

# مؤثریت و عوارض جانبی Deferiprone در تداوی Iron Overload نزد اطفال مصاب به Thalassemia

پوهندوی دوکتور عبدالمحب شریفی  
دیپارتمنت داخله اطفال شفاخانه میوند

## خلاصه

**مقدمه:** تلاسیمییا به گروهی از امراض جنتیکی اطلاق می گردد که در آن ها تشوش در تولید زنجیر گلوبین موجود بوده و عمدتاً یک عدم توازن میان تولید زنجیر های الفا گلوبین و بیتا گلوبین موجود می باشد. مریضان تلاسیمییا از یکطرف مواجه به همولیز بوده و از جانب دیگر Erythropoiesis ناقص نزد آنها صورت می گیرد که باعث کم خونی پیشرونده می گردد و به ترانسفیوژن متداوم ضرورت احساس می شود که اختلاط عمده آن تراکم آهن در بدن است. Deferiprone یکی از ادویه جات اطراح کننده آهن بوده که در این اواخر وارد عرصه طبابت شده و نزد این مریضان مورد استفاده قرار می گیرد، اما مؤثریت و عوارض جانبی آن تحت مناقشه می باشد.

**هدف:** مطالعه مؤثریت و عوارض جانبی Deferiprone منحنیت ادویه اطراح کننده آهن نزد اطفال مصاب به تلاسیمییا

**روش تحقیق:** این تحقیق به شکل systematic review انجام شده و با استفاده از درج کلمات کلیدی در وبسایت های معتبر طبی مانند Pubmed و Google scholar, Hinary, Up to Date مورد جستجو قرار گرفته و از میان ۱۲۵ مقاله به تعداد بیست مقاله آن که در مورد مؤثریت و عوارض جانبی Deferiprone نزد اطفال مصاب به تلاسیمییا در بیست سال اخیر به لسان انگلیسی به نشر رسیده و مقاله مکمل آنها به دسترس بود و مشخصات ادخال این تحقیق را تکمیل نمودند شامل تحقیق گردیدند.

**نتایج تحقیق:** به تعداد ۲۰ مقاله که بین سال های ۲۰۰۰ الی ۲۰۱۸ در مورد مؤثریت و عوارض جانبی Deferiprone نزد اطفال مصاب به تلاسیمییا به لسان انگلیسی به نشر رسیده بودند شامل تحقیق گردیده و مطالعه شدند. تمام مقالات متذکره در مورد مؤثریت Deferiprone در اطراح آهن اضافی نزد اطفال مصاب به تلاسیمییا اتفاق نظر داشته و آن را موثر ارزیابی نموده بودند. معمول ترین عوارض جانبی Deferiprone را نتروپینیا، افزایش موقت انزایم های کبدی، دلبدی و استفراغات agranulocytosis، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها، ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار و تشوشات شنوایی و بینایی راپور داده بودند.

**نتیجه نهایی:** Deferiprone یک دوی مؤثر در تداوی اطراح آهن نزد اطفال مصاب به تلاسیمییا بوده و عمده ترین عوارض جانبی آن در سیستم جهاز هاضمه، خون، مفاصل، سیستم شنوایی و چشم ها می باشد.

**نکات کلیدی:** اطفال، تلاسیمییا، عوارض جانبی و مؤثریت Deferiprone

## Efficacy and Side Effects of Deferiprone in the Treatment of Iron Overload in Children with Thalassemia

### Abstract

**Introduction:** Thalassemia is a genetical abnormality, which there is a disorder in the production of Beta chain of hemoglobin, and mainly there is imbalance between Alpha and Beta globin chain production. Thalassemia patients are prone to hemolysis, and at the same time there is ineffective erythropoiesis which cause progressive anemia and needs, blood transfusion. The main side effect of recurrent blood transfusion is iron overload. Deferiprone is an iron chelator which is recently introduced to medicine, but its efficacy and side effects is under discussion.

**Aim:** To study the efficacy and side effects of Deferiprone as an Iron chelator in the treatment of iron overload in children with thalassemia.

**Methods:** A systematic review by usage of key words, which are mentioned below was done in famous medical website like, Up to Date, Hinary, Google Scholar and Pubmed. Among 128 articles, only 20 article which were written regarding efficacy and side effects of Deferiprone and has been published in last 20 years and fulfill inclusion criteria of the study were included.

**Result:** Twenty article which focused on efficacy and side effects of Deferiprone in children with thalassemia and were published between 2000 - 2018 included the study. All the authors agreed regarding the efficacy of Deferiprone as an iron chelator. The main side effects of Deferiprone were neutropenia, temporary raised liver enzyme, nausea, vomiting, arthralgia, agranulocytosis, increased body weight and appetite, thrombocytopenia, urine discoloration, auditory and visual disorder.

**Conclusion:** Deferiprone is an effective iron chelator in children with thalassemia and its main side effects are in gastrointestinal tract, blood, joint, auditory and optic system.

**Key words:** Deferiprone, side effect, efficacy, thalassemia, children

تلاسمیا به گروهی از امراض جنتیکی اطلاق می گردد که در آن ها تشوش در تولید زنجیر گلوبین موجود بوده و عمدتاً یک عدم توازن میان تولید زنجیر های الفا گلوبین و بیتا گلوبین موجود می باشد.<sup>۱</sup>

در بیتلا تلاسمیا تولید زنجیر بیتا گلوبین کم بوده که باعث افزایش نسبی تولید زنجیر الفا گلوبین می گردد. بیتا تلاسمیا Major در صورتی اطلاق می گردد که هیچ تولید بیتا گلوبین وجود نداشته باشد و این زمانی امکان دارد که مریض برای بیتاتلاسمیا از نظر جنیتیکی homozygous باشد و قابلیت تولید بیتا گلوبین نارمل یعنی هیموگلوبین Adult را نداشته باشد. این شکل شدید مرض بوده و مریضان به زودی بعد از ولادت ضرورت به ترانسفیوژن پیدا می کنند. تلاسمیا یکی از معمول ترین امراض هیمولایتیک نزد اطفال می باشد.<sup>۲</sup>

مریضان تلاسمیا از یکطرف مواجه به هیمولیز بوده و از جانب دیگر Erythropoiesis ناقص نزد آنها صورت می گیرد که باعث کم خونی پیشرونده می گردد و به ترانسفیوژن متداوم ضرورت احساس می شود که اختلاط عمده آن تراکم آهن در بدن است.<sup>۳</sup> اگر به تراکم آهن نزد این مریضان توجه نگردد افزایش آهن باعث صدمات شدید به اعضای مختلف بدن مانند کبد قلب، غدوات و سایر اعضا گردیده که به شکل اختلالات تلاسمیا تظاهر می نماید. برای جلوگیری از این اختلاط دوا های متعدد معرفی گردیده اند که با آهن اتصال یافته و اطراح آن را از بدن تسهیل می کنند و باعث کاهش آهن اضافی در بدن می شوند. تا کنون سه نوع از این دوا ها مورد استفاده بوده که شامل Deferoxamine, Deferasirox و Deferiprone می باشند. که هر کدام منفعت و محدودیت های خود را دارند. Deferoxamine اولین دوا ی مورد استفاده برای این منظور بوده که بیشترین استفاده را دارا می باشد. ولی از اینکه طرق تطبیق آن به شکل انفوژن وریدی است کم تر مورد استفاده مریضان قرار می گیرد.<sup>۴</sup> Deferiprone و Deferasirox از اینکه از طریق فمی تطبیق شده می توانند اکنون بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند و تطبیق آنها طول عمر این مریضان را طولانی تر ساخته است.<sup>۴</sup>

اکنون که Deferiprone به شکل تابلیت ها و شربت ها در بازار تجارت به دسترس است استفاده بیشتر از آن صورت می گیرد. اما در مورد عوارض جانبی آن تحقیقات که صورت گرفته نتایج مختلف ارایه داشته اند. لذا برای مقایسه و جمع آوری نتایج تحقیقات در مورد استفاده و عوارض جانبی آن نیاز به یک Systematic review بوده که تحقیق کنونی برای این منظور انجام گردیده است. **هدف تحقیق:** عبارت از مطالعه موثریت و عوارض جانبی Deferiprone منحصت ادویه اطراح کننده آهن نزد اطفال مصاب به تلاسمیا می باشد.

## سوالات تحقیق

(1) عوارض جانبی معمول Deferiprone کدام ها اند؟

(2) آیا Deferiprone منحصت ادویه اطراح کننده آهن در تداوی اطفال مصاب به تلاسمیا موثریت دارد؟

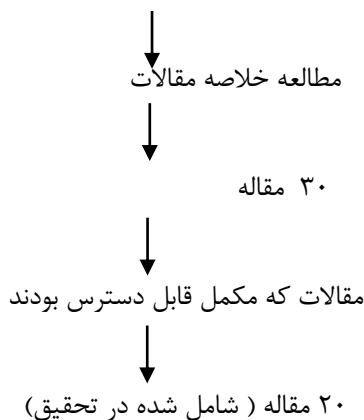
**روش تحقیق:** این تحقیق به شکل systematic review انجام شده و با استفاده از درج کلمات کلیدی در وبسایت های معتبر طبی مانند Google scholar, Hinary, Up to Date و Pubmed مورد جستجو قرار گرفته و از میان ۱۲۵ مقاله به تعداد بیست مقاله آن که در مورد موثریت و عوارض جانبی Deferiprone نزد اطفال مصاب به تلاسمیا در بیست سال اخیر به لسان انگلیسی به نشر رسیده و مقاله مکمل آنها به دسترس بود و مشخصات ادخال این تحقیق را تکمیل نمودند شامل تحقیق گردیدند. ( شکل ۱)

‘deferiprone’, ‘side effect’, ‘safety’, ‘thalassemia’ and ‘children’

تعداد مقالات دریافت شده در سایت Pubmed (۹۸)



تعداد مقالات دریافت شده در سایت Google Scholar (۲۷)



شکل (۱) نشان دهنده روش جستجو و انتخاب مقالات می باشد.

**مشخصات ادخال:** مقالات که عوارض جانبی و موثریت Deferiprone را نزد اطفال مصاب به تلاسیمیا در بیست سال اخیر مورد مطالعه قرار داده، به لسان انگلیسی نشر و مقاله مکمل آنها بدسترس بود.

**مشخصات اخراج:** مقالات که به غیر از لسان انگلیسی نشر شده باشند یا هم مقاله مکمل آنها به دسترس نبود از تحقیق حذف گردیدند.

### متغیرهای عمده تحقیق

**۱-تلاسیمیا:** تلاسیمیا به گروهی از امراض جنتیکی اطلاق می گردد که در آنها تشوش در تولید زنجیر گلوبین موجود بوده و عمدتاً یک عدم توازن میان تولید زنجیرهای الفا گلوبین و بیتا گلوبین موجود می باشد.<sup>۱</sup> بیتا تلاسیمیا Major در صورتی اطلاق می گردد که هیچ تولید بیتا گلوبین وجود نداشته باشد و این زمانی امکان دارد که مریض برای بیتاتلاسیمیا از نظر جنتیکی homozygous باشد و قابلیت تولید بیتاگلوبین نارمل یعنی هیموگلوبین Adult را نداشته باشد.<sup>۲</sup> مریضان تلاسیمیا از یکطرف مواجه به همولیز بوده و از جانب دیگر Erythropoiesis ناقص نزد آنها صورت می گیرد که باعث کم خونی می گردد و به ترانسفیوژن مداوم ضرورت احساس می شود که اختلاط عمده آن تراکم آهن در بدن است.<sup>۳</sup> مقدار دریافت آهن روزانه نزد این مریضان از طریق ترانسفیوژن در حدود 0.3 تا 0.5 ملی گرام فی کیلوگرام وزن در هر روز می باشد.<sup>۳</sup> از جانب دیگر جذب آهن از غذا نیز نزد این اطفال بیشتر از اطفال نارمل بوده که این نیز باعث تراکم آهن در اعضای مختلف مانند قلب، کبد، غدوات تناسلی پانقراس می گردد. تراکم آهن در قلب فعالیت مایتوکاندریا را مختل نموده و تنفس حجره وی را به تشوش مواجه می نماید، که از نظر کلینیکی به شکل کاهش تقلصیت عضله قلبی تشوش سیستولیک و عدم کفایه قلب نمایان می شود.<sup>۴</sup>

**۲-Deferiprone:** از جمله اطراح کننده های آهن بوده که هم به شکل تابلیت و هم به شکل شربت در بازار تجارت موجود می باشد و به نسبت استفاده آسان آن در این اواخر بیشتر مورد رضایت مریضان قرار گرفته است. این دوا جهت جلوگیری از تراکم آهن در بدن نزد اطفال مصاب به تلاسیمیا که نیاز به تطبیق خون مداوم داشته باشند مورد استفاده قرار می گیرد. مقدار معمول آن ۱۰۰ ملی گرام فی کیلوگرام وزن بدن روزانه بوده و به سه دوز کسری تجویز می گردد.<sup>۵</sup>

## نتیجه تحقیق

از میان ۱۲۵ مقاله که در سایت های معتبر طبی دریافت گردیدند بعد از مطالعه عنوان و خلاصه تنها ۲۰ مقاله که بین سال های ۲۰۰۰ الی ۲۰۱۸ در مورد موثریت و عوارض جانبی Deferiprone به لسان انگلیسی به نشر رسیده بودند مشخصات ادخال را تکمیل نموده و شامل تحقیق گردیدند.

**جدول (۱) دیزان مطالعه و سایر مشخصات مقالات شامل تحقیق**

تحقیق کننده	مقداد دوا (میلیگرام فی کیلوگرام وزن بدن روزانه)	مدت زمان مطالعه (ماه)	تعداد اشتراک کننده	سن (ماه)	سال نشر	دیزاین مطالعه
Berkovitch.	۱۰۰	۱۲	۶۰	۱۵ تا ۸۷	۲۰۰۱	Cohort
Ceci.	۷۵	۳۶	۵۳۲	۶ تا ۵۴	۲۰۰۲	Cohort
Chand.	۸۰	-	۱	۸	۲۰۰۹	Case report
Choudhry.	۷۵	۱۲	۷۵	۴ تا ۱۴	۲۰۰۴	Cohort
Cohen.	۷۵	۱۲	۱۸۷	۱۰ تا ۴۱	۲۰۰۳	Cohort
El-Alfy.	۱۰۰ تا ۵۰	۶	۱۰۰	۱ تا ۱۰	۲۰۱۰	Cohort
Ha.S.Y	۷۵	۱۸	۶۱	۸ تا ۴۰	۲۰۰۶	RCT
Hoffbrand.	۷۵ تا ۵۰	۲۴	۵۱	۲۲ تا ۳۸	۲۰۰۴	Cohort
Naithani.	۷۵	۲۴	۱۴	۲ تا ۶	۲۰۰۵	Cohort
Tewari.	۱۰۰	-	۱	۱۴	۲۰۰۹	Case report
Uygun.	۷۵	۱۲	۲۹	۵ تا ۵۲	۲۰۱۳	Cohort
Cappellini.	۷۵	۳	۶۶	۱۳ تا ۵۶	۲۰۰۷	RCT
Cohen.	۱۰۰	۲	۸۶	۲۲ تا ۳۴	۲۰۰۴	RCT
El-Alfy.	۷۵	۲	۴۵	۱۲ تا ۳۳	۲۰۰۸	RCT
Hsieh.	۷۵	۱	۷۸	۱۱ تا ۳۶	۲۰۰۷	RCT
Hoffbrand.	۱۰۰	۴	۸۰	۶ تا ۴۵	۲۰۰۹	RCT

Cohort	۲۰۱۶	۴ تا ۴۵	۵۶	۱۲	۷۵	Kontoghiorghe.
Cohort	۲۰۰۹	۵ تا ۲۶	۵۰	۲۴	۱۰۰	Maggio.
Cohort	۲۰۱۱	۲۳ تا ۴۵	۶۰	۱۲	۷۵	Masera.
RCT	۲۰۰۵	۲۵ تا ۵۰	۷۰	۱۲	۷۵	Naithani

RCT ( Randomized control trial)

جدول فوق نشان می دهد که بیشتر مطالعات دریافت شده از نوع Cohort بوده اند.

### جدول (۲) تحقیقات که معمول ترین عوارض جانبی Deferiprone را گذارش داده اند

تحقیق کننده	معمول ترین عوارض جانبی Deferiprone
Chand.	نتروپینیا، افزایش انزایم های کبدی، مشکلات جهاز هاضمه
Choudhry.	درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها، ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار
Cohen.	مشکلات جهاز هاضمه، agranulocytosis، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها
El-Alfy.	مشکلات جهاز هاضمه، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها، تغییرات رنگ ادرار
Ha.S.Y	افزایش انزایم های کبدی، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها، ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار و تشوشات شنوایی و بینایی
Hoffbrand.	نتروپینیا، افزایش انزایم های کبدی، مشکلات جهاز هاضمه، افزایش وزن و اشتها ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار
Naithani.	نتروپینیا، افزایش انزایم های کبدی، مشکلات جهاز هاضمه، agranulocytosis، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها، تغییرات رنگ ادرار
Tewari.	نتروپینیا، افزایش انزایم های کبدی، مشکلات جهاز هاضمه، تغییرات رنگ ادرار و تشوشات شنوایی و بینایی
Uygun.	مشکلات جهاز هاضمه، agranulocytosis، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار
Cappellini.	نتروپینیا، افزایش انزایم های کبدی، تغییرات رنگ ادرار و تشوشات شنوایی و بینایی

Cohen.	نتروپینیا، مشکلات جهاز هاضمه، agranulocytosis، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها تغییرات رنگ ادرار
--------	---

جدول فوق نشان می دهد که معمول ترین عوارض جانبی Deferiprone در اکثریت تحقیقات انجام شده مشابه بوده است.

### مناقشه

هدف عمده این تحقیق مطالعه موثریت و عوارض جانبی Deferiprone منحنی ادویه اطراح کننده آهن نزد اطفال مصاب به تلاسیمیا بود که برای این منظور از میان ۱۲۵ مقاله به تعداد ۲۰ مقاله که در آنها موثریت و عوارض جانبی دواى متذکره را نزد اطفال مصاب به تلاسیمیا مطالعه نموده بودند شامل تحقیق نمودیم. در میان آنها ۸ مقاله Randomized control trial، ۱۰ مقاله cohort و ۲ مقاله case report شامل می باشند. در مورد موثریت Deferiprone همه تحقیقات متذکره اتفاق نظر داشتند که دواى متذکره در اطراح آهن موثر بوده و می تواند از تراکم آهن نزد اطفال مصاب به تلاسیمیا جلوگیری نماید.

در تحقیق که توسط Chand و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در کشور هندستان انجام و به نشر رسیده معمولترین عوارض جانبی Deferiprone را نتروپینیا، افزایش انزایم های کبدی، مشکلات جهاز هاضمه، agranulocytosis، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها، ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار و تشوشات شنوایی و بینایی گزارش داده است. ولی تمام این عوارض گذری و موقت بوده و با قطع موقت دوا به سرعت بهبود یافته اند.<sup>۴</sup>

در تحقیق که توسط Choudhry و همکارانش در سال ۲۰۰۴ در کشور هندستان انجام و به نشر رسیده است روی موثریت و مصونیت Deferiprone تمرکز نموده و این دوا را در اطراح آهن اضافی نزد اطفال که بصورت متداوم نقل الدم می گیرند خیلی موثر دانسته است. و از جمله عوارض جانبی آن تشوشات خون (نتروپینیا) و تشوشات جهاز هاضمه (دلبدی و استفراغ) را ذکر نموده است. در این تحقیق وقوع نتروپینیا را ۵ فیصد گزارش داده و تشوشات جهاز هاضمه را ۱۲ فیصد گزارش داده است.<sup>۵</sup>

در تحقیق که توسط Cohen و همکارانش در سال ۲۰۰۴ در کشور فلیپین انجام شده نتایج تداوی چندین مرکز را جمع آوری نموده و Deferiprone را یک دواى موثر در تداوی مریضان مصاب تلاسیمیا دانسته و معمول ترین عوارض جانبی آن را شامل نتروپینیا، افزایش انزایم های کبدی، مشکلات جهاز هاضمه، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها، ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار و تشوشات شنوایی و بینایی گزارش داده است.<sup>۶</sup>

در تحقیق که توسط Hoffbrand در سال ۲۰۰۹ در کشور مالیزیا بالای ۵۱ طفل مصاب به تلاسیمیا انجام شده است Deferiprone را جهت کاهش آهن اضافی نزد این مریضان موثر دانسته و معمول ترین عوارض جانبی آن را نتروپینیا، افزایش انزایم های کبدی، مشکلات جهاز هاضمه، agranulocytosis، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها، ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار و تشوشات شنوایی و بینایی گزارش داده است، که در میان آنها بیشترین وقوع را درد های مفصلی داشته است. درد های مفصلی نزد مریضان تحت مطالعه بیشتر در مفاصل زانو بدون داشتن تورم مفصلی بوده است. زمان وقوع درد های مفصلی بعد از اخذ دوا نزد اطفال متفاوت بوده و با قطع موقت دوا این عوارض بهبود یافته است. نتایج MRI مفاصل مصاب نزد این مریضان ضخیم شدن غضروف مفصلی را نشان داده است.<sup>۱۱</sup>

در تحقیق که توسط Naithani و همکارانش در سال ۲۰۰۵ در کشور هندستان انجام و به نشر رسیده است Deferiprone را در تداوی اطفال مصاب به تلاسیمیا خیلی موثر دانسته و معمول ترین عوارض جانبی آن را agranulocytosis، درد های مفصلی، افزایش وزن و اشتها، ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار و تشوشات شنوایی و بینایی راپور داده است. طوریکه افزایش وزن در ۴

فیصد اطفال و افزایش اشتها در ۳ فیصد آنها به ملاحظه رسیده است. میکانیزم این عمل تا هنوز واضح نبوده و نیاز مند تحقیقات بیشتر در زمینه می باشد. ۱۵

در تحقیق که توسط Tewari و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در کشور هندستان انجام و به نشر رسیده است Deferiprone را یک دوی خیلی موثر در تداوی اطفال مصاب به تلاسیمیا دانسته و معمول ترین عوارض جانبی آن را نتروپینیا، افزایش انزایم های کبدی، مشکلات جهاز هاضمه، agranulocytosis، درد های مفصلی افزایش وزن و اشتها ترومبوسایتوپینیا، تغییرات رنگ ادرار و تشوشات شنوایی و بینایی گذارش داده است. تغییرات رنگ ادرار را ناشی از اطراح میتابولیت های Deferiprone در ادرار دانسته که هیچ نوع خطری را متوجه مریض نمی سازد. تشوشات شنوایی و بینایی را ناشی از اثرات سمی مقدار بلند دوا بالای اعصاب متذکره عنوان نموده است. ۱۷

### نتیجه نهایی

Deferiprone یک دوی موثر در تداوی اطراح آهن نزد اطفال مصاب به تلاسیمیا بوده و عمده ترین عوارض جانبی آن در سیستم جهاز هاضمه، خون، مفاصل و سیستم شنوایی و چشم ها می باشد.

### پیشنهادات

از اینکه بیشترین عامل مرگ اطفال مصاب به تلاسیمیا را افزایش تراکم آهن در بدن و هیموزیدروز تشکیل می دهد لذا تجویز Deferiprone به نسبت استعمال ساده آن از طریق فمی در تداوی و جلوگیری از اختلالات خطرناک تراکم آهن در بدن نزد اطفال مصاب به تلاسیمیا خیلی موثر بوده و متخصصین محترم هنگام تجویز آن باید متوجه بروز عوارض جانبی آن در سیستم های جهاز هضمی، خون، مفاصل و سیستم عصبی شنوایی و چشم ها باشند. در صورت بروز عوارض جانبی متذکره مقدار دوا را کاهش داده یا هم بصورت موقت قطع نمایند.

### References:

- 1- Berkovitch, M., Laxer, R.M., Inman R., Koren, G., Olivieri, N.F., Pritzker, K.P. (2001) Arthropathy in thalassaemia patients receiving Deferiprone. *Lancet* (34):Pp1471-2.
- 2- Cappellini, M.D, Bejaoui, M., Agaoglu, L., Porter, J., Coates, T., Jeng, M . (2007) Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferiprone or deferoxamine for iron overload in patients with b-thalassemia. *Clin Ther.* (29):Pp 909-17.
- 3- Ceci, A., Baiardi, P., Felisi, M., Cappellini, Carnelli, V., D., Sanctis, V. (2002) The safety and effectiveness of Deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian Thalassaemia patients. *Br J Haematol.* (18) :Pp330-6.
- 4- Chand G, Chowdhury V, Manchanda A, Singh S. Deferiprone induced arthropathy in thalassemia: MRI findings in a case.(2009) *Indian J Radiol Imaging.* (19):Pp 155-7.
- 5- Choudhry, V., Pati, H., Saxena, A., Malaviya, A.( 2004) Deferiprone, efficacy and safety in Thalassaemia. *Indian J Pediatr.* (71):Pp 213-6.
- 6- Cohen, A., Galanello, R., Piga, A., Vullo, C., Tricta, F. (2004) A multi-center safety trial of the oral iron chelator Deferiprone in thalassaemia . *Ann N Y Acad Sci.* (50): Pp 223-6.
- 7- El-Alfy, M.S, Sari, T.T, Chan, L.L, Tricta, F., E.I., Beshlawy, A. (2008) The tolerability, safety and efficacy of a new oral solution of Deferiprone in thalassaemia children with transfusional iron overload. *Blood.* (16):Pp112-25.
- 8- H.a, S.Y, Chik., K.W., Ling, S.C, Lee, A.C., Luk, C.W, Lam, C.W. (2006). A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of Deferiprone treatment in thalassaemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin.* (30): 263-74.
- 9- Hsieh, M.M., Everhart, J.E., Byrd-Holt, D.D., Tisdale, J.F., Rodgers, G.P. (2007) The safety and efficacy of a new oral solution of Deferiprone in thalassaemia children with transfusional iron overload. *Blood Med.* (46): Pp 486-92.
- 10- Hoffbrand, A.V., Al-Refaie, F., Davis, B., Siritanakatkul, N., Jackson, B.F., (2009). Long-term trial of Deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood.* (91): Pp 295-300.

- 11- Kontoghiorghe, C.N., Kontoghiorghes, G.J. (2016) New developments and controversies in iron metabolism and iron chelation therapy in thalassemia. *Hematology* (6): Pp 1-19.
- 12- Maggio, A., Vitrano, A., Capra, M., Cuccia, L., Gagliardotto, F., Filosa, A. (2009) Long-term sequential Deferiprone–deferioxamine versus Deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *Br J Haematol* (145): Pp 245-54.
- 13- Masera, N., Tavecchia, L., Longoni, D.V., Maglia, O., Biondi, A., Masera, G. (2011) Agranulocytosis due to Deferiprone: a case report with cytomorphological and functional bone marrow examination. *Blood Transfus.* (9): Pp 462-5.
- 14- Naithani, R., Chandra, J., Sharma, S. (2005) Safety of oral iron chelator Deferiprone in young thalassaemics. *Eur J Haematol.* (74): Pp 217-20.
- 15- Olivieri, N.F., Brittenham, G.M.(1997) Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* (89): Pp739-61.
- 16- Olivieri, N.F., Buncic, J.R., Chew, E., Gallant, T., Harrison, R.V., Keenan, N. (1999). Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med.* (34): Pp 869-73.
- 17- Tewari, S., Tewari, S., Sharma, R.K., Abrol, P., Sen, R. (2009) Necrotizing stomatitis: a possible periodontal manifestation of Deferiproneinduced agranulocytosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* (108): Pp 13-9.
- 18- Uygun, V., Kurtoglu, E. (2013) Iron-chelation therapy with oral chelators in patients with thalassemia major. *Hematology.* (18): Pp 50-5.
- 19- Viprakasit, V., Nuchprayoon, I., Chuansumrit, A., Torcharus, K., Pongtanakul, B., Laothamatas, J., Srichairatanakool, S., Pooliam, J., Supajitkasem, S., Suriyaphol, P., Tanphaichitr, V.S.(2013) Deferiprone monotherapy reduces iron overload in transfusion-dependent thalassemsias: 1-year results from a multicenter prospective, single arm, open label, dose escalating phase III pediatric study (GPO-L-ONE; A001) from Thailand. *Am J Hematol.* (88): Pp 251-60.
- 20- Wanless, I.R., Sweeney, G., Dhillon, A.P., Guido, M., Piga, A., Galanello, R. (2002). Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with Deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood.* (100): Pp 1566-9.