

## آیا بیماران تالاسمیک دریافت کننده دسفرال کمبود روی دارند؟

مهرنوش کوثریان\*(M.D.)  
ناصر ولائی \*\*(M.D.)  
ارغوان مهدیانی \*\*\* (M.D.)

### چکیده

**سابقه و هدف :** کمبود روی عوارض شناخته شده ای دارد و گزارش هایی از کمبود آن در ایران مطرح است. بیماران تالاسمیک تحت درمان با داروی شلاتور آهن یعنی دسفرال می باشند که مقداری هم روی دفع می نماید؛ بنابراین امکان کمبود آن مطرح می باشد. به منظور تعیین رابطه مصرف دسفرال با کمبود روی این تحقیق بر بیماران تالاسمیک بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۷۷ انجام شد.

**مواد و روش ها :** تحقیق به روش Cohort انجام شد. گروه مورد بیماران با تشخیص قطعی تالاسمی مأذور و تحت درمان ترانسفوزیون خون و دسفرال و گروه شاهد برادران و خواهران همسان از نظر جنس و سن بیماران بودند. از هر یک ۵ml خون ناشتا اخذ و ادرار ۲۴ ساعته جمع آوری شد. میزان روی با استفاده از کیت کارخانه RUNDOX با دستگاه جذب اتمی و نیز کراتینین ادرار به روش Jaffe با دستگاه اتو آنالایزر ۱۰۰۰ - RA اندازه گیری گردید. به دلیل ناهمگنی یافته ها برای مقایسه دو گروه از آماره signed rank test استفاده شد.

**نتایج :** ۳۲ نفر مورد بررسی به صورت ۱۶ جفت مشابه بودند. میزان روی سرم گروه شاهد  $98 \pm 17$  و گروه مورد  $23 \pm 112/7$  میکرو گرم در دسی لیتر بود ( $P < 0.001$ ). میزان روی سرم در مقایسه با محدوده طبیعی کیت مورد استفاده در تمام افراد گروه شاهد و مورد طبیعی بود. روی ادرار ۲۴ ساعته در گروه شاهد  $112 \pm 96$  و مورد  $66 \pm 120$  میکرو گرم در دسی لیتر بود ( $P < 0.05$ ) میزان دفع کراتینین (mg/kg) در دو گروه مشابه بود.

**استنتاج :** بیماران دچار تالاسمی مأذور که دسفرال مصرف می کنند دفع روی بیشتری نسبت به گروه شاهد دارند ولی این امر باعث کمبود روی سرم آنها نمی شود. احتمالاً به علت ترانسفوزیون های مکرر انتقال میزان زیادی روی نیز صورت می گیرد. انجام تحقیق بیشتر برای تأثیر و یا نقش ترانسفوزیون های مکرر بر میزان روی سرم و ادرار توصیه می شود.

**واژه های کلیدی :** باتالاسمی مأذور، دسفرال، روی، ساری

\*) این تحقیق طی شماره ۷۷-۲۱ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده، با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

\* فوق تخصص غدد کود کان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ساری-بلوار پاسداران- مرکز آموزشی درمانی بوعلی

\*\*) پزشک عمومی \*\* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

است و احتمالاً عوارض مهم کمبود روی بیماران را تهدید می نماید. به خصوص که تأخیر رشد جنسی در

بیماران ما سیار شایع است (۱۰).

برای پاسخ به این سؤال که آیا بیماران تالاسمیک دچار کمبود روی هستند یا خیر این مطالعه در بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۷۷ انجام شد.

## مواد و روش ها

مطالعه به روش تحلیلی Cohort انجام شد. گروه مورد بیماران دارای تشخیص قطعی تالاسمی مژوثر بودند که تحت درمان ترانسفوزیون پکدل و تزریق مکرر دسپرال بودند.

بیماران زیر ۱۲ سال انتخاب شدند که عوارض غددی بیماری هنوز در آنان ظاهر نشده است زیرا در بیماران دچار اختلال بلوغی شدید سولفات روی تکمیلی تجویز می شود. به منظور همسان سازی وضع تغذیه ای، گروه شاهد از بین خواهران و برادران ترجیحاً هم جنس و با فاصله سنی اندک انتخاب شدند. پس از توجیه طرح و کسب رضایت والدین خصوصیات جنس، سن تشخیص تالاسمی، سن شروع ترانسفوزیون ها، سن فعلی، میزان هماتوکریت قبل از ترانسفوزیون، سن شروع دسپرال از پرونده ها استخراج و ثبت گردید. اندازه گیری قد و وزن برای تمام افراد انجام شد و از هر یک از آنان ۵ میلی لیتر خون در وضعیت ناشتا گرفته شد. خون در لوله های استریل شسته شده با اسید، جمع آوری و همان روز سرم جدا و منجمد و تا اندازه گیری نگهداری شد. ادرار ۲۴ ساعته در ظروف پلاستیک نو جمع آوری شد. بیماران تالاسمیک دسپرال را مثل همیشه دریافت کردند و میزان آن ثبت شد. ۱۰ میلی

## مقدمه

اولین بار در سال ۱۹۵۶ سندروم کمبود روی در انسان تأیید شد (۱). موارد کمبود روی با قدکوتاه و هیپوگونادیسم از فارس ایران در سالهای ۱۹۶۱ و ۱۹۶۳ گزارش شده است (۳،۲) پس از آن کمبود روی در سایر استان های ایران و امریکا گزارش شد (۴،۵). اخیراً در مطالعه ای که توسط کیمیاگر و همکاران بر دانش آموزان مدارس راهنمایی تهران در سال ۷۶ انجام شده درصد بالایی (۲۸-۳۴ درصد جامعه) کمبود روی تشخیص داده شده است. ایشان روی اریترویست را حساس ترین پارامتر وضعیت روی معرفی نمودند که در بیماران تالاسمیک که ترانسفوزیون می شوند قابل استفاده نیست. ایشان اندازه گیری روی در مو را بی ارزش یافتند (۶).

رونقی و همکاران نیز در ۱۳۷۴ نشان دادند که با اضافه کردن روی به رژیم غذایی، پسران دانش آموز رشد بهتری پیدا کردند (۷). این عنصر در ساختمان آنزیم های مهمی چون آلکالن فسفاتاز شرکت دارد و کمبود آن باعث اختلالات رشد و بلوغ، اختلال در ترمیم زخم و سیستم ایمنی می شود (۷،۶،۵،۴،۳،۲،۱). عوامل زیادی در ایجاد کمبود روی نقش دارند مانند عادات غذایی (۱)؛ و از جمله مصرف دسپرال که داروی شلاتور آهن می باشد و مقداری روی را نیز دفع می کند (۸). کمبود روی به خصوص در بیمارانی که داروی شلاتور L1 را مصرف می کنند عارضه شایع تری است. همچنین دفع بیش از معمول روی از بیماران تالاسمیک بدون مصرف دسپرال هم گزارش شده است بخصوص اگر دچار دیابت قندی هم باشند (۹،۸) لذا این نگرانی مطرح شد که دفع روی در بیماران تالاسمیک بیشتر از معمول

گروه اختلافی نبوده و یا اختلاف جزئی به لحاظ آماری معنی دار نیست.

جدول شماره ۱: توزیع خصوصیات بیماران مبتلا به تالاسمی مازور دریافت کننده دسفرال و گروه شاهد آنها بیمارستان بوعلی سینای ساری در سال ۱۳۷۷

مورد	شاهد	جنس
n=۱۶	n=۱۶	سن (سال)
۶ دختر (۳۷/۵ درصد)	۷ دختر (۴۳/۷ درصد)	۹ پسر (۵۶/۳ درصد)
۱۰ پسر (۶۲/۵ درصد)	۸/۸ ± ۱/۷	-۰/۷ ± ۰/۷
۸/۵ ± ۱/۷	-۱/۱ ± ۰/۷	۱/۳ ± ۰/۹
-۱/۱ ± ۰/۷	-۱/۸ ± ۱/۲	SDS وزن SDS قد

میزان روی سرم و ادرار و نسبت روی به کراتینین ادرار ۲۴ ساعت و میزان دفع کراتینین ۲۴ ساعت گروه ها در جدول شماره (۲) آورده شده است. این جدول نشان می دهد که میزان روی سرم و ادرار بیماران تالاسمیک بیشتر از گروه شاهد است. در حالی که دفع کراتینین دو گروه مشابه می باشد.

میزان روی سرم و ادرار در مقایسه با سطح نرمال گزارش شده در کیت در محدوده طبیعی بود.

لیتر نمونه ادرار جدا و تا اندازه گیری میزان روی و کراتینین به حالت منجمد نگهداری شد.

تعداد روی سرم و ادرار با کیت کارخانه Rundox انگلستان و با دستگاه جذب اتمی اندازه گیری شد. کنترل کیفی آزمایش با کیت مؤسسه Lab Quality فلاند صورت پذیرفت. کراتینین ادرار به روش Jaffe و با اتو آنالیزرا RA-1000 اندازه گیری شد.

## نتایج

۲۰ خانواده واجد شرایط تحقیق انتخاب شدند که همگی همکاری نمودند. ۴ جفت نمونه به دلایل همولیز یا جمع آوری ناکافی ادرار از مطالعه حذف شدند. سن تشخیص، سن شروع ترانسفوزیون خون، سن شروع دسفرال بیماران تالاسمیک به ترتیب  $۱۹ \pm ۲۰$  و  $۱۲ \pm ۱۷$  ماه و  $۱/۹ \pm ۲/۹$  سال بود. مدت مصرف دسفرال  $۵/۶$  سال بود. متوسط هماتوکریت قبل از ترانسفوزیون در سال گذشته  $۲۵$  درصد بود.

دوز دسفرال مصرفی  $۶۰ \text{ mg/kg}$  بود و به طور متوسط ۳ شب در هفته استفاده می شد. متوسط میزان فربین آنها  $۳۲۰ \text{ mg/ml}$  بود.

خصوصیات گروه شاهد و مورد در جدول (۱) نشان داده شده است. همان طور که ملاحظه می شود بین دو

جدول شماره ۲: توزیع وضعیت روی سرم و ادرار و کراتینین ادرار در مبتلایان به تالاسمی مازور دریافت کننده دسفرال و گروه شاهد بیمارستان بوعلی سینای ساری ۱۳۷۷

بیماران تالاسمیک دریافت کننده دسفرال	روی سرم $\mu\text{g/dl}$	روی ادرار ۲۴ ساعته $\mu\text{g/dl}$	نسبت $\frac{\text{روی ادرار}}{\text{روی سرم}}$	کراتینین ادرار ۲۴ ساعته $\mu\text{g/kl}$
نیود(شاهد)	$۹/۷ \pm ۱/۷$	$۹/۵/۸ \pm ۱/۱۲$	$۱/۰ \pm ۱/۶$	$۲۲ \pm ۸/۶$
بود(مورد)	$۱۱/۷ \pm ۲/۲$	$۱۲/۰/۰ \pm ۶/۶$	$۲/۳ \pm ۱/۱$	$۱۸ \pm ۹/۷$
اختلافات	$۱۹/۴ \pm ۱۲/۹$	$۲۴/۷ \pm ۷/۸$	$۰/۷۷ \pm ۱/۸۷$	$۴/۸ \pm ۹/۶$
(درصد)	$۱۹/۸$	$۲۰/۰$	$۰/۵$	$۱۸ \pm ۹/۷$
	$P<0.001$	$P<0.05$	$P<0.05$	NS

## بحث

كمبود روی تشخيص داده شده بود در بخش متابولیک بستری نمود و با تصحیح کالری و ترکیب رژیم غذایی رشد بهتری در بیماران ایجاد شد(۱۱).

محققان دیگری مانند آرکازوی (Arcasoy) در سال های ۱۹۷۵ تا ۱۹۷۸ در مطالعات مختلفی که روی بیماران تالاسمیک ترکیه انجام دادند کمبود روی را حتی در ۴۰ درصد تالاسمیک ها نشان دادند. قد این بیماران زیر پرستایل ۱۰ بوده و با تجویز سولفات روی رشد بیماران بهتر شده است(۱۲،۱۳). شاید در آن سال ها دوز دسفرال بالاتری مصرف می شد و یا رژیم غذایی بیماران متفاوت بوده است.

محققان زیادی مانند ریدلی، سیلپراسرت، کاجاناچامپول (Kajanachumpol,Silprasert,Ridley) کمبود روی را در بیماران نشان دادند و نگرانی خود را راجع به عوارض کمبود روی در بیماران اظهار داشتند(۱۴،۱۵،۱۶). در این موارد احتمالاً سن بالاتر، مقدار زیادتر دسفرال و عوامل مختلف ژنتیکی و تغذیه ای مسئول بوده است.

مطالعه ری و همکاران (Rea et al.) در سال ۱۹۸۴ تفاوتی در روی سرم و مو و ادرار بیماران تالاسمیک و گروه کنترل در رده های مختلف سنی نشان نداد. در تالاسمیک ها هم بین آنها که رشد خوب داشتند و آنها که دچار اختلال رشد بودند تفاوتی ملاحظه نکرده است(۱۷).

از یافته های دیگر تحقیق این بود که دفع ادراری روی در تالاسمیک ها نسبت به گروه کنترل بیشتر است. ویزال(Vysal) نیز به همین نتیجه رسیده و معتقد است دفع ادراری تالاسمیک ها حتی بدون مصرف دسفرال بیشتر از گروه شاهد است. او نشان داد که با مصرف ۵۰mg/kg دسفرال دفع روی بیشتر می شود ولی با افزایش دوز دسفرال به ۱۵۰mg/kg میزان دفع روی به طور بارزی افزایش نیافت(۹). بشیر (Bashir) نیز در

تحقیق نشان داد که میزان روی سرم بیماران بیشتر از گروه شاهد بوده و هیچ یک از حداقل طبیعی و وضعیت نرمال کمتر نبوده است. این یافته باعث رفع نگرانی در مورد کمبود روی بیماران می شود. لاقل در این حدود سنی و با این میزان دسفرال بیماران دچار کمبود روی نمی شوند. البته باید مذکور شد دوز مصرفی دسفرال در بیماران با آنچه که توسط تیم درمانی مرکز توصیه می شود متفاوت است. در این محدوده سنی دسفرال با میزان ۲۰-۴۰mg/kg در هر شبانه روز توصیه می شود و چنانچه میزان فریتین از حدود خطرناک برای بیماران ( $3000\text{ ng ml}^{-1}$ ) بیشتر باشد تا ۷ بار در هفته تکرار می شود. به دلیل سختی تزریق هر شب دسفرال و دردناکی محل تزریق اغلب بیماران تعداد شب ها را به ۳ شب در هفته و میزان دارو را به دو برابر توصیه شده تغییر می دهند.

بالابودن روی سرم احتمالاً به علت خون زیادی است که در طول سال ها دریافت داشته اند و همان طور که آهن زیادی دریافت می کنند روی زیادی نیز ذخیره می کنند. میزان بالای فریتین سرم نیز مؤید همین نکته است. میزان روی افراد شاهد نیز از مقادیر ذکر شده در کتب مرجع و بروشور کیت استفاده شده کمتر نبود. به نظر می رسد منابع تغذیه ای روی در رژیم آنها کم نبوده و با این که اکثر خانواده هایی که در مطالعه شرکت داشتند از طبقات پایین اقتصادی بودند و منابع تغذیه ای روی بیشتر گوشت می باشد؛ نتایج ما با نتایجی که کیمیاگر و همکاران در مطالعه دانش آموزان تهرانی گرفته بودند همخوانی نداشت(۶). اگر چه آن تحقیق توصیفی بوده و در مطالعه ما نمونه گیری مبتنی بر هدف بوده است و تعداد کم نمونه نمایانگر وضع جامعه نیست.

فوجس (Fuchs) در سال ۱۹۹۶، ۱۲ کودک تالاسمیک را که اختلال رشد داشتند و در ۵۰ درصد آنان

بنابراین در بیماران جوان با دوزهای متعارف دسفرال دلیلی برای تجویز سولفات روی به منظور پیشگیری در دست نیست.

البته چنانچه به دلیلی مثلاً تجویزداروی هیدروکسی اوره احتیاج به ترانسفوزیون مرتفع شد (۲۱) ولی بیمار همچنان از دسفرال استفاده می کند باید مسئله کمبود روی و تجویز روی تكمیلی مدنظر باشد.

پیشنهاد می شود در مطالعه دیگری تأثیر و یا نقش ترانسفوزیون در روی بیماران بررسی شود.

### سپاسگزاری

- معاونت پژوهشی دانشگاه جهت تأمین هزینه طرح
- بیماران تالاسمیک و خانواده های ایشان که همیشه همکاری کامل با انجام پژوهش های بالینی دارند.
- ریاست سازمان انتقال خون مازندران، ریاست و پرسنل آزمایشگاه سازمان
- مسئول و پرسنل محترم آزمایشگاه مسعود تهران به خاطر اندازه گیری روی
- پرسنل زحمتکش درمانگاه و بخش تالاسمی مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینای ساری

تحقیق مشابهی به این نتیجه رسید که تالاسمیک ها روی زیادتری دفع می کنند. او اختلال متابولیسم روی در بدن یا اختلال عمل کلیوی را پیشنهاد می کند (۱۸). در مطالعه ما زمانی که نسبت روی به کراتینین ادرار در گروه مورد و شاهد مقایسه شد، تفاوت واضح تر شد. یک توجیه می توانست اختلال عمل کلیوی یعنی دفع کراتینین کمتر در تالاسمیک ها و یا جثه کوچکتر آنها باشد ولی همان طور که نشان داده شد از نظر جثه مشابه بودند و میزان کراتینین در ۲۴ ساعت بر حسب Mg/kg دو گروه مشابه بودند. بنابراین دفع روی مربوط به مصرف دسفرال است.

دی ویرجیلیس (De Virgilius) در یک مطالعه گذشته نگر در ۲ گروه بیمار که برنامه ترانسفوزیون مشابه داشتند ولی زمان شروع دسفرال آنها متفاوت بوده (کمتر و بیشتر از ۳ سالگی) به این نتیجه رسید که شروع زود دسفرال باعث کم شدن روی لکوسیت ها و روی مو می شود. همچنین فعالیت آلکالن فسفاتاز لکوسیتی را کاهش می دهد و می تواند باعث یک سندروم رادیولوژیک شبیه راشیتیسم شود (۲۰، ۱۹). بیماران ما به طور متوسط در ۲/۷ سالگی دسفرال را شروع کرده اند ولی اندازه گیری فعالیت آلکالن فسفاتاز لکوسیتی برای ما محدود نبود.

### فهرست منابع

- 1- King JC, Keen CL, " Zinc" In: Shils ME, Olson JA, ShiKe M (Eds), Modern nutrition in health and disease, (18<sup>th</sup> edn, lea and Febiger, Philadelphia 1994; 214-29.
- 2- Prasad AS, Halsted JA, Nadim M. "Syndrome of Iranian deficiency anemia, hepatosplenomegaly,hypogonadism,dwarfism and geophagia" Am.J.Med.1961;31:532-46.
- 3- Prasad AS, Miale A, Farid Z. et al. Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism and anemia. Arch. Intern. Med. 1963; 111: 407-28.
- 4- Kimiagar M, Navai L. Yassi M. et al. "Zinc intake and bioavailability in a Tehran suburb. What is the minimum requirement? In" sovthgate D, et al. (Eds) Nutrient availability,chemical and biological aspects, Royal society of chemistry, 1989; 421-24.
- 5- Gibson RS, Vanderkoo PDS,MC. et al. "A growth- limiting mild zinc deficiency syndrome in some southern Ontario boys with low height percentiles. Am. J. Clin. Nut. 1989; 49(6): 1266-73.

- ۶- کیمیاگر مسعود، محمودی محمد رضا، ولایی ناصر، غفارپور معصومه. «بررسی اپیدمیولوژی کمبود روی در دانش آموزان مدارس راهنمایی شهر تهران، سال ۱۳۷۶». دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، انتیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور.
- 7- Ronaghy HA, et al. "Zinc supplementation of malnourished school boys in Iran: increased growth and other effects. Am. J. Clin. Nut. 1974; 42:112-21.
- 8- De Sanctis V, wonke B. "Growth and endocrine complication in thalassemia, Mediprint, 1998; 17- 28.
- 9- Vysal Z, et al. "Des ferrioxamine and urinary zinc excretion in beta thalassemia major. Pediatr. Hematol. Oncol. 1993; 10(3): 257-60.
- 10- وطنی معصومه، کوثریان مهرنوش، اختلال بلوغ جنینی در بیماران باید کمک بیمارستان بوعلی ۱۳۷۴، پایان نامه برای دریافت درجه تحصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران.
- 11- Fuchs GJ, Tienboon P, Linpisarn S, Nimsakul S, leelapat P, et al. "Nutritional factors and thalassemia major. Arch. Dis. Child. 1996; 74(3): 224-7.
- 12- Arcasoy A,Dorgu V,Cavdar AO. " Zinc deficiency in beta thalassemia. J. R. Soc. Med. 1982 Aug; 75(8): 671.
- 13- Arcasoy A, et al. Effects of zinc supplementation on linear growth in beta thalassemia (A new approach). Am.Jor. Hem. 1987; 24:127-36.
- 14- Ridley CM. "Zinc deficiency developing in treatment for thalassemia. J. R. Soc. Med. 1982 (Jan); 75(1): 38-9.
- 15- Silprasert A, Laokuldilok T, Kolapongs P. "Zinc deficiency in beta thalassemic children Brith Defects. Orig. Artic. Ser. 1987; 23(5A): 473-6.
- 16- Kajanachumpol S, Tatu T, Sasanakul W, Chuansumirl A. et al. " Zinc and copper status of thalassemic children" southeast Asian. J.Trop. Med. Public. Health. 1997 (Dec); 28(4): 877-80.
- 17- Rea F, perrone L, Mastrobuono A, Toscano in Amico M."Zinc levels of serum, hair and urine in homozygous beta thalassemic subjects under hyper, transfusional treatment. Acta. Heamatol. 1984; 71(2): 139-42.
- 18- Bashir NA. " Serum Zinc and copper levels in sickle cell anaemia and beta- thalassemia in north Jordan". Ann. Trop.Paediatre. 1995 (Dec); 15(4): 261-3.
- 19- De Virgiliis S, Congia M, Frav F, Argioli et al. Thalassemia Major. J. Pediate. 1988 (Oct); 113(4): 661-9.
- 20- De Virgiliis S, Congia M, Turcc MF, Frauf et al. "Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassemia". Arch. Dis. Child. 1988 (Mar); 63(3): 250-5.
- 21- Kosaryan M, Yoosephi GH, Farzin D, Valaii N. The clinical trial of Hydroxy urea in beta Thalassemia Intermedia international conference in Heamoglobinopathies Thailand April 1999.