





دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دانشکده پزشکی

پایان نامه:

جهت اخذ درجه دکترای حرفه ای پزشکی

موضوع:

بررسی شاخص رشد در بیماران تالاسمی ماژور تحت نظر در مرکز شهید فهمیده

کرمانشاه در سالهای ۱۳۷۶-۱۳۷۷

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر میترا همتی استادیار بیماریهای اطفال

استاد مشاور:

جناب آقای مهندس منصور رضایی

نگارش:

ارسلان خدامرادی

سال ۱۳۷۷

3384/۲

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله الذي هدانا لهذا وما كنا لنهتدي لولا ان هدانا الله

ستایش خدای را که ما را بر این مقام راهنمایی کرد و اگر هدایت الهی نبود ما خود بخود در این مقام راه نمی یافتیم.

سپاس خدای را که بمن توفیق داد تا بتوانم علم طب را فرا بگیرم تا هر چه بیشتر در خدمت بندگان نیازمندش باشم.

خداوندا، آینه دل را به نور اخلاص روشنی بخش ، وز نگار شرک و دوبینی را از لوح دل پاک گردان و شاهراه سعادت و نجات را به این بیمارگان بیابان حیرت و ضلالت بنما، و ما را به اخلاق کریمانه متخلق فرما، و از نفحات و جلوه های خاص خود که مختص اولیا، درگاه است ما را نصیبی ده و لشکر شیطان و جهل را از ممکت قلوب ما خارج فرما و جنود علم و حکمت و رحمان را به جای آنها جایگزین کن و ما را با حب خود و خاصان در گاهت از این سرای در گذران، و در وقت مرگ و بعد از آن با ما بار رحمت و واسع خود رفتار فرما و عاقبت کار ما را با سعادت قرین کن.

آمین یا رب العالمین

تقدیم به روح پرفتوح حضرت امام خمینی (ره) رهگشای تلاشگران راستی و ورستکاری و شهدای گرانقدر انقلاب اسلامی و جنگ تحمیلی که با تقدیم جان خویش حیات ما مسلمین را تضمین کردند.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم:

که حضور و غیاب گونه ام را در طی دوران تحصیل پذیرا شدند و همواره پشتیبانان عظیم معنوی و مادی برایم بوده اند و با وجود مسنولیت های سنگین خانواده همیشه یاور من هستند و مشکلات عدیده را ندیده گرفتند و اگر فداکاریهای آنها نبود ادامه راه تحصیل میسر نبود.

تقدیم به برادران و خواهران خوبم که وجودشان مایه امید و دلگرمی من بوده است.

باتشکر از زحمات استاد ارجمند و بزرگوارم
خانم دکتر همتی که در تهیه و تنظیم این پایان نامه
راهنمایم کردند

باتشکر از زحمات پرسنل محترم بخش تالاسمی
و دریافت خون بیمارستان شهید فهمیده که با همکاری
صمیمانه خودشان اینجانب را یاری کردند

باتشکر از زحمات پرسنل بخش کامپیوتر دانشکده
پزشکی کرمانشاه که در تهیه فرمهای کامپیوتری
مساعدت لازم را با کمال مطلوب انجام دادند

باتشکر از زحمات جناب آقای رضایی که در تهیه
محاسبات آماری پایان نامه راهنمایم بودند.

والسلام



وزارت جنگ و راه و ترابری

باشم امین
سوکند نامه پزشکی

المسکون به باغیات و اطراف یکلف الهی محمد در تبر (دانش پزشکی) سداب و قیت پیاز سله و سوسن است
 خسی سداب و سوسن که در پیشگاه قفسه که بخورد ز قافه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در
 فوسفور و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در
 پالفس بر پزوه و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در
 کم و سداب که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در
 بمک کلف سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در
 بمک کلف سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در
 در امین است. اعتقاد فرنگی که بر کای موش سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در پیشگاه سداب و سوسن که در
 امین سداب و سوسن

انصاف
در کای موش سداب و سوسن

امین سداب و سوسن

* هذا من فضل ربي *

خواهر / برادر ارجمند بن / جناب / سرمدی

ایمانت که بفضل پروردگار و یمن انقاس قدس حضرت و یحصر (عج) وزحمات
حکمتی ناپذیر استادان متعهد و تلاش و کوشش شان روزی خود موفق شده اید ارزش نامی علمی
خویش را ارتقا بخشیده و توانمندی خدمت بی‌نوعان را بدست آورید و از این پس بعنوان
عضوی مفید در آئین تدریسی آحاد جامعه خود نشاء اثر باشد ضمن تبریکت به شما، این لوح پیاک
موفقت شاد پایان تحسینات و ارتقای در رشته پذیرش است. تقدیم حضورتان می گردد.

دکتر محمد رضا سعیدی

قائم مقام وزیر و رئیس دانشکاه علوم پزشکی
خدمات بهداشتی - درمانی کرمانشاه

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
ب.پ.ت	تعریف تالاسمی.....
۱	خلاصه.....
۳	مقدمه.....
	فصل اول
۴	همه گیری بیماری تالاسمی.....
	فصل دوم
۱۴	ساختمان و عمل هموگلوبین انسانی.....
۱۷	جریان اطلاع از ژن به پروتئین.....
۱۹	ساختمان mRNA گلوبین.....
۲۱	تولید گلوبین در طی رشد اریترویلست.....
۲۳	مکانیسم تولید هموگلوبینهای خاص.....
	فصل سوم
۲۴	مکانیسم های ژنتیکی و پاتولوژی مولکولی.....
۲۴	ساختمان و عمل ژن.....
۲۶	شایع ترین موتاسیونهایی که موجب تالاسمیامی شوند.....
	فصل چهارم
۴۱	پاتوفیزیولوژی تالاسمی.....
	فصل پنجم
۴۷	تقسیم بندی تالاسمی.....
۴۷	تاریخچه بیماری.....
۴۸	آلفا تالاسمی.....
۵۵	سندرم بتا تالاسمی.....

صفحه	عنوان
	فصل ششم
۵۸	یافته های کلینیکی و آزمایشگاهی.....
۶۰	تغییرات رادیولوژیک.....
۶۳	عوارض فک، دهان و صورت در بیماری تالاسمی ماژور.....
	فصل هفتم
۶۶	عوارض متعاقب رسوب آهن.....
۶۶	ابنورمالیتهای قلبی.....
۶۸	ابنورمالیتهای کبدی.....
۶۸	اختلالات اندوکراین.....
۶۸	رشد و تکامل.....
۶۹	بلوغ.....
۷۱	تیروئید.....
۷۱	آدرنال.....
۷۲	پاراتیروئید.....
	فصل هشتم
۷۴	درمان بتا تالاسمیا.....
۷۴	ترانسفوزیون.....
۷۸	طحال برداری.....
۸۳	درمان باشلاتورها.....
۸۷	جایگزینی ویتامین ها.....
۸۹	فلزات جزئی.....
۸۹	پیوند مغز استخوان، آلورژنیک.....
۹۰	ژن تراپی.....

صفحه

عنوان

۹۵ بحث و نتیجه گیری
۱۰۲ نمودارها
۱۰۸ منابع

تعریف تالاسمی (Thalassemia)

معنی تحت الفظی تالاسمی یعنی (Thalassa: The sea + hemia; Blood) وبه دسته ای از اختلالات ارثی متابولیسم هموگلوبین اطلاق می شود که کاهش سنتز زنجیره گلوبین بدون تغییر در ساختمان زنجیره دارد: که چندین تایپ ژنتیکی در این دسته وجود دارد، کم خونیهای از نوع تالاسمی به علت وقوع موتاسیونهای که سنتز گلوبین را تحت تأثیر قرار می دهد ایجاد می شود.

هموگلوبین بالغین متشکل از ۲ پلی پپتید α و β می باشد در تالاسمی نوع آلفا کاهش یا فقدان کامل سنتز α گلوبین مشاهده می شود، درحالیکه در تالاسمی نوع β کاهش یا فقدان سنتز β گلوبین وجود دارد.

به علت نقص ژن مبتلا در تولید زنجیره ای گلوبین، بیماری طیف گسترده ای خواهد داشت، انواع اصلی بیماری شامل: β تالاسمی به علت اینکه mRNA زنجیره β وجود ندارد، لذا خود زنجیره قابل گسترش نیست.

β^+ تالاسمی: کم ساخته شدن زنجیره β به علت کم شدن تولید یا غیرفعال شدن mRNA زنجیره β تداوم ارثی هموگلوبین چینی (HPFH) در تالاسمی β و δ ژنهای رشته S و β حذف شده است.

هموگلوبین Lepon قسمتی از ژنهای رشته S و β حذف شده است.

α تالاسمی - ۱ سنتز رشته آلفا (α) قابل شناسایی نیست

α تالاسمی - ۲ سنتز رشته آلفا (α) کاهش یافته است.

هموگلوبین Constant spring انواع مختلفی از رشته های آلفا (α) در اندازه های کوچکتر ساخته می شود.

به دلیل هموگلوبینوپاتی همراه این دسته سندرمهای به صورت هموزیگوس یا هتروزیگوس طیف گسترده ای از اختلالات بالینی را ایجاد می کند. در دسته β تالاسمی انواع ماژور، اینترمدیا، ماینور، مینیمال را خواهیم داشت و در دسته β

تالاسمیا انواع هیدروپس فتالیس، بیماری (HbH) α تالاسمیا (Trait) ماینور، حاملین خاموش (Silent carrier) را خواهیم داشت.

مختصری از β تالاسمی ماژور:

که بنام آنمی Cooley (کولی) نیز معروف است، احتمالاً شدیدترین شکل آنمی همولیتیک مادرزادی است عموماً تظاهرات بالینی بعد از ۶-۴ ماهگی که معمولاً تولید زنجیره β جایگزین زنجیر δ می گردد، بروز می نمایند. بیماران دچار آنمی شدید با هماتوکریت کمتر از ۲۰ می گردند، مگر اینکه آنها با ترانسفوزیون تقویت شوند.

به این ترتیب بیماران همه علائم و نشانه های ناشی از آنمی شدید را دارند، بعلاوه در بیماران یافته های وجود دارد که مربوط به همولیز شدید محیطی و داخل مغزاستخوانی و نیز اضافه بار آهن می باشد.

دردوران بلوغ، شروع و تکامل صفات ثانوی جنسی تأخیر دارد. بیماران رنگ پوست مخصوص دارند که ناشی از یرقان رنگ پریدگی و افزایش ذخایر ملانین و هموسیروز می باشد.

آنها معمولاً آنومالیهای اسکلتی، ثانوی به گسترش مغزاستخوان ارتیروئیدی دارند. بزرگی استخوانهای گونه و صورت ممکن است باعث ایجاد چهره ای شبیه (Chipmunk) یا موجب اختلال در بسته شدن فک گردد.

بیماران همواره کاردیومگالی دارند که ممکن است با نشانه های نارسایی احتقانی قلبی (C.H.F) همراه باشند.

هیپاتومگالی و اسپلنومگالی یافته شایعی در این بیماران می باشد.

در هر بیماری که آنمی همولیتیک شدید و گلبولهای هیپوکرومیک میکروسیتیک دارند باید تشخیص β تالاسمی ماژور را مد نظر داشت در امتحان گسترده

خون محیطی تنوع چشمگیری در اندازه و شکل گلبولهای (RBC)ها
قرمز از جمله تعداد زیادی گلبولهای هدف نما (Target cell) و
سلولهای هسته دار (نوکلئدار) همچنین گلبولهای قطره اشکی و سیگار شکل
دیده می شود.

معمولا نورمو بلاستها دیده می شوند، بخصوص اگر طحال بیمار (Splenectomy)
برداشته شده باشد.

الکتروفورز هموگلوبین نشانگر وجود افزایش مقادیر HbF و مقادیر متغیری HbA
است.

در بیماران که از نظر β تالاسمی هموزیگوت هستند، HbA یافت نمی شود،
معمولا هموگلوبین A2 حدود دو برابر افزایش یافته گرچه در بتا تالاسمی ماژور
می تواند در حد طبیعی باشد.

مبتلایان بتا تالاسمی ماژور طول عمر کوتاهی دارند. برای مبتلایان به شکل شدید
بیماری بعید است که تا زمان بلوغ زنده بمانند.

اغلب بیماران آنقدر آنمی شدید دارند که وابسته به ترانسفوزیون هستند.
مصرف مزمن مقادیر زیاد خون همراه با افزایش نامتناسب جذب آهن از
دستگاه گوارش و رسوب آنها در بافتهای بدن همواره منجر به هموسیدروز بارز
بالینی می گردد.

در نتیجه اضافه بار آهن این بیماران دچار آنومالیهای قلبی، غددی و نارسایی
کبدی می شوند. ترکیب هیپوکسی مزمن و سیدروز میوکارد موجب
آریتمی های قلبی، نارسایی احتقانی (C.H.F) و نهایتا مرگ آنها
می شود.

خلاصه:

روند رشد مسئله ای پیچیده و به عوامل متعددی وابسته است. روند رشد تحت تأثیر عوامل ذاتی و فامیلی محیطی (تغذیه، مشکلات روحی و روانی، ورزش و بیماریها و.....) و عوامل هورمونی می باشد. در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور علاوه بر عوامل فوق الذکر چگونگی درمان نیز بر این پدیده موثر می باشد اختلال در رشد فیزیکی بیمار تالاسمی ماژور می تواند ناشی از عوامل زیر باشد:

- | | | |
|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| (۱) کم خونی مزمن | (۲) اختلالات غددی | (۳) بیماریهای مزمن کبدی |
| (۴) افزایش بار آهن بدن | (۵) مسمومیت با دسفرال | (۶) کمبود روی بدن |

از آنجایی که رشد روندی پویا است، لذا بررسی آن از اوایل کودکی تا دوران بلوغ باید بطور منظم صورت پذیرد. هر کدام از عوامل فوق الذکر می تواند در کاهش سرعت رشد در یک دوره از زندگی فرد تالاسمیک موثر باشد.

بیماری تالاسمی ماژور علاوه بر اینکه باعث اختلال در عملکرد ارگانهای حیاتی می شود به لحاظ مسائل روانی که برای بیماران ایجاد می کند، بر روند رشد این بیماران نیز تأثیر می گذارد.

با اولین مصاحبه با والدین بیماران تالاسمی ماژور این مرکز اطلاعاتی مبنی بر نارضایتی از وضعیت درمان کودکان خود بدست می آید و از طولانی شدن مدت درمان آنها رنج می برند از گرفتاریهای عدیده روزانه

(پمپ دسفرال و تزریق خون) بیماران خود شمایت می کنند و انتظارات و توقعات والدین آنها بیش از حد امکانات فعلی موجود در این مرکز می باشد.

در این مطالعه آماری سن ، قد ، وزن ، اندازه دورسر و میزان خون دریافتی و هموگلوبین قبل و بعد از تزریق خون و نوع دسفرال دریافتی بیماران تالاسمی مورد بررسی قرار گرفته اند، که در این مرکز تعداد ۲۱۲ پرونده فعال بیماران تالاسمی در دسترس یوده (بیمارانی که مراجعات ماهیانه جهت تزریق خون داشته اند). که نمودارهای شماره ۱ تا ۸ موجود در پایان نامه نشاندهنده این موضوع می باشند و توضیحات بیشتر مطالعه و بررسی آماری در صفحات بعدی داده شده است.

Summary:

Growth is a complex process and depends on numerous factors. Growth process is affected by constitutional, Familial, Environmental (nutrition, stress, exercise, diseases...) Factors and also Hormones.

In patients with major thalassemia, there is an additional growth affecting factor, i-e the way of treatment.

Impairment in physical growth in patients with Major thalassemia, could be the consequence of following factors:

- 1) Chronic anemia
- 2) Endocrinologic impairments
- 3) Iron overload
- 4) Chronic hepatic diseases
- 5) Desferal intoxication
- 6) Zinc deficiency

Because the growth process has a dynamic nature, it should be carefully considered from childhood until adolescence. Any of the pre-mentioned factors could have its effect on growth more obviously during a distinct part of lifespan.

Major thalassemia causes serious dysfunctions in vital organs of the body. This disease also has effects on patient's mind, which is another factor affecting growth process.

During the first interview, thalassemic patient's parents showed dissatisfaction of treatment condition, and complained of their several daily difficulties (blood transfusion, desferal pump) and prolongation of treatment course. They expect more facilities in our study center.

In this study some variables like age, height, weight, head circumference, volume of transfused blood, hemoglobin before and after transfusion and the type of used desferal in thalassemic patients were assessed.

In our study center, 212 patient files were in access. (of patients who had monthly references for blood transfusion). Diagrams (1 to 8) However are designed to show the results more obviously.