مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال پنجم، شمارهٔ ۲، صفحه‌های ۲۱۴ ـ ۲۱۱ (پاییز ۱۳۸۲)

گزارش کوتاه

اختلالات متابولیسم کلسیم در اطفال مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک، قبل و بعد از شیمی درمانی

دکتر علی‌اکبر اسدی پویا، دکتر زهره کرمی‌زاده، دکتر محمد سعید رحیمی‌نژاد، دکتر مهدی شهریاری، دکتر مهران کریمی

چکیده

مقدمه: امروزه با درمان‌های رایج، عمر و امید به زندگی در کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک (ALL) افزایش یافته است و در نتیجه توجه پژوهشگران بیشتر به کیفیت زندگی این بیماران در درازمدت معطوف شده است. این بیماران در درازمدت با مشکلاتی مانند اختلالات بیوشیمیایی وضعیت مواد معدنی و ویتامین د، کاهش محتوای مینرال در استخوان و شکستگی‌های پاتولوژیک ناشی از استئوپروز رو به رو می‌شوند. هدف از انجام پژوهش حاضر تعیین و مقایسهٔ شاخص‌های بیوشیمیایی متابولیسم کلسیم، قبل و بعد از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به ALL بوده است. مواد و روش‌ها: بیماران مورد مطالعه گروهی از کودکان یک تا ده سالهٔ مبتلا به ALL بودند که در مدت دو سال پیاپی به بخش سرطان‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه کرده و همگی شیمی درمانی مشابهی دریافت نموده بودند. از تمامی بیماران نمونهٔ خون (کلسیم، فسفر، آلبومین و آلکالین فسفاتاز) و ادرار (کلسیم و کارنیتین) بلافاصله پس از تشخیص و قبل از شروع شیمی درمانی گرفته شد. نمونه‌های مشابهی نیز حدود ۴ تا ۸ ماه بعد از اتمام درمان گرفته شد و مورد آزمایش قرار گرفت. یافته‌ها: در مجموع بیست بیمار با میانگین سنی ۴/۸±۲/۴ سال که ۵۰ درصد آنها پسر و ۵۰ درصد دختر بودند بررسی شدند. میانگین کلسیم سرم بیماران قبل از شیمی درمانی ۹ و پس از آن (۴ تا ۸ ماه بعد) mg/dL ۹/۴ بود (p<۰/۰۵). تفاوت میانگین فسفر (p<۰/۴) و آلکالین فسفاتاز (p<۰/۳) قبل و بعد از شیمی درمانی معنی‌دار نبود. ۶۵ درصد بیماران قبل از شیمی درمانی هیپرکلسیوری داشتند ولی ۴ تا ۸ ماه بعد این رقم به ۲۵ درصد رسید (p<۰/۰۳). نتیجه‌گیری: بر اساس پژوهش حاضر به نظر می‌رسد که در کودکان مبتلا به ALL، اختلالات متابولیسم کلسیم شایع است. از طرفی شیمی درمانی در درازمدت اثر قابل توجهی بر شاخص‌های متابولیسم استخوان و مینرال نداشته است و حتی به نظر می‌رسد که با انجام شیمی درمانی و کنترل روند بیماری (پس از گذشت ۴ تا ۸ ماه) شاخص‌های فوق رو به بهبود گذاشته‌اند به طوری که هیپرکلسیوری کاهش یافته، کلسیم سرم افزایش معنی‌داری یافته است. در نتیجه احتمالاً نقش روند خود بیماری در ایجاد اختلالات متابولیسم استخوان و کلسیم بیش از اثرات شیمی درمانی است.

واژگان کلیدی: لوکمی حاد لنفوبلاستیک، شیمی درمانی، اختلال مینرال

مقدمه

امروزه با درمان‌های رایج، عمر و امید به زندگی در کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک (ALL) افزایش یافته است و در نتیجه توجه پژوهشگران بیشتر به کیفیت زندگی این بیماران در درازمدت معطوف شده است.[۱،۲] در درازمدت این بیماران با مشکلاتی مانند اختلالات بیوشیمیایی وضعیت مواد معدنی و ویتامین D، کاهش محتوای مینرال استخوان و شکستگی‌های پاتولوژیک ناشی از استئوپروز رو به رو می‌شوند.[۳] از دیگر مشکلات این بیماران طی درمان و

بیمارستان نمازی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شیراز
نشانی مکاتبه: شیراز، بیمارستان نمازی، دفتر بخش بیماری‌های کودکان، دکتر علی‌اکبر اسدی پویا
E-mail: asadipoa@pearl.sums.ac.ir

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-18]

پس از آن افزایش نمایهٔ تودهٔ بدنی (BMI)[۴،۵] و وزن برای قد[۶] است. عوامل مختلفی اختلالات فوق را در بیماران مبتلا به ALL ایجاد می‌کنند که مهمترین آنها پرتوتابی به مغز و به دنبال آن کمبود هورمون رشد،[۲،۷] درمان با استروئیدها و اختلال در متابولیسم استخوان ناشی از آن[۲،۷] و روند خود بیماری است.[۲،۸] کاهش ظرفیت ورزش و فعالیت نیز عامل مهمی در تشدید استئوپنی در اطفال است که باید مورد توجه قرار گیرد.[۹]

هدف از انجام پژوهش حاضر تعیین و مقایسهٔ شاخص‌های بیوشیمیایی متابولیسم استخوان و کلسیم، قبل و بعد از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به ALL است که طی درمان، پرتوتابی به مغز را دریافت نکرده‌اند، تا در صورت مشاهدهٔ اختلال در موارد فوق، پژوهش‌های بالینی لازم در جهت پیشگیری از اختلالات مینرال در بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک طراحی گردد و از این راه در جهت کاهش مشکلات و بهبود کیفیت زندگی این بیماران گامی مؤثر برداشته شود.

مواد و روش‌ها

بیماران مورد مطالعه شامل ۲۰ بیمار مبتلا به ALL یک تا ده ساله بودند که در مدت دو سال پیاپی (۷۹ـ۱۳۷۸) به بخش سرطان‌شناسی کودکان دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه کرده بودند. لازم به ذکر است که طی این مدت مجموعاً ۳۰ بیمار به بخش سرطان‌شناسی کودکان مراجعه نمودند که پنج نفر از آنها طی شیمی درمانی فوت شدند و ۵ نفر هم طی درمان از مطالعه خارج شدند. تمامی این بیماران طی شیمی درمانی، پردنیزولون به میزان ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن روزانه تا چهار هفته، وینکریستین به میزان ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن هفتگی تا چهار هفته، آسپارژیناز به میزان ۶۰۰۰ واحد به ازای هر متر مربع از سطح بدن یک روز در میان تا پنج دوز، آدریامایسین به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن، هفتگی تا چهار هفته را (به شرط آنکه شمارهٔ مطلق نوتروفیلی بالاتر از ۱۰۰۰ باشد) به طور سیستمی و متوترکسات به میزان ۱۲/۵ میلی‌گرم، هیدروکورتیزون به میزان ۱۲/۵ میلی‌گرم و سیتارابین به میزان ۲۵ میلی‌گرم را به روش داخل نخاعی (تا شش دوز) دریافت کرده‌اند. سپس به عنوان درمان نگهدارنده هر هفته متوترکسات را به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن به صورت خوراکی و شش مرکاپتوپورین را به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن، روزانه تا سه سال دریافت کرده‌اند.

از تمامی بیماران تحت بررسی، بلافاصله پس از تشخیص و قبل از شروع شیمی درمانی نمونهٔ خون و ادرار گرفته شد. نمونهٔ خون جهت بررسی کلسیم، فسفر، آلبومین و آلکالین فسفاتاز و نمونهٔ ادرار جهت بررسی کلسیم و کراتینین به آزمایشگاه بیمارستان فرستاده شد. نمونه‌های مشابه خون و ادرار بیماران مورد بررسی هم حدود ۴ تا ۸ ماه پس از تشخیص و درمان و در حالی که بیماران وارد مرحلهٔ بهبود[i] شده بودند، مورد آزمایش قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون t استفاده شد. لازم به ذکر است که اندازه‌گیری کلسیم به روش متیل تیمول بلو، فسفر به روش UV در طول موج ۳۴۰ نانومتر، آلکالین فسفاتاز به روش کینتیک با سوبسترای چهار نیتروفنیل فسفات و کراتینین به روش کالریمتری با محلول پیکرات قلیایی انجام گرفت.

یافته‌ها

این پژوهش بر روی ۲۰ بیمار ۱/۵ تا ۱۰ سالهٔ مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک انجام شد. میانگین سنی بیماران ۴/۸±۲/۴ سال بود. لازم به ذکر است که ۵۰٪ بیماران پسر و ۵۰٪ آنها دختر بودند.

یافته‌های مربوط به آزمایش‌های خون (کلسیم، فسفر، آلبومین و آلکالین فسفاتاز) و نیز ادرار (کلسیم و کراتینین) بیماران در جدول (۱) آمده است. لازم به ذکر است که قبل از شروع شیمی درمانی در ۶۵٪ بیماران نسبت کلسیم به کراتینین ادرار بیش از ۰/۲ بوده است در حالی که پس از گذشت ۴ تا ۸ ماه، این نسبت فقط در ۲۵٪ بیماران بیش از ۰/۲ بود و تفاوت نسبت‌ها معنی‌دار است ($p<0/03$) (جدول ۱). همچنین قبل از شروع شیمی درمانی در ۲۰٪ بیماران کلسیم سرم کمتر از ۸/۷mg/dL و در ۵٪ آنها فسفر سرم کمتر از ۳/۷mg/dL بود در حالی که پس از شیمی درمانی این ارقام به ترتیب ۱۵٪ و ۱۰٪ بوده‌اند. از طرفی تفاوت میانگین کلسیم سرم قبل و بعد از شیمی درمانی معنی‌دار است ($p<0/05$).

i- Remission

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-18]

جدول ۱ـ شاخص‌های بیوشیمیایی متابولیسم استخوان و کلسیم قبل و بعد از شیمی درمانی در ۲۰ کودک مبتلا به ALL*

شاخص بیوشیمیایی	قبل از شیمی درمانی	بعد از شیمی درمانی	میزان طبیعی†
کلسیم سرم (mg/dL)	۹/۰±۰/۵	۹/۴±۰/۸	۸/۸ـ۱۰/۸
فسفر سرم (mg/dL)	۴/۸±۱/۰	۴/۶±۰/۹	۳/۷ـ۵/۶
آلبومین سرم (g/dL)	±۰/۶	۴/۶±۰/	۳/۹ـ۵
آلکالین فسفاتاز سرم (U/L)	۴۱۰±۷۴۵	۲۸۷±۱۷۱	۱۴۵ـ۴۲۰
کلسیم ادرار (mg/dL)	۶/۳±۵/۶	۵/۷±۳/۸	-
کراتینین ادرار (mg/dL)	۱۶±۱۸/۴	۴۱±۲۹	-
نسبت کلسیم به کراتینین ادرار	۰/۹۶±۱/۱۶	۰/۱۹±۰/۱۷	<۰/۲

* شاخص‌ها بر اساس انحراف معیار± میانگین بیان شده‌اند.

† مرجع: کتاب جامع طب کودکان نلسون، ویرایش شانزدهم، سال ۲۰۰۰، صفحات ۱۵۸۰، ۲۲۲۳ـ۲۱۸۴[11]

ولی هر دو در محدودهٔ طبیعی قرار دارد. در انتها لازم به ذکر است که قبل از شیمی درمانی در ۱۵٪ بیماران آلکالین فسفاتاز سرم بیش از ۵۰۰U/L بود در حالی که پس از شیمی درمانی این رقم به ۱۰٪ رسید.

بحث

بر اساس پژوهش حاضر به نظر می‌رسد که در کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک اختلالات متابولیسم استخوان و کلسیم شایع است به طوری که در ۶۵٪ آنها هیپرکلسیوری (در پژوهش اتکینسون و همکاران، ۶۴٪ بیماران هیپرکلسیوری داشته‌اند)،[1] در ۲۰٪ هیپوکلسمی و در ۱۵٪ بیماران آلکالین فسفاتاز سرم بالا مشاهده شد. از طرفی شیمی درمانی در دراز مدت اثر قابل توجهی بر شاخص‌های متابولیسم استخوان و کلسیم نداشته است و چنانکه مشاهده می‌شود باعث تشدید هیپوکلسمی و هیپوفسفاتمی، افزایش آلکالین فسفاتاز سرم و نیز هیپرکلسیوری نشده است. حتی به نظر می‌رسد که با انجام شیمی درمانی و کنترل روند بیماری (پس از گذشت ۴ تا ۸ ماه)، شاخص‌های فوق رو به بهبود گذاشته‌اند به طوری که شیوع هیپرکلسیوری به طور معنی‌داری (p<۰/۰۳) به ۲۵٪ کاهش یافته و احتمالاً به دنبال کاهش دفع کلسیم از ادرار، کلسیم سرم به میزان معنی‌داری (p<۰/۰۵) و به طور متوسط ۰/۴mg/dL افزایش یافته و آلکالین فسفاتاز سرم رو به کاهش نهاده است (هر چند که این کاهش معنی‌دار نبوده است).

استروئیدها که از داروهای اصلی شیمی درمانی در بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک‌اند، اثر قابل توجهی در ایجاد استئوپنی و بالانس منفی کلسیم دارند ولی مصرف درازمدت آنها معمولاً باعث ایجاد عوارض فوق می‌شود به طوری که در ۳۰٪ افرادی که استروئیدها را به مدت حدود ۵ سال مصرف کرده‌اند، شکستگی استخوان رخ داده است. توصیه می‌شود افرادی که به مدت بیش از ۶ ماه از استروئیدها استفاده می‌کنند تحت بررسی با دانسیتومتری استخوان و در صورت نیاز، اقدامات بعدی قرار گیرند.[10] لازم به ذکر است که در درمان بیماران مبتلا به ALL از استروئیدها به مدت کوتاه (حدود یک ماه یا کمی بیشتر) استفاده می‌شود و در نتیجه ایجاد عوارض فوق را نمی‌توان کاملاً به استروئیدها نسبت داد و حتی احتمالاً استروئیدها با کمک به بهبود بدخیمی و کنترل بیماری، باعث بهبود و کاهش اختلالات مینرال در این بیماران می‌گردند.[11] در مطالعهٔ کادان لوتیک و همکاران مشاهده شد که پس از اتمام شیمی درمانی، اختلالات دانسیتهٔ مینرال استخوان، کاهش یافته است.[12]

به هر حال آنچه مشخص است کودکان مبتلا به ALL بنا به علل مختلف از جمله روند خود بیماری، کمی فعالیت فیزیکی و احتمالاً شیمی درمانی در معرض خطر اختلال متابولیسم مواد معدنی و به ویژه کلسیم و عوارض ناشی از آن قرار دارند و باید اولاً در جهت شناخت و کشف علل مختلف ایجاد کنندهٔ این عوارض پژوهش‌های آینده‌نگر دیگری طراحی شود و ثانیاً با اقدامات مناسب مانند درمان سریع و مناسب بیماری در جهت کنترل روند بیماری، افزایش مناسب فعالیت فیزیکی در بیماران و سایر موارد پیشگیرانه، گامی مهم در جهت پیشگیری از این اختلالات و عوارض ناشی از آن در درازمدت برداشت و به عبارتی در جهت بهبود کیفیت زندگی این بیماران تلاش کرد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-18]

سپاسگزاری

از پرسنل محترم بخش هماتولوژی ـ آنکولوژی اطفال بیمارستان نمازی به خصوص سرکار خانم مهرآور، از سرکار خانم دکتر شریفی که در انجام پژوهش همکاری نمودند و نیز از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز که بی‌شائبه از انجام پژوهش حمایت مالی و علمی نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, Wu B, Barr RD. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. Int J Cancer 1998; 11:35-9.
2. Warner JT, Evans WD, Webb DK, Bell W, Gregory JW. Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Res 1999; 45:544-51.
3. Atkinson SA, Fraher L, Gundberg CM, Andrew M, Pai M, Barr RD. Mineral homeostasis and bone mass in children treated for acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1989;114:793-800.
4. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hahlen K, De Groot A, Tromp CG, Egeler RM. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. Pediatr Res 1995; 38:86-90.
5. Didi M, Didcock E, Davies HA, Ogilvy-Stuart AL, Wales JK, Shalet SM. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. J Pediatr 1995; 127:63-7.
6. Groot-Loonen JJ, Otten BJ, van't Hof MA, Lippens RJ, Stoelinga GB. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia Med Pediatr Oncol 1996; 27:92-7.
7. Nysom K, Molgaard C, Holm K, Hertz H, Michaelsen KF. Bone mass and body composition after cessation of therapy for childhood cancer. Int J Cancer 1998; 11:40-3.
8. Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH. Orthopaedic manifestations of leukemia in children J Bone Joint Surg Am 1986; 68:494-501.
9. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC Jr. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. J Bone Miner Res 1991; 6:1227-33.
10. Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis--mechanisms and management. Eur J Endocrinol 1997; 137:209-17.
11. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of pediatrics: 16th ed., Philadelphia. W.B. Saunders Company: 2000; p. 2184-2223, 1580.
12. Kadan-Lottick N, Marshall JA, Baron AE, Krebs NF, Hambidge KM, Albano E. Normal bone mineral density after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1991 and 1998. J Pediatr 2001; 138:898-904.

در شمارهٔ ۱۸ (تابستان ۱۳۸۲) مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، در درج اسامی نویسندگان مقالهٔ «***بررسی تأثیر تجویز مورفین محیطی بر انسولین، لپتین و TNF-alpha سرم رات‌های چاق شده با رژیم پرانرژی***» اشتباهی رخ داده بود که ضمن پوزش از نویسندگان و خوانندگان محترم بدین وسیله با چاپ مجدد صفحهٔ اول مقاله اصلاح می‌شود.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-18]