



۹۲ د ن و



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد علوم پزشکی تهران
پایان نامه جهت دریافت دکترای حرفه ای

عنوان

**تعیین سطح سرمی روی و ارتباط آن با دوز دسفرال مصرفی
در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز پزشکی خاص
در سال ۱۳۸۵**

استاد راهنما:

خانم دکتر نسرین حبیبیان

نگارش:

مهدیس کاشیان

۱۳۸۶ / ۱۸ / ۲ -

تابستان ۱۳۸۶

شماره پایان نامه: ۳۸۳۱

۹۶۵۸۷

تقدیم به تمامی بیماران خاص

باتشکر و سپاس فراوان از:

استاد محترم سرکار خانم دکتر نسرین حبیبیان (فوق تخصص هماتولوژی

وانکولوژی کودکان) که در تهیه و تنظیم این پایان نامه مرایاری نمودند

و

پدر و مادر عزیزم که تمامی مراحل زندگی همراه من بوده اند.

فهرست :

صفحه

عنوان

چکیده مقدمه ۶

فصل اول :

۱-۱ - بیان مسئله ۸

۲-۱ پیشینه مطالعات (بازنگری منابع) ۱۷

فصل دوم :

۱-۲ ابزار و روش مطالعه ۲۲

فصل سوم :

۱-۳ یافته ها ۲۴

۲-۳ اهداف مطالعه ۲۷

۳-۳ توضیح نمودارها و spss ۲۹

فصل چهارم:

۴-۱ بحث و نتیجه گیری ۴۵

چکیده انگلیسی ۵۱

منابع مورد استفاده ۴۹

بسم تعالی

نام واحد دانشگاهی: دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی

نام و نام خانوادگی: مهدیس کاشیان

شماره دانشجویی: ۷۹۴۱۵۳۶۰

استاد راهنما: سرکار خانم دکتر نسرين حبيبيان

کدشناسایی پایان نامه: ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۵۱۱۰۰

شماره پایان نامه: ۳۸۳۱

تاریخ دفاع: ۸۶/۶/۵

چکیده ی مقدمه :

موضوع تعیین سطح سرمی روی و ارتباط آن با دوزدسفرال مصرفی در بیمارستان تالاسمی بتا (B) ماژور مراجعه کننده به مرکز پزشکی خاص در

سال ۱۳۸۵

مقدمه :

بیماران تالاسمی ماژور به منظور ادامه حیات نیازمند تزریق خون منظم هستند و به منظور کاهش عوارض افزایش بار آهن نیاز به مصرف دسفرال (DFO) دارند. دسفرال باعث افزایش دفع ادراری یون هایی مثل روی می شود. روی نقش مهمی در عملکرد ایمنی رشد و بلوغ جنسی دارد. به هر حال کمبود روی در این بیماران مورد بحث و اختلاف نظر است. مطالعه حاضر سطح سرمی روی را در این بیماران مورد بررسی قرار داده است.

ابزار و روش مطالعه :

مطالعه حاضر به صورت یک مطالعه Cross Sectional مقطعی با روش سر شماری بر روی ۶۶ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور ۵ تا ۳۰ سال مراجعه کننده به مرکز بیماری های خاص در سال ۸۵-۸۶ که تحت تزریق مکرر خون و دسفرال هستند انجام شده « ۴۰ نفر مؤنث و ۲۶ نفر مذکر ». سطح سرمی روی

با متد کالر یمتریک اندازه گیری شده است افراد دریافت کننده مکمل روی بیماری کاهنده روی مانند اسهال مزمن ، FTT ، بیماری های کبدی و کلیوی تالاسمی اینتر مدیا ، افرادی که دسفرال مصرف نمی کردند از مطالعه خارج شدند .

نتیجه :

در مطالعه حاضر سطح سرمی روی در رنج نرمال آزمایشگاه قرار داشت هیچ ارتباط معنی داری بین دوز دسفرال مصرفی ($p = 0/734$) و سطح فریتین سرم ($p = 0/114$) با سطح سرمی روی یافت نشد.

بحث :

با توجه به نتایج مطالعه حاضر علی رغم اثر دسفرال در افزایش دفع ادراری روی سطح سرمی روی در رنج نرمال آزمایشگاه باقی ماند که شاید بتوان این مسأله را مطرح کرد که مصرف رژیم های غذایی خاص « سرشار از روی » در برخی مناطق و یا تزریق مکرر خون کمک می کند به حفظ سطح سرمی روی در این بیماران . بنا بر این تجویز مکمل روی یا اندازه گیری سطح سرمی روی به طور روتین در این بیماران توصیه نمی شود. پیشنهاد می شود مطالعات بیشتری در زمینه ی اندازه گیری سطح داخل سلولی روی « سطح روی PMN ، لنفوسیت ، RBC » که حساس تر است انجام شود.

نکات کلیدی:

چلاتور: دارویی که از طریق اتصال به برخی کاتیون های دو ظرفیتی به آن ها اجازه می دهد از طریق ادرار و مدفوع دفع شوند.

تالاسمی اینترمدیا: تالاسمی با شدت متوسط که می تواند هر ترکیبی از موتاسیون های تالاسمی بتا

باشد. $(\beta^0/\beta^+, \beta^0/\beta^0, E/\beta^0)$ که به فنوتیپ آنمی میکروسیتیک با هموگلوبین حدود $7 \frac{gr}{dl}$

می انجامد. در مورد این که به این افراد خون تزریق شود اتفاق نظر وجود ندارد.

FTT: کودکی که رشد فیزیکی او به طور قابل توجهی کمتر از همسن هایش است یا زیر

پرستایل ۳ یا ۵ رشد قرار گرفته است.

فصل اول :

۱-۱- بیان مسئله

مقدمه

تالاسمی ها شایع ترین اختلال ژنتیکی در کل جهان می باشند حدود ۳٪ مردم جهان حامل ژن تالاسمی بتا هستند میزان بروز بتا تالاسمی در افراد مدیترانه و جنوب شرقی آسیا ۱۰-۱۵٪ و در سیاهپوستان آمریکا ۰/۸٪ می باشد (۲)

عامل انتخابی که باعث شده تالاسمی چنین شایع باشد شناخته نیست ولی تصور می کنند مرتبط با انتشار جغرافیایی مالاریا باشد در کودکان مبتلا به این بیماری عمر گویچه های سرخ کمتر از طبیعی است و گویچه سرخ در برابر استرس اکسیداتیو حساس تر است (۱)

سندرم های تالاسمی: اختلالات ارثی تولید گلوبین α (تالاسمی) (آلفا تالاسمی یا گلوبین B (B تالاسمی) بتا تالاسمی هستند (۲)

تالاسمی بتا را می توان از لحاظ بالینی به صفت تالاسمی (trait) حد اقل (minimal) مینور، متوسط، مازور که منعکس کننده شدت آنمی می باشد طبقه بندی کرد (۱) با وجود این که بیش از ۲۰۰ مو تاسیون برای تالاسمی بتا وجود دارد ولی اکثر آن ها نادر هستند در حدود ۲۰ الی شایع ۸۰٪ موارد شناخته شده تالاسمی را در سراسر جهان تشکیل می دهند (۱)

پاتو فیزیولوژی : موتاسیون های موجود در تالاسمی بتا شامل حذف ژن گلوبین ، جهش در منطقه پیش برنده (Promotor) جهش در منطقه اسیلا پس و دیگر جهش های نادر است.

در حقیقت مشخصه اصلی این بیماری عدم توازن در زنجیره گلوبین می باشد در مغز استخوان جهش های موجود ایجاد وقفه در روند بلوغ سلول های قرمز می کنند و منجر به اریتر و پوئز غیر موثر می شوند. مغز استخوان پر کار است ولی رتیکولوسیت ها نسبتاً کم می باشند و آنمی شدیدی وجود دارد در تالاسمی بتا زنجیره اضافی گلوبین آلفا نسبت به زنجیره گلوبین بتا و گاما وجود دارد و تترامر آلفا گلوبین (α_4) تشکیل می شود (۱) این اجسام انکلیوزیونی سمی باعث مرگ اریتروبلاست های در حال تکامل در مغز استخوان می شوند تعداد کمی از پرو اریتروبلاست هایی که تکامل خود را آغاز کرده اند باقی می مانند گویچه های قرمز اندک باقیمانده دارای اجسام انکلیوزیونی هستند که در طحال شناسایی می شوند و این امر باعث کاهش طول عمر گویچه های قرمز و کم خونی همولیتیک شدید می شود کم خونی شدید باعث تحریک رها سازی اریتر و پویتین و هیپرپلازی جبرانی رده اریتروئید می شود اما پاسخ مغز استخوان به علت خونسازی غیر مؤثر دچار اختلال شده و کم خونی ادامه می یابد(۲)

تالاسمی B⁰ هموزیگوت (تالاسمی ماژور - آنمی کولی)

کودکان مبتلا معمولاً به دلیل آنمی همولیتیک پیشرونده همراه با ضعف مفرط و عدم جبران قلبی اگر در مانی دریافت نکنند در شش ماه دوم زندگی علامتدار می شوند بسته به موتاسیون و مقدار تولید هموگلوبین جنینی تزریق خون در این بیماران در دومین ماه یا دومین سال زندگی ضروری است و تصمیم برای انتقال خون به توانایی کودک برای جبران آنمی بستگی دارد اکثر نوزادان و کودکان در هموگلوبین ۴ و کمتر دچار عدم جبران قلبی (Caradiac decompensation) هستند به طور کلی خستگی، کاهش اشتها لتازی از تظاهرات دیررس آنمی شدید در نوزادان یا اطفال است. (۱)

هیپرپلازی ازیتروئید ممکن است به صورت انبوه رخ داده و بافت های خون ساز خارج از مغز استخوان در کبد و طحال به وجود می آید. افزایش شدید مغز استخوان رشد و تکامل فرد را دچار اختلال می سازد صورت کودکان مبتلا به این اختلالات به علت هایپرپلازی مغز استخوان فک فوقانی و برجستگی استخوان پیشانی ظاهری مانند «موش خرما» می یابد در این اختلالات به علت تهاجم سلولی اریتروئید به قشر استخوان ها و تأخیر رشد شدید تازگی و شکستگی پاتولوژیک استخوان ها دراز و مهره ها مشاهده می شود بروز کم خونی همولیتیک باعث بزرگی کبد و طحال می شود (۲) طحال ممکن است به

قدری بزرگ شود که ایجاد ناراحتی مکانیکال و هیپر اسپنسیسم ثانویه کند هپاتواسپلنومگالی می تواند در تامین مواد غذایی برای بیمار اختلال ایجاد کند رنگ پوسیده گی، هموسید روز و زردی در ترکیب با هم رنگی پوست سبز - قهوه ای برای بیمار ایجاد می کند. به دلیل آنمی در این بیماران افزایش جذب آهن وجود دارد و می تواند منجر به مسمومیت و عوارض آن شود مشروط بر این که کودک به اندازه ای زنده بماند که این علائم ظاهر شود. (۱) از عوارض دیگر ایجاد زخم هایی بر روی اندام تحتانی ، ایجاد سنگ های صفراوی و ابتلا به نارسایی احتقانی قلب با برون ده بالا است . استفاده از منابع انرژی بدن برای حمایت از خون سازی به کاهش ذخائر بدن ، حساسیت نسبت به عفونت ، اختلال عملکرد اندوکرین و در موارد شدید مرگ در دهه اول زندگی منجر می شود.

شدت بسیاری از این علائم با تزریق خون دیر به دیر کاهش می یابد (۱) انتقال خون به طور دراز مدت باعث بهبود انتقال اکسیژن به بافت ها و سرکوب خونسازی غیر مؤثر می شود. ولی هموسید روز ثانویه به انتقال خون از پیامد های این عمل می باشد بسیاری از عوارض تالاسمی به دلیل اضافه بار و سرباری آهن است.

در کبد فیروز و سیروز در سلول های بتاپانکراس دیابت شیرین در غده هیپوفیز بیضه و تخمدان ها عقب ماندگی رشد و هیپوگنادیسم هیپو گنادوتروپیک در پاراتیروئید هیپوکسمی و استئوپروز در قلب آریتمی میو کاریت نارسایی قلبی غیر قابل کنترل را می توان مشاهده کرد. (۱)

تشخیص بتا تالاسمی ماژور در کودکی بر اساس وجود کم خونی شدید « Hb < 5 gr/dl » گستره ی خون محیطی خاص « رتیکولوسیت های اندک ، مقادیر زیاد گویچه های سرخ هسته دار ، میکروسیتوز » و هیپاتواسپلنو مگالی افزایش HbF , HbA₂ یا هر دو به راحتی مسجل می شوند (۲و۱)

مقادیر بیلی روبین غیر مستقیم معمولاً افزایش می یابد ولی سایر ترکیبات شیمیایی بدن در مراحل اولیه در محدوده طبیعی می باشند حتی در بیمارانی که خون دریافت نکرده اند در نهایت تجمع آهن همراه با افزایش فریتین سرم و اشباع پذیری ترانس فرین ها ایجاد خواهد شد. هایپرپلازی مغز استخوان در رادیوگرافی مشهود است. (۱)

درمان :

پیوند مغز استخوان در کودکی تنها روش درمان قطعی به شمار می رود انتقال خون به طور دراز مدت باعث بهبود انتقال اکسیژن به بافت ها و سرکوب خون سازی غیر موثر بیش از حد و طولانی شدن زندگی می شود . محصولات خونی

که مقادیر کم لکوسیت دارند و از لحاظ فنوتیپ و Rh و آنتی ژن Kell جور هستند برای ترانسفوزیون خون مورد نیاز می باشند مقدار هموگلوبین مطلوب و هدف بعد از انجام ترانسفوزیون ۹/۵ gr/dl است. (۱) بسیاری از بیماران برای حفظ هماتوکریت حد اقل در حد ۲۷ تا ۳۰٪ به درمان درازمدت به وسیله انتقال خون شدید نیاز دارند در صورتی که نیاز به انتقال خون سالیانه تا بیش از ۵۰٪ افزایش یابد برداشتن طحال ضرورت می یابد. (۲)

اما هموسید روز ناشی از تزریق خون باعث بسیاری از عوارض بیماری تالاسمی ماژور می شود بهترین راه ارزیابی سرباری آهن ، انجام بیوپسی کبد و انجام آزمایشات تکمیلی با فریتومتری و اندازه گیری فریتین سرم می باشد. از هموسیدروز ناشی از ترانسفوزیون ، می توان با مصرف چلاتور تزریقی مثل دفروکسامین Desferal یا چلاتور خوراکی مثل دفریپرون جلوگیری کرد این دارو به آهن و برخی کاتیون های دو ظرفیتی دیگر متصل شده و به آن ها اجازه می دهد تا از راه ادرار و مدفوع دفع شوند اگر به طور مناسب مصرف شود به یک تعادل منفی آهن می توان دست یافت . دفروکسامین به صورت زیر جلدی برای ۱۰-۱۲ ساعت ۵-۶ روز در هفته مصرف می شود.

این دارو باید با احتیاط در کودکان کم سن و سال مصرف شود عوارض ناخواسته دفروکسامین شامل: اتوتوکسیستی ، تغییرات شبکه دیس پلازی

استخوان و عفونت های مرتبط با کاتترو افزایش دفع ادراری یون هایی مثل روی که نقش مهمی در سیستم ایمنی و رشد و تکامل جنسی دارد است اما اثر دستفروال بر سطح سرمی روی هنوز مورد بحث و اختلاف نظر است. (۱)

تظاهر کلینیکی کمبود روی در فرم خفیف کمبود شامل ضعف ایمنی ، اختلال در چشایی و بویایی و شروع نابینایی شبانه و کاهش اسپرما توژنزیس . فرم شدید کمبود روی مشخص می شود با سرکوب شدید سیستم ایمنی ، عفونت های مکرر ، درماتیت پو سچولار تاوولی ، اسهال و آلورپسی.

متابولیسم روی : میزانی از روی که در گردش خون سیستمیک وجود دارد -10 120mcg/dl که ۶۰٪ آن در اتصال سست با alb و ۳۰٪ در اتصال محکم با ماکرو گلوبولین است اما قسمت اعظم نخائر روی ، داخل سلولی (PMN ، لنفوسیت (Lp) ، Rbc) و در اتصال با متالو پروتئین است. محل های ذخیره اولیه ی روی ، کبد و کلیه ها هستند.

حدود ۱-۰/۵ mg/day در سیستم صفرای ترشح می شود و از طریق مدفوع دفع می شود و حدود ۰/۸-۰/۵ mg/day از طریق ادرار دفع می شود . در یافت خوراکی روی ۴ تا ۱۴ mg/day است و میزان توصیه شده ی آن حد ۱۵ mg/day است .

و منابع دریافت روی از طرق فراورده های حیوانی ، شیر ، غذا های دریایی ، گوشت و مقدار زیادی از روی از طریق فراورده های گیاهی تامین می شود. مصرف غذایی mix (مخلوط حیوانی و گیاهی) منابع کافی روی را در اختیار انسان قرار می دهد.

تشخیص : با اندازه گیری سطح روی در پلاسما ، اریتروسیت PMN ، لنفوسیت و موامکانپذیر است.

اندازه گیری سطح روی در پلاسما آزمایش ساده و قابل دسترس در بیشتر آزمایشگاه ها است و کمبود آن تعریف می شود به عنوان سطح روی $> 60 \text{ mcg/dl}$.

و از آن جائیکه قسمت اعظم روی پلاسما متصل به ALB است تصحیح آن در شرایط هایپو آلبومینمی ضروری است. اما اندازه گیری سطح روی پلاسما نسبتاً غیر حساس است اندازه گیری سطح روی در PMN و LP ممکن است حساس تر باشد.

کرایتریای کمبود روی تعریف می شود به عنوان کاهش سطح روی در سلول LP ($< 50 \text{ mcg} / 10 \text{ cells}$) یا گرانولوسیت ($< 42 \text{ mcg} / 10 \text{ cells}$)

کمبود ALP بر حسب رنج سنی یافته های حمایت کننده ای که در مورد کمبود روی در اختیار می گذارد زیرا روی نقش مهمی در تنظیم فعّایت بسیاری از

آنزیم‌ها نظیر ALP دارد کمبود روی در اختلالات متعددی نظیر بیماری‌های مزمن مثل FTT، اسهال مزمن، بیماری‌های کبدی و کلیوی، کرون سیکل سل آنمی، کمبود روی تغذیه‌ای دیده می‌شود اما هنوز در مورد اثر دسفرال بر سطح سرمی روی و این که آیا منجر به کمبود روی می‌شود یا خیر اختلاف نظر وجود دارد. (۱۰)

ضرورت مطالعه:

علی‌رغم اثر دسفرال به افزایش دفع ادراری روی اثر آن بر سطح سرمی روی مورد اختلاف نظر است. در مطالعه حاضر هدف اندازه‌گیری سطح سرمی روی در بیماران مصرف‌کننده دسفرال است مبنی بر این که آیا این بیماران واقعاً دچار کمبود روی می‌شوند و از آن جایی که ارزیابی سطح سرمی روی جزء آزمایشات رویتن در این بیماران نمی‌باشد آیا لزومی به ارزیابی این یون وجود دارد؟ آیا نیازی به تجویز مکمل‌های روی جهت پیشگیری از کمبود روی وجود دارد یا خیر؟

۲-۱- پیشینه مطالعات (بازنگری منابع)

(۱) در مطالعه ای که در سال ۱۳۸۴ در بیمارستان بهارلو و اشرفی اصفهانی روی ۶۴ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور انجام گرفت سطح سرمی روی اندازه گیری و با گروه کنترل مقایسه شد نتیجه بدین صورت بود که سطح سرمی روی در هیچ کدام از بیماران تحت درمان با تزریق خون و دسفرال پایین تر از نرمال نبود و حتی در ۱۱ بیمار (۱۷/۲٪) بالاتر از نرمال بود و ارتباط بین دوز دسفرال مصرفی و سطح سرمی روی وجود نداشت (۳)

(۲) در مطالعه ای دیگر که در سال ۱۳۷۷ در بیمارستان بوعلی سینا ساری بر روی ۳۲ بیمار تالاسمی ماژور صورت گرفت سطح سرمی روی و سطح روی در ادرار ۲۴ ساعته ارزیابی و با گروه کنترل مقایسه شد بر اساس این مطالعه میزان دفع ادراری روی در بیماران مصرف کننده دسفرال بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0/001$) ولی سطح سرمی روی تفاوت آشکار با گروه کنترل نداشت. (۷) ($P < 0/005$)

(۳) در مطالعه ای دیگر که در سال ۲۰۰۱ در بیمارستان آنکارا ترکیه انجام شد ظرفیت حمل روی Zinc binding capacity در ۳۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور ارزیابی و با گروه کنترل مقایسه شد سطح سرمی روی در همه بیماران کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0/01$) بر اساس این مطالعه در تالاسمی ماژور

با وجود کاهش سطح سرمی روی سطح ZnBC پایین باقی می ماند در حالیکه در تالاسمی اینتر مدیا و trait با وجود کاهش سرمی روی ، ZnBC نرمال و در کاهش تغذیه ای روی ، ZnBC افزایش می یابد (۹)

۴) در مطالعه دیگر سال ۱۹۹۴ در بیمارستان رویال لندن انجام شد سطح سرمی روی در بیماران با افزایش بار آهن که از چلاتور خوراکی دفریپرون یا دسفرال استفاده می کردند اندازه گیری شد مطالعه ۳۹ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور با اندازه گیری Zn سرم / فریتین / ترشح ادراری روی و آهن و GTT انجام شد با توجه نتایج GTT به ۳ گروه (۱) دیابت (۲) نرمال (۳) GTT مختل تقسیم شدند.

نتیجه: در گروه مصرف کننده دسفرال تزریقی میزان ترشح ادراری روی بیشتر از نرمال بود و در بیمارانی که دفروکسامین دریافت می کردند این افزایش ترشح فقط در بیماران مبتلا به دیابت رخ داد ولی در مصرف کنندگان دفریپرون افزایش دفع ادراری روی هم در دیابتی ها و غیردیابتی ها رخ داد و ارتباط بین ترشح ادراری روی و دوز L1 و فریتین سرم وجود نداشت ۷ بیمار که مصرف طولانی مدت مصرف دسفرال داشتند کاهش روی از سطح اولیه $13/6 \text{ mmol/lit}$ به $9/6 \text{ mmol/lit}$ رخ داد که باز در محدوده نرمال بود یک نفر هم علایم خشکی پوست و خارش پیدا کرد که به درمان با روی پاسخ داد (۴)