

بررسی میزان آهن ذخیره شده در ریه بیماران تالاسمی ماژور با اسپیرومتری: مطالعه مقطعی

فرید قاضی زاده^۱، مهران نوروزی^۲، ساسان حجازی^۳، لیلا صالحی^۴

تاریخ دریافت ۱۳۹۷/۱۰/۱۴ تاریخ پذیرش ۱۳۹۷/۱۲/۱۰

چکیده

پیش زمینه و هدف: اختلال عملکرد ریوی در بیماران تالاسمی ماژور به صورت بیماری رستریکتیو و ابستراکتیو می باشد. اختلال عملکرد ریوی با افزایش سن و میزان اضافه بار آهن شدیدتر می شود. هدف از این مطالعه بررسی کارایی اسپیرومتری در تشخیص رسوب آهن در ریه بیماران مبتلا به تالاسمی می باشد.

مواد و روش کار: مطالعه به صورت مقطعی (توصیفی-تحلیلی) و برای بررسی تغییرات اسپیرومتری و ارتباط آن با ذخایر آهن در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور انجام شد. معاینه فیزیکی کامل، CBC* MRI T2 قلب، و اندازه گیری سطح فریتین سرم انجام شد. اسپیرومتری دومرحله ای نیز ۲ هفته بعد از تزریق خون انجام شد

یافته ها: این مطالعه با ۳۱ بیمار انجام شد. تغییرات اسپیرومتری در ۱۰ نفر (۳۲٫۳٪) نرمال و ۲۱ نفر (۶۷٫۸٪) غیرنرمال بود. میانگین سطح فریتین در بیماران با اسپیرومتری نرمال و غیرنرمال تفاوت معناداری نداشت. از ۱۷ بیماری که MRI T2* قلب غیرنرمال داشتند، ۱۵ بیمار اسپیرومتری غیرنرمال و ۲ بیمار اسپیرومتری نرمال داشتند (P=۰/۰۰۷).

بحث و نتیجه گیری: بین MRI T2* قلب بیماران و تغییرات اسپیرومتری ارتباط معناداری وجود دارد. تغییرات اسپیرومتری همانند MRI T2* قلب می تواند جهت بررسی وضعیت اضافه بار آهن بیماران تالاسمی مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه ها: فریتین، اسپیرومتری، قلب MRI T2*، تالاسمی ماژور

مجله پزشکی ارومیه، دوره سی ام، شماره دوم، ص ۱۶۲-۱۵۵، اردیبهشت ۱۳۹۸

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، تلفن: ۰۴۴-۳۲۲۲۷۰۷۰

Email: gazizadef@gmail.com

مقدمه

استان هایی چون گیلان، مازندران، خوزستان، بوشهر، هرمزگان، سیستان و بلوچستان و کرمان ۱۰ درصد مردم حامل ژن بیماری زا هستند. این در حالی است که در بقیه ی نقاط کشور این میزان بین ۴ تا ۸ درصد است. شیوع بیماری در اصفهان، در مرکز ایران و دیگر نواحی اطراف زاینده رود دوباره افزایش یافته، به حدود ۸ درصد می رسد. در استان فارس، در بخش جنوبی کشور نیز بیماری شایع بوده، شیوع ژن بیماری به حدود ۸ تا ۱۰ درصد می رسد (۲). در این بیماری زنجیره بتا در ساختمان هموگلوبین اصلاً ساخته نمی شود یا کم ساخته می شود که باعث عدم تعادل در ساختمان هموگلوبین حاصله و تخریب زودرس

بتا تالاسمی شایع ترین کم خونی ارثی در دنیا و به ویژه کشور ما می باشد (۱). شیوع آن در منطقه جغرافیایی اطراف مدیترانه، شبه جزیره عربستان، قسمت هایی از آفریقا، ایران، ترکیه، هند و آسیای جنوب شرقی زیاد است، نواحی یاد شده به کمربند تالاسمی معروف است. شیوع ژنی در این نواحی بین ۱۵-۲/۵ درصد است، این در حالی است که در کشورهای غربی شیوع بیماری بسیار کم است. در ایران بالغ بر هجده هزار بیمار تالاسمی زندگی می کنند که اکثراً در مناطق حاشیه خلیج فارس، دریای خزر و دریای عمان می باشند، بیماری در این نواحی چنان شایع است که در

^۱ استادیار گروه اطفال، فوق تخصص بیماری های خون و انکولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار گروه اطفال، فوق تخصص بیماری های خون و انکولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ استادیار گروه اطفال، فوق تخصص بیماری های خون و انکولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۴ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

مطالعه با ۳۱ بیمار انجام شد. ۱۹ نفر (۶۱٫۳ درصد) مذکر و ۱۲ نفر (۳۸٫۷ درصد) مؤنث بودند. محدوده سنی بیماران بین ۸ تا ۳۲ سال بود. این مطالعه در درمانگاه‌های تالاسمی شهرستان ارومیه (بیمارستان امام خمینی و شهید مطهری) انجام شد. روش نمونه‌گیری به‌صورت دسترسی بود، بدین‌صورت که کلیه بیماران واجد شرایط مراجعه‌کننده در صورت داشتن رضایت وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه:

بیماران تالاسمی ماژور با سن بالای ۶ سال که برون ده قلبی طبیعی داشته، و فاقد هرگونه بیماری ریوی زمینه‌ای و دفورمیتی دیواره سینه باشد. مصرف سیگار یا مواجهه با سیگار مستقیم یا second hand یا third hand exposure نداشته باشد. سابقه پنومونی قبلی و یا آمبولی ریوی و بیماری‌های قلبی مانند هیپرتانسیون پولمونر نداشته باشد.

معیارهای خروج از مطالعه:

در صورت عدم توانایی همکاری در انجام اسپرومتری از مطالعه خارج می‌شدند.

۱۸ بیماری که وارد مطالعه نشدند، ۱ مورد سیگاری بود و ۵ بیمار second hand مواجهه داشتند، ۵ مورد زیر ۶ سال بود، ۲ بیمار سابقه بیماری ریوی داشتند و ۵ مورد رضایت به شرکت در مطالعه نداشتند.

تشخیص بتا تالاسمی ماژور:

با استناد به آزمایشات خون و سوابق فامیلی و هموگلوبین الکتروفورز ثبت‌شده در پرونده‌ی بیماران می‌باشد.

آهن:

آهن سرم (mg/dl) و فریتین (ng/ml) هر سه ماه و هموگلوبین همراه و *MRI T2 قلب سالانه در تمام بیماران اندازه‌گیری شد.

رژیم تزریق خون:

بیماران هر ۳-۴ هفته به‌طور متوسط ۱۵-۱۰ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن packed cell دریافت می‌کردند.

درمان با شلاتورها:

بیماران یا از آمپول دسفرال به‌تنهایی، یا آمپول دسفرال همراه با قرص دفراپیرون و یا تنها از قرص دفراسیروکس به‌طور روزانه استفاده می‌کردند.

معاینات بالینی:

معاینه فیزیکی کامل بخصوص پالس‌اکسیمتری، معاینه ریه و معاینه شکم از نظر هپاتواسپلنومگالی انجام شد.

هموگلوبین‌ها می‌شود (۱). علائم این بیماری با کم‌خونی شروع شده و با تغییر شکل ظاهری و مشکلات استخوانی، ضعف و تأخیر رشد همراه است (۳).

علائم کم‌خونی در فرم شدید به‌صورت خفیف تا شدید در سال‌های اول تولد تظاهر می‌یابد و بیماران نیاز به شروع تزریقات مکرر و منظم خون از سال اول زندگی دارند. (۴)، تزریق خون برای این بیماران از طرفی حیات‌بخش، ولی از طرف دیگر دارای عوارض اجتناب‌ناپذیری از جمله رسوب آهن اضافی در ارگان‌های حیاتی مثل قلب، غدد درون‌ریز و کبد شده و بیمار را دچار عوارض ناشی از رسوب آهن در هر یک از ارگان‌ها و از جمله ریه می‌کند (۶). عوارض رسوب در ارگان‌ها مانند سیروز کبدی، انواع اختلالات قلبی، دیابت، هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم و هیپوگنادیسم می‌باشند (۷، ۸). برای پیشگیری از عوارض مربوط به رسوب آهن در ارگان‌های مختلف لازم است از داروهای آهن زدا مثل دسفرال به‌صورت زیرجلدی استفاده شود (۳). آنچه اخیراً موردتوجه قرار گرفته است رسوب آهن در ریه و درگیری این ارگان به‌صورت اولیه می‌باشد (۹). اختلال عملکرد ریوی در بیماران تالاسمی ماژور بیشتر به‌صورت بیماری رستریکتیو می‌باشد، درحالی‌که الگوی ترکیبی از رستریکتیو-ابستراکتیو در تعداد کمی دیده شده است. این بیماری رستریکتیو با افزایش سن و درجه و مدت‌زمان اضافه‌بار آهن شدیدتر می‌شود که به نظر می‌رسد در پاتوژنز آن تأثیر مهمی دارد (۱۰). تست‌های عملکرد ریه غیرطبیعی در بیماران تالاسمی در مطالعات قبلی گزارش شده است (۹-۱۲).

در صورتی‌که بتوان با انجام تست‌های ریوی رسوب آهن در ریه را تشخیص داد (۵) می‌توان در مراحل ابتدایی درگیری ریه را شناسایی، و درمان مناسب آهن زدایی را برای بیمار شروع کرد و از بروز عوارض شدید بالینی در بیمار جلوگیری نمود. این نکته می‌تواند بر کیفیت زندگی این بیماران تأثیر زیادی داشته باشد (۱۳). لذا مطالعه حاضر باهدف بررسی تغییرات اسپرومتری در بیماران تالاسمی ماژور وابسته به تزریق خون و ارتباط آن با میزان ذخایر آهن در درمانگاه‌های تالاسمی ارومیه بررسی شده است.

مواد و روش کار

در این مطالعه مقطعی (توصیفی-تحلیلی) از ۴۹ بیمار تالاسمی ماژور که در ۲ مرکز تحت درمان بودند ۱۸ بیمار به دلیل نداشتن شرایط ورود به مطالعه حذف و در نهایت

اطلاعات دموگرافیک:

اطلاعات اولیه مربوط به سن، جنس، قد و وزن، سن شروع تزریق، حجم هر نوبت تزریق و فواصل تزریق توسط پرسنل و با استناد به پرونده بیمار و پرسش از خانواده یا خود بیمار تکمیل می‌شد.

تست‌های اسپرومتری:

اسپرومتری دومرحله‌ای نیز ۲ هفته بعد از تزریق خون و در صورت عدم وجود سرماخوردگی اخیر در وضعیت نشسته اخذ شد. بیمار ۳ ساعت قبل از اسپرومتری نباید غذای سنگین مصرف می‌کرد. گرافی قفسه صدری در بیمارانی که در معاینه ریه و یا پالس اکسیمتری نکته غیرطبیعی داشته باشند انجام می‌شد. پارامترهای FEV1, FVC, FEV1/FVC در مطالعه استفاده شد، که به لیتر و درصد گزارش می‌شود (FVC forced vital capacity). یا ظرفیت حیاتی پر قدرت عبارت است از میزان هوایی که یک فرد می‌تواند پس از انجام یکدم عمیق، با فشار از ریه‌های خود خارج نماید. FEV1 (forced expired volume in 1 second) بخشی از حجم بازدمی پر قدرت است که در ثانیه اول از ریه‌ها خارج شده است.

اول از ریه‌ها خارج شده است. (PEF peak expiratory flow rate) عبارت است از پیک جریان بازدمی یعنی حداکثر سرعت جریان بازدمی هنگامی که فرد با حداکثر تلاش خود بازدم انجام می‌دهد. FEF25-75 عبارت است سرعت جریان بازدمی با فشار در ۲۵ و ۷۵ درصد ظرفیت حیات بازدمی.

مقادیر حد پایینی نرمال یافته‌ها بدین صورت است: FEV1 و FVC، بیشتر مساوی 80 ± 5 درصد (در گروه سنی ۱۹-۳۹ سال) و بیشتر مساوی 85 ± 5 درصد (در گروه سنی زیر ۱۹ سال) و FEV1/FVC بیشتر مساوی 90 ± 5 درصد (در گروه سنی ۱۹-۳۹ سال) و بیشتر مساوی 85 ± 5 درصد (در گروه سنی زیر ۱۹ سال). اختلالاتی که در اسپرومتری نشان داده می‌شوند به دودسته‌ی انسدادی (obstructive) و محدودکننده (restrictive) تقسیم‌بندی

می‌گردند. در الگوی انسدادی FEV1 کاهش و FVC نرمال تا کمی کاهش یافته و نسبت FEV1/FVC پایین است. بیماری‌هایی که دارای الگوی انسدادی هستند عبارت‌اند از: آسم، برونشیت مزمن، آمفیزم، برونشکتازی، فیروز کیستیک و برخی ضایعات مجاری هوایی.

الگوی تحدیدی، با کاهش حجم ریه مشخص می‌شود. در اسپرومتری هم FEV1 و هم FVC کاهش یافته‌اند اما FVC کاهش بیشتری داشته، که در نتیجه نسبت FEV1/FVC نرمال یا افزایش یافته است. بیماری‌های ریوی تحدیدی ممکن است شامل بیماری‌های پاراناشیم ریه، بیماری‌های دیواره‌ی قفسه سینه، بیماری‌های عضلات تنفسی یا بیماری‌های درگیرکننده فضای پلور باشند.

بررسی قلب:

تمام بیماران اکوکاردیوگرافی داشتند که از برون ده قلبی موجود در اکو برای ارزیابی نارسایی قلبی در بیماران استفاده می‌شد. برای تمامی بیماران *MRI T2 انجام شد.

روش تحلیل داده‌ها:

پژوهش حاضر به صورت مقطعی (توصیفی-تحلیلی) بود و برای تحلیل آمار توصیفی در متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و در متغیرهای توصیفی از فراوانی و درصد فراوانی استفاده شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرها از تحلیل‌های آماری متناسب مانند ضریب همبستگی پیرسون، آزمون t-student استفاده شد. کلیه‌ی تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-21 انجام شد و سطح معنی‌داری برای قضاوت در کلیه آزمون‌ها کم‌تر از ۰/۰۵ بود.

یافته‌ها

در این مطالعه مقطعی (توصیفی-تحلیلی) ۴۹ بیمار وارد مطالعه شدند که ۱۸ مورد به دلیل نداشتن شرایط ورود به مطالعه حذف و در نهایت مطالعه با ۳۱ بیمار ادامه یافت. ۱۹ نفر (۶۱،۳ درصد) مذکر و ۱۲ نفر (۳۸،۷ درصد) مؤنث بودند. میانگین سن بیماران $5/97 \pm$ ۱۷/۶۷ سال حداکثر ۳۲ سال و حداقل ۸ سال بود (جدول شماره ۱).

جدول (۱): مشخصات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

متغیر	
مذکر	۱۹ (۶۱،۳٪)
مؤنث	۱۲ (۳۸،۷٪)
میانگین سن	$5/97 \pm 17/67$

اسپیرومتری نرمال $6/51 \pm 13/20$ سال و در بیماران با الگوی انسداد راه هوایی $4/006 \pm 13/09$ سال و در بیماران با الگوی تحدیدی $5/81 \pm 20/50$ سال بود مطابق با آزمون آماری ANOVA تفاوت معناداری بین تغییرات اسپیرومتری با طول مدت خون‌گیری در بیماران بتاتالاسمی ماژور وجود دارد این تفاوت در بین بیماران با الگوی تحدیدی در مقایسه با بیماران با الگوی انسداد راه هوایی با $P=0/02$ و در بیماران با الگوی اسپیرومتری تحدیدی، در مقایسه با الگوی نرمال با $P=0/01$ وجود دارد و معنی‌دار می‌باشد.

از آنجایی که تمامی بیماران در طول زندگی خود هر ماه تزریق خون داشته‌اند، میانگین طول مدت خون‌گیری بر اساس واحد سال به‌عنوان معیاری از میزان آهن ورودی به بدن در این مطالعه وارد شد و به‌صورت سال‌های دریافت خون در بیماران با اسپیرومتری نرمال و غیرنرمال بررسی شد و به‌طور واضح در بیماران با تغییرات تحدیدی تعداد دریافت خون و میزان آهن وارد شده به بدن بیشتر از سایر بیماران بود.

با توجه به ضریب همبستگی پیرسون ارتباط معناداری بین سطح فریتین و تست‌های عملکرد ریوی وجود ندارد. ما در این مطالعه فریتین بیماران را به دو گروه فریتین کم‌تر از ۲۰۰۰ و بالای ۲۰۰۰ تقسیم‌بندی نمودیم همان‌گونه که در جدول زیر مشاهده می‌شود ارتباط معناداری بین فریتین و اسپیرومتری وجود ندارد ($P=0/35$) (جدول شماره ۲).

هیچ‌کدام از بیماران سابقه‌ی نارسایی قلبی، سابقه بیماری ریه و مشکلات تنفسی، ترومبوز عروق ریه و حساسیت تنفسی نداشتند. از ۳۱ بیمار مورد مطالعه، ۱۶ نفر (۵۱،۶ درصد) از آمپول دسفرال و ۱۰ نفر (۳۲،۳ درصد) آمپول دسفرال همراه با قرص دفرایرون استفاده می‌کردند و ۵ بیمار (۱۶،۱ درصد) تنها از قرص دفراسیروکس استفاده می‌کردند. تغییرات اسپیرومتری در ۱۰ نفر (۳۲،۳ درصد) نرمال و ۲۱ نفر (۶۷،۸ درصد) غیرنرمال بود (که از ۲۱ نفر با اسپیرومتری غیرنرمال ۱۱ نفر (۵۲،۴ درصد) الگوی انسدادی، ۱۰ نفر (۴۷،۶ درصد) الگوی تحدیدی گزارش شده بود.

میانگین FEF $28,84 \pm 81,41$ درصد، میانگین FEV1/FVC $16,47 \pm 88,64$ درصد، و میانگین FVC $18,68 \pm 80,18$ درصد بود. میانگین FEV1 قبل برونکودیلاتور $15,13 \pm 74,46$ درصد بود که بعد از بروکودیلاتور به $16,06 \pm 80,39$ درصد افزایش یافت. این افزایش میانگین FEV1 تفاوت معنادار نداشت ($P=0,07$).

میانگین سطح فریتین در بیماران با اسپیرومتری نرمال $699/36 \pm 1494/83$ ng/ml و در بیماران با اسپیرومتری غیرنرمال برابر $898/81 \pm 2124/86$ ng/ml بود. مطابق با آزمون آماری T-test اختلاف معناداری بین میانگین سطح فریتین با اسپیرومتری نرمال و غیرنرمال وجود ندارد ($P=0/06$).

میانگین طول مدت خون‌گیری در بیماران با

جدول (۲): تعیین ارتباط فریتین با نتایج اسپیرومتری

جمع کل	اسپیرومتری		فریتین
	غیرنرمال	نرمال	
۱۸ (۱۰۰٪)	۱۱ (۶۱/۱٪)	۷ (۳۸/۹٪)	<۲۰۰۰
۱۳ (۱۰۰٪)	۱۰ (۷۶/۹٪)	۳ (۲۳/۱٪)	>۲۰۰۰
۳۱ (۱۰۰٪)	۲۱ (۶۷/۷٪)	۱۰ (۳۲/۳٪)	جمع کل

طبق جدول زیر ارتباط معنادار آری بین اسپیرومتری و $MRI T2^*$ قلب وجود دارد بدین معنی که در اسپیرومتری غیرنرمال انتظار داریم $MRI T2^*$ نیز نرمال نباشد. به‌طوری‌که آزمون آماری Chi-square نیز این ارتباط معنادار را نشان می‌دهد ($P=0/007$).

همچنین بیماران را بر اساس $MRI T2^*$ قلب به دو گروه $MRI T2^*$ نرمال و غیرنرمال تقسیم کرده و تغییرات اسپیرومتری را بررسی نمودیم. که از ۱۷ بیماری که $MRI T2^*$ غیرنرمال داشتند، ۱۵ بیمار اسپیرومتری غیرنرمال و ۲ بیمار اسپیرومتری نرمال داشتند. و از ۱۴ بیماری که $MRI T2^*$ نرمال داشتند ۸ بیمار اسپیرومتری نرمال و ۶ بیمار اسپیرومتری غیرنرمال داشتند.

جدول (۳): تغییرات نتایج اسپرومتری با* MRI T2 قلب

جمع کل	MRI T2* قلب		اسپیرومتری
	غیر نرمال > ۲۰	نرمال < ۲۰	
۱۰ (۱۰۰٪)	۲ (۲۰٪)	۸ (۸۰٪)	نرمال
۲۱ (۱۰۰٪)	۱۵ (۷۱/۴٪)	۶ (۲۸/۶٪)	غیر نرمال
۳۱ (۱۰۰٪)	۱۷ (۵۴/۸٪)	۱۴ (۴۵/۲٪)	جمع کل

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه ما تغییرات اسپرومتری در ۳۲/۳ درصد از بیماران نرمال، ۳۵/۵ درصد انسداد راه هوایی و در ۳۲/۳ درصد تحدیدی بود. در تمامی مطالعات و مطالعه انجام شده نتایج حاکی از این می باشد که در بیماران بتا تالاسمی مازور ایجاد تغییرات اسپرومتری چه به صورت تحدیدی و چه به صورت انسدادی شایع می باشد. اگرچه شاید به خاطر طراحی مطالعات و تعداد نمونه‌ها و برخی از علل ناشناخته درصد موارد انسدادی و تحدیدی در مطالعات مختلف متغیر بوده است (۱۶، ۴، ۵، ۶، ۱۶).

همان‌گونه که در مطالعات مختلف مشخص شده علت مشکلات ریوی در بیماران بتا تالاسمی مولتی فاکتور یال می باشد اما به احتمال زیاد مهم‌ترین علت تجمع آهن به علت ترانسفوزن‌های مکرر می باشد.

اختلال ریوی در بیماران تالاسمی می‌تواند به صورت تحدیدی، انسدادی (۱۸) یا انسداد راه هوایی کوچک (۲۰) باشد. علت انسداد راه‌های هوایی کوچک طبق یافته‌های مطالعات مختلف می‌تواند به‌طور مستقیم ناشی از باریک شدن راه هوایی به علت حضور ذرات آهن به صورت پوششی روی راه‌های هوایی باشد (۱۸، ۱۹) یا به‌طور غیرمستقیم ناشی از کاهش elastic recoil، و همچنین رشد نامتناسب توده‌ی آلوئول‌ها (فضاهای هوایی) نسبت به راه‌های هوایی بزرگ و قفسه سینه و بستر عروقی به علت هیپوکسی مزمن باشد (۲۱).

در بعضی مطالعات برخی از عوامل اصلی مزمن ایمنولوژیکال، ناسازگاری‌های ایمنی اندک در گلبول‌های قرمز ترانسفوزن شده، و یا توکسیسیتی ناشی از تزریق مزمن دفروکسامین را علت انسداد ذاتی راه‌های هوایی دانسته‌اند (۱۵). در برخی مطالعات هم نتایج جالبی مبنی بر ارتباط بین اختلال ریوی و الگوی ژنوتیپی بیماران یافته‌اند که شاید علت بیشتر بودن الگوی انسدادی در مطالعه‌ی ما نیز تفاوت در ژنوتیپ و قومیت بیمارانمان باشد (۲۲).

در مورد علت ایجاد تغییرات تحدیدی نیز طبق مطالعات مختلف تجمع آهن نقش اصلی را در تخریب ریه داشته است، برخی بیماران پولموناری هموسیدروز، رسوب آهن در بافت همبند، سپتای بین آلوئول‌ها و عروق خونی و فیروز بینابینی داشته‌اند (۲۳، ۱). البته یکسری مطالعات در HRCT یا اتوپسی فیروز یافته‌اند (۱۲) در حالی که در مطالعات دیگر هیچ فیروزی یافت نشده است (۱۱، ۱۵).

سون در اتوپسی که انجام داده بود تجمع آهن در اپی تلیال برونشیول‌ها و غدد موکوسی مشاهده کرده بود و هم‌چنین ماکروفاژهای حاوی هموسیدرین در برونکوآلوئولار لاواژ یافت شده بود که این داده‌ها به همراه داده‌های کوپر حاکی از التهاب و انسداد گسترده‌ی برونشیول‌های کوچک و پچی آلوئول‌ها بود.

تجمع مزمن بینابینی یا پارانشیمال مایع هم به‌صورت نارسانی قلبی ساب کلینیکال مشخص می‌شود که ناشی از آسیب میوکارد به علت رسوب آهن می‌باشد و در نهایت باعث کاهش ظرفیت ریوی می‌شود (۲۴، ۱) که ما در مطالعه‌ی خود بیماران دارای نارسانی قلبی را از مطالعه خارج نمودیم. مطالعه‌ی تای هم علت الگوی تحدیدی را بیماری پارانشیمال در سطح دیواره‌ی آلوئولوکاپیلاری به علت رسوب آهن دانسته‌اند.

بر اساس مطالعات انجام شده تغییرات اسپرومتری ارتباط مشخصی با میزان اضافه‌بار آهن سرم ندارد (۱۷، ۶، ۵). در این مطالعه بر اساس ضریب همبستگی پیرسون ارتباط معناداری بین تست‌های عملکرد ریوی با سطح فریتین وجود نداشت.

یافته‌های مطالعه ما نشان داد ارتباط معناداری بین طول مدت خون‌گیری با تغییرات اسپرومتری وجود دارد به طوری که در بیماران با الگوی تحدیدی طول مدت خون‌گیری بیشتر از بیماران با الگوی نرمال می‌باشد. در مطالعه کیوان و همکاران هم تغییرات اسپرومتری با طول مدت خون‌گیری ارتباط معنی‌دار داشته است که با مطالعه ما همسو می‌باشد. از آنجایی که تمامی بیماران در طول زندگی خود هر ماه تزریق خون داشته‌اند، میانگین طول مدت

*MRI T2 قلب می‌توان از اسپیرومتری جهت ارزیابی وضعیت افزایش آهن در ارگان‌های بدن بیماران تالاسمی و بررسی کارآمدی درمان‌های آهن زدائی استفاده کرد.

مهم‌ترین محدودیت در اجرای این مطالعه همکاری بیماران در انجام تست اسپیرومتری بود که تعدادی از بیماران با سن کم که توانایی انجام اسپیرومتری نداشتند از مطالعه خارج شدند. کلیه هزینه‌های این طرح از طرف معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تقبل گردید. برای مقالهی حاضر تعارض منافع وجود نداشت.

در کل چنین نتیجه‌گیری می‌شود ذخایر فریتین با تغییرات اسپیرومتری و تست‌های عملکرد ریوی بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور ارتباط معناداری ندارد و در نتیجه فریتین نمی‌تواند معیار دقیقی برای پیگیری مشکلات ریوی بیماران باشد. اکثر بیماران بتاتالاسمی ماژور تغییرات غیرطبیعی در اسپیرومتری داشته‌اند. در بیمارانیکه نتایج *MRI T2 قلب بیانگر رسوب آهن در قلب می‌باشد اسپیرومتری نرمال نبوده و این ارتباط از نظر آماری معنا دار می‌باشد. در واقع همانند *MRI T2 قلب می‌توان از اسپیرومتری نیز به عنوان معیاری جهت بررسی کارآمدی درمان‌های آهن زدائی و وضعیت افزایش آهن در کل بدن و به‌خصوص ریه بیماران تالاسمی استفاده کرد. اسپیرومتری می‌بایست در طول مدت درمان و در فواصل مشخص انجام گردد و برای کاربردی شدن این هدف نیاز به مطالعات با تعداد نمونه بالا و استاندارد نمودن مدالیته می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از کلیه بیماران تالاسمی، پرسنل مجرب درمانگاه تالاسمی و اساتید بخش خون که در انجام این مطالعه یاری فرمودند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

خون‌گیری بر اساس واحد سال به‌عنوان معیاری از میزان آهن ورودی به بدن در این مطالعه وارد شد و به‌صورت سال‌های دریافت خون در بیماران با اسپیرومتری نرمال و غیرنرمال بررسی شد و به‌طور واضح در بیماران با تغییرات تحدیدی تعداد دریافت خون و میزان آهن وارده به بدن بیشتر از سایر بیماران بود. این آنالیز می‌تواند نشانگر آن باشد که انباشت آهن در این بیماران باعث ایجاد تغییرات عملکردی ریه در درازمدت می‌گردد. هرچند طول مدت دریافت خون به تنهایی فاکتور مستقلی نمی‌باشد و بدون در نظر گرفتن حجم خون دریافتی در هر بار، فواصل تزریق خون، نوع داروی آهن زدای استفاده شده ارزش خاصی نخواهد داشت.

در مقایسه میانگین پارامترهای مهم اسپیرومتری با سایر مطالعات در مطالعه ما هم بیشترین کاهش در FEV1 بوده است و مقدار آن بعد از برونکودیلاتور افزایش معنی‌دار نداشته که آسم را در الگوهای انسدادی ما رد می‌کند.

بر اساس مطالعات انجام شده و اندازه‌گیری *MRI T2 قلب بیماران تالاسمی همواره این مسئله مورد تأیید محققان قرار گرفته است که ارتباط دقیقی بین میزان فریتین سرم و میزان رسوب آهن در قلب وجود ندارد به‌عبارت‌دیگر سطح فریتین سرم به تنهایی از دقت کافی برای اندازه‌گیری میزان رسوب آهن در قلب برخوردار نمی‌باشد.

یافته‌های مطالعه ما نشان داد ارتباط معناداری بین اسپیرومتری و نتایج *MRI T2 قلب بیماران وجود دارد ($P=0/01$) و ما انتظار داریم که در بیماران با *MRI T2 قلب غیرنرمال اسپیرومتری هم تغییرات غیرطبیعی داشته باشد. در مطالعه‌ی جوی دوتی هم در کسانی که فریتین بالای ۲۵۰۰ داشته‌اند در *MRI T2 قلب تفاوت واضحی بین کسانی که اسپیرومتری تحدیدی بود با کسانی که اسپیرومتری نرمال داشته‌اند وجود داشته است. در واقع همانند

References:

- Piatti G, Allegra L, Ambrosetti U, Cappellini MD, Turati F, Fiorelli G. Beta-thalassemia and pulmonary function. *Haematol J* 1999;84(9):804-8.
- Palis J, Segel G. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood rev* 1998;12(2):106-14.
- Ansari H, Tabatabaei H. Investigating factors related to the incidence of complications of thalassemia major in patients referring to ShahidDastgheib hospital in Shiraz, 2005-2006, *J Sabzevar Univ Med Sci* 2007;14:62-72.
- Rabani A, Azar KA, Farhadi LM, Korosedri GH. Clinical evaluation of 413 Thalassaemic patients. *Tehran Univ Med J* 2000; 58: 35-41.
- Azarkeivan A, Mehrvar A, Vousough P, Sohrabpoor H, Mehrvar N. Evaluation of Respiratory Problems in Patients with β Thalassemia. *RJMS* 2009; 16: 13-206.
- Sohn EY, Noetzli LJ, Gera A, Kato R, Coates TD, Harmatz P, et al. Pulmonary function in thalassaemia major and its correlation with body iron stores. *Br J Haematol* 2011;155(1):102-5.

7. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation in thalassemia: the experience of Pesaro. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1998;850(1):270-5.
8. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. Treatment of Iron Overload in the "Ex-Thalassemic": Report from the Phlebotomy Program. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1998;850(1):288-93.
9. Abu-Ekteish FM, Al-Rimawi HS, Al-Ali MK, Shehabi IM. Pulmonary function tests in children with beta-thalassemia major. *Chronrespir Dis* 2007;4(1):19-22.
10. Factor JM, Pottipati SR, Rappoport I, Rosner IK, Lesser ML, Giardina PJ. Pulmonary function abnormalities in thalassemia major and the role of iron overload. *Am J RespirCrit Care Med* 1994;149(6):1570-4.
11. Cooper DM, Mansell AL, Weiner MA, Berdon WE, Chetty-BaktaviziamA, Reid L, et al. Low lung capacity and hypoxemia in children with thalassemia major. *Am Rev Respir Dis* 1980;121(4):639-46.
12. Freedman MH, Grisaru D, Olivieri N, MacLusky I, Thorner PS. Pulmonary syndrome in patients with thalassemia major receiving intravenous deferoxamine infusions. *Am J Dis Child* 1990;144(5):565-9.
13. Kliegman R, Stanton BM, Geme JS, Schor NF. *Nelson tratado de pediatria*: Elsevier Brasil; 2014.
14. Guidotti F, Piatti G, Marcon A, Cassinerio E, Giuditta M, Roghi A, et al. Pulmonary dysfunction in thalassaemia major: is there any relationship with body iron stores? *Bri J Haemato* 2016.
15. Tai D, Wang Y, Lou J, Wang W, Mak K, Cheng H. Lungs in thalassaemia major patients receiving regular transfusion. *Eur Respir J* 1996;9(7):1389-94.
16. Eidani I, Keikhaei B, Rahim F, Bagheri A. Evaluation of pulmonary function in β -thalassemia major patients. *PaK J Med Sci* 2009;25(5):749-54.
17. Alyasin S, Moghtaderi M, Amin R, Kashef S, Karimi M. Pulmonary function test in transfusion-dependent β -thalassemia major patients: a pilot study. *Pedhematoloncol* 2011;28(4):329-33.
18. Keens TG, O'Neal MH, Ortega JA, Hyman CB, Platzker AC. Pulmonary function abnormalities in thalassemia patients on a hypertransfusion program. *Pediatrics* 1980;65(5):1013-7.
19. Ooi G, Khong P, Lam W, Trendell-Smith N, Tsang K. Pulmonary iron overload in thalassemia major presenting as small airway disease. *Actahaematol* 2002;108(1):43-6.
20. Azarkeivan A, Mehrvar A, SohrabPour H, Mehrvar N, Vosough P. pulmonary function test in transfusion-dependent β -thalassemia patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(6):598-606.
21. Mansell AL, Bryan A, Levison H. Relationship of lung recoil to lung volume and maximum expiratory flow in normal children. *J Appl Physiol* 1977;42(6):817-23.
22. Filosa A, Esposito V, Meoli I, Stefanelli F, Cassandro R. Evidence of a restrictive spirometric pattern in older thalassemic patients. *Respiration* 2002; (3)68;18-273: (3).
23. Landing B, Nadorra R, Hyman C, Ortega J. Pulmonary lesions of thalassemia major. *Perspect Pediatr Pathol* 1987;11:82-96.
24. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, Gotsman M, Lafair JS, Okon E, et al. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 1990;98(5):1138-42.

EVALUATION OF PULMONARY IRON OVER LOAD IN PATIENTS WITH B-THALASSEMIA MAJOR USING SPIROMETRY

Farid Ghazizadeh¹, Mehran Noroozi², Sasan Hejazi³, Laila Salehi⁴

Received: 04 Jan, 2019; Accepted: 01 Mar, 2019

Abstract

Background & Aims: Spirometry changes in thalassemic patients can be obstructive or restrictive and pulmonary dysfunction depends on age and body iron overload. In this study the effectiveness of lung spirometry in detecting iron overload in patients with β -thalassemia was investigated.

Materials & Methods: This cross-sectional (descriptive-analytic) study investigated the spirometry test results and their association with iron stores in patients with thalassemia major.

Complete physical examination, CBC, MRI T2* of heart, and serum ferritin were performed. A two-stage spirometry was also taken 2 weeks after blood transfusion in the sitting position.

Results: This clinical trial study was carried out on 31 patients. The spirometry test results in 10 (32.3%) patients were normal, while the spirometry test results were abnormal in 21 (67.8%) patients.

Of the 17 patients with abnormal heart MRI T2*, spirometry results were abnormal in 15 patients and 2 patients had normal spirometry.

Conclusion: Ferritin stores have no significant relationship with spirometry changes in patients with β -thalassemia major. But there was a significant correlation between MRI T2* of the heart and spirometry changes.

Keywords: Ferritin, Spirometry, thalassemia, MRI T2*

Address: Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

Tel: +9844 2333 7070

Email: gazizadef@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2019; 30(2): 162 ISSN: 1027-3727

¹ Assistant professor of pediatrics department, pediatric hematologist and oncologist, Urmia University of Medical Sciences (Corresponding author)

² Assistant professor of pediatrics department, pediatric hematologist and oncologist, Urmia University of Medical Sciences

³ Assistant professor of pediatrics department, pediatric hematologist and oncologist, Urmia University of Medical Sciences

⁴ Medical student, Urmia University of Medical Sciences