

بررسی عملکرد قلبی بیماران مبتلا به تالاسمی دریافت کننده هیدروکسی اوره در بیمارستان بوعلی ساری از سال 82-77

فریبا رشیدی قادر (M.D.)⁺ مهرانوش کوثریان (M.D.)^{**}

چکیده

سابقه و هدف: هیدروکسی اوره با افزایش Hb F از شدت کم‌خونی در بیماران دچار تالاسمی می‌کاهد ولی از سوی دیگر افزایش پیوند اکسیژن (O₂ affinity) توسط Hb F سبب هیپوکسی بافتی می‌شود که ممکن است تأثیر منفی روی قلب داشته باشد. این مطالعه به منظور تعیین عملکرد قلبی بیماران مبتلا به تالاسمی دریافت کننده HU (هیدروکسی اوره) صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی بر روی بیماران مبتلا به تالاسمی دریافت کننده HU در مرکز تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری انجام شد. نمونه‌های مورد مطالعه شامل کل بیماران مبتلا به تالاسمی بود که ترانسفوزیون نداشته یا کم‌تر از 4 مورد در سال داشتند و حداقل از یک سال قبل، هیدروکسی اوره دریافت کرده بودند (محدوده 1 تا 5 سال). اطلاعات از طریق پرسشنامه‌های حاوی سؤالات دموگرافیک، اطلاعات موجود در پرونده بیماران، معاینه بالینی، الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی جمع‌آوری شد. از آمار توصیفی برای نمایش داده‌ها استفاده شد. همبستگی بعضی متغیرها با ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد.

یافته‌ها: مطالعه بر روی 40 بیمار شامل 13 (32 درصد) پسر و 27 (68 درصد) دختر با میانگین سنی $20/87 \pm 3/95$ سال صورت پذیرفت. 48 درصد بیماران شکایت قلبی نداشتند، 15 درصد از دردهای مختصر قفسه صدری، 35 درصد از تپش قلب گهگاه و 32 درصد از تنگی نفس گهگاه شاکی بودند. در معاینه 5 درصد (2 نفر) دارای سوفل قلبی بیش‌تر از 2/6 بوده، 2/5 درصد (1 نفر) صدای سوم قلب (S₃) و 37 درصد ادم خفیف اندام تحتانی داشتند. هیچ‌یک از بیماران علائم نارسایی قلبی نداشتند. در اکو، تمام بیماران عملکرد دیستولیک طبیعی داشتند. عملکرد دیاستولیک در 65 درصد طبیعی بود و 35 درصد دچار اختلال عملکرد خفیف بودند (همبستگی معنی‌دار نبود). در نوار قلبی 72/5 درصد کاملاً طبیعی بودند و 15 درصد تغییراتی در حد افزایش مختصر PR Interval (حداکثر 0/2 ثانیه) و 12/5 درصد تغییرات غیر اختصاصی ST-T بدون آریتمی داشتند.

استنتاج: با توجه به این‌که در بیماران مورد مطالعه، عارضه قلبی، آریتمی و عوارض جدی الکتروکاردیوگرافیک مشاهده نگردید، با در نظر داشتن اثرات مثبت هیدروکسی اوره بر روی میزان هموگلوبین بیماران مبتلا به تالاسمی می‌توان از آن در درمان این بیماران استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: تالاسمی، هیدروکسی اوره، عملکرد قلبی

E این تحقیق طی شماره 32-82 در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* فوق تخصص قلب کودکان، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 ** فوق تخصص غدد کودکان، عضو هیأت علمی (استاد) دانشگاه و مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 E تاریخ دریافت: 83/6/10 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 83/8/19 تاریخ تصویب: 84/9/16

مقدمه

باعث کاهش حملات بیماری می‌شود. هیدروکسی اوره به لحاظ افزایش Hb F از شدت آنمی کاسته و نیاز به ترانسفوزیون‌های مکرر را کم کرده است (9،1) لذا از افزایش بار اضافه آهن در قلب تا حد زیادی پیشگیری می‌کند ولی از سویی به دلیل این که Hb F سبب افزایش پیوند اکسیژن می‌شود و با اتصال قوی که با اکسیژن برقرار می‌کند آزاد نمودن آن را در بافت دچار مشکل می‌کند، انتظار می‌رود در شرایطی که بافت نیاز بیشتری به اکسیژن دارد مثل کم خونی با بالا رفتن هموگلوبین F بیمار دچار هیپوکسی بافتی شود که خود این امر بر اساس تئوری می‌تواند به صورت مستقیم (اثر هیپوکسی روی میوکاردا) یا غیرمستقیم (افزایش نیاز سایر بافت‌های بدن و لذا تحمیل بار اضافه بر قلب) تأثیرات سویی روی قلب داشته باشد (10).

از خرداد 1377 هیدروکسی اوره در ابتدا در 30 بیمار امتحان شد (11) و پس از آن به تدریج برای حدود 150 بیمار تالاسمی اینترمدیت و ماژور اجراء گشت. بیمارانی وجود دارند که حدود 5-6 سال تحت درمان هیدروکسی اوره می‌باشند و برنامه ترانسفوزیون خون و در بعضی، تزریق دسفرال قطع شده است. این مطالعه به منظور بررسی عملکرد قلبی بیمارانی که حداقل به مدت یک سال تحت درمان هیدروکسی اوره بوده‌اند در مراجعه کنندگان به درمانگاه تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع توصیفی بود. با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده بیماران، پرسشنامه، مصاحبه حضوری، معاینه بالینی، الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی از

تالاسمی شامل یک گروه هتروژن از آنمی هیپوکروم میکروسیت‌رژنتیکی با درجات شدت مختلف است. بیماران مبتلا به بتاتالاسمی هموزیگوت معمولاً دچار علائم جدی می‌شوند که به صورت آنمی همولیتیک پیشرونده در طول شش ماهه دوم زندگی خود را نشان می‌دهد (1). در این بیماران برای جلوگیری از ضعف مفرط و مشکلات قلبی ناشی از آنمی، ترانسفوزیون منظم خون ضرورت می‌یابد. بدون ترانسفوزیون امید به زندگی تنها در حد چند سال است (2،1). ترانسفوزیون منظم برای حفظ سطح هموگلوبین در حد بالای 10 داده می‌شود. ترانسفوزیون سبب راحتی فعالیت بیمار می‌شود و از شدت هیپرپلازی پیشرونده مغزاستخوان و تغییر قیافه و اندام به دلیل تغییرات استخوانی، و اتساع قلبی می‌کاهد (3). از طرفی ترانسفوزیون مکرر همراه با عوارضی مثل واکنش‌های حساسیتی و انتقال عفونت‌های ویروسی (هپاتیت B، C، CMV و HIV) و مسمومیت مزمن آهن و عوارضی مثل نارسایی قلبی و کم کاری غدد داخلی می‌باشد (1). هموسیدروز میوکاردا یک فاکتور مهم در مرگ زودهنگام این بیماران است (3،1).

اخیراً نشان داده شده که بعضی مواد شیمیایی مانند گنادوتروپین جفتی، پروژسترون، 5-آزاسایتیدین، میلران، اریتروپوئین، آرژینین بوتیرات، فنیل بوتیرات و هیدروکسی اوره باعث افزایش هموگلوبین F می‌شوند که بی‌خطرترین آنها هیدروکسی اوره است (4-7). هیدروکسی اوره از داروهای ضدنئوپلاسم است که در بیماری‌های پلی‌سایتمی و ترومبوسیتوز اولیه و بعضی تومورها مصرف شده است (8). در هموگلوبینوپاتی آنمی داسی شکل سال‌هاست که تأثیر دارو نشان داده شده است (9،1). در این بیماران افزایش مختصر Hb F

فروردین 82 لغایت شهریور 82 در بیمارستان بوعلی ساری بخش تالاسمی انجام گرفت. در این مطالعه کلیه بیمارانی که هیدروکسی اوره را حداقل به مدت یک سال (محدوده 5-1 سال) دریافت نموده و اصلاً ترانسفوزیون نمی‌شدند یا کمتر از 4 مورد در سال تحت ترانسفوزیون قرار می‌گرفتند، بررسی شدند.

هیدروکسی اوره به صورت کپسول 500 میلی‌گرمی (ساخت Medac آلمان) در 1-2 دوز خوراکی روزانه داده می‌شد. بیماران دریافت کننده هیدروکسی اوره در سال اول درمان هر ماه و پس از آن در صورت ایجاد نشدن هیچگونه عارضه‌ای هر 2 ماه مراجعه می‌کردند. در هر نوبت آزمایش BUN, Creatinine، شمارش کامل گلبولی (CBC) انجام می‌شد. بیماران به مصرف دسفرال ادامه می‌دادند تا فریتین به زیر 1000 ng/ml برسد. سپس دسفرال قطع و اندازه‌گیری فریتین هر سه ماه ادامه می‌یافت.

بررسی اکوکاردیوگرافی با دستگاه اکومدل vingmed750 ساخت نروژ انجام و اندکس‌های (EPSS)¹ کسر جهشی بطن چپ (LVEF)² مربوط به عملکرد سیستولیک و موج A، موج E و dv/dt مربوط به عملکرد دیاستولیک اندازه‌گیری شدند.

بررسی الکتروکاردیوگرافیک با دستگاه Davinsa انجام و اندکس‌های فاصله PR، زمان QRS و آریتمی‌های مختلف در نظر گرفته شدند.

از آمار توصیفی برای نمایش داده‌ها استفاده شد. همبستگی بعضی متغیرها با ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد.

یافته‌ها

40 بیمار در مطالعه بررسی شدند که محدوده سنی آنان 25-15 سال بود. خصوصیات پایه در جدول 1 نمایش داده شده است.

48 درصد بیماران شکایت قلبی نداشتند. 15 درصد از درد قفسه صدی، 35 درصد از تپش قلب و 32 درصد

از تنگی نفس شاکی بودند. در معاینه قلبی 2 نفر (5 درصد) دارای سوفل قلبی بیشتر از 2/6 و 1 نفر (2/5 درصد) دارای صدای سوم (S3) بودند، 37 درصد ادم اندام محیطی خفیف داشتند و هیچیک علائم نارسایی قلبی نداشتند.

در اکو، تمام بیماران عملکرد سیستولیک طبیعی داشتند. عملکرد دیاستولیک در 65 درصد طبیعی بود و 35 درصد دچار اختلال عملکرد خفیف بودند (جدول شماره 2) که ارتباط معنی‌داری با طول مدت و مقدار هیدروکسی اوره مصرفی نداشت.

جدول شماره 1 : خصوصیات پایه بیماران مبتلا به تالاسمی مصرف کننده هیدروکسی اوره بیمارستان بوعلی ساری 1382

نسبت دختر به پسر	2.07/1
سن (سال)	20/87 ± 3/95
سال	
سن شروع تزریق خون (سال)	6/93 ± 3/88
سن شروع دسفرال (سال)	8/17 ± 3/12
تعداد دسفرال مصرفی در هفته	14/82 ± 3/59
سال	
تعداد ترانسفوزیون در سال : کمتر از 4	65%
هیچگاه	35%
بیماران طحال برداری شده (%)	65%
سن طحال برداری (سال)	13/19 ± 5/10
سال	
میانگین هموگلوبین در 2 سال گذشته (گرم در دسی‌لیتر)	9/56 ± 0/58
میانگین فریتین (نانوگرم در میلی‌لیتر)	125 ± 250/75
586	
تحصیلات : بی سواد تا دبستان	32/5% (13 نفر)
راهنمایی	42/5% (17 نفر)

1. E Point Septal Separation
2. Left Ventricle Ejection Fraction

در این مطالعه یافته‌های قلبی به دست آمده گویای وضعیت رضایتبخش بیماران بود؛ به این ترتیب که عملکرد سیستمولیک در تمام بیماران و عملکرد دیاستولیک در 65 درصد طبیعی بود و 35 درصد بیماران اختلال مختصر در عملکرد دیاستولیک داشتند. براساس مطالعه تریداو¹ (1994) اثرات هیدروکسی اوره در بیماران قلبی سیانوتیک بررسی و نتایج آن سودمند گزارش شد و در طول یک دوره 10 ساله هیچ اثر سمی غیر قابل برگشت یا تشدید سیانوزیا بدخیمی مشاهده

نگردید (12) و نیز در مطالعه‌ای که توسط کورن² (1999) بر روی کودکان مبتلا به آنمی داسی شکل - بتا تالاسمی به عمل آمد کاهش در دفعات حملات انسداد رگ و دفعات ترانسفوزیون خون و همچنین افزایش چشمگیر در سطح Hb و مقدار متوسط هموگلوبین تغلیظ شده³ (MCHC)، مقدار متوسط هموگلوبین⁴ (MCH) و حجم متوسط گلبولی⁵ (MCV) مشاهده گردید که بدیهی است از عوارض ناشی از آنمی و افزایش بار آهن بر روی قلب به دنبال ترانسفوزیون نیز خواهد کاست (13). تنها نکته مورد بحث وجود هیپوکسی بافتی در اثر افزایش پیوند اکسیژن به دنبال بالا رفتن Hb F می‌باشد که شانس ایسکمی قلب را افزایش می‌دهد (10). در مطالعه حاضر تلاش در جهت یافتن عوارض جانبی قلبی احتمالی این دارو بوده است که همان‌طور که از یافته‌ها استنباط می‌گردد عملکرد سیستمولیک در بیماران که هیدروکسی اوره دریافت می‌کردند علی‌رغم افزایش سن و طول مدت درمان و اندکس‌های دیگر

دیرستان	20% (8 نفر)
دانشگاه	5% (2 نفر)
مراجعه به درمانگاه : مرتب	55% (22 نفر)
نامرتب	45% (18 نفر)
عوارض تالاسمی : هیپوپارا تیروئید یسم	20% (8 نفر)
هیپوتیروئید یسم	5% (2 نفر)
اختلال بلوغ	30% (12 نفر)
مقدار هیدروکسی اوره (mg/ kg/ day)	17/6 ± 3/8
مدت مصرف هیدروکسی اوره (سال)	3/4 ± 1

جدول شماره 2 : خصوصیات الکتروکاردیوگرافیک و اکوکاردیوگرافیک بیماران مبتلا به تالاسمی مصرف کننده هیدروکسی اوره بیمارستان بوعلی ساری 1382

LVEF(%)	6/05 ± 6/22
EPSS(mm)	3/38 ± 1/15
E wave(m/s)	1/06 ± 0/16
A wave(m/s)	0/53 ± 0/09
E/A ratio	1/87 ± 0/18
dv/dt of dt(m/ s ²)	1/47 ± 7/71
PR interval(s)	0/16 ± 0/04
QRS(s)	0/07 ± 0/01
ST-T changes	% 12/5

5 بررسی همبستگی بین سن بیماران و میزان LVEF و نسبت E/A معنی‌دار نبود. همبستگی بین مدت مصرف هیدروکسی اوره و مقدار آن با نسبت E/A و میزان LVEF معنی‌دار نبود.

72 درصد از بیماران، نوار قلبی طبیعی داشتند. 15 درصد افزایش مختصر PR interval (حداکثر 0/2 ثانیه) و 12/5 درصد تغییرات ST-T را نشان دادند. هیچیک QRS بیشتر از 0/12 ثانیه نداشتند.

1. Triadou
2. Korn
3. Mean. Corpuscular.Hemoglobin corcentration
4. Mean. Corpuscular.Haemoglobin
5. Mean Corpuscular Volume

بحث

دچار اختلال نگریدید و عملکرد دیاستولیک نیز در 1/3 بیماران دچار اختلال جزئی شده بود و تغییرات غیر اختصاصی نوار قلبی رانیز به دلیل عدم ایجاد ارتباط معنی‌دار در داده‌های آماری نمی‌توان به طول مدت یا مقدار هیدروکسی اوره مصرفی ارتباط داد.

در مقایسه با بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور دریافت کننده تزریق خون، اختلال عملکرد سیستولیک در این بیماران وجود نداشته و اختلال عملکرد دیاستولیک قابل ملاحظه‌ای نیز ایجاد نگردید (14، 15).

نکته قابل ذکر در ارتباط با این مطالعه این است که به دلیل ناهمگن بودن جمعیت بیماران مبتلا به تالاسمی دریافت کننده هیدروکسی اوره و سایر بیماران مبتلا به تالاسمی امکان تقسیم آنان به دو گروه مورد و شاهد و در نتیجه امکان انجام این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی وجود نداشت. زیرا هیدروکسی اوره به بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور خفیف تر و تالاسمی اینترمدیا داده می‌شود و در موارد شدید تجویز نمی‌گردد و در بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری نیز تقریباً برای تمام بیماران واجد شرایط هیدروکسی اوره پیش از زمان اجرای این طرح شروع شده بود. بدیهی است که بیماران

تحت درمان با هیدروکسی اوره از نوع خفیف‌تر تالاسمی می‌باشند و احتمال درگیری قلبی در آنها کم‌تر است. بدیهی است در صورتیکه نتیجه این مطالعه گویای وجود اختلال عملکرد قلبی قابل توجهی در این بیماران می‌بود، لزوم انجام یک مطالعه جدی به صورت کارآزمایی بالینی جهت رد یا اثبات اثرات مفید هیدروکسی اوره را مطرح کرد. لذا آنگونه که از نتیجه این مطالعه استنباط می‌گردد و با توجه به اثرات مثبت هیدروکسی اوره در بیماران مبتلا به تالاسمی به نظر می‌رسد که موردی برای منع مصرف آن در بیماران مبتلا به تالاسمی به لحاظ قلبی وجود ندارد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از معاون محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران برای تصویب طرح و اختصاص بودجه تحقیقات، بیماران مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی و کارکنان درمانگاه تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری که در این مطالعه ما را یاری دادند، تقدیر و تشکر می‌شود.

فهرست منابع

1. Smith. Earl H. *Blood disease of infancy and children*. USA 1995 Mosby year book : pp 484-7.
2. Piomellis. Recent advances in management of thalassemia. *Curr opin Hematology*, 1995 Mar; 2(2): 159-63.
3. Krematinos D, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattmis CA. Heart failure in beta thalassemia. *The American Journal of Medicine*, 2001 Oct; 3: 349-356.
4. Rodgers GP, Rachmilewitz EA. Novel treatment options in the severe beta globin disorders. *Br. J. Hematol*. 1995; 91: 263-8.
5. Olivieri NF. Medical progress in beta thalassemia. *The New Engl. J. Med*. 1999; 341: 99-109.
6. Olivieri NF. Reactivation of fetal Hb in beta thalassemia. *Semin Hematol*. 1996; 33: 24-42.

7. Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD. Treatment of thalassemia major with phenylbutyrate & hydroxyurea. *Lancet*. 1997; 350: 491-2.
8. ابوفاضلی رضا، **داروهای ژنریک ایران**، شرکت داروپخش، پائیز 1374، ص 4-621.
9. Scott JP, Hillery CA. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *J. Pediatr*. 1996; 128(6): 1820-8.
10. Hugh DA, Howard PG, Edward BC, David JD. Moss and Adams *infants, children and adol textbook of cardiology* 1995; 1171.
11. دکتر مهنوش کوثریان، دکتر داود فرزین، دکتر محمدرضا مهدوی و همکاران. تأثیر درمانی هیدروکسی اوره در فرم‌های خفیف تالاسمی. **مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران**، سال نهم، شماره 25، ص 30-38.
12. Triadou P, Maier M, Krishnamoorthy R, et al. Fetal Hb variations following hydroxyurea treatment in pts with cyanotic CHD, *Nouv Rev Fr Hematol*. 1994 Oct; 36(5): 367-72.
13. Koren A, Segal D, Zalman L, Levine C, Abu Hana M, Palmor H, et al. Effect of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Pediatr. Hematol. Oncol*. 1999 May-Jun; 16(3): 221-32.
14. Ghaemian A, Hosseini A, Kousarian M, Maanavifar R. LV diastolic abnormalities in beta thalassemia major with normal systolic function. *Medical Journal of Islamic Republic of Iran* 2002, 16(1).
15. قائمیان علی، کوثریان مهنوش، ادهمی افسانه. وضعیت عملکرد سیستولیک قلب بیماران تالاسمی ماژور در مرکز تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا. **مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل**. سال سوم، شماره 3، 1380: ص 43-46.