● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره دهم، شمارهٔ ۵، آذر – دی ۱۳۸۷، صفحه ۵۳-۴۸

رابطه اختلال شنوایی با تزریق دسفرال و فرّیتین سرم دربیماران تالاسمی ماژور

کیوان کیاکجوری*[۱]، احمد تمدنی[۲]، حسن محمودی نشلی[۲]، زینب جهانیان بهنمیری[۳]، شیدا قلی پور[۴]

۱- استادیار گروه گوش، حلق و بینی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه کودکان مرکز تحقیقات کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- پزشک عمومی ۴- کارشناس شنوایی سنجی

سابقه و هدف: رسوب آهن بدنبال تزریق خون در بتاتالاسمی ماژور که معمولا از سال اول زندگی شروع می شود، عوارض ناخواسته زیادی را سبب می گردد که با آهن زدا هایی مثل دسفرال این مشکل تا حد زیادی حل شده است. از طرفی اطلاعات مدونی در مورد درگیری دستگاه شنوایی در بیماران تالاسمی تحت تزریق دسفرال وجود ندارد. هدف از این مطالعه بررسی وجود و یا عدم وجود افت شنوائی در بیماران تالاسمی و رابطه آن با میزان تزریق دسفرال و سطح فریتین سرم می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه تحلیلی بر روی ۱۰۰ بیمار تالاسمی در مرکز تالاسمی امیرکلا انجام شده است. از این افراد ۵۰ نفر به طور منظم (گروه مورد) و ۵۰ نفر به طور نامنظم و گاه گاهی دسفرال مصرف می کردند (گروه مقایسه). سن، جنس، میزان فرّیتین، چگونگی مصرف دسفرال و سطح تحصیلات برای دو گروه ثبت شد. ارزیابی شنوائی بیماران با تمپانومتری و ادیومتری ارزیابی گردید.

یافته ها: در گروه مورد ٤ نفر (۸٪) و در گروه مقایسه ۸ نفر (۱٦٪) افت شنوایی انتقالی وجود داشت، که این اختلاف معنی دار نبود. همچنین بین سطوح فرّیتین و افت شنوایی نیز در هر دو گروه ارتباط معنی داری وجود نداشت. در گروه مورد ۷ نفر (۱٤٪) دارای انواع مختلفی از تمپانومتری غیر طبیعی بوده در حالیکه در گروه مقایسه ۱۵ نفر (۳۰٪) تمپانومتری غیرطبیعی داشتند (p=۰/۰۲۹).

نتیجه گیری: مطالعه ما نشان داد که در بیماران بتا تالاسمی ماژور تزریق منظم م مقدار کافی دسفرال بدون عارضه شنوایی خواهد بود.

واژه های کلیدی: *تالاسمی، دسفرال، فرّیتین، تمپانومتری، اختلال شنوایی.*

دریافت: ۸۶/۱۰/۱۵، ارسال جهت اصلاح: ۸۷/۴/۱۹، پذیرش: ۸۷/۶/۲۷

مقدمه

بیماری تالاسمی ماژور در شش ماهه دوم زندگی به صورت یک کم خونی همولیتیک شدید و پیشرونده ظاهر می شود. تزریق خون در این بیماران برای جلوگیری از ضعف شدید و مشکلات قلبی ناشی از کم خونی ضروری است . این بیماران هر ۴ الی ۵ هفته به ۱۵ الی ۲۰ میلی لیتر گلبول قرمز متراکم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن نیاز پیدا می کنند. هموسیدروز عارضه اجتناب ناپذیر درمان طولانی مدت تزریق خون می باشد. زیرا هر ۵۰۰ سی سی خون حدود ۲۰۰ میلی گرم آهن به بافت ها می رساند که با روش های فیزیولوژیک قابل دفع نیست. برای دفع آهن انباشته شده در بدن، مصرف آهن زداها، مثل تزریق دسفرال نیاز می باشد. بدون تزریق دسفرال یا سایر آهن زداها آهن در بدن تجمع پیدا می کند. آهن اضافی در بدن موجب آسیب دایمی به ارگانهای مختلف بدن می گردد. عوارض زیادی مثل نارسایی و آریتمی قلبی، دیابت، کم کاری غدد تیروئید و پاراتیروئید و عفونتهای مختلف را به علت تجمع آهن زیادی بدن ذکر کرده اند (۲و۱). اگر چه برای دسفرال عوارض زیادی مثل ندول پوستی در محل تزریق، کری حسی – عصبی، اختلالات دید، عفونت های مختلف (مثل موکور مایکوزیس تظاهرات گوش و حلق و بینی در بیماران تالاسمی که دسفرال مصرف می کنند انجام شده است، اما

▣ این مقاله حاصل پایان نامه زینب جهانیان بهنمیری، دانشجوی مقطع پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.5.7.3]

هنوز اطلاعات کمی در مورد وضعیت شنوایی در بیماران تالاسمی موجود است. بطوریکه برخی از مطالعات عوارض عصبی – شنوایی ناشی از تزریق دسفرال را مطرح نمودند (۶-۳). در یک مطالعه دیگر که بر روی بیماران تالاسمی انجام شد، هیچ ارتباطی بین اختلالات شنوایی و سطح فرّیتین مشاهده نگردید (۷). همچنین مشخص شد دسفرال در دوزهای پایین تر از mg/kg/day ۵۰ برای گوش ایمن است (۳). در مطالعات دیگر مشخص شد که ارتباط اساسی بین دوز داروی داده شده دسفرال و افت شنوایی وجود دارد (۹و۸و۵). همچنین نشان داده شد که بیماران تحت درمان با دسفرال با دوز mg/kg/day ۵۰ و بالاتر افت شنوایی حسی عصبی داشتند و کاهش دوز یا قطع موقتی دسفرال باعث بهبودی بعضی از آنها شده است (۱۱و۱۰). اگرچه اهمیت تزریق خون و اهمیت درمان با دسفرال در بیماران تالاسمی ماژور مشخص است. اما اثر نامطلوب دسفرال بر روی شنوایی دقیقا مشخص نمی باشد. لذا این مطالعه جهت ارزیابی شنوایی در بیماران تالاسمی مرکز تالاسمی امیرکلا و رابطه آن با تزریق دسفرال و سطح سرمی فریتین انجام شده است تا اطلاع دقیق تری در مورد عوارض شنوایی به خصوص ناشی از مصرف دسفرال به دست آید. تا در صورت بروز عارضه جدی، روشهای آهن زدای بهتری را جستجو نموده و اگر عارضه جدی نداشته باشد بیماران از فواید آن محروم نگردند.

مواد و روشها

این مطالعه به روش کوهورت تاریخی بهمن ۸۵ تا شهریور ۸۶ در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در مرکز تالاسمی امیرکلا طی انجام شده است. ۱۰۰ بیمار که به طور تصادفی انتخاب شدند در دو گروه ۵۰ نفره مورد و مقایسه قرار گرفتند. گروه مورد شامل بیمارانی بودند که به طورمنظم تحت درمان با دسفرال بوده در حالیکه گروه مقایسه بیمارانی بودند که به طور نامنظم و گاه گاهی تحت درمان با دسفرال بوده اند. دسفرال مصرفی در همه بیماران ساخت شرکت Novartis سوئیس بوده است. بیماران طوری انتخاب شدند که حداقل ۱۰ سال سابقه تزریق خون داشته و سابقه ای از دیابت، اوتیت حاد و مزمن، اوتیت خارجی، مننژیت، اوریون و هر بیماری دیگری که اختلال شنوایی ایجاد کند، نداشته باشند. بیماران پس از معاینه اولیه توسط یک هماتولوژیست و متخصص گوش و حلق و بینی در صورت عدم وجود سرومن، اوتیت مدیا، اوتیت خارجی تحت شنوایی سنجی به روش ادیومتری و تمپانومتری قرار گرفتند.

ارزیابی ادیومتری در سه مقیاس به طریق زیر انجام شد:

۱- کاهش شنوایی حسی- عصبی که در اثر بیماری های حلزون ، عصب جمجمه ای هشتم و یا مغز رخ می دهد و علت آن عفونت، تروما، مواد سمی، بیماری های دژنراتیو و یا ناهنجاریهای مادرزادی می باشد.

۲- کاهش شنوایی انتقالی که در اختلالات گوش خارجی یا میانی یا داخلی مثل اوتیت میانی، اتواسکلروز و پارگی پرده صماخ دیده می شود.

۳- کاهش شنوایی مرکب که در این نوع هم مکانیسم انتقالی و هم اجزاء عصبی دچار اختلال هستند.

تمپانومتری نیز با توجه به معیارهای زیر انجام گرفت:

۱- **نوع A:** (منحنی طبیعی)

۲- **نوع B:** (در تمپانو اسکلروز، تجمع مایع در گوش میانی، انسداد مجرای گوش خارجی)

۳- **نوع C:** (فشار منفی در گوش میانی)

سطح فرّیتین سرم بیماران بروش ELISA و با کیت پادتن علم و با دستگاه Awarness statfax اندازه گیری و با واحد نانوگرم در دسی لیتر بیان شد. داده ها جمع آوری و با آزمونهای آماری fisher's exact و chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

در گروه مورد ۵۰ بیمار (۱۲ مرد و ۳۸ زن) تحت ادیومتری و تمپانومتری قرار گرفتند که میانگین سنی آنها ۱۹/۹ سال بود. در حالیکه این میزان در گروه مقایسه ۵۰ بیمار (۲۲ مرد و ۲۸ زن) ۱۹/۷ سال بود. میانگین سطح فرّیتین در دو گروه مورد و مقایسه به ترتیب ۱۴۲۲ng/dl و ۲۳۶۴/۱ng/dl بوده است. میانگین چگونگی مصرف دسفرال به سال و تعداد شب در هفته در گروه مورد و مقایسه به ترتیب ۱۴/۳سال و ۵/۴ شب در هفته و ۱۳/۱ سال و ۱/۵ شب در هفته بوده است. ۸٪ افراد گروه مورد مبتلا به افت شنوایی انتقالی بودند که در گروه مقایسه این میزان۱۶٪ بوده است که این تفاوت میان دو گروه معنی دار نمی باشد. همچنین مشخص شد که بین سطوح فرّیتین و افت شنوایی در دو گروه مورد و مقایسه ارتباط معنی داری وجود ندارد (جدول شماره ۱). در تمپانومتری گروه مورد،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.5.7.3]

۴۳ نفر نوع A دو طرفه (نرمال) و ۷ نفر نوع B و C یک یا دو طرفه داشتند، که در گروه مقایسه ۳۵ نفر نوع A دو طرفه (نرمال) و ۱۵ نفر نوع B و یا C یک یا دو طرفه داشتند و تفاوت بین دو گروه معنی دار می باشد (p=۰/۰۲۹).

جدول شماره ۱. توزیع فراوانی نسبی و درصد افت شنوایی در دو گروه مورد و مقایسه در رابطه با سطح فریتین سرم

افت شنوائی / سطح فریتین (ng/dL)	گروه مورد* نوع افت شنوائی		گروه مقایسه* نوع افت شنوائی	
	انتقالی تعداد(٪)	نرمال تعداد (٪)	انتقالی تعداد(٪)	نرمال تعداد(٪)
کمتر از ۱۰۰۰	–	۱۳ (۲۶)	۲ (٤)	۲ (٤)
۱۰۰۰–۲۰۰۰	۱ (۲)	۲٤ (٤۸)	۲ (٤)	۱۹ (۳۸)
۲۰۰۰–۳۰۰۰	۳ (٦)	۸ (۱٦)	۱ (۲)	٦ (۱۲)
بیشتر از ۳۰۰۰	–	۱ (۲)	۳ (٦)	۱۵ (۳۰)
جمع	٤ (۸)	٤٦ (۹۲)	۸ (۱٦)	٤۲ (۸٦)

* گروه مورد: مصرف منظم دسفرال و گروه مقایسه: بطور نامنظم دسفرال دریافت می نمودند.

جدول شماره ۲. توزیع فراوانی نسبی و درصد انواع تمپانومتری در گروه مورد و مقایسه

نوع تمپانومتری	نوع A دوطرفه تعداد(٪)	نوع B دوطرفه تعداد(٪)	نوع C دوطرفه تعداد(٪)	نوع A و B تعداد(٪)	نوع A و C تعداد(٪)	نوع B و C تعداد(٪)
گروه دریافت کننده دسفرال بطور منظم	٤ ۳ (۸٦)	–	–	۱(۲)	۲(٤)	٤(۸)
گروه دریافت کننده دسفرال بطور نامنظم	۳۵(۷۰)	۵(۱۰)	–	۳(٦)	٦(۱۲)	۱(۲)

(P-A = ۰/۰٦۳) (P-B = ۰/۲٤۹)

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی داری بین تزریق دسفرال و افت شنوایی وجود ندارد. در مطالعه حاضر هیچ یک از بیماران افت شنوایی از نوع حسی – عصبی نداشتند. در برخی از مطالعات کری حسی– عصبی به عنوان عارضه دسفرال ذکر شده که در مطالعه کنونی این مشکل وجود نداشت. در مطالعه Chen و همکارانش در تایوان نیز نتیجه ای مشابه با یافته های این مطالعه بدست آمد (۱۲). در این مطالعه دسفرال با دوز کمتر از ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز استفاده شده است که در مطالعه حاضر نیز بیماران از دوز مناسب دسفرال (۵۰–۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز) استفاده نمودند. در مطالعه Komtzoglou و همکارانش در یونان مشخص شد مصرف دسفرال با دوز mg/kg ۶۰–۵۰ در روز باعث افت شنوایی حسی– عصبی می شود (۳). در مطالعه کریمی و همکارانش در دانشگاه شیراز نیز همین نتیجه به دست آمد (۸). در مطالعه دیگر در ایتالیا نیز مشخص شد که درمان با دفروکسامین با دوز mg/kg ۵۰–۳۰ در روز هیچ سمیتی برای گوش ندارد (۱۳). در مطالعه حاضر مشخص شد بین سطوح فریتین و افت شنوایی در بین دو گروه مورد و مقایسه تفاوت معنی داری

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.5.7.3]

وجود نـدارد. در مطالعـات Chen در تـایوان (۱۲)، Komtzoglou و همکـاران (۳)، کریمـی در شـیراز (۸) و در مطالعـه ای دیگـر در بیمارستان کودکان فیلادلفیا نیز همین نتیجه به دست آمد (۱۴)، کـه در همه این موارد با دوز دسفرال استفاده شده ارتباط داشـته انـد. در این مطالعه اختلالات تمپانومتری در گروه مقایسه به مراتب بیشتر از گروه مورد است که می توان علت آن را احتمالا" هیپوکسی ناشی از عدم تزریق خون کافی دانست که باعث بزرگی آدنوئید، هیپـرپلازی استخوان گیجگاهی و به دنبال آن اختلال تخلیه لنفی گوش میـانی و انسداد دهانه شیپور استاش دانست که خود باعث حرکت ارگانیسم های نسج آدنوئید و نازوفارنکس به طرف گوش میانی و سـبب بـروز عفونت گوش، تحریک گوش و تحریک دایمی مخاطی شده که خود به اوتیت میانی همراه با تجمع مایع منجر مـی شـود. ایـن نتـایج در کتاب تالاسمی حق شناس و مطالعه Stura نیز به دست آمده اسـت (۱۶و۱۵). بنا براین با توجه به عوارض بـسیار زیـاد رسـوب آهـن در بافتهای مختلـف بـدن از جملـه قلـب کـه باعـث مـرگ زودرس در بیماران تالاسمی می گردد و نیز اثر بخشی بالای دسـفرال در آهـن زدایی از بدن، تا زمانی که برای دسفرال جایگزین بهتری پیدا نـشده است شایسته است بیماران تالاسمی اولا: از دسفرال بصورت مـنظم استفاده نمایند. ثانیا: تا آنجا که ممکـن اسـت بیـشتر ازدوز معمـولی ۳۰-۴۰ mg/kg در روز استفاده ننمایند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از بیماران مرکز تالاسمی امیرکلا و پرسنل خوب و زحمتکش آن مرکز تقدیر و تشکر می گردد.

****

References

1. Hershko C, Weatherall DJ. Iron-chelating therapy. Crit Rev Clin Lab Sci 1988; 26(4): 303-45.

2. Fosburg MT, Nathan DG. Treatment of Cooley's anemia. Blood 1990; 76(3): 435-44.

3. Kontzoglou G, Koussi A, Economou M, et al. Long term audiological evaluation of beta-thalassemia patients. Acta Otorhinolaryngol Belg 2004; 58(2): 113-7.

4. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. N Engl J Med 1986; 314(14): 869-73.

5. Bowern N, Ramshaw IA, Badenoch Jones P, Doherty PC. Effect of an iron-chelating agent on lymphocyte proliferation. Aust J Exp Biol Med Sci 1984; 62(part6): 743-54.

6. Lederman HM, Cohen A, Lee JW, Freedman MH, Gelfand EW. Deferoxamine: a reversible S-phase inhibitor of human lymphocyte proliferation. Blood 1984; 64(3): 748-53.

7. Masala W, Meloni F, Gallisai D, et al. Can deferoxamine be considered an ototoxic drug? Scand Audiol Suppl 1998; 30: 237-8.

8. Karimi M, Asadi Pooya AA, Khademi B, Asadi Pooya K, Yarmohammadi H. Evaluation of the incidence of sensorineural hearing loss in beta thalassemia major patients under regular chelation therapy with deferrioxamine. Acta Haematol 2002; 108(2): 79-83.

9. Sacco M, Meleleo D, Tricarico N, Greco Miani A, Serra E, Parlatore L. Evaluation of desferrioxamine ototoxicity in thalassemic patients. Follow-up over a 5-year period and results. Minerva Pediatr 1994; 46(5): 225-30.

10. Kontzoglo G, Koussi A, Tsatra J, et al. Sensorineural hearing loss in children with thalassemia major in Northen Greece. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1966; 35(3): 223-30.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.5.7.3]

11. Barrat PS, Toogood IR. Hearing loss attributed to desferrioxamine in patients with beta thalassemia major. Med J Aust 1987; 147(4): 177-9.

12. Chen SH, Liang DC, Lin HC, Cheng SY, Chen LJ, Liu HC. Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion dependent patients. J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27(12): 651-3.

13. Ambrosetti U, Donde E, Piatti G, Cappellini MD. Audiological evaluation in adult beta-thalassemia major patients under regular chelation treatment. Pharmacol Res 2000; 42(5): 485-7.

14. Cohen A, Martin M, Mizanin J, Konkle D, Schwartz E. Vision and hearing during deferoxamine therapy. J Pediatric 1991; 118(5): 826-7.

15. Haghshenas M, Zamani J. Thalassemia, 1st ed, Shiraz, Shiraz University of Medical Sciences Publishing Center 1997; pp: 1-2, 169-83.

16. Stura M, Arigliani R, Molinari AC, Tarantino V. Evaluation of auditory function in homozygous beta thalassemia. Pediatr Med Chir 1986; 8(5): 703-5.

*آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، تلفن: ۵-۳۲۴۲۱۵۱-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.5.7.3]

CORRELATION OF HEARING IMPAIRMENT WITH DESFERAL AND SERUM FERRITIN LEVEL IN β THALASSEMIA MAJOR PATIENTS

K. Kiakojouri (MD) [1*], A. Tamaddoni (MD) [2], H. Mahmoodi Nesheli (MD) [2], Z. Jahanian Bahnemiri (GP) [3], Sh. Gholipour (BSc) [4]

*1.*Assistant Professor of ENT, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran, kia_ko13358@yahoo.com,*
2. Assistant Professor of Pediatric Department & Pediatric Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran,
3. General Practitioner, 4. Audiometrist

BACKGROUND AND OBJECTIVE: In β thalassemia major that begins in the first year of life, iron deposition after blood transfusion is undesired event that must be removed with iron chelators such as desferal. On the other hand, it is not collected information about the hearing impairment in the patients who received desferal therapy The aim of this study was to assess the presence and absence of hearing impairment in β thalassemia major patients and its correlation with desferal and ferritin level.

METHODS: This analytical study was performed on 100 thalassemic patients in Amirkola thalassemic center. Fifty patients had received regular desferal therapy (case group) and fifty patients had received irregular desferal therapy (control group). Age, sex, ferritin level, route of desferal therapy and educational level had been recorded for both groups. They have been evaluated for auditory quality with tympanometer and audiometer.

FINDINGS: In the case group four patients (8%) and in control group eight patients (16%) had conductive hearing loss. It was not meaningful difference. Also in the two groups there were no meaningful correlation between ferritin level and hearing loss. Tympanometry had shown some disturbance in both groups; seven patients (14%) and fifteen patients (30%) in case and control groups, respectively (p=0.029).

CONCLUSION: The results of this study showed that adequate regular desferal therapy in β thalassemia major patients is not associated with hearing impairment.

KEY WORDS: *Thalassemia, Desferal, Ferritin, Tympanometry, Hearing impairment.*

Journal of Babol University of Medical Sciences 2008-2009; 10(5): 48-53.

Received: January 4th 2008, Revised: July 9th 2008, Accepted: September 17th 2008.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.5.7.3]