

Research Paper

Investigating the Effect of Iron Chelation Therapy With Deferasirox on Liver Aminotransferases Levels in Transfusion-dependent β -thalassemia Patients



Shayan Pourkazem¹ , Mohammadreza Sharifi Rad¹ , Adel Baghersalimi¹ , Soodeh Salehi¹ , Mercedeh Enshaei¹ ,
Vahid Aminzadeh¹ , Behrang Motamed² , *Bahram Darbandi^{1,3}

1. Pediatric Diseases Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

2. Department of Internal Medicine, Razi Hospital, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

3. Department of Pediatric Hematology and Oncology, 17 Shahrivar Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.



Citation Pourkazem Sh, Sharifi Rad M, Baghersalimi A, Salehi S, Enshaei M, Aminzadeh V, et al. [Investigating the Effect of Iron Chelation Therapy With Deferasirox on Liver Aminotransferases Levels in Transfusion-dependent β -thalassemia Patients (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2024; 33(2):202-215. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.2148.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.2148.1>

Received: 14 Jul 2023

Accepted: 23 Dec 2023

Available Online: 01 Jul 2024

ABSTRACT

Background Various body tissues of β -thalassemia patients are exposed to the destructive effects of iron overload due to chronic blood transfusions. Therefore, the decision to start regular blood transfusion therapy for these patients often leads to the administration of iron chelators. Deferasirox as an orally effective iron-chelating drug could cause some therapy-related adverse events, such as increased liver enzymes, serum creatinine, and gastrointestinal bleeding.

Objective This study evaluates the effect of deferasirox on serum levels of ferritin and liver aminotransferases in transfusion-dependent β -thalassemia patients.

Methods In this study, changes in the serum levels of ferritin and liver aminotransferases in β -thalassemia patients receiving deferasirox, who were referred to the thalassemia department of the 17 Shahrivar Hospital and Beesat Clinic in Rasht City, Iran, have been evaluated, retrospectively. In this regard, 104 β -thalassemia major patients over two years of age receiving regular blood transfusions and deferasirox for at least two consecutive years were enrolled. Information of patients, including age, sex, blood transfusion frequency, deferasirox administration duration and dosage, and serum levels of ferritin and liver enzymes between baseline and at least two years after iron chelation therapy with deferasirox was recorded.

Results The decreased serum levels of ferritin ($P=0.017$), aspartate aminotransferase ($P=0.0001$), and alanine aminotransferase ($P=0.015$) in the last blood testing after deferasirox therapy were statistically significant. However, there was no statistical significance between the decreased serum levels of liver aminotransferases and factors, including age, sex, blood transfusion frequency, duration, and dosage of deferasirox administration.

Conclusion After a few months of taking deferazirox, rather than causing mild and rare liver complications, it can have a protective role for the liver against iron overload in the body and significantly reduce liver aminotransferase.

Keywords:

β -thalassemia, Deferasirox, Ferritin, Liver aminotransferases

* Corresponding Author:

Bahram Darbandi

Address: Pediatric Diseases Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Tel: +98 (911) 1831643

E-Mail: darbandi45@gums.ac.ir



Copyright © 2024 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Thalassemia syndromes are hereditary disorders in the production of α and β globin chains in the hemoglobin tetramer structure. In β -thalassemia patients, the incomplete production of β -globin by disrupting the production of sufficient amounts of HbA leads to the formation of small red blood cells (microcytosis) and containing low amounts of hemoglobin (hypochromia). On the other hand, due to the disturbance created in the balance of α and β globin chains, α -globin chains are unpaired and excessively accumulated, and by forming toxic deposits, it causes severe damage to the membrane of red blood cells and erythroid precursors (microcytic hypochromic anemia). As a result of this damage to blood cells, ineffective erythropoiesis occurs to compensate for anemia in the body which, in addition to producing a few red blood cells with a short lifespan, causes iron overload in the body by increasing the absorption of dietary iron. According to the statistics reported by the [World Health Organization \(WHO\)](#) in 2008, about 40,000 babies with β -thalassemia are born every year, and 25,500 of them depend on regular blood transfusions for their survival. Long-term blood transfusion in β -thalassemia major patients doubles the possibility of iron overload in the body of these patients. In the absence of appropriate treatment with iron chelators (iron overload treating drugs), it may lead to the death of patients in the second or third decade of life due to heart, endocrine and liver failure caused by secondary hemochromatosis. This study aims to determine the effect of iron removal with deferasirox in β -thalassemia patients treated with regular blood transfusions on the level of ferritin and liver aminotransferases.

Methods

In this analytical cross-sectional study, the changes in the serum level of liver enzymes in β -thalassemia patients receiving deferasirox in the thalassemia department of [Hefdeh Shahrivar Hospital](#) and in the [Be'sat Clinic](#) in Rasht, Iran, were retrospectively investigated. For this reason, 104 β -thalassemia patients dependent on regular blood draws, aged over 2 years, who were treated with deferasirox as an iron chelator for at least two consecutive years, were selected. The SPSS software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. The normality of the data was examined by the Kolmogorov-Smirnov test. If the data were normal, the paired t-test would be used; otherwise, the Mann-Whitney U test would be used. Comparison of qualitative variables was

done by chi-square test and, if necessary, Fisher's exact test. $P < 0.05$ was considered as a statistically significant.

Results

Among 104 patients included in the study, 44(42.3%) were male and 60(57.7%) were female, in the age range of 5-46 years (mean age=24.25 $\pm$ 8.79 years). Blood transfusions had been performed for 27 patients (26%) with intervals of less than three weeks and for 77 patients (74%) with intervals of more than three weeks (mean blood transfusion interval=27.09 $\pm$ 7.04 days). Deferasirox had been used by 53 patients (51%) for 2-5 years and by 51 patients (49%) for more than 5 years (mean duration of treatment by deferasirox=5.54 $\pm$ 1.45 years). Deferasirox dosage in 38 patients (36.5%) was less than 32 mg/kg/day and in 66 patients (63.5%) more than 32 mg/kg/day (mean dosage 32.3 $\pm$ 82.58 mg/kg/day).

Statistically, there was a significant difference in the reduction of serum ferritin ($P=0.017$), AST ($P=0.0001$) and ALT ($P=0.015$) in the last blood test after starting deferasirox treatment, compared to baseline levels. In terms of gender, there was a statistically significant difference in serum AST level before and after taking the drug compared to baseline in both males ($P=0.0001$) and females ($P=0.004$). Also, a statistically significant difference was observed in the ALT serum level before and after taking the drug in both males ($P=0.006$) and females ($P=0.024$).

In terms of age range, there was a statistically significant difference in the serum AST level before and after taking the drug in the age groups of <15 years ($P=0.026$), 15-30 years ($P=0.003$) and >30 years ($P=0.001$). In the serum ALT level, there was a significant difference in the age groups of 15-30 years ($P=0.04$) and >30 years ($P=0.001$).

In terms of blood transfusion intervals, there was a statistically significant difference in the level of serum AST before and after taking the drug in blood recipients with interval of >3 weeks ($P=0.001$). In the serum ALT level, there was a significant difference in blood recipients with interval of <3 weeks ($P=0.031$) and >3 weeks ($P=0.01$).

Regarding the duration of deferasirox use, there was a statistically significant difference in the serum AST level before and after taking the drug in the groups <5 years ($P=0.002$) and >5 years ($P=0.0001$). There was also a significant difference in the serum ALT level in the groups <5 years ($P=0.016$) and >5 years ($P=0.012$).

In terms of deferasirox dosage, there was a statistically significant difference in the serum AST level before

and after taking the drug in the groups <32 mg/kg/day ($P=0.012$) and >32 mg/kg/day ($P=0.0001$). In the serum ALT level, there was a significant difference in the dosage group of >32 mg/kg/day ($P=0.003$).

Conclusion

In this study, the use of deferasirox not only led to a slight increase in liver enzymes, but also a significant decrease in serum ferritin and transaminase levels in β -thalassemia patients dependent on blood transfusion. It seems that deferasirox consumption after a few months, although causes mild and rare liver complications, can play a protective role for the liver against iron overload in the body and lead to a decrease in the level of liver aminotransferases. In this study, the greatest decrease in the level of liver transaminases following deferasirox intake was found in males, age group >30 years, those with blood transfusion interval >3 weeks, those with duration of drug use >5 years, and those with drug dosage >32 mg/kg/day. However, the efficacy of this iron chelator in reducing the level of liver enzymes was not significantly different between patients in terms of age, sex, interval of blood transfusion, duration of use, or dosage. Considering some discrepancies among various studies, for more accurate determination of the capability of non-invasive diagnostic methods (including liver aminotransferases and MRI) in showing the harmful effects of iron overload and deferasirox on the liver, more extensive evidence-based studies in β -thalassemia patients are needed.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee in Biological Research of [Guilan University of Medical Sciences](#) (Code: IRGUMS.REC.1397.092).

Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' contributions

Conceptualization and methodology: Bahram Darbandi, Soodeh Salehi, Shayan Pourkazem and Mohammadreza Sharifi Rad; Validation and analysis: Adel Baghersalimi, Mercedeh Enshaei and Mohammadreza Sharifi Rad; Visualization and investigation: Shayan Pourkazem; Initial draft preparation: Mohammadreza

Sharifi Rad and Shayan Pourkazem; Review and editing: Bahram Darbandi, and Shayan Pourkazem; Supervision: Vahid Aminzadeh, Behrang Motamed, Adel Baghersalimi, and Bahram Darbandi; Project administration: Bahram Darbandi; Resources: Mohammadreza Sharifi Rad.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to Afaq Hassan Zadeh Rad and Reza Bayat, the esteemed colleagues of the [Children's Diseases Research Center, Guilan University of Medical Sciences Rasht, Guilan](#).



مقاله پژوهشی

تأثیر آهن زدایی با دفراسیروکس بر سطح آنزیم‌های کبدی بیماران β -تالاسمی وابسته به تزریق خون

شایان پور کاظم^۱، محمدرضا شریفی راد^۱، عادل باقرسلیمی^۱، سوده صالحی^۱، مرسته انشائی^۱، وحید امین زاده^۱، بهرنگ معتمد^۲، بهرام دربندی^{۳،*}

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۲. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۳. گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان، بیمارستان ۱۷ شهریور، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.



Citation Pourkazem Sh, Sharifi Rad M, Baghersalimi A, Salehi S, Enshaei M, Aminzadeh V, et al. [Investigating the Effect of Iron Chelation Therapy With Deferasirox on Liver Aminotransferases Levels in Transfusion-dependent β -thalassemia Patients (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2024; 33(2):202-215. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.2148.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.2148.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۰۹ مهر ۱۴۰۲
تاریخ پذیرش: ۰۳ دی ۱۴۰۲
تاریخ انتشار: ۱۱ تیر ۱۴۰۳

زمینه: یافته‌های مختلف بدن بیماران β -تالاسمی، به واسطه تزریق منظم خون، در معرض اثرات مخرب اضافه بار آهن قرار می‌گیرند؛ از این رو امروزه تصمیم به تزریق منظم خون برای این بیماران در طولانی مدت اغلب به تجویز داروهای آهن زدا می‌انجامد. دفراسیروکس به عنوان یک شلاتور آهن خوراکی می‌تواند منجر به عوارضی چون افزایش آنزیم‌های کبدی، افزایش کراتینین سرم و خونریزی گوارشی شود.

هدف: این مطالعه، به بررسی تأثیر دفراسیروکس بر سطح فریتین و آمینوترانسفرازهای کبدی در بیماران β -تالاسمی وابسته به تزریق خون پرداخته است.

روش‌ها: در این مطالعه تغییرات سطح سرمی فریتین و آمینوترانسفرازهای کبدی بیماران β -تالاسمی دریافت کننده دفراسیروکس در بخش تالاسمی بیمارستان ۱۷ شهریور رشت به صورت گذشته نگر بررسی شده است. ۱۰۴ بیمار β -تالاسمی ماژور با سن بیش از ۲ سال که خونگیری‌های منظم داشته و حداقل به مدت ۲ سال متوالی تحت درمان با دفراسیروکس بوده‌اند، انتخاب شدند. سپس فهرستی از اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، تعداد دفعات تزریق خون و مدت زمان و دُز مصرفی دفراسیروکس تهیه شد و سطح سرمی فریتین و آمینوترانسفرازهای کبدی قبل و بعد از دریافت آهن زدا ثبت شد.

یافته‌ها: میزان کاهش سطح سرمی فریتین ($P=0/017$)، آسپاراتات آمینوترانسفراز ($P=0/0001$) و آلانین آمینوترانسفراز ($P=0/015$) در آخرین آزمایش خون پس از شروع مصرف دفراسیروکس به لحاظ آماری معنی دار بود. البته میان کاهش آنزیم‌های کبدی با سن، جنس، تعداد دفعات تزریق خون و مدت زمان استفاده از دفراسیروکس و دُز مصرفی آن ارتباط معنی داری یافت نشد.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که مصرف دفراسیروکس پس از گذشت چند ماه، بیشتر از ایجاد عوارض خفیف و نادر کبدی، می‌تواند برای کبد نقشی محافظتی در برابر اضافه بار آهن بدن ایفا کند و در مجموع حتی منجر به کاهش سطح آمینوترانسفرازهای کبدی شود.

کلیدواژه‌ها:

بتا تالاسمی، دفراسیروکس، فریتین، آمینوترانسفرازهای کبدی

* نویسنده مسئول:

بهرام دربندی

نشانی: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان.

تلفن: ۱۸۳۱۶۴۳ (۹۱۱) +۹۸

رایانامه: darbandi45@gums.ac.ir



Copyright © 2024 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه

را در پی دارد. دفریپرون یک شلاتور آهن خوراکی با نیمه عمر ۳ ساعت است که از سال ۱۹۹۹ مورد استفاده قرار گرفته است. دُز توصیه شده این دارو ۷۵ تا ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز است. عوارض گوارشی، آرترالژی، نوتروپنی و افزایش گذرای آنزیم های کبدی در پی مصرف این دارو دیده شده است. دفرایپروکس شلاتور آهن خوراکی جدیدتری است که از سال ۲۰۰۵ در کودکان و بزرگسالان مبتلا به β -تالاسمی وابسته به تزریق خون طولانی مدت و حتی مبتلایان به آنمی داسی شکل، جهت کاهش غلظت آهن کبد از طریق افزایش آهن مدفوع استفاده می شود. نیمه عمر دفرایپروکس ۸ تا ۱۶ ساعت بوده و دُز توصیه شده آن ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز به فرم قرص های سریع بازشونده^۸ و ۱۴ تا ۲۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز به فرم قرص های دارای پوشش نازک^۹ است. این دارو علاوه بر عوارض سمی مشابه دفروکسامین، گاه می تواند منجر به افزایش خفیف آنزیم های کبدی، پروتئینوری، افزایش نرخ فیلتراسیون گلومرولی^{۱۰} و افزایش کراتینین سرم شود. شلاتورهای آهن به طور کلی در دوره بارداری منع مصرف دارند، اما در صورت لزوم می توان از دفروکسامین پس از اتمام ۳ ماهه دوم بارداری استفاده کرد [۶، ۷].

در این مطالعه، با هدف تعیین میزان تأثیر آهن زدایی با دفرایپروکس در بیماران β -تالاسمی تحت درمان با تزریق منظم خون، سطح فریتین و آمینوترانسفرازهای کبدی قبل و بعد از درمان با داروی مذکور (فارغ از برند دارویی) بررسی شده است.

روش ها

در این مطالعه مقطعی تحلیلی، تغییرات سطح سرمی آنزیم های کبدی بیماران β -تالاسمی دریافت کننده دفرایپروکس در بخش تالاسمی بیمارستان ۱۷ شهریور و کلینیک تخصصی و فوق تخصصی بعثت رشت به صورت گذشته نگر بررسی شده است. بدین جهت، ۱۰۴ بیمار β -تالاسمی وابسته به خون گیری های منظم با سن بیش از ۲ سال که حداقل به مدت ۲ سال متوالی تحت درمان با دفرایپروکس به عنوان شلاتور آهن بوده اند، انتخاب شدند. ابتدا دُز مصرفی این شلاتور آهن مشخص شد. تعداد دفعات خون گیری بیماران و متوسط زمان دریافت شلاتور آهن در طول مطالعه ثبت شد. سپس فهرستی از اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، تاریخ اولین تزریق خون، تعداد دفعات تزریق خون و مدت زمان استفاده از دفرایپروکس و دُز مصرفی آن تهیه و سطح سرمی فریتین و آنزیم های کبدی، شامل آسپاراتات

سندرم های تالاسمی، اختلالاتی ارثی در تولید زنجیره های گلوبین α و β موجود در ساختار تترامر هموگلوبین هستند. در بیماران β -تالاسمی، ساخت ناقص گلوبین β با ایجاد اختلال در تولید مقادیر کافی HbA، به تشکیل گلبول های قرمز کوچک^۱ و حاوی مقادیر کم هموگلوبین^۲ منتهی می شود. از طرف دیگر، به دنبال اختلال ایجاد شده در توازن مقدار زنجیره های گلوبین α و β ، زنجیره های گلوبین α جفت نشده و مازاد جمع شده و با تشکیل رسوبات سمی، آسیب شدیدی را به غشای گلبول های قرمز و پیش سازهای اریتروئید وارد می کنند^۳. با هدف جبران آنمی ایجاد شده در بدن به دنبال همین آسیب سلول های خونی، اریتروپوئز ناموثر پدید می آید که علاوه بر تولید محدود گلبول های قرمز با طول عمر کوتاه، از طریق افزایش جذب آهن غذایی سبب ایجاد بار اضافه آهن^۴ در بدن می شود. طبق آمار گزارش شده از سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۸، هر ساله حدود ۴۰۰۰۰ نوزاد مبتلا به β -تالاسمی متولد می شوند که ۲۵۵۰۰ نفر از آنان برای ادامه حیات خود به تزریق منظم خون وابسته هستند. تزریق خون درازمدت در بیماران β -تالاسمی ماژور، احتمال ایجاد اضافه بار آهن را در بدن این بیماران دوچندان می کند که در صورت عدم اقدام درمانی مناسب با شلاتورهای آهن (داروهای آهن زدا) ممکن است در اثر نارسایی قلب، غدد درون ریز و کبد ناشی از هموکروماتوز ثانویه، به مرگ بیماران در دهه دوم یا سوم زندگی بینجامد. به دنبال شروع استفاده از شلاتورهای آهن، امید به زندگی در بیماران β -تالاسمی در سراسر دنیا به طرز چشمگیری افزایش پیدا کرده است؛ در نتیجه امروزه، شروع تزریق منظم خون برای بیماران β -تالاسمی ماژور، اغلب در طولانی مدت به تجویز شلاتور آهن می انجامد [۱-۵].

در حال حاضر، دفروکسامین^۵، دفریپرون^۶ و دفرایپروکس^۷ ۳ شلاتور مورد استفاده جهت درمان اضافه بار آهن محسوب می شوند.

دفروکسامین یک شلاتور آهن تزریقی (زیرجلدی یا داخل عروقی)، تقریباً غیرسمی و مشتق از فراورده باکتری *Streptomyces* بوده که از سال ۱۹۶۸ مورد استفاده قرار گرفته است. نیمه عمر دفروکسامین تنها ۳۰ دقیقه بوده و دُز پیشنهادی آن، ۳۰ تا ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز است. گاهی مصرف این دارو، عوارضی همچون آسیب شبکیه چشم، ناشنوایی و واکنش های آلرژیک موضعی پوستی (از قبیل کهیر)

1. Microcytosis
2. Hypochromia
3. Microcytic hypochromic anemia
4. Iron overload
5. Deferoxamine
6. Deferiprone
7. Deferasirox

8. Dispersible tablets
9. Film-coated tablets
10. Glomerular Filtration Rate (GFR)

جدول ۱. مقایسه مقادیر فریتین برحسب نانوگرم بر میلی لیتر، آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز برحسب واحد بین المللی آنزیم بر لیتر در آزمایش خون قبل از شروع مصرف دفرایروکس و آخرین آزمایش خون بعد از حداقل ۲ سال درمان با این شلاتور آهن در بیماران مبتلا به β -تالاسمی مراجعه کننده به بیمارستان ۱۷ شهریور و کلینیک بعثت رشت

متغیر سرمی	پیش از شروع مصرف دفرایروکس	آخرین آزمایش خون پس از مصرف دفرایروکس	Z-score	P
Ferritin	۱۹۵۶/۴±۱۲۳۳	۱۷۴۱/۴±۱۴۱۹/۴	۲/۳۸	۰/۰۱۷
AST	۳۵/۷۷±۲۰/۱۱	۲۶/۶۸±۱۴/۳۲	۴/۷۵	۰/۰۰۰۱
ALT	۳۷/۸۴±۲۷/۳۱	۳۱/۴۳±۲۹/۵۳	۲/۴۷	۰/۰۱۵
				P<۰/۰۵ P>۰/۰۵

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

P<۰/۰۵ معنی دار به لحاظ آماری

بیشتر از ۳ هفته انجام می شد که میانگین فواصل تزریق خون آنان $27/09 \pm 7/04$ روز محاسبه شد. دفرایروکس در ۵۳ بیمار (۵۱ درصد) به مدت ۲ الی ۵ سال و در ۵۱ بیمار (۴۹ درصد) به مدت بیشتر از ۵ سال مصرف شده بود و میانگین طول مدت زمان درمان این بیماران با دفرایروکس $5/54 \pm 1/45$ سال محاسبه شد. دُز مصرفی دفرایروکس در ۳۸ بیمار (۳۶/۵ درصد) کمتر از ۳۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز، در ۶۶ بیمار (۶۳/۵ درصد) بیشتر از ۳۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز و در کل بیماران به طور میانگین $32/82 \pm 3/58$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز بود.

در این مطالعه، به لحاظ آماری تفاوت معنی داری در میزان کاهش سطح سرمی فریتین آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز ($P=0/017$)، ($P=0/0001$) و آلانین آمینوترانسفراز ($P=0/015$) در آخرین آزمایش خون پس از شروع درمان با دفرایروکس، نسبت به سطح پایه آن ها، مشاهده شد (جدول شماره ۱).

در طول این مطالعه به دنبال آهن زدایی با دفرایروکس، کاهش سطح آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز به ترتیب در ۷۷ نفر (۷۴ درصد) و ۷۲ نفر (۶۹/۲ درصد) از بیماران β -تالاسمی دیده شد. (جدول شماره ۲).

در ادامه، ارتباط میان برخی متغیرها با کاهش آمینوترانسفرازهای کبدی به دنبال ۲ سال مصرف دفرایروکس بررسی شد (جدول شماره ۳ و ۴).

از نظر جنسیت، تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم در آخرین آزمایش خون پس از مصرف دارو نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو، به تفکیک در بیماران پسر و دختر مبتلا به β -تالاسمی دیده شد ($P=0/0001$ و $P=0/004$)؛ در حالی که تفاوت آماری براساس تغییرات سرمی آسپاراتات آمینوترانسفراز، بین ۲ گروه پسران و دختران معنی دار نبود ($P=0/332$). همچنین تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات سطح آلانین آمینوترانسفراز

آمینوترانسفراز^{۱۱} و آلانین آمینوترانسفراز^{۱۲} طی دوره های قبل و بعد از آهن زدایی با دفرایروکس ثبت شد. بیماران با سابقه ابتلا به هپاتیت ویروسی، مصرف کنندگان سایر شلاتورهای آهن و داروهای مؤثر بر سطح آنزیم های کبدی (از جمله داروهای ضد تشنج) و همچنین مصرف کنندگان دفرایروکس به مدت کمتر از ۲ سال (به دلیل احتمال اثربخشی ناچیز در مصرف کوتاه مدت) از روند این مطالعه خارج شدند.

به جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. در این مطالعه، داده ها به وسیله آمارهای توصیفی (تعداد، درصد، میانگین و انحراف معیار) گزارش شده اند. به طور خلاصه، نرمالیتی داده ها توسط آزمون کولموگروف اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفت که در صورت نرمال بودن داده ها از آزمون تی جفت شده^{۱۳} و در صورت عدم وجود نرمالیتی از آزمون یو من ویتنی^{۱۴} استفاده شده است. مقایسه متغیرهای کیفی توسط آزمون کای اسکور و در صورت لزوم توسط آزمون دقیق فیشر^{۱۵} انجام شده است. $P<0/05$ به عنوان اختلاف آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مجموع ۱۰۴ بیمار وارد شده به مطالعه، ۴۴ بیمار (۴۲/۳ درصد) پسر و ۶۰ بیمار (۵۷/۷ درصد) دختر بودند که به طور کلی در محدوده سنی ۵ تا ۴۶ سال قرار داشتند. ۱۶ بیمار (۱۵/۴ درصد) در رده سنی کمتر از ۱۵ سال، ۶۳ بیمار (۶۰/۶ درصد) در رده سنی ۱۵ تا ۳۰ سال و ۲۵ بیمار (۲۴ درصد) در رده سنی ۳۰ سال به بالا قرار گرفتند که میانگین سنی کلی آنان $24/25 \pm 8/79$ سال محاسبه شد. تزریق خون برای ۲۷ بیمار (۲۶ درصد) با فواصل کمتر از ۳ هفته و برای ۷۷ بیمار (۷۴ درصد) با فواصل

11. Aspartate aminotransferase (AST)
12. Alanine transaminase (ALT)
13. Paired T-test
14. Mann whitney U Test
15. Fisher exact test

جدول ۲. تغییرات سطح سرمی آسپارات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز برحسب واحد بین‌المللی آنزیم بر لیتر بعد از گذشت ۲ سال آه‌ن‌زایی با دفرایزوکس در بیماران مبتلا به β -تالاسمی مراجعه‌کننده به بیمارستان ۱۷ شهریور و کلینیک بعثت رشت

آنزیم کبدی	تغییرات سطح سرمی آنزیم بعد از ۲ سال درمان با دفرایزوکس	تعداد (درصد)
AST	افزایش	۲۷(۲۶)
	کاهش	۷۷(۷۴)
ALT	افزایش	۳۲(۳۰/۸)
	کاهش	۷۲(۶۹/۲)

مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

جنسیت بیماران β -تالاسمی مورد مطالعه یافت نشد.

از نظر محدوده سنی، تفاوت آماری معنی‌داری در میزان تغییرات سطح آسپارات آمینوترانسفراز سرم در آخرین آزمایش خون پس از مصرف دارو، نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو به تفکیک بیماران β -تالاسمی مورد مطالعه در رده‌های سنی کمتر از ۱۵ سال ($P=0/026$)، ۱۵ تا ۳۰ سال ($P=0/003$) و ۳۰ سال به بالا ($P=0/001$) مشاهده شد؛ در حالی که تفاوت آماری معنی‌داری

سرم در آخرین آزمایش خون پس از مصرف دارو، نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو به تفکیک در بیماران پسر و دختر مبتلا به β -تالاسمی مورد مطالعه مشاهده شد ($P=0/006$ و $P=0/024$)؛ در حالی که تفاوت آماری براساس تغییرات سرمی آلانین آمینوترانسفراز، در مجموع بین ۲ گروه پسران و دختران معنی‌دار نبود ($P=0/6$). به‌طور کلی، ارتباط معنی‌داری میان کاهش سطح ترانس آمینازهای کبدی به دنبال مصرف دفرایزوکس با

جدول ۳. مقایسه سطح آسپارات آمینوترانسفراز سرم برحسب نانوگرم بر میلی‌لیتر پیش از شروع مصرف دفرایزوکس و پس از حداقل ۲ سال درمان با این دارو در بیماران مبتلا به β -تالاسمی مراجعه‌کننده به بیمارستان ۱۷ شهریور و کلینیک بعثت رشت براساس جنسیت، محدوده سنی، فواصل تزریق خون، مدت‌زمان و دُز مصرفی دارو

متغیر مورد بررسی در رابطه با سطح AST سرم	پیش از شروع مصرف دفرایزوکس	آخرین آزمایش خون پس از مصرف دفرایزوکس	تغییرات	P-value
جنسیت	پسر	$40/79 \pm 25/02$	$28/09 \pm 10/32$	$P=0/0001$
	دختر	$32/11 \pm 14/74$	$25/65 \pm 16/67$	$P=0/004$
محدوده سنی	زیر ۱۵ سال	$34/56 \pm 7/17$	$26/81 \pm 8/96$	$P=0/026$
	۱۵ تا ۳۰ سال	$34/69 \pm 18/4$	$27/42 \pm 16/3$	$P=0/003$
	۳۰ سال به بالا	$39/28 \pm 28/4$	$24/72 \pm 11/75$	$P=0/001$
فواصل تزریق خون	کمتر از ۳ هفته	$32/37 \pm 13/98$	$26/81 \pm 19/49$	$P=0/071$
	بیشتر از ۳ هفته	$36/97 \pm 21/81$	$26/63 \pm 12/16$	$P=0/0001$
مدت‌زمان مصرف دارو	۲ تا ۵ سال	$36/24 \pm 23/9$	$27/32 \pm 15/93$	$P=0/002$
	بیشتر از ۵ سال	$35/29 \pm 15/4$	$26/01 \pm 12/55$	$P=0/0001$
دُز مصرف دارو	کمتر از ۳۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز	$34/39 \pm 18/31$	$26/42 \pm 11/54$	$P=0/012$
	بیشتر از ۳۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز	$36/57 \pm 21/17$	$26/83 \pm 15/78$	$P=0/0001$
				$P < 0/05$ $P > 0/05$

مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

$P < 0/05$ معنی‌دار به لحاظ آماری

جدول ۴. مقایسه سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) سرم برحسب نانوگرم بر میلی لیتر پیش از شروع مصرف دفرایز پروکس و پس از حداقل ۲ سال درمان با این دارو در بیماران مبتلا به β -تالاسمی مراجعه کننده به بیمارستان ۱۷ شهریور و کلینیک بعثت رشت براساس جنسیت، محدوده سنی، فواصل تزریق خون، مدت زمان دُز مصرفی دارو

متغیر مورد بررسی در رابطه با سطح ALT سرم	پیش از شروع مصرف دفرایز پروکس	آخرین آزمایش خون پس از مصرف دفرایز پروکس	تغییرات	P
جنسیت	پسر	$37/56 \pm 27/9$	$27/77 \pm 19/21$	$P=0/006$
	دختر	$38/05 \pm 27/1$	$30/83 \pm 38/09$	$P=0/024$
محدوده سنی	زیر ۱۵ سال	$30/56 \pm 18/11$	$25/5 \pm 19/31$	$P=0/587$
	۱۵-۳۰ سال	$39/14 \pm 29/84$	$32/98 \pm 38/06$	$P=0/022$
	۳۰ سال به بالا	$39/23 \pm 25/56$	$23/44 \pm 12/55$	$P=0/001$
فواصل تزریق خون	کمتر از ۳ هفته	$43/48 \pm 25/58$	$36/33 \pm 51/22$	$P=0/031$
	بیشتر از ۳ هفته	$25/87 \pm 27/78$	$27/15 \pm 20/47$	$P=0/001$
مدت زمان مصرف دارو	۲ تا ۵ سال	$38/64 \pm 29/22$	$31/24 \pm 38/86$	$P=0/016$
	بیشتر از ۵ سال	$37/01 \pm 25/43$	$27/76 \pm 21/39$	$P=0/012$
دُز مصرف دارو	کمتر از ۳۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز	$33/55 \pm 22/81$	$26/63 \pm 21/41$	$P=0/097$
	بیشتر از ۳۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز	$40/31 \pm 29/01$	$31/21 \pm 36$	$P=0/003$
				$P < 0/05$
				$P > 0/05$

مجله دانشکده علوم پزشکی گیلان

$P < 0/05$ معنی دار به لحاظ آماری

($P=0/001$) مشاهده شد؛ در حالی که تغییرات سرمی آسپارات آمینوترانسفراز در دریافت کنندگان خون با فواصل زمانی کمتر از ۳ هفته ($P=0/071$) و مقایسه این دو گروه از نظر فواصل زمانی دریافت خون ($P=0/91$) به لحاظ آماری معنی دار نبود. همچنین تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات سطح آلانین آمینوترانسفراز سرم در آخرین آزمایش خون پس از مصرف دارو، نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو در دریافت کنندگان خون با فواصل زمانی کمتر از ۳ هفته ($P=0/031$) و بیشتر از ۳ هفته ($P=0/01$) مشاهده شد؛ در حالی که تفاوت تغییرات سرمی آلانین آمینوترانسفراز در مقایسه این ۲ گروه بایکدیگر از نظر فواصل زمانی دریافت خون ($P=0/26$) معنی دار نبود. به طور کلی، ارتباط معنی داری میان کاهش سطح ترانس آمینازهای کبدی به دنبال مصرف دفرایز پروکس با فواصل تزریق خون بیماران β -تالاسمی مورد مطالعه یافت نشد.

از نظر مدت زمان مصرف دفرایز پروکس، تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات سطح آسپارات آمینوترانسفراز سرم در آخرین آزمایش خون پس از مصرف دارو به مدت کمتر از ۵ سال

در مقایسه تغییرات سطح سرمی آسپارات آمینوترانسفراز میان این ۳ گروه سنی با همدیگر دیده نشد ($P=0/676$). همچنین تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات سطح آلانین آمینوترانسفراز سرم در آخرین آزمایش خون پس از مصرف دارو، نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو به تفکیک بیماران β -تالاسمی مورد مطالعه در رده های سنی ۱۵ تا ۳۰ سال ($P=0/04$) و ۳۰ سال به بالا ($P=0/001$) مشاهده شد؛ اما تغییرات سطح آلانین آمینوترانسفراز سرم قبل و پس از درمان با دفرایز پروکس در رده سنی کمتر از ۱۵ سال ($P=0/587$) معنی دار نبود. مقایسه تغییرات میان این سه گروه سنی با همدیگر ($P=0/222$) نیز معنی دار نبود. به طور کلی، ارتباط معنی داری میان کاهش سطح ترانس آمینازهای کبدی به دنبال مصرف دفرایز پروکس با سن بیماران β -تالاسمی مورد مطالعه یافت نشد.

از نظر فواصل تزریق خون، تفاوت آماری معنی داری در میزان تغییرات سطح آلانین آمینوترانسفراز سرم در آخرین آزمایش خون پس از مصرف دارو، نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو در دریافت کنندگان خون با فواصل زمانی بیشتر از ۳ هفته

تحمل می‌شود و شایع‌ترین عوارض آن (عوارض گوارشی، افزایش ترانس آمینازهای کبدی و اختلال کلیوی) به‌ندرت منجر به قطع مصرف دارو می‌شود [۸].

البته تجویز شلاتورهای آهن می‌تواند کاربرد گسترده‌تری هم در درمان بیماران تالاسمی داشته باشد. همان‌طور که در مطالعه خالد مسلم و همکاران و همکاران اشاره شده است، صرف‌نظر از تأثیر مضاعف تزریق خون مداوم، باتوجه به اضافه‌بار آهن ناشی از ارپرتروپوئز غیرمؤثر و افزایش جذب آهن غذایی در بیماران β -تالاسمی سطح فریتین سرم بالای ۸۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، به‌شدت با افزایش ریسک عوارض^{۱۶} ناشی از اضافه‌بار آهن همراه بوده و می‌تواند اندیکاسیون شروع درمان با شلاتور آهن در بیماران β -تالاسمی غیروابسته به تزریق خون^{۱۷} نیز باشد [۹].

براساس متآنالیز مریم سلطانی و همکاران و همکاران، نرخ بقای ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰ ساله بیماران β -تالاسمی ماژور در سراسر جهان به ترتیب به ۹۸/۳۹، ۹۵/۰۷، ۹۰/۴۱ و ۸۲/۹۳ درصد رسیده است که سهم قابل‌توجهی از این افزایش امید به زندگی، مربوط به درمان هم‌زمان با تزریق منظم خون و تجویز شلاتورهای آهن است [۱۰].

باتوجه به اهمیت اثربخشی و عوارض ناشی از مصرف شلاتورهای آهن، در این مطالعه، ۱۰۴ بیمار β -تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان ۱۷ شهریور و کلینیک بعثت رشت با سن بیش از دو سال که خون‌گیری‌های منظم داشته و حداقل به مدت ۲ سال متوالی تحت درمان با دفرازپروکس بودند، با در نظر گرفتن متغیرهایی چون سن، جنس، تاریخ اولین تزریق خون، تعداد دفعات تزریق خون و مدت‌زمان استفاده از دفرازپروکس و دُز مصرفی آن، از نظر سطح فریتین و آمینوترانسفرازهای کبدی قبل و بعد از شروع درمان با این شلاتور آهن بررسی شدند.

در این مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری ($P=0/017$) بین مقادیر فریتین خون پیش از شروع مصرف دارو و پس از آن در آخرین آزمایش خون بیماران β -تالاسمی ماژور دیده شد؛ به‌طوری‌که میزان فریتین خون قبل از شروع مصرف دفرازپروکس 1243 ± 1956 و پس از آن $1419/4 \pm 1741$ بود (جدول شماره ۱).

همچنین طی این مطالعه، به‌دنبال درمان با دفرازپروکس، کاهش سطح آنزیم آسپارات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز به ترتیب در ۷۴ و ۶۹/۲ درصد از بیماران β -تالاسمی مشاهده شد. درحالی‌که گاه از افزایش خفیف آنزیم‌های کبدی، به‌عنوان یک عارضه دفرازپروکس یاد می‌شود، سطح آسپارات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز به ترتیب تنها در ۲۶ و ۳۰/۸ درصد بیماران این مطالعه افزایش یافت. درمجموع به لحاظ آماری، اثربخشی

($P=0/002$) و بیشتر از ۵ سال ($P=0/001$)، نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو مشاهده شد؛ درحالی‌که تفاوت تغییرات سرمی آسپارات آمینوترانسفراز میان این دو گروه ($P=0/637$) معنی‌دار نبود. همچنین تفاوت آماری معنی‌داری در میزان تغییرات سطح آلانین آمینوترانسفراز سرم در آخرین آزمایش خون پس از مصرف دارو به مدت کمتر از ۵ سال ($P=0/016$) و بیشتر از ۵ سال ($P=0/012$)، نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو مشاهده شد؛ درحالی‌که تفاوت تغییرات سرمی آلانین آمینوترانسفراز میان این دو گروه ($P=0/974$) معنی‌دار نبود. به‌طور کلی، ارتباط معنی‌داری میان کاهش سطح ترانس آمینازهای کبدی به دنبال مصرف دفرازپروکس با طول مدت تجویز این شلاتور آهن در بیماران β -تالاسمی مورد مطالعه یافت نشد.

از نظر دُز مصرفی دفرازپروکس، تفاوت آماری معنی‌داری در میزان تغییرات سطح آسپارات آمینوترانسفراز سرم پس از مصرف دارو با دُز کمتر از ۳۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز ($P=0/012$) و بیشتر از ۳۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز ($P=0/001$) نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو مشاهده شد؛ درحالی‌که مقایسه تغییرات سرمی آسپارات آمینوترانسفراز میان این دو گروه ($P=0/561$) معنی‌دار نبود. همچنین، تفاوت آماری معنی‌داری در میزان تغییرات سطح آلانین آمینوترانسفراز سرم پس از مصرف دارو با دُز بیشتر از ۳۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو ($P=0/003$) مشاهده شد؛ درحالی‌که تغییرات سرمی آلانین آمینوترانسفراز پس از مصرف دارو با دُز کمتر از ۳۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز نسبت به سطح آن پیش از شروع مصرف دارو ($P=0/097$) و مقایسه تغییرات میان این دو گروه از نظر دُز مصرفی ($P=0/338$) معنی‌دار نبود. به‌طور کلی ارتباط معنی‌داری میان کاهش سطح ترانس آمینازهای کبدی به دنبال مصرف دفرازپروکس با دُز مصرفی این شلاتور آهن در بیماران β -تالاسمی مورد مطالعه یافت نشد.

بحث

به‌طور کلی در این مطالعه، با هدف تعیین میزان تأثیر آهن‌زدایی با دفرازپروکس در بیماران β -تالاسمی وابسته به تزریق منظم خون، سطح فریتین و ترانس آمینازهای کبدی قبل و بعد از درمان با داروی مذکور (فارغ از برند دارویی) بررسی شد.

دفرازپروکس، به‌عنوان یک شلاتور آهن خوراکی، به‌منظور کاهش نارسایی بافت‌های قلب، غدد درون‌ریز و کبد ناشی از اضافه‌بار آهن در بیماران β -تالاسمی وابسته به تزریق منظم خون تجویز می‌شود. دفرازپروکس اثربخشی بالایی در حفظ سلامت بافت قلب و کبد در برابر اضافه‌بار آهن از خود نشان داده، به‌خوبی

16. Morbidity

17. Nontransfusion-dependent β -thalassemia

جدول ۵. مقایسه نتایج ۳ مطالعه مختلف در خصوص تأثیر آهن‌زدایی با دفرایزروکس بر سطح فریتین سرم بیماران β -تالاسمی وابسته به تزریق خون مداوم بر حسب نانوگرم بر میلی لیتر

مطالعه	شرایط مورد بررسی آهن‌زدایی	سطح پایه	سطح نهایی	P
مطالعه کنونی	تأثیر مصرف دفرایزروکس	$1956/4 \pm 1233$	$1741/4 \pm 1419/4$	$0/017$
ارندی و همکاران [۱۱]	تأثیر مصرف ترکیبی دفرایزروکس و دفروکسامین	4031 ± 1955	2316 ± 1653	$<0/001$
صالحی‌فر و همکاران [۱۲]	تأثیر افزایش دفعات مصرف روزانه دفرایزروکس	1814 ± 922	1372 ± 90	$0/02$
$P < 0/05$ $P > 0/05$				

$P < 0/05$ معنی‌دار به لحاظ آماری

مجله دانشکده علوم پزشکی گیلان

به $41/59 \pm 44/58$ رسیده بود که از نظر آماری معنی‌دار ارزیابی نشد (به ترتیب $P = 0/452$ و $P = 0/567$). همچنین افزایش معنی‌داری در تغییرات سطح نیتروژن اوره خون^{۱۸} و کراتینین بیماران به دنبال درمان ترکیبی با دفرایزروکس و دفروکسامین مشاهده نشد (به ترتیب $P = 0/623$ و $P = 0/215$) [۱۱].

در کارآزمایی بالینی صالحی‌فر و همکاران، ۲۱ بیمار β -تالاسمی ماژور که حداقل به مدت ۶ ماه، ۱ بار در روز دفرایزروکس مصرف می‌کردند، تحت درمان با این دارو به صورت ۲ بار در روز قرار گرفتند. میانگین آخرین سطح فریتین بیماران نسبت به مقادیر پایه، به‌طور معنی‌داری از 1814 ± 922 نانوگرم بر میلی لیتر به 1372 ± 90 نانوگرم بر میلی لیتر کاهش یافت ($P = 0/02$). البته در تغییر میزان کراتینین، آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز این بیماران نسبت به مقادیر پایه، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب $P = 0/87$ ، $P = 0/5$ و $P = 0/62$). این مطالعه در نهایت، اینطور نتیجه‌گیری کرد که مصرف دو بار در روز دفرایزروکس، با کمترین عوارض کبدی و کلیوی، به‌طوری معنی‌دار می‌تواند موجب کاهش سطح فریتین سرم نسبت به مصرف ۱ بار در روز آن شود [۱۲].

در بررسی هم‌زمان ۲ مطالعه مذکور با مطالعه کنونی می‌توان از دیدگاه‌های متفاوتی، تأثیر آهن‌زدایی با دفرایزروکس بر کاهش معنی‌دار سطح سرمی فریتین بیماران β -تالاسمی وابسته به تزریق خون را مشاهده کرد (جدول شماره ۵). این مسئله باید در نظر گرفته شود که کاهش معنی‌دار فریتین در مطالعه ارندی و همکاران بر اثر درمان ترکیبی با دفرایزروکس و دفروکسامین، و در مطالعه صالحی‌فر و همکاران بر اثر افزایش دفعات مصرف روزانه دفرایزروکس (از ۱ بار در روز به ۲ بار در روز) ایجاد شده است. همچنین باید به این نکته اشاره کرده که حجم نمونه مطالعه کنونی (۱۰۴ بیمار)، به‌صورت قابل ملاحظه‌ای بیشتر از

دفرایزروکس بر تغییرات سطح سرمی ترانس آمینازهای کبدی به‌صورت کاهشی ($P = 0/0001$) برای آسپاراتات آمینوترانسفراز و $P = 0/015$ برای آلانین آمینوترانسفراز در بیماران مورد مطالعه، معنی‌دار ارزیابی شد (جدول شماره ۱ و ۲).

براساس متغیرهای بررسی‌شده، بیشترین کاهش سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز به دنبال مصرف دفرایزروکس در پسرهای گروه سنی بالای ۳۰ سال، فواصل تزریق خون بیشتر از ۳ هفته، مدت‌زمان مصرف داروی بیشتر از ۵ سال و دُز مصرفی بیشتر از ۳۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز رخ داد؛ اما به‌طور کلی از لحاظ آماری، میان کاهش سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز و متغیرهای بررسی‌شده (شامل جنسیت، محدوده سنی، فواصل تزریق خون، مدت‌زمان و دُز مصرفی دفرایزروکس) ارتباط معنی‌داری در این مطالعه یافت نشد (جدول‌های شماره ۳ و ۴).

مطالعات متعددی طی سال‌های اخیر از جهاتی گوناگون، اثربخشی دفرایزروکس را بر سلامت عملکرد کبد و سایر اندام‌های بدن در بیماران β -تالاسمی بررسی کرده‌اند.

در مطالعه ارندی و همکاران، ۳۲ بیمار β -تالاسمی ماژور در شیراز، ۲ روز در هفته تحت درمان ترکیبی با دفرایزروکس (با دُز ۳۰ تا ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز) و دفروکسامین (با دُز ۴۰ تا ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز) قرار گرفتند. پس از گذشت ۱۲ ماه، کاهش چشمگیری در سطح فریتین سرم این بیماران از 4031 ± 1955 نانوگرم بر میلی لیتر به 2316 ± 1653 نانوگرم بر میلی لیتر مشاهده شد ($P < 0/001$). در این مطالعه، بین تغییرات سطح فریتین سرم ناشی از شلاتورهای آهن با سن و جنسیت بیماران ارتباط معنی‌داری یافت نشد. سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز به دنبال مصرف ترکیبی این شلاتورهای آهن، به‌طور متوسط از 3316 ± 1929 به 4518 ± 5114 و سطح آلانین آمینوترانسفراز از 4518 ± 5114

18. Blood urea nitrogen (BUN)

جدول ۶. مقایسه نتایج ۳ مطالعه مختلف در خصوص تأثیر آهن‌زدایی با دفرایزروکس بر سطح ترانس آمینازهای کبدی بیماران β -تالاسمی وابسته به تزریق خون مداوم برحسب واحد بین‌المللی آنزیم بر لیتر

مطالعه	شرایط مورد بررسی آهن‌زدایی	AST		ALT	
		سطح پایه	سطح نهایی	سطح پایه	سطح نهایی
مطالعه کنونی	تأثیر مصرف دفرایزروکس	۳۵/۷۷±۲۰/۱۱	۲۶/۶۸±۱۴/۳۲	۳۷/۸۴±۲۷/۳۱	۲۹/۵۳±۳۱/۴۳
ارندى و همکاران [۱۷]	تأثیر مصرف ترکیبی دفرایزروکس و دفروکسامین	۳۲/۶۸±۱۹/۲۹	۳۷/۵۳±۳۱/۹۹	۴۵/۱۸±۵۱/۱۴	۴۱/۵۹±۴۴/۵۸
صالحی‌فرو همکاران [۱۲]	تأثیر افزایش دفعات مصرف روزانه دفرایزروکس	۲۶/۵ + ۲۱/۲	۳۲±۳۱/۸	۳۳/۸±۲۳/۳	۳۰/۵±۲۵/۴
		P<۰/۰۵ P>۰/۰۵		P<۰/۰۵ P>۰/۰۵	

مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

P<۰/۰۵ معنی‌دار به لحاظ آماری

سایر این مطالعات است.

بررسی هم‌زمان این ۳ مطالعه، مشابهت‌ها و تناقض‌هایی را در خصوص تأثیر آهن‌زدایی با دفرایزروکس بر سطح سرمی ترانس آمینازهای کبدی نشان می‌دهد (جدول شماره ۶). همسو با مطالعه صالحی‌فرو و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی مازندران که در آن افزایش دفعات مصرف روزانه دفرایزروکس (از ۱ بار در روز به ۲ بار در روز) تفاوت معنی‌داری را در سطح نهایی ترانس آمینازهای کبدی سرم نسبت به سطح پایه آن‌ها ایجاد نکرد، مطالعه کنونی نیز کاهش معنی‌دار وابسته به دُز مصرفی دفرایزروکس را در سطح این آنزیم‌های کبدی نشان نمی‌دهد. به علاوه، درحالی‌که درمان ترکیبی با دفرایزروکس و دفروکسامین در مطالعه ارندى و همکاران تغییر معنی‌داری را در سطح سرمی ترانس آمینازهای کبدی در پی نداشت، مطالعه کنونی کاهش معنی‌داری را در سطح این آنزیم‌های کبدی به دنبال درمان تک‌دارویی با دفرایزروکس نشان می‌دهد.

در ادامه، با بررسی مطالعات مرتبط متنوع‌تر، به ابعاد گسترده‌تری از کارایی و عوارض دفرایزروکس اشاره می‌کنیم که می‌تواند برای انجام مطالعات مرتبط آینده توسط علاقه‌مندان در نظر گرفته شود.

در مطالعه کریمی و همکاران، بیماران β -تالاسمی اینترمدیای تحت درمان با دفرایزروکس، هر ۲ ماه طی ۱ سال از نظر سطح فریتین سرم پایش شدند. این بیماران β -تالاسمی اینترمدیا در صورت وجود فریتین سرم ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز دفرایزروکس، فریتین سرم ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز دفرایزروکس و فریتین سرم بالای ۲۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۳۰ تا ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز دفرایزروکس دریافت می‌کردند. کاهش سطح فریتین

سرم در ۲ ماه ابتدایی، معنی‌دار نبود ($P=۰/۸۸$)؛ اما بعد از گذشت ۴ ماه ($P=۰/۰۱$)، ۶ ماه ($P=۰/۰۱$)، ۸ ماه ($P<۰/۰۰۱$)، ۱۰ ماه ($P<۰/۰۰۱$) و ۱۲ ماه ($P<۰/۰۰۱$) از شروع درمان با دفرایزروکس، کاهشی معنی‌دار در سطح فریتین سرم آنان مشاهده شد [۱۳].

در مطالعه سلیمان و همکاران در قطر، به دنبال درمان بیماران β -تالاسمی ماژور سرونکاتیو از نظر هپاتیت، از سن ۸ سالگی تا ۱۸ سالگی با دفروکسامین و سپس ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه‌روز دفرایزروکس (از ۱۳/۸±۱/۵ سالگی)، کاهشی معنی‌دار در سطح سرمی فریتین، آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و آلکالین فسفاتاز^{۱۹} مشاهده شد. همچنین نویسنده این مقاله، افزایش سطح فاکتور رشد شبه انسولین^{۲۰} را در این بیماران به دنبال درمان با شلاتور آهن، نشانی از بهبود کارکرد کبد عنوان می‌کند [۱۴].

همچنین برخی از مطالعات، میزان تأثیر داروهای آهن‌زدا بر آهن ذخیره‌شده در بافت‌های قلب و کبد بیماران β -تالاسمی ماژور را به‌وسیله تصویربرداری رزونانس مغناطیسی T2^{۲۱} مورد بررسی قرار داده‌اند. گفتنی است که دسترسی آسان‌تر و هزینه کمتر، از مزایای بررسی ترانس آمینازهای کبدی نسبت به MRI می‌باشد.

در مطالعه مرادویسی و همکاران بر پایه نتایج بررسی تصویربرداری رزونانس مغناطیسی T2 در ۵۲ بیمار β -تالاسمی ماژور بیمارستان بعثت سنجند، دفرایزروکس نسبت به دفروکسامین تأثیر بیشتری بر کاهش آهن کبد و قلب از خود نشان داد. این اثر محافظتی دفرایزروکس، بر روی بافت قلب نسبت به بافت کبد بیشتر بود. در این مطالعه تفاوت معنادار آماری بین تأثیر دفرایزروکس و دفروکسامین بر آنزیم‌های کبدی

19. Alkaline Phosphatase (ALP)

20. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

21. Magnetic Resonance Imaging (MRI) T2

نه تنها به قدرت افزایش خفیف آنزیم‌های کبدی را به همراه داشت، بلکه در مجموع در بیماران β -تالاسمی وابسته به تزریق خون منجر به کاهش قابل ملاحظه‌ای در سطح سرمی فریتین و ترانس آمینازهای کبدی شد. به نظر می‌رسد که مصرف دفرایزروکس بعد از گذشت چند ماه، بیشتر از ایجاد عوارض کبدی خفیف نادر، می‌تواند برای کبد نقشی محافظتی در برابر اضافه بار آهن بدن ایفا کند و منجر به کاهش سطح آمینوترانسفرازهای کبدی شود. در این مطالعه، بیشترین کاهش سطح ترانس آمینازهای کبدی به دنبال مصرف دفرایزروکس در پسرهای گروه سنی بالای ۳۰ سال، فواصل تزریق خون بیشتر از ۳ هفته، مدت زمان مصرف داروی بیشتر از ۵ سال و دُز مصرفی بیشتر از ۳۲ mg/kg/day دیده شد؛ اما به طور کلی در این بیماران، میزان اثربخشی آهن‌زدایی با این شلاتور آهن بر کاهش سطح آنزیم‌های کبدی وابستگی معنی‌داری را به لحاظ آماری به سن، جنس، میزان تزریق خون، مدت زمان و دُز مصرف دفرایزروکس از خود نشان نداد. باتوجه به برخی مغایرت‌های اشاره شده میان مطالعات گوناگون، تعیین دقیق تر قابلیت روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی (از جمله آمینوترانسفرازهای کبدی و MRI) در نمایان کردن اثرات مخرب اضافه بار آهن و دفرایزروکس بر کبد به بررسی‌های مبتنی بر شواهد گسترده‌تری نیاز دارد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان تأیید شده است (IR.GUMS.REC.1397.092).

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و روش‌شناسی: بهرام دربندی، سوده صالحی، شایان پور کاظم و محمدرضا شریفی راد؛ اعتبارسنجی و تحلیل: عادل باقر سلیمی، مرصده انشائی و محمدرضا شریفی راد؛ تحقیق و بررسی منابع و بصری‌سازی: شایان پور کاظم؛ نگارش پیش‌نویس: محمدرضا شریفی راد و شایان پور کاظم؛ ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: بهرام دربندی و شایان پور کاظم؛ نظارت: وحید امین‌زاده، بهرنگ معتمد، عادل باقر سلیمی و بهرام دربندی؛ مدیریت پروژه: بهرام دربندی؛ تأمین مالی: محمدرضا شریفی راد.

سرم (آسپارات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز) وجود نداشت. تنها در مصرف‌کنندگان دفروکسامین میان فریتین و آهن ذخیره‌شده در کبد همبستگی معنی‌داری وجود داشت و برای مصرف‌کنندگان دفرایزروکس این چنین نبود [۱۵].

در مطالعه انصاری و همکاران بر روی ۱۰۸ بیمار β -تالاسمی ماژور در تهران، درمان تک‌دارویی با دفرایزروکس و درمان ترکیبی با دفروکسامین و دفریپرون تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر بهبود نتایج بررسی کبد و قلب با تصویربرداری رزونانس مغناطیسی T2 نسبت به درمان تک‌دارویی با دفروکسامین داشت [۱۶].

در یک بررسی تحلیلی مروری، بولیش و همکاران به این نتیجه دست یافتند که دفرایزروکس می‌تواند به عنوان شلاتور آهن انتخابی در خط اول درمان اضافه بار آهن ناشی از تالاسمی، خصوصاً در بیماران متمایل به مصرف دفرایزروکس خوراکی و بیماران با عدم تحمل مناسب دفروکسامین تزریقی، تجویز شود؛ زیرا در پی بررسی‌های متعدد، مصرف دفرایزروکس در طولانی مدت اثربخشی مشابهی نسبت به دفروکسامین از خود نشان داده است [۱۷].

در مطالعه الخبوری و همکاران، عوارض پدیدآمده در ۷۲ بیمار β -تالاسمی ماژور و اینترمدیا در عمان که تحت درمان با دفرایزروکس بودند، بررسی شدند. علت قطع دفرایزروکس در ۷ نفر اختلال عملکرد کلیه، ۲ نفر احساس ناخوشایند عمومی، ۲ نفر افزایش ترانس آمینازهای کبدی، ۱ نفر حاملگی و ۱ نفر اسهال شدید گزارش شد [۱۸].

در مطالعه بادلی و همکاران، به دنبال درمان با دفرایزروکس افزایش معنی‌داری در سطح نیترژن اوره خون سرم، لیپوکالین مرتبط با ژلاتیناز نوتروفیل^{۲۲} ادرار، اینترلوکین^{۲۳} ادرار، آلبومین ادرار، نسبت لیپوکالین مرتبط با ژلاتیناز نوتروفیل ادرار به کراتینین و نسبت مولکول آسیب کلیه^{۲۴} ادرار به کراتینین در بیماران β -تالاسمی ماژور بیمارستان ۱۷ شهریور مشاهده شد [۱۹].

در مطالعه پوشش دوست و همکاران، در ۱۵۶ بیمار تالاسمی وابسته به تزریق خون و تحت درمان با دفرایزروکس، تغییر حدت بینایی و افت شنوایی حسی عصبی، به ترتیب تنها در ۰/۶ و ۱/۳ درصد از بیماران گزارش شده است [۲۰].

نتیجه‌گیری

دفرایزروکس، به عنوان یک شلاتور آهن خوراکی جهت مقابله با اضافه بار آهن بدن در بیماران β -تالاسمی ماژور و اینترمدیا، داروی مؤثر و نسبتاً ایمنی است. در این مطالعه مصرف دفرایزروکس،

22. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

23. Interleukin-18 (IL-18)

24. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از دکتر آفاق حسن‌زاده راد و آقای رضا بیات (همکاران محترم مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان) اعلام می‌دارند.

References

- [1] Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, Mumtaz S, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2021; 9(12):e1788. [DOI:10.1002/mgg3.1788] [PMID]
- [2] Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemias. *Current Opinion in Hematology*. 2009; 16(3):187-94. [DOI:10.1097/MOH.0b013e32832990a4] [PMID]
- [3] Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in β -thalassemia. *Blood Reviews*. 2019; 37:100588. [DOI:10.1016/j.blre.2019.100588] [PMID]
- [4] Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *European Journal of Haematology*. 2020; 105(6):692-703. [DOI:10.1111/ejh.13512] [PMID]
- [5] Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, function and allostery. *Sub-Cellular Biochemistry*. 2020; 94:345-82. [DOI:10.1007/978-3-030-41769-7_14] [PMID]
- [6] Pinto VM, Forni GL. Management of iron overload in beta-thalassemia patients: Clinical practice update based on case series. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(22):8771. [DOI:10.3390/ijms21228771] [PMID]
- [7] Qadah T. Deferasirox versus deferoxamine in managing iron overload in patients with Sickle Cell Anaemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2022; 50(12):03000605221143290. [DOI:10.1177/03000605221143290] [PMID]
- [8] Cassinerio E, Roghi A, Orofino N, Pedrotti P, Zanaboni L, Poggiali E, et al. A 5-year follow-up in deferasirox treatment: Improvement of cardiac and hepatic iron overload and amelioration in cardiac function in thalassemia major patients. *Annals of Hematology*. 2015; 94(6):939-45. [DOI:10.1007/s00277-014-2291-x] [PMID]
- [9] Musallam KM, Vitran A, Meloni A, Pollina SA, Karimi M, El-Beshlawy A, et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent β -thalassemia. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(2):E78-80. [DOI:10.1002/ajh.26428] [PMID]
- [10] Soltani M, Hassanipour S, Veisani Y, Darbandi M, Rezaiean S. The global survival rate of patients with beta-thalassemia major: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Contemporary Medical Sciences*. 2021; 7(2):80-5. [Link]
- [11] Arandi N, Haghpahan S, Safaei S, Zahedi Z, Ashrafi A, Eatemadfar P, et al. Combination therapy-deferasirox and deferoxamine-in thalassemia major patients in emerging countries with limited resources. *Transfusion Medicine*. 2015; 25(1):8-12. [DOI:10.1111/tme.12188] [PMID]
- [12] Salehifar E, Karami H, Kosaryan M, Masoudi H, Aliasgharian A, Mousavi M, et al. [Efficacy of oral deferasirox by twice-daily dosing in patients with transfusion-dependent beta thalassemia (Persian)]. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2015; 25(129):1-8. [Link]
- [13] Karimi M, Arandi N, Haghpahan S, Ansari S, Azarkeyvan A, Bordbar M, et al. Efficacy of deferasirox (Exjade®) in modulation of iron overload in patients with β -thalassemia intermedia. *Hemoglobin*. 2015; 39(5):327-9. [DOI:10.3109/03630269.2015.1057735] [PMID]
- [14] Soliman A, Yassin M, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, et al. Longitudinal study on liver functions in patients with thalassemia major before and after deferasirox (DFX) therapy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2014; 6(1):e2014025. [DOI:10.4084/mjhid.2014.025] [PMID]
- [15] Moradveisi B, Taghizadeh Sarvestani R, Ghaderi E, Kompany F. [Comparison of the heart and liver iron deposition status in Major β Thalassemia patients treated with two iron chelation drugs of "Deferoxamine and Deferasirox" using MRI T2* technique (Persian)]. *The Scientific Journal of Iranian Blood Transfusion Organization*. 2015; 12(1):55-62. [Link]
- [16] Ansari S, Azarkeyvan A, Miri-Aliabad G, Yousefian S, Rostami T. Comparison of iron chelation effects of deferoxamine, deferasirox, and combination of deferoxamine and deferiprone on liver and cardiac T2* MRI in thalassemia major. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2017; 8(3):159-64. [PMID]
- [17] Bollig C, Schell LK, Ruecker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 8(8):CD007476. [DOI:10.1002/14651858.CD007476.pub3] [PMID]
- [18] Al-Khabori M, Bhandari S, Al-Huneini M, Al-Farsi K, Panjwani V, Daar S. Side effects of deferasirox iron chelation in patients with beta thalassemia major or intermedia. *Oman Medical Journal*. 2013; 28(2):121-4. [DOI:10.5001/omj.2013.31] [PMID]
- [19] Badeli H, Baghersalimi A, Eslami S, Saadat F, Rad AH, Basavand R, et al. Early kidney damage markers after deferasirox treatment in patients with thalassemia major: A case-control study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019:5461617. [DOI:10.1155/2019/5461617] [PMID]
- [20] Poosheshdoost P, Faraji N, Zeinali T, Baghersalimi A, Miremarati A, Darbandi B. Visual and auditory complications during deferasirox therapy in Beta-thalassemia. *Iranian Journal of Pediatric Hematology & Oncology*. 2022. [DOI:10.18502/ijpho.v12i4.10913]