

مقایسه میزان فریتین سرم در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور دریافت کننده دسفرال زیرجلدی و دریافت کننده توام دسفرال زیرجلدی و دسفرال وریدی در هنگام تزریق خون

دکتر نرگس بیگم میربهبهانی^۱، فوق تخصص خون و آنکولوژی اطفال؛ دکتر سیما بشارت^{۲*}، پزشک عمومی؛ دکتر علی جباری^۲، پزشک عمومی؛ دکتر نفیسه میرکتولی^۳، پزشک عمومی؛ ناصر بهنام پور^۳، مربی، کارشناس ارشد آمار حیاتی

۱. گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

۲. پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

۳. دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

دریافت: ۸۵/۶/۱۱؛ بازنگری: ۸۶/۵/۳؛ پذیرش: ۸۶/۵/۲۳

خلاصه

هدف: تالاسمی β دارای انتشار متفاوتی در مناطق مختلف جهان می‌باشد. تزریق خون، مهم‌ترین راه کنترل تالاسمی ماژور است اما تعیین پروتکل درمانی مناسب هنوز جای بحث دارد. در مطالعه حاضر دو گروه از بیماران مبتلا به تالاسمی که به روش‌های متفاوتی درمان شلات کننده آهن دریافت می‌کردند، از نظر بار آهن با توجه به سطح فریتین سرم با یکدیگر مقایسه شدند تا تاثیر این روش‌ها در کاهش اضافه بار آهن مشخص گردد.

روش مطالعه: در این مطالعه شبه تجربی کلینیکال تریال شاهددار، دو گروه از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور تحت درمان در بیمارستان طالقانی که از نظر متوسط شب‌های دریافت دسفرال زیرجلدی، متوسط دفعات تزریق خون و محدوده سنی با هم یکسان بودند برای این مطالعه انتخاب شدند. مطالعه طی یکسال از فروردین ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۴ انجام شد. طی این مدت سطح فریتین سرم بیماران ارزیابی شد. اطلاعات فردی و آزمایشگاهی افراد پس از جمع آوری وارد نرم افزار آماری SPSS-13 شد و با آزمون آماری t-test مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان افزایش نسبی سطح فریتین در گروه مورد ۱/۷ برابر و در گروه شاهد ۲/۲ برابر بود. به عبارت دیگر استفاده نکردن از روش توام پس از یکسال سبب افزایش معنی‌داری در سطح فریتین سرم شد ($P=0/04$).

نتیجه‌گیری: نسبت افزایش فریتین سرمی در گروه شاهد بیشتر از گروه مورد (۱/۷ برابر) بود و می‌توان گفت که در گروه مورد، مصرف دسفرال وریدی همراه با دسفرال زیرجلدی به بهبود وضعیت بار آهن در بدن بیماران مبتلا به تالاسمی کمک بیشتری می‌کند.

واژه‌های کلیدی: فریتین سرم؛ تالاسمی؛ دسفرال وریدی؛ دسفرال زیرجلدی؛ تزریق خون

مقدمه

درمان آن یکی از مهم‌ترین عوامل محدود کننده در این بیماران محسوب می‌شود. تجمع آهن نتیجه غیر قابل اجتناب تزریق مزمن خون بوده و بدون درمان شلاتور برای دفع آهن اضافی، منجر به عوارض جدی می‌گردد.^(۱،۲) ثابت شده که درمان

تزریق طولانی مدت خون، مهم‌ترین درمان تالاسمی ماژور است. با وجود بهبود مشکلات ناشی از کم خونی پس از معرفی رژیم‌های هیپرترانسفیوژن؛ هموسیدروز ناشی از بیماری تالاسمی و

* مسئول مقاله؛

آدرس: گرگان، بلوار پنجم آذر، کوچه آذر چهارم، پلی کلینیک شهید نبوی، طبقه دوم، مرکز تحقیقات

E.mail: s_besharat_gp@yahoo.com

میانگین دریافت دسفرال زیر جلدی، متوسط دفعات تزریق خون و محدوده سنی با هم یکسان بودند. از کلیه بیماران، رضایت نامه کتبی اخذ شده و ایشان در هر زمان از مطالعه می‌توانستند از ادامه شرکت در آن اجتناب کنند. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان این طرح را مورد تصویب قرار داد. مطالعه طی یک‌سال از فروردین ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۴ انجام شد. با توجه به تحقیقات انجام گرفته قبلی، تعداد مورد نیاز در هر گروه حداقل ۲۴ نفر تعیین شد.

معیار ورود افراد به مطالعه، دریافت تزریق خون به مدت کمتر از ۱۰ سال، بدون شواهد آشکار بدی عملکرد ارگانها بود. افرادی که سیروز اثبات شده یا سایر عوارض تزریق خون را داشتند از مطالعه خارج شدند. گروه مورد، علاوه بر درمان با شلات کننده زیرجلدی دسفرال توسط پمپ، همزمان با دریافت خون به مدت ۸ ساعت، دسفرال وریدی (۶۰ تا ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) نیز دریافت می‌کردند. گروه شاهد تنها دسفرال زیرجلدی با پمپ دریافت می‌کرد. میزان فریتین سرم در هر دو گروه، یک‌بار قبل از شروع مطالعه و در گروه مورد به طور متناوب هر سه ماه یکبار تا پایان یکسال و یکبار در پایان مطالعه اندازه گیری شد. در گروه شاهد اندازه گیری مجدد در پایان مطالعه انجام شد. سطح فریتین سرم در آزمایشگاه بیمارستان طالقانی و توسط یک فرد در تمام دفعات اندازه گیری شد. اطلاعات فردی و آزمایشگاهی افراد پس از جمع آوری وارد نرم افزار آماری SPSS-13 شد و با آزمون آماری t-test مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های کمی توصیفی به صورت میانگین (انحراف معیار) ارائه شد. برای استفاده از آزمون آماری فوق، ابتدا پیروی کردن داده‌ها از توزیع طبیعی، با استفاده از آزمون کولموگروف-سیمونوروف مورد ارزیابی قرار گرفت. لازم به یادآوری است سطح اطمینان برابر ۹۵٪ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه در هر گروه مورد و شاهد ۲۴ نفر برای گروه شاهد. میانگین وزن در این ۴۸ نفر ۴۳/۲ (۱۰/۷) کیلوگرم و متوسط سن ۱۹/۹ (۵/۹) سال بود. جوانترین بیمار ۸ ساله و مسن‌ترین ۳۲ ساله بود. در مجموع ۱۵ نفر مذکر (۳۱/۳٪) و بقیه مونث بودند. نسبت مرد به زن در گروه مورد و شاهد با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌داری نداشت.

متوسط دسفرال تزریقی زیرجلدی در گروه مورد ۳۱/۰ (۱۱/۹) میلی‌گرم و در گروه شاهد ۳۵/۵ (۱۴/۵) به ازاء هرکیلوگرم وزن بدن در روز بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P>0/05$). سطح متوسط هموگلوبین ۹/۲ (۵/۵) میلی‌گرم در دسی لیتر، فواصل تزریق خون ۲۵/۳ (۵/۹) روز و متوسط هموگلوبین قبل از تزریق خون ۹/۳ (۰/۷) میلی-

زودرس بیماران دارای تالاسمی ماژور با دسفرال و کسامین می‌تواند باعث بهبود پیش آگهی و کیفیت زندگی این بیماران شده و شیوع عوارض عمده ناشی از اضافه بار آهن (مانند نارسایی قلبی) را کاهش دهد. فواید درمان شلات کننده زیرجلدی (غیر مداوم) طولانی مدت با دسفرال و کسامین در افزایش بقا و کاهش عوارض قلبی در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون به خوبی اثبات شده است.^[۳، ۴] محققان در مطالعات مختلف با ترکیب روش‌های تزریقی زیرجلدی با روش وریدی و یا خوراکی به نتایج متفاوتی رسیده‌اند^[۵-۸]؛ در نتیجه هنوز یک استراتژی درمانی واحد برای تمام بیماران تعریف نشده است. در مطالعه‌ای تاثیر دسفرال و کسامین وریدی به صورت دو بار در هفته از طریق کاتتر وریدی خارجی در کودکان تالاسمی که اضافه بار آهن شدیدی داشته و به دسفرال و کسامین زیر جلدی به طور ضعیفی پاسخ داده یا آن را تحمل نمی‌کردند، مورد بررسی قرار دادند. تمام بیماران هر دو هفته یک انفوزیون ۴۸ ساعته مداوم دسفرال و کسامین به همراه انفوزیون زیر جلدی ۱۰ ساعته دسفرال و کسامین ۳ روز در هفته دریافت می‌کردند. یک ماه و یک سال پس از شروع برنامه دسفرال و کسامین متناوب با دوز بالا، دفع ادراری ۲۴ ساعته آهن اندازه گیری شد که نشان دهنده کاهش شدیدی بود.^[۵] در این مطالعه فریتین سرم به طور قابل ملاحظه‌ای قبل از شروع شلات کننده با دوز بالا، افزایش یافته بود اما طی درمان با دوز بالای دسفرال و کسامین داخل وریدی کم‌کم کاهش یافت.^[۵] اثرات مفید درمان شلات کننده آهن با دسفرال و کسامین وریدی (تنها ماده شلات کننده‌ای که برای مصارف بالینی بطور وسیعی در دسترس است) بر عوارض اضافه بار آهن به تازگی مورد بررسی قرار گرفته است. دسفرال و کسامین در حال حاضر استاندارد طلایی درمان شلات کننده آهن است. شواهد محکمی مبنی بر مفید بودن آن در کاهش ناخوشی و مرگ و میر بیماران و فراهم آوردن بهبودی در ارگانهای مختلف وجود دارد.^[۹] اجرای برنامه‌های درمان با دسفرال و کسامین، در کشورهایی که قادرند این درمان را انجام دهند موجب بهبود پیش آگهی بیماران مبتلا شده، اما در کشورهای در حال توسعه هنوز استفاده از این رژیم درمانی عمومیت نیافته است.^[۴، ۱۰]

این مطالعه با هدف مقایسه استفاده توأم دسفرال وریدی و زیرجلدی با استفاده از دسفرال زیر جلدی، در دو گروه از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور تحت پوشش مرکز مطالعات و تحقیقات تالاسمی بیمارستان طالقانی انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که به صورت شبه تجربی کارآزمایی بالینی شاهد دار اجرا شد، دو گروه از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور تحت درمان بیمارستان طالقانی شهر گرگان انتخاب شدند که از نظر

جدول ۱- مقایسه سطح فریتین سرم و هموگلوبین قبل از شروع مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	نتیجه آزمون T(46) آماری	P-value
میانگین (انحراف معیار) فریتین سرمی (mg/dl)	۲۸۹۹/۹ (۲۱۵۵/۳)	۲۲۶۰/۵ (۹۵۷/۳)	۳/۵۳	۰/۲
میانگین (انحراف معیار) هموگلوبین قبل از تزریق خون (mg/dl)	۹/۳۱ (۰/۷)	۹/۲۷ (۰/۷)	۰/۰۵	۰/۸

بحث

عوارض ناشی از افزایش بار آهن در ارگان‌های مختلف، یکی از مهمترین مشکلاتی است که بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور تحت درمان با تزریق خون‌های مکرر با آن مواجه هستند، به همین دلیل محققان پیوسته در جستجوی روش‌های درمانی جدید برای کاهش این عوارض می‌باشند، اما هنوز یک استراتژی درمانی مناسب و یکسان برای بیماران تالاسمی تعریف نشده است. در این مطالعه، سطح فریتین سرم بیماران مبتلا به تالاسمی در دو گروه مورد و شاهد با یکدیگر مقایسه شد، تا بدین وسیله میزان اضافه بار آهن که به صورت غیرمستقیم با سطح سرمی فریتین مرتبط می‌باشد در دو روش درمانی (استفاده از دسفرال زیرجلدی همراه و بدون تزریق وریدی دسفرال هنگام تزریق خون) با یکدیگر مقایسه شود.

در مطالعات مختلف، تاثیر درمانی استفاده از دوزهای بسیار بالای دسفرال (بیش از ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هرکیلوگرم وزن بدن در ساعت) مورد بررسی قرار گرفته و محققان به این نتیجه رسیده‌اند که این دوزهای بالاتر به خصوص در بیماران دارای

گرم در دسی لیتر بود. سطح متوسط فریتین در این افراد قبل از شروع دسفرال (زیر جلدی یا هردو)، ۲۵۸۰/۲ (۱۶۸۱/۱) میلی-گرم در دسی لیتر بود. جدول ۱ سطح فریتین سرم و متوسط هموگلوبین قبل از تزریق خون در بدو مطالعه در دو گروه مورد و شاهد را نشان می‌دهد که اختلاف آنها از نظر آماری معنی دار نبود.

جدول ۲ سطح متوسط فریتین سرمی را در فواصل سه ماهه در گروه مورد نشان می‌دهد، همان گونه که مشاهده می‌شود سطح فریتین سرمی در طی سه ماه افزایش داشته است. برای مقایسه اثر استفاده توأم از دسفرال وریدی و زیرجلدی در مقابل استفاده تنها از دسفرال زیرجلدی، با استفاده از داده های جدول ۳، میزان افزایش نسبی سطح فریتین در گروه مورد ۱/۷ (نسبت ۴۹۶۹/۱ به ۲۸۹۹/۹) به دست آمد. در حالی که میزان افزایش نسبی (رشد) سطح فریتین سرمی در گروه شاهد ۲/۲ (نسبت ۵۰۹۲/۹ به ۲۲۶۰/۵) بود که بیان کننده افزایشی برابر ۱/۷ (نسبت ۲/۲ به ۱/۷) می‌باشد. به عبارت دیگر استفاده نکردن از روش توأم می‌تواند سطح فریتین سرم را پس از یکسال به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش دهد.

جدول ۲- بررسی سطح متوسط فریتین سرمی در فواصل سه ماهه در گروه مورد

آماره	سطح فریتین سرمی (mg/dl)		
	پایان سه ماهه اول	پایان سه ماهه دوم	پایان سه ماهه سوم
میانگین	۲۸۱۷/۶	۳۷۱۵/۵	۴۴۵۲/۲
انحراف معیار	۱۱۹۲	۳۲۷۵/۷	۳۳۳۸/۵
حداقل	۵۳۶	۳۰۵	۱۵۰
حداکثر	۱۰۳۰۰	۱۰۹۶۰	۱۰۹۸۰

جدول ۳- مقایسه سطح فریتین سرمی در پایان یک سال پیگیری در دو گروه مورد و شاهد

P-value	نسبت میانگین تغییرات	میانگین (انحراف معیار) سطح فریتین سرمی (mg/dl)		گروه مورد بررسی
		در پایان یکسال	قبل از شروع دسفرال	
۰/۰۴	۱/۷	۴۹۶۹/۱ (۴۱۱۹/۲)	۲۸۹۹/۹ (۲۱۵۵/۳)	گروه مورد
	۲/۲	۵۰۹۲/۹ (۳۶۷۹/۷)	۲۲۶۰/۵ (۹۵۷/۳)	گروه شاهد

زمان مصرف و رژیم توصیه شده به نظر می‌رسد مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است تا با حجم نمونه‌های بالاتر و مدت پیگیری طولانی‌تر بتوان اثرات بلند مدت این رژیم‌های مختلف را با هم مقایسه کرد.

نتیجه گیری

افزایش فریتین سرمی در گروه دریافت کننده دسفرال زیرجلدی به تنهایی ۱/۷ برابر دریافت کنندگان دسفرال وریدیو زیرجلدی توام بود. بنابراین مصرف دسفرال وریدی با دوز ۶۰ تا ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن همراه دسفرال زیرجلدی به بهبود وضعیت بار آهن در بیماران تالاسمی کمک بیشتری می‌کند.

سیاسگزاری

از کارکنان مرکز آموزشی درمانی طالقانی گرگان که در اجرای این مطالعه همکاری نمودند تشکر می‌گردد. همچنین از معاونت پژوهشی دانشگاه که در تصویب و اجرای این طرح ما را یاری نمودند قدردانی می‌گردد.

سطوح بالای اولیه فریتین سرمی، نسبت به دوزهای معمول مورد استفاده، توانایی بیشتری در کاهش عوارض بیماری و بهبود وضعیت زندگی دارد.^{۱۰، ۱۱} در مطالعه ما نیز گروه مورد که نسبت به گروه شاهد، دسفرال اضافه‌تری دریافت کرده بودند در پایان پیگیری یک ساله سطح فریتین پائین‌تری را نشان دادند. در مطالعه حاضر دوز دسفرال وریدی ۶۰ تا ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به همراه تزریق خون (به مدت ۸ ساعت) بود. بنابراین به نظر می‌رسد استفاده از دوزهای بیشتر دسفرال در بیماران تالاسمی خواهد توانست کمک قابل توجهی به بهبود وضعیت بارگیری آهن بدن نماید.

در مطالعه دیویس و همکاران، تجویز داخل وریدی دفروکسامین ۲۴ ساعته از طریق کاتتر با دوز مناسب منجر به بهبود وضعیت فریتین سرم و کاهش معنی دار آن به تقریباً نصف مقادیر اولیه شده بود.^{۱۴} در مطالعه دیگری که توسط والی و همکاران انجام شد نیز یک‌سال پس از شروع برنامه دفروکسامین وریدی با دوز بالا (۲۴۰-۲۰۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم روزانه یا تقریباً ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در ساعت) به همراه انفوزیون زیرجلدی سه روز در هفته (هربار مدت ۱۰ ساعت)، فریتین سرم کاهش قابل ملاحظه‌ای پیدا کرد و دفع ادراری آهن (که به عنوان معیاری برای اضافه بار آهن در نظر گرفته شده بود) نیز کاهش شدیدی داشت.^{۱۵}

مطابق یافته‌های این مطالعه و مطالعات مشابه دفروکسامین وریدی دارای اثرات مفیدی در کاهش فریتین (به عنوان یکی از مهمترین و در دسترس‌ترین نشانگرهای میزان بار آهن بدن) است.^{۱۶، ۱۷} با توجه به تفاوت‌های موجود در دوز مصرفی، مدت

Serum Ferritin in Thalassemic (Major) Patients with Subcutaneous Desferal Versus Subcutaneous and Intravenous Desferal Therapy

Narges Beigom Mirbehbahani¹, MD, Pediatric Hematologist, Sima Besharat^{2*}, MD, Researcher; Ali Jabbar, MD, Researcher, Nafise Mirkatooli, MD, Naser Behnampour, MSc of Biostatistic

1. Department of Pediatrics, Golestan University of Medical Sciences, IR Iran
2. Golestan University of Medical Sciences, IR Iran
3. Medical Allied Faculty, Golestan University of Medical Sciences, IR Iran

Received: 1/9/06; Revised: 23/06/07; Accepted: 13/07/07

Abstract

Objective: β -thalassemia is a widespread disease. Long term transfusion is the most important therapy in these patients but the best regimen is controversial yet. In this study two groups of thalassemic patients were compared. Subcutaneous desferal regimen was compared versus subcutaneous in combination with intravenous desferal.

Material & Methods: This clinical trial was done on thalassemic patients in Pediatric Center who were similar in mean age, number of subcutaneous desferal infusions and number of transfusions. This study was done in one year and serum ferritin was measured every 3 months in patients (cases) and at the end of the study (in controls).

Findings: Mean serum ferritin was significantly different in two groups at the end of the study (after one year follow-up), it was higher in case group than in controls (1.7 times) (P value=0.04).

Conclusion: In this study, combination therapy of intravenous and subcutaneous desferal was more effective to reduce the iron overload. With more accurate management we will achieve a better long term prognosis in these patients.

Key Words: Serum ferritin; Thalassemia; Subcutaneous desferal; Intravenous desferal

REFERENCES

1. Laws HJ, Gobel U, Christaras A, et al. Intensification of chelating-therapy in patients with thalassemia major. *Klin Padiatr.* 2005;217(3):120-5.
2. Piga A, Galanello R, Forni GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica.* 2006;91(7):873-80.
3. موسوی ف. راهنمای درمان تالاسمی، فدراسیون بین المللی تالاسمی. تهران؛ بنیاد امور بیماریهای خاص. چاپ اول. ۱۳۸۰؛ صفحات ۴۲-۲۴ و ۱۰۹-۱۰۶.
4. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk β -thalassemia. *Blood.* 2000;95(4):1229-36.
5. Wali YA, Taqi A, Deghaidi A. Study of intermittent intravenous deferoxamine high-dose therapy in heavily iron-loaded children with beta-thalassemia major poorly compliant to subcutaneous injections. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(5):453-60.
6. Kolnagou A, Kontoghiorghes GJ. Effective combination therapy of deferiprone and deferoxamine for the rapid clearance of excess cardiac IRON and the prevention of heart disease

* Correspondence Author;

Address: Shahid Nabavi poli Clinic, 4th Azar Alley, 5th Azar Blvd, Gorgan, IR Iran

E-mail: s_besharat_gp@yahoo.com

- in thalassemia. The Protocol of the International Committee on Oral Chelators. Hemoglobin. 2006;30(2):239-49.
7. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115(14):1876-84.
 8. Galanello R, Kattamis A, Piga A, et al. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica*. 2006;91(9):1241-3.
 9. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62.
 10. Hagege I, Becker A, Kerdaffrec T, et al. Long-term administration of high-dose deferoxamine 2 days per week in thalassemic patients. *Eur J Haematol*. 2001;67(4):230-1.