

# عوامل مرتبط با کاهش تراکم استخوان در بیماران بتا تالاسمی ماژور: رجیستری تالاسمی استان مازندران

حسین کرمی<sup>۱</sup>، مهرنوش کوثریان<sup>۱</sup>، محمد نادری سورکی<sup>۱</sup>، فاطمه اسفندیاری<sup>۲</sup>، مبین غزائیان<sup>۲</sup>،  
آیلی علی اصغریان<sup>۱</sup>، هانیه فلاح<sup>۱</sup>، سلامه شاکری<sup>۳</sup>، هادی درویشی خضری<sup>۱\*</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** استئوپنی و استئوپروز یکی از عوارض اصلی بتا تالاسمی ماژور هستند. هدف از مطالعه حاضر، تعیین فراوانی عوامل مرتبط با کاهش تراکم استخوان بیماران تالاسمی ماژور است.

**روش بررسی:** در این مطالعه گذشته‌نگر، تراکم استخوانی مهره‌های کمری و سر استخوان ران در بیماران تالاسمی با روش جذب اشعه ایکس با انرژی دوگانه، ارزیابی و ارتباط نوع شلاتورهای آهن، دیابت، فریتین بالای ۳۰۰۰ ng/mL، هموگلوبین زیر ۸ گرم/دسی‌لیتر، مصرف هیدروکسی اوره، سیروز کبدی، رسوب آهن و قلبی کبدی متوسط تا شدید با میزان تراکم استخوان مشخص شدند. اطلاعات از رجیستری تالاسمی در سال ۱۳۹۸ گردآوری شد و تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار STATA-13 انجام شد.

**نتایج:** از ۱۹۵۹ نفر ثبت شده در سامانه، ۱۳۹ نفر (۷/۰۹ درصد) یافته تراکم استخوان داشتند (۵۳ مرد و ۸۶ زن). شیوع تراکم استخوانی غیرطبیعی در کمر و سر فمور به ترتیب (۵۲/۴۸ تا ۴۷/۶۶) و ۵۷/۵ (۴۰/۱۸ تا ۵۷/۵۲) درصد بود. بعد از تعدیل اثرات مداخله‌گرهای احتمالی، شانس تراکم استخوان غیرطبیعی در بیماران مصرف‌کننده هیدروکسی اوره و دفرازپروکس به ترتیب (۰/۰۳ تا ۱/۷۳) و ۰/۲۴ (۰/۰۳ تا ۱/۶۹) بود. بیشترین شانس در بیماران با رسوب آهن قلبی و کبدی متوسط تا شدید به ترتیب (۰/۱۸ تا ۳۶۰/۲۲) و ۸/۲۱ (۰/۶۰ تا ۷۴/۸۳) بود.

**نتیجه‌گیری:** شیوع استئوپنی و استئوپروز میان بیماران تالاسمی ماژور مورد بررسی بالا است. مصرف هیدروکسی اوره و دفرازپروکس مهم‌ترین عامل محافظت‌کننده و رسوب قلبی و کبدی متوسط تا شدید مهم‌ترین عامل خطر تراکم استخوانی غیرطبیعی می‌باشند.

**واژه‌های کلیدی:** بتا تالاسمی ماژور، تراکم استخوان، استئوپروز، عوامل خطر

**ارجاع:** کرمی حسین، کوثریان مهرنوش، نادری سورکی محمد، اسفندیاری فاطمه، غزائیان مبین، علی اصغریان آیلی، فلاح هانیه، شاکری سلامه، درویشی خضری هادی. عوامل مرتبط با کاهش تراکم استخوان در بیماران بتا تالاسمی ماژور: رجیستری تالاسمی استان مازندران. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۶): ۴۵-۶۷۳۲.

۱- مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲- مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۳- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۱۲۲۸۵۳۷۳، پست الکترونیکی: hadidarvishi87@gmail.com، صندوق پستی: ۴۸۱۵۸۳۸۴۷۷

بتا تالاسمی شامل گروهی از اختلالات در زنجیره بتاگلوبین است که با سنتز غیرطبیعی هموگلوبین در ارتباط هستند (۱). این شرایط به واسطه همولیز می‌تواند منجر به عوارض و درگیری اندام‌های حیاتی مانند قلب و کبد شود (۲). اضافه بار آهن به علت انتقال خون، افزایش جذب گوارشی آهن و همولیز عارضه‌ای است که منجر به اختلال در متابولیسم استخوان می‌شود. استئوبلاست‌ها سلول‌هایی هستند که در تشکیل استخوان نقش دارند و در هنگام اضافه بار آهن عملکرد آن‌ها مختل می‌شود (۳). پوکی استخوان در واقع دانسیته پایین استخوان بوده که عوامل مختلفی در ایجاد آن در بیماران تالاسمی اینترمدیا و ماژور نقش دارند (۴). کمبود ویتامین، اضافه بار آهن، درمان با شلاتورها، اختلال در عملکرد غدد درون‌ریز، کاهش فعالیت بدنی، سبک زندگی و غیره از عوامل مهم در کاهش تراکم استخوان در این بیماران هستند (۵). طیف درگیری استخوان در بیماران تالاسمی شامل درد استخوان، پوکی استخوان شدید، تغییر شکل ستون فقرات، اسکولیوز و شکستگی است (۶). در مقایسه با تالاسمی ماژور، شیوع شکستگی در تالاسمی اینترمدیا بیشتر مشاهده می‌شود (۷). سن، درمان با هورمون‌های جنسی، تراکم پایین استخوان کمر و هیپوگنادیسم از فاکتورهای مهم در میزان شکستگی بالاتر این بیماران محسوب می‌شود (۸). بررسی وضعیت تراکم استخوان در بیماران مبتلا به تالاسمی و عوامل خطر مستعد، میزان و شدت مشکلات و همچنین میزان اثربخشی مراقبت و درمان بیماران در مطالعات مختلفی گزارش شده است (۹-۱۱). توجه به وضعیت تراکم استخوانی و عوامل مرتبط با آن جهت پیشگیری و درمان پوکی استخوان در این بیماران ضروری است (۱۲). هدف از مطالعه حاضر، تعیین عوامل مرتبط با کاهش تراکم استخوان در این بیماران است.

### ب) ملاحظات اخلاقی

پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق در کمیته پژوهش دانشگاه، بیماران در صورت عدم تمایل به همکاری، از مطالعه خارج شدند. قبل از ثبت کردن اطلاعات بیماران، از آن‌ها رضایت کتبی گرفته شد و این اطمینان داده شد که استفاده از اطلاعات بدون ذکر نام و هویت بیماران خواهد بود.

ج- معیارهای ورود و خروج: معیار ورود شامل همه بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته و غیر وابسته به ترانسفوزیون خون که به کلینیک های تالاسمی در استان مازندران مراجعه کرده‌اند و آن‌هایی که در بررسی تراکم استخوانی بر اساس نمره Z استئوپنی و استئوپروز داشتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم رضایت از شرکت در مطالعه و نقص در اطلاعات پرونده بودند.

د) روش انجام کار: جامعه آماری شامل بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیای مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های تالاسمی (۱۳۹۹ شرکت‌کننده) است. روش مطالعه توصیفی مقطعی است که نحوه اجرای تحقیق استفاده از پرونده‌ها و سامانه تالاسمی می‌باشد. از آمارهای توصیفی جهت بررسی نتایج استفاده می‌شود. پوکی استخوان با استفاده از تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)، نمره  $Z \geq -2/5$  - تعریف شده (۱۳). WHO نمره بالاتر از -۱ را نرمال تعریف می‌کند. نمره بین -۱ تا -۲/۵ به عنوان استئوپنی (توده استخوانی کم) طبقه‌بندی می‌شود. نمره کمتر از -۲/۵ به عنوان پوکی استخوان تعریف می‌شود (۱۴). تراکم استخوانی کمر و سر استخوان ران در بیماران تالاسمی با روش جذب اشعه ایکس با انرژی دوگانه در یک مرکز و توسط یک دستگاه ارزیابی و بررسی شد. تراکم

### روش بررسی

الف) نوع پژوهش: THRegistry که یک پایگاه داده از بیماران بتا تالاسمی در استان مازندران است (مبتنی بر بستر Net Framework در VB.Net و SQL Server 2014 در وب سایت

(۰/۶/۱۲) و ۱۳۹ نفر داده مربوط به Z-Score سر فمور (۰/۶/۶۹) داشتند. از بین ۱۳۹ بیمار مورد ارزیابی، ۵۳ بیمار مرد بودند که ۲۵ بیمار معادل ۳۱/۶۵ درصد BMD غیرطبیعی داشتند و از ۸۶ بیمار زن، ۵۴ بیمار معادل ۶۸/۳۵ درصد BMD غیرطبیعی داشتند (جدول ۱). انحراف معیار  $\pm$  میانگین Z-score کمر و گردن فمور به ترتیب برابر با  $1/15 \pm$  و  $1/87 \pm$  و  $1/46 \pm$  و  $0/79 \pm$  بود. شیوع تراکم استخوان غیر طبیعی (استئوپروز/ استئوپنی) کمر یا گردن فمور در بیماران برابر با ۵۶/۸۳٪ (۴۸/۴۹) تا ۶۵/۱۷ بود. میزان تراکم استخوانی، شیوع استئوپروز و استئوپنی در بیماران بتا تالاسمی در جدول ۲ آمده است. بررسی تراکم استخوانی در ناحیه کمر در بیماران بتا تالاسمی مازور به ترتیب در ۵۱ نفر (۴۲/۵ درصد) نرمال و در ۶۹ نفر (۵۷/۵ درصد) غیر نرمال ۳۳ نفر (۲۷/۵ درصد) استئوپنی و ۳۶ نفر (۳۰ درصد) استئوپروز بود. همچنین بررسی تراکم استخوانی در ناحیه سرفمور نیز به ترتیب در ۶۷ نفر (۵۱/۱ درصد) نرمال و در ۶۴ نفر غیرنرمال (۴۹ نفر (۳۷/۴ درصد) استئوپنی و در ۱۵ نفر (۱۱/۵ درصد) به نفع استئوپروز بود. در بررسی عوامل موثر در تراکم استخوان غیر طبیعی در بیماران بتا تالاسمی، مصرف هیدروکسی اوره و دفرازیروکس کمترین نسبت شانسها را داشتند که به ترتیب ۰/۵۶ و ۰/۸۸ بود که بعد از تعدیل اثر متغیرها (بر اساس فاکتورهای سن، جنس، وابستگی به تزریق خون، مصرف کلسیم، کلسی تریول، ویتامین دی، زینک و اسید فولیک) نسبت شانس مصرف هیدروکسی اوره و دفرازیروکس به ترتیب ۰/۲۴ و ۰/۲۵ شد. هموگلوبین زیر ۸ و ابتلا به دیابت قندی در بین عوامل خطر موثر در تراکم استخوان غیر طبیعی در بیماران بتا تالاسمی بیشترین نسبت شانسها را داشتند که به ترتیب ۳/۸۶ و ۳/۵۵ شد و بعد از تعدیل اثر متغیرها نسبت شانس هموگلوبین زیر ۸ و ابتلا به دیابت به ترتیب ۳/۰۵ و ۲/۵۹ شد (بر اساس یافته‌های جدول ۳ و ۴).

استخوانی کمر و سر استخوان ران در بیماران تالاسمی با روش جذب اشعه ایکس با انرژی دوگانه ارزیابی و بررسی شد. **ه) نحوه و ابزار گردآوری داده‌ها:** چکلیست داده‌ها شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس)، گروه خونی، شلاتورهای آهن، نوع شلاتورهای مصرفی و دوز متوسط دریافتی (دفروکسان - دفریپرون - دفرازیروکس)، میانگین هموگلوبین (gr/dL)، سابقه بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت شیرین، کاردیومیوپاتی، رسوب بالای آهن، ام آر ای قلب و کبد، پوکی استخوان، دوز روزانه دفرازیروکس، دوز روزانه دفریپرون، تعداد تزریقات در هفته، تعداد تزریقات در هفته دفروکسامین، سطح سرمی کلسیم (mg/dl)، فسفر (mg/dl)، فریتین (ng/ml)، هموگلوبین (gr/dl)، هورمون پاراتیروئید (ng/l)، مصرف کلسی تریول، استروژن، لووتیروکسین، هیدروکسی اوره و BMD Bone (mineral density) کمر و BMD استخوان ران از سوابق بیمار و سیستم ثبت جمع‌آوری شد.

### تجزیه و تحلیل داده‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های مجذور کای، (T-test)، (۱۵) انجام شده است. برای محاسبه نسبت شانس (تعدیل شده و خام) از آزمون آماری رگرسیون لجستیک نیز استفاده شده است. نسبت شانس تعدیل شده بر اساس سن، جنس، وابستگی به تزریق خون، مصرف کلسیم، کلسی تریول، ویتامین دی، زینک و اسید فولیک محاسبه گردید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از STATA-13 انجام شد.

### ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری تایید شده است (کد اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1399.201).

### نتایج

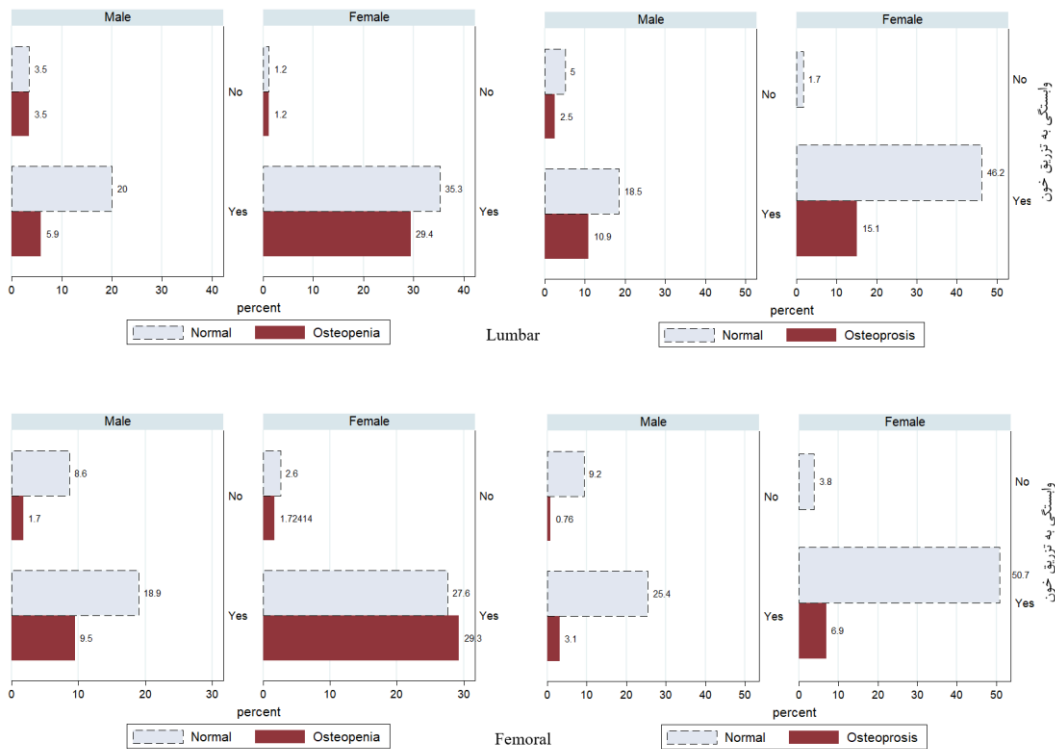
از میان ۱۹۵۹ بیمار بتا تالاسمی ثبت شده در استان مازندران، ۱۲۰ نفر اطلاعات مربوط به Z-Score مهره‌های کمر

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک، بیوشیمیایی و بالینی بیماران بتاتالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۹۸

P	غیر طبیعی (استئوپروز/ استئوپنی) (n=۷۹)	نرمال (n=۶۰)	متغیر	BMD وضعیت
۰/۳۴	۲۳ (%۲۹/۱۱)	۱۰ (%۱۶/۶۶)	۲۸ >	
۰/۳۴	۱۴ (%۱۷/۷۲)	۱۲ (%۲۰)	۳۳ تا ۲۸	
۰/۳۴	۲۶ (%۳۲/۹۱)	۲۶ (%۴۳/۳۳)	۳۹ تا ۳۳	گروه سنی (سال)
۰/۳۴	۱۶ (%۲۰/۲۵)	۱۲ (%۲۰)	۳۹ <	
۰/۰۷	%۲۵/۵۴	%۲۸/۳۲	جنسیت (مرد/زن)	
۰/۳	۹/۲۰ ± ۶۶	۸/۹۴ ± ۳۶	وزن (Kg)	
۰/۴۹	۳۳ (%۳۷/۹۷)	۲۰ (%۳۳/۳)	اسپلنکتومی	
۰/۷۴	۲ (%۳/۳۳)	۱ (%۱/۶۶)	AB <sup>+</sup>	
۰/۷۴	۲۳ (%۲۹/۱۱)	۱۸ (%۳۰)	A <sup>+</sup>	
۰/۷۴	-	۲ (%۳/۳۳)	A <sup>-</sup>	
۰/۷۴	۱۷ (%۲۱/۵۱)	۱۵ (%۲۵)	B <sup>+</sup>	گروه خونی
۰/۷۴	۲ (%۲/۵)	۱ (%۱/۶۶)	B <sup>-</sup>	
۰/۷۴	۳۰ (%۳۷/۹۷)	۱۹ (%۳۱/۶۶)	O <sup>+</sup>	
۰/۷۴	۳ (%۳/۷)	۲ (%۳/۳۳)	O <sup>-</sup>	
۰/۲۶	۷۰ (%۸۸/۶)	۵۰ (%۸۳/۳)		وابستگی به تزریق خون
۰/۱۸	۱۵ (%۱۸)	۱۵ (%۲۵)		مصرف هیدروکسی اوره
۰/۹۱	۲۸ (%۳۵/۴۴)	۱۹ (%۳۱/۶۶)		مصرف دفروکسامین
۰/۷۴	۱/۴۷ ± ۲۸	۱/۷۲ ± ۱۹		دفروکسامین (دوز در هفته)
۰/۷۷	۱۸ (%۲۲/۴۱)	۱۳ (%۲۱/۶۶)		مصرف دفرازیروکس
۰/۰۴۶	۳۵ ± ۱۷	۵۹۳ ± ۱۳		دفرازیروکس (mg در روز)
۰/۱۸	۵۳ (%۶۷/۰۸)	۳۰ (%۵۰)		مصرف دفریپرون
۰/۰۸	۰/۷۹ ± ۴۶	۱/۱۱ ± ۲۸		دفریپرون (تعداد قرص در روز)
۰/۵۴	۲۸ (%۳۵/۴۴)	(%۲۶/۶۶)		درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون
۰/۱۸	۷ (%۸/۸)	۴ (%۶/۶۶)		درمان ترکیبی دفرازیروکس و دفروکسامین
۰/۰۹۸	۴ (%۵)	-		مصرف لووتیروکسین
۰/۸۱	۲ (%۲/۵)	۱ (%۱/۶۶)		مصرف استروژن
۰/۰۰۲	۶۵ (%۸۲/۲۷)	۳۴ (%۶۶/۵۶)		مصرف فولیک اسید
۰/۱۷	۶۴ (%۸۱/۰۱)	۳۹ (%۶۵)		مصرف کلسیم
۰/۰۰۱ >	۵ (%۶)	۱۵ (%۲۵)		مصرف کلسی تریول
۰/۰۰۵	۶۱ (%۷۷)	۳۱ (%۵۱)		مصرف ویتامین D
۰/۰۰۶	۱ (%۱/۲۶)	۶ (%۱)		مصرف زینک
۰/۰۳	۱۷۶۶ ± ۶۹	۱۳۱۸ ± ۴۴		سطح سرمی فریتین (ng/ml)
۰/۵۷	۹/۸۱ ± ۷۰	۱/۵۳ ± ۵۴		سطح هموگلوبین (g/dl)
۰/۳۴	۱۷/۴ ± ۱۳/۲	۰/۵ ± ۹/۴		سطح سرمی کلسیم (mg/dl)

۰/۰۹	۸/۳۰±۲۲	۲/۹۸±۲۹	سطح سرمی فسفات ( mg/dl )
۰/۲۳	۰/۱۳±۵۴	۰/۲۶±۲۸	سطح هورمون پاراتورمون PTH ( ng/L )
۰/۶۱	۹/۳۹±۶۹	۹/۴۹±۴۵	BUN (mg/dl)
۰/۴۷	۱۳/۳۱±۶۸	۱۶/۵۷±۴۵	AST (U/L)
۰/۷۹	۲۶/۹۳±۶۸	۵۹/۰۶±۴۵	ALT (U/L)

PTH: Parathyroid hormone, BUN: blood urea nitrogen, AST: asPartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase



نمودار ۱: وضعیت تراکم استخوانی در بیماران بتا تالاسمی به تفکیک جنس و وابستگی به تزریق خون بیمارستان بو علی سینا ساری - سال ۱۳۹۸ (n=۱۳۹)

جدول ۲: میزان تراکم استخوانی، شیوع استئوپروز و استئوپنی در بیماران بتا تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۹۸ (n=۱۳۹)

ناحیه	حدود اطمینان ۹۵ درصد (شیوع %)		
	غیر طبیعی (استئوپروز / استئوپنی)	استئوپروز	استئوپنی
مهره های کمری	۵۷/۵ (CI: ۴۸/۵۲-۶۶/۴۷)	۲۸/۳۳ (CI: ۲۰/۱۵-۳۶/۵۱)	۶۹/۴۰ (CI: ۲۹/۵۱-۳۰/۱۰)
سر فمور	۴۸/۸۵ (CI: ۴۰/۱۱۸-۵۷/۵۲)	۶۸/۱۰ (CI: ۵/۳۲-۱۶/۰۴)	۴۲/۷۳ (CI: ۳۳/۶۳-۸۳/۵۱)

داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین یا (درصد) تعداد گزارش شده است.

جدول ۳: عوامل مرتبط با تراکم استخوانی غیر طبیعی (استئوپروز/استئوپنی) در بیماران بتاتالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری- سال ۱۳۹۸ (n=۱۳۹)

نسبت شانس (در مقایسه با نبود عامل مرتبط با تراکم استخوان) (مدل خام)	حدود اطمینان ۹۵ درصد	
۰/۵۶	(CI: ۰/۲۴-۱/۳۱)	هیدروکسی اوره
۰/۸۸	(CI: ۰/۳۸-۲/۰۵)	دفرآزیروکس
۰/۹۵	(CI: ۰/۴۴-۲/۰۵)	دفروکسامین
۳/۸۶	(CI: ۱/۰۴-۱۴/۳۶)	هموگلوبین زیر ۸ (g/dl)
۳/۵۵	(CI: ۰/۹۴-۱۳/۳۲)	دیابت
۳/۰۸	(CI: ۰/۶۳-۱۴/۹۱)	رسوب قلبی متوسط تا شدید
۳/۰۲	(CI: ۱/۱۹-۷/۶۵)	سیدروز کبدی
۲/۲۶	(CI: ۱/۰۴-۴/۹۰)	رسوب کبدی متوسط تا شدید
۲/۱۶	(CI: ۰/۷۲-۶/۴۶)	فریتین بالای ۳۰۰ (ng/ml)
۱/۷۶	(CI: ۰/۷۵-۴/۱۰)	دفریپرون
۱/۸۱	(CI: ۰/۶۹-۴/۷۱)	سیدروز قلبی

جدول ۴: عوامل تعدیل شده مرتبط با تراکم استخوانی غیر طبیعی (استئوپروز/استئوپنی) در بیماران بتاتالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۹۸ (n=۱۳۹)

مدل تعدیل یافته			
۱	۲	۳	
نسبت شانس	نسبت شانس	نسبت شانس	
حدود اطمینان ۹۵ درصد (در مقایسه با نبود عامل مرتبط با تراکم استخوان)	حدود اطمینان ۹۵ درصد (در مقایسه با نبود عامل مرتبط با تراکم استخوان)	حدود اطمینان ۹۵ درصد (در مقایسه با نبود عامل مرتبط با تراکم استخوان)	
۰/۷۴ (CI: ۰/۳۰-۱/۸۳)	۰/۷۵ (CI: ۰/۲۸-۲/۰۲)	۰/۲۴ (CI: ۰/۰۳-۱/۷۳)	هیدروکسی اوره
۰/۷۶ (CI: ۰/۳۱-۱/۸۳)	۰/۷۶۶ (CI: ۰/۳۱-۱/۸۵)	۰/۲۵ (CI: ۰/۰۳-۱/۶۹)	دفرآزیروکس
۱/۰۰ (CI: ۰/۴۵-۲/۱۸)	۰/۹۶ (CI: ۰/۴۲-۲/۱۶)	۰/۴۹ (CI: ۰/۱۰-۲/۴۲)	دفروکسامین
۳/۴۴ (CI: ۰/۸۹-۱۳/۲۸)	۳/۵۰ (CI: ۰/۹۰-۱۳/۵۹)	۳/۰۵ (CI: ۰/۲۰-۴۵/۸۰)	هموگلوبین زیر ۸ (g/dl)
۳/۲۳ (CI: ۰/۸۳-۱۲/۵)	۳/۱۶ (CI: ۰/۸۱-۱۲/۲۹)	۲/۵۹ (CI: ۰/۵۱-۱۳/۰۲)	دیابت
۲/۹۵ (CI: ۰/۶۰-۱۵/۵)	۲/۸۰ (CI: ۰/۵۶-۱۳/۸۱)	۸/۲۱ (CI: ۰/۱۸-۳۶۰/۲۲)	رسوب قلبی متوسط تا شدید
۲/۸۳ (CI: ۱/۱۰-۷/۲۶)	۲/۸۲ (CI: ۱/۰۹-۷/۲۷)	۳/۰۹ (CI: ۰/۲۳-۴۰/۵۸)	سیدروز کبدی
۲/۲۵ (CI: ۱/۰۱-۵/۰۲)	۲/۲۱ (CI: ۰/۹۹-۴/۹۵)	۷۲/۶ (CI: ۰/۶۰-۷۴/۸۳)	رسوب کبدی متوسط تا شدید
۱/۸۷ (CI: ۰/۶۱-۵/۷۱)	۱/۸۸ (CI: ۰/۶۱-۵/۸۰)	۱/۳۶ (-)	فریتین بالای ۳۰۰ (ng/ml)

دفروپیرون	۱/۵۱ (CI: ۰/۲۸-۷/۹۷)	۱/۶۸ (CI: ۰/۶۵-۴/۳۴)	۱/۶۴ (CI: ۰/۶۹-۳/۸۹)
سیدروز قلبی	۲/۱۲ (CI: ۰/۲۴-۱۸/۲۴)	۱/۵۵ (CI: ۰/۵۸-۴/۱۷)	۱/۶۳ (CI: ۰/۶۱-۴/۳۱)

مدل ۱: OR های تعدیل شده بر اساس سن و جنس

مدل ۲: OR های تعدیل شده بر اساس سن، جنس و وابستگی به تزریق خون

مدل ۳: OR های تعدیل شده بر اساس سن، جنس، وابستگی به تزریق خون، مصرف کلسیم، کلسی تریول، ویتامین دی، زینک و اسید فولیک

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که استئوپنی و استئوپروز در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی شایع می‌باشد. طی بررسی نتایج حاصل از این مطالعه شیوع تراکم استخوانی غیرنرمال (استئوپنی و استئوپروز) در بیماران بتاتالاسمی استان مازندران حدوداً ۴۹ تا ۵۷ درصد برآورد شد. آمار جهانی نشان می‌دهد که حدود ۴۰ الی ۵۰ درصد بیماران تالاسمی ماژور علی‌رغم درمان‌های مطلوب، دچار کاهش تراکم استخوانی می‌شوند (۴). همچنین، در مطالعه فوزیا و همکاران در مطالعه‌ای مقطعی به بررسی ۱۵۰ کودک مبتلا به بیماری تالاسمی ماژور پرداخته شد. در این مطالعه، میزان شیوع ابتلا به استئوپروز در بیماران بتاتالاسمی، ۴۷/۳ درصد برآورد شد (۱۶). شاوکت و همکاران نیز در مطالعه خود به ارزیابی استئوپاتی در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی تحت درمان با روش‌های مختلف شلاتورهای آهن پرداختند. در این مطالعه که بر روی ۲۰۱ بیمار مبتلا به تالاسمی مراجعه‌کننده به مرکز تالاسمی انجام شد، شیوع استئوپاتی را در بیماران مبتلا به تالاسمی، ۴۰ تا ۵۰ درصد تخمین زدند (۱۷). نتایج مطالعات فوق همسو با نتایج مطالعه حاضر بود. انصاری‌مقدم و همکارانش نیز به بررسی میزان تراکم استخوانی در بیماران تالاسمی در ایران پرداختند. در این مطالعه که بر روی ۵۴۹۶ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور و اینترمدیا و سیکل بتاتالاسمی در چندین مرکز تالاسمی شهرهای تهران، ساری، بندرعباس و زاهدان انجام شد، میانگین Z-Score در استخوان‌های کمر و سرفمور در بیماران بتا تالاسمی به ترتیب برابر با  $۱/۳۷ \pm -۲/۰۵$  و  $۱/۵۹ \pm -۰/۷۵$  بود (۱۸). همچنین یافته‌های موجود در ۳ مطالعه انجام شده، نشان دادند که Z Score ستون فقرات از Z Score سرفمور پایین‌تر

است. از ریسک‌فاکتورهای مرتبط با بیماری‌های استخوان در بیماران تالاسمی می‌توان به طیفی از عوامل اشاره کرد که شامل عوامل ژنتیکی، اختلالات هورمونی، عوامل شلاتور آهن، توکسیسیتی آهن، افزایش فرایند جذب و بازجذب استخوانی می‌باشند. شیوع بالا بیماری استخوان در بیماران جوان‌تر و مسن‌تر با تالاسمی وابسته به انتقال خون دیده شده زیرا امید به زندگی همچنان با انتقال خون بهبود می‌یابد. بیماری‌های استخوان در تالاسمی ترکیبی از نه تنها کمبودهای هورمونی متعدد بلکه بیماری چند ارگانی است (۱۹). انمی مزمن در کنار بیش‌بار آهن منجر به بیماری چند ارگانی می‌شود که از عوارض آن می‌توان به کاردیومیوپاتی، بیماری‌های استخوانی، کبدی و ... اشاره کرد. بدن ظرفیت محدودی در دفع آهن دارد لذا درمان همزمان با شلاتورهای آهن جهت جلوگیری از عوارض مرتبط با بیش‌بار آهن لازم است (۱۸). مطالعه ما نشان داد که شانس تراکم استخوان غیرطبیعی در مصرف‌کنندگان هیدروکسی‌اوره ۷۶ درصد کمتر است. Hashemieh و همکاران جهت بررسی شیوع استئوپروز و استئوپنی بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون (۲۳۹ بیمار) و غیر وابسته به تزریق خون (۸۷ بیمار) مطالعه مقطعی ترتیب دادند. شیوع استئوپروز  $۶۵/۵\%$  بود. استئوپروز (در ۲۱۴ بیمار از ۳۲۶ بیمار) در ناحیه لومبار (L1-L4)، گردن فمور و هر دو ناحیه به ترتیب  $۱۰/۷\%$ ،  $۱۱\%$  و  $۴۳/۹\%$  بود در بقیه بیماران،  $۱۸/۷\%$  استئوپنی مشاهده شد و  $۱۵/۷\%$  نرمال بودند. استئوپروز در بیماران غیر وابسته به تزریق خون نسبت به بیماران وابسته به تزریق خون به مراتب شایع‌تر بود. همچنین، نشان داده شد سن بالاتر، سابقه طولانی‌تر ترانسفیوژن و فواصل طولانی‌تر میان ترانسفیوژن‌ها ارتباط مستقیمی با استئوپروز داشتند (۲۰). Atmakusuma و همکاران مطالعه‌ای مقطعی با هدف تعیین نسبت کاهش تراکم

نشان داد که تراکم استخوان ستون فقرات کمری به طور قابل توجهی در بیمارانی که با دفرایروکس به تنهایی ( $P=0.001$ ) یا ترکیبی از دفرایروکس و دفروکسامین ( $P=0.025$ ) درمان شده بودند، بهبود یافت. علاوه بر این، درمان ترکیبی با دفرایروکس و دفروکسامین به بهبود تراکم استخوان ستون فقرات کمری - Z-score کمک کرد ( $P=0.015$ ). با توجه به ویژگی‌های تراکم‌سنجی گردن فمور، تنها امتیاز تراکم استخوانی - Z-score گردن فمور با دفروکسامین یا درمان ترکیبی دفروکسامین و دفرایروکس بهبود یافت ( $P=0.02$ ). در مجموع، ترکیب دفروکسامین و دفرایروکس بیشترین تاثیر را در بهبود تراکم استخوانی ستون فقرات کمری و گردن فمور در مقایسه با سایر رژیم‌های درمانی داشتند (۲۳).

نخکس و همکاران با هدف ارزیابی عوامل خطر موثر بر استئوپروز گردن فمور، به بررسی ۱۹۰ بیمار مبتلا به تالاسمی غیر ماژور پرداختند. از بین عوامل مورد بررسی، ۹۴ بیمار مصرف شلاتورهای آهن داشتند که شامل دفروکسامین ( $10/6\%$ )، دفریرون ( $7/78\%$ ) و غیره بود. نتایج مطالعه آن‌ها در راستای مطالعه ما بود و بررسی‌ها نشان داد که استفاده از شلاتورهای آهن نقش محافظتی در برابر استئوپروز داشته به گونه‌ای که سبب کاهش ریسک ۷۶-۶۸٪ استئوپروز در بیماران مذکور شد (۲۴). شاکات و همکاران مطالعه‌ای با هدف ارزیابی تراکم استخوان و پارامترهای بیوشیمیایی استخوان در بیماران عراقی مبتلا به بتا تالاسمی ماژور ترتیب دادند. بیماران به دو گروه اصلی تقسیم شدند؛ گروه A: بیماران تحت درمان با دفروکسامین. گروه B: بیماران تحت درمان با دفرایروکس. هر یک از گروه‌ها به دو زیر گروه کودکان-نوجوانان (۱۸-۸ سال) و بزرگسالان (۱۹ سال و بیشتر) تقسیم شدند. بررسی وضعیت تراکم استخوان بیماران درصد بالایی از استئوپروز به ترتیب ۶۲٪ و ۵۴/۵٪ برای کودکان و بزرگسالان و همچنین استئوپنی ۲۷٪ و ۳/۳۴٪ برای کودکان و بزرگسالان را نشان داد. درمان با دفرایروکس به عنوان عامل محافظتی در برابر استئوپروز بیماران بوده که ریسک استئوپروز را در تمام بیماران، اطفال و بزرگسالان به ترتیب ۵۳٪، ۶۷٪ و ۳۶٪ کاهش داد (۱۷). تصور

استخوان در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون و اشباع ترانسفرین و هم‌چنین فریتین سرم که با وضعیت اسکلتی مرتبط است، پرداختند. کاهش تراکم استخوانی در ۶۸٪ بیماران گزارش شد. هم‌چنین، یک رابطه معکوس ضعیف میان تراکم استخوانی و اشباع ترانسفرین ( $r = -0.329, P = 0.01$ ) مشاهده شد در صورتی که هیچ ارتباطی میان تراکم استخوانی با سطح فریتین گزارش نشد ( $r = -0.088, P = 0.504$ ). نقطه برش اشباع ترانسفرین جهت افتراق تراکم استخوان نرمال و کاهش یافته در بیماران تالاسمی ماژور نسبت به اینترمدیا ۸۹/۵٪ بود (۲۱). هم‌چنین مطالعه حاضر نشان داد که مصرف دفرایروکس در بیماران تالاسمی با کاهش ۷۵ درصدی در استئوپروز همراه است. دفروکسامین نیز ریسک تراکم استخوان غیر طبیعی را حدود ۵۱ درصد میان بیماران کاهش داد. کاسال و همکاران بروز و پیشرفت اختلالات غدد درون‌ریز (کم‌کاری تیروئید، دیابت، هیپوپاراتیروئیدسم، هیپوگنادیسم)، تاخیر در رشد و بلوغ و بیماری متابولیسم استخوان را طی درمان طولانی‌مدت دفرایروکس بررسی کردند. آن‌ها یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر چند مرکزی را بر روی ۸۶ بیمار وابسته به تزریق خون ترتیب دادند که با دفراسیروکس یک بار در روز برای مدت متوسط ۶.۵ سال، تا ۱۰ سال تحت درمان بودند. میانگین تراکم استخوان ستون فقرات کمری به طور معنی‌داری افزایش یافت ( $P < 0.001$ ) و تعداد بیماران مبتلا به پوکی استخوان ستون فقرات کمری به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P = 0.02$ ) (۲۲). برای بررسی نقش درمان با شلاتورهای آهن بر تراکم مواد معدنی استخوان بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون که از اضافه بار آهن رنج می‌برند، بردبار و همکاران اثربخشی پنج رژیم مختلف شلات‌کننده آهن را از طریق ارزیابی فریتین سرم و BMD مقایسه کردند. پنج رژیم شلات‌کننده آهن شامل دفروکسامین، دفریرون، دفراسیروکس، درمان ترکیبی دفروکسامین + دفریرون و دفروکسامین + دفراسیروکس برای مقایسه میانگین تفاوت‌های فریتین سرم و شاخص‌های تراکم مواد معدنی استخوان قبل و بعد از درمان در طول دوره پیگیری ۱۲ ماهه مورد ارزیابی قرار گرفت. ارزیابی‌ها



می‌شود که آهن از تکثیر و تمایز استئوبلاست‌ها جلوگیری می‌کند و استئوکلاست‌ها تحلیل استخوان را تحریک می‌کنند. همچنین، پیشنهاد شده است که هپسیدین، به عنوان تنظیم‌کننده اصلی هموستاز آهن، ارتباط نزدیکی با پوکی استخوان دارد. علاوه بر این، اسید فسفاتاز مقاوم به تارتارات (TRAP) که یک آهن فسفواسترز است، در استئوکلاست‌های بیماران تالاسمی وابسته به انتقال خون (TDT) که ارتباط نزدیکی با از دست دادن استخوان دارد، نشان داده شده است. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که کاهش بار آهن از طریق شلاتورهای آهن مختلف ممکن است نقش مهمی در پیشگیری یا درمان کاهش توده استخوانی داشته باشد (۲۵،۲۶). شلات کردن آهن می‌تواند به طور مستقیم تمایز استئوکلاست‌ها را مهار کند و تمایز استئوبلاست‌ها را تحریک کند. کاهش سطح آهن توسط شلاتورها به عنوان یک استراتژی مفید برای مدل‌های پوکی استخوان با ذخیره آهن بالا تایید شده است (۲۷). ارزیابی رسوب متوسط تا شدید آهن در قلب و کبد نشان داد که تراکم استخوانی غیرطبیعی به ترتیب با افزایش حدود ۷ و ۶ برابری مرتبط است. ابراهیم‌پور و همکاران با هدف بررسی ارتباط احتمالی آهن اضافی در کبد و قلب بیماران بتا تالاسمی با تراکم استخوان، بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا مطالعه‌ای انجام دادند. بیماران بر اساس T-score به دو گروه با تراکم استخوانی نرمال و غیرطبیعی طبقه بندی شدند. همه بیماران تحت بررسی تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) قلب و کبد قرار گرفتند. همبستگی بین مقادیر  $T2^*$  در قلب و کبد و همچنین سطح فریتین سرم با تراکم استخوان ران و کمر بررسی شد. فریتین سرم، به ترتیب با تراکم استخوان فمور و تراکم استخوان کمر در بیماران با استئوپنی یا استئوپروز ( $r = -0.56$ ؛  $P < 0.001$ ) و ( $r = -0.55$ ؛  $P < 0.001$ ) همبستگی منفی داشت، در حالیکه چنین همبستگی در بیماران با تراکم استخوانی طبیعی وجود نداشت. نمای T2 در MRI قلب، به ترتیب با تراکم استخوان فمور و تراکم استخوان کمر در بیماران با استئوپنی یا استئوپروز ( $r = 0.48$ ؛  $P > 0.05$ ) و ( $r = 0.44$ ؛  $P < 0.05$ ) همبستگی منفی

داشت، در حالیکه چنین همبستگی در بیماران با تراکم استخوانی طبیعی وجود نداشت. نمای T2 در MRI کبد، به ترتیب با تراکم استخوان فمور و تراکم استخوان کمر در بیماران با استئوپنی یا استئوپروز ( $r = 0.36$ ؛  $P > 0.05$ ) و ( $r = 0.22$ ؛  $P > 0.05$ ) همبستگی منفی نداشت. فریتین سرم و میزان رسوب آهن قلب شاخص‌های خوبی برای بررسی تراکم استخوان در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا هستند (۲۸). ورما و همکاران با هدف بررسی ارتباط بین غلظت آهن کبد (LIC) و غلظت آهن قلب (MIC) با سطوح ویتامین D و تراکم استخوان در بیماران تالاسمی وابسته به انتقال خون مطالعه‌ای ترتیب دادند. شرکت‌کنندگان مطالعه شامل ۴۰ بیمار تالاسمی ماژور بودند که میانگین سنی آن‌ها ۷۶/۱ سال بود. استئوپنی در ۵/۳۲ درصد و استئوپروز در ۵/۲۷ درصد از کل بیماران وجود داشت. همبستگی معنی‌داری در بیماران با غلظت شدید آهن کبد ( $LIC > 7\text{mg/g}$ ) و استئوپنی و استئوپروز وجود داشت ( $P = 0.001$ ). این همبستگی در مورد غلظت آهن قلب (MIC) معنی‌دار نبود، زیرا بیماران با ( $MIC > 1.65\text{mg/g}$ ) بسیار کم بودند (۲۹). افزایش تجمع آهن در بدن (هموکروماتوز) عارضه اصلی درمان بیماران با تزریق خون است که معمولاً با هایپوگنادیسم، دیابت، کم‌کاری تیروئید و دیگر اختلالات هورمونی همراه می‌باشد که خود از عوامل خطر پوکی استخوان هستند. مطالعات نشان داده است تجمع آهن حاصل از تزریق خون هم‌چنین مانع از بلوغ ماتریکس آلی استخوان و مینرالیزاسیون آن می‌شود (۳۰). یک عامل مهم در پوکی استخوان ناشی از تالاسمی، اریتروپوئیتز بی اثر است که منجر به افزایش فعالیت اریتروپوئیتیک و گسترش حفره مغز استخوان و در نهایت تغییر ساختار استخوان می‌شود. از نظر تئوری، سرکوب فعالیت اریتروپوئیتیک با حفظ سطح هموگلوبین بالاتر از سطح پایه دفورمیتی استخوان را کاهش دهد که منجر به از دست‌دادن بخش قشری استخوان می‌شود (۳۱). از طرفی، افزایش جذب روده‌ای آهن در پاسخ به اریتروپوئیتز بی‌اثر و کم‌خونی مزمن رخ می‌دهد. هر واحد گلوبول قرمز تزریق شده حاوی ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم آهن است و از آنجایی که بدن

مطالعات با حجم نمونه بالاتر تایید شود تا نتایج آن قابل تعمیم به جامعه بیماران تالاسمی باشد. با توجه به عدم دسترسی رابطه علت و معلولی به علت ماهیت مقطعی پژوهش، عدم بررسی تاثیر داروهای بیس فسفونات و عدم اطلاعات کافی در مورد درمان انسولین و شدت بیماری افراد مبتلا به دیابت اشاره کرد. همچنین پیشنهاد می‌شود تا در مطالعات آینده به تاثیر داروهای آنتی‌استئوپروتیک بر تراکم استخوانی در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی، تاثیر ابتلا به انواع دیابت با استئوپروز بیماران بتاتالاسمی، رابطه دفعات تزریق خون با تراکم استخوان در بیماران بتاتالاسمی و بررسی رابطه سن شروع تزریق خون با تراکم استخوان در بیماران بتاتالاسمی پرداخته شود.

### نتیجه‌گیری

در دهه‌های اخیر اختلالات تراکم استخوان و پوکی استخوان در بیماران بزرگسال تالاسمی اهمیت ویژه‌ای یافته است. نتایج این مطالعه با بررسی شیوع استئوپروز در بیماران مبتلا به تالاسمی بتا و ناهنجاری‌های استخوانی حاصل از آن در استان مازندران انجام شد. به‌طور کلی مطالعه حاضر نشان داد که بیش از نیمی از بیماران مبتلا به تالاسمی، مبتلا به استئوپروز و استئوپنی می‌باشند. نتایج این مطالعه نشان داد مصرف هیدروکسی‌اوره و دفرازپروکس کمترین نسبت شانس را در پیشرفت به سمت تراکم استخوانی غیرطبیعی بیماران داشتند. همچنین، هموگلوبین کمتر از ۸ و ابتلا به دیابت قندی بیشترین نقش را در افزایش تراکم استخوانی غیرطبیعی این بیماران داشتند. لذا توجه به این نکات در طی درمان می‌تواند در جلوگیری به ابتلا بیماری‌های استخوانی نقش قابل توجهی داشته باشد.

### سپاس‌گزاری

مطالعه حاضر بخشی از اطلاعات حاصل از رجیستری بتاتالاسمی استان مازندران می‌باشد که زیر نظر معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران است. از وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه دانشگاه جهت حمایت از رجیستری بتا

مکانیسمی برای دفع آهن اضافی ندارد، اضافه بار آهن به راحتی در بیماران پس از ۱۰ تا ۲۰ بار تزریق ایجاد می‌شود (۳۲). آهن به‌طور محکم به پروتئین‌ها و آنزیم‌های مختلف در بدن متصل است. تحت شرایط بیش بار آهن، به موجب آن آهن آزاد می‌تواند تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش دهد. رادیکال‌های آزاد می‌توانند با پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و اسیدهای چرب موجود در غشای سلولی و لیپوپروتئین‌های پلاسما واکنش نشان دهند و تغییر دهند (۳۲،۳۳). از عوامل دیگر موثر بر افزایش تراکم استخوانی غیرطبیعی در بیماران تالاسمی می‌توان به هموگلوبین کمتر از ۸، دیابت، سیروز کبد، سیدروز قلبی، مصرف دفریپرون و فریتین بالای ۳۰۰۰ اشاره کرد که به ترتیب ریسک تراکم استخوانی غیر طبیعی را حدود ۲ برابر، ۱/۵ برابر، ۲ برابر، ۱/۱ برابر، ۵۱ درصد و ۳۶ درصد افزایش می‌دهند. این مشکلات زمینه‌ای منجر به کوچک‌تر شدن سایز استخوان و تشکیل استخوان غیرطبیعی در بیماران مبتلا به تالاسمی می‌شود. وجود دیابت ملیتوس، کم‌کاری تیروئید، اختلال عملکرد غده پاراتیروئید، خون‌سازی تسریع شده با اتساع پیشرونده مغز استخوان، اثرات مسمومیت مستقیم آهن بر روی استئوبلاست‌ها، اثرات عوامل شلات‌کننده آهن، کمبود هورمون رشد یا فاکتورهای رشد شبه انسولینی و عوامل ژنتیکی همگی به عنوان علل موثر در استئوپروز و استئوپنی بیماران تالاسمی پیشنهاد شده است. بررسی مکانیسم‌های بیماری‌زایی زمینه‌ای که منجر به از دست دادن مواد معدنی استخوان در تالاسمی می‌شوند (که هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند)، ضروری است، زیرا امکان طراحی اقدامات درمانی و پیشگیرانه بهینه را برای این بیماران فراهم می‌کنند. با این حال، اختلاف قابل توجهی بین گزارش‌های منتشر شده در مورد عوامل پاتوفیزیولوژیک زمینه‌ای از دست دادن مواد معدنی استخوان، منجر به تناقضات در اقدامات پیشگیرانه و درمانی در بین کودکان، نوجوانان و بزرگسالان مبتلا به تالاسمی شده است (۱۸،۳۴،۳۵). از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان اشاره کرد که در مطالعه ما T-score ثبت و بررسی نشده است. همچنین، با توجه به حجم نمونه پایین مطالعه ما، نتایج ما باید در

**حامی مالی:** معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران.  
**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

تالاسمی استان مازندران تشکر می‌شود. هم‌چنین، از پرستاران به خصوص همکاران ثبت در سامانه در سطح استان کمال تقدیر و تشکر را داریم. از بیماران محترم که با مسئولین سامانه در مراکز درمانی همکاری می‌نمایند قدردانی می‌نماییم.

## References:

- 1-Shafique F, Ali S, Almansouri T, Van Eeden F, Shafi N, Khalid M, et al. *Thalassemia, a Human Blood Disorder*. Braz J Biol 2021; 83: e246062.
- 2-HamidPour M, Jafari F, MehrPouri M, Azarkyvan A, Bashash D, Khadem Maboudi AA. *Evaluation of RelationshiP Between Biochemical Parameters and OsteoPorosis in Patients with B-Thalassemia Major*. Iran J Ped Hematol Oncol 2022; 12(1): 41-48.
- 3-Ledesma-Colunga MG, Weidner H, SPasic MV, Hofbauer LC, Baschant U, Rauner M. *ShaPing the Bone Through Iron and Iron-Related Proteins*. Semin Hematol 2021; 58(3): 188-200.
- 4-Dede AD, Trovas G, ChronoPoulos E, TriantafylloPoulos IK, Dontas I, PaPaioannou N, et al. *Thalassemia-Associated OsteoPorosis: a Systematic Review on Treatment and Brief Overview of the Disease*. OsteoPoros Int 2016; 27(12): 3409-25.
- 5-Piga A. *ImPact of Bone Disease and Pain in Thalassemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017(1): 272-7.
- 6-Çelik T, Sangün Ö, Ünal Ş, Balci A, Motor S. *Assessment of Biochemical Bone Markers of OsteoPorosis in Children with Thalassemia Major*. Ital J Pediatr 2022; 48(1): 105.
- 7-Inati A, Noureldine MA, Mansour A, Abbas HA. *Endocrine and Bone CompLications in B-Thalassemia Intermedia: Current Understanding and Treatment*. Biomed Res Int 2015; 2015: 813098.
- 8-Chen Y-G, Lu C-S, Lin T-Y, Lin C-L, Tzeng H-E, Tsai C-H. *Risk of Fracture in Transfusion-Naïve Thalassemia PoPulation: a Nationwide PoPulation-Based RetrosPective Cohort Study*. Bone 2018; 106: 121-5.
- 9-Arjmandi Rafsanjani k, Razzaghy-Azar M, Zahedi-Shoolami L, Vosough P, Modares A, Taheri N. *Bone Mineral Density in b  $\beta$  Thalassemia Major and Intermedia, Correlation with Biochemical and Hormonal Profiles*. IJBC 2009, 1(4): 121-7.
- 10-Zadeh MM, Hussain HY, Faisal WA, Muhasin M. *OsteoPorosis and Associated Factors among Thalassemia Patients Referred to Bone Mineral Density Screening-Dubai HosPital, 2014–2017*. Clin Case ReP Rev 2017; 3(10): 1-4.
- 11-Meena MC, Hemal A, Satija M, Arora SK, Bano S. *ComParison Of Bone Mineral Density In Thalassemia Major Patients With Healthy Controls*. Adv Hematol 2015; 2015: 648349.
- 12-Valizadeh N, Farrokhi F, Alinejad V, Mardani SS, Valizadeh N, Hejazi S, et al. *Bone Density in Transfusion DePendent Thalassemia Patients in Urmia, Iran*. Iran J Ped Hematol Oncol 2014; 4(2): 68-71.

- 13-UarPasert N. *Comprehensive Care for Thalassemia: Not Just the Treatment of Anemia*. Asian Biomedicine 2015; 9(2): 131-2.
- 14-Chavda S, Chavda B, Dube R. *Osteoporosis Screening And Fracture Risk Assessment Tool: Its Scope And Role In General Clinical Practice*. Cureus 2022; 14(7):e26518.
- 15-Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. *Seasonal Variation Of Diagnosis Of Type 1 Diabetes Mellitus In Children Worldwide*. Diabet Med 2009; 26(7): 673-8.
- 16-Ishaq FO, Anwar A, Iqbal M. *Frequency Of Low Bone Mineral Density And Osteoporosis In Children With Beta Thalassemia Major*. Pak J Med Health Sci 2015; 9(3): 1073-6.
- 17-Shawkat AJ, Jwaid AH, Awad GM, Fawzi HA. *Evaluation of Osteopathy in Patients with Beta-Thalassemia Major using Different Iron Chelation Therapies*. Evaluation 2018; 11(11).
- 18-Ansari-Moghadam AR, Adineh H, Zareban I, Almasy Z, Maghsudlu M. *Bone Mineral Density (Bmd) and Chemical Biomarkers among Patients with Thalassemia Major and Intermedia in Iran*. Health ScoPe 2018; 7(4).
- 19-Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Milat F. *Bone Disease in Thalassemia: a Molecular and Clinical Overview*. Endocr Rev 2016; 37(4): 320-46.
- 20-Hashemieh M, Azarkeivan A, Radfar M, Saneifard H, Hosseini-Zijoud SM, Noghabaei G, Et Al. *Prevalence Of Osteoporosis among Thalassemia Patients from Zafar Adult Thalassemia Clinic, Iran*. IJBC 2014; 60(3): 143-8.
- 21-Atmakusuma TD, Tenggara JB. *Correlation of Transferrin Saturation and Serum Ferritin with Bone Mass Density in Adult Transfusion Dependent Beta-Thalassemia Patients*. J Blood Med 2021; 12: 827-32.
- 22-Casale M, Citarella S, Filosa A, De Michele E, Palmieri F, Ragozzino A, et al. *Endocrine Function and Bone Disease during Long-Term Chelation Therapy with Deferasirox in Patients with B-Thalassemia Major*. Am J Hematol 2014; 89(12): 1102-6.
- 23-Bordbar M, HaghPanah S, Zekavat OR, Saki F, Bazrafshan A, Bozorgi H. *Effect of Different Iron Chelation Regimens on Bone Mass in Transfusion-Dependent Thalassemia Patients*. Expert Rev Hematol 2019; 12(11): 997-1003.
- 24-Nakhakes C, Jaruluxananan S, Saengsuda Y, Saengsuda S. *Risk Factors for Osteoporosis and the Relationship Between Osteoporosis and Hemoglobin Level in Adult Patients with Thalassemia in Rajavithi Hospital*. Asian Biomedicine 2015; 9(2): 169-74.
- 25-Mahmoodi Nesheli H, Farahanian E. *Relation between Bone Mineral Density and Serum Ferritin Levels in Patients with Thalassemia Major*. CasPian Journal Of Pediatrics 2016; 2(2): 158-63.
- 26-Rossi F, Perrotta S, Bellini G, Luongo L, Tortora C, Siniscalco D, et al. *Iron Overload Causes Osteoporosis in Thalassemia Major Patients through Interaction with Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 (TRPV1) Channels*. Haematologica 2014; 99(12): 1876-1884.

- 27-Zhang J, Zhao H, Yao G, Qiao P, Li L, Wu S. *Therapeutic Potential of Iron Chelators on Osteoporosis and Their Cellular Mechanisms*. Biomed Pharmacother 2021; 137: 111380.
- 28-EbrahimPour L, AkhlaghPoor S, Azarkayvan A, Salehi M, Morteza A, Alinaghi R. *Correlation between Bone Mineral Densitometry and Liver/Heart Iron Overload Evaluated by Quantitative T2\* Mri*. Hematology 2012; 17(5): 297-301.
- 29-Verma A, Khanna A, Jangra B, Nanda S, Verma S. *Association of Vitamin d Deficiency and Bone Mass with Liver and Heart Iron Overload in Transfusion DePendent Thalassemia*. International Journal of ContemPorary Pediatrics 2020;7(7):1544-8.
- 30-Yaghoobi M, Miri-Moghaddam E, Majid N, Bazi A, Navidian A, Kalkali A. *Complications of Transfusion-DePendent B-Thalassemia Patients in Sistan and Baluchistan, South-East of Iran*. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2017; 11(4): 268-72.
- 31-Haidar R, Musallam KN, Taher AT. *Bone Disease and Skeletal Complications in Patients with B Thalassemia Major*. Bone 2011; 48(3): 425-32.
- 32-Galaris D, Barbouti A, PantoPoulos K. *Iron Homeostasis and Oxidative Stress: an Intimate RelationshiP*. Biochim BioPhys Acta Mol Cell Res 2019; 1866(12): 118535.
- 33-Camaschella C, Nai A, Silvestri L. *Iron Metabolism and Iron Disorders Revisited in the HePcidin Era*. Haematologica 2020; 105(2): 260-72.
- 34-De Sanctis V, Soliman AT, Elsefdy H, Soliman N, Bedair E, Fiscina B, et al. *Bone Disease in B Thalassemia Patients: Past, Present and Future PersPectives*. Metabolism 2018; 80: 66-79.
- 35-Nakavachara P, Petchkul J, JeerawongPanich K, Kiattisakthavee P, ManPayak T, Netsakulnee P, et al. *Prevalence of Low Bone Mass among Adolescents with Nontransfusion-DePendent Hemoglobin E/B-Thalassemia and its RelationshiP with Anemia Severity*. Pediatr Blood Cancer 2018; 65(1).

## Factors Related to Reduced Bone Density in $\beta$ -Thalassemia Major Patients: Mazandaran Thalassemia Registry

Hossein Karami<sup>1</sup>, Mehrnoush Kosaryan<sup>1</sup>, Mohammad Naderisorki<sup>1</sup>, Fatemeh esfandiari<sup>2</sup>,  
Mobin Ghazaiean<sup>2</sup>, Aily Aliasgharian<sup>1</sup>, Hanie Fallah<sup>1</sup>, Salameh Shakeri<sup>3</sup>, Hadi Darvishi-Khezri<sup>\*1</sup>

### Original Article

**Introduction:** Osteopenia and osteoporosis are known to be one of the main complications of  $\beta$ -thalassemia major ( $\beta$ -TM). The aim of this study was to determine the factors associated with decreased bone density of these patients.

**Methods:** Lumbar and femoral neck bone mineral density (BMD) in  $\beta$ -TM patients characterized via Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to pinpoint the association of iron chelators, diabetes mellitus, serum ferritin above 3000 ng/mL, hemoglobin below 8 gr/dl, using hydroxyurea, liver siderosis and moderate to severe hepatic and cardiac siderosis with BMD. The information was collected from the thalassemia registry in 2019 and statistical analysis was performed by STATA-13 software.

**Results:** Out of 1959 participants with  $\beta$ -thalassemia major registered in the registry, 139 ones (7.09%) had bone mineral density (53 males and 86 females). The prevalence of abnormal bone density in the lumbar and femoral neck was (52.48 to 47.66) 57.5 and (40.18 to 57.52) 48.85 Percent, respectively. After adjusting for the effects of possible interventions, the odds ratio of abnormal bone density in the patients consuming hydroxyurea and deferasirox were 0.24 (0.03 to 1.73) and 0.25 (0.03 to 1.69), respectively. The highest odds were 8.21 (0.18 to 360.22), and 6.72 (0.60 to 74.83) for moderate to severe cardiac and hepatic deposition, respectively.

**Conclusion:** The prevalence of osteopenia and osteoporosis is high among thalassemia major patients. Consumption of hydroxyurea and deferasirox is the most important protective factor and moderate to severe cardiac and hepatic siderosis are the most important risk factors for abnormal bone density.

**Keywords:**  $\beta$ -thalassemia Major, Bone mineral density, Osteoporosis, Risk factors.

**Citation:** Karami H, Kosaryan M, Naderisorki M, Esfandiari F, Ghazaiean M, Aliasgharian A, Fallah H, Darvishi-Khezri H. **Factors Related to Reduced Bone Density in  $\beta$ -thalassemia Major Patients: Mazandaran Thalassemia Registry.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 31(6): 6732-45.

<sup>1</sup>Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

<sup>2</sup>Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

<sup>3</sup>Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09112285373, email: hadidarvishi87@gmail.com