بررسی عوارض قلبی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در کاشان در سالهای ۱۳۷۸ لغایت ۱۳۷۹

*دکتر الهه ملکان‌راد I
دکتر نادر ممتازمنش II

چکیده

با توجه به شیوع تالاسمی ماژور در کشور ما و با در نظر گرفتن اینکه عوارض قلبی ناشی از اضافه بار آهن، از مهمترین علل مرگ و میر در این بیماران می‌باشد، بر آن شدیم تا عوارض قلبی را در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در شهر کاشان در طی سالهای ۱۳۷۸ تا ۱۳۷۹ بررسی نمائیم. باید به این نکته اشاره شود که مطالعه مشابهی تاکنون در این منطقه انجام نشده بود. این پژوهش به روش توصیفی و آینده‌نگر، روی ۱۷ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شد. تمام بیماران، مورد بررسی کامل و غیرتهاجمی قلبی عروقی (شرح حال ، معاینه فیزیکی، الکتروکاردیوگرافی(ECG)، پرتونگاری قفسه سینه (CXR) و اکوکاردیوگرافی کامل ۲ بعدی و داپلرM-Mode رنگی) قرار گرفتند. در گروه شاهد، اندازه گیری فشار خون شریانی و بررسی اکوکاردیوگرافیک کنش (Function) دیاستولی در ۱۷ فرد سالم که از نظر سن و جنس با گروه بیماران مشابه بودند، انجام شد. داده‌های بدست آمده ثبت و انحراف معیار تعیین شد و P value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار محسوب گردید. از ۱۷ بیمار، ۱۱ نفر مرد و ٦ نفر زن بودند که سن آنها بین ۱۸ ماه تا ۲۵ سال (با میانگین ١٤ سال) بود در شرح حال، ۸۸٪ بیماران از ضعف و خستگی شکایت داشتند. در تمام بیماران فشار خون شریانی بین منحنی ۵٪ تا ۲۵٪ برای قد ، جنس و سن قرار داشت. ECG و اندازه قلب در CXR به ترتیب در ۸۲٪ و ۷٦٪ بیماران طبیعی بود.

یافته‌های غیر طبیعی در ECG عبارت بودند از هیپرتروفی بطن چپ در ۲ بیمار و بلوک دهلیزی بطنی درجه یک در ۱ بیمار(که در ECG ٦ ماه قبل وجود نداشت). در اکوکاردیوگرافی، دژکنشی(dysfunction) دیاستولی و سیستولی به ترتیب در ۸۲٪ و ۱۱٪ از بیماران ملاحظه گردید. دژکنشی دیاستولی، پیش از دژکنشی سیستولی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور رخ می‌دهد. ECG و پرتونگاری قفسه سینه ابزار حساسی برای شناسایی زودرس اختلال در کنش دیاستولی بیماران نمی‌باشند، اما اکوکاردیوگرافی بهترین ابزار غیر تهاجمی جهت بررسی کنش بطنها بویژه کنش دیاستولی می‌باشد و انجام آن برای شناسایی زودرس عوارض قلبی در این بیماران توصیه می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: ۱- تالاسمی ماژور ۲- دژکنشی سیستولی ۳- دژکنشی دیاستولی، ۴- اکوکاردیوگرافی

مقدمه

تالاسمی ماژور از بیماریهای شایع خونی در کشور ما بشمار می‌آید. عوارض قلبی از علل مهم مرگ و میر، در این بیماران می‌باشد. هر واحد گلبول قرمز، حاوی ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم آهن است که تزریق ۵۰ تا ۱۰۰ واحد آن منجر به اضافه‌بار شدید آهن و اختلال پیشرونده در کنش بطن چپ می‌گردد(۱و ۲).

بخشی از این مقاله مربوط است به پایان نامه آقای دکتر فرجی‌پور جهت دریافت مدرک دکترای عمومی به راهنمایی خانم دکتر الهه ملکان و تحت مشاوره آقای دکتر ممتازمنش، سال ۱۳۷۹.

I) فوق تخصص قلب کودکان، استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان(*مولف مسؤول)
II) فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان، استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

رادیکالهای آزاد در پاتوفیزیولوژی آسیب بافتی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، نقش مهمی دارند(۳، ٤و ٥). عوارض قلبی تالاسمی عبارتند از: نارسایی قلبی، پریکاردیت و آریتمی. شایعترین عارضه قلبی تالاسمی، نارسایی قلبی است و امروزه مشخص شده است که در ابتدا بصورت دژکنشی دیاستولی و سپس بصورت دژکنشی سیستولی تظاهر می‌کند(٦) اکوکاردیوگرافی بهترین و حساسترین ابزار تشخیصی غیرتهاجمی، برای شناسایی دژکنشی سیستولی و دیاستولی است. از نظر درمانی ، تزریق منظم خون، تجویز دفروکسامین و تجویز ویتامین C در این بیماران دارای اهمیت می‌باشند(۷).

برای درمان دژکنشی دیاستولی داروهای مختلفی پیشنهاد شده است که کاپتوپریل با توجه به خاصیت احتمالی آن در برداشتن رادیکالهای آزاد، بیشتر از سایر داروها توصیه می‌گردد(۸، ۹و ۱۰). مطالعه کنونی جهت بررسی عوارض قلبی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، اعم از بدون علامت بالینی یا با علامت بالینی، در شهر کاشان طی سالهای ۱۳۷۸ تا ۱۳۷۹ انجام شده است.

روش بررسی

با مراجعه به بایگانی بیماران در بیمارستان اخوان، اسامی بیش از ۳۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور کاشان استخراج شد. از میان این افراد، ۱۷ نفر از بیماران که بطور مرتب جهت تزریق خون، دسفرال و انجام سایر مراقبتهای لازم مراجعه می‌کردند و همکاریهای لازم را جهت انجام این پژوهش داشتند انتخاب و بقیه بیماران از مطالعه حذف شدند.

گرفتن شرح حال (طبق پرسشنامه)، معاینه فیزیکی قلب و عروق، ECG ۱۲ لیدی، CXR و اکوکاردیوگرافی به روش ۲ بعدی و داپلر M-Mode رنگی در مورد تمام بیماران انجام شد.

اندازه‌گیری فشار خون شریانی در دست راست با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای در وضعیت خوابیده و با رعایت تکنیک درست در گروه بیماران و گروه شاهد که از نظر سن و جنس مشابه گروه بیماران بودند، انجام شد(۱۱) و اعداد بدست آمده با جدولهای مربوط به فشارخون برای قد، جنس و سن مقایسه گردید(۱۲).

با توجه به تأثیر تغییرات هماتوکریت برروی ECG، الکتروکاردیوگرافی از تمام بیماران در فاصله ۷۲ ساعت پس از انجام تزریق خون صورت گرفت(۱۳).

در کودکان تفسیر الکتروکاردیوگرامها براساس جدولهای استاندارد موجود برای سن و جنس انجام شد در کودکان در CXR، نسبت اندازه قلب به سینه بیشتر از ٥٥٪ و در بیماران بزرگسال، اندازه بیش از ٤٥٪ به عنوان بزرگی قلب منظور گردید(١٤، ١٥و ١٦).

برای تأیید نوع حفره بزرگ شده از دستگاه اکوکاردیوگرافی Hewlett-Packard مدل ۱۰۰۰ و کاوشگرهای ۳/٥ و ٥ مگاهرتزی استفاده شد. برای انجام اندازه‌گیریها روی فلوی خون، دریچه دولتی و سه‌لتی، از سرعت ۱۰۰ میلیمتر در ثانیه استفاده گردید.

برای افزایش دقت، در گروه شاهد نیز اکوکاردیوگرافی انجام شد و اندکسهای کنش دیاستولی در آنها اندازه‌گیری و مورد مقایسه قرار گرفت. پارامترهای اندازه‌گیری شده در اکوکاردیوگرافی عبارت بودند از:

۱) پارامتر های مربوط به بررسی کنش سیستولی بطن چپ، که به شرح ذیل می‌باشند:

۱-۱: کسر برون داده شده (EF): اندازه گیری EF در اکثر موارد از طریق اکوکاردیوگرافی M-Mode و براساس توصیه انجمن اکوکاردیوگرافی آمریکا انجام شد(۱۷). در برخی از بیماران برای افزایش دقت، EF به روش اکوکاردیوگرافی ۲ بعدی نیز محاسبه گردید که در همه این بیماران نتایج بدست آمده از ۲ روش، تقریباً یکسان بود(۱۸).

۱-۲: کسر کوتاه شدگی (FS): این اندازه گیری از طریق اکوکاردیوگرافی M-Mode و به روشی که پیش از این شرح داده شد، صورت گرفت(۱۷و ۱۹).

برای بررسی عملکرد سیستولیک بطن راست از اندکس عملکرد میوکارد (MPI) استفاده شد(۲۰).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

۳-۱: Heart rate corrected-mean velocity of circumferential fiber shortening (mean V_{cf}) که براساس فرمول زیر محاسبه گردید.

$$\text{Mean } V_{cf(cir/s)} = \frac{\text{LVEDD-LVESD}}{\text{LVEDD} * \frac{\text{LVET}}{\sqrt{\text{RR}}}}$$

LVEDD: اندازه بطن چپ در پایان دیاستول
LVESD: اندازه بطن چپ در پایان سیستول
LVET: زمان خروج خون از بطن چپ
RR: فاصله RR در الکتروکاردیوگرام

دژکنش سیستولی زمانی اطلاق می‌شود که EF< %۵۶، FS< %۲۸ و Mean V cf (LV)< ۰/۹۱cir/s باشند(۲۱و ۲۲).

۲) پارامترهای مربوط به بررسی کنش دیاستولی بطن چپ و راست.

برای بررسی کنش دیاستولی، پارامتر های زیر روی فلوی داپلر و دریچه‌های دولتی و سه‌لتی محاسبه گردید:

۲-۱: Peak E velocity (cm/sec)

۲-۲: Peak A velocity (cm/sec)

۲-۳: Peak E/peak A ratio

موج آغازین فلوی دیاستولیک دریچه دولتی و سه‌لتی: E wave

موج A فلوی دیاستولیک دریچه دولتی و سه‌لتی: A wave

۲-۴: Isovolumic relaxation time(هزارم ثانیه):
برای اندازه گیری IVRT، براساس آنچه پیش از این شرح داده شد فاصله زمانی بین پایان فلوی داپلر آئورت و آغاز فلوی داپلر میترال بر حسب هزارم ثانیه اندازه گیری گردید(۲۲).

۲-۵: E decceleration time (DT)برحسب هزارم ثانیه:
محاسبه DT با استفاده از شیب پایین روی موج E تا خط پایه صورت گرفت(۲۲).

۲-۶: Propagation velocity(PV): برای این اندازه‌گیری، با استفاده از اکوکاردیوگرافی داپلر رنگی M-Mode و براساس آنچه پیش از این شرح داده شد، شیب آغازین موج E اندازه‌گیری گردید(ما با توجه به کیفیت دستگاه اکوکاردیوگرافی در دسترسمان، شیب مرز بدون رنگ و رنگ را ملاک گرفتیم)(۲۳، ۲۴و ۲۵).

با توجه به عوامل مختلفی که روی اندکس‌های دیاستولی موثر هستند و برای افزایش دقت در داده‌های بدست آمده، ۲ اقدام انجام شد: نخست آنکه برای بررسی فونکسیون سیستولیک بطن راست از اندکس عملکرد میوکارد (MPI) استفاده شد که در ۶ سیکل قلبی اندازه‌گیری و سپس میانگین آنها گرفته شد. دوم آنکه این نتایج با نتایج بدست آمده از ۱۷ فرد سالم که از نظر سن و جنس با این بیماران مشابه بودند، مقایسه گردید(۲۰، ۲۶، ۲۷و ۲۸).

در مورد آن دسته از بیمارانی که از حداقل ۱ سال قبل کاپتوپریل (با دوز ۲/. میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۸ ساعت و بصورت ناشتا) مصرف می‌کردند، اندکسهای داپلر قبل و بعد از درمان، مورد مقایسه قرار گرفت. بیماران از نظر کنش دیاستولی به ۴ گروه تقسیم شدند(۱۲، ۲۹، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴و ۳۵).

۱- بیماران با کنش دیاستولی طبیعی

E/A=۲±۰/۵, IVRT= ۵۵±۱۰ (هزارم ثانیه)

DT=۱۰± ۲۲, E/PV< ۱/۵, PV>۴۵(cm/s)

۲- بیماران با دژکنشی دیاستولی از نوع اختلال در relaxation:

E/A<۱, IVRT> ۱۰۰ (هزارم ثانیه), DT>۲۲۰ (هزارم ثانیه)

۳- بیماران با دژکنشی دیاستولی از نوع طبیعی کاذب :

E/A > ۱ < ۲, IVRT=۶۰-۱۰۰ (هزارم ثانیه)

DT=۱۵۰-۲۲۰ (هزارم ثانیه), E/PV> ۱/۵

۴- بیماران با دژکنشی دیاستولی از نوع restrictive :

E/A>۲/۵, IVRT< ۶۰ (هزارم ثانیه), DT<۱۵۰ (هزارم ثانیه)

همانگونه که در بالا مشاهده می‌شود، بدلیل مشابه بودن برخی مقادیر، تنها هنگامی تشخیص یکی از ۴ دسته فوق داده می‌شد که تمام پارامترهای دیاستولی در جهت همان تشخیص قرار داشتند. اعداد بدست آمده، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند و انحراف معیار (SD) آنها محاسبه گردید. P< ۰/۰۵ بعنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

نتایج

در این مطالعه، که روی ۱۷ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شد این نتایج بدست آمد: در شرح حال بیماران، این علائم به ترتیب شیوع، وجود داشت: خستگی و ضعف در ۱۵ نفر(۸۸/۲۳٪)، تپش قلب در ۱۱ نفر(٦٤/٧٪)، تنگی نفس کوششی در ٤ نفر(۲۳/۵۲٪)، درد قفسه سینه در ۲ نفر(۱۱/۷٦٪) و ارتوپنه در ۱ نفر (۵/۸۸٪). از نظر فشار خون شریانی، میانگین فشار سیستولی و دیاستولی در بیماران کمتر از ۵ سال به ترتیب ۹۰ و ۵۵ میلیمتر جیوه (در مقایسه با ۱۰۰ و ٦۵ میلیمتر جیوه در گروه کنترل)، در بیماران ۵ تا ۱۰ ساله به ترتیب ۱۰۷ و ٦۷ میلیمتر جیوه، (در مقایسه با ۱۱٦ و ۷۹ میلیمتر جیوه در گروه کنترل) و در بیماران بالاتر از ۱۰ سال، به ترتیب ۱۱۵ و ۷۰ میلیمتر جیوه (در مقایسه با ۱۲۰ و ۸۰ میلیمتر جیوه در گروه کنترل) بود. فشار خون شریانی بیماران ما در تمامی موارد بین منحنی ۵ تا ۲۵٪ برای قد، جنس و سن قرار داشت، در حالیکه در گروه کنترل، فشار خون شریانی در ۱٦ نفر از ۱۷ نفر در فاصله بین منحنی ۵۰٪ تا ۷۵٪ بود و تنها در ۱ نفر از آنها فشار خون شریانی نزدیک به منحنی ۲۵٪ قرار داشت. از نظر سطح فریتین سرم، میانگین آن در طول ۱ سال اخیر در بیماران، پایینترین میزان آن ۱٤۳۱ng/ml و بالاترین میزان آن ۳۲۰۰ ng/ml بود. در ۷ نفر (٤۱/۷٪) سطح فریتین بین ۱۰۰۰ng/ml و ۲۰۰۰ng/ml ، در ۹ نفر (۵۲/۹٤٪) بین ۲۰۰۰ و ۳۰۰۰ ng/ml و در ۱ نفر (۵/۸۹٪) بالای ۳۰۰۰ ng/ml بود. از ۷ نفری که فریتین بین ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ ng/ml داشتند، در اکوکاردیوگرافی ۵ نفر(۷۱٪) از آنها، دژکنشی دیاستولی مشاهده گردید. در حالیکه عملکرد سیستولی در هر ۷ نفر، طبیعی بود، در گروهی که میانگین سطح سرمی فریتین آنها بین ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ ng/ml بود، دژکنشی دیاستولی در ۸ نفر (۸۸٪) و سیستولی در ۱ نفر (۱۱%) از آنان، مشاهده گردید. در ECG، تعداد ضربان قلب برای سن و محور QRS در تمام بیماران در محدوده طبیعی قرار داشت. ریتم تمام بیماران سینوسی بود. در یکی از بیماران که دختر ۱٤ ساله‌ای بود، بدلیل شکایت از تپش قلب حمله‌ای شدید، بررسی ۲٤ ساعته هولتر انجام شد که وجود حملات تاکیکاردی بطنی غیر پایدار را آشکار ساخت. هیچیک از بیماران علائم بزرگی دهلیزها را در ECG نداشتند(۱٤). هیپرتروفی بطن چپ در ۲ نفر از بیماران (۱۱/۷٦٪) وجود داشت. فاصله QT اصلاح شده در تمام بیماران طبیعی بود(۱٤). بلوک دهلیزی بطنی درجه یک در ۱ نفر از بیماران (۵/۸۸٪) وجود داشت (این یافته در ECG ٦ ماه قبل وی وجود نداشت). این بیمار خانم ۱۷ ساله‌ای بود که میانگین فریتین سرم وی بالای ۳۰۰۰ng/ml بود و در اکوکاردیوگرافی دژکنشی دیاستولی و سیستولی، هر دو را داشت. تغییرات پاتولوژیک قطعه ST در ECG هیچیک از بیماران مشاهده نشد.

در CXR، ٤ نفر از بیماران (۲۳/۵۲٪) بزرگی قلب مشاهده شد که ۳ بیمار مرد (۱۷/٦٤٪) و ۱ بیمار زن (۵۵/۸۸٪) بودند و در تمامی موارد حفره بزرگ شده، بطن چپ بوده است. در بررسی اکوکاردیوگرافیک تنها ۲ نفر از ۱۷ بیمار (۱۱/۷٦٪)، دژکنشی سیستولی در بطن چپ داشتند و هر دو نیز از نظر بالینی علامت دار بودند. کنش سیستولی بطن راست در تمام بیماران ما طبیعی بود.

دژکنشی دیاستولی در ۱٤ بیمار از ۱۷ بیمار مورد مطالعه وجود داشت و تنها ۳ بیمار (۱۷/٦٤٪) کنش دیاستولی طبیعی داشتند. ۱ بیمار (۵/۸۸٪) در هر دو بطن اختلال restrictive و ۱ بیمار (۵/۸۸٪) در هر دو بطن اختلال relaxation داشت. ٤ بیمار (۲۳/۵۲٪) در هر دو بطن الگوی طبیعی کاذب داشتند. در ۸ نفر باقیمانده (٤۷/۵٪)، الگوی کنش دیاستولی بطن راست و چپ با هم متفاوت بود. (از مجموع ۱٦ بطن ، اختلال در relaxation در ۱۰ بطن، اختلال از نوع طبیعی کاذب در ۵ بطن و اختلال از نوع restrictive در یک بطن وجود داشت). توزیع فراوانی اختلالات اکوکاردیوگرافیک و علائم بالینی و هم زمانی آنها در بیماران مبتلا به تالاسمی در نمودار شماره ۱ و توزیع فراوانی عوارض قلبی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بر حسب طول مدت بیماری در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی عوارض قلبی در بیماران تالاسمی ماژور بر حسب طول مدت بیماری

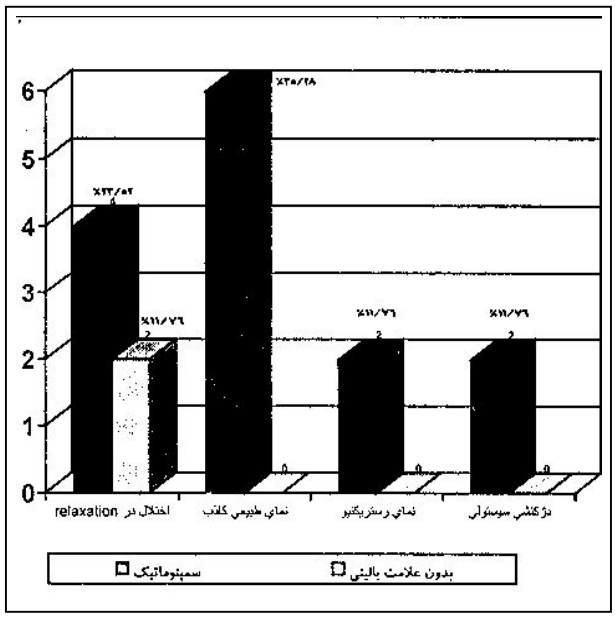
اختلال مشاهده شده / طول مدت بیماری	ECG غیرطبیعی		کاردیومگالی در CXR		اکوکاردیوگرافی غیرطبیعی		علامت بالینی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کمتر از ۵ سال	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۵/۸۸
۵ تا ۱۰ سال	۰	۰	۰	۰	۳	۱۷/٦٤	٤	۲۳/۵۲
بیش از ۱۰ سال	۳	۱۷/٦٤	٤	۲۳/۵۲	۱۱	٦٤/٦۹	۱۰	۵۸/۸۲
جمع	۳	۱۷/٦٤	٤	۲۳/۵۲	۱٤	۸۲/۳۳	۱۵	۸۸/۲۲

لازم به ذکر است که ۷ نفر از بیماران (۴۱/۱۶٪) حداقل به مدت ۱ سال تحت درمان با کاپتوپریل بودند. شاخصهای اکوکاردیوگرافیک کنش دیاستولی در این بیماران، قبل و بعد از درمان در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۲- اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک کنش دیاستولی قبل و بعد از ۱ سال درمان با کاپتوپریل

	قبل از درمان	بعد از درمان	P Value*
Peak E velocity (cm/s)	۷۴ ± ۱۲	۵۹ ± ۱۱	NS
Peak A velocity (cm/s)	۰/۸ ± ۰/۱	٦۷ ± ۱۰	NS
E/A	۹۸ ± ۱۳	۰/۸۸ ± ۰/۱۱	NS
IVRT	۲۲۵ ± ۲٤	۹۷ ± ۱۱	NS
DT	–	۲۱۸ ± ۱۷	NS
PV	–	٤٦ ± ٤	-
E/PV	–	۱/۳ ± ۰/۳	-

* NS=not significant



نمودار شماره ۱- توزیع فراوانی اختلالات اکوکاردیوگرافیک و علائم بالینی و همزمانی آنها در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در کاشان سالهای ۱۳۷۸ و ۱۳۷۹

بحث :

این پژوهش نشان داد که شایعترین شکایت بالینی در نزد بیماران ما، ضعف و خستگی است. ECG و CXR در درصد بالایی از بیماران (به ترتیب در حدود ۸۲٪ و ۷۶٪ موارد) طبیعی بود، بنابراین همانگونه که پیش از این ذکر شد، ECG و CXR ابزار حساسی برای شناسایی مراحل زودرس گرفتاری قلبی، در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، نمی‌باشند(۱۰). پایین بودن نسبی فشار خون شریانی در بیماران ما می‌تواند بدلیل کاهش فعالیت سمپاتیک باشد که پیش از این نیزگزارش شده است(۳۰). حدود ۸۲٪ از بیماران ما دژکنشی دیاستولی داشتند.

Yaprak و همکارانش(۳۷)، در مطالعه‌ای در ترکیه، ۶۳ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور را مورد بررسی اکوکاردیوگرافیک قرار دادند. آنها نشان دادند که اختلالات دیاستولی بطن چپ زودتر از اختلالات سیستولی، در این

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

بیماران اتفاق می‌افتد. آنها همچنین ملاحظه کردند که ارتباط چشمگیر و واضحی بین پارامترهای هماتولوژیک مانند میانگین سطح فریتین سرم، حداکثر سطح فریتین سرم، تعداد واحدهای خون تزریق شده و شاخصهای داپلر دیاستولی بطن چپ، وجود ندارد(۳۱).

در بیماران ما، بین میانگین سطح سرمی فریتین بیماران و یافته‌های اکوکاردیوگرافیک ارتباط مستقیمی مشاهده شد ولی بدلیل تعداد کم بیماران از نظر آماری معنی‌دار نبود($P>0/05$). تمام ٦٣ بیمار بررسی شده در مطالعه Yaprak بدون علامت بالینی بودند، در حالیکه اکثر بیماران ما از حداقل ۱ یا بیشتر از ۱ علامت بالینی رنج می‌بردند. علت این تفاوت می‌تواند در این باشد که در اینجا بدلیل مشکلات اجتماعی، اقتصادی و فرهنگی، حداکثر میانگین سطح هموگلوبین بیماران در حد ۱۰ گرم در دسی لیتر نگاه داشته می‌شود (معمولاً بیماران میانگین هموگلوبین درحد ۱۲ گرم در دسی‌لیتر ندارند).

در مطالعه ما بر خلاف مطالعه Fiorillo و همکارانش، هر ۳ دسته دژکنشی‌های دیاستولی، در بیماران مشاهده گردید، در حالیکه در بررسی مذکور که روی ٦ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شده بود، تمام بیماران دچار دژکنشی دیاستولی از نوع اختلال در relaxation بودند. این اختلاف می‌تواند بدلیل پیشرفته تر بودن شدت درگیری قلبی در بیماران ما باشد. در مطالعه Hou و همکارانش، نشان داده شد که دژکنشی دیاستولی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، در تعیین پیش‌آگهی این بیماران کمک کننده است(۳۸).

Kermastions و همکارانش نیز ویژگیهای داپلر دیاستولی بطن چپ را در ۸۸ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که کنش سیستولی طبیعی در بطن چپ داشتند، مورد بررسی قرار دادند.

در اکثر بیماران مورد مطالعه آنها الگوی دژکنشی دیاستولی خاصی شناسایی نشد (سرعت حداکثر موج E و سرعت حداکثر موج A بیش از گروه کنترل بود ولی نسبت E/A ، DT و IVRT با گروه شاهد یکسان بوده است).

۷ نفر از بیماران آنها دژکنشی دیاستولی از نوع restrictive داشتند(۳۹). ۲ نکته قابل توجه در بررسی ما وجود داشت:

نخست آنکه در بررسی ما دژکنشی دیاستولی بطن راست بصورت ایزوله و بدون دژکنشی بطن چپ در هیچ یک از بیماران وجود نداشت، در حالیکه Koren و همکارانش، در پژوهشی که در اسرائیل انجام دادند، غیرطبیعی‌بودن کسر برون داده شده (EF) را در بطن راست در ۲۱ نفر از ۲۲ بیمار مورد بررسی نشان دادند و این گونه نتیجه‌گیری کردند که تعداد واحدهای خون تزریق شده که برای ایجاد دژکنشی سیستولی در بطن راست و چپ لازم است به ترتیب ۸۰ و ۱۰۰ واحد می‌باشد(٤٠).

در گزارش Koren مقایسه دژکنشی دیاستولی ۲ بطن انجام نشده است. البته پس از این گزارش در سال ۱۹۸۷، هنوز گزارش دیگری که تأییدی بر این مطالعه باشد، منتشر نشده است.

نکته دوم آن است که تجویز کاپتوپریل، حداقل به مدت ۱ سال، بهبودی چشمگیری را در کنش دیاستولی بیماران ما ایجاد نکرد، در حالیکه می‌دانیم تجویز کاپتوپریل نه تنها برای درمان دژکنشی دیاستولی توصیه می شود، بلکه طبق پروتکلی که فدراسیون بین المللی تالاسمی (TIF) در سال ۱۹۹۷ منتشر کرد، کاپتوپریل احتمالاً توانایی حذف رادیکالهای آزاد را بدلیل داشتن گروه سولفیدریل آزاد: (SH-) نیز دارا می‌باشد(۸، ۹ و ۱۰).

نتیجه

این مطالعه نشان داد که معمولاً ECG و CXR در مراحل اولیه گرفتاری قلبی، در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، طبیعی است. شیوع دژکنشی دیاستولی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که تحت درمان هستند، به مراتب از دژکنشی سیستولی بیشتر است. فراوانی دژکنشی دیاستولی با اضافه بار آهن رابطه مستقیم دارد (۷۱٪ در بیماران با فریتین ۲۰۰۰-۱۰۰۰ در برابر ۸۹٪ در بیماران با فریتین ۳۰۰۰-۲۰۰۰). فراوانی دژکنشی دیاستولی با سن و طول

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

مدت بیماری رابطه مستقیم دارد(جدول شماره ۱). کاپتوپریل در بیماران ما در بهبود کنش دیاستولی اثر چشمگیری نداشته است.

بر اساس این مطالعه پیشنهاد می‌گردد که اکوکاردیوگرافی برای تشخیص، دژکنشی دیاستولی در تمام بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، در بدو تشخیص بعنوان پایه و سپس سالی ۱ بار بطور روتین انجام گردد.

تشکر و قدردانی :

نگارندگان مقاله از جناب آقای حسن فرجی پور (کارورز محترم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان) و سرکار خانم استفاضه (مسئول محترم انجام مراقبتهای سرپایی بیماران تالاسمی بیمارستان اخوان کاشان) که در انجام مراحل مختلف این پژوهش همکاریهای ارزشمندی داشته اند، سپاسگزاری می‌نمایند.

منابع

1- Benz Edward J., Giardina Patricia J.V., thalassemia Syndromes. In: Miller Denis R., Baehner Robert L., Miller Linda Patricia, editors. Blood disease of infancy and childhood, Mosby-Year Book Inc., 7th. edition, 1996, PP: 474 - 483.

2- Shulman Lawrence N., Braunwald Eugene, Rosenthal David S. Hematological oncological disorders and heart disease. In: Braunwald Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine, 5th. edition, Philadelphia; W.B. Saunders Company; 1997, PP: 1786-1792.

3- Anderson D., Yardley-Jones a., Hambly J. et al. Effects of iron salts and haemosiderin from a thalassemia patient on oxygen radical damage as measured in the cornet assay. Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. 2000, 20,(1)11-26.

4- Anastassopoulu J., anifantakis B., anifantakis A, et al., The role of free radical reactions with haemoglobin and thalassemia. J Inorg Biochem 2000 apr; 79 (1-4):327-9.

5- Afanas'ev IB, afanas'ev II, Deeva IB, et al., Free radical formation and oxyhemoglobin oxidation in beta-thalassemic red blood cells in the presence of peroxidants: effects of the free radical scavenger rutin and oral chelator L1. Transfus Sci 2000 Dec; 23(3):237-8.

6- Fiorillo A., Farrina V., D'Amore R., et al. Longitudinal assessment of cardiac status by echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in thalassemic children. Acta pediatr 2000, Apr; 89(4): 436-41.

7- Garson Arthur JR. The science and practice of pediatric cardiology. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 1998, Volume 2, chapter 123, PP: 2737-2739.

8- Pinamonti B., di Lenarda A., sinagra C. Heart failure due to diastolic dysfunction: The treatment principles. Ital Heart J, 2000, Apr; 1(4 Suppl): 469-80.

9- Mandinou L., Eberli Fr., Seiler C., Hess OM. Diastolic heart failure. Cardiovas Res, 2000, Mar; 45(4): 813-25.

10- Walker JM. The management of the cardiac complications of homozygous beta thalassemia. In: Cao Antonio, Gabutti Vilma, Modell Bernadette, editors. Guidelines for the clinical management of thalassemia, London, Thalassemia International Federation (T.I.F.) Publication; 1997. PP: 53-57.

11- Melvin A., Bonilla-Felix, Robert J., Measurement of blood pressure, standard techniques. In: Barratt T. Martin, Avner Ellis D., Harmon William E., editors. Pediatric nephrology, fourth edition, Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins; 1999. PP: 962

12- Frances A Bu'lock, Martin G. Mott, Robin P Martin. Left ventricular diastolic function in children measured by Doppler echocardiography: Normal values and relation with growth. Br heart J, 1995, 73:334-339.

13- Oreto G., Luzza F., Donato A., et al. Electrocardiographic changes associated with hematocrit variations. Eur Heart J. 1992. May; 13(5): 634-7.

14- Garson A. Electrocardiography. In: Anderson Robert H., Macartney Fergus J. editors. Pediatric Cardiology, volume one, first edition, Edinburg: Churchill Livingstone; 1987 PP: 235-313.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

15- Swischuk Leonard E. Cardiovascular System. In: Swischuk Leonard E. Imaging of the newborn, infant, and young child, third edition, Baltimore, Williams and Wilkins; 1989, PP: 247.

16- Chen James T.T the chest roentgenogram and cardiac fluoroscopy. In: Schlant Robert C., Alexander R. Wayne, editors. Hurst's The Heart, eighth edition, New York, Mc Graw-Hill, Inc.; 1994, PP: 361.

17- Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J., et al., Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation, 1978; 58:1072-1083.

18- Quinones Miguel a., Waggoner Alan D., Reuto Lawrence a. et al. a new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. Circulation, 1981, 64(4): 744-752.

19- Feigenbaum Harvey, Echocardiographic evaluation of cardiac chambers. In: Feigenbaum Harvey, editor. Echocardiography, fifth edition, Philadelphia: Lea and Febiger; 1994, PP: 144.

20- Eidem Benjamin W., O'Leary Patrick W. et al. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease Am J Cardiol 2000; 86:654-658.

21- Shaffer Elizabeth, Quantitative echocardiography. In: Valdez-Crux, Lilliam M., Cayr Raul O., editors. Echocardiographic diagnosis of congenital heart disease- an embryologic and anatomic approach. First edition, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers; 1999, PP: 85-158.

22- Snider AR, Methods for abtaining quantitative information from the echocardiographic examination. In: snider AR, Serwer GA, Ritter SB, editors. Echocardiography in pediatric heart disease, first edition, St. Louis: osby-year Book; 1997, PP: 133-226.

23- Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M., et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation. J Am Coll Cardiol, 2000, Jan; 35(1):201-8.

24- Brun P., Tribouilloy C., Duval Am. Et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: A Color M-mode Doppler analysis. JACC, 1992, August, 20(2): 420-432.

25- Garcia MJ, Ares A, Asher C, Rodriguez L. et al. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. J Am coll Cardiol, 1997; 29:448-454.

26- Grodecki PV, Klein AL. Pitfalls in the echo-Doppler assessment of diastolic dysfunction. Echocardiography 1993 Mar; 10(2): 213-34.

27- Voutilainen s., Kupari M., Hippelainen M., et al. Factors influencing Doppler indexes of left ventricular filling in healthy persons. Am J Cardiol 1991, Sep 1; 68(6):653-9.

28- Steen T, Steine K, Smiseth OA, Ihlen H. Repeatability of color M-mode Doppler measurements of left ventricular filling. Int. J. Cardiol 1994 Jan.; 43(1): 79-85.

29- Snider A.Rebecca, Ritter Samuel B. Doppler echocardiography. In: Allen Hugh D., Clark Edward B., Gutgesell Howard P., editors. Moss and Adams' Heart disease in infants, children and adolescents, sixth edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001, PP: 258-259.

30- Park Myung K., Examples of diastolic dysfunction seen in various from of cardiomyopathy. In: Park Myung K., Pediatric cardiology for practitioners, third edition, St. Louis: Mosby-year Book, Inc.; 1996, PP: 276.

31- Gerald I. Cohen, Joseph F., Pietrolungo DO. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography, review article, J Am Coll Cardiol 1996; 27:1753-60.

32- Spirito P, Lupi G, Melevendi C, et al., Restrictive diastolic abnormalities indentified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. Circulation 1990 Jul;82(1):88-94.

33- Schmitz L, Koch H, Bein G, et al., Left ventricular diastolic function in infants, children and adolescents: Reference values and analysis of morphologic and physiologic determinants of echocardiographic Doppler flow signals during

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

growth and maluration. J Am coll Cardiol, 1998 Nov;32(5):1441-8.

34- Moller aE, sondergaard E, Seward JB, et al., Ratio of left ventricular peak E wave velocity to flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography in first myocardial infarction: Prognostic and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2000 Feb;35(2):363-70.

35- Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, et al., Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. J Am coll Cardiol 2000 Nov 15;36(6):1841-6.

36- Veglio F, Melchio R, Rabbia F, Molino P. et al. Blood pressure and heart rate in young thalassemia major patients. Am J Hypertens 1998 May; 11(5):539-47.

37- Yaprak I, Aksit S., Ozturk C., Bakiler AR et al. Left ventricular diastolic abnormalities in children with beta-thalassemia major: a Doppler echocardiograhic study. Turk J pediatc 1998 Apr-Jun; 40(2):201-9.

38- Hou J.W., Wu M.H., Lin K.H., Lue H.C. Prognostic significance of left ventricular diastolic indexes in beta-thalassemia major. Arch pediatr adolesc Med, 1994 Aug; 148(8): 862-6.

39- Kremastinos D.T., Tsiapras D.P., T setsos G.A., Rentoukas E.I. et al. left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassemia major. Am J Dis child 1987;141:93.

40- Koren A., Garty I., Antonelli D., et al. Right ventricular cardiac dysfunction in beta-thalassemia major. Am J Dis Child 1987 Jan; 141 (1): 93-96.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

STUDY OF CARDIAC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MAJOR THALASSEMIA IN KASHAN, DURING 1999-2000

** E. Malakan Rad, MD* [I] *N. Momtazmanesh, MD* [II]

ABSTRACT

Due to the frequency of major thalassemia in our country and cardiac complications secondry to iron overload as one of the most important causes of death in these patients and the absence of any similar study in this region (Kashan city), we studied the cardiac complications in patients with major thalassemia in Kashan in 1999 and 2000. A prospective descriptive study was performed on seventeen patients with major thalassemia. All patients underwent a thorough noninvasive cardiovascular investigation including history taking, physical examination, electrocardiography (ECG), chest roentgenography (CXR) and complete two-dimensional, color M-Mode Doppler echocardiography. Arterial blood pressure and indices of diastolic function by Doppler echocardiography were measured in seventeen age and sex-matched healthy individuals as control group. The obtained data were recorded and standard deviation was calculated. P value less than 0.05 was considered as significant.

A study was carried out on seventeen patients (including eleven male and six female) with the age range of 18 months to 25 years old (mean 14 years). Weakness and easy fatiguabiltiy were the most common complaints in the history of patients. In all patients arterial blood pressure was between the 5% and 25% for height, sex and age (significantly lower than the control group) ECG and cardiac size in CXR were normal in 82% and 76% of patients respectively. Abnormal findings in the ECG included left ventricular hypertrophy in two patients and first degree atrioventericular block (not present in the ECG of the same patient at six months ago) in one of the cases. Diastolic and systolic dysfunction were observed in 82% and 11% of cases respectively, by echocardiography. Diastolic dysfunction occurs earlier than systolic dysfunction in patients with major thalassemia and electrocardiography and chest X-Ray are not sensitive tools for early detection of diastolic dysfunction in these patients. Echocardiogarphy is the best noninvasive means for evaluation of ventricular function particularly diastolic function and is recommended for early detection of cardiac complications in these patients.

Key Words: 1) Major thalassemia 2) Systolic dysfunction 3) Diastolic dysfunction 4) Echocardiography.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

This article (part of it) is the summery of the thesis of Faraji Poor, MD under supervision of E. Malakan Rad and consultation with N. Momtazmanesh, MD, 2000.

I) *Assistant professor of pediatrics cardiology, Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Kashan, Iran (*Corresponding author)*

II) *Assistant professor of pediatrics hematology and oncology, Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Kashan, Iran.*