

## بررسی وضعیت دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و

### اینترمدیا - مرکز تحقیقات تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری بین سالهای ۱۳۸۸-۱۳۸۶

دکتر حسین کرمی<sup>۱\*</sup>، دکتر مهرنوش کوثریان<sup>۲</sup>، دکتر کوروش وحیدشاهی<sup>۳</sup>، دکتر حسن کرمی<sup>۴</sup>، سهیلا شاه‌محمدی<sup>۵</sup>، دکتر محمدرضا مهدوی<sup>۶</sup>، دکتر محمدباقر هاشمی<sup>۷</sup>، دکتر الهه یوسفی عبدالملکی<sup>۸</sup>، دکتر مطهره مجدی<sup>۹</sup>، دکتر مهدی آهنگری<sup>۱۰</sup>

۱- استادیار، گروه هماتولوژی و انکولوژی اطفال و مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- استاد، گروه اطفال و مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳- استادیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴- دانشیار، گروه گوارش اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵- کارشناس ارشد بیپوشی، پایگاه توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بوعلی سینا ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۶- استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۷- استادیار، گروه ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۸- پزشک عمومی، مرکز توسعه آموزش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

### چکیده

**سابقه و هدف:** استان مازندران بالاترین نسبت "بیمار به جمعیت" برای بیماری تالاسمی ماژور در کشور دارا است (۱ به ۱۰۰۰). تاکنون حدود ۲۷۰۰ بیمار تالاسمی ماژور در استان ثبت شده‌اند که حدود یک سوم به بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری مراجعه می‌کنند. این مطالعه به منظور آگاهی از وضعیت بالینی و آزمایشگاهی این بیماران انجام شد.

**مواد و روشها:** این مطالعه مقطعی با مرور پرونده‌ها طی دو سال متوالی ۱۳۸۸-۱۳۸۶ انجام شد. شاخص‌های دموگرافیک و بالینی استخراج و وارد برنامه SPSS 11 شد. از آمار توصیفی برای پردازش داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** ۱۰۱۰ پرونده بررسی شد که ۵۳٪ بیماران مذکر بودند. ۸۴/۲٪ مبتلا به تالاسمی ماژور و ۱۵/۸٪ مبتلا به تالاسمی اینترمدیا بودند. متوسط سن بیماران ۲۳±۸ سال بود. ۹۳ نفر ازدواج کرده و ۶۰ نفر صاحب فرزند شده بودند. ۴۰٪ بیماران متوسط سه فریتین آکشان ۲۰۰۰-۱۰۰۰ بود اما ۲۲٪ فریتین بالای ۳۰۰۰ داشتند. MRI T2 قلب در ۱۶۰ بیمار انجام شده بود و ۳۴٪ ذخیره آهن شدید داشتند. ۲۸ نفر با تشخیص نارسایی قلبی تحت درمان بودند. ۸۱ بیمار مبتلا به دیابت بودند و سن تشخیص در آنها ۲۰±۷ سال بود. شیوع کم‌کاری تیروئید و پاراتیروئید به ترتیب ۳/۳-۶٪ و ۳/۷-۴/۵٪ بود. آلودگی به هپاتیت C در ۷۳ نفر اتفاق افتاده بود. ماهانه ۲۳۰۰۰ ویال دسفروکسامین و ۱۲۰۰۰ قرص دفریپرون مصرف می‌شد. ۳۰ نفر اسورال رایگان دریافت می‌کردند.

**نتیجه‌گیری:** توزیع سنی بیماران مبین موفقیت اقدامات پیشگیری قبل از تولد و نیز افزایش طول عمر بیماران به دلیل مراقبت‌های درمانی است. اما به دلیل جوان بودن اکثر بیماران، رشد جسمانی آنها ادامه دارد و تا سالها نیاز به خون و شلاتورها بیشتر می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** بتا تالاسمی، تالاسمی ماژور، تالاسمی اینترمدیا، تست ژنتیکی، مازندران، ایران

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Karami H, Kowsaryan M, Vahidshahi K, Karami H, Shahmohammadi S, Mahdavi M, Hashemi MB, Yousefi Abdolmaleki A, Majdi M, Ahangar M. Assessment of demographic, clinical and laboratory status of patients with thalassemia major and intermedia referred to thalassemia research center in Sari, Iran, during 2007- 2009. *Pejouhandeh* 2010;15(4):186-92.

### مقدمه

کشور بیشترین فراوانی ژن را داراست، به طوری که ۱۱٪ مردم مازندران حامل ژن بتا تالاسمی می‌باشند و استان مازندران بالاترین نسبت "بیمار تالاسمیک به جمعیت" را در کشور داراست (۳). در استان مازندران قریب به ۲۷۰۰ بیمار تالاسمی ماژور ثبت شده است و حدود یک سوم تحت نظر مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران هستند.

بیماری تالاسمی یکی از بیماریهای شایع ژنتیکی در دنیا و به‌ویژه مناطق مدیترانه و کشور ما می‌باشد (۱-۲). شمال

\*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر حسین کرمی؛ ساری، بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی سینا، دپارتمان انکولوژی و مرکز تحقیقات تالاسمی، کدپستی: ۴۸۱۵۸۳۸۴۷۷، تلفن و نمابر: ۰۶-۲۲۳۳۴۵۰۶-۱۵۱-۹۸+؛

پست الکترونیک: hokarami@mazums.ac.ir

مصرفی استخراج و در فرم ثبت شد. بیماران فوت شده و منتقل شده به مراکز تازه تأسیس حذف شدند.

تعریف ما از بیماران اینترمدیا مواردی بود که ترانسفوزیون نمی‌شوند و یا به ندرت خون دریافت می‌کنند و بدون تزریق خون هموگلوبین بین ۷-۱۰ گرم بر دسی‌لیتر دارند. نمودار مرجع برای وزن، نمودار وزن برای سن NCHS 2000 بود. داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS11 شد و توسط آزمون Student's-t و Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

از تعداد ۱۰۱۰ بیمار، ۵۳۵ نفر (۵۳٪) مذکر و ۴۷۵ نفر (۴۷٪) مونث بودند. ۸۵۰ نفر (۸۴٪) تالاسمی ماژور و ۱۶۰ نفر (۱۵٪) تالاسمی اینترمدیا داشتند. دو بیمار مبتلا به آنمی داسی شکل و ۱۰ بیمار سیکل/تال بودند که اطلاعات آنها حذف شد. مقدار هموگلوبین جنینی در اولین بررسی الکتروفورز موجود در پرونده ۳۲۱ بیمار  $18 \pm 69$  درصد و هموگلوبین A2  $2/7 \pm 2/3$  درصد بود.

نوع بیمه ۷۱۵ نفر (۷۱٪) مشخص بود که از این تعداد ۳۷۰ نفر (۵۱٪) تحت پوشش بیمه روستایی، ۲۱۲ نفر (۲۹٪) کمیته امداد، ۱۰۰ نفر (۱۳٪) تأمین اجتماعی و ۳۳ نفر (۴٪) خدمات درمانی بودند. والدین حدود ۲۰٪ بیمار فامیل بودند. در ۱۰٪ نسبت والدین نامشخص بود. متوسط هموگلوبین A2 در والدین ۶۶۸ بیمار  $0/9 \pm 5/2$  درصد بود.

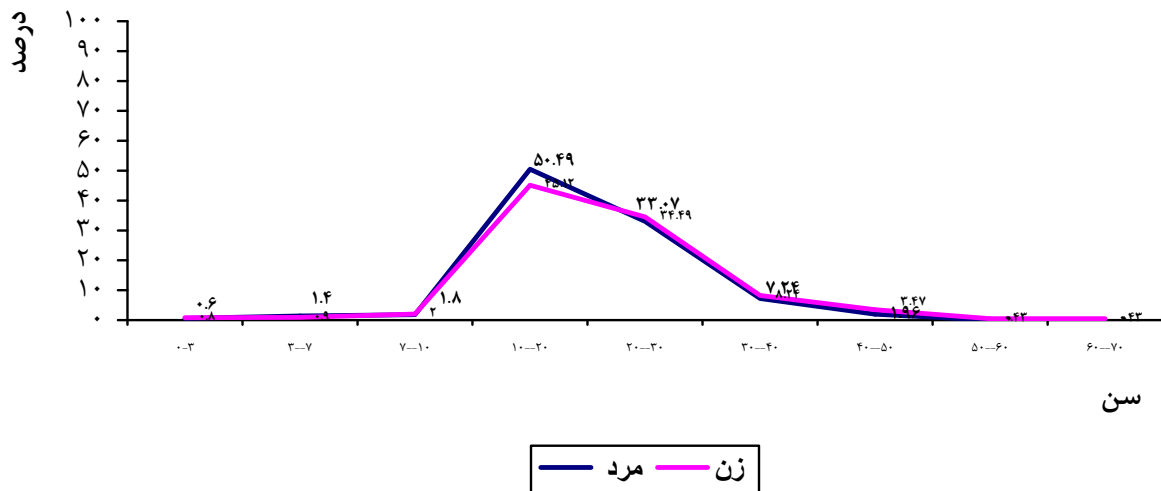
محل زندگی خانواده در ۴۶٪ شهر و ۵۰٪ روستا بود. در زمان گزارش ۴۴ بیمار ماژور و ۴۹ بیمار اینترمدیا ازدواج نموده و ۲۷ بیمار ماژور و ۳۳ بیمار اینترمدیا دارای فرزند بودند. این تفاوت به لحاظ آماری با آزمون کای دو معنی‌دار بود ( $P < 0/01$ ).

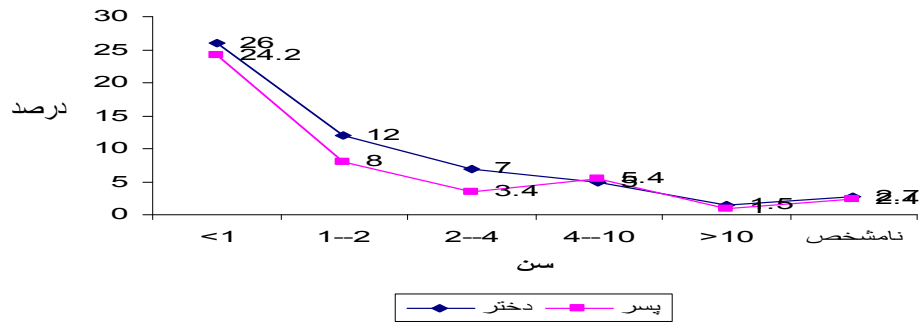
بیماران تالاسمی قادر به تولید مقادیر کافی از هموگلوبین نیستند لذا بیماری به صورت کم‌خونی شدید تظاهر می‌کند (۱ و ۴). ترانسفوزیون‌های مکرر باعث ایجاد مسمومیت مزمن آهن می‌گردد و عوارض قلبی و غددی بیماران ناشی از آن است (۴). با درمان تزریق مکرر خون و مصرف داروهای شلاتور آهن زندگی بیماران طولانی‌تر شده اما تمام عمر نیازمند درمان و پیگیری می‌باشند (۵). آگاهی از وضعیت بالینی و آزمایشگاهی بیماران هر مرکز برای برنامه‌ریزی کوتاه‌مدت و درازمدت بخش و استان لازم می‌باشد.

هدف از انتخاب این موضوع، بررسی وضعیت بالینی و آزمایشگاهی بیماران بخش بالینی مرکز تحقیقات تالاسمی، واقع در مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا ساری بود.

### مواد و روشها

در این مطالعه مقطعی، تمام بیماران دارای تشخیص تالاسمی که در مرکز تحقیقات تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران دارای پرونده بودند وارد مطالعه شدند. تاریخ تولد، سن در پایان مطالعه، سن تشخیص بیماری و عوارض، سن شروع ترانسفوزیون، جنس، شدت بیماری (ماژور، اینترمدیا)، وزن و مرحله بلوغی، نتیجه اولین الکتروفورز، الکتروفورز والدین، نسبت فامیلی در والدین، ژنوتیپ بیماران و والدین، وضعیت تأهل و شغل و محل زندگی، آلودگی به ویروس‌های هپاتیت C، B و HIV، هموگلوبین قبل از ترانسفوزیون، بررسی قلب با MRI، سابقه اسپلنکتومی و کله‌سیستکتومی، بررسی از نظر سنگ کلیه، عوارض کم‌کاری تیروئید، پاراتیروئید و دیابت، و داروهای





نمودار ۲- توزیع سن تشخیص بیماران تالاسمی به تفکیک جنس در بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۸۶

اسپلنکتومی ۲/۵ سال و بیشترین سن ۵۶ سال بود. تقریباً همه پنی‌سلین و آسپیرین 80 mg مصرف می‌نمودند. ۲۰۳ نفر سونوگرافی کیسه صفرا داشتند. ۲۱/۶٪ نرمال، ۳۸/۹٪ سنگ و ۳۹/۴٪ Sludge داشتند. برای ۵۵ بیمار (۵/۴٪) عمل کله‌سیستکتومی انجام شده بود. میانگین سنی عمل جراحی  $21 \pm 8$  سال با دامنه ۶ تا ۴۷ سال بود. دخترها تقریباً دو برابر بیشتر کله‌سیستکتومی شده بودند. ۲۹۴ بیمار مونث (۶۲٪)، به مرحله کامل بلوغ رسیده بودند و بقیه اکثراً در سن قبل از بلوغ بودند. سن شروع پریود  $7 \pm 15/6$  سال با دامنه ۹ تا ۲۵ سال بود. ۱۴۰ نفر استروژن و ۱۰۵ نفر پروژسترون خوراکی دریافت می‌کردند. در زمان گزارش ۲ خانم باردار بودند. در طی ۲ سال ۲ خانم زایمان داشتند. ۱۴۹ نفر از آقایان تستوسترون مصرف می‌کردند. ۸۱ بیمار (۸٪) مبتلا به دیابت قندی بودند. شیوع دیابت با اطمینان ۹۵٪ از ۶/۳ تا ۹/۷ درصد برای جمعیت مشابه محاسبه شد. سن تشخیص دیابت آنها  $20 \pm 7/7$  سال با دامنه ۱۰ تا ۵۳ سال بود. دخترها بیشتر دچار دیابت شده بودند (۹/۶٪ در مقابل ۶/۵ درصد  $P=0/024$ ). راه تشخیص دیابت، علائم بالینی در ۳۸ بیمار (۵۰/۷٪) کتواسیدوز در ۴ بیمار (۳/۵٪) و تست تحمل گلوکز در ۳۳ بیمار (۴۴٪) بود. در هنگام مطالعه ۴۷ نفر با انسولین، ۳۴ نفر با قرص و ۳ نفر با هر دو کنترل می‌شدند. بیماران دیابتی مکمل سولفات روی مصرف می‌نمودند.

۵۲ بیمار (۵٪) مبتلا به هیپوتیروئیدسم بودند که سن تشخیص آنها  $14 \pm 6/6$  با دامنه ۴ تا ۴۵ سال بود و شیوع آن با اطمینان ۹۵٪ از ۳/۷ تا ۶/۳ درصد محاسبه شد. این بیماران لووتیروکسین مصرف می‌کردند. ۲۷ نفر (۳/۹۱٪) مبتلا به هیپوپاراتیروئیدسم بودند که سن تشخیص آنها  $25 \pm 8/5$  با دامنه ۱۰ تا ۳۵ سال بود. شیوع هایپوپاراتیروئیدی با اطمینان ۹۵٪ از ۳/۳ تا ۴/۵ درصد محاسبه شد. این بیماران مکمل کلسیم کربنات + ویتامین D و کلسی‌تریپول مصرف می‌کردند. ۱۰٪ مکمل سولفات منیزیم نیز مصرف می‌کردند.

شغل ۵۲٪ بیماران دانش‌آموز، ۲۸٪ بیکار، ۷٪ دانشجو و ۳٪ کارمند بود. از ۵۹۹ داده به دست آمده در مورد گروه خونی بیماران، ۲۲۲ بیمار (۳۷/۱٪) دارای گروه خونی  $O^+$ ، ۱۶۶ بیمار (۲۷/۷٪)  $B^+$ ، ۱۲۱ بیمار (۲۰/۲٪)  $A^+$ ، ۴۱ بیمار (۶/۸٪)  $AB^+$ ، ۲۴ بیمار (۴٪)  $O^-$ ، ۱۳ بیمار (۲/۲٪)  $A^-$ ، ۸ بیمار (۱/۳٪)  $B^-$  و ۴ بیمار (۰/۷٪)  $AB^-$  بودند.

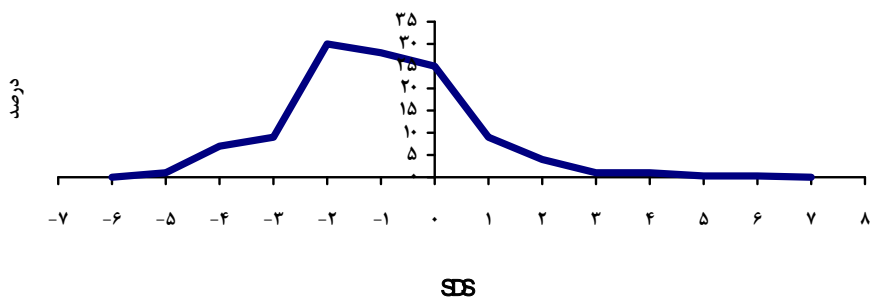
توزیع سنی بیماران در نمودار ۱ نشان داده شده است. همانطور که دیده می‌شود بیش از نیمی از بیماران زیر ۲۰ سال دارند. ۰/۷٪ زیر ۳ سال و ۳/۷٪ زیر ۷ سال سن دارند. میانگین سنی بیماران،  $8 \pm 23$  با دامنه ۱۹ ماه تا ۶۷ سال می‌باشد. میانگین سنی بیماران مذکر و مؤنث اختلاف معنی‌داری نداشت. سن تشخیص بیماران در نمودار ۲ نشان داده شده است. نیمی از بیماران زیر یک سالگی تشخیص داده شده بودند. میانگین سن تشخیص بیماری  $3 \pm 5/3$  سال با دامنه ۱ ماه تا ۵۱ سال بود.

سن اولین دریافت خون  $3/6 \pm 5/2$  سالگی ثبت شده بود و توزیعی مشابه نمودار قبلی داشت. حداقل سن شروع دسفروکسامین ۲ و حداکثر ۵۰ سال با میانگین  $5/4 \pm 6/6$  سال بود. در این تحقیق حدود ۷۲۰ نفر دسفروکسامین مصرف می‌کردند. مقدار توزیع دارو حدود ۲۴۰۰۰ عدد در ماه بود که نیمی از کارخانه نوارتیس (دسفرال) و نیمی از کارخانه ایرانی روناک دارو به نام دسفوناک تأمین می‌شد. حدود ۱۰۰ نفر دفریپرون (ساخت اوه سینا، ایران) ۷ روز هفته مصرف می‌نمودند. کلاً ۱۹۰ بیمار دفریپرون مصرف می‌نمودند و تعداد قرص تحویل شده در ماه ۱۲۰۰۰ عدد یا ۶۳ قرص به ازای هر بیمار در ماه بود. این بیماران مکمل روی دریافت می‌کردند. آزمایشات مکرر، روی سرم بیماران را در محدوده نرمال نشان می‌داد. در زمان گزارش ۳۰ بیمار آهن‌زدای خوراکی جدید (اسورال ساخت شرکت اسوه، ایران) مصرف می‌نمودند که پیگیری منظم ماهیانه می‌شدند.

۴۰۳ بیمار (۳۹/۵٪) طحال برداری شده بودند که میانگین سنی آنها در زمان عمل  $7/5 \pm 13$  سال بود. کمترین سن

برای ۷۸۷ نفر SDS وزن تعیین گردید که نمودار ۳ وضعیت آنرا نشان می‌دهد. ۲۹۴ بیمار (۲۹٪) SDS وزن کمتر از ۲- و

۴۸۵ بیمار (۴۲٪) SDS وزن طبیعی داشتند، یعنی تقریباً بین صدک ۳٪ و صدک ۹۷٪ قرار داشتند.



نمودار ۳- توزیع بیماران تالاسمی بر حسب SDS Weight در بیمارستان بوعلی سینا در سال ۸۶

دیگوکسین مصرف می‌نمودند. برای تمام موارد ذخیره شدید آهن در قلب بدون توجه به سطح فریتین دفریپرون شروع شده بود اما در عده‌ای به دلیل عدم تحمل گوارشی ادامه نیافته بود.

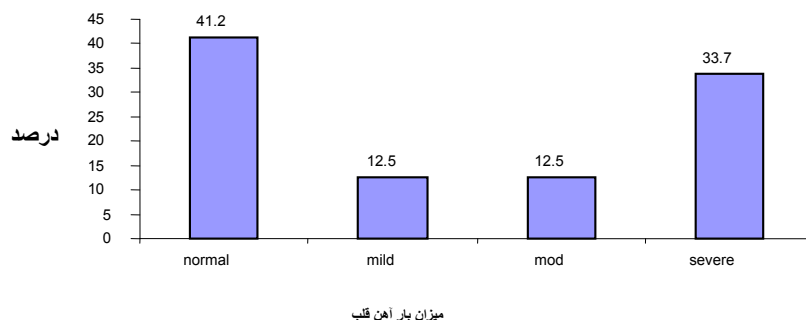
در ۱۹۵ مورد سونوگرافی کلیه‌ها (۱۹/۳٪) انجام شده بود که ۸۹٪ نرمال بود و ۱۲٪ سنگ داشتند. در ۱۲۵ مورد (۱۲/۵٪) سنجش تراکم استخوانی انجام شده بود. بر اساس Z Score، ۱۷٪ نرمال بوده، ۶۱٪ استئوپنی و ۱۷٪ استئوپورز داشتند. برای ۶۰ نفر مشاوره چشم و آزمایش Visual Evoked Potential انجام شده بود که در تمام موارد نرمال بود. در ۴ بیمار اختلال انکساری پیدا شد. عارضه‌هایی که به دسفروکسامین نسبت داده شود در ۲ بیمار یافت شد. ۱۱ مورد پیوند مغز استخوان شده بودند که میانگین سنی آنها  $4/2 \pm 10/2$  سال بود؛ کمترین سن پیوند ۳ و بیشترین آن ۱۴ سال بود.

میانگین سطح سه فریتین آخر ۸۵۰ نفر،  $1500 \pm 2000$  ng/ml با حداقل ۶۰٪ و حداکثر ۸۹۰۰ بود (نمودار ۵). نیمی از بیماران فریتین بالای ۲۰۰۰ و ۲۲٪ بالای ۳۰۰۰ داشتند.

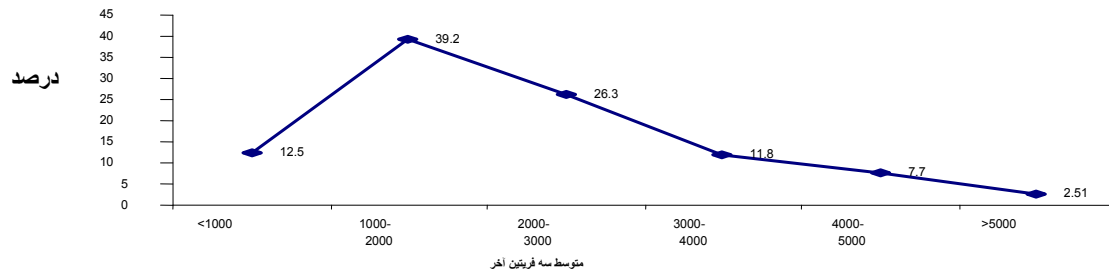
۵۱۱ نفر (۷۱٪) تغییر چهره متوسط تا شدید و ۲۰۸ نفر (۲۹٪) چهره نرمال یا تغییر چهره خفیف داشتند. تعداد افرادی که در سال ۱۳۸۶ خون دریافت نمودند، ۷۶۸ نفر (۷۶٪) بود. در سال ۱۳۸۸ تقریباً همه خونها با فیلتر لکوسیتی مصرف می‌شد. از اواسط سال ۱۳۸۷ خونها به طریق leukoreduced در سازمان انتقال خون استان تهیه می‌شود. متوسط هموگلوبین قبل از ترانسفوزیون در سال ۸۶،  $8 \pm 2/3$  گرم در دسی‌لیتر بوده است.

۷۳ بیمار (۲۷٪ مؤنث، ۶۳٪ مذکر) دارای آنتی‌بادی هپاتیت C بودند که سن آنها در زمان مطالعه  $15 \pm 5/8$  سال (۵/۴ تا ۳۵/۳ سال) بود. برای ۵۴ نفر آزمایش PCR برای هپاتیت C انجام شد که ۱۵ بیمار (۱/۴٪) PCR مثبت بودند. پروتکل درمان بیماران با پگ اینترفرون + ریباویرین بود.

برای ۶۸۹ (۶۸٪) مشاوره قلب و اکو کاردیوگرافی شده بود. تا زمان گزارش ۱۶۰ نفر (۱۵/۸٪) MRI T2 قلب انجام داده بودند که بار آهن در ۶۶ نفر (۴۱/۲٪) نرمال، ۲۰ نفر (۱۲/۵٪) خفیف، ۲۰ نفر (۱۲/۵٪) متوسط و ۵۴ نفر (۳۳/۷٪) شدید گزارش شد (نمودار ۴). ۲۸ نفر با تشخیص کاردیولوژیست



نمودار ۴- توزیع شدت بار آهن قلب در بیماران تالاسمی بر اساس MRI T2 در بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۸۸



نمودار ۵- توزیع میانگین سه فریژین آخر بیماران تالاسمیک بیمارستان بوعلی سینا در سال ۸۶

بودن فریژین در عده زیادی از بیماران می تواند به دلیل کمبود "دسفرال" توزیع شده در سالهای ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۷ باشد. مطالعه اخیر نشان داد که نمودار توزیع بیماران برحسب وزن شیفت به طرف چپ یا کم وزنی دارد. بیماران مبتلا به تالاسمی با توجه به سوء تغذیه، آنمی مزمن، درگیری مزمن کبدی و پانکراس، نقص ایمنی، ابتلا به عفونتهای مختلف و اختلال اندوکراین و کمبود روی در معرض اختلال رشد قرار دارند. پایش رشد این بیماران و توجه به شرایط تغذیه ای آنان الزامی است (۷).

شایعترین علت سنگ صفراوی در بیماران تالاسمی همولیز مزمن و شایعترین نوع سنگ، بیلی روبینات کلسیم است (۸). هر چه پیگیری بیماران در تجویز به موقع خون و مهار همولیز بیشتر باشد، با شیوع کمتر سنگ صفراوی مواجه خواهیم بود (۸). از طرف دیگر در مطالعه ای که توسط کوثریان و همکاران انجام شد، بیمارانی که هیدروکسی اوره مصرف می نمودند کمتر دارای سنگ یا رسوب صفراوی بوده اند (۹).

از مهمترین و جدی ترین عوارض در بیماران تالاسمی، دیابت قندی است. این عارضه در اثر تخریب نسج پانکراس است و معمولاً آنتی بادی های ضد پانکراس وجود ندارد (۱۰). البته مقاومت محیطی به انسولین هم گزارش شده است (۸). بنابراین در بیمارانی که آهن زدایی خوبی نداشته باشند در دهه دوم و سوم عمر این عارضه ایجاد می گردد (۱۰). کوثریان و همکاران نشان دادند که آهن زدایی ناکافی خطر بروز دیابت را ۳ برابر می کند (۱۱). شیوع دیابت در مطالعه سال ۱۳۷۶، ۱/۷٪ (۶۶۸ بیمار) بود. افزایش این شیوع به مقدار ۸٪ در مطالعه حاضر به دلیل ۱۲ سال مسن تر شدن گروه بیماران است. شیوع کلی کم دیابت، قسمتی مربوط به سن کم بیماران است. برای تشخیص نباید منتظر علائم بالینی بود و تست تحمل گلوکز از سن ۱۴ سالگی هر ۱ تا ۲ سال بسته به مثبت یا منفی بودن سابقه خانوادگی دیابت، توصیه می گردد (۱۲). بیمارانی که علامت بالینی نداشته باشند ممکن است با داروهای خوراکی پایین آورنده کنترل شوند اما چنانچه کاهش وزن رخ داده باشد باید از انسولین استفاده شود. Borgna

بیش از ۲۰۰ نفر هیدراکسی اوره مصرف می کردند. این افراد به ندرت تزریق خون دارند. بنا به تعریف ۱۶٪ مبتلا به تالاسمی اینترمدیا بودند و بقیه سابقه دریافت مکرر و منظم خون داشتند. مدت دریافت هیدروکسی اوره حداکثر ۱۱ سال و به طور متوسط  $1/9 \pm 5/5$  سال بود. دوز هیدراکسی اوره  $14 \pm 6$  میلی گرم به ازای کیلو بود. میانگین هموگلوبین این عده  $9/9$  گرم درصد بود. ژنوتیپ غالب در بیماران IVS II-I به فرم هموزیگوت و یا هتروزیگوت توأم با یک موتاسیون دیگر بود.

## بحث

در این مطالعه ۱۰۱۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که در مقایسه با مطالعه دیگر همین مرکز در سال ۱۳۷۶ بر روی ۱۰۰۰ بیمار، نشان داد که در مدت ۱۲ سال به طور متوسط هر سال  $28/5$  بیمار به بیماران قبلی اضافه شده است. اما با توجه به سن بیماران جدید در می یابیم که جمعیت بیماران زیر ۵ سال در این مدت فقط حدود ۷ مورد بوده و این به دلیل موفقیت برنامه پیشگیری در ۵ سال گذشته است (۶).

در مطالعه ما تعداد و نسبت بیماران کم سن (کمتر از ۳ سال) ۱۷٪ بود که کمتر از مطالعه همین مرکز در سال ۱۳۷۶ (۸/۲٪) (مطالعه چاپ نشده) بود. همچنین در سال ۷۶ تنها حدود ۱۲٪ بیماران بالای ۲۰ سال سن داشتند، در حالیکه در این مطالعه این نسبت به یک سوم بیماران رسیده بود. این تفاوت به دلیل افزایش طول عمر بیماران و موفقیت برنامه پیشگیری است (۷). هنوز بیش از ۷۰٪ بیماران زیر ۱۰ سال دارند که نشان می دهد به دلیل رشد جسمانی، نیاز به امکانات درمانی تا سالهای آینده همچنان رو به افزایش خواهد بود.

در حال حاضر حداکثر دسفرالی که در ماه به بیماران داده می شود ۱۰۰ ویال است، اما با توجه به آمار داروخانه بیمارستان و تعداد بیماران به طور متوسط ۳۰ ویال برای هر بیمار توزیع شده بود. گرچه در سال ۱۳۸۸ هم دسفروکسامین تولید ایران و هم دفراز پروکس تولید ایران به نام اسورال به داروهای آهن زدا اضافه شده است و بیماران می توانند بسته به شرایط بالینی و آزمایشگاهی از آهن زداها استفاده نمایند. بالا

از جمله ارگان‌های مهم درگیر دیگر در تالاسمی، قلب است. نارسایی قلبی مهمترین عامل خطر مرگ بیماران است (۷). پیگیری مستمر بیماران، مشاوره قلبی را در آنان ایجاب می‌کند. در حال حاضر فقط کمتر از ۳۰ نفر تحت درمان نارسایی قلب هستند، گرچه تجویز دیورتیک و دیگوکسین برای بیماران به صورت دایم نمی‌باشد و تمام بیماران دچار نارسایی همزمان این دارو را مصرف نمی‌کنند. مطالعات متعدد تأثیر مناسب آهن‌زدایی بهتر و بیشتر (درمان همزمان با دسفرال و L1) روی عملکرد قلب بیماران نشان داده‌اند (۱۷ و ۱۸). حدود ۱۰۰ بیمار به دلیل کاردیومیوپاتی یا فریتین بالاتر از ۳۰۰۰ تحت درمان با دفریپرون می‌باشند، اما اخیراً که MRI قلب انجام می‌شود ذخیره بالای آهن میوکارد علیرغم عملکرد نرمال در اکوکاردیوگرافی و فریتین کمتر از ۳۰۰۰، اندیکاسیون مصرف توأم دفریپرون و دسفروکسامین است (۱۷). بیش از ۲۰۰ نفر هیدراکسی اوره مصرف می‌کردند که این افراد به ندرت تزریق خون دارند (۱۸).

در مطالعات مختلف فراوانترین جهش ژن بتاگلوبین در منطقه شمال، آذربایجان و اردبیل، IVS II-I است و در اغلب استانها جزء شایعترین موتاسیون‌ها است (۱۹ و ۲۰). این ژنوتیپ در بیمارانی که به هیدروکسی اوره جواب داده بودند نیز ژنوتیپ غالب بود. همچنین این موتاسیون در ۸۰-۶۰٪ افراد مینور نیز دیده شد. ۱۲ جهش دیگر همگی با اختلاف زیادی به لحاظ فراوانی گزارش شدند ولی خوشبختانه در ۸۰٪ موارد یکی از ۵ جهش شایع پیدا شده IVS II-I بود (۱۴). تاکنون بیش از ۲۰۰ جهش یا حذف و اضافه شدن چند نوکلئوتیدی در این ژن گزارش شده که گاهی تشخیص جنینی را مشکل می‌سازد. خوشبختانه در این مرکز در بررسی ۱۲۰ نمونه در بیش از ۹۶٪ موارد، جهش قابل شناسایی بود (۱۴).

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج تحقیق حاضر، توزیع سنی بیماران مبین موفقیت اقدامات پیشگیری قبل از تولد و از طرف دیگر افزایش طول عمر بیماران به دلیل مراقبتهای درمانی است. اما به دلیل جوان بودن اکثر بیماران، رشد جسمانی آنها ادامه دارد و تا سالها نیاز به خون و داروهای آهن‌زدا بیشتر می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی پایان‌نامه دانشجویی به شماره ۱۰۴۹ می‌باشد. همچنین نگارندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران که هزینه‌های انجام این طرح پژوهشی را تأمین نمودند، اعلام می‌دارند.

شیوع دیابت را در ۱۱۴۶ بیمار ایتالیایی ۵/۴٪ گزارش کرد (۵) که شبیه مطالعه ما می‌باشد.

از جمله عوارض دیگر، کم‌کاری تیروئید است که در این مطالعه شیوع آن با اطمینان ۹۵٪ از ۳/۷ تا ۶/۳٪ محاسبه شد. در مطالعه قلبی این مرکز در سال ۱۳۷۴ در ۱۰۷ بیمار، ۱۷ نفر (۱۶٪) کم‌کاری جبرانی تیروئید داشتند، اما کم‌کاری بالینی که نیاز به درمان دارد نادر بود. در مطالعه سال ۱۳۷۶ ما هم شیوع کم‌کاری تیروئید بسیار کمتر (۲/۷٪) به دست آمد که دلیل آن مس‌تر شدن جمعیت بیماران است (۱۳). در این مطالعه حداقل ۳۰ نفر لووتیروکسین مصرف می‌کردند. البته باید توجه داشت که کم‌کاری تیروئید ناشی از تیروئیدیت هاشیموتو هم در این بیماران رخ می‌دهد (۱۳). مطالعه Borgna شیوع کم‌کاری تیروئید در بین بیماران را ۱۱/۶٪ نشان داده است (۵). در زمینه ارتباط سطح فریتین و عملکرد تیروئید، بعضی مطالعات مبین ارتباط مستقیم این دو عامل و بعضی دیگر نشانگر عدم ارتباط آن دو بوده‌اند. از جمله مطالعه Abdel fatah نشان داد سطح فریتین بالاتر از ۷۰۰۰ نانوگرم/میلی‌لیتر با شیوع بالاتر هیپوتیروئیدی همراه است (۱۴)؛ در مقابل مطالعه کوثریان در همین مرکز نشانگر آن بوده است که ارتباطی بین سطح فریتین سرم و اختلال عملکرد تیروئید وجود ندارد (۱۳). البته باید اضافه نمود که فریتین بیماران ما بسیار پایینتر و در محدوده ۳۱۰۰ - ۲۷۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بوده است.

در مطالعه ما ۲۹۴ بیمار به مرحله کامل بلوغ رسیده بودند که میانگین سن شروع پریود آنان  $15/6 \pm 7$  سال با محدوده سنی ۹-۲۵ سال بود. با توجه به داروهای مصرفی درمی‌یابیم که هنوز حداقل ۱۴۰ نفر استروژن مصرف می‌کنند که یا برای شروع بلوغ است و یا برای جانشینی هورمونی است. گروه اخیر همان ۱۰۵ نفری هستند که پروژسترون می‌گیرند. در مطالعه Borgna - Piganti هیپوگنادیسم در ۵۵٪ افراد مورد مطالعه مشاهده شد (۵).

کم‌کاری پاراتیروئید از عوارض شناخته شده تالاسمی است. ۱۸۰ نفر از بیماران ما کلسی‌تریول و کربنات کلسیم مصرف می‌کردند که بر مبنای افزایش فسفر خون و علائم بالینی کرامپ عضلانی بوده است؛ ولی فقط ۲۷ نفر اسپاسم کارپوپدال و هیپوکلسمی مکرر داشتند که سن این افراد  $25 \pm 8/5$  سال بود. در مطالعه قلعه‌سری از همین مرکز در سال ۱۳۷۴، از ۵۲۴ بیمار، ۱۶ نفر (۳/۰۵٪) مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی بودند که سن متوسط ۱۷/۵ سال با محدوده ۳۰-۷ سال داشته‌اند (۱۵). البته تشخیص آنها با اندازه‌گیری PTH بود (۱۵ و ۱۶) و این احتمال وجود دارد که سن بروز کم‌کاری پاراتیروئید بالاتر رفته باشد. شیوع این عارضه در ۶۶۸ بیمار در سال ۱۳۷۶ حدود ۴٪ بود (۱۶).

**REFERENCES**

1. Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, Colan S, Rose V, Propper R, et al. Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1985;312(25):1600-3.
2. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology*. 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 547-80.
3. Habizadeh F, Yadalahie M, Merat A, Haghshenas M. Thalassemia in Iran; an overview. *Arch Iran Med* 1998;1:27-33.
4. Oliveri NF, Brittenham GM. Iron chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89(3):739-61.
5. Borgna-Pigantti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complication in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89(10):1187-93.
6. Khorasani G, Kosaryan M, Vahidshahi K, Shakeri S, Nasehi MM. Result of the national program for prevention of the thalassemia major in the Iranian province of Mazandaran. *Hemoglobin* 2008;32(3):263-71.
7. Kosaryan M, Vahidshahi K, Karami H, Frootan MA, Ahangari M. Survival of thalassemic patients referred to the Boo Ali Sina Teaching Hospital Sari, Iran. *Hemoglobin* 2007;31(4):453-62.
8. Karami H, Vahidshahi K, Kowsaryan M, Karami H, Jamali M. Relationship between Use of Hydroxyurea and Cholelithiasis in Patients with Major and Intermediate  $\beta$ -thalassemia. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2007;17(61):62-8. (Full text in Persian)
9. Kosaryan M, Vahidshahi K, Karami H, Ehteshami S. Effect of hydroxyurea on thalassemia major and thalassemia intermedia in Iranian patients. *Pak J Med Sci* 2009;25(1):74-8.
10. Aryan-poor R, Mahdavi-poor I, Nazifi AH. Clinical and laboratory situation of beta thalassemia patients of Boalisina hospital, 1997 (dissertation). (Text in Persian)
11. Kowsaryan M. Relationship between compliance and occurrence of diabetes mellitus among Thalassemic patients. *Feyz J Kashan Univ Med Sci* 1998;2(2):35-41(Full text in Persian)
12. Kowsaryan M. Diabetes mellitus and impaired Glucose tolerance in patients with major Thalassemia in Booali Sina educational and treatment center in Sari in 1996-8. *Feyz J Kashan Univ Med Sci* 1999;3(2):80-5. (Full text in Persian)
13. Kowsaryan M. Thyroid function abnormalities in thalassemic patients, Sari 1995. *J Mazandaran Univ Med Sci* 1998;8(19):41-4. (Full text in Persian)
14. Al-Hader A, Bashir N, Hasan Z, Khatib S. Thyroid function in children with beta-thalassemia major in north Jordan. *J Trop Pediatr* 1993;39(2):107-10.
15. Ghalesari G, Daneshpoor F. Hypoparathyroidism in patient with thalassemia major. *J Mazandaran Univ Med Sci* 1995;4(8-9):40-3. (Full text in Persian)
16. Majdi M. Clinical and laboratory situation of patients with beta thalassemia major and intermediate, Thalassemia Resaech Center, 2007 (dissertation). Sari: Mazandaran University of Medical Sciences; 2007. (Full text in Persian)
17. Rashidi Ghader F, Kowsaryan M, Karami H. Assessment of the effect of combination therapy with Deferiprone & Desferrioxamine on cardiac complications in major Thalassemia. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2007;17(61):12-19. (Full text in Persian)
18. Rashidighader F, Kousaryan M, Farzin D. High- dose deferoxamine treatment (intravenous) for thalassemia patients with cardiac complications. *East Mediterr Health J* 2007;13(5):1053-9.
19. Hashemisoteh MB, Akhavan-Niaki H, Kowsaryan M, Aliasgharian A, Mojtahedzadeh F, Karami H, et al. The study of relationships between  $\beta$ -globin gene mutations in  $\beta$ -thalassaemia patients, in response to hydroxyurea treatment. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008;18(64):1-10. (Full text in Persian)
20. Hashemi-soteh MB, Akhavan niaki H, Kowsaryan M, Aliasgharian A, Banihashemi A. Frequency of beta globin gene mutations in beta-thalassemia patients from east Mazandaran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008;18(67):17-25. (Full text in Persian)