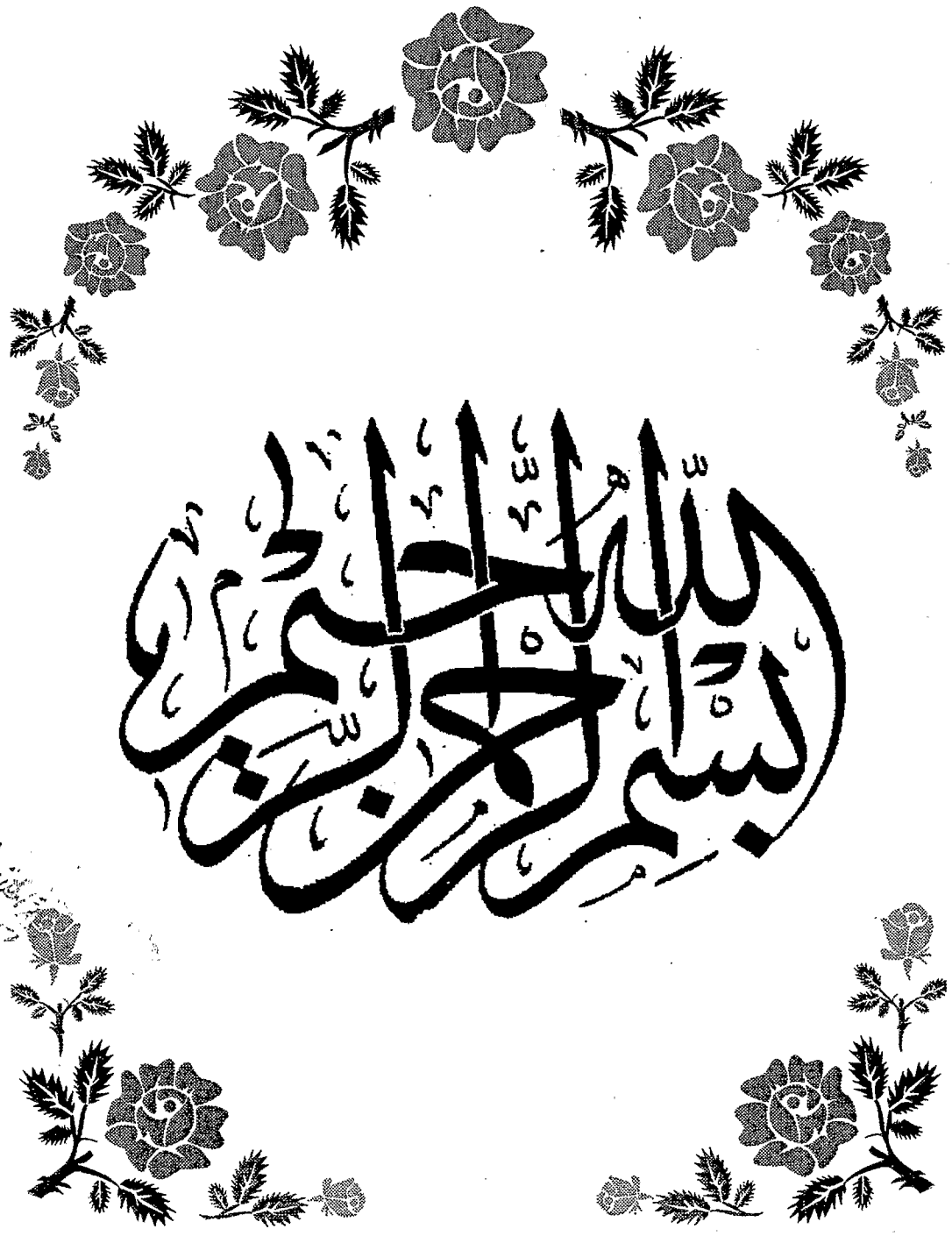


۹۶۴۹۲

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی قزوین
دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای تخصصی کودکان

موضوع:

# ارزیابی مس سرم در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور مرکز تالاسمی استان قزوین

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر ابوالفضل مهیار
(دانشیار کودکان)

استاد مشاور آمار:

مهندس امیر جوادی

نگارش:

دکتر سیدهوشیار مجابی

۱۳۸۷ /۳/ ۲۸

شماره پایان نامه: ۱۷۲ سال تحصیلی: ۸۷-۱۳۸۶

۹۶۴۹۲

تایپ و صفحه‌آرایی نگار- ساکتی ۰۹۱۲۱۸۲۷۵۲۵

**با تقدیم به پدر بزرگوارم**

**دکتر سیدحسام‌الدین مجابی**

که همواره مشوق و راهنمای اینجانب در مسیر زندگی بوده است.

**با تقدیم به مادر گرانقدر و مهربانم**

که ساده و خلاصه و نانوشته است.

**تقدیم به برادر عزیزم**

**تقدیم به خواهر مهربانم**

با تقدیم به استاد بزرگوار

**جناب آقای دکتر ابوالفضل مهیار**

که در طول دوران دستیاری و همچنین در تحقیق و پژوهش جهت تألیف هرچه بهتر پایان نامه اینجانب نهایت لطف و عنایت را داشته‌اند.

با سپاس فراوان از زحمات

**جناب آقای مهندس امیر جوادی**

**با تشکر از تمامی اساتید بزرگوار بیمارستان قدس**

و همچنین تشکر فراوان از **سرکار خانم قدسی**

که در انجام هرچه بهتر این پایان نامه از هیچ کوششی فروگذار نبودند.

## چکیده

**زمینه:** گرچه اقدامات مناسب درمانی در بیماران بتا تالاسمی ماژور باعث افزایش چشمگیر طول عمر شده است ولی امروزه این بیماران در معرض عوارض متعدد مانند کاهش رشد، اختلال بلوغ می‌باشند. در برخی گزارشات به تغییرات سطح سرمی مس در این بیماران اشاره شده است.

**هدف:** تعیین میزان مس در کودکان مبتلا به بتاتالاسمی ماژور استان قزوین (ایران) در سال ۱۳۶۵

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه موردی شاهدی *(Case-cantrol)*، ۴۰ کودک مبتلا به بتاتالاسمی ماژور تحت پوشش مرکز تالاسمی استان قزوین (گروه مورد) با ۴۰ کودک سالم کمتر از ۱۲ سال (گروه شاهد) از نظر میزان مس سرم در سال ۱۳۶۵ مورد مقایسه قرار گرفتند. هر دو گروه از نظر سن و جنس همسان گردیدند. مس سرم به روش اسپکتروفتومتری با جذب‌اتمی *(atomic absorption spectrophotometer technic)* در سازمان انرژی اتمی ایران اندازه‌گیری شد. نتایج تجزیه و تحلیل آماری گردیدند.

**نتایج:** حداقل مس در گروه مورد ۶۸ *μg/dl*، حداکثر ۲۱۹/۵ *μg/dl* با میانگین ۱۰۹/۱۳±۳۱/۱۷ *μg/dl* بود. در گروه شاهد حداقل و حداکثر مس سرم به ترتیب ۱۰۰ *μg/dl* , ۲۰۰/۵۰ *μg/dl* با میانگین ۱۵۲/۴۲±۲۴/۱۷ *μg/dl* بود. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر میزان میانگین مس سرم مشاهده گردید ($P<۰/۰۵$). ارتباط معنی‌داری بین فریتین سرم و میانگین مس سرم در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور دیده نشد($P>۰/۰۵$).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که میزان میانگین مس سرم در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور بطور معنی‌داری کمتر از کودکان سالم می‌باشد. پی گیری علل این تفاوت توصیه می‌شود.

**کلمات کلیدی:** بتاتالاسمی ماژور، مس، کودک

# *Serum Copper level in children with bet-thalassemia major*


## *Abstract*

***Background:*** *With appropriate management of bet-thalassemia major the life expectancy have increased, but complications of disease such as growth and pubertal impairment have increased recently. It has been reported that Copper imbalance occur in beta-thalasemia major (TM) patients.*

***Objective:*** *To determine the serum Copper level in children afflicted with beta-thalassemia major in Qazvin provinance (Iran) in 2007.*

*Methods and Materials: In this case-control study 40 children with beta-thalassemia major (case group) compared with 40 healthy children (control - group) based on serum Copper level carried out in Qazvin provinance (Iran) in 2007. The age range of children was 18 months to 12 years. Both groups were matched for age and sex. Serum Copper level was measured using flame atomic absorption spectrophotometery. Results analyzed with statistical methods.*

***Results:*** *The minimum, maximum and mean serum Copper level in beta-thalassemia major patients (case group) were 68 ,219.5 and 109.13±31.17µg/dl, respectively. In healthy children (control group) the minimum, maximum and mean serum Copper level were 100, 200.50 and 152.42±24.17µg/dl, respectively. The difference between mean of serum Copper level in 2 groups was significant ($P<0.05$). The difference between mean serum ferritin and the mean serum Copper level in beta-thalassemia major patients was not significant ($P>0.05$).*

***Conclusion:*** *This study revealed that mean of serum Copper level in children afflicted with beta-thalassemia major is lower than healthy children and the difference is significant. The etiologic identification of this difference is necessary.*


***Keywords:*** *Beta-thalassemia major, Copper, Children*

# فهرست مطالب

**عنوان** **صفحه**


## فصل اول: مقدمه و بیان مسئله

بیان مسئله ..... ۴

اهداف ..... ۵

فرضیات ..... ۵

## فصل دوم: بررسی متون

بررسی متون ..... ۶

## فصل سوم: مواد و روش کار

روش کار ..... ۳۲

جدول متغیرها ..... ۳۳

## فصل چهارم: یافته‌ها و نتایج

یافته‌ها و نتایج ..... ۳۴

## فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

بحث ..... ۳۷

نتیجه‌گیری ..... ۳۹

پیشنهادات ..... ۳۹

**منابع** ..... ۴۰

**ضمائم «پرسشنامه»** ..... ۴۳

# فصل اول

# مقدمه و بیان مسئله

## بیان مسئله

تالاسمی مهمترین کم خونی ارثی در انسان می‌باشد. بیماری اولین‌بار توسط کولی و لی *(Cooli, Lee)* گزارش گردید(۲و۱). حدود ۱۵۰ میلیون نفر در جهان حامل ژن تالاسمی می‌باشند و بیماری در حوزه دریای مدیترانه بیش از سایر نقاط جهان می‌باشد(۴و۳و۲). شایع‌ترین فرم بیماری آلفا و بتا تالاسمی می‌باشد و شدیدترین فرم بیماری بتا تالاسمی ماژور است که نیاز به تزریق مکرر خون و دسفرال دارند. اگرچه با این درمان‌ها طول عمر بیماران افزایش می‌یابد ولی از طرفی با توجه به انباشت آهن در بدن اختلالات متعدد غددی، متابولیک، استخوانی، رشدی و ... در این بیماران مشاهده می‌گردد(۶و۵).

مس یکی از ریزمغذی‌های اساسی بدن است که بیشترین مقدار آن در کبد، مغز، قلب و کلیه‌ها قرار دارد. مس در ساختمان بسیاری از آنزیم‌ها شرکت داشته و به عنوان کوفاکتور در اکثر آنزیم‌ها مانند سیتوکروم $C$ اکسیداز، لیزیل اکسیداز، سوپراکسید دسموتازو تیروزیناز عمل مینماید(۷، ۴).

مطالعات متعدد انجام شده نشان می دهد که سطح سرمی مس در بیماران تالاسمی ماژور دستخوش تغییر می گردد.در مطالعه *Shamshirsaz* میزان مس کاهش یافته (۸) ولی در بررسی *Kajanachumpol* (۹)افزایش را نشان داده است. با توجه به این که در کشور ایران بیش از ۲۰/۰۰۰ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور وجود دارد(۳) و از طرفی شناسایی موارد کمبود مس ویا توکسیسیته با مس ضروری است ،لذا این مطالعه به منظور بررسی میزان مس سرم در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور استان قزوین (ایران) در سال ۲۰۰۷ انجام گردید.

## اهداف

### هدف کلی:

تعیین میزان مس سرم در کودکان کمتر از ۱۲ سال مبتلا به تالاسمی ماژور تحت پوشش مرکز تالاسمی شهر قزوین در سال ۱۳۸۵

### اهداف اختصاصی:

۱- تعیین میزان میانگین مس سرم در کودکان کمتر از ۱۲ سال مبتلا به تالاسمی ماژور (گروه مورد)

۲- تعیین میزان میانگین مس سرم در کودکان سالم (گروه شاهد)

۳- مقایسه میزان مس سرم در گروه مورد و شاهد

## فرضیات:

میزان میانگین مس سرم در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور کمتر از کودکان سالم می‌باشد.

# فصل دوم

# بررسی متون و مروری بر مقالات

## بررسی متون

### ریزمغذی‌ها *(Trace element)*

اصطلاح *Trace element* جهت توصیف یک‌سری ترکیبات غیرآلی *(inorganic)* در یک نمونه مورد استفاده قرار می‌گیرد. در حال حاضر با افزایش دقت اندازه‌گیری، می‌توان تعداد مواد غذایی بسیار کوچک *(micro nutrient)* و میزان تمرکز آنها را در مایع بدن و نیز بافت بدن را به طور نسبتاً دقیق تعیین کرد. موادی که در مایعات بدن در حد میلی‌گرم در دسی‌لیتر موجود می‌باشند و در بافت‌ها در حد میکروگرم در کیلوگرم، به عنوان *Trace element* و آنهایی که در حد نانوگرم در دسی‌لیتر و میکروگرم در کیلوگرم موجود می‌باشند را *Ultra Trace element* می‌نامند. مقدار نیاز روزانه از طریق تغذیه در مورد این مواد با میلی‌گرم در روز یا میکروگرم در روز مشخص می‌شود.

علائم بالینی ناشی از کمبود این مواد اهمیت آنها را در بدن نشان می‌دهد. به طور مثال زمانی یک ترکیب به عنوان ترکیبی ضروری شناخته می‌شود که در اثر یک رژیم از آن ماده علائم بالینی دیده شده و با یک رژیم کافی از آن ماده علائم رفع شود. به طور مثال آهن *(iron)*، *Iodine* / (کوبالامین) / *Zn/Cr/Selenium* ترکیباتی می‌باشند که بیماری‌های ناشی از کمبود برگشت‌پذیر را ایجاد می‌کنند. در مورد این مواد، فعالیت بیولوژیک تعریف‌شده‌ای وجود دارد و اهمیت آنها در رژیم غذایی مشخص شده است. ترکیباتی مانند *Vanadiun / molybdenum/chominum* ئهمیتشان به طور کامل در کلینیک مشخص شده

است. سایر ترکیبات مانند *Lithium/ Strontium/ Lead/ Cadmium/ Fluorine/ Bromine* و *Tin* توسط یک محقق در حال بررسی روی یک گونه حیوانی می‌باشد و از نظر اهمیت رژیم غذایی در حال بررسی می‌باشد.

### *Classification*

به علت تعداد زیاد این ترکیبات فعال و ضروری, پیشنهاداتی جهت کلاسه‌بندی کردن آنها از نظر ضروری بودن به دسته‌بندی‌هایی از لحاظ ویژگی‌های فارماکولوژیکی و ویژگی‌های تغذیه‌ای ارائه شده است.

### *Pharmacologically Benefice*

ترکیباتی در این گروه مانند فلوراید در جلوگیری از پوسیدگی دندان موثر می باشد. دوز موثر درمانی وابسته به میزان این ترکیبات در رژیم غذایی می‌باشد.

### *Nutritionally Benefit & Possible Essential*

برای برخی مواد ادامه تغذیه در حد زیر ماکزیمم (دریافت غذایی ماده مورد نظر) در حضور برخی شرایط *stress* از نظر فیزیولوژیکی و سایر استرس‌های متابولیکی اثری بالقوه دارد لذا غنی‌سازی رژیم غذایی از نظر برخی از این *Trace element* ها می‌تواند ارزش حفظ سلامت داشته باشد. برخی از این اثرات در تحقیقات انجام شده روی حیوانات تایید شده است. به طور

مثال نقش *boron* در حضور کمبود ویتامین *D* و یا نیاز به افزایش *vanadium* از زمانی که شکل کمبود ید وجود دارد.

***Dose effect relationship***

در صورت مصرف کمتر از حد طبیعی این ترکیبات بیماری‌های ناشی از کمبود آنها دیده می‌شود و در صورت مصرف بیش از حد این ترکیبات مسمومیت خواهیم داشت، این در واقع همان *Dose effect relationship* در مورد ترکیبات ریز مغذی می‌باشد.مقادیر تعیین شده توسط *RDA* به طوری است که مقدار مورد نظر از بروز علائم ناشی از کمبود ماده مورد نظر جلوگیری می کند

علائم بالینی ناشی از کمبود ریز مغذی ها عبارتند از اختلال رشد در کودکان، اختلال در رشد توده عضلانی ,اختلال در ترمیم زخم‌ها، مقاومت به عفونت‌ها و نیز اختلالات هوشیاری. کاهش فعالیت متالوآنزیم‌ها , اختلالات هماتولوژیک، ایمونولوژیک و اندو کرینولوژیک ناشی از کمبود ریز مغذی ها با تغذیه قابل اصلاح می‌باشد .

## ترکیب شیمیایی:

ریز مغذی ها به صورت باند با ترکیباتی مانند نیتروژن به اکسیژن و سولفور ایجاد ترکیبات متنوع می کنند. برخی از فلزات مانند *Cr/ Mn/ Zn/ Cu/ Fe* در بیش از یک حالت شیمیایی وضعیت پایدار دارند لذا در بسیاری از فعالیت‌های اکسیداتیو فعالیت دارند. برخی ترکیبات مانند *Fe/Cu/Co* در فرم‌های *3D* در ترکیبات بسیاری از اجزاء و آنزیم‌ها وجود دارند. روی

نیز در فرم *3D* با یک پوشش الکترونی به صورت پایه در بسیاری از ترکیبات در داخل بدن دیده می‌شود.

***Biochemistry / Homeostasis***

بسیاری از اشکال متابولیسم نیازمند ریز مغذی ها در ترکیب متالوآنزیم‌ها می‌باشند که بیشتر شکل کاتابولیک دارند. بسیاری از متالوپروتئین‌ها مورد نیاز هستند برای ذخیره‌سازی و جابجایی برخی یون‌ها مانند $Fe^{3+}$ و $Cu^{2+}$ بطور مثال می توان از متالوتیونین *(Cu-Zn)* ، ترانسفرین، فریتین، هموسیدرین *(Fe)* و سرولوپلاسمین*(.Cu)* نام برد( کنترل هموستاز. جهت تنظیم کردن مقدار ثابت در سلول‌ها و مایعات بدن با وجود رژیم‌های مختلف غذایی لازم و ضروری می‌باشد. این هموستاز شامل جذب روده‌ای، انتقال داخل خون، ذخیره‌سازی و ترشح می‌باشد. پایه دفع برخی از این مواد ها مانند روی و مس از مدفوع می باشد که از طریق کنترل جذب روده‌ای و نیز دفع به صورت ترشح در داخل صفرا یا در داخل لومن روده‌ای به طور مستقیم می‌باشد.

برای برخی مواد مانند یدوفلوراید دفع ادراری مهم‌تر می‌باشد و نیز برای *Se/B/Mo/Cr* دفع ادراری ارزش بالایی دارد. سایر راه‌های دفع مانند ناخن و مو، پوست، عرق بسیار کم‌اهمیت هستند اما در کنار دفع آهن از طریق قاعدگی و نیز دفع روی از طریق مایع اسپرم ارزش قابل توجهی دارد.

مجموع فقر رژیم غذایی، جذب ناکافی به علت اثر رقابتی سایر ریز مغذی ها با ماده مورد نظر یا اثر بلوک کنندگی برخی مواد مانند فیتات به *JBD* و بیماری‌های کلیوی با اختلال در جذب و دفع ریز مغذی ها می‌توانند ایجاد علائم بالینی ناشی از کمبود ایجاد کنند.

پاسخ کاتابولیک در طی تروما و آسیب، عفونت و بد خیمی ها با افزایش دفع مدفوعی و ادراری ریز مغذی هاو نیز سوختگی با افزایش دفع از طریق پوست آسیب‌دیده می‌تواند ایجاد کمبود کند. افرادی که در وضعیت بعد از جراحی به سر می‌برند، به ویژه آنهایی که سندرم روده کوتاه دارند یا افرادی که به صورت دراز مدت از طریق وریدی یا گاواژ یا تغذیه می‌شوند در معرض خطر از لحاظ کمبود ریز مغذی ها می‌باشند و می‌توانند علائم بالینی ناشی از کمبود را نشان دهند.

***Inborn error***

با وجودی که بیماری‌های مادرزادی که باعث کمبودریز مغذی ها می‌شدند بسیار نادرند اما در تشخیص مکانیسم هموستاز ریز مغذی ها بسیار بارزند. برخی از این بیماری‌ها عبارتند از هموکروماتوز *(Fe)*، ویلسون و *Menke's (Cu)* ، آکرو درماتیت انتروپاتیکا *(Zn)* , *(MO) Molybdenum cofactor' Disease* .

**تداخلات:**

تداخل فیزیولوژیک بین ریز مغذی ها و سایر ترکیبات به طور واضحی روی سلامت تأثیر می‌گذارد. این تداخلات بیشتر به نظر می‌رسد که روی میکانیسم گوارشی ریز مغذی ها در

رژیم غذایی مختلف تأثیر گذارد. تداخلات مختلف که روی حیوانات تحت بررسی قرار گرفته، مدارک و اطلاعات ارزشمندی در مورد عمده جذب و هموستاز ریز مغذی ها ایجاد کرده است. به طور کلی طبق آنچه بدست آمده، مشخص شد که ترکیباتی با بار الکتریکی مشابه بیشترین تداخل را با هم ایجاد می‌کنند مانند سدیم و مس ویا *Molybdenum* و *Tungesten* در دوزاژ مشخص در درمان بیماری ویلسون.. همچنین یون *Molybdenum* با اتصال به *Cu* و ایجاد یک *compact* غیرمحلول از جذب روده‌ای *Cu* جلوگیری می کند.. همچنین اثر فیتات *(Phytute)* و *Ca* در جذب روی از طریق ایجاد کمپلکس نامحلول *Zn-Ca-Phytute* شناخته شده می‌باشد.

اثرات سینرژستیک نیز از نظر بیولوژیکی حائز اهمیت می‌باشد، مانند اثر سینرژیکی بین ید و سلنیوم. قابل به ذکر است که آنزیم دیدنیاز که وظیفه جداکردن ید از *T4* و ایجاد *T3* را دارد یک سلنیومآنزیم می‌باشد.

همچنین گلوتاتیون پراکسیداز یک سلنیوم پروتئین می‌باشد که در داخل غده تیروئید در فعلیت‌های اکسیداتیو و نیز تولید هورمون‌های تیروئیدی نقش دارد. در برخی از نقاط دنیا کمبود همزمان ید و سلنیوم دیده می‌شود، به نحوی که در درمان هایپوتیروئیدی اصلاح سلنیم می‌تواند بسیار سودمند باشد. کمبود سلنیم در برخی حیوانات مبتلاء به با کمبود ویتامین *E* شدید دیده می‌شود. فعالیت آنتی‌اکسیدان گلوتاتیون پراکسیداز و نیز توکوفرول *(Vit E)* با هم تداخل دارند که بسیار وابسته به نژاد می‌باشد.

*Zinc* و *Vit A* هم با هم در ارتباط نزدیک می‌باشند به نحوی که کمبود روی باعث کاهش ویتامین *A* می‌شود. ارتباط توأم فعالیتی روی و ویتامین *A* در کنترل اسهال و عفونت‌های تنفسی بررسی شده است.

به طور تجربی، ارتباط دادن یافته‌های ناشی از کمبود یک ریز مغذی خاص در حیوانات و انسان ممکن می‌باشدو قابل ذکر است که کمبود یک ماده خاص اثرات سینرژیک و آنتاگونیستی با سایر موارد از نظر ایجاد علائم بالینی داشته واین مسئله بایستی در درمان مدنظر قرار گیرد.

***Laboratory Assessment of T.E***

با پیشرفت درک مکانیسم عملکرد داخل سلولی *T.E* ها، بررسی فرم‌های فعال این ترکیبات در داخل سلول و بدن از اهمیت بیشتری برخوردارند. مثلاً در مورد ید، بررسی هورمون‌های تیروئیدی و نحوه کنترل و *Feedback* آنها به طور عمده جای بررسی خود ید را گرفت. *Cobalamin* (ویتامین *B12*) در مایعات بدن بیشتر از خود کوبالت مورد بررسی قرار گرفت. این روند بررسی سایر *T.E* مانند آهن، روی و مس در ساختار متالوآنزیم‌ها و پروتئین‌های داخل سلولی نیز ادامه یافت.

برای تعداد زیادی از *UltraT.E* ها مانند (*Cr/Maandv*) اطلاعات ناکافی در مورد فرم‌های فعال و نیز مکانیسم‌های داخل سلولی وجود دارد. روش‌های بررسی مستقیم برای بررسی میزان تمرکز و پخش این ترکیبات در داخل بدن مورد نیاز است که این روش دریافت روزانه ریز مغذی ها ها از طریق رژیم غذایی نیز می تواند در مورد یک بیمار خاص یا یک