

دراسة تأثير سمية خالبات الحديد في الوظيفة الكلوية لدى مرضى التلاسيميا β الكبرى في مدينة حمص

الطالب: مرهف رحيل محمد كلية الصيدلة - جامعة البعث

الدكتور المشرف: أ.د. وليد خدام

الملخص Abstract:

هدف البحث: هدفت هذه الدراسة إلى تقصي وظيفة الكلية لدى مرضى التلاسيميا β الكبرى في مركز أمراض الدم في مدينة حمص، وذلك عن طريق تقييم بعض المؤشرات التقليدية والمبكرة لسلامة عملها، ودراسة علاقة الارتباط بين تواتر استخدام خالب الحديد مع قيم مشعرات الوظيفة الكلوية، ودراسة تأثير اختلاف نوع خالب الحديد المستخدم على درجة الأذية في نسيج الكلية.

مواد البحث وطرائقه: تم أخذ 100 عينة من المرضى الموجودين في مركز أمراض الدم في مدينة حمص، وتم تقسيم المرضى حسب تواتر استخدام خالب الحديد، ثم حسب نوع خالب الحديد المستعمل، وتم أخذ 20 عينة من المتطوعين الأصحاء الموافقين للمرضى في العمر والجنس كشاهد، تم معايرة الكرياتينين في عينات الدم، وتم معايرة بروتين الألبومين والكرياتينين في عينات البول، تم ذلك باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer، ثم تم حساب النسبة ACR، وحسبت eGFR بالاعتماد على معادلة Cockcroft and Gault Formula، تم استخدام البرنامج الإحصائي SPSS ذي النسخة 25 لتحليل النتائج.

النتائج: تبين من خلال النتائج أنّ مستوى الكرياتينين البلازمي كان ضمن الحدود السوية عند جميع المرضى، وقد تم الكشف عن بيلة ألومين زهيدة عند 45 % من المرضى تتراوح شدتها من خفيفة حتى متوسطة، حيث 55 % من عينة المرضى كان لديهم بيلة ألومين طبيعية، و20 % من عينة المرضى كشف لديهم بيلة ألومين خفيفة، و25 % من المرضى كشف لديهم بيلة ألومين متوسطة الشدة، ولم يعاني أي مريض من بيلة ألومين شديدة Macroalbuminuria، وقد وجد أن 29 % من المرضى لا يبدون أي اضطرابات كلوية، و20 % من المرضى قد تطور لديهم قصور كلوي مزمن في المرحلة الأولى CKD1، 15 % من المرضى يعانون من قصور كلوي مزمن في المرحلة الثانية CKD2، و10 % تطور لديهم قصور كلوي مزمن في المرحلة الثالثة CKD3.

الاستنتاجات: نستنتج من خلال النتائج عدم وجود أي مريض يعاني من قصور كلوي حاد أو فشل كلوي أو قصور كلوي مزمن في مراحلها الأخيرة 5-4 CKD، ولكن تبين وجود شريحة من المرضى تعاني اضطرابات في وظيفة الكلية لا تزال في طور مبكر ويمكن السيطرة عليها، من خلال الدراسة الإحصائية وجدنا علاقة ارتباط واضحة بين تواتر استخدام خالب الحديد وكلاً من ACR وeGFR، إذاً كان للسمية الناجمة عن تلقي أدوية خالبات الحديد الدور الأهم في إحداث الأذية و الاضطرابات الكلوية في عينة الدراسة، كما تبين أنه لا يوجد تأثير واضح لاختلاف نوع خالب الحديد المستخدم في تغيير درجة الأذية الكلوية.

كلمات مفتاحية Key Words: تلاسيميا β الكبرى، خالبات الحديد، بيلة الألومين الزهيدة.

Study the Effect of Iron Chelates Toxicity on Renal Function in Patients with β Thalassemia Major in Homs City

Abstract

Research Objective: this study aimed to investigate the kidney function among patients with β thalassemia major in the Hematology center in Homs city, by evaluation some conventional and early indicators of its function, and studying the correlation between the frequency of iron chelate use with the renal function indicators values, and studying the effect of the type difference of iron chelate used on the degree of damage in the kidney tissue.

Research materials and methods: 100 samples were taken from patients in the hematology center in Homs, and the patients were divided according to the frequency of iron chelate use, then according to the type of iron chelate used, 20 samples of healthy volunteers were taken, consenting to patients in age and gender as control, titration of Creatinine in blood samples, and titration of albumin protein and creatinine in urine samples were done using spectrophotometer device, then the ratio ACR was calculated, and eGFR was calculated based on Cockcroft and Gault equation, the statistical program SPSS version 25 was used to analyze the results.

Results: it was found through the results that the plasma creatinine level was within the normal limits in all patients and microalbuminuria was detected in 45 % of Patients ranging in severity from mild to moderate, 55 % of the patients sample had normal albuminuria , and 20 % of the patients sample revealed mild albuminuria, moderate albuminuria was detected in 25 % of

patients, and no patients had severe macroalbuminuria, and it was found that 29 % of patients didn't show any renal disorders, and 20 % of Patients have developed chronic kidney dysfunction in the first stage CKD1, and 15 % Of the patients had chronic kidney dysfunction In the second stage CKD2, and only 10 % of Patients have developed chronic kidney dysfunction in the third stage CKD3.

Conclusions: we conclude via the results that there is no patient suffering from acute renal dysfunction, renal failure or chronic renal dysfunction in its' last stages CKD4-5, but it was found that there is a group of patients suffering from disorders of renal function that are still in the early stage and can be controlled, through the statistical study we found a clear correlation between the frequency of iron chelate use and both ACR and eGFR, so the toxicity caused by receiving iron chelate drugs had the most important role in causing kidney damage and disorders in the study sample, and it was also found that there no clear effect of the type difference of the iron chelate used to alter the degree of kidney damage.

Keywords: β thalassemia major, iron chelates, Microalbuminuria.

يعد القصور الكلوي أحد أهم مضاعفات مرض التلاسيميا، ذلك بسبب حاجة المريض لنقل وحدات من الدم بشكل مستمر طوال فترة حياته (خاصة التلاسيميا الكبرى)، الأمر الذي يترتب عليه تراكم كبير للحديد في أنسجة الجسم،⁽¹⁾ وبالتالي يحتاج المريض لتلقي دواء خالب للحديد بشكل دوري للحد من تراكم الحديد في جسمه،⁽²⁾ ما يعرض الكليتين لسمية هذه الأدوية، إن اضطرابات وظيفة الكلية تكون لا عرضية في المراحل الأولى، ويمكن أن تتطور لاحقاً حتى تصل لمرحلة القصور الكلوي Renal Dysfunction أو الفشل التام الوظيفي في بعض الأحيان Renal Failure.⁽³⁾

تعرف التلاسيميا على أنها مجموعة من الأمراض الوراثية، تضطرب فيها نسب تركيب الهيموغلوبين السوية لعدم وجود توازن في إنتاج سلاسل الغلوبين، فينجم عن ذلك فقر دم وفرط نشاط الجملة الخلوية المنتجة للكريات الحمراء الغير مجدي في النقي وزيادة تخربها فيه وفي الدم المحيطي.⁽⁴⁾

يعبر القصور الكلوي Renal Dysfunction عن تراجع جزئي في كفاءة الكلية في القيام بوظيفتها، وله نوعان (حاد - مزمن)، في المراحل الأخيرة تتطور الحالة إلى تعطل كامل في الوظيفة الكلوية ما يسمى (الفشل الكلوي) Renal Failure.⁽⁵⁾

أكدت العديد من الدراسات وجود احتمال كبير لتطور قصور كلوي عند مرضى التلاسيميا ما يشكل خطراً على حياة المرضى إذا لم يكشف الاضطراب مبكراً ولم يعالج بالشكل المطلوب،⁽⁶⁾ إن الأذية الكلوية تكون غير قابلة للكشف في مراحلها الأولى و لكن مع استمرار العوامل المسببة للأذية ستدخل الكلية مرحلة القصور وقد يتطور الضرر بشكل متسارع إلى فشل كلوي، الأمر الذي يترتب عليه الكثير من المضاعفات التي تظهر في مختلف أعضاء مريض التلاسيميا، وتنعكس سلباً على صحته واستقرار حالته، من أهم هذه المضاعفات حسب الدراسات: قصور العضلة القلبية، واحتباس السوائل وارتفاع

مستويات البوتاسيوم في المصل وبالتالي ارتفاع الضغط الشرياني، يضاف إلى ذلك زيادة إمكانية حدوث وذمة رئوية، كذلك لقصور الكلية تأثير سلبي على التمعن الطبيعي للعظام لدى المرضى نظراً لدور الكليتين في تحويل طليعة الفيتامين "د"، الى شكله الفعال وظيفياً.(7)

تستخدم عدة أنواع من خالبات الحديد بعضها يعطى حقناً وبعضها يعطى عن طريق الفم، بهدف الحد من تراكم الحديد في أنسجة جسم المريض إلى حد سام، حيث يتم تقديم هذه الأدوية لمرضى التلاسيميا وفق برنامج مدروس يتوافق مع معدل نقل الدم إليهم، ومن أهم أنواع خالبات الحديد المستخدمة: Deferiprone – Deferasirox، يتم إعطاؤها عن طريق الفم.(2)

بينت العديد من الدراسات أن المركبات المستخدمة لخلب الحديد تشكل خطراً على الكلية قد تختلف درجته باختلاف نوع الدواء المستخدم، والآلية التي تسبب من خلالها هذه المركبات السمية الكلوية كما فسرتها بعض الدراسات تكون بتأثير هذه المركبات بشكل مباشر على كلٍ من الخلية النسيجية والكبيبية حيث تعطل وظيفة الميتاكوندريا Mitochondria ضمن الخلايا، ما يقود إلى خللٍ في تنظيم وتنسيق الوظائف بين خلايا الكبيبات والنسيجات، الأمر الذي ينتهي بانخفاض معدل الرشح الكبيبي GFR، وبينت هذه الدراسات أن هذه الآلية غير واضحة تماماً حتى الآن.(8)(9)

هدف البحث: هدفت هذه الدراسة إلى تقصي وظيفة الكلية لدى مرضى التلاسيميا β الكبرى في مركز أمراض الدم في مدينة حمص، وذلك عن طريق تقييم بعض المشعرات التقليدية والمبكرة لسلامة عملها، ودراسة علاقة الارتباط بين تواتر استخدام خالب الحديد مع قيم مشعرات الوظيفة الكلوية، ودراسة تأثير اختلاف نوع خالب الحديد المستخدم على درجة الأذية في نسيج الكلية.

مواد و طرائق البحث:

العينات المدروسة Samples:

تم أخذ العينات من المرضى في مركز التلاسيميا في مدينة حمص، امتدت فترة العمل من تاريخ 1/7/2020 حتى تاريخ 1/11/2020، حيث شملت الدراسة 100 مريض من مرضى التلاسيميا β الكبرى، تراوحت أعمارهم ما بين 2-30 عاماً، وتتألف من 52 مريضاً من الذكور و48 مريضاً من الإناث، تم تقسيم شريحة المرضى حسب تواتر استخدام خالبات الحديد إلى ثلاث مجموعات، وقسمت عينة الدراسة حسب نوع خالب الحديد إلى مجموعتين، كما هو موضح في الجداول (1)،(2).

كما تضمنت عينة الدراسة مجموعة من المتطوعين الأصحاء اللذين تم اعتمادهم كمجموعة شاهد للدراسة Control، عددهم 20 تتوافق هذه المجموعة مع عينة المرضى من حيث العمر والجنس، تم استبعاد المرضى اللذين يعانون من أمراض أخرى مرافقة كمرضى السكري ومرضى القلب وأمراض السبيل البولي، تم العمل في مخبر البحث العلمي والكيمياء الحيوية السريرية في كلية الصيدلة في جامعة البعث.

جدول (1) يبين النسب المئوية لتوزيع عينة المرضى حسب تواتر استخدام خالب الحديد

المجموعة / تواتر استخدام خالب الحديد	عدد المرضى	الفئة العمرية (عام)	نسبتها من عينة الدراسة
A (1-2 شهر)	24	3-30	% 20
B (3 أشهر)	40	2-30	% 33.33
C (4-12 شهر)	36	3-28	% 30

جدول (2) يوضح توزيع عينة الدراسة حسب نوع خالب الحديد المستخدم

المجموعة	نوع خالب الحديد	عدد المرضى	نسبتهم من عينة المرضى	نسبتهم من عينة الدراسة
1	ديفيريبرون	69	% 69	%57.5
2	ديفيراسيروكس	31	% 31	% 25.84

المواد و الأجهزة المستخدمة

:Materials and Equipment

تم استخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer نوع SP- 3000 plus، بالإضافة إلى حمام مائي ومثقلة للأنابيب، ميكروبييت بأحجام مختلفة، خلايا ضوئية من البلاستيك، أنابيب بلاستيك لتثليل عينات البول، عتيدة خاصة بمعايرة الألبومين في البول، عتيدة خاصة بمعايرة الكرياتينين، ماء مقطر.

:Methods الطرائق

معايرة الكرياتينين:

تم معايرة الكرياتينين في كل من عينات البلازما والبول، الطريقة المتبعة هي (Jaffe method)، وهي طريقة طيفية لونية حركية، يمكن إجراؤها باستخدام Spectrophotometer، حيث يتفاعل الكرياتينين الموجود في العينة مع حمض البيكريك (حمض المر) في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم (NaOH)، ليعطي معقد ملون بلون برتقالي تقاس امتصاصيته عند طول موجة 500 nm، تكون كمية الكرياتينين المتفاعل متناسبة طرذاً مع كمية المعقد المتشكل، تم إجراء المعايرة على عينات البلازما مباشرة دون تمديد، بينما تم تمديد عينة البول بالماء المقطر كالتالي: 1/50 للبالغين، 1/10 للأطفال.

معايرة الألبومين:

تم ذلك بالاعتماد على طريقة (المقايسة الطيفية بواسطة العكر) Turbidimetry، باستخدام Spectrophotometer، حيث تتفاعل جزيئات الألبومين في العينة مع حبيبات اللاتيكس المغطاة بأضداد نوعية للألبومين البشري ما يؤدي للتراص (Agglutination) تتناسب كثافة العكر المتشكل طردياً مع تركيز الألبومين في البول، تم قياس امتصاصية العكر المتشكل خلال التفاعل عند طول موجة 550 nm.

نسبة الألبومين إلى كرياتينين البول

:Microalbuminuria / Urine creatinine

هي نسبة كمية الألبومين في عينة بول عشوائية إلى قيمة الكرياتينين المطروح في ذات العينة، وتم حسابها لتعطي دلالة حقيقية على كميات الألبومين المطروحة في البول.

حساب معدل الرشح الكبيبي eGFR:

اعتمدت على معادلة (Cockcroft and Gault formula) لحساب قيمة الرشح الكبيبي، تتعلق بكلٍ من: كرياتينين البلازما، وزن المريض، العمر، الجنس.

$$eGFR = (140 - Age) \times Weight \times (0.85 \text{ if female }) / (72 \times Ccr)$$

حيث Ccr : قيمة كرياتينين المصل بوحدة ملغ / دل - Weight : الوزن ب كغ -

Age: العمر بالسنوات.

النتائج والمناقشة :Results and Discussion

تبين من خلال الدراسة النتائج التالية: تراوحت قيم كرياتينين البلازما عند المرضى بين 0.18 و 1.1 (ملغ/دل) وبلغ متوسط القيم 0.5309 والانحراف المعياري 0.189، بينما كانت النتائج لدى مجموعة الشاهد بين 0.2 و 0.8 وبلغ متوسط القيم 0.45 والانحراف المعياري 0.2115، الجداول (3)،(4)، وقد تراوحت قيم معدل الرشح الكبيبي eGFR عند المرضى بين 39.15 و 197.13 ومتوسط القيم 124.45 بانحراف معياري 53.54، بينما في مجموعة الشاهد كانت النتائج بين 80 و 120 بمتوسط 98.5 وانحراف معياري 9.88، (مل/د)، من خلال الدراسة الإحصائية تبين عدم وجود فرق معنوي في متوسط قيم الكرياتينين بين مجموعتي المرضى و الشاهد حيث كانت قيمة المعامل $t = 1.712$ ، عند مستوى معنوية $0.09 > 0.05$ ، ولكن تبين وجود فرق معنوي في متوسط قيم eGFR بين مجموعتي المرضى و الشاهد، حيث كانت قيمة $t = 2.154$ عند مستوى معنوية $0.033 > 0.05$ ، كما توضح الجداول (5)،(6).

الجدول (3) يبين متوسطات قيم كرياتينين البلازما

المجموعة	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	متوسط الخطأ المعياري
مجموعة المرضى	100	0.5309	0.18913	0.01891
مجموعة الشاهد	20	0.4500	0.21151	0.04730

الجدول (4) يبين نتائج اختبار t.test لقيم كرياتينين البلازما لدى مجموعتي المرضى و الشاهد

p.creatinin	t-test for Equality of Means						
	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
	1.712	118	0.090	0.08090	0.04725	0.01267	0.17447

جدول (5) يبين متوسط قيم الرشح الكبيبي لدى مجموعتي الشاهد والمرضى

المجموعة	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	متوسط الخطأ المعياري
مجموعة المرضى	100	124.4581	53.54197	5.35420
مجموعة الشاهد	20	98.5000	9.88087	2.20943

جدول (6) يبين نتائج اختبار t.test، للرشح الكبيبي لمجموعتي المرضى و الشاهد

eGFR	t-test for Equality of Means						
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
	2.154	118	0.033	25.95810	12.05206	2.09174	49.82446

تم حساب نسبة Microalbuminuria/Urine Creatinine، فكانت النتائج لدى المرضى تتراوح بين 0.28 و 91.68 ومتوسط القيم كان 20.506، والانحراف المعياري 20.565، بينما لدى مجموعة الشاهد كانت القيم بين 1.6 و 8.3 والمتوسط 5.409 والانحراف المعياري 1.356 (ملغ/غ)، ومن خلال الدراسة الإحصائية تبين وجود فرق معنوي في متوسط قيم النسبة بين مجموعتي المرضى والشاهد حيث كانت قيمة المعامل $t = 3.271$ عند مستوى معنوية $0.001 > 0.05$ ، من خلال ذلك تم تقسيم عينة المرضى إلى ثلاث فئات بحسب نتائج اختبار بيلة الألبومين الزهيدة، حيث وجدنا أن نسبة المرضى اللذين لديهم بيلة ألبومين طبيعية 55% من عينة المرضى، ووجد 20% منهم يعانون من بيلة ألبومين زهيدة خفيفة الشدة، و 25% منهم يعانون من بيلة ألبومين متوسطة الشدة، و قد تبين عدم وجود مرضى يعانون من بيلة بروتينية شديدة Macroalbuminuria، ضمن عينة الدراسة، توضح ذلك الجداول (7)،(8)،(9).

الجدول (7) يبين قيم متوسطات ACR لدى مجموعتي المرضى و الشاهد

متوسط الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة

مجموعة المرضى	100	20.5060	20.56524	2.05652
مجموعة الشاهد	20	5.4090	1.35624	0.30326

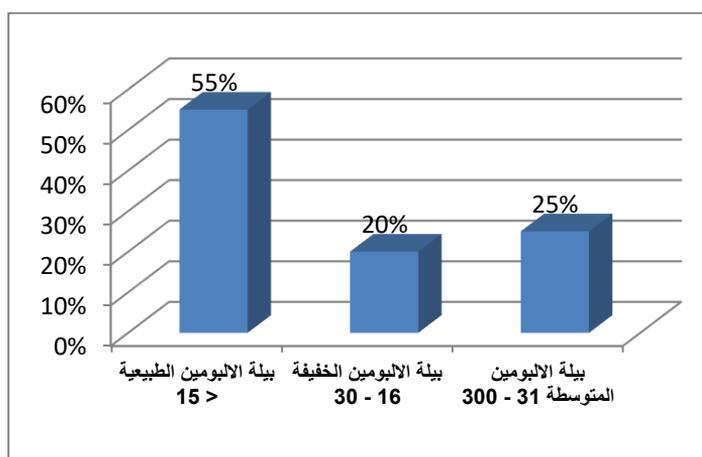
الجدول (8) يبين نتائج اختبار t.test على قيم متوسط ACR بين مجموعتي الشاهد و المرضى

ACR		t-test for Equality of Means						
		T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
		3.271	118	0.001	15.09700	4.61601	5.95603	24.23797

جدول (9) يبين النسب المئوية لتوزع عينة المرضى حسب شدة بيلة الالبومين الزهيدة

النسبة المئوية للمرضى في كل فئة	مقدار البروتين المطروح نسبة إلى كرياتينين البول مقدرأ ب ملغ / غ	شدة بيلة الألبومين	الفئة
% 55	15 >	بيلة بروتينية	الأولى

		طبيعية	
% 20	16-30	بيلة بروتينية خفيفة	الثانية
% 25	31-300	بيلة بروتينية متوسطة	الثالثة
% 0	300 <	بيلة بروتينية شديدة	-



مخطط (1) يوضح النسبة المئوية لتوزع المرضى وفق شدة بيلة بروتين الألبومين الزهيدة

يمكن أن تشير النتائج السابقة إلى عدم وجود أي مريض في عينة الدراسة يعاني من قصور كلوي حاد، قد يعزى ذلك إلى الإجراءات الصارمة والمستمرة من قبل كادر مركز التلاسيميا في حمص التي تهدف لمتابعة الحالة الصحية للمرضى ومنع تدهورها إلى

وضع سيء، إن ذلك يتفق مع بعض الدراسات⁽¹⁰⁾ ويختلف مع بعضها الآخر⁽¹¹⁾، إن وجود بيلة ألومينية متفاوتة الشدة لدى المرضى قد يشير إلى وجود أذية في نسيج الكبيبات الكلوية لدى بعض المرضى، ذلك يتفق مع بعض الدراسات⁽¹²⁾ كما أن وجود تغيرات في معدل الرشح الكبيبي عن الحدود السوية، يمكن أن يعزى إلى تأثير حالة فقر الدم الانحلالية المزمنة لدى المرضى على النفوذية الطبيعية للأوعية الكبيبية الأمر الذي انعكس على حجم الدم الراشح عبر الكبيبات ذلك يتفق مع بعض الدراسات⁽¹³⁾ ويختلف مع بعضها الآخر⁽¹⁴⁾.

تبين من خلال الدراسة أن 29 مريض كانت متوسطات قيم مشعرات وظيفية الكلية لديهم ضمن الحدود الطبيعية، يمكن أن يفسر ذلك بالتزام هذه المجموعة من المرضى بمواعيد الزيارات والفحوص الدورية لصحتهم العامة والوعي الصحي لدى المريض والأهل حول المرض ومضاعفاته.

كما وجد 26 مريض يعانون من تغيرات في قيم الرشح الكبيبي دون وجود بيلة ألومين زهيدة لديهم، ذلك يشير إلى أن هذه المجموعة من المرضى تعاني من اضطرابات كلوية لاتزال في مراحلها المبكرة ولم تصل بعد لمرحلة القصور الكلوي المزمن CKD، ووجد 20 مريض قد تطور لديهم قصور كلوي مزمن في المرحلة الأولى Stage1، كما وجد 15 مريض يعاني من قصور كلوي مزمن في المرحلة الثانية من الاضطراب Stage2، و تبين وجود 10 مرضى قد تطور لديهم قصور كلوي مزمن في المرحلة الثالثة Stage3، ولكن لا يوجد أي مريض يعاني من قصور مزمن في مرحله الأخيرة Stage4.5، يمكن أن تعزى هذه النتائج إلى حالة فقر الدم وحاجة المرضى المستمرة لنقل وحدات الدم والاستخدام الدوري لخالبات الحديد، الأمر الذي أدى إلى أذية نسيجية وتغيير في النفوذية الطبيعية للأوعية الكبيبية⁽⁵⁾⁽¹⁵⁾ هذه المعطيات تتفق مع دراسة تمت

في مصر عام 2017، قام بها Sabry A Shoeib وزملاؤه شملت 50 مريض تلاسيميا وجد أن 22 منهم يعانون من قصور كبيبي، قسم منهم يبدون بيلة ألبومين واضحة، وقسم آخر يعاني من بيلة ألبومين مع انخفاض معدل الرشح الكبيبي، وقسم من المرضى يعاني من انخفاض معدل الرشح دون وجود بيلة بروتين واضحة.⁽¹³⁾

تبين أيضاً من خلال النتائج والدراسة الإحصائية عدم وجود فروق معنوية في متوسطات قيم مشعرات وظيفة الكلية بين المجموعة 1 (يتلقون ديفيريبرون) والمجموعة 2 (يتلقون ديفيراسيروكس)، يمكن أن يعزى ذلك إلى عدم وجود اختلاف واضح في درجة سمية كلاً من الديفيريبرون والديفيراسيروكس على نسيج الكلية كما أن كلا الدواءين يتم تناولهما بالطريقة نفسها (فموياً)، الأمر الذي يتفق مع بعض نتائج الدراسات، ففي دراسة تمت في مصر عام 2019 قامت بها Maha Y Kamal Zeid وزملاؤها، تضمنت 60 مريض تلاسيميا كبرى تم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات: الأولى تتلقى ديفيريبرون وديفيروكسامين، والثانية تتلقى ديفيراسيروكس، والثالثة مجموعة شاهد، بينت الدراسة عدم وجود اختلاف واضح في متوسط قيم الرشح الكبيبي والكرياتينين بين المجموعتين الأولى والثانية⁽¹⁴⁾، كما تختلف نتائج البحث مع دراسة تمت في إندونيسيا عام 2016 قام بها Ajeng Diantini وزملاؤه، ضمت الدراسة مرضى تلاسيميا كبرى من الأطفال يتلقون وحدات من الدم بشكل دوري، 16 منهم يتلقون ديفيريبرون و16 آخرين يتلقون ديفيراسيروكس، تبين من خلال نتائج معايرة الكرياتينين والبولة لديهم أن معظم المرضى المعالجين بالديفيريبرون قد عانوا من تغيرات في قيم المشعرين عن الحدود الطبيعية، على خلاف المجموعة الأخرى.⁽¹⁶⁾

يبين الجدول (10) نتائج اختبار t.test، لدراسة وجود فروق معنوية في متوسط قيم مشعرات

الكلية بين المجموعتين (1-2)

المشعر المدرّوس	المعامل t	درجة الحرية	Sig	الفرق في متوسط القيم	الفرق في الخطأ المعياري
ACR	- 0.187	98	0.852	- 0.83749	4.46843
p.Creatinin	0.762	98	0.448	0.03122	0.04098
p.Urea	- 1.636	98	0.119	- 6.91209	4.22384
eGFR	0.687	98	0.493	7.97855	11.60778

تبين من خلال نتائج دراسة علاقة الارتباط بين تواتر استخدام خالب الحديد وكلٍ من مشعرات الوظيفة الكلوية، وجود علاقة ارتباط واضحة بين معدل تلقي خالب الحديد وبعض المشعرات الكلوية (نسبة ACR و eGFR)، لكنه لم يرتبط بشكل واضح مع مستوى كرياتينين البلازما، حيث بلغت قيمة معامل بيرسون $r = -0.64$ بالارتباط مع

مشعر MA/U.Crea عند مستوى معنوية $0.01 > 0$ ، وبغلت قيمة $r = -0.663$ بالارتباط مع مشعر eGFR عند مستوى معنوية $0.01 > 0$ ، لكن كانت قيمته $r = -0.194$ بالارتباط مع مشعر الكرياتينين عند مستوى معنوية $0.01 < 0.053$ ، يمكن أن يفسر ذلك بالسمية الخاصة بالأدوية الخالبة للحديد على نسيج الكلية حيث تعمل هذه الأدوية على تعطيل وظيفة الميتوكوندريا في كل من خلايا الكبيبات والنيبيات، ذلك يقود إلى خلل في التنسيق الطبيعي في عملها وبالتالي قصور وظيفة الكلية،⁽⁵⁾⁽⁹⁾ ويمكن تفسير عدم الارتباط مع مستوى كرياتينين البلازما بأن هذا المشعر يبدأ بالتغير والارتفاع في مراحل متأخرة من الأذية والقصور الكلوي، حيث نلاحظ غياب تطور الاعتلال إلى هذه الدرجة في عينة الدراسة، ذلك يتفق مع بعض نتائج دراسة تمت في إيران عام 2019 قام بها Hamidreza Badeli وزملائه، ضمت 40 مريض تلاسيميا كبرى 21 منهم يتلقى ديفيراسيروكس و19 مريض يتلقى ديفيروكسامين ومجموعة شاهد، خلصت الدراسة إلى وجود أذية كلوية لدى كلا المجموعتين من المرضى⁽¹⁷⁾، كما تختلف نتائج البحث مع بعض نتائج دراسات أخرى.⁽¹⁸⁾

الاختصارات:ACR:

Microalbuminuria / Urine Creatinine

:CKD

Chronic Kidney Dysfunction

:Conclusion الخلاصة

- وجد من خلال نتائج تقصي مشعرات وظيفة الكلية أن نسبة لا بأس بها من المرضى كانوا في حالة صحية جيدة ولم يبدو أي اضطراب كلوي، ذلك يعكس الوعي الصحي لديهم حول مرض التلاسيميا وأهمية متابعة حالتهم.
- وجدنا من خلال نتائج الدراسة وجود إجراءات صارمة واهتمام كبير لمراقبة الصحة العامة للمرضى ومتابعة مستمرة من قبل كادر مركز التلاسيميا في حمص.
- نستنتج من خلال النتائج عدم وجود أي مريض في عينة الدراسة يعاني من فشل كلوي أو قصور كلوي حاد، كما لم نجد أي مريض قد تطور عنده قصور كلوي مزمن في مراحله الأخيرة.
- تبين وجود شريحة من المرضى تعاني من اضطرابات في وظيفة الكلية لا تزال في طور مبكر ويمكن السيطرة عليها ومنع تدهورها، وهذه الاضطرابات لا عرضية.
- إن للسمية الناجمة عن الاستخدام الدوري لخالبات الحديد الدور الأهم في إحداث الأذية والاضطرابات الكلوية في عينة الدراسة.
- نستنتج من خلال المقارنة بين المجموعتين التي تستخدم كل منها نوعاً مختلفاً من خالبات الحديد، أنه لا يوجد تأثير واضح لاختلاف نوع خالب الحديد المستخدم في تغيير درجة الأذية الكلوية.

المقترحات Suggestions:

- ❖ إدراج مشعر نسبة ACR و eGFR ضمن الفحوصات الدورية لمرضى التلاسيميا نظراً لأهميتهما في الإشارة للتغيرات المبكرة للوظيفة الكلوية، ولتحديد مستوى القصور إن وجد.
- ❖ التوعية المستمرة للمرضى وذويهم حول مرض التلاسيميا ومضاعفاته، والتأكيد على أهمية الزيارة للمركز في المواعيد المحددة.
- ❖ التركيز على دور سمية خالب الحديد من خلال ضبط الجرعة وإعطائه في المواعيد المحددة.
- ❖ إجراء المزيد من الدراسات حول اضطرابات الوظيفة الكلوية لدى هذه الشريحة من المرضى، تشمل أعداد كبيرة من العينات وباستخدام مشعرات حيوية متنوعة.
- ❖ إجراء أبحاث مختلفة على أنواع عديدة من خالبات الحديد ودراسة سميتها على نسيج الكلية لاختيار الأفضل والأقل سمية.

:References المراجع

- [1] Somdet srichairatanakool, Pimpisid Koonyosying, Suthat Fucharoen, 2020, Diet-Related Thalassemia associated With Iron overload, Personalized Medicine, in Relation to redox state, Deit and lifestyle, Chapter 5.
- [2] Eliezer A. Rachmilewitz, patricia J, Giardina, 2011, How I treat thalassemia, American society of hematology, 118 (13): 3479 – 3488.
- [3] Maliheh Najafpour, Majid Farshdousti-Hagh, Majid Malakiz, 2020, Renal damage in patients with major β -Thalassemia, Tabriz University of Medical Sciences, Iran, Vol 1.9.
- [4] David Weatherall , Ola Akinyanju , Sathat Fucharoen , Nancy Olivieri , 2006, Inherited Disorders of Hemoglobin. The International Bank for Reconstruction and Development, Washington Oxford University Press. New York, Chapter 34.
- [5] Benjamin Wedro, MD, FACEP FAAEM, 2019, kidney (Renal) Failure, Urology Care Foundation.
- [6] Osama ELSayed Bekhit a, Hanaa H. El Dash a, Marwa Salah Ahmed b, 2017, Early detection of kidney dysfunction in Egyptian patients with beta-thalassemia major, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fayoum University, Egypt, Faculty of Medicine, Fayoum University, Egypt, volume 65. issue 3. p: 85 – 89.

[7] Muge Gokce, Hatice Kup, Deniz Tugcu, Zafer Salcioglu, Gonul Aydogan, 2014, Insidious Renal damage in patients with Thalassemia Major: is it More serious than Appreciated?, Kanuni Sultan suleyman research and training Hospital, Istanbul, Turkey, vol. 2.6.

[8] Khaled M. Musallam* and Ali T. Taher†, (2012), Mechanisms of Renal Disease in β -Thalassemia, *Department of Medicine and Medical Specialties, IRCCS Ca' Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital, Milan, Italy, and †Department of Internal Medicine, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon, vol.113. 30, 54.

[9] Ali T Taher, John B porter, Christina N Kontoghiorghes, George J Kontoghiorghes et al, 2016, Efficacy and safety of iron – Chelation therapy with deferoxamine , deferiprone, and deferasirox , for the treatment of iron – loaded patients with non- transfusion-dependent thalassemia syndromes, Department of Internal Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon; ²Department of Haematology, vol. 29. 81 – 465.

[10] Daisy Hamwi and Faizeh Alquobaili, 2015, Early markers of renal dysfunction in Syrian beta thalassemia major patients ,Department of clinical biochemistry and microbiology , faculty of

pharmacy ، Damascus university ، Almazzeah street، Damascus (Syria), vol. 7 . 568 – 572.

[11] Mansi K، Talal A، Mohammed A، Muna A, 2013, Biochemical factors relevant to kidney functions among Jordanian children with β thalassemia major treated with deferoxamine. International Journal for Medicine Sciences, Chapter 8. p: 265 – 477.

[12] Parveen D، Suma MN، Ravi MD، Prashant A، Prashant V، Nagalakshmi CS ، 2012, Importance of assessment of microalbuminuria in β -thalassemia major patients, International Journal Health Allied Science, vol. 6 .1.

[13] Sabry A Shoeib, Mohamed A Abd El Hafez, Alaa E Abd El Hamid, Et al, 2017, Glomerular Dysfunction in Adult patients with β -Thalassemia Major, Menoufia University, Egypt, volume.1. issue3.

[14] Maha Y Kamal Zeid, Hoda M.A Hassab, Doreen N Younan, et al, 2019, Study of the effect of different iron-chelating agents on early renal glomerular and tubular function markers in children with beta – thalassemia, Alexandria, Egypt, volume 32, issue 3.

[15] Christors Demosthenous, Efthymia Vlachaki, Chrysa Apostolou, et al, 2019, Beta – thalassemia : renal complications and mechanisms : a narrative review, AHEPA General hospital of Thessaloniki, Greece, Hematology, vol . 24, no 1. 426 – 438.

[16] Ajeng Diantini, Keri Lestari, (2016), Efficacy and side effects of Deferasirox and Deferiprone for Thalassemia Major in children, Faculty of pharmacy, University of Padjadjaran, West Java, Indonesia, volume 1. No:3.

[17] Hamidreza Badeli, Adel Baghersalimi, Sajjad Eslami, Farshid Saadat, et al, 2019, Early Kidney Damage Markers after Deferasirox treatment in patients with thalassemia Major: A case – control study, Rome, Italy, Department of immunology and microbiology Guilan university, Iran.

[18] Murtadha Al-Khabori, Sunil Bhandari, Mohammed Al-Huneini, et al, 2013, Side effects of deferasirox iron chelation in patients with beta thalassemia Major or intermedia, Oman Medical Journal, vol.28 . 121 – 124.

