

بررسی رابطه ابتلا به تالاسمی ماژور و مصرف دسفری اکسامین با آسیب توبولر پروگزیمال

حمید محمد جعفری (M.D.)⁺ حسین کرمی (M.D.)^{**} کوروش وحید شاهی (M.D.)^{***}
مهرنوش کوثریان (M.D.)^{****} محمدرضا مهدوی (DMT.)^{*****}

چکیده

سابقه و هدف: بیماری تالاسمی یک هموگلوبینوپاتی کمی ارثی است که از بیماری‌های شایع ژنتیکی در حوزه مدیترانه و از جمله ایران است. بیماران بتا تالاسمی هموزیگوت، از آنمی شدید و عوارض بیماری در ارگان‌های مختلف رنج می‌برند. اخیراً شواهد و نگرانی‌هایی در مورد عوارض کلیوی در بتا تالاسمی مطرح شده است، اما مطالعات، نتایج متفاوتی را نشان داده است. از این رو در این مطالعه عملکرد کلیوی بیماران بتا تالاسمی ماژور بیمارستان بوعلی سینا ساری در مقایسه با گروه شاهد بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: مطالعه از نوع کوهورت تاریخی (Historical Cohort) بود. جامعه مورد مطالعه (گروه مورد) بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری و گروه شاهد شامل برادر و خواهر سالم بیماران بودند، که از نظر سن و جنس با گروه مورد همسان (Match) بودند. برای بررسی عملکرد کلیوی از اندازه گیری نشانگرهای خونی و ادراری استفاده شد و اطلاعات دموگرافیک و درمانی از پرونده بیماران استخراج و در پرسشنامه درج گردید. داده‌ها وارد نرم افزار SPSS 11 شده و با استفاده از آزمون‌های آماری t-test و مربع کای آنالیز گردید.

یافته‌ها: ۸۴ نفر شامل ۴۲ نفر در گروه مورد و ۴۲ نفر در گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه مورد و شاهد از نظر جنس و سن همسان بودند و میانگین سن بیماران $5/2 \pm 21/3$ سال بود. دوز دریافتی دسفرال 19 ± 70 mg/kg بود. مقایسه نتایج در گروه مورد و شاهد نشان داد که بین مقادیر β_2 -microglobulin، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، کسر ترشحات سدیم و پتاسیم در دو گروه اختلاف معنی دار وجود نداشت. اما بین میزان BUN، کراتینین، پتاسیم سرم و کراتینین و پتاسیم ادرار بین دو گروه اختلاف معنی دار وجود داشت که جنس، میزان Hb و سطح فریتین در تفاوت این نشانگرها تأثیر معنی دار داشت.

استنتاج: در این مطالعه شواهد جدی از آسیب توبولر کلیوی در بیماران بتا تالاسمی ماژور در مقایسه با گروه شاهد یافت نشد. اما افزایش در سطوح BUN، پتاسیم سرم و در مواردی اسید اوریک به ویژه در بیماران با آنمی شدید و دوز بالای دسفرال و افزایش بار آهن نشان داده شد.

واژه های کلیدی: بتا تالاسمی ماژور، دسفری اکسامین، آسیب توبولر پروگزیمال کلیوی

این تحقیق طی شماره ۲۱-۸۶ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* فوق تخصص نفرولوژی اطفال، عضو هیئت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ⁺ مولف مسئول: ساری- مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا- بخش کودکان

** فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی اطفال، عضو هیئت علمی (استادیار) مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** متخصص اطفال، مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

**** فوق تخصص غدد اطفال، عضو هیئت علمی (استاد) مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

***** دکترای علوم آزمایشگاهی، عضو هیئت علمی (مریی) مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۶/۶/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۷/۹ تاریخ تصویب: ۸۶/۸/۲۳

مقدمه

تالاسمی یک هموگلوبینوپاتی ارثی است که با یک اختلال کمی در سنتز زنجیره‌های گلوبین مشخص می‌شود (۱).

بتاتالاسمی که به علت اختلال در سنتز زنجیره بتا به وجود می‌آید، در فرم هموزیگوت منجر به ایجاد آنمی شدید و مزمن و نیاز به ترانسفیوژن برای ادامه حیات (فرم ماژور) می‌گردد (۲).

بیماران بتاتالاسمی ماژور هم به علت آنمی و هیپوکسی مزمن و هم به دلیل رسوب آهن اضافی در ارگان‌های مختلف از جمله کبد، قلب، غدد درون‌ریز و برخی مکانیسم‌های دیگر دچار عوارض بیماری می‌شوند و از این رو بررسی روتین این ارگان‌ها در برنامه درمان و پیگیری بیماران قرار دارد (۳، ۱). اما در سال‌های اخیر نگرانی‌هایی در مورد اختلالات کلیوی در بیماران تالاسمی ماژور به وجود آمده است (۴) و مکانیسم‌هایی برای آن مطرح شده است (۵) که این موارد شامل موارد مربوط به مکانیسم‌های پاتولوژیک بیماری و همچنین موارد مربوط به درمان‌های بیماری مانند دسفری اکسامین و اثرات احتمالی آن بر عملکرد کلیه می‌باشد. اما مطالعات نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد، چنان‌که برخی این اختلالات را تأیید می‌نمایند (۶) و برخی آن‌را رد نموده‌اند (۷). از این رو و با توجه به شیوع بالای بیماری بتاتالاسمی در استان مازندران و عدم وجود شواهد و مطالعات مستند در این زمینه بر آن شدیم تا در این مطالعه اختلال عملکرد کلیوی در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا را مورد بررسی قرار دهیم تا در صورت اثبات شدن آن زمینه برای طراحی روند معمول بررسی عملکرد کلیوی در برنامه درمانی و پیگیری آنان فراهم گردد.

مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع کوهورت تاریخی (Historical Cohort) می‌باشد و جامعه مورد مطالعه بیماران بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری بودند. مطالعه در دو گروه مورد (بیماران تالاسمی ماژور) و شاهد (برادر و خواهر بیماران تالاسمی ماژور که از نظر جنس و سن با گروه مورد همسان بودند) انجام گردید. روش نمونه‌گیری در گروه مورد سیستماتیک و در گروه شاهد به صورت مبتنی بر هدف بوده است. تعداد نمونه بر اساس فرمول مطالعه تحلیلی (مقایسه نسبت‌ها در دو گروه) و با قدرت ۸۰ درصد و ضریب اطمینان ۹۵ درصد، ۴۰ نفر در هر گروه (مورد و شاهد) تعیین گردید. عملکرد کلیوی بر اساس اندازه‌گیری سطح سرمی BUN، کراتینین، اسید اوریک، سدیم، پتاسیم و سطح ادراری پتاسیم، کراتینین، کلسیم و β_2 -microglobulin و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته تعیین گردید. سایر اطلاعات بیماران شامل میزان Hb، فریتین و داروهای مصرفی از پرونده استخراج گردید. پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS11 شده و با استفاده از روش‌های آمار توصیفی و آزمون‌های آماری t-test و مربع کای تحلیل گردید. سطح معنی‌دار آزمون ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۸۴ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که ۴۲ نفر بیمار تالاسمی ماژور در گروه مورد و ۴۲ نفر در گروه شاهد وارد مطالعه شدند. ۳۶ نفر (۴۲/۹ درصد) از افراد مورد مطالعه مرد بودند. میانگین سن بیماران تالاسمی ماژور (۱۱-۳۴) $5/2 \pm 21/3$ سال و میانگین سن افراد گروه شاهد $4/8 \pm 22/4$ سال بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بیماران $10/3 \pm 46/9$ g/dl بود و ۹ نفر (۲۰/۹ درصد) سطح هموگلوبین زیر ۸ داشتند. یافته های مطالعه در مورد اندکس های خون و ادرار افراد مورد مطالعه در کل و به تفکیک گروه های مورد و شاهد در جدول شماره ۱ آورده شده است.

میانگین سن تشخیص بیماری $9/1 \pm 17/1$ ماه، میانگین سن شروع ترانسفیوژن ۲۰ ماه و سن شروع دسفرال $3/4 \pm 5/8$ سال بود. بالاترین سطح فریتین طی ۵ سال اخیر 2269 ± 3984 بود. دوز دسفرال دریافتی میانگین آخرین هموگلوبین 19 ± 70 mg/kg/d

جدول شماره ۱: مقادیر آزمایشگاهی اندکس های خونی و ادراری ۸۴ فرد مورد مطالعه به تفکیک بیماران تالاسمی و (گروه مورد) افراد گروه شاهد مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینای ساری- سال ۱۳۸۵ (مقادیر میانگین و انحراف معیار بر حسب واحد هر متغیر است)

P value	گروه شاهد	گروه بیمار	کل افراد	اندکس مورد مطالعه
۰/۰۰۶	$26/9 \pm 6/7$	$32/2 \pm 4/7$	$25/1 \pm 6/1$	BUN
۰/۰۱۵	$0/64 \pm 0/06$	$0/61 \pm 0/04$	$0/6 \pm 0/05$	کراتینین سرم
NS	$4/0 \pm 1/1$	$4/5 \pm 1/7$	$4/2 \pm 1/4$	اسید اوریک
NS	$138 \pm 2/3$	$137/6 \pm 2$	$137/8 \pm 2/1$	سدیم سرم
۰/۰۰۱	$3/9 \pm 3$	$4/2 \pm 0/4$	$4 \pm 0/4$	پتاسیم سرم
۰/۰۱۳	$142/2 \pm 48/1$	$118 \pm 41/3$	$130/3 \pm 46/2$	سدیم ادرار
NS	$0/10 \pm 0/13$	$0/10 \pm 0/8$	$0/1 \pm 0/11$	کسر ترشخی سدیم
NS	$47 \pm 21/7$	$41/6 \pm 16/5$	$44/3 \pm 19/3$	پتاسیم ادرار
NS	$1/13 \pm 1/40$	$1/21 \pm 1/22$	$1/17 \pm 1/3$	کسر ترشخی پتاسیم
۰/۰۱۸	1034 ± 565	$756/5 \pm 478$	$892 \pm 537/4$	کراتینین ادرار
NS	$127/2 \pm 80/2$	$99/8 \pm 70$	$113/2 \pm 76$	کلسیم ادرار
NS	$24 \pm 45/8$	$31/1 \pm 41/4$	$27/6 \pm 43/5$	پروتئین ادرار ۲۴ ساعته
NS	$0/10 \pm 0/11$	$0/11 \pm 0/10$	$0/1 \pm 0/1$	$\beta 2$ - micro globulin

NS : Not Significant

در مورد داروهای مورد استفاده بیماران، یافته ها نشان داد که شایع ترین داروها به ترتیب شامل: اسید فولیک (۵۱/۲ درصد)، پنی سیلین (۴۶/۵ درصد)، ASA (۴۶/۵ درصد)، کلسیم (۳۴/۹ درصد)، روکاترول (۳۲/۶ درصد)، استروژن (۳۰/۲ درصد)، پروژسترون (۲۷/۹ درصد)، تستوسترون (۲۵/۶ درصد)، L1 (۲۰/۹ درصد)، انسولین (۱۱/۶ درصد)، گلیسینکلامید و هیدروکسی اوره (۲/۳ درصد).

یافته ها نشان می دهد که داروهایی که به طور معنی داری بر اندکس های مورد مطالعه تأثیر داشتند شامل: استروژن، پروژسترون، پنی سیلین، دیگوسین، اسید فولیک و ASA بود.

مشاهده می شود که در گروه بیماران به طور معنی داری میزان Bun و پتاسیم سرم بیشتر و میزان کراتینین سرم، سدیم ادرار و کراتینین ادرار کمتر از گروه شاهد می باشد. در مورد تأثیر جنس بر یافته های بیماران و گروه شاهد، نتایج در جدول شماره ۲ آورده شده است.

همان طور که مشاهده می شود، اندکس هایی که اختلاف آنها در مردان دو گروه معنی دار بوده است با مواردی که بین زنان دو گروه معنی دار بوده (به جز در مورد پتاسیم سرم) در سایر موارد متفاوت بوده است. چنانکه تفاوت BUN، کراتینین ادرار و سدیم ادرار بین مردان دو گروه معنی دار نبوده است.

افراد مورد مطالعه براساس نسبت میزان کلسیم ادرار به وزن بیمار به دو گروه زیر ۴ و بالای ۴ تقسیم شدند. که تفاوت این نسبت در گروه‌های مورد و شاهد معنی دار نبوده است. همچنین بر اساس میزان سطح پروتئین ادرار در گروه مورد ۴۰ نفر (۹۵/۲ درصد) دارای سطح پروتئین ادرار زیر ۱۵۰mg و در گروه شاهد ۳۹ نفر (۹۴ درصد) دارای این سطح پروتئین ادرار بودند که تفاوت دو گروه در این زمینه معنی دار نبود.

بیماران بر اساس سطح فریتین و دوز مصرفی دسفرال طبقه بندی گردیدند. یافته ها نشان داد در بیماران که فریتین بالای ۳۰۰۰ و دوز مصرفی دسفرال بیش از ۷۰ (mg/kg/d) داشتند، میانگین سطح کراتینین ($P=0/041$)، اسید اوریک ($P=0/044$) و سطح کلسیم ادرار ($P=0/044$) با گروه شاهد تفاوت معنی دار داشت. اما سطح پتاسیم سرم و سدیم ادرار تفاوت معنی دار نداشت.

بحث

در این مطالعه عارضه‌ای از بیماری تالاسمی مورد بررسی قرار گرفت که کمتر مورد توجه بوده و نگرانی‌هایی در مورد آن وجود دارد. این مطالعه نشان داد در مورد نشانگرهای اختلال عملکرد توپولر کلیوی (B2-microglobulin) و کسر ترشحاتی سدیم و پتاسیم) و همچنین اختلال گلوبولین (پروتئین ادرار) بین گروه بیماران تالاسمی ماژور و گروه شاهد اختلاف معنی دار وجود نداشت. اما یافته‌ها در مورد BUN، کراتینین و پتاسیم سرم و کراتینین و سدیم ادرار اختلاف معنی داری بین گروه مورد و شاهد را نشان داد. این یافته‌ها با نتایج مطالعه Koliakos و همکاران در یونان مطابقت دارد که با بررسی ۹۱ بیمار تالاسمی شواهدی از آسیب توپولر کلیوی نیافتند (۷). اما مطالعات قابل توجهی تأیید کننده اختلال کلیوی در بیماران تالاسمی ماژور است مانند:

جدول شماره ۲: مقادیر آزمایشگاهی اندکس‌های خونی و ادراری مردان مورد مطالعه به تفکیک مردان دارای تالاسمی و مردان گروه شاهد (A) و زنان مورد مطالعه به تفکیک زنان دارای تالاسمی و زنان گروه شاهد (B) مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینای ساری - سال ۱۳۸۵

P-value	گروه مورد مطالعه		نشانهگر آزمایشگاهی
	مردان گروه شاهد	مردان گروه بیمار	
<0/05	0/68 ± 0/07	0/60 ± 0/03	کراتینین سرم
0/029	3/8 ± 0/26	4/15 ± 0/39	پتاسیم سرم
0/05	54/4 ± 17	44/3 ± 12/3	پتاسیم ادرار
P-value	گروه مورد مطالعه		نشانهگر آزمایشگاهی
	زنان گروه شاهد	زنان گروه بیمار	
0/002	21/8 ± 4	27 ± 6/7	BUN
0/008	3/9 ± 0/37	4/3 ± 0/43	پتاسیم سرم
0/018	141 ± 54/4	105/7 ± 41/4	سدیم ادرار
0/013	902/8 ± 477	579 ± 362/2	کراتینین ادرار

NS: Not Significant

جدول شماره ۳: مقادیر آزمایشگاهی اندکس‌های خونی و ادراری ۴۲ بیمار تالاسمی به تفکیک نوع داروی مصرفی، مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینای ساری - سال ۱۳۸۵

P-value	انحراف معیار تخمیانگین		
0/06	4/3 ± 0/41	ASA مصرف می‌کنند	پتاسیم سرم
	4/12 ± 0/39	ASA مصرف نمی‌کنند	
0/83	133/7 ± 39/2	کلسیم خوراکی مصرف می‌کنند	سدیم ادرار
	110/2 ± 40/7	کلسیم خوراکی مصرف نمی‌کنند	
0/63	29/8 ± 6/5	استروژن مصرف می‌کنند	BUN
	25/6 ± 6/6	استروژن مصرف نمی‌کنند	
0/029	138/6 ± 2/8	استروژن مصرف می‌کنند	سدیم سرم
	137/2 ± 1/4	استروژن مصرف نمی‌کنند	
0/010	4/4 ± 0/41	استروژن مصرف می‌کنند	پتاسیم سرم
	4/1 ± 0/37	استروژن مصرف نمی‌کنند	
0/020	4/4 ± 0/43	پروژسترون مصرف می‌کنند	پتاسیم سرم
	4/1 ± 0/37	پروژسترون مصرف نمی‌کنند	
0/006	34/8 ± 8/7	اسید فولیک مصرف می‌کنند	پتاسیم ادرار
	48/52 ± 19/6	اسید فولیک مصرف نمی‌کنند	
0/007	138/5 ± 2/4	پنی سیلین مصرف می‌کنند	سدیم سرم
	136/9 ± 1/2	پنی سیلین مصرف نمی‌کنند	
0/005	4/4 ± 0/44	پنی سیلین مصرف می‌کنند	پتاسیم سرم
	4 ± 0/31	پنی سیلین مصرف نمی‌کنند	
0/016	15 ± 1/41	دیگوکسین مصرف می‌کنند	پروتئین ادرار
	32/8 ± 43/2	دیگوکسین مصرف نمی‌کنند	۲۴ ساعته

نیز می‌تواند مربوط به کمتر بودن توده عضلانی در آنها باشد.

در میان سایر عواملی که ممکن است بر نشانگرهای مورد بررسی تأثیر بگذارند، به بیماری کبدی می‌توان اشاره کرد که می‌تواند موجب تغییرات BUN (به دلیل اختلال در سیکل اوره) شود، که در مورد بیماران مورد مطالعه در این تحقیق مطرح نمی‌باشد.

در این مطالعه اثر عوامل مطرح در ایجاد عوارض تالاسمی ماژور شامل آنمی، افزایش بار آهن و مصرف دسفرال بر عملکرد کلیوی مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد گرچه بین سطوح مختلف Hb، دوز مصرفی دسفرال و سطح فریتین بیماران با میزان کراتینین، اسید اوریک و کلسیم در گروه بیماران و گروه شاهد ارتباط معنی‌دار وجود داشت، اما این عوامل در نشانگرهای اصلی عملکرد توپولر کلیوی تأثیر معنی‌دار نداشتند که این نتایج با مطالعه Aydinok و همکاران در ترکیه در مورد عدم تأثیر مصرف دسفرال بر نشانگرهای عملکرد کلیوی مطابقت دارد (۱۶). اما با نتایج مطالعه Uysal و همکاران در ترکیه و مطالعه Cianculli در ایتالیا که شواهدی از تأثیر دسفرال در ایجاد اختلال عملکرد توپولر کلیوی نشان دادند (۱۷، ۱۸) متفاوت است. در این زمینه مطالعه Boturao-Neto و همکاران در برزیل و برخی مطالعات دیگر قابل اشاره است (۱۹ تا ۲۱) این تفاوت‌ها ناشناخته بودن مکانیسم اثر دسفرال بر توپولر کلیوی و لزوم مطالعات بیشتر را اثبات می‌نماید.

در مورد اختلال عملکرد کلیوی در فرم مینور بتا تالاسمی نیز مطالعاتی صورت گرفته است، مانند مطالعه Etenli و همکاران در ترکیه که نشان دادند درجاتی از اختلال عملکرد توپولر کلیوی (با افزایش سطح $\beta 2$ -microglobulin در تالاسمی مینور وجود دارد (۲۲). در این زمینه Cetin و همکاران، Kalman و همکاران و برخی مطالعات دیگر نیز شواهد مشابهی را به دست

مطالعه Samboonnanda و همکاران در تایلند که با بررسی ۱۰۴ بیمار اختلال عملکرد کلیوی را با افزایش دفع NAG (N-Acetyl-beta-D-Glucoseaminidase) و کاهش قدرت تغلیظ ادراری نشان دادند (۶). همچنین Ong-ajyooth و همکاران نیز در تایلند افزایش دفع NAG و اسیدهای آمینه را در بیماران تالاسمی ماژور نشان دادند (۸) در این زمینه مطالعه Aldudak و همکاران در ترکیه نیز علاوه بر موارد فوق افزایش دفع پروتئین در بیماران بتا تالاسمی ماژور را نشان داد (۹). شواهد مشابهی در مطالعه Landing و همکاران در کالیفرنیا و برخی مطالعات دیگر به دست آمد (۱۰-۱۱).

به نظر می‌رسد نتایج متفاوت مطالعه حاضر با سایر مطالعات با در نظر گرفتن مکانیسم‌های مختلف برای آسیب به کلیه در بیماران تالاسمی ماژور (که ممکن است برخی از آنها ناشناخته باشد) قابل توضیح است، در این زمینه Tungsanga و همکاران در تایلند اثر اکسیداتیو را به عنوان مکانیسم اصلی آسیب به کلیه در تالاسمی ماژور معرفی نمودند (۱۲) و Nithani و همکاران، عوامل ایجاد کننده این اثر اکسیداتیو را شامل (Malodealdehyde) و (Nitric oxide) و (Superoxid desmutase) تعیین نمودند (۱۳).

Livrea و همکاران در مطالعه خود در ایتالیا احتمال وجود عوامل دیگری علاوه بر عوامل فوق را در آسیب کلیوی مطرح نمودند (۱۴). مطالعه Kassab-chekir در تونس نیز شواهد مشابهی را نشان داد (۱۵). در رابطه با یافته‌هایی که دارای تفاوت معنی‌دار بین گروه مورد و شاهد بودند، در مورد کمتر بودن غلظت سدیم ادرار (همراه با طبیعی بودن کسر ترشحاتی نرمال سدیم) ممکن است مطرح کننده افزایش احتمال دفع آب باشد و در مورد بیشتر بودن سطح BUN و پتاسیم سرم در بیماران تالاسمی ماژور به نظر می‌رسد مربوط به افزایش تخریب گلبول‌های قرمز بوده و کمتر بودن کراتینین در بیماران

آوردند (۲۵،۲۴،۲۳).

در مورد اختلال عملکرد کلیوی در سایر انواع تالاسمی مطالعه Sumboonnanda و همکاران در تایلند نشان داد در آلفا تالاسمی اختلال عملکرد توبولر کلیوی وجود دارد (۲۶). البته بیشترین شواهد موجود در مورد تأثیر یک آنمی مزمن همولتیک بر عملکرد کلیوی مربوط به آنمی سیکل سل (Sickle cell anemia) می باشد، که در اغلب آنها اختلال توبولر و گلوبولین نشان داده شده است، که می توان به مطالعه Dayazit و همکاران در ترکیه، Marouf و همکاران در کویت و Gausch و همکاران در آمریکا اشاره نمود (۲۹ تا ۲۷).

برخی مطالعات مانند مطالعه Katopdis و همکاران در یونان نشان دادند شدت اختلال کلیوی در بیماران سیکل بتا تالاسمی قابل توجه است (۳۰). در این زمینه برخی محققین نشانگرهایی که به عنوان پیش بینی کننده اختلال کلیوی در بیماران سیکل بتا تالاسمی، می باشد را نظر : NAG (مطالعه Voskaeidou و همکاران و مطالعه Bergman و همکاران) (۳۲،۳۱) و روش های جلوگیری از ایجاد آن (مطالعه Alvarez و همکاران) (۳۳) مورد توجه قرار دادند، که ممکن است سودمندی استفاده از

این نشانگرها در بیماران تالاسمی ماژور در آینده بررسی گردد. به هر حال در این زمینه مطالعات مستند داخلی در دسترس نبوده و از این روی لزوم طراحی و انجام پژوهشهای جامع اثبات می گردد.

در مجموع این مطالعه اختلال در نشانگرهای اصلی عملکرد توبولهای کلیوی در بیماران بتا تالاسمی ماژور را تأیید نموده و با توجه به این نتیجه در حال حاضر گنجانیدن بررسی عملکرد کلیوی (توبولر و گلوبولین) در برنامه معمول پیگیری بیماران بتا تالاسمی ماژور ضروری به نظر نمی رسد، اما با توجه به فقدان شواهد داخلی دیگر در این زمینه و نتایج متفاوت برخی شواهد خارجی، انجام مطالعات وسیع تر در سایر مناطق کشور توصیه می گردد.

سپاسگزاری

محققین لازم می دانند از زحمات آقای دکتر تولایی، آقای دکتر فروتن، همکاران محترم بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری و همچنین بیماران عزیز و خانواده های گرامی آنها قدردانی نمایند.

فهرست منابع

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HL. NELSON TEXT BOOK of PEDIATRICS, 17th edition, Philadelphia, SAUNDERS, 2004, PP: 1630-33
2. Kasper DL, Braunwal E, Fauci AS, Haaser SL. Harrison, s Principles of Internal Medicine. 16th edition, Philadelphia, SAUNDE RS, 2005, PP: 1820-25.
3. Olivier NF. The β thalassemia. *N Eng J Med* 1999; 341: 99-109.
4. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004; 104(1): 34-9.
5. Kearney SL, Nemeth E, Neafld EJ, et al. Urinaru hepcidine in Congenital chronic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(1): 57-63.

6. Sumboonnanda A, Malasit P, Tanphaichite VS, et al. Renal tubular dysfunction in beta thalassemia. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(4): 280-3.
7. Koliakos G, Papachristou F, Koussi A, et al. Urine biochemical markers of early renal dysfunction in beta thalassemia. *Clin Lab Haematol* 2003; 25(2): 105-9.
8. Ong-ajyooth, Malasit P, Ong-ajyooth S, et al. Renal Function in adult beta thalassemia /Hb Edisease. *Nephron* 1998; 88(2): 156-61.
9. Aldudak B, Karaby Bayazit A, Noyan A, Anarat A, Samaz I, et al. Renal Function in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol* 2000; 15(1-2): 109-12.
10. Landing BH, Gonick HC, Nadorra R, et al. Renal lesions and clinical findings in thalassemia major and other chronic anemias. *Pediatr Pathol* 1989; 9(5): 479-500.
11. Ongajyooth L, Siritanatat K al M, Pootyakal TP, et al. Glumerolonephritis in beta thalassemia Hb E disease: clinical Manifestation histopathologic Findings and outcome. *J Med Assoc Thai* 1995; 78(3): 119-26.
12. Tungsanga K, Sriboonlue P, Futrakul P, et al, Renal tubular damage and oxidative stress in renal stone patients. *Urol Res* 2005; 33(1): 65-9.
13. Nithani R, Chandra J, Bhattacharjee J, et al. Peroxidative Stress and antioxidant enzymes in children with beta thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(7): 780-5.
14. Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, et al. Oxidative stress and antioxidative status in beta thalassemia major; iron Overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood* 1996; 88(9): 3608-14.
15. Kassabchekir A, Laradi S, Ferchichis, et al. Oxidants, antioxidant status and metabolic data in patients with beta thalassemia, *Clin Chim Acta* 2003; 338 (1-2): 79-86.
16. Aydinok Y, Coker C, Katakli K, et al. Urinary zinc excretion and zinc status of Patients with beta-thalassemia major, *Biol Trace Elem Res* 1999; 70(2): 165-72.
17. Uysal Z, Akar N, Kemahli, et al. Desferioxamin and urinary zinc excretion in beta thalassemia major. *Pediatr Hemat Oncol* 1993; 10(3): 257-60.
18. Cianculli P, et al, Early detection of nephrotoxic effects in thalassemia patients receiving desferrioxamine therapy. *Kidney* 1994; 46(2): 467-70.
19. Boturao-Neto E, Marcoptio LF, Zago MA. Urinary Iron excretion induced by intravenous infusion of desferrioxamine in beta thalassemia homozygotes patients. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(11): 1319-28.
20. Wang CH, Wu KH, Tsai FJ, et al. Comparison of oral and subcutaneous Iron chelation therapies in the prevention

- of major complications in beta thalassemia major patients. *Hemoglobin* 2006; 30(2): 257-62.
21. Kattamis A, Kassou C, Berdousi H, et al. Combined therapy with desferioxamine and deferiprone in thalassemia patients. *Hematologica* 2003; 88(12): 1423-5.
 22. Okteli C, Bulucu F. Renal Tubular dysfunction in an Patient with beta thalassemia minor. *Nephron* 2002; 22(2): 222-3.
 23. Cetin T, Oktenli C, Ozgurtast, et al. Renal tubular dysfunction in beta-thalassemia minor. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(6): 1164-8.
 24. Kalman S, Atay AA, sakallioglu O, Ozgurtas T, Gok F, Kurt I, et al. Renal tubular Function in children with beta-Thalassemia minor. *Nephrology* 2005; 10(5): 427-9.
 25. OGokcay E. Renal Tubular Function in children with beta thalassemia minor. *Hephrology* 2005; 10(5): 427-9.
 26. Sumboonanonda A, Malasit P, Tanphacitr VS, et al. Renal Tubular dysfunction in alpha-thalassemia. *Pediatr J Nephrol* 2003; 18(3): 257-60.
 27. Dayazit AK, Noyan A, Aldudak B, et al. Renal Function in children with sickle cell anemia. *Clin Nephrol* 2002; 57(2): 127-30.
 28. Marouf R, Mogimingi O, Abdella V, et al. Comparison of renal function markers in kuwait Patients with sickle cell disease. *J Clin Pathol* 2006; 59(4): 345-51.
 29. Gausch A, Navarrete J, Nass K, et al. Glumerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8): 2228-35.
 30. Katopdis KP, Elisaf MS, Pappas HA, et al. Abnormalities in patients with sickle cell beta thalassemia. *J Nephrol* 1997; 10(3): 163-7.
 31. Voskaeidou E, Terpos E, Michail S, et al. Early markers of Renal dysfunction in patients with sickle cell Beta thalassemia. *Kidney* 2006; 69(11): 2037-42.
 32. Bergman S, Zheng D, Barredo J, et al. Ronal Kallikrein: A risk marker for Nephropathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Onc* 2006; 28(3): 147-53.
 33. Alvarez O, Montane B, Lopez G, et al. Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(1): 71-6.