● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال پنجم، شمارهٔ ۱ (پی‌درپی ۱۷)، صفحه ۳۶ الی ۴۰، زمستان ۱۳۸۱

ارزیابی عملکرد ریه در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

دکتر خضراله بیژنی[1*]، دکتر احمد تمدنی[1]، دکتر رضا قدیمی[2]، رومینا حمزه پور[3]

۱- دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- پزشک عمومی
۴- دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: در سالهای اخیر طول عمر بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بطور قابل توجهی افزایش پیدا کرده است ولی علیرغم آن، عوارض درازمدت بیماری مشکلاتی را برای بیمار ایجاد می‌نماید که می‌توان به عوارض کبدی، قلبی و غیره ناشی از هموسیدروزیس اشاره نمود. در این مطالعه اثرات درازمدت بیماری بر روی بافت ریه با تست عملکرد ریوی مورد سنجش قرار میگیرد.

مواد و روشها: این مطالعه تحلیلی بر روی ۱۰۰ بیمار تالاسمیک بالای ۵ سال مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی و ۹۱ فرد سالم صورت گرفت. دو گروه از نظر متغیر سن و جنس همسان سازی شده و بعد از اخذ شرح حال و معاینه فیزیکی، فریتین سرم اندازه گیری و گرافی قفسه سینه و اسپیرومتری نیز برای کلیه افراد دو گروه انجام گردید. پارامترهای تست عملکرد ریه در دو گروه مقایسه شد و $p<0/05$ بعنوان سطح معنی‌داری آزمون در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بیماران مبتلا به تالاسمی، ترانسفوزیون مکرر داشته و ۹۴٪ آنان دسفرال دریافت نمودند. در گروه بیمار ۶۳٪ افراد نتایج اسپیرومتری طبیعی داشته، در حالیکه این میزان در گروه سالم ۷۵/۸٪ بود. اختلال اسپیرومتریک ایجاد شده در گروه بیمار بصورت الگوی تحدیدی بود (۳۷٪)و الگوی انسدادی خالص مشاهده نگردید؛ در حالیکه در گروه کنترل ۱۵/۴٪ افراد الگوی تحدیدی و ۸/۸٪ الگوی انسدادی داشتند. همچنین مصرف همزمان دسفرال باعث کاهش محدودیت در تست عملکرد ریه بیماران می‌شود. ضمناً اختلال عملکرد ریه در جنس مؤنث واضحتر و شدیدتر از جنس مذکر بوده است ($p<0/0001$).

نتیجه‌گیری: شایعترین اختلال اسپیرومتریک در بیماران تالاسمیک، الگوی تحدیدی بود. و با مصرف دسفرال می‌توان از عوارض ریوی بیماری کاست.

واژه‌های کلیدی: *تالاسمی ماژور، تست عملکرد ریه، الگوی تحدیدی، الگوی انسدادی، دسفرال.*

مقدمه

تالاسمی ماژور یک اختلال در سنتز هموگلوبین بوده که باعث اختلال رهائی اکسیژن در بافتها می‌شود و در نهایت منجر به خونسازی غیرمؤثر و تجمع آهن در سراسر بدن می‌شود(۱). بیماران مبتلا معمولاً برای نگهداری هموگلوبین در سطح قابل قبول مجبور به استفاده از محصولات خونی بصورت تزریق‌های مکرر خون می‌باشند که این خود منجر به تجمع آهن در سراسر بدن خواهد شد. این تجمع آهن در ارگانهائی نظیر کبد، قلب، غدد مترشحه داخلی شایع بوده ولی در خصوص اختلال عملکرد ریه در این بیماران

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۷۸۲۵ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.7.6]

گزارشهای مختلفی ارائه شده است و ماهیت دقیق این ضایعات مشخص نمی‌باشد. بررسیهای متعددی وجود الگوی تحدیدی در اسپیرومتری را تائید می‌نماید(۶-۲)، در حالیکه برخی موارد الگوی انسدادی را مطرح می‌نمایند(۸و۷). بعلاوه این اختلال در تست عملکرد ریه با سطح آهن و فریتین سرم ارتباط مشخصی نداشته در حالیکه مطالعات بافتی پس از مرگ انباشتگی در بافتها را نشان می‌دهد که با کمک عوامل حذف کننده آهن (Chelatore) می‌توان جلوی این اختلال در ریه را گرفت. بر این اساس بمنظور بررسی دقیق نوع الگوی درگیری بافت ریه در این بیماران، مطالعه مذکور انجام گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که تزریق خون مکرر داشته‌اند مورد معاینه قرار گرفته و تست عملکرد ریه و گرافی قفسه سینه بر روی آنان انجام گردید. ضمناً با توجه به عدم شناخت شاخصهای طبیعی تست عملکرد ریه در جامعه ایران و بمنظور مقایسه صحیح اختلالات اسپیرومتریک، یک گروه افراد سالم در همان محدوده سنی و جنسی بعنوان شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. از آنجائیکه این تست در افراد بالای ۵ سال ارزشمند می‌باشد، لذا افراد بالای ۵ سال مورد مطالعه قرار گرفتند.

هموگلوبین این بیماران با تزریق خون مکرر بالای۱۰/۵gr/dl نگهداشته شده و ۷-۵ بار در هفته دسفروکسامین بمدت ۸ ساعت در روز بصورت زیر جلدی دریافت داشتند. تست عملکرد ریه با دستگاه اسپیرومتر JAGER انجام شدو شاخصهای ,EFR, FEF (25-75%) $FEV1/_{FVC}$, FVC, FEV1 و مشاهده فلووالیوم لوپ، اندازه‌گیری و توسط متخصص ریه تفسیر گردید. ضمناً FEV1 زیر ۸۰٪ مورد انتظار همراه با کاهش بارز VC , FVC بعنوان الگوی انسدادی و FEV1 بالای ۸۰٪ همراه با کاهش بارز VC و کاهش مختصر FVC بعنوان الگوی تحدیدی در نظر گرفته شد. ضمناً کلیه بیمارانی که در شرح حال و معاینه فیزیکی بیماریهای شناخته شده جدی ریوی و قلبی داشتند از مطالعه خارج شدند. داده‌های این مطالعه با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون و تست آماری Chi-square مورد ارزیابی قرار گرفتند و $p<۰/۰۵$ بعنوان سطح معنی‌داری آزمون در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار (۴۳ نفر مذکر و ۵۷ نفر مؤنث) بین ۵ تا ۱۹ سال با ۹۱ فرد سالم (۵۲ نفر مذکر و ۳۹ نفر مؤنث) در همان محدوده سنی و جنسی مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه بیماران تزریق خون مکرر داشته و ۹۴٪ نیز دسفرال را بطور منظم دریافت نمودند. در ۱۲ نفر فریتین سرم زیر ۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر و در ۵۲ نفر بین ۲۰۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر بوده و بقیه افراد فریتین بالای ۲۰۰۰ میکروگرم در لیتر داشتند و هیچیک از بیماران سابقه بیماری سیستمیک خاصی نداشتند.

نتایج اسپیرومتریک نشان می‌دهد که ۶۳ نفر از بیماران(۶۳٪) فعالیت طبیعی ریه داشته و ۳۷ نفر (۳۷٪) الگوی تحدیدی داشتند، در حالیکه ۱۵/۴٪ (۱۴ نفر) از افراد سالم الگوی تحدیدی و ۸/۸٪ (۸نفر) الگوی انسدادی داشتند (جدول۱).

در ۲۴٪ بیماران محدودیت ظرفیتهای ریوی بصورت خفیف و ۹٪ در حد متوسط و ۴٪ شدید بوده است. در این مطالعه مصرف دسفرال ارتباط مشخصی را با اختلال اسپیرومتریک ایجاد شده در ریه‌ها داشت ($p<۰/۰۱$).۱۴ نفر (۴۵/۲٪) از افرادی که فاصله تزریق خون ۱۵ روز داشته الگوی تحدیدی داشتند، در حالیکه این میزان در بیماران با فاصله تزریق خون ۲۰ روز، ۳۰ روز و بیش از ۳۰ روز به ترتیب ۱۱ نفر (۲۸/۹٪)،۱۱ نفر (۴۴٪) و ۱ نفر (۱۶/۷٪) بود. بدین ترتیب رابطه معنی داری بین فواصل تزریق خون و الگوی درگیری ریه در PFT وجود نداشت.

در این مطالعه همچنین بین سن و نوع درگیری ریه در PFT و سن شروع دسفرال و سطح فریتین سرم ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. الگوی تحدیدی در ۲۴ نفر (۴۲/۱٪) از بیماران مؤنث و ۱۳ نفر (۳۰/۲٪) از بیماران مذکر دیده شد که با توجه به نتایج بدست آمده بین جنس و نوع درگیری PFT ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($p<۰/۰۰۱$) (جدول۱). در گرافی قفسه سینه بیماران نیز فیبروز ریه‌ها در ۱۱٪ و برونشکتازی پرهوائی و کدورت‌های آلوئولر در ۵٪ موارد دیده شد که ارتباط مشخصی با یافته‌های اسپیرومتریک بیماران ندارد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.7.6]

جدول ۱. مقایسه الگوهای مختلف اختلال عملکرد ریه در بیماران مبتلا به به تالاسمی و گروه شاهد به تفکیک جنس

الگوی اختلال عملکرد ریه	گروه بیمار			گروه کنترل		
	مذکر	مؤنث	جمع	مذکر	مؤنث	جمع
عملکرد طبیعی ریه	۳۰(٪۶۹/۸)	۳۳ (٪۵۷/۹)	۶۳(٪۶۳)	۳۶(٪۶۹/۲)	۳۳(٪۸٤/۷)	۶۹(٪۵/۸)
الگوی تحدیدی	۱۳(٪۳۰/۲)	۲٤(٪٤۲/۱)	۳۷(٪۳۷)	۱۲(٪۲۳/۱)	۲(٪۵/۱)	۱٤(٪۱۵/٤)
الگوی انسدادی	۰	۰	۰	٤(٪۷/۷)	٤(٪۰/۲)	۸(٪۸/۸)
جمع	٤۳	۵۷	۱۰۰(٪۱۰۰)	۵۲	۳۹	۹۱(٪۱۰۰)

* در هیچ یک از اجزاء گروه بیمار و کنترل الگوی ترکیبی مشاهده نشد.

بحث

در رابطه با عوارض بیماری تالاسمی ماژور بر روی عملکرد ریه بررسی‌های متعددی انجام شده است. در این مطالعات سعی شده است تا ماهیت این عوارض زیانبار بر روی ریه‌ها مشخص گردد. علیرغم این مطالعات هنوز ماهیت دقیق این اختلالات در عملکرد دستگاه تنفسی بخوبی روشن نشده است. در یکی از مهمترین مطالعاتی که تاکنون در ارتباط با عوارض ریوی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شده است، کاهش ظرفیت کل ریه (TLC) مطرح گردیده که بیانگر یک درگیری محدود شونده برای عملکرد ریه‌ها می‌باشد (الگوی تحدیدی) که ظرفیت کلی ریه‌ها (TLC) با توجه به سن و قد در ۲۱ بیمار (۷۹٪) مورد مطالعه کاهش داشته است (۱۱-۹). در حالیکه در این مطالعه نیز شایعترین الگوی اختلال در تست عملکرد ریه‌ها، درگیری محدود شونده بوده است. تقریباً همین نتایج توسط کنج و همکارانش گزارش گردید (۱۲). البته در این مطالعه DLCO (ظرفیت انتشاری منوکسیدکربن) و TLC اندازه‌گیری نگردید که اگر این دو پارامتر در این مطالعه نیز اندازه‌گیری می‌شد درصدی از بیماران با الگوی نرمال در گروه الگوی تحدیدی قرار می‌گرفتند. نکته دیگر اینکه در مراحل ابتدائی بیماریهای محدود کننده ریه شاید RV (حجم باقیمانده) و حجم کل ریه ها تا حدود زیادی در حد نرمال باشد. در بیماران مورد مطالعه اختلال عملکرد ریه بصورت الگوی انسدادی مشاهده نشدکه البته در مطالعات دیگر نیز این نتایج بدست آمده است (۱۲-۹). البته تعداد بیماران در این مطالعه به مراتب از مطالعات دیگر بیشتر بوده است.

در یک بررسی دیگر از ۱۵ بیمار مورد مطالعه فقط ۴ مورد الگوی انسدادی داشته‌اند که با کاهش واضحFEV1 / FVC (FEV1 %) همراه بوده است (۱۳). Keens و همکاران نتایج مشابه را ارائه داده اند(۴) که مشابه با نتایج مطالعات دیگر بوده است (۱۲-۹).

در مطالعه Keens و همکاران که بر روی ۱۵ بیمار صورت گرفت، مجاری هوائی کوچک بیشتر درگیر بود و پارامتر مورد بررسی حداکثر جریان میانی بازدمی (MMEFR) بوده است (۴). در مطالعه Hoyt و همکاران که بر روی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شده است درگیری مجاری هوائی کوچک را عامل اختلال در تست عملکرد ریه دانسته اند (۵). البته FEV1 / FVC (FEV1%) در تمام بیماران مورد مطالعه نرمال بوده است و شاخص ترین پارامتر درگیر همان کاهش حداکثر میان فلوی میان بازدمی (MMEFR) بوده است. در این مطالعه حجم حداکثر در ثانیه اول (FEV1) مورد بررسی قرار نگرفت. این نتایج در این مطالعه نیز مشهود بوده است بطوریکه در این بررسی مورد انسدادی وجود نداشت و نسبت FEV1/FVC در اکثریت بیماران بالای ۸۰٪ مورد انتظار بوده است. تنها در ۵٪ بیماران این نسبت کمتر از ۸۰٪ مورد انتظار بوده است که با توجه به تعداد کم این موارد (الگوی انسدادی) عملاً قابل چشم پوشی می‌باشد. در مطالعات دیگران نیز تقریباً به این نکته اشاره شده است که موارد الگوی انسدادی در حداقل می‌باشد (۱۵و۱۴و۹و۳). در مطالعه ۱۵ بیمار تالاسمی که توسط لیوت و همکاران انجام شد الگوی محدود کننده (تحدیدی) شایعترین اختلال ریوی بوده است

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.7.6]

(۱۶). در این مطالعه نیز سن بیماران مشابه با مطالعه ما، نتایج الگوی تست ریه ارتباط خاصی نداشت و نتایج تست عملکرد ریه در مطالعه با کاربرد دسفرال ارتباط داشت، بطوریکه در بیمارانی که دسفرال دریافت کرده‌اند میزان محدودیت در عملکرد ریه کمتر بوده است در حالیکه بین سن شروع و مدت زمان ترانسفوزیون و مدت زمان دسفرال و همینطور سطح فریتین سرم با نتایج اختلال در عملکرد ریه ارتباط خاصی وجود نداشت.

در مطالعات دیگران بین جنس و اختلالات ریوی ارتباط خاصی نداشت در حالیکه در این مطالعه در بیماران مؤنث، شدت درگیری ریوی بیشتر بوده است. جهت اظهار نظر قاطع در این مورد مطالعات بیشتری لازم است. در مطالعه حاضر شایعترین یافته Cx-Ray در بیماران، رادیوگرافی نرمال بوده است و در مراحل بعدی کاردیومگالی و فیبروز، یافته‌های غالب بوده‌اند. البته در رابطه با عوارض قلبی بعنوان عارضه بتاتالاسمی مطالعات متعددی انجام شده است که نارسائی قلب و کاردیومگالی جزو یافته‌های غالب بوده است که در این مطالعه نیز این مسئله تائید شده است. فیبروزیس ریه‌ها نیز جزو یافته‌های مهم بیماران مورد مطالعه بوده است که شاید درصد بالایی از الگوی تحدیدی مربوط به فیبروز باشد، هرچند کاردیومگالی نیز می‌تواند باعث محدودیت در ظرفیت‌های ریوی بیماران تالاسمی شود(۱۷). که البته در این مطالعه ۳۵٪ بیماران با کاردیومگالی، دچار محدودیت در ظرفیت‌های ریوی شده‌اند در حالیکه این رقم در بیماران با فیبروز ۴۵٪ بوده است. این مسئله نشان دهنده آن است که اختلالات پارانشیمال ریه می‌تواند محدودیت بیشتری در ظرفیت‌های ریوی ایجاد کند و بین یافته‌های گراف قفسه سینه و نتایج PFT ارتباط معنی‌داری وجود نداشته است.

با توجه به مسائل ذکر شده عوارض ریوی در بیماران تالاسمی ماژور قابل توجه بوده و محدودیت در ظرفیت‌های ریوی شایعترین نوع اختلال کارکرد ریوی می‌باشد که با کاربرد دسفرال شدت این عوارض تا حدودی کاهش می‌یابد. ماهیت دقیق این عارضه در بیماران تالاسمی مشخص نیست و مطالعات وسیعتر در زمینه‌های کلینیکی ـ آسیب شناسی لازم است تا بتوان به مکانیسم دقیق این ضایعات پی برد.

تقدیر و تشکر

در پایان لازم می‌دانیم از حمایت‌های معاونت محترم پژوهشی و سایر دست اندرکاران و از زحمات فراوان خانم قلی‌زاده تکنسین محترم بخش ریه بیمارستان شهید بهشتی و پرسنل محترم مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی بابل قدردانی نمائیم.

****

References

1. Marks PA. Thalassemia syndromes: Biochemical , genetic and clinical aspects. N Engl J Med 1996; 275: 1363-9.

2. Cooper DM, Mansell AL, Werener MR, et al. Low lung capacity and hypoxemia in children with thalassemia. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 639-98.

3. Fung KP, Chowokw SY. Pulmonary function in thalassemia major. J Pediatric 1987; 11: 543-7.

4. Keens TG, Oneal MH, Ortefa GA, Hyman CB, Platzker ACG. Pulmonary function abnormalities in thalassemia patients on a hypertransfusion program. Pediatrics 1980; 65: 1013-7.

5. Hoyt RN, Scarpa N, Wilmott RW, Cohen A, Schwartz SI. Pulmonary function abnormalities in homozygous B-thalassemia. J Pediatr 1986; 109: 452-5.

6. Cappel DF, Hutchinson IIE, Jowett M. Transfusional siderosis: The effects of excessive iron deposits on the tissues. J Pathol Bacteriol 1975; 79: 295-9.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.7.6]

7. Ehlers KH, Giardiana PJ, Lesser ML, Engle MA, Higarther MW. Prolonged survival in patients with beta thalassemia treated with desferrioxamine. J Pediatr 1991; 118: 540-5.

8. Brithenham AN, Grifith PM, Nienhuis AW. Desferrioxamine use protects against heart disease and death from trans fusion and iron overload in thalassemia major. Blood 1988; 72: 5602.

9. Arora M, Chandra J, Surige, et al. Pulmonary function tests in beta thalassemia Indian, J Pediatric 2001; 68(3): 239-42.

10. Jefferay N, Factor S, et al. Pulmonary function abnormalities in thalassemia major, Am J Respir Care Med 1994; 149(6): 1570-4.

11. Santamaria F, Villa MP, Ronchettr R. Pulmonary function abnormalities in thalassemia major. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151(3): 919.

12. Kanj N, Shamseddine A, Ghaezedine W, Kanj M, Nasr TA, Kouss AS, et al. Relation of ferritin to pulmonary function in patients with thalassemia major. Haematol 2000; 69(6): 396-400.

13. Kivity S, Cazy C, Ueno N, Grief Z, Toilsky M. Effect of the leukucyte filter in pulmonary function following blood transfusion in patients with thalassemia major. Pediatr Pulmonal 1999; 28(4): 227-8.

14. Piatti G, Allegra L, et al. Beta thalassemia and pulmonary function, Haematologyca 1999; 84(9): 804-8.

15. Tai DY, Wang YT, Lou J, et al. Lungs in thalassemia major patients receiving regular transfusion. Eur Respir J 1996; 9(7): 139-94.

16. Luyt DK, Richards GA, Roode H, Howdeswel RJ, et al. Thalassemia: lung function with reference to iron studies and reactive oxidant status, Pediatr Hematol Oncol 1993; 10(1): 13.

17. Agostoni PG, Cattadori G, Guazzi G, et al. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in patient with heart failure. AHJ 2000; pp:140-5.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل ـ بیمارستان شهید بهشتی ـ بخش داخلی ، تلفن: ٤-۲۲۵۲۰۷۱-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.7.6]