

وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

معاونت سلامت

بسته جامع خدمات درمانی در بیماران تالاسمی

مرکز مدیریت پیوند و بیماریهای خاص

سرشناسه : آذرکیوان، آزیتا.
عنوان و پدیدآور : بسته جامع خدمات درمانی در بیماران تالاسمی / نویسنده آزیتا آذرکیوان، با همکاری پیمان عشقی... [و دیگران]؛ ویرایش حمید رجلانی، راضیه حنطوش زاده، رقیه علی نژاد؛ [به سفارش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت، مرکز مدیریت پیوند و بیماریهای خاص].
مشخصات نشر : تهران: آرویج، ۱۳۸۵.
مشخصات ظاهری : ۹۸ ص: مصور، جدول، نمودار.
شابک : ۹۶۴-۵۰۴-۰۸۹-۲
یادداشت : فیپا
یادداشت : کتابنامه: ص ۹۷-۹۸.
موضوع : تالاسمی - بیماران - مراقبتهای پزشکی.
موضوع : تالاسمی - درمان.
موضوع : تالاسمی.
شناسه افزوده : عشقی، پیمان، ۱۳۴۳ -
شناسه افزوده : رجلانی، حمید، ویراستار.
شناسه افزوده : حنطوش زاده، راضیه، ویراستار.
شناسه افزوده : علی نژاد، رقیه، ویراستار.
شناسه افزوده : ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، مرکز مدیریت پیوند و بیماریهای خاص.
رده بندی کنگره : RC۶۴۱/۷/۲/۴
رده بندی دیویی : ۶۱۶/۱۵۲
شماره کتابخانه ملی : م۸۵-۳۵۸۹۲

بسته جامع خدمات درمانی در بیماران تالاسمی

نویسنده : دکتر آزیتا آذرکیوان (عضو هیأت علمی سازمان انتقال خون ایران)
با همکاری : دکتر پیمان عشقی (عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
دکتر مهران کریمی (عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز)
دکتر زهرا بدیمی (عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد)
دکتر محمد عقیقی (مرکز مدیریت پیوند و بیماریهای خاص)
ویرایش : دکتر حمید رجلانی
دکتر راضیه حنطوش زاده
رقیه علی نژاد
چاپ و نشر : آرویج
صفحه آرایی : کیوان لطفی
لیتوگرافی : پارسا
تیراژ : ۱۵۰۰ جلد
چاپ اول : ۱۳۸۵
شابک : ۹۶۴-۵۰۴-۰۸۹-۲

آدرس دفتر : سه راه طالقانی، کوچه جواد کارگر، پلاک ۱۲ تلفکس : ۷۷۵۳۷۰۷۶
آدرس چاپخانه : سه راه طالقانی، جنب سینما صحرا، پلاک ۱۹۷ تلفن : ۷۷۵۰۰۵۶۵

E-mail : arvij@neda.net

www.arvij.net

پیشگفتار

پیشرفت علوم پزشکی و تغییر شیوه زندگی باعث گردید تا بیماری های غیرواگیر ، امروزه از معضلات جدی در کشور تلقی گردد.

در این میان بیماری های مزمن و دیر درمان سهم مهمی از بیماری های غیرواگیر را به خود اختصاص می دهند. بیماری های نارسایی مزمن کلیه ، تالاسمی، هموفیلی، ام اس و سرطان در شمار این بیماری ها قرار دارند.

پراکندگی بیماری تالاسمی در جهان همگن نبوده و در برخی کشورها منجمله کشور ما، شیوع بالایی دارد. این مسئله توجه ویژه مسئولان و سیاستگذاران امر سلامت را می طلبد چرا که اگرچه درمان این بیماران به آسانی صورت نمی گیرد، شیوه های پیشگیری مناسبی برای آن در جهان طراحی شده است، بطوریکه بروز بیماری در برخی کشورهای منطقه به میزان بسیار کم و حتی صفر تنزل یافته است، فلذا مداخله فعال در زمینه های پیشگیری را بطور جدی می طلبد.

خوشبختانه با فراهمی درمان های جدید، طول عمر بیماران تالاسمی ماژور در کشور بالا رفته و بسیاری از بیماران به سنین بالا و تحصیلات دانشگاهی دست یافته اند. ارائه درمان های صحیح و اصولی باعث کاهش عوارض و کاستن از بار بیماری خواهد شد.

تعریف و ارائه درمان های یکپارچه در سراسر کشور از سیاست های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بوده که باعث ارتقاء کیفیت و گسترش عدالت در امر خدمت رسانی به بیماران می گردد. مجموعه حاضر که با تلاش مرکز مدیریت پیوند و بیماری های خاص تدوین گردیده است در راستای این سیاست و با هدف خدمت رسانی متناسب با شرایط کشور به بیماران تالاسمی صورت گرفته است. امید است که این راهنما مورد توجه دست اندرکاران و مدیران بخش سلامت قرار گیرد.

دکتر علویان
معاون سلامت

مقدمه

هدف از ارائه این مجموعه، تبیین چارچوب مشخصی از خدمات درمانی، دارویی و پاراکلینیک مورد نیاز بیماران تالاسمی می باشد. مسئله ای که متأسفانه بدلیل پراکندگی بیماران در سطح کشور و تعدد عرضه کنندگان خدمت، به نحو یکسانی در همه مراکز ارائه نمی گردد. بدون شک تبیین روش های اصولی و صحیح درمانی، علاوه بر آگاهی بخشی به گروه درمانگر، بصورت غیرمستقیم، نیازها و زیرساخت های مورد لزوم برای ارائه صحیح خدمت را به مدیران و مسئولان یادآور می کند، تا بر اساس بستر ترسیمی، به ارائه خدمات به بیماران مبتلا به تالاسمی بپردازند.

کتاب حاضر در شش فصل ارائه شده است که هرکدام، ضمن ارائه اطلاعات و معلومات مفید، اهدافی عملی را نیز دنبال می کند.

فصل اول، اپیدمیولوژی بیماری تالاسمی در ایران و جهان را نشان می دهد. با مطالعه این فصل، خواننده محترم با پراکندگی تالاسمی در ایران و استان های پرشیوع کشور آشنا می گردد. بدون شک آگاهی رؤسای دانشگاه های علوم پزشکی و سایر مسئولان محترم از شیوع بیماری در استان، ضرورت تمرکز برنامه های پیشگیری و درمان صحیح را واضح تر می نمایاند.

فصل دوم، به تبیین انواع بیماری تالاسمی و شیوع آنها در جهان می پردازد، همچنین انواع گوناگون بیماری تالاسمی و تظاهرات آزمایشگاهی مختلف سندرم تالاسمی را برای پزشکان و کادر محترم درمانی بخوبی بیان می کند. در این عرصه، تجهیز آزمایشگاه های تخصصی و ژنتیک بمنظور تشخیص صحیح بیماری کمک شایانی به برنامه های تشخیص و درمان می کند.

درفصل سوم، درمان قطعی (پیوند مغز استخوان) و انواع درمان های نگهدارنده (تزریق خون و آهن زدایی) در بیماری تالاسمی توضیح داده شده است تا خوانندگان محترم و کادر درگیر در امر درمان، با اصول درمانی مورد نیاز بیماران تالاسمی و داروهای مورد مصرف، آشنایی کافی بدست آورند.

فصل چهارم - از آنجایی که در این کتاب سعی شده است به درمان بیماران تالاسمی بصورت جامع نگریسته شود، توجه به عوارض بیماری و تجمع آهن در سایر اعضا مورد تأکید قرار گرفته است و به انجام سایر مشاوره ها، آزمایشات و مداخلات درمانی برای حفظ سلامت اعضا بصورت مجمل اشاره شده است.

در فصل پنجم، به تعریف واحد تالاسمی و استانداردهای مورد نیاز متناسب با توانمندی‌های درمان کشور پرداخته شده است. مطالعه این فصل، نیازهای دانشگاه‌های علوم پزشکی را در ایجاد یا تکمیل فضاهای درمانی تحت عنوان درمانگاه جامع بیماران تالاسمی بخوبی نشان می‌دهد.

فصل ششم - بمنظور تبیین نظام واحدی در ثبت اطلاعات بیماران تالاسمی در بخش‌ها و مراکز درمانی مرتبط، همچنین ایجاد زمینه لازم برای پیاده‌سازی نظام مراقبت در سراسر کشور، وحدت رویه دانشگاه‌های علوم پزشکی در ثبت اطلاعات و استفاده از فرم‌های طراحی شده برای پرونده‌های پزشکی بیماران، کمک کننده خواهد بود.

از آنجایی که انگیزه اصلی تدوین این مجموعه، ارتقاء کیفیت خدمات درمانی قابل ارائه به بیماران تالاسمی می‌باشد و مخاطبان این کتاب در درجه اول، پزشکان و کادر درمانگر در بخش‌ها و مراکز درمانی هستند، انعکاس نظرات ایشان برای پرباری بیشتر مجموعه و ملحوظ نمودن پیشنهادات و انتقادات ایشان در چاپ‌های بعدی، ضامن پویایی و سودمندی کتاب خواهد بود.

در خاتمه بر خود واجب می‌دانم از زحمات خانم‌ها دکتر آزیتا آذرکیوان و دکتر مریم سلامی که در تدوین مطالب اولیه مجموعه حاضر زحمات بی‌شائبه‌ای را متحمل شده‌اند و اعضاء محترم کمیته مشورتی بیماری‌های خونی آقایان دکتر پیمان عشقی، دکتر مهران کریمی و سرکار خانم دکتر زهرا بدیعی که همگی از اعضاء محترم هیأت علمی دانشگاه و از جمله پزشکان دلسوز در امر درمان بیماران تالاسمی می‌باشند تشکر نمایم.

توجهات و مساعدت جناب آقای دکتر علویان معاونت محترم سلامت و همکاری‌های صمیمانه سایر مسئولین حوزه معاونت برای به ثمر رسیدن این مجموعه نقش مؤثری ایفا نموده است.

آنچه در این مجموعه آمده است حاصل مدت‌ها مطالعه و مشورت برای یافتن بهترین راه درمانی منطبق بر شرایط اقلیمی و اجتماعی کشور می‌باشد، امید است با انتشار و گسترش برنامه صحیح درمانی، گامی هرچند ناچیز در راستای اعتلای سطح خدمات درمانی به بیماران عزیز تالاسمی در کشور برداریم.

مرکز مدیریت پیوند و بیماری‌های خاص

مهر ماه ۱۳۸۵

فهرست

صفحه	عنوان
	فصل اول
۱	مقدمه‌ای بر بیماری تالاسمی
۱	اپیدمیولوژی
	فصل دوم
۷	انواع تالاسمی
۷	الف - سندرمهای آلفا تالاسمی
۹	ب - سندرمهای بتا تالاسمی
۱۳	ج - سایر هموگلوبینوپاتیهای شایع در ایران
۱۶	تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در تالاسمی ماژور
	فصل سوم
۲۱	درمان قطعی
۲۳	درمان نگهدارنده
۲۳	الف - تزریق خون
۳۶	ب - آهن‌زدایی
۵۱	ج - داروهای مکمل در درمان تالاسمی
۵۱	د - درمان تالاسمی ایترمدیا
۵۲	ه - طحال‌برداری
۵۴	و - استفاده از درمانهای جانبی: هیدروکسی اوره الگوریتم درمان
	فصل چهارم
۵۹	عوارض بیماری تالاسمی و درمان آنها
۶۵	جدول آزمایشات دوره‌ای
	فصل پنجم
۶۹	اهمیت واحد اختصاصی تالاسمی
۶۹	مشخصات واحد تالاسمی
۷۱	کادر درمانی
۷۲	شرح وظایف
	فصل ششم
۷۹	خلاصه بسته خدمتی
۸۱	فرمهای مخصوص پرونده بیماران تالاسمی
۱۰۱	منابع

فصل اول

مقدمه‌ای بر بیماری تالاسمی

اپیدمیولوژی

مقدمه‌ای بر بیماری تالاسمی

بیماری تالاسمی یکی از مشکلات جامعه امروزی ما و بسیاری از کشورهای جهان است. بیماری تالاسمی یک کم‌خونی ارثی است که در آن به علت اختلال در میزان تولید زنجیره‌های گلوبینی در ساختمان هموگلوبین، گلبولهای قرمز حاصله در جریان خون عمر طبیعی نداشته و به سرعت از بین می‌روند. این بیماری را باید سندرم تالاسمی نامید چون انواع مختلفی دارد و برحسب اینکه کدام زنجیره در ساختمان هموگلوبین دچار مشکل باشد، نوع تالاسمی فرق می‌کند و نیز هر یک از انواع تالاسمی از نظر شدت علائم بالینی دارای طیف وسیعی از تظاهرات بالینی می‌باشد.

واژه تالاسمی *Thalassemia* برای اولین بار در سال ۱۹۲۵ مطرح شد. یک پزشک متخصص کودکان از دیترویت آمریکا بنام توماس کولی (*Thomas cooley*) متوجه کودکانی شد که اغلب از خانواده‌های ایتالیایی و یا مهاجرانی از کشورهای اطراف مدیترانه بودند و اینها دچار کم‌خونی شدید، بزرگی طحال و تغییر شکل استخوان صورت و جمجمه شده بودند. او این بیماران را تالاسمی نامید. این کلمه از دو جزء مشتق شده است *Thalassa* به معنی دریا و *emia* به معنی خون یعنی یک بیماری خونی که از اطراف دریا برمی‌خیزد.

امروزه آنچه که از تالاسمی در فرهنگهای پزشکی دیده می‌شود بشرح ذیل است: "گروه هتروژنی از آنمی‌های همولیتیک ارثی هستند که وجه اشتراک آنها کاهش میزان سنتز یک یا چند زنجیره پلی پپتید گلوبینی است." نامگذاری این بیماری براساس همان زنجیره معیوب صورت می‌گیرد (انواع آلفا، بتا، دلتا بتا ...). بیشترین فرمهای تالاسمی، آلفا و بتا تالاسمی است. شایعترین فرم تالاسمی در کشورهای اطراف مدیترانه و کشور ما ایران، بتا تالاسمی است. فرم شدید بتا تالاسمی، فرم ماژور می‌باشد. این فرم همان گروه بیماران مورد توجه دکتر کولی بودند. امروزه این گروه را بنام *cooley's anemia* هم می‌نامند.

اپیدمیولوژی

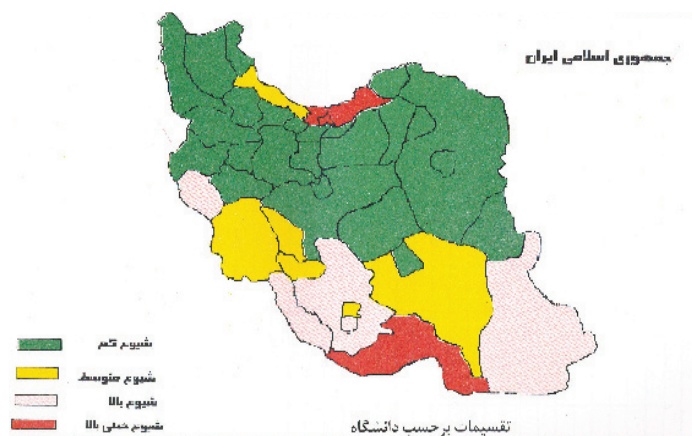
تالاسمی تقریباً در تمام نژادها دیده می‌شود ولی در نواحی اطراف دریای مدیترانه، نواحی استوایی و مناطق نزدیک استوا در قاره‌های آفریقا و آسیا بیشترین شیوع را دارد. کمربند تالاسمی دربرگیرنده مدیترانه، شبه جزیره عربستان، قسمت هائی از آفریقا، کشورهای ترکیه، ایران، هند، منطقه آسیای جنوب شرقی بخصوص تایلند، کامبوج و جنوب چین است. شیوع اختلال ژنتیکی مربوط به تالاسمی در این مناطق از ۲/۵ تا ۱۵ درصد است.

در مورد انواع تالاسمی این درصد شیوع در مناطق مختلف متفاوت می‌باشد. آلفا تالاسمی در آسیای جنوب شرقی و همین‌طور سواحل غربی آفریقا بیشتر دیده می‌شود. در تایلند شیوع آن $4/8$ تا 10 درصد گزارش شده است و در سایر نواحی آسیای جنوب شرقی، چین و با شیوع کمتر در هند، کویت، خاور میانه، یونان، ایتالیا و اروپای شمالی نیز این سندرم دیده می‌شود.

در مناطق کویری شرق عربستان سعودی بیش از 50 درصد افراد جامعه مبتلا به یک نوع سندرم هتروزیگوت آلفا تالاسمی هستند. در جزایر ساردین 18 درصد و در یونان 7 درصد افراد مبتلا به فرمی از انواع هتروزیگوت آلفا تالاسمی هستند.

حدود 3 درصد از جمعیت جهان ناقل ژن بتا تالاسمی بوده که این ناقلین ژن بخصوص در ایتالیا و یونان بیشتر دیده می‌شوند ولی در آفریقای شمالی و غربی، ترکیه، ایران، سوریه، نژاد عرب بخصوص عربستان سعودی، پاکستان و هند نیز وجود دارد. در کشور ما در استان‌های شمالی و سواحل جنوبی کشور این بیماری شایعتر است هرچند در سایر مناطق نیز کم و بیش دیده می‌شود.

در ایران، در استانهای گلستان و مازندران، 10 تا 13 درصد جمعیت ناقل ژن تالاسمی هستند که بیشترین شیوع تالاسمی ماژور نیز در این استان‌ها دیده می‌شود. استانهای گیلان، هرمزگان و خوزستان با شیوع ناقلین 7 تا 10 درصد و استان‌های فارس، کهگیلویه و بویراحمد، بوشهر و سیستان و بلوچستان هم با شیوع 5 تا 7 درصد ناقلین ژن بتا، در مقام‌های بعدی قرار دارند. شیوع ناقلین در تهران که بر اساس یک بررسی در سطح دبیرستانها بدست آمد، 4 درصد گزارش شده است. بطور کلی رقم 4 درصد را بعنوان شیوع ناقلین ژن بتا در ایران ذکر کرده‌اند. شکل (۱-۱) شیوع تالاسمی ماژور در ایران را نشان می‌دهد.



شکل ۱-۱: پراکندگی تالاسمی ماژور در ایران بر حسب شیوع استانی.

فصل دوم

انواع تالاسمی

الف - سندرم های آلفا تالاسمی

ب - سندرم های بتا تالاسمی

ج - سایر هموگلوبینوپاتی های شایع در ایران

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در تالاسمی ماژور

انواع تالاسمی و علائم بالینی

الف - سندرم های آلفا تالاسمی

در این مجموعه زنجیره آلفا یا اصلاً ساخته نمی‌شود یا میزان سنتز آن کاهش دارد و در بعضی موارد بطور کامل ژن آلفا حذف می‌شود که بصورت α^0 نشان داده می‌شود.

در کل باید دانست که در سندرمهای آلفا تالاسمی بیشتر با مواردی مواجه هستیم که سبب حذف ژن می‌شوند. برحسب نقایص ژنتیکی و ملکولی که روی چند ژن آلفا تأثیر بگذارند چهار سندرم آلفا تالاسمی خواهیم داشت.

۱. ناقل خاموش (Silent carrier)

این وضعیت ناشی از جهشی است که روی یک ژن آلفا اثر می‌گذارد. معمولاً یک حذف ژنی در این نوع تالاسمی وجود دارد که ژنوتیپ فرد را بصورت $\alpha\alpha / -\alpha$ می‌نمایاند، این افراد سه ژن طبیعی آلفا را دارا می‌باشند و اختلال در سنتز زنجیره گلوبین آلفا بسیار خفیف است. این گروه از نظر بالینی کاملاً طبیعی هستند. از نظر آزمایشگاهی MCV (متوسط حجم گلبول قرمز) این افراد می‌تواند در حد طبیعی باشد و در الکتروفورز هموگلوبین، میزان هموگلوبین A_2 و F در حد نرمال است.

۲. آلفا تالاسمی مینور (α Thalassaemia Trait)

آلفا تالاسمی مینور معمولاً با یکی از دو حالت زیر اتفاق می‌افتد.

$\alpha\alpha / -\alpha$ هتروزیگوس برای α^0

$\alpha - / -\alpha$ فرم هموزیگوس برای α^+

هر دو حالت فوق نشانه غیرفعال شدن دو ژن آلفا می‌باشد. این افراد از نظر بالینی دچار کم خونی خفیف بوده و از نظر آزمایشگاهی، هموگلوبین در حد نرمال یا کمی پائین‌تر از نرمال است. هیپوکرومی و میکروسیتوز در اندکس‌های خونی و لام خون محیطی مشاهده می‌شود، در الکتروفورز هموگلوبین این افراد، هموگلوبین A_2 پایینی دارند. در دوره نوزادی ممکن است ۵ تا ۱۰ درصد افراد هموگلوبین بارتز (γ_4) در خون محیطی داشته باشند. ولی پس از دوره نوزادی، تشخیص آن بسیار مشکل است.

۳. بیماری هموگلوبین H (Hb H disease)

این بیماری در افرادی دیده می‌شود که فقط یک ژن طبیعی زنجیره آلفا را دارا باشند، بطوریکه روی یک کروموزوم یک ژن و روی کروموزوم دیگر

هر دو ژن آلفا حذف شده اند (α -/--). از نظر بالینی، کم خونی متوسط تا شدید دارند. از نظر آزمایشگاهی میزان هموگلوبین بین ۷-۱۰ گرم در دسی لیتر است. در اندکس های گلوبول قرمز، هیپوکرومی و میکروسیتوز مشخص و نیز تکه تکه شدن گلبولها در خون محیطی مشهود است. در الکتروفورز هموگلوبین، میزان هموگلوبین $H(\beta_4)$ حدود ۵ تا ۳۰ درصد کل هموگلوبین را تشکیل می دهد.

۴. هیدروپس فتالیس Hydrops Fetalis

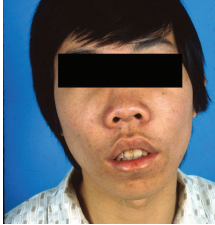
هیدروپس فتالیس وضعیتی است که فرد هیچ ژن آلفایی نداشته باشد (α^0) (---/---). این حالت منجر به تولد جنین مرده می شود. والدین چنین فرزندان مبتلا به آلفا تالاسمی مینور بوده و جنین با این وضعیت ژنتیکی قادر به تولید هیچ زنجیره آلفا نبوده فقط دارای هموگلوبین بارتز $Hb\ Bart's(\gamma_4)$ و مقادیر اندکی هموگلوبین $H(\beta_4)$ می باشند. این نوزادان بخاطر مقادیر کم هموگلوبینهای جنینی داخل رحم زنده می مانند ولی یا مرده متولد می شوند و یا مدت کوتاهی پس از تولد می میرند.

علائم بالینی	علائم آزمایشگاهی	ژنوتیپ	نوع
-	MCV=NL Hb. A ₂ = NL Hb.F= NL	$\alpha - / \alpha \alpha$	Silent Carrier ناقل خاموش
Mild Anemia	Hb ≤ NL Mild Hypochromia Microcytosis Hb. A ₂ ↓	$\alpha - / - \alpha$ $\alpha \alpha / - -$	α trait تالاسمی مینور
Mild to Moderat Anemia	Hb=۷-۱۰ gr/dl MCV ↓ Hb.H(β_4): ۳۰-۵ کل هموگلوبین	$\alpha - / - -$	Hb.H بیماری
مرگ داخل رحم یا پس از تولد می میرند	Bart's Hb(γ_4) = ۸۰-۹۰% No HbA, or F	- - / - -	هیدروپس فتالیس

جدول ۱-۲: مقایسه انواع سندرم های تالاسمی آلفا

ب) سندرمهای بتا تالاسمی

در بتا تالاسمی اختلال سنتز زنجیره بتا وجود دارد یعنی جهش‌هایی که در ژن بتا رخ داده است منجر به کاهش ساخت یا عدم سنتز زنجیره بتا می‌شود. از نظر شدت علائم بالینی، این گروه از تالاسمی به ۴ زیر مجموعه تقسیم می‌شوند.



۱- ناقل خاموش Silent Carrier or thalassaemia minima

این حالت به وضعیتی گفته می‌شود که کاهش در سنتز زنجیره بتا وجود دارد ولی این کاهش بقدری خفیف است که در بررسی‌های آزمایشگاهی، تشخیص آن مشکل می‌باشد در این افراد الکتروفورز هموگلوبین طبیعی است و اندکس‌های گلوبول قرمز (MCH, MCV) هم طبیعی است. نسبت زنجیره آلفا به بتا در این بیماری $\frac{a}{b} = \frac{3}{1}$ است.

۲- بتا تالاسمی مینور β thalassaemia minor, β thalassaemia trait

در این افراد یک ژن بتا موتاسیون داشته و ژن دیگر بتا نرمال است و لذا ناقل بیماری تالاسمی محسوب می‌شوند. در این حالت نیز کاهش سنتز زنجیره بتا داریم اما این کاهش از حالت اول کمی بیشتر بوده و نسبت $\frac{\alpha}{\beta} = \frac{5}{10}$ است و لذا تشخیص آزمایشگاهی این افراد ساده تر است. از نظر بالینی، اغلب علائم بالینی واضحی نداشته و معمولاً بطور اتفاقی یا در جریان بررسی کم‌خونی در یک خانواده تشخیص داده می‌شود. در بررسی‌های آزمایشگاهی اغلب تعداد RBC افزایش یافته و MCV و MCH کاهش نشان می‌دهد. میزان هموگلوبین اغلب $10.5 - 11 \text{ gr/dl}$ کمتر از حد طبیعی است. در لام خون محیطی، گلبولها اغلب میکروسیتوز، هیپوکرومی، آنیزوسیتوز، پویکیلوسیتوز، و تارگت سل دیده می‌شود. مشخص‌ترین یافته در بتا تالاسمی مینور افزایش هموگلوبین A₂ در الکتروفورز هموگلوبین است (اگر بیمار همزمان فقر آهن هم داشته باشد میزان هموگلوبین A₂ بالا نخواهد بود و در این مواقع لازم است که فقر آهن درمان شود تا هموگلوبین A₂ افزایش یابد). سطح HbA₂ غالباً بین ۷ - ۳/۵ درصد خواهد بود. سطح HbF در ۵ درصد موارد مختصری بالا می‌رود.

۳- تالاسمی ایترمدیا (β^+ / β^0) β thalassaemia intermedia

در این حالت هر دو ژن بتا در فرد جهش دارند اما این جهش‌ها به طریقی است که زنجیره بتا را به مقدار کم سنتز می‌کند. در تالاسمی

اینترمدیا علائم شبیه تالاسمی ماژور است اما شدت آنها کمتر می باشد. از نظر آزمایشگاهی:

گلبولهای قرمز این بیماران تغییرات شبیه تالاسمی ماژور را دارا می باشد. آنیزوسیتوزیس، هیپوکرومی، تارگت سل و گلبول قرمز هسته دار در خون محیطی دیده می شود.

در الکتروفورز هموگلوبین، میزان هموگلوبین F می تواند بین ۸۰-۶۰ درصد متغیر باشد و مقدار هموگلوبین A نیز بین ۱۰-۳۰ درصد می باشد که البته همین مقدار اندک باعث خفیف تر شدن علائم بالینی می شود. سنتز زنجیره بتا در فرم تالاسمی اینترمدیا بین ۵ تا ۳۰ درصد میزان طبیعی متغیر است.

اگرچه همه این بیماران درجاتی از کم خونی را دارند اما اغلب نیاز به تزریق خون ندارند و یا در سنین بالاتری نیاز به تزریق خون پیدا می کنند. در تالاسمی اینترمدیا، غالباً هموگلوبین بین $10-7 \text{ gr/dl}$ و ریتکولوسیتها بین ۳ تا ۱۰ درصد متغیر است.

علائم بالینی :

شامل رنگ پریدگی، زردی خفیف، بزرگی کبد و طحال (هیپتواسپلنومگالی) و گاهی دفورمیتی اسکلتی می باشد. اغلب بیماران بدنبال بزرگی طحال، هیپراسپلینیزم و نیاز به تزریق خون پیدا می کنند. معمولاً در تالاسمی اینترمدیا رشد و تکامل و بلوغ طبیعی است.



هرچه میزان تولید زنجیره بتا کاهش داشته باشد، میزان زنجیره های آلفا که نمی توانند با بتا باند شوند، زیادتر می گردد که در گلبول قرمز رسوب کرده تغییر شکل غشاء و نهایتاً همولیز را موجب می شود. نتیجه این پدیده، آنمی همولیتیک و افزایش فعالیت مغز استخوان برای خون سازی است که این فعالیت باعث اتساع مغز استخوان و تغییرات خاص و دفورمیتی در شکل جمجمه و صورت می شود و نیز باعث نازک شدن کورتکس و شکستگی های پاتولوژیک استخوانهای بلند می گردد. آنمی مزمن باعث افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش می شود در حالیکه انباشتگی آهن با سرعت کمتر از آنچه که در بیماران تالاسمی ماژور دیده می شود اتفاق می افتد. بیمارانی که دچار تالاسمی اینترمدیا هستند اغلب با وجودی که نیاز به تزریق خون مداوم ندارند اما دچار عوارض ناشی از انباشتگی آهن مثل بیماری قلبی، اختلالات اندوکراین، مشکل کبدی و غیره می شوند. علاوه بر این بیماران دچار تالاسمی اینترمدیا، از عوارضی رنج می برند که



در بیماران تالاسمی ماژور که به خوبی تزریق خون داشته‌اند شایع نیست
 مثل کمبود اسید فولیک، زخم مزمن پا، سنگ کیسه صفرا و ترومبوز.
 درمان این بیماران بستگی به تظاهرات علائم بالینی آنها دارد. در موارد
 کم خونی شدید ممکن است برای چند بار نیاز به تزریق خون داشته
 باشند و یا اگر دچار عوارض انباشتگی آهن هستند باید از درمانهای آهن
 زدایی استفاده کنند. اغلب برای این بیماران از درمان های جانبی مانند
 کپسول هیدروکسی اوره استفاده می شود که باعث افزایش نسبی در میزان
 هموگلوبین و کاهش علائم کم خونی در آنها می گردد.
 جدول ۲-۲: اختلاف علائم بالینی در تالاسمی ماژور و اینترمدیا را نشان
 می دهد.

تالاسمی ایترمدیا (با احتمال بیشتر)	تالاسمی ماژور (با احتمال بیشتر)	نوع بیماری تظاهرات
> ۲ ۸-۱۰ متوسط تا شدید	< ۲ < ۷ شدید	بالینی : سن بروز علائم بالینی (سال) سطح هموگلوبین (gr/dl) بزرگی کبد / طحال
۱۰-۵۰ (گاهی تا ۱۰۰٪) > ۴	> ۵۰ < ۴	هماتولوژی : Hb F (%) Hb A _۲ (%)
یکی یا هردو ناقل آتی پیک یا -HighHb F β thalassemia - Border line Hb A _۲	هر دو ناقل یا High Hb A _۲ β thalassemia	ژنتیک: والدین
ضعیف / خفیف مثبت مثبت مثبت مثبت	شدید منفی منفی منفی منفی	مولکولی: - نوع موتاسیون - توارث همزمان آلفا تالاسمی - HPFH - تالاسمی $\delta\beta$ - پلی مورفیسم ژن گام (Xmn۱)

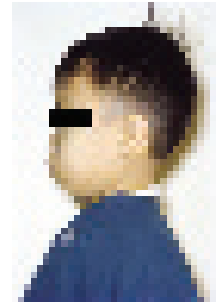
جدول ۲-۲: اختلاف علائم بالینی در تالاسمی ماژور و اینترمدیا

۴ - تالاسمی ماژور یا Cooley's anemia, Thalassemia major
این فرم شدیدترین فرم بالینی تالاسمی بتا است که در هر دو ژن بتا جهش وجود دارد بطوریکه در فرم هموزیگوت β^0 / β^0 که حدود یک سوم بیماران را شامل می‌شود، میزان تولید زنجیره بتا در حدود صفر است.

علائم بالینی :

پاتوفیزیولوژی اصلی در تالاسمی ماژور که باعث بروز علائم بالینی در فرد مبتلا می‌گردد، زیادی زنجیره آلفا می‌باشد. در واقع عدم تعادل شدید در سنتز زنجیره‌ها و زیادی زنجیره α که هیچ جفت کامل‌کننده غیر آلفایی ندارند باعث می‌شود که زنجیره آلفا بصورت یک توده غیرقابل حل در داخل گلبول قرمز نمایان شود. این توده‌ها در اثر صدمات اکسیداتیو داخل گلبولهای قرمز رسوب کرده و سبب یک سری تغییرات در غشاء اسکلتی گلبول قرمز می‌گردد. عامل فوق سبب می‌شود که گلبول قرمز در حین عبور از طحال و سیستم رتیکولواندوتلیال بدلیل صدمات غشا و کاهش انعطاف در این مراکز بدام افتاده و تخریب شود که حاصل آن، همولیز شدید و تخریب وسیع گلبولهای قرمز است.

همولیز شدید، سبب کم‌خونی شدید در بیماران تالاسمی ماژور می‌شود که خود سبب افزایش فعالیت مغز استخوان بین ۶ تا ۳۰ برابر طبیعی می‌گردد اما چون گلبولهای قرمز حاصله نیز همان عیب ژنتیکی را دارند، لذا سیکل معیوب مرتباً تکرار می‌شود و یک خون‌سازی غیر موثر (Ineffective erythropoiesis) در مغز استخوان رخ می‌دهد. ترکیب دو عامل خون‌سازی غیر موثر و کم‌خونی شدید در بیماران تالاسمی ماژور سبب بزرگی شدید فضاهاى مغز استخوان در این بیماران و نهایتاً دفورمیت‌های اسکلتی می‌گردد. بعلاوه خون‌سازی خارج از مغز استخوان موجب بزرگ شدن کبد و طحال می‌شود.



کم‌خونی شدید همچنین رشد و تکامل و فعالیت اعضای حیاتی را مختل می‌کند. مصرف بیش از حد انرژی و کالری جهت خون‌سازی، زمینه‌ساز ضعف و تحلیل جسمانی و استعداد بیش از حد ابتلاء به عفونتها می‌گردد. در صورت عدم شروع درمان و تزریق خون برای بیمار، مرگ ناشی از کم‌خونی در دهه اول عمر، غیرقابل اجتناب است.

انواع سندرم های بتا تالاسمی

علائم بالینی	علائم آزمایشگاهی	ژنوتیپ	نوع
-	Hb Elect = NL MCH _c و MCV = NL 1/3 = α/β	β ⁺ /β	Silent Carrier ناقل خاموش
کم خونی خفیف	↑RBC ↓ MCH _c و MCV 5/10 = α/β	β ^o / β یا β ⁺ /β	β.thal. trait Minor β. Th تالاسمی مینور
کم خونی متوسط تا شدید نیاز به تزریق خون دیرتر از فرم ماژور امکان درمان با هیدروکسی اوره	Target cell 5/3-10/10 = α/β 80-60% = Hb.F 10-30% = Hb.A	β ^o / β ⁺	Thal. Intermedia تالاسمی اینترمیدیا
کم خونی شدید بزرگی کبد و طحال دفورمیتة اسکلتی نیاز به تزریق خون مداوم	3 - 0/10 = α/β 80-100% = Hb.F 0-20% = Hb.A	β ^o / β ^o	Thal.Major تالاسمی ماژور

جدول ۳-۲: علائم بالینی و آزمایشگاهی انواع تالاسمی بتا

ج) سایر هموگلوبینوپاتیهای شایع در ایران

۱ - بیماری سیکل سل (HbSS)

در این بیماری که در اصل یک هموگلوبینو پاتی کیفی محسوب می شود، میزان سنتز زنجیر گلوبینی بتا کاهش نیافته است بلکه جابجایی یک اسید

آمینه (اسید گلوتامیک به جای والین در اسید آمینه شماره ۶ زنجیره بتا) رخ میدهد که اگر هر دو ژن بتا در بدن فرد درگیر باشد، هموگلوبین حاصل، HbSS نام دارد و فرد دچار بیماری سیکل سل بوده و علائم بیماری در فرد بروز می کند، اما اگر یک ژن بتا در گیر باشد فرد فقط ناقل بیماری بوده که سیکل تریت گفته می شود. در این حالت هموگلوبین حاصله HbAS خواهد بود.

این بیماری در استانهای جنوبی کشور بخصوص خوزستان شیوع بیشتری دارد. حدود ۳۵۰ بیمار سیکل سل در این استان به ثبت رسیده اند که ۹۹ درصد این افراد از نژاد عرب منطقه هستند.

تشخیص آزمایشگاهی:

تشخیص این بیماری با آزمایش الکتروفورز همو گلوبین است که در بیماری سیکل سل (SS یا HbS) بین ۸۰ تا ۹۵ درصد و HbF حدود ۲ تا ۱۰ درصد و HbA نزدیک به صفر است . میزان HbA₂ طبیعی است . آزمایش تست حلالیت (Solubility test) که اغلب به همراه الکتروفورز برای قطعی کردن تشخیص انجام می شود ، در بیماری سیکل سل مثبت است. با وجود علائم بیماری و کم خونی ، میزان MCV طبیعی است .

علائم بالینی :

تمامی علائم این بیماری ناشی از تغییر این اسید آمینه است که موجب می شود در موارد هیپوکسی، هموگلوبین حالت میله ای شکل و سخت به خود بگیرد واز لحاظ مورفولوژی گلبولهای قرمز حالت هلالی و یا داسی شکل به خود می گیرند. تغییر خواص غشایی گلبولهای قرمز سبب چسبندگی گلبولها به جدارعروق می گردد. این مسئله در عروق ریزتر باعث انسداد رگ و توقف جریان خون موضعی شده که خود موجب تشدید هیپوکسی بافتی می شود. این انسداد در هر ارگانی می تواند رخ دهد؛ در عروق ریز قلب، مغز، ریه، استخوان، طحال که در اصطلاح به آن حملات یا کریزهای سیکلینگ گفته می شود و علاوه بر درد شدید، می تواند با علائم درگیری در هر یک از ارگانها بروز نماید.

اقدامات درمانی :

اقدامات درمانی در این بیماران، دادن اکسیژن و سرم برای برطرف کردن هیپوکسی و مسکن برای درد است. همچنین ممکن است نیاز به تزریق خون وجود داشته باشد. در بیمارانی که دو یا چند حمله یا کریز انسدادی

در ارگان های حیاتی داشته باشند، تزریق خون مداوم برای مدتی ضرورت می‌یابد. گرچه این بیماران از درمان‌های دارویی جنبی مثل کپسول هیدروکسی اوره خیلی سود می‌برند اما باید به یاد داشته باشیم که شروع این درمان باید حسب نظر و کنترل پزشک هماتولوژیست صورت گیرد.

۲ - بیماری سیکل تالاسمی

این حالت ترکیبی از دو ژن سیکل سل و تالاسمی است. اگر فرد ناقل تالاسمی (تالاسمی مینور) با فرد ناقل بیماری سیکل (سیکل تریٹ) ازدواج کند ۲۵ درصد امکان دارد که هر دو ژن معیوب وارد بدن فرزندشان شده و کودک متولد شده بیماری سیکل بتا ($S\beta$) خواهد داشت. در الکتروفورز میزان HbS حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد و میزان HbF ۴ تا ۳۰ درصد است. علائم بیماری نه به شدت بیماری تالاسمی ماژور و نه به شدت بیماری سیکل سل است و اغلب بیماران یک فنوتیپ بیماری تالاسمی اینترمدیا خواهند داشت که به درمان کپسول هیدروکسی اوره بخوبی جواب می‌دهند و در برخی موارد مانند عفونت یا بیماری، ممکن است نیاز به تزریق خون داشته باشند.

۳ - سیکل تریٹ (HbAS)

در واقع فرم ناقل بیماری سیکل سل است، که یک ژن بتا سالم و ژن دیگر نقص ژنتیکی سیکل دارد، این فرد بیمار نیست و فقط ناقل بیماری است که سیکل تریٹ گفته می‌شود. در این حالت هموگلوبین حاصله نیز HbAS است. در حالت ناقل یا سیکل تریٹ (یا AS) میزان HbS حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد و میزان HbS حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد می‌باشد، میزان هموگلوبین HbA₂ و HbF اغلب طبیعی است. میزان MCV نیز طبیعی بوده که این امر بسیار مهم است زیرا اگر فقط آزمایش CBC برای بیمار انجام شود با اتکاء به اندکس های گلوبول قرمز (به تنهایی) ممکن است این حالت تشخیص داده نشود، لذا در مناطق با شیوع بالاتر (مثل استانهای جنوبی و بخصوص در نژاد عرب این مناطق) با شرح حال دقیق‌تر و درخواست لام خون محیطی و یا انجام تست حلالیت (Solubility test) با اطمینان بیشتری جواب داده می‌شود.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در تالاسمی ماژور

شروع علائم بالینی تالاسمی ماژور اغلب بین ۶ ماهگی تا ۲ سالگی قابل تشخیص است و این همان زمانی است که زنجیره بتا باید جایگزین زنجیره گاما و هموگلوبین F تبدیل به HbA شود. بیماری گاهی تا سن ۳-۵ سالگی تشخیص داده نمی شود، در این موارد با افزایش تولید هموگلوبین F تا حدودی نقص گلبولهای قرمز برای تولید HbA جبران می شود.

رنگ پریدگی، عدم وزن گیری و اختلال در رشد و نمو، بزرگی شکم از علائم شایع حین مراجعه بیمار است. هنگام مراجعه اغلب هموگلوبین بیمار بسیار پایین است (۳-۵ gr/dl).

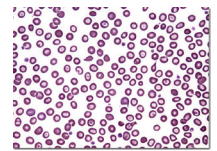
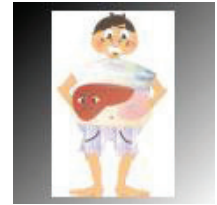
در صورت عدم درمان مناسب و تزریق بموقع خون، تدریجاً تغییرات استخوانی که ناشی از پرکاری مغز استخوان است، در بیمار تظاهر می یابد. بزرگی سر، برآمدگی گونه، چانه، پیشانی و فرورفتگی محل بینی، باعث بروز چهره کلاسیک تالاسمی در بیمار می شود. اختلال شدید در رشد و تکامل، بزرگی کبد، طحال، قلب، پوکی شدید استخوان و شکستگی های پاتولوژیک همگی از عوارض ناشی از عدم درمان مناسب بوده و اگر درمان به موقع برای بیمار صورت نگیرد، مرگ در دهه اول عمر رخ می دهد.

در لام خون محیطی گلبولهای قرمز هیپوکروم و میکروسیت بوده و تغییرات شدید در اندازه (Anisocytosis) و شکل (Poikilocytosis) رخ می دهد. مورفولوژی های متنوع از گلبول قرمز، شامل تارگت سل، سلولهای قطره ای شکل، گلبولهای قرمز تکه تکه شده و تعداد فراوان گلبول قرمز هسته دار مشاهده می شود.

شمارش رتیکولویست اغلب بین ۲-۸ درصد است ولی این میزان با توجه به شدت کم خونی و با وجود خونسازی شدید در مغز استخوان، پایین است که این موضوع بیانگر خونسازی غیر موثر و از بین رفتن گلبولهای قرمز هسته دار در فضای مغز استخوان می باشد. افزایش متوسط گلبولهای سفید و پدیده انحراف به چپ اغلب مشاهده می شود. شمارش پلاکت ها طبیعی است.

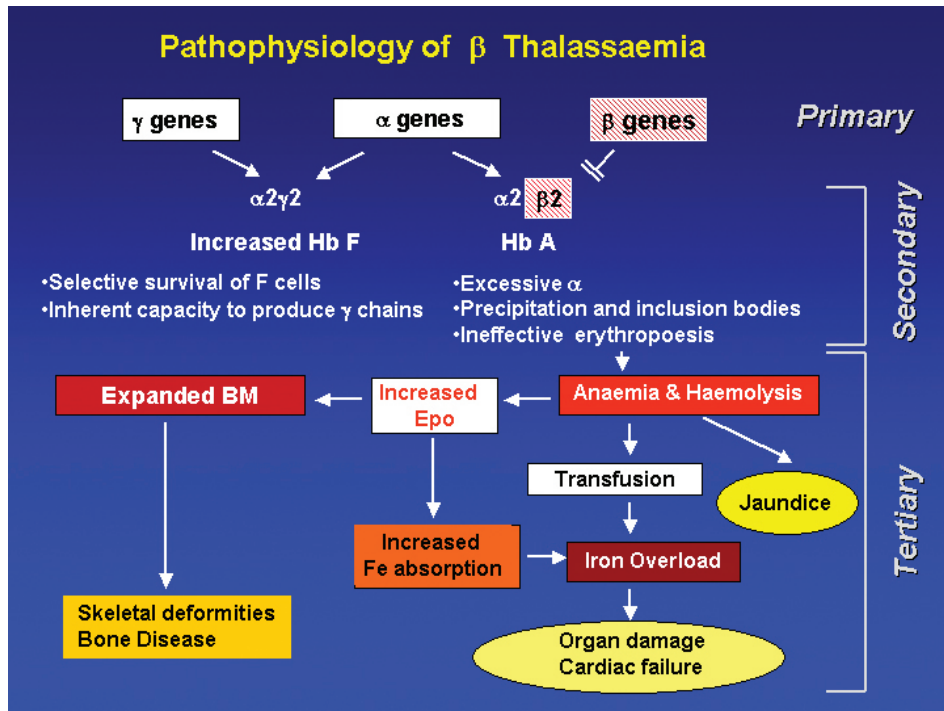
میزان آهن سرم اغلب بالا بوده، درصد اشباع ترانس فرین و میزان فریتین سرم اغلب بالاتر از حد طبیعی برای سن بیمار است. TIBC هم مختصراً بالا می باشد.

میزان بیلی روبین غیرمستقیم اغلب بین ۲-۴ mg/dl است. آنزیمهای کبدی در ابتدا می توانند نرمال باشند، اما بعدها ممکن است افزایش یابند که بدلیل هموسیدروز یا هپاتیت های ویروسی است.



تشخیص قطعی بیماری با الکتروفورز هموگلوبین است و این در صورتی است که بیمار تزریق خون نداشته باشد. اغلب HbA حدود صفر تا ۲۰ درصد و میزان HbF بین ۸۰ تا ۱۰۰ درصد است HbA₂ کمی افزایش یافته است.

اگر بیمار تزریق خون داشته باشد، دیگر الکتروفورز هموگلوبین برای بیمار نمی‌تواند تعیین‌کننده باشد، در این حالت الکتروفورز والدین و تعیین اینکه آیا آنها تالاسمی مینور دارند یا نه می‌تواند به تشخیص کمک کند.



شکل ۱-۲: پاتوفیزیولوژی بیماری تالاسمی ماژور

فصل سوم

الگوریتم درمان (قطعی ، نگهدارنده درمانهای جانبی در تالاسمی)

۱- درمان قطعی

۲- درمان نگهدارنده

الف- تزریق خون

ب- آهن زدایی

ج- داروهای مکمل در درمان تالاسمی

د- درمان تالاسمی اینترمدیا

ه- طحال برداری

و- استفاده از درمانهای جانبی: هیدروکسی اوره

جدول الگوریتم درمان

درمان تالاسمی ماژور

- درمان تالاسمی ماژور به دو صورت انجام می گیرد :
- ۱- درمان قطعی (پیوند مغز استخوان و خون بند ناف)
 - ۲- درمان نگهدارنده شامل:
 - الف - تزریق خون
 - ب - درمان آهن زدایی
 - ج - طحال برداری
 - د - درمان عوارض بیماری
 - ه - استفاده از درمانهای جانبی : هیدروکسی یوریا

درمان قطعی تالاسمی ماژور

پیوند مغز استخوان Bone Marrow Transplantation

درمان قطعی در تالاسمی ماژور تلقی می شود.

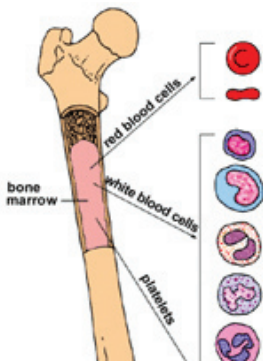
در صورتیکه پیوند در فرد گیرنده موفقیت آمیز باشد بیماری بهبود یافته (cure) تلقی می شود.

پیوند مغز استخوان باید از خواهر یا برادری باشد که HLA همسان دارد و از نظر ژنتیکی و بافتی بیشترین قرابت و نزدیکی را با هم داشته باشند. عوامل مؤثر بر نتایج بعد از پیوند شامل: داشتن دهنده مناسب (سازگاری HLA)، سن پایین (تزریق خون کمتر)، فریتین پایین (رسوب کمتر آهن در ارگانها)، نداشتن صدمات ارگانی بخصوص قلب و کبد می باشد و در صورت داشتن شرایط مناسب، احتمال موفقیت زیاد است. هرچه بیمار جوان تر باشد و عوارض بیماری و انباشتگی آهن در وی کمتر باشد، احتمال موفقیت پیوند بیشتر است.

بر اساس موارد فوق از نظر تعیین احتمال موفقیت و یا ریسک عوارض پیوند، بیماران را به سه گروه (کلاس) تقسیم می کنند، معیارهای این تقسیم بندی بر اساس سه پارامتر زیر است:

- درمان آهن زدایی ناکافی و بار آهن بالا
- بزرگی کبد (اغلب ، سایز بیشتر از ۲ سانتی متر زیر لبه دنده در نظر گرفته می شود)

- وجود صدمات به بافت کبد (مثل وجود درجاتی از فیروز کبدی)
بیماران کلاس I هیچیک از موارد بالا را ندارند ، کلاس II یک یا دو مورد از موارد فوق را دارند و کلاس III آنهایی هستند که هر سه پارامتر فوق را دارند . بر اساس مطالعات مختلف ، در صد موفقیت پیوند در بیماران کلاس یک بیشتر و احتمال رد پیوند کمتر است.



با توجه به اینکه درمان قطعی تالاسمی ماژور، پیوند مغز استخوان است، لذا هر بیمار تالاسمی را (به محض تشخیص) باید کاندید پیوند مغز استخوان در نظر گرفت و اعضای خانواده را برای بررسی سازگاری HLA مورد مطالعه قرار داد. در صورتی که بیمار، دهنده مناسبی نداشت، درمان نگهدارنده را باید برای وی در نظر گرفت. (این کار یک مزیت دیگر هم دارد و آن اینکه اولاً سایر فرزندان از نظر تالاسمی کنترل می‌شوند و در ضمن به طور همزمان در مورد احتمال تولد بیمار جدید تذکر داده می‌شود).

پیوند از خون بند ناف Cord blood transplantation

اخیراً شیوه جدیدی برای درمان بیماران تالاسمی مورد استفاده قرار گرفته است که پیوند از خون بند ناف است. خانواده‌ای که یک بیمار تالاسمی ماژور دارد می‌تواند با استفاده از تکنیک‌های جدید بررسی جنین و با آزمایشات ژنتیکی (تشخیص پیش از تولد) از سلامت جنین خود اطمینان حاصل نماید. در صورت سازگاری بافت جنین با بدن بیمار تالاسمی، خون بند ناف گزینه‌ای بسیار مناسب برای پیوند می‌باشد. خون بند ناف غنی از سلولهای بنیادی است که تعداد آنها در موفقیت پیوند بسیار مهم است. معمولاً در بیماران با وزن کمتر از ۳۰ کیلوگرم خون بند ناف برای پیوند کافی است. اما از آنجایی که حجم خون بند ناف کم است، اگر سن و یا وزن بیمار بالا باشد، این مقدار کم برای پیوند کافی نبوده و باید خون بند ناف گرفته شده، در کیسه‌های مخصوص و با متد خاص فریز شده و پس از بزرگ شدن کودک و گرفتن مغز استخوان از وی، به‌مراه خون بند ناف، جهت پیوند به بیمار اقدام شود.

درمان نگهدارنده تالاسمی ماژور

تزریق خون منظم، اصلی ترین نیاز در درمان نگهدارنده بیمار تالاسمی می باشد.

الف - تزریق خون

تزریق خون یک پایه مهم درمانی در بیماری بتا تالاسمی ماژور محسوب می شود. همانطور که قبلاً شرح داده شد، در این بیماری ژنتیکی، به علت عدم تعادل در ساختمان هموگلوبین، گلبول قرمز ساخته شده در جریان خون، عمر کوتاهی داشته و به سرعت از بین می رود، لذا همولیز شدید و کم خونی از عوارض این بیماری است. با تزریق خون و وارد شدن گلبولهای قرمز سالم، اثرات درمانی مطلوب ذیل را خواهیم داشت:

- هیپوکسی بافتی ناشی از کم خونی کاسته می شود.

- اختلال رشد ناشی از کم خونی مزمن برطرف می شود.

- بیمار میتواند فعالیت جسمانی واجتماعی طبیعی خود را باز یابد.

- در اثر مهار شدن مغز استخوان، تولید گلبول قرمز معیوب متوقف می گردد. این امر از یک طرف سبب کاهش همولیز و زردی بیمار می شود و از طرفی کبد و طحال را که به علت خونسازی خارج مغز استخوان بزرگ شده بودند، به اندازه طبیعی باز می گرداند.

- در صورت تشخیص به موقع و شروع تزریق خون در زمان مناسب برای بیمار، از اختلالات اسکلتی و تغییر شکل جمجمه بیمار جلوگیری به عمل خواهد آمد.

اولین تزریق خون در بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور غالباً با میزان هموگلوبین کمتر از 7 gr/dl شروع می شود، اما همانطور که کرارا تأکید شده است، باید قبل از شروع تزریق خون مطمئن شویم که نمونه آزمایش هموگلوبین الکتروفورز و نیز نمونه خون جهت آزمایشات گروههای فرعی خون، از بیمار گرفته شده است، زیرا در صورتیکه بیمار تزریق خون مداوم را شروع کند، هیچ یک از دو آزمایش فوق قابل تکرار نخواهند بود (اهمیت این آزمایشات در مبحث بعد ذکر می شود). ادامه تزریق خون و در واقع شروع تزریق خون مداوم حسب نظر پزشک هماتولوژیست است که بر حسب سن، شدت بیماری تالاسمی، عدم پاسخدهی به درمانهای مدیکال مثل اسید فولیک، رد عوامل عفونی و پرکاری طحال صورت می گیرد و بیمار به مرکز درمانی تالاسمی معرفی می شود.

نوع خون تزریقی گلبول قرمز متراکم است (PRBC) و مقدار خون تزریقی $10 - 15 \text{ cc/kg}$ می باشد بطوری که متوسط هموگلوبین بیمار $11 - 12 \text{ gr/dl}$ نگه داشته شود. معمولاً در محاسبه حجم خون تزریقی،

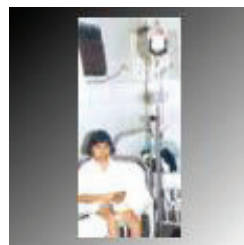
دقت شود که کمترین میزان اتلاف خون را داشته باشیم و در واقع مضرب صحیحی از کیسه خون باشد تا خونی دور ریخته نشود. در بچه‌های کوچک‌تر، برای جلوگیری از تزریق کمتر و یا بیشتر خون، ممکن است نیاز به قسمتی از یک واحد خون داشته باشند. در برخی کشورها از کیسه های کوچک مخصوص استفاده میشود که خون یک کیسه بزرگ را میتوان به چند کیسه کوچک تقسیم کرد (Sattelate Bags or pedi pack).

در اینجا باید تذکر داد که کیسه های خون ۴۵۰ میلی لیتری، حدود ۲۵۰ تا ۲۸۰ سی سی گلبول قرمز دارند و در واقع عدد ۴۵۰ سی سی که حجم کیسه را نشان می دهد میزان حجم خون کاملی (Whole Blood) است که از اهداکننده خون گرفته می شود و در سازمان انتقال خون طی مراحل؛ پلاسما از خون کامل جدا شده و محصول نهایی که همان گلبول قرمز متراکم است جهت تزریق برای بیماران تالاسمی ارسال می شود و بنابراین باید در محاسبه حجم خون تزریقی برای کیسه های ۴۵۰ سی سی، حدود ۲۵۰ تا ۲۸۰ و در کیسه های ۳۵۰ سی سی ۱۸۰ تا ۲۰۰ سی سی گلبول قرمز متراکم را محاسبه کرد. برای تعیین حجم دقیق کیسه کافی است کیسه خون وزن شده و عدد ۳۰ از آن تفریق شود.

{حجم کیسه خون = وزن کیسه - ۳۰} البته این فرمول فرم ساده شده محاسبه وزن و حجم بر اساس جرم حجمی خون است و در واقع عدد ۳۰ دارای اعشار نیز میباشد که برای راحتی و فراموش نشدن، مقادیر اعشاری حذف شده است.

سرعت تزریق ۵-۷ cc/kg/hr و مدت تزریق بطور متوسط ۲-۳ ساعت برای هر کیسه می باشد. در بیمارانی که نارسایی قلبی دارند و یا آنهایی که هموگلوبین خیلی پائین دارند بایستی تزریق خون با مقدار و سرعت کمتر (با ۲-۴ cc/kg/hr) صورت گیرد. میزان و حجم خون تزریقی، متناسب با سن، رشد بیمار و وزن وی افزایش می یابد، بطوریکه تزریق خون منظم معمولاً هر ۲ تا ۵ هفته یکبار بوده یا هموگلوبین قبل از هر تزریق حدود ۹-۱۰/۵ gr/dl باشد، از طرفی هموگلوبین پس از تزریق نبایستی بیش از ۱۵ gr/dl باشد. این رژیم درمانی باعث می شود رشد جسمانی و فعالیت های بیمار طبیعی شود، به اندازه کافی فعالیت مغز استخوان را سرکوب نماید و جذب آهن را از دستگاه گوارش کاهش دهد.

در انتخاب فواصل بین تزریق ها، علاوه بر میزان هموگلوبین بیمار، باید عوامل دیگری نظیر شغل بیمار یا برنامه درسی وی را نیز در نظر گرفت. اگر هماتوکریت متوسط خون تزریقی ۶۰ تا ۷۰ درصد باشد، هر



افزایش دهد. بنابراین با وزن کردن کیسه و به دست آوردن حجم خون، می توان افزایش میزان هموگلوبین را پس از تزریق خون تخمین زد. اگر چه با کنترل هموگلوبین بعد از تزریق، دقیق تر محاسبه می شود.

میزان افت هموگلوبین حدود 1 gr/dl در هفته در افراد طحال برداری شده و در بیماران طحال برداری نشده، این رقم $1/5\text{ gr/dl}$ است. بدین ترتیب میتوان فواصل تزریق خون راطوری تنظیم کرد که میزان هموگلوبین قبل از هر تزریق کمتر از $9/5\text{ gr/dl}$ نباشد. برای مثال اگر فردی با وزن 50 kg با هموگلوبین 10 gr/dl برای تزریق خون مراجعه کند، انتخاب حجم خون 12 cc در کیلوگرم وزن بدن بیمار و با تزریق 600 cc خون، هموگلوبین 4 gr/dl افزایش خواهد یافت. (در صورتیکه هماتوکریت کیسه خون حدود 70% باشد) و از طرفی اگر این فرد طحال برداری شده باشد هر هفته 1 gr/dl افت هموگلوبین خواهد داشت، بنابراین چنانچه بیمار 4 هفته بعد مراجعه نماید، هموگلوبین وی 10 gr/dl خواهد بود و بدین ترتیب، متوسط هموگلوبین بیمار در این مدت 12 gr/dl خواهد ماند.



باید ثبت دقیقی از مشخصات خون تزریقی برای هر بیمار انجام شود. این ثبت شامل حجم یا وزن خون تزریقی، هماتوکریت خون و شماره کیسه و هموگلوبین بیمار و وزن بیمار باشد. با این اطلاعات امکان محاسبه خون مورد نیاز سالانه برحسب میلی لیتر گلبول قرمز به ازای هر کیلوگرم وزن بدن وجود دارد. افزایش در میزان نیاز خون ممکن است به علت هیپراسپلنیسم یا افزایش تخریب گلبول قرمز دریافتی باشد.

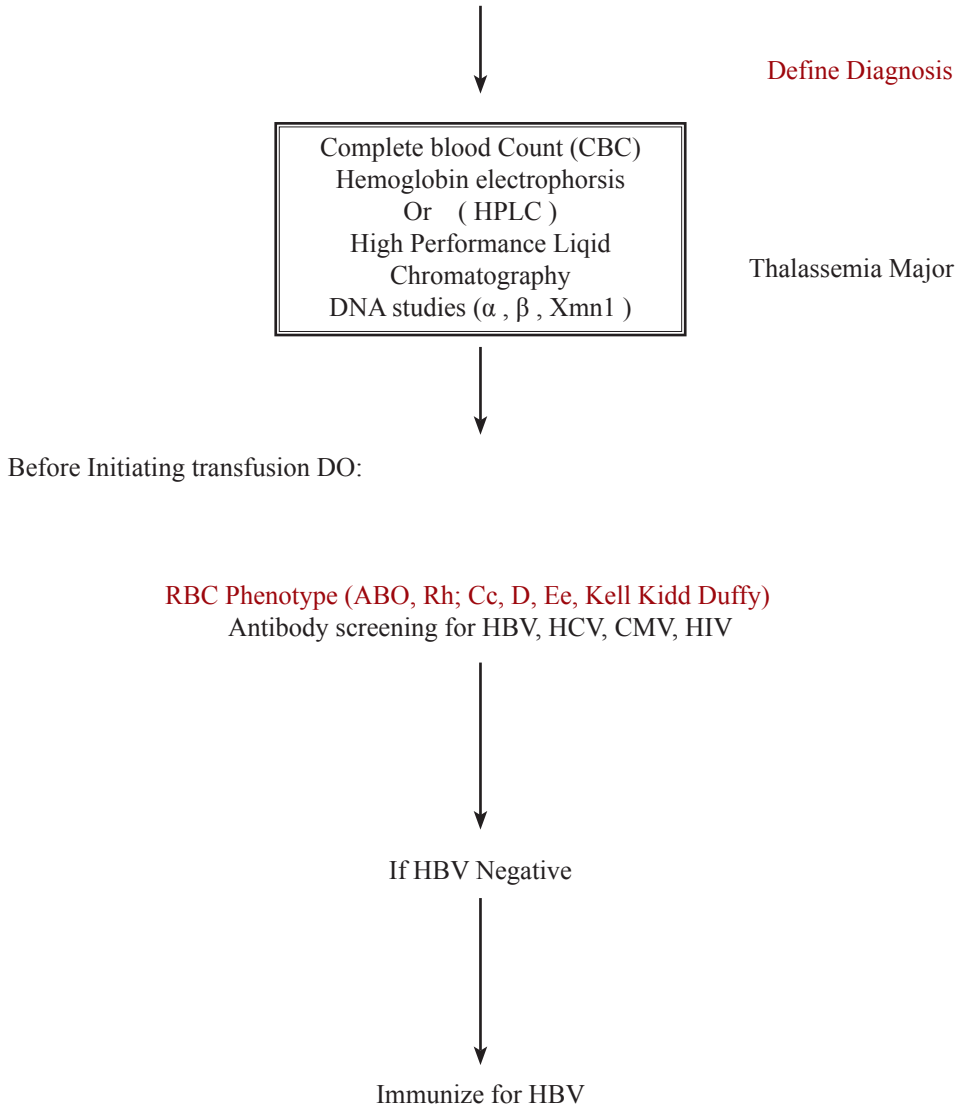
همانطور که قبلاً ذکر شد، از آنجائی که درمان تزریق خون به صورت مادام العمر می باشد، لذا تشخیص صحیح بیمار باید براساس علائم بالینی، بررسی های هماتولوژیک و آزمایشات ژنتیکی و ملکولی بیمار صورت پذیرد. پس از تشخیص قطعی و قبل از شروع تزریق خون بهتر است که گروه خونی وزیر گروههای خونی بیمار بخصوص زیرگروههای $(\text{CDEce})\text{Rh}$ ، duffy,kidd,kell تعیین شود. آنچه که امروزه برای تزریق خون بیماران تالاسمی توصیه می شود این است که در تست سازگاری (کراس مچ) برای هر بار تزریق خون، علاوه بر گروههای ABO حداقل زیر گروههای $(\text{C,c,D,E,e})\text{Rh}$ و kell برای بیمار کنترل شود و سعی شود خونی هرچه نزدیکتر به گروه خونی بیمار داده شود. (شکل ۱-۳ خلاصه ای از پروتکل فدراسیون بین المللی تالاسمی TIF می باشد).

پس بطور خلاصه، اهم نکات موجود در تزریق خون عبارتند از:

- تزریق خون یک پایه مهم درمانی در بیماری بتا تالاسمی ماژور است.

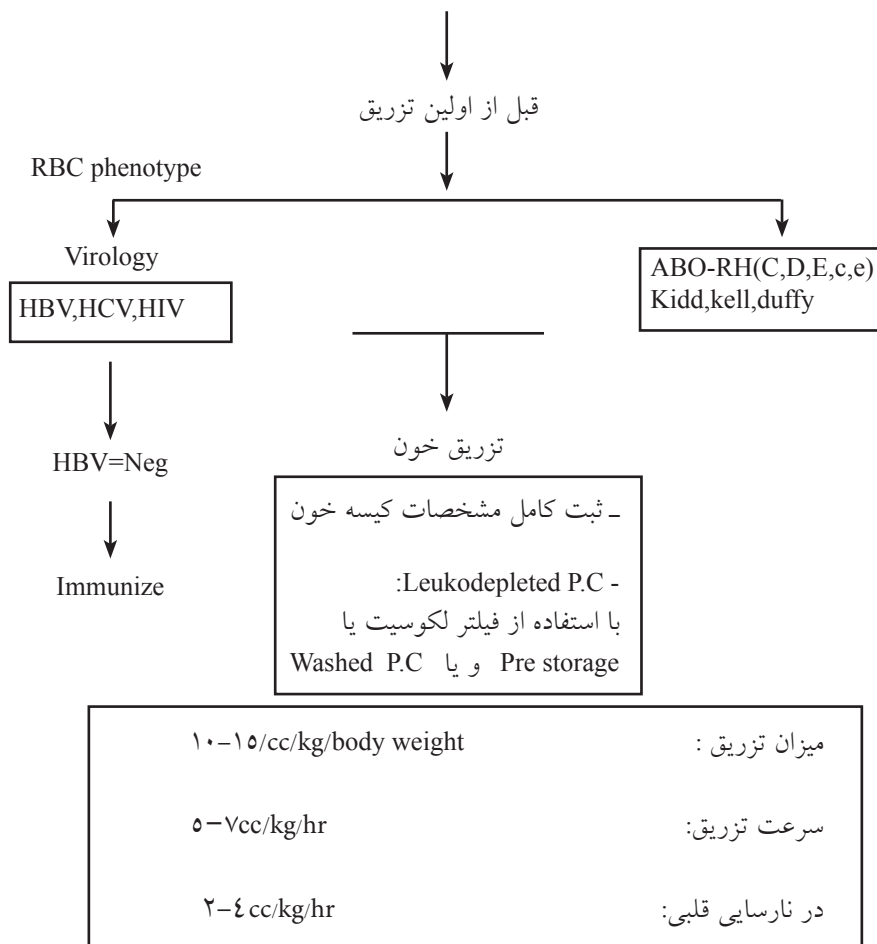
- در صورت شروع به موقع تزریق خون ، از هیپوکسی بافتی ناشی از کم خونی ، اختلال رشد ، اختلال اسکلتی و سایر علائم بالینی (اسپلنومگالی ، زردی ،) جلوگیری شده و بیمار فعالیت جسمانی و اجتماعی خواهد داشت .
- اولین تزریق خون با هموگلوبین کمتر از 7 g/dl شروع می شود و قبل از آن نمونه جهت آزمایش الکتروفورز و آزمایشات گروه های فرعی تهیه شود .
- نوع خون تزریقی، گلبول قرمز متراکم است . P.RBC کیسه های $280-250$ سی سی با هماتوکریت $70-60$ درصد
- مقدار خون تزریقی $10-15 \text{ cc/kg}$ بطوریکه متوسط Hb بیمار $11-12 \text{ g/dl}$ نگه داشته شود .
- سرعت تزریق خون $5-7 \text{ cc/kg/hr}$ و مدت تزریق بطور متوسط $2-3$ ساعت برای هر کیسه است. در بیمارانی که نارسایی قلبی یا Hb خیلی پایین دارند، با سرعت $2-4 \text{ cc/kg/hr}$.
- فواصل تزریق خون هر $5-2 \text{ wk}$ یکبار است که میزان نیاز به خون متناسب با سن، رشد بیمار و وزن وی افزایش می یابد.
- قبل از هر تزریق خون باید ثبت دقیقی از مشخصات خون تزریقی (حجم، هماتوکریت، تاریخ شماره کیسه، ...) انجام شود.
- تزریق خون بصورت مادام العمر ادامه می یابد.

Transfusion Management of patients with Hemoglobinopathies



شکل ۳-۱ اقدامات شروع به تزریق خون در بیمار تالاسمی ماژور براساس پروتکل TIF نشان می دهد.

شکل ۲-۳: برنامه تزریق خون در بیماران با هموگلوبینوپاتی



توجه: Hgb قبل از تزریق خون را در حدود ۹-۱۰/۵ g/dl نگه دارید

تزریق خون هر ۴ - ۲ هفته
و قبل از هر تزریق خون

CBC
Cross match:
ABO,Rh(C ,D,E,c,d),kell

در صورت بروز حساسیت مکرر، مشورت با هماتولوژیست

نوع خون تزریقی

هدف از تزریق خون، رساندن گلبولهای قرمز با کمترین مقدار گلبولهای سفید و پلاکت و پلاسما به بیمار است. هرچه گلبول قرمز جوان تر و خون تازه تر باشد عمر بیشتری را در بدن فرد گیرنده خواهد داشت. بیماران تالاسمی باید گلبول قرمز متراکم و بدون لکوسیت دریافت کنند (Leuko reduced PRBC) برای از بین بردن واکنش‌های مربوط به گلبولهای سفید و نیز جلوگیری از حساسیت به پلاکت، مقدار لکوسیت‌ها باید به کمتر از 5×10^6 در هر کیسه که آستانه تحریک است، برسد. روش‌های کاهش لکوسیت عبارتند از:

۱. فیلتر کردن خون کامل قبل از ذخیره Prestorage filtration

این روش توسط یک فیلتر در عرض ۸ ساعت پس از خونگیری از اهداکننده خون و در سازمان انتقال خون انجام می‌شود و بدین وسیله گلبولهای سفید از خون جدا می‌شوند. این روش جدا کردن لکوسیت‌ها از قدرت فیلتر کردن بالائی برخوردار است (بیش از ۹۹/۹ درصد) و با این روش تعداد کمی لکوسیت در میان گلبولهای قرمز باقی می‌ماند (حدود 1×10^6 در هر کیسه) و در سانتریفوژ کردن خون کامل، گلبول قرمز با مقدار لکوسیت کم تهیه می‌شود. گلبول‌های موجود در این محصول کیفیت بالاتری داشته و به دلیل اینکه لکوسیتها در زمان کمتری از خون جدا می‌شوند و میزان سایتوکاینهای مترشحه از لکوسیت‌ها کاهش می‌یابد لذا میزان واکنش‌های ناشی از تزریق خون کاهش بیشتری دارد.



۲. فیلتر کردن خون بر بالین بیمار Bedside filtration

گلبول قرمز متراکم که از جدا شدن پلاسما از خون کامل تهیه می‌شود، در هنگام تزریق خون بر بالین بیمار توسط فیلتر تزریق می‌شود. در این روش نیز لکوسیت‌ها به مقدار زیادی (۹/۹۹ درصد) برداشت می‌شود (حدود 5×10^6 در هر کیسه) ولی پروتئین‌های پلاسما قابلیت عبور از فیلتر را دارند. این فیلترها یک بار مصرف بوده و نسبتاً گران هستند. در کشور ما در حال حاضر از این گروه از فیلترها در درمان بیماران تالاسمی استفاده می‌شود. در این روش نیازی به شستشوی خون نیست مگر بیمار در تزریق خون قبلی سابقه واکنش آلرژیک داشته باشد (حساسیت به پروتئینهای پلاسما) که در این حالت بهتر است خون یکبار با نرمال سالین شسته و سپس با فیلتر تزریق شود.

۳. گلبول قرمز شسته شده Washed packed RBC

گلبول قرمز تحت شرایط استریل سه بار توسط نرمال سالین شسته می شود . در این روش کیسه خون باز می شود و لذا تا ۲۴ ساعت پس از شستشو قابلیت تزریق دارد و پس از آن ، به علت افزایش خطر عفونت بهتر است تزریق نشود . در این روش نه تنها تعداد گلبول های سفید کمتری (۷۰ تا ۹۸ درصد) نسبت به فیلتر گرفته می شود (حدود 1×10^7 در هر کیسه) بلکه تعدادی گلبول قرمز نیز در مسیر شستشوی خون از دست می رود و صدماتی نیز به غشاء گلبول قرمز وارد می شود . از این روش در مواردی که بیماران دچار واکنش های تزریقی مکرر هستند ، استفاده می شود . شستشو با نرمال سالین سبب جدا شدن پروتئین های پلاسما می گردد که برخی بیماران در تزریق های مکرر خون ممکن است نسبت به آنها آنتی بادی تولید کرده باشند .

در محلهایی که تزریق خون با فیلتر انجام می شود ، اگر بیمار دچار واکنش های مکرر تزریق خون گردد (چون فیلتر از عبور پلاسما جلوگیری نمیکنند) ، لذا این پروتئین ها میتوانند باعث واکنش های آلرژیک در بدن فرد گیرنده بشوند؛ برای رفع این مشکل ابتدا خون شسته می شود (یکبار) و سپس با فیلتر برای بیمار تزریق می گردد . لازم به ذکر است که بیمار می تواند پس از مدتی در صورتی که مشکلی نداشته باشد ، روی روش تزریق خون قبلی (تزریق خون با فیلتر بدون شستشو) برگردد .

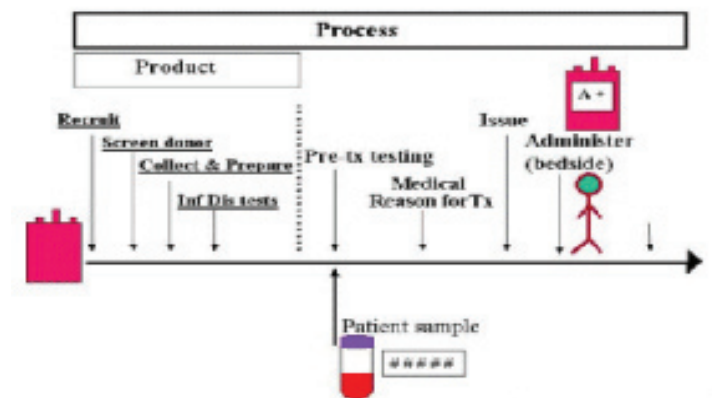
۴. خون منجمد Frozen RBC

در مواردی که بیماری دارای گروه های خونی نادر بوده و یا به علت فقدان برخی آنتی ژن ها در گلبول قرمز ، بدن بر علیه آنها آنتی بادی تولید کرده است ، این بیماران باید خونهای کاملاً شبیه به این گروه های خونی خود را دریافت کنند ، لذا خون این بیمار از بخش انجماد سازمان انتقال خون که شامل مجموعه ای از گروه های خونی کمیاب است تهیه می شود . در تهیه این خون باید ابتدا کیسه خون منجمد ذوب شود (دی گلیسروله) و سپس شسته شود در این روش نیز چون کیسه خون در مسیر ذوب شدن و شستن باز می شود لذا این خون برای ۲۴ ساعت قابلیت استفاده و تزریق دارد .

۵. تزریق نئوسیت یا گلبول قرمز جوان

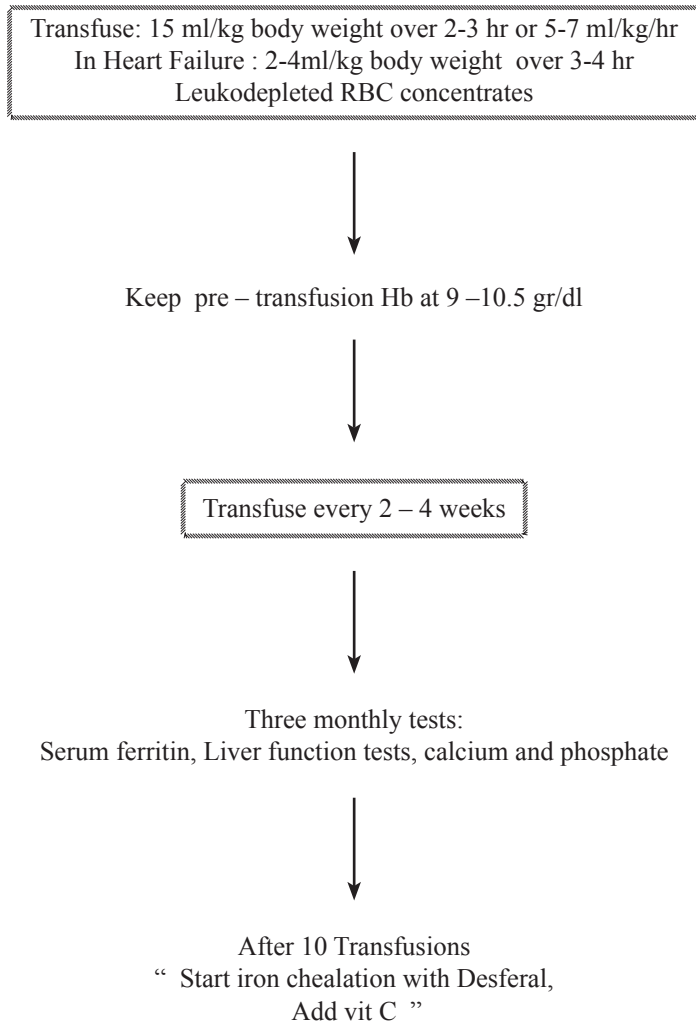
در این روش از گلبول های قرمز جوان که طول عمر بیشتری در بدن فرد گیرنده دارند استفاده می شود اما چون حجم خون تهیه شده بسیار کم است لذا بیماران با مقدار بیشتری دهنده در تماس خواهند بود و همین امر خطر

انتقال عفونت ها و نیز تولید آلوآنتی بادی ها را افزایش می دهد. به علت هزینه بالا وعدم دسترسی همگانی، این روش راه متداول درمانی محسوب نمی شود.



شکل شماره ۳-۳: مراحل آماده سازی خون از اهدا تا تزریق خون را نشان می دهد.

Transfusion Management of patients with Hemoglobinopathies



شکل ۴-۳: برنامه تزریق خون در بیمار تالاسمی ماژور بر طبق پروتکل TIF.

نوع خون تزریقی	حجم خون تزریقی و سرعت تزریق	فواصل تزریق خون	شروع تزریق خون	تزیق خون نوع بیماری
PRBC+ Prestorage-Filter - در صورت نبودن Bedside Filter - در صورت بروز واکنش آلرژیک از خون یکبار شسته+ فیلتر استفاده شود	۱۰-۲۰ cc/kg حجم بصورتی که کمترین اتلاف خون باشد (مضرب صحیح از کیسه خون) ۵vcc/kg/hr- سرعت حداکثر سه کیسه هر کیسه حداکثر ۳ ساعت	علی رغم درمانهای مدیکال میزان Hb همچنان پایین باشد	Hb < v gr/dl	تالاسمی ماژور
"	"	علاوه بر درمانهای مدیکال ۲، دچار عوارض کم خونی مزمن باشد	Hb < v gr/dl	تالاسمی اینترمیدیا
"	"	در موارد بیماری و عفونت؛ در صورت افت هموگلوبین	Hb < v gr/dl	HbH disease
"	"	در صورت بروز عوارضی مثل CVA و Acute chest syndrome روی تزریق خون مداوم میروند	Hb < v gr/dl در حملات کریز سیکل به شرطی که به درمانهای مدیکال (هیدراتاسیون و مسکن) جواب ندهد	سیکل سل
"	"	در موارد بیماری و عفونت؛ در صورت افت هموگلوبین	Hb < v gr/dl و در حملات کریز	سیکل بتا تالاسمی

جدول ۱-۳ - خلاصه ای از پروتکل تزریق خون در بیماران هموگلوبینوپاتی

عوارض تزریق خون

عوارض تزریق خون شامل موارد زیر می باشد:

۱. واکنش های همولیتیک حاد Acute hemolytic reactions

عموماً بدلیل ناسازگاری ABO پدید می آید که اغلب ناشی از اشتباه پرسنل بانک خون و یا پرسنل بخش تزریق خون است و با علائم بی قراری، درد قفسه سینه، سختی عضلات، تب، تهوع، استفراغ تظاهر می کند و بلافاصله پس از شروع تزریق خون ایجاد می شود.

باید بلافاصله تزریق خون قطع شده، تزریق نرمال سالین برای بیمار شروع شود و مشخصات بیمار و کیسه خون از همه جهات کنترل شود و کیسه خون برای آزمایشات تکمیلی به بانک خون بازگردانده شود و حتی آزمایشات میکروبی نمونه کیسه خون نیز آغاز شود.

ایجاد این ضایعه بدلیل تشکیل ایمنون کمپلکس هاست و ممکن است منجر به شوک آنافیلاکسی و DIC نیز شود.

برای پیشگیری از این عارضه بهتر است هنگام تحویل خون از بانک خون، حتماً کیسه خون را از نظر گروه خون و نام بیمار با گروه خونی بیمار مطابقت داده، قبل از تزریق، این کنترل تکرار شود. برای اطمینان، قبل از تزریق مشخصات توسط خود بیمار تایید شود و در هنگام ۱۵ دقیقه اول تزریق خون سرعت تزریق بسیار آهسته باشد.



۲. واکنش های همولیتیک دیر رس Delayed hemolytic reactions

اغلب بدلیل وجود آلوآنتی بادیها علیه گروههای فرعی خون و لیز مزمن گلبول قرمز رخ می دهد. این عوارض اغلب ۱۰-۵ روز پس از تزریق خون ظاهر می شوند که بیمار با آنمی، بی حالی و زردی مراجعه می نماید. گاهی نیز این میزان آنتی بادی در طول زمان کاهش می یابد و با تزریق مجدد خونی که حاوی آن آنتی بادی خاص می باشد، کریز همولیتیک در بدن بیمار ایجاد نماید.

در این حالت نمونه خون بیمار باید برای شناسایی آنتی بادی بررسی شود و در تزریق خون های بعدی باید کیسه خونی انتخاب شود که آنتی ژنی را که بیمار علیه آن آنتی بادی دارد، نداشته باشد. گاهی اوقات برای تهیه این خون باید از بخش انجماد کمک گرفت.

۳. واکنش های تب دار غیرهمولیتیک

Febrile nonhomolytic reactions

اغلب بدلیل وجود آلوآنتی بادی بر علیه آنتی ژنهای لکوسیتی و پلاکت ها و یا ایمونوگلوبولین ها می باشد که اغلب بصورت واکنش های تب دار

می‌باشد. در این حالت باید تزریق خون قطع شده و درمان با داروهای ضدتب و حتی استروئید (در صورت لزوم) شروع شود و برای تزریق خونهای بعدی از فرآورده‌های کم‌لکوسیت (poor leukocyte) استفاده شود. امروزه تزریق خون با فیلتر باعث کاهش این عارضه در بیماران شده است.

۴. واکنش‌های آلرژیک Allergic reactions

این واکنشها اغلب بعلت حساسیت به پروتئین های پلاسما است و با راش و کهیر تظاهر می یابند. چون فیلتر مانع از عبور پروتئین های پلاسما نمی شود در این گونه بیماران بهتر است خون یکبار شسته شده و سپس با فیلتر تزریق شود. در صورت بروز، استفاده از آنتی هیستامین ها برای درمان مؤثر است.

۵. افزایش بار آهن Iron Overload

هر کیسه خون با حجم ۴۵۰cc حدود ۲۰۰ میلی گرم آهن دارد و در بیماران تالاسمی ماژور که تزریق خون مکرر دارند تجمع بار آهن مسئله جدی محسوب می شود و باید تحت درمان آهن زدائی قرار گیرند .

۶. عفونت‌ها:

بخصوص ویروسها (هپاتیت B, C, HIV) از خطرات مهم تزریق خون محسوب می شوند. امروزه با پیدایش ویروس‌های جدید این مسئله می‌تواند ابعاد جدیدی پیدا کند. غربالگری اهداکنندگان، آزمایشات دقیق کیسه‌های خون و واکسیناسیون علیه هپاتیت B به کاهش ریسک انتقال کمک می‌کند.

۷. افزایش حجم: Volume Overload

در تزریق خون در حجم های بالا اتفاق می افتد و می تواند باعث افزایش کار قلب گردد. تزریق آهسته، معاینه و کنترل پزشک در این موارد مفید است.

۸. اختلال الکترولیتی:

کیسه‌های خون کهنه حاوی مقدار بالاتری از پتاسیم هستند که می‌تواند برای این بیماران خطرناک باشد لذا حتی المقدور تزریق خون تازه (کمترین زمان گرفتن خون از دهنده) توصیه می‌شود.



شکل شماره ۵-۳

عوارض تزریق خون

- واکنش همولیتیک حاد: اغلب ناشی از اشتباه پرسنلی
- واکنش همولیتیک دیررس به دلیل وجود آلوآنتی بادی‌ها علیه گروه‌های فرعی خون
- واکنش تب دار غیر همولیتیک: به دلیل وجود آلوآنتی بادی‌ها بر علیه آنتی ژن های لکوسیتی و پلاکتی
- واکنش آلرژیک به دلیل حساسیت به پروتئین های پلاسما
- افزایش بار آهن
- عفونت‌ها شامل هپاتیت B، هپاتیت C، HIV
- افزایش حجم: در حجم‌های بالای تزریق خون اتفاق می‌افتد
- اختلال الکترولیتی: در تزریق کیسه‌های خون کهنه که حاوی مقادیر بالای پتاسیم هستند

ب - درمان آهن زدایی (Iron chelation therapy):

هر واحد خون ۴۵۰ میلی لیتری حدود ۲۰۰ میلی گرم آهن دارد. بدلیل اهمیت این عنصر در بدن جز در موارد پاتولوژیک مثل خونریزی، راه دفعی ندارد. از طرفی جذب آهن از دستگاه گوارش در بیماران تالاسمیک بدلیل فعالیت مغز استخوان، بیشتر است. از آنجایی که جذب آهن گوارشی در

درجه اول با نیاز سیستم اریتروپوئیتیک ارتباط دارد، لذا در صورتیکه بیمار تالاسمی ماژور تزریق خون مناسب نداشته باشد، فعالیت مغز استخوان این بیمار ۱۵-۱۰ برابر حالت عادی می گردد. این امر، باعث افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش تا ۹۸ درصد می شود. درمان تزریق خون با برداشتن فشار هیپوکسی و شدت اریتروپوئز باعث کاهش جذب آهن از دستگاه گوارش می شود. اما از سوی دیگر، باعث افزایش بار آهن اضافی ناشی از تزریق خون در بدن این بیماران می گردد.

با برنامه تزریق خون توصیه شده در بیماران تالاسمیک بار آهن معادل $200-100 \text{ mg/kg}$ در هر بار تزریق است. این میزان معادل سالانه $232-116 \text{ mg/kg}$ یا روزانه $0.64-0.23 \text{ mg/kg}$ ورود آهن به بدن بیمار می باشد. برای مثال بیماری که 6500 میلی لیتر خون در سال دریافت می کند، سالانه $7/5$ گرم ذخیره آهن خواهد داشت.

عوارض افزایش بار آهن در بدن بصورت رسوب تدریجی آهن در ارگانهایی از قبیل قلب، کبد، غدد درون ریز، پوست و غیره می باشد. تجمع آهن در قلب و بروز عوارض قلبی، شایعترین علت مرگ و میر در بیماران تالاسمی محسوب می شود. انباشتگی آهن در غدد درون ریز از جمله هیپوفیز باعث بروز هیپوگنادیسم (تأخیر و یا عدم بلوغ) و کاهش رشد می شود، همچنین عوارض دیگر اندوکراین مثل دیابت، هیپوتیروئیدی و هیپوپاراتیروئیدی دیده می شود. بیماریهای کبدی مثل فیبروز و سیروز از عوارض جدی دیگر می باشد.

مبنای سنجش ذخیره آهن

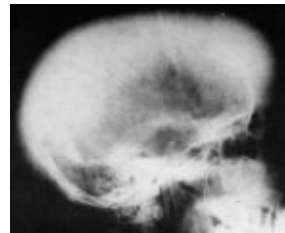
- فریتین سرم:

روشی نسبتاً ارزان و قابل انجام در اغلب آزمایشگاهها است. عموماً سطح فریتین نشانه ذخیره آهن بدن است و در تالاسمی ماژور در پیش آگهی بیماری اهمیت دارد. توصیه می شود که میزان آن حدود 1000 ng/ml یا کمتر از آن نگه داشته شود. اما از آنجایی که فریتین جزء پروتئین های فاز حاد (Acute phase reactant) محسوب می شود، عواملی مثل التهاب و وجود هپاتیت ممکن است بر سطح فریتین سرم اثر بگذارد و تغییرات روز به روز در میزان آهن مشاهده شود. افزایش ناگهانی و غیر منتظره سطح فریتین ممکن است ناشی از هپاتیت، عفونت ها یا التهاب باشد.

امروزه از روش های دقیق تری برای تعیین بار آهن بدن استفاده می شود که یکی از آنها اندازه گیری آهن کبد است.

- اندازه گیری غلظت آهن کبد (Liver Iron Concentration (LIC

امروزه استاندارد تخمین بار آهن، غلظت آهن کبد است. این سنجش معمولاً با روش های شیمیایی و بر روی نمونه بیوپسی کبد انجام می شود. همچنین با روش های غیرتهاجمی به وسیله MRI و یا Magnetic Bio suseptometry و SQUID نیز میزان آهن بدن اندازه گیری می شود. این تکنیک ها همه جا در دسترس نیست. بیمارانی که فریتین سرمشان با آنچه که پیش بینی می شود تفاوت دارد (مثل کسانی که هیپاتیت دارند و یا آنهایی که به صورت تجربی بر روی رژیم آهن زدایی قرار دارند) باید بیوپسی کبد شوند. در این روش بخوبی ذخیره آهن و میزان آن نمایش داده می شود و ممکن است خطر درمان آهن زدایی ناکافی و یا بیش از حد را کاهش دهد. میزان آهن کبدی باید پیوسته کمتر از ۷ mg/gr وزن خشک نمونه باشد؛ در این حالت بروز عوارض قلبی یا کبدی احتمال کمی دارد اما مقادیر بیش از ۵۱ mg/gr وزن خشک کبد ممکن است با خطر نارسایی قلبی در بیماران تالاسمی همراه باشد.



آهن زدایی و داروهای آهن زدا:

هدف اولیه در درمان آهن زدایی رسیدن به سطح بدون خطر از آهن می باشد ، متأسفانه این امر روندی کند است چون در هر لحظه تنها قسمت کمی از آهن بدن ، برای آهن زدایی در دسترس است . داروهای آهن زدا بصورت داروی تزریقی (دسفرال Desferrioxamine) و داروهای خوراکی (قرص L۱=Deferiprone و داروی جدید به نام ICL ۶۷۰ = Deferasirox) میباشد .

۱- آهن زدای تزریقی

※ دسفرال (Desferrioxamine):

در دسترس ترین داروی آهن زدا که باعث جلوگیری از رسوب آهن می گردد دسفرال می باشد. دسفرال با یون آزاد آهن باند شده از طریق کلیه و سیستم گوارش دفع می گردد.

یک ملکول دسفرال با یک اتم آهن متصل می شود و در pH فیزیولوژیک ایجاد یک کمپلکس آهن می کند ، بنابراین یک گرم دسفرال می تواند با ۹۳ میلی گرم آهن متصل شود ولی در مقیاس بالینی تنها قسمت کوچکی (حدود ۱۰٪) از دارو قبل از اینکه از بدن دفع گردد به آهن متصل می شود. جذب دسفرال از روده به علت اندازه ملکولی آن ناچیز است. آهنی که به وسیله دسفرال از بدن دفع می شود به صورت مساوی از ادرار و مدفوع دفع می گردد. هرچه مقدار دارو بیشتر باشد قسمت بیشتری از مدفوع دفع

می‌شود. آهن ادرار از شکستن گلبولهای قرمز در درون ماکروفاژها حاصل می‌شود در حالیکه آهن مدفوع از آهن برداشت شده از کبد است. دسفرال در پلاسما نیمه عمر کوتاهی دارد (نیمه عمر اولیه ۳/۰ ساعت) و به سرعت در ادرار و صفرا دفع می‌شود.



به محض آنکه تزریق دسفرال متوقف شود، آهن‌زدایی متوقف می‌گردد. از آنجا که در هر لحظه تنها قسمت کوچکی از آهن بدن در دسترس است هرچه مدت تزریق طولانی‌تر باشد فرآیند آهن‌زدایی موثرتر خواهد بود. این مسئله بخصوص در مورد بیمارانی که انباشتگی آهن زیادی دارند بسیار مهم است.

دفع آهن توسط دسفرال تحت تأثیر عوامل زیر می‌باشد:

- مقدار مصرف: با افزایش مقدار دارو، دفع آهن افزایش می‌یابد ولی این رابطه خطی نیست چون با افزایش دارو قسمتی از آن به آهن متصل می‌شود و مقدار آن کاهش می‌یابد.

- طریقه تجویز و مدت تزریق: با توجه به دلایلی که گفته شد هرچه طول مدت درمان با دسفرال طولانی‌تر باشد اثرات آن بیشتر است (یعنی قسمتی از دارو که به آهن متصل می‌شود بیشتر خواهد بود) تزریق عضلانی اثر کمتری نسبت به انفوزیون آهسته وریدی یا زیر جلدی دارد.

- ذخیره آهن: هرچه ذخیره آهن بدن بیشتر باشد پس از یک دوز دسفرال دفع آهن بیشتر خواهد بود. افزایش تولید گلبولهای قرمز و تخریب آن، آهن در دسترس را برای دفع در ادرار بیشتر می‌کند.

- وضعیت ویتامین ث: در انباشتگی آهن ویتامین ث (اسکوربیک اسید) به سرعت اکسیده می‌شود و باعث کمبود ویتامین ث و در نتیجه باعث کاهش دفع آهن توسط دسفرال می‌شود. به همین دلیل مصرف ویتامین ث قبل از تزریق دسفرال توصیه می‌شود.



شکل دارویی:

آمپولهای ۵۰۰ میلی گرمی دسفرال جهت تزریق وریدی و زیرجلدی استفاده می‌گردد. زمان شروع تزریق دسفرال یا هنگامی است که فریتین بالاتر از 1000 ng/ml باشد و یا در کودکان پس از ۱۰ نوبت تزریق خون، مصرف دسفرال آغاز می‌شود. در صورتیکه درمان آهن‌زدایی قبل از سه سالگی انجام شود باید به دقت مراقب رشد و تکامل استخوانی بود. توصیه می‌شود مصرف دسفرال از مقادیر پایین دارو آغاز گردد. در تالاسمی اینترمدیا میزان بار آهن بسیار متغیر است و ارتباط بین فریتین سرم و آهن بدن با آنچه که در تالاسمی ماژور دیده می‌شود، تفاوت دارد. در صورت امکان توصیه می‌شود قبل از شروع درمان برای آگاهی از



وضعیت آهن بدن یک بیوپسی کبد برای تخمین آهن بدن انجام شود .

دوز مصرف:

بهتر است از راهنمای ذیل برای تنظیم میزان دسفرال (برحسب میزان فریتین) بیماران استفاده کرد:

فریتین 1000 ng/ml	←	25 mg/kg/day دسفرال
فریتین $1000 - 2000 \text{ ng/ml}$	←	35 mg/kg/day دسفرال
فریتین $< 3000 \text{ ng/ml}$	←	45 mg/kg/day دسفرال

بطور کلی تا قبل از رشد کامل، میزان تزریق از 40 mg/kg نباید تجاوز نماید.

مقدار استاندارد ندارد $40 - 20 \text{ mg/kg}$ برای کودکان و حداکثر 50 mg/kg برای بالغین با انفوزیون زیر جلدی به مدت $12 - 8$ ساعت و حداقل 6 شب در هفته است. (معمولاً برای راحتی بیماران، دوز دارو طوری تنظیم می شود که بیمار یک یا دو شب در هفته استراحت داشته باشد).
بهترین روش تزریق دسفرال به وسیله پمپ و بصورت زیرجلدی میباشد . روش استاندارد ، انفوزیون آهسته زیرجلدی در عرض $12-8$ ساعت با استفاده از محلول 10 درصد دسفرال (500 mg در 500 cc آب مقطر) که توسط یک پمپ تزریق می شود .



شکل شماره ۶-۳: دستگاه پمپ تزریق دسفرال

تنظیم مقدار مصرف : با توجه به فریتین سرم و به کار بردن شاخص درمانی، با استفاده از فرمول های زیر می توان مقدار مصرف را تنظیم کرد

$$\text{میانگین مقدار مصرف روزانه (mg/kg)} = \frac{\text{شاخص درمانی}}{\text{(فریتین ng/ml)}}$$

هدف این است که شاخص همیشه کمتر از ۰.۲۵/۰ نگه داشته شود.

$$\text{تعداد دسفرال در هر بار} \times 7 = \frac{\text{میانگین تعداد مصرف روزانه}}{5}$$

دوز درمانی به طریقی محاسبه می شود که بیماران در تعطیلات آخر هفته استراحت داشته باشند. مصرف ویتامین ث (حدود ۳-۲ mg/kg) همزمان با تزریق دسفرال با پمپ باعث تسهیل در آزادسازی آهن و دفع بیشتر آن می شود. در صورت افزایش میزان فریتین برای تعیین میزان دقیق دوز دسفرال بهتر است با پزشک هماتولوژیست مشورت شود.



نکات مهم در حین تزریق زیر جلدی دسفرال:

- هر ویال ۵۰۰ mg دارو بایستی حداقل با ۵ ml آب مقطر حل شود تا یک محلول ۱۰ درصد بدست آید. غلظت های بیشتر ممکن است خطر واکنش های موضعی در محل انفوزیون را افزایش دهد.
- در مورد محل انفوزیون باید مراقب بود سوزن در نزدیکی محل عروق، اعصاب یا اعضای مهم نباشد. بطور کلی بهترین محل تزریق شکم است ولی به علت واکنش های موضعی مثل اریتم و تورم، اغلب لازم است که محل تزریق به صورت چرخشی باشد. شکل ۸-۳ محل های تزریق دسفرال را نشان می دهد.



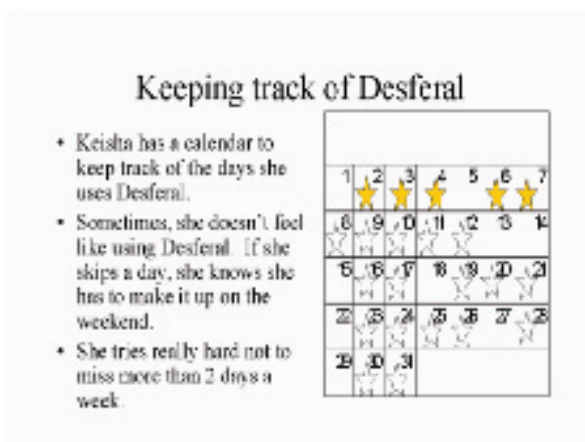
- بعضی بیماران پوست روی ماهیچه بازو (عضله دلتوئید) یا روی ران را مناطق مناسبی برای محل تزریق می دانند.
- بهترین نوع سوزن به خود بیمار بستگی دارد. خیلی از بیماران سوزن های پروانه ای شکل شماره ۲۷ را ترجیح می دهند که با زاویه ۴۵ درجه با سطح پوست وارد می کنند. نوعی سوزن دیگر که بصورت عمودی وارد پوست می شود و با چسبی که در اطراف سوزن است به پوست بیمار می چسبد و به اسکالپ وین پونزی معروف است.

- گاهی اوقات تزریق سوزن بخصوص در بچه‌های کوچکتر دردناک است، در این حالت می‌توان از کرم‌ها یا پمادهایی که بصورت موضعی سبب بی‌حسی می‌شوند در محل تزریق استفاده کرد. یکی از انواع این کرم‌ها Emla cream یا پماد لیدوکائین است.

- پمپ‌های تزریق دسفرال، دارو را به آهستگی وارد بدن می‌کنند، این وسیله اغلب سرنگ محتوی دارو را با سرعت ۱ml در ساعت به جلو حرکت می‌دهد و لذا در عرض ۱۰-۸ ساعت یک سرنگ ۱۰ سی‌سی توسط پمپ به آهستگی وارد بدن بیمار می‌شود. اغلب بیماران ترجیح می‌دهند که از این پمپ‌ها در شب استفاده کنند تا روز مزاحم فعالیت‌های روزمره آنها نباشد.

- عوارض موضعی تزریق دسفرال را می‌توان با تغییر محل تزریق، کاهش غلظت دارو و یا در موارد شدید اضافه کردن ۱۰-۵ هیدروکورتیزون به مخلوط تزریقی کاهش داد.

- از آنجاییکه درمان با دسفرال مشکل، وقت‌گیر و گاهی دردناک است، راه‌های عملی برای بیشتر کردن همکاری بیمار شامل کاهش عوارض موضعی، فراهم آوردن بی‌دردترین سیستم پمپ و حمایت خانواده و تیم مراقبت درمانی، اهمیت زیادی دارد. ورود بیمار به سن بلوغ، استرس‌ها و برخی وقایع خاص در زندگی بیمار باعث می‌شود که همکاری بیمار در تزریق مداوم دسفرال دچار خلل شود. هیچ راه کاملی برای محاسبه همکاری وجود ندارد. یک راه موفقیت‌آمیز، آن است که به بیمار تقویمی داده شود که در آن، هر تزریق دسفرال را ثبت کند، و یا اینکه ویالهای خالی دسفرال را در هنگام تحویل نسخه بعدی به همراه بیاورد.



شکل ۷-۳: نمونه‌ای از تقویم ثبت روزهای تزریق دسفرال در ماه

سایر راههای تزریق :

تزریق وریدی دسفرال همراه با خون: استفاده از تزریق وریدی دسفرال همراه خون باعث به دام انداختن آهن آزادی می شود که ممکن است در اثر صدمه به گلبولهای قرمز موجود در کیسه خون وارد بدن بیمار شده باشد. اغلب از دوز $mg/kg/dose$ ۴۰-۵۰ در حجمی بین ۴۰۰-۳۰۰ سی سی استفاده می شود بطوری که محلول حاصله ۱۰ درصد باشد. غالباً صبح، هنگام مراجعه بیمار برای نمونه گیری، دسفرال وریدی برای ایشان تزریق می شود. بهتر است در حین تزریق خون برای جلوگیری از واکنش های احتمالی حین تزریق؛ سرم قطع شود و پس از اتمام تزریق خون، سرم دوباره وصل گردد.

استفاده از دسفرال وریدی با پمپ به همراه تزریق خون هم امکان پذیر است و بخصوص در بیماران با مشکل قلبی که نمیتوانند حجم زیاد سرم بگیرند، مفید است.



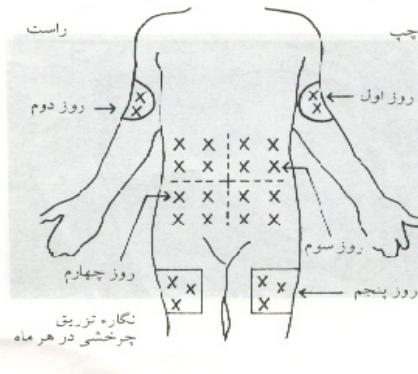
تزریق وریدی مداوم: اغلب در بیماران با بار آهن بسیار بالا و یا بیمارانی که مشکلات قلبی ناشی از بار آهن دارند، تجویز می شود و اغلب نیاز به استفاده از کاتتر مخصوص (porth-a-catch) دارند. این کاتتر زیر پوست قفسه سینه تعبیه می شود. یک سر آن وارد دهلیز راست و انتهای دیگر آن آزاد است. بیمار سوزن پمپ را به این کاتتر وارد می نماید و بدین ترتیب یک انفوزیون بیست و چهار ساعته وریدی جهت بیمار فراهم می شود. در صورت نبودن امکانات جهت گذاشتن کاتتر فوق، استفاده مداوم از پمپ بصورت تزریق زیرجلدی توصیه می گردد.

نکته :

مصرف این دارو در هنگام بارداری توصیه نمی شود.

عوارض مصرف دسفرال:

واکنشهای پوستی موضعی: مثل خارش، اریتم، تورم موضعی و احساس ناراحتی خفیف تا متوسط از عوارض شایع است. تهیه محلول غلیظ دارو ممکن است منجر به بروز علائم فوق شود. اغلب توصیه می گردد تزریق زیرجلدی به صورت چرخشی صورت گیرد.



شکل ۸-۳: محل های تزریق دسفرال

آلزژی شدید به دسفرال: نادر است.

عفونت آنتروکولیت یرسینیائی: یک خطر مهم در بیمارانی که تحت درمان آهن زدائی با دسفرال هستند، محسوب می شود، از آنجا که این میکروب برای ادامه حیات به آهن نیاز دارد، در این بیماران می تواند باعث عفونت شدید شود. علائم این بیماری تب، دل درد، اسهال و استفراغ می باشد. در مواردی که بیمار علائم فوق را دارد توصیه می شود درمان دسفرال موقتا قطع و پس از انجام کشت و درمان مناسب و برطرف شدن بیماری، درمان آهن زدائی مجدداً شروع شود.

علائم مسمومیت مزمن با دسفرال:

- مشکلات شنوایی شامل کاهش شنوایی حسی در فرکانسهای بالا، وزوز گوش و کری که با قطع دسفرال غیرقابل برگشت می باشد. انجام سالیانه شنوایی سنجی در بیمارانی که تحت درمان با دسفرال هستند، (بخصوص در بچه ها) توصیه می شود.

- اثرات سمی دارو روی سیستم بینایی: به صورت شب کوری، کوررنگی، اختلال میدان دید و کاهش قدرت بینایی، می باشد که با قطع دسفرال قابل برگشت است.

- تأخیر در رشد

- تغییرات استخوانی

- عوارض نادر: مثل اختلال عملکرد کلیه و پنومونی بین نسجی

توجه:

با توجه به نکات ذکر شده درخصوص عوارض دسفرال، معاینات دوره ای بینایی و شنوایی طبق جدول ضمیمه ضروری است.

داروهای آهن زدای خوراکی :

قرص Deferiprone (L1)

یک داروی آهن‌زدای خوراکی است که در حال حاضر در چند کشور استفاده می‌شود. این دارو ابتدا فقط در هند اجازه عرضه داشت ولی از سال ۱۹۹۹ در اتحادیه اروپا و از سال ۱۳۸۲ در ایران مجوز مصرف دریافت کرده است، برای بیمارانی که قادر به مصرف دسفرال نیستند به عنوان داروی دوم بکار برده می‌شود. سه ملکول deferiprone برای اتصال به یک اتم آهن نیاز است. موارد استفاده:

- عدم همکاری لازم در مصرف دسفرال

- حساسیت شدید به دسفرال

- عدم توانائی مصرف دسفرال

- مقادیر فریتین بالا (اغلب بالای ۳۰۰۰-۲۵۰۰ ng/ml)

- بروز کاردیو میوپاتی ($EF > 60\%$) (و دیگر عوارض قلبی علیرغم مصرف دسفرال)

دارو به شکل قرص های ۵۰۰ میلی گرمی موجود است و با دوز ۷۵ mg/kg/day در سه دوز منقسم تجویز می‌شود. نیمه عمر دارو در بدن ۸ ساعت می‌باشد.

عوارض دارو شامل :

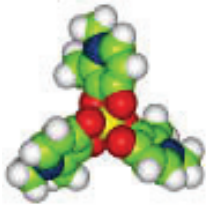
- تهوع (شایعترین عارضه ۳۰-۳ درصد) که بعد از دو هفته و بدون قطع دارو بهتر می‌شود. مصرف دارو با غذا ممکن است باعث کاهش حالت تهوع شود.

- افزایش موقت آنزیمهای کبدی (۸ درصد) و شکایات گوارشی، که غالباً موقتی بوده و خود به خود بهبود می‌یابد.

- آرتریت و آرترالژی (۱۷-۴ درصد) که گذرا و موقتی است.

- آگرانولوسیتوز که جدی‌ترین اثر جانبی L1 است (تعداد مطلق نوتروفیل ANC کمتر از ۵۰۰/ml در ۱ درصد موارد) و اشکال خفیف نوتروپنی (یعنی ANC کمتر از ۱۵۰۰/ml که در ۶-۴ درصد موارد) دیده می‌شود. نوتروپنی اغلب پس از قطع دارو برطرف می‌شود. در صورت آگرانولوسیتوز، درمان این بیماران شبیه علل دیگر آگرانولوسیتوز است (یعنی ایزوله کردن، تزریق فاکتورهای رشد سلولی و در صورت نیاز، بستری کردن در بیمارستان و تزریق آنتی بیوتیک) در این حالت شروع مجدد دفریپرون نباید انجام شود.

- در طول درمان کمبود روی در بعضی بیماران بخصوص بیماران مبتلا به دیابت دیده شده است و ممکن است نیاز به مصرف مکمل داشته باشند.



- دفریپرون در حیوانات داروی تراژوژنی است و بیمارانی که قصد دارند حامله شوند، منع مصرف دارد.

نکته:

در شروع درمان با این دارو ممکن است موقتاً میزان فریتین افزایش یابد که به دلیل تخلیه بافت ها از آهن است.

بیمار در طول درمان با دفریپرون باید از نظر بالینی و آزمایشگاهی تحت کنترل باشد. شمارش سلولهای خونی (CBC) بطور مرتب در اوایل هر هفته صورت می گیرد و در آن به هر سه رده خونی دقت می شود تا در صورت مشاهده کمبود در تعداد گلبولهای سفید، بتوان درمان را سریعاً قطع کرد. در ضمن در اوایل شروع درمان کنترل ماهانه تست های کبدی و فریتین لازم است.*

مطالعات انجام شده با T₂ MRI (که یک برنامه نرم افزاری برای مطالعه وضعیت آهن قلب است) در بیماران دچار بیماری قلبی نشان می دهد که درمان با دفریپرون باعث کاهش آهن موجود در عضله قلب شده و عملکرد قلب بهبود می یابد.

جهت اطمینان بیشتر از وضعیت آهن کبد و نیز وضعیت کبد از نظر فیروز توصیه می شود قبل از شروع درمان و نیز در طول درمان بیوپسی کبد انجام شود.

دستورالعمل مصرف

1- Monotherapy

در بیماران با حساسیت شدید به دسفرال و موارد عدم همکاری توصیه می شود .

درسه دوز منقسم ۷۵-۱۰۰mg/kg/day

2- Combination therapy

اخیراً مطالعات فراوان صورت گرفته در مورد درمان ترکیبی (Combination Therapy) دسفرال و L₁ ثابت کرده است در بیماران با بار آهن بالا، درمان ترکیبی در مقایسه با منوتراپی با هر یک از دو داروی فوق اثر بهتری در کاهش بار آهن دارد، ضمن اینکه می توان از هر دو دارو با دوز کمتر استفاده کرد و این باعث کاهش اثرات سمی آنها می شود.

تئوری Shuttle Effect در درمان ترکیبی: یک داروی آهن زدا (L₁) به علت سایز کوچک ملکولی وارد سلول شده و با آهن درون سلول باند

می‌شود و آن را وارد جریان خون می‌کند. سپس داروی آهن زدای دیگر که ملکول بزرگتری است و نمی‌تواند وارد سلول شود (دسفرال) با آهن وارد شده در جریان خون متصل شده و آن را دفع می‌کند. این مسئله خصوصاً در بیماران با مشکل قلبی مهم است، چون ثابت شده که L۱ در کاهش بار آهن قلب و دسفرال در کاهش بار آهن کبد موثر است، و استفاده ترکیبی از این دو در کاهش کلی بار آهن (total body iron) بسیار مؤثر است.

درمان های ترکیبی:

از میان پروتکل های درمان ترکیبی پیشنهاد شده پروتکل زیر پیشنهاد می‌گردد:

درمان با L۱ هر روز (هفت روز) هفته (با دوز ۷۵-۵۰ mg/kg)
درمان با دسفرال دو یا سه روز در هفته (با دوز ۵۰-۲۰ mg/kg)

که ضمن اثربخشی کافی در کاهش بار آهن بدن، بیمار را از محدودیت فعالیت ناشی از استفاده از پمپ زیر جلدی می‌رهاند.

* روش دیگری که توصیه شده:

روزها L۱ و شب ها دسفرال (هرروزهفته) که در بیماران با بار آهن بالا بررسی شده؛ اما مطالعات بیشتری برای کنترل عوارض جانبی آن لازم است.

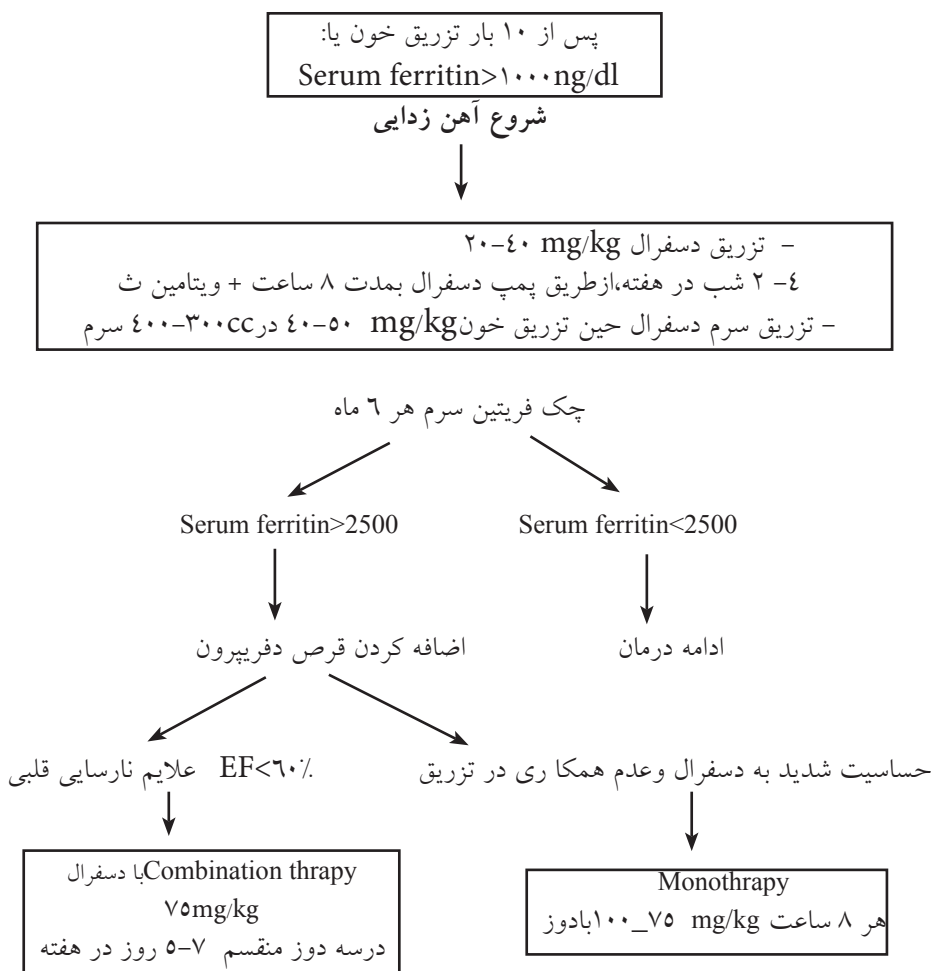
توجه:

* استفاده از پروتکل درمان ترکیبی، انتخاب و کنترل بیماران از نظر عوارض درمان به عهده پزشک هماتولوژیست می‌باشد.

* استفاده از داروی L۱ در کودکان کمتر از ۷ سال مطالعه نشده است، در صورت نیاز، با پزشک هماتولوژیست مشورت شود.

* استفاده از این دارو در بیماران HCV مثبت مطالعه شده است ولی مصرف همزمان با داروی اینترفرون توصیه نمی‌شود. در صورت نیاز با نظر پزشک هماتولوژیست صورت گیرد.

درمان آهن زدایی



توجه: نکات قابل توجه حین مصرف L_1

* انجام CBC هر ۱۰-۷ روز برای پیشگیری از آگرانولوسیتوزیس و * LIVER FUNCTION
↓ کنترل ماهانه
ALT, AST افزایش
↓
کاهش دوز و تکرار آزمایش

↓ CBC
WBC < ۱۵۰۰
قطع درمان برای دو هفته و تکرار CBC
* بررسی وضعیت قلبی بوسیله اکوکاردیوگرافی
یا T۲MRI تحت نظر کاردیولوژیست
* سنجش سطح فریتین هر ۳ ماه
در همه موارد فوق مشورت با هماتولوژیست ضروری است.

شکل ۱۰-۳: درمان آهن زدایی

Deferasirox (ICL ۶۷۰ یا Exjade)

داروی خوراکی جدیدی که اخیراً مطالعات وسیعی روی آن انجام شده، ICL ۶۷۰ می‌باشد و نتایجی که تاکنون در مورد آن منتشر شده است حکایت از اثربخشی آن در کاهش بار آهن دارد. مطالعات بالینی آن، نتایج موفقیت‌آمیزی را نشان داده است. این دارو در نوامبر ۲۰۰۵ توسط اداره دارو و غذا آمریکا FDA تایید شده است و در نظام دارویی چند کشور به ثبت رسیده است. وزارت بهداشت ایران نیز در آبان ماه ۱۳۸۵ این دارو را تأیید کرده است. مهمترین خواص این دارو:

- نیمه عمر دارو طولانی است.
- دوز آن به صورت مصرف یکبار در روز (با دوز ۲۰ mg/kg) است.

- هم در کودکان و هم بالغین قابل استفاده است.

- این دارو را می‌توان به عنوان تک دارویی استفاده کرد و نیاز به درمان ترکیبی نیست.

- این دارو بصورت قرص های ۱۲۵، ۲۵۰، ۵۰۰ میلی گرم در بازار وارد شده است و علاوه بر آب، با آب میوه هم قابل مصرف است. با معده خالی و نیم ساعت قبل از غذا استفاده می‌شود.

- دو ملکول از دارو با یک ملکول آهن متصل می‌گردد و آهن باند شده با دارو از راه مدفوع دفع می‌شود و فقط ۱۰ درصد دفع کلیوی دارد.

- عوارض دارو شامل مشکلات گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، درد شکم، اسهال (۲۶ درصد) و بثورات پوستی (۷ درصد)، پروتینیوری و افزایش متوسط در سطح کراتینین سرم می‌باشد که با شیوع کم و بدون عارضه خاصی مشاهده شده است.

- این دارو با سایر داروهای مصرفی در بیماران تالاسمی تداخل چندانی ندارد.

- این دارو گران قیمت است ولی شاید مصرف یکبار در روز و اثربخشی آن بتواند قیمت گران دارو را تعدیل نماید. بخصوص که در دوران نوجوانی و بلوغ، ظرفیت مصرف دسفرال (Compliance) بشدت کاهش می‌یابد و این سنی است که عوارض بار آهن بیشترین اثرات خود را می‌گذارد.

شکل ۱۰-۳: مقایسه انواع داروهای آهن زدا

Agent	Route	T _{1/2} (hours)	Frequency	Indications	Toxicity
Deferiprone (Ferriprox)	Oral	4-8	3-5x daily 3-7 days per week	Polycythemia, siderosis, hepatic	Neutropenia, agranulocytosis, eosinophilia, leukopenia
Deferiprone (Ferriprox)	Oral	2-3	3 daily	Polycythemia	Neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, eosinophilia, PT and fibrinolytic?
Exjade (Ferrochel)	Oral	12-14	1 daily	Hepatic siderosis	Constipation, diarrhea, rash

مدت مصرف دارو	طریقه مصرف دارو	دوز دارو	موارد مصرف	درمان آهن زدایی
مداوم، بر حسب میزان فریتین تنظیم شود	۷-۴ شب در هفته بر حسب میزان فریتین	۲۰-۵۰ mg/kg با پمپ بصورت مصرف شبانه زیر جلدی وهمزمان با تزریق خون	فریتین بالای ۱۰۰۰ng/ml	دسفرال
با کنترل پزشک تا کاهش میزان فریتین یا برگشت علائم قلبی	L۱: هر هشت ساعت یکبار دسفرال: با پمپ بصورت مصرف شبانه زیر جلدی	L۱: ۷۰mg/kg, ۷d/wk Des: ۲۰-۵۰ mg/kg, ۲-۴ d/wk	فریتین بالای ۲۵۰۰ng/ml یا بروز مشکل قلبی EF<۶۰٪	L۱ بصورت Combination therapy با دسفرال
با کنترل پزشک ۱۰ تا زمان برطرف شدن حساسیت بیمار	هر هشت ساعت یکبار	۷۵-۱۰۰ mg/kg خوراکی	حساسیت یا عدم تحمل دسفرال	L۱ بصورت مونوتراپی
مداوم، بر حسب میزان فریتین تنظیم شود	یکبار در روز	۲۰ mg/kg خوراکی	فریتین بالای ۱۰۰۰ng/ml	Exjade

جدول شماره ۲-۳: خلاصه ای از درمان آهن زدایی در قالب جدول زیر آمده است

ج - داروهای مکمل در درمان تالاسمی

در بیماران تالاسمی به دلیل فعالیت بیشتر مغز استخوان نسبت به افراد عادی و استعداد به پوکی استخوان، مصرف روزانه و مداوم قرص کلسیم - د (Ca - D tablet) توصیه می‌شود. چنانچه در بیماری با انجام سنجش تراکم استخوان، پوکی استخوان مطرح شد علاوه بر درمان با قرص کلسیم - د، از درمان های مرتبط دیگر هم باید استفاده نمود.

استفاده از قرص فولیک اسید (۱ یا ۵ میلی گرم بر حسب نیاز) برای بیماران تالاسمی بخصوص تالاسمی ایترمدیا که تزریق خون ندارند توصیه می‌شود. استفاده از این دارو در بیماران تالاسمی ماژور هم که ممکن است به اندازه کافی خون دریافت نمایند، مفید است.

استفاده از ویتامین های گروه ب (Vit B Complex) بخصوص در بیماران تالاسمی ایترمدیا که خون تزریق نمی‌کنند، توصیه می‌شود. چون این بیماران مغز استخوان بسیار فعالی دارند، لذا کمبود ویتامین های گروه ب مخصوصاً ویتامین B۱۲ می‌تواند بروز نماید که بصورت افزایش MCV و ماکروسیتوز دیده می‌شود. استفاده از این دارو در بیماران تالاسمی ماژور هم که ممکن است به اندازه کافی خون دریافت نمایند، مفید است.

استفاده از ویتامین C در هنگام مصرف دسفرال با پمپ و نیز کپسول پنی سیلین در بیماران طحال برداری شده توصیه شده است. مصرف کپسول سولفات روی، ترکیبات ویتامین E و سایر دارو های کمکی بر حسب علائم بیمار و صلاحدید پزشک توصیه می‌شود.

د - اصول درمان در تالاسمی ایترمدیا

تالاسمی ایترمدیا اگر چه از نظر ژنوتیپ مانند تالاسمی ماژور بوده و دارای دو ژن موتاسیون یافته (ژن بتا در مورد بتا تالاسمی) است اما این موتاسیون به نحوی است که مقدار کمی زنجیره بتا سنتز می‌شود. در واقع فنوتیپ این بیماران کمی بهتر از تالاسمی ماژور است و چون مقداری زنجیره بتا تولید می‌شود، این افراد مقداری HbA دارند (اغلب بین ۱۰ تا ۳۰ درصد) اما همین مقدار اندک باعث می‌شود که بیمار وابسته به تزریق خون نباشد و یا در سنین بالاتری نیاز به خون داشته باشد.

میزان هموگلوبین اینها اغلب کمتر از حد طبیعی است و برحسب میزان هموگلوبین A، علائم بالینی آنها متفاوت است. بیشتر این افراد تا سنین بلوغ نیازی به خون پیدا نمی‌کنند و یا در زمان بیماری، عفونت، در خانمها در حین بارداری یا زایمان و یا در حین اعمال جراحی نیاز به تزریق خون پیدا می‌کنند.

از آنجائی که مغز استخوان این بیماران فعال است، ممکن است مراکز خونسازی خارج از مغز استخوان (اکسترادمولاری) داشته باشند که شایعترین محلها کبد، طحال، مهره‌ها و دو طرف ستون فقرات Paravertebral body می‌باشد که بخصوص مورد آخر، میتواند با علائم کمر درد شدید و یا شبیه به درد سیاتیک سبب ارجاع بیمار به پزشک ارتوپد شود. گاهی نیز به علت آنمی مزمن و وجود هیپوکسی بافتی بخصوص در اندام تحتانی بیمار با شکایت زخم مزمن پا (که اغلب مقاوم به درمان هم هست) مراجعه نماید.

در بیمارانی که با شکایات فوق مراجعه می‌کنند باید مدتی روی درمان تزریق خون باشند تا اولاً اثرات هیپوکسی بافتی برطرف شود و اثرات آن (مثل زخم مزمن پا) بهبود یابد و ثانیاً وقتی آنمی بیمار کمتر شود سبب کوچک شدن مراکز اکسترادمولاری می‌گردد. برای مثال در ستون فقرات فشار از روی عصب برداشته شده و علائم بیمار بهتر می‌شود. پس از بهبودی بیمار می‌توان از درمان‌های آلترناتیو (برای اینگونه بیماران مثل هیدروکسی اوره) استفاده کرد. انتخاب صحیح بیماران برای درمان‌های جانبی بر حسب سن، شدت علائم اولیه، میزان Hb A و در صورت امکان، شناسایی نوع موتاسیون بیمار صورت می‌گیرد. لذا برای ادامه درمان، بهتر است با پزشک هماتولوژیست مشورت شود.



آنچه در بیماران مبتلا به تالاسمی اینتر مدیا مهم است این است که با وجود آنکه این بیماران کمتر تزریق خون دارند و یا در سنین بالاتری نیاز به تزریق خون دائم پیدا می‌کنند، ولی شانس بروز آلوانتی‌بادیها در این بیماران بیشتر دیده می‌شود و ممکن است که در کراس مچ خون این افراد، مشکلاتی در تهیه خون پدید آید.

بهتر است قبل از تزریق خون، گروه‌های فرعی حتماً کنترل شوند و در بیماران تالاسمی اینترمدیا کراس مچ طبق گروه‌های فرعی و دقیق صورت گیرد. با غربالگری آنتی‌بادی می‌توان هرگونه آنتی‌بادی، حتی در میزان کم را تعیین کرد تا از بروز واکنش‌های خونی در این افراد جلوگیری بعمل آید.

ه - طحال برداری

بسیاری از بیماران مبتلا به تالاسمی به طحال برداری نیاز دارند اما درمان به موقع و مناسب این بیماران ممکن است باعث تأخیر و یا پیشگیری از هیپراسپلنیزم شود که در نتیجه باعث افزایش تأثیر تزریق خون و عدم نیاز به طحال برداری خواهد شد. در طول پیگیری بیمار تالاسمی، در هنگام معاینه، اندازه طحال بایستی بدقت مشخص و در صورت نیاز از سونوگرافی استفاده شود.

اندیکاسیونهای طحال برداری:

برداشتن طحال را باید در موارد زیر مدنظر داشت:
افزایش نیاز سالیانه خون: بیش از ۱/۵ برابر بیمارانی باشد که طحال برداری شده‌اند، در صورتی که هر دو گروه یک روش تزریق خون داشته باشند و سایر دلایل افزایش نیاز خون مثل به وجود آمدن آلوآنتی بادی های جدید، عفونت و تغییر در هماتوکریت خون تزریقی و ... وجود نداشته باشد (نیاز به تزریق خون بیشتر از ۲۴۰ cc/kg در سال).

علائم بزرگی طحال شامل: درد در ربع فوقانی چپ شکم (left upper Quadrant)، سیری زودرس و یا بزرگی طحال بقدریکه با خطر پارگی همراه باشد.

لکوپنی یا ترومبوسیتوپنی: به علت بزرگی طحال بوجود آمده باشد بنحوی که باعث مشکلات بالینی مثل عفونت باکتریال مکرر یا خونریزی شود.

نکته:

عموماً توصیه می‌شود طحال برداری را حداقل تا سن ۵ سالگی به تأخیر بیندازند چون خطر عفونت خونی شدید قبل از این سن وجود دارد.

نکات مهم در طحال برداری:

* استفاده از واکسنهای پنوموکوک، مننگوکوک و هموفیلوس انفلوانزا حداقل دو هفته قبل از انجام طحال برداری و پس از آن، تزریق یادآور واکسن با فواصل مشخص (هر پنج سال یکبار). البته واکسن هموفیلوس در حال حاضر در کشور ما در دسترس نیست اما جزء برنامه واکسیناسیون بیماران تالاسمی محسوب می‌شود. برای واکسیناسیون مننگوکوک از ویالهای دو ظرفیتی که برای سربازان تزریق می‌شود؛ استفاده می‌گردد.

* استفاده از آنتی بیوتیک جهت پیشگیری از عفونت‌ها بصورت مداوم توصیه می‌شود. پنی سیلین ۱۲۵ میلی گرم دو بار در روز برای کودکان زیر ۵ سال و ۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز و یا ۵۰۰ میلی گرم یکبار در روز برای بیماران بالای ۵ سال و یا تزریق عضلانی آمپول پنی سیلین بنزاتین بصورت ماهانه توصیه می‌شود.

* آموزش به بیمار و والدین در اهمیت تشخیص و گزارش بیماری تب دار و ارجاع سریع بیمار به یک مرکز درمانی جهت شروع درمان سریع.

* در بیماران مبتلا به سیکل سل به دلیل امکان بروز کریزهای سیکلی در طحال و حالت اتواسپلنکتومی؛ تزریق واکسن و شروع آنتی بیوتیک پروفیلاکسی از همان بدو تولد یا زمان تشخیص توصیه می‌شود.

و - استفاده از درمانهای جانبی:

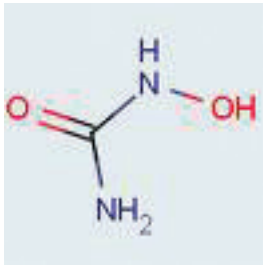
هیدروکسی اوره

با توجه به اینکه علائم بیماران تالاسمیک ناشی از بر هم خوردن تعادل بین سنتز زنجیره های آلفا و بتا می باشد که در شرایط نرمال $\alpha / \beta = 1$ است، (در واقع تساوی فوق بصورت زیر است).

$$\text{آلفا} = \text{بتا} + \text{گاما} + \text{دلتا}$$

در مورد بیماران اینترمدیا این تناسب به $1/3$ تا $1/5$ می رسد. می دانیم که در دوران جنینی زنجیره گاما تولید می شود و با زنجیره های آلفا، هموگلوبین F را تشکیل می دهد که اکسیژناسیون بافتی را انجام می دهد. تا ۶ ماهگی که سنتز زنجیره از گاما به بتا سویچ می شود به کار خود ادامه می دهد.

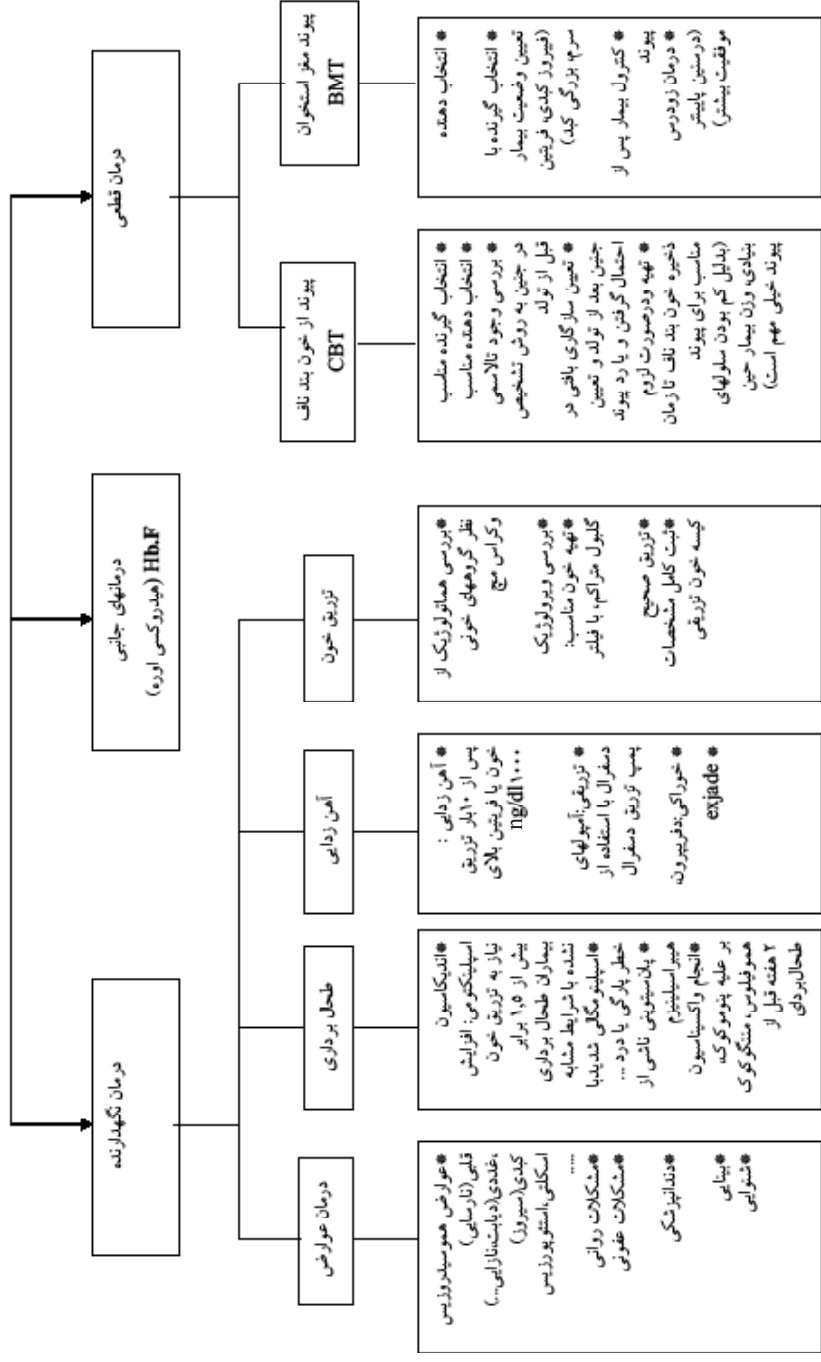
حال با استفاده از داروهایی مثل آزوسیدین و هیدروکسی اوره می توان از خاموش شدن ژن مسئول سنتز زنجیره گاما جلوگیری کرد. بدین ترتیب با افزایش زنجیره گاما تساوی بالا به سمت نرمال پیش می رود و با تولید Hb.F به بیمار کمک می شود. مجموع اینها باعث بهبود وضعیت بیمار می گردد و اریتروپویزیس غیرمؤثر کاهش می یابد و بدین ترتیب به تزریق خون و تبعات آن نیازی نیست.



عوارض هیدروکسی اوره :

- سرکوبی مغز استخوان
- اختلالات گوارشی
- نفروتوکسی سیتی
- ادم ریه
- آلوپسی
- اختلالات عصبی

دوز مصرفی : این دارو فقط با تجویز هماتولوژیست و به میزان $15-20 \text{ mg/kg/day}$ بصورت تک دوز مصرف شده و پاسخ درمانی پس از $30-45$ روز دیده می شود.



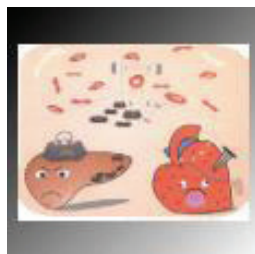
فصل چهارم

عوارض تالاسمی و درمان آنها

جدول آزمایشات دوره‌ای

عوارض بیماری تالاسمی و درمان آن

کیفیت و طول عمر بیماران تالاسمی نیازمند تزریق خون در طول چند سال اخیر تغییر یافته است، بنحوی که طول عمر آنها به راحتی به دهه سوم و بیشتر می‌رسد که البته با کیفیت خوب زندگی نیز همراه است. اما عوارض این بیماری هنوز از جمله مسائل بسیار مهم در این بیماران می‌باشد. از این رو بعد از درمان آهن‌زدایی، بر درمان عوارض تأکید فراوان شده است و اجرای پروتکل درمانی استاندارد و ایده آل منوط به همکاری پزشک معالج و سایر متخصصین مربوطه جهت مشاوره های لازم می‌باشد.



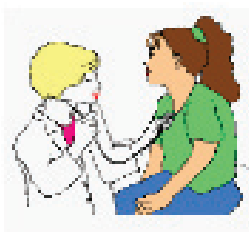
همانطور که قبلاً مطرح شد، مهمترین اصل درمان، تزریق خون منظم می‌باشد چرا که کم‌خونی سبب بروز عوارض متعددی از جمله کاهش رشد، افزایش فعالیت مغز استخوان و در نتیجه تغییرات استخوانی، بزرگی کبد و طحال و حتی می‌تواند سبب مرگ بیمار شود. انجام معاینات مکرر توسط هماتولوژیست و بررسی آزمایشگاهی (CBC ماهانه، فریتین هر ۳-۶ ماه و...) در کاهش این خطرات بسیار مؤثر خواهد بود.

دومین اصل درمانی بیماران، درمان آهن‌زدایی می‌باشد، در بیماران تالاسمی ماژوری که درمان آهن‌زدایی مناسبی ندارند، تجمع آهن پیوسته ادامه می‌یابد و هنگامی که حدود ۲۰ گرم آهن در بدن رسوب کرد، میتوان انتظار داشت که یافته‌های بالینی شدید بعلت افزایش بار آهن بروز کند. از مهمترین عوارض افزایش آهن می‌توان به بیماریهای قلبی - کبدی - غدد درون ریز و ... اشاره نمود.

عوارض قلبی:

عوارض قلبی مهمترین علت مرگ و یکی از مهمترین علل ناتوانی در بیماران می‌باشد. ضایعه اختصاصی قلب ناشی از رسوب آهن بر روی سلولهای قلب همراه با تکه‌تکه شدن میوفیبریل و کاهش حجم میتوکندری در میوسیت است. بیماری قلبی شدید ناشی از انباشتگی آهن معمولاً بدون علامت است. شایعترین علائم آن شامل تپش قلب، سنکوپ، تنگی نفس، درد ناحیه اپیگاستر، کاهش تست تحمل ورزش و ادم اندامها خواهد بود. پیدایش علائم نارسایی قلبی نشانه پیشرفت بیماری است و پیش آگهی بدی دارد.

ارزیابی منظم قلب باعث تشخیص مراحل اولیه ناراحتی قلبی می‌شود و می‌تواند منجر به اقدام درمانی سریع شود. گرفتن شرح حال، معاینه فیزیکی، ارزیابی قلبی شامل الکتروکاردیوگرام، رادیوگرافی سینه، اکوکاردیوگرافی و آنالیز ۲۴ ساعته ECG، تست ورزش و... اقدامات ضروری مراقبت



محسوب می‌شوند. دفعات ارزیابی قلبی به سن بیمار، وجود و شدت عارضه قلبی بستگی دارد و به ترتیب زیر است:

- بیمارانی که بدون علامت بوده، به خوبی درمان آهن زدایی گرفته‌اند و وضعیت قلب آنها طبیعی است، پس از سن ۱۰ تا ۱۵ سالگی به صورت سالیانه است.

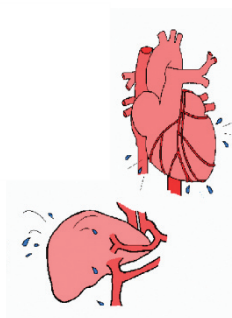
- بیماران بدون علامتی که اختلال قلبی متوسط دارند، هر ۶ تا ۸ ماه (باتوجه به تست‌های خاص).

- بیمارانی که بیماری قلبی شدید دارند بسته به شرایط بالینی آنها هر ۱ تا ۴ ماه.

درمان بیمار با نظر پزشک متخصص قلب می‌باشد و همکاری پزشک معالج و متخصص قلب برای اجرای بهتر پروتکل درمانی لازم است.

عوارض غددی:

اختلالات غدد درون‌ریز از شایع‌ترین عوارض تالاسمی است. علیرغم درمان آهن‌زدایی خوب و شروع بموقع آن، مشکلاتی مثل تأخیر در بلوغ جنسی و اختلال در باروری ممکن است ایجاد شود. تعیین شیوع عوارض اندوکراین بعلت تفاوت سن شروع درمان آهن‌زدایی و تنوع در بقاء بیماران مشکل است. مشکلات غددی بدنال تجمع آهن در غدد درون‌ریز و یا بطور غیرمستقیم از طریق محور هیپوتالاموس/هیپوفیز ایجاد می‌شوند. کوتاهی قد، تأخیر بلوغ، کم‌کاری پاراتیروئید و دیابت از جمله عوارض افزایش بار آهن ناشی از تزریق خون هستند که به خوبی شناخته شده‌اند.



با بکارگیری درمان مطلوب و کامل آهن‌زدایی با دسفرال در ۲۰-۳۰ سال گذشته، بیماران تالاسمی اکنون به رشد نسبتاً طبیعی دست یافته‌اند، دراکثر موارد، این بیماران به بلوغ کامل جنسی می‌رسند که در نتیجه، پیش‌آگهی تولید مثل و کیفیت زندگی بدون عارضه را در آنها بهبود می‌بخشد.

بررسی بیماران مبتلا به تالاسمی که دچار مشکلات غددی هستند از طریق مشاوره با پزشکان فوق تخصص غدد پس از سن ۱۰ سالگی بصورت سالیانه انجام می‌شود.

عوارض کبدی:

بیماری کبدی ناشی از تجمع آهن یکی دیگر از علل شایع مرگ و میر این بیماران است. تشکیل کلاژن، فیروز پورتال در عرض ۲ سال پس از شروع تزریق خون گزارش شده است و اگر با آهن‌زدایی مؤثر پیشگیری نشود می‌تواند به سیروز کبدی در اولین دهه عمر بیمار منجر شود. شیوع

این پدیده با سن بیمار ارتباط دارد. بعضی مطالعات نشان داده است که خطر فیبروز در این بیماران زمانی که تجمع آهن به بیش از ۷ میلی گرم در هر گرم وزن خشک کبد برسد، افزایش می یابد. وجود همزمان هپاتیت مزمن B و C که شیوع آن در بیماران تالاسمی ماژور از ۹ تا ۷۰ درصد (بسته به مناطق مختلف جهان) تفاوت دارد، بیماری کبدی ناشی از بار آهن را تشدید می کند. بعضی از پژوهشگران پیشنهاد کرده اند حفظ میزان آهن کبد در حدود ۳/۲ تا ۷ میلی گرم در هر گرم وزن خشک کبد باید بعنوان هدف درمان آهن زدائی قرار گیرد. اما ارتباط معنی داری میان آهن کبد و سطح فریتین سرم دیده نشده است. بررسی مشکلات کبدی باتوجه به شرایط بیمار و MRI کبد، بیوپسی کبد و بررسی پانل های ویروسی با نظر پزشکان فوق تخصص گوارش معمولاً هر ۶ ماه تا یکسال انجام می گیرد.

عوارض عفونی:

عفونت ها دومین علت شایع مرگ در بیماران تالاسمی ماژور است. علل شیوع عفونت در بیماران تالاسمی تحت درمان عبارتند از:

- انتقال توسط تزریق خون

- ضعف سیستم ایمنی بیمار به علت هیپراسپلینزم، انباشتگی آهن

و درمان آهن زدایی

از جمله عفونت های شایع در این بیماران هپاتیت B، C، CMV، مالاریا و ... می باشد.

هپاتیت ها از مهمترین عفونت ها می باشند. عفونت حاد عموماً خوش خیم است و بیش از ۸۰ درصد موارد بدون علامت و زردی است. عفونت مزمن در ۸۵ درصد موارد اتفاق می افتد و منجر به بیماری مزمن کبدی می شود لیکن به علل ناشناخته ای سرانجام بالینی آن بسیار متغیر است.

سیروز کبدی جدی ترین عارضه آن است که در بسیاری موارد به آهستگی رخ می دهد و معمولاً ایجاد آن ۲ تا ۳ دهه طول می کشد.

کارسینوم هپاتوسلولار پس از بیست سال در ۵-۱ درصد عفونت ها دیده می شود و بروز آن بخصوص پس از ایجاد سیروز است.

هپاتیت C مزمن ممکن است بععلل زیر شدیدتر باشد:

۱- همراه بودن با انباشتگی آهن

۲- عفونت های ویروسی دیگر (HBV, HIV)

بطور کلی آستانه شروع درمان در تالاسمی ماژور بایستی پایین تر از افراد دیگر باشد.

آزمایشات تشخیصی :

الف - تست آنتی بادی:

- در مرحله حاد آنتی بادی ها ۳ تا ۶ ماه پس از تماس با هیپاتیت C افزایش می یابد و ظاهر شدن آنتی بادی ها ممکن است همزمان و یا بدنبال افزایش ALT سرم باشد .

- در عفونت های مزمن anti-HCV معمولاً به صورت مداوم باقی می ماند .

- در موارد بهبود یافته آنتی بادی معمولاً "برای سال ها باقی می ماند ولی ممکن است در عرض ۶ تا ۱۲ ماه از بین برود .

- آنتی بادی های HCV قدرت محافظتی و ارزش پیش بینی محدودی دارند و برای مرحله بندی یا پیش پاسخ درمانی ارزش تشخیصی ندارند در مواردی که آزمایش HCV-RNA در دسترس نباشد، آزمایش آنتی بادی ها به روش RIBA ممکن است اطلاعاتی در مورد بیماری فراهم آورد .

ب - HCV-RNA پلاسما :

- قسمتی از ماده ژنتیکی ویروس است.

- با روش polymerase chain reaction (PCR) تشخیص داده می شود.

- قابل اعتمادترین شاخص فعالیت ویروسی است.

- ۲ تا ۱۰ هفته قبل از افزایش ALT سرم در موارد حاد یا عود بیماری قابل تشخیص است.

- با عفونت زود بودن، پیشرفت بیماری، پاسخ درمانی، وخیم شدن و عود بیماری در ارتباط است.

- در بیمارانی که تولید آنتی بادی کافی ندارند و دچار نقص ایمنی هستند یا در تشخیص عفونت منتقل شده از مادر به نوزاد، آزمایش PCR کمک کننده است.

ج - بیوپسی کبد در تالاسمی ماژور :

خصوصیات پاتولوژی بیوپسی کبد در هیپاتیت C (تجمع لنفوسیتی پورت، steatosis و ضایعه مجرای صفراوی) اختصاصی نیستند. قبل از شروع درمان، انجام بیوپسی کبد به علل زیر ارزشمند است:

- ضایعه کبدی را تعیین می کند.

- می تواند بار آهن کبد را ارزیابی کند.

- با انجام بیوپسی های بعدی در پیگیری بیمار، می توان پیشرفت بیماری و پاسخ درمانی را کنترل کرد .

پیگیری با فواصل منظم توسط مشاوره های تخصصی گوارش و عفونی انجام می گیرد.

هرچند که در حال حاضر، آزمایش های سرولوژی اختصاصی و حساس در دسترس است، متأسفانه تعداد زیادی از بیمارانی که قبلاً تزریق خون داشته اند دچار عفونت هستند. هنوز در کشورهایی که اقدامات لازم برای تولید خون سالم وجود ندارد، افراد زیادی دچار این عفونت می شوند.

شیوع HIV در تالاسمی بسیار متغیر است و از کمتر از ۱ درصد تا بیش از ۲۰ درصد شیوع دارد.

بیماران مبتلا به تالاسمی و عفونت HIV بایستی با همکاری واحد بیماریهای عفونی که در HIV تجربه دارند درمان شوند. سایر عفونت ها نیز کمتر شایع بوده و در صورت مشاهده باید با نظر پزشک معالج و مشاوره های متخصصین عفونی پیگیری و درمان شوند.

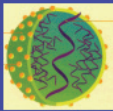


عوارض روانی:

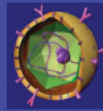
بیماران تالاسمی همانند سایر بیماریهای مزمن، مشکلات روانی مهمی دارند، روشی که بیمار و خانواده او با بیماری و درمان آن سازگار می شوند، اثر مهمی بر بقای بیمار دارد. معمولاً علائم تالاسمی ماژور در سال اول زندگی شروع می شود و نیاز به پیگیری ماهانه دارد، در نتیجه پزشک مرکز تالاسمی، بسیاری از خصوصیات "پزشک خانواده" را کسب می کند و بعنوان پشتیبان بیمار هم از نظر فیزیکی و هم از نظر روانی عمل می کند. مزمن بودن بیماری مشکل احساسی بزرگی است که در هر مرحله از رشد، این احساس تشدید می شود. بیماران ممکن است احساس کنند با بقیه تفاوت دارند، محدودیت داشته یا منزوی هستند. احساس آنها ممکن است به سرعت از افسردگی به عصبانیت تغییر پیدا کند و یا بالعکس. پزشک معالج باید آمادگی پذیرش این تغییرات را داشته باشد تا بتواند به بیمار کمک نماید.

مشکلات روانی بیمار با نظر پزشک معالج و مشاوره های روانپزشکی با فواصل تنظیم شده انجام می گیرد .

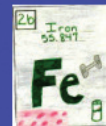
Liver Disease in Transfusion Dependent β -Thalassemia



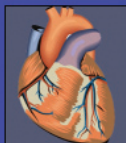
HCV



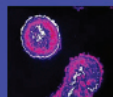
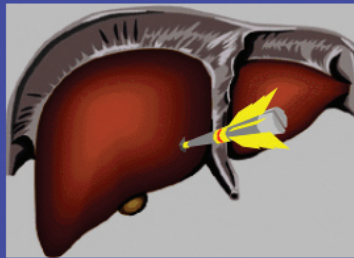
HBV



Iron
Overload



Heart
disease



Other viruses



Diabetes

<p style="text-align: center;">سالیانه:</p> <p style="text-align: center;">بررسی آندوکراین:</p> <p>TSH , FT₄ <input type="checkbox"/></p> <p>هورمون پاراتیروئید <input type="checkbox"/></p> <p>FSH <input type="checkbox"/></p> <p>LH <input type="checkbox"/></p> <p>تستوسترون <input type="checkbox"/></p> <p>Estradiol <input type="checkbox"/></p> <p>DHEA-S <input type="checkbox"/></p> <p>کورتیزون ناشتا <input type="checkbox"/></p> <p>تست تحمل گلوکز خوراکی <input type="checkbox"/></p> <p>سن استخوانی و تراکم استخوانی <input type="checkbox"/></p> <p>TG , Cholesterol , LDL , HDL <input type="checkbox"/></p> <p>anti-HIV I , II <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> معاینه چشم</p> <p><input type="checkbox"/> معاینه اودیومتری</p> <p><input type="checkbox"/> بیوپسی کبد: جهت بررسی غلظت آهن و کبد و هیستولوژی</p> <p style="text-align: center;">در صورت نیاز</p> <p><input type="checkbox"/> مانیتور هولتر ۲۴ ساعته</p> <p><input type="checkbox"/> تست استرس قلب</p> <p><input type="checkbox"/> روی، مس، سلنیم، ویتامین C، ویتامین E</p> <p>C-XRay <input type="checkbox"/></p> <p>anti HBc IgM <input type="checkbox"/></p> <p>HBeAg <input type="checkbox"/></p> <p>anti HDV <input type="checkbox"/></p> <p>HCV-RNA <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: center;">ماهانه:</p> <p>CBC <input type="checkbox"/></p> <p>هر شش ماه یکبار:</p> <p><input type="checkbox"/> فریتین</p> <p><input type="checkbox"/> شیمی بالینی</p> <p><input type="checkbox"/> گلوکز</p> <p><input type="checkbox"/> اسیداوریک</p> <p><input type="checkbox"/> اوره</p> <p><input type="checkbox"/> کراتینین</p> <p><input type="checkbox"/> الکالین فسفاتاز</p> <p><input type="checkbox"/> کلسیم</p> <p><input type="checkbox"/> فسفر</p> <p>ALT/SGPT <input type="checkbox"/></p> <p>AST/SGOT <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> بیلیروبین توتال و مستقیم</p> <p>PT,PTT <input type="checkbox"/></p> <p>ویروسی</p> <p><input type="checkbox"/> پانل هپاتیت C</p> <p>(anti-HCV, anti-HCV</p> <p style="text-align: center;">RIBA</p> <p><input type="checkbox"/> پانل هپاتیت B</p> <p>(HbSAg,anti-HBS,anti-HbCIgG)</p> <p style="text-align: center;">سالیانه</p> <p><input type="checkbox"/> معاینه کامل فیزیکی</p> <p>بررسی قلب</p> <p><input type="checkbox"/> اکو قلب</p> <p>EKG <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> عملکرد سیستول و دیاستول</p> <p><input type="checkbox"/> کوتاه شدن کسر جهشی (fractional shortening)</p>
<p>لیست بالا معاینات توصیه شده و تعداد دفعات تکرار آنهاست ولی هر بیمار در نوع خود منحصر به فرد است ممکن است نیاز به معاینات بیشتر و یا معاینات اضافه دیگری که در لیست بالا نیستند وجود داشته باشد.</p>	

جدول شماره ۱-۴: چک لیست بررسی بالینی و آزمایشات دوره‌ای

فصل پنجم

اهمیت واحد اختصاصی تالاسمی

مشخصات واحد تالاسمی

کادر درمانی

شرح وظایف

اهمیت واحد اختصاصی تالاسمی

امروزه اهمیت وجود مرکز اختصاصی تالاسمی (واحد تالاسمی) بیشتر مشخص شده است چرا که این بیماران در صورتی پیش آگهی مطلوب را خواهند داشت که مراقبت دائمی توسط پزشک تالاسمی را دریافت دارند. این مراقبت تخصصی زمانی مؤثر است که در یک مرکز جامع درمانی برای بیماران دچار هموگلوبینوپاتی ارائه گردد.

Comprehensive care center (مرکز جامع درمانی)

علل مهم برای نیاز مبرم به چنین امکاناتی شامل موارد ذیل می باشد:

۱- تالاسمی یک بیماری مزمن است که می تواند از یک ویزیت تا ویزیت دیگر نماهای بالینی مختلفی از خود نشان دهد. در کشورهایی که سابقه طولانی در تأسیس چنین بخش هایی دارند، موفقیت درمان بیماران کاملاً مشهود می باشد.

۲- درمان بیماری تالاسمی از درمان بیماریهای حاد کاملاً متفاوت می باشد، چرا که بر حفظ سلامتی در طول زمان تأکید دارد و درمان این بیماران مادام العمر می باشد.

۳- ارتباط متقابل خانواده و دوستان با بیمار تالاسمی بسیار مهم است. بسیار مهم است که برنامه های درمانی در جهت افزایش حمایت خانواده ها از بیماران باشد، خصوصاً در سال های نوجوانی که بیمار مسئولیت درمانی خود را بر عهده می گیرد. این آموزش ها و خدمات در مراکز خاص درمانی بیماران تالاسمی سهل الوصول تر است و انگیزه بیمار را برای ادامه مستمر درمان خود بیشتر می نماید.

۴- در یک مرکز اختصاصی تالاسمی، بیماران تالاسمی می توانند با یکدیگر ارتباط برقرار کرده و جهت بهتر شدن کیفیت درمان از کمک های فکری یکدیگر استفاده نمایند.

۵- پیگیری و بررسی وضعیت بیماران، کنترل و پیشگیری بیماری در یک مرکز مستقل بسیار آسانتر خواهد بود و بخش های تخصصی به خوبی در جنبه های مختلف درمانی بیماران تالاسمی مهارت پیدا می کنند.

با توجه به مطالب فوق مشخصات واحد تالاسمی بشرح زیر تعریف می گردد:

مشخصات واحد تالاسمی

با توجه به قرارگرفتن کشور ایران در کمربند تالاسمی و شیوع بالای آن،

سازماندهی مراکز تالاسمی در راستای برنامه‌ریزیهای صحیح درمانی این دسته از بیماران امری ضروری به نظر می‌رسد. یک واحد تالاسمی استاندارد باید دارای فضای فیزیکی، تجهیزات، کادر درمانی ماهر و... با خصوصیات ویژه‌ای باشد، تادرمان بیماران، درمان عوارض و پیگیری بیماران به نحو احسن صورت گیرد.

ساختمان

* هر واحد تالاسمی حتی‌الامکان به عنوان یک درمانگاه سرپائی مختص به خود باشد. مساحت کل هر واحد تالاسمی باید متناسب با تعداد تخت درمانگاهی باشد.

* درب ورودی واحد بهتر است در سطح همکف بوده در غیر اینصورت تسهیلات لازم جهت دسترسی آسان وجود داشته باشد. (آسانسور)
* دیوار تمام واحد و کف آن باید صاف و قابل شستشو و غیر قابل نفوذ به آب باشد.

* هر واحد تالاسمی باید دسترسی آسان به بخشهای مورد نیاز از جمله: آزمایشگاه، بانک خون، اورژانس، درمانگاههای تخصصی، بخشهای داخلی و جراحی، رادیولوژی، داروخانه، واحد واکسیناسیون و ... را داشته باشد.

* سالن تزریق خون باید فضائی مشابه استاندارد تختهای سرپائی داشته باشد تا درمان اصلی بیماران (تزریق خون و سفرا) در آنجا صورت گیرد.

* وجود ایستگاه پرستاری (Nursing Station) جهت نظارت بر درمان بیماران توسط کادر پزشکی و پرستاری و همچنین ثبت یادداشت‌ها و تکمیل پرونده بیماران الزامی است.

* اتاق جهت تعویض لباس کادر درمانی، اتاق غذا خوری کادر درمانی، همچنین بمنظور رعایت مسائل بهداشتی کادر پرستاری، وجود محلی جهت شستشوی دست پرسنل و سرویس‌های بهداشتی جداگانه نیز باید در نظر گرفته شود.

* وجود اتاق انتظار، اتاق غذاخوری بیماران (بعلت درمان طولانی مدت در حدود ۸-۱۲ ساعت در روز)، سرویس‌های بهداشتی جداگانه و دستشویی جهت بیماران و رعایت بهداشت ضروری به نظر می‌رسد.

* محلی جهت معاینه پزشک (به ازاء هر ۱۰-۱۵ بیمار مراجعه‌کننده در هر شیفت یک تخت معاینه)، اتاق کنفرانس جهت آموزش کادر درمانی، بیماران و خانواده آنها در موارد لزوم، سرویس بهداشتی جهت پزشکان نیز در یک مرکز تالاسمی در نظر گرفته می‌شود.

* محلی جهت ثبت اطلاعات بیماران (بایگانی) مورد نیاز است. البته بایگانی به صورت پرونده‌ای و یا در صورت امکان مجهز به سیستم کامپیوتری و مکانیزه باشد.

* انباری جهت نگهداری وسایل و تجهیزات مصرفی و داروهای مورد نیاز در نظر گرفته شود.

* وجود یک مرکز داروئی باعث می‌شود بیمار در همان روز مراجعه، اقدام به تهیه داروهای مورد نیاز ماهانه خود نماید و تا ماه بعد دیگر نیاز به مراجعه به مرکز درمانی یا دارویی نداشته باشد.

تجهیزات

* هر واحد تالاسمی باید ساختار مکانی، تهویه و نور مناسب، آسانسور (در ساختمان چند طبقه) و تلفن عمومی داشته باشد. بعلت طولانی بودن زمان درمان در هنگام تزریق خون، وجود تلویزیون، ویدئو ... در روحیه بیماران بسیار مفید می‌باشد.

* وجود تجهیزات اورژانس شامل اکسیژن، آمبو، ساکشن، ECG، دفیبریلاتور و ترالی اورژانس در هر واحد تالاسمی ضروری است.

کادر درمانی

در یک واحد اختصاصی تالاسمی، پزشک معالج (فوق تخصص خون اطفال/ داخلی - متخصص اطفال/ داخلی - عمومی) که تجارب کافی در زمینه درمان بیماران داشته باشد، بر کلیه جنبه های درمان نظارت کرده و در موارد لزوم، بیمار را به پزشکان متخصص و فوق تخصص ارجاع می‌دهد.

مرکزی که واحد تالاسمی در آن مستقر است علاوه بر پزشک فوق تخصص خون باید تخصصهای زیر را جهت مشاوره در موارد لزوم دارا باشد:

۱. فوق تخصص خون اطفال/ داخلی
۲. فوق تخصص قلب اطفال/ داخلی
۳. فوق تخصص غدد اطفال/ داخلی
۴. فوق تخصص گوارش اطفال/ داخلی
۵. متخصص روانپزشکی
۶. متخصص عفونی
۷. متخصص رادیولوژی
۸. دندانپزشک

سرپرستار بخش (با مدرک حداقل لیسانس) و پرستاران واحد تالاسمی باید در زمینه تالاسمی آموزش دیده باشند.



- مددکار اجتماعی، کادر آزمایشگاه، بانک خون، مسئول داروخانه و مسئول بایگانی نیز جزئی از کادر درمانی شاغل در هر واحد تالاسمی می‌باشند.

- یک بانک خون استاندارد در درمان تالاسمی حائز اهمیت فراوان است. وظیفه آن تهیه خون مورد نیاز و مناسب برای درمان بیماران تالاسمی است و پزشک مسئول واحد تالاسمی باید کارکنان بانک خون را نسبت به نیازهای بیمارانی که به صورت مزمن خون دریافت می‌کنند آگاه ساخته و نظارت لازم را در این مورد داشته باشد.

- وجود پزشک ثابت در درمانگاه تالاسمی باعث می‌شود که بیماران ضمن مراجعه جهت تزریق خون، مرتباً توسط پزشک ویزیت شده، معاینه بالینی، تعیین نیاز خونی بر حسب شرایط بالینی بیمار انجام شود. همچنین تجویز داروهای مورد نیاز در شرایط خاص مثل بیماری‌های همراه و تجویز دسفرال به همراه خون توسط ایشان صورت گیرد. ضمناً در صورت بروز واکنش‌های ناشی از تزریق خون، اقدامات درمانی لازم توسط ایشان بعمل می‌آید.

پرسنل و واحدهای مورد نیاز

۱. پزشک عمومی: یک نفر برای شیفت صبح و یک نفر شیفت عصر یا long day.
۲. پرستار: برای هر ۶-۵ نفر بیمار یک پرستار در هر شیفت یا long day.
۳. آزمایشگاه جهت انجام آزمایش CBC و تعیین هموگلوبین.
۴. بانک خون جهت انجام آزمایشات سازگاری خون (کراس مچ) و یا در صورت لزوم، تهیه خون با زیرگروه‌های خاص و نیز شستشوی خون (در صورت لزوم).
۵. منشی درمانگاه جهت تعیین وقت و تنظیم برنامه درمانی بیماران.
۶. بایگانی.
۷. داروخانه.
۸. کلینیک تخصصی.

شرح وظایف

پزشک عمومی:

۱. ویزیت تمامی بیماران، کنترل هموگلوبین آنها و تعیین نیاز خون بیماران بر حسب وزن و میزان Hb و شرایط بیمار.

۲. تجویز دسفرال، آب مقطر، تجهیزات و داروهای مصرفی روتین بیماران

۳. ویزیت بیماران در هنگام سرماخوردگی و یا بیماریهای معمولی.
۴. معاینه و بررسی های پرئودیک که اغلب هر شش ماه صورت می گیرد و درخواست آزمایشات مورد لزوم.



۵. کنترل پرونده های بیماران بمنظور تکمیل آزمایشات و واکسن های مورد نیاز.
۶. کنترل بیمار ضمن تزریق خون و اقدام فوری و صحیح در زمان بروز واکنش حین تزریق خون.
۷. تجویز دسفرال همراه خون.
۸. در مراکزی که پزشک متخصص وجود دارد، ویزیت شش ماه یکبار و کنترل بیماران و پرونده های آنها بعهدہ متخصص اطفال / داخلی می باشد.

پرستار :

۱. کنترل علائم حیاتی
۲. نمونه گیری جهت CBC و سرم برای تست سازگاری (کراس مچ)
۳. کنترل و ثبت دقیق مشخصات کیسه خون و بیمار
۴. تزریق دسفرال وریدی همراه با خون
۵. تزریق پنی سیلین ماهانه و یا تزریقات ضروری بیماران
۶. تزریق خون
۷. تزریق داروهای لازم در صورت بروز واکنش های ناشی از تزریق خون
۸. سایر اقدامات درمانی



بانک خون :

۱. تعیین گروه خون بیماران و انجام آزمایشات سازگاری خون (کراس مچ) و در صورتی که بیمار آنتی بادی غیرطبیعی داشته باشد، یافتن کیسه مناسب جهت تزریق خون به بیمار و کنترل همه مراحل آن
۲. شستشوی خون (در صورت عدم دسترسی به فیلتر یا وجود شرایط خاص).

آزمایشگاه :

تعیین Hb ، CBC بیمار و در صورت امکان انجام آزمایشات شش ماهه بیماران .

منشی درمانگاه :

۱. تعیین نوبت بیماران برای تزریقات منظم خون.

۲. تعیین و تنظیم تعداد بیماران در روزهای تزریق خون بطوری که بیماران تقریباً مراجعات یکسان در روزهای یک ماه داشته باشند.
۳. کنترل دفترچه‌های بیمه

بایگانی:

۱. کنترل پرونده های بیماران.
۲. ارسال پرونده‌ها به اتاق معاینه در حین ویزیت بیماران.
۳. نگهداری مدارک پزشکی و آزمایشات بیماران.

ثبت اطلاعات:

۱. جمع آوری و نظم دادن به اطلاعات درج شده در پرونده.
۲. ورود اطلاعات در کامپیوتر (در صورت وجود).

داروخانه:

۱. توزیع داروهای بیمار در روز تزریق خون.
۲. توزیع فیلتر.
۳. توزیع داروها و ملزومات مورد نیاز ماهانه بیمار (تزریق دسفرال در منزل).

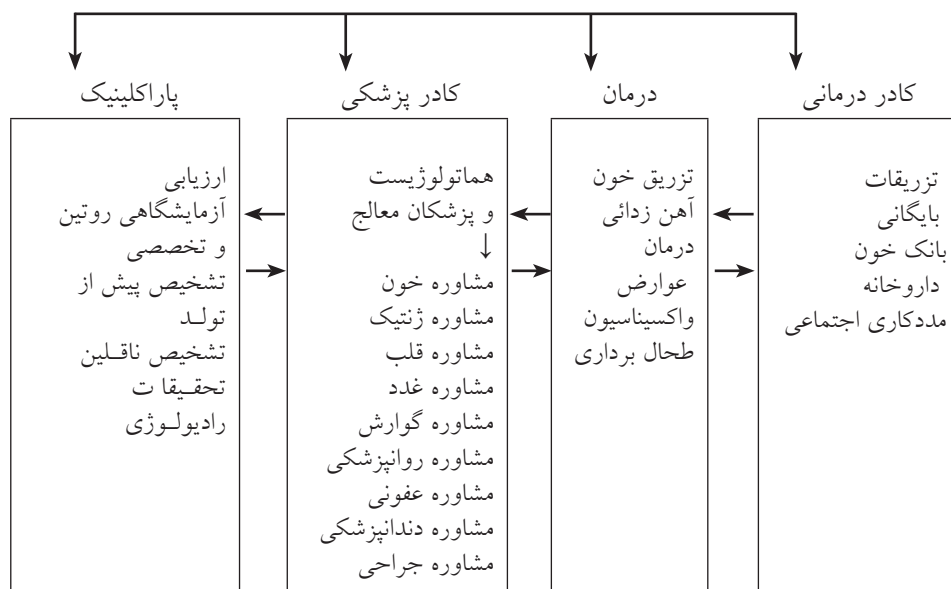
کلینیک تخصصی:

تعیین وقت بیماران بر اساس نظر پزشکان مشاور.

پزشکان فوق تخصصی:

ویزیت و درمان اختصاصی عوارض بیماری و پیگیری درمان آنها.

یک مثال از اثرات تشکیلات واحد تالاسمی با سایر تسهیلات بیمارستانی
واحد تالاسمی



شکل ۱-۵: یک مثال از اثرات تشکیلات واحد تالاسمی با سایر تسهیلات بیمارستانی

پزشک ناظر باید جلسه های منظمی را برای کارمندان با اهداف زیر تشکیل دهد:

- در مورد جنبه های تشکیلاتی فعالیت های واحد و حل مشکلات آن
 - تجدید انگیزه های کارمندان برای کار کردن در زمینه تالاسمی.
- در صورتی که واحد تالاسمی با این مشخصات سازماندهی شود، درمان این بیماران در حد کمال خواهد بود و در عین حال متضمن بالاترین حد ممکن آسودگی و راحتی برای بیماران تالاسمی و خانواده آنهاست. این نکته که بیماران تالاسمی احساس کنند که واحد متعلق به آنهاست و این گروه همانند یک خانواده بزرگ می مانند و مصالح آنها برای کارمندان واحد حائز اولویت است، امری ضروری است. برای ارائه یک درمان مناسب و مداوم و تضمین یک زندگی طولانی و پربار، برای بیماران تالاسمی، درمان آنها در طولانی مدت مستلزم تشریح مساعی بیمار و خانواده او با یک گروه خوب سازمان داده شده در واحد تالاسمی می باشد.

فصل ششم

خلاصه بسته خدمتی

فرم های مخصوص پرونده بیماران تالاسمی

بسته خدمتی بیمار تالاسمی - معاینات دوره ای		
ردیف	شرح	موارد در سال
۱	تزریق خون	حداکثر تا ۲۴ بار در سال
۲	تزریق دسفرال حین تزریق خون	حداکثر تا ۲۴ بار در سال
۳	ملزومات مصرفی در منزل	در سال بر اساس جدول ذیل package ۱۲
۴	بررسی بیوشیمی	بر اساس جدول ذیل
۵	بررسی هماتولوژی	بر اساس جدول ذیل
۶	بررسی ویروسی	بر اساس جدول ذیل
۷	رادیولوژی	برحسب نیاز
۸	(ویزیت روتین) پزشک عمومی یا متخصص اطفال یا داخلی	در هر بار مراجعه
۹	ویزیت فوق تخصص خون	۴ بار در سال
۱۰	ویزیت فوق تخصص گوارش	برحسب نیاز
۱۱	ویزیت فوق تخصص غدد	بعد از ۱۰ سالگی سالی یکبار
۱۲	ویزیت متخصص قلب	بعد از ۶ سالگی سالی یکبار
۱۳	ویزیت متخصص جراحی	برحسب نیاز
۱۴	ویزیت دندانپزشکی	سالی یکبار
۱۵	شنوایی سنجی	بعد از ۶ سالگی سالی یکبار
۱۶	بینایی سنجی	بعد از ۶ سالگی سالی یکبار
۱۷	ویزیت روانپزشک یا روانشناس بالینی	سالی یکبار
۱۸	Bone densitometry	بعد از ۱۸ سالگی هر دو سال یکبار
۱۹	واکسیناسیون	بر اساس جدول ذیل
۲۰	بستری	برحسب نیاز

بسته خدمتی بیمار تالاسمی - آزمایشات دوره ای

combination therapy تا ۴۸ بار در سال monotherapy تا ۲۴ بار در سال	CBC	هماتولوژی
سالی دوبار	فریتینین	ویروسی
سالی دوبار	HbsAg	
سالی دوبار	anti-HBs	
سالی دوبار	anti-HbcIgG	
سالی دوبار	anti-HCV	
سالی یکبار	anti-HIV	
سالی دوبار	گلوکز	بیوشیمی
سالی یکبار	اسیداوریک	
سالی دوبار	اوره	
سالی دوبار	کراتینین	
بعد از ۱۵ سالگی سالی یکبار جهت دختران	استرادیول	
بعد از ۱۵ سالگی سالی یکبار جهت پسران	DHEA-P	
بعد از ۱۵ سالگی سالی یکبار	LH-FSH	
بعد از ۱۰ سالگی سالی یکبار	T ₄ -TSH	
بعد از ۱۰ سالگی سالی یکبار	PTH	
بعد از ۱۰ سالگی سالی یکبار	GTT	
سالی دوبار	الکالین فسفاتاز	
سالی یکبار	کلسترول و تری گلیسرید	
سالی یکبار	U/A	
سالی دوبار	کلسیم و فسفر	
سالی دوبار	ALT/SGPT	
سالی دوبار	AST/SGOT	
براساس دفتر چه واکسیناسیون	واکسن هپاتیت	جدول واکسیناسیون
هر ۵ سال یکبار	پنوموکوک در صورت طحال برداری	
هر ۵ سال یکبار	مننگوکوک در صورت طحال برداری	
براساس دفتر چه واکسیناسیون	واکسن های روتین	
(package بیشتر از ۱۵ سال)	(package کمتر از ۱۵ سال)	Package
۲۵ عدد سرنگ ۲۰ سی سی	۲۵ عدد سرنگ ۱۰ سی سی	
۲۵ عدد اسکالپ وین	۲۵ عدد اسکالپ وین	
چسب یک حلقه	چسب یک حلقه	ملزومات مصرفی
۱۵۰ سی سی الکل	۱۵۰ سی سی الکل	
۴۰ عدد آب مقطر	۴۰ عدد آب مقطر	تزریق دسفرال در منزل
یک بسته پنبه	یک بسته پنبه	

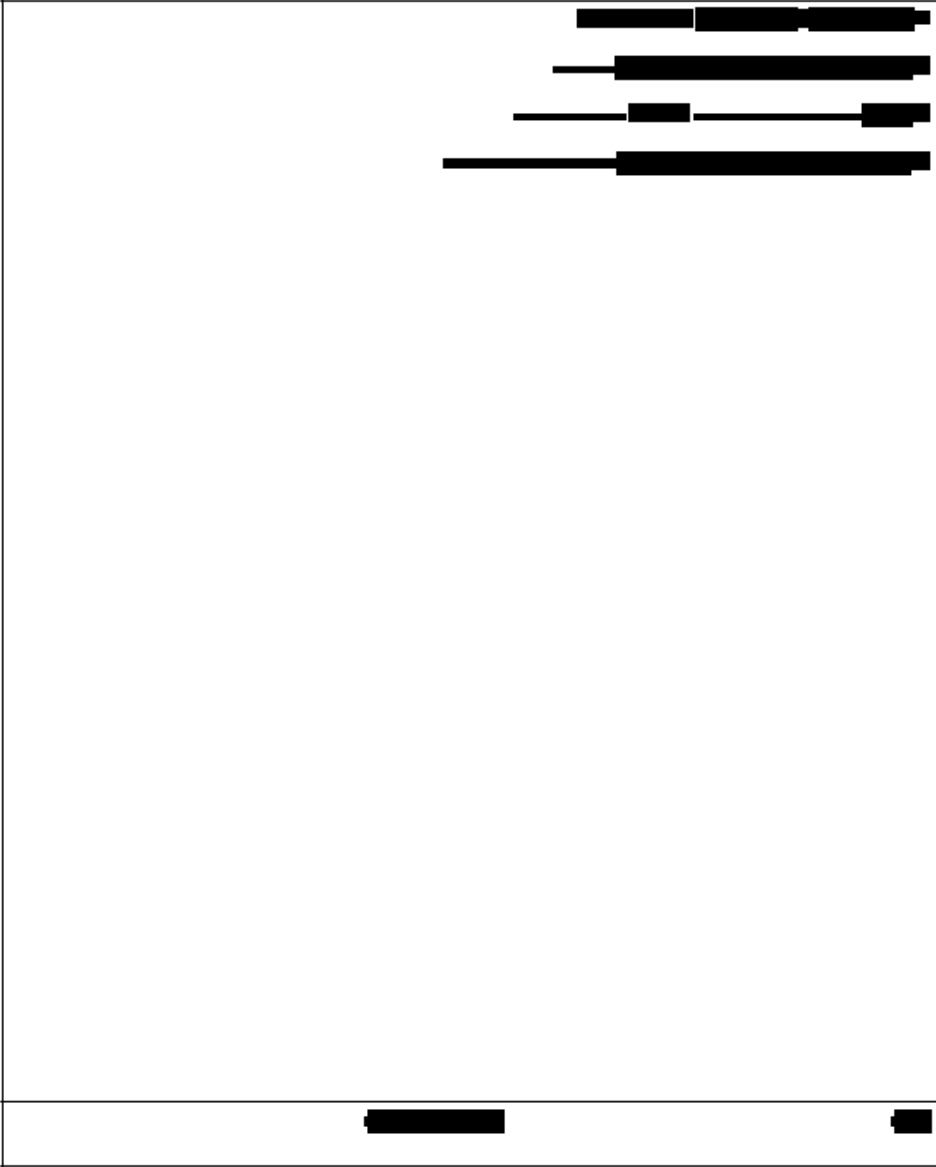
فرم های مخصوص پرونده بیماران تالاسمی















فرم های زیر برای بیماران تالاسمی جهت تشکیل پرونده و معاینات بالینی و آزمایشگاهی برای یکنواخت کردن اطلاعات بیماران در سراسر کشور توصیه می شود.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

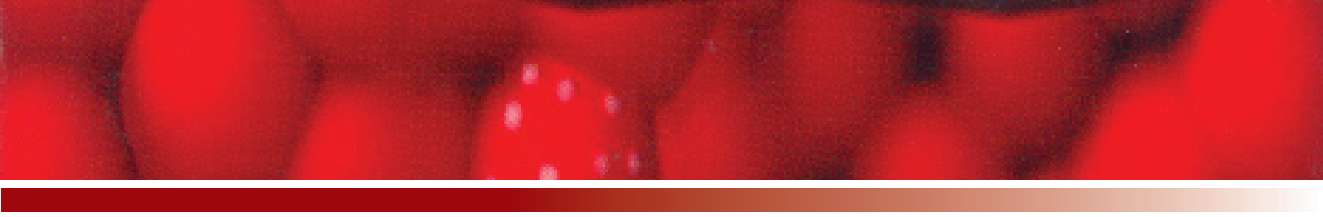


											تاریخ

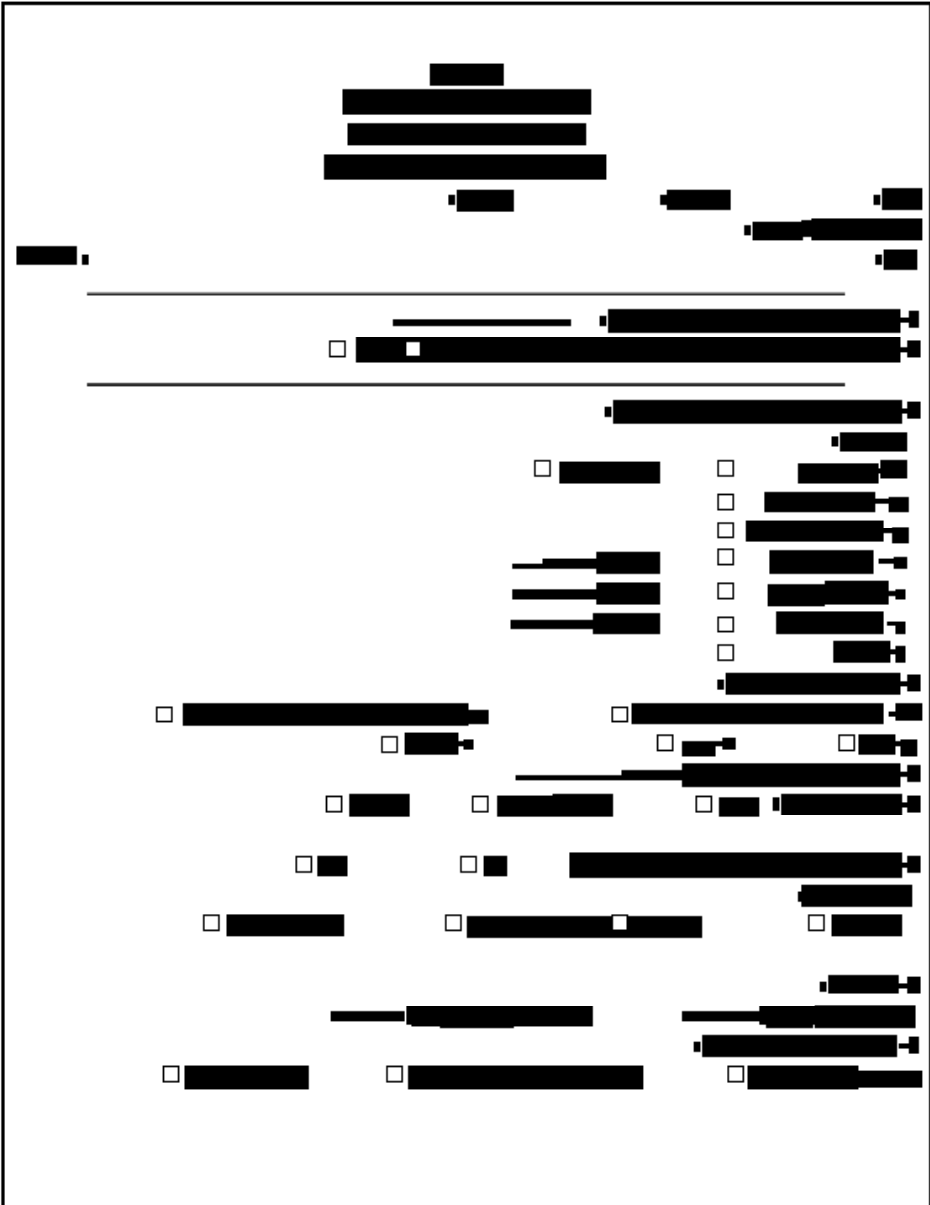


[REDACTED]



[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]



1. Nathan and oski Hematology of infancy and childhood, saunders 5th edition 1998 Thalassaemia PP= 811- 886.
2. Williams hematology 6th edition 2001 mc Graw Newyork-
3. Iron metabolism PP: 295- 304,- Thalassaemia PP: 547- 580.
۴. گزارش وزارت بهداشت در مورد برنامه کشوری از تالاسمی در سال ۱۳۷۹
5. Hoffman Hematology basic principle and practice 3rd edition- 2000 charchil livingstone, Newyork. Thalassaemia syndrom; PP: 485- 51
6. Thalassaemia International Federation : Guidelines for the clinical Management of Thalassaemia : Nisocia ,cyprus TIF 2000
7. Wintrob's clinical hematology 10th. Edition 1999 lea and febiger. Philaderphia the thalassaemia and relatid disorder PP: 1405- 1448 PP: 1405- 1448.
8. Fred-J- schiffman , Hematologic pathophysiology lippincoit 1998 PP= 49- 96.
9. Nelson Textbook of pediatrics Sounders 16 th Edition 2000 Disorders of Blood PP: 1456- 1525.
10. Thalassaemia management Educatuonal material TIF: Thalassaemia International federation Nov: 1999.
11. Hillyer ch.D ,Hillyer KL , strobl Fy : Transfusion reactions , Hand book of transfusion medicine 247- 314 2001
12. Piomelli S, Karpatkin MH,Arzanian M.et al :Hypertransfusion regimen in Patients with cooley, s anemia, Ann Ny Aead sci , 232:186-192 , 1974
13. Propper RD . Button LN , Nathan DG : New approaches To The Transfusion management of Thalassaemia , Blood 55:55-60 1980

14. Cazzola M, Destefane P, pronchioz et al : Relation ship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in Beta Thalassemia major , Br J Hematol 89:471-478 1995
15. Ernest Beulter, A. Victor hoffbrand, James D. Cook : Iron Deficiency and Overload , Hematology :40-61 2003
16. A. taher , E. Aoun et al : Five Year Trial of Deferiprone chealation therapy in Thalassemia major patients , Acta hematolo 2004 ;112:179-183
17. Alan R Cohen, Renzo Galanello et al : Thalassemia , American Society of Hematology; Hematology 2004 14-33
18. Beatrix wonke : Clinical management of Beta thalassemia Major , seminar .n Hematol . vol 38 No4 (oct) : 350-9 2001
۱۹. آذر کیوان، آزیتا (مترجم) رشد در بیماری تالاسمی انجمن تالاسمی ایران ۱۳۷۶.
20. Weatheral D.J. , clegg JB, : The Thalassemia syndrom , Fourth edition , 630-6 2001
21. Eleftheriou Androulla 2001 : About Thalassemia , TIF Publication pp:22-34 003