

تاثیر تزریق مرتب خون و دسفرال بر پیشگیری از هیپوتیروئیدی در بالغین جوان مبتلا

به تالاسمی ماژور

چکیده

نظر به اینکه هیپوتیروئیدی یکی از عوارض مهم غددی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور می‌باشد می‌بایست حتی‌الامکان از بروز این عارضه که ناشی از رسوب بار اضافی آهن در غده تیروئید است پیشگیری نمود. هدف از این مطالعه بررسی اثر تزریق مرتب خون و دسفرال در پیشگیری از بروز این عارضه در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بود. طی یک پژوهش مقطعی - تحلیلی در بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) بررسی ۱۸۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور از طریق پرونده‌های آنان انجام شد. معیار بررسی تزریق مرتب خون سطح هموگلوبین بیمار در هر نوبت تزریق خون قرار داده شد. همچنین سطح فریتین خون در هر دوره سه ماهه که بررسی نذخایر آهن بیماران انجام می‌گرفت معیاری برای تزریق دسفرال در نظر گرفته شد. کلیه بیماران در محدوده سنی ۲۰-۱۲ سال (میانگین سنی ۱۴/۶۱ سال) قرار داشتند و در فاصله زمانی سالهای ۱۳۷۸-۱۳۷۳ به مرکز درمانی مورد مطالعه مراجعه نموده بودند. ۱۱۲ نفر (۶۰٪) از مراجعان پسر و ۷۳ نفر (۴۰٪) نیز دختر بودند. ۲۴ نفر از کل بیماران (۱۳٪) نیز مبتلا به هیپوتیروئیدی بودند، عبارتی ۱۶۱ نفر (۸۷٪) از بیماران فاقد عارضه هیپوتیروئیدی بودند. هر دو گروه بیماران بر اساس سطح هموگلوبین و فریتین به سه دسته تقسیم شدند. نتیجه مقایسه این دو گروه (عارضه دار و بدون عارضه) بیماران به این گونه بود که درصد فراوانی بیمارانی که با هموگلوبین بیشتر از ۱۰ gr/dl در هر نوبت، تزریق خون داشته‌اند (مجموعاً ۵۰ نفر) در گروه مبتلا به هیپوتیروئیدی ۳۰٪ و در گروه بدون عارضه ۸٪ بود. عارضه هیپوتیروئیدی در این گروه از بیماران ($Hb > 10 \text{ gr/dl}$) از آن دسته بیماران دچار تالاسمی که با هموگلوبین کمتر از ۱۰ gr/dl خون دریافت کردند، کمتر بود ($P = 0/08$). این مقایسه در سطوح هموگلوبین ۷-۱۰ g/dl (نفر ۱۳۰) شامل ۸۸٪ بیماران عارضه دار در مقابل ۶۸٪ بیماران بدون عارضه و در سطح هموگلوبین کمتر از ۷ g/dl (۵ نفر) شامل ۴٪ بیماران عارضه دار در مقابل ۳٪ بیماران بدون عارضه بود. نیز آن دسته از بیمارانی که با فریتین کمتر از ۱۵۰۰ ng/ml مرتباً دسفرال دریافت کرده بودند (۸۸ نفر) ۲۱٪ دچار هیپوتیروئیدی در مقابل ۵۲٪ فاقد عارضه هیپوتیروئیدی بودند که نشان می‌دهد فراوانی عارضه هیپوتیروئیدی در این گروه از بیماران نسبت به بیمارانی که با فریتین بالاتر از ۱۵۰۰ ng/ml دسفرال دریافت کرده بودند کمتر است ($P = 0/004$). این مقایسه در فریتین ۲۵۰۰-۱۵۰۰ ng/ml (با تعداد کل ۵۱ نفر) بصورت ۵۴٪ تالاسمی هیپوتیروئید در مقابل ۲۴٪ تالاسمی بدون عارضه بود و در گروه سوم (فریتین بالاتر از ۲۵۰۰ ng/ml) که شامل ۴۶ نفر بودند، درصد فراوانی هر دو گروه عارضه دار و بدون عارضه برابر و معادل ۲۵٪ بود. البته لازم بذکر است کلیه بیماران دسفرال را بصورت تزریق زیرجلدی و یا وریدی دریافت داشتند. همچنین تمام بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی، دچار هیپوتیروئیدی اولیه - که ناشی از رسوب بار اضافی آهن در خود غده تیروئید و نه هیپوفیز می‌باشد - بودند. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در تزریق مرتب خون با هموگلوبین بالاتر از ۱۰ gr/dl و دسفرال با فریتین کمتر از ۱۵۰۰ ng/ml بمیزان کمتری دچار هیپوتیروئیدی می‌شوند.

*دکتر علیرضا جشنی مطلق I

دکتر پروانه وثوق II

کلید واژه‌ها: ۱ - تالاسمی ماژور ۲ - هیپوتیروئیدی ۳ - تزریق خون ۴ - فریتین ۵ - دسفرال

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه دکتر علیرضا جشنی مطلق جهت دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته بیماریهای کودکان تحت نظارت دکتر پروانه وثوق، ۱۳۸۰.

(I) متخصص بیماریهای اطفال (*مؤلف مسؤول)

(II) استاد و فوق تخصص بیماریهای خون و سرطان اطفال، بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)، بزرگراه مدرس، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

مقدمه

هیپوتیروئیدی یکی از عوارض مهم غددی در بیماری تالاسمی ماژور است که بعلت رسوب بار اضافی آهن در غده تیروئید ایجاد می‌گردد.

شواهد هیپوتیروئیدی بخصوص در حوالی بلوغ - که تغییرات هورمونی در نهایت قلیان می‌باشد - نمود پیدا می‌کند و خود این عارضه می‌تواند با ایجاد اختلال در رشد (اثر بر وزن و قد بیماران) مصائب بیشتری را برای بیماران به ارمغان بیاورد. لذا بایستی اثر تزریق مرتب خون و بدنال آن اضافه بار آهن و نیز تزریق مرتب دسفرال - که دارویی جاذب آهن می‌باشد - را در بروز و پیشگیری از عارضه هیپوتیروئیدی اولیه در بیماران مبتلا به تالاسمی پیگیری نمود.

در مطالعه Masala و همکاران در سال ۱۹۸۴ شیوع هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور ۳۰٪ گزارش گردید و هیچ ارتباط مشخصی بین متغیرهای مربوط به عملکرد غده تیروئید و فریتین سرم یا خون دریافتی یافت نشد (۱).

Jensen و همکاران در سال ۱۹۹۷ فقط ارتباط بین سطح فریتین و عارضه هیپوتیروئیدی را پیدا کردند بدون اینکه اندازه فریتین در زمان مصرف دسفرال را قید کرده باشند (۲). همچنین در مطالعه دیگری که توسط Senanayake و همکاران در سال ۱۹۹۹ انجام شد، با وجودیکه افزایش فریتین سرم در بیماران مورد مطالعه مشاهده شد، لیکن آزمایشهای عملکرد تیروئید در حد طبیعی گزارش شد و این گروه بررسی تستهای عملکرد تیروئید جهت تشخیص هیپوتیروئیدی در مبتلایان به تالاسمی که افزایش بار آهن دارند را توصیه نکردند (۳).

در مطالعه دیگری که توسط Cario و همکاران در سال ۲۰۰۰ انجام شد (۴) حدود ۳۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور در کشور آلمان مورد مطالعه قرار گرفتند که طی مطالعه و پیگیری، ۵۲٪ از بیماران بالای ۱۰ سال دارای میزان فریتین بالاتر از ۲۵۰۰ ng/ml بودند. در این مطالعه حدود ۲۴٪ از

بیماران مورد پیگیری دچار هیپوتیروئیدی شدند (۴). در این مطالعه با توجه به شیوع بیشتر عارضه سیدروز در سنین پائینتر، قدرت تحمل کمتر و عدم همکاری کامل گروه بالغین جوان، توصیه به تمرکز بررسیها در این گروه از بیماران شد و در نهایت در آخرین مطالعه که توسط Alexandrides و همکاران در سال ۲۰۰۰ انجام شد هیپوتیروئیدی تحت بالینی در ۷۰٪ بیماران در سنین قبل از بلوغ (متوسط سنی ۱۱ سال) و در ۴۷٪ بیماران بالغ (متوسط سن ۲۳ سال) گزارش گردید که همگی این بیماران دارای سطوح بالای فریتین سرمی بودند. البته در مطالعه مذکور سطح فریتین مورد مقایسه واقع نشده بود (۵).

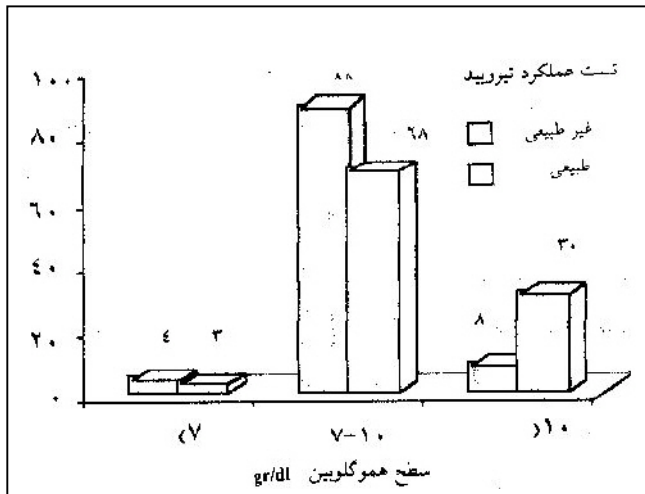
این پژوهش با توجه به اهمیت هیپوتیروئیدی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور - که خود بر رشد بیماران نیز تأثیر می‌گذارد - و با هدف بررسی اثر تزریق مرتب خون و دسفرال در پیشگیری از بروز هیپوتیروئیدی در این بیماران انجام شد تا بتوان هر چه بیشتر از آلام این بیماران کاست.

روش بررسی

با توجه به شیوع سیزده درصدی هیپوتیروئیدی اولیه در بالغین جوان مبتلا به تالاسمی ماژور، پژوهشی بر روی ۱۸۵ بیمار ۲۰-۱۲ ساله مراجعه کننده به بخش و درمانگاه خون بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) انجام شد تا اثر تزریق مرتب خون و دسفرال در بروز هیپوتیروئیدی این بیماران را مورد بررسی قرار دهد.

بهمین منظور در یک مطالعه مقطعی - تحلیلی پرونده ۱۸۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور مورد بررسی قرار گرفت.

۱۱۲ نفر از افراد مورد بررسی پسر و ۷۳ نفر دختر بودند. سطح هموگلوبین، فریتین و تستهای عملکرد تیروئید (T3، T4، T3RU و TSH) در نوبتهای مراجعه انجام شد. بیمارانیکه دارای سطوح T3، T4 و T3RU پائینتر از حد طبیعی و TSH بالاتر از حد طبیعی بودند تحت عنوان هیپوتیروئیدی اولیه در نظر گرفته شدند.



نمودار شماره ۱- مقایسه سطح هموگلوبین خون در هر نوبت تزریق خون در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور واجد و فاقد هیپوتیروئیدی.

شیوع هیپوتیروئیدی در بیمارانی که با سطوح فریتین کمتر از ۱۵۰۰ ng/ml در هر نوبت مراجعه دسفرال دریافت کرده بودند ۵/۶٪ بود (۲۱٪ عمل بیماران دچار هیپوتیروئیدی) در حالیکه ۵۲٪ بیماران بدون عارضه در این گروه قرار داشتند یعنی از ۸۸ نفر بیمار متعلق به این گروه ۵ نفر عارضه دار و ۸۳ نفر بدون عارضه بودند در عین حال ۵۴٪ بیماران دچار هیپوتیروئیدی دارای سطوح فریتین بین ۱۵۰۰-۲۵۰۰ ng/ml بودند در حالیکه ۲۴٪ بیماران بدون عارضه دارای این سطح فریتین بودند (بعبارتی از ۵۱ بیمار این گروه ۱۳ بیمار دچار هیپوتیروئیدی و ۳۸ بیمار نیز بدون عارضه بودند).

در نهایت ۲۵٪ از هر دو گروه بیماران دارای سطوح فریتین بالاتر از ۲۵۰۰ ng/ml در هر نوبت مراجعه بودند.

تعداد کل بیماران دارای سطوح فریتین بالاتر از ۲۵۰۰ ng/ml در حدود ۴۶ نفر بود که ۶ نفر عارضه دار و ۴۰ نفر نیز بدون عارضه بودند. با توجه به $P\text{ value} = ۰/۰۰۴$ نتیجه آماری کاملاً معنی دار است و نشان می‌دهد بیمارانی که در سطوح فریتین کمتر از ۱۵۰۰ ng/ml دسفرال دریافت نمودند بمیزان کمتری دچار رسوب بار اضافی آهن در غده تیروئید و در نتیجه هیپوتیروئیدی اولیه

از نظر تزریق خون (سطح هموگلوبین قبل از هر تزریق) و مصرف دسفرال (سطح فریتین در هر نوبت مراجعه) بیماران به سه گروه تقسیم شدند. اثر تزریق خون و دسفرال بطور جداگانه بر دو گروه بیماران هیپوتیروئید (۲۴ نفر) و فاقد هیپوتیروئیدی (۱۶۱ نفر) مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

لازم بذکر است کلیه مراحل تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و همچنین آزمون آماری Chi-square انجام پذیرفت.

نتایج

در این مطالعه ۱۸۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۱۱۲ نفر (۶۰٪) پسر و ۷۳ نفر (۴۰٪) دختر بودند.

میزان شیوع هیپوتیروئیدی در بیمارانی که دارای سطح هموگلوبین کمتر از ۷ gr/dl در هر نوبت تزریق خون بودند (جمعاً ۵ نفر) با سایر بیماران تالاسمی ماژور مورد مقایسه واقع شد و مشخص گردید که یک نفر از این گروه مبتلا به هیپوتیروئیدی بود (۴٪ کل بیماران دچار هیپوتیروئیدی)، در حالیکه سایر اعضاء این گروه (۴ نفر)، ۲٪ گروه بیماران فاقد عارضه را تشکیل می‌دادند. نیز از بین ۱۳۰ بیمارانی که قبل از هر تزریق خون دارای سطوح هموگلوبین ۷-۱۰ g/dl بودند، ۲۱ بیمار دچار هیپوتیروئیدی بودند (۸۸٪ افراد دچار عارضه) در حالیکه ۶۸٪ بیماران بدون عارضه (۱۰۹ نفر) در این گروه قرار داشتند و نهایتاً از ۵۰ بیماری که در گروه سوم (سطوح هموگلوبین بالاتر از ۱۰ g/dl قبل از هر تزریق) قرار داشتند فقط ۲ نفر مبتلا به هیپوتیروئیدی بودند (۸٪ بیماران عارضه‌دار) در حالیکه ۳۰٪ بیماران بدون عارضه (۴۸ نفر) در این گروه قرار گرفتند (با توجه به $P\text{value} = ۰/۰۰۸$ نتیجه قابل توجهی را در تزریق مرتب خون با هموگلوبین بالاتر از ۱۰ gr/dl در پیشگیری از عارضه هیپوتیروئیدی می‌توان انتظار داشت، گرچه از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد) (نمودار شماره ۱).

در عین حال بیمارانیکه با سطوح فریتین پائینتر از 1500 ng/ml در هر نوبت، داروی جاذب آهن (دسفرال) را دریافت کرده بودند بمیزان کمتری دچار رسوب بار اضافی آهن در غده تیروئید شدند و آنهایی که با سطوح فریتین بالاتر از 1500 ng/ml دسفرال دریافت نموده بودند بمیزان بیشتری دچار این عارضه شدند. البته تفاوت جزئی در بیمارانیکه با سطوح فریتین بالاتر از 2500 ng/ml دسفرال دریافت کرده بودند مشاهده گردید بطوریکه $25/3\%$ بیمارانی که دچار هیپوتیروئیدی و $24/6\%$ بیمارانی بدون عارضه در این طیف قرار گرفتند که هر دو از نظر آماری معادل 25% تلقی شدند. لیکن با توجه به $P < 0/05$ شیوع هیپوتیروئیدی در بیمارانیکه دسفرال را بطور مرتب و در سطوح فریتین پائینتر از 1500 ng/ml دریافت نموده بودند کمتر بوده و این مسئله اهمیت تزریق مرتب دسفرال را گوشزد می کند. البته لازمه چنین امری کنترل مرتب سطح فریتین خون توسط بیمار می باشد تا بر اساس آن میزان و دفعات دسفرال تزریقی تنظیم گردد.

کلیه بیمارانی که دسفرال را بصورت تزریق زیر جلدی با پمپ و یا تزریق وریدی با هر نوبت تزریق خون دریافت کرده بودند و معیار این مطالعه صرفاً تزریق بموقع و مرتب دسفرال (صرفنظر از روش تزریق) جهت کاهش سطوح فریتین بمیزان کمتر از 1500 ng/ml بود.

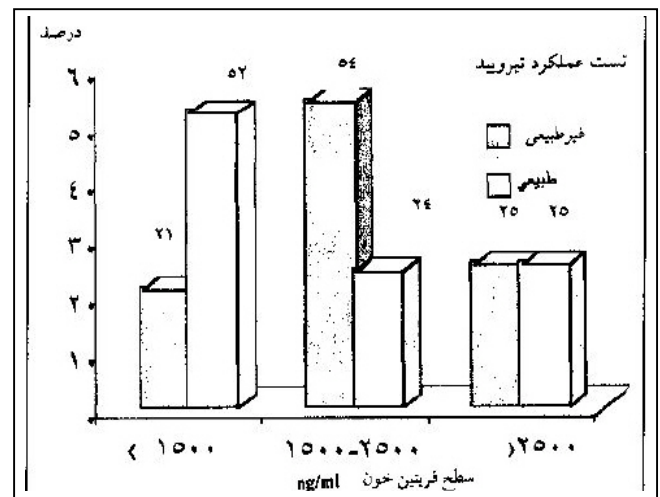
باید توجه داشت که در انجام پژوهش اخیر محدودیتهایی نیز وجود داشته است که از آن جمله موارد ذیل به اختصار ذکر می گردد:

۱- شروع بیماری در بسیاری از بیمارانی که در سنین شیرخواری بود و این بیمارانی مدت‌های طولانی تحت درمان با خون و دسفرال بوده‌اند تا اینکه نهایتاً در سن بلوغ دچار هیپوتیروئیدی شدند و بهمین جهت سابقه کاملی از زمان شروع بیماری و نحوه درمان بسیاری از بیمارانی که دسترس نبود.

۲- بسیاری از بیمارانی که دلیل آگاهی از فرجام ناگوار خود و یا عدم دسترسی آسان به آزمایشگاه‌های معتبر جهت

شده‌اند، بر عکس بیمارانی که هیپوتیروئید اکثراً فریتین بالای 1500 ng/ml داشته و تزریق مرتب دسفرال نیز نداشته‌اند.

البته این موضوع (تزریق نامرتب دسفرال) توسط خود بیمارانی اذعان شده و در پرونده آنان نیز درج شده بود (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲- مقایسه سطح فریتین خون در هر نوبت مراجعه در بیمارانی که تالاسمی ماژور واجد و فاقد عارضه هیپوتیروئیدی

بحث

همچنانکه از نتایج این پژوهش برمی آید، بیمارانی که بطور مرتب و با سطوح هموگلوبین بالاتر از 10 gr/dl تزریق خون داشته‌اند کمتر از سایر بیمارانی که دچار هیپوتیروئیدی اولیه شده‌اند. این مطلب از این نظر حائز اهمیت است که بایستی حجم خون تزریقی در هر نوبت و نیز فواصل تزریق خون در هر بیمار بطور اختصاصی و به گونه ای تنظیم گردد که همواره این بیمارانی که با سطوح هموگلوبین بالاتر از 10 gr/dl خون دریافت کنند.

البته ذکر این نکته ضروری است که طبیعتاً بیمارانی که با سطوح هموگلوبین خون بالاتری تحت تزریق خون قرار می گیرند، حجم خون مورد نیازشان کمتر و همچنین فواصل تزریقشان طولانیتر خواهد بود که این خود به کاهش عوارض ناشی از اضافه بار مزمین آهن کمک خواهد کرد.

بررسی آزمایشهای هورمونی قادر به همکاری در مطالعه نبودند.

۲- از بسیاری از آزمایشهای گرانتیمنت (از جمله تستهای تحریکی TRH و نیز آنتی بادیهای ضد تیروئید) در این مطالعه صرفنظر شده است که امید است در آینده مطالعات تکمیلی در این زمینه انجام شود.

نتیجه گیری کلی این پژوهش توصیه بر تزریق مرتب خون (در سطوح هموگلوبین بالاتر از ۱۰gr/dL) و نیز تزریق مرتب دسفرال (در سطوح فریتین پائینتر از ۱۵۰۰ng/ml) بمنظور کاهش عارضه هیپوتیروئیدی اولیه در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور می باشد.

منابع

- 1- Masala A, Meloni T, Gallisai D, et al., Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous β -thalassemia, *J clinic endocrin metabo*, 1984 Apr, 58 (4):667-70
- 2- Jensen CE., Tuck SM., Old J., et al., Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with beta – thalassaemia, *Eur J Hematol*, 1997 Aug, 59 (2):76-81
- 3- Senanayake MP., Suraweera SA., Hubert HD., Thyroid function in thalassaemia major, *Ceylon Med J*, 1999 Dec, 44(4): 166-168
- 4- Cario H., Stahnke K., Sander S., et al., Epidemiological situation and treatment of patients with thalassaemia major in Germany: results of the German multi center beta-thalassaemia study, *Ann Hematol*, 2000 Jan, 79(1): 7-12
- 5- Alexandrides T., Georgopoulos N., Yarmenitis S., et al., Increased sensitivity to the inhibitory effect of excess iodide on thyroid function in patients with beta - thalassaemia major and iron overload and the subsequent development of hypothyroidism, *Eur J Endocrinol*, 2000 Sep, 143(3): 319-325

THE EFFECT OF REGULAR BLOOD TRANSFUSION AND DESFERAL USE IN PREVENTING OF HYPOTHYROIDISM IN ADOLESCENT MAJOR THALASSEMIC PATIENTS

^I
*A. J. Motlagh, MD

^{II}
P. Vosough, MD

ABSTRACT

Hypothyroidism is an important endocrine complication of major thalassemia. It should be prevented because of its effects on patients' growth and development. The aim of this study was to determine the effect of regular blood transfusion and desferal use in preventing of such complications. An observational, cross-sectional study was conducted on 185 major thalassemic adolescents in Hazrat Ali-Asghar Hospital. For regular blood transfusion, the Hb level and for regular desferal use, the ferritin level was detected. The patients' age ranged from 12-20 years old with a mean of 14.61. One hundred and twelve patients (60%) were male and 73(40%) were female. Among the patients, 161(87%) had no complication and 24 (13%) suffered from hypothyroidism. This study covered a period of five years starting in March 1995 and ending in March 2000.

The results of this study showed that 8% of hypothyroid patients had Hb level more than 10 g/dl. Also 30% of other thalassemic patients had Hb level more than 10 g/dl; namely good transfusion compliance, (P value = 0.08).

The study also showed that 21% of hypothyroid patients and 52% of other thalassemic patients had ferritin level less than 1500 ng/ml, namely good chelation compliance, (P value = 0.004). All the patients in this study had primary hypothyroidism and all of them had subcutaneous or intravenous injection of desferal.

This study suggests that therapy of patients with major thalassemia should be planned in a way that the Hb level be kept over 10 g/dl and Ferritin level at less than 1500 ng/ml.

Key words: 1)Major Thalassemia 2) Hypothyroidism 3) Transfusion 4)Ferritin 5)Desferal

This article is a summary of the thesis of the degree of specialty in pediatrics of A. Jashni Motlagh MD. under supervision of P. Vosough MD. 2000.

I) *Pediatrician (*Corresponding author)*

II) *Professor of pediatric haematology and oncology, Hazrat Ali Asghar Hospital, Zafar St. Modarres expressway, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*