

Research Paper



The Effect of Iron Chelators on urine Beta Microglobulin(β 2M) and Serum Sodium on Patients with Thalassemia Major

*Asieh Aref¹, Sara Mosavi Larijani², Ali Ehsanpour³, Shokouh Shayanpour¹

1. Assistant Professor of Nephrology, Department of Internal Medicine, Chronic Renal Failure Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2. Medical Resident, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3. Assistant Professor of Hematology & Oncology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Aref A, Musavi Larijani S, Ehsanpour A, Shyanpour Sh. [The Effect of Iron Chelators on urine Beta Microglobulin (β 2M) and Serum Sodium on Patients with Thalassemia Major (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2023; 22(4):450-457. 10.32592/JSMJ.22.3.450

<https://doi.org/10.32592/JSMJ.22.3.450>

ABSTRACT

Background and Objectives Thalassemia is the most common genetic disease associated with the body's recurrent blood transfusions and iron overload. Iron chelators can reduce the adverse effects of iron overload through various mechanisms. However, concerns have recently been raised about their negative impact on renal function. The current study, therefore, examined the effect of different iron chelators on renal function in patients with thalassemia major.

Subjects and Methods This cross-sectional descriptive study included primary thalassemia patients (5 - 25 years) referring to Ahvaz Thalassemia Center for regular blood transfusion and regular treatment with iron chelators. They were divided into 3 groups (deferiprone 60-80 mg/kg/d, deferasirox 15-35 mg/kg/d and deferoxamine 11-48 mg/kg/d). Blood and 24-hour urine samples were collected to determine glomerular filtration rate (GFR) and biochemical factors.

Results No significant difference was observed between the studied groups in terms of GFR, urine albumin, serum creatinine, serum cystatin C, serum and urine phosphorus, and urine sodium ($p > 0.05$), but serum sodium and urine β 2microglobulin (β 2M) were significantly different between the studied groups ($p < 0.05$). Serum sodium was significantly higher in the deferiprone group compared to the control ($P=0.004$). Urine β 2M was significantly higher in the deferoxamine and deferasirox groups in comparison with the control group ($P=0.041$, $P=0.013$). Finally, serum sodium was significantly higher in the deferiprone and deferasirox groups than that in the deferoxamine group ($P=0.001$, $P=0.021$).

Conclusion Urine beta-2 microglobulin increased in patients receiving deferoxamine and deferasirox compared to the control group, which might indicate primary kidney damage.

Keywords Thalassemia major, Iron chelator, Cystatin C, Beta-microglobulin

Received: 31 Jul 2023
Accepted: 19 Dec 2023
Available Online: 19 Feb 2024

* **Corresponding Author:**

Asieh Aref

Address: Department of Internal Medicine, Chronic Renal Failure Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: 09133543114

E-Mail: aref-a@ajums.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

Thalassemia is the most common genetic disease associated with the body's recurrent blood transfusions and iron overload. Iron chelators are compounds designed to bind and remove excess iron from the body. By leveraging various mechanisms, they work to counteract the harmful impact of iron overload, which is often a consequence of recurrent blood transfusions in individuals with thalassemia. Iron chelators can reduce the adverse effects of iron overload through various mechanisms. However, concerns have recently been raised about their negative impact on renal function. Hence, the current study examined the effect of different iron chelators on renal function in patients with thalassemia major. Findings of this study could greatly inform medical decisions and treatment strategies, contributing to optimization of the care and well-being of individuals grappling with thalassemia and iron overload.

Methods

This cross-sectional descriptive study included primary thalassemia patients aged 5 to 25 years. These individuals received regular blood transfusions as well as consistent treatment with iron chelators. They were divided into three distinct groups based on the specific iron chelator they were using. The groups were as follows:

- 1. Deferiprone Group:** Individuals in this group received a dosage of 60-80 mg/kg/day of deferiprone.
- 2. Deferasirox Group:** Patients in this group underwent treatment with a dosage ranging from 15-35 mg/kg/day of deferasirox.
- 3. Deferoxamine Group:** This group consisted of individuals who received treatments with dosages varying from 11-48 mg/kg/day of deferoxamine.

Data collection included both blood and 24-hour urine samples obtained from the individuals in these groups. These samples were then used to determine the glomerular filtration rate (GFR) as well as various biochemical factors. The GFR is a specific measure used to assess how well the kidneys are filtering waste from the blood, thus providing valuable insights into kidney function. The principal goal of this research was to understand and compare the impact of these different iron chelators, deferiprone, deferasirox, and deferoxamine, on the glomerular filtration rate and the relevant biochemical factors in primary thalassemia patients within the specified age range.

By studying the effects of these different iron chelators on kidney function and the relevant biochemical markers, the researchers aimed to provide valuable data that could contribute to informed decision-making in thalassemia patient care. Findings of this study has the potential to help optimize treatment strategies, minimize potential risks, and

improve the overall health and well-being of individuals with thalassemia and its associated treatments.

Results

No significant differences were observed between the studied groups in terms of GFR, urine albumin, serum creatinine, serum cystatin C, serum and urine phosphorus, and urine sodium (p -value > 0.05). However, our analysis did reveal a few significant differences among the groups:

- **Serum Sodium:** The serum sodium levels were notably different among the groups. Specifically, the deferiprone group exhibited significantly higher serum sodium levels compared to the control group ($p=0.004$). Additionally, serum sodium was significantly higher in the deferiprone and deferasirox groups compared to the deferoxamine group ($p=0.001$, $p=0.021$).

- **Urine β 2microglobulin (β 2M):** The levels of urine β 2Microglobulin were significantly higher in the deferoxamine and deferasirox groups compared to the control group ($p=0.041$, $p=0.013$). These findings suggest that while several biochemical factors and GFR did not show any substantial differences among the studied groups, there were significant variations in serum sodium levels and urine β 2Microglobulin levels. This indicates that different iron chelators may have distinct impacts on these specific markers. Understanding these distinctions can be crucial for healthcare professionals managing thalassemia patients, as it sheds light on the potential various effects of different iron chelators on these particular biochemical factors. Findings of this study can contribute to tailored and more precise treatment approaches for individuals with thalassemia. More specifically, they provide valuable insights into the potential effect of different iron chelators on specific biochemical markers, contributing to a deeper understanding of the nuanced effects of these treatments on kidney function and the related factors in thalassemia patients.

Conclusion

The observation that urine beta-2 microglobulin (β 2M) levels increased in patients receiving deferoxamine and deferasirox compared to the control group suggests a potential indication of primary kidney damage. Understanding Urine Beta-2 Microglobulin (β 2M): Beta-2 microglobulin is a protein found on the surface of many cells, including those in the kidneys. When kidneys are functioning normally, only trace amounts of this protein are found in the urine. However, increased levels of β 2M in urine can be a sign of kidney damage because it indicates that the kidneys may not be effectively filtering and retaining this protein as they should. In the context of this study, the elevated levels of urine β 2Microglobulin in patients receiving deferoxamine and deferasirox compared to the control group suggest the possibility of primary kidney damage. This increase may indicate that these specific iron

chelators, deferoxamine and deferasirox, could potentially contribute to or be associated with kidney damage in thalassemia patients. These findings have important clinical implications. Specifically, they warrant close monitoring and assessment of kidney function in individuals with thalassemia who receive these specific iron chelators. Monitoring urine β 2Microglobulin levels can offer insight into the potential impact of these treatments on kidney health and guide healthcare professionals in adjusting treatment plans and implementing appropriate interventions to safeguard kidney function. This observation may prompt further research and exploration into the precise effects of these iron chelators on kidney function and β 2M levels. Understanding the mechanisms behind the increase in urine β 2Microglobulin levels can potentially lead to the development of strategies to mitigate any potential kidney damage associated with these treatments while optimizing their benefits in managing iron overload in thalassemia patients. In summary, the increase in urine β 2Microglobulin levels in patients receiving deferoxamine and deferasirox compared to the control group suggests a potential indicator of primary kidney damage. This underscores the importance of ongoing vigilance and assessment of kidney health in individuals with thalassemia undergoing treatment with iron chelators.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This research was approved by the Postgraduate Education Council of Ahwaz University of Medical Sciences in 2021, respecting the rights of the authors and authors to use printed and electronic texts and resources and the approval of the research project in the Ethics Committee of Ahwaz University of Medical Sciences with code IR.AJUMS.HGOLESTAN.REC.1399.153. This study was conducted by sara mousavi larijani to obtain a doctorate degree in internal medicine.

Funding

This study was supported by Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Authors contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank vice chancellor for research and technology of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran for any support during the performing this study and Management and staff of Ahvaz Thalassemia Center for helping in this study.

مقاله پژوهشی

بررسی تاثیر شلاتورهای آهن بر بتا دو میکروگلوبولین ادرار و سدیم سرم بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

*آسیه عارف^۱، سارا موسوی لاریجانی^۲، علی احسان پور^۳، شکوه شایان پور^۱

۱. استادیار نفروپژوی، گروه داخلی، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲. دستیار پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۳. استادیار هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

Use your device to scan and read the article online



Citation Aref A, Musavi Larjani S, Ehsanpour A, Shyanpour Sh. [The Effect of Iron Chelators on urine Beta Microglobulin ($\beta 2M$) and Serum Sodium on Patients with Thalassemia Major (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2023; 22(4):450-457. 10.32592/JSMJ.22.3.450

doi <https://doi.org/10.32592/JSMJ.22.3.450>

چکیده



زمینه و هدف: تالاسمی شایع ترین بیماری ژنتیکی مرتبط با تزریق مکرر خون و اضافه بار آهن بدن است. شلاتورهای آهن می توانند اثرات نامطلوب اضافه بار آهن را از طریق مکانیسم های مختلف کاهش دهند. با این حال، اخیراً نگرانی هایی در مورد تأثیر منفی آنها بر عملکرد کلیه مطرح شده است. از این رو، مطالعه حاضر به بررسی تأثیر شلات های مختلف آهن بر عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور پرداخته است.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی-مقطعی، بیماران تالاسمی (۵ تا ۲۵ سال) مراجعه کننده به مرکز تالاسمی اهواز با تزریق خون و درمان منظم با شلاتورهای آهن به ۳ گروه (دفریپرون ۸۰-۶۰ mg/kg/d، دفراسیروکس ۳۵-۱۵ mg/kg/d و دفروکسامین ۴۸-۱۱) تقسیم شدند. نمونه های ادرار برای تعیین میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و فاکتورهای بیوشیمیایی جمع آوری شد.

یافته ها: تفاوت قابل توجهی بین گروه های مورد مطالعه از نظر GFR، آلبومین ادرار، کراتینین سرم، سیستاتین C سرم، فسفر سرم و ادرار و سدیم ادرار وجود نداشت ($p > 0.05$)، اما سدیم سرم و $\beta 2$ میکروگلوبولین ادرار ($\beta 2M$) در بین گروه ها تفاوت معنی داری داشتند ($p < 0.05$). سدیم سرم در گروه دفریپرون به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P = 0.004$). ادرار $\beta 2M$ در گروه دفروکسامین ($P = 0.041$) و دفراسیروکس ($P = 0.013$) به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود. علاوه بر این، سدیم سرم در گروه های دفریپرو ($P = 0.001$) و دفراسیروکس ($P = 0.021$) به طور معنی داری بیشتر از گروه دفروکسامین بود.

نتیجه گیری: میکروگلوبولین بتا-۲ ادرار در بیماران دریافت کننده دفروکسامین و دفراسیروکس نسبت به گروه کنترل افزایش یافت که ممکن است نشان دهنده آسیب اولیه کلیه باشد.

کلیدواژه ها: تالاسمی ماژور، شلاتور آهن، سیستاتین C، بتا میکروگلوبولین

تاریخ دریافت: ۰۹ مرداد ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۲۸ آذر ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۳۰ دی ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:

آسیه عارف

نشانی: گروه داخلی، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۹۱۳۳۵۴۳۱۱۴

ایمانامه: aref-a@ajums.ac.ir

مقدمه

پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (IRAJUMS. REC.1399.153)، مطالعه در مرکز تالاسمی اهواز انجام شد. این مطالعه شامل ۴۵ بیمار (۱۹ مرد، ۲۶ زن) در محدوده سنی ۵ تا ۲۵ سال مبتلا به تالاسمی ماژور بود که به مدت یک سال به مرکز تالاسمی اهواز مراجعه کرده و به طور منظم تحت تزریق خون قرار می‌گرفتند و به طور مرتب از کیلاتورهای آهن استفاده می‌کردند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و دریافت منظم خون طی سال گذشته بود. معیارهای خروج شامل وجود علل اصلی نارسایی کلیه مانند دیابت، فشار خون بالا، گلوپروپونفریت و مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک بود. پس از نمونه‌گیری و کسب رضایت آگاهانه از شرکت‌کنندگان یا والدین آنها، بیماران بر اساس نوع شلاتور دریافتی به ۳ گروه (n=۱۵) شامل دفریپرون (۶۰-۸۰ mg/kg/d)، دفراسیروکس (۱۵-۳۵ mg/kg/d) و دفروکسامین (۱۱-۴۸ mg/kg/d) تقسیم شدند. علاوه بر این، یک گروه ۱۵ نفره (۴ مرد، ۱۱ زن) از خواهران و برادران بیمارانی که تالاسمی نداشتند به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند.

سیس مشخصات دموگرافیک بیماران (سن و جنس) و رژیم شلاتور آهن شامل نوع شلاتور و مدت زمان استفاده از کیلاتور ثبت شد. در نهایت ۴ میلی‌لیتر خون ناشتا برای تعیین فاکتورهای بیوشیمیایی سرم شامل کراتینین، سفر و سدیم گرفته شد. نمونه ادرار ۲۴ ساعته نیز برای تعیین فاکتورهای بیوشیمیایی ادرار از جمله آلومین، سدیم و فسفر جمع‌آوری شد. نرخ فیلتراسیون گلوبولی (GFR) با استفاده از فرمول شوارتز برای کودکان زیر ۱۸ سال ($GFR = k \times \text{ارتفاع} / \text{کراتینین (سرم)}$) محاسبه شد. در این فرمول، k برای کودکان زیر ۲ سال ۰/۴۴ و برای کودکان بالای ۲ سال ۰/۵۵ است.

GFR برای بیماران بالای ۱۸ سال با استفاده از معادله اصلاح رژیم غذایی در بیماری کلیوی (MDRD) محاسبه شد. علاوه بر عوامل ذکر شده در بالا، کیت‌های تجاری سیستاتین C سرم و بتا میکروگلوبولین ادرار ($\beta_2\text{-MG}$) را به عنوان نشانگرهای جدید اختلال عملکرد کلیه و لوله در نمونه‌های ادرار صبحگاهی اندازه‌گیری کردند.

تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ با استفاده از آزمون t مستقل (من ویتنی برای موارد ناپارامتریک) و تحلیل واریانس یک طرفه (Kruskalwalis برای موارد ناپارامتریک) تکمیل شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مقایسه میانگین سن و توزیع جنسیتی بین بیماران دریافت‌کننده شلاتورهای مختلف و گروه کنترل در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین مدت زمان دریافت شلاتور در گروه‌های دریافت‌کننده دفریپرون،

تالاسمی یک اختلال ارثی است که در اثر کاهش یا عدم سنتز زنجیره‌های گلوبین ایجاد می‌شود. این کاهش ناشی از جهش در ژن‌های گلوبین است که با اکسیژن‌رسانی در بیماران مبتلا تداخل دارد [۱]. بیماران با علائم و نشانه‌های کم‌خونی مزمن و شدید، رشد ناکافی، بزرگ شدن طحال و کبد و اختلالات استخوانی به ویژه در سر و صورت همراه با تغییر شکل مشخص می‌شوند [۲]. رایج‌ترین درمان برای همه اشکال تالاسمی تزریق گلوبول قرمز است که برای تامین گلوبول‌های قرمز سالم و هموگلوبین طبیعی که می‌تواند اکسیژن را حمل کند ضروری است. اکثر بیماران تالاسمی اولیه هر دو یا سه هفته یکبار خون دریافت می‌کنند [۳].

بسیاری از مشکلات بیماران تالاسمی ناشی از اضافه بار آهن و نقش مخرب آن در بدن است. سه علت اصلی این پدیده، اریتروپوئتی‌اثر، تزریق خون متعدد و مکرر و افزایش جذب روده‌ای آهن است. مورد اول و دوم به دلیل تخریب بیش از حد گلوبول‌های قرمز و مورد دوم به دلیل کم‌خونی مزمن است [۴، ۵].

در این بیماران، تخمین بیش از حد ظرفیت ترانسفرین به عنوان یک پروتئین حامل آهن باعث تجمع آهن آزاد در خون و بافت‌های بدن می‌شود که عاملی بالقوه برای تولید ترکیبات مضر و آسیب/اختلال در بافت‌های بدن است [۶، ۷].

آهن اضافی در اندام‌های حیاتی از جمله قلب، کبد و غدد درون ریز تجمع می‌یابد و در صورت عدم درمان می‌تواند منجر به اختلال عملکرد این اندام‌ها و حتی مرگ در دهه دوم زندگی بیماران شود [۷]. بنابراین درمان مادام‌العمر با شلات‌های آهن نقش اساسی در مدیریت بیماران تالاسمی دارد و بقا و کیفیت زندگی را به طور چشمگیری بهبود می‌بخشد [۸].

دفریپرون، دفراسیروکس و دفروکسامین شلات‌کننده‌های آهن هستند که در سال‌های اخیر به طور گسترده‌ای به عنوان یک درمان جایگزین موثر مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۹]. با این حال، مطالعات اخیر اثرات نامطلوب دفروکسامین و دفریپرون را بر عملکرد کلیه نشان داده‌اند [۷، ۱۰]، و مواردی از سندرم فانکونی به دنبال درمان با دفراسیروکس گزارش شده است [۱۱، ۱۲]. علاوه بر این، برخی از مطالعات، نارسایی کلیوی قابل توجهی را به دنبال شلاتورهای آهن گزارش نکرده‌اند [۱۳]. با توجه به نتایج متناقض در مورد مسمومیت کلیوی ناشی از کیلاتورهای آهن، مطالعه حاضر با هدف تعیین تاثیر انواع شلات‌های آهن بر عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به مرکز تالاسمی اهواز انجام شد.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی مقطعی بود. پس از تایید کمیته اخلاق

همانطور که در جدول ۳ نشان داده شده است، مقایسه زوجی گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که سدیم سرم در گروه دفریپرون با گروه کنترل و $\beta 2M$ ادرار در گروه دفروکسامین و دفراسیروکس با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری داشت ($p < 0.05$). همچنین سدیم سرم در گروه دفروکسامین تفاوت معنی‌داری با گروه دفریپرون و دفراسیروکس نشان داد ($p < 0.05$).

دفروکسامین و دفراسیروکس $3/06 \pm 23/13$ ، $3/67 \pm 23/06$ و $3/36 \pm 24/06$ بود ($p < 0.05$). همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی سرم و ادرار نشان داد که از بین فاکتورهای مورد مطالعه، تنها $\beta 2M$ ادرار و سدیم سرم بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشتند ($p < 0.05$).

جدول ۱. مقایسه توزیع جنسیتی گروه‌های مورد مطالعه

Variable	Level	Chelator Frequency (%)	Control frequency (%)	P value
sex	Male	19 (42.2)	4 (26.7)	0.283
	Female	26 (57.8)	11 (73.3)	
	Total	45 (100)	15 (100)	
Age (mean \pm standard deviation)		17.91 \pm 5.40	19.73 \pm 4.71	0.224

جدول ۲. مقایسه عوامل بیوشیمیایی سرم و ادرار در گروه‌های مورد مطالعه

Biochemical tests	Deferiprone group	Deferasirox group	Deferoxamine group	Controls	P value
GFR (ml.min.1.73 m ²)	126.06 \pm 37.22	124.06 \pm 35.87	131.8 \pm 36.36	128.86 \pm 33.24	0.965
Serum Cr (mg/dl)	0.72 \pm 0.11	0.7 \pm 0.07	0.74 \pm 0.14	0.7 \pm 0.08	0.705
Urine albumin (mg/dl)	8.6 \pm 7.11	5.73 \pm 2.43	9.36 \pm 7.71	10.13 \pm 5.76	0.089
Cys C (mg/dl)	0.79 \pm 0.16	0.82 \pm 0.13	0.79 \pm 0.18	0.71 \pm 0.09	0.185
B ₂ -MG (mg/dl)	1.9 \pm 0.56	2.57 \pm 0.98	2.23 \pm 0.6	1.73 \pm 0.44	0.035
Urine P (mg/dl)	63.8 \pm 31.84	40.06 \pm 29.11	42.06 \pm 20.28	48.73 \pm 21.18	0.122
Serum P (mg/dl)	5.22 \pm 0.88	5.08 \pm 1.17	5.78 \pm 1.51	5.09 \pm 0.43	0.211
Urine sodium (mg/dl)	137.26 \pm 56.84	122.26 \pm 51.82	111.33 \pm 44.37	118.53 \pm 47.53	0.596
Serum sodium (mg/dl)	136.46 \pm 0.83	135.8 \pm 1.42	134.66 \pm 1.47	135.33 \pm 0.97	0.001

داده‌ها بر حسب میانگین \pm انحراف معیار ارائه شد. برای مقایسه کراتینین از آزمون ANOVA و برای مقایسه سایر متغیرها از آزمون Kruskal-Wallis در بین گروه‌های مورد مطالعه استفاده شد. *در سطح $P < 0.05$ تفاوت معنی‌داری نشان می‌دهد.

جدول ۳. مقایسه $\beta 2M$ ادرار و سدیم سرم در گروه‌های مورد مطالعه

Biochemical tests	Deferiprone (Group A)	Deferasirox (Group B)	Deferoxamine (Group C)	Controls	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
B ₂ -MG	1.9 \pm 0.56	2.57 \pm 0.98	2.23 \pm 0.6	1.73 \pm 0.44	NS	0.013	0.041	NS	NS	NS
Serum Na (mg/dl)	136.46 \pm 0.83	135.8 \pm 1.42	134.66 \pm 1.47	135.33 \pm 0.44	0.004	NS	NS	NS	0.001	0.021

¹ Group A versus controls; ² Group B versus controls; ³ Group C versus controls;

⁴ Group A versus Group B; ⁵ Group A versus Group C; ⁶ Group B versus Group C

همکاران گزارش کردند که گروه‌های دریافت‌کننده شلاتور ترکیبی (دفروکسامین + دفریپرون) و شلاتور منفرد (دفروکسامین) باعث افزایش دفع سدیم ادرار بدون تفاوت معنی‌داری در فسفر ادرار شدند [۷].

این تفاوت به تفاوت جمعیت‌های مورد مطالعه از نظر متغیرهای مختلف (سن، مدت بیماری، شدت اضافه بار آهن، دفعات تزریق، نوع شلاتور، دوز شلاتور و ...) مربوط می‌شود. همانطور که مشاهده می‌شود، یافته‌های مربوط به رابطه بین شلاتور و تغییرات الکترولیت‌ها متناقض است و تحقیقات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است.

در مطالعه حاضر، نشانگرهای معمول عملکرد کلیه شامل GFR، آلبومین و کراتینین در بیماران دریافت‌کننده شلات آهن، در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد. نتایج ما با مطالعات Economou و همکاران، ولتی و همکاران آلدوک و همکاران مطابقت داشت [۷، ۱۵، ۱۶]. با این

بحث

مطالعه حاضر به تعیین اثر شلاتورهای مختلف آهن بر عملکرد کلیه بیماران تالاسمی اولیه می‌پردازد. بر اساس نتایج، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه در میزان فسفر سرم و ادرار و سدیم ادرار مشاهده نشد، اما سدیم سرم در گروه دفریپرون به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. اما تفاوت معنی‌داری در سدیم سرم در دفروکسامین و دفراسیروکس در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد. نتایج متناقضی برای تغییرات الکترولیت‌های سرم در بیماران بتا تالاسمی تحت درمان با شلاتور گزارش شده است. نتایج مطالعه ظفری و همکاران مطابق با مطالعه حاضر بود، اما حامد و همکاران، لاپاتسانیس و همکاران و آلدوک و همکاران، فسفاتوری و افزایش سطح فسفر سرم را در بیماران بتا تالاسمی با یا بدون درمان شلاتور گزارش کردند [۹، ۱۳-۱۶]. علاوه بر این، Economou و

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش مصوب شورای تحصیلات تکمیلی دانشگاه علوم پزشکی اهواز در سال ۱۳۹۹ است که با رعایت حق مؤلفان و نویسندگان در استفاده از متون و منابع چاپی و الکترونیک و تصویب طرح تحقیقاتی در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اهواز با کد اخلاق IR.AJUMS.HGOLESTAN.REC.1399.153

حامی مالی

این کار با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (شماره کمک هزینه تحقیق: Th-9904) انجام شد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اهواز، از کلیه پرسنل بخش های مورد پژوهش و شرکت کنندگان در پژوهش که نتایج به دست آمده حاصل همکاری صمیمانه آنان است، تقدیر و تشکر می شود.

حال، کورن و همکاران نشان داد که سمیت کلیوی دفروکسامین وابسته به دوز است و با کاهش دوز دارو و افزایش مصرف مایعات قابل پیشگیری است [۱۷]. چنین تفاوت‌هایی ممکن است به دلیل تفاوت در جمعیت و درمان باشد.

از آنجایی که کراتینین سرم اغلب GFR را بیش از حد تخمین می‌زند، سیستاتین C به عنوان یک مهارکننده پروتئیناز مستقل از سن و جنس در بین فاکتورهای تاثیرگذار ارزیابی کننده GFR کلیه گزارش شده است [۱۸]. در مطالعه حاضر، سیستاتین C سرم در بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. با این حال، سطح آن در گروه‌های دریافت‌کننده شلاتور، به ویژه دفراسیروکس، بالاتر از سطح آن در گروه کنترل بود که ممکن است نشان‌دهنده شروع آسیب کلیه باشد. در Economou et al و حامد و همکاران، افزایش سیستاتین C سرم در بیماران بتا تالاسمی مشاهده شد [۷، ۹]. به نظر می‌رسد افزایش سطح سرمی سیستاتین C در بیماران تحت درمان با شلاتور در مقایسه با شاهد همراه با سطح کراتینین طبیعی و GFR ممکن است نشان‌دهنده اختلال زودرس کلیوی باشد که می‌تواند مزیت اندازه‌گیری سیستاتین C را در ارزیابی تغییرات اولیه در عملکرد کلیه در بیماران تالاسمی نشان دهد.

یافته‌های ما نشان داد که $\beta 2M$ ادرار در گروه‌های دریافت‌کننده دفروکسامین و دفراسیروکس به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود، که نشان‌دهنده اختلال عملکرد لوله‌های کلیوی اولیه است. علاوه بر این، $\beta 2M$ ادرار در گروه‌های دفروکسامین ($0/60 \pm 2/23$) و دفراسیروکس ($0/98 \pm 2/57$) بیشتر از گروه دفریرون ($0/56 \pm 1/90$) بود که احتمالاً سمیت بیشتر آن‌ها را نشان می‌دهد. نتایج اکونومو و همکاران و ظفری و همکاران با مطالعه حاضر مطابقت داشت [۷، ۱۳]. علیرغم یافته‌های فوق، مطالعه دیگری افزایش دفع $\beta 2M/Cr$ را در بیماران اولیه بتا تالاسمی با و بدون درمان با شلاتور در مقایسه با گروه کنترل گزارش کرد [۱۱]. افزایش $\beta 2M$ در بیماران بتا تالاسمی که هیچ درمان با شلاتور دریافت نمی‌کنند ممکن است نشان‌دهنده اختلال عملکرد لوله کلیوی باشد که می‌تواند به دلیل عوامل چند عاملی عمدتاً به دلیل هیپوکسی مزمن، کم‌خونی مزمن و هموسیدروز رخ دهد. علاوه بر این، آهن آزاد اضافی، پراکسیداسیون لیپیدی را کاتالیز می‌کند که می‌تواند باعث آسیب کلیه شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه، بتا میکروگلوبولین ادرار ($\beta 2M$) و سدیم سرم در بیمارانی که شلاتور آهن دریافت می‌کنند افزایش یافته است که احتمالاً نشان‌دهنده آسیب اولیه کلیه است. با این حال، در مطالعات آتی، پیشنهاد می‌شود که رابطه بین عواملی مانند مدت درمان با شلاتور، دوز شلاتور، سطح هموگلوبین سرم، فریتین سرم و بار آهن قلب با عوامل عملکرد کلیوی مقایسه شود تا مشخص شود که آیا نارسایی کلیوی ناشی از درمان با شلاتور است یا سایر اختلالات قابل مشاهده در این بیماران.

References

- [1] Muncie Jr HL, Campbell JS. Alpha and beta thalassemia. *American family physician*. 2009 Aug 15;80(4):339-44. [PMID]
- [2] Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012 Dec;2(12). [10.1101/cshperspect.a011726] [PMID]
- [3] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *The Lancet*. 2018 Jan 13;391(10116):155-67. [10.1016/S0140-6736(17)31822-6] [PMID]
- [4] Chowdhury PK, Saha M, Basu A, Chowdhury D, kumar Jena R. Profile of Iron Overload in Nontransfusion Dependent Hb E Beta Thalassaemia Patients-Is It Different?. *Blood*. 2015 Dec 3;126(23):4557. [Link]
- [5] Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2017 Dec 8;2017(1):265-71. [10.1182/asheducation-2017.1.265] [PMID]
- [6] Saito H. Metabolism of iron stores. *Nagoya journal of medical science*. 2014 Aug;76(3-4):235. [PMID]
- [7] Economou M, Printza N, Teli A, Tzimouli V, Tsatra I, Papachristou F, Athanassiou-Metaxa M. Renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major receiving iron chelation therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. *Acta haematologica*. 2010 Apr 1;123(3):148-52. [10.1159/000287238] [PMID]
- [8] Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron chelation in thalassemia major. *Clinical therapeutics*. 2015 Dec 1;37(12):2866-77. [10.1016/j.clinthera.2015.10.001] [PMID]
- [9] Hamed EA, ElMelegy NT. Renal functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. *Italian journal of pediatrics*. 2010 Dec;36:1-0. [10.1186/1824-7288-36-39] [PMID]
- [10] Wei HY, Yang CP, Cheng CH, Lo FS. Fanconi syndrome in a patient with β -thalassemia major after using deferasirox for 27 months. *Transfusion*. 2011 May;51(5):949-54. [10.1111/j.1537-2995.2010.02939.x] [PMID]
- [11] Rheault MN, Bechtel H, Neglia JP, Kashtan CE. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. *Pediatric blood & cancer*. 2011 Apr;56(4):674-6. [10.1002/pbc.22711] [PMID]
- [12] Badeli H, Baghersalimi A, Eslami S, Saadat F, Rad AH, Basavand R, Papkiadeh SR, Darbandi B, Kooti W, Peluso I. Early kidney damage markers after deferasirox treatment in patients with thalassemia major: a case-control study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019 Apr 21;2019. [10.1155/2019/5461617] [PMID]
- [13] Zafari M, Aghamohammady A. Comparison of Beta-2 Microglobulin Level and Some Variables Between Thalassemia Major Patients Who Treated by Desferal and Control Group. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2017 Oct 31;19(10). [Link]
- [14] Lapatsanis P, Sbyrakis S, Vretos C, Karaklis A, Doxiadis S. Phosphaturia in thalassemia. *Pediatrics*. 1976 Dec 1;58(6):885-92. [PMID]
- [15] Aldudak B, Bayazit AK, Noyan A, Özel A, Anarat A, Sasmaz I, Kiliç Y, Gali E, Anarat R, Dikmen N. Renal function in pediatric patients with β -thalassemia major. *Pediatric nephrology*. 2000 Oct;15:109-12. [10.1007/s004670000434] [PMID]
- [16] VOLTI SL DGF, SCHILIRÒ G. Acute changes in renal function associated with deferoxamine therapy. *Am J Dis Children*. 1990;144(10):1069-70. [Link]
- [17] Koren G, Bentur Y, Strong D, Harvey E, Klein J, Bauml R, Spielberg SP, Freedman MH. Acute changes in renal function associated with deferoxamine therapy. *American Journal of Diseases of Children*. 1989 Sep 1;143(9):1077-80. [10.1001/archpedi.1989.02150210113029] [PMID]
- [18] Rigalleau V, Beauvieux MC, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, Perlempine C, Barthe N, Combe C, Gin H. The combination of cystatin C and serum creatinine improves the monitoring of kidney function in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clinical chemistry*. 2007 Nov 1;53(11):1988-9. [10.1373/clinchem.2007.092171] [PMID]