Archive of SID

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره شانزدهم شماره 51 فروردین و اردیبهشت سال 1385 (42-37)

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

فریبا رشیدی قادر (M.D.)*+ مهرنوش کوثریان(M.D.)**

چکیده

سابقه و هدف : هیدروکسی اوره با افزایش Hb F از شدت کم‌خونی در بیماران دچار تالاسمی می‌کاهد ولی ازسوی دیگر افزایش پیوند اکسیژن (O2 affinity) توسط Hb F سبب هیپوکسی بافتی می‌شود که ممکن است تأثیرمنفی 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 برروی بیماران مبتلا به تالاسمی دریافت کننده HU درمرکز 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 آمارتوصیفی برای نمایش داده‌ها استفاده شد. همبستگی بعضی متغیرها با ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد.

یافته‌ها : مطالعه برروی 40 بیمار شامل13(32درصد) پسر و 27 (68درصد) دختربا میانگین سنی 3/95 ± 20/87 سال صورت پذیرفت. 48درصد بیماران شکایت قلبی نداشتند، 15درصد ازدردهای مختصرقفسه صدری، 35 درصد ازتپش قلب گهگاه و32درصد از تنگی نفس گهگاه شاکی بودند. درمعاینه 5 درصد(2نفر) دارای سوفل قلبی بیش‌تر از2/6 بوده، 2/5 درصد (1نفر) صدای سوم قلب(S3) و37درصد ادم خفیف اندام تحتانی داشتند. هیچیک ازبیماران علائم نارسایی قلبی نداشتند.در اکو،تمام بیماران عملکردسیستولیک‌طبیعی داشتند.عملکرد دیاستولیک در65درصد طبیعی بود و35درصد دچار اختلال عملکرد خفیف بودند (همبستگی معنی‌دار نبود). در نوارقلبی 72/5 درصد کاملاً طبیعی بودند و 15درصد تغییراتی در حد افزایش مختصر PR Interval (حداکثر0/2 ثانیه) و 12/5 درصد تغییرات غیراختصاصی ST-T بدون آریتمی داشتند.

استنتاج : با توجه به این‌که دربیماران مورد مطالعه، عارضه قلبی، آریتمی و عوارض جدی الکتروکاردیوگرافیک مشاهده نگردید، با در نظر داشتن اثرات مثبت هیدروکسی اوره برروی 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.

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

* 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
+ ساری :بلوارپاسداران- مرکز آموزشی درمانی بوعلی

تاریخ دریافت : 83/6/10 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 83/8/19 تاریخ تصویب: 84/9/16

مقدمه

تالاسمی‌شامل یک‌گروه هتروژن از آنمی‌هیپوکروم میکروسیتر ژنتیکی با درجات شدت مختلف است. بیماران مبتلا به بتاتالاسمی هموزیگوت معمولاً دچار علایم جدی می‌شوند که به صورت آنمی همولیتیک پیشرونده در طول شش ماههٔ دوم زندگی خودرانشان می‌دهد(1). در این بیماران برای جلوگیری از ضعف مفرط ومشکلات قلبی ناشی از آنمی، ترانسفوزیون منظم خون ضرورت می‌یابد. بدون ترانسفوزیون امید به زندگی تنها درحد 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 CMV,C,B و HIV) و مسمومیت مزمن آهن و عوارضی مثل نارسایی قلبی و کم کاری غدد داخلی می‌باشد(1). هموسیدروز میوکارد یک فاکتور مهم درمرگ زودهنگام این بیماران است(3،1).

اخیراً نشان داده شده که بعضی مواد شیمیایی مانندگنادوتروپین جفتی، پروژسترون، 5- آزاسایتدین، میلران، اریتروپوئتین، آرژینین بوتیرات، فنیل بوتیرات و هیدروکسی اوره باعث افزایش هموگلوبین F می‌شوند که بی‌خطرترین آنها هیدروکسی اوره است(7-4). هیدروکسی اوره ازداروهای 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 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 این‌که 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 خوداین امر براساس تئوری می‌تواند به صورت مستقیم (اثر هیپوکسی روی میوکارد) یا غیرمستقیم (افزایش نیاز سایر بافت‌های بدن و لذا تحمیل بار اضافه بر قلب) تأثیرات سویی روی قلب داشته باشد(10).

ازخرداد1377 هیدروکسی اوره در ابتدا در30 بیمار امتحان شد(11) و پس از آن به تدریج برای حدود 150بیمار تالاسمی اینترمدیت و ماژور اجراء گشت. بیمارانی وجود دارندکه حدود6-5 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. بااستفاده از اطلاعات موجود در پرونده بیماران، پرسشنامه، مصاحبه حضوری، معاینه بالینی، الکتروکاردیوگرافی واکوکاردیوگرافی از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

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

هیدروکسی اوره به‌صورت 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 ازآن 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 1000ng/ml برسد. سپس دسفرال قطع و اندازه‌گیری فریتین هرسه 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 وآریتمی‌های 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 دردقفسه صدری، 35 درصد از تپش قلب و 32 درصد

از تنگی‌نفس شاکی بودند. درمعاینه قلبی2 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 شماره2) که ارتباط معنی‌داری با طول مدت و مقدار هیدروکسی اوره مصرفی نداشت.

جدول شماره 1 : خصوصیات پایهٔ بیماران مبتلا به تالاسمی مصرف کنندهٔ 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 سال
سن شروع دسفرال (سال)	8/17 ± 3/12 سال
تعدادسفرال مصرفی درهفته	14/82 ± 3/59 سال
تعداد ترانسفوزیون در سال : کمتراز4	%65
هیچگاه	%35
بیماران طحال برداری شده (%)	%65
سن طحال برداری (سال)	13/19 ± 5/10 سال
میانگین هموگلوبین در2سال گذشته(گرم دردسی‌لیتر)	9/56 ± 0/58
میانگین فریتین (نانوگرم درمیلی لیتر)	/25 ± 250/75 586
تحصیلا ت : بی سواد تا دبستان	32/5%(13نفر)
راهنمایی	42/5%(17نفر)

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

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

دبیرستان	20%(8نفر)
دانشگاه	5%(نفر2)
مراجعه به درمانگاه : مرتب	55%(22نفر)
نامرتب	45%(18نفر)
عوارض تالاسمی : هیپوپارا تیروئید یسم	20%(8نفر)
هیپوتیروئید یسم	5%(2نفر)
اختلال بلوغ	30%(12نفر)
مقدار هید روکسی اوره (mg/ kg/ day)	17/6 ± 3/8
مد ت مصرف هید روکسی 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/ s²)	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 0/2ثانیه) و12/5 درصد تغییرات ST-T را نشان دادند. هیچیک QRS بیشتر از 0/12 ثانیه نداشتند.

بحث

در این مطالعه یافته‌های قلبی به دست آمده گویای وضعیت رضایتبخش بیماران بود؛ به‌این ترتیب که عملکرد سیستولیک در تمام بیماران و عملکرد دیاستولیک در65 درصد طبیعی بود و 35 درصد بیماران اختلال مختصر در عملکرد دیاستولیک داشتند. براساس مطالعه تریادو[1] (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 درمطالعه‌ای که توسط کورن[2] (1999) بر روی کودکان مبتلا به آنمی داسی شکل - بتا تالاسمی به عمل آمد کاهش در دفعات حملات انسداد رگ و دفعات ترانسفوزیون خون وهمچنین افزایش چشمگیر درسطح Hb ومقدار متوسط هموگلوبین تغلیظ شده (MCHC)[3]، مقدار متوسط هموگلوبین (MCH)[4] و حجم متوسط گلبولی (MCV)[5] مشاهده گردید که بدیهی است از عوارض ناشی از آنمی و افزایش بارآهن برروی قلب به دنبال ترانسفوزیون نیز خواهد کاست(13). تنها نکته مورد بحث وجود هیپوکسی بافتی دراثر افزایش پیوند اکسیژن به دنبال بالا رفتن Hb F می‌باشد که شانس ایسکمی قلب را افزایش می‌دهد(10).

درمطالعه حاضر تلاش درجهت یافتن عوارض جانبی قلبی احتمالی این دارو بوده است که همان‌طور که از یافته‌ها استنباط می‌گردد عملکرد سیستولیک در بیمارانی که هیدروکسی اوره دریافت می‌کردند علی رغم افزایش سن وطول مدت درمان واندکس‌های دیگر

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

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

دچار اختلال نگردید و عملکرد دیاستولیک نیز در 1/3 بیماران دچاراختلال جزئی شده بودو 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 دراین بیماران وجود نداشته و اختلال عملکرد دیاستولیک قابل ملاحظه‌ای نیز ایجاد نگردید (15،14).

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 دوگروه مورد و شاهد و در نتیجه امکان انجام این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی وجود نداشت. زیرا هیدروکسی اوره به بیماران مبتلا به تالاسمی ماژورخفیف تروتالاسمی اینترمدیا داده می‌شود و در موارد شدید تجویز نمی‌گردد و در بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری نیز تقریبا 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 دراین 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 می‌رسدکه 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.

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

7. Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD. Treatment of thalassemia major with phencylbutyrate & hydroxyurea. ***Lancet.*** 1997; 350: 491-2.

8. ابوفاضلی رضا، ***داروهای ژنریک ایران***، شرکت داروپخش، پائیز 1374، ص4-621.

9. Scott JP, Hillery CA. Hydroxyurea therapy in children severely affected wlth 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 مهرنوش 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 ، ص38-30.

12. Triadou P, Maier M, Krishnamoorty 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 مهرنوش،ادهمی افسانه.وضعیت عملکرد سیستولیک قلب بیماران تالاسمی ماژور در مرکزتالاسمی بیمارستان بوعلی سینا.***مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل***. سال سوم، شماره3،1380: ص43-46.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com