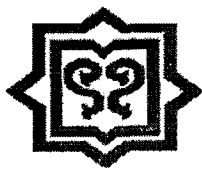


زنگنه در کتب
کتابخانه آستان

الله أكبر
الله أكبر
الله أكبر

۱۳۸۰



دانشگاه علوم پزشکی

و خدمات بهداشتی درمانی استان کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای تخصصی

عنوان پایان نامه:

بررسی عوارض بتا - تالاسمی ماژور در بیماران مراجعه کننده به مرکز

بیماریهای خاص کرمان طی شش ماهه دوم سال ۱۳۸۷

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر علی اصغر وحیدی

سرکار خانم دکتر سعیده پرورش

پژوهش و نگارش:

دکتر محمدرضا محمدی

بهار ۸۸

۱۳۸۰۲۳



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
 دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
 دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحصیلی دکتر محمدرضا محمدی ساردو

در تاریخ ۱۳۸۸/۳/۲۷ با حضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوری دفاع و با میانگین نمره

۱۹/۳ مورد تایید قرار گرفت.

۱۳۸۹/۳/۱۷

جبهه خدمات درمانی کرمان
 جنبه درمان

سمت

دانشیار
 استادیار

استاد یا اساتید راهنما

دکتر علی اصغر وحیدی
 دکتر پرورش
 دکتر علی اصغر وحیدی
 دکتر پرورش
 فون تخصصی: ۳۵۳۲۸
 فون تخصصی: ۳۷۶۱
 فون تخصصی: ۳۷۶۱
 فون تخصصی: ۳۷۶۱

مهر و امضای اعضای کمیته بررسی پایان نامه

کمیته بررسی پایان نامه
 ۱۳۸۸
 ۱۳۸۸
 ۱۳۸۸
 ۱۳۸۸

با تقدیر و تشکر:

از اساتید گرانقدر و فرزانه جناب

آقای دکتر علی اصغر وحیدی

وسرکار خانم دکتر سعیده پرورش

که با پیشنهادات سودمند و ارزنده ی

خویش موجب پر بار شدن این

پژوهش شدند.

تقدیم به:

همسر عزیزم مریم"
فرزندان دلبندم رامتین و رسول"
باشد تا ذره ای از مهربانیها و
بزرگواریهای همسرم را جبران
کرده باشم.

مادرم" اسطوره جاودانه و بزرگ
زندگیم.

روح بلند پدرم" که حضورش را
همواره در کنارم احساس کرده ام.

پدر و مادر بزرگوار همسرم"
امیدهای لحظات سخت دوران
تحصیلم.

تقدیم به:

کلیه پرستاران و همکاران
زحمت کش بخش تالاسمی مرکز
بیماریهای خاص کرمان " باآرزوی
سلامتی همواره و توان افزونتر از
پیش.

تمامی بیماران تالاسمی " با امید به
درمانی بهتر با عوارض کمتر.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
.....	چکیده فارسی
.....	چکیده انگلیسی
.....	فصل اول
الف.....	مقدمه
ج.....	بیان مساله
۱.....	بررسی متون
۳۵.....	فصل دوم (روش بررسی)
۳۶.....	اهداف طرح
۳۷.....	فرضیات یا سوالات پژوهش
۳۸.....	روش اجرا
۳۹.....	مشخصات ابزار جمع آوری داده های پژوهش
۳۹.....	روش محاسبه حجم نمونه
۳۹.....	روش محاسبه و تجزیه و تحلیل داده ها
۴۰.....	جدول متغیرها
۴۲.....	پرسشنامه
۴۴.....	فصل سوم (نتایج و جداول)
۶۵.....	فصل چهارم (بحث و نتیجه گیری پیشنهادات)
۷۳.....	فهرست منابع

خلاصه :

زمینه و هدف: تالاسمی ها شایعترین اختلال ژنتیکی در سراسر جهان می باشند که سنتز هموگلوبین را تحت تأثیر قرار می دهند با وجود اینکه مغز استخوان بیش از حد معمول فعالیت

می کند، اما به نسبت تعداد رتیکولوسیتها کم است و کم خونی شدید وجود دارد: (۱۲)

تظاهرات بیماری در صورت تزریق منظم خون کمتر اتفاق می افتد ولی در مقابل خود عوارض

هموسیدروز را به دنبال خواهد داشت. (۱۲)

تخریب هموگلوبین باعث تجزیه آن و رسوب آهن اضافی و در نتیجه اختلال عملکرد در بافتهای

مختلف مثل: قلب، کبد، پانکراس، تیروئید، هیپوفیز، آدرنال، کلیه و ... می شود. عوارض دیگری نیز

چون عفونتها و آلوایمونیزاسیون بیمار را تهدید می کند. (۱۲، ۳۶)

داروهای آهن زدا در بهترین حالت نمی توانند از عوارض رسوب آهن جلوگیری کنند.

با وجود انجام مشاوره اجباری قبل از ازدواج بروز بیماری در جامعه همچنان بالاست. و استان کرمان

از جمله مراکزی است که شیوع بیماری تالاسمی در آن بالا می باشد. (۱۲، ۱۴)

بنا- تالاسمی ماژور یک بیماری مزمن و البته بسیار پرهزینه برای سیستم بهداشتی کشور می باشد. لذا

ما بر آن شدیم تا عوارض آنرا یک جا و بدون محدودیت سنی بررسی نمائیم.

روش: این مطالعه بر روی بیماران β^0 - تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مؤسسه ثامن الحجج کرمان

طی نیمه دوم ۱۳۸۷ انجام شد.

افرادی که کمتر از ۸ بار در سال خون دریافت می کردند از مطالعه حذف شدند. از هر کدام از بیماران شرح حال و معاینه بالینی به عمل آمده و همراه مشخصات فردی و سابقه هر بیمار در پرونده ای ثبت شد. یک سری آزمایشات اولیه از تمامی بیماران به عمل آمده که شامل موارد ذیل می شد:

Ab, VBG, Cr, Bun, K, Na, Hb, A₁C, ϵ /A, FBS, SGPT, SGOT, PTH, P, Ca, T₄, TSH

Ferritin, CBC, HIV, Ab, HBS, Ag, HCV . ضمناً برای سنین بالاتر از ۱۲ سال آزمایشات

Testosterone, F.S.H, LH (برای جنس مذکر) و Esterogen (برای جنس مؤنث) به عمل آمد.

متوسط فریتین سالیانه برای تمامی بیماران بر اساس پرونده بایگانی آنها مشخص شد.

نتایج:

۳۴۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۴/۴٪ آنها زن و ۴۵/۶٪ آنها مرد بودند. ۱۷۶ نفر ۱۵ ساله یا

جوانتر، ۱۲۸ نفر ۱۶ تا ۲۴ ساله و ۳۶ نفر نیز ۲۵ ساله یا بالاتر بودند.

میانگین سنی و فریتین اندازه گیری شده در گروه مورد مطالعه به ترتیب ۱۴/۷۲ سال و ng/ml

۳۲۷۰ بود.

هیچ موردی از هیپوتیروئیدی در افراد زیر پانزده سال یافت نشد. ۳/۵ درصد افراد هیپوتیروئید بودند.

(۶/۳ درصد افراد ۱۶ تا ۲۴ ساله و ۱۱/۱٪ از افراد ۲۵ سال و بالاتر) متوسط سنی و فریتین در افراد

گرفتار به ترتیب ۳۲ و ۴۱۳۱ بود.

۸/۵٪ از افراد هیپوپاراتیروئیدی داشتند. متوسط سنی و فریتین در آنها به ترتیب ۱۹/۹ سال و ng/mL ۴۰۸۱ بود.

شایعترین عارضه یافت شده در میان تمامی بیماران اختلال گنادی بود. ۸۰/۶٪ افراد بالای ۲۵ سال، ۵۶/۳٪ افراد ۱۶ تا ۲۴ سال و در کل ۲۹/۷٪ جمعیت هیپوگادیسیم داشتند.

میانگین سنی این افراد ۲۲/۱ سال بدست آمد. این میزان برای فریتین ۳۴۴۲ بود. هیچ موردی از اختلال کلیوی یا آدرنال بدست نیامد. شیوع اختلال قلبی ۹/۱٪ بود. با متوسط سنی و فریتین به ترتیب ۲۲/۳، ۴۵۹۶ تمامی بیماران با اختلال کبدی شناخته شده و تحت درمان بودند. هیچ کدام سن ۱۵ سال یا جوانتر نداشتند.

۲/۳٪ افراد اختلال کبدی داشتند. متوسط سنی و فریتین آنها به ترتیب ۲۵ سال و ۵۲۵۹ بود.

شیوع آلودگی از نظر ویروسهای هپاتیت B، C، HIV به ترتیب ۲/۵٪، ۳۳٪ و صفر درصد بود.

بحث: سن مستقیماً با شیوع اکثر این عوارض در ارتباط بود. هیچ ارجحیت جنسی معنی داری بدست نیامد. سطح متوسط فریتین در تمامی موارد عارضه دار نسبت به موارد سالم بالاتر بود. بر اساس این مطالعه آندوکرنیوپاتیها، بیماری قلبی و کبدی در میان بالغین جوان بتا-تالاسمی ماژور هنوز هم شایع می باشند.

واژه های کلیدی: بتا-تالاسمی ماژور، آندوکرنیوپاتی، اختلال قلبی، اختلال کبدی، فریتین،

هموسیدروز

Abstract:

Background: The most common genetic disorder in world wide is thalassemia that affect high Hb synthesis . Although bone marrow have over prodection , but the patient is very anemic with low Reticulucyt count . with Regular hypertransfusion the disease manifestations is lower in contrast some complication like hemosidrosis. Iron load due to hemoglobin destruction cause organ failure such as heart , liver , pancrease , thyroid , hypophysis , adrenal and Renal and etc .Also other complications include infections and Aloimmunisation .Iron chelators , in optimal condition can't inhibite iron deposition, however premarriage consulation is involuntary , but thalassemia has high incidence in population and kerman have one of the greatest incidence of thalassemia. Magor B-thalassemia is a chronic disease very expensive cost for our health care organization then we dicided the evolution all of the thalassemia complications without age strictly .

Methods : This cross sectional study was conducted in major B-thalassemia patients arrived to Samen-All Hojaja Institute in Kerman at winter of 2008 and spring of 2009. In our study, the exclusion criteria was <8 blood transfusions.

All patients underwent P/E and HX with personal identification records on medical sheets and performed a summary of laboratory evaluations such as TSH, T4, Ca, P, PTH, SGOT, SGPT, FBS, U/A, HbA1c, Na, K, BUN, Cr, VBG, HCV -Ab, HBS-Ag, HIV -Ab, CBC, Ferritin and also we performed other tests for patients older than 12 y/o, such as LH, FSH, testosterone (for male only) and estrogen (for female only). For all patients, the mean of annual ferritin values calculated in medical sheets.

Results: 340 patients were included in our study with 45.6% males and 54.4% females. 176 patients were 15 y/o or younger, 128 patients between 16-24 y/o and 36 patients older than 25 y/o.

Mean age and ferritine value in this study was 14.72y/o and 3270 ng/ml Respectively.

in patients younger than 15y/o we don't found any case of hypothyrodism but 3.5% of total patients had hypothyroidism (6.3% of patients between 16-24 y/o and 11.1% of patients older than 25y/o).

Mean age and ferritine value in this complication was 22y/o and 4131ng/ml Respectively .

In our study hypoparathyrosm disorder was 8.5% with mean age of 19.9y/o and mean ferritine of 4081 ng/ml .

Incidence of diabetic mellitus in population study was 5.5% with mean age of 21 y/o and mean ferritine of 4038ng/ml .

The most common complication was gonadal disorder with prevalence of 80.6% in 25y/o and older and 56.3% in 16-24 y/o with total population prevalence of 29.7% .

The mean age of this patients was 22.1 y/o that had 3442ng/ml for ferritine .we don't found any presentation of renal and adrenal disease in this population study .

The incidence of heart disorder was 9.1% with mean age and ferritin of 22.3 y/o 4596 ng/ml respectively .

All patients with hepatic disorder was under outpatient medication .

No body of younger than 15y/o had hepatic disease . the prevalence of hepatic disorder was 2.3% with mean age and ferritine of 25y/o , 5259 ng/ml Respectively . prevalence of HBV , HCV , HIV was 2.5% , 33% and zero respectively .

Conclusions :We found direct correlation between age and disease complications with affecting as male and female .

Mean ferritine value at all patient with complication was high higher in comparison with patient without complication.

Our study stablich that endocrinopathy and liver and heart disease are most common in old patient with magor B-thalassemia .

Key word :Magor B-thalassemia , Endocrinopathy , heart disorder, liver disorder , ferritine , hemosidrosis.

فصل اول:

مقدمه

بیان مسأله

بررسی متون

مقدمه:

در تحقیقات متعدد در مناطق مختلف کشور ما حدوداً ۶ - ۲٪ افراد ناقل آлл بیماری

بتا - تالاسمی بوده که اصطلاحاً هتروزیگوت نامیده می شوند. (۱۳)

البته شیوع ناقلین در مناطقی از استان کرمان مثل کهنوج تا ۱۰٪ نیز گزارش گردیده

است. و استان کرمان یکی از مناطق با شیوع بالای بتا- تالاسمی در کشور می باشد. (۱۴، ۱۶)

با انجام برنامه های غربالگری قبل از ازدواج بتا - تالاسمی ماژور بیماری است که به

شکل صد در صد قابل پیشگیری است. (۳)

اما علی رغم حمایت همه جانبه سیستم بهداشتی کشور از اجرای چنین برنامه هایی

متأسفانه سالانه شاهد اضافه شدن تعداد زیادی کودک مبتلا به این بیماری در سطح

جامعه می باشیم. و اینطور به نظر می رسد تا به حداقل رساندن این بیماری راه

درازی در پیش است. (۱۵)

امروزه کیفیت زندگی مبتلایان بتا - تالاسمی ماژور با استفاده از Hyper

transfusion خیلی بهتر است. اما از طرف دیگر عوارض درمان که سردسته آنها

مسمومیت با آهن است نمود بیشتری پیدا کرده است. (۱۲)

هیچ روش فیزیولوژیکی برای دفع آهن از بدن وجود ندارد. علی رغم وجود

داروهای Iron chelator که عمده ترین آنها دسفرال است به دلایل متعدد از جمله

عدم پذیرش بیماران ، عوارض دارویی و هزینه زیاد آن و ... تجمع آهن در دراز مدت

در ارگانهای مختلف صورت می گیرد و باعث ایجاد عوارضی چون :

دیابت شیرین ، هیپوتیروئیدی ، هیپوپاراتیروئیدی ، هیپوگنادیسم ، کاهش رشد ،

نارسائی قلبی ، اختلال عملکرد کبدی و ... می شود. (۱۲،۱۳)

پیشگیری و درمان عوارض مذکور بار اقتصادی و روانی عمده ای بردوش خانواده

بیمار و جامعه تحمیل خواهد کرد. (۳)

لذا با راهنمایی اساتید محترم و همکاری مرکز بیماری های خاص کرمان بر آن شدیم

تا شیوع عوارض بیماری بتا - تالاسمی ماژور را در بیماران مراجعه کننده به این مرکز

بررسی نمائیم .

بیان مساله:

تالاسمی ها گروه ناهمگونی از کم خونیهای ژنتیکی هستند که سنتز هموگلوبین را تحت تأثیر قرار می دهند (۳). این بیماریها شایعترین اختلال ژنتیکی در سر تا سر جهان می باشند. در کودکان مبتلا به تالاسمی گلوبولهای قرمز عمر کمتری دارند، هموگلوبین جنینی در زمان بزرگسالی بالاتر از حد طبیعی و در ضمن گلوبولهای قرمزشان به استرس های اکسیداتیو حساس تر است (۱۲).

بیش از ۲۰۰ نوع جهش ژنی برای تالاسمی B وجود دارد. اما حدود ۲۰ نوع آلل شایع ۸۰ درصد موارد شناخته شده تالاسمی در سر تا سر جهان را ایجاد می کند، ۳ درصد جمعیت جهان ناقل ژن تالاسمی B هستند (۱۲). بیماری B تالاسمی ماژور به علت فقدان یا نقص شدید ژن سازنده زنجیره B ای هموگلوبین که خود ناشی از کنار هم قرار گرفتن دو آلل جهش یافته از دو والد هتروزیگوت است، ایجاد می شود (۳). با وجود این که مغز استخوان بیش از حد معمول فعالیت می کند اما به نسبت تعداد رتیکولوسیتها کم است و کم خونی شدید وجود دارد (۷). این بیماران معمولاً بین ماه دوم تا سال دوم زندگی شان نیاز به تزریق خون پیدا می کنند (۱۱). تظاهرات بیماری معمولاً به صورت یک کم خونی همولیتیک پیش رونده همراه ضعف و نارسایی قلبی، خستگی، بی حالی و بی اشتها و ... ظاهر می شود (۶). این تظاهرات در صورت تزریق خون کمتر اتفاق می افتد، ولی در مقابل، تزریق خون، خود عوارض هموسیدروز را به دنبال خواهد داشت. با ابداع هیپرترانسفوزیون و نگهداری هموگلوبین بالاتر از 10 gr/dl، کیفیت زندگی و بقای این بیماران به طرز چشمگیری بهبود یافته است (۲).

البته این درمان در کنار اثرات خوب آن، دارای عوارض بسیاری زیادی است. که از آن جمله ریسک عفونتها، آلوایمونیزاسیون و بالاخره سر منشاء عمده ترین عوارض و مرگ و میر این بیماران یعنی مسمومیت با آهن می باشد (۵، ۷).

عمر گلوبولهای منتقل شده کمتر از عمر طبیعی گلوبولهای قرمز بدن است و این سلولها بعد از مدت کوتاهی تخریب می شوند. بنابراین اکثر بیماران هر ۳ - ۲ هفته یک بار احتیاج به تزریق خون پیدا می کنند. تخریب هموگلوبین باعث تجزیه آن و رسوب آهن اضافی در بافتهای مختلف مثل: قلب، کبد، پانکراس، تیروئید، پاراتیروئید، هیپوفیز، آدرنال و ... می شود (۱۲، ۱).

رسوب آهن در ارگانهای فوق می تواند باعث نارسایی قلبی، کبدی، دیابت شیرین، هیپوتیروئیدی، هیپوپاراتیروئیدی و ... غیره شود. متأسفانه هیچ روش فیزیولوژیکی برای دفع آهن وجود ندارد (۳) و داروهای موسوم به Iron chelating Agent حتی در بهترین حالت نمی تواند از عوارض رسوب آهن جلوگیری کند (۳). در منابع متعدد آمارهای ارائه شده برای شیوع عوارض بیماری B تالاسمی ماژور برای تمام سنین به صورت زیر بوده است: هپاتیت C بین ۲۶ تا ۴۵ درصد، هپاتیت B بین ۹ تا ۲۷ درصد، ویروس HIV بین صفر تا ۲ درصد، نارسایی قلبی نیازمند درمان بین ۸ تا ۱۶ درصد، نارسایی یا سیروز کبدی براساس یافته های بالینی بین ۲/۵ تا ۷ درصد، بیماری تیروئید بین ۴ تا ۱۷ درصد، هیپوپاراتیروئیدیسم بین ۲/۵ تا ۹ درصد، دیابت شیرین بین ۳ تا ۱۴ درصد، هیپوگنادیسم نیازمند درمان بین ۲۰ تا ۴۵ درصد و اختلال کلیوی ۰/۵ تا ۲ درصد (۸، ۱۱، ۴).

بتا تالاسمی ماژور یک بیماری مزمن معلولیت زا و البته بسیار پر هزینه برای سیستم بهداشتی کشور می باشد (۴). بنابراین پیشگیری اولیه به صورت جلوگیری از تولد یک کودک مبتلا به تالاسمی، یک راهکار مناسب به شمار آمده و این با عدم ازدواج دو والد هتروزیگوت محقق شده است. لکن به علت عدم انجام برنامه غربالگری مناسب حین ازدواج، امروزه نوجوانان و جوانان بسیاری با معلولیتهای مختلف بسیاری دست به گریبانند. و سطح پیشگیری در آنان به رده های دوم و سوم تنزل می یابد (۱۱). علی رغم اطلاع از نحوه وراثت و مشاوره اجباری قبل از ازدواج بروز بیماری در جامعه همچنان بالا بوده و ایران روی کمر بند جهانی تالاسمی قرار دارد (۴). و استان کرمان دارای یکی از بالاترین شیوع های بیماری تالاسمی می باشد (۴).

درمان بیماران بتا تالاسمی ماژور طی ۴۰ سال گذشته به میزان قابل توجهی پیشرفت داشته است. ولی بهر حال وضعیت بالینی این بیماران همچنان در سطح ضعیفی باقی مانده است (۸). شیوع بالای این بیماری در استان کرمان و عدم موفقیت در کاهش واضحی در بروز آن و هزینه های گزافی که این بیماری برای جامعه دارد (۴، ۱۰) ما را بر آن داشت تا این مطالعه را با دید کلی تر، جامع تر و برای تمام سنین انجام دهیم.

تاکنون هر کدام از عوارض بیماری به صورت جداگانه و با محدودیت سنی مورد تحقیق قرار گرفته است (۸، ۱۱، ۴). این مطالعه تمامی عوارض بیماری را بدون محدودیت سنی و یکجا مورد بررسی قرار می دهد. که می تواند شیوع دقیقتری از کلیه عوارض آن و همینطور کیفیت مراقبت از این بیماران را ارائه نماید. با شناسایی شایعترین عوارض بیماری B - تالاسمی ماژور در هر

کدام از محدوده های سنی و هر کدام از دو جنس اقدامات مناسب جهت غربالگری به موقع آنها صورت خواهد گرفت. با شناسایی محدوده با خطر کمتر از سطح فریتین سرم، توصیه به حفظ این سطح با اقدامات مناسب خواهد شد.

بررسی متون