

مطلوبترین شیوه پیشگیری از تالاسمی در ایران

دکتر مصطفی قانعی - دکتر مصطفی موحدی - دکتر پیمان ادیبی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

خلاصه

بیماری بتاتاالاسمی ماژور یک هموگلوبینوپاتی ارثی است، در این بیماری زنجیره 'گلوبین ساخته نمی شود یا اینکه ساخت آن کافی نیست.

بیماری بصورت اتوزوم مغلوب به فرزند منتقل می شود، پدر و مادر هر دو ناقل ژن هستند لذا ۱/۴ فرزندان مبتلا به تالاسمی ماژور و ۱/۴ فرزندان کاملاً سالم و ۱/۲ فرزندان ناقل ژن تالاسمی هستند.

ناقلین ژن کاملاً ظاهر سالم دارند و صرفاً با آزمایش خون (اندازه گیری MCV گلبول قرمز و هموگلوبین A₂) می توان به این صفت مغلوب در پدر یا مادر که ناقل ژن هستند پی برد. (۱)

● اپیدمیولوژی:

این بیماری در نواحی کنار دریاها، رودخانه ها و مردابها شیوع دارد، از آنجا که بیماری مالاریا نمی تواند ناقلین ژن تالاسمی مینور را مبتلا سازد، واجدین این صفت (ژن مغلوب) در اپیدمی های مالاریا مصون ماندند و بر تعدادشان افزوده شد. (۲) بر همین اساس در کشور ایران در سواحل دریای خزر و در جنوب کشور ۱۰٪ مردم ناقل ژن تالاسمی هستند و در سایر نواحی این میزان بین ۸-۲٪ متغیر است. در اصفهان به لحاظ مجاورت با زاینده رود شیوع ژن به ۴/۵٪ می رسد. (۳)

● علائم بالینی، درمان و عوارض:

سن علامت دار شدن بیماران از شش ماهگی به بعد است. (۴) در اثر این بیماری گلبولهای قرمز عمر کوتاه دارند و بدلیل ساختمان غیرطبیعی بطور مرتب توسط طحال تخریب می شوند. بیمار در دوره شیرخوارگی با علائم کم خونی به پزشک مراجعه می کند، پزشک با آزمایش الکتروفورز خون بتاتاالاسمی ماژور را تشخیص می دهد و به محض تشخیص سعی می کند با تزریق خون هموگلوبین را بالای ۱۰ gt/dl نگه

دارد. (۵) با اینکار علاوه بر جلوگیری از عوارض کم خونی، فعالیت مغز استخوان را برای ساختن گلبول قرمز جدید سرکوب می کند. می توان تصور کرد که این بیماران بواسطه کم خونی قد کوتاه دارند و رشد کافی در ارگانها حاصل نمی شود. (۶)طحال بعلت پرکاری بزرگ می شود، مغز استخوان بدلیل فعالیت زیاد فضای بیشتری را طلب می کند و بهمین دلیل استخوان گونه در این بیماران خیلی بیشتر از استخوان فک رشد کرده و صورت بیمار وضع خاصی می یابد. (۷) هر یک سی سی خون Packed RBC یک میلی گرم آهن دارد و بعد از چند سال با سربار آهن حاصل از تزریقات مکرر خون به این بیماران، در ارگانهای مختلف بیمار مواجه می شویم. (۸) در اینجا باید از عوارض درمان پیشگیری کنیم و برای اینکار با آمپول دسفرال (دفروکسامین) (معمولاً ۲ عدد در ۲۴ ساعت) که بصورت زیر جلدی از طریق پمپ انفوزیون می شود آهن اضافی را دفع می کنیم. (۹) با همه این تلاشها بیماران معمولاً قبل از شروع دهه چهارم فوت می کنند. (۱۰) برآورد اقتصادی هزینه مورد نیاز برای حفظ حیات چنین بیماری نزدیک به یکصد هزار دلار است. می توان ادعا کرد هیچ یک از کشورهای که با اپیدمی این بیماری روبرو هستند، قادر به درمان ایده آل بیماری نیستند و به همین جهت عوارض روحی و روانی این معلولیت گریبانگیر جامعه، خانواده و بیمار می شود. در حال حاضر کشور ما پانزده هزار (۱۵۰۰۰) بیمار تالاسمی دارد و هر ۶ ساعت یک بیمار تالاسمی به این مجموعه اضافه می شود تنها راه برخورد با تالاسمی ماژور پیشگیری بیماری است.

● روشهای پیشگیری:

قدیمی ترین روش در ایتالیا در سال ۱۹۴۳ در مرکز ملی مبارزه با تالاسمی بکار گرفته شد، در این روش غربالگری قبل از ازدواج و سقط درمانی بعنوان روش موفق قلمداد شد (۱۱). در انگلستان همین روش در سال ۱۹۷۷ برای مهاجرین قبرسی - آسیایی و آفریقایی بکار گرفته شد. استرالیا نیز از همین روش تبعیت کرد و در اسپانیا با افزایش آگاهی جامعه و غربالگری در

مدارس کار خود را شروع کردند.

بطور کلی سه روش برای پیشگیری از بیماری تالاسمی وجود دارد.

- ۱- غربالگری جمعیت داوطلب ازدواج و ممانعت از ازدواج دو فرد ناقل ژن.
- ۲- تشخیص قبل از تولد و انجام سقط درمانی.
- ۳- استفاده از مهندسی ژنتیک در درمان جنین مبتلا به تالاسمی در داخل رحم

روش اول: غربالگری جمعیت داوطلب ازدواج و ممانعت از ازدواج دو ناقل ژن:

در این روش جمعیت در معرض ازدواج را که طیف سنی آنها مشخص است شناسائی کرده و برای کلیه این افراد آزمایش CBC انجام داد. معیار غربالگری، اندکس MCV گلبول قرمز است. جمعیت با MCV پایین (میکروسیتیک) بایستی از لحاظ کمبود آهن و تالاسمی مینور (ناقل ژن تالاسمی) بررسی گردند. ناقلین ژن، شناسائی و در امر ازدواج راهنمایی می شوند تا با ناقل ژن دیگر ازدواج نکنند. (۱۲)

نحوه دیگر اجرای این روش که توسط اینجانب و همکارانم با موفقیت در اصفهان اجرا شد، بدینصورت بود که بعد از تمایل دختر و پسر به ازدواج با هم، توسط مرکز بهداشت و روحانیون عاقد زوج ها به مرکز پیشگیری تالاسمی ارجاع داده می شدند و در صورتیکه هر دو ناقل ژن بودند راهنمایی می شدند تا از ازدواج با یکدیگر صرفنظر نمایند. این طرح در اجرا، ۹۵٪ موفقیت داشت. (۳)

● مزایا:

- ۱- انجام مراحل فوق الذکر با قوانین شرعی مطابقت دارد.
- ۲- راهنمایی داوطلبین قبل از جاری شدن صیغه عقد باعث می شود تا در زندگی آینده خود بیشتر فکر کنند و در صورت

تمایل از یک زندگی ملال آور آینده اجتناب نمایند. ۳- هزینه اجرای طرح نسبت به دو روش دیگر بسیار کمتر است (یک صد و پنجاهم روش دوم). (۱۳) ۴- کلیه خانمهای مبتلا به فقر آهن که در غربالگری تالاسمی شناسائی شده اند، تحت درمان با آهن قرار می گیرند و مادران آینده دچار کم خونی و فقر آهن در حاملگی نخواهند شد. ۵- در کلیه نقاط کشور قابل اجرا می باشد. ۶- وسایل آزمایشگاهی و متخصصین رده بالا نیاز ندارد. ۷- طرح در سیستم شبکه بهداشت کشور قابل اجرا می باشد.

● معایب:

۱- ممانعت از ازدواج دو ناقل ژن باعث می شود تا شیوع ژن تالاسمی مینور در جامعه افزایش یابد، اگر نرخ رشد جمعیت در حال حاضر ۷/۲٪ باشد طی حدود ۵۰ سال برای مثال در شهر اصفهان که شیوع ژن ۳٪ می باشد به ۶٪ خواهد رسید. ۲- آزدگی خاطر در دو نفر داوطلب ازدواج و خانواده های آنان. روش دوم: تشخیص قبل از تولد و انجام سقط درمانی.

در این روش دو ناقل ژن با یکدیگر ازدواج می کنند و به آنها آموزش لازم در مورد زمان مراجعه در حاملگی داده می شود. دوازده هفته بعد از حاملگی و قطع قاعدگی مادر (در حاملگی) از جفت جنین نمونه گیری بعمل می آید (با روش CVS = Chorionic villi sampling) سلولهای بدست آمده در این روش با متد PCR (Polymerase chain reaction) و الکتروفورز از نظر وضعیت DNA مورد مطالعه قرار می گیرد در صورتیکه نتیجه مطالعه DNA، ابتلای جنین به تالاسمی ماژور را نشان دهد، جنین سقط می شود. این آزمایش برای هر حاملگی مادر باید تکرار شود. (۱۴)

● مزایا: ۱- شیوع ناقلین ژن بتاتالاسمی مینور افزوده نخواهد شد. ۲- آزادی فرد در انتخاب همسر حفظ می شود.

● معایب:

۱- انجام این روش به تکنولوژی و آزمایشگاه مجهز نیاز دارد. ۲- متخصصین کارآموزده و با سطح بالای علمی نیاز دارد. ۳- با قوانین شرعی کشورهای اسلامی و بعضی مذاهب دیگر منافات دارد.

۴- در همه کشور قابل اجرا نیست.

۵- قابل ادغام در طرح شبکه های بهداشت نیست. ۶- قبل از انجام طرح بایستی موتاسیونهای بتاتالاسمی در نواحی مختلف کشور شناسایی شود. روش سوم: استفاده از مهندسی ژنتیک در درمان جنین مبتلا به تالاسمی در داخل رحم در این روش از نظر تشخیص به تکنولوژی و متخصصین روش دوم نیازمندیم یعنی بایستی با انجام CVS، و سپس مطالعه DNA به طریق PCR، بیماری تالاسمی در جنین را تشخیص دهیم و سپس سلول بنیادی Stem cell را (که از کبد جنین سقط شده استخراج می شود) در داخل بند ناف جنین مبتلا به تالاسمی، در رحم مادر تزریق می کنیم. این روش هنوز در ابتدای راه است و اولین بار در ۱۹۸۹ ارائه شده است. تعداد جنین هایی که بعد از پیوند سلول بنیادی سالم به دنیا آمده اند بسیار محدودند و هنوز بعنوان یک روش تجربی قلمداد می شود. (۱۵)

● مزایا:

۱- این روش با قوانین شرعی مطابقت دارد.

۲- معایب روش اول را ندارد.

۳- علم مهندسی ژنتیک را توسعه می دهد و برای ریشه کنی سایر معلولیتها نیز کاربرد دارد و در اصلاح نژاد نسل بشر می تواند مفید باشد.

● معایب:

۱- کلیه معایب روش دوم را به همراه خواهد داشت.

۲- فوق العاده گران است.

۳- هنوز تجربی است.

● بحث:

با توجه به جمعیت در حال رشد این بیماران در کشور و معضل کنونی که بواسطه پانزده هزار بیمار تالاسمی داریم، بایستی بطور عاجل در کشور ایران نسبت به پیشگیری تالاسمی بطور وسیع و همه جانبه در کل کشور اقدام کرد. شواهد نشان می دهد ما در درمان بیماران تالاسمی موفق نبوده ایم و با توجه به شرایط اقتصادی موفق نخواهیم شد. لذا کفایت بخش کوچکی از هزینه درمان را صرف پیشگیری نمائیم. با توضیح قبلی که در خصوص روشهای پیشگیری ارائه

شد، روش دوم در کشور ما قابل اجرا نیست و ما اگر تلاش مهندس ژنتیک در درمان تالاسمی را مد نظر قرار دهیم در دهه های آینده بنا به قول علمای علم ژنتیک و تالاسمی این معضل با استفاده از این تکنولوژی برطرف خواهد شد (۱۶)، و بر این اساس، افزایش شیوع ژن در چهار تا پنج دهه آینده، در کلیه نقاط کشور ما، با هر میزان شیوع ناقلین ژن، مخاطره آمیز نخواهد بود. بعبارت دیگر نگرانی ناشی از افزایش ژن بتا تالاسمی مینور نباید ما را در امر پیشگیری از بیماری که لطامت سنگین اجتماعی و اقتصادی به کشور وارد می کند دچار تردید سازد. مسلماً تا یک قرن آینده ما مشکلی در اثر اجرای این طرح پیدا نخواهیم کرد و در عین حال بایستی توان خود را در جهت بکارگیری روش سوم یعنی مهندسی ژنتیک بکار

گیریم.

اگر توانستیم در چند دهه آینده به کمک مهندسی ژنتیک براحتی و با مخارج قابل تحمل جنین های بیمار را درمان کنیم، از ممانعت در امر ازدواج دو ناقل ژن خودداری می کنیم، ولی در عین حال هنوز به شناسائی ژن معیوب قبل از ازدواج نیازمندیم. حتی اگر به احتمال بعید، این روش موفق نبود، اندوخته اقتصادی که در اثر دنیا نیامدن بیماران تالاسمی نصیب ما میشود ما را در مقابله صحیح با این بیماری توانمندتر می کند.

Reference

1) Berman BW, Ritchey AK, Jeckel JF et al: Hematology of Beta thalassemia Trait: Age Related Developmental Aspects And Intrafamilial correlations. J pediatr Res 16:286, 1982.
2) Weatherall DJ, Clegg JB: the thalassemia Syndromes, 3rd Ed. Blackwell scientific publications, Oxford, 1981.

۳- قانعی م، آزر م، قاسمی ح، موحدی م و همکاران: دومین گزارش پیشرفت طرح تحقیقاتی ارائه بهترین روش پیشگیری از تالاسمی قبل از ازدواج مرکز پیشگیری و تحقیقات تالاسمی استان اصفهان، ۱۳۷۲

4) Logothetis J, Constantoulakis M, Economidou J et al: Thalassaemia Major (homozygous beta thalassaemia): A Survey of 138 cases. Neurology 22:294, 1972.

- 5) Wolman IJ: Transfusion Therapy in cooly's Anemia: Italy , Am J Hum Genet 2:198, 1975.
Growth and Health As Repeated to long Range Hemoglobin Levels: A progress Report. Ann NY Acad Sci 11g: 736, 1964.
- 6) Laor E, Grafunkel A, Koyoumjisky - Kaye E: Skeletal And Dental Retardation in B - Thalassemia Major. Hum Biol 54:85, 1982.
- 7) Asbell MB: Orthodontic Aspects of Cooly's Anemia. Radiology 83:576,1964.
- 8) Modell B, Beckj: Long Term Deferoxamine Therapy in Thalassemia, Ann N Y Acad Sci 323: 201, 1974.
- 9) Modell B, Berdoukas V: the Clinical Approach to thalassemia. Grune & Straton, London 1984.
- 10) Zueio M G, Destefano P, Borgna - Pignattic etal: Survival And causes of Death in Thalassemia Major Lancet 1:27, 1989.
- 11) Silvestroni E, Bianco I: Screening for Micrytemia in Italy , Am J Hum Genet 2:198, 1975.
- 12) Pearson HA, O'Brien RT, Mc Intosh S: Screening for Thalassemia Trait by Electronic Measurements of Mean Corpuscular Volume. N Engl Med 288:351, 1973.
- 13) Ostrowsky JT, Lippman A, Scriver CR: Cost Benefit Analysis of Thalassemia Disease prevention prevention. Am J public Health 7:732, 1985.
- 14) kazazian HH, Philips JA, Boehm Cp et al: prenatal Diagnosis of Beta Thalassemia by Amniocentesis. Blood 56:926, 1980.
- 15) Tourane JI: In - Utero Transplantation of Fetal Liver Stem Cells in to Human Fetuses. Hum Reprod 7:44, 1994.
- 16) Weatherall D.J: the treatment of Thalassemia Slow progress And New Delimas. N Engl J M 329:877, 1992.