مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره چهاردهم/ تابستان ۱۳۸۸/ ۳۰-۲۱

مقایسه اثر دفروکسامین با ترکیب دفروکسامین و دفریپرون بر اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور

دکتر فرزاد کمپانی[۱]، دکتر شیلان محمدی[۲]، دکتر ناصح سیگاری[۳]، دکتر نوشین هادی زاده[۴]، دکتر نازیلا رضایی[۵]، فردین غریبی[۶]

۱- استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲- دستیار تخصصی بیماریهای کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بیمارستان بعثت، سنندج، ایران (مؤلف مسؤول) تلفن‌تماس: ۳۲۸۵۹۱۳-۰۸۷۱

shilanmohammadi@yahoo.com

۳- استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۴- استادیار گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۵- پزشک عمومی مرکز تالاسمی بیمارستان بعثت، سنندج، ایران

۶- کارشناس ارشد مدیریت خدمات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

چکیده

زمینه و هدف: تزریق‌های مکرر در بتاتالاسمی سبب تجمع آهن اضافی در بدن شده که این تجمع در قلب سبب عوارض جدی و مرگ می‌شود. دفروکسامین یک درمان استاندارد است ولی تزریق روزانه ۱۲-۸ ساعت از این دارو بصورت زیر جلدی سبب درد موضعی و عدم پذیرش دارو از جانب بسیاری از بیماران شده لذا نیاز به یک داروی دیگر جهت بهبود سورویوال و پذیرش دارو احساس شد. دفریپرون داروی خوراکی تائید شده بوده سبب دفع آهن از سلولها از جمله میوکارد می‌شود. هدف این مطالعه مقایسه اثرات دفروکسامین با ترکیب دفریپرون و دفروکسامین بر شاخص‌های اکوکاردیوگرافی بیماران است.

روش بررسی: در این مطالعه با ویژگی کار آزمایی بالینی تصادفی شده ۴۰ بیمارتالاسمیک دارای معیارهای ورود، به دوگروه ۲۰ نفره تقسیم شدند در گروه کنترل تنها دفروکسامین زیر جلدی ۶ روز در هفته و در گروه مداخله سه روز دفروکسامین تزریقی و ۴ روز در هفته دفریپرون خوراکی تجویز شد. در ابتدا و انتهای مطالعه شاخص‌های اکوکاردیوگرافی اندازه‌گیری و با هم مقایسه شدند. جهت تجزیه و تحلیل داده از تست های آماری t-test و ویلکاکسون استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سن گروه مداخله ۱۵/۶±۵/۱ سال وگروه کنترل ۱۴/۱±۶ سال بود. اندکس RVD (دیامتر بطن راست) در گروه کنترل ۱۸/۷±۷/۶mm در ابتدای مطالعه و ۲۰/۸±۶/۶ در انتهای مطالعه بود که تفاوت از نظرآماری معنی‌دار بود. در گروه مداخله RVD در ابتدا ۱۹/۵±۵/۸۱ و در انتها ۱۸±۴/۷ بود که تفاوت معنی‌دار نبود. سایر اندکسها شامل دیامتر انتهای سیستولی و انتهای دیاستولی بطن چپ و دیامتر ریشه آئورت و EF و Fs بطن چپ و همچنین اندکس‌های دریچه‌ای دارای تفاوت آماری معنی‌دار در دو گروه نبود. عوارض دارویی بروز نکرد.

نتیجه‌گیری: تغییر روش درمانی از دفروکسامین تزریقی به روش آسانتر یعنی تجویز یک روز در میان دفروکسامین- دفریپرون خوراکی سبب عوارض قلبی و بدتر شدن اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک نمی‌شود.

کلید واژه‌ها: تالاسمی ماژور، دفریپرون، دفروکسامین، اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک

وصول مقاله: ۸۸/۳/۴ اصلاح نهایی: ۸۸/۵/۱۷ پذیرش مقاله: ۸۸/۵/۲۰

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

مقدمه

سندروم‌های تالاسمی گروهی هتروژن از بیماریهای مندلی هستند که ناشی از کاهش یا عدم سنتز زنجیره آلفا یا بتای هموگلوبین بوده سبب خونسازی غیر مؤثر و لیز گلبولهای قرمز در طحال می‌شوند (۱). بتاتالاسمی ماژور یکی از شدیدترین انواع تالاسمی‌ها بوده و هر ساله ۲۰۰/۰۰۰ کودک مبتلا به آن متولد می‌شوند (۲). این بیماران نیازمند تزریق مکرر خون جهت حفظ هموگلوبین بالای ۱۲ هستند (۱) این تزریقهای مکرر سبب تسریع در رشد و تکامل کودک و بهبود آنمی شده ولی سبب تجمع آهن اضافی در بدن می‌شود (۲) که این تجمع در کبد سبب سیروز و در غدد سبب اندوکرینوپاتی شده و در قلب نیز تجمع می‌یابد (۳).

عوارض قلبی بتا تالاسمی مهمترین فاکتور در سورویوال بوده و علت مرگ در ۷۰٪ بیماران است (۲). اگرچه عوارض قلبی از چند دهه قبل شناخته شده هستند ولی بسیاری از جنبه‌های بیماری قلبی هنوز مشخص نشده‌اند. بخش عمده تغییرات قلبی کودکان مبتلا به تالاسمی که تزریق خون کافی ندارند ناشی از هیپوکسی است و در انواع دیگر آنمی هم رخ می‌دهد. این تغییرات شامل افزایش انقباض پذیری بطن چپ، افزایش برون ده قلبی، هیپرتروفی بطن چپ و نهایتاً اتساع بطن چپ در آنمی شدید است. در کودکانی که تزریق خون مکرر دارند عوارض وابسته به Iron overload رخ می‌دهد. آهن رسوب کرده در قلب کمتر از کبد است چون پروتئین ذخیره‌ای قلب کمتر است ولی سلولهای قلبی به رادیکالهای آزاد اکسیژن ناشی از آهن آزاد حساس‌تر هستند. حتی سطوح بسیار پائین آهن در میوکارد می‌تواند با فونکسیون دیاستولیک قلب تداخل ایجاد کند. این اختلال فونکسیون شامل شل شدن ناکافی، دپولاریزاسیون زودرس و نقص انقباض پذیری است. تولید رادیکالهای هیدروکسیل آزاد ممکن است منجر به آسیب غشای لیزوزومال سلولهای قلبی و مهار چرخه تنفسی میتوکندری شود. افزایش فشار شریان پولمونواری در اثر رسوب آهن در ریه و حملات تکرار شونده آمبولی ریه رخ می‌دهد که خود منجر به عوارض قلبی می‌شود (۴). سایر عوارض قلبی شامل پریکاردیت عودکننده و تاکیکاردی بطنی و نارسایی بوده در بیمارانی اتفاق می‌افتد که بیش از ۱۰۰ واحد خون دریافت کرده‌اند. آهن ابتدا در میوکارد و نهایتاً در بافت هدایتی قلب رسوب می‌کنند (۳). حملات پریکاردیت هم در بتا تالاسمی شدید ممکنست رخ دهد ولی رابطه آن با آهن ثابت نشده است (۴).

با وجود روشهای پیشرفته تشخیصی، ارزیابی عملکرد قلبی در بیماران تالاسمی مشکل است. یافته اختصاصی الکتروکاردیو گرافیکی جهت تشخیص درجه رسوب آهن وجود ندارد. در کل، عملکرد سیستولیک، ابعاد قلب و ضخامت دیواره میوکارد تا زمان بروز علایم نارسایی قلبی، نرمال می‌مانند.

اندازه‌گیری End – Systolic Pressure dimension ($LVPD_{ES}$)، انقباض‌پذیری وابسته به بار بطنی را ارزیابی می‌کند ولی مطالعات در مورد آن ناکافی است. MRI می‌تواند رسوب آهن را در عضله قلب نشان دهد اما هیچ روشی به اندازه بیوپسی از بافت قلب دقیق نیست (۴).

پیش آگهی بیماران در دو دهه گذشته با تجویز داروی تزریقی دفع‌کننده آهن (دفروکسامین) بهبود یافته بعنوان یک درمان استاندارد و رده اول پذیرفته شده است ولی علیرغم این درمان هنوز عوارض قلبی، علت ۷۰٪ مرگ بوده. تزریق روزانه ۱۲–۸ ساعت از این دارو

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

بصورت زیر جلدی سبب درد موضعی و عدم پذیرش دارو از جانب بسیاری از بیماران شده است، لذا نیاز به یک داروی دیگر جهت بهبود سورویوال و کمپلیانس احساس شد (۵).

دفریپرون، دارویی خوراکی است که وارد سلولها شده و سبب ارائه آهن داخل سلولی به یک حامل قویتر یعنی دفروکسامین می‌شود و رقابتی بین این دو وجود ندارد (۶). دفروپیرون را با عناوین Ferriprox، L_1 ، CP_{20}، Kefler هم می‌شناسند که در اوایل ۱۹۸۰ در آمریکا سنتز شد. حاوی یک بخش قوی باند شونده به آهن است (α - Ketohydroxy) که در ترکیبات گیاهی وجود دارد. ترکیبات در کشت‌های کبد نشاندار شده با Fe^{59} و ماکروفاژها و رده‌های سلولهای لوکمیک غربالگری شد (۶). دارو در عرض ۶۰-۴۵ دقیقه از روده جذب شده و غذا سبب کاهش سرعت جذب می‌شود. دارو از طریق کلیه دفع می‌شود. دوز ایده‌آل دارو در بیماران تالاسمی ۷۵ میلی‌گرم در روز به ازای هر کیلوگرم وزن بدن است.

استفاده طولانی و به تنهایی از دفریپرون سبب نوتروپنی و آرتروپاتی می‌شود (۱) لذا پیشنهاد بهتر، استفاده ترکیبی از دفروکسامین و دفریپرون با دوزهای کمتر است (۷). فواید این ترکیب شامل اجتناب از دوز بالای هر کدام از دو دارو و کاهش دوزهای تزریقی دفروکسامین و لذا بهبود پذیرش دارو توسط بیمار و افزایش دفع آهن در ادرار و همچنین برداشت آهن از قلب توسط دفریپرون از کبد توسط دفروکسامین است (۶).

مطالعات متعددی در مورد مقایسه اثرات دفروکسامین با اثرات دفریپرون انجام شده ولی تجارب در مورد ترکیب دو دارو و اثرات آن بر عوارض قلبی تالاسمی کم است و بیشتر مطالعات در مورد کاهش بارآهن میوکارد توسط دفریپرون بر اساس MRI بوده است (۱۱-۸). هنوز استفاده از این ترکیب و یا استفاده از دفریپرون خوراکی وارد بسیاری از رفرنسهای اطفال نشده است. مطالعات متعددی در ایران در مورد عوارض قلبی تالاسمی انجام شده ولی در مورد اثرات دارویی بر این عوارض کار منتشر شده‌ای ارائه نشده است (۱۵-۳,۱۲).

هدف از این مطالعه مقایسه اثر روش استاندارد تجویز تزریقی دفروکسامین با روش آسانتر درمان یعنی تجویز یک روز در میان دفریپرون خوراکی و دفروکسامین بر شاخص‌های اکوکاردیوگرافیک بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور است.

روش بررسی

این مطالعه یک پژوهش Randomized clinical trial بود که از خرداد سال ۱۳۸۶ لغایت خرداد ۱۳۸۷ انجام شده است. جامعه مورد مطالعه شامل تمامی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بود که در مرکز تالاسمی شهر سنندج دارای پرونده بوده و بطور مرتب تحت درمان با ترانسفوزیون و همچنین تزریق زیر جلدی دفروکسامین بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تائید تالاسمی ماژور بر اساس علایم بالینی و سابقه و الکتروفورز هموگلوبین، همکاری کامل در طی مطالعه، تحت درمان با دفروکسامین تزریقی زیر جلدی شش روز در هفته و معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: عدم تحمل گوارشی دفریپرون، لکوسیت کمتر از ۳۰۰۰، بیماری کبدی شدید همراه آسیت، عدم رضایت بیمار، حاملگی، شیردهی و سابقه عدم همکاری در رژیمهای درمانی قبلی (تزریق خون و دفروکسامین) بود.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

با توجه به تعداد بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مرکز بیماریهای خاص سنندج و در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، تعداد ۴۰ بیمار شرایط ورود به مطالعه را داشتند که بصورت تصادفی به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. در هر دو گروه ابتدا پرسشنامه حاوی اطلاعات دموگرافیک و تعداد واحدهای خون تزریق شده در ۶ ماه قبل و سطح آخرین فریتین سرم تکمیل گردید. تمامی بیماران توسط یک متخصص قلب و عروق که از اسامی بیماران دوگروه اطلاع نداشت، اکوکاردیوگرافی شدند و اندکس‌های مهم اکوکاردیوگرافی طبق پروتکل "6th Innternational TIF Education Workshop on Clinical Management of Thalassemia" ثبت گردید. اکوکاردیوگرافی‌ها توسط دستگاه (FUKUDA DENSHI CF sonic UF 7700) انجام شد. در گروه اول (کنترل) درمان روتین تجویز روزانه ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دفروکسامین زیر جلدی ۶ روز در هفته (طبق معمول قبل از مطالعه) همراه با داروی پلاسبو خوراکی انجام گرفته ویزیت و کنترل هموگلوبین ماهیانه انجام شده در صورتیکه هموگلوبین کمتر از ۹/۵ بود تزریق خون انجام می‌گرفت. در گروه دوم (مداخله) نیز روزانه ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دفریپرون خوراکی و دفروکسامین با دوز روتین ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن زیر جلدی اما بصورت یک روز در میان (چهار روز در هفته دفریپرون و ۳ روز دفروکسامین) تجویز شد. در این گروه نیز ویزیت ماهیانه و کنترل هموگلوبین انجام گرفته جهت کنترل عوارض جانبی دفریپرون اندازه‌گیری لکوسیت و آنزیمهای کبدی نیز در ابتدای مطالعه و هر ماه انجام گرفت. شش ماه پس از شروع داروها مجدداً اندکسهای اکوکاردیوگرافی کنترل شدند. اکوکاردیوگرافی در ابتدا و انتهای مطالعه توسط یک نفر و دستگاه مشابه انجام شد.

اندکس‌های فوق در هر گروه در ابتدا و انتهای مطالعه بصورت مجزا با هم مقایسه شده و تغییرات آنها محاسبه شد سپس این تغییرات در دو گروه با هم مقایسه گردیدند. نتایج بدست آمده توسط نرم افزار آماری $SPSS_{10}$ و با استفاده از تست‌های آماری: t.test و Wilcoxon تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

میانگین سن گروه مداخله ۱۵/۶±۵/۱ سال و میانگین سنی گروه کنترل نیز ۱۴/۱±۶ سال بود که تفاوت معنادار از نظر آماری نداشتند.

اندکس RVD (دیامتر بطن راست) در گروه کنترل ۱۸/۷±۴/۸mm در ابتدای مطالعه و ۲۰/۸±۶/۶ در انتهای مطالعه بود (p=۰/۰۲). در گروه مداخله RVD در ابتدا ۱۹/۵±۵/۸ و در انتها ۱۸/۸±۵/۷ بود که تفاوت معنی‌دار نبود. مقایسه میانگینRVD دو گروه در انتهای مطالعه از نظرآماری معنی‌دار نبود (جدول ۱).

اندکس LVEDD (دیامتر انتهای دیاستولی بطن چپ) در گروه کنترل در ابتدا و انتهای مطالعه به ترتیب ۴۲/۱±۶/۴ mm و ۴۴±۸/۷ mm بود. در گروه مداخله نیز این اندکس به ترتیب ۴۴/۱±۸/۳ و ۴۴/۴±۸/۲ بود. (p>۰/۰۵).

اندکس LVESD (دیامتر انتهای سیستولی بطن چپ) در گروه کنترل در ابتدا ۲۵/۵±۵/۸ و در انتها ۲۶/۹±۶/۳ و در گروه مداخله به ترتیب ۲۹/۱±۵/۷ mm و ۲۷/۹±۵/۸ بود (p>۰/۰۵).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

اندکس ضخامت دیواره خلفی بطن چپ (Post.LV wall thickness) در گروه کنترل قبل از مطالعه ۱/۷±۸/۱ mm و در انتهای مطالعه ۱/۷±۷/۹ بود (p>۰/۰۵). این ارقام در گروه مداخله ۱/۸±۸/۳ و ۱/۷±۷/۸ بود (p>۰/۰۵). مقایسه دو گروه با هم نیز تفاوت آماری معنی‌دار نداشت.

* اندکس قلبی LV.dimention (دیامتر بطن چپ) در گروه کنترل در ابتدا ۵/۵±۳۰/۲ mm و در انتهای مطالعه ۸/۸±۲۹/۱ بود. این اندکس در گروه مداخله به ترتیب ۶±۳۳ و ۱۰/۷±۳۳ بود (p>۰/۰۵).

مقایسه اندکس Aortic Root dimention در دو گروه دارای اختلاف معنی‌دار نبود، اندکس در گروه کنترل ۳/۸±۲۴/۱ و در گروه مداخله ۵/۳±۲۳/۳ بود.

اندکس FS (Fractional shortening) بطن چپ که یکی از معیارهای نارسایی بطنی است در گروه کنترل در ابتدا ۳/۸±۳۸/۶ درصد و در انتهای مطالعه ۵/۲±۳۸/۱ درصد بود. در گروه مداخله نیز این اندکس به ترتیب ۶/۱±۳۶/۹ و ۵/۱±۳۸/۷ درصد بود که هیچ کدام دارای تفاوت معنی‌دار نبود و در مقایسه دو گروه هم تفاوت معنی‌دار آماری یافت نشد. در یک بیمار که اندکس Fsبسیار پائین (۲۰٪) داشت پس از مداخله این اندکس به ۳۹٪ رسید.

اندکس EF(Ejection fraction) در گروه کنترل در ابتدا و انتهای مطالعه به ترتیب ۵/۲±۶۸/۲ و ۷/۲±۶۶/۷٪ بوده (p>۰/۰۵) در گروه مداخله نیز این اندکسها به ترتیب ۸/۵±۶۵/۷ و ۵/۵±۶۸/۶ درصد بود در مقایسه دو گروه تفاوت آماری یافت نشد. در یک بیمار افزایش قابل توجه EF بعد از مداخله دیده شد (از ۴۱٪ به ۶۹٪). در کل معیارهای اکوکادیوگرافیک عملکرد بطن چپ در دو گروه دارای تغییرات قابل توجه از نظر آماری نبودند (جداول ۲و ۳).

اندکس‌های E.max و A.Max دریچه میترال در گروه کنترل و مداخله در ابتدا و انتهای مطالعه تفاوت معنادار آماری نداشتند.

اندکس‌های E.max و A.Max دریچه تری کوسپید در گروه کنترل و مداخله در ابتدا و انتهای مطالعه دارای تفاوت معنادار آماری نبودند.

اندکس V. max دریچه آئورت نیز در گروه کنترل در ابتدا ۱۸/۸±۹۳/۹ و در انتهای مطالعه ۲۲/۲±۱۰۶/۸ (p=۰/۱۳) و در گروه مداخله این ارقام به ترتیب ۱۴/۳±۱۰۴/۳ و ۲۰/۷±۱۱۸ بوده در هر دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار بود (p>۰/۰۵).

اندکس V. max دریچه پولمونار در گروه کنترل به ترتیب ۱۲/۹±۸۱/۸ و ۱۳/۶±۸۴/۵ و در گروه مداخله ۴۰/۲±۵۱/۱ و ۴۴/۵±۴۱/۶ در ابتدا و انتهای مطالعه بوده که در مقایسه دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار یافت نشد. در طی مطالعه عوارض جانبی قابل توجهی در گروه دفروکسامین- دفروپیرون مشاهده نشد.

جدول ۱: مقایسه میانگین اندکس قلبی RVD قبل و بعد گروه دفروکسامین

گروه	تعداد	میانگین	z	P
RVD قبل در گروه کنترل	۲۰	۱۸/۷ ± ۴/۸	۲/۱	۰/۰۳۶
RVD بعد در گروه کنترل	۲۰	۲۰/۸ ±۶/۶		
RVD قبل در گروه مداخله	۲۰	۱۹/۵ ± ۵/۸	۱/۵	۰/۱۲
RVD بعد در گروه مداخله	۲۰	۱۸ ±۴/۷		

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

با توجه به جدول فوق اندکس قلبی RVD در گروه کنترل در ابتدا و انتهای مطالعه دارای تفاوت آماری معنی‌دار بوده در گروه مداخله این تفاوت معنی‌دار نیست.

جدول ۲: مقایسه میانگین اندکس‌های بطن چپ قبل و بعد از مطالعه در گروه دفروکسامین

اندکس	تعداد	میانگین	تفاوت میانگین ها و فاصله اطمینان	T	P
LVEDD قبل از مداخله	۲۰	۴۲/۱ ± ۶/۴	۱/۹ (۳/۹ : ۰/۲-)	۱/۹	۰/۰۷
LVEDD بعد از مداخله	۲۰	۴۴ ±۸/۷			
LVESD قبل از مداخله	۲۰	۲۵/۵ ± ۵/۸	۱/۴ (۲/۸ : ۰/۱-)	۱/۹	۰/۰۷
LVESD بعد از مداخله	۲۰	۲۶/۹ ±۶/۳			
post. LVwall قبل از مداخله	۲۰	۸/۱ ±۱/۷	۰/۲ (۱/۷ : ۰/۲)	۲/۷	۰/۳۶
post. LVwall بعد از مداخله	۲۰	۷/۹ ±۱/۷			
LVD قبل از مداخله	۲۰	۳۰/۲ ± ۵/۵	۱/۱ (۵/۸ : ۳/۶-)	./۵	۰/۶۳
LVD بعد از مداخله	۲۰	۲۹/۱ ±۸/۸			
ARD قبل از مداخله	۲۰	۲۲/۴ ± ۵/۱	۰/۹ (۱/۶ :۰/۲)	۲/۷	۰/۰۱۲
ARD بعد از مداخله	۲۰	۲۳/۳ ±۵/۳			
FS قبل از مداخله	۲۰	۳۸/۶ ± ۳/۸	۰/۵ (۳/۴ : ۲/۳-)	۰/۴	۰/۷
FS بعد از مداخله	۲۰	۳۸/۱ ± ۵/۲			
EF قبل از مداخله	۲۰	۶۸/۲ ± ۵/۲	۱/۵ (۵/۲ : ۲/۳-)	۰/۸	۰/۴۳
EF بعد از مداخله	۲۰	۶۶/۷ ± ۷/۲			

اندکس‌های بطن چپ درگروه کنترل در قبل و بعد از مطالعه تفاوت آماری معنی‌دار ندارند.

جدول ۳: مقایسه میانگین اندکس‌های بطن چپ قبل و بعد از مداخله با دفروپیرون

گروه	تعداد	میانگین	تفاوت میانگین‌ها و فاصله اطمینان	T	P
LVEDD قبل از مداخله	۲۰	۴۴/۱ ± ۸/۳	۰/۳ (۲/۳ : ۲/۸-)	۰/۲	**۰/۸**
LVEDD بعد از مداخله	۲۰	۴۴/۴ ±۸/۲			
LVESD قبل از مداخله	۲۰	۲۹/۱ ± ۵/۷	۱/۲ (۳/۶ : ۱/۱-)	۱/۱	**۰/۲۷**
LVESD بعد از مداخله	۲۰	۲۷/۹ ±۵/۸			
post. LVwall قبل از مداخله	۲۰	۸/۳ ±۱/۸	./۵ (۱/۳ : ./۳-)	۱/۳۴	۰/۲
post. LVwall بعد از مداخله	۲۰	۷/۸ ±۱/۷			
LVD قبل از مداخله	**۲۰**	۳۳ ± ۶	۰ (۴/۷ : ۴/۷-)	۰	۰/۹۹
LVD بعد از مداخله	**۲۰**	۳۳ ±۱۰/۷			
ARD قبل از مداخله	۲۰	۲۳/۵ ±۳	./۶۷ (۱/۹ : ./۶-)	۱/۱	۰/۲۷
ARD بعد از مداخله	۲۰	۲۴/۱ ±۳/۸			
FS قبل از مداخله	۲۰	۳۶/۹ ±۶/۱	۱/۸ (۱/۱ : ۱/۶-)	۱/۲	**۰/۲۲**
FS بعد از مداخله	۲۰	۳۸/۷ ± ۵/۱			
EF قبل از مداخله	۲۰	۶۵/۷ ± ۸/۵	۲/۹ (۱ : ۶/۸-)	۱/۶	**۰/۱۳**
EF بعد از مداخله	۲۰	۶۸/۶ ± ۵/۵			

اندکس‌های بطن چپ درگروه مداخله در قبل و بعد از مطالعه تفاوت آماری معنی‌دار ندارند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

بحث

پیش‌آگهی بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در دو دهه گذشته و با تجویز داروهای دفع‌کننده آهن، بهبود قابل توجهی یافته است ولی علیرغم این درمان هنوز عوارض قلبی علت ۷۰٪ مرگ بیماران است. تزریق روزانه دفروکسامین زیر جلدی بمدت ۱۲-۸ ساعت سبب درد موضعی شده بسیاری از بیماران در پذیرش دارو دارای مشکل هستند لذا نیاز به داروهای جدید و روش آسانتر تجویز دارو احساس شده است. داروهایی که بصورت خوراکی تجویز شده، عوارض کمی دارند و روش تجویز آنها آسان است. به همین دلایل داروهای خوراکی تایید شده شامل دفریپرون و Exjade مورد استفاده وسیع قرار گرفته ولی بررسی نتایج تحقیقات یک دهه گذشته در مورد این داروها نشان می‌دهد که توافق عمومی جهت جایگزینی دفروکسامین تزریقی با این داروهای خوراکی وجود ندارد و در اغلب مطالعات مقایسه این گروه از داروها بصورت ترکیبی یا بصورت تکی انجام گرفته و اثرات آنها بر عوارض تالاسمی بررسی شده است. هدف از مقایسه و پیش فرض مطالعه این بود که اضافه کردن دفریپرون به رژیم دارویی سبب بهبود اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک شود ولی بررسی اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک در یک نگاه اجمالی حاکی از اینست که تغییر رژیم دارویی بیماران از دفروکسامین ۶ روز در هفته به دفروکسامین تزریقی سه روز در هفته سبب تشدید یا بروز عوارض قلبی نشده در مواردی بهبود وضعیت اکوکاردیوگرافیک هم ایجاد شده است.

دیامتر بطن راست در هر دو گروه در ابتدای مطالعه دارای میانگین نزدیک به هم بوده بعد از ۶ ماه نیز در مقایسه دو گروه تغییرات معنی‌دار نبوده است هر چند که در گروه دفروکسامین افزایش مختصر RVD معنی‌دار بوده است که نشانه اختلال در عملکرد بطن راست است. رسوب آهن در میوکارد و ریه سبب اختلال عملکرد بطن راست می‌شود، لذا رسوب بیشتر آهن درگروه دفروکسامین می‌تواند توجیه‌کننده این تغییر باشد. در بررسی اندکس‌های بطن چپ شامل دیامتر انتهای سیستولی و انتهای دیاستولی بطن چپ و دیامتر ریشه آئورت و EF و FS تفاوت معنی‌دار آماری در ابتدا و انتهای مطالعه در هر دو گروه یافت نشد. بررسی میانگین ارقام حاکی از این است که میانگین اندکس‌های بطن چپ در هر دو گروه در ابتدای مطالعه در محدوده نرمال بوده که در انتها نیز در همین محدوده نرمال باقی مانده‌اند لذا در کل نمی‌توان نتیجه‌گیری کرد که دفریپرون سبب بهبود عملکرد قلبی شده است ولی دو نکته حائز اهمیت است: اولاً یکی از بیماران گروه مداخله در ابتدای مطالعه دارای شواهد اکوکاردیوگرافیک نارسایی بطن چپ بوده (EF=41% و Fs=20%) که این بیمار در انتهای مطالعه بهبود پیدا کرده است (EF=69% و Fs=39%). دوماً عدم تغییر اندکسهای قلبی در گروه مداخله خود یافته مثبتی تلقی می‌شود چون از روش درمانی بسیار آسانتری استفاده شد و پذیرش بیماران برای استفاده از این روش درمانی بیشتر است.

Victor Hoffbrand در مقاله‌ای به بررسی اثرات دفریپرون بر قلب بیماران تالاسمی پرداخته و سه کار تحقیقاتی قبلی را با هم مقایسه نموده است (۷) که شامل موارد زیراست: Anderson پانزده بیمار تحت درمان سه ساله با دفریپرون را با ۳۰ بیمار تحت درمان با دفروکسامین تزریقی در یک مطالعه گذشته‌نگر مقایسه کرده میانگین EF در گروه دفریپرون ۶/۵±۷۰ و در

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

گروه دفروکسامین ۶/۹±۶۳٪ بوده است (۱۶). Piga نیز در یک مطالعه گذشته‌نگر ۵۴ بیمار تالاسمی تحت درمان با دفریپرن را با ۷۵ بیمار تحت درمان با دفروکسامین به مدت ۶ سال پیگیری نموده در گروه دفریپرون تنها در ۴٪ مواد بیماری جدید قلبی ایجاد شده در حالیکه درگروه دفروکسامین ۲۰٪ بیماری جدید قلبی پیدا کرده‌اند (۱۷). در مطالعه peng میزان EF نیز در گروه دفریپرون از ۶/۸±۵۸/۶٪ به ۷/۱±۶۵/۲٪ رسیده در حالیکه در گروه دفروکسامین تغییر نکرده است (۱۸). در این مطالعات تجویز دفریپرون به تنهایی بوده است. در مطالعه Aureolio نیز کار مشابهی انجام شده ولی در دو گروه تفاوت معنی‌داری در EF و FS ایجاد نشده است (۵). مطالعه‌ای که نحوه تجویز دارو تا حدودی مشابه مطالعه ما بوده توسط Antonis در یونان بوده ولی در این مطالعه بیمارانی انتخاب شده‌اند که دارای اختلال قلبی با FS (Fractionl shortening) پائین بوده تحت درمان با چهار روز دفروکسامین و سه روز ترکیب دفروکسامین- دفریپرون در هفته قرار گرفته از ۱۹ بیماری که FS کمتر از ۲۸٪ داشته‌اند در ۱۷ بیمار FS نرمال شده است (۱۹). هر چند که شکل و نوع مطالعات ذکر شده با مطالعه ما متفاوت است ولی نکته‌ای که حائز اهمیت بوده اینست که دفریپرون به تنهایی یا در ترکیب با دفروکسامین در اغلب مطالعات سبب بهبود عملکرد قلبی و یا کاهش بارآهن قلب بر اساس MRI شده است، بعنوان مثال Kolnagou در مصر ۱۱ بیمار تالاسمی ماژور را به مدت ۲۸-۹ ماه تحت درمان با ترکیب دفروکسامین (۳ روز در هفته) – دفریپرون (۷ روز در هفته) قرار داده کاهش قابل توجه آهن میوکارد بر اساس MRI در همه بیماران ایجاد شد (۲۰). در مطالعه pennell هم ۶۱ بیمار تالاسمی در دو گروه تحت درمان با دفروکامین یا دفریپرون بمدت یکسال قرار گرفته تغییر Myocardial T_2 در MRI بیماران به ترتیب ۱۳٪ و ۲۷٪ بودکه نشانه کاهش قابل توجه آهن میوکارد در گروه دفریپرون بوده است (۹).

سایر اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک در مطالعه ما شامل میانگین اندکس‌های E.Pss، E.max و A.max دریچه میترال و دریچه سه لختی و V.max دریچه پولمونواری در طی مطالعه در دو گروه تغییری نداشته و تفاوتها از نظر آماری معنی‌دار نبوده‌اند. V.maxدریچه آئورت در هر دو گروه افزایش داشته است ولی در محدوده نرمال باقی مانده است. افزایش پاتولوژیک این اندکس در تنگی دریچه آئورت بروز می‌کند و آنمی نیز سبب تغییرات فیزیولوژیک این اندکس می‌شود. بیماران مورد مطالعه دارای تنگی دریچه آئورت نبوده‌اند، لذا تغییرات در هر دو گروه را می‌توان به آنمی ارتباط داد. نتایج مطالعه El.Beshlawy در مصر با نتایج مطالعه ما دارای شباهتهایی بوده است. در این مطالعه ۶۶ بیمار در سه گروه ترکیب دفروکسامین- دفریپرون و هر کدام از داروها به تنهایی قرار گرفتند بعد از ۵۴ هفته کاهش قابل توجه در فریتین و آهن کبد در هر سه گروه مخصوصاً گروه ترکیبی دیده شد در حالیکه در هیچکدام از سه گروه فونکسیون قلب تغییر نکرد (۱۸).

نتایج این مطالعه و مطالعات قبلی حاکی از آن است که دفریپرون سبب کاهش بار آهن قلب شده و در بسیاری موارد بهبود عملکرد قلبی را در بیمارانی که خود اختلال عملکرد قلب دارند ایجاد می‌کند که تاییدکننده این اثر کار Tanner در ۲۲ بیمار تالاسمی مبتلا به سیدروز قلبی شدید و اختلال قلبی شدید و اختلال عملکرد بطن چپ است که با ۱۴۵ بیمار تالاسمی دیگر بعنوان گروه کنترل مقایسه شده افزایش EF و بهبود T_2

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

میوکارد در MRI بیمارانی دیده شدکه درگروه درمان ترکیبی قرار داشتند (۱۰).

در مطالعه ما تنها یک بیمار دارای اختلال عملکرد قلبی بود که این بیمار هم بهبود عملکرد پیدا کرده است و بقیه بیماران در ابتدای مطالعه دارای اختلال عملکرد قلبی قابل توجه نبوده‌اند، لذا مقایسه این مطالعه با سایر تحقیقات کارآزمایی بالینی ذکر شده منجر به نتیجه‌گیری قابل مقایسه نمی‌شود. محدودیت مطالعه ما وجود تعداد کم بیماران تالاسمی ماژور در استان بود، لذا با وجود این تعداد بیمار نمی‌توان افراد تالاسمیکی را انتخاب کرد که قبل از مطالعه دارای اختلال اکوکاردیوگرافیک باشند.

نتیجه‌گیری

مقایسه دو روش درمانی دفروکسامین با ترکیب دفریپرون- دفروکسامین نشان می‌دهدکه اکثر اندکسهای اکوکاردیوگرافیک در دو گروه دارای تغییرات آماری قابل توجه نبوده لذا روش آسانتر خوراکی- تزریقی را می‌توان بعنوان جانشین روش تزریقی مد نظر داشت.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان نامه خانم دکتر شیلان محمدی جهت دریافت مدرک تخصصی کودکان و نوزادان میباشد. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی کردستان ابراز میدارند.

References

1. Sunil G, Rohi S, Nishi M. Comparative efficacy of deferrioxamin, Deferiprone and in combination in iron chelation in thalassemic children. Indian pediatrics 2004; 41: 21-27.
2. Julian saulescu. Thalassemia major: the murkey story of defeiprone. BMJ 2004; 328: 358-359.
3. Ansari Sh, Vossogh P, Razavi MR, Nojoomi M. Assesment of cardiac complication and mortality rate of Beta thalassemia major in Hazrat Ali Asghar Hospital in past ten years. Iran medical university journal 1382; 36: 497-502.
4. Gibbons R, Higgs D.R, Olivieri Nf. Clinical features of the thalassaemia. in: weatherall. DJ, Cleggjb. The Thalassaemia syndromes. 4th edition, oxford: black well science company, 2001, pp: 296-300.
5. Aureolio M, Geunaro. D. A, Alberto. M, Marcello C, Calogero C, Paolo C et al. Deferiprone versus Deferoxamine in patients with thalassemia major: A randomized clinical trial. Blood cells, molecules and diseases 2002; 28: 196-208.
6. Hoffbond V. Deferiprone therapy for thalassemial iron overload. Best practice and research clinical hematology 2005; 18: 299-317.
7. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. Blood 2003; 102: 17-24.
8. Nathan DG, Drkin SH. Nathan and Orki's hematology of infancy and childhood. 6th edition, Philadelphia, W.B Saunders company, 2002, pp: 912-930.
9. Pennell DJ, Berdoukas V, Karaqiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferouamine in beta-thalassemia major Patients with asymptomatic myocardial Siderosis. Blood 2006; 107: 3738-44.
10. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Aqus A, et al. Combined chelation therapy in thalssemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. J cardiovase Magn Reson 2008; 10: 12.
11. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E, kontoghiorghes GJ. Long term comparative studies in thalassemia Patients treated with deferoxamine or a deferouamine / deferiprone combination. Identification of effective chelation therapy protocols. Hemoglobin 2008; 32: 41-7.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

12. Noori N, Barbari T, Mottaghi H, Ariz A. Echocardiographic evaluation of Beta thalassemia patients. Zahedan Medical University Journal 2002; 45: 31-36.
13. Mohsenzadeh A, Namdari M, matin A. Cardiac diseases in Beta thalassemia Patients. Lorastan Medical university journal 2004; 20: 69-72.
14. Bijani Kh, Tamaddoni A, Ghadimi R, Hamzeh Pour R. Evaluation of pulmonary function in patients with Thalassemia major. Babol Medical University journal 2003; 1: 36-40.
15. Noori NM, Sohrevardi SR. Evaluation of Myocardial performance index (MPI) in Beta-Thalassemia jajor patients at the Ali Asghar Hospital, Zahedan, Iran. Zahedan Medical University Journal 2004; 21: 60-64.
16. Anderson LJ, Wonke N, Prescott E. Improved myocardial iron levels and ventricular function with oral deferiprone compared with subcutaneous desferrrioxamine in thalassemia. Lancet 2002; 360: 516-520.
17. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major. Haematology 2003; 70: 392-397.
18. Peng CT, Chow KC, Chen JH. Safety monitoring of cardiac and hepatic systems In B-thalassemia patients with chelating treatment in Taiwan. European Journal of Haematology 2003; 70: 392-397.
19. Antonis K, Vassilios L, Helen B, Nikolaos L. K, Efthymia A, Ioannis P, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and Deferroxamine: A12 month trial. Blood cell,molecules and diseases 2006, 36: 21-25.
20. Kolnagou A, Kontoghiorghes GJ. Effective combination therapy of deferiprone and deferoxamine for the rapid clearance of excess Cardiac IRON and the Prevention of heart disease in thalassemia The Protocol of the international committee on oral chelators Hemoglobin 2006; 30: 239-49.
21. El- Beshlawy A, Manz c, Naja M. Iron chelation in thalassemia: combined or monotherapy? The Egyptian experience. Ann Hematol 2008; 87: 545-50.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]