

تالاسمی و پروتکل درمانی

بیماری تالاسمی

## مقدمه ای بر بیماری تالاسمی

بیماری تالاسمی یکی از مشکلات جامعه امروزی ما و بسیاری از کشورهای جهان است. بیماری تالاسمی یک کم خونی 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 می‌باشند.

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 مهاجران از کشورهای اطراف مدیترانه بودند و اینها دچار کم خونی شدید، بزرگی طحال و تغییر شکل استخوان صورت و جمجمه بودند و آنها را تالاسمی نامید. این کلمه از دو جزء مشتق شده *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 این است:

" گروه هتروژنی از آنمی‌های همولتیک ارثی هستند که وجه اشتراک آنها کاهش میزان سنتز یک یا چند زنجیره پلی پپتید گلوبینی است. " نامگذاری این بیماری براساس همان زنجیره گرفتار صورت می‌گیرد (انواع آلفا، بتا، دلتا بتا ...). بیشترین فورمهای تالاسمی آلفا و بتا تالاسمی است. شایعترین فورم تالاسمی در کشورهای اطراف در مدیترانه و کشور ما ایران؛ بتاتالاسمی است. فورم شدید بتا تالاسمی، فورم ماژور<sup>۱</sup> می‌باشد. این فورم همان گروه بیماران مورد توجه دکتر کولی بودند امروز این گروه را بنام *cooley's anemia* هم می‌نامند. (1)

## 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 و قسمت‌هایی از آفریقا، کشورهای ترکیه، ایران، هند، منطقه آسیای جنوبی شرقی بخصوص تایلند، کامبوج و جنوب چین است.

شیوع اختلال ژنتیک مربوط به تالاسمی در این مناطق از ۲/۵ تا ۱۵ درصد است.

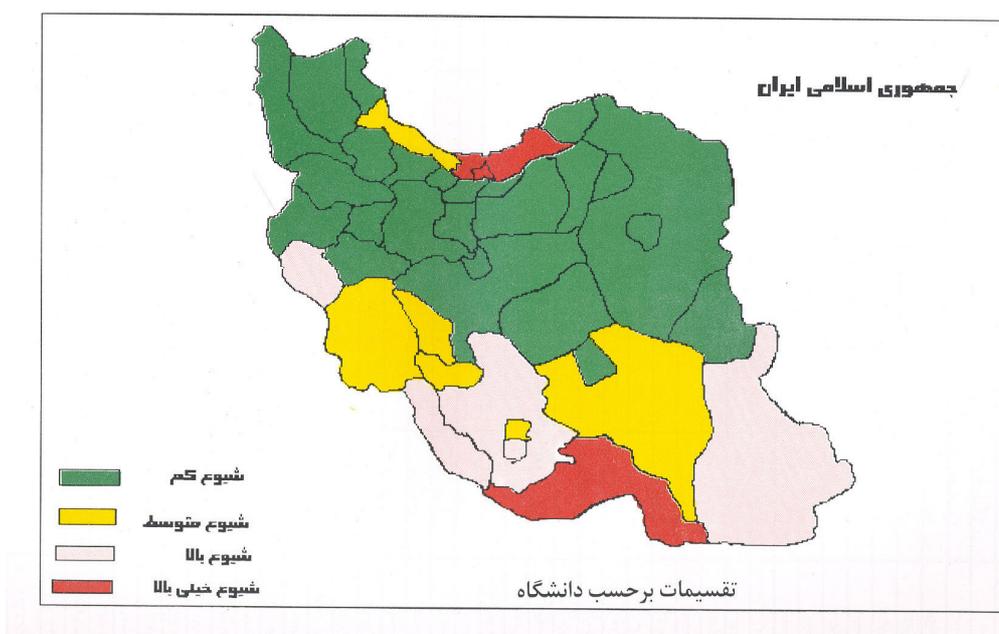
در مورد انواع تالاسمی این درصد شیوع در مناطق مختلف متفاوت می‌باشد. آلفا تالاسمی در آسیای جنوب شرقی و همین‌طور سواحل غربی آفریقا بیشتر دیده می‌شود. در تایلند شیوع آن ۴/۸ تا ۱۰٪ گزارش شده است و در سایر نواحی آسیای جنوب شرقی و چین با شیوع کمتر در هند و کویت و خاور میانه، یونان، ایتالیا، اروپای شمالی نیز این سندرم دیده می‌شود.

در مناطق کویری شرق عربستان سعودی بیش از ۵۰٪ افراد جامعه مبتلا به یک نوع سندرم هتروزیگوت آلفا تالاسمی هستند. در جزایر ساردین ۱۸٪ و در یونان ۷٪ افراد مبتلا به فورمی از انواع هتروزیگوت آلفا تالاسمی هستند. (۲)

حدود ۳٪ از جمعیت جهان ناقل ژن بتا تالاسمی هستند 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 ضایعه شایعتر است هرچند در سایر مناطق نیز کم و بیش دیده می‌شود.

در ایران در استان گلستان و مازندران حدود ۱۳ - ۱۰٪ ناقل ژن تالاسمی هستند که بیشترین شیوع تالاسمی ماژور نیز در این نواحی است و استانهای گیلان، هرمزگان، خوزستان شیوع ۱۰-۷٪ از حاملین ژن دارند و استانهای فارس، کهگیلویه و بویراحمد، بوشهر، سیستان و بلوچستان هم حدود ۷-۵٪ شیوع ناقلین ژن بتا دارند. در تهران نیز در بررسی که در سطح دبیرستانهای تهران به عمل آمد شیوع ۴٪ بدست آمد. آنچه که بطور کلی در مورد شیوع ناقلین ژن بتا در ایران مطرح می‌شود، شیوع حدود ۴٪ را در کل ایران عنوان می‌نماید. (۳)

شکل (۱-۲) شیوع تالاسمی ماژور در ایران را نشان می‌دهد. (۳)



شکل ۱-۲: پراکندگی تالاسمی ماژور در ایران بر حسب شیوع استان. (۳)

## انواع تالاسمی و علائم بالینی

### الف - سندرم های آلفا تالاسمی

در این مجموعه زنجیره آلفا یا اصلاً ساخته نمی شود یا میزان سنتز آن کاهش دارد و در بعضی موارد بطور کامل ژن آلفا حذف می شود که بصورت  $\alpha^0$  نشان داده می شود. در کل باید دانست که در سندرمهای آلفا تالاسمی بیشتر با مواردی مواجه هستیم که سبب حذف ژن می شوند. 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 می گذارد. معمولاً یک حذف ژنی در این نوع تالاسمی وجود دارد که ژنوتیپ فرد را بصورت  $\alpha\alpha^- / \alpha\alpha$  می نماید این افراد سه ژن طبیعی آلفا را دارا می باشند 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 می تواند در حد طبیعی باشد و در الکتروفورز هموگلوبین، میزان هموگلوبین A2 و F در حد نرمال است.

#### ۲. آلفا تالاسمی مینور ؛ ( $\alpha$ Thalassaemia Trait ) ؛

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

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

$\alpha^- / -\alpha$  فورم هموزیگوس برای  $\alpha^+$

هر دو حالت فوق نشانه غیر فعال شدن دو ژن آلفا می باشد. این افراد از نظر بالینی دچار کم خونی خفیف بوده و از نظر آزمایشگاهی هموگلوبین در حد نرمال یا کمی پائین تر از نرمال است. هیپوکرومی و میکروسیتوز در اندکس های خونی و لام خون محیطی مشاهده می شود، در الکتروفورز هموگلوبین این افراد هموگلوبین A2 و F پایینی دارند. در دوره نوزادی ممکن است ۱۰ - ۵ درصد افراد هموگلوبین Hb Bart ( $\gamma_4$ ) در خون محیطی داشته باشند. ولی پس از دوره نوزادی تشخیص آن بسیار مشکل است.

#### ۳. بیماری هموگلوبین H ( Hb H disease )

این بیماری بیماری در افرادی دیده می شود 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 ( $\alpha^- / -\alpha$ ). از نظر بالینی کم خونی متوسط تا شدید دارند. از نظر آزمایشگاهی میزان هموگلوبین بین ۱۰ - ۷ گرم بر دسی لیتر است. در اندکس های گلبول قرمز هیپوکرومی و میکروسیتوز مشخص و نیز تکه تکه شدن گلبولهای در خون محیطی مشهود است. در الکتروفورز هموگلوبین ؛ میزان هموگلوبین H ( $\beta_4$ ) حدود ۳۰ - ۵۰٪ درصد کل هموگلوبین را تشکیل می دهد.

#### ۴. هیدروپس فتالیس Hydrops Fetalis

هیدروپس فتالیس وضعیتی است که فرد هیچ ژن آلفایی نداشته باشد ( $\alpha^0$ ) ( - - / - - ). این حالت منجر به تولد جنین مرده می شود. والدین جنین فرزندان مبتلا به آلفا تالاسمی مینور بوده و جنین با این وضعیت ژنتیکی قادر به تولید هیچ زنجیره آلفا نبوده فقط دارای هموگلوبین بارت ( $\gamma_4$ ) Hb Bart s' و مقادیر اندکی گلوبین H ( $\beta_4$ ) هستند. 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.

### 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 بشود. از نظر شدت علائم بالینی این گروه از تالاسمی ها به ۴ زیر مجموعه تقسیم می شوند.

#### ۱. ناقل خاموش Silent Carrier or thalassaemia minima

این حالت به وضعیتی گفته می شود که کاهش در سنتز زنجیره بتا وجود دارد ولی این کاهش بقدری خفیف است که در بررسی های آزمایشگاهی تشخیص آن مشکل می باشد در این افراد الکتروفورز هموگلوبین

طبیعی است و اندکس‌های گلبول قرمز (MCH, MCV) هم طبیعی است. نسبت زنجیره آلفا به بتا در این بیماری  $\frac{\alpha}{\beta} = \frac{3}{1}$  است.

## ۲. بتا تالاسمی مینور $\beta$ thalassemia minor , $\beta$ thalassemia trait

در این افراد يك ژن بتا موتاسیون داشته و ژن دیگر بتا نرمال است و لذا ناقل بیماری تالاسمی محسوب می‌شوند. در این حالت نیز کاهش سنتر زنجیره بتا داریم اما این کاهش از حالت اول کمی بیشتر بوده و نسبت  $\frac{\beta}{\alpha} = \frac{5}{10}$  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 کم خونی در يك خانواده تشخیص داده می‌شود. در بررسی‌های آزمایشگاهی اغلب تعداد RBC افزایش یافته MCV و MCH<sup>۱</sup> کاهش داشته میزان هموگلوبین اغلب  $10 - 11$  gr/dl کمتر از حد طبیعی است. در لام خون محیطی گلبولها اغلب میکروسینوز هیپوکرومی، آنیزوسیتوز، پویکیلوسینوز، و تارگت سل دیده می‌شود.

مشخص ترین یافته در بتا تالاسمی مینوز 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). اغلب سطح HbA2 بین ۷ - ۳/۵ درصد خواهد بود. سطح HbF در ۵ درصد موارد مختصر بالای می‌رود.

## ۳. تالاسمی اینترمدیا ( $\beta^+/\beta^0$ )

در این حالت هر دو ژن بتا در فرد جهش دارند اما این جهش‌ها به طریقی است که سنتر زنجیره بتا را به مقدار کم دارد. در تالاسمی اینترمدیا علائم شبیه تالاسمی ماژور است اما شدت آنها کمتر می‌باشد. 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 می‌کنند. در تالاسمی اینترمدیا اغلب هموگلوبین بین  $10 - 17$  gr/dl و رینکولوسیت‌ها بین ۱۰ - ۳٪ متغیر است. معمولاً در تالاسمی اینترمدیا رشد و تکامل بلوغ طبیعی است. علائم بالینی این بیماران شامل رنگ پریدگی، زردی خفیف، بزرگی کبد و طحال (هیپاتواسپلنومگالی) و گاهی دفورمیتی اسکلتی می‌باشد. اغلب بیماران بدنبال بزرگی طحال، هیپراسپلینزم و نیاز به تزریق خون پیدا می‌کنند. (۴)

گلبولهای قرمز این بیماران تغییرات شبیه تالاسمی ماژور را دارا می‌باشد. آنیزوسیتویس<sup>۲</sup> هیپوکرومی، تارگت سل، گلبول قرمز هسته دار، درخون محیطی دیده می‌شود.

در الکتروفورز هموگلوبین میزان هموگلوبین F میتواند بین ۶۰ - ۸۰ درصد متغیر باشد و نیز مقدار هموگلوبین A نیز بین ۱۰ - ۳۰ درصد میباشد که البته همین مقدار اندک باعث خفیف تر شدن علائم بالینی میشود. در فورم تالاسمی اینترمدیا در بررسی زنجیره‌ها سنتر زنجیره بتا بین ۵ تا ۳۰ درصد میزان طبیعی متغیر است.

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

<sup>۱</sup> MCV < 80 fl

MCH < 27 pg/ml

<sup>۲</sup> Anisocytosis

که در بیماران تالاسمی ماژور که به خوبی تزریق خون داشته اند 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 که نیاز به تزریق خون برای چند بار داشته باشند و یا اگر که دچار عوارض انباشتگی آهن هستند باید که درمانهای آهن زدایی استفاده کنند. اغلب برای این بیماران از درمان های جانبی مانند کپسول هیدروکسی یوریا استفاده می شود که باعث افزایش نسبی در میزان هموگلوبین و کاهش علائم کم خونی در آنها می شود. جدول ۱ اختلاف علائم بالینی در تالاسمی ماژور و اینترمدیا را نشان میدهد (۵)

تالاسمی اینترمدیا ( با احتمال بیشتر )	تالاسمی ماژور ( با احتمال بیشتر )	
<p><b>&gt; 2</b> <b>8-10</b> متوسط تا شدید</p>	<p><b>&lt; 2</b> <b>&lt; 7</b> شدید</p>	<p><b>بالینی :</b></p> <p>بروز علائم بالینی (سال) سطح هموگلوبین (gr/dl) بزرگی کبد / طحال</p>
<p>۱۰-۵۰ (گاهی تا ۱۰۰٪) <b>&gt;4</b></p>	<p><b>&gt; 50</b> <b>&lt; 4</b></p>	<p><b>هماتولوژی :</b></p> <p><b>Hb F ( % )</b> <b>Hb A<sub>2</sub> ( % )</b></p>
<p>یکی یا هر دو ناقل آتی پیک یا <b>-HighHb F β thalassemia</b> <b>- Border line Hb A<sub>2</sub></b></p>	<p>هر دو ناقل یا <b>High Hb A<sub>2</sub> β</b> <b>thalassemia</b></p>	<p><b>ژنتیک:</b> والدین</p>
<p>ضعیف / خفیف مثبت مثبت مثبت مثبت</p>	<p>شدید منفی منفی منفی منفی</p>	<p><b>مولکولی:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• نوع موتاسیون</li> <li>توارث همزمان آلفا تالاسمی</li> <li>وجود <b>HPFH</b></li> <li>تالاسمی <b>δβ</b></li> <li>پلی مورفیسم ژن گاما ( <b>Xmn<sub>1</sub></b> )</li> </ul>

جدول ۱ - اختلاف علائم بالینی در تالاسمی ماژور و اینترمدیا. (۵)

#### ۴. تالاسمی ماژور یا cooley's anemia, thalassemia major

این فورم شدیدترین فورم بالینی تالاسمی بتا است که در هر دو ژن بتا جهش وجود دارد بطوریکه در فورم هموزیگوت  $\beta^0 / \beta^0$  که حدود ۱/۳ بیماران را شامل می شود میزان تولید زنجیره بتا در حدود صفر است.

پاتوفیزیولوژی اصلی در تالاسمی ماژور که باعث بروز علائم بالینی در فرد مبتلا می گردد در واقع زیادی زنجیره آلفا می باشد. در واقع عدم تعادل شدید در سنتز زنجیره ها و زیادی زنجیره  $\alpha$  که هیچ جفت کامل کننده غیر آلفایی ندارند باعث می شود که این زنجیره آلفا بصورت یک توده غیر قابل حل در داخل گلبول قرمز نمایان شود. این توده ها در اثر صدمات اکسیداتیو داخل گلبولهای قرمز رسوب کرده و سبب یک سری تغییرات در غشاء اسکلتی گلبول قرمز می گردد. عامل فوق سبب می شود که گلبول قرمز در حین عبور از طحال و سیستم رتیلولاندوتلیال بدلیل صدمات غشا و کاهش انعطاف در این مراکز بدام افتاده و تخریب شود و حاصل آن همولیز شدید و تخریب وسیع گلبولهای قرمز است.

همولیز شدید سبب کم خونی شدید در بیماران تالاسمی ماژور می شود که خود سبب افزایش فعالیت مغز استخوان بین ۳۰ - ۶ برابر طبیعی گردد اما چون گلبولهای قرمز حاصله نیز همان عیب ژنتیکی را دارند، لذا سیکل معیوب مرتباً تکرار می شود و یک خون سازی غیر موثر (Ineffective erythropoiesis) در مغز استخوان رخ می دهد. ترکیب دو عامل خون سازی غیر موثر و کم خونی شدید در بیماران تالاسمی ماژور سبب بزرگی شدید فضاهای مغز استخوان در این بیماران و نهایتاً دفورمیته های اسکلتی در این بیماران می گردد.

بعلاوه خونسازی خارج از مغز استخوان موجب بزرگ شدن کبد و طحال می شود.

کم خونی شدید همچنین رشد و تکامل و فعالیت اعضای حیاتی را مختل می کند. مصرف بیش از حد انرژی و کالری جهت خونسازی زمینه ساز ضعف و تحلیل جسمانی و استعداد بیش از حد ابتلاء به عفونتها می گردد. در صورت عدم شروع درمان با تزریق خون برای بیمار، مرگ ناشی از کم خونی در دهه اول عمر برای بیمار غیر قابل اجتناب است. (6)

### ج) سایر هموگلوبینوپاتیهای شایع در ایران

۱- بیماری سیکل سل (HbSS) : در این بیماری که در واقع 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 در گیر باشد، هموگلوبین حاصل از تغییر 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 است که سیکل تریت گفته شده و هموگلوبین حاصله نیز HbAS است.

این بیماری در استانهای جنوبی کشور بخصوص خوزستان شیوع بیشتری دارد. حدود ۳۵۰ بیمار سیکل سل ثبت شده در این استان وجود دارد که ۹۹٪ این افراد از نژاد عرب منطقه هستند. تشخیص این بیماری با آزمایش الکتروفورز هموگلوبین است<sup>۱</sup> که در بیماری سیکل سل (SS یا) در آن HbS بین ۸۰ تا ۹۵ درصد و HbF حدود ۲ تا ۱۰ درصد و HbA نزدیک به صفر است میزان HbA<sub>2</sub> طبیعی است. ش تستی آزماحلاطیت (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.

تمامی علائم این بیماری ناشی از این تغییر اسید آمینه است که موجب می شود که در موارد هیپوکسی هموگلوبین حالت میله ای شکل و سخت به خود بگیرد و از لحاظ مورفولوژی سلولی حالت هلالی و یا داسی شکل به خود بگیرد و به علت تغییر خواص در غشا گلبول قرمز سبب چسبندگی به جدار عروق شده که بخصوص در عروق ریزتر باعث انسداد رگ و توقف جریان خون موضعی شده که این خود سبب تشدید

<sup>۱</sup> در الکتروفورز با PH قلیایی (سلولز استات) باندی بین HbA<sub>2</sub> و HbA می دهد که میتواند با برخی هموگلوبینو پاتی ها مثل HbD یا HbG اشتباه شود لذا برای افتراق از تست الکتروفورز با PH اسیدی (سپترات آگار) استفاده می شود که باندها را کاملاً جدا میکند

در هیپوکسی بافتی می گردد. این انسداد در هر ارگانی می تواند رخ دهد؛ در عروق ریز قلب، مغز، ریه، استخوان، طحال که اصطلاحاً به آن حملات یا کریزهای سیکلینگ گفته میشود و علاوه بر درد شدید؛ می تواند علائم درگیری هر یک از ارگانها بروز نماید.

در جنبه های درمانی این بیماران علاوه بر دادن اکسیژن و سرم برای برطرف کردن هیپوکسی و مسکن برای درد؛ ممکن است که نیاز به تزریق خون داشته باشند و بخصوص در بیمارانی که دو یا چند حمله یا کریز انسدادی در ارگانهای حیاتی داشته باشند، ممکن است مدتی روی تزریق خون مداوم قرار گیرند. گرچه این بیماران از درمانهای دارویی جنبی مثل کپسول هیدروکسی یوریا خیلی سود میبرند اما به یاد داشت که شروع این درمان حسب نظر و کنترل پزشک هماتولوژیست باید باشد.

۲- بیماری سیکل تالاسمی: این حالت در واقع 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٪ امکان دارد که هر دو ژن معیوب وارد بدن فرزندشان شده که کودک حاصله 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 یوریا خوب جواب میدهند و در برخی موارد مانند عفونت یا بیماری ممکن است نیاز به تزریق خون داشته باشند.

۳- سیکل تریٹ (HbAS): در واقع فورم ناقل بیماری سیکل سل است. اگر یک ژن بتا سالم و ژن دیگر نقص ژنتیکی سیکل را داشته باشد این فرد بیمار نیست و فقط ناقل بیماری است که سیکل تریٹ گفته شده و هموگلوبین حاصله نیز HbAS است. در حالت ناقل یا سیکل تریٹ (یا AS) میزان HbA حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد و میزان HbS حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد است، میزان هموگلوبین  $HbA_2$  و HbF اغلب طبیعی است. میزان MCV طبیعی است و این بسیار مهم است چون اگر فقط آزمایش CBC برای بیمار انجام شود با اتکاء به اندکس های گلبول قرمز (به تنهایی) این حالت میتواند تشخیص داده نشود؛ لذا در مناطق با شیوع بالاتر (مثل استانهای جنوبی و بخصوص در نژاد عرب این مناطق) با شرح حال دقیق تر و لام خون محیطی و یا انجام تست حلالت (Solubility test) با اطمینان بیشتری جواب داده شود.

### تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در تالاسمی ماژور

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 شود، 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 مناسب، 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 خون به موقع؛ تدریجاً تغییرات استخوانی که ناشی از پرکاری مغز استخوان است، در بیمار تظاهر می یابد. بزرگی سر، برآمدگی گونه، چانه، پیشانی، فرورفتگی محل بینی باعث بروز چهره کلاسیک تالاسمی<sup>۱</sup> 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 هنگام مراجعه بیمار اغلب بشدت کم خون بوده و آنمیک هموگلوبین ۶/۵ - ۲/۵ gr/dl می باشد. در لام خون محیطی گلبول قرمز هیپوکروم و میکروسیتیر بوده و تغییرات شدید در اندازه (Anisocytosis) و شکل (Poikilocytosis) رخ می دهد. در لام خون محیطی در 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.

۱. Thalassemia Facies

شمارش رتیکولویست اغلب بین ۸-۲ 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 و TIBC هم مختصر بالاست. درصد اشباع ترانس فرین بالاست میزان فریتین سرم اغلب بالاتر از حد طبیعی برای سن بیمار است.

میزان بیلی روبین غیرمستقیم اغلب بین ۴-۲ mg/dl است. آنزیمهای کبدی در ابتدا می توانند نرمال باشند، اما بعدها ممکن است افزایش یابند که بدلیل هموسیدروز یا هیپاتیت 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 نمی تواند تعیین کننده باشد در این حالت الکتروفورز والدین و تعیین اینکه آنها تالاسمی مینور دارند می تواند که به تشخیص کمک کند. (۲)

### درمان تالاسمی ماژور

درمان تالاسمی ماژور به دو صورت انجام می گیرد:

- ۱- درمان قطعی ( پیوند مغز استخوان ).
- ۲- درمان نگهدارنده شامل:
  - تزریق خون
  - درمان آهن زدایی
  - طحال برداری
  - درمان عوارض بیماری تالاسمی ماژور

### پیوند مغز استخوان

درمان قطعی تالاسمی ماژور، پیوند مغز استخوان Bone Marrow Transplantation میباشد. در صورتیکه پیوند در فرد گیرنده موفقیت آمیز باشد بیماری خوب شده (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 جوانتر 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 میکنند 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 فیبروز 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 برای وی در نظر گرفت. { البته این کار یک حسن دیگر هم دارد و آن اینکه اولاً سایر فرزندان از نظر تالاسمی کنترل میشوند و در ضمن همزمان در مورد احتمال تولد بیمار تذکر داده میشود. }

پیوند از خون بند ناف راهی جدید است که اخیراً برای بیماران مبتلا به تالاسمی استفاده میشود. در خانواده ای که یک بیمار تالاسمی ماژور دارند می توانند با استفاده از تکنیک های جدید و بررسی جنین با آزمایشات ژنتیکی (تشخیص پیش از تولد) از سلامت جنین اطلاع یافت و در صورت سازگاری بافت جنین با بدن بیمار تالاسمی؛ خون بند ناف بسیار مناسب برای پیوند میباشد. خون بند ناف غنی از سلولهای بنیادی است که تعداد آنها در پیوند و احتمال گرفتن آن بسیار مهم است. چون حجم خون بند ناف کم است اگر سن و یا وزن بدن بیمار تالاسمی زیاد باشد؛ این مقدار کم کفایت پیوند را نخواهد کرد و باید خون بند ناف گرفته شده و در کیسه های مخصوص و با مدت خاص فریز شده و پس از بزرگ شدن کودک و گرفتن مغز استخوان از وی؛ به همراه خون بند ناف، اقدام به پیوند کرد.

## درمان نگهدارنده تالاسمی ماژور

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

### تزریق خون

تزریق خون در بیماری بتا تالاسمی ماژور یک پایه مهم درمانی محسوب می شود. همانطور 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 روند و لذا همولیز شدید و کم خونی از عوارض این بیماری است. با تزریق خون و وارد شدن گلبولهای قرمز سالم اثرات درمان مناسب 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 و اجتماعی طبیعی خود را باز یابد
- در اثر مهار شدن مغز استخوان تولید گلبول قرمز معیوب متوقف شده، از طرفی سبب کاهش همولیز وزردی بیمار می شود و از طرفی کبد و طحال که به علت یک محل خونسازی خارج از مرکز بزرگ شده بودند، به اندازه طبیعی برمی گرداند. (Extra medullary hematopoiesis)
- در صورتیکه تشخیص به موقع و تزریق خون در زمان مناسب برای بیمار شروع شود از دفورمیتة اسکلتی و تغییر شکل جمجمه بیمار جلوگیری به عمل خواهد آمد. (7)

**\*\*** شروع و در واقع اولین تزریق خون در بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور اغلب با میزان هموگلوبین کمتر از ۷gr/dl است اما همانطورکه مکرراً تأکید شده است حتماً قبل از شروع تزریق خون باید مطمئن شویم که بیمار نمونه آزمایش هموگلوبین الکتروفورز را داده است و نیز نمونه خون جهت آزمایشات گروه های فرعی خون از بیمار گرفته شده است. در صورتیکه بیمار روی تزریق خون مداوم برود هیچیک 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 پاسخ دهی به درمانهای مدیکال مثل اسید فولیک، رد عوامل عفونی و پرکاری طحال بوده و بیمار را به مرکز درمانی تالاسمی معرفی می نماید.

نوع خون تزریقی گلبول قرمز متراکم است (PRBC) و مقدار خون تزریقی  $10-15 \text{ cc/kg}$  می باشد بطوریکه متوسط هموگلوبین بیمار ۱۱-۱۲ gr/dl نگه داشته شود. معمولاً در تنظیم حجم خون تزریقی؛ طوری محاسبه می شود که کمترین میزان اتلاف خون را داشته باشیم و در واقع مضرب صحیحی از کیسه خون باشد تا خونی دور ریخته نشود. بچه های کوچکتر برای جلوگیری از تزریق کمتر و یا بیشتر ممکن

است نیاز به قسمتی از یک واحد خون داشته باشند. در برخی کشورها از کیسه های کوچک مخصوص Sattelate Bags or (pedi pack) (۸) استفاده میشود که خون یک کیسه بزرگ را میتوان به چند کیسه کوچک تقسیم کرد

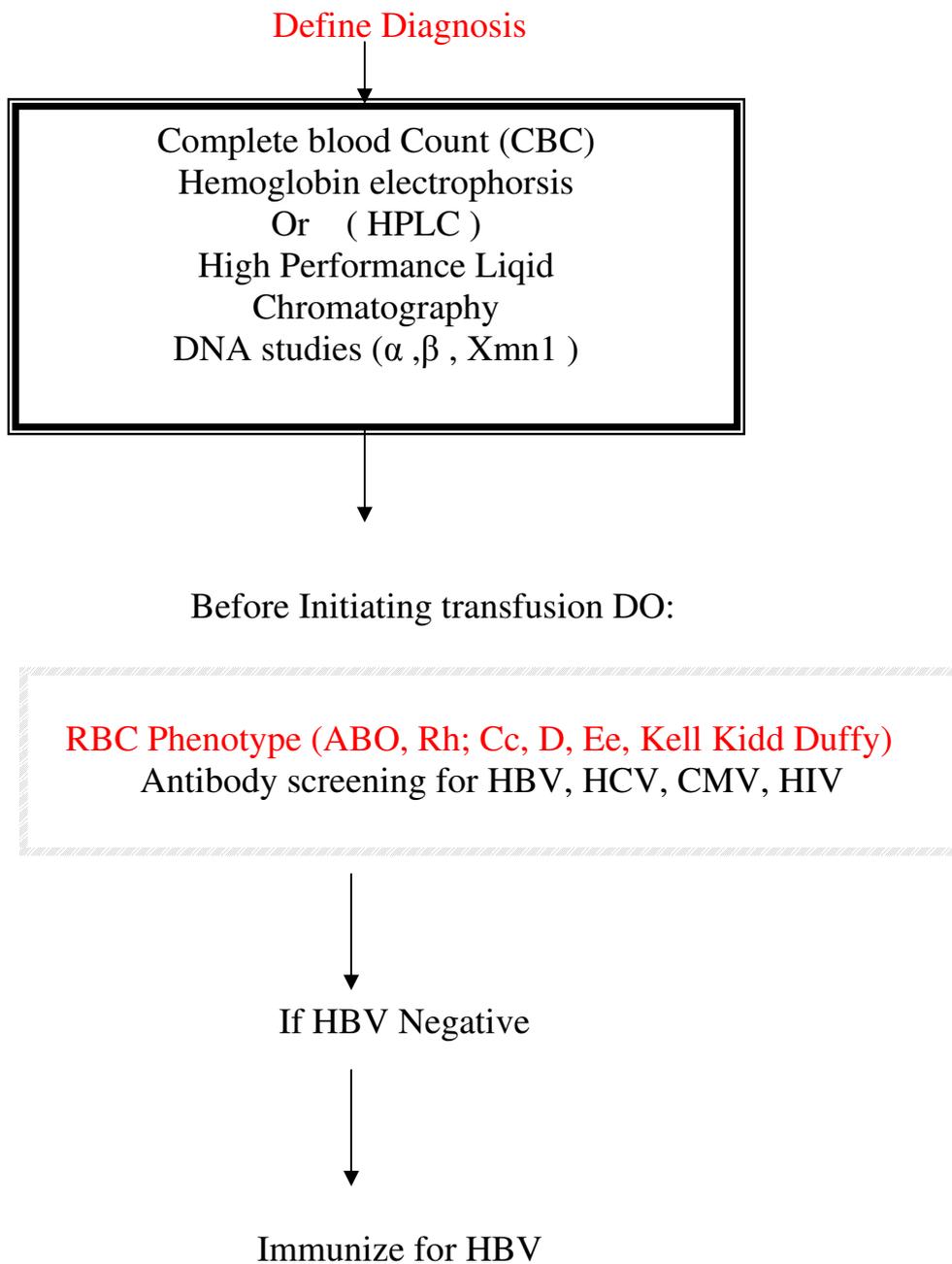
در اینجا باید تذکر داد که کیسه های خون ۴۵۰ میلی لیتری ارسالی از سازمان انتقال خون حدود ۲۵۰ تا ۲۸۰ سی سی گلبول قرمز دارند و در واقع عدد ۴۵۰ سی سی که حجم کیسه را نشان می دهد میزان حجم خون کاملی (Whole Blood) است که از اهدا کننده خون گرفته می شود و در سازمان انتقال خون طی مراحل؛ پلاسما از خون کامل جدا شده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

سرعت تزریق  $5-7^{\text{cc}}/\text{kg/hr}$  و مدت تزریق بطور متوسط ۴-۳ ساعت می باشد. بیمارانی که نارسایی قلبی دارند و یا آنهایی که هموگلوبین خیلی پائین دارند بایستی تزریق خون با مقدار و سرعت کمتر (با  $2-4^{\text{cc}}/\text{kg/hr}$ ) صورت گیرد. میزان و حجم خون تزریقی متناسب سن، رشد بیمار و وزن وی افزایش می یابد، بطوریکه تزریق خون منظم معمولاً هر ۲ تا ۵ هفته یکبار بوده تا هموگلوبین قبل از تزریق حدود  $9-10/5 \text{ gr/dl}$  باشد، از طرفی هموگلوبین پس از تزریق نبایستی بیش از  $15 \text{ gr/dl}$  باشد. این رژیم درمانی باعث میشود رشد جسمانی و فعالیت های بیمار طبیعی شود، به اندازه کافی فعالیت مغز استخوان را سرکوب نموده و جذب آهن را از دستگاه گوارش کاهش می دهد. (۹) در انتخاب فواصل بین تزریق ها، علاوه بر میزان هموگلوبین بیمار عوامل دیگری نظیر شغل بیمار یا برنامه درسی وی را نیز بایستی در نظر گرفت. باتوجه به اینکه تزریق خونی با هماتوکریت متوسط  $60-70\%$  هر  $3 \text{ cc}$  در کیلوگرم وزن بدن حدود  $1 \text{ gr/dl}$  هموگلوبین رابالا می برد، لذا با وزن کردن کیسه و به دست آوردن حجم خون حاصله می توان تخمینی از افزایش میزان هموگلوبین پس از تزریق خون در بیمار به دست آورد، اگر چه میتوان با کنترل هموگلوبین بعد از تزریق این حدود را دقیقتر بدست آورد. میزان افت هموگلوبین حدود  $1 \text{ gr/dl}$  در هفته در افراد طحال برداری شده و  $1/5 \text{ gr/dl}$  در هفته در افراد غیر طحال برداری شده است و بدین ترتیب میتوان فواصل تزریق خون را طوری تنظیم کرد که میزان هموگلوبین قبل از تزریق کمتر از  $9/5 \text{ gr/dl}$  نباشد. مثلاً اگر فردی با وزن  $50 \text{ kg}$  با هموگلوبین  $10 \text{ gr/dl}$  برای تزریق خون مراجعه کرده انتخاب حجم خون  $12 \text{ cc}$  در کیلوگرم وزن بدن بیمار و با تزریق خون به میزان  $600 \text{ cc}$  هموگلوبین؛  $4 \text{ gr/dl}$  افزایش می یابد (در صورتیکه هماتوکریت کیسه خون حدود  $70\%$  باشد) و از طرفی اگر این فرد طحال برداری شده باشد هر هفته  $1 \text{ gr/dl}$  افت هموگلوبین خواهد داشت و لذا در صورت مراجعه حدود ۴ هفته بعد با هموگلوبین  $10 \text{ gr/dl}$  تزریق خون خواهد داشت و بدین ترتیب متوسط هموگلوبین بیمار هم در این مدت  $12 \text{ gr/dl}$  خواهد ماند.

برای هر بیمار یک ثبت دقیق از خون تزریقی انجام میشود این ثبت بایستی شامل حجم یا وزن خون تزریقی، هماتوکریت خون یا هماتوکریت متوسط خونی با ماده ضد انعقاد مشابه 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 دهنده باشد.

همانطور که قبلاً ذکر شد از آنجائی که درمان تزریق خون برای يك عمر مي باشد لذا تشخیص صحیح بیمار باید براساس علائم بالینی , بررسی های هماتولوژیک , آزمایشات ژنتیکی و فنوتیپ ملکولی بیمار صورت پذیرد . پس از تشخیص قطعی و قبل از شروع تزریق خون بهتر است که گروه خونی وزیر گروههای خونی بیمار بخصوص گروههای (CDEcde) duffy,kidd,kell,Rh 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 (C,c,D,E,e)Rh و kell برای بیمار کنترل شود و سعی شود خونی هرچه نزدیکتر به گروه خونی بیمار داده شود.(جدول ۱ خلاصه ای از پروتکل فدراسیون بین المللی تالاسمی TIF باشدیم )

## Transfusion Management of patients with Hemoglobinopathies



شکل ۱ - اقدامات شروع به تزریق خون در بیمار تالاسمی ماژور بر اساس پروتکل TIF نشان میدهد (۱۰)

## نوع خون تزریقی

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

### ۱. فیلتر کردن خون کامل قبل از ذخیره Prestorage filtration

که توسط یک فیلتر در عرض ۸ ساعت پس از خونگیری از اهدا کننده خون و در سازمان انتقال خون انجام می شود و بدین وسیله گلبولهای سفید از خون جدا می شوند. این روش جدا کردن لکوسیت ها از قدرت فیلتر کردن بالایی برخوردار است (% ۹۹ / ۹) و با این روش تعداد کمی لکوسیت در گلبول قرمز باقی می ماند و در سانتریفوژ کردن خون کامل گلبول قرمز با مقدار لکوسیت کم تهیه می شود. گلبول های موجود در این محصول کیفیت بالا تری داشته و به دلیل اینکه لکوسیت ها در زمان کمتری از خون جدامی شوند و میزان سایتوکاینهای مترشحه از لکوسیت ها کاهش می یابد لذا میزان واکنش های ناشی از تزریق خون کاهش بیشتری دارد.

### ۲. فیلتر کردن خون در بالین بیمار Bedside filtration

گلبول قرمز مترکم که از جدا شدن پلاسما از خون کامل تهیه می شود در هنگام تزریق در بالین بیمار توسط فیلتر به بیمار تزریق می شود. در این روش نیز لکوسیت ها به مقدار زیادی (% ۹۹ / ۹) گرفته می شود ولی پروتئین های 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 فیلتر ها 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 قسمتهای بعد توضیح بیشتری داده میشود) در این حالت بهتر است خون یکبار با نرمال سالین شسته و سپس تزریق شود.

### ۳. گلبول قرمز شسته شده Washed packed RBC

که 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 بعد از آن به علت افزایش خطر عفونت بهتر است که تزریق نشود و نیز در این روش در عینی که تعداد گلبولهای سفید کمتری (% ۷۰-۹۸) نسبت به فیلتر گرفته می شود، تعدادی گلبول قرمز در مسیر شستشوی خون از دست می رود و صدماتی نیز به غشاء گلبول قرمز وارد می شود. از این روش در مواردی که بیمار دچار واکنش های تزریقی مکرر شده اند، استفاده می شود. شستشو با نرمال سالین باعث جدا شدن پروتئین های پلاسما می شود که برخی بیماران در تزریق خونهای مکرر ممکن است نسبت به آنها تولید آنتی بادی کرده باشند.

در محلهایی که تزریق خون با فیلتر انجام میشود اگر بیمار دچار واکنش های مکرر تزریق خون بشود؛ چون فیلتر از عبور پلاسما جلوگیری نمیکند، لذا این پروتئین ها میتوانند که باعث واکنشهای آلرژیک در بدن فرد گیرنده بشوند؛ برای رفع این مشکل ابتدا خون شسته می شود (یکبار) و سپس با فیلتر برای بیمار تزریق می شود. 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

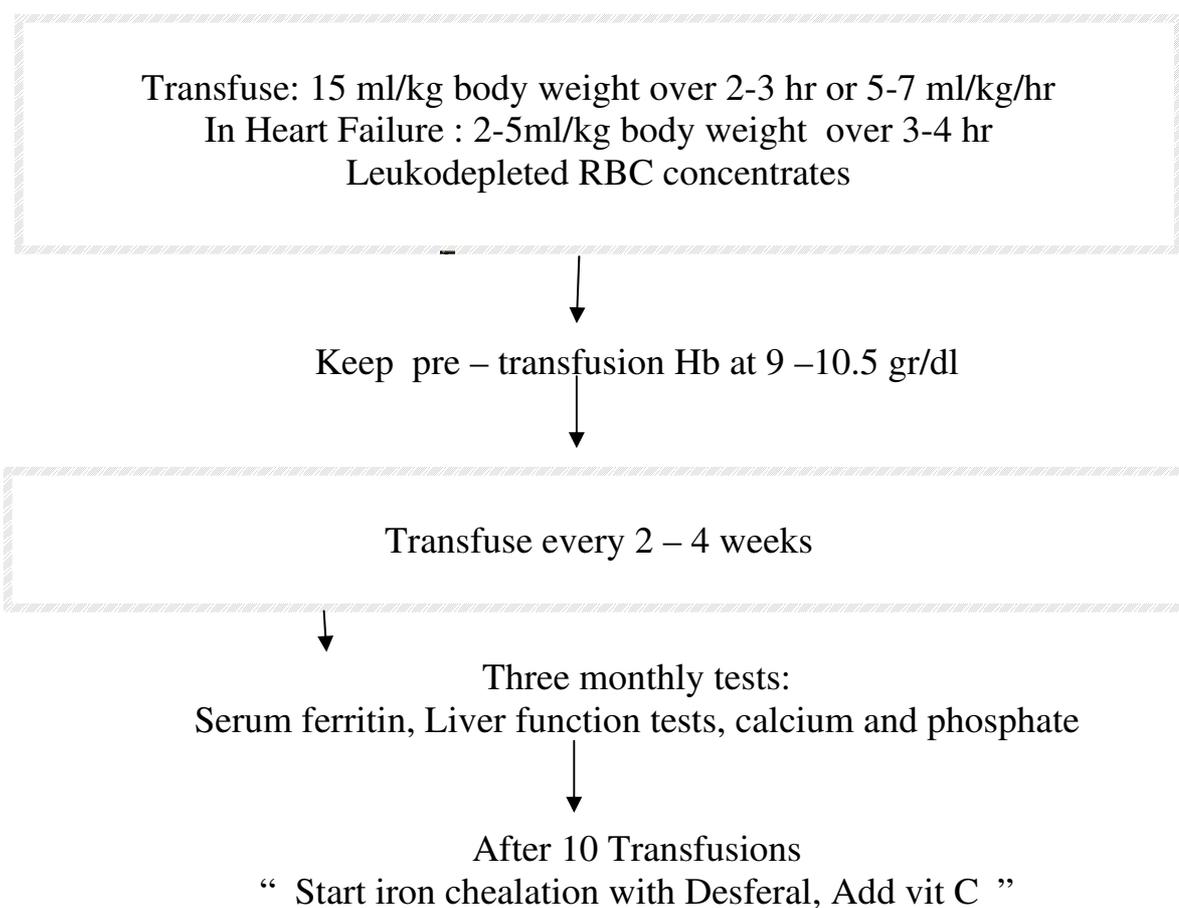
در مواردی که بیماری دارای گروههای خونی نادر بوده و یا به علت فقدان برخی آنتی ژنهای در گلبول قرمز تولید آنتی بادی بر علیه آنها کرده است لازم است که خونهای کاملاً شبیه به این گروهها را دریافت کنند لذا خون این بیمار از بخش انجماد سازمان انتقال خون که شامل مجموعه ای از گروههای خونی کمیاب است تهیه می شود.

در تهیه این خون باید ابتدا کلیه 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 تزریق دارد.

#### ۵. تزریق نئوسیت یا گلبول قرمز جوان

در این روش از گلبولهای 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 خطر انتقال عفونت ها و نیز تولید آلوانتی بادی ها را افزایش می دهد. به علت هزینه بالا و عدم دسترسی همگانی این روش راه متداول درمانی محسوب نمی شود.

### Transfusion Management of patients with Hemoglobinopathies



شکل ۲ : برنامه تزریق خون در بیمار تالاسمی ماژور بر طبق پروتکل TIF (۱۰).

نوع خون تزریقی	حجم خون تزریقی و سرعت تزریق	فواصل تزریق خون	شروع تزریق خون	تزریق خون / نوع بیماری
-PRBC+ Prestorage Filter - در صورت نبودن Bedside Filter - در صورت بروز واکنش آلرژیک از خون یکبار شسته+ فیلتر <sup>۱</sup> استفاده شود	حجم 10-20 <sup>cc</sup> /kg بصورتی که کمترین اتلاف خون باشد(مضرب صحیح از کیسه خون) سرعت 5-7 <sup>cc</sup> /kg/hr حداکثر سه کیسه هر کیسه حداکثر ۴ ساعت <sup>۱</sup>	علی رغم درمانهای مدیکال <sup>۲</sup> میزان Hb همچنان پایین باشد	Hb < 7 gr/dl	تالاسمی ماژور
"	"	علاوه بر درمانهای مدیکال <sup>۲</sup> ، دچار عوارض کم خونی مزمن <sup>۳</sup> باشد	Hb < 7 gr/dl	تالاسمی اینترمدیا
"	"	در موارد بیماری و عفونت؛ در صورت افت هموگلوبین	Hb < 7 gr/dl	HbH disease
"	"	در صورت بروز عوارضی مثل Acute و CVA chest syndrome روی تزریق خون مداوم میروند	Hb < 7 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 < 7 gr/dl و در حملات کریز	سیکل بتا تالاسمی

### خلاصه ای از پروتکل تزریق خون در بیماران هموگلوبینوپاتی

<sup>۱</sup> برای جزییات بیشتر به قسمت تزریق خون در بیماران تالاسمی رجوع شود  
<sup>۲</sup> اگر بیمار روی درمان اسیدفولیک باشد ، عفونت حاد نداشته باشد ، پرکاری طحال نداشته باشد ، تست کومبز منفی باشد ، اختلال رشد داشته باشد  
<sup>۳</sup> عوارض کم خونی مزمن مثل زخم مزمن پا ، وجود بافت اکسترا مدولاری هماتوپونز که علامتدار باشد مثل درگیری اعصاب ستون فقرات ناشی از بزرگی پاراورتبرال بادی . این بیماران پس از مدتی تزریق خون و بهبود علائم می توانند از درمانهای جنبی مثل کپسول هیدروکسی یوریا ( زیر نظر پزشک هماتولوژیست ) استفاده نمایند

## عوارض تزریق خون

عوارض تزریق خون شامل موارد زیر می باشد (۱۱):

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 حین تزریق است با علائم بی قراری، در قفسه سینه، سختی عضلات، تب، تهوع، استفراغ است 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 باید برای آزمایشات تکمیلی به بانک خون بازگردانده شود و حتی آزمایشات میکروبی نمونه کیسه خون آغاز شود.  
ایجاد این ضایعه بدلیل تشکیل ایمنون کمپلکس هاست و ممکن است حتی شوک آنافیلاکسی و DIC نیز بدهد.  
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 و قبل از تزریق این کنترل تکرار شود و برای اطمینان قبل از تزریق مشخصات توسط خود بیمار تایید شود در هنگام ۱۵ دقیقه اول تزریق خون سرعت تزریق بسیار آهسته باشد.
۲. واکنش های همولیتیک دیر رس Delayed hemolytic reactions  
اغلب بدلیل آلوآنتی بادیها علیه گروه های فرعی خون و لیز مزمن گلبول قرمز رخ می دهد. این عوارض اغلب ۱۰-۵ روز پس از تزریق خون دیده می شود 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 خاصی باشد کریز همولیتیک در بدن بیمار ایجاد نماید.  
در این حالت باید نمونه خون بیمار برای شناسایی آنتی بادی بررسی شود و در تزریق خونهای بعدی باید کیسه خونی انتخاب شود که آنتی ژنی که بیمار علیه آن آنتی بادی دارد، را نداشته باشد. گاهی اوقات برای تهیه این خون باید از بخش انجماد کمک گرفت.
۳. واکنش های تب دار غیر همولیتیک Febrile nonhomolytic reaction  
اغلب بدلیل وجود آلوآنتی بادی بر علیه آنتی ژنهای لکوسیتی و پلاکت ها و یا ایمنوگلوبین ها می باشد که اغلب بصورت واکنش های تب دار می باشد. در این حالت باید تزریق خون قطع شده و درمان با داروهای ضد تب و حتی استروئید (در صورت لزوم) شروع شود و برای تزریق خونهای بعدی از فرآورده های کم لکوسیت (poor leukocyte) استفاده شود. امروزه با تزریق خون با فیلتر باعث کاهش این عارضه در بیماران شده است.
۴. واکنش های آلرژیک Allergic reactions  
این واکنشها اغلب بعلت حساسیت به پروتئین های پلاسما است با راش، کهیر تظاهر می یابند و چون فیلتر مانع از عبور پروتئین های پلاسما نمی شود در این گونه بیماران بهتر است که 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 ۴۵۰ cc 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. عفونت ها: بخصوص ویروسها (هپاتیت B, C, HIV) از خطرات مهم تزریق خون محسوب می شوند. امروزه با پیدایش ویروس های جدید این مسئله می تواند ابعاد جدیدی پیدا کند. غربالگری اهداکنندگان، آزمایشات دقیق کیسه های خون و واکسیناسیون علیه هپاتیت B به کاهش ریسک انتقال کمک می کند.
۷. افزایش حجم: 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: کیسه خون های کهنه حاوی مقدار بالاتری از پتاسیم است که میتواند برای این بیماران خطرناک باشد لذا حتی المقدور تزریق خون تازه (کمترین زمان گرفتن خون از دهنده) توصیه می شود.

### درمان در تالاسمی اینترمدیا

تالاسمی اینتر مدیا اگر چه از نظر ژنوتیپ مانند بیمار تالاسمی ماژور بوده و دارای دو ژن موتاسیون یافته (ژن بتا در مورد بتا تالاسمی) است اما این موتاسیون به نحوی است که باعث مقدار کمی سنتز زنجیره بتا می شود در واقع فنوتیپ این بیماران کمی بهتر از فرد تالاسمی ماژور است و چون مقداری زنجیره بتا تولید می شود. همین باعث می شود که این افراد درصدی HbA داشته باشند (اغلب بین ۱۰-۳۰٪) اما همین مقدار اندک باعث می شود 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 (Hb) علائم بالینی آنها متفاوت می باشد. بیشتر این افراد تا سنین بلوغ نیازی به خون پیدا نمی کنند و یا در زمان بیماری، عفونت؛ در خانمها در حین بارداری و یا زمان زایمان و یا در حین اعمال جراحی نیاز به تزریق خون پیدا می کنند.

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

در اینگونه بیماران که با شکایات فوق مراجعه دارند باید که 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 اکسترامدولاری می شود برای مثال در ستون فقرات فشار از روی عصب برداشته شده و علائم بیمار بهتر می شود. پس از بهبودی بیمار میتوان از درمان های آلترناتیو برای اینگونه بیماران مثل هیدروکسی یوریا استفاده کرد. انتخاب صحیح بیمار برای درمانهای جانبی بر حسب سن؛ شدت علائم اولیه و میزان Hb A و در صورت امکان شناسایی نوع موتاسیون بیمار است؛ لذا برای ادامه درمان این بیماران بهتر است با پزشک هماتولوژیست مشورت شود. (۶)

آنچه که در بیماران تالاسمی اینتر مدیا مهم است این است که با وجودیکه این بیماران کمتر تزریق خون داشته اند و یا در سنین بالاتری نیاز به تزریق خون دائم پیدا می کنند ولی دیده شده که شانس بروز آلوانتی بادیها در این بیماران بیشتر است و ممکن است که در کراس مچ برای تهیه خون در این افراد مشکل پدید آید.

بهتر است قبل از تزریق خون حتماً گروههای فرعی کنترل شود و کراس مچ در بیماران تالاسمی اینترمدیا بر طبق گروههای فرعی و دقیق باشد و با غربالگری آنتی بادی بتوان هر گونه آنتی بادی؛ حتی در میزان کم را هم بتوان تعیین کرد تا از بروز واکنشهای خونی در این افراد جلوگیری شود.

## درمان آهن زدایی (Iron chelation therapy):

هر واحد خون ۴۵۰ میلی لیتری حدود ۲۰۰ میلی گرم آهن دارد. ذخیره طبیعی آهن یک گرم است و بدلیل اهمیت این عنصر در بدن جز در موارد پاتولوژیک مثل خونریزی، راه دفعی ندارد. از طرفی جذب آهن از دستگاه گوارش 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 لذا فعالیت مغز استخوان این بیمار ۱۰-۱۵ برابر حالت عادی بوده و همین باعث افزایش جذب آهن از دستگاه گوارشی تا ۹۸ درصد می شود. درمان تزریق خون از یک سو 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 شود. با توجه به برنامه تزریق خون توصیه شده در بیماران تالاسمیک معادل ۱۰۰-۲۰۰ mg/kg در هر بار تزریق برای بیمار معادل سالانه 116-232 mg/kg یا روزانه 0/64 mg/kg - ۰/۳۲ آهن وارد بدن بیمار می شود. (۱۵)

برای مثال بیماری که ۶۵۰۰ میلی لیتر خون در سال دریافت می کند سالانه ۷/۵ گرم ذخیره آهن خواهد داشت.

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

### مبنای سنجش ذخیره آهن:

- فریتین سرم: روشی نسبتاً ارزان و قابل انجام در هر مرکزی 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 ۱۰۰۰ ng/ml و یا کمتر از آن نگه داشته شود.

اما از آنجایی که فریتین جزء پروتئین های فاز حاد (Acute phase reactant) محسوب می شوند عواملی مثل التهاب، وضعیت هپاتیت ممکن است به سطح فریتین سرم اثر بگذارد و بخصوص تغییرات روز به روز با 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. (۱۳)

- روش های اندازه گیری غلظت آهن کبد (LIC) Liver Iron concentration

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 susceptometry) SQUID نیز میزان آهن بدن اندازه گیری می شود. البته این تکنیک ها در همه جا و در دسترس همه نیست. بیمارانی که فریتین سرمشان با آنچه که پیش بینی می شود تفاوت دارد (مثل کسانی که هپاتیت دارند و یا آنهایی که به صورت تجربی بر روی رژیم آهن زدایی قرار دارند) بایستی 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 ۱۵ mg/gr وزن خشک ممکن است با خطر نارسایی قلبی در بیماران تالاسمی همراه باشد. (۱۳)

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

زدایی بصورت داروهای تزریقی ( دسفرال Desferrioxamine ) و داروهای خوراکی ( قرص Deferiprone=L<sub>1</sub> ) و داروی جدید ( به نام Exjade Deferasirox= ICL 670 ) میباشد. رژیم غذایی فاقد آهن در بیماران تالاسمی بخصوص نوع اینترمدیا از اهمیت خاصی برخوردار میباشد.

### دسفرال ( Desferrioxamine ) :

بیشترین داروی آهن زدایی در دسترس می باشد و باعث جلوگیری از رسوب آهن می گردد. دسفرال با یون آزاد آهن باند شده و سبب دفع آن از طریق کلیه و سیستم گوارش 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 شود 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 شود. هرچه مقدار دارو بیشتر باشد قسمت بیشتری از مدفوع دفع می شود. آهن ادرار از شکستن گلبولهای قرمز در درون ماکروفاژها حاصل می شود در حالیکه آهن مدفوع از آهن که در کبد، آهن زدایی می شود بدست می آید.

دسفرال در پلاسما نیمه عمر کوتاهی دارد (نیمه عمر اولیه ۳/۰ ساعت) و به سرعت در ادرار و صفرا دفع می شود.

به محض آنکه تزریق دسفرال متوقف شود، آهن زدایی بلافاصله متوقف می شود. چون در هر لحظه تنها قسمت کوچکی از آهن بدن در دسترس است هرچه مدت تزریق طولانی تر باشد فرآیند آهن زدایی موثرتر است این مسئله بخصوص در مورد بیماران که انباشتگی آهن زیادی دارند بسیار مهم است. (۱۲)

دفع آهن توسط دسفرال تحت تأثیر عوامل زیر می باشد:

- مقدار مصرف: با افزایش مقدار دارو دفع آهن افزایش می یابد ولی این رابطه خطی نیست چون با افزایش دارو قسمتی از آن که به آهن متصل می شود و مقدار آن کاهش می یابد.

- طریقه تجویز و مدت تزریق: با توجه به دلایلی که گفته شد هرچه طول مدت درمان با دسفرال طولانی تر باشد اثرات آن بیشتر است (یعنی قسمتی از دارو که به آهن متصل می شود 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 می کند.

وضعیت ویتامین ث: در انباشتگی آهن ویتامین ث (اسکوربیک اسید) به سرعت اکسیده می شود و باعث کمبود ویتامین ث و در نتیجه باعث کاهش دفع آهن توسط دسفرال می شود. (۱۲)

آمپولهای ۵۰۰ میلی گرمی دسفرال جهت تزریق وریدی و زیرجلدی استفاده می گردد. زمان شروع تزریق دسفرال یا هنگامی است که فریتین بالاتر از ۱۰۰۰ ng/ml باشد و یادر کودکان پس از ۱۰ تزریق خون می باشد (۱۰). در صورتیکه درمان آهن زدایی قبل از سه سالگی انجام شود بایستی به دقت مراقب رشد و تکامل استخوانی بود و توصیه می شود و از مقدار پایین دارو استفاده شود. در تالاسمی اینترمدیا میزان بار آهن بسیار متغیر است و ارتباط بین فریتین سرم و آهن بدن با آنچه که در تالاسمی ماژور وجود دارد متفاوت است. در صورت امکان توصیه می شود قبل از شروع درمان برای آگاهی از وضعیت آهن بدن یک بیوپسی کبد برای تخمین آهن بدن انجام شود. بهتر است از راهنمای ذیل برای تنظیم میزان دسفرال ( بر حسب میزان فریتین) برای بیماران استفاده کرد :

دسفرال 25 mg/kg/day → 1000 ng/ml فریتین

دسفرال 35 mg/kg/day → 1000-2000 ng/ml فریتین

دسفرال 55 mg/kg/day → 3000 ng/ml > فریتین

بطور کلی تا قبل از رشد کامل بطور متوسط نبایستی از ۴۰ kg/mg تجاوز نماید.

مقدار استاندارد ۴۰ - ۲۰ kg/mg برای کودکان و ماکزیم ۵۰ mg/kg برای بالغین با انفوزیون زیر جلدی به مدت ۱۲ - ۸ ساعت و حداقل ۶ 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 با پمپ و بصورت زیرجلدي میباشد. روش استاندارد، انفوزیون آهسته زیرجلدي در عرض ۸-۱۲ ساعت با استفاده از محلول ۱۰% دسفرال (۵۰۰mg در ۵cc آب مقطر) با استفاده از یک پمپ تزريقي است.  
تنظیم مقدار مصرف: با توجه به فریتین سرم و 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 را همیشه کمتر از ۰/۰۲۵ نگه داشت.

$$\text{میانگین تعداد مصرف روزانه} = \frac{\text{تعداد دسفرال در هر بار} \times ۷}{۵}$$

در پنج روز

دوز درمانی به طريقي محاسبه می شود که بیماران در تعطیلات آخر هفته استراحت داشته باشند. مصرف ویتامین ث ( حدود 3mg/kg-2) همزمان با تزریق دسفرال با پمپ باعث تسهیل در آزادسازی آهن و دفع بیشتر آن می باشد. 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% بدست آید غلظت های بیشتر از دارو ممکن است خطر واکنش های موضعی در محل انفوزیون را افزایش دهد.
- در مورد محل انفوزیون بایستی مراقب بود که سوزن در نزدیکی محل عروق با اعصاب یا اعضای مهم نباشد عموماً بهترین محل تزریق شکم است ولی به علت واکنش های موضعی مثل ارتیم، تورم، اغلب لازم است که محل تزریق به صورت چرخشی باشد. شکل ۲-۹ 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 سوزنهای پروانه ای شکل شماره ۲۷ را ترجیح می دهند که با زاویه ۴۵ درجه با سطح پوست وارد می کنند نوعی سوزن دیگر است که حالت پونزی دارد و بصورت عمودی وارد پوست می شود و با چسبی که در اطراف سوزن است به پوست بیمار می چسبد.
- گاهی اوقات تزریق سوزن بخصوص در بچه های کوچکتر دردناک است در این حالت می توان از کرمها یا پمادهایی که بصورت موضعی سبب بی حسی می شوند استفاده کرد که قبل از تزریق در محل مالیده می شود. یکی از انواع این کرمها Emla cream یا پماد لیدوکائین است.
- پمپ های تزریق دسفرال، دسفرال را به آهستگی وارد بدن می کنند این وسیله اغلب سرنگ محتوی دارو را با سرعت ۱ ml در ساعت به جلو حرکت می دهد و لذا در عرض ۸-۱۰ ساعت یک سرعت ۱۰ سی سی درجه دارو توسط پمپ به آهستگی وارد بدن بیمار می شود. اغلب بیماران ترجیح می دهند که از این پمپ ها در شب استفاده می کنند تا روز مزاحم فعالیت های روزمره آنها نباشد.
- عوارض موضعی تزریق دسفرال را می توان با جابجا کردن محل تزریق، کاهش غلظت دارو و یا در موارد شدید اضافه کردن ۱۰-۵ هیدروکورتیزول به مخلوط تزريقي کاهش داد.

- از آنجاییکه درمان با دسفرال مشکل وقت گیر و گاهی دردناک است راههای عملی برای بیشتر کردن همکاری بیمار کاهش عوارض موضعی، فراهم آوردن بی دردترین سیستم پمپ و بخصوص حمایت خانواده و تیم مراقبت بهداشت است اهمیت زیادی دارد. ورود بیمار به سنین بلوغ استرس ها و برخی وقایع خاص در زندگی بیمار باعث می شود که همکاری بیمار در تزریق مداوم دسفرال دچار خلل شود. هیچ راه کاملی برای محاسبه همکاری وجود ندارد یک راه موفقیت آمیز، آن است که به بیمار تقویمی داده شود که در آن هر انفوزیون دسفرال را ثبت کند، و یا اینکه ویالهای خالی دسفرال را بیاورد. (۱۲)

سایر راههای تزریق:

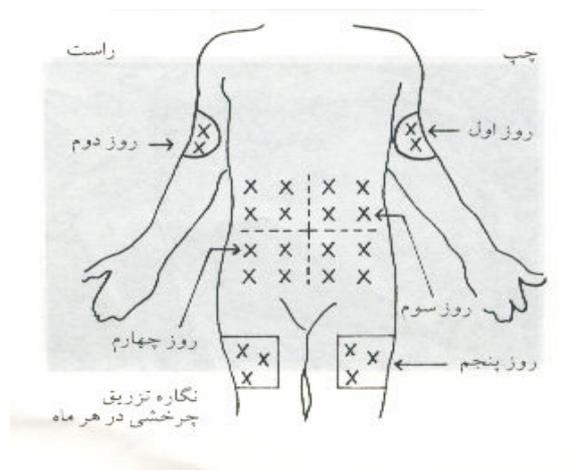
- تزریق وریدی دسفرال همراه با خون: استفاده از تزریق وریدی دسفرال همراه خون باعث بدام انداختن آهن آزادی می شود که ممکن است در اثر صدمه به گلبولهای قرمز موجود در کیسه خون وارد بدن بیمار شده باشد. اغلب از دوز  $40 \text{ mg/kg/dose}$  - ۵۰ در حجمی بین ۳۰۰-۴۰۰ سی سی استفاده می شود بطوری که محلول حاصله ۱۰٪ باشد. اغلب بیمار صبح که برای نمونه گیری برای تزریق مراجعه می کند سرم وصل میشود. بهتر است در حین تزریق خون برای جلوگیری از واکنش های احتمالی حین تزریق خون؛ 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 حجم زیاد سرم نمیتوانند 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-cath دارند که یک کاتتری است که زیر پوست قفسه سینه کاشته شده و یک سر آن وارد دهلیز راست می شود و بیمار سوزن پمپ دسفرال 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 شود.

\* مصرف این دارو در هنگام بارداری توصیه نمی شود.

عوارض مصرف دسفرال

• واکنشهای پوستی موضعی: مثل خارش، اریتم، اندوراسیون و احساس ناراحتی خفیف تا متوسط از عوارض شایع است، تهیه محلول غلیظ از دارو ممکن است از علائم فوق باشد. اغلب توصیه می شود تزریق زیر جلدی به صورت چرخشی انجام شود (شکل ۳)



شکل ۳ - محل های تزریق دسفرال که توصیه میشود که به صورت چرخشی انجام شود (۱۰)

- آلرژی شدید به دسفرال ( نادر ).
- عفونت آنتروکولیت پرسینیائی: يك خطر مهم در بیماران که تحت درمان آهن زدائی با دسفرال هستند، محسوب می شود چون این میکروب برای ادامه حیات به آهن نیاز دارد لذا در این بیماران می تواند باعث عفونت شدید شود. علائم این بیماری تب، دل درد، اسهال و استفراغ می باشد، لذا توصیه می شود در مواردی که بیمار علائم فوق را دارد درمان دسفرال موقتا قطع شود و پس از انجام کشت و درمان مناسب و برطرف شدن بیماری درمان آهن زدائی مجددا شروع شود.
- علائم مسمومیت با دسفرال:
  - مشکلات شنوایی شامل کاهش شنوایی حسی در فرکانسها بالا، وزوز گوش و کری که با قطع دسفرال غیر قابل برگشت می باشد. توصیه به انجام سالیانه شنوایی سنجی در بیماران که تحت درمان با دسفرال هستند، توصیه می شود.
  - اثرات سمی بر چشم : علائم آن به صورت شب کوری، کوررنگی، اختلال میدان دید و کاهش قدرت بینائی می باشد که با قطع دسفرال قابل برگشت می باشد.
  - تأخیر در رشد.
  - تغییرات استخوانی.
  - عوارض نادر: مثل اختلال کلیوی و پنومونی بین نسجی.

### داروهای خوراکی آهن زدایی،

قرص  $Deferiprone=L_1$

- داروی آهن زدای خوراکی است که در حال حاضر در چند مرکز استفاده می شود. 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 داشته است برای بیماران که قادر به مصرف دسفرال نیستند به عنوان داروی دوم بکار برده می شود. سه ملکول  $deferiprone$  برای اتصال به يك 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  $3000 \text{ ng/ml}$  )
  - بروز کاردیو میوپاتی (  $EF < 60\%$  ) و دیگر عوارض قلبی علیرغم مصرف دسفرال
- دارو به شکل قرص های ۵۰۰ میلی گرم و در دوز  $75 \text{ mg/kg/day}$  در سه دوز منقسم می باشد. نیمه عمر دارو در بدن ۸ ساعت می باشد
- عوارض دارو شامل:
- تهوع (شایعترین ۳۰-۳%) که بعد از دو هفته بدون قطع دارو بهتر میشود. مصرف دارو با غذا ممکن است باعث کاهش حالت تهوع شود.
  - افزایش موقت آنزیمهای کبدی ( ۸% ) و علائم گوارشی است که غالباً موقتی و خود به خود بهبود یافته است.
  - آرتریت و آرترا لژی (۱۷-۴%) که گذرا و موقتی است.
  - جدی ترین اثر جانبی آن آگرانولوسیتوز است (تعداد مطلق نوتروفیل  $ANC$  کمتر از  $500/\text{mm}^3$ ). (در ۱% موارد) و اشکال خفیف نوتروپنی (یعنی  $ANC$  کمتر از  $1500/\text{mm}^3$ ) (در ۶-۴% موارد) بیماران دیده می شود. نوتروپنی اغلب پس از قطع دارو برطرف می شود. 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 آنهایی که مبتلا به دیابت بوده اند دیده شده است. که ممکن است نیاز به مصرف مکمل داشته باشد.

- Deferiprone در حیوانات دارویی تراژوژنی است و بیماری‌رانی که قصد دارند حامله شوند، نبایستی آن را مصرف کنند. (۱۴)

در اوایل شروع این دارو ممکن است موقتاً میزان فریتین افزایش یابد که به دلیل تخلیه بافت از آهن است. بیمار در طول درمان با دفریپرون بایستی از نظر بالینی و نیز آزمایشگاهی تحت کنترل باشد. شمارش سلولهای خونی (CBC) بایستی مرتب (در اوایل هر هفته) صورت گیرد و در آن به هر سه رده خونی دقت شود تا در صورت مشاهده افت در تعداد گلبولهای سفید بتوان به سرعت درمان را قطع کرد. در ضمن در اوایل شروع درمان کنترل ماهانه تست های کبدی و فریتین لازم است.

مطالعات بیماران با مشکل قلبی با MRI \*T2 (که یک برنامه نرم افزاری برای مطالعه وضعیت آهن قلب است) نشان می دهد که درمان با دفریپرون باعث کاهش آهن موجود در عضلات قلب شده و بهبود در وضعیت نهایی کار قلب می شود (۱۵)

جهت اطمینان بیشتر از وضعیت آهن کبد و نیز وضعیت کبد از نظر فیبروز توصیه می شود قبل از شروع درمان و نیز در طول درمان بیوپسی کبد انجام شود. (۱۶)

اخیراً مطالعات فراوانی در مورد درمان ترکیبی (Combination Therapy) دسفرال و L1 شده است و ثابت شده در بیماران با بار آهن بالا در مان ترکیبی اثر بهتری در کاهش بار آهن دارد تا هر یک از دارو های فوق به تنهایی؛ در ضمن اینکه می توان از دوز کمتر هر دو دارو استفاده کرد و این باعث کاهش در اثرات سمی آنها می شود؛ در مورد درمان ترکیبی تنوری Shuttle Effect مطرح میشود و آن این است که یک دارویی آهن زدا (L1) به علت سایز کوچک ملکولی وارد سلول شده با آهن درون سلولی باند شده و آنرا وارد جریان خون مینماید؛ سپس دارویی آهن زدای دیگر که ملکول بزرگتری است و وارد سلول نمیتواند بشود (دسفرال) با آهن وارد شده به جریان خون باند شده و آنرا دفع میکند. این بخصوص در بیماران با مشکل قلبی مهمتر است، چون ثابت شده که L1 در کاهش بار آهن قلب مؤثر است و دسفرال در کاهش بار آهن کبد و استفاده ترکیبی این دو در کاهش بار آهن کلی بدن (Total body Iron) بسیار مؤثر است.

بهترین پروتکل از میان پروتکلهای درمان ترکیبی پیشنهاد شده؛ درمان با L1 هر روز (هفت روز در هفته با دوز ۵۰-۷۰ mg/kg) و درمان با دسفرال به مدت دو یا سه روز در هفته (با دوز ۵۰-۷۰ mg/kg) میباشد که در عین اثر بخشی کافی در کاهش بار آهن بدن؛ بیمار را از محدودیت فعالیت ناشی از استفاده از پمپ زیر جلدی میرهاند. البته استفاده از ایندو دارو بصورت هر روز یعنی هفت روز در هفته؛ روزها L1 و شبها دسفرال هم در بیماران با بار آهن بالا بررسی شده؛ اما مطالعات بیشتری برای کنترل عوارض جانبی آن لازم است. (۱۷)

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

استفاده از این دارو در کودکان کمتر از ۷ سال مطالعه نشده و در صورت نیاز با پزشک هماتولوژیست مشورت شود.

استفاده از این دارو در بیماران HCV مثبت مطالعه شده ولی مصرف همزمان با داروی اینترفرون توصیه نمی شود. در صورت نیاز با نظر پزشک هماتولوژیست باشد.

### Exjade؛ Deferasirox؛ ICL 670

دارویی خوراکی جدیدی که اخیراً مطالعات وسیع روی آن شده ICL670 میباشد و نتایجی که تاکنون در مورد آن منتشر شده حکایت از اثر بخشی آن در کاهش بار آهن دارد. مطالعات کلینیکال تریال آن نتایج موفقیت آمیزی را نشان داده و این دارو در نوامبر ۲۰۰۵ توسط اداره دارو و غذا امریکا FDA تایید شده است و در چند کشور در سیستم دارویی آنها به ثبت رسیده و در حال استفاده از آن می باشند. مهمترین حسن این دارو نیمه عمر طولانی آن است و دوز آن ۲۰ mg/kg به صورت مصرف یکبار در روز است

که هم در کودکان و هم بالغین قابل استفاده است. این دارو را می توان به عنوان تک دارویی نیز استفاده کرد و نیاز به درمان ترکیبی نیست. این دارو بصورت قرص های ۱۲۵؛ ۲۵۰؛ ۵۰۰ میلی گرم در بازار وارد شده و علاوه بر آب؛ با آب میوه هم قابل مصرف است که با معده خالی و نیم ساعت قبل از غذا استفاده می شود. آهن باند شده با دارو از راه مدفوع دفع میشود و فقط ۱۰٪ دفع کلیوی دارد. عوارض دارو شامل مشکلات گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، درد، اسهال (۲۶٪) و راش های پوستی (۷٪)، پروتینیوری و افزایش متوسط در سطح کراتینین سرم بوده که در تعداد کم و بدون عارضه خاصی مشاهده شده است. این دارو با سایر داروهای مصرفی در بیماران تالاسمی تداخل چندانی ندارد. (۱۷) البته این دارو گران قیمت است ولی شاید مصرف یکبار در روز و اثربخشی زیاد این دارو بتواند بر قیمت گران این دارو غلبه کند و امید است که در آینده نزدیک این دارو وارد بازار کشور ما نیز شده و بعنوان داروی آهن زدای مؤثر و خوراکی بطور وسیع مورد استفاده بیمارانمان قرار گیرد؛ بخصوص که در دوران نوجوانی و بلوغ ظرفیت مصرف دسفرال (Compliance) بشدت کاهش می یابد و این سنی است که عوارض بار آهن بیشترین اثرات خود را می گذارد.

#### هیدروکسی اوره

با توجه به اینکه علائم بیماران تالاسمیک ناشی از بر هم خوردن تعادل بین سنتز زنجیره هی الف و بتا می باشد که در شرایط نرمال  $\alpha / \beta = 1$  میباشد. در واقع تساوی فوق بصورت زیر است.  
 الف=بتا+گاما+دلتا

در مورد بیماران اینترمدیت این تناسب به ۱/۳ تا ۵/۱ میرسد. میدانیم که در دوران جنینی زنجیره گاما تولید میشود و با زنجیره های الف هموگلوبین F را تشکیل میدهد که اکسیژناسیون بافتی را انجام میدهد. تا ۶ ماهگی که سنتز زنجیره از گاما به بتا سویچ میشود به کار خود ادامه می دهند. حال با استفاده از داروهای 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 اریتروپویسز غیر مؤثر 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
- آلویسی
- اختلالات عصبی

دوز مصرفی : این دارو فقط با تجویز هماتولوژیست و با دوز ۱۵-۲۰ mg/kg/day تک دوز و پاسخ درمانی پس از ۳۰-۴۵ روز دیده می شود.

درمان آهن زدایی	موارد مصرف	دوز دارو	طریقه مصرف دارو	مدت مصرف دارو
دسفرال	فریتین بالای ۱۰۰۰ng/ml	۲۰-۵۰ mg/kg با پمپ بصورت مصرف شبانه زیر جلدی و همزمان با تزریق خون <sup>۱</sup>	۴-۷ شب در هفته بر حسب میزان فریتین	مداوم، بر حسب میزان فریتین تنظیم شود
L1 بصورت Combination therapy با دسفرال	فریتین بالای ۲۵۰۰ ng/ml یا بروز مشکل قلبی EF<60%	L1:75mg/kg ,7d/wk Des :20-50mg/kg , 2-4 d/wk	L1: هر هشت ساعت یکبار دسفرال: با پمپ بصورت مصرف شبانه زیر جلدی	با کنترل پزشکی <sup>۲</sup> تا کاهش میزان فریتین یا برگشت علائم قلبی
L1 بصورت مونوتراپی	حساسیت یا عدم تحمل دسفرال	75-100 mg/kg خوراکی	هر هشت ساعت یکبار	با کنترل پزشکی آتا زمان برطرف شدن حساسیت بیمار
Exjade این دارو فعلاً در بازار ایران موجود نیست	فریتین بالای ۱۰۰۰ng/ml	۲۰ mg/kg خوراکی	یکبار در روز	مداوم، بر حسب میزان فریتین تنظیم شود

## خلاصه ای از درمان آهن زدایی

<sup>۱</sup> برای جزییات بیشتر به درمان آهن زدایی با دسفرال رجوع شود  
<sup>۲</sup> کنترل هفتگی (CBC) و کنترل عوارض دارو

## طحال برداري

بسياري از بيماران تالاسمي به طحال برداري نياز دارند اما درمان به موقع و مناسب اين بيماران ممكن است باعث تأخير و يا پيشگيري از هيپراسپلنيزم شود كه در نتيجه باعث افزايش تأثير تزريق خون و کاهش نياز به طحال برداري خواهد شد. در طول پيگيري بيمار تالاسمي، در هنگام معاينه اندازه طحال بايستي بدقت مشخص و در صورت نياز از سونوگرافي استفاده شود.

برداشتن طحال را بايستي در موارد زير مدنظر داشت:

- نياز ساليانه خون بيش از ۱/۵ برابر بيماراني باشد كه طحال برداري شده اند در صورتي كه هر دو گروه يك روش تزريق خون داشته باشند و ساير دلايل افزايش نياز خون مثل به وجود آمدن آلوآنتي بادي هاي جديد، عفونت و تغيير در هماتوكريت خون تزريقي و ... وجود نداشته باشد ( نياز به تزريق خون بيشتر از 240cc/kg در سال )
- بزرگي طحال با علائمي مثل درد در ربع فوقاني چپ شكم ( Left Upper quadrant ) يا سيري زودرس و يا آنكه طحال آنقدر بزرگ شده باشد كه احتمال پارگي داشته باشد.
- لكوپني يا ترومبوسيتوپني به علت بزرگي طحال بوجود آمده باشد بنحويكه باعث مشكلات باليني مثل عفونت باكتريال مكرر يا خونريزي شود. عموماً" توصيه مي شود طحال برداري را حداقل تا سن ۵ سالگي به تأخير بياندازند چون خطر عفونت خوني شديد قبل از اين سن وجود دارد.

نكات مهم در طحال برداري :

- استفاده از واكسنهاي پنوموكوك، مننگوكوك و هموفيلوس انفلوانزا حداقل دو هفته قبل از انجام طحال برداري و پس از آن تزريق ياد آور واكسن با فواصل مشخص ( هر پنج سال يكبار )؛ البته واكسن هموفيلوس در حال حاضر در كشور ما در دسترس نيست اما جزء برنامه واكسيناسيون بيماران تالاسمي محسوب ميشود. واكسن مننگو كوك از ويالهاي دو ظرفيتي كه براي سربازان تزريق مي شود ؛ استفاده ميشود
- استفاده از آنتي بيوتيك جهت پيشگيري از عفونت ها بصورت مداوم توصيه مي شود. اغلب كپسول پني سيلين ۱۲۵ ميلي گرم دو بار در روز براي كودكان زير ۵ سال و ۲۵۰ ميلي گرم دو بار در روز و يا ۵۰۰ ميلي گرم يكبار در روز براي بيماران بالای ۵ سال و يا تزريق عضلاني ماهانه آمپول پنادر توصيه ميشود.
- آموزش به بيمار و والدين در اهميت تشخيص و گزارش بيماري تب دارو ارجاع سريع بيمار به يك مركز درمانی جهت شروع درمان سريع .
- در بيماران مبتلا به سيكل سل به دليل امكان بروز كريس هاي سيكلي در طحال و حالت اتو اسپلنكتومي؛ تزريق واكسن و شروع آنتي بيوتيك پروفيلاكسي از همان بدو تولد يا زمان تشخيص توصيه ميشود.

## عوارض بيماري تالاسمي و درمان آن

كيفيت و طول عمر بيماران تالاسمي وابسته به تزريق خون در طول چند سال اخير تغيير يافته است، بنحويكه طول عمر آنها به راحتی به دهه سوم و بيشتر مي رسد كه البته با كيفيت خوب زندگي نيز همراه است، اما عوارض اين بيماري هنوز از جمله مسائل بسيار مهم در اين بيماران ميباشد. از اين رو بعد از درمان آهن زدائي به درمان عوارض هاي گوناگون تأكيد فراوان شده است و اجراي پروتكل درمانی استاندارد و ايده آل منوط به همكاري پزشك معالج و ساير متخصصين مربوطه جهت مشاوره هاي لازم مي باشد.

همانطور كه قبلاً" مطرح شد، مهمترين اصل درمان تزريق خون منظم مي باشد چرا كه كم خوني سبب بروز عوارض متعددي از جمله کاهش رشد، افزايش فعاليت مغز استخوان و در نتيجه تغييرات اسكلتي و استخواني، بزرگي كبد و طحال و حتي مي تواند سبب مرگ بيمار شود. انجام معاينات مكرر، بررسي

CBC ماهانه، فریتین هر ۳-۶ ماه و ... توسط هماتولوژیست در کاهش این خطرات بسیار مؤثر خواهد بود.

دومین اصل درمانی بیماران، درمان آهن زدایی می باشد، در بیماران تالاسمی ماژوری که درمان آهن زدا نمی گیرد تجمع آهن پیوسته ادامه می یابد و هنگامی که حدود ۲۰ گرم آهن در بدن رسوب کرد، میتوان انتظار داشت که یافته های بالینی شدید بعلت افزایش بار آهن بروز کند از مهمترین عوارض افزایش آهن می توان به بیماریهای قلبی- کبدی- غدد درون ریز و ... اشاره نمود.

#### عوارض قلبی:

عوارض قلبی مهمترین علت مرگ و یکی از مهمترین علل ناتوانی این بیماران می باشد. ضایعه اختصاصی قلب ناشی از رسوب آهن بر روی میوفیبر همراه با تکه تکه شدن میوفیبریل و کاهش حجم میتوکندری در میوسیت است. بیماری قلبی شدید ناشی از انباشتگی آهن معمولاً " بدون علامت است ولی هنگامی که علائم آن ظاهر شوند 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. (۱۸)

ارزیابی منظم قلب باعث تشخیص مراحل اولیه ناراحتی قلبی می شوند که می تواند منجر به اقدام به درمان سریع شود که از طریق گرفتن شرح حال ، معاینه فیزیکی، ارزیابی قلبی شامل الکتروکاردیوگرام، رادیوگرافی سینه، اکوکاردیوگرافی و آنالیز ۲۴ ساعته ECG ، تست ورزش و ... صورت می گیرد. دفعات ارزیابی قلبی به سن بیمار ، وجود و شدت عارضه قلبی بستگی دارد و به ترتیب زیر است:

- بیماران که بدون علامت هستند و به خوبی درمان آهن زدایی گرفته اند و وضعیت قلب آنها طبیعی است، پس از سن ۱۰ تا ۱۵ سالگی سالیانه.
  - بیماران بدون علامتی که اختلال قلبی متوسط دارند، هر ۶ تا ۸ ماه ( باتوجه به تست های خاص)
  - بیماران که بیماری قلبی شدید دارند بسته به شرایط بالینی آنها هر ۱ تا ۴ ماه.
- درمان بیمار با نظر پزشک متخصص قلب می باشد و همکاری پزشک معالج و متخصص قلب برای اجرای بهتر پروتکل درمانی لازم است.

#### عوارض غددی:

اختلالات غدد درون ریز از شایع ترین عوارض تالاسمی است. علیرغم درمان آهن زدایی خوب و شروع درست و زود از ابتدای زندگی ، مشکلاتی مثل تأخیر در بلوغ جنسی، اختلال در باروری ممکن است کماکان وجود داشته باشد. تعیین شیوع عوارض اندوکرین بعلت تفاوت سن شروع درمان آهن زدایی در بیماران و بهبود در بقاء بیماران که درمان آهن زدایی درستی گرفته اند. مشکل است. مشکلات غددی از طریق تجمع آهن در غدد درون ریز و یا بطور غیرمستقیم از طریق محور هیپوتالاموس/ هیپوفیز ایجاد می شود. کوتاهی قد، تأخیر بلوغ ، کم کاری پاراتیروئید و دیابت از جمله عوارض افزایش بار آهن ناشی از تزریق خون هستند که به خوبی شناخته شده اند. (۱۹)

با بکارگیری درمان مطلوب و کامل آهن زدایی با دسفرال در ۳۰-۲۰ سال گذشته بیماران تالاسمی اکنون به رشد نسبتاً طبیعی دست یافته اند، در اکثر موارد، این بیماران به بلوغ کامل جنسی میرسند که در نتیجه، پیش آگهی تولید مثل و کیفیت زندگی بدون عارضه را در آنها بهبود می بخشد. بررسی بیماران مبتلا به تالاسمی که دچار مشکلات غددی هستند به وسیله مشاوره با پزشکان فوق تخصص غدد و طبق ضوابط خاص خود انجام می گیرد.

#### عوارض کبدی:

بیماری کبدی ناشی از تجمع آهن علت شایع دیگر مرگ و میر این بیماران است. تشکیل کلاژن ، فیبروز پورتال در عرض ۲ سال پس از شروع تزریق خون گزارش شده است و اگر با آهن زدایی مؤثر پیشگیری نشود می تواند 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 فیروز در این بیماران زمانی که تجمع آهن به بیش از ۷ میلی گرم در هر گرم از وزن خشک کبد برسد افزایش می یابد.
- وجود همزمان هپاتیت مزمن B و یا C که شیوع آنها از ۹٪ تا ۷۰٪ در بیماران تالاسمی ماژور بسته به مناطق مختلف جهان تفاوت دارد، بیماری کبدی ناشی از آهن را تشدید می کند. بعضی از پژوهشگران پیشنهاد کرده اند که حفظ میزان آهن کبد در حدود ۳/۲ تا ۷ میلی گرم در هر گرم از وزن خشک کبد باید بعنوان هدف درمان آهن زدائی قرار گیرد. اما به درستی مشخص نیست این حد از آهن کبد با کدام سطح از فریتین سرم ارتباط دارد.
- 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.
  - تغییر ایمنی بیمار به علت هیپراسپلنیزم، انباشتگی آهن و درمان آهن زدایی.
- از جمله عفونت های شایع در این بیماران هپاتیت B و C ، CMV ، مالاریا و ... میباشد.
- هپاتیت ها از مهمترین عفونت ها میباشد. عفونت حاد عموماً خوش خیم است و بیش از ۸۰٪ موارد بدون علامت و زردی است. عفونت مزمن در ۸۵٪ موارد اتفاق می افتد و منجر به بیماری مزمن کبدی میشود ولی به علل ناشناخته 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 ۵-۱۰٪ عفونت ها دیده می شود و احتمال آن بخصوص پس از ایجاد سیروز است.
- هپاتیت C مزمن ممکن است بعقل زیر شدیدتر باشد:
- ۱- همراه بودن با انباشتگی آهن
  - ۲- عفونت های ویروسی دیگر (HIV , HBV)
- بطور کلی آستانه شروع درمان در تالاسمی ماژور بایستی پایین تر از افراد دیگر باشد. تست آنتی بادی:
- در مرحله حاد آنتی بادی ها ۳ تا ۶ ماه پس از تماس با هپاتیت C افزایش می یابد و ظاهر شدن آنتی بادی ها ممکن است همزمان و یا به دنبال 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 پایش 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.
- 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 زا بودن، پیشرفت بیماری، پاسخ درمانی، وخیم شدن و عود بیماری در ارتباط است.
  - در بیمارانی که تولید آنتی بادی کافی ندارند، دچار نقص ایمنی هستند و در انتقال عفونت از مادر به نوزاد، عفونت را تأیید می کند.

بیوپس کبد در تالاسمی ماژور:

خصوصیات پاتولوژی بیوپسی کبد در هیپاتیت C (تجمع لنفوسیتی پورت، steatosis و ضایعه مجرای صفاوی) اختصاصی نیستند. قبل از شروع درمان 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.

درمان پیشگیری با فواصل منظم توسط مشاوره های تخصصی گوارش و عفونی انجام می گیرد. هر چند که در حال حاضر، آزمایش های سرولوژی مخصوص و حساسی در دسترس است، ولی تعداد زیادی از کسانی که قبلاً "تزریق خون داشته اند دچار عفونت شده اند. هنوز در کشورهای که اقدامات لازم برای تولید خون سالم وجود ندارد، تعداد زیادی دچار این عفونت می شوند. شیوع HIV در تالاسمی بسیار متغیر است و از کمتر از ۱٪ تا بیش از ۲۰٪ شیوع دارد. بیماران مبتلا به تالاسمی و عفونت HIV بایستی با همکاری یک 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 نظیر 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 شوند و نیاز به پیگیری ماهانه دارد، در نتیجه پزشک مرکز تالاسمی، دارای بسیاری از خصوصیات "پزشک خانواده" میشود 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 دارند یا منزوی هستند. احساس آنها ممکن است به سرعت از افسردگی به عصبانیت تغییر پیدا کند و یا بالعکس. پزشک بایستی 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 میگیرد.

### سایر درمانهای کمکی در تالاسمی

در بیماران تالاسمی به دلیل فعالیت بیشتر مغز استخوان نسبت به افراد عادی و استعداد به پوکی استخوان توصیه به مصرف روزانه و مداوم قرص کلسیم - د (Ca - D tablet) می شود. البته اگر در بیماری با آزمایش سنجش تراکم استخوان وجود پوکی استخوان مطرح شد باید که علاوه بر درمان با قرص کلسیم - د از درمان های دیگر مرتبط با آن هم استفاده نماید. استفاده از قرص فولیک اسید (1 or 5 mg بر حسب نیاز) برای بیماران تالاسمی بخصوص تالاسمی اینترمدیا که تزریق خون ندارند توصیه می شود. استفاده از این دارو در بیماران تالاسمی ماژور هم که ممکن است به اندازه کافی خون دریافت نمایند هم مفید است. استفاده از ویتامین های گروه ب (Vit B Complex) بخصوص در بیماران تالاسمی اینترمدیا که تزریق خون ندارند توصیه می شود. چون این بیماران مغز استخوان بسیار فعالی دارند لذا کمبود ویتامین های گروه ب مخصوصاً ویتامین B12 تواندیم بروز نماید که بصورت افزایش MCV و ماکروسیتوز دیده شود. استفاده از این دارو در بیماران تالاسمی ماژور هم که ممکن است به اندازه کافی خون دریافت نمایند هم مفید است. استفاده از ویتامین C در هنگام مصرف دسفرال با پمپ و نیز کپسول پنی سیلین در بیماران طحال برداری شده در مباحث قبلی ذکر شده است.

استفاده از کپسول سولفات روی یا ترکیبات ویتامین E و یا سایر دارو های کمی بر حسب علائم بیمار و صلاحدید پزشک تجویز می شود .  
وضعیت بررسی پاراکلینیک بیماران در لیست بررسی آزمایشگاهی و بالینی بیماران درج شده است.

### چک لیست بررسی آزمایشگاهی و بالینی (۶)

سالیانه:	ماهانه:
<p>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,Cholestrol,LDL.HDL <input type="checkbox"/></p> <p>anti-HIV 1+2<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><b>در صورت نیاز</b></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><input type="checkbox"/> CxR</p> <p><input type="checkbox"/> anti HB<sub>c</sub> I<sub>g</sub>M</p> <p><input type="checkbox"/> HB<sub>e</sub>Ag</p> <p><input type="checkbox"/> anti HDV</p> <p><input type="checkbox"/> HCV-RNA</p>	<p>CBC <input type="checkbox"/></p> <p>هر شش ماه یکبار:</p> <p>فریتین <input type="checkbox"/></p> <p>شیمی بالینی</p> <p>گلوکز <input type="checkbox"/></p> <p>اسیداوریک <input type="checkbox"/></p> <p>اوره <input type="checkbox"/></p> <p>کراتینین <input type="checkbox"/></p> <p>الکالین فسفاتاز <input type="checkbox"/></p> <p>کلسیم <input type="checkbox"/></p> <p>فسفر <input type="checkbox"/></p> <p>ALT/SGPT <input type="checkbox"/></p> <p>AST/SGOT <input type="checkbox"/></p> <p>بیلیروبین توتال و مستقیم <input type="checkbox"/></p> <p>PT,PTT <input type="checkbox"/></p> <p>ویروسی</p> <p><input type="checkbox"/> پانل هپاتیت C</p> <p>(anti-HCV, anti-HCV RIBA</p> <p><input type="checkbox"/> پانل هپاتیت B</p> <p>(HbsAg,anti-HBs,anti-HbcIgG)</p> <p><b>سالیانه</b></p> <p><input type="checkbox"/> معاینه کامل فیزیکی</p> <p>بررسی قلب</p> <p><input type="checkbox"/> اکو قلب</p> <p><input type="checkbox"/> EKG</p> <p><input type="checkbox"/> عملکرد سیستول و دیاستول</p> <p><input type="checkbox"/> کوتاه شدن کسر جهشی (fractional shortening)</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 وجود ندارد داشته باشد.

## واحد اختصاصی تالاسمی

### 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 متخصص تالاسمی را دریافت دارند. این مراقبت تخصصی تنها زمانی مؤثر است که در یک مرکز اختصاصی جداگانه برای بیماران دچار هموگلوبینوپاتی ارائه گردد.

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 ناهای بالینی مختلفی از خود نشان دهد در کشورهایی که مدت زمان طولانی است که چنین بخش هایی تأسیس گردیده موفقیت درمان بیماران کاملاً مشهود می باشد.
- ۲- بیماری تالاسمی از درمانهای بیماریهای حاد کاملاً مجزا می باشد چرا که تأکید بر حفظ سلامتی در طول زمان می باشد و درمان این بیماران مادام العمر می باشد.
- ۳- ارتباط متقابل خانواده و دوستان با بیمار تالاسمی بسیار مهم است بنابراین ادامه درمانی که سبب افزایش ظرفیت حمایتی خانواده شود خصوصاً در سالهای نوجوانی که بیمار مسئولیت درمان خود را بر عهده می گیرد، بسیار مهم است و این آموزشها و خدمات در مراکز خاص درمانی بیماران تالاسمی سهل الوصول تر است و انگیزه بیمار در جهت ادامه مستمر درمان خود بیشتر می شود.
- 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.

باتوجه به مطالب فوق این مرکز مشخصات واحد تالاسمی را بدینگونه تعریف می نماید:

### مشخصات واحد تالاسمی

با توجه به فرارگیری کشور ایران در کمربند تالاسمی و شیوع بالای تالاسمی در آن ، سازماندهی مراکز تالاسمی در راستای برنامه ریزیهای صحیح درمانی این دسته از بیماران امری ضروری به نظر می رسد. یک واحد تالاسمی استاندارد باید دارای فضایی فیزیکی ، تجهیزات ، کادر درمانی ماهر و ... با خصوصیات ویژه ای باشد ، تادرمان بیماران ، درمان عوارض و پیگیری بیماران به نحو احسن صورت گیرد.

### ساختمان

هر واحد تالاسمی حتی الامکان باید 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 با زمین بوده در غیر اینصورت تسهیلات لازم جهت دسترسی آسان به واحدمربوطه وجود داشته باشد. (آسانسور)

دیوار تمام واحد باید صاف و قابل شستشو 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 که درمان اصلی بیماران شامل تزریق خون و دسفرال در آنجا صورت می گیرد.

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

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

وجود اتاق انتظار ، اتاق غذاخوری بیماران (بعلت درمان طولانی مدت در حدود ۱۲-۸ ساعت در روز) ، سرویسهای بهداشتی جداگانه و دستشویی جهت بیماران و رعایت بهداشت ضروری به نظر می رسد. محلی جهت معاینه پزشک (به ازا هر ۱۵-۱۰ بیمار مراجعه کننده 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 دو صورت پرونده ای و یا در صورت امکان مجهز به سیستم کامپیوتری باشد. همچنین انباری جهت نگهداری وسایل و تجهیزات مصرفی و داروهای مورد نیاز را باید در نظر گرفت. وجود یک مرکز دارویی باعث می شود بیمار در همان روز مراجعه، اقدام به تهیه داروهای مورد نیاز ماهانه خود نماید و تا ماه بعد دیگر نیاز به مراجعه به یک مرکز درمانی یا دارویی نداشته باشد.

#### تجهیزات :

هر واحد تالاسمی باید ساختار مکانی ، تهویه و نور مناسب ، آسانسور (در ساختمان چند طبقه) ، تلفن عمومی رایگان را داشته باشد. بعلت طولانی بودن زمان درمان در هنگام تزریق خون وجود تلویزیون ، ویدئو و ... در روحیه بیماران بسیار مفید می باشد. تجهیزات اقدامات اورژانسی شامل اکسیژن ، آمبو ، ساکشن ، ECG ، دفیبریلاتور و ترالی اورژانس باید در هر واحد وجود داشته باشد.

#### کادر درمانی :

در یک واحد اختصاصی تالاسمی ، پزشک معالج ( فوق تخصص خون اطفال/ داخلی – متخصص اطفال/ داخلی- عمومی ) که بطور اختصاصی در تالاسمی تجربه کافی را داراست، بر کلیه جنبه های درمان نظارت کرده و در موارد لزوم بیمار را به پزشکان متخصص و فوق تخصص ارجاع می دهد. 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 ، مسئول بایگانی نیز جزئی از کادر درمانی شاغل در هر واحد تالاسمی می باشند.

یک بانک خون استاندارد در درمان تالاسمی حائز اهمیت فراوان است. وظیفه آن تهیه مقادیر مورد لزوم خون مناسب برای درمان بیماران تالاسمی است و پزشک مسئول واحد تالاسمی باید کارمندان بانک خون را نسبت به نیازهای بیمارانی که به صورت مزمن تزریق خون دریافت می کنند حساس نگه داشته و نظارت لازم را در این مورد داشته باشد.

وجود پزشک ثابت در درمانگاه تالاسمی باعث می شود که بیماران ضمن مراجعه جهت تزریق خون مرتباً توسط پزشک ویزیت شده، معاینه بالینی، تعیین نیاز خونی بر حسب شرایط بالینی بیمار انجام شود و

همزمان تجویز داروهای مورد نیاز در شرایط خاص مثل بیماریهای همراه و تجویز دسفرال به همراه خون صورت گیرد. ضمناً در صورت بروز واکنشهای ناشی از تزریق خون، اقدامات صحیح درمانی سریعتر صورت پذیرد.

پرسنل و واحدهای مورد نیاز :

۱. پزشك عمومي : ۱ نفر براي شيفت صبح و شيفت عصر يا long day.
۲. پرستار : براي هر ۶-۵ نفر بیمار يك پرستار در هر شيفت يا 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

پزشك عمومي :

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 بر حسب کامل بودن آزمایشات، واکنشهای 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 پزشك متخصص وجود دارد، ویزیت شش ماه یکبار و کنترل بیماران و پرونده های آنها بعهدہ متخصص اطفال/ داخلی می باشد.

پرستار :

۱. نمونه گیری جهت CBC و سرم برای تست سازگاری (کراس مچ) .
۲. تزریق دسفرال وریدی همراه با خون.
۳. تزریق پنی سیلین ماهانه و یا تزریقات ضروری بیماران.
۴. تزریق خون.
۵. تزریق داروهای لازم در صورت بروز واکنشهای ناشی از تزریق خون.
۶. سایر اقدامات درمانی

بانك خون :

۱. تعیین گروه خون بیماران بطور دقیق انجام آزمایشات سازگاری خون (کراس مچ) و در صورتیکه 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 بیمار.

منشی درمانگاه :

۱. تعیین نوبت بیمار برای تزریقات منظم خون.
۲. تعیین و تنظیم تعداد بیمار در روزهای تزریق خون بطوری که بیمار تقریباً مراجعات یکسان در روزهای یک ماه داشته باشند.
۳. کنترل دفترچه های بیمه

بایگانی :

۱. کنترل پرونده های بیمار.
۲. ارسال پرونده ها به اتاق معاینه در حین ویزیت بیمار.

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.

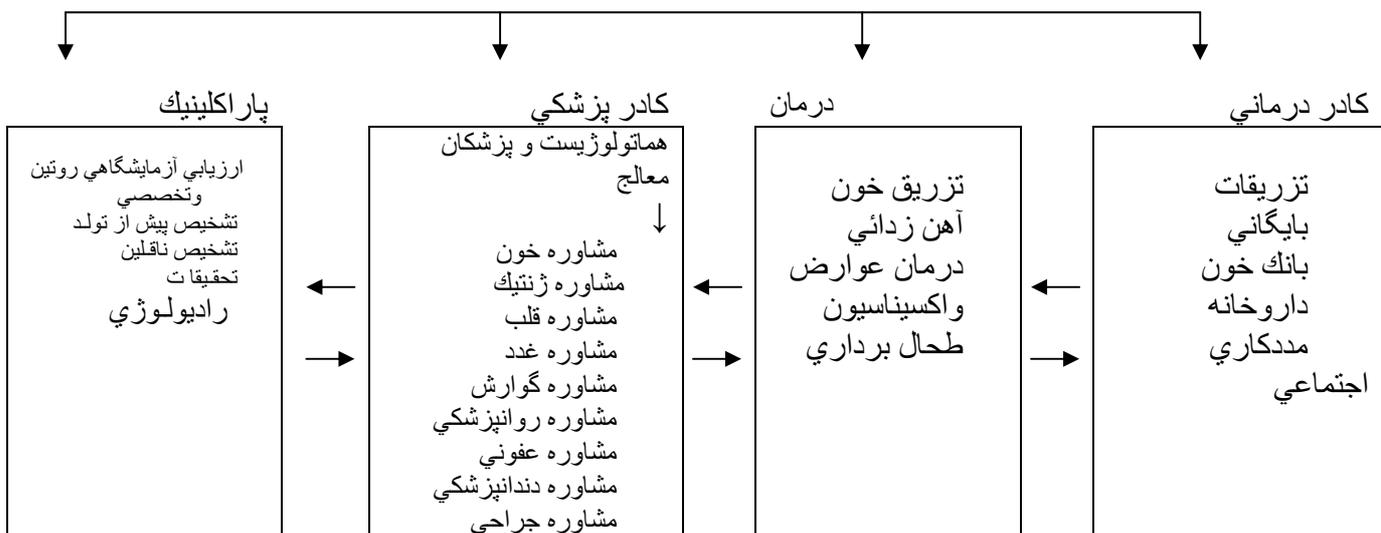
کلینیک تخصصی :

تعیین وقت بیمار 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



پزشك ناظر بايد جلسه هاي منظمي را براي كارمندان با اهداف زير تشكيل دهد:

- در مورد جنبه هاي تشكيلايي فعاليت هاي واحد و حل آن.

- تجديد انگيزه هاي كارمندان براي كار كردن در زمينه تالاسمي.

در صورتي كه واحد تالاسمي با اين مشخصات سازماندهي شود ، درمان اين بيماران در حد كمال خواهد بود و در عين حال متضمن بالاترين حد ممكن آسودگي و راحتي براي بيماران تالاسمي و خانواده آنهاست. اين نکته كه بيماران تالاسمي احساس كنند كه واحد متعلق به آنهاست و اين گروه همانند يك خانواده بزرگ مي مانند و مصالح آنها براي كارمندان طبي واحد حائز اولويت است، امري ضروري است. براي ارائه يك درمان مناسب و مداوم و تضمين يك زندگي طولاني و پربار ، براي بيماران تالاسمي درمان آنها در طولاني مدت مستلزم تشريك مساعي بيمار و خانواده او با يك گروه خوب سازمان داده شده در واحد تالاسمي مي باشد.

1. Nathan and oski Hematology of infancy and childhood, saunders 5<sup>th</sup> edition 1998 Thalassemia PP= 811- 886.
2. Williams hematology 6<sup>th</sup> edition 2001 mc Graw Newyork-
3. Iron metabolism PP: 295- 304,- Thalassemia PP: 547- 580.
4. گزارش وزارت بهداشت در مورد برنامه کشوری از تالاسمی در سال ۱۳۷۹
5. Hoffman Hematology basic principle and practice ۳<sup>rd</sup> edition- 2000 charchil livingstone, Newyork. Thalassemia syndrom; PP: 485- 51
6. Thalassemia International Federation : Guidelines for the clinical Management of Thalassemia : Nisocia ,cyprus TIF 2000
7. Wintrob's clinical hematology 10<sup>th</sup>. Edition 1999 lea and febiger. Philaderphia the thalassemia 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. Thalassemia management Educatuonal material TIF: Thalassemia 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 Thalassemia , Blood 55:55-60 1980
14. Cazzola M, Destefane P , pronchioz et al : Relation ship between transfusion regimen and suppression of erythroipoiesis 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
19. 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 2003

# فورمهای مخصوص پرونده بیماران تالاسمی

فورمهای زیر برای بیماران تالاسمی جهت تشکیل پرونده و معاینات بالینی و آزمایشگاهی برای یکنواخت کردن اطلاعات بیماران در سرا سر کشور توصیه میشود



## اطلاعات پایه پزشکی

این قسمت توسط پزشك تکمیل شود.

- ۱- وضعیت تالاسمی فرد:  ماژور  اینترمدیا  آلفا تالاسمی  سیکل تالاسمی  سیکل سل  تعیین نشده
- ۲- سن تشخیص: .....
- ۳- گروه خون: ..... ۴- گروه فرعی خون (در صورت آزمایش): .....
- ۵- الکتروفورز هموگلوبین: HbA<sub>2</sub> ..... درصد HbA<sub>2</sub> ..... درصد HbF ... درصد سایر Hb ها .....
- ۶- بیمار از چه سنی به تزریق خون مرتب نیاز پیدا کرده است؟ ..... ۷- فواصل تزریق خون ..... روز
- ۸- معمولاً از کدام خون استفاده می شود:  گلبول متراکم شسته شده  گلبول متراکم شسته نشده
- ۹- آیا بیمار معمولاً از فیلتر تزریق خون استفاده می کند؟  بلی  خیر
- ۱۰- بیمار در هر نوبت تزریق خون چه میزان خون دریافت می کند؟ ..... میلی لیتر یا ..... واحد
- ۱۱- آیا بیمار دسفرال مصرف می کند؟  خیر  بلی
- ۱۲- سن شروع تزریق دسفرال ..... سالگی ..... ۱۳- روش تزریق .....
- ۱۴- تعداد مصرف دسفرال هفتگی ..... آمپول
- ۱۵- آیا از داروی آهن زدای دیگری استفاده می کند؟  خیر  بلی (با ذکر نام) .....
- ۱۶- آیا بیمار طحال برداری شده است؟  بلی  خیر
- ۱۷- در چه سنی طحال برداری صورت گرفته است؟ ..... سالگی
- ۱۸- واکسیناسیون قبل از طحال برداری:  پنوموکوک  مننگوکوک  هموفیلوس آنفلوانزا
- ۱۹- آیا بیمار واکسن هپاتیت دریافت کرده است؟  بلی  خیر  نمیدانم
- ۲۰- آیا تاکنون بیمار برای پیوند مغز استخوان اقدام نموده است؟  بلی  خیر
- ۲۱- آیا تاکنون بیمار پیوند مغز استخوان انجام داده است:  بلی  خیر
- ۲۲- سابقه ابتلا به بیماریهای همراه:  HCV  HBV  بیماریهای دیگر (ذکر نام بیماری) .....

مهر و امضای پزشك:

تاریخ:

کد
شماره پرونده

درمانگاه تالاسمی:  
شهرستان:

مرکز:

نام:	نام خانوادگی:	سال تولد:	نوع تالاسمی:	گروه خون:
------	---------------	-----------	--------------	-----------

تاریخ											
معاینات											
زن											
قد											
فشارخون											
سر											
صورت											
										چشم	
											منتحمه
										اسکرا	
گوش											
										حلق	
											دهان
											لوزه ها
										دندانها	
غده تیروئید											
غدد لنفاوی گردن											
										قفسه سینه	
											پستانها
										ریه	
										قلب	
											ریتم
										صدا	
										شکم	
											کبد
										طحال	

										تاريخ	معاينات	
											وضعيت رشد جنسي (SMR)	ناحيه تناسلي
											فوقاني	اندامها
											تحتاني	
											ستون فقرات	
											پوست	
											مو	

فرم بررسی آزمایشگاهی

نام:	نام خانوادگی:	سال تولد:	نوع تالاسمی:
------	---------------	-----------	--------------

بررسی بیوشیمی

										تاریخ آزمایش
										FBS
										2hpp
										Bun
										Cr
										Ca
										Ph
										Uric acid
										Alk.ph
										SGOT
										SGPT
										T.Bili
										D.Bili
										LDH
										Ferritin
										TG
										Cholestrol
										U/A
										U/C

بررسی هماتولوژی

											تاریخ آزمایش
											Hb
											WBC
											plt×1000
											PT
											PTT

بررسی اندوکراین

											تاریخ آزمایش
											T <sub>3</sub>
											T <sub>4</sub> (FT <sub>4</sub> )
											<b>TSH</b>
											T <sub>3</sub> RU
											LH
											FSH
											Testosteron
											Estradiol
											DHEAS
											PTH

بررسی ویروسی

											تاریخ آزمایش
											HBSAg
											HBSAb
											HBCAb
											HCVAb
											HIVAb
											HCVRIBA
											HCVPCR

آزمایشات در موارد خاص:

## فرم خون شناسي

<p>نوع تالاسمي: _____</p> <p>حجم خون تزريقي: _____</p> <p>تب ز: _____</p> <p>الرژيك: _____</p> <p>مصرف دسفرال وريدي با خون: _____</p> <p>وضعييت طحال: _____</p>	<p>سال تولد: _____</p> <p>الکتروفورز اوليه: _____</p> <p>فواصل تزريق خون: _____</p> <p>هموليتيک: _____</p> <p>ميزان دسفرال هفتگي: _____</p> <p>نامنظم <input type="checkbox"/> منظم <input type="checkbox"/></p>	<p>نام خانوادگي: _____</p> <p>Hb قبل از تزريق خون: _____</p> <p>سن شروع تزريق خون: _____</p> <p>نوع خون تزريقي: _____</p> <p>سابقه واکنش هاي حين تزريق خون: _____</p> <p>سن شروع مصرف دسفرال: _____</p> <p>مصرف دسفرال: _____</p>
---	--	---

توضيحات	تاريخ



فرم ثبت توضیحات

نام:	نام خانوادگی:	نوع تالاسمی:
------	---------------	--------------

تاریخ	توضیحات

فرم واکسیناسیون بیماران تالاسمی

نام: سن شروع تزریق خون:	نام خانوادگی: سن طحال برداری:	سال تولد: نوع تالاسمی:	
----------------------------	----------------------------------	---------------------------	--

واکسن ہپاتیت		واکسن پنوموکوک		واکسن مننگوکوک		واکسن هموفیلوس آنفلوانزا	
نوبت اول		نوبت اول		نوبت اول		نوبت اول	
نوبت دوم		یادآور اول		یادآور اول		یادآور اول	
نوبت سوم		یاد آور دوم		یاد آور دوم		یاد آور دوم	
یادآور اول		یادآور سوم		یادآور سوم		یادآور سوم	
یادآور دوم		یادآور چہارم		یادآور چہارم		یادآور چہارم	
یادآور سوم		یادآور پنجم		یادآور پنجم		یادآور پنجم	

چک لیست کارهای درمانی بیماران تالاسمی

کد
شماره پرونده

درمانگاه تالاسمی:  
شهرستان:

مرکز:

نام:	نام خانوادگی:	سال تولد:	نوع تالاسمی:	گروه خون:
------	---------------	-----------	--------------	-----------

										تاریخ
										بررسی
										آزمایشات شش ماهه
										۱- بررسی هپاتیتها
										۲- بررسی کار کلیه
										۳- بررسی کار کبد
										۴- بررسی قند خون
										۵- بررسی فریتین
										۶- معاینات شش ماهه
										بررسی های سالیانه
										مشاوره قلب و اکوی
										مشاوره غدد
										مشاوره گوارش
										ازمایش سنجش تراکم استخوان



## فواصل تزریق خون؟

اگر HCT خون تزریقی ۷۰٪ باشد روزانه یک گرم افت Hg خواهیم داشت. از طرفی هر 3cc/kg/pc یک گرم افزایش در Hg ایجاد میکند. مثلاً در بیماری با وزن ۳۰ Kg و  $Hg < 10$  برای رساندن هموگلوبین به ۱۴

$$P.C \text{ سی سی } ۳۶۰ = ۳۰ * ۴ * ۳$$

نیاز دارد. که پس از ۴ هفته مجدداً به ۱۰ میرسد.

توجه: اگر فواصل نیاز به تزریق خون به ۲ هفته یا کمتر برسد باید با هماتولوژیست مشورت شود.

## عوارض تزریق خون؟

### ۱- واکنش‌های همولیتیک حاد

عموماً بدلیل ناسازگاری ABO و ناشی از خطای پرسنلی است. با بیقراری، ناراحتی قفسه سینه، درد عضلات، تب و تهوع و استفراغ حین تزریق خون تظاهر میابد. درمان شامل: قطع تزریق - تزریق نرمال سالین - عودت کیسه خون به انتقال خون جهت آزمایشات تکمیلی و میکروبی - ثبت مشخصات کامل کیسه خون.

۲\_ واکنش همولیتیک دیررس: بدلیل الوانتی بادیها علیه گروهاپفرعی خون و لیز مزمن RBC رخ میدهد. ۵-۱۰ روز بعد از تزریق بانمی و بی حالی مراجعه میکنند. و باید با هماتولوژیست مشورت شود.

۳\_ واکنش تبار غیر همولیتیک:

بدلیل اوتوانتی بادیها بر علیه انتی ژنهای لکوسیتی و پلاکتها و یا ایمونوگلوبولینها میباشد و بصورت واکنش‌های تب دار میباشد.

درمان شامل قطع تزریق - تب بر - استروئید در صورت نیاز

۴\_ واکنش الرژیک: اغلب بدلیل حساسیت به پروتئینهای پلاسمایی ایجاد میشود و با علائم کهیر - تب و لرز و سر درد ظهور میابد. بهتر است خون یکبار شسته شود و سپس با فیلتر تزریق شود. انتی هیستامین در رفع علائم مفید است.

۵\_ افزایش بار آهن (در آهن زدایی بحث شده است)

۶\_ عفونتها: ویروسها (هیپاتیت B, C) و HIV مهمترین موارد فوق هستند.

۷\_ افزایش حجم: در موارد تزریق خون با حجم بالا اتفاق می افتد و باعث افزایش کار قلب میشود. تزریق آهسته و معاینات مکرر توسط پزشک در جلوگیری از این موارد موثر است.

۸\_ اختلال الکترولیتی: کیسه خون با تاریخ بالا حاوی مقادیر زیادی پتاسیم است که میتواند خطرناک باشد. لذا خون تازه کمتر از ۱۰ روز از زمان اهدا توصیه میشود.

## آهن زدایی: تزریقی (دسفرال) خوراکی (دیفریپرون و exjade)

هر واحد خون ۴۵۰ سی سی حاوی ۲۰۰ میلی گرم آهن است. ذخیره آهن بدن ۴ گرم است. جذب آهن از دستگاه گوارش در بیماران تالاسمیک ۱۰-۱۵ برابر است. بدنبال تزریق خون و همولیز افزایش بار آهن خواهیم داشت. اگر در هر سال ۱۵-۲۰ کیسه خون تزریق شود. ۴ گرم آهن اضافی داریم که در ارگانهایی مانند کبد طحال و قلب رسوب میکند

Iron chelation: پس از ۱۰ ده بار خونگیری و یا فریتین بالای ۱۰۰۰ آهن زدایی شروع میشود.