از شروع ال - آسپار که در ۸۲ بیمار آزمایش شد، ۱۶۳/۹ میلی گرم در صد با دامنه (۵۴۸-۵۲) میلی گرم درصد بود (SD= ۱۰۷). در این مرحله، ۲۶ (۳۱/۷٪) بیمار تری گلیسرید زیر ۱۱۰ میلی گرم درصد، ۳۸ (۴۶/۳٪) بیمار تری گلیسرید بین ۱۱۰-۱۹۹، ۱۳ (۱۵/۸٪) بیمار تری گلیسرید بین ۲۰۰-۳۹۹ و ۵ (۶٪) بیمار تری گلیسرید بالای ۴۰۰ میلی گرم درصد داشتند.

متوسط سطح سرمی تری گلیسرید در مرحله حین درمان با ال - آسپار که در ۷۸ بیمار آزمایش شد، ۱۲۳ میلی گرم درصد با دامنه (۳۷۲-۴۴) میلی گرم درصد بود (SD=۶۷). در مطالعه ما سطح سرمی تری گلیسرید در مراحل قبل از شروع ال آسپار و حین درمان با ال آسپار،

SGOT و SGPT به عمل آمد.

سپس بیماران باتوجه به High risk و Standard risk بودن، درمان لوکمی را دریافت کردند.

مرحله دوم بررسی سطح چربی ها در پایان اینداکشن بعد از دریافت ۸ دوز ال-آسپار و مرحله سوم بررسی در مرحله نگهدارنده، دو ماه بعد از قطع ال-آسپارژیناز بود که مجدداً آزمایش های ذکر شده انجام شد.

اطلاعات مربوط به سطح چربی های هر بیمار در مراحل مختلف قبل از درمان، حین درمان و دو ماه بعد از قطع درمان به انضمام اطلاعات دموگرافیک و زمینه ای هر بیمار در فرم اطلاعاتی ثبت گردید و در نهایت با برنامه SPSS پردازش شد. ضمن ارایه آمار توصیفی، آزمون های آماری درخصوص معنی دار بودن یا نبودن تغییرات چربی های خون در وضعیت های سه گانه قبل از درمان، حین درمان و دو ماه بعد از قطع ال - آسپار انجام شد.

از آزمون های T زوج، آنالیز واریانس داده های تکراری (آزمون فریدمن) و آزمایش نان پارامتریک ویلکوکسون برای تحلیل داده ها استفاده شد.

سطح TG- Cholesterol - AST - ALT - HDL - LDL توسط کیت روش چک گردید.

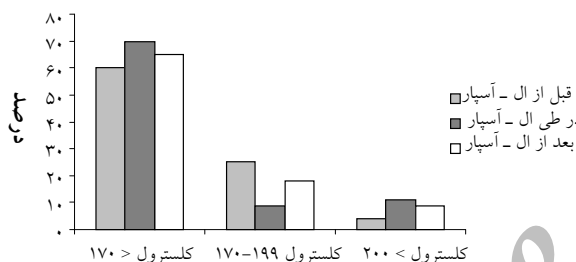
سطح APO A- APO B - LPA با روش ایمونوتوربیدو متریک چک شد.

داروی مصرفی هم در همه بیماران از یک نوع Native ASP - L مشتق از *E. coli* و ساخت شرکت مداک بود. مصرف ال - آسپار جزو پروتکل درمانی بیماران بوده و هیچ مداخله اضافی در بیماران انجام نشد. موافقت و رضایت والدین تمام بیماران جهت شرکت در مطالعه اخذ گردید.

یافته ها

در این مطالعه، ۸۲ کودک که تشخیص جدید لوکمی لنفوبلاستیک حاد داشتند و به صورت مستمر به بخش انکولوژی بیمارستان مفید مراجعه می نمودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. متوسط سن بیماران ۶ سال با انحراف معیار ۳/۵ و دامنه سنی از ۴۵ روز تا ۱۴ سال بود. ۴۵ (۵۴/۹٪) بیمار پسر و ۳۷ (۴۵/۱٪) بیمار دختر بودند. بر اساس سن و تعداد گلبول های سفید اولیه و سیتوژنتیک اولیه، ۴۸ (۵۸/۵٪) بیمار در گروه استاندارد ریسک و ۳۴ (۴۱/۵٪)

معنی‌داری با مرحله قبل از شروع ال - آسپار و مرحله حین درمان با ال - آسپار نداشت (جدول ۱ و نمودار ۲). در مرحله قبل از درمان، حین درمان و بعد از قطع ال - آسپار، سطح سرمی کلسترول کمتر از ۱۷۰ میلی‌گرم درصد به ترتیب در ۶۴/۶٪، ۷۳/۴٪ و ۶۸/۲٪ نمونه‌ها بود. در مرحله قبل از درمان، حین درمان و بعد از قطع ال - آسپار، سطح سرمی کلسترول ۱۹۹-۱۷۰ میلی‌گرم درصد به ترتیب در ۲۸٪، ۱۱/۳٪ و ۲۰/۶٪ نمونه‌ها بود. در مرحله قبل از درمان، حین درمان و بعد از قطع ال - آسپار، سطح سرمی کلسترول بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم درصد به ترتیب در ۷/۳٪، ۱۵/۱٪ و ۱۱/۱٪ بود (نمودار ۳).



نمودار ۳: مقایسه گروه‌بندی سطح سرمی کلسترول در سه مرحله قبل از شروع ال آسپار، در حین درمان و دو ماه بعد از قطع ال آسپار در کودکان مورد مطالعه.

HDL:

متوسط سطح سرمی HDL قبل از شروع ال - آسپار، ۳۳ میلی‌گرم درصد با دامنه ۷۱-۴ و $SD=12$ ، و در حین درمان با ال آسپار، ۳۸ میلی‌گرم درصد با دامنه ۹۷-۱۰ و $SD=20$ بود که تفاوت معنی‌داری با مرحله قبل از درمان دارد ($p=0/01$).

در مرحله بعد از قطع ال - آسپار، متوسط سطح سرمی آن به ۴۲ میلی‌گرم درصد با دامنه ۱۳۰-۱۶ و $SD=18$ رسید که تفاوت معنی‌داری با مرحله حین درمان ندارد، $p=0/31$ ولی تفاوت آن با مرحله قبل از درمان معنی‌دار است ($p=0/01$) (جدول ۱ و نمودار ۲).

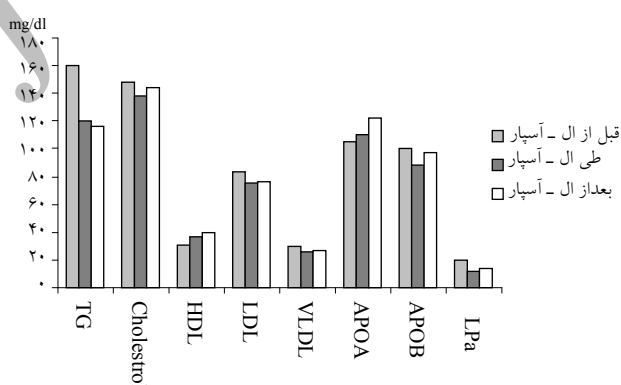
LDL:

متوسط سطح سرمی LDL قبل از شروع ال - آسپار، ۸۶ میلی‌گرم درصد با دامنه ۱۸۵-۱۵ و $SD=34$ و در حین درمان با ال آسپار ۷۷ میلی‌گرم درصد، با دامنه ۱۹۸-۱۹ و

تفاوت معنی‌داری با هم داشتند ($p=0/02$) و بعد از شروع ال آسپار، سطح سرمی تری‌گلیسرید کاهش معنی‌داری پیدا کرد.

متوسط سطح سرمی تری‌گلیسرید در مرحله دو ماه بعد از قطع ال آسپار که در ۶۳ بیمار آزمایش شد، ۱۱۷ میلی‌گرم درصد با دامنه (۳۹۷-۴۷) میلی‌گرم درصد بود ($SD=57$). که با سطح سرمی تری‌گلیسرید در حین درمان با ال - آسپار تفاوت معنی‌داری نداشت، ولی بین سطح سرمی تری‌گلیسرید قبل از شروع ال - آسپار و بعد از قطع آن، تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p=0/001$) (جدول ۱ و نمودار ۲).

متوسط سطح سرمی تری‌گلیسرید در هر سه مرحله بالاتر از حد نرمال بود.



نمودار ۲: مقایسه لیپید پروفیل در سه مرحله قبل از شروع درمان، حین درمان با ال آسپار و بعد از قطع ال آسپار در کودکان مورد مطالعه.

کلسترول:

متوسط سطح سرمی کلسترول قبل از شروع ال آسپار که در ۸۲ بیمار آزمایش شد، ۱۵۱ میلی‌گرم درصد با دامنه ۳۳۶-۶۸ و $SD=43$ بود.

متوسط سطح سرمی کلسترول حین درمان با ال آسپار که در ۷۹ بیمار آزمایش شد، ۱۴۰ میلی‌گرم درصد با دامنه ۳۰۴-۶۰ و $SD=52$ بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با مرحله قبل از شروع ال - آسپار نداشت.

متوسط سطح سرمی کلسترول دو ماه بعد از قطع ال آسپار که در ۶۳ بیمار آزمایش شد، ۱۴۷ میلی‌گرم درصد با دامنه ۲۶۰-۶۶ و $SD=43$ بود و از نظر آماری تفاوت

جدول ۱: مقایسه لیپید پروفیل در سه مرحله قبل از شروع درمان، حین درمان با ال آسپار و بعد از قطع ال آسپار در کودکان مورد مطالعه

LPa (SD)	APOB (SD)	APOA (SD)	VLDL (SD)	LDL (SD)	HDL (SD)	Cholestrol (SD)	TG (SD)	لیپید پروفیل / مرحله درمان
۲۴(۲۳)	۱۰۲(۳۶)	۱۰۸(۳۲)	۳۳(۲۱)	۸۶(۳۴)	۳۳(۱۲)	۱۵۱(۴۳)	۱۶۳/۹(۱۰۷)	قبل از درمان با ال آسپار
۱۴(۹)	۹۰(۲۶)	۱۱۳(۴۰)	۲۷(۱۶)	۷۷(۳۵)	۳۸(۲۰)	۱۴۰(۵۲)	۱۲۳(۶۷)	حین درمان با ال آسپار
۱۷(۶)	۹۹(۲۴)	۱۲۵(۲۸۰)	۲۸(۱۷)	۷۹(۳۰)	۴۲(۱۸)	۱۴۷(۴۳)	۱۱۷(۵۷)	بعد از قطع ال آسپار

رسید که تفاوت معنی داری با مرحله حین درمان نداشت ولی تفاوت آن با مرحله قبل از درمان معنی دار بود ($p=0/02$).

متوسط سطح سرمی APO B قبل از شروع ال - آسپار ۱۰۲ میلی گرم درصد با دامنه ۲۷۲-۳۰ و $SD=36$ و در حین درمان با ال آسپار، ۹۰ میلی گرم درصد با دامنه ۱۴۷-۳۵ و $SD=26$ بود که تفاوت معنی داری نسبت به مرحله قبل از درمان داشت ($p=0/01$).

در مرحله بعد از قطع ال - آسپار، متوسط سطح سرمی آن به ۹۹ میلی گرم درصد با دامنه ۱۸۴-۶۳ و $SD=24$ رسید که تفاوت معنی داری با مرحله حین درمان دارد ($p=0/016$). ولی تفاوت آن با مرحله قبل از درمان معنی دار نیست (جدول ۱ و نمودار ۲).

متوسط سطح سرمی LPa قبل از شروع ال - آسپار ۲۴ میلی گرم درصد با دامنه ۱۵۵-۳ و $SD=23$ و در حین درمان با ال آسپار، ۱۴ میلی گرم درصد با دامنه ۷۵-۲ و $SD=9$ بود که تفاوت معنی داری نسبت به مرحله قبل از درمان دارد ($p=0/0001$).

در مرحله بعد از قطع ال - آسپار، متوسط سطح سرمی آن به ۱۷ میلی گرم درصد با دامنه ۳۳-۸ و $SD=6$ رسید که تفاوت معنی داری با مرحله حین درمان ندارد ولی تفاوت آن با مرحله قبل از درمان معنی دار است ($p=0/01$) (جدول ۱ و نمودار ۲).

بحث

در مطالعه‌های مختلف، اثرات متفاوتی از ال - آسپار بر لیپید پروفیل از هیپوتری گلیسریدمی و هیپو کلسترولمی

$SD = 35$ بود که با استفاده از آزمون نان پارامتریک ویلکوکسون، تفاوت معنی داری نسبت به مرحله قبل از درمان دارد ($p=0/01$). در مرحله بعد از قطع ال - آسپار، متوسط سطح سرمی آن به ۷۹ میلی گرم درصد با دامنه ۱۸۱-۲۱ و $SD=30$ رسید که تفاوت معنی داری با مرحله حین درمان و مرحله قبل از درمان ندارد (جدول ۱ و نمودار ۲).

VLDL:
متوسط سطح سرمی VLDL قبل از شروع ال - آسپار ۳۳ میلی گرم درصد با دامنه ۱۳۷-۱۰ و $SD=21$ و در حین درمان با ال آسپار ۲۷ میلی گرم درصد، با دامنه ۱۰۰-۱۰ و $SD=16$ بود که با استفاده از آزمون نان پارامتریک ویلکوکسون، تفاوت معنی داری نسبت به مرحله قبل از درمان دارد ($p=0/02$).

در مرحله بعد از قطع ال - آسپار، متوسط سطح سرمی آن به ۲۸ میلی گرم درصد با دامنه ۷۹-۰ و $SD=17$ رسید که تفاوت معنی داری با مرحله حین درمان و مرحله قبل از درمان نداشت (جدول ۱ و نمودار ۲).

APO B & APO A:
متوسط سطح سرمی APO A قبل از شروع ال - آسپار ۱۰۸ میلی گرم درصد با دامنه ۱۸۱-۳۰ و $SD=32$ و در حین درمان با ال آسپار، ۱۱۳ میلی گرم درصد با دامنه ۳۰۰-۳۰ و $SD=40$ بود که تفاوت معنی داری نسبت به مرحله قبل از درمان نداشت.

در مرحله بعد از قطع ال - آسپار، متوسط سطح سرمی آن به ۱۲۵ میلی گرم درصد با دامنه ۲۶۰-۶۰ و $SD=28$

۶۰۰۰ واحد روتین می‌باشد در این تحقیق هدف بررسی اثر دوز پایین ال آسپار (۶۰۰۰ واحد در متر مربع) بر چربی‌های خون بود و هدف بررسی اثر بخشی این دوز پایین دارو در پیش‌آگهی بیماران نبود.

نتایج مطالعه نشان داد سطح تری‌گلیسرید در حین مصرف دارو کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد و این یافته با یافته‌های اوتزن همسو بود ولی برخلاف یافته‌های پارسون بود که سطح تری‌گلیسرید با مصرف ال آسپار افزایش یافته بود (۸، ۹) البته پارسون از دوز بالای دارو (۲۵۰۰۰ واحد برای هر متر مربع) استفاده کرده بود ولی در این مطالعه از دوز پایین دارو (۶۰۰۰ واحد در متر مربع) استفاده شده است. در مورد کلسترول هم در مطالعه حاضر اختلاف معنی‌داری با مرحله قبل درمان وجود نداشت که این یافته هم مغایر با یافته‌های پارسون بود. پارسون با افزایش کلسترول به دنبال مصرف ال آسپار مواجه شده بود.

در مطالعه حاضر سطح سرمی HDL در حین مصرف ال آسپار افزایش یافته بود که این نتایج مشابه نتایج پارسون ولی مغایر با نتایج هالتون و همکارانش بود (۱۰، ۱۵). در مورد نتایج به دست آمده در این مطالعه، سطح سرمی متغیرهای VLDL و APO B بعد از مصرف ال آسپار، کاهش یافت که باز مغایر با یافته‌های پارسون بود، در توجیه این مساله همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد مکانیسم اصلی افزایش TG به دنبال ال آسپار افزایش آندوژن VLDL می‌باشد و احتمالاً دوز پایین دارو از تحریک ساخته شدن VLDL آندوژن ناتوان است (۱۵، ۱).

در مطالعه ما سطح سرمی LDL در مرحله درمان مطابق مطالعه پارسون کاهش یافته بود (۹). با توجه به این که LDL با کمک آنزیم لیپو پروتئین لیپاز از VLDL ساخته می‌شود، کاهش این متغیر می‌تواند ثانوی به کاهش VLDL باشد.

در مورد APO A در مطالعه ما سطح سرمی آن در حین مصرف ال - آسپار افزایش معنی‌داری نسبت به مرحله قبل از درمان داشت که این یافته هم مغایر با یافته پارسون بود (۹). همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، APO A ۵۰٪ حجم HDL را تشکیل می‌دهد و با توجه به این که سطح HDL در بیماران ما به دنبال مصرف ال آسپار افزایش یافته

گرفته تا هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرکلسترولمی گزارش شده است ولی در هیچ مطالعه‌ای دقیقاً به مکانیسم، شیوع و شدت این اختلالات اشاره نشده است (۱۴-۱۱، ۱۰، ۹، ۴).

در این مطالعه برای مشخص کردن محل بالقوه اختلالات متابولیسم چربی ناشی از ال - آسپار، از پروفیل لیپوپروتئین‌ها هم علاوه بر سطح تری‌گلیسرید و کلسترول استفاده شد (۱۳). متابولیسم چربی در بدن بسیار پیچیده می‌باشد. تری‌گلیسرید از دو مسیر وارد جریان خون می‌شود، یکی آگروژن (از راه رژیم غذایی) و دیگری آندوژن (از طریق ساخته شدن در کبد). تری‌گلیسرید رژیم غذایی در روده جذب و به صورت شیلومیکرون بسته‌بندی می‌شود و توسط آپو لیپوپروتئین B ۴۸ حمل می‌گردد این پروتئین از نظر ژنتیکی در ارتباط با APO B ۱۰۰ می‌باشد و توسط آنزیم لیپو پروتئین لیپاز، شیلومیکرون‌ها تری‌گلیسرید خود را از دست می‌دهند و بقایای شیلومیکرون‌ها توسط گیرنده‌های کبدی اختصاصی از جریان خون خارج می‌شوند (۲).

در مسیر آندوژن، کبد ذرات غنی از تری‌گلیسرید به نام VLDL که حاوی APO B ۱۰۰ می‌باشد را ساخته و به جریان خون وارد می‌کند. توسط آنزیم لیپو پروتئین لیپاز، VLDL تری‌گلیسرید خود را از دست داده و به IDL و سپس به LDL تبدیل می‌شود، LDL توسط رسپتورهای اختصاصی کبدی از سیرکولاسیون خارج می‌گردد. HDL از کبد و روده ترشح می‌شود و پروتئین اصلی آن APO A می‌باشد که حدود ۵۰٪ حجم آن را تشکیل می‌دهد. HDL کلسترول استرها را به صورت مستقیم یا بعد از ترکیب شدن با APO B به کبد منتقل می‌کند که مجدداً در کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد یا از چرخه خارج می‌شود (۲).

در گذشته در درمان لوکمی از دوزهای بالای ال آسپار یعنی از ۱۰۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ واحد در هر متر مربع استفاده می‌شد. بررسی‌های قبلی اثر این دوزهای بالای دارو بر چربی‌های خون را بررسی کرده‌اند و نتایج مختلفی به دست آورده‌اند (۸-۴). از چند سال پیش که ثابت شده ال آسپار با دوز پایین ۶۰۰۰ واحد هم همان اثرات درمانی را در درمان لوکمی دارد، اکثر مراکز معتبر دنیا از دوز پایین دارو استفاده می‌کنند. از سال ۱۳۸۴ در مرکز ما هم دوز

قبل از دوز بالای ال آسپار در درمان استفاده کرده بودند می باشد و احتمالاً دوز پایین ال آسپار در تغییرات لیپید پروفیل بیماران اثر چشمگیری ندارد. ترومبوآمبولی که در بیماران لوکمی گزارش می شود با علل دیگری غیر از افزایش چربی های خون از قبیل ماهیت خود بیماری، حالات پروترومبوتیک ارثی و اثر ال آسپار در سیستم انعقاد مسیرهای غیر از هیپرلیپیدمی و عوارض داروهای شیمی درمانی دیگر بایستی توجیه شود (۱۶).

نتیجه گیری

نتایج تحقیق نشان داد که ال آسپار با دوز ۶۰۰۰ واحد در متر مربع باعث افزایش چربی های خون نمی شود و حتی در مورد تری گلیسرید به دنبال ال آسپار کاهش سطح سرمی دیده می شود.

تشکر و قدردانی

بر خود لازم می دانیم از مرکز تحقیقات عفونی اطفال که هزینه این تحقیق را متقبل شدند تشکر و قدردانی نمایم.

بود، افزایش APO A در این مطالعه می تواند ثانوی به افزایش HDL باشد. سطح سرمی Lp(a) هم به دنبال مصرف ال آسپار کاهش معنی داری پیدا کرد که این یافته مشابه یافته پارسون و هالتون بود (۱۵، ۱۰).

در مورد سطح لیپید پروفیل در مرحله دو ماه بعد از قطع ال آسپار، بین متغیرها در مقایسه با مرحله حین درمان تفاوت معنی داری مشاهده نشد که می تواند بیانگر این مساله باشد که ال آسپار با دوز ۶۰۰۰ واحد در متر مربع اثر مهمی بر لیپید پروفیل ندارد.

مساله دیگری که باید به آن توجه داشت این است که سطوح لیپیدها در مرحله قبل از درمان ارتباطی با ریسک بیماری ندارد و هم چنین تغییرات آن ها به دنبال مصرف ال آسپار ارتباطی با سطح پایه آن ها در مرحله قبل از درمان ندارد، این نتایج مشابه یافته های پارسون و مغایر با یافته های اوتزن می باشد (۱۰، ۹).

به طور خلاصه در این مطالعه، افزایش سطح سرمی چربی های خون به دنبال مصرف روتین ال آسپار با دوز ۶۰۰۰ واحد در متر مربع مشاهده نشد که این بر خلاف نتایج اکثر مطالعه های قبلی در اطفال که مطابق پروتکل های

References :

- 1- Meyer B, Hagen W, Scheithauer W, Ohler L, Kornek GV. L-Asparaginase-associated hyperlipidemia with hyperviscosity syndrome in a patient with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Annals of Oncology* 2003; 14(4): 658-9.
- 2- Brunzell J, Alan Failor FACP R. Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia: Lipoprotein Physiology; Metabolism 2006 .7.6.
- 3- Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia Part III. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of host environment. *Thromb Res* 2003; 111(6): 321-7.
- 4- Cremer P, Lakomek M, Beck W, Prindull G. The effect of L-ASP on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood ALL. *European journal of pediatrics* 1998; 147(1): 64-7.
- 5- Konya H, Tamura S, Miyazaki E, Inoue N, Okamoto T, Takemoto Y, *et al.* [L-asparaginase-induced hyperlipidemia in a case of acute lymphoblastic leukemia]. *Rinsho Ketsueki* 1991; 32(3): 250-4.
- 6- Steiner PG. Transient severe hyperlipidemia in patients with ALL treated with prednisolon and L-ASP. *Cancer* 1994; 74(12): 3234-9.
- 7- Ridola V, Buonomo PS, Maurizi P, Putzulu R, Annunziata ML, Pietrini D, *et al.* Severe acute hypertriglyceridemia during ALL induction successfully treated with plasmapheresis. *pediatr Blood cancer* 2008; 50(2): 378-80.
- 8- Avramis VI, Spence SA. Clinical Pharmacology of Asparaginases in the United States: Asparaginase Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic (PK-PD) Models (NONMEM) in Adult and Pediatric ALL Patients. *J pediatric Hematol oncol* 2007; 29(4): 239-47.
- 9- Oettgen HF, Stephenson PA, Schwartz MK, Leeper RD, Tallai L, Tan CC, *et al.* Toxicity of E. coli L-asparaginase in man. *Cancer* 1970; 25(2): 253-78.
- 10- Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, Kuhlman C, Young ML, Donnelly M, *et al.* Asparaginase-Associated Lipid Abnormalities in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1997; 89(6): 86-95.
- 11- Zöllner N, Heimstädt P. Effects of a single administration of L-asparaginase on serum lipids. *Nutr Metab* 1971; 13(6): 344-8.
- 12- Favrot MC, Dallamonica C, Souillet G. Study of blood lipids in 30 children with a malignant hematological disease or carcinoma. *Biomed Pharmacother* 1984; 38(1): 55-9.
- 13- Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J* 2005; 26(3): 210-2.
- 14- Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, Denke MA, Andrews TC, Germak JA, *et al.* Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(7): 424-30.
- 15- Halton JM, Nazir DJ, McQueen MJ, Barr RD. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998; 83(2): 379-84.
- 16- Pesquera-leptan LM, Chan GCF, Lam C. Cerebral Infarction in childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia treated with low dose E.Coli Asparaginase. *HK J Paediatr* 2006; 11:69-72.

L-Asparaginase effect with 6000U/m² on lipid profile in children with acute lymphoblastic leukemia

Arzanian MT.¹(MD), Eghbali A.¹(MD), Alavi S.¹(MD), Shamsian BSH.¹(MD), Malek F.¹(MD), Azargashb E.²(MD)

¹Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mofid Children Hospital, Tehran, Iran

²Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background and objectives

One of the major etiologies of lipid disorders in malignancies is the use of chemotherapy drugs, the most important of which is L-Asparaginase. Studies in different centers with high dosages of L-Asparaginase demonstrated different results. The aim of this study is to evaluate the effect of L-Asparaginase at a dose of 6000 U/m² on lipid profile in Iranian children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in Mofid Children Hospital of Tehran.

Materials and Methods

We performed a nonrandomized trial in which all children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL) aged <15 years participated. Every case serves as his/her own control. The cholesterol, triglyceride (TG), HDL, LDL, VLDL, APOA, APOB and Lp(a) were evaluated in three stages: before, during and 2 months after treatment with L-Asparaginase after which the results were compared.

Results

In our study, 82 newly ALL diagnosed patients with the mean age of 6 years (within the age range of 0.12-14 and SD of 3.5) were evaluated. Mean serum level of TG in pretreatment stage was 163.9 mg% and during treatment with L-Asparaginase 123 mg% demonstrating significant decline in TG serum level after administration of L-Asparaginase (p=0.002). Mean serum level of cholesterol before administration of L-Asparaginase was 151mg% and during treatment 140 showing no statistically significant difference (p= 0.061). Lp(a) level in pretreatment phase was 24mg% and during treatment 14 showing a statistically significant difference (p= 0.0001).

Conclusions

L-Aspar resulted in decline in TG serum level and increase in HDL though with no significant difference in cholesterol level. Overall, L-Asparaginase even at a dose of 6000U/M² does not raise blood level of triglyceride and cholesterol.

Key words: Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L-Asparagine, children
SJIBTO 2009; 6(2): 85-93

Received: 25 April 2009

Accepted: 28 July 2009

Correspondence: Arzanian MT., MD. Pediatric Hematologist- Oncologist. Assistant professor of Mofid Children Hospital, Shariati St. P.O.Box: 15468-15514, Tehran, Iran. Tel: (+98)2122048430; Fax : (+98)2122220254
E-mail: ami9r@yahoo.com