

بررسی شیوع هموکروماتوزیس قلبی و کبدی

و ضریب همبستگی آن با مقادیر فریتین سرمی در بیماران بتا تالاسمی ماژور

تحت درمان با داروهای آهن زدای دفروکسامین و دفرازیروکس

هستند (۱). تزریق خون بیشتر با دو مکانیسم زیر باعث بهبود وضعیت بالینی بیمار می شود: ۱- تصحیح نسبی آنمی، ۲- سرکوب خونسازی معیوب و غیر موثر در مغز استخوان. هرچند با گسترش و پیشرفت طب انتقال خون و در دسترس قرار گرفتن فرآورده های خونی سالم و اختصاصی، تحول شگرفی در درمان بیماران تالاسمی بتای ماژور روی داده و به طور قابل توجهی میانگین عمر این بیماران و امید به زندگی را در آنها افزایش داده است، لکن این نوع درمان نیز مشکلات خاص خود را دارا بوده و پیامدهایی همانند ابتلا به ویروس هایی از راه انتقال خون، آلومینوزیاسیون، عوارض همولیتیک وابسته با تزریق خون ناسازگار و افزایش گرانباری آهن ناشی از تزریق خون های متعدد در این بیماران گزارش شده است (۲). شایع ترین عارضه وابسته با انتقال خون، افزایش ذخایر آهن بدن و رسوب آن در ارگان های حیاتی همانند، کبد، قلب، کلیه و غدد اندو کرین است، که منجر به اختلال عملکردی در ارگان های مختلف می شود. به طوریکه هموکروماتوزیس قلبی شایع ترین علت مرگ و میر این بیماران به شمار می آید (۳). بدین روی ارزیابی و تشخیص به موقع هموکروماتوزیس بافتی، از اهمیت ویژه ای در پیشگیری از عوارض درمان بیماران بتا تالاسمی برخوردار است. آزمایشات بیوشیمیایی متنوعی برای سنجش ذخایر آهن بدن در این بیماران انجام می شود که از جمله آنها می توان به آزمایش آهن سرم، ترانسفرین سرم، درصد اشباع ترانسفرین و فریتین سرم اشاره کرد که از آنها می توان برای ارزیابی و پیش بینی احتمالی بروز هموکروماتوزیس بافتی استفاده کرد. علاوه بر آزمایشات بیوشیمیایی، از تکنیک های تصویربرداری متنوعی نیز برای ارزیابی هموکروماتوزیس بافتی استفاده می شود که از مهم ترین این تکنیک ها می توان به روش T_2^* MRI اشاره کرد که در مراکز مجهز خدمات پزشکی برای بررسی

تالاسمی بتا شایع ترین اختلال ژنتیکی تک ژنی در دنیا است که به سه شکل مینور، ایترمدیا و ماژور دیده می شود. بیماران دچار به بتا تالاسمی ماژور، با دریافت مکرر خون دچار گرانباری آهن در اندام های مختلف می شوند. در این بررسی میزان شیوع هموکروماتوزیس قلبی و کبدی در بیماران بتا تالاسمی ماژور با تکنیک T_2^* MRI و ارتباط آن با اندازه های فریتین سرمی و نوع داروی چلاته کننده مورد بررسی قرار گرفت. شمار ۶۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور بتا بررسی شدند که یک تا دو بار در ماه ترانسفیوژن خون داشتند. فریتین سرمی با روش الایزا مورد سنجش قرار گرفت و گرانباری آهن کبد و قلب با روش T_2^* MRI بررسی شد.

نتایج بررسی نشان دهنده وجود هموکروماتوزیس قلبی و کبدی به ترتیب در ۲۳ و ۲۵ بیمار بودند. همبستگی میان اندازه های فریتین سرمی با اندازه های T_2^* MRI کبدی نشان دهنده ی وابستگی قوی و معنی دار بود، در حالیکه با مقادیر T_2^* MRI قلبی وابستگی ضعیفی مشاهده شد. همچنین مقادیر T_2^* MRI کبدی و T_2^* MRI قلبی ارتباط ضعیفی را باهم داشتند. نتایج این بررسی بیانگر ارتباط بین اندازه های سرمی با مقادیر T_2^* MRI کبدی است. همچنین به نظر می رسد که قابل اعتمادترین روش برای برآورد گرانباری آهن قلبی استفاده از تکنیک T_2^* MRI است و استفاده از مقادیر T_2^* MRI کبدی و همچنین مقادیر فریتین سرم برای برآورد و پیش بینی ذخایر آهن قلبی راهکار مناسبی نیست.

تالاسمی بتا شایع ترین اختلال ژنتیکی تک ژنی در جهان است که به سه شکل مینور، ایترمدیا و ماژور دیده می شود. تالاسمی بتای ماژور یک بیماری همولیتیک شدید است که به علت نقص کمی سنتز هموگلوبین ایجاد شده و منجر به کم خونی شدید در بیماران می شود. مهم ترین عامل ایجاد کننده بتا تالاسمی ماژور، نقص در سنتز زنجیره بتا گلوبین است که بیشتر به علت جهش های نقطه ای در ژن زنجیره بتا ایجاد می شود. این بیماران به علت کم خونی شدیدی که پس از تولد و بیشتر پس از سن ۶ ماهگی تا یک سالگی شروع می شود، نیازمند تزریق پیوسته خون

حضور هموکروماتوزیس بافتی استفاده می شود (۴). هر چند تکنیک T_2^*MRI به عنوان روش استاندارد طلایی برای تشخیص زودرس بروز هموکروماتوزیس بافتی محسوب می شود ولی به دلایلی نظیر گران بودن، عدم دسترسی بودن در مناطق دور افتاده و محروم و همچنین نیاز به نیروهای مجرب و متخصص برای انجام و همچنین تفسیر نتایج، عملاً برای خیلی از بیماران در دسترس نیست و به ناچار باید از پارامترهای بیوشیمیایی برای ارزیابی ذخایر آهن بدن و پیش بینی وقوع هموکروماتوزیس بافتی کمک گرفت. مطالعات متعددی برای بررسی همبستگی بین نتایج حاصل از تکنیک T_2^*MRI با نتایج حاصل از روش های بیوشیمیایی ارزیابی ذخایر آهن بدن انجام شده است و نتایج متناقضی نیز گزارش شده اند (۵-۷). همچنین نوع داروی آهن زدای مورد استفاده نیز ممکن است بروز هموکروماتوزیس بافتی را تحت تاثیر قرار می دهد. برای مثال در بررسی اخیر که توسط Yang و همکارانش انجام شده، گزارش شده است که دفروکسامین در چلاته کردن آهن از کبد موثرتر عمل می کند در حالیکه دفرازیروکس در چلاته کردن آهن از قلب موثرتر است (۷). هدف از انجام بررسی حاضر بررسی میزان شیوع هموکروماتوزیس قلبی و کبدی با تکنیک T_2^*MRI و ارزیابی میزان همبستگی آن با نتایج فریتین سرمی و همچنین مقایسه بیماران تحت درمان با دو داروی آهن زدای دفروکسامین و دفرازیروکس از نظر بروز هموکروماتوزیس قلبی و کبدی است.

مواد و روش ها

بررسی حاضر در فاصله زمانی ۱۳۹۴-۱۳۹۵ در استان زنجان صورت گرفت. افراد مورد بررسی، شامل ۶۰ بیمار بتا تالاسمی ماژور بود، که بیماری آنها با روش های مولکولی معتبر تایید شده بود. میانگین سنی بیماران مورد بررسی $17/59 \pm 9/16$ بود. تمامی بیماران حداقل یک تا دو بار در ماه تزریق خون داشتند و به طور همزمان تحت درمان با داروهای چلات کننده آهن نظیر دفروکسامین و دفرازیروکس بودند. از ۶۰ بیمار مورد بررسی، ۳۵ بیمار تحت درمان با دفروکسامین بودند و ۲۵ بیمار نیز به علت عدم تحمل دفروکسامین، تحت درمان با داروی چلاته کننده خوراکی دفرازیروکس با دوز متوسط ۳۰ تا ۴۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز بودند. بیمارانی که به عفونت های ویروسی هپاتیت B

و C مبتلا بودند، بدخیمی داشتند، بیماری کلیه و یا التهاب سیستمیک بودند، وارد بررسی نشدند. سنجش آهن سرمی و ترانسفرین (ظرفیت توتال اتصال آهن سرم) با روش روتین کالریمتری و با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون (تهران، ایران) صورت گرفت. درصد اشباع ترانسفرین با محاسبه نسبت آهن به ظرفیت توتال اتصال آهن سرم و ضرب کردن آن در عدد ۱۰۰ به دست آمد و اندازه گیری فریتین سرمی نیز با روش الیزا و کیت شرکت پیشتاز طب (تهران، ایران) صورت گرفت. ارزیابی هموکروماتوزیس قلبی و کبدی با تکنیک T_2^*MRI در کلینیک نور تهران صورت گرفت. تمامی بیماران بر اساس نتایج T_2^*MRI به چهار گروه از نظر شدت هموکروماتوزیس دسته بندی شدند که شامل نرمال، خفیف، متوسط و شدید بود (جدول ۱). آنالیز آماری نتایج با نرم افزار SPSS۱۶ صورت گرفت و از آزمون کای دو برای مقایسه متغیرهای کیفی، از آزمون منویتنی یو برای مقایسه متغیرهای کمی و از ضریب همبستگی اسپیرمن برای بررسی همبستگی بین متغیرهای کمی استفاده شد.

نتایج: از ۶۰ بیمار مورد بررسی، ۲۸ بیمار زن و ۳۲ بیمار مرد بودند. میانگین سنی بیماران $17/59 \pm 9/16$ سال بود. از ۶۰ بیمار مورد بررسی، ۲۵ بیمار (۴۱/۶۷٪) رسوب غیر طبیعی آهن را در کبد و ۲۳ بیمار (۳۸/۳۳٪) رسوب غیرطبیعی آهن را در قلب نشان دادند. همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده بیماران واجد هموکروماتوزیس کبدی مقادیر بالاتری از آهن، فریتین و درصد اشباع ترانسفرین را در مقایسه با بیماران فاقد هموکروماتوزیس کبدی نشان دادند. نتایج مشابهی نیز در مورد بیماران مبتلا به هموکروماتوزیس قلبی به دست آمد. همچنین بررسی ضریب همبستگی مقادیر T_2^*MRI قلبی با مقادیر فریتین سرمی با آزمون آماری اسپیرمن نشان دهنده یک ضریب همبستگی معکوس و ضعیف بود ($r = -0/297$; $P = 0/044$). با این وجود هنگامی که همبستگی بین مقادیر T_2^*MRI کبدی با مقادیر فریتین سرمی مورد بررسی قرار گرفت، یک همبستگی معکوس و قوی مشاهده شد ($r = -0/331$; $P = 0/100$). همچنین ارزیابی همبستگی بین مقادیر T_2^*MRI کبدی با T_2^*MRI قلبی، ارتباط ضعیفی را نشان داد ($r = 0/301$ ، $P = 0/019$). از طرف دیگر مقایسه بیماران تحت درمان با دو داروی چلات کننده دفروکسامین و دفرازیروکس تفاوت معنی داری را

در میزان شیوع هموکروماتوزیس قلبی ($P < 0.05$) و کبدی ($P < 0.05$) نشان نداد.

مطالعات مختلف، تفاوت در حجم نمونه مورد بررسی و متغیر بودن روش های چلاته کردن آهن در بیماران مختلف اشاره

کرد (۹). برای نمونه نشان داده شده است که دفرایزوکس در چلاته کردن آهن از قلب، کارا تر است. در حالیکه دفروکسامین در چلاته کردن آهن از کبد کارایی بالایی دارد (۷). همانند پژوهش های همسان پیشین، این بررسی یک ارتباط معکوس و قوی بین مقادیر T_2^* MRI کبدی و مقادیر فریتین سرمی نشان داد، که بیانگر این موضوع است که مقادیر فریتین سرمی قادر است به طور صحیح و قابل اعتمادی احتمال گرانباری

آهن را در کبد پیش بینی کند (۵، ۸، ۱۰). یافته اخیر از اهمیت به سزایی در مراکز غیر مجهز و مناطق محروم که فاقد دسترسی به تکنیک MRI هستند، برخوردار است. همچنین ارتباط بین مقادیر T_2^* MRI قلبی و مقادیر فریتین سرمی موضوع تحقیقات فراوان بوده است. در بررسی ما ارتباط ضعیفی بین مقادیر T_2^* MRI قلبی و مقادیر فریتین سرمی به دست آمد که در توافق با نتایج بعضی از مطالعات انجام شده قبلی است (۵، ۶، ۱۱). با این وجود در بررسی ایی که اخیراً توسط Yang و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام شد در تناقض با نتیجه

بررسی ما، ارتباط معنی دار و قوی بین مقادیر T_2^* MRI قلبی و مقادیر فریتین سرمی گزارش شد. یکی از دلایلی که برای این تناقض می توان عنوان کرد این است که بیش از ۹۷/۵ درصد از بیماران مورد ارزیابی در بررسی Yang و همکارانش به طور ضعیفی تحت درمان با داروهای چلاته کننده بودند که این مسئله احتمال بروز هموکروماتوزیس قلبی را افزایش می دهد (۷). در این بررسی، بطور قابل توجهی، مقادیر T_2^* MRI قلبی ارتباط معکوس ضعیفی را با مقادیر T_2^* MRI کبدی نشان داد که نشان دهنده این موضوع است که مقادیر T_2^* MRI کبدی پیشگویی کننده ضعیفی برای بروز هموکروماتوزیس قلبی بوده و برای آگاهی از وضعیت ذخایر آهن قلبی، باید در

جدول ۱: پروتکل مورد استفاده برای ارزیابی شدت هموکروماتوزیس قلبی و کبدی در بیماران تالاسمی ماژور

گروه	T_2^* MRI قلبی (ms)	T_2^* MRI کبدی (ms)	محتوی آهن کبدی (LIC)
نرمال	>۲۰	>۶/۳	<۲
خفیف	۱۴-۲۰	۲/۸-۶/۳	۲-۵
متوسط	۱۰-۱۴	۱/۴-۲/۷	۵-۱۰
شدید	<۱۰	<۱/۴	>۱۰

جدول ۲: ارتباط بین هموکروماتوزیس قلبی و کبدی با تعدادی از مارکرهای بیوشیمیایی آهن در بیماران تالاسمی ماژور

پارامتر بیمار	آهن ($\mu\text{g/dL}$)	فریتین ($\mu\text{g/L}$)	ایندکس اشباع ترانسفرین (%)
هموکروماتوزیس کبدی	۲۱۹/۴۹±۵۱/۵۳	۱۶۳۳/۸۳±۴۱۴/۵۶	۵۹/۶۳±۱۷/۶۷
عدم وجود هموکروماتوزیس کبدی	۱۵۸/۱۳±۵۶/۷۸	۱۱۶۲/۱۴±۷۲۳/۴۴	۴۵/۸۹±۱۲/۵۳
سطح معنی داری	۰/۰۰۱	۰/۰۲۱	۰/۰۱۰
هموکروماتوزیس قلبی	۲۳۱/۶۷±۴۸/۵۹	۱۶۳۳/۸۳±۴۱۴/۵۶	۱۷۱۰/۷۲±۴۶۳/۲۸
عدم وجود هموکروماتوزیس قلبی	۱۵۳/۸۸±۵۶/۱۴	۱۱۶۲/۱۴±۷۲۳/۴۴	۱۱۳۰/۷۲±۶۶۳/۷۵
سطح معنی داری	۰/۰۰۱	۰/۰۲۱	۰/۰۰۸

ms: میلی ثانیه، LIC: Liver Iron Content

بحث

هموکروماتوزیس قلبی و کبدی یکی از مهم ترین عامل مرگ و میر در بیماران بتا تالاسمی ماژور به شمار می آید. در بررسی حاضر میزان شیوع هموکروماتوزیس قلبی و کبدی به ترتیب ۳۳/۳۸٪ و ۶۷/۴۱٪ گزارش گردید. فراوانی های متفاوتی از بروز هموکروماتوزیس قلبی و کبدی در مطالعات مختلف گزارش شده است (۸، ۹). فاکتورها و عوامل متعددی میزان بروز هموکروماتوزیس قلبی و کبدی را تحت تاثیر قرار می دهند که از جمله آنها می توان به مواردی مانند تفاوت سنی بیماران در

تشکر و قدردانی

با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان به خاطر تأمین هزینه های این طرح پژوهشی (A-12-104-1) و با سپاس و تقدیر فراوان از پرستاران و پرسنل محترم درمانگاه خون اطفال بیمارستان موسوی که در جمع آوری و ارائه اطلاعات و همچنین تهیه نمونه های بالینی همکاری کردند.

منابع:

1. Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician* 2009; 80(4):339-44.
2. Sobouti B. [Nelson Textbook of Pediatrics: Hematology Diseases]. 19th ed; 2011. p. 58.
3. Mishra AK, Tiwari A. Iron overload in beta thalassaemia major and intermedia patients. *Maedica (Buchar)*. 2013;8(4):328-32.
4. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011:443-50.
5. Eghbali A, Taherahmadi H, Shahbazi M, Bagheri B, Ebrahimi L. Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2-star MRI in patients with major β -thalassemia. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2013;4(1):17-21.
6. Azarkeivan A, Hashemieh M, Akhlaghpour S, Shirkavand A, Yaseri M, Sheibani K. Relation between serum ferritin and liver and heart MRI T2* in beta thalassaemia major patients. *East Mediterr Health J*. 2013;19(8):727-32.
7. Yang G, Liu R, Peng P, et al. How Early Can Myocardial Iron Overload Occur in Beta Thalassemia Major? *PLoS One* 2014 Jan 22;9(1):e85379.
8. Majid Z, Haghpanah S, Ajami GH, Matin S, Namazi H, Bardestani M, Karimi M. Serum Ferritin Levels Correlation with Heart and Liver MRI and LIC in Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(4):e24959.
9. Merchant R, Joshi A, Ahmed J, Krishnan P, Jankharia B. Evaluation of cardiac iron load by cardiac magnetic resonance in thalassemia. *Indian Pediatr*. 2011;48(9):697-701.
10. Azarkeivan A, Hashemieh M, Shirkavand A, Sheibani K. Correlation between Heart, Liver and Pancreas Hemosiderosis Measured by MRI T2* among Thalassemia Major Patients from Iran. *Arch Iran Med*. 2016;19(2):96-100.
11. Chate SC, Manglani M, Pote M, Jankharia B. Assessment of cardiac iron overload in multiple transfused thalassaemic children using T2* weighted cardiac magnetic resonance. *Indian Journal of Child Health* 2016 Jan 27;2(4):169-172.
12. Taghizadeh Sarvestani R, Moradveisi B, Kompany F, Ghaderi E. Correlation between Heart and Liver Iron Levels Measured by MRI T2* and Serum Ferritin in Patients with β -thalassemia Major. *Int J Pediatr* 2016 Mar 1;4(3):1559-1567.
13. Wu X, Jing Y, Pei F, et al. Value of magnetic resonance imaging T2* tests in detecting heart and liver iron overload in patients with β -thalassemia major. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2013 Feb;33(2):249-252.
14. Parkes JG, Hussain RA, Olivieri NF, et al. Effects of iron loading on uptake, speciation, and chelation of iron in cultured myocardial cells. *J Lab Clin Med* 1993 Jul;122(1):36-47.
15. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2006; 136(3): 501-8.

بیماران بتا تالاسمی ماژور بطور جداگانه MRI *T2 قلبی انجام شود. نتیجه اخیر بررسی حاضر در مطالعات دیگری نیز به اثبات رسیده است (6, 12, 13). دلیل اصلی تفاوت در همبستگی ضعیف بین مقادیر MRI *T2 در بیماران هموکروماتوزیس قلبی و کبدی را می توان به مکانیسم های اختصاصی جذب و برداشت آهن توسط بافت های مختلف نسبت داد (14). یکی دیگر از جنبه های بررسی اخیر ما بررسی این موضوع بود که آیا نوع داروی شلاته کننده مورد استفاده برای بیماران بتا تالاسمی ماژور، شیوع هموکروماتوزیس قلبی و کبدی را تحت تاثیر قرار می دهد. نتیجه بررسی بیانگر عدم تفاوت در شیوع هموکروماتوزیس قلبی و کبدی در بیماران تحت درمان با دفروکسامین بود. همچنین نتایج مشابهی در مورد تاثیر دفروکسامین و دفرازپروکس در کاهش میزان آهن کبد به دست آمد که بیانگر این مسئله است که در جمعیت بیماران مورد بررسی در این بررسی، عوامل دیگری بغیر از نوع داروی چلاته کننده بر روی میزان شیوع هموکروماتوزیس کبدی موثر هستند. در بررسی Vichinsky و همکارانش بر روی 195 بیمار β -تالاسمی ماژور، تاثیر دفروکسامین و دفرازپروکس در کاهش میزان آهن کبد مشابه گزارش شده است (15). بررسی ما دارای چندین محدودیت بود. اول این که تعداد نمونه نسبتاً کمی مورد بررسی قرار گرفت. مورد دوم اینکه سایر پارامترهای بیوشیمیایی بیمار از قبیل آنزیم های کبدی، اوره، کراتی نین و هورمون های تیروئیدی مورد بررسی قرار نگرفت و محدودیت سوم اینکه تاثیر جهش های موثر در متابولیسم آهن بر روی بروز هموکروماتوزیس در این بررسی بررسی نشد.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج بررسی حاضر و در یک جمع بندی کلی می توان نتیجه گرفت که مقادیر فریتین سرمی همبستگی مناسب و قوی با مقادیر MRI *T2 کبدی و همبستگی ضعیفی با مقادیر MRI *T2 قلبی دارد. همچنین مقادیر MRI *T2 کبدی همبستگی ضعیفی را با مقادیر MRI *T2 قلبی نشان داد. لذا ارزیابی صحیح و دقیق ذخایر آهن قلبی تنها با تکنیک MRI *T2 قلبی امکان پذیر است و هیچ کدام از پارامترهای فریتین و MRI *T2 کبدی ارزش پیشگویی کننده دقیقی برای بروز هموکروماتوزیس قلبی ندارند.