

Ocular Side Effects of Desferal in Patients with β Thalassemia

Shahriari HA, MD; Ghasemzadeh F, MD; Eshghi P, MD; Masoomian B, MD

Purpose: To evaluate the ocular side effects of desferal in β -thalassemia major patients.

Method: This cross-sectional study was conducted on 100 β -thalassemia major subjects. All patients underwent complete ophthalmic examination, color vision test, and visual field evaluation. Electroretinography (ERG) was performed for 50 patients.

Results: Mean patient age was 14.4 years. Only 9 patients complained from ocular problems including nyctalopia (8 subjects) and permanent visual loss (one case), but eye examination revealed abnormalities in 74 subjects including cataract in 43, fundus abnormality in 9; abnormal visual field in 71 with the most common abnormality being paracentral scotoma (64%), and abnormal color vision in 35 with the most common abnormality being tritanopia (81%). All patients had abnormal ERG with abnormal amplitude of "a" and "b" waves in scotopic phase. There was no significant correlation between age, duration of desferal usage or serum ferritin with ocular findings. All patients who received more than 40 mg/kg/day of desferal had ocular abnormalities.

Conclusion: The main risk factor for ocular finding in desferal users is the dosage. ERG and perimetry are useful for early detection of ocular problems in these patients.

Key Words: thalassemia, desferal, side effect

- Bina J Ophthalmol 2006; 11 (4): 519-523.

مشکلات چشمی ناشی از دسفرال در بیماران مبتلا به تالاسمی

دکتر حسینی شهبازی^۱، دکتر فرزانه قاسم‌زاده^۲، دکتر پیمان عشقی^۳ و دکتر بابک معصومیان^۴

چکیده

هدف: تعیین شیوع یافته‌های چشمی حاصل از مصرف دسفرال در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور.
روش پژوهش: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور انجام شد که حداقل به مدت ۳ سال از یمپ دسفرال استفاده می‌کردند. بیماران، تحت معاینات کامل چشم‌پزشکی شامل تعیین دید رنگ و سنجش میدان بینایی قرار گرفتند و در ۵۰ بیمار ERG (الکترورتینوگرافی) نیز به عمل آمد.
یافته‌ها: سن متوسط بیماران ۱۴/۴ سال بود. گرچه فقط ۹ بیمار از مشکلات چشمی شکایت داشتند (۸ نفر از شب‌کوری و یک نفر از کاهش دایم دید) ولی ۷۴ درصد بیماران براساس معاینات کامل چشم‌پزشکی و ۱۰۰ درصد بیماران ERG شده، دچار درگیری چشمی بودند. آب‌مروارید در ۴۳ بیمار دیده شد که شایع‌ترین شکل آن، نوع قشری بود (۶۹ درصد). ناهنجاری فوندوس در ۹ بیمار دیده شد. دید رنگ در ۳۵ بیمار، غیرطبیعی بود که شایع‌ترین شکل آن به صورت تریتانوپی (tritanopia) بود (۸۰ درصد). نقایص میدان بینایی در ۷۱ بیمار ثبت شدند که اسکوتوم پاراسترال، شایع‌ترین شکل آن بود (۹۴ درصد). ERG در موارد انجام‌شده، در همه بیماران غیرطبیعی بود که دامنه امواج a و b در مرحله تاریکی (scotopic) به طور قابل توجهی ($P < 0.001$) اختلال را نشان می‌داد. ارتباط قابل توجهی بین سن بیماران و مدت مصرف دسفرال با شیوع عوارض چشمی وجود نداشت. همه بیمارانی که روزانه به میزان ۴۰ mg/kg یا بیش‌تر دسفرال

دریافت می‌کردند؛ علاوه بر نقایص ثبت شده در ERG، اختلال در میدان بینایی و دید رنگ نیز داشتند. نتیجه‌گیری: دسفرال موجب عوارض چشمی قابل توجهی می‌گردد و عامل خطر ساز اصلی، مقدار مصرفی دارو می‌باشد. بیماران باید در فواصل مناسب تحت معاینات چشمی قرار گیرند. ERG در اثبات موارد زودرس سمیت چشمی دسفرال بسیار کمک‌کننده است. در نبود ERG، سنجش میدان بینایی می‌تواند در تشخیص زودرس علائم سمیت دارو مفید باشد. • مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۵؛ دوره ۱۱، شماره ۴: ۵۲۳-۵۱۹.

• پاسخ‌گو: دکتر حسینی شهریاری (email: bmpk2001@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۳۰ فروردین ۱۳۸۴
تاریخ تایید مقاله: ۱۷ دی ۱۳۸۴

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
۳- استادیار- متخصص کودکان- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
۴- چشم‌پزشک
📍 زاهدان- بیمارستان چشم‌پزشکی الزهرا (س)

مقدمه

شبکیه و لایه RPE گزارش کرده‌اند. بعضی گزارش‌ها، شیوع این عوارض را تا ۴۵ درصد می‌دانند؛ البته گزارش‌های ضد و نقیض زیادی در مورد سمیت چشمی دسفرال وجود دارند^{۲-۴}. سیر سمیت چشمی ناشی از دسفرال، از روند خاصی پیروی نمی‌کند؛ برخی گزارش‌ها، شروع سمیت چشمی دسفرال را با یک نوبت واحد دریافت داخل رگی آن ذکر کرده‌اند^۱ ولی بسیاری از بیماران، سال‌ها دارو را بدون هیچ مشکلی تحمل می‌کنند^۵.

مطالعه منابع آموزشی چشم‌پزشکی، حساسیت خواننده را در رابطه با برخی داروها مثل کلروکین، فنوتیازین‌ها، آمیودارون، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و... (از نظر امکان سمیت چشمی، برمی‌انگیزند اما تنها در تعداد محدودی از این منابع می‌توان از دسفرال و مشکلات چشمی حاصل از آن، اطلاعاتی کسب کرد. با توجه به شیوع بالای بتاتالاسمی ماژور در ایران و این که تا کنون مطالعه جامع و دقیقی از نظر وضعیت چشمی این بیماران در کشورمان انجام نشده است؛ سعی کرده‌ایم تا علاوه بر تعیین شیوع و تنوع عوارض چشمی دسفرال در این بیماران، الگوی مناسبی جهت پی‌گیری دقیق‌تر بیماران برای تشخیص زودهنگام سمیت چشمی ارائه دهیم.

روش پژوهش

مطالعه به صورت مقطعی توصیفی- تحلیلی بر روی بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور ثابت شده تحت پوشش مرکز تالاسمی بیمارستان علی‌اصغر زاهدان انجام پذیرفت. بیماران بزرگ‌تر از ۸

تالاسمی ماژور، یک کم‌خونی میکروسیتی مزمن و توارثی است که نقص در ساخت هموگلوبین و خون‌سازی غیرموثر در آن، موجب بروز تظاهرات بالینی می‌شوند. بتاتالاسمی ماژور (Cooley's anemia) در منطقه ما اندمیک است و شیوع قابل توجهی به ویژه در شمال کشور دارد. در این بیماری، نقص در ساخت زنجیره پلی‌پپتیدی بتا، با اختلال در ساختمان گویچه‌های سرخ، باعث تخریب زودهنگام آن‌ها، تجمع آهن در بدن و پرکاری مغز استخوان می‌شود. کودکان مبتلا به این بیماری جهت جبران کم‌خونی شدید، به طور مرتب خون دریافت می‌کنند که نتیجه نهایی آن، تجمع آهن در بدن و بروز اثرات سمی آن است. برای جلوگیری از بروز انباشت (overload) آهن، بیماران باید به طور منظم از داروهای شلات‌کننده آهن (دسفرال) استفاده کنند^۱.

دسفرال با افزایش طول عمر مبتلایان به بتاتالاسمی ماژور تا حدود ۲ برابر، از پایه‌های درمان این بیماران محسوب می‌شود^۲. دسفرال تا سال ۱۹۸۳ یک داروی کاملاً بی‌خطر شناخته می‌شد اما از آن زمان مشخص شد که می‌تواند طیف وسیعی از مشکلات چشمی و شنوایی را ایجاد کند. مشکلات چشمی ایجادشده شامل کدورت عدسی (آب‌مروارید)، تغییرات اپی‌تلیوم پیگمانته شبکیه (RPE)، نوروپاتی عصب بینایی، اختلال دید رنگ، شب‌کوری و نقص میدان بینایی است^{۳-۷}. بیش‌ترین مشکلات چشمی ناشی از دسفرال در ناحیه

دکتر حسینی شهریاری - مشکلات چشمی ناشی از دسفرال

پیداشده در فوندوسکوپی بیماران بود. بعد از انجام آزمون دید رنگ مشخص شد که در ۳۵ بیمار، دید رنگ غیرطبیعی است که تریتانوپی (tritanopia) شایع‌ترین شکل آن بود (۸۱ درصد). در ۲۱ بیمار، میدان بینایی (حتا بعد از تکرار سنجش)، به دلیل عدم همکاری بیماران (که بیش‌تر زیر ۱۰ سال سن داشتند)، قابل اعتماد نبود و تنها ۷۹ میدان بینایی قابل استناد بودند که در ۷۱ درصد این بیماران، نقایص میدان بینایی وجود داشت. اسکوتوم پاراسترال (۶۴ درصد) و مرکزی (۲۰ درصد)، شایع‌ترین یافته‌های غیرطبیعی میدان بینایی بودند.

در پایان معاینات، ۲۶ بیمار (دسته اول) هیچ نوع یافته غیرطبیعی در معاینات بالینی، دید رنگ و میدان بینایی نداشتند و در ۷۴ بیمار دیگر (دسته دوم)، دست کم یک یافته غیرطبیعی وجود داشت. در ۱۸ نفر از بیماران دسته اول (۶۹/۲ درصد) و ۳۲ نفر از بیماران دسته دوم (۴۳/۲ درصد)، ERG در شرایط عادی و بدون بی‌هوشی انجام شد که در همه موارد غیرطبیعی بود ولی ارتباطی با یافته‌های قبلی بیمار نداشت. در امواج ERG مرحله دید در تاریکی، دامنه (amplitude) موج‌های a و b در همه بیماران ERG شده، به میزان قابل توجهی نسبت به متوسط نرمال (۳۵ mv برای موج a و ۵۰ mv برای موج b)، کاهش یافته بود ($P < 0.0001$). دامنه امواج a و b در مرحله دید در روشنایی، اختلاف معنی‌داری با متوسط نرمال نداشت.

زمان تاخیر (implicit time) امواج a و b، هم در مرحله دید در تاریکی و هم در مرحله دید در روشنایی، به میزان قابل توجهی نسبت به متوسط نرمال (برای موج a حدود ۲۳ microS و برای موج b حدود ۴۸ microS در مرحله تاریکی و حدود ۳۷/۵ microS در مرحله روشنایی) افزایش نشان داد ($P < 0.05$). در مورد امواج لرزان (flicker)، هم دامنه امواج و هم زمان تاخیر آن‌ها، به طور قابل توجهی ($P < 0.0001$) نسبت به متوسط نرمال اختلاف نشان داد.

مقدار دسفرال مصرفی روزانه در ۹۲ نفر بین ۲-۱۵ mg/kg و در ۸ نفر ≥ 40 mg/kg بود که این افراد، بدون در نظر گرفتن یافته‌های ERG، دچار مشکلات چشمی دیگری نظیر نقص میدان بینایی و دید رنگ بودند. ارتباطی بین سن بیماران و مدت مصرف دسفرال با شیوع عوارض چشمی وجود نداشت. همچنین، ارتباطی بین نسبت مقدار دسفرال روزانه به فریتین سرم و شیوع مشکلات چشمی وجود نداشت.

ساله (جهت همکاری بهتر بیماران در انجام آزمون‌های دید رنگ و میدان بینایی) که دست کم به مدت ۳ سال از پمپ دسفرال استفاده می‌کردند؛ وارد مطالعه شدند. برای همه بیماران، سطح فریتین سرم در فاصله کم‌تر از ۴ ماه تا تحلیل آماری نتایج، توسط یک آزمایشگاه مرجع اندازه‌گیری شده بود. در همه بیماران، علاوه بر معاینات کامل چشم‌پزشکی، فوندوسکوپی غیرمستقیم نیز توسط یک فلوشیپ زجاجیه و شبکیه انجام شد و بهترین دید اصلاح‌شده (BCVA) توسط یک کارشناس بینایی‌سنجی تعیین گردید. برای انجام آزمون دید رنگ از آزمون Panel D-15 unsaturated استفاده شد (در صورت لزوم، جهت انجام آزمون دید رنگ، این کار بعد از آموزش به بیمار تکرار می‌شد). همه بیماران تحت سنجش میدان بینایی محیطی با دستگاه هامفری با الگوی ۲-۲۴ SITA-FAST قرار گرفتند.

در پایان بخش میدان بینایی، بیماران به دو دسته تقسیم شدند؛ دسته اول، بیمارانی که هیچ یافته غیرطبیعی در معاینات بالینی، دید رنگ و میدان بینایی نداشتند. دسته دوم، آن‌هایی که حداقل یک یافته غیرطبیعی در آن‌ها پیدا شد. برای ۵۰ بیمار، الکترورتینوگرافی (ERG) به وسیله دستگاه A Metrovision Win 7000 انجام شد. حین انجام ERG در بیماران، امواج مربوط به هر دو مرحله دید روشنایی (photopic) و دید تاریکی (scotopic) ثبت گردیدند. داده‌های به دست آمده توسط آزمون t، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۱۰۰ بیمار (۵۴ مرد و ۴۶ زن) انجام شد. سن متوسط بیماران ۱۴ سال (۸ تا ۲۵ سال) بود. طی مصاحبه اول با بیماران، فقط ۹ نفر از مشکلات چشمی شکایت داشتند (۸ نفر از شب‌کوری و یک نفر از کاهش دایم دید) ولی در انتهای معاینات، در ۷۴ درصد بیماران و براساس ERG در ۱۰۰ درصد بیماران ERG شده، درگیری چشمی دیده شد. در معاینات معمول چشمی، ۹۵ بیمار BCVA کامل (۲۰/۲۰) داشتند؛ ۴۳ بیمار آب‌مروراید داشتند که شایع‌ترین شکل آن نوع قشری (۶۹ درصد) بود (آب‌مروراید در هیچ‌کدام از بیماران باعث افت BCVA نشده بود) و مشکلات فوندوس در ۹ بیمار دیده شد. آتروفی پراکنده لایه RPE همراه با نقاط هاپیرپیگمانته در ناحیه قطب خلفی (macular stippling)، شایع‌ترین اختلالات

بحث

این پژوهش نشان داد که دسفرال، داروی خطرناکی است و سبب ایجاد مشکلات چشمی فراوانی می‌گردد که تا کنون مورد بی‌توجهی قرار گرفته‌اند. البته با بررسی مطالعات قبلی بر روی دسفرال، به نکته قابل توجهی برخورد می‌کنیم. در اوایل دهه ۸۰ میلادی، مطالعاتی در مورد شیوع و سازوکار سمیت چشمی دسفرال انجام شدند که با یک توقف نسبی ۱۰ ساله، دوباره در چند سال اخیر از سر گرفته شده‌اند. دلیل این توقف شاید اجبار در مصرف دسفرال و ناتوانی در جایگزین نمودن دارویی کم‌خطرتر و مناسب به جای آن باشد. یک نکته قابل ذکر این است که به نظر، تالاسمی ماژور به تنهایی نمی‌تواند مشکل ایجادشده را توجیه کند و در مجموعه‌ای از مطالعات، به جز بروز موارد محدودی از آب‌مروارید زیرکپسولی در بیماران، نکته پاتولوژیک دیگری پیدا نشده است.^۹

نکته قابل توجه دیگر این است که سمیت چشمی دسفرال از قاعده خاصی پیروی نمی‌کند. گزارش‌هایی از بروز سمیت برگشت‌ناپذیر با مصرف یک نوبت دسفرال داخل سیاهرگی ارایه شده‌اند.^۸ در حالی که در بررسی‌های دیگر مشخص شده است که قطع دارو بعد از شروع سمیت چشمی می‌تواند اختلال ایجادشده را برطرف کند (حتا گاهی به طور کامل).^{۱۰،۱۱}

نظریه‌های مختلفی در رابطه با سمیت حاصل از دسفرال ذکر شده‌اند. برای مثال، تخلیه کامل یاخته‌های شبکیه حسی از آهن را که یک کوفاکتور مهم برای آنزیم‌های داخل یاخته‌ای به شمار می‌آید و یا اتصال مس و روی به دارو و خارج شدن آن از یاخته‌های شبکیه را عامل بروز مشکلات چشمی دانسته‌اند. نظر به این که دسفرال نمی‌تواند در چشم مانند سایر بافت‌ها آهن را تخلیه کند؛ شاید تجمع آهن، عامل بروز مشکلات چشمی باشد.^{۱۲،۱۳} هیچ کدام از فرضیات فوق به طور کامل به اثبات نرسیده‌اند. از نظر بافت‌شناسی نیز مشخص شده است که دسفرال باعث بروز مشکلاتی چون از دست رفتن میکروویلی‌های لایه RPE، واکوئوله شدن سیتوپلاسم RPE، تورم میتوکندری‌ها و در نهایت ضخیم شدن لایه بروک می‌شود.^{۱۰}

از نظر شیوع و تنوع عوارض چشمی دسفرال، Scorcinelli و همکاران^۵ در بررسی ۵۳ بیمار مبتلا به تالاسمی نشان دادند که شیوع آب‌مروارید ۱۱ درصد است و تظاهرات پاتولوژیک شبکیه به صورت ابره‌ای شدن (mottling) شبکیه در ۱۵ درصد موارد

دیده شد. در بررسی دیگر در آلمان توسط Demerlein و همکاران^{۱۵}، شیوع آب‌مروارید ۴۱ درصد، تغییرات پیگمانته شبکیه ۳۵ درصد و نقص دید رنگ ۲۹ درصد گزارش شد.

مطالعات انجام‌شده قبلی نشان داده بودند که ERG می‌تواند روش مناسبی جهت اثبات سریع‌تر شروع سمیت ناشی از دسفرال باشد. در همین راستا، Gragoudas و همکاران^{۱۴} نشان دادند که مرحله دید تاریکی ERG بیش‌ترین تغییرات را (به ویژه در دامنه امواج a و b) به دنبال مصرف دسفرال نشان می‌دهد.

Porter و همکاران^{۱۷} نشان دادند که خطر سمیت ناشی از دسفرال وقتی که نسبت مقدار آن به فریتین سرم، بیش از ۲۵ درصد باشد؛ افزایش می‌یابد. اما بررسی Cohen و همکاران^۳ این فرضیه را رد کرد. ما نیز نتوانستیم ارتباطی بین سطح فریتین سرم با شیوع عوارض چشمی حاصل از دسفرال پیدا کنیم. بررسی حاضر از چند مزیت برخوردار بوده است:

الف- حجم نمونه انتخاب‌شده (۱۰۰ بیمار) قابل توجه و به نسبت مطالعات قبل بیش‌تر بوده است.^{۱۶، ۱۷، ۲۰-۲۱، ۲۵}

ب- جمعیت انتخاب‌شده چه از نظر بیماری و چه از نظر سنی، پراکندگی کم‌تری داشتند.^{۱۸، ۱۹، ۲۴}

ج- در سنجش میدان بینایی که در مطالعات قبلی کم‌تر مورد توجه قرار گرفته بود؛ نتایج قابل توجهی حاصل شد و به نظر می‌رسد که برای اثبات وجود سمیت زود هنگام، کارآیی دارد.

د- ERG توانست علاوه بر اختلال دامنه امواج در مرحله دید تاریکی، افزایش زمان تاخیر را در همه مراحل ERG و اختلال دامنه امواج لرزان را با یک حدود قابل اطمینان نشان دهد.

ه- موضوع طرح با در نظر گرفتن جزییات و ابعاد کار، در کشور ما بی‌سابقه بوده است و از آن‌جا که ایران در منطقه اندمیک تالاسمی ماژور قرار دارد؛ این مساله بر ارزش کار می‌افزاید.

نتیجه‌گیری

دسفرال دارویی است با سمیت چشمی قابل توجه که معاینات معمول چشم‌پزشکی مثل فوندوسکوپی، روش‌های قابل اطمینانی در اثبات عوارض چشمی ناشی از آن نیستند. ERG می‌تواند سمیت زودرس ایجادشده توسط دارو را نشان دهد. در نبود ERG، میدان بینایی از ارزش قابل توجهی برخوردار است. همه بیمارانی که از دسفرال استفاده می‌کنند؛ باید به فواصل منظم، تحت معاینات کامل چشم‌پزشکی قرار گیرند.

منابع

- 1- Braunwald AS, Fauci DL, Kasper DL, Longo JL. Harrison's principle of internal medicine. 15th ed. Philadelphia: MC Graw Hill Co; 2001.
- 2- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk: Appleton & Long; 1995: 892-893.
- 3- Choen A, Martin M, Mizanin J. Vision and hearing during deferoxamin Therapy. *J Pediatr* 1990;117:326-330.
- 4- Jakobiec AD. Principle and practice of ophthalmology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
- 5- Sorcinelli R, Sitzia N, Figus A, Lai ME. Ocular finding in beta-thalassemia. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1990;13:23-25.
- 6- Gartsganis S, Ismiridis K, Papajeorgion O, Beratis NG. Ocular abnormality in patients with beta thlasmia. *Am J Ophthalmol* 1989;109:699-703.
- 7- Popescu C, Siganos D, Zankis E. The mechanism of cataract formation in person with beta thalassemia. *Ophthalmology* 1998;45:10-13.
- 8- Bene C, Manzler A. Irrversible ocular toxicity from single challenge dose of deferoxamine. *Clin Nephrol* 1989;31:45-48.
- 9- Tosman WS, Jacger EA, eds. Duan's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott; 1994; Vol. 5, Chap. 41.
- 10- Freedman MH, Boyden M, Taylor M, Skarf B. Neurotoxicity associated with deferoxamine therapy. *Toxicology* 1988;49:283-290.
- 11- Black DR, Winyard P, Lunce J. Cerebral and ocular toxicity induced by desferrioxamine. *Q J Med* 1985;56:345-355.
- 12- Devirgiliis S, Congia M, Turco MP. Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferal in patients with thalassemia. *Arch Dis child* 1998;63:250-255.
- 13- Pall H, Black DR, Winyard P. Ocular toxicity of desferal:an example of copper-promoted auto-oxidative damage? *Br J Ophthalmol* 1989;73:42-47.
- 14- Rahi AH, Hungerford JL, Ahmed AL. Ocular toxicity of deferoxamine: light microscopic histochemical and ultrastructural findings. *Br J Ophthalmol* 1986;70:373-381.
- 15- Dennerlaein JA, Lang GE, Stahnke K, Lang GK. Ocular finiding in desferal therapy. *Ophthalmology* 1995;92:38-42.
- 16- Haimivici R, Damico DJ, Gragaudas ES. The expanded clinical spectrum of deferoxamine retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:164-171.
- 17- Porter JB, Jaswon MS, Huchnas ER, East CA. Deferoxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989;73:403-409.
- 18- Lakhanpal V, Jiji R. Deferoxamine induced toxic reinal pigment degeneration and presumed optic neuropathy. *Ophthalmology* 1984;91: 445-451.
- 19- Jiang C, Hansen RM, Gee BE, Kurth SS. Rod and rod mediated function in patients with beta thalassemia major. *Doc Ophthalmol* 1998-99;96:323-345.