

رابطه ی اختلال عملکرد بطن چپ با شاخص های خون شناسی و آهن زدایی در بیماران بتا تالاسمی ماژور

چکیده

مقدمه: تالاسمی از بیماری های شایع ارثی است که، با کاهش تولید زنجیره های هموگلوبین همراه بوده و گستره ای از علائم بالینی را پدید می آورد. نارسایی بطن چپ، از علل اصلی مرگ بیماران بتا تالاسمی ماژور است. هدف پژوهش کنونی، بررسی عوامل زمینه ساز اختلال عملکرد بطن چپ در بیماران بتا تالاسمی ماژور بود. **روش کار:** در این پژوهش، ۱۴۴ بیمار بتا تالاسمی ماژور وابسته به تزریق خون و تحت درمان با دفروکسامین بررسی شدند. با توجه به یافته های اکوکاردیوگرافی بیماران، سه گروه تشکیل شد: گروه ۱، بدون هر گونه آسیب قلبی؛ گروه ۲، دارای گشادی بطن چپ، اما کارکرد طبیعی بطن چپ؛ گروه ۳، با اختلال عملکرد بطن چپ. شاخص های خون شناسی و یافته های اکوکاردیوگرافی در میان سه گروه مقایسه شد. **یافته ها:** نود و پنج بیمار (۶۶ درصد) در گروه ۱، ۲۹ نفر (۲۰ درصد) در گروه ۲ و ۲۰ نفر (۱۴ درصد) در گروه ۳ جا گرفتند. شاخص های خون شناسی میان سه گروه، اختلافی معنا دار نداشتند. سطح فریتین سرم با شاخص های اکوکاردیوگرافی رابطه ای معنا دار نداشت. قطر بطن چپ در پایان سیستول (LVESD) در میان سه گروه متفاوت بود ($p < 0/001$). کسر جهشی (EF) و کسر کوتاه شدگی (SF) بطن چپ، در گروه ۳، کمتر از دو گروه دیگر بود ($p < 0/001$). دفعات دریافت خون با شاخص های یاد شده رابطه ی منفی داشت: کسر جهشی ($r = -0/202, p < 0/005$) و کسر کوتاه شدگی ($r = -0/181, p < 0/005$). سن آغاز دفروکسامین با قطر بطن چپ در پایان دیاستول (LVEDD) ($r = 0/260, p < 0/005$) و LVESD ($r = 0/200, p < 0/005$) رابطه داشت. **نتیجه:** با توجه به نبود همبستگی معنادار فریتین با شاخص های اکوکاردیوگرافی، نمی توان سطح فریتین را به عنوان شاخص میزان آهن در قلب در نظر گرفت. در این پژوهش، بیماران دارای

مسعود بذرگر*،
دکتر فرح پیرویان**،
دکتر مهران کریمی***،
محسن فتح زاده*،
* عضو گروه پژوهشی
ژنتیک انسانی،
جهاد دانشگاهی فارس،
** استادیار دانشگاه آزاد
اسلامی واحد کازرون و مسوول
کلینیک مراقبت های قلبی
بیماران کولیز،
بیمارستان الزهراء،
*** دانشیار گروه
کودکان، دانشگاه
علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:
مسعود بذرگر
شیراز، کتابخانه علامه
طباطبایی، گروه پژوهشی
ژنتیک انسانی،
جهاد دانشگاهی فارس
تلفن: ۰۷۱۱-۲۳۳۷۸۵۱
E-mail:
mbazrgar@yahoo.co.uk

رابطه ی اختلال عملکرد بطن چپ با شاخص های خون شناسی آهن زدایی در بیماران بتا تالاسمی ماژور

کم خونی شدیدتر و کسانیکه، دفروکسامین را در سن بالاتری آغاز کرده بودند، بیشتر در معرض ابتلا به مشکلات بطن چپ بودند.

کلید واژه ها: تالاسمی ماژور، اختلال عملکرد بطن چپ، افزایش آهن، دفروکسامین

مقدمه

تالاسمی یک بیماری تک ژنی است که باعث نارسایی در ساخت زنجیره های هموگلوبین می شود. ایران یکی از کشورهای واقع بر کمر بند تالاسمی است که، دارای در حدود ۲۵ هزار بیمار بتا تالاسمی ماژور است. فراوانی تالاسمی مینور در استان فارس، ۸ تا ۱۰ درصد گزارش شده است [۱]. در استان فارس در حدود ۲۴۰۰ بیمار بتا تالاسمی ماژور وابسته به تزریق خون وجود دارد. عوارض قلبی، از مهم ترین علل مرگ و میر در این بیماران است [۲]. در یک بررسی، نارسایی سمت چپ قلب، در ۸۳ درصد بیماران بتا تالاسمی ماژور گزارش شده است [۳].

زنده ماندن پس از بروز نارسایی قلبی در بیشتر از نیمی از بیماران، کمتر از سه ماه است [۲،۴]. مهم ترین عامل ایجاد مشکلات قلبی، رسوب آهن در قلب است که، بیشتر در دیواره ی بطن ها گزارش شده است [۴]. پژوهش کنونی که با هدف بررسی عوامل زمینه ساز مشکلات بطن چپ در بیماران بیمار بتا تالاسمی ماژور انجام شده است، وضعیت قلبی ۱۴۴ بیمار بتا تالاسمی ماژور و رابطه ی یافته های اکو کاردیوگرافی و اطلاعات خون شناسی آنها را مورد بررسی قرار داده است.

مواد و روش

با بررسی پیشینه ی اکو کاردیوگرافی، از میان ۵۶۳ بیمار بتا تالاسمی ماژور با سن ۱۰ سال و بیشتر، ۲۱۹ بیمار وابسته به تزریق خون و تحت درمان با دفروکسامین، برای پژوهش کنونی برگزیده شدند. از این میان، ۱۴۴ بیمار، حاضر به همکاری در انجام پژوهش شدند که، برگه ی رضایت از بیماران گرفته شد. افراد دچار بیماری های سیستمیک یا غدد درون ریز مؤثر بر کارکرد قلب، مانند دیابت، کم کاری غده ی تیروئید، سیروز، برونشیت مزمن و روماتیسم قلبی، از بررسی کنار گذاشته شدند. همه ی بیماران، هر دو تا سه هفته یک بار تزریق خون برای به دست آوردن سطح هموگلوبین بین ۹ تا ۱۰ گرم در دسی لیتر داشتند و آهن زدایی (Iron Chelation) با تزریق زیرپوستی دفروکسامین به مدت ۸ تا ۱۲ ساعت و دست کم پنج شب در هفته انجام می گرفت. میانگین هموگلوبین بیماران در یک سال گذشته تعیین شد. فریتین سرم بیماران از میانگین پنج سال اخیر آنها که، هر شش ماه یک بار به روش ELISA اندازه گیری شده بود، به دست آمد. دفعات خون گیری در هفت سال گذشته بررسی شد. سن بیمار هنگام آغاز تزریق خون، بر پایه ی

برابر ۲۸ درصد بود، در گروه ۲ قرار می‌گرفتند. ملاک نارسایی بطن چپ برای جداسازی گروه ۳ نیز، کسر کوتاه شدگی کمتر از ۲۸ درصد بود. همچنین بیمارانی که، در اکوکاردیوگرافی قبلی، کسر کوتاه شدگی کمتر از ۲۸ درصد داشته‌اند و پس از مصرف دارو، کسر کوتاه شدگی بیشتر از ۲۸ درصد به دست آورده‌اند نیز، در گروه ۳ جا گرفتند.

واکاوای آماری، با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 انجام شد. واکاوای داده‌ها به روش ANOVA یک سویه در میان سه گروه و درون هر گروه انجام گرفت. همچنین، ضریب دو متغیره (Bivariate) و آنالیز رگرسیون خطی میان چند شاخص خون شناسی و اکوکاردیوگرافی بررسی شد. در همه‌ی موارد، p کمتر از ۰/۰۵، معنادار انگاشته شد.

یافته‌ها

همه‌ی ۱۴۴ بیمار بتا تالاسمی ماژور مورد بررسی، در سه گروه بخش شدند. شمار بیماران در سه گروه، به ترتیب ۹۵، ۲۹ و ۲۰ نفر بود. توزیع جنسی بیماران در سه گروه اختلاف معنا دار نداشت (جدول ۱). فراوانی علائم بالینی و اختلالات در نوار قلب در حد کافی برای تحلیل آماری نبود. فراوان‌ترین علامت، تنگی نفس (۹ مورد) و فراوان‌ترین اختلال در نوار قلب، آرتیمی (۱۰ مورد) بود. وجود کاردیومگالی میان گروه‌ها اختلاف معنا دار نداشت

ماه و سن آغاز آهن زدایی، بر پایه‌ی سال لحاظ شد. میزان تجویز دفروکسامین بر پایه‌ی میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در هفته ثبت شد. تزریق منظم دفروکسامین، به معنای پیگیری برنامه‌ی درمانی و تزریق دفروکسامین، دست کم پنج شب در هفته و به مدت ۸ تا ۱۲ ساعت بود.

در همه‌ی بیماران معاینه‌ی بالینی کامل انجام شد. نوار قلب و عکس سینه در همه‌ی آنها بررسی گردید. اکوکاردیوگرافی با دستگاه Vivid 5 انجام شد. اندازه‌گیری فشار سیستولی سرخرگ ششی (PA) به روش غیر مستقیم با محاسبه‌ی حداکثر گرادیان برگشت خون از دریچه‌ی سه‌لتی یا Tricuspid Regurgitation (TR) در اکوکاردیوگرافی داپلر انجام گرفت ($PA=TR+10$ mmHg). دیگر بررسی‌های اکوکاردیوگرافی به روش M-mode انجام شد. بر پایه‌ی یافته‌های اکوکاردیوگرافی بیماران، سه گروه تشکیل شد:

گروه ۱، افراد بدون علائم اختلال کارکرد سیستولی بطن چپ، گروه ۲، افراد دارای گشادی بطن چپ، اما دارای فعالیت طبیعی سیستولی بطن چپ و گروه ۳، بیماران دارای اختلال عملکرد بطن چپ. افراد گروه ۲، بر پایه‌ی شاخص LVEDD از گروه ۱ جدا شدند؛ به این گونه که اگر LVEDD با توجه به سطح بدن بر پایه‌ی شاخص‌های ارایه شده از سوی Kampmann و همکاران [۵] بیشتر از اندازه‌ی طبیعی بود، در گروه ۱ و اگر کسر کوتاه شدگی آنها بزرگ تر یا

رابطه ی اختلال عملکرد بطن چپ با شاخص های خون شناسی و آهن زدایی در بیماران بتا تالاسمی ماژور

جدول ۱: مقایسه ی متغیرهای گسسته در سه گروه بیماران بتا تالاسمی ماژور

گروه ۳ (n=۲۰)	گروه ۲ (n=۲۹)	گروه ۱ (n=۹۵)	متغیر (درصد در گروه) شمار	
۶(۳۰)	۱۴(۴۸/۳)	۴۱(۴۳/۲)	مذکر	جنس
۱۴(۷۰)	۱۵(۵۱/۷)	۵۴(۵۶/۸)	مؤنث	
۱۴(۷۰)	۲۵(۸۶)	۹۱(۹۶)	بی علامت	علامت
۶(۳۰)	۴(۱۴)	۴(۴)	دارای علائم	
۱۶(۸۰)	۲۶(۹۰)	۹۰(۹۵)	طبیعی	نوار قلب
۴(۲۰)	۳(۱۰)	۵(۵)	غیر طبیعی	
۵(۲۵)	۸(۲۸)	۶۷(۷۱)	طبیعی	عکس سینه
۱۵(۷۵)	۲۱(۷۲)	۲۸(۲۹)	غیر طبیعی	
۱۵(۷۵)	۲۲(۷۶)	۷۵(۷۹)	منظم	پیروی از تجویز دفروکسامین
۵(۲۵)	۷(۲۴)	۲۰(۲۱)	نا منظم	

دارای افزایش فشار خون ریوی با افراد طبیعی، اگر چه تفاوت معنادار نشان نداد ($p=۰/۰۷۷$)، اما ارتباط میان این دو متغیر چشمگیر بود.

برای بررسی اثر متغیرهای خون شناسی بر کارکرد قلب، رگرسیون خطی متغیرهای زیر، با تک تک شاخص های اکوکاردیوگرافی انجام شد: سطح هموگلوبین، سطح فریتین سرم، سن آغاز دریافت خون، دفعات خونگیری و سن آغاز تزریق دفروکسامین. در این بررسی، روابط معنا دار به گونه ی زیر بود: سن آغاز دفروکسامین با LVEDD ($\beta=۰/۲۶۰, p<۰/۰۰۵$) و LVESD ($\beta=۰/۲۰۰, p<۰/۰۰۵$)، دفعات دریافت خون با کسر جهشی ($\beta=-۰/۲۰۲, p<۰/۰۰۵$) و کسر کوتاه شدگی ($\beta=۰/۱۸۱, p<۰/۰۰۵$) همچنین

($p<۰/۰۰۱$) که، این اختلاف در میان گروه های ۱ با ۲ و نیز، ۱ با ۳ دیده شد ($p<۰/۰۰۱$). در حالی که، میان گروه های ۲ و ۳، اختلاف معنا دار وجود نداشت. در بررسی رابطه متغیرهای خون شناسی و اکوکاردیوگرافی با یکدیگر، رابطه های زیر مشاهده شد: سن آغاز خونگیری با ضخامت تیغه ی میان دو بطن ($p<۰/۰۰۵$ ، $r=۰/۲۰۰$)، دفعات دریافت خون با کسر جهشی ($p<۰/۰۰۵$ ، $r=-۰/۲۰۲$) و کسر کوتاه شدگی ($p<۰/۰۰۵$ ، $r=-۰/۱۸۱$)، سن آغاز تزریق دفروکسامین با LVEDD ($p<۰/۰۰۵$ ، $r=۰/۲۶۰$) و ضخامت تیغه ی میان دو بطن ($p<۰/۰۰۱$)، و LVESD ($p<۰/۰۰۵$ ، $r=۰/۲۸۹$) همچنین، مقایسه ی سطح فریتین سرم در افراد

دفعات دریافت خون با LVESD، گرچه رابطه ای معنا دار نشان نداد ($p=0/08$)، اما بیانگر اثر دفعات دریافت خون بر LVESD بود (جدول ۲).

بحث

غربالگری ملی تالاسمی در ایران از سال ۱۹۹۷ اجرا شده است [۶]. بنابراین، فراوانی تالاسمی ماژور در ایران به علت آغاز دیر هنگام غربالگری، در مقایسه با بسیاری کشورها بالاست. عوارض قلبی، شایع ترین علت مرگ و میر (۷۶ درصد) و بستری (۴۴/۵ درصد) در بیماران استان فارس است. این آمار در مقایسه با کشورهای پیشرفته [۲]، کمی بالاتر است که، علت آن مراقبت های پزشکی ضعیف در گذشته در زمینه ی پیشگیری، تشخیص به هنگام و درمان مناسب، با توجه به تظاهرات خارجی ضعیف درگیری قلبی [۴] است. در پژوهش کنونی، حتی در گروه ۳ نیز، ۷۰ درصد افراد، بدون علائم بالینی بودند که، بیانگر این است که، در بیماران تالاسمی به هیچ رو نباید منتظر تظاهرات قلبی ماند. شایع ترین علامت بالینی در بیماران این بررسی، تنگی نفس بود که، دیگر گزارش ها نیز، این را تأیید می کنند [۳]. در افراد گروه ۲ و ۳، نوار قلب عمدتاً طبیعی بوده است که، گویای کافی نبودن نوار قلب برای تشخیص مشکلات قلبی بیماران تالاسمی است. عکس سینه می تواند در مواردی تغییرات ریخت شناختی قلب را نشان دهد، به گونه ای که، در گروه های ۲ و ۳،

کاردیومگالی، به گونه ای معنا دار بیشتر از گروه ۱ بود. وجود کاردیومگالی در بیشتر بیماران دارای نارسایی قلبی و نیز، شیوع بالاتر آریتمی نسبت به دیگر اختلالات نوار قلب، در پژوهش Kremastinos و همکاران [۳] نیز، مشاهده شده است. به هر حال، برای ارزیابی وضعیت قلبی بیماران بتا تالاسمی ماژور، انجام اکوکاردیوگرافی کاملاً ضروری است. در مقایسه ی شاخص های اکوکاردیوگرافی میان سه گروه، اختلاف LVEDD میان گروه ۱ با گروه های ۲ و ۳ معنا دار بود، در حالی که، میان گروه های ۲ و ۳ تفاوتی معنا دار وجود نداشت. اختلاف LVESD میان هر سه گروه معنا دار بود که، این یافته ها همانند یافته های پژوهش Economou-Petersen و همکاران [۷] است. ضخامت تیغه ی میان دو بطن در گروه های ۱ و ۳ تفاوت معنا دار داشت. همانند این یافته در گزارش Ferrara و همکاران [۸] نیز، دیده شد. اما در پژوهش Economou-Petersen و همکاران [۷]، میان هیچیک از سه گروه تفاوتی دیده نشده است. ضخامت دیواره ی خلفی بطن چپ در سه گروه تفاوت معنا دار نداشت که، همانند این یافته در دیگر پژوهش ها نیز، مشاهده شده است [۸،۷]. علت تفاوت های بیشتر در LVESD و LVEDD در مقایسه با ضخامت تیغه ی میان دو بطن و ضخامت دیواره ی خلفی بطن چپ، در سه گروه، رسوب بیشتر آهن در لایه های بیرونی بطن است [۹]. کاهش کسر جهشی و کسر

رابطه ی اختلال عملکرد بطن چپ با شاخص های خون شناسی و آهن زدایی در بیماران بتا تالاسمی ماژور

جدول ۲: بررسی متغیرهای پیوسته ی خون شناسی و اکوکاردیوگرافی در سه گروه بیماران بتا تالاسمی ماژور

p *	p	گروه ۳ (n=۲۰)	گروه ۲ (n=۲۹)	گروه ۱ (n=۹۵)	متغیر (Mean ±SD)
	NS	۱۶/۸±۴/۴	۱۸/۴±۶/۴	۱۶/۳±۴/۵	سن (سال)
	NS	۹/۵±۰/۶	۹/۶±۰/۷	۹/۷±۰/۸	هموگلوبین (گرم/دسی لیتر)
	NS	۱۴۶±۳۲	۱۳۱±۲۲	۱۳۶±۲۰	دفعات دریافت خون
	NS	۳۴۹۳±۱۲۹۵	۳۱۲۲±۱۲۷۸	۳۰۱۲±۱۱۳۸	فریتین سرم (نانوگرم/میلی لیتر)
	NS	۲۱±۳۰	۲۲±۲۹	۲۲±۲۵	سن آغاز دریافت خون (ماه)
	NS	۵/۷±۴/۸	۶/۷±۴/۸	۳/۵±۴/۹	سن آغاز دفروکسامین (سال)
NS <۰/۰۰۵ <۰/۰۵	۰/۰۰۵	۳۰۶±۶۰	۲۵۶±۶۷	۲۵۶±۵۵	میزان تجویز دفروکسامین (در هفته) (میلی گرم/کیلوگرم/هفته)
	NS	۱/۲۱±۰/۱۶	۱/۲۹±۰/۲۳	۱/۲۵±۰/۱۹	سطح بدن (میلی متر مربع)
<۰/۰۰۱ <۰/۰۰۱ NS <۰/۰۰۱ <۰/۰۰۱ NS	<۰/۰۰۱	۴۸/۶±۵/۷	۵۱/۲±۳/۵	۴۳/۶±۳/۸	LVEDD (میلی متر)
	<۰/۰۰۱	۳۵/۸±۵/۹	۳۳±۳/۵	۲۷/۷±۳/۳	LVESD (میلی متر)
	NS	۱۸/۷±۵/۵	۱۸/۳±۵/۸	۱۸±۶	RVEDD (میلی متر)
NS <۰/۰۵ NS	<۰/۰۵	۲/۲±۸/۸	۷/۷±۱/۸	۷/۷±۱/۸	IVS ضخامت (میلی متر)
	NS	۸/۱±۲/۳	۷/۴±۱/۶	۷/۳±۲	PW ضخامت (میلی متر)
NS <۰/۰۰۱ <۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۵۰±۷/۲	۶۴/۶±۷/۳	۶۶±۵/۵	EF (%)
NS <۰/۰۰۱ <۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۲۳/۹±۳/۵	۳۵/۲±۵/۳	۳۵/۴±۴	SF (%)
NS NS ۰/۰۵	<۰/۰۵	۳۴/۵±۸/۳ (n=۱۱)	۲۸/۸±۵/۵ (n=۱۶)	۳۰±۶ (n=۶۱)	فشار PA** (برآوردی)

*به ترتیب مربوط به مقایسه ی گروه ۱ با ۲، ۱ با ۳ و ۲ با ۳

**مربوط به افرادی که، در آنها افزایش فشار خون ریوی دیده شده است

NS: Not Statistically Significant

LVEDD: Left Ventricular End Diastolic Diameter

LVESD: Left Ventricular End Systolic Diameter

RVEDD: Right Ventricular End Diastolic

IVS: Inter-Ventricular Septum

PW: Posterior Wall (Left Ventricular)

EF: Ejection Fraction (Left Ventricular)

SF: Shortening Fraction (Left Ventricular)

PA: Pulmonary Artery

کوتاه شدگی هم زمان با افزایش مشکلات بطن چپ، یکی از عمده‌ترین اختلالات در بیماران بتا تالاسمی ماژور است، به گونه ای که، این دو شاخص در گروه ۳ با گروه های ۱ و ۲ تفاوت معنا داری داشت. این یافته ها با گزارش Economou- Petersen و همکاران [۷] یکسان است. کاهش کسر جهشی و کسر کوتاه شدگی حتی، در صورت مراقبت‌های کافی از آغاز تشخیص بیماری، باز هم در شماری از بیماران رخ خواهد داد [۲]. در پژوهش کنونی، افزایش فشار خون ریوی در ۶۱ درصد بیماران دیده شد. علت رخداد این حالت، افزایش مقاومت عروق ریوی ناشی از افزایش پیشرونده ی رسوب آهن در ریه‌ها است [۱۰]. میان سطح فریتین سرم و افزایش فشار خون ریوی، گرچه رابطه معنا دار نبود ($p=0/077$)، اما گویای اثر سطح فریتین با فشار خون ریوی است. زیرا، دفع ضعیف آهن اضافی می تواند باعث افزایش فشار خون ریوی شود [۴]. سن آغاز دفروکسامین، به عنوان یک عامل پیشگویی کننده با LVEDD و LVESD و نیز، ضخامت تیغه ی میان دو بطن، رابطه ای معنادار داشت. بنابراین، در بیمارانی که، آهن زدایی را در سن بالاتر آغاز کرده اند، رسوب آهن در سلول‌های قلبی، ضمن تخریب آنها، قابلیت ارتجاعی بافت را کاهش می‌دهد [۱۱]. بیست و یک بیمار، دفروکسامین را از ۱۰ سالگی و بیشتر آغاز کرده بودند که، شش نفر به گروه ۳ و هفت نفر به گروه ۲ متعلق بودند. این امر، کاهش احتمال

موفقیت درمان مشکلات قلبی این دسته از بیماران را نشان می‌دهد. پژوهش های دیگر نیز، این یافته را تأیید می‌کنند [۱۲]. وجود رابطه ی منفی میان کسر جهشی و کسر کوتاه شدگی با دفعات خونگیری، ناشی از کاهش برون ده قلب در کم خونی مزمن است. شدت کم خونی، پیش گویی کننده ی کسر جهشی و کسر کوتاه شدگی است. رابطه ای میان سطح فریتین سرم با شاخص های اکوکاردیوگرافی یافت نشد، در حالی که، برخی پژوهش ها به وجود رابطه ای ضعیف میان سطح فریتین سرم با کسر جهشی اشاره کرده اند [۱۳]. شاید نبود چنین رابطه‌ای در این پژوهش، ناشی از بالا بودن میانگین سطح فریتین سرم باشد (بالای ۳۰۰۰ نانو گرم در میلی لیتر). در بررسی های اخیر، برای جلوگیری از درگیری بطن چپ، سطح فریتین سرم زیر ۱۰۰۰ نانو گرم در میلی لیتر پیشنهاد شده است [۱۳]. به هرحال، باید توجه داشت که، تکیه بر سطح فریتین سرم به تنهایی، می تواند به نتیجه‌گیری غیر دقیق از وضعیت ذخایر آهن بدن منجر شود [۴]. هم اکنون، بهترین روش برای ارزیابی رسوب آهن در قلب ام آر آی به روش T2-star است. این روش، قادر به تشخیص زود هنگام افزایش آهن و نیز، بررسی پاسخ به درمان آهن زدایی است [۱۴]. در بیماران بررسی کنونی، سطح تجویز دفروکسامین در گروه ۳، به گونه ای معنا دار، بیشتر از گروه ۱ و ۲ بود که، علت آن، امید به کاهش مشکلات قلبی

که، اگر بیمار بتا تالاسمی ماژور، تزریق خون و درمان آهن زدایی را به صورت منظم داشته باشد، اثر هموکروماتوز در سوخت و ساز آهن کاهش می یابد [۲۰]. یکی دیگر از عوامل اثری مؤثر بر کارکرد بطن چپ، ژنوتیپ اپولیپوپروتئین E (apoE) است [۸،۷]. افزایش آهن، تولید رادیکال های آزاد اکسیژن را در سلول ها افزایش می دهد. بنابراین، افراد دارای آلل $\epsilon 4$ apoE، به علت فعالیت ضعیف ضد اکسیدانی این آلل، به افزایش آهن حساس تر هستند و بیشتر در معرض ابتلا به مشکلات بطن چپ هستند [۷]. ساز و کار دیگر مؤثر بر فعالیت قلب در بیماران بتا تالاسمی ماژور، عوامل کمپلکس اصلی سازگاری بافتی است. فراوانی آلل HLA DQA1*0501 در افراد با اختلال عملکرد بطن چپ و فراوانی آلل DRB1*1401 در افراد دارای فعالیت طبیعی بطن چپ، بیشتر گزارش شده است. البته تعدد خونگیری، هموکروماتوز، تکرار آهن زدایی و میوکاردیت، می توانند با پیش زمینه ی ایمونوزنتیک تداخل داشته باشند [۲۱].

نتیجه گیری

با توجه به نبود ارتباط معنا دار آماری چشمگیری میان سطح فریتین سرم و شاخص های اکوکاردیوگرافی در بیماران بتا تالاسمی ماژور، می توان نتیجه گرفت که، سطح فریتین سرم شاخصی خوب برای برآورد میزان رسوب آهن در

به کمک مقادیر بالاتر دفروکسامین است. پژوهش های گوناگون گویای اثر دفروکسامین در کاهش مشکلات قلبی است [۱۵]. برخی پژوهش ها قابلیت بیشتر داروی خوراکی Deferiprone (L1) در کاهش آهن قلب، نسبت به دفروکسامین را گزارش کرده اند [۱۶]. همچنین، بررسی برگشت پذیری مشکلات قلبی با تزریق سیاهرگی دفروکسامین به جای تزریق زیر پوستی، نتایج بهتری نشان داده است [۱۷]. استفاده، همزمان از دفروکسامین و Deferiprone همراه با استفاده از داروهای Inotropic، اثراتی چشمگیر در بهبود کارکرد بطن چپ نشان داده اند [۱۸،۶].

گرچه رسوب آهن در سلول های قلب، عامل اصلی ایجاد نارسایی قلبی در بیماران وابسته به تزریق خون است، اما به راستی چرا برخی بیماران، اختلال عملکرد بطن چپ را زودتر نشان می دهند؟ در پژوهش اخیر، میان سه گروه، از نظر سن و جنس و شاخص های گوناگون خون شناسی و آهن زدایی، تفاوتی معنا دار نبود (جدول ۲)، اما گشادی بطن چپ و اختلال عملکرد بطن چپ در گروه های ۲ و ۳، با وجود شرایط همانند نسبت به گروه ۱، مشاهده شد. این تفاوت، می تواند ناشی از تفاوت های اثری افراد باشد. هموکروماتوز وراثتی، به عنوان یک بیماری مؤثر در سوخت و ساز آهن، در صورت همراه شدن با بتا تالاسمی ماژور، می تواند میزان جذب و رسوب آهن را افزایش دهد [۱۹]. البته، برخی پژوهش ها نشان می دهند

قلب نیست. بیماران بتا تالاسمی ماژور با کم خونی شدیدتر و آغاز دفروکسامین در سنین بالاتر، با اختلال عملکرد شدیدتر بطن چپ رو به رو هستند.

نویسندگان این مقاله، از همکاری خانم دکتر افسانه اشرفی و خانم زهرا زمردیان و کارکنان بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب سپاسگزارند. همچنین، از خانم زهرا شایان، مشاور آمار مرکز توسعه ی پژوهش های بالینی بیمارستان نمازی شیراز نیز، سپاسگزاری می گردد.

سپاسگزاری

Correlation between Left Ventricular Dysfunction with Hematological Parameters and Iron Chelation in β -Thalassemia Major

Background: Thalassemia is a common genetic disorder resulting in reduced hemoglobin synthesis. Left ventricular (LV) dysfunction is the main cause of death in β -thalassemia major patients. The objective of this study was to determine LV dysfunction risk factors in β -thalassemia major. **Patients and Methods:** One hundred and forty-four β -thalassemia major patients on regular blood transfusion and iron chelation treatment with subcutaneous deferoxamine were divided into 3 groups according to echocardiographic findings. Group 1 included patients without any cardiac impairment, Group 2 with LV dilation but normal LV function and Group 3 with LV dysfunction. Hematological data and echocardiographic findings were compared among the three groups. **Results:** Ninety-five patients (66%) were included in Group 1, 29 (20%) in Group 2 and 20 (14%) in Group 3. The three groups had different LV end systolic diameters (LVESD) ($p < 0.001$). In the comparison of LV shortening fraction (SF) and LV ejection fraction (EF) among the groups, Group 3 showed the lowest value ($p < 0.001$). No correlation was observed between the number of blood transfusions and both SF ($r = -0.181$, $p < 0.05$) and EF ($r = -0.202$, $p < 0.05$). Age at the beginning of deferoxamine treatment had a positive correlation with both LVESD ($r = 0.200$, $p < 0.05$) and LV end diastolic diameter (LVEDD) ($r = 0.260$, $p < 0.005$). **Conclusion:** Since there was a lack of significant correlation between serum ferritin level and echocardiographic findings, ferritin can not be regarded as a determining factor for cardiac iron storage. Those patients who had severe anemia and who

M. Bazrgar, M.Sc. *,
F. Peiravian, M.D. **,
M. Karimi, M.D. ***,
M. Fathzadeh, M.Sc. *,
*Member of Human
Genetic Research
Group of ACECR
(Jahad-e Daneshgahi)
**Assistant Professor of
Azad University,
Kazeroun Branch and
Cardiac Care Clinic of
Cooley's Patients,
Fatemeh Zahra
Hospital
***Associate Professor
of Pediatrics, Shiraz
University of Medical
Sciences, Shiraz, Iran

Correspondence:
M. Bazrgar
Human Genetics
Research Group of
ACECR (Jahad-e
Daneshgahi), Fars
Branch, Allameh
Tabatabaiee Library,
Shiraz, Iran
Tel: +98-711-2337851
E-mail:
mbazrgar@yahoo.co.uk

underwent deferoxamine treatment later in life had a higher risk for LV involvement.

Keywords: Thalassemia major, Left ventricular dysfunction, Iron overload, Deferoxamine

منابع

- [1]Merat A, Haghshenas M, Pour ZM, et al.: Beta thalassemia in southwestern Iran. *Hemoglobin* 1993;17(5):427-32.
- [2]Borgna PC, Ragolotto S, Stefano P, et al.: Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-93.
- [3]Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, et al.: Heart failure in beta thalassemia: A 5-year follow-up study. *Am J Med* 2001;111:349-54.
- [4]Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, et al.: Thalassemia. *Hematology* 2004:14-34.
- [5]Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al.: Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000,83:667-72.
- [6]Samavat A, Modell B: Iranian national thalassemia screening programme. *BMJ* 2004;329:1134-7.
- [7]Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A, et al.: Apolipoprotein E ε4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygote β -thalassemia. *Blood* 1998,92(9):3455-9.
- [8]Ferrara M, Matarese SM, Francese M, et al.: Role of apolipoprotein E (APOE) polymorphism on left cardiac failure in homozygous β thalassemia patients. *Br J Haematol* 2001;114(4):954-5.
- [9]Olson LJ, Edwards WD, Mc Call JT, et al.: Cardiac iron in assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:436-40.
- [10]Mosseri M, Gostman M, Latari, JS, et al.: Cardiopulmonary assessment in thalassemia major. *Chest* 1990;98:1138-42.
- [11]Lattanzi F, Bellotti P, Picano E, et al.: Quantitative ultrasonic analysis of myocardium in patients with thalassemia major and iron overload. *Circulation* 1993;87:748-54.
- [12]Richardson ME, Matthews RN, Alison JF, et al.: Prevention of heart disease by subcutaneous desferrioxamine in patients with thalassemia major. *Aust N Z J Med* 1993;23(6):656-61.
- [13]Bosi G, Cropaz R, Gamberini MR, et al.: Left ventricular remodelling and systolic and diastolic function in young adults with β thalassaemia major: A Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart* 2003;89:762-6.
- [14]Anderson LJ, Holden S, Davies B, et al.: Cardiovascular T2* (T2 star) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.
- [15]Freeman AP, Giles RW, Berdoukas VA, et al.: Sustained normalization of cardiac function by chelation therapy in thalassemia major. *Clin Lab Haematol* 1989;11:299-307.

- [16]Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al: Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron levels and ventricular function in beta thalassemia. *Lancet* 2002;360:516-20
- [17]Wood JC, Tyszka JM, Carson S, et al.: Myocardial iron loading in transfusion dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004;103:1934-6.
- [18]Sosin MD, Hand S, Connoly DL, Davis R: β thalassemia major and severe left ventricular dysfunction. *Heart* 2003;89:1162.
- [19]Kaur G, Ropthap CC, Xavier M, et al.: Distribution of C282Y and H63D mutations in the HFE gene in healthy Asian Indians and patients with thalassemia major. *Natl Med J India* 2003;16(6):309-10.
- [20]Longo F, Zecchina G, Sbaiz L, et al.: The influence of hemochromatosis mutations on iron overload of thalassemia major. *Haematologica*. 1999;84(9):799-803.
- [21]Kremastinos DT, Flevari P, Spyropoulou M, et al.: Association of heart failure in homozygous β -thalassemia with the major histocompatibility complex. *Circulation* 1999;100:2074-8.