

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) تلفن تماس: ۰۸۷۱-۳۲۸۵۹۱۳
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 بتا تالاسمی 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 سوریویال و پذیرش دارو احساس شد. دفریپرون داروی خوراکی تأیید 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 آزمایشی بالینی تصادفی شده ۴۰ بیمار تالاسمیک دارای معیارهای ورود، به دو گروه 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 تست‌های آماری t-test و ویلکاکسون استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سن گروه مداخله ۱۵/۶±۵/۱ سال و گروه کنترل ۱۴/۱±۶/۱ 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 نظر آماری 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

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 گلوبولهای 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 سوروویوال 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،

دیولاریزاسیون 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 پولموناری 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 تائیکاردی 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 سیستمیک، ابعاد قلب و ضخامت دیواره میوکارد تا زمان بروز علائم نارسایی قلبی، نرمال می‌مانند.

اندازه‌گیری End - Systolic Pressure dimension (LVPD_{ES})، انقباض پذیری 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

تالاسمی کم است و بیشتر مطالعات در مورد کاهش بار آهن میوکارد توسط دفریپرون بر اساس MRI بوده است (۸-۱۱). 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: تأیید 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 قلبی (تزریق خون و دفروکسامین) بود.

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 سوریویال 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). دفریپرون را با عناوین Ferriprox، L₁، Kefler، CP₂₀ 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 ⁵⁹Fe 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

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 SPSS₁₀ 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±۶/۱ 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 میانگین RVD دو گروه در انتهای مطالعه از نظر آماری 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 ۲۹/۱±۵/۷ mm و در گروه مداخله به ترتیب ۲۶/۹±۶/۳ و ۲۷/۹±۵/۸ بود (p>۰/۰۵).

با توجه به تعداد بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مرکز بیماریهای خاص سندج 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 دو گروه اطلاع نداشت، اکوکاردیوگرافی شدند و اندکس‌های مهم اکوکاردیوگرافی طبق پروتکل 6th International 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 دفره‌کسامین 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 دفره‌کسامین 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 دفره‌کسامین) 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

اندکس ضخامت دیواره خلفی بطن چپ (Post.LV wall thickness) در گروه کنترل قبل از مطالعه $8/1 \pm 1/7$ mm و در انتهای مطالعه $7/9 \pm 1/7$ بود ($p > 0/05$). این ارقام در گروه مداخله $8/3 \pm 1/8$ و $7/8 \pm 1/7$ بود ($p > 0/05$). مقایسه دو گروه با هم نیز تفاوت آماری معنی دار نداشت.

* اندکس قلبی LV.dimension (دیامتر بطن چپ) در گروه کنترل در ابتدا $30/2 \pm 5/5$ mm و در انتهای مطالعه $29/1 \pm 8/8$ بود. این اندکس در گروه مداخله به ترتیب 33 ± 6 و $33 \pm 10/7$ بود ($p > 0/05$).

مقایسه اندکس Aortic Root dimension در دو گروه دارای اختلاف معنی دار نبود، اندکس در گروه کنترل $24/1 \pm 3/8$ و در گروه مداخله $23/3 \pm 5/3$ بود.

اندکس FS (Fractional shortening) بطن چپ که یکی از معیارهای نارسایی بطنی است در گروه کنترل در ابتدا $38/6 \pm 3/8$ درصد و در انتهای مطالعه $38/1 \pm 5/2$ درصد بود. در گروه مداخله نیز این اندکس به ترتیب $36/9 \pm 6/1$ و $38/7 \pm 5/1$ درصد بود که هیچ کدام دارای تفاوت معنی دار نبود و در مقایسه دو گروه هم تفاوت معنی دار آماری یافت نشد. در یک بیمار که اندکس FS بسیار پائین (20%) داشت پس از مداخله این اندکس به 39% رسید.

اندکس Ejection fraction (EF) در گروه کنترل در ابتدا و انتهای مطالعه به ترتیب $68/2 \pm 5/2$ و $65/7 \pm 8/5$ درصد بود در مقایسه دو گروه تفاوت آماری یافت نشد. در یک بیمار افزایش قابل توجه EF بعد از مداخله دیده شد (از 41% به 69%). در کل معیارهای اکوکاردیوگرافیک عملکرد بطن چپ در دو گروه دارای تغییرات قابل توجه از نظر آماری نبودند (جدول ۲ و ۳).

اندکس های E.max و A.Max در پیچه میترال در گروه کنترل و مداخله در ابتدا و انتهای مطالعه تفاوت معنادار آماری نداشتند.

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

اندکس V. max در پیچه آئورت نیز در گروه کنترل در ابتدا $93/9 \pm 18/8$ و در انتهای مطالعه $106/8 \pm 22/2$ ($p = 0/13$) و در گروه مداخله این ارقام به ترتیب $104/3 \pm 14/3$ و $118 \pm 20/7$ بوده در هر دو گروه تفاوت آماری معنی دار بود ($p > 0/05$).

اندکس V. max در پیچه پولموناری در گروه کنترل به ترتیب $81/8 \pm 12/9$ و $84/5 \pm 13/6$ و در گروه مداخله $51/1 \pm 40/2$ و $41/6 \pm 44/5$ در ابتدا و انتهای مطالعه بوده که در مقایسه دو گروه تفاوت آماری معنی دار یافت نشد. در طی مطالعه عوارض جانبی قابل توجهی در گروه دفروکسامین-دفروپرون مشاهده نشد.

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

گروه	تعداد	میانگین	Z	P
RVD قبل در گروه کنترل	20	$18/7 \pm 4/8$	2/1	0/036
RVD بعد در گروه کنترل	20	$20/8 \pm 6/6$		
RVD قبل در گروه مداخله	20	$19/5 \pm 5/8$	1/5	0/12
RVD بعد در گروه مداخله	20	$18 \pm 4/7$		

جدول ۲: مقایسه میانگین اندکس قلبی RVD قبل و بعد گروه دفروکسامین

جدول ۳: مقایسه میانگین اندکس قلبی RVD قبل و بعد گروه دفروکسامین

جدول ۴: مقایسه میانگین اندکس قلبی RVD قبل و بعد گروه دفروکسامین

جدول ۵: مقایسه میانگین اندکس قلبی RVD قبل و بعد گروه دفروکسامین

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 دفره‌کسامین

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

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

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

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

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

بحث

که در گروه دفروکسامین افزایش مختصر RVD معنی دار بوده است که نشانه اختلال در عملکرد بطن راست است. رسوب آهن در میوکارد و ریه سبب اختلال عملکرد بطن راست می شود، لذا رسوب بیشتر آهن در گروه دفروکسامین می تواند توجیه کننده این تغییر باشد. در بررسی اندکس های بطن چپ شامل دیامتر انتهایی سیستولی و انتهایی دیاستولی بطن چپ و دیامتر ریشه آئورت و EF و FS تفاوت معنی دار آماری در ابتدا و انتهای مطالعه در هر دو گروه یافت نشد. بررسی میانگین ارقام حاکی از این است که میانگین اندکس های بطن چپ در هر دو گروه در ابتدای مطالعه در محدوده نرمال بوده که در انتها نیز در همین محدوده نرمال باقی مانده اند لذا در کل نمی توان نتیجه گیری کرد که دفریرون 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 اندکس های قلبی در گروه مداخله خود یافته مثبتی تلقی می شود چون از روش درمانی بسیار آسانتری استفاده شد و پذیرش بیماران برای استفاده از این روش درمانی بیشتر است.

Victor Hoffbrand در مقاله ای به بررسی اثرات دفریرون بر قلب بیماران تالاسمی پرداخته و سه کار تحقیقاتی قبلی را با هم مقایسه نموده است (۷) که شامل موارد زیر است: Anderson پانزده بیمار تحت درمان سه ساله با دفریرون را با ۳۰ بیمار تحت درمان با دفروکسامین تزریقی در یک مطالعه گذشته نگر مقایسه کرده میانگین EF در گروه دفریرون $70 \pm 6/5$ و در

پیش آگهی بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در دو دهه گذشته و با تجویز داروهای دفع کننده 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 دفریرون و Exjade مورد استفاده وسیع قرار گرفته ولی بررسی نتایج تحقیقات یک دهه گذشته در مورد این داروها نشان می دهد 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 دفریرون به رژیم دارویی سبب بهبود اندکس های اکوکاردیوگرافیک شود ولی بررسی اندکس های 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 معنی دار نبوده است هر چند

یکسال قرار گرفته تغییر Myocardial T₂ در MRI بیماران به ترتیب ۱۳٪ و ۲۷٪ بود که 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 پولموناری در طی مطالعه در دو گروه تغییری نداشته و تفاوتها از نظر آماری معنی‌دار نبوده‌اند. V.max دریچه 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 دفره‌کسامین - 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 قلبی 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 T₂

گروه دفره‌کسامین ۶۳±۶/۹٪ بوده است (۱۶). Piga نیز در یک مطالعه گذشته‌نگر ۵۴ بیمار تالاسمی تحت درمان با دفریپرون را با ۷۵ بیمار تحت درمان با دفره‌کسامین به مدت ۶ سال پیگیری نموده در گروه دفریپرون تنها در ۴٪ مواد بیماری جدید قلبی ایجاد شده در حالیکه در گروه دفره‌کسامین ۲۰٪ بیماری جدید قلبی پیدا کرده‌اند (۱۷). در مطالعه peng میزان EF نیز در گروه دفریپرون از ۵۸/۶±۶/۸ به ۶۵/۲±۷/۱٪ رسیده در حالیکه در گروه دفره‌کسامین 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 (Fractional shortening) پائین بوده تحت درمان با چهار روز دفره‌کسامین و سه روز ترکیب دفره‌کسامین - 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 دفره‌کسامین در اغلب مطالعات سبب بهبود عملکرد قلبی و یا کاهش بار آهن 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 دفره‌کسامین (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 دفره‌کسامین یا دفریپرون بمدت

نتیجه گیری

مقایسه دو روش درمانی دفروکسامین با ترکیب دفریپرون- دفروکسامین نشان می‌دهد که 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 ممدی 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.

میوکارد در MRI بیمارانی دیده شد که در گروه 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 نتیجه گیری 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.

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. Thalassaemia 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 thalassaemia 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 thalassaemia major: A randomized clinical trial. *Blood cells, molecules and diseases* 2002; 28: 196-208.
6. Hoffbond V. Deferiprone therapy for thalassemic 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-thalassaemia 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 thalassaemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 12.
11. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E, kontoghiorghes GJ. Long term comparative studies in thalassaemia Patients treated with deferoxamine or a deferouamine / deferiprone combination. Identification of effective chelation therapy protocols. *Hemoglobin* 2008; 32: 41-7.

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 desferrioxamine 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.