

Original Article

Comparison of combined chelation therapy effects (deferroxamine-deferiprone, deferroxamine-deferasirox) with Deferroxamine and Deferasirox in beta-thalassemia major in Yasuj

Etamadfar P.¹, Azizi A.², Malekzadeh J.M.³, Saghadzadeh M.⁴, Esmaili O.S.⁵, Parsian M.², Rad F.²

¹Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

²Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

³School of Health and Nutrition Sciences, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

⁴Faculty of basic sciences, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

⁵Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Chelation therapy is essential for beta-thalassemia major. This study aims to determine the complications clinical and laboratory symptoms of monotherapy and combined treatment of iron chelators in beta-thalassemia major patients in Yasuj.

Materials and Methods

In this cross-sectional-descriptive-analytical study, 103 patients with beta-thalassemia major in Yasuj city were evaluated during 2021-2022. After collecting the demographic, clinical and laboratory information of the patients, the results were reported as mean \pm standard deviation and percentage. The degree of statistical differences between ratios was calculated using the Kruskal-Wallis test.

Results

The average age of our patients was reported to be 24.74 ± 8.34 years. 54.4% (n = 56) of the study patients were men and 45.6% (n = 47) were women. The results of the present study showed that there was a statistically significant difference in mean ferritin among different study groups (p = 0.028). Patients treated with deferroxamine showed the highest mean serum ferritin (5925.5 ± 3397 ng%) and patients who took deferroxamine together with deferiprone or deferasirox had a lower mean ferritin compared to deferroxamine alone (3348 ± 2560 , 4269 ± 3322 ng%), respectively. Also, the present study showed that after taking iron removers, 47.6% of patients (n = 49) had no clinical complications and 52.4% (n = 54) had at least one complication.

Conclusions

Our results showed that Deferroxamine can have a great effect in reducing iron deposition and serum ferritin levels in combination with oral drugs.

Key words: beta-Thalassemia Major, Iron Chelating Agents, Deferroxamine, Deferasirox, Drug Therapy•Combination

Received: 26 Sep 2023

Accepted: 28 Jan 2024

Correspondence: Rad F., PhD of Hematology & Blood Banking. Associate Professor of Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences.

Postal Code: 7591741417, Yasuj, Iran. Tel: (+9874) 33230290; Fax: (+9874) 33230290

E-mail: fariba.rad89@gmail.com

مقایسه اثر درمان ترکیبی آهن‌زداها (دفروکسامین - دفریپرون، دفروکسامین - دفرایروکس) با دفروکسامین و دفرایروکس به تنهایی در بیماران بتا تالاسمی ماژور شهر یاسوج

پیمان اعتمادفر^۱، ارسلان عزیزی^۲، جان محمد ملک‌زاده^۳، مژگان سقازاده^۴، عدرا سادات اسماعیلی^۵، محمد پارسیان^۶، فریبا راد^۷

چکیده

سابقه و هدف

مصرف آهن‌زداها برای بیماران بتا تالاسمی ماژور امری ضروری و حیاتی است. این مطالعه با هدف تعیین عوارض و علائم بالینی و آزمایشگاهی مونوتراپی و درمان ترکیبی آهن‌زداها در بیماران بتا تالاسمی ماژور شهر یاسوج انجام شد.

مواد و روش‌ها

در مطالعه مقطعی - توصیفی - تحلیلی حاضر، ۱۰۳ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور شهر یاسوج طی سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۰ مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از جمع‌آوری اطلاعات دموگرافی، بالینی و آزمایشگاهی بیماران، نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار و درصد گزارش شدند. درجه اختلاف آماری بین نسبت‌ها با استفاده از آزمون کروسکال-والیس با استفاده از SPSS ۲۰ انجام شد.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران $8/34 \pm 24/74$ سال بود. ۵۴/۴ درصد ($n=56$) جمعیت مورد مطالعه را مردان و ۴۵/۶ درصد ($n=47$) را زنان تشکیل دادند. میانگین فریتین در بین گروه‌های مختلف مطالعه از نظر آماری تفاوت معناداری داشت ($p=0/028$). بیمارانی که دفروکسامین مصرف می‌کردند، بیشترین میانگین فریتین سرم را نشان دادند ($5925/5 \pm 3397$ نانوگرم) و بیمارانی که دفروکسامین را به همراه دفریپرون یا دفرایروکس مصرف می‌کردند نسبت به مصرف دفروکسامین به تنهایی، میانگین فریتین پایین‌تری داشتند (به ترتیب 2560 ± 3348 و 4269 ± 3322 نانوگرم). در پی مصرف آهن‌زداها، ۴۷/۶ درصد بیماران ($n=49$) بدون عارضه بالینی و ۵۲/۴ درصد ($n=54$) دارای حداقل یک عارضه بودند.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه نشان داد، دفروکسامین می‌تواند به صورت ترکیبی با داروهای خوراکی تأثیر بسیار زیادی در کاهش رسوب آهن و میزان فریتین سرم داشته باشد.

کلمات کلیدی: بتا تالاسمی ماژور، شلاتورهای آهن، دفروکسامین، دفرایروکس، درمان ترکیبی دارویی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۸

۱- فوق تخصص خون و سرطان کودکان - استادیار گروه اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج - یاسوج - ایران

۲- متخصص آسیب‌شناسی - استادیار مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج - یاسوج - ایران

۳- دکترای تغذیه - استادیار دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی یاسوج - یاسوج - ایران

۴- دکترای قارچ‌شناسی - استادیار دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم - قم - ایران

۵- کارشناس ارشد هماتولوژی - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران

۶- پزشک عمومی - مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج - یاسوج - ایران

۷- مؤلف مسئول: دکترای هماتولوژی و بانک خون آزمایشگاهی - دانشیار مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج - یاسوج -

ایران - کد پستی: ۷۵۹۱۷۴۱۴۱۷

مقدمه

انتقال خون مکرر در بیماران بتا تالاسمی ماژور منجر به تجمع بیش از حد آهن می‌شود. در بیماران بتا تالاسمی ماژور علاوه بر اضافه بار آهن ناشی از تزریق مکرر خون، به دلیل تولید فاکتورهای چون GDF-15 و پروتئین‌هایی چون TWSGI از ایتروبلاست‌ها که سبب مهار سنتز همپسیدین می‌شوند، جذب آهن از دستگاه گوارش نیز افزایش می‌یابد (۱-۳).

انسان هیچ مکانیسم ذاتی برای دفع آهن اضافی ندارد و تجمع آهن در بافت‌ها مشکلات زیادی را ایجاد می‌کند. برای کاهش گرانباری آهن در بیماران تالاسمی از داروهای آهن‌زدا استفاده می‌شود. از جمله این داروها می‌توان به دفروکسامین، دفریپرون و دفرازیروکس اشاره کرد (۴، ۵).

دفروکسامین (Deferoxamine=DFO) داروی شلاته‌کننده آهن است که برای کاهش آهن اضافی استفاده می‌شود. مصرف صحیح دفروکسامین می‌تواند عوارض کبدی و آندوکراین را کاهش دهد. اگر چه ممکن است علی‌رغم مصرف دفروکسامین، گرانباری آهن قلب مشاهده شود ولی مهم‌ترین علت عدم کارایی دفروکسامین، عدم سازگاری بیمار به دلیل مشکلات به وجود آمده از استفاده از پمپ و سوزن و یا با شیوع کمتر آلرژی به دارو و یا عوارض موضعی ناشی از انفوزیون دارو می‌باشد. از داروهای مورد استفاده دیگر در بیماران تالاسمی، دفریپرون (Deferiprone = DFP) است (۶، ۷).

داروی دفریپرون در کودکان بالای ۶ سال که پاسخ ناکافی به سایر داروهای آهن‌زدا داده‌اند و یا در افرادی با منع مصرف سایر داروها استفاده می‌شود. این دارو به دلیل وزن مولکولی پایین از طریق دستگاه گوارش قابل جذب می‌باشد و با خاصیت لیپوفیلیک بیشتر به آهن ذخیره شده در داخل سلول‌های بدن به خصوص قلب و غدد دسترسی بهتری دارد. این دارو نسبت به دفروکسامین توانایی بیشتری برای کاهش بار آهن قلب دارد. مطالعه‌ها نشان دادند توانایی و کارایی هر دو داروی دفروکسامین و دفریپرون در آهن‌زدایی کبد یکسان می‌باشد. یکی از نکات جالب و مهم در مورد آهن‌زدایی با دفریپرون، استفاده از دوزهای بالای دفریپرون و عدم توکسیسیتی قابل توجه در

بیماران با سطح فریتین بالا است، درست حالتی که در مصرف دفروکسامین احتمال وقوع آن زیاد است. ولی در مجموع، مصرف دوزهای پایین دفریپرون به تنهایی در کاهش خفیف بار آهن در بدن کارایی چندانی ندارد و توصیه نمی‌گردد (۹-۷).

دفرازیروکس (Deferasirox = DFX) جدیدترین داروی آهن‌زدایی است که در سال ۲۰۰۶ به صورت تجاری و از اواسط ۲۰۰۹ رسماً عرضه شد. دفرازیروکس اثر بسیار اختصاصی روی آهن دارد. سهولت در مصرف دارو در کلیه گروه‌های سنی و هم‌چنین میل ترکیبی بالا برای آهن و جذب مطلوب خوراکی آن از خصوصیات ویژه این دارو محسوب می‌شود. شایع‌ترین عوارض ناخواسته ناشی از مصرف دفرازیروکس، اختلالات گوارشی و راش پوستی است. بروز اسهال با توجه به دوز دارو نیز در برخی بیماران مشاهده شده است. افزایش خفیف و غیر پیشرونده در کراتینین و آنزیم‌های کبدی نیز از دیگر عوارض دارو محسوب می‌شود (۷، ۹، ۱۰).

از سال ۱۹۹۸ درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون به صورت مصرف دفریپرون روزانه و انفوزیون زیر جلدی دفروکسامین در روزهای متفاوت هفته پیشنهاد شده است. در این روش ترکیبی دفریپرون وارد سلول‌ها شده و به آهن متصل می‌گردد و آن را تحویل دفروکسامین در خارج از سلول می‌دهد تا از راه ادرار یا مدفوع دفع شود. سپس دفریپرون می‌تواند دوباره وارد سلول‌ها شود و دوباره به مولکول‌های آهن متصل گردد (۱۱، ۱۲).

پس از سال‌ها استفاده از درمان ترکیبی "دفروکسامین و دفریپرون" در درمان بیماران با افزایش بار آهن و اثبات کارایی ترکیب این دو دارو و با توجه به ورود دفرازیروکس به گروه داروهای آهن‌زدا و اثبات آن در توانایی درمان افزایش بار آهن، به تدریج استفاده هم‌زمان "دفروکسامین و دفرازیروکس" در بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. از دلایل عمده ترکیب این دو دارو می‌توان به عدم توانایی مونوتراپی در برداشت متوازن آهن کبد و قلب، بروز آگرانولوسیتوز در درمان با دفریپرون و وجود عوارض در استفاده از دوزهای بالا در مونوتراپی اشاره کرد (۱۳-۱۵).

مطالعه تمام بیماران بتا تالاسمی ماژور دریافت‌کننده آهن‌زداها به صورت تک دارویی و چند دارویی وارد مطالعه شدند. به علاوه در این مطالعه cut off فریتین برای overload بودن آهن $ng\% 1000$ در نظر گرفته شد. از طرفی بیماران وارد شده به مطالعه می‌بایست در فواصل منظم (۲۵-۲۰ روز) به مرکز جهت تزریق خون مراجعه می‌کردند و داروهای آهن‌زدای خود را طبق دستورالعمل پزشک معالج در طی دوره یکساله مصرف می‌کردند. نوع داروهای آهن‌زدای مصرفی به همراه دوز و شرکت سازنده در ذیل ذکر شده است:

دفرازیروکس با دوز ۲۸-۱۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن در یک یا دو دوز منقسم همه روزه.

دفریپرون با دوز ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن در ۳ دوز منقسم همه روزه.

دفروکسامین با دوز ۶۰-۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن ۵ تا ۶ شب در هفته.

بیمارانی که اطلاعات پرونده آن‌ها ناقص بود و دارای بیماری عفونی بودند از مطالعه خارج شدند. هم‌چنین بیمارانی که مشکلات قلبی-عروقی و کبدی مادرزادی داشتند از مطالعه خارج شدند. در صورتی که مشکلات قلبی-عروقی و کبدی ناشی از گرانباری آهن به عنوان معیار خروج در نظر گرفته نشد.

گروه یک مصرف دفروکسامین به تنهایی ۱۰ نفر، گروه دو مصرف دفرازیروکس به تنهایی ۳۲ نفر، گروه سه مصرف دفروکسامین به همراه دفرازیروکس ۴۰ نفر و گروه چهار مصرف دفروکسامین به همراه دفریپرون ۲۱ نفر بودند.

هم‌چنین بر اساس MRI قلب، بیماران به چند گروه تقسیم شدند که شامل گروه طبیعی (MRI قلب بیشتر یا مساوی ۲۰ میلی‌ثانیه)، گروه خفیف (MRI قلب ۱۴ تا ۲۰ میلی‌ثانیه)، گروه متوسط (MRI قلب ۱۰ تا ۱۴ میلی‌ثانیه) و گروه شدید (MRI قلب کمتر از ۱۰ میلی‌ثانیه). بر اساس MRI کبد نیز بیماران به گروه‌های زیر گروه‌بندی شدند:

طبیعی (MRI کبدی بیشتر از ۸/۲ میلی‌ثانیه)، خفیف (MRI کبدی ۸/۲ - ۷/۲ میلی‌ثانیه)، متوسط (MRI کبدی

با توجه به این مطلب که عوارض مصرف تک دارویی برای هر دارو طی مقاله‌های متعدد ارزیابی شده است ولی عوارض مصرف دو دارویی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. بنابراین با توجه به بررسی‌های اندک در این مورد و به منظور بررسی عوارض داروهای ترکیبی، این مطالعه با هدف بررسی عوارض بالینی و آزمایشگاهی مونوتراپی (دفروکسامین، دفریپرون، دفرازیروکس) و درمان ترکیبی آهن‌زداها در بیماران بتا تالاسمی ماژور شهر یاسوج از سال ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت مقطعی-توصیفی-تحلیلی بر روی ۱۰۳ بیمار بتا تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید بهشتی شهر یاسوج طی سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۰ انجام شد. نمونه‌گیری به صورت تمام شماری بود. تمامی این بیماران دارای بیماری بتا تالاسمی ماژور تایید شده بودند و جهت تزریق خون در بازه زمانی مشخص شده (۲۵-۲۰ روز) مراجعه می‌کردند. حجم خون دریافتی به سن و میزان هموگلوبین بیماران بستگی داشت. پس از دریافت کد اخلاق و کسب رضایت آگاهانه، پرونده بیماران مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات دموگرافی (شامل سن و جنس) و پاراکلینیکی بیماران در چک لیستی تهیه شده، ثبت شد. تست‌های آزمایشگاهی مورد بررسی شامل (Pho (Phosphorus), FBS (Fasting Blood Sugar), ALK (Alkaline phosphatase), Ca (Calcium Asparate), ALT (Alanine transaminase), White Blood Platelet, AST (aminotransferase), WBC (Cells), TSH و Zn (Zinc) بود.

آزمایش‌های بیماران توسط دستگاه سیسمکس K-21 (با استفاده از محلول‌های شرکت من) و دستگاه اتوآنالیزر هیتاچی (با استفاده از کیت‌های شرکت زیست شیمی) و به صورت متمرکز در آزمایشگاه بیمارستان شهید بهشتی شهر یاسوج انجام شد.

هم‌چنین نتایج $MRI T2^*$ قلب و کبد (روش غیرتهاجمی برای تشخیص زود هنگام آهن رسوبی در بافت می‌باشد) و عوارض بالینی بیماران ثبت شد. در این

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافی و شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران بتا تالاسمی ماژور شهر یاسوج:
در این مطالعه میانگین سن بیماران $۸/۳۴ \pm ۲۴/۷۴$ سال گزارش شد و ۵۴/۴ درصد (n= ۵۶) بیماران را مردان و ۴۵/۶ درصد (n= ۵۶) را زنان تشکیل دادند (جدول ۱).

۷/۲ - ۴/۱ میلی ثانیه)، شدید (MRI کبدی ۴/۱ - ۲/۲ میلی ثانیه) و بسیار شدید (MRI کبدی کمتر از ۲/۲ میلی ثانیه). در پایان داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS۲۰ آنالیز شدند. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار و درصد گزارش شدند. درجه اختلاف‌های آماری بین نسبت‌ها با استفاده از آزمون کروسکال - والیس محاسبه شد.

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیکی و وضعیت شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران تالاسمی ماژور شهر یاسوج

حداکثر	حداقل	SD \pm میانگین	پارامترهای بررسی شده (واحد اندازه‌گیری)
۲۶/۴	۲۳/۱	۲۴/۷ \pm ۸/۳	سن (سال)
۵۳/۶	۴۸/۶	۵۱/۱ \pm ۱۲/۹	وزن (کیلوگرم)
۱۵۱۴۲	۸۷۳۶	۱۶۳۸۸ \pm ۱۱۹۴۰	گلبول‌های سفید (WBC) (در هر میلی‌متر مکعب)
۴۴۰	۳۵۱	۳۹۵/۵ \pm ۲۲۵/۴	پلاکت $\times 10^3$ (PLT) (در هر میلی‌متر مکعب)
۴۱/۸	۳۳/۸	۳۷/۸ \pm ۲۰/۴	آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)(IU/dL)
۴۸/۸	۳۴/۴	۴۰/۵۷ \pm ۳۱/۶	آلانین آمینوترانسفراز (ALT)(IU/dL)
۲۶۸	۲۲۶	۲۴۷ \pm ۱۰۸/۸	آلکالین فسفاتاز (ALP)(IU/dL)
۱۰۵/۷	۹۳/۷	۹۹/۷ \pm ۳۰/۵	قند خون ناشتا (FBS) (میلی‌گرم درصد)
۳۶/۹	۳۳/۶	۳۵/۳ \pm ۸	روی (Zn) (میکروگرم درصد)
۴۰۴۲	۲۹۳۳	۳۴۸۸/۳ \pm ۲۸	فریتین (Ferritin)(نانوگرم درصد)
۳/۳	۲/۶۷	۳ \pm ۱/۶	TSH (micro IU/mL)
۹/۴	۸/۹	۹/۹ \pm ۱/۴	کلسیم (Ca) (میلی‌گرم درصد)
۴/۵	۴	۳/۴ \pm ۱/۴	فسفر (Pho) (میلی‌گرم درصد)

جدول ۲: وضعیت شاخص‌های دموگرافیک بیماران تالاسمی ماژور شهر یاسوج بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی

* p value	Mean rank	کرانه بالا	کرانه پایین	SD \pm میانگین	نوع آهن‌زدای مصرفی	متغیر
۰/۶۳۰	۴۳	۲۵/۸	۱۸/۷	۲۲/۳ \pm ۹/۹	دفرازیروکس	سن
	۶۶/۴	۳۳/۴	۲۴/۶	۶ \pm ۲۹	دفروکسامین	
	۶۱	۳۰/۲۳	۲۴/۳	۶/۵ \pm ۲۷/۳	دفروکسامین - دفروپرون	
	۵۰/۸	۲۶/۷	۲۱/۷	۷/۸ \pm ۲۴/۳	دفروکسامین - دفرازیروکس	
۰/۲۴۶	۴۴/۵	۵۲/۳	۴۱/۵	۱۵ \pm ۴۷	دفرازیروکس	وزن
	۵۴/۳	۶۰/۳	۴۶/۱	۱۰ \pm ۵۳/۲	دفروکسامین	
	۶۱	۶۰/۱	۵۰/۴	۱۰/۶ \pm ۵۵	دفروکسامین - دفروپرون	
	۵۱/۷	۵۵/۵	۴۷/۷	۱۲/۳ \pm ۵۲	دفروکسامین - دفرازیروکس	

* Kruskal - Wallis Test
95% Confidence Interval for Mean

جدول ۳: شاخص‌های آزمایشگاهی بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی در بیماران تالاسمی ماژور شهر یاسوج

* p value	Mean rank	کرانه بالا	کرانه پایین	SD ± میانگین	آهن‌زدا	شاخص آزمایشگاهی
۰/۷۱۶	۵۲/۷	۱۲۲۹۸	۶۸۳۸	۹۵۶۹ ± ۷۵۷۲	دفرازیروکس	WBC (در هر میلی‌متر مکعب)
	۵۰/۳	۱۹۴۹۴	۴۵۲۵	۱۲۰۱۰ ± ۲۱۰۴	دفروکسامین	
	۵۸	۱۵۵۲۰	۷۶۲۶	۱۱۵۷۴ ± ۸۶۷۲	دفروکسامین - دفرازیروکس	
	۴۸/۸	۲۱۷۳۸	۶۲۸۱	۲۴۱۶۵ ± ۱۴۰۱۰	دفروکسامین - دفریپرون	
۰/۱۸۶	۵۷/۲	۵۰۰	۳۴۲	۴۲۱۰۰۰ ± ۲۱۸۰۰۰	دفرازیروکس	PLT (*1000) (در هر میلی‌متر مکعب)
	۳۸/۶	۵۳۶	۱۴۳	۳۳۹۷۰۰ ± ۲۷۵۰۰۰	دفروکسامین	
	۵۸/۴	۵۵۹	۳۳۱	۴۴۴۸۰۰ ± ۲۵۰۰۰۰	دفروکسامین - دفرازیروکس	
	۴۷/۷	۴۲۸	۲۹۷	۳۶۲۹۰۰ ± ۲۰۴۶۰۰	دفروکسامین - دفریپرون	
۰/۸۳۰	۵۲	۴۴	۳۱	۳۷/۴ ± ۱۸/۹	دفرازیروکس	AST (IU/dL)
	۵۶/۷	۵۳	۲۵	۳۹/۳ ± ۱۹/۷	دفروکسامین	
	۵۲/۳	۴۴	۳۰	۳۷ ± ۱۵/۷	دفروکسامین - دفرازیروکس	
	۴۹	۴۶	۳۰	۳۸/۲ ± ۲۴/۲	دفروکسامین - دفریپرون	
۰/۴۴۳	۴۷	۴۸	۲۶/۴	۳۷/۳ ± ۳۰/۲	دفرازیروکس	ALT (IU/dL)
	۵۸	۷۲/۶	۲۱/۸	۴۷/۲ ± ۳۵/۵	دفروکسامین	
	۵۹/۴	۵۷/۶	۳۱	۴۴/۳ ± ۲۹/۳	دفراکسامین - دفرازیروکس	
	۵۰/۶	۵۰/۴	۲۸/۹	۳۹/۶ ± ۳۳/۷	دفروکسامین - دفریپرون	
۰/۱۱۳	۶۰	۳۰۱/۴	۲۵۵/۹	۲۶۳/۷ ± ۱۰۴/۷	دفرازیروکس	ALP (IU/dL)
	۳۸/۴	۲۴۳	۱۵۴	۱۹۸/۷ ± ۶۲/۲	دفروکسامین	
	۴۴	۲۶۲/۴	۱۸۱/۸	۲۲۲ ± ۸۸/۶	دفروکسامین - دفرازیروکس	
	۵۳	۲۹۹/۶	۲۱۸/۷	۲۵۹ ± ۱۲۶/۵	دفروکسامین - دفریپرون	
۰/۱۶۵	۴۹/۷	۱۰۲/۶	۸۳/۲	۹۲/۹ ± ۲۶/۸	دفرازیروکس	FBS (mg%)
	۵۸/۵	۱۰۷	۹۲/۳	۹۹/۷ ± ۱۰/۳	دفروکسامین	
	۶۳/۲	۱۴۱/۶	۹۳/۵	۱۱۷/۶ ± ۵۲/۹	دفروکسامین - دفرازیروکس	
	۴۶/۳	۱۰۰	۹۱/۵	۹۵/۸ ± ۱۳/۴	دفروکسامین - دفریپرون	
۰/۱۰۵	۵۹/۳	۴۲/۳	۳۵/۵	۳۸/۸ ± ۸/۸	دفرازیروکس	Zinc (µg%)
	۴۴/۵	۴۱/۸	۲۶/۲	۳۴ ± ۱۰/۹	دفروکسامین	
	۴۲	۳۶/۲	۲۹/۴	۳۲/۸ ± ۷/۴	دفروکسامین - دفرازیروکس	
	۴۵	۳۶/۴	۳۲/۲	۳۴/۳ ± ۶/۲	دفروکسامین - دفریپرون	
۰/۰۲۸	۴۱/۶	۳۱۲۲/۸	۱۶۵۲/۳	۲۳۸۷/۶ ± ۲۰۳۹	دفرازیروکس	Ferritin (ng%)
	۷۱/۵	۸۳۵۵/۶	۳۴۹۵/۴	۵۹۲۶ ± ۳۳۹۷	دفروکسامین	
	۵۸/۵	۵۷۸۱/۵	۲۷۵۶/۴	۴۲۶۹ ± ۳۳۲۲	دفروکسامین - دفرازیروکس	
	۵۲	۴۱۶۶/۸	۲۵۳۰	۳۳۴۸ ± ۲۵۶۰	دفروکسامین - دفریپرون	

۰/۴۸۷	۵۳	۳/۶	۲/۵	۳/۱ ± ۱/۶	دفرازیروکس	TSH micro (IU/mL)
	۵۹/۹	۳/۹	۲/۴	۳/۱ ± ۱/۰	دفروکسامین	
	۴۳/۸	۳/۲	۱/۹	۲/۵ ± ۱/۵	دفرازیروکس - دفریپرون	
	۵۳/۵	۳/۷	۲/۵	۳/۱ ± ۱/۸	دفروکسامین - دفریپرون	
۰/۶۵۸	۴۸/۱	۹/۵	۸/۲	۱۲/۸ ± ۰/۸	دفرازیروکس	Ca (mg%)
	۵۹/۴	۱۰/۲	۸/۳	۸/۹ ± ۱/۸	دفروکسامین	
	۵۰/۴	۹/۵	۸/۸	۹/۳ ± ۱/۲	دفرازیروکس - دفریپرون	
	۵۴/۱	۹/۶	۸/۹	۹/۲ ± ۱/۳	دفروکسامین - دفریپرون	
۰/۲۱۹	۴۳/۸	۴/۲	۳/۴	۴/۳ ± ۱/۷	دفرازیروکس	P (mg%)
	۵۵	۶	۳/۱	۳/۸ ± ۱/۰۸	دفروکسامین	
	۵۱/۴	۵/۱	۳/۶	۴/۵ ± ۱/۳	دفرازیروکس - دفریپرون	
	۵۸/۱	۴/۹	۴	۴/۵ ± ۱/۹	دفروکسامین - دفریپرون	

*: $p \leq 0.05$

جدول ۴: وضعیت T2-MRI* قلب و کبد بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی در بیماران بتا تالاسمی ماژور شهر یاسوج

متغیر	آهن‌زدای مصرفی	SD ± میانگین (MS)	حداقل	حداکثر	Mean rank	p value
آهن قلب	دفرازیروکس	۲۶/۶ ± ۱۲	۲۱/۷	۳۱/۴	۵۴/۳	۰/۲۴۰
	دسفرال	۲۳ ± ۱۴	۱۲/۹	۳۳/۳	۴۵/۵	
	دسفرال - دفریپرون	۲۰ ± ۱۰/۴	۱۵/۳	۲۵	۳۸	
	دسفرال - دفرازیروکس	۲۳ ± ۱۱	۱۹/۴	۲۶/۸	۴۵/۸	
آهن کبد	دفرازیروکس	۷ ± ۸/۲	۳/۶	۱۰/۵	۵۱/۴	۰/۳۰۰
	دسفرال	۴/۳ ± ۵	۰/۶۷	۷/۹	۳۴	
	دسفرال - دفریپرون	۶/۶ ± ۷/۲	۳/۲	۱۰	۴۹/۹	
	دسفرال - دفرازیروکس	۵/۳ ± ۵/۷	۳/۳	۷/۲	۴۴/۶	

فریتین سرم ($2039 \pm 2387/6$ نانوگرم درصد) و بیمارانی که دفروکسامین مصرف می‌کردند بیشترین میانگین فریتین سرم را نشان دادند ($3397 \pm 5925/5$ نانوگرم درصد). در بیمارانی که دفروکسامین را به همراه دفریپرون یا دفرازیروکس مصرف می‌کردند نسبت به مصرف دفروکسامین به تنهایی میانگین فریتین پایین‌تری داشتند. بین سایر فاکتورهای آزمایشگاهی مورد بررسی و نوع آهن‌زدای مصرفی اختلاف معناداری مشاهده نشد.

وضعیت شاخص‌های آزمایشگاهی بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی در بیماران بتا تالاسمی ماژور شهر یاسوج: در این مطالعه، اطلاعات آزمایشگاهی جمعیت مورد مطالعه بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی بررسی شد (جدول ۳). بر اساس بررسی‌های انجام شده، تنها میانگین فریتین سرم در بین گروه‌های مختلف مطالعه از نظر آماری تفاوت معناداری داشت ($p=0.028$). بیمارانی که دفرازیروکس را به عنوان آهن‌زدا دریافت می‌کردند، دارای کمترین میانگین

جدول ۵: نوع عارضه بالینی در بیماران دریافت کننده دفرازیروکس

نوع عارضه	نوع عارضه									
	بدون عارضه	کاهش اشتها	خارش	ریزش مو	کاهش اشتها و ریزش مو	ریزش مو و وزوز گوش	دردهای استخوانی و ریزش مو	کاهش اشتها و ریزش مو	شکم درد	تهوع و کاهش اشتها و ریزش مو
دفرازیروکس	۴ (۴۰)	۱ (۱۰)	۲ (۲۰)	۲ (۲۰)	۱ (۱۰)	-	-	-	-	-
دفروکسامین - دفریپرون	۹ (۴۲/۹)	-	۲ (۳۲/۳)	-	۱ (۴/۱)	۱ (۴/۸)	۳ (۱۴/۸)	-	-	-
دفروکسامین	۴ (۴۰)	۱ (۱۰)	-	۲ (۲۰)	۲ (۲۰)	-	۱ (۱۰)	-	-	-
دفروکسامین - دفرازیروکس	۱۷ (۴۲/۵)	۲ (۵)	۱۵ (۳۷/۵)	-	-	۱ (۲/۵)	-	۱ (۲/۵)	۱ (۲/۵)	۱ (۲/۵)

عوارض بالینی بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی در بیماران بتا تالاسمی ماژور شهر یاسوج:

عوارض بالینی بیماران مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس اطلاعات به دست آمده از پرونده بیماران مورد مطالعه مشخص شد که در پی مصرف آهن‌زدها، ۴۷/۶ درصد بیماران (n= ۴۹) بدون عارضه بالینی بودند و ۵۲/۴ درصد (n= ۵۴) دارای حداقل یک عارضه بودند. از ۱۰۳ بیمار مورد مطالعه، (n= ۳۲) ۳۱/۱ درصد با دفرازیروکس، ۹/۷ درصد (n= ۱۰) با دفروکسامین، ۲۰/۴ درصد (n= ۲۱) با دفروکسامین - دفریپرون و ۳۸/۱ درصد (n= ۴۰) با دفروکسامین - دفرازیروکس دچار عارضه شدند. اگر چه میزان عارضه به دنبال مصرف دفروکسامین - دفرازیروکس از سایرین بیشتر بود ولی از نظر آماری تفاوت معنادار نبود. در این مطالعه میزان هر عارضه بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی بررسی شد (جدول ۵).

بحث

اضافه بار آهن علت اصلی عوارض و مرگ و میر به ویژه نارسایی قلبی در بیماران بتا تالاسمی ماژور (TM) است. بنابراین، استفاده از آهن‌زدها برای مدیریت بهینه TM امری ضروری است (۱۶). انتخاب شلاتور ممکن

وضعیت میزان آهن قلب و کبد بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی در بیماران بتا تالاسمی ماژور شهر یاسوج:

در این مطالعه میانگین T2-MRI* قلب و کبد بیماران بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی بررسی شد. با توجه به رنج سنی بیماران تنها ۹۲ بیمار جهت اندازه‌گیری MRI-T2* بررسی شدند. میانگین زمان آسایش در MRI-T2* قلب و کبد در بیماران مطالعه حاضر به ترتیب $11/5 \pm$ ms و $23/4 \pm 6/8$ ms بود. بررسی‌های آماری MRI-T2* قلب نشان داد اگر چه در بیمارانی که دفرازیروکس به تنهایی مصرف می‌کردند بیشترین میانگین زمان آسایش در MRI-T2* (ms) و بیمارانی که دفروکسامین و دفریپرون هم‌زمان مصرف می‌کردند کمترین میانگین زمان آسایش در MRI-T2* را داشتند، ولی این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود.

هم‌چنین در این مطالعه میانگین MRI کبد بیماران بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی بررسی شد. بررسی‌های آماری نشان داد اگر چه در بیمارانی که دفرازیروکس به تنهایی مصرف می‌کردند، بیشترین میانگین ($7 \pm 2/8$) و بیمارانی که دفروکسامین به تنهایی مصرف می‌کردند کمترین میانگین $4/3 \pm 2$ ms را داشتند ولی این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود (جدول ۴).

تفاوت معناداری وجود نداشت (۱۷). از آن جایی که انتخاب شلاتور تحت تاثیر عواملی چون میزان فریتین، محل رسوب آهن، تظاهرات بالینی و شرایط اجتماعی و اقتصادی است، شاید نوع شلاتور انتخابی در جمعیت مورد مطالعه بدون در نظر گرفتن سن بیمار را بتوان به مجموعه‌ای از این عوامل ارتباط داد.

استفاده از شلاتورهای آهن در بیماران تالاسمی می‌تواند بر شاخص‌های آزمایشگاهی، به ویژه موارد مربوط به متابولیسم آهن تأثیرگذار باشد. نظارت منظم بر شاخص‌های آزمایشگاهی برای اطمینان از مؤثر بودن درمان با شلاتورهای آهن و انجام هر گونه تنظیمات لازم در درمان ضروری است. به همین منظور در این مطالعه، اطلاعات آزمایشگاهی جمعیت مورد مطالعه بر اساس نوع آهن‌زدای مصرفی بررسی شد. بررسی‌های انجام شده نشان داد تنها میانگین فریتین در بین گروه‌های مختلف مطالعه از نظر آماری تفاوت معناداری داشت و بیمارانی که دفرایزروکس را به عنوان آهن‌زدا دریافت می‌کردند، دارای کمترین میزان میانگین فریتین سرم و بیمارانی که دفروکسامین مصرف می‌کردند بیشترین میزان میانگین فریتین سرم را نشان دادند. بین سایر فاکتورهای آزمایشگاهی مورد بررسی و نوع آهن‌زدای مصرفی اختلاف معناداری مشاهده نشد. در مغایرت با نتایج مطالعه ما یوسف سلیمان و همکاران در مطالعه‌ای در ۲۰۲۳ نشان دادند بین سطح آنزیم‌های کبدی و نوع آهن‌زدای مصرفی ارتباط وجود دارد و بیمارانی که دفرایزروکس استفاده می‌کنند در مقایسه با بیمارانی که دفریپرون مصرف می‌کنند، آنزیم‌های کبدی بالاتری دارند (۱۹). برخلاف مطالعه ما که نشان دادیم بین فریتین سرم و نوع آهن‌زدای مصرفی ارتباط معناداری وجود دارد، یوسف سلیمان و همکاران نشان دادند بین سطح فریتین و نوع آهن‌زدای مصرفی ارتباطی وجود ندارد (۱۹). در حالی که مطالعه‌های دیگر نشان دادند که در بیماران مصرف‌کننده دفرایزروکس بین سطح فریتین سرم با آهن‌زدای مصرفی ارتباط وجود دارد. آن‌ها علاوه بر آن نشان دادند که بین سطح کراتینین و آنزیم‌های کبدی و نوع آهن‌زدای مصرفی ارتباط معناداری وجود دارد که این یافته‌ها مخالف نتایج ما می‌باشد (۲۰).

است به عوامل مختلفی مانند سن، میزان فریتین، محل رسوب آهن، تظاهرات بالینی و شرایط اجتماعی و اقتصادی بستگی داشته باشد (۱۷). بدون شک مصرف این داروها بدون عوارض نیست و عوارض ناشی از مصرف دارو بایستی به دقت پایش گردد. اگر چه دفروکسامین (DFX) عمده‌ترین آهن‌زدا برای اضافه بار آهن تزریقی بوده است، اما نحوه مصرف آن که تنها به شکل تزریقی انجام می‌شود و از طرفی گران بودن آن یک مانع عمده در دستیابی به نتایج درمانی مطلوب با این دارو است. علاوه بر دفرایزروکس، دفریپرون از سال ۱۹۸۷ به عنوان یک شلاتورکننده آهن در دسترس است اما در مقایسه با دفرایزروکس زمانی که به تنهایی استفاده می‌شود، کارایی ضعیفی را نشان می‌دهد (۱۸). عوارض مصرف تک دارویی برای هر دارو طی مقالات متعدد ارزیابی شده هر چند در تجدید نظرهای جدیدتر عوارض جدیدتری با توسعه مصرف آورده شده است ولی در مورد مصارف دو دارویی با توجه به این که خطر تجمع عوارض با ترکیب مصرف دو دارو ممکن است بیشتر باشد، کمتر مورد توجه قرار گرفته است. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی عوارض و علائم بالینی و آزمایشگاهی مونوتراپی و درمان ترکیبی آهن‌زداها در بیماران تالاسمی ماژور شهر یاسوج از سال ۱۴۰۰-۱۴۰۱ انجام شد.

مطالعه حاضر بر روی ۱۰۳ بیمار تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید بهشتی شهر یاسوج انجام شد. در این مطالعه میانگین سن بیماران $24/74 \pm 8/34$ سال گزارش شد و ۵۴/۴ درصد بیماران را مردان و ۴۵/۶ درصد را زنان تشکیل دادند. بررسی سن بیماران در گروه‌های مطالعه نشان داد بیماران درمان شده با دفرایزروکس کمترین میانگین سنی و بیماران در گروه دفروکسامین بیشترین میانگین سنی را داشتند. در جمعیت مورد مطالعه ۹/۷ درصد دفروکسامین، ۲۰/۴ درصد دفروکسامین - دفریپرون، ۳۱/۰۶ درصد بیماران دفرایزروکس و ۳۸/۸۳ درصد ترکیب دفرایزروکس و دفروکسامین را مصرف می‌کردند.

اگر چه سن نقش به‌سزایی در انتخاب شلاتور دارد، اما در مطالعه حاضر بین سن و نوع آهن‌زدای مصرفی

کوثریان و همکاران در مطالعه خود ذکر کردند که دفرازیروکس با افزایش سطح آنزیم های کبدی در بیماران ارتباط دارد (۲۱). این نتایج هم‌راستا و ضد و نقیض با مطالعه ما، می‌تواند به دلایل تغییرات ژنتیکی؛ رژیم غذایی، پیچیدگی در جذب، متابولیسم و فارماکوکینتیک و ویژگی‌های داروهای خوراکی باشد.

علاوه بر این، نتایج مطالعه حاضر نشان داد بیمارانی که دفرازیروکس به تنهایی مصرف می‌کردند، میزان آهن قلب کمتری دارند و بیمارانی که دفروکسامین و دفریپرون هم‌زمان مصرف می‌کردند، میزان آهن قلب بیشتر داشتند. در واقع این یافته‌ها با یافته‌های قبلی مبنی بر ارتباط بین سطح فریتین سرم بیماران ما و نوع آهن‌زدای مصرفی هم‌خوانی دارد. علاوه بر این نتایج ما نشان داد بیمارانی که دفروکسامین مصرف می‌کنند، میزان آهن کبدی بیشتری دارند. موافق با نتیجه مطالعه حاضر مطالعه مرادویسی و همکاران نشان دادند که میانگین میزان آهن کبد و قلب در $T2\text{ MRI}^*$ افراد تحت درمان با دفرازیروکس نسبت به دفروکسامین کمتر است و نتیجه گرفتند که تا حدودی دفرازیروکس در کاهش آهن قلب تأثیر بیشتری نسبت به کبد داشته است (۲۲). نظیر این یافته‌ها در مطالعه حاضر مشاهده شد. هم‌چنین مطالعه‌های انجام شده در ایران نشان داد که درمان ترکیبی به منظور کاهش بار آهن نسبت به درمان دفروکسامین به تنهایی برتری دارد (۲۳، ۲۴).

در مطالعه الیوت وینسیسکی و همکارانش بر روی ۱۹۵ بیمار بتا تالاسمی ماژور، تأثیر دفروکسامین و دفرازیروکس در کاهش میزان آهن کبد مشابه گزارش شده است (۲۵). در حالی که در مطالعه ما بیمارانی که دفروکسامین به تنهایی مصرف می‌کردند، بیشترین میزان رسوب آهن کبد را داشتند. همانند مطالعه ما مجید قنوت و همکارانش نشان دادند که هر دو درمان ترکیبی DFO/DFP و DFX/DFP می‌توانند $T2\text{-MRI}^*$ قلب و کبد را بهبود بخشند. با این حال، همانند مطالعه ما درمان ترکیبی DFO/DFP در کاهش درجات شدت رسوب آهن در کبد مؤثرتر بود (۲۶).

بر اساس گزارش محققین این مطالعه، در تعدادی از بیماران تحت درمان با انواعی از آهن‌زدها عوارضی چون

تهوع، خارش، راش پوستی و ریزش مو مشاهده شد. از آن جا که این عوارض خفیف بودند، در هیچ مورد نیاز به قطع دارو نبود. تعدادی از بیماران نیز در روزهای اول درمان از درد شکم و حالت تهوع شکایت داشتند که به مرور زمان برطرف شد. اگر چه میزان عارضه به دنبال مصرف دفروکسامین - دفرازیروکس از سایرین بیشتر بود ولی از نظر آماری تفاوت معنادار نبود. مطالعه آذرکیوان و همکاران بیانگر بهبود عوارض گوارشی در ۹۶٪ از بیماران تحت درمان با فرم گوارشی داروی دفریپرون بود (۲۷). داروی دفریپرون درمان مناسب برای آهن‌زدایی محسوب می‌شود. متأسفانه در مطالعه حاضر به دلیل عدم پذیرش دارو توسط بیماران تنها ۳ بیمار دفریپرون را به تنهایی مصرف می‌کردند که به دلیل تعداد کم جمعیت آماری این بیماران وارد مطالعه نشدند. مطالعه ما دارای چندین محدودیت بود. اول این که تعداد نمونه کم بود، اما برای انجام برخی مطالعه‌های آماری همین تعداد نیز کافی است. جهت بررسی بیشتر موضوع، انجام مطالعه با تعداد بیشتر نمونه لازم است. محدودیت بعدی این بود که انتخاب گروه درمانی بر اساس در دسترس بودن دارو و بضاعت مالی بیمار به تهیه دارو بوده است که ممکن است روی برخی شاخص‌ها تأثیر بگذارد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد درمان با دفرازیروکس اثر بهتری در کاهش سطح سرمی فریتین دارد و هم‌چنین دفروکسامین علی‌رغم این که داروی تزریقی هست و تهیه آن از نظر اقتصادی گران تمام می‌شود، می‌تواند به صورت ترکیبی با داروهای خوراکی تأثیر بسیار زیادی در کاهش رسوب آهن و میزان فریتین سرم داشته باشد. به علاوه دفرازیروکس با کاهش هموسیدروز قلبی می‌تواند اثر بهتری در بهبود عملکرد قلبی داشته باشد. بیماران می‌توانند با حمایت سازمان های بیمه از این دارو استفاده کنند و با بهبود عملکرد قلب از کیفیت بالاتر زندگی برخوردار باشند.

حمایت مالی

هزینه‌های این مطالعه توسط دانشگاه علوم پزشکی یاسوج تأمین شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله با کد اخلاق IR.YUMS.REC.1401.183 در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج به تصویب رسیده است.

عدم تعارض منافع

نویسندگان اظهار می کنند هیچ گونه تعارض منافی در انتشار این مقاله وجود نداشته است.

نقش نویسندگان

پیمان اعتمادفر: طراحی پروژه، مدیریت طرح و مشاور بالینی طرح
فریبا راد: مشاور علمی طرح، همکاری در تفسیر نتایج، همکاری در نوشتن مقاله و ادیت نهایی، مکاتبه با مجله ارسالن عزیزی: انجام آزمایش های بیماران، مشاور

آزمایشگاهی، همکاری در تفسیر نتایج و ادیت علمی مقاله
جان محمد ملک زاده: مشاور آماری طرح و ادیت مقاله
مژگان سقزاده: مطالعه پرونده بیماران و همکاری در جمع آوری نمونه بیماران، همکاری در نوشتن و ادیت مقاله
عذرا سادات اسماعیلی: همکاری در جمع آوری نمونه بیماران، همکاری در نوشتن و ادیت مقاله
محمد پارسیان: همکاری در انجام آزمایش ها، همکاری در پیش نویس مقاله

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از کارکنان محترم بیمارستان شهید بهشتی یاسوج تشکر و قدردانی می نمایند.

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. *Mol Genet Genomic Med* 2021; 9(12): e1788.
- 2- Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, *et al.* High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007; 13(9): 1096-101.
- 3- D'angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res* 2013; 48(1): 10.
- 4- Maggio A, Kattamis A, Felisi M, Reggiardo G, El-Beshlawy A, Bejaoui M, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised ,open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7(6): e469-e78.
- 5- Olivieri NF, Sabouhanian A, Gallie BL. Single-center retrospective study of the effectiveness and toxicity of the oral iron chelating drugs deferiprone and deferasirox. *PLoS One* 2019; 14(2): e0211942.
- 6- Mirbehbahani N, Vaseghi G, Rashidbaghan A, Vakili MA, Jahazi A. Comparison of Magnetic Resonance Imaging T2 Results in Beta-Thalassemia Patients Treated by Deferasirox or Combination of Deferoxamine and Deferiprone. *Iran J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 10(4): 241-9.
- 7- Abbasi U, Abbina S, Gill A, Takuechi LE, Kizhakkedathu JN. Role of iron in the molecular pathogenesis of diseases and therapeutic opportunities. *ACS Chemical Biology* 2021; 16(6): 945-72.
- 8- Morales NP, Rodrat S, Piromkraipak P, Yamanont P, Paiboonsukwong K, Fucharoen S. Iron chelation therapy with deferiprone improves oxidative status and red blood cell quality and reduces redox-active iron in β -thalassemia/hemoglobin E patients. *Biomed Pharmacother* 2022; 145: 112381.
- 9- Kontoghiorghes GJ, Kleanthous M, Kontoghiorghes CN. The history of deferiprone (L1) and the paradigm of the complete treatment of iron overload in thalassaemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020; 12: e2020011.
- 10- Trachtenberg F, Vichinsky E, Haines D, Pakbaz Z, Mednick L, Sobota A, *et al.* Iron chelation adherence to deferoxamine and deferasirox in thalassemia. *Am J Hematol* 2011; 86(5): 433.
- 11- Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessì C, *et al.* Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005; 90(10): 1309-14.
- 12- Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou A. Benefits and risks of deferiprone in iron overload in Thalassaemia and other conditions: comparison of epidemiological and therapeutic aspects with deferoxamine. *Drug Safety* 2003; 26: 553-84.
- 13- Elalfy MS, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy YI. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J Haematol* 2015; 95(5): 411-20.
- 14- Takpradit C, Viprakasit V, Narkbunnam N, Vathana N, Phuakpet K, Pongtanakul B, *et al.* Using of deferasirox and deferoxamine in refractory iron overload thalassemia. *Pediatr Int* 2021; 63(4): 404-9.
- 15- Zargari A, Wu S, Greenway A, Cheng K, Kaplan Z. Effects of dual chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in patients with beta thalassaemia major. *Vox Sang* 2022; 117(5): 733-7.

- 16- Chahkandi T, Kazemi T, Jalili A, Ghaderi F. Evaluation of cardiac function in patients with major beta thalassemia in Birjand. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2013; 10(1): 86-92. [Article in Farsi]
- 17- Reddy PS, Locke M, Badawy SM. A systematic review of adherence to iron chelation therapy among children and adolescents with thalassemia. *Ann Med* 2022; 54(1): 326-42.
- 18- Origa R, Cinus M, Pilia MP, Gianesin B, Zappu A, Orecchia V, *et al.* Safety and Efficacy of the New Combination Iron Chelation Regimens in Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia and Severe Iron Overload. *J Clin Med* 2022; 11(7): 2010.
- 19- Yusuf S, Herdata HN, Edward ED, Khairunnisa K. Comparison of oral iron chelators in the management of transfusion-dependent β -thalassemia major based on serum ferritin and liver enzymes. *F1000Research* 2023; 12(154): 154.
- 20- Rafati M, Karami H, Lashtoo-Aghae B, Lashtoo-Aghae B, Dabirian M, Avan R. Two trade names of deferasirox (Osveral® and Exjade®) in reduction of iron overload parameters in major beta-thalassemia patients: A randomized open labeled clinical trial. *Caspian J Intern Med* 2022; 13(1): 61-9.
- 21- Karami H, Kosaryan M, Abolghasemi H, Rashidighader F, Vahidshahi K, Dabirian M, *et al.* Deferiprone plus deferoxamine versus deferoxamine iron chelation in beta thalassemia major. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2011; 4(7): 227-34. [Article in Farsi]
- 22- 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. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2015; 12(1): 55-62. [Article in Farsi]
- 23- Eshghi P. Complications of combined treatment with deferiprone and desferrioxamine in thalassemic patients. *Iran J Med Sci* 2007; 32(1): 40-4.
- 24- Hashemi M, Khosravi S. Determining the efficacy of Deferiprone (L1) on decreasing ferritin levels of Thalassemia patients in Arak. *J Arak Univ Med Sci* 2008; 11(1): 109-16. [Article in Farsi]
- 25- Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, *et al.* A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007; 136(3): 501-8.
- 26- Ghanavat M, Reisi N. The Effect of Combination Iron Chelating Agents on Reducing the Severity Grading of Heart and Liver Iron Overload in β -Thalassemia Patients. *Iran J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 9(4): 244-52.
- 27- Azarkeivan A, Shaeigan M, Eslami MS, Ghazizadeh S, Oshidari A, Narenjian AR. Evaluation of gastric side effects of new form of Deferiprone,(L1; Enteric coated) in Thalassemia major patients. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2016; 13(3): 163-9. [Article in Farsi]