

فراوانی عوارض بتا- تالاسمی ماژور در بیماران مراجعه کننده به مرکز بیماری های خاص کرمان طی شش ماهه دوم سال ۱۳۸۷

علی اصغر وحیدی^{۱*}، سعیده پرورش^۲، محمدحسین توابی نژاد^۳، اکبر احمدی^۳ و رضا محمدی^۴

خلاصه

مقدمه: بتا- تالاسمی ماژور یک بیماری مزمن و البته بسیار پرهزینه برای سیستم بهداشتی کشور می باشد. تظاهرات بیماری تالاسمی در صورت تزریق منظم خون کمتر شده اما در مقابل عوارض هموسیدروز را به دنبال خواهد داشت. هدف از این مطالعه بررسی عوارض بیماری در مراجعه کنندگان مرکز بیماری های خاص کرمان، بدون در نظر گرفتن محدودیت سنی بود.

روش: این مطالعه بر روی بیماران بتا - تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز بیماری های خاص (مؤسسه ثامن الحجج) کرمان طی نیمه دوم سال 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 به همراه مشخصات فردی و سابقه و نتایج آزمایشات اولیه در پرونده بیمار ثبت شد.

یافته ها: در مجموع ۳۴۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۵۴/۴٪ آنها زن، ۵۱/۷۶٪ در گروه سنی ۱۵-۰ سال، ۳۷/۶۴٪ در گروه سنی ۲۴-۱۶ سال و ۱۰/۵۸٪ در گروه سنی ۲۵ سال به بالا بودند. در میان بیماران ۳/۵٪ هیپوتیروئید بودند اما هیچ موردی از هیپوتیروئیدی در افراد زیر پانزده سال یافت نشد و ۸/۵٪ از افراد مبتلا به عارضه هیپوپاراتیروئیدی بودند. شایع ترین عارضه یافت شده در میان تمامی بیماران اختلال گنادی بود که بیشترین تعداد (۸۰/۶٪) در محدوده سنی بالای ۲۵ سال بودند و در کل ۲۹/۷٪ جمعیت مبتلا به هیپوگنادیسم بودند. هیچ موردی از اختلال کلیوی یا اختلال آدرنال وجود نداشت. شیوع عوارض قلبی ۹/۱٪ بود و ۲/۳٪ افراد اختلال کبدی داشتند که سن افراد مبتلا بالای ۱۵ سال بود. شیوع ویروس های هپاتیت B و هپاتیت C و HIV به ترتیب ۲/۵٪، ۳۳٪ و ۰٪ بود.

نتیجه گیری: سن مستقیماً با شیوع اکثر این عوارض در ارتباط بود و هر چند هیچ ارجحیت جنسی معنی داری به دست نیامد، توجه بیشتر به ویژه در سنین بالای ۱۵ سال در مورد ارزیابی های روتین توصیه می شود. از آنجا که بر اساس این مطالعه آندوکرینوپاتی ها و بیماری های قلبی و کبدی در میان بالغین جوان مبتلا به بتا- تالاسمی ماژور هنوز هم شایع می باشند، تشخیص به موقع، اقدامات درمانی مناسب و کنترل و معاینه منظم بیماران می تواند از بروز عوارض جلوگیری کند.

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

۱- دانشیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- استادیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۳- استاد گروه

کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۴- دستیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

* نویسنده مسؤول، آدرس: کرمان، انتهای بلوار ۲۲ بهمن، مرکز آموزشی درمانی افضلی پور، گروه کودکان • آدرس پست الکترونیک: Pediat_dep@kmu.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۶/۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۹/۱۲/۴ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۱/۱۷

مقدمه

تالاسمی‌ها شایع‌ترین اختلالات ژنتیکی در سراسر جهان می‌باشند که سنتز هموگلوبین را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بتا-تالاسمی ماژور یک بیماری مزمن معلولیت‌زا و بسیار پر هزینه برای سیستم بهداشتی کشور می‌باشد (۱). با وجود نحوه وراثت و مشاوره اجباری قبل از ازدواج بروز بیماری در جامعه ما همچنان بالا بوده و ایران روی کمر بند جهانی تالاسمی قرار دارد (۲). در حال حاضر برای رشد طبیعی و تداوم یک زندگی در بیماران تالاسمی از تزریق مکرر خون استفاده می‌شود (۳). این درمان علی‌رغم اثرات مفید آن، عوارض بسیار زیادی دارد از جمله خطر عفونت‌ها، آلوایمیونیزاسیون و رسوب آهن اضافی که در بافت‌های مختلف می‌تواند موجب نارسایی قلبی، کبدی، دیابت شیرین، هیپوتیروئیدی و هیپوپاراتیروئیدی شود (۴،۵).

هر واحد گلوبول قرمز حاوی ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم آهن است که تزریق ۵۰ تا ۱۰۰ واحد آن منجر به اضافه بار شدید آهن و اختلال پیشرونده در کنش بطن چپ می‌گردد (۶). علت عمده مرگ بیماران دچار تالاسمی ماژور، نارسایی قلبی و آریتمی است (۷). این عوارض با تجمع ۲۰ گرم آهن در بدن شروع می‌شود که معمولاً بعد از ۱۰ سالگی در فردی بروز می‌کند که به‌طور مرتب خون دریافت می‌کند و میزان هموگلوبین در حدود ۹-۱۰ گرم در دسی‌لیتر حفظ می‌شود (۸،۹).

شایع‌ترین اختلال درون‌ریز در مبتلایان به تالاسمی ماژور هیپوگنادیسم است که بیشتر از رسوب آهن در هیپوفیز ناشی می‌شود (۱۰).

تأخیر در بلوغ (در سن ۱۳ سالگی در دخترها و ۱۴ سالگی در پسرها) به دلیل عدم بروز علائم بالینی اطلاق می‌گردد. توقف در بلوغ زمانی رخ می‌دهد که با وجود طبیعی بودن و فعال بودن، محور بلوغ به مدت بیش از یک سال متوقف شود. اغلب بلوغ در یک سوم بیماران مبتلا به تالاسمی با کمترین تأخیر در رشد، به صورت طبیعی دیده می‌شود (۱۱).

دومین اختلال غدد درون‌ریز در بیماران کاهش رشد است. علاوه بر کاهش هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF1) عوامل دیگری مانند مقاومت به هورمون رشد، کمبود روی، هیپوکسی مزمن و تأثیر دفر و کسامین بر استخوان‌ها در کاهش رشد نقش دارند (۱۲).

تجمع بار آهن ناشی از تزریق خون اختلال رشد را به دهه دوم عمر منتقل کرده و رشد این بیماران از سن ۱۱ تا ۱۲ سالگی به بعد به‌طور ناگهانی کاهش می‌یابد (۱۳).

دیابت یکی دیگر از عوارض غدد درون‌ریز در بیماران مبتلا به تالاسمی است که به دلیل رسوب آهن در پانکراس و در نتیجه فیروز شدید و اختلال در خون‌رسانی سلول‌های بتای پانکراس رخ می‌دهد (۱۲).

بیماران تالاسمی به دلیل دریافت طولانی مدت خون در معرض آلودگی به انواع بیماری‌های منتقله از طریق خون می‌باشند با توجه به استفاده روز افزون از واکسن هپاتیت B و غربال‌گری همه خون‌های اهدا شده برای هپاتیت B خوشبختانه آمار این عفونت‌ها از طریق انتقال خون کاهش چشمگیری داشته است اما به دلیل نبودن واکسنی برای پیشگیری از ابتلا به عفونت ناشی از ویروس ایدز مبتلا به این بیماری در بیماران تالاسمی به عنوان یک معضل اساسی مطرح است (۱۴).

به دنبال عفونت حاد HCV، احتمال عفونت مزمن به ۹۰-۸۵٪ می‌رسد و ۲۰٪ این بیماران طی ۱۰ تا ۲۰ سال از شروع بیماری مبتلا به سیروز می‌شوند (۱۵).

هیپوپاراتیروئیدی نیز به دلیل رسوب آهن در بافت پاراتیروئید در دهه دوم عمر شایع است که با تشخیص و درمان زودرس هیپوکسمی و هیپوپاراتیروئیدی این بیماران می‌توان از عوارضی نظیر تشنج و پاراستزی جلوگیری کرد (۱۶).

از آنجا که در انسان مکانیسمی برای دفع آهن اضافه وجود ندارد برای جلوگیری از ایجاد عوارض گفته شده باید آهن اضافی با درمان آهن‌زدایی دفع شود. امروزه آهن‌زدایی

هیپوگنادیسم، اختلال عملکرد کلیوی، اختلال عملکرد قلبی، اختلال عملکرد کبدی، اختلال عملکرد آدرنال، HBS-Ag مثبت، HCV-Ab مثبت و HIV-Ab مثبت می‌شد.

آزمایشات اولیه به عمل آمده برای تمامی بیماران شامل TSH, T4, Ca, P, PTH, FBS, U/A, BUN, Cr, VBG, Na/K, SGOT, HCV-Ab, HIV-Ab, HBS-Ag, Cortisol (8Am), CBC و فریتین بود. هم‌چنین برای سنین بالای ۱۲ سال آزمایشات LH, FSH, تستوسترون (برای بیماران مذکر) و استروژن (برای بیماران مؤنث) به عمل آمد. تمامی آزمایش‌ها در آزمایشگاه مرکز بیماری‌های خاص و کلیه آزمایشات هورمونی به روش Elisa انجام شد.

تشخیص هیپوتیروئیدی با شرح حال، معاینه و اندازه‌گیری سطح TSH و T4 صورت گرفت. TSH بیش از ۵ میکرویونیت/ میلی‌لیتر و T4 کمتر از ۵/۴ میکروگرم/دسی‌لیتر به‌عنوان هیپوتیروئیدی در نظر گرفته شد (۱۷).

تشخیص هیپوپاراتیروئیدی نیز با اخذ شرح حال و معاینه بالینی و انجام آزمایشات سرمی P, Ca, PTH, سرم به‌دست آمد. برای تشخیص کم‌کاری پاراتیروئید سابقه بیماران از نظر وجود کرامپ‌های عضلانی و حس گزگز و مورمور در اندام‌ها بررسی گردید. موارد پایین بودن هم‌زمان کلسیم و PTH سرم و بالابودن سطح فسفر سرم بیمار هیپوپاراتیروئید در نظر گرفته شد. از نظر آزمایشگاهی کلسیم یونیزه کمتر از ۴/۲ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و فسفر بیش از ۵/۴ میلی‌گرم/دسی‌لیتر به‌عنوان هیپوپاراتیروئیدی در نظر گرفته شد (۱۷).

تشخیص دیابت علاوه بر شرح حال و معاینه بالینی نیازمند آزمایش‌های U/A, FBS بود. قند خون ناشتای بالاتر از ۱۲۶ و یا قند خون اتفاقی بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و وجود گلوکوزوری دیابت در نظر گرفته شد (۱۷) و تمامی موارد شناخته شده دیابت به‌عنوان عارضه تالاسمی در نظر گرفته شدند.

توسط دفروکسامین (دسفرال) از عوارض تجمع آهن جلوگیری می‌کند ولی اختلالات غدد درون‌ریز هم‌چنان در این افراد دیده می‌شود و حتی برخی از عوارض به علت افزایش طول عمر بیماران، بیشتر است (۱۲).

مطالعات مختلفی در ایران و سایر نقاط جهان برای بررسی عوارض مربوط به تالاسمی ماژور انجام شده است (۱۴-۹، ۲۷، ۱) که برخی به بررسی یک عارضه و برخی به بررسی یک دسته از عوارض پرداخته‌اند. در برخی از مطالعات عوارض در یک گروه سنی خاص بررسی شده است. در بررسی متون انجام شده مطالعه مشابهی که در استان کرمان در مورد اکثر عوارض بتا-تالاسمی ماژور و در همه گروه‌های سنی انجام شده باشد یافت نشد. بنابراین از آنجا که اطلاع از میزان فراوانی این عوارض در سطح استان، برای برنامه‌ریزی‌های بهداشتی و درمانی لازم و ضروری است بر آن شدیم تا برای دستیابی به این هدف مطالعه حاضر را انجام دهیم.

روش بررسی

در این مطالعه که به‌صورت مقطعی انجام شد، ابتدا فهرست تمامی بیماران مبتلا به بتا-تالاسمی ماژور تحت درمان با تزریق خون مکرر در شش ماهه دوم سال ۱۳۸۷، که به‌طور مرتب به مؤسسه ثامن‌الحجج کرمان مراجعه می‌کردند، استخراج گردید. افرادی که دفعات دریافت خون آنها کمتر از ۸ بار در سال بود از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۳۴۰ بیمار مبتلا به بتا-تالاسمی ماژور مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به سه گروه زیر ۱۵ سال، ۱۵ تا ۲۵ سال و بالاتر از ۲۵ سال تقسیم شدند. از کلیه بیماران شرح حال کامل اخذ و معاینه بالینی کامل انجام گردید و نتایج در پرونده بیمار ثبت شد. هرگونه علامت احتمالی مربوط به عوارض بتا-تالاسمی ماژور مورد ارزیابی و معاینه قرار گرفت و در صورت وجود عوارض در پرونده ثبت شد. این عوارض شامل هیپوتیروئیدی، هیپوپاراتیروئیدی، دیابت،

نتایج

در این مطالعه ۳۴۰ بیمار از مبتلایان به بتاتالاسمی ماژور که طی شش ماهه دوم سال ۱۳۸۷ برای دریافت خون به مرکز بیماری‌های خاص ثامن الحجج مراجعه کرده بودند تحت مطالعه قرار گرفتند. از ۳۴۰ بیمار بررسی شده، ۱۸۵ نفر (۵۴/۴٪) زن و ۱۵۵ نفر (۴۵/۶٪) مرد بودند. میانگین سنی بیماران $14/72 \pm 7/6$ سال بود و ۱۷۶ نفر (۵۱٪) زیر ۱۵ سال، ۱۲۸ نفر (۳۷٪) بین ۱۵ تا ۲۵ سال و ۳۶ نفر (۱۲٪) بالاتر از ۲۵ سال داشتند.

میانگین سطح فریتین سرم بیماران 3270 ± 1914 ng/ml بود. کمترین میزان فریتین 845 ng/ml و بیشترین آن 12360 ng/ml بود. سطح متوسط فریتین سرم در تمامی موارد عارضه‌دار نسبت به موارد بدون عارضه بالاتر بود. اما به دلیل بالاتر بودن قابل توجه تعداد موارد بدون عارضه از موارد مثبت و متعدد بودن فاکتورهای مورد بررسی امکان تجزیه و تحلیل آماری در این مورد وجود نداشت و در هیچ کدام از عوارض Pvalue مربوط به فریتین قابل محاسبه نبود.

در مجموع ۳/۵٪ کل بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی بودند. در هیچ‌یک از موارد هیپوتیروئیدی بزرگی غده تیروئید مشاهده نشد. میانگین سنی بیماران که دچار هیپوتیروئیدی بودند، $22 \pm 4/5$ سال بود. بین گروه‌های مختلف سنی از نظر ابتلا به هیپوتیروئیدی تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P < 0/0001$). میانگین سطح فریتین سرم در بیماران هیپوتیروئید 4131 ± 2440 ng/ml و در افراد فاقد این عارضه 3235 ± 1891 ng/ml بود. بین دو گروه جنسی از نظر ابتلا به هیپوتیروئیدی تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ($P = 0/75$).

در مجموع ۸/۵٪ مبتلایان (۲۹ نفر) هیپوپاراتیروئیدیسم داشتند. در شرح حال این بیماران سوزش عضلات، مورمور شدن اندام‌ها و گرفتگی عضلانی وجود داشت. میانگین سنی بیماران که دارای عارضه هیپوپاراتیروئیدی بودند، $19/9 \pm 6/25$ سال بود. بین گروه‌های مختلف سنی از نظر

برای تشخیص هیپوگنادیسم در بیماران کمتر از ۱۵ سال درجه تکامل جنسی (Sex Maturity Rating: SMR) مورد بررسی قرار گرفت. در بیماران بالاتر از ۱۵ سال در گروه مؤنث درجه تکامل جنسی، وجود یا عدم وجود سیکل قاعدگی ماهیانه و در گروه مذکر SMR ارزیابی شد. در جنس مذکر $LH > 12$ U/L و $FSH > 12$ U/L و در جنس مؤنث تستوسترون کمتر از 270 ng/dl و در جنس مؤنث $LH > 64$ U/L و $FSH > 153$ U/L و استرادیول کمتر از 20 pg/ml به عنوان هیپوگنادیسم در نظر گرفته شد. آزمایشات مربوط به هورمون‌های جنسی توسط دستگاه STATFAX® در مرکز بیماری‌های خاص انجام گردید.

برای تشخیص کم کاری آدرنال مخاط دهان و لثه‌ها و آرئول پستان‌های بیماران از نظر وجود هیپر پیگمانتاسیون معاینه شد و تشخیص در صورت وجود کورتیزول صبحگاهی کمتر از ۵ میکروگرم/دسی‌لیتر تأیید گردید (۱۷).

تشخیص اختلالات عملکرد قلبی به وسیله معاینه بالینی و انجام الکتروکاردیوگرافی و رادیوگرافی قفسه سینه و اکوکاردیوگرافی به وسیله دستگاه مدیسون در بخش کودکان بیمارستان افضلی‌پور صورت گرفت.

نارسایی کلیوی بر اساس میزان BUN و کراتینین و محاسبه GFR در محدوده سنی ارزیابی شد.

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

داده‌های پرونده بیماران با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 15، به کمک تعیین شاخص‌های توصیفی مرکزی و پراکندگی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه فراوانی در دو جنس و هم‌چنین در گروه‌های سنی مختلف از آزمون آماری کای دو استفاده گردید. $P < 0/05$ به عنوان معنی‌داری آزمون و توان آزمون معادل ۸۰٪ در نظر گرفته شد.

در مجموع ۹/۱٪ بیماران (۳۱ نفر) دارای اختلال عملکرد قلبی (کاردیومیوپاتی) بودند. میانگین سنی بیماران گرفتار ۲۲/۳ ± ۴/۹ سال بود. در این مطالعه ۱/۷٪ افراد زیر ۱۵ سال، ۱۳/۳٪ افراد بین ۱۵ تا ۲۵ سال و ۳۰/۶٪ افراد بالای ۲۵ سال مبتلا به اختلال عملکرد قلبی بودند و بین گروه‌های مختلف سنی از نظر ابتلا به اختلال عملکرد قلبی تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P < 0/001$). میانگین سطح فریتین سرم در بیماران دچار اختلال عملکرد قلب ۴۵۹۶ ± ۲۲۳۲ ng/ml و در افراد فاقد این عارضه ۳۱۳۳ ± ۱۸۳۲ ng/ml بود. بین دو گروه جنسی از نظر ابتلا به اختلال قلبی تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P = 0/66$).

۲/۳٪ بیماران (۸ نفر) دارای اختلال عملکرد کبد بودند. همه این بیماران بالای ۱۶ سال سن داشتند. میانگین سنی مبتلایان به اختلال عملکرد کبد ۲۵ ± ۴ سال بود. بین گروه‌های مختلف سنی از نظر ابتلا به اختلال عملکرد کبدی تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P = 0/001$). میانگین سطح فریتین سرم در بیماران دچار اختلال عملکرد کبد ۵۲۵۵ ± ۲۳۷۷ ng/ml و در افراد فاقد این عارضه ۳۲۱۹ ± ۱۸۸۱ ng/ml بود. بین دو گروه جنسی از نظر ابتلا به اختلال کبدی تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P = 0/66$).

از نظر وجود HBS-Ag، ۲/۵٪ بیماران مثبت گزارش شدند. متوسط سنی بیماران با HBS-Ag مثبت ۲۰ ± ۸ سال بود. بین گروه‌های مختلف سنی از نظر مثبت بودن HBS-Ag تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P = 0/024$). میانگین سطح فریتین سرم در بیمارانی که HBS-Ag مثبت داشتند، ۳۸۲۳ ± ۲۲۹۴ ng/ml و در افراد فاقد این عارضه ۳۲۵۰ ± ۱۹۰۴ ng/ml بود. بین دو گروه جنسی از نظر آلودگی به HBV تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ($P = 0/31$). از نظر وجود HCV-Ab، ۳۳٪ بیماران مثبت گزارش شدند. متوسط سنی بیماران با HCV-Ab مثبت ۱۸/۲ سال بود.

ابتلا به هیپوپاراتیروئیدی تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P = 0/007$) میانگین سطح فریتین سرم در بیماران دچار هیپوپاراتیروئیدی ۴۰۸۱ ± ۲۳۳۹ ng/ml و در افراد فاقد این عارضه ۳۱۹۱ ± ۱۸۵۷ ng/ml بود. بین دو گروه جنسی از نظر ابتلا به هیپوپاراتیروئیدی تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ($P = 0/76$).

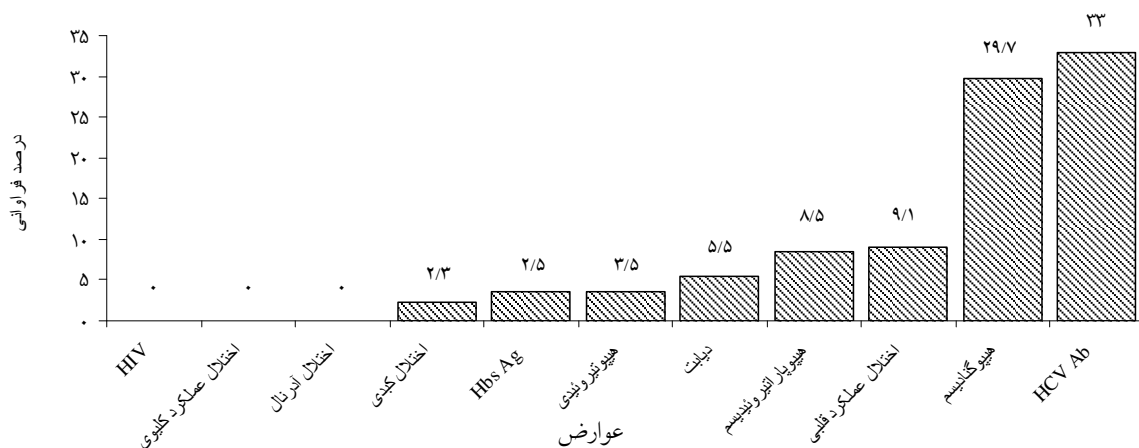
در مجموع ۵/۵٪ (۱۹ نفر) دیابت داشتند و ۱۱ نفر از بیماران تحت درمان با انسولین بودند. میانگین سنی افراد مبتلا به دیابت ۲۱ ± ۵ سال بود. بین گروه‌های مختلف سنی از نظر ابتلا به دیابت تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P = 0/001$). میانگین سطح فریتین سرم در بیماران دچار دیابت ۴۰۳۸ ± ۲۱۱۰ ng/ml و در افراد فاقد این عارضه ۳۲۲۱ ± ۱۸۹۷ ng/ml بود. بین دو گروه جنسی از نظر ابتلا به دیابت تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ($P = 0/43$).

هیپوگنادیسم در بیماران بالای ۱۴ سال مورد مطالعه قرار گرفت. کسانی که ازدواج کرده بودند و صاحب فرزند بودند از مطالعه حذف شدند. هیچ موردی از هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مشاهده نگردید. با توجه به نمودار ۱ در بیماران مورد بررسی هیپوگنادیسم شایعترین عارضه ناشی از رسوب آهن بود ۲۹/۷٪ بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم بودند. میانگین سنی افراد مبتلا به هیپوگنادیسم ۲۲/۱ ± ۴/۳ سال بود. بین گروه‌های مختلف سنی از نظر ابتلا به هیپوگنادیسم تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P < 0/001$). میانگین سطح فریتین سرم در بیماران دچار هیپوگنادیسم ۳۴۴۳ ± ۱۶۷۷ ng/ml و در افراد فاقد این عارضه ۳۱۹۳ ± ۲۰۰۷ ng/ml بود. بین دو گروه جنسی از نظر ابتلا به هیپوگنادیسم تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ($P = 0/058$).

در تجزیه ادرار ۱۳۸ نفر از بیماران اندکی خون ($RBC = 3-5$) یافت شد و تنها افزایش اندکی در میزان BUN و Cr مشاهده شد. هیچ موردی از نارسایی کلیوی به دست نیامد.

جدول ۱ فراوانی عوارض تالاسمی ماژور در بیماران مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های خاص کرمان طی شش ماه دوم ۱۳۸۷ بر حسب سن و جنس را نشان می‌دهد.

بین گروه‌های مختلف سنی از نظر مثبت بودن HCV-Ab تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($P=0/024$). بین دو گروه جنسی از نظر مثبت بودن HCV-Ab تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ($P=0/3$). هیچ موردی از نظر اختلال عملکرد آدرنال مشاهده نشد. هم‌چنین هیچ مورد آلوده به ویروس HIV یافت نگردید.



نمودار ۱. درصد فراوانی عوارض تالاسمی ماژور در بیماران مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های خاص در نیمسال دوم ۱۳۸۷

جدول ۱. فراوانی عوارض تالاسمی ماژور در بیماران مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های خاص کرمان طی شش ماه دوم ۱۳۸۷ بر حسب سن و جنس

عوارض	فراوانی (درصد)		انحراف معیار	میانگین سن (سال)
	مردان	زنان		
هیپوتریپتوزیسم	۵۰	۵۰	۴/۷	۲۱/۸
هیپوپاراتیروئیدسم	۴۸/۳	۵۱/۷	۶/۲	۱۹/۹
دیابت	۳۶/۸	۶۳/۲	۵/۱	۲۱/۱
هیپوگائسم	۵۳/۵	۴۶/۵	۴/۳	۲۲/۱
اختلال کلیوی	۰	۰	۰	۰
اختلال قلبی	۴۱/۹	۵۸/۱	۵/۳	۲۲/۳
اختلال کبدی	۳۷/۵	۶۲/۵	۴/۱	۲۵
اختلال آدرنال	۰	۰	۰	۰
HBs-Ag ⁺	۳۰	۷۰	۸/۲	۲۰/۳
HCV-Ab ⁺	۴۹/۶	۵۰/۴	۶/۸	۲/۱۸
HIV-Ab ⁺	۰	۰	۰	۰

بحث

شیوع هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم، دیابت، هیپوگنادیسم، اختلالات قلبی و کبدی در افراد مبتلا به بتاتالاسمی ماژور در مطالعه حاضر به ترتیب ۳/۵٪، ۸/۵٪، ۵/۵٪، ۲۹/۷٪، ۹/۱٪ و ۲/۳٪ به دست آمد و در زمینه اختلالات آدرنال و کلیه هیچ موردی مشاهده نشد.

آمار ۳/۵ درصدی هیپوتیروئیدی در مطالعه حاضر از آمار مطالعات مشابه در یونان (۴٪)، تبریز (۱۶٪)، ایتالیا (۱۰/۸٪)، آمریکای شمالی (۹٪) و گلستان (۱۶/۲٪) کمتر است (۲۲-۱۹، ۱۲) که توجه آن می‌تواند تعداد کمتر بیماران بالای ۲۵ سال در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات مذکور باشد.

رقم ۸/۵ درصدی مبتلایان هیپوپاراتیروئیدیسم در بیماران ما از جمعیت ۱۵/۹ درصدی آن در ۴۴ بیمار ۲۵-۸ ساله در شیراز در سال ۱۳۸۴ (۱۰) و جمعیت ۲۷/۱٪ بیماران بالای ۲۰ سال اهواز کمتر است (۱۶). از سوی دیگر این رقم در مطالعه مشابه در آمریکای شمالی ۴٪ بوده که تقریباً نصف میزان آن در مطالعه ما می‌باشد (۲۱).

در مطالعه حاضر ۵/۵٪ از افراد مبتلا به دیابت بودند که در مقایسه با ۶/۴٪ در ایتالیا (۲۰)، ۸/۹٪ در تبریز (۱۲) و ۱۱/۳٪ در شیراز (۱۰) کمتر است. میزان ۱۰ درصدی بیماران دیابتی در مطالعه آمریکای شمالی (۲۱) تقریباً دو برابر این میزان در مطالعه حاضر است هرچند هیچ مورد مثبتی با سن زیر ۱۵ سال در آن مطالعه وجود نداشته است در حالی که شیوع دیابت در این گروه سنی در مطالعه ما ۱/۱٪ بوده است. مراقبت کمتر و سن پایین‌تر بیماران ما دلایل احتمالی این تفاوت می‌باشند.

شیوع هیپوگنادیسم در بیماران مورد مطالعه ما ۲۹/۷٪ بود که در مقایسه با ۵۴/۷٪ در ایتالیا (۲۰)، ۷/۱٪ در تبریز (۱۲)، ۸۸٪ در شیراز (۱۰) و ۳۵٪ در آمریکای شمالی (۲۱) کمتر است که این تفاوت‌ها می‌تواند به علت تعداد زیاد

جمعیت زیر ۱۵ سال مبتلا به بتاتالاسمی ماژور در مطالعه حاضر باشد.

مطالعه‌ای در سال ۱۳۸۰ در کرمان به منظور بررسی عملکرد گنادها در بیماران تالاسمیک و مقایسه آن با گروه شاهد انجام شده است که بررسی صفات ثانویه جنسی و پیشرفت مراحل بلوغ جنسی در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد نشان‌دهنده اختلاف واضح بین دو گروه در شروع و پیشرفت بلوغ جنسی بوده است. در مطالعه مذکور ۳۸/۹٪ پسران و ۳۴/۳٪ دختران مبتلا به تالاسمی فاقد علایم بلوغ جنسی بودند (۲۳) و این احتمال مطرح شده که سن شروع دسفرال نسبت به نحوه دریافت دسفرال (منظم یا نامنظم) از نظر تأثیر بر قد، وزن و سن استخوانی و سطح سرمی فریتین بیماران تالاسمیک مهم‌تر است (۲۳).

نتایج مطالعه دیگری نیز نشان می‌دهد که شروع زودرس تزریق خون در صورت شروع دیررس تزریق دسفرال باعث بالا رفتن احتمال تجمع رخداد شروع عارضه هیپوگنادیسم می‌شود. بنابراین برای جلوگیری از این عارضه توصیه می‌شود که شروع تجویز خون و دسفرال به موقع و متناسب با همدیگر باشند (۲۴).

یکی از علل اصلی مرگ در میان بیماران تالاسمی ماژور، نارسایی قلبی و اختلالات ریتم قلبی است. در این مطالعه ۱/۷٪ افراد زیر ۱۵ سال، ۱۳/۳٪ افراد بین ۱۵ تا ۲۵ سال و ۳۰/۶٪ افراد بالای ۲۵ سال مبتلا به اختلال عملکرد قلبی بودند که این اعداد از ارقام گزارش شده در گروه‌های مختلف سنی در مطالعه‌ای که در آمریکای شمالی انجام شده (به ترتیب ۰٪، ۵٪، ۲۳٪) بیشتر می‌باشند (۲۱)، هرچند شیوع کلی گزارش شده در مطالعه حاضر ۹/۱٪ و کمتر از شیوع ۱۰ درصدی در مطالعه مذکور می‌باشد. شیوع این اختلال در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است. به گونه‌ای که در ایتالیا ۶/۸٪ (۲۰)، در تهران ۱۵/۹٪ (۱) و در مطالعه‌ای بر روی ۱۰۶۹ نفر در بیمارستان علی‌اصغر تهران ۹/۹٪ گزارش شده است (۲۵). بیماران مورد مطالعه در تحقیقات

سالم انجام شده است. بر اساس نتایج این مطالعه درصد فراوانی موارد HBsAg+ در این بیماران ۴/۶٪ بوده است اما بیماران تالاسمیک از نظر ابتلا به HBsAg+ اختلاف آماری معنی داری نداشتند. پس نتیجه می شود که خون گیری چندان تأثیری در مورد آلودگی با HBsAg روی بیماران تالاسمی نداشته است (۲۶).

برای جلوگیری از افزایش شیوع هپاتیت B در بیماران تالاسمیک و به خصوص انتشار آن به افراد خانواده و نزدیکان و هم چنین پرسنل کادر پزشکی، واکسیناسیون بیماران مبتلا به تالاسمی که مکرراً خون دریافت می کنند بر علیه این ویروس لازم است (۲۶). شیوع HIV در مطالعه مشابه در آمریکای شمالی ۲٪ گزارش شده و این در حالست که در مطالعه ما هیچ موردی از آلودگی به ویروس HIV مشاهده نشد. آمار آلودگی بسیار پایین با این ویروس در بین اهدا کنندگان خون در جامعه ما دلیل این امر است. در مطالعه بیمارستان شفا در اهواز نیز موردی از آلودگی به ویروس HIV مشاهده نشد (۱۴).

در مورد اختلال عملکرد آدرنال و اختلالات کلیوی در مطالعه حاضر موردی یافت نشد که مشابه نتایج مطالعه انجام شده در ایتالیا است (۲۰).

در مطالعه حاضر میانگین فربتین از حد توصیه شده بیشتر بوده لذا تمامی این بیماران در معرض خطر بوده و توجه بیشتری را طلب می نمایند.

سن فاکتور مؤثر عمده ای در تمامی موارد ذکر شده بود که توجه بیشتری به ویژه در سنین بالای ۱۵ سال در مورد ارزیابی های روتین توصیه می شود.

تشخیص به موقع بیماری، اقدامات درمانی مناسب و به موقع و کنترل و معاینه منظم بیماران می تواند از بروز عوارض جلوگیری کند.

از سویی تأخیر در شروع دسفرال باعث شروع زودرس عوارض می شود که مربوط به تجمع بالای آهن در بدن است و مطالعات دیگر نیز این نتیجه را تأیید کرده اند

آمریکای شمالی و ایتالیا عمدتاً سن های بالاتری دارند که نحوه مراقبت از بیماران می تواند توجه کننده تفاوت در این شیوع ها باشد.

در این مطالعه ارزیابی وضعیت کبد با استفاده از بیوپسی مقدور نبود و تنها شامل موارد نیازمند به درمان می شد. در مجموع با وجود اینکه ارقام گزارش شده اختلال کبدی در گروه سنی بین ۱۵ تا ۲۵ سال و بالای ۲۵ سال بیشتر از مقادیر گزارش شده در مطالعه انجام شده در آمریکای شمالی است، ولی شیوع کلی ۲/۳ درصدی ما کمتر از شیوع ۴ درصدی گزارش شده در مطالعه مذکور است (۲۱). عدم انجام بیوپسی و جوان تر بودن بیماران ما می تواند دلیل این شیوع پایین تر باشد.

در زمینه عفونت های منتقله از طریق خون، شیوع ابتلا به ویروس هپاتیت C در این مطالعه تنها در گروه سنی بالای ۲۵ سال کمتر از شیوع گزارش شده در مطالعه انجام شده در آمریکای شمالی می باشد (۲۱).

شیوع کلی HCV-Ab مثبت در بیماران مطالعه حاضر ۳۳٪ بود.

فراوانی هپاتیت C در اهواز ۲۶/۲٪ (۱۴) و در بیمارستان مفید تهران ۱۱/۸٪ (۱۵) بوده است. احتمالاً به دلیل اینکه کنترل خون های اهدایی از نظر هپاتیت در تهران زودتر از کرمان شروع شده و از نظر تکنیکی دقیق تر بوده است، شیوع هپاتیت C در بیماران مطالعه تهران کمتر بوده است.

هم چنین شیوع ۲/۵ درصدی مثبت بودن از نظر آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B در این مطالعه مشابه شیوع این آنتی ژن در مطالعه مذکور در آمریکای شمالی می باشد (۲۱).

مطالعه انجام شده در بیمارستان شفا در اهواز نیز شیوع ۲/۵ درصدی هپاتیت B، را نشان می دهد که به مطالعه حاضر نزدیک است (۱۴).

مطالعه مشابهی در سال ۱۳۷۶ در شهر کرمان با هدف مقایسه میزان شیوع HBsAg+ در افراد تالاسمیک و افراد

از آنجا که پی‌گیری این بیماران نیاز به همکاری شخص بیمار دارد، بایستی حتی‌الامکان کلیه درمان‌ها و سایر خدمات طبی در همان روز تزریق خون انجام شود. بررسی بیمار از لحاظ مسایل روانی و اجتماعی که تأثیر مستقیمی در پذیرش درمان آهن‌زدایی، دریافت خون و پی‌گیری عوارض آنها دارد پیشنهاد می‌شود. شاید یکی از علل بالا بودن شیوع این عوارض، علی‌رغم امکانات نسبی مناسب، عدم توجه کافی به این مسأله اساسی باشد.

در مجموع شیوع عوارض به دنبال تزریق خون در بیماران مبتلا به بتا‌تالاسمی ماژور به‌ویژه در سنین بالای ۱۵ سال در کرمان بیشتر از مطالعات مشابه در سایر نقاط جهان می‌باشد و لذا انجام اقدامات مراقبتی بیشتری برای این بیماران توصیه می‌شود.

(۲۷، ۲۰، ۲). بنابراین توصیه می‌شود که شروع تزریق خون و دسفرال به موقع و متناسب با همدیگر باشند.

آموزش والدین در زمینه بررسی منظم و تشخیص به موقع عوارض بسیار اهمیت داشته و از پیشرفت عوارض جلوگیری کرده و کارآیی این بیماران را بالا می‌برد (۳).

با توجه به شیوع بالای این بیماری و عوارض آن به دنبال درمان با تزریق خون در جامعه ما، سازماندهی یک واحد تالاسمی مستقل چه از نظر عملکرد و چه از نظر هزینه سودمند به نظر رسیده و پیشنهاد می‌شود.

در زمینه محدودیت‌های موجود در انجام این مطالعه، می‌توان به این مسأله اشاره کرد که احتمال دارد بیمارانی که مراجعه کمتری داشته و از مطالعه حذف شدند، از مراقبت‌های طبی کمتری برخوردار بوده و میزان شیوع عوارض در آنها بیشتر باشد و در نتیجه شیوع محاسبه شده کمتر از حد واقعی باشد.

The Frequency of β - thalasemia Major Complications in Patients Referred to Kerman Center for Special Diseases during 6 Months

Vahidi A.A, M.D.^{1*}, Parvaresh S., M.D.², Torabinegad M.H, M.D.², Ahmadi A., M.D.³, Mohammadi R., M.D.⁴

1. Associate Professor of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Assistant Professor of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Professor of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
4. Resident of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding author; e-mail: Pediat_dep@kmu.ac.ir

(Received: 31 August 2010 Accepted: 6 April 2011)

Abstract

Background & Aims: Major β -thalassemia is a chronic and costly disease for health care system. Although regular transfusion reduces the disease complications, it is associated with complications of hemosiderosis. This study was performed to determine β – thalassemia complications in patients referred to Kerman center for special diseases regardless of their age.

Methods: This cross-sectional study was conducted on major β -thalassemia patients referred to Samen-al Hojaj institute in Kerman city during winter 2008 to spring 2009. Those with less than 8 blood transfusion sessions in year were excluded. The results of Physical examination, history, demographic information and laboratory tests were recorded for each patient.

Results: In whole, 340 patients were participated of whom, 54.4% were females, 51.76% were below 15 years old, 37.64% were between 16-24 years old and 10.58% were older than 25 years old. The prevalence of hypothyroidism was 3.5%. There was no case of hypothyroidism in the age group ≤ 15 years old. The prevalence of hypoparathyroidism was 8.5%. The most common complication was gonad disorder with the highest prevalence (80.6%) in patients over 25 years old. There was no case of renal or adrenal diseases. The incidence of heart disorders was 9.1% and 2.3% had hepatic disorder that all were older than 15 years old. The prevalence rates of HBV, HCV, HIV were 2.5%, 33% and 0% respectively.

Conclusion: Regarding the direct correlation between age and prevalence of complications, performing routine evaluations especially for those older than 15 years is recommended. Since endocrinopathies and liver and heart diseases are common in adult patients with major β – thalassemia, early diagnosis and regular physical examinations are necessary for prevention of complications.

Keyword: beta-thalassemia, Endocrine system diseases, Heart diseases, Liver diseases, Ferritins, Hemosiderosis

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2011; 18(4): 318-329

References

- Rabbani A, Azarkeivan A, Farhadi Langeroudi M, Korosdari GH. Clinical evaluation of 413 thalassemia patients. *TUMJ* 2000; 58(3): 35-41 [Persian].
- Karimifar H, Shahriari M, Sadjadian N. Prevalence of endocrine complication in B- thalassemia major in the islamic Republic of Iran: *East Mediterr health J* 2003; 9(1-2): 55-60.
- Ansari H, Tabatabaee SHR. Investigating factors related to complications of thalassemia in patients referring to shahid Dastgheib Hospital in Shiraz (2005-2006). *J Sabzevar Univ Med Sci* 2007; 1(43): 62 [persian].
- Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology; 4th ed., PhiladelphiaElsevier, 2005; PP 181-90.
- Lichtman M, Beutler E, Kaushanaky K, Kipps T, Seligsohn U, Prchal J. William's Hematology, 7th ed., Philadelphia, Mc Graw-Hill, 2006; p648.
- Benz Edward J., Giardina Patricia J.V. Thalassemia Syndromes. In: Miller D.R, Baehner R.L, Miller L.P (Editors), Blood disease of infancy and childhood. 7th ed., Philadelphia, Mosby-Year Book Inc., 1996; PP:474-83.
- Vaccari M, Crepaz R, Fortini M, Gamberini MR, Scarcia S, Pitscheider W, et al. Left ventricular remodeling, Systolic Function and Diastolic Function in Young Adult with beta-thalassemia intermedia. *Chest* 2002; 121(2): 506-12.
- Walker JM. Heart in thalassemia. *Eur Heart J* 2002; 23(2): 102-5.
- Gharzuddine WS, Kazma HK, Nuwayhid IA, Bitar FF, Koussa SF, Moukarbel GV, et al. Doppler characterization of left ventricular Diastolic Function in Beta thalassemia Major. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3(1): 47-51.
- Mostafavi H, Afkhamizadeh M, Rezvanfar M. Endocrine disorders in patients with thalassemia major. *IJEM* 2005; 7(2): 143-7 [Persian].
- Mehrvar A, Azarkeivan A, Saberi Nejad MJ, Mehrvar N, Faranoosh M, Vosoogh P. Prevalence of sexual mutation rate abnormalities in patients with β thalassemia in Iran. *JAUMS* 2007; 5(2): 1233-8 [Persian].

12. Najafipour F, SariSorkhabi R, Zareizadeh M, Bahrami A, Ghoddousi K, Sorkhabi R, et al. Evaluation of Endocrine Disorders in Patients with Thalassemia Major. *Iranian J Endocrin Met* 2008; 1(37): 35-43 [Persian].
13. Khalili D, Boloki Moghadam K, Fahim far N, Gharavi M. Survey of the growth disorder in thalassemia major patients in Rasht- Iran. *J Guilan Univ Med Sci* 2007; 16(6): 90-5 [Persian].
14. Ghafourian M, Asarezadegan MA, Haghirizadeh M, Zandian K, Norooz R. Detection of molecular markers of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus (HIV) in thalassemic patients referring to Shafa hospital. *SMJ* 2006; 7(4): 528-9 [Persian].
15. Alavai S, Arzanian MT, Hatami K, Shirani A. Frequency of hepatitis C in thalassemic patients and its association with liver enzyme, Mofid Hospital, Iran, 2002. *J Faculty of Medicine* 2005; 29(3): 213-7 [Persian].
16. Zandian KH, Mohamadian nasab AH, Riahi K, Shahbazian HB, Khushhal F, Latifi SM. A study upon the prevalence of hypothyroidism among patients aged above 10 years old with major Thalassemia referring to Shafa center. *J Ahvaz Univ Med Sci* 2006; 5(51): 673-8 [Persian].
17. Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Kligman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (editors), *Nelson textbook of pediatrics*, 18th ed., USA, Saunders, 2007; PP 2943-9.
18. Kratz A, Pesce MA, Fink DJ. Appendix: Laboratory values of clinical importance. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed., New York, Mc Graw Hill 2008; A1-A16.
19. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid* 2002; 12(2):151-4.
20. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89(10): 1187-93.
21. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104(1):34-9.
22. Zندهباد A, Mirbehbahani N.B. Assessment of the Relation between Hypothyroidism & Serum Level of Ferritin in β Thalassemia Patients. *MJMS* 2009; 52(3): 123-8 [Persian].
23. Meghdadi B, Vahidi AA. Gonadal function in thalassemic patients in Kerman. Thesis of Specialty in Pediatrics, *Kerman University of Medical Sciences*, 2001; pp 33-73 [Persian].
24. Ansari H, Parisay Z, Tabatabaee SH, Rakhshani F, Zare N. The assessment of Hypogonadism Occurrence and Related Factors among Beta Thalassemia Major Patients using Survival Analysis model. *Ofogh-e- Danesh J* 2008; 14(1): 5-12 [Persian].
25. Ansari Sh, Vosoug P, Razavi MR, Nojoomi M. Assessment of cardiac complications and mortality rate of beta thalassemia major in hazrat ali asghar children hospital in the past ten years. *IUMS* 2003; 10(36): 497-502 [Persian].

26. Mahin M, Vahidi AA. Prevalence of thalassemic patients with HBs Ag⁺ tests, referring to Kerman hospitals. Thesis of Specialty in Pediatrics, *Kerman University of Medical Sciences*, 1997; PP 26-30 [Persian].
27. Lea KY, Chan YL, Lam WW, Li CK, Metreweli C. Magnetic resonance imaging evaluation of the pituitary gland and hypothalamus in thalassemic children with elevated serum ferritin level. *J Pediatr Child Health* 1998; 34(5):463-6.