

**Ministry of Higher Education and  
Scientific Research  
University of Mosul  
College of Pharmacy**



**Measurement of Some Biochemical  
Parameters in  $\beta$ -Thalassemic Patients on  
Blood Transfusion With or Without  
Deferasirox**

**Wasan Hisham Ahmed Altalib**

**M. Sc Thesis**

**In**

**Pharmacy**

**Supervised by**

**Assistant Prof.**

**Dr. Zeina Abd Al-Munim Abd Al-Majeed**

**2020 A.D.**

**1442 A.H.**

## *Acknowledgment*

Praise be to Almighty Allah (Jalla Jallaluho) for giving me the power, strength, patience and willingness to complete this work.

I would like to express sincere gratitude to my supervisor, Assistant prof. **Dr. Zeina Abd AL-Munim**, the Dean of the College of Pharmacy/University of Mosul and to my local supervisor at Ibn Al-Atheer Teaching Hospital **Dr. Nasih Al-Kazzaz** for their precious advice and support throughout research period.

Special thanks are due to nursing and laboratory staff in thalassemia centre for their cooperation and support in patients sampling and preparation of this work.

Last but not least, my extreme thanks go to my father, my mother and the members of my family for their patience, prayers and encouragement.

## Abstract

Beta-thalassemia major is a hereditary hemolytic anemia caused by defective biosynthesis of  $\beta$ -globin chain. It is characterized by a combination of premature hemolysis of erythrocytes in peripheral circulation and ineffective erythropoiesis. Patients with beta-thalassemia, therefore, require blood transfusion to survive, which in turn may result in iron overload and oxidative stress of the body, that occurs when there is an imbalance between free radical synthesis and the capacity of the biological system to detoxify the reactive oxygen intermediates, which in turn triggers apoptosis, cell death and peroxidative tissue damage. Therefore, iron chelating therapy is considered a necessary treatment for the excretion of these accumulated irons.

The aim of this study is to evaluate oxidative stress, antioxidant status, inflammatory marker (hsCRP), lipid profile and serum ferritin levels in transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia major patients and make comparison with healthy control and to determine the effect of iron chelator deferasirox on these parameters.

The present study is a case-control study design which was adopted from the 23<sup>th</sup> of November 2019 to the 1<sup>st</sup> of April 2020 at the thalassemic centre of Ibn Al-Atheer Teaching Hospital in Nineveh governorate.

One hundred and five transfusion dependent  $\beta$ -thalassemic major patients were divided into two groups. The first one involved 40  $\beta$ -thalassemic patients (21 males and 19 females) with blood transfusion only with age range (6 months-6 years)(  $2.05\pm 1.06$ ) years, while the second group included 65  $\beta$ -thalassemic patients (32 males and 33 females) with regular blood transfusion and receiving deferasirox iron chelator with age range (2-16 years) )(  $9.58\pm 3.94$ ) years. A third group

was used as a control group which included 65 healthy volunteers (29 males and 36 females) with age range (8 months-16 years)( 9.03±5.32) years.

Malondialdehyde (MDA), Total Antioxidant Capacity (TAC), glutathione (GSH), high sensitive C-reactive protein (hsCRP), S.ferritin and lipid profile parameters were evaluated in all the study groups.

The results showed a high significant increase in the mean of S.ferritin, hsCRP, MDA, VLDL, TG and AI ( $p=0.000$ ), while a high significant decrease in mean of TAC, GSH, TC, HDL and LDL ( $p=0.000$ ) was observed in  $\beta$ -thalassemic patients relative to healthy control. These effects may occur as a result of repeated blood transfusion that causes iron overload.

In addition to that, there is a significant increase in the mean of S.ferritin and MDA and a significant decrease of GSH, TC and LDL in thalassemic patients receiving deferasirox compared to those without deferasirox, this may be due to an increase in the number and frequency of blood transfusion and iron toxicity in these patients or may be due to poor adherence of patients to deferasirox.

The effect of patients' age on the tested parameters showed no significant effect except for MDA activity in thalassemic patients receiving deferasirox and TG activity in transfusion-dependent thalassemic patients, resulting from chronic blood transfusion that resulted in an iron overload.

The effect of increasing ferritin levels in patients on the tested parameters showed significant increase of hsCRP and MDA in thalassemic patients on blood transfusion only, whereas in thalassemic patients receiving deferasirox in addition to the increased levels of these

parameters, there is a significant decrease of TAC and GSH with increasing ferritin levels.

The effect of gender in thalassemia patients receiving deferasirox showed a significant decrease in hsCRP in girls compared to boys, while the mean of GSH was significantly higher in girls than in boys.

In conclusion, our study proved that there is a significant increase of oxidative stress and inflammatory marker and depletion of antioxidant parameters in addition to marked change in lipid profile parameters (in which there is highly significant decrease in the mean of TC, LDL and HDL and significant increase in the mean of TG, VLDL and AI) in patients with  $\beta$ -thalassemia major. Treatment with iron chelator deferasirox may be effective in controlling the oxidative parameters and inflammation that occurs in these patients caused by the excess of iron in the body.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة الموصل  
كلية الصيدلة

قياس بعض المتغيرات البيوكيميائية  
في مرضى البيتا ثلاثيميا المعتمدين  
على نقل الدم مع او بدون  
ديفيراسيروكس

وسن هشام أحمد الطالب

رسالة ماجستير في الصيدلة

بإشراف

الاستاذ المساعد

د. زينة عبد المنعم عبد المجيد

## الخلاصة

ان مرض ألبيتا-ثلاسيميا الكبرى هو نوع حاد من فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن الخلل في التمثيل الحيوي لسلسلة البيتا-كلوبين. يتميز هذا المرض بمزيج من انحلال الدم المبكر في دورة الدم الطرفية وعدم فعالية تكوُّن كُرَيَّاتِ الدم الحُمْراء. لهذا السبب يحتاج مرضى البيتا-ثلاسيميا إلى نقل الدم بشكل منتظم للبقاء على قيد الحياة. عند تجاوز قدرة الجسم على تخزين الحديد يحفز الحديد الموجود إلى تكوين أنواع الأوكسجين العالي الفعالية والذي يؤدي بدوره إلى زيادة الحديد وجهد الأكسدة في داخل الجسم عندما يكون هناك خلل بين تكوين الجذور الحرة وقدرة النظام البيولوجي لإزالة السموم وسيطة الأوكسجين التفاعلية، والتي بدورها تؤدي إلى موت الخلايا، وتلف الأنسجة البيروكسية. لذلك السبب، يعتبر العلاج باستخدام عقار الديفرازيروكس والذي يعطى عن طريق الفم مرة واحدة يوميا، علاجا فعالا حيث يزيل هذا العقار الحديد الزائد من الأنسجة من خلال تشكيل معقد قابل لمذويان مع الحديد ليتم إفرازه فيما بعد عن طريق البراز.

تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم وفحص مستويات كل من اجهاد الاكسدة، وحالة مضادات الأكسدة، والبروتين التفاعلي نوع ج، ومستوى الدهون (الكولسترول الكلي، الشحوم الثلاثية، البروتين الدهني العالي الكثافة والبروتين الدهني الواطئ الكثافة)، والفيريتين في مصل الدم لمرضى البيتا-ثلاسيميا، والمقارنة مع مجموعة الضبط من الأصحاء ظاهريا بالإضافة إلى تقييم تأثير العلاج بعقار الديفرازيروكس على هذه المتغيرات للمرضى البيتا-ثلاسيميا. هذه الدراسة هي تصميم دراسة مراقبة الحالة تم اعتمادها من الفترة من ٢٣ نوفمبر ٢٠١٩ إلى ١ أبريل ٢٠٢٠ في مركز الثلاسيميا في مستشفى ابن الاثير التعليمي في محافظة نينوى.

في هذه الدراسة تم ادخال ١٠٥ من مرضى الثلاسيميا الكبرى الذين تم تشخيصهم من قبل أطباء متخصصين بطب الأطفال اعتمادا على الأعراض السريرية والتاريخ العائلي وأكدت التشخيص التحليل المختبرية لصوره الدم، وقياس خضاب الدم وتركيز مستوى الفيريتين في المصل. كان جميع المرضى المختارين غير مصابين باي التهاب. جميع المرضى كانوا معتمدين على نقل الدم الشهري و العلاج اليومي المنتظم باستخدام عقار الديفرازيروكس عن طريق الفم بجرعة ٣٠ ملغم/كم/ يوم، وتم تقسيم مائة وخمسة من المرضى الرئيسيين الذين يعتمدون إلى مجموعتين. وكانت المجموعة الأولى تضم ٤٠ مريضاً من مرضى الثلاسيميا بيتا (٢١ من الذكور و ١٩ من الإناث) في مجال نقل الدم فقط مع المدى العمري (٦ أشهر إلى ٦ سنوات) ومتوسط ٢٠٠٥ سنة، أما المجموعة الثانية فقد شملت ٦٥ مريضاً من مرضى الثلاسيميا بيتا (٣٢ من الذكور و ٣٣ من الإناث) في مجال نقل الدم بشكل منتظم واستقبال شيلاتور الحديد المائل إلى العمر (٢-١٦ عاماً) ومتوسط ٩.٥٨ عاماً. واستخدمت مجموعة ثالثة كمجموعة

ضبط من الاصحاء ظاهريا ضمت ٦٥ متطوعين أصحاء (٢٩ ذكور وأنثى ٣٦) تتراوح أعمارهم بين ٨ أشهر و ١٦ عاماً، وسنوات ٩.٠٣ متوسطة.

وخضعت المجموعات المدروسة لتقييم مستوى كل من المالونديهايد، والقدرة الكلية على مكافحة الأكسدة، الكلوتاثايون و البروتين التفاعلي نوع ج، والفريتين، ومستويات الدهون. وأظهرت النتائج زيادة معنوية في مستويات الفريتين والمالونديهايد في مصل الدم وانخفاضا معنويا كبيرا في مستوى انزيم مضاد الاكسدة الكلوتاثايون، الكولسترول الكلي و مستوى الشحوم البروتينية ذات الكثافة الواطئة في مصل الدم، وقد حدثت هذه التأثيرات نتيجة نقل الدم المتكرر الذي يسبب الحمل الزائد للحديد.

ولم يظهر تأثير عمر المرضى عدا تأثيره على مستوى المالونديهايد، مستوى الشحوم الثلاثية في مرضى الثلاسيميا المعتمدين على نقل الدم، حدث ذلك نتيجة نقل الدم المزمن الذي يؤدي إلى فرط الحمل الحديدي.

وأظهر تأثير زيادة مستويات الفريتين للمرضى على المتغيرات التي تم اختبارها زيادة كبيرة في مستويات البروتين التفاعلي نوع ج والمالونديهايد في مرضى الثلاسيميا على نقل الدم فقط، بينما تبين في مجموعة المرضى الذين يتلقون عقار الديفيرايسيروكس بالاضافة الى زيادة مستوى هذه المعلمات هناك انخفاضا معنويا كبيرا في مضادات الاكسدة الكلية وانزيم الكلوتاثايون في مصل الدم مع زيادة مستويات الفريتين.

وأظهرت هذه الدراسة ايضا تأثير نوع الجنس في المرضى المصابين بمرض الثلاسيميا الذين يتلقون تأخيراً في الدم انخفاضاً كبيراً في مستوى نوع ج البروتين التفاعلي نوع ج لدى الفتيات عند مقارنته بالفتيان، وبالإضافة إلى ذلك، كان مستوى انزيم مضاد التاكسد الكلوتاثايون أعلى بكثير لدى الفتيات منه لدى الفتيان.

استنتج من الدراسة الحالية ان هناك زيادة معنوية في الاجهاد التأكسدي و علامة الالتهاب واستنفاد معايير مضادات الاكسدة بالاضافة الى تغير ملحوظ في معايير ملف الدهون في مرضى الثلاسيميا نوع بيتا. ان العلاج باستخدام عقار الديفيرايزيروكس يمكن أن يكون فعالا في السيطرة على متغيرات جهد الأكسدة والالتهاب الذي يحدث عند مرضى الثلاسيميا نوع بيتا والمتسبب من زيادة الحديد في الجسم.