

نتایج غربالگری بتا تالاسمی مادران باردار

فرزانه ولی زاده: پزشک، معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران - نویسنده رابط: f.valizadeh48@yahoo.com

عزیزاله باطبی: استادیار، گروه آموزش بهداشت و ارتقاء سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

ابوالقاسم پوررضا: استاد، گروه آموزش بهداشت و ارتقاء سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

آزاده دیلمی: کارشناس، معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۵/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: تالاسمی ماژور یکی از شایعترین اختلالات ژنتیکی اتوزومال مغلوب در دنیاست. از این رو در برنامه های پیشگیری در اولویت قرار دارد. انجام غربالگری تالاسمی در زمان ازدواج، یکی از موفق ترین گام های پیشگیری از بروز بیماری تالاسمی در کشور می باشد.

روش کار: این تحقیق، یک مطالعه توصیفی - تحلیلی مداخله ای است که طی دو مرحله در شهرستان بابلسر انجام شده است، در مرحله اول مطالعه توصیفی گذشته نگری است که طی آن به بررسی علل زمینه ساز بروز بیماران تالاسمی زیر ۱۸ سال (متولدین سال- های بعد از سال ۱۳۷۶) پرداخته و در مرحله دوم روش مطالعه تحلیلی مداخله ای است که با انجام غربالگری مجدد تالاسمی که همراه با آزمایشات قبل بارداری یا اوایل بارداری انجام شده، می باشد.

نتایج: مرحله اول این بررسی، مطالعه توصیفی مقطعی است که بر روی پرونده ۲۵ بیمار تالاسمی زیر ۱۸ سال انجام شد که ۱۵ بیمار (۶۰٪) والدین شان مزدوجین قبل از ۱۳۷۶ بوده اند که والدین ۴ بیمار (۱۶٪) دارای فرزند تالاسمی ماژور بودند (S2). والدین ۱۰ بیمار دیگر (۴۰٪) مزدوجین بعد از سال ۷۶ بوده اند (S1). با توجه به نتایج فوق، در مرحله دوم تحقیق، از مهرماه سال ۸۵ یک برنامه مداخله ای تحت عنوان غربالگری تالاسمی بر روی ۹۷۵۰ نفر از مادران باردار و یا پیش از بارداری انجام شد، که نتایج این برنامه مداخله ای، شناسائی ۲۰ زوج ناقل بتا تالاسمی جدید، شامل: ۱۰ زوج از مزدوجین قبل از ۱۳۷۶ و ۱۰ زوج از مزدوجین بعد از ۱۳۷۶ (بدون مجوز رسمی ازدواج، خطای آزمایشگاهی و هموگلوبینوپاتی ها)، که پس از شناسائی این ۲۰ زوج ناقل بتا، در اسرع وقت ارجاع به مرکز ژنتیک شدند که از تولد ۴ نوزاد تالاسمی ماژور پیشگیری شد.

نتیجه گیری: با توجه به بررسی نتایج این مداخله در ۹ سال اخیر (۹۴-۱۳۸۵)، با شناسایی بهنگام، از تولد ۴ نوزاد تالاسمی پیشگیری نمود که در مقایسه بروز ۱۸ نوزاد تالاسمی در ۹ سال قبل از اجرای طرح مذکور (۱۳۷۷-۸۵) به روش (RCT- before-after)، می توان به ارزشمندی این طرح پی برد.

واژگان کلیدی: بتا تالاسمی، مادران باردار، غربالگری، بابلسر

مزمین بودن و شدت بالینی و شیوع بالای آن، بار سنگینی را بر سلامتی جوامع منطقه مدیترانه شرقی تحمیل می کند (et Bernard al. 2013). بر اساس گزارش WHO بیش از ۵/۲٪ افراد، ناقل هموگلوبینوپاتی هستند و مشکل عمده بهداشتی در ۷۱٪ از ۲۲۹ کشور جهان به حساب می آیند. سالانه ۳۰۰-۴۰۰ هزار تولد با نقص گلوبینی به دنیا می آیند بیش از ۹۵٪ این تولدها در آسیا و هند و خاورمیانه رخ

مقدمه

اختلالات هموگلوبین شایعترین اختلال تک ژنی منطقه مدیترانه شرقی می باشد که همراه با مشکلات عمده بهداشتی و درمانی است. چون این بیماری بدلیل

ناشی از افزایش بار آهن و رسوب آن در ارگان‌های حیاتی می‌شوند (Modell and Beroukas 2009) عوارض جسمی مثل تاخیر در رشد و نارسایی احتقانی قلبی عروقی و بزرگی کبد و طحال و دیابت می‌گردند (and Solati Asadi 2007). میزان بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور تا سن ۵ سالگی ۱٪ تا سن ۱۰ سالگی ۷٪، تا سن ۲۰ سالگی ۳۲٪ و تا سن ۳۰ سالگی به ۵۰٪ کاهش می‌یابد (Mehrabi and Kazeminejad 2001) مشکل عمده در درمان بیماران تالاسمی، علاوه بر هزینه‌های سرسام آور، مطلوب نبودن نتایج درمانی و صدمات جبران ناپذیر روحی و روانی و اجتماعی (Emotional cost) برای خانواده‌های بیماران و جامعه می‌باشد

Thalassemia International Federation 2008 هیچ سیاستی نمی‌تواند بطور کامل از افزایش دائمی هزینه‌های مراقبت بیماران جلوگیری نماید بنابراین هر برنامه پیشگیری شامل غربالگری جمعیت و مشاوره آینده نگر با هدف شناسایی زوجین در معرض خطر آغاز شود صرفه جویی بلند مدت هزینه‌ها بیشتر خواهد بود (Kullve 2006). بعلت بالا بودن هزینه نگه‌داری این بیماران دچار مضیقه‌های مالی فراوان می‌گردند هزینه درمان هر بیمار تالاسمی ماژور در طول یکسال مبلغی در حدود ۷۰۰۰ دلار برآورد شده که بیش از ۹۰٪ توسط دولت پرداخت می‌شود، به عبارتی با تعداد بیمار موجود، دولت سالیانه مبلغی در حدود ۱۲۰ میلیارد تومان (دلاری ۸۰۰ تومان) را تنها بابت درمان مستقیم بیماران هزینه می‌کند که سهم بزرگی از بودجه سلامت کشور را به خود اختصاص می‌دهد که اهمیت موضوع را خاطر نشان می‌کند و از این رو در برنامه‌های پیشگیری در اولویت قرار دارد. نسبت هزینه پیشگیری به درمان ۱/۱۷۲ و نسبت هزینه پیشگیری به پیوند مغز استخوان ۱/۱۱۲ می‌باشد با توجه به الگوی انتقال این بیماری که توسط ازدواج دو فرد ناقل ژن تالاسمی ایجاد می‌گردد، ایده پیشگیری از آن، از طریق غربالگری داوطلبین ازدواج سالیان زیادی است که در کشورها از جمله در کشور ما بطور قانونمند و اجباری در حال اجراست و با توجه به آسان و کم هزینه (یک دلار) و در

می‌دهد (Galanello et al. 2010). از آنمی‌های شایع سندرم هموگلوبینوپاتی، بتاتالاسمی است بتاتالاسمی از اختلالات تک ژنی شایع با توارث مغلوب (AR) می‌باشد امروز شیوع آن در نواحی مدیترانه و خاورمیانه، جنوب شرقی آسیا و از جنوب غربی اروپا تا خاور دور امتداد یافته است و در نواحی وسیعی از آفریقا هم دیده می‌شود (Weatheral and Clegg 2007). جهت پیشگیری از بروز تالاسمی در بخش بزرگی از مدیترانه و قبرس و ساردینیا، غربالگری قبل از ازدواج و و زنان باردار و در نهایت غربالگری تمام جمعیت (Expanded Population Screening) پشتیبانی شدند که با وجود شیوع بالای ژن (۲۰-۱۶٪) در این منطقه، با کاهش تقریباً ۱۰۰٪ موارد تالاسمی طی ۱۰ سال همراه بود (Angastinotis 2001). در کشورمان در نواحی حاشیه دریای خزر و خلیج فارس و دریای عمان خوزستان و فارس و جنوب کرمان شیوع بیشتری دارد. احتمال تولد نوزاد مبتلا به بتا تالاسمی در ایران، بطور متوسط، یک در ۳۰۰ زایمان تخمین زده می‌شود که تقریباً سه برابر بیشتر از بالاترین فراوانی در بیماری‌های وراثتی، یعنی سندرم داون با شیوع ۱ در هزار است. (Arab and Karimipour 2011) بر اساس آمار سازمان انتقال خون ایران، تعداد ۱۸۶۱۶ و ۲۵۰۰ بیمار تالاسمی ماژور در استان مازندران گزارش شده است جمعیت استان مازندران بالغ بر سه میلیون نفر و نسبت بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به جمعیت ۱۱۲ درصد هزار نفر می‌باشد (Iranian blood transfusion Organization 2007). در استان مازندران تجمع بیماران، بیش تر در شهرهای جویبار، بابلسر و بابل است و از نظر شیوع بیماری تالاسمی جویبار با ۲۶۵ در هر صد هزار نفر بالاترین تراکم بیمار به جمعیت را در کشور و بابلسر با ۲۳۴ بیمار در هر صد هزار نفر در رتبه دوم قرار گرفته است (Khorasani et al. 2008). این بیماران زندگی وابسته به انتقال خون دارند که متعاقب ترانسفوزیون متعدد دچار اختلالات

غربالگری مجدد تالاسمی در مراقبت پیش از بارداری یا اوایل بارداری مادران، می‌تواند مدیران و تصمیم‌گیران این برنامه را در راستای ارتقای کیفیت اجرای برنامه و بهبود مراقبت از ناقلین، تا به حداقل رساندن موارد بروز بیماری یاری نماید.

روش کار

جهت پیشگیری بروز موارد جدید تالاسمی پس از اجراء غربالگری تالاسمی، تجزیه و تحلیل اطلاعات و انتخاب روش مداخله‌ای مناسب، این پژوهش طی دو مرحله انجام شد (مرحله اول: روش توصیفی مقطعی - مرحله دوم: تحلیلی مداخله‌ای). ضمناً از کلیه افرادی که در این تحقیق شرکت کرده‌اند رضایت کتبی گرفته شد.

مرحله اول: بررسی علل بروز موارد جدید تالاسمی پس از اجراء برنامه کنترل پیشگیری از تالاسمی ماژور ۹۴-۱۳۷۶: برنامه کنترل و پیشگیری از تالاسمی ماژور در کشور بصورت سه استراتژی مهم پایه‌ریزی گردید: استراتژی اول (S1): غربالگری کلیه زوج‌های متقاضی ازدواج از نظر ابتلا به کم‌خونی، پیش از اجراء عقد رسمی و اخذ مجوز ازدواج و مراقبت ویژه زوج‌های ناقل شناسایی شده بر اساس دستور العمل کشوری استراتژی دوم (S2): مراقبت از آن دسته از والدین بیماران تالاسمی ماژور که در سن باروری هستند، از نظر تنظیم خانواده و یا ارجاع مناسب به آزمایشگاه‌های تشخیص ژنتیکی. استراتژی سوم (S3): غربالگری کلیه مزدوجین قبل از سال ۱۳۷۶ (سال شروع برنامه) به منظور شناسایی زوج‌های ناقل، و مزدوجینی که در غربالگری قبل از ازدواج شرکت نکرده‌اند از جمله ازدواج‌های غیررسمی.

روش مطالعه در این تحقیق، مطالعه توصیفی مقطعی که با مراجعه به پرونده‌های بیماران تالاسمی در بیمارستان‌های مربوطه و واحد غیر واگیر معاونت بهداشتی استان اطلاعات مورد نیاز کسب گردید. اطلاعات مذکور شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران (زمان تولد و زمان ازدواج والدین) علت عدم انجام آزمایشات ثبت گردید. سپس با

دسترس بودن آزمایشات غربالگری این بیماری در مقایسه با هزینه‌های کلان درمان و مراقبت از بیماران (۷۰۰۰ دلار) و میزان هزینه-فایده، اجرای برنامه‌های پیشگیری در خصوص آن امری بسیار قابل انتظار است. برنامه کنترل و پیشگیری از تالاسمی ماژور یکی از مهمترین و قدیمی‌ترین برنامه‌های پیشگیری در عرصه ژنتیک نظام سلامت کشور است که سیاست‌های اجرایی که از ابتدای سال ۱۳۷۶ بصورت ادغام یافته در برنامه‌های کشوری به مورد اجرا درآمد و در نهایت براساس گزارشات انتشار یافته از سوی مدیریت بیماری‌ها با اجرای این برنامه در هشت سال اول، موارد بروز نزدیک به ۸۰٪ کاهش یافته است در حال حاضر تعداد تولد موارد جدید در کشور از ۱۲۰۰ مورد در سال ۱۳۷۶ به ۱۵۰ مورد در سال ۱۳۹۳ رسیده است. در صورت عدم اجراء برنامه پیشگیری از تولد نوزاد تالاسمی، با شیوع بیش از ۱۰٪ ژن بتا تالاسمی در شمال کشور انتظار سالانه ۱۵۰ مورد تولد نوزاد تالاسمی ماژور در استان مازندران میرفت، که با اجراء این برنامه میزان بروز نوزاد تالاسمی در سال ۱۳۷۶ از ۱۱ درصد هزار، در حال حاضر (۱۳۹۴) به ۱/۱ درصد هزار رسیده است (Ministry of health and Medical Education of Islamic Republic of IRAN 2008)

با وجود اینکه بیش از یک دهه از اجراء برنامه کنترل تالاسمی می‌گذرد هنوز هم شاهد موارد بروز این بیماری می‌باشیم. بررسی حاضر که جهت کسب آگاهی بیشتر در مورد چالش‌های موجود در برنامه کنترل و پیشگیری بروز تالاسمی ماژور و ارائه راهکار و مداخله مناسب می‌باشد. در مرحله اول این تحقیق، ارزیابی و شناسایی چالش‌های موجود، با بررسی علل زمینه ساز بروز موارد جدید تالاسمی در این شهرستان از سال‌های ۹۴-۱۳۷۶ و در مرحله دوم با انجام طرح مداخله‌ای تحت عنوان غربالگری تالاسمی مادران باردار که از مهر سال ۱۳۸۵ اجراء شد، سعی شده تا اقداماتی جهت پیشگیری از تولد نوزادان تالاسمی ماژور صورت گیرد. بررسی اپیدمیولوژیک بروز این موارد و تحلیل علل بروز و ادغام

شدند، جهت انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد CVS به مرکز ژنتیک تالاسمی ارجاع گردیدند. (زوجینی که دچار آنمی هیپوکروم و میکروسیتیر همراه با HgbA2 طبیعی تحت عنوان مشکوک به آلفا تالاسمی و آنمی فقر آهن جهت اقدامات بعدی به متخصصان هماتولوژیست ارجاع می شدند.

ج) آزمایشات تشخیص پیش از تولد و بررسی: هموگلوبینوپاتی در مراکز ژنتیک: تشخیص پیش از تولد در واقع تعیین چگونگی بارث رسیدن ژنها از والدین به جنین می باشد. بدین منظور، ژن‌ها و جایگاه و نوع جهش در هر یک از زوجین بررسی و سپس وضعیت توارث آنها به از طریق انجام شود. بدیهی است در صورت انتقال ژن معیوب توسط هر دو والد، با سقط جنین میتوان از تولد کودک مبتلا پیشگیری نمود. این آزمایشات طی مراحل: خونگیری و استخراج DNA (به روش Boiling پروتئیناز SDS-K، نمک اشباع) از روش‌های مختلف PCR و تعیین توالی (DNA-Sequency) و هضم آنزیمی (RFLP) انجام و نوع موتاسیون افراد مشخص می گردد روش‌های مولکولی گخودرابروش سریعتر نام روش Ampilification refractory (ARMS) mutation system داده است که نوعی روش PCR است و ناگونی جهت تشخیص جهش‌های نقطه‌ای بکار می رود و است شود و در مواردی که CBC هر دو نفر آنمی هیپوکروم میکروسیتیر را نشان داد زوج به مرکز مشاوره تالاسمی ارجاع شوند.

نتایج

این بررسی، شامل دو مرحله می باشد: مرحله اول: بررسی علل بروز ۲۵ بیمار جدید تالاسمی، با وجود انجام غربالگری تالاسمی در شهرستان بابلسر در سال‌های ۸۴-۱۳۷۶ انجام شده و مرحله دوم: مطالعه‌ای به روش تحلیلی مداخله‌ای از مهر سال ۸۵ در این شهرستان اجراء شده که در این مدت ۹۷۵۰ مادر با دار یا مرحله قبل بارداری مورد بررسی قرار گرفتند.

دسته بندی اطلاعات، تجزیه و تحلیل اطلاعات انجام شد. علل زمینه ساز بروز بیماری تالاسمی در این مطالعه براساس سه استراتژی استاندارد بروز بیماری در مصوبه کنترل و پیشگیری بیماری تالاسمی در سال ۱۳۷۶، به سه دسته تقسیم شدند.

در مرحله دوم شامل مراحل:

الف) هماهنگی‌های لازم در سیستم دولتی و خصوصی جهت ارجاع زوجین با CBC آنمی هیپوکروم و میکروسیتیر ($MCV < 80$ ، $MCH < 27$ به مرکز مشاوره تالاسمی شهرستان انجام شد که طی جلسات متعدد کمیته های موربیدیتی و مورتالیتیه مادر و کودک که با متخصصان زنان و زایمان و اطفال و آزمایشگاه و پزشکان مراکز بهداشتی درمانی شهری-روستائی که هر سه ماه برگزار می گردد در خصوص برنامه غربالگری بتا تالاسمی مادران باردار، و با ارائه Case – report و موارد جدید بروز و موارد پیشگیری شده، دعوت به همکاری شد. جهت شناسائی و ارجاع قبل از بارداری یا مادران باردار که طی آن CBC آزمایشات روتین بارداری برای مادران باردار قبل از ۱۰ هفته در آزمایشگاه ویژه تالاسمی یا آزمایشگاه رفرنس شهرستان درخواست شود، (آزمایش CBC با دستگاه سیمکس ساخت ژاپن KX21h) از نظر وجود آنمی میکروسیتیر ($MCV < 80$ و $MCH < 27$) مورد بررسی قرار گرفت که در صورت مختل بودن CBC خانم، برای همسرشان نیز CBC درخواست و در مواردی که CBC هر دو نفر هم آنمی میکروسیتیر را نشان داد زوج به مرکز مشاوره تالاسمی ارجاع شدند.

ب) بررسی در مرکز مشاوره تالاسمی: از زوجین ارجاعی از مراکز تحت مشاوره قرار گرفته و جهت همکاری رضایت کتبی گرفته میشود. برای زوج با آنمی هیپوکروم میکروسیتیر هموگلوبین الکتروفورز (دستگاه Mindra ساخت ژاپن) و فریتین به روش الیزا با استفاده از کیت Biosystem انجام می شود. در مواردی که طی انجام آزمایشات، زوج ناقل بتا تالاسمی شناسایی

شماره ۱ و ترند بروز آن در شکل شماره ۱ مشخص شده است.

مرحله دوم: جهت پیشگیری از موارد جدید تالاسمی از مهر سال ۱۳۸۵ برنامه غربالگری تالاسمی مادران باردار در این شهرستان انجام شد. اجرا این برنامه علاوه بر اینکه با کلیه استراتژی‌های کشوری همپوشانی دارد چالش‌های این برنامه را نیز رفع می‌نماید. در این مرحله، مطالعه‌ای به روش تحلیلی مداخله‌ای از مهر سال ۱۳۸۵ لغایت ۱۳۹۴ در این شهرستان اجرا شده است (طبق الگوریتم) که در این مدت ۹۷۵۰ باردار یا مرحله قبل بارداری مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۶۸ زوج دچار آنمی هیپوکروم و میکروسیت (MCV < ۸۰ و MCH < ۲۷) از طرف پرسنل مراکز بهداشتی-درمانی روستایی و شهری و تعدادی از طرف متخصصین زنان آموزش دیده، به مرکز مشاوره تالاسمی بابلسر ارجاع شدند در مرکز مشاوره تالاسمی با انجام آزمایشات تخصصی شامل CBC و الکتروفورز هموگلوبین و فریتین برای زوج، موارد بتا تالاسمی از انواع دیگر تفکیک شدند که در این مطالعه ۲۰ زوج ناقل بتا تالاسمی شناسایی که جهت CVS و آزمایش تشخیص پیش از تولد و تعیین موتاسیون سریعاً به مراکز ژنتیک ارجاع شدند

نتایج طی غربالگری انجام شده در مرحله دوم، باعث شناسایی تعداد ۲۰ زوج ناقل بتا تالاسمی (شکل شماره ۲) شده است.

- ۱۰ زوج ناقل (۵۰٪) از مزدوجین قبل از سال ۱۳۷۶ (مزدوجینی قبل از برنامه غربالگری تالاسمی)

- ۱۰ زوج ناقل (۵۰٪) از مزدوجین بعد از سال ۱۳۷۶
- ۵ زوج ناقل (۲۵٪) از کل زوجین شناسایی شده بدون مجوز رسمی و بدون شرکت در غربالگری زمان ازدواج اقدام به ازدواج کردند (چالش ۱)

- تعداد ۴ زوج (۱۶٪) بدلیل خطای آزمایشگاه و هموگلوبینوپاتی زمان ازدواج شناسایی نشدند (چالش ۲).
یک زوج ناقل (۸٪) افغانی-ایرانی که در غربالگری زمان ازدواج در شهرهای جنوبی شناسایی شده، بدلیل متواری

- مرحله اول: که براساس اطلاعات ثبت شده در پرونده این بیماران گرد آوری شده تعداد ۲۵ نفر بیمار تالاسمی ماژور زیر ۱۸ سال می‌باشند با میانگین سنی ۱۲/۷ سال در طیف سنی ۸-۱۷ سال و نسبت مرد به زن $M/F=1/7$ و ۶۵٪ بیماران ساکن روستا بودند تقسیم بندی بیماران براساس زمان شروع غربالگری تالاسمی قبل ازدواج (سال ۱۳۷۶): والدین ۶۰٪ بیماران، مزدوجین قبل از ۱۳۷۶ و والدین ۴۰٪ بیماران، مزدوجین بعد از ۱۳۷۶ می‌باشند.

- والدین ۱۵ بیمار (۶۰٪) از مزدوجین قبل از ۱۳۷۶ بودند. شامل:

- ۱۱ زوج (۴۴٪) از مزدوجین قبل از ۷۶ و غربالگری ازدواج انجام نشده بود و از مینور بودنشان مطلع نبودند
- والدین ۴ بیمار (۱۶٪) دارای فرزند تالاسمی ماژور بودند (S2) که بدون انجام آزمایشات پیش از تولد، ریسک بارداری بدون انجام آزمایش تشخیص پیش از تولد را پذیرفتند و مجدداً شاهد تولد نوزاد تالاسمی ماژور بودند
- والدین ۱۰ بیمار (۴۰٪) مزدوجین بعد از ۷۶ بودند. شامل:

- ۶ زوج (۱۶٪) توسط آزمایشگاه تالاسمی به عنوان زوج مینور شناسایی و مورد مشاوره قبل از ازدواج قرار گرفتند ولی به دلیل مشکلات مالی و سهل انگاری، اقدام به انجام آزمایش تشخیص پیش از تولد نمودند.

- ۲ بیمار تالاسمی (۸٪) که دو قلوئی پسر می‌باشند به دلیل خطای آزمایشگاهی، که آزمایشات والدینشان را سالم اعلام کرده بود متولد شدند.

- ۲ بیمار تالاسمی (۸٪) که یکی از والدین ناقل آنمی سایکل سل می‌باشد که بدلیل اینکه اندکس‌های CBC در آنمی سایکل سل در حد Border line است در غربالگری تالاسمی قابل شناسایی نبودند.

- ۱ زوج (۴٪) مزدوجین بعد از ۷۶ و بدون غربالگری (S3) با مجوز غیررسمی اقدام به ازدواج نمودند. علل بروز موارد جدید تالاسمی بعد از سال ۱۳۷۶ در جدول

سال ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۱، داشتند که مشابه مطالعه اخیر میزان خطای آزمایشگاهی حدود ۲۰٪ است که یکی از دلایل وجود ناقلین HgbS بدون علامت و با CBC Border line در این مناطق می‌باشد (چالش ۱) (Mafy 2005) که در این منطقه و جنوب کشور آزمایش Sickel test به برنامه افزوده شده که در این مطالعه با علم به اینکه در بین بیماران تالاسمی این منطقه SBO (سیکل -تال) دیده شده در موارد Border line-CBC هموگلوبین الکتروفورز و یا HgbA2 به روش ستونی درخواست شده است در بین ۱۸ زوج ناقل شناسایی شده، دو زوج ناقل HgbS و مینور بودند که محصول بارداری یکی از آنها ماژور بوده سقط درمانی شد.

در پژوهشی که توسط زینالیان و سموات، با عنوان بروز موارد جدید تالاسمی ماژور پس از شروع برنامه کنترل پیشگیری تا پایان سال ۱۳۸۵ در شهرهای تابعه اصفهان انجام شد بیمار SBO شناسایی نشد، ۱۰٪ مزدوجین S3 بعد از ۱۳۷۶ بودند که بدون غربالگری مجوز دریافت کرده‌اند مشکل مذکور در این مطالعه هم وجود داشته است که یک سوم (۳/۱) زوجین S3 مزدوجین بدون مجوز رسمی بودند (Zeinalian et al. 2010). (چالش ۲)

در بررسی که کوثریان و همکاران در ساری از سال‌های ۷۱ الی ۸۱ انجام داده‌اند، بیماران جدید در اکثر قریب به اتفاق از خانواده‌هایی هستند که اطلاعی از مینور بودنشان نداشته‌اند (S3)، بوده‌اند که برخلاف نتایج این منطقه که میزان مزدوجین قبل و بعد از ازدواج تقریباً برابرند و دو چالش اصلی این تحقیق در مطالعه شان بیان نشده است ولی آنچه مشترک بود علت عدم مراجعه گروه S1 برای آزمایشات پیش از تولد سهل انگاری و فقر مالی بوده است (Kosaryan et al. 2003).

در پژوهش دیگری که در استان فارس توسط در سال‌های ۱۳۷۶-۱۳۸۸ در مورد علل زمینه ساز بروز تالاسمی ماژور انجام شده، میزان بیماران بر حسب استراتژی سه گانه کشوری مشابه این مطالعه می‌باشد ولی

بودن و سهل انگاری در انجام PND، که در طی غربالگری زمان بارداری این شهرستان شناسایی شدند (چالش ۳) (جدول ۲)

از این تعداد ۲۰ زوج ناقل جدید شناسایی شده، ۱۵ زوج در اوایل بارداری شناسایی شدند که با ارجاع به هنگام به مراکز ژنتیک cvs و DNA analysis انجام شد و از بروز ۴ نوزاد تالاسمی ماژور که یک جنین (SB (تالاسمی ماژور هتروزیگوت کمپاند) بوده که از طریق انجام سقط درمانی، پیشگیری شد. این ۲۰ زوج ناقل شناسایی شده، تحت کنترل و مراقبت سیستم بهداشتی درمانی قرار گرفتند که تعدادی از این زوجین ناقل پس از اطلاع از ناقل بودنشان، روش توبکتومی بعد از زایمان، بعنوان روش دائمی تنظیم خانواده را انتخاب نمودند.

۲۵۰ زوج دیگر که دچار آنمی هیپوکروم و میکروسیتیر همراه با HgbA2 طبیعی که مشکوک به آلفا تالاسمی و آنمی فقر آهن جهت اقدام بعدی به متخصصان هماتولوژیست ارجاع شدند که فقط ۵ مورد نیاز به تعیین موتاسیون و تشخیص پیش از تولد مرحله یک و دو داشتند.

بحث

تا کنون که نزدیک به دو دهه از شروع برنامه‌های پیشگیری از تالاسمی ماژور در کشور می‌گذرد، بازنگری نتایج و میزان موفقیت در انجام این برنامه‌ها می‌تواند به شناخت نقاط ضعف و در نتیجه امکان تکمیل برنامه‌های پیشگیری از تالاسمی کمک نماید. هر چند که آمار نوزاد تالاسمی ماژور در سال‌های اخیر به نسبت سال‌های قبل از ۷۶ به صورت چشمگیری کاهش یافته، که در سال ۱۳۷۶ تولد نوزادان تالاسمی ماژور در استان مازندران ۱۱ در ۱۰۰ هزار تولد و در سال ۱۳۹۰ به ۱/۱ در ۱۰۰ هزار تولد رسیده ولی بروز موارد جدید به صفر نرسیده است. در مطالعه‌ای که معافی و همکاران در شهر اصفهان در مورد بروز موارد جدید تالاسمی با وجود اجرای برنامه غربالگری تالاسمی در مزدوجین داشته است از

معادل ۷۵۶ میلیون ریال سالانه و به ازای طول عمر ۴۰ ساله هر بیمار تالاسمی معادل بیش از ۳۰ میلیارد ریال هزینه، صرفه جویی گردید.

در چین تحقیقی تحت عنوان بررسی پیش از تولد بتا تالاسمی در جنوب چین توسط **Dongzhi Li** و همکاران انجام شد که جهت ۵۴۵ جنین در معرض خطر آزمایشات پیش از تولد به روش **DNA HPLC analysis** انجام گردید ۲۴٪ جنین‌ها مبتلا بودند که سقط درمانی شدند (Dongzhi et al. 2008)

در مطالعه‌ای آینده نگری با عنوان پیشگیری از بتا تالاسمی ماژور توسط غربالگری تشخیص پیش از تولد در **Sardinia** که در طی سه سال انجام شد از بیش از ۱۰۰ مورد در هر سال (یک در هر ۲۵۰ تولد) به کمتر از ۵ مورد در سال کاهش داد (قابل توجه اینکه، این نتایج تنها با غربالگری ۱۱ درصدی از جمعیت این جزیره صد هزار نفری بدست آمده که شاهدهی برکارآمدی این راهکار است) (Cao et al. 1981).

در بررسی که تحت عنوان غربالگری هموگلوبینوپاتی در نوزادان و منافع آن، توسط **Grover** و همکاران در ایالت نیویورک انجام شد ۲٪ زوجین ناقل آنمی سیکل سل بودند که با تشخیص پیش از تولد ۷۵٪ جنین‌ها مبتلا بودند که سقط درمانی شدند (Grover et al. 2005). همانطور که در مطالعه اخیر نشان داده شده یکی از چالش‌های برنامه کنترل تالاسمی وجود ناقلین بدون علامت **HgbE** و **HgbS** می‌باشد (شناسایی ۱۱٪ ناقل **HgbS**) که تا کنون اقدامی رسمی جهت کنترل این هموگلوبینوپاتی نشده است.

با توجه به بررسی نتایج مداخله‌ای که در ۸ سال اخیر، با شناسایی ۲۰ زوج ناقل بتا تالاسمی و ارجاع بهنگام ۱۳ مادر باردار جهت انجام تشخیص پیش از تولد، از تولد نوزاد تالاسمی ماژور در سال‌های ۹۴-۸۵ پیشگیری شد که در مقایسه بروز ۱۸ نوزاد تالاسمی در ۸ سال قبل از اجرا طرح مذکور (سال‌های ۸۵-۱۳۷۷) به روش **Before-After** می‌توان به ارزشمندی این طرح پی برد. که از

به ازدواج‌های غیررسمی و **HgbS** و ازدواج‌های غیررسمی اشاره‌ای نشده است (Baqry 2012) براساس گزارش دیگری از مرکز مدیریت بیماری‌ها، در فاصله سال‌های ۸۳-۱۳۷۶ (۴/۷٪ از موارد بروز) ناشی از خطای آزمایشگاهی بوده است. جدول ۳، مقایسه موارد بروز تالاسمی ماژور در شهرستان اصفهان و شهرهای توابع اصفهان و استان فارس میباشد.

در بررسی مشابه مرحله دوم این مطالعه بررسی در مورد میزان هزینه اثر بخشی برنامه غربالگری پیش از تولد تالاسمی در هنگ کنگ از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۵ به روش مطالعه گذشته نگری انجام شده است و در این مرکز جنین ۱۴٪ زوجین در معرض تالاسمی ماژور یا **EB0** بودند که با انجام تعداد ۱۸ **PND** (تشخیص پیش از تولد) ۲۳٪ جنین‌ها مبتلا بودند که سقط درمانی شد که کل هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم آن محاسبه گردیده غربالگری پیش از تولد (**HK\$ 10 million**) یک چهارم (۲۵٪) هزینه مراقبت و درمان ۱۸ نوزاد تالاسمی ماژور تشخیص داده (**\$ 40 million HK**) بود. در مجموع از نظر هزینه اثربخشی برنامه غربالگری پیش از تولد تالاسمی در مناطق که آلفا و بتا تالاسمی شایع است به صرفه است در مورد از نظر هزینه اثربخشی برنامه غربالگری پیش از تولد بتا تالاسمی ماژور گزارشات متعددی پژوهشگران انگلیسی (در سال ۱۹۹۵) و **Quebec** و فلسطین اشغالی در سال ۲۰۰۰ منتشر گردید ولی چنین گزارشاتی در مورد آلفا تالاسمی وجود ندارد که بعلا اینکه جنین‌های آلفا تالاسمی هموزیگوس در رحم مادر یا اوایل نوزادی فوت می‌کنند و نیاز به مراقبت‌های طولانی مدت و هزینه‌های نگهداری ندارند (اما هزینه‌های مراقبت عوارض مادری شامل پراکلامپسی، همورازی و عوارض روانی ناشی از بارداری جنین هیدروپس می‌باشد (Leung et al. 2000) در مطالعه اخیر ۴ جنین ماژور شناسایی و سقط درمانی گردید که در صورت عدم شناسایی هزینه مراقبت و درمان ۴ نوزاد تالاسمی ماژور سالانه ۲۸۰۰۰ دلار بود که

برنامه های سلامت مادر و کودک را در راستای ارتقای کیفیت اجرای برنامه و بهبود مراقبت از ناولین، تا به حداقل رساندن موارد بروز بیماری یاری نماید.

- تداوم اجرائ برنامه تشکیل پرونده های الکترونیک سلامت خانوارها جهت دسترسی آسان به اطلاعات پزشکی ناولین و یا بیماران و خانواده شان از طرف مسئولین و مجریان برنامه کنترل و پیشگیری تالاسمی

- به منظور تکمیل برنامه، طرح پیشگیری از تالاسمی، تبدیل به طرح پیشگیری از تالاسمی و دیگر هموگلوبینوپاتی ها گردد.

- تجهیز آزمایشگاه های مراکز ازدواجی به روش هایی جهت شناسایی این نوع هموگلوبینوپاتی (روش سیکل تست و دستگاه های هموگلوبین الکتروفورز اسیدی و HPLC

- ضرورت قانونمند شدن انجام غربالگری تالاسمی قبل از ازدواج های غیررسمی و غیر دائم و در صورت عدم انجام آن، برخورد قانونی با دست اندرکاران این امر

- جهت ارتقای آگاهی مردم در مورد تالاسمی، اجرائ غربالگری تالاسمی در سطح جمعیت (Population screening) پس از ارائه برنامه های آموزش جمعیتی عمومی (مشابه اجرائ این غربالگری موفقیت آمیز در قبرس و ساردینیا) نه فقط غربالگری قبل از ازدواج

تشکر و قدردانی

از کارشناس ستادی ژنتیک معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و کلیه متخصصان و پزشکان و کارشناسان و مراکز بهداشتی درمانی بابلسر و فریدونکنار و متخصصان مراکز ژنتیک و نوین ژنتیک ساری و امیرکلای بابل که در این مطالعه مداخله ای، همکاری صمیمانه داشته اند، تقدیر و تشکر می گردد.

لحاظ، هزینه_فایده (Cost- Benefit) به صرفه است همچنین بخشی از هزینه های پنهانی بعنوان Emotional cost) که فشارهای و استرس های روحی روانی بیمار و خانواده اش می باشد در این غربالگری حفظو صرفه جویی شده است.

همچنین با انجام این طرح، عملکرد سیستم مراقبتی هوشمندتر و قویتر گردید و مانع از سهل انگاری زوجین (مزدوجین S1 یا S2 یا S3) در انجام PND شده و در صورت مشکل مالی زوجین با مکاتبات از مرکز ژنتیک و بیمه مربوطه کمک گرفته شد. به نوعی از عواملی که در طی سال های ۱۳۷۶-۱۳۸۵ باعث بروز موارد جدید تالاسمی مازور شده پیشگیری شد. اجرا این برنامه نه تنها بطور منسجم کلیه استراتژی های کشوری پوشش داده بلکه چالش های برنامه کشوری در این منطقه را نیز مرتفع ساخته است و از مهر ۱۳۸۵ تا کنون مورد بروز تالاسمی مازور در این شهرستان گزارش نشده است.

نتیجه گیری

با گذشت زمان تمایل به بارداری و میزان باروری گروه پر خطر مزدوجین قبل از ۷۶ کاهش می یابد و همچنین با پیشرفت تکنولوژی و به روز شدن تجهیزات آزمایشگاهی و آموزش پرسنل، خطاهای آزمایشگاهی و پرسنلی رو به کاهش می باشد ولی آنچه که مخاطره آمیز به نظر می رسد آمار رو به افزایش مزدوجینی است که با یا بدون آگاهی در طرح غربالگری تالاسمی به زمان ازدواج شرکت نمی کنند و شناسایی نمی شوند (S3 بعد از سال ۷۶) تا زمانی که این روند ادامه دارد غربالگری مادران باردار فیلتر مهمی جهت شناسایی این زوج ها و پیشگیری از بروز تولد نوزاد تالاسمی خواهد گردید. پیشنهادات:

- ادغام غربالگری تالاسمی در مراقبت پیش از بارداری یا اوایل بارداری مادران، می تواند مدیران و تصمیم گیران

جدول ۱- علل بروز موارد جدید تالاسمی ماژور در سالهای ۸۴-۱۳۷۶ شهرستان بابلسر

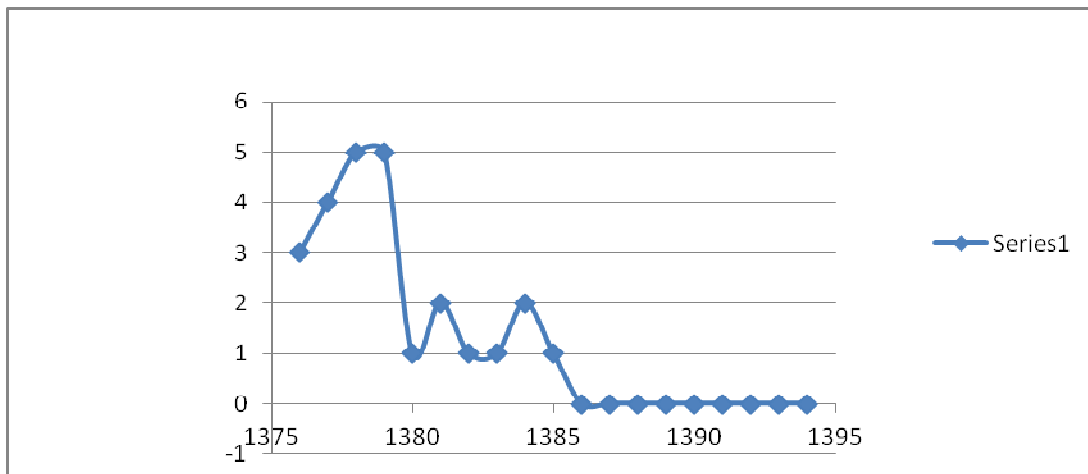
درصد	نوع استراتژی	علل بروز موارد جدید تالاسمی
۴۴	S3	ازدواج قبل از شروع برنامه غربالگری
۴	S3	عدم ارجاع زوج از سوی دفتر ثبت ازدواج (عقد غیر رسمی)
۸	S1	خطای آزمایشگاه ویژه تالاسمی
۸	S1	هموگلوبینوپاتی HgbS
۱۶	S1	فقر مالی
۲۰	S1 و S2	ضعف نظام مراقبتی
۱۰۰	S1 S2 S3	مجموع

جدول ۲- تعداد ۲۰ زوج ناقلین شناسایی شده ۹۴-۱۳۸۵ شهرستان بابلسر

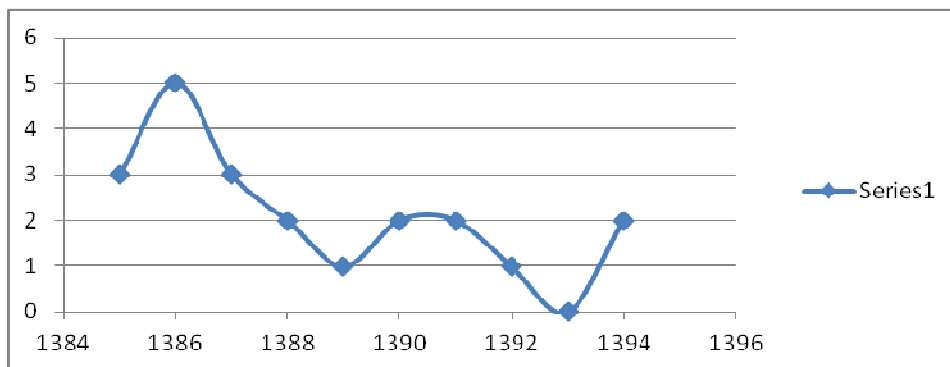
درصد	تعداد زوج ناقل شناسایی شده	زوج ناقلین شناسایی شده
۵۰	۱۰	مزدوجین قبل از ۱۳۷۶ (S3)
۲۵	۵	مجوز غیر رسمی (S3)
۵	۱	سهل انگاری زوجین (S1)
۵	۱	خطای آزمایشگاه (S1)
۱۰	۲	HgbS
۵	۱	HgbE
۱۰۰	۲۰	مجموع

جدول ۳ - مقایسه ای مناطق مختلف کشور در ارتباط با بروز موارد جدید تالاسمی از سال ۱۳۷۶

متغیرها	شهر اصفهان	شهرستانهای تابعه اصفهان	استان فارس
سالهای بررسی	۸۱-۱۳۷۶	۸۵-۱۳۷۶	۸۸-۱۳۷۶
شیوع ناقلین (carrier.F)	۵٪	۵٪	۷٪
تعداد بیماران تالاسمی	۵۴	۹۶	۳۱۲
به تفکیک استراتژیها			
S1	۳۶٪	۳۵/۵٪	۲۹/۸٪
S3	۶۴٪	۴۹٪	۵۳/۲٪
S2	-	۱۵/۶٪	۱۷٪
مجموع	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪



شکل ۱- روند بروز موارد جدید تالاسمی ماژور سالهای ۹۴-۱۳۷۶ در شهرستان بابلسر



شکل ۲- روند جدید شناسایی زوجین ناقل در غربالگری تالاسمی مادران باردار

References

- Kosaryan, M., Ôkhvatian, A. and Babamahmoodi, F., 2003. How much we have been successful in nation wide preventive program for β - thalassemia in mazandaran university of medical sciences in 1992-2002. *J Mazandaran Univ Med Sci.* **13**(41), pp. 47-54.
- Ministry of health and Medical Education of Islamic Republic of Iran., 2008. *Appearance of management for major beta thalassemia incidence in IRAN.* Health Deputy; Centre for Disease Control; Genetic Office.
- Thalassemia International Federation., 2008. Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2nd edition. 2008. <http://www.thalassemia.org.cy>
- Zeinalian, M., Samavat, A., Fadayee Nobari, R. and Azin, S., 2010. Incidence rate of major beta-thalassemia and study of its causes after prevention and control program of thalassemia in Isfahan Province. *Isfahan University of Medical Sciences, Hematology Journal.* (4), pp. 238-247.
- Weatheral, DJ. and Clegg, JB., 2007. (des). The thlasemian syndromes. Theed. Oxford: Blackwell seeince 2007.
- Solati, S. and Forooz Asadi, M., 2010. Evaluation of endocrine dysfunction in thalassemia patients. **13**(4), pp. 227-233. URL http://hmj.hums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-2-128 and [slc_lang=fa&sid=1](http://hmj.hums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-2-128)
- Angastinotis MA., 2001. How Prevention of thalassemia in Cyprus. *Word health forum.* 7, pp. 369-373.
- Arab, A. and Karimipour, M., 2011. Mocular charactrization of beta Thalassemia report of Iran. *Mol Biol Rep.* **38**(7), pp. 4321-4326.
- Baqry, P., 2012. Investigate the causes of major thalassemia in the Farse state 2010-1998. *Blood Journa.* **8**(3), pp. 207-216.
- Bernard, G. and Forget Franklin, BH., 2013. Classification of the Disorders of Hemoglobin. *Cold Spring Harbor Laboratory Prespective in medicine.* (11684), pp. 12-16
- Cao, A., Furbetta, M. and Galanello, R., 1981. Prevention of beta-thalassemia by carrier screening and prenatal diagnosis in Sardini. *A m J Hum Genet.* 1981 July PMID: PMC1685095: **33**(4), pp. 592-605.
- Dongzhi, Li., Can, L. ana Jian, Li., 2008. Prenatal diagnosis of β -thalassemia in Southern China. *European Journal of Obstetrics and Reproductive Biology and Gynecology.* **128**(1), pp. 81-85.
- Galanello, R. and Origa, R., 2010. Hemoglobin disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 21(5), pp. 11-13.
- Grover, R., S Newman, S., Anyane, K., 2005. e-Yeboa, and K Pass. Newborn screening for hemoglobinopathies: the benefit beyond the target. *American Journal of Public Health.* 76(10), pp.1191-1192.
- Iranian blood transfusion Organization., The thalassemia in IRAN. A available from: <http://www.iboto.ir/HomePage.aspx> TabID=3937 & Site=Douran PORTAL&Lang=fa-IR and Research, keyword=18616
- Leung, KY., Lee, CP., Tang, MHY. and Lau, ET., 2000. Cost-effectiveness of prenatal screening for thalassaemia in Hong Kong. Article first published online: 23 OCT 2000DOI: 10.1002/1096-8652 (200011) 65:3 <183:AID-AJH1> 3.0.CO;2-R.
- Khorasani, G., Kosaryan, M., Vahidshahi, K. and Shakeri, S., 2008. Results of the national program for prevention of beta-thalassemia major in the Iranian Province of Mazandaran. *Hemoglobin.* 32, pp. 271-263.
- Kullve, AM., 2006. Thalassemia could be prevented. *World health forum.* 7, pp. 286-287
- Mafy, AR., 2005. Causes of major thalassemia screening in Isfahan1998-2003. *Journal of Isfahan Medical School.* **22**(73), pp. 11-14.
- Mehrabi, Y. and Kazem nejad, A., 2002. Evaluation of survival in thalassemic patients. *Modares medical scinence journal.* **4**(2), pp. 173-180.
- Modell, B. and Beroukas, V., 2009. The clinical approach to thalassemia. *Pathology Grune and gatton.* 12.

Evaluation of the pregnant mother beta-thalassemia screening program

Valizadeh, F., MD. Deputy of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Babolsar, Iran-
Corresponding Author: f.valizadeh48@yahoo.com

Batebi, A., MD. Assistant Professor, Department of Education and Promotion Health, Tehran
University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Pourreza, Gh., Ph.D. Professor, Department of Education and Promotion Health, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran

Deylami, A., BSc. Deputy of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran
Received: Jan 7, 2016 Accepted: Aug 15, 2016

ABSTRACT

Background and Aim: Thalassemia major (ThM) is one of the most common autosomal recessive genetic disorders in the world. Its prevention and control is a priority in the disease prevention programs in the Iranian health system. The ThM screening program (screening at the time of marriage) has been an important step in its prevention in Iran. This study aimed to evaluate this program.

Materials and Methods: This was a descriptive-analytical study in Babosar District consisting of two phases. The first phase was a retrospective descriptive study aiming at finding the background causes of the diseases in subjects under 18 years old (born after March 1997). In phase 2, then, in an interventional analytical study, screening was repeated along with laboratory tests before, or at the beginning of, pregnancy (n = 5500).

Results: *Phase 1 (cross-sectional descriptive):* There were 25 cases of ThM under 18 years old, parents of 15 of whom (60%) had married before 1997 and 4 (16%) had children suffering from ThM (S2). The parents of the remaining 10 (40%) had married after 1997 (S1). *Phase 2:* Considering the findings of Phase1, an interventional program called thalassemia screening was started in September 2006 including 9750 pregnant or pre-pregnant mothers. The program led to identifying 20 new beta-thalassemia-carrier couples, including 10 couples married before 1997 and 10 married after 1997 (without official marriage registration, laboratory errors and hemoglobinopathies). All the 20 couples were quickly referred to the Genetic Center, which resulted in prevention of the birth of 4 ThM neonates.

Conclusion: The 9-year intervention (2006-2015) resulted in timely action, preventing birth of 4 thalassemia major babies. Considering incidence of the disease during the previous 9 years (1997-2006), it can be concluded that the before-after randomized clinical trial is an effective way to reduce thalassemia major incidence.

Keywords: Beta Thalassemia, Pregnant Maternal, Screening, Babolsar