



شرکت دانش گستر سورین قائم

تالاسمی؛

عوارض ناشی از آن و راهکارهای درمانی

دانش گستر سورین قائم



شرکت دانش گستر سورین قائم

دارای مجوز فعالیت از سازمان مدیریت و برنامه ریزی



فهرست

عنوان	صفحه
فصل اول	
- مقدمه‌ای بر بیماری تالاسمی	۲
- اپیدمیولوژی	۳
فصل دوم	
- علائم بالینی تالاسمی	۶
- سایر هموگلوبینوپاتیهای شایع در ایران	۸
- تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در تالاسمی ماژور	۹
فصل سوم	
- درمان قطعی	۱۲
- درمان نگهدارنده	۱۵
الف - تزریق خون	۱۵
ب - آهن زدایی	۱۹
ج - طحال برداری	۲۵
فصل چهارم	
عوارض بیماری تالاسمی و درمان آنها	۲۷
- عوارض غددی	۲۸
- عوارض کبدی	۲۸
- عوارض قلبی	۲۹
- عوارض عفونی	۳۳

فصل اول

مقدمه‌ای بر بیماری تالاسمی

اپیدمیولوژی



مقدمه‌ای بر بیماری تالاسمی

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

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 خانواده های ایتالیایی و یا مهاجرانی از کشورهای اطراف مدیترانه بودند و اینها دچار کم خونی شدید، بزرگی طحال و تغییر شکل استخوان صورت و جمجمه شده بودند. او این بیماران را تالاسمی نامید.

این کلمه از دو جزء مشتق شده است *Thalassa* به معنی دریا و *emia* به معنی خون یعنی یک بیماری خونی که از اطراف دریا بر می خیزد.

امروزه آنچه که از تالاسمی در فرهنگ های پزشکی دیده می شود بشرح ذیل است:

"گروه هتروژنی از آنمی های همولیتیک ارثی هستند که وجه اشتراک آنها کاهش میزان سنتز یک یا چند زنجیره پلی پپتید گلوبینی است." نامگذاری این بیماری بر اساس همان زنجیره معیوب صورت می گیرد (انواع آلفا، بتا، دلتا بتا ...). بیشترین فرم های تالاسمی، آلفا و بتا تالاسمی است.

شایعترین فرم تالاسمی در کشورهای اطراف مدیترانه و کشور ما ایران، بتا تالاسمی است. فرم شدید بتا تالاسمی، فرم ماژور می باشد. این فرم همان گروه بیماران مورد توجه دکتر کولی بودند. امروزه این گروه را بنام *cooley's anemia* هم می نامند.



اپیدمیولوژی تالاسمی در ایران و پیشگیری از تالاسمی

تالاسمی تقریباً در تمام نژادها دیده می‌شود ولی در منطقه وسیعی از دنیا شامل نواحی اطراف دریای مدیترانه، بخش‌های وسیعی از آفریقا - خاورمیانه یا غرب آسیا، شبه قاره هند، جنوب شرقی آسیا و مناطقی از اقیانوسیه با شیوع بالایی دیده می‌شود. به طوری که این مناطق را اصطلاحاً کمربند تالاسمی می‌نامند. شیوع اختلال ژنتیکی مربوط به تالاسمی در این مناطق از ۲/۵ تا ۱۵ درصد است. آخرین آمار بروز سالیانه رشد در قاره‌های مختلف که در کارگاه سال ۱۹۹۴ سازمان بهداشت جهانی آمده است در جدول ذیل مشاهده می‌کنید.

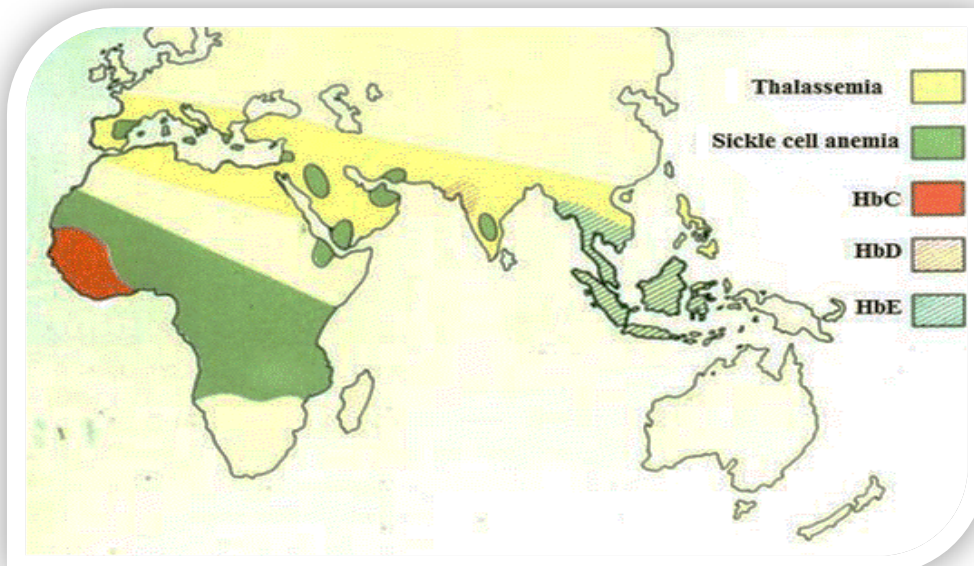
قاره	جمعیت به میلیون	تولد به میلیون	تولد هموزایگوت به هزار
آفریقا	۶۵۰	۳۰	۲۳۰
آمریکا	۷۳۰	۱۷/۵	۵
آسیا	۱۳۵۰	۸۴۰	۱۲۰
اروپا	۷۵۰	۱۱	۱۶۰۰
اقیانوسیه	۳۰	۰/۵	۲۰۰
جمع	۱۴۳	۵۳۴۰	۳۵۶/۸

جدول ۱- آمار بروز سالیانه رشد تالاسمی در قاره های مختلف

بعضی منابع تعداد کل موارد جدید تالاسمی را در دنیا ۶۰ الی ۷۵ هزار در سال ذکر کرده‌اند.

آلفا تالاسمی در آسیای جنوب شرقی و همین طور سواحل غربی آفریقا بیشتر دیده می‌شود. در تایلند شیوع آن ۴/۸ تا ۱۰ درصد گزارش شده است و در سایر نواحی آسیای جنوب شرقی، چین و با شیوع کمتر در هند، کویت، خاورمیانه، یونان، ایتالیا و اروپای شمالی نیز این سندرم دیده می‌شود. در مناطق کویری شرق عربستان سعودی بیش از ۵۰ درصد افراد جامعه مبتلا به یک نوع سندرم هتروزایگوت آلفا تالاسمی هستند. در جزایر ساردین ۱۸ درصد و در یونان ۷ درصد افراد مبتلا به فرمی از انواع هتروزایگوت آلفا تالاسمی هستند.

بر اساس گزارش بانک جهانی ۷ درصد جمعیت جهان ناقل اختلالات خونی هستند که از این میان شیوع بتا تالاسمی در سطح جهان ۵/۱ درصد گزارش شده است.



براساس گزارش وزارت بهداشت ایران، مرکز مدیریت بیماری‌های غیرواگیر، شیوع بتا تالاسمی ماژور در کشور ۴ درصد است که این میزان از ۱ درصد در استان آذربایجان غربی تا ۵/۹ درصد در استان کرمان متغیر است.

در ایران، در استانهای گلستان و مازندران، ۱۰ تا ۱۳ درصد جمعیت ناقل ژن تالاسمی هستند که بیشترین شیوع تالاسمی ماژور نیز در این استان‌ها دیده می‌شود. استانهای گیلان، هرمزگان و خوزستان با شیوع ناقلین ۷ تا ۱۰ درصد و استان‌های فارس، کهگیلویه و بویراحمد، بوشهر و سیستان و بلوچستان هم با شیوع ۵ تا ۷ درصد ناقلین ژن بتا، در مقام‌های بعدی قرار دارند. با توجه به آمارهای موجود از شیوع تالاسمی در دنیا، اگر چه شیوع تالاسمی در ایران بالاتر از متوسط جهانی است و ایران را به عنوان کشوری درگیر در مسئله تالاسمی که بر روی کمر بند تالاسمی جهان واقع شده است مطرح می‌نماید، شیوع تالاسمی در ایران قابل مقایسه با کشورهای هم‌چون قبرس نیست. شیوع تالاسمی در قبرس ۱۶ درصد گزارش شده است.

با این وجود قبرس یکی از موفق‌ترین کشورها در مهار تالاسمی است به طوری که از سال ۲۰۰۲ تاکنون هیچ مورد جدیدی از تالاسمی ماژور در این کشور گزارش نشده است. در یونان، کشور هم‌جوار قبرس، میزان شیوع تالاسمی ۷ درصد گزارش شده است. با این وجود پس از ۳۵ سال تلاش برای پیشگیری از تالاسمی، یونان موفق شده است از تولد بیش از ۸۰ درصد موارد پیش بینی شده بیماری جلوگیری نماید.

در حال حاضر استانهای سیستان و بلوچستان و مازندران بیشترین آمار مبتلا به تالاسمی ماژور را در خود جای داده است و این درحالیست که استان مازندران با اجرای کامل برنامه پیشگیری از تالاسمی موفق به کنترل متولدین جدید تالاسمی در کشور شده است و همچنان استان سیستان و بلوچستان با آمار سالانه بیش از ۱۵۰ مورد متولد جدید تالاسمی در صدر موالید این بیماری قرار دارد.

فصل دوم

علائم بالینی بتا تالاسمی

سایر هموگلوبینوپاتی‌های شایع در ایران

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در تالاسمی ماژور



شرکت دانش گستر سورین فائتم

علائم بالینی بتا تالاسمی

تالاسمی ماژور

شایع ترین علائم بالینی شامل اختلال در رشد، بی اشتها، اپی زوذهای تکرار شونده عفونت، ضعف و بی حالی می باشد. بیماران تالاسمی ماژور به علت تزریق خون مکرر دچار اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون خواهند بود که باید همزمان از درمانهای آهن زدایی هم استفاده نمایند. در صورت عدم دریافت داروهای آهن زدا به میزان کافی، علائم و نشانه های ناشی از ازدیاد بار آهن تظاهر می نماید و در صورتی که درمان آهن زدایی نامناسب داشته باشند، انباشته شدن تدریجی آهن در ارگانها ظاهر شده و اثرات ناشی از هموسیدروز در اواخر دهه اول زندگی پدیدار می شود. معمولاً در این بیماران جهش رشدی دوره بلوغ به وقوع نمی پیوندد و عوارض ناشی از ازدیاد بار آن در کبد، قلب و سیستم غددی (اندوکرین) ایجاد می شود که می تواند منجر به دیابت، هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم و نارسایی پیشرونده قلبی گردد. غالباً تکامل جنسی ثانویه نیز به تعویق می افتد.



معمولاً شایع ترین علت مرگ در بیمارانی که بخوبی داروهای آهن زدا را دریافت نمی کنند، نارسایی قلبی ناشی از هموسیدروز می باشد.

در بیمارانی که تزریق خون نامناسب دارند، رشد و تکامل آنها به تاخیر می افتد و اسپلنومگالی پیش رونده سبب بدتر شدن آنمی و گهگاهی ترومبوسیتوپنی می شود. همچنین یک افزایش شدید در فعالیت مغز استخوان اتفاق می افتد که منجر به

تشدید دفورمیتة جمجمه بصورت برجستگی پیشانی و افزایش بیش از حد رشد استخوانهای گونه می گردد (ظاهر کلاسیک مونگولویید). این تغییرات استخوانی منجر به پدیدار شدن تابلوی تیپیک hair on end در رادیوگرافی جمجمه می شود. در این کودکان استعداد به عفونت افزایش می یابد.

آسیب کبدی می تواند بدنبال هموسیدروز کبدی، هپاتیت ویروسی و یا هماتوپوئز اکسترا مدولاری باشد.

کاهش رشد در کودکان مبتلا به بتا تالاسمی می توان به علت هیپوگنادیسم مرکزی ناشی از هموسیدروز، اختلال در پاسخ دهی هورمون رشد، تأخیر در بلوغ، کمبود روی (Zn) باشد.



تالاسمی مینور

معمولاً این افراد فاقد علائم بالینی بوده و مشخصه آنها وجود یک آنمی خفیف می‌باشد. در این بیماران در زمان معاینه فیزیکی اسپلنومگالی وجود ندارد و در CBC انجام شده کاهش قابل ملاحظه در MCV و MCH وجود دارد. در لام خون محیطی این بیماران هیپوکرومی، میکروسیتوز و همچنین Basophilic stippling وجود دارد. در اکثریت موارد میزان هموگلوبین A2 افزایش یافته (معمولاً بین ۴ الی ۶٪). اما در ۵۰٪ از مبتلایان یک افزایش خفیف در هموگلوبین F هم ممکن است وجود داشته باشد.

تالاسمی اینترمدیا

واژه تالاسمی اینترمدیا در بر گیرنده طیف وسیعی از سندرومهای تالاسمی می‌باشد که در یک انتهای طیف بیماری‌رانی هستند که دقیقاً مشابه مبتلایان به بتا تالاسمی ماژور دارای کم خونی شدید و تأخیر رشد می‌باشند و در انتهای دیگر مبتلایانی هستند که شدت بیماری آنان در حد بتا تالاسمی مینور بوده و صرفاً در زمان آزمایشات روتین هماتولوژیک تشخیص داده می‌شوند.

در انواع شدید بتا تالاسمی اینترمدیا، تأخیر رشد واضح، دفورمیتة استخوانی، از همان ابتدای دوران کودکی وجود دارد و فقط در مقایسه با انواع بتا تالاسمی ماژور، بروز آن کمی دیرتر می‌باشد.

گروهی از مبتلایان به تالاسمی اینترمدیا در ابتدا از رشد و تکامل خوبی برخوردار بوده و هموگلوبین آنها در حد مطلوبی بصورت ثابت حفظ می‌شود ولیکن حتی در این زیر گروه از بیماران نیز با افزایش سن، عوارض عدیده‌ای ظاهر می‌شود که از جمله می‌توان به دفورمیتة استخوانی، پوکی استخوان پیش رونده، شکستگی‌های خود بخودی، زخم‌های مزمن پا، کمبود فولات، پرکاری طحال، کم خونی پیش رونده و پیامدهای ناشی از هموسیدروز که غالباً در اثر ازدیاد جذب آهن از دستگاه گوارش ایجاد میشود، اشاره کرد.

بیمارانی که دچار تالاسمی اینترمدیا هستند اغلب با وجودی که نیاز به تزریق خون مداوم ندارند اما دچار عوارض ناشی از انباشتگی آهن مثل بیماری قلبی، اختلالات اندوکرین، مشکل کبدی و غیره می‌شوند.



شرکت دانش گستر سورین قائم

درمان این بیماران بستگی به تظاهرات علائم بالینی آنها دارد. در موارد کم خونی شدید ممکن است برای چند بار نیاز به تزریق خون داشته باشند و یا اگر دچار عوارض انباشتگی آهن هستند باید از درمانهای آهن زدایی استفاده کنند.

اغلب برای این بیماران از درمانهای جانبی مانند کپسول هیدروکسی اوره استفاده می شود که باعث افزایش نسبی در میزان هموگلوبین و کاهش علائم کم خونی در آنها می گردد.

انواع سندرم های بتا تالاسمی

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

جدول ۳: علائم بالینی و آزمایشگاهی انواع تالاسمی بتا

سایر هموگلوبینوپاتیهای شایع در ایران

۱- بیماری سیکل سل (Hbss)

۲- بیماری سیکل تالاسمی

۳- سیکل تریٹ (HbAS)



شرکت دانش گستر سورین فائتم

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در تالاسمی ماژور

در بیماری تالاسمی، شدیدترین شکل بالینی بتا تالاسمی، تالاسمی ماژور است. شیرخوار مبتلا در بدو تولد وضعیت طبیعی دارد. معمولاً در طی ماههای اول زندگی کم خونی بروز می کند و بطور پیشرونده شدیدتر می شود. وزن گیری شیرخوار دچار اختلال می شود (FTT) و ممکن است مشکلات تغذیه، حملات تب، اسهال و سایر علایم دستگاه گوارشی را داشته باشد.

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

کودکی که تزریق خون کافی دریافت نمی کند دچار تظاهرات تیپیک آنمی کولی می شود، رشد مختل می گردد. این تغییرات با نمای رادیولوژیک مشخصی در جمجمه، استخوانهای بلند و دست ها همراهند. دیپل جمجمه پهن می شود. طحال و کبد بزرگ می شود و پیگمانتاسیون پوست افزایش می یابد. خیلی از تظاهرات وضعیت هیپرمتابولیک مثل تب، کاهش وزن و توده عضلانی و هیپراوریسمی ممکن است بروز کند. بزرگی سر، برآمدگی گونه، چانه، پیشانی و فرو رفتگی محل بینی، باعث بروز چهره کلاسیک تالاسمی در بیمار می شود. اختلال شدید در رشد و تکامل، بزرگی 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 صورتی که علیرغم درمان تزریق خون کافی، کودک درمان آهن زدای مناسب را دریافت نکند از اواخر دهه اول به بعد عوارض تجمع آهن در فرد بروز خواهد کرد و مشکلات بیماری شروع می شود.





شرکت دانش گستر سورین فائتم

مشخصه سیر کلینیکی تالاسمی ماژور، کم خونی شدید با عوارض متعدد است. این کودکان استعداد خاصی به عفونت دارند که یک علت شایع مرگ است.

شکستگی‌های خود بخود بطور شایع به عنوان نتیجه‌ای از گسترش فضای مغز استخوان و نازک شدن کورتکس استخوان‌های بلند بروز می‌کند. تغییر شکل‌های ماگزینا اغلب منجر به مشکلات دندانی ثانوی به malocclusion می‌شوند.

تشکیل شدن توده‌های حجیم از بافت خونساز خارج مغز مغز استخوان ممکن است عوارض عصبی ایجاد کند. با بروز بزرگی طحال عوارض ثانوی به آن مثل کاهش پلاکت (ترومبوسیتوپنی) و کاهش گلبولهای سفید (لکوپنی) و متعاقبا افزایش تمایل به خونریزی و عفونت هم رخ می‌دهد. در این شرایط اغلب طحال برداری با هدف کاهش نیاز به خون و بهبود ترومبوسیتوپنی شدید انجام می‌شود که البته با خطر بروز عفونت‌های بعد از طحال برداری همراه می‌باشد. گاهی افزایش تمایل به خونریزی، در غیاب ترومبوسیتوپنی، هم ممکن است دیده شود. مانند خون دماغ شدن که مخصوصا شایع است. این مشکلات خونریزی دهنده با اختلال عملکرد کبد در بعضی موارد ارتباط دارند.

بچه‌هایی که در طی ۱۰ سال اول عمر بواسطه تزریق خون منظم رشد و تکامل طبیعی داشته‌اند با نزدیک شدن به سن بلوغ علایم افزایش تجمع آهن را نشان می‌دهند مخصوصا اگر درمان آهن‌زدای کافی دریافت نکرده باشند. معمولا اولین علامت اضافه بار آهن، عدم بروز جهش رشدی در سنین بلوغ و عدم بروز منارک می‌باشد. طی سالهای بعد اختلالات اندوکرین مختلف ممکن است بروز کنند مخصوصا دیابت، هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم و کمبود هورمون رشد. به سمت انتهای دهه دوم عمر عوارض قلبی بروز می‌کند و معمولا مرگ و میر در دهه دوم و سوم در نتیجه رسوب آهن در قلب رخ می‌دهد.

افزایش رسوب آهن در قلب ممکن است باعث بروز آریتمی یا نارسایی قلبی مقاوم و غیر قابل برگشت یا باعث «مرگ قلبی حاد» شود. هر دو این عوارض بواسطه یک عفونت می‌توانند تسریع شوند.

حتی بیمارانی که خون کافی دریافت کرده‌اند و درمان آهن‌زدا هم گرفته‌اند ممکن است از بعضی عوارض رنج ببرند. عفونت‌های منتقله از راه خون مخصوصا هپاتیت C یا HIV یا مالاریا، در بعضی جوامع خیلی شایع هستند. هر چند که بواسطه اجرای برنامه‌های غربالگری وسیع اهدا کنندگان خون، فرکانس آنها در حال کاهش است.

فصل سوم

الگوریتم درمان (قطعی، نگهدارنده درمانهای جانبی در تالاسمی)

۱- درمان قطعی

۲- درمان نگهدارنده

الف- تزریق خون

ب- آهن زدایی

ج- طحال برداری



درمان تالاسمی ماژور

درمان تالاسمی ماژور به دو صورت انجام می گیرد:

۱- درمان قطعی (پیوند مغز استخوان و خون بند ناف)

۲- درمان نگهدارنده

شامل:

الف- تزریق خون

ب- درمان آهن زدایی

ج- طحال برداری



۱- درمان قطعی تالاسمی ماژور

Bone Marrow Transplantation پیوند مغز استخوان

امروزه تنها درمان قطعی در تالاسمی ماژور پیوند سلولهای بنیادی است که در سراسر دنیا رو به افزایش است. اما انجام A-HSCT برای همه بیماران به دلیل فقدان دهندگان سازگار بافتی امکان پذیر نیست و از طرفی عوارض قابل توجه تهدید کننده حیات HSCT و خطر رد پیوند در بیماران تالاسمی زیاد است. در صورتیکه پیوند در فرد گیرنده موفقیت آمیز باشد بیماری بهبودیافته (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.



شرکت دانش گستر سورین قائم

در بحث انجام پیوند سلولهای بنیادی هماتوپوئیتیک بیماران تالاسمی مشکلات ذیل مطرح می باشد:

(۱) وضعیت نامطلوب گروهی از بیماران بر اساس سیستم تقسیم بندی Pesaro شامل: بیماران کلاس III

گروه سنی بالغین.

(۲) مشکلات اقتصادی، اجتماعی

(۳) عوارض پیوند شامل خطر رد پیوند و عود بیماری.

(۴) موربیدیتی و مورتالیتی قابل توجه به دلیل وقوع بیماری پیوند علیه میزبان نوع حاد و مزمن GVHD، عفونتها، آپلازی مغز استخوان، بیماری های کبدی مانند VOD، عوارض ناشی از رژیم های آماده کننده و بدخیمهای ثانویه.

(۵) پایداری عوارض بیماری پس از پیوند شامل هموسیدوز ارگانها مانند قلب، کبد که نیازمند درمان هایی مانند فلبوتومی و داروهای آهن زدا می باشند، هپاتیت C که موجب فیروز پیشرونده کبد و سیروز می شود.

براساس نتایج مطالعات بیوپسی کبدی سالیانه بیماران پیوندی، بیماران HCV Ab مثبت با تجمع بالای بار آهن کبدی ۸۰٪ احتمال پیشرفت فیروز کبدی طی ۱۰ سال پس از زمان پیوند داشتند اما بیماران با سطح آهن کبدی کمتر از ۱۶ mg/gr dry weight در غیاب شواهد هپاتیت C علائمی از فیروز کبدی نداشتند.

(۶) اختلالات رشدی و بلوغ.

(۷) پیوند سلولهای بنیادی هماتوپوئیتیک HSCT یک اقدام درمانی نیازمند مهارت، تجربه و تکنولوژی مدرن وسیع است. انجام پیوند سلولهای بنیادی HSCT در بیماریهای غیر بدخیم مانند تالاسمی کاملاً متفاوت از بیماری های بدخیم است، بطوری که در گروه بیماران غیر بدخیم نقش ویژگیهای ایمونولوژیک مانند بیماری پیوند علیه میزبان GVHD و عملکرد آنتی تومورال سلولهای پیوند علیه سلولهای میزبان متفاوت است. این مسئله همواره به لحاظ مزایا و معایب (Risk/Benefit) در انتخاب برنامه درمانی بیماران شامل شدت و نوع رژیمهای آماده سازی بیماران، GVHD، پروفیلاکسی، انتخاب منابع سلولهای بنیادی، اقدامات درمانی پس از پیوند باید مورد توجه قرار گیرند. 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.



شرکت دانش گستر سورین فاقم

هر چه بیمار جوان تر باشد و عوارض بیماری و انباشتگی آهن در وی کمتر باشد، احتمال موفقیت پیوند بیشتر است.

پیوند از خون بند ناف Cord blood transplantation

اخیرا شیوه جدیدی برای درمان بیماران تالاسمی مورد استفاده قرار گرفته است که پیوند از خون بند ناف است. خانواده‌ای که یک بیمار تالاسمی ماژور دارد می‌تواند با استفاده از تکنیک‌های جدید بررسی جنین و با آزمایشات ژنتیکی (تشخیص پیش از تولد) از سلامت جنین خود اطمینان حاصل نماید.

در صورت سازگاری بافت جنین با بدن بیمار تالاسمی، خون بند ناف گزینه‌ای بسیار مناسب برای پیوند می‌باشد. خون بند ناف غنی از سلولهای بنیادی است که تعداد آنها در موفقیت پیوند بسیار مهم است.

معمولا در بیماران با وزن کمتر از ۳۰ کیلوگرم خون بند ناف برای پیوند کافی است. اما از آنجایی که حجم خون بند ناف کم است، اگر سن و یا وزن بیمار بالا باشد، این مقدار کم برای پیوند کافی نبوده و باید خون بند ناف گرفته شده، در کیسه‌های مخصوص و با مدت خاص فریز شده و پس از بزرگ شدن کودک و گرفتن مغز استخوان از وی، به‌مراه خون بند ناف، جهت پیوند به بیمار اقدام شود.

مزایای پیوند خون بند ناف شامل موارد ذیل می باشد:

- ۱- دسترسی آسان و فوری
- ۲- توانایی قدرت تکثیر زیاد
- ۳- تolerانس ایمنی زیاد
- ۴- وقوع کمتر GVHD در مقایسه با منابع مغز استخوان غیر منسوب سازگار
- ۵- قابلیت انجام پیوند خون بند ناف علیرغم وجود ۱-۲ علل ناسازگار
- ۶- قابلیت استفاده ترکیبی از چند نمونه خون بند ناف برای بالغین



معایب و مشکلات استفاده از خون بند ناف

- ۱) محدودیت تعداد سلولهای بنیادی
- ۲) ریسک قابل توجه رد پیوند
- ۳) تأخیر وقوع پیوند
- ۴) افزایش خطر مرگ و میر
- ۵) افزایش خطر عفونت

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

الف) تزریق خون

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

با تزریق خون و وارد شدن گلبولهای قرمز سالم به جای گلبولهای معیوب ساخته شده توسط مغز استخوان بیمار، اثرات درمانی مطلوب را خواهیم داشت. عوارض هیپوکسی بافتی ناشی از کم خونی کاسته می شود و اختلال احتمالی رشد ناشی از کم خونی مزمن برطرف می شود و بیمار میتواند فعالیت جسمانی و اجتماعی طبیعی خود را باز یابد.

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



و شروع تزریق خون در زمان مناسب برای بیمار، از اختلالات

اسکلتی و تغییر شکل جمجمه بیمار جلوگیری به عمل خواهد آمد.

اولین تزریق خون در بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور غالباً با میزان

هموگلوبین کمتر از ۷ gr/dl شروع می شود، مکرراً تأکید شده

است، باید قبل از شروع تزریق خون مطمئن شویم که نمونه

آزمایش هموگلوبین الکتروفورز و نیز نمونه خون جهت آزمایشات گروه های فرعی خون، از بیمار گرفته شده است، این دو پارامتر

بسیار مهم هستند زیرا در صورتیکه بیمار تزریق خون مداوم را شروع کند، هیچ یک از دو آزمایش فوق قابل تکرار نخواهند بود

(اگر به هر علتی آزمایش تکرار بخواهد و بیمار سابقه تزریق خون داشته باشد؛ بیمار باید سه تا چهار ماه تزریق خون نداشته

باشد تا بطور دقیق آزمایش برای بیمار قابل قضاوت باشد.) 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،

شدت عوارض بیماری، رد عوامل عفونی و پرکاری طحال صورت می گیرد و بیمار به مرکز درمانی تالاسمی معرفی می شود.



شرکت دانش گستر سورین فایم

پروتکل تزریق خون

مشخصات خون تزریقی: نوع خون تزریقی گلبول قرمز متراکم است.

منظور از گلبول قرمز متراکم، خونی است که پلاسمای آن در سازمان انتقال خون، گرفته شده باشد.

همانطور که در شکل نشان داده شده است؛ کیسه های خون کاملی (Whole Blood) که از اهداکننده گرفته می شود،

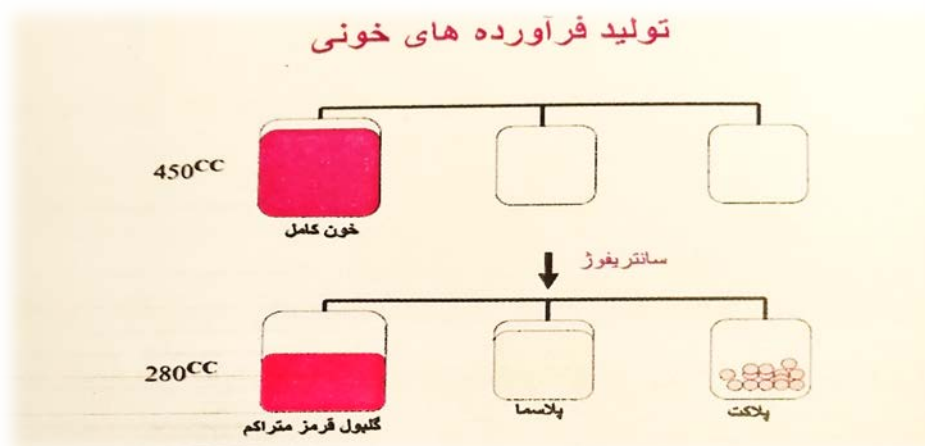
۴۵۰ سی سی حجم دارند اما پس از سانتریفوژ و تهیه فرآورده های خونی، گلبول قرمز متراکم ارسالی از سازمان انتقال خون

حدود ۲۵۰ تا ۲۸۰ سی سی گلبول قرمز دارند برای تعیین حجم دقیق کیسه کافی است عدد ۳۰ از کیسه خون وزن شده

تفریق گردد.

{حجم کیسه خون = وزن کیسه - ۳۰} البته این فرمول فرم ساده شده محاسبه وزن و حجم بر اساس جرم حجمی خون

است و در واقع عدد ۳۰ دارای اعشار نیز میباشد که برای راحتی و فراموش نشدن، مقادیر اعشاری حذف شده است.



شکل ۱- گلبول قرمز متراکم خونی است که پلازما و پلاکت آن گرفته شده باشد.

حجم خون تزریقی: ۱۵-۱۰ cc/kg می باشد بطوری که متوسط هموگلوبین بیمار ۱۱-۱۲ gr/dl نگه داشته شود. حجم

خون تزریقی بر اساس وزن کیسه محاسبه می شود.

معمولا 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.



شرکت دانش گستر سورین فایم

در بچه های کوچک تر، برای جلوگیری از تزریق کمتر و یا بیشتر خون، ممکن است نیاز به قسمتی از یک

واحد خون داشته باشند، می توان از کیسه های کوچک مخصوص اطفال استفاده کنیم (Sattelate Bags

or pedi pack). شامل سه کیسه اقماری است که یک کیسه خون کامل را به چهار واحد خون کامل تبدیل می کند.

اما در بیماران تالاسمی که نیاز به گلبول قرمز متراکم دارند، می توان یک کیسه خون کامل را به سه واحد گلبول قرمز

متراکم و یک واحد پلاسما تبدیل کرد. این کیسه ها برای حجم های کم خون در کودکان تالاسمی کاربرد دارد.

سرعت تزریق: مدت تزریق بطور متوسط ۲-۳ ساعت برای هر کیسه می باشد. در بیمارانی که نارسایی قلبی دارند و یا

آنهایی که هموگلوبین خیلی پایین دارند (هموگلوبین کمتر از ۵ gr/dl) بایستی تزریق خون با مقدار و سرعت کمتر

(۲-۴ cc/kg/hr) صورت گیرد. میزان و حجم خون تزریقی، متناسب با سن، رشد بیمار و وزن وی افزایش می یابد، لذا

باید بصورت دوره ای بیماران قد و وزن شوند و میزان نیاز تزریق خون آنها مجدداً محاسبه و کنترل شوند.

فواصل تزریق خون: معمولاً هر ۲ تا ۵ هفته یکبار بوده بطوریکه هموگلوبین قبل از هر تزریق حدود ۵/۱۰-۹ gr/dl نگه

داشته شود، از طرفی هموگلوبین پس از تزریق نبایستی بیش از ۱۵ gr/dl باشد. این رژیم درمانی باعث می شود رشد

جسمانی و فعالیت های بیمار طبیعی شود، به اندازه کافی فعالیت مغز استخوان را سرکوب نماید و جذب آهن را از دستگاه

گوارش کاهش دهد. در انتخاب فواصل بین تزریق ها، علاوه بر میزان هموگلوبین بیمار، باید عوامل دیگری نظیر شغل بیمار

یا برنامه درسی وی را نیز در نظر گرفت.

میزان افت هموگلوبین: حدود ۱ gr/dl در هفته در افراد طحال برداری شده و در بیماران طحال برداری نشده، این رقم

۱/۵ gr/dl است. بدین ترتیب میتوان فواصل تزریق خون را طوری تنظیم کرد که میزان هموگلوبین قبل از هر تزریق کمتر

از ۹/۵ gr/dl نباشد.

آنچه که امروزه برای تزریق خون بیماران تالاسمی توصیه می شود این است

که در تست سازگاری (کراس میچ) برای هر بار تزریق خون، علاوه بر گروههای

ABO حداقل زیر گروههای RH (C,c,D,E,e) و kell برای بیمار کنترل

شود و سعی شود خونی هر چه نزدیکتر به گروه خونی بیمار داده شود.





شرکت دانش گستر سورین فایم

قبل از هر تزریق خون باید ثبت دقیقی از مشخصات خون تزریقی (حجم، هماتوکریت، تاریخ شماره کیسه، ...) انجام شود.

تزریق خون بصورت مادام العمر ادامه می یابد.

عوارض تزریق خون

گرچه تزریق خون نجات بخش زندگی بیماران محسوب می شود اما بهر حال این درمان خالی از مخاطره نیست و عوارض خاص خود را دارد.

عوارض تزریق خون شامل موارد زیر می باشد:

۱. واکنش های حاد همولیتیک Acute Hemolytic Reactions
 ۲. واکنش های تاخیری همولیتیک Delayed hemolytic reactions
 ۳. واکنش های آلرژیک تزریق خون Allergic Transfusion Reaction
 ۴. واکنش های تب زا Febrile non hemolytic transfusions reactions
 ۵. اضافه بار آهن Iron Overload
 ۶. عفونت های ناشی از تزریق خون Transfusion Transmitted Infections
 ۷. بیماری پیوند علیه میزبان Graft Versus Host Disease (GVHD)
 ۸. سایر عوارض تزریق خون Other Non Infectious Complications Of Transfusion
- الف- اضافه بار مایعات Circulatory Overload
- ب- اختلال الکترولیتی Electrolyte Imbalance
- ج- همولیز گلوبول قرمز ناشی صدمات فیزیکی Physical injuries
- د- مسمومیت با سیترات Citrate Toxicity
- ه- هیپوترمی Hypothermia

البته همه عوارض فوق برای بیماران تالاسمی رخ نمی دهد، برخی از این عوارض با تزریق خونهای مزمن شانس بیشتری برای وقوع دارند.



شرکت دانش گستر سورین فائوم

(ب) درمان آهن زدایی (Iron chelation therapy)

اضافه بار آهن (Iron overload) مشکل اصلی در بیماران تحت تزریق خون منظم منجمله مبتلایان به تالاسمی ماژور می باشد. در شرایط نرمال مقدار جذب و دفع آهن در بدن انسان حدود ۱ میلی گرم در روز می باشد. در هر واحد خون ۴۵۰ میلی لیتری حدود ۲۰۰-۲۵۰ میلی گرم آهن وجود دارد. بدلیل اهمیت این عنصر در بدن جز در موارد پاتولوژیک مثل خونریزی، راه دفعی ندارد. از طرفی جذب آهن از دستگاه گوارش در بیماران تالاسمیک بدلیل فعالیت مغز

گوارشی در درجه اول

صورتیکه بیمار

فعالیت مغز استخوان

امر، باعث افزایش

درمان تزریق خون با



استخوان، بیشتر است. از آنجایی که جذب آهن

با نیاز سیستم اریتروپوئیتیک ارتباط دارد، لذا در

تالاسمی ماژور تزریق خون مناسب نداشته باشد،

این بیمار ۱۵-۱۰ برابر حالت عادی می گردد. این

جذب آهن از دستگاه گوارش تا ۹۸ درصد می شود.

برداشتن فشار هیپوکسی و شدت اریتروپوئز باعث کاهش جذب آهن از دستگاه گوارش می شود. اما از سوی دیگر، باعث

افزایش بار آهن اضافی ناشی از تزریق خون در بدن این بیماران می گردد.

با برنامه تزریق خون توصیه شده در بیماران تالاسمیک بار آهن معادل $200 - 100 \text{ mg/kg}$ در هر بار تزریق است. این

میزان معادل سالانه $232 - 116 \text{ mg/kg}$ یا روزانه $0.64 - 0.23 \text{ mg/kg}$ ورود آن به بدن بیمار می باشد. برای مثال

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

عوارض افزایش بار آهن در بدن بصورت رسوب تدریجی آهن در ارگانهای از قبیل قلب، کبد، غدد درون ریز، پوست و غیره

می باشد.

● تجمع آهن در قلب و بروز عوارض قلبی، شایعترین علت مرگ و میر در بیماران تالاسمی محسوب می شود.

● انباشتگی آهن در غدد درون ریز از جمله هیپوفیز باعث بروز هیپوگنادیسم (تأخیر و یا عدم بلوغ) و کاهش رشد می شود،

همچنین عوارض دیگر اندوکراین مثل دیابت، هیپو تیروئیدی و هیپو پاراتیروئیدی دیده می شود.

● بیماریهای کبدی مثل فیروز و سیروز از عوارض جدی دیگر می باشد.



شرکت دانش گستر سورین فام

آهن زدایی و داروهای آهن زدا:

هدف اولیه در درمان آهن زدایی رسیدن به سطح بدون خطر از آهن می باشد، متأسفانه این امر روندی کند است چون در هر لحظه تنها قسمت کمی از آهن بدن، برای آهن زدایی در دسترس است. داروهای آهن زدا بصورت داروی تزریقی (دسفرال) و داروهای خوراکی شامل (قرص Deferiprone=L 1 و داروی جدید به نام ICL 670 Deferasirox = Exjade = دفراسیروکس) می باشند.

۱- آهن زدا تزریقی

* دسفرال (Desferrioxamine):



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

جذب دسفرال از روده به علت اندازه ملکولی آن ناچیز است. آهنی که به وسیله دسفرال از بدن دفع می شود به صورت مساوی از ادرار و مدفوع دفع می گردد. هر

چه 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 برداشت شده از کبد است. دسفرال در پلاسما نیمه عمر کوتاهی دارد (نیمه عمر اولیه ۳/۰ ساعت) و به سرعت در ادرار و صفرا دفع می شود.

به محض آنکه تزریق دسفرال متوقف شود، آهن زدایی متوقف می گردد. از آنجا که در هر لحظه تنها قسمت کوچکی از آهن بدن در دسترس است هر چه مدت تزریق طولانی تر باشد فرآیند آهن زدایی موثرتر خواهد بود.

این مسئله بخصوص در مورد بیمارانی که انباشتگی آهن زیادی دارند بسیار مهم است.

دفع آهن توسط دسفرال تحت تأثیر عوامل زیر 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 به آهن متصل می شود و مقدار آن کاهش می یابد.



شرکت دانش گستر سورین فائتم

- طریقه تجویز و مدت تزریق: با توجه به دلایلی که گفته شد هر چه 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). بهتر است تزریق به صورت انفوزیون آهسته وریدی یا زیر جلدی باشد.

- ذخیره آهن: هر چه 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. به همین دلیل مصرف ویتامین ث قبل از تزریق دسفرال توصیه می شود.

بهترین روش تزریق دسفرال به وسیله پمپ و بصورت زیر جلدی می باشد.
روش استاندارد، انفوزیون آهسته زیر جلدی در عرض ۸-۱۲ ساعت با استفاده از محلول ۱۰ درصد دسفرال (۵۰۰ mg در ۵ CC آب مقطر) که توسط یک پمپ تزریق می شود.



شکل ۲: دستگاه پمپ تزریق دسفرال

عوارض مصرف دسفرال:

واکنشهای پوستی موضعی: مثل خارش، اریتم، تورم موضعی و احساس ناراحتی خفیف تا متوسط از عوارض شایع است.



شرکت دانش گستر سورین فارم

علائم مسمومیت مزمن با دسفرال:

- مشکلات شنوایی شامل کاهش شنوایی حسی در فرکانسهای بالا، وز وز گوش و کری که با قطع دسفرال غیرقابل برگشت می باشد. انجام سالیانه شنوایی سنجی در بیمارانی که تحت درمان با دسفرال هستند، (بخصوص در بچه ها) توصیه می شود.
- اثرات سمی دارو روی سیستم بینایی: به صورت شب کوری، کوررنگی، اختلال میدان دید و کاهش قدرت بینایی، می باشد که با قطع دسفرال قابل برگشت است.
- تأخیر در رشد
- تغییرات استخوانی
- عوارض نادر: مثل اختلال عملکرد کلیه و پنومونی بین نسجی

۲- داروهای آهن زدای خوراکی:

* قرص (L1(Deferiprone

از سال ۱۳۸۲ در ایران مجوز مصرف دریافت کرده است و برای بیمارانی که قادر به مصرف دسفرال نیستند به عنوان داروی دوم بکار برده می شود. سه ملکول deferiprone برای اتصال به یک اتم آهن نیاز است.

موارد استفاده:



- عدم همکاری لازم در مصرف دسفرال.
 - حساسیت شدید به دسفرال.
 - عدم توانایی مصرف دسفرال.
 - مقادیر فریتین بالا (اغلب بالای ۳۰۰۰-۲۵۰۰ ng/ml).
 - بروز کاردیو میوپاتی $EF < 60\%$ و دیگر عوارض قلبی علیرغم مصرف دسفرال.
- این ترکیب آهن زدا سریعاً از دستگاه گوارش جذب می شود و ۴۵ دقیقه پس از مصرف خوراکی به بالاترین سطح خونی خود می رسد ولی سریعاً نیز از پلاسما پاک می شود و ۸۵٪ آن در کبد به یک مشتق گلوکورونیدی تبدیل می شود. اختلاف در سرعت این تبدیل مسئول تفاوت های فردی در میزان کارایی این دارو در بیماران مختلف می باشد.



شرکت دانش گستر سورین فارم

جهت رسیدن به بهترین نتیجه قرص های دفریپرون معمولاً سه بار در روز تجویز می شود.

نیمه عمر دارو در بدن ۸ ساعت می باشد. در بین سه داروی آهن زدای موجود، دفریپرون کمترین وزن مولکولی را دارا می باشد، لذا وارد سلول ها می شود و با آهن موجود در اجزای داخل سلولی مثل لیزوزوم ها و میتوکندری متصل می شود. دفریپرون به دفروکسامین جهت کاهش بار آهن قلب ارجحیت دارد ولی توانایی و کارایی هر دو دارو در آهن زدایی کبد یکسان می باشد. دفع آهن در مصرف دفریپرون عمدتاً از راه ادرار می باشد.

* Deferasirox

این دارو در نوامبر ۲۰۰۵ توسط اداره دارو و غذا امریکا FDA تایید شده است و در نظام دارویی چند کشور به ثبت رسیده است. وزارت بهداشت ایران نیز در آبان ماه ۱۳۸۵ این دارو را تأیید کرده است.

قرص های دفرازیراکس در دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرمی در دسترس است. این قرص ها را نباید نصف یا خرد کرد و همچنین نباید جویده شود. آنها را باید در آب یا آب سیب در یک لیوان شیشه ای و با قاشق غیر فلزی کاملاً حل کرد و با شکم خالی حدود نیم ساعت قبل از غذا مصرف گردد. مصرف آنتی اسیدهای آلومینیومی به همراه یا نزدیکی مصرف دارو ممنوع است. دفرازیراکس سریعاً جذب می شود و طی ۱-۳ ساعت به حداکثر سطح پلاسمایی خود می رسد. دارو به صورت متصل با آهن از طریق مدفوع دفع می شود، لذا تغییر رنگ ادرار به قرمز در مصرف این دارو بر عکس دو داروی قبلی متصور نیست. از آنجائیکه دفرازیراکس نیمه عمر طولانی (۱۱-۱۶ ساعت) در پلاسما دارد، سطح دارو در تمام ۲۴ ساعت در حد تراپیوتیک باقی می ماند و لذا پوشش آهن زدایی مطلوبی در تمام طول شبانه روز ایجاد می کند. باید قبل از شروع حتماً تست های کبدی و کلیوی چک شوند. قرص را می توان با آب یا حتی غذای سبک مصرف کرد.



مهمترین خواص این دارو:

- نیمه عمر دارو طولانی است و دوز آن به صورت مصرف یکبار در روز (با دوز ۲۰ mg/kg) است.
- این دارو را می توان به عنوان تک دارویی استفاده کرد و نیاز به درمان ترکیبی نیست.
- هم در کودکان و هم بالغین قابل استفاده است.



شرکت دانش گستر سورین فائتم

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

عوارض دارو شامل:

- مشکلات گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، درد شکم، راش پوستی، اسهال (۲۶ درصد) و بثورات پوستی (۷ درصد)، پروتینیوری و افزایش متوسط در سطح کراتینین سرم می باشد که با شیوع کم و بدون عارضه خاصی مشاهده شده است.
- مصرف دفرازیراکس در افراد با نارسایی کبد و کلیه ممنوع است.
- این دارو با سایر داروهای مصرفی در بیماران تالاسمی تداخل چندانی ندارد، هنوز استفاده از دفرازیراکس در بیماران با بار آهن بالای قلبی توصیه نمی شود.

درمان آهن زدایی	موارد مصرف	دوز دارو	طریقه مصرف دارو	مدت مصرف دارو
دسفرال	فریتین بالای ۱۰۰۰ ng/ml	۵۰-۲۰ mg/kg با پمپ به صورت مصرف شبانه زیر جلدی و همزمان با تزریق خون	۴-۷ شب در هفته بر حسب میزان فریتین	مداوم، بر حسب میزان فریتین تنظیم شود.
L ₁ به صورت Combination therapy با دسفرال	فریتین بالای ng/ml ۲۵۰۰ یا بروز مشکل قلبی EF<60%	L 1:75mg/kg ,7d/wk Des:20-50mg/kg , ۲-۴ d/wk	L ₁ : هر هشت ساعت یک بار دسفرال: با پمپ بصورت مصرف شبانه زیر جلدی	با کنترل پزشک تا کاهش میزان فریتین یا برگشت علائم قلبی
L ₁ به صورت مونوتراپی	حساسیت یا عدم تحمل دسفرال	۷۵-۱۰۰ mg/kg خوراکی	هر هشت ساعت یکبار	با کنترل پزشک ۱۰ تا زمان برطرف شدن حساسیت بیمار
Exjade	فریتین بالای ۱۰۰۰ ng/ml	۲۰ mg/kg خوراکی	یک بار در روز	مداوم، بر حسب میزان فریتین تنظیم شود.

جدول ۳: خلاصه ای از درمان آهن زدایی در قالب جدول



شرکت دانش گستر سورین قائم

ج - طحال برداری

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

اندیکاسیونهای طحال برداری در بیماران تالاسمی ماژور:

✨ افزایش نیاز سالیانه خون

✨ علایم بزرگی طحال شامل

✨ وجود لکونی یا ترومبوسیتوپنی

نکات مهم در طحال برداری:

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

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

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

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

فصل چهارم

عوارض تالاسمی و درمان آنها

- عوارض غددی

- عوارض کبدی

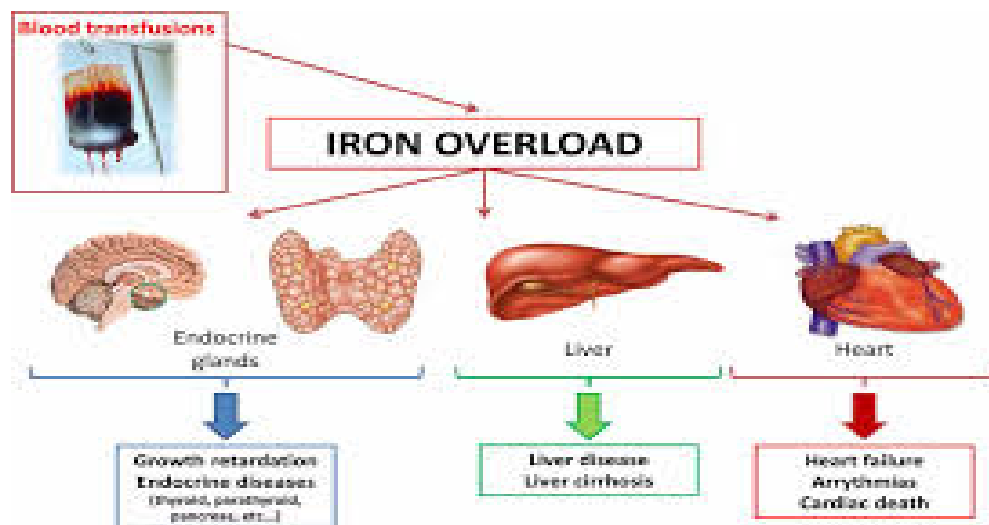
- عوارض قلبی

- عوارض عفونی



عوارض بیماری تالاسمی و درمان آن

کیفیت و طول عمر بیماران تالاسمی نیازمند تزریق خون در طول چند سال اخیر تغییر یافته است، بنحوی که طول عمر آنها به راحتی به دهه چهارم و بیشتر می‌رسد که البته با کیفیت خوب زندگی نیز همراه است. اما عوارض این بیماری هنوز از جمله مسائل بسیار مهم در این بیماران می‌باشد. از این رو بعد از درمان آهن زدایی، بر درمان عوارض تأکید فراوان شده است و اجرای پروتکل درمانی استاندارد و ایده آل منوط به همکاری پزشک معالج و سایر متخصصین مربوطه جهت مشاوره‌های لازم می‌باشد. همانطور که قبلاً مطرح شد، مهمترین اصل درمان، تزریق خون منظم می‌باشد چرا که کم خونی سبب بروز عوارض متعددی از جمله کاهش رشد، افزایش فعالیت مغز استخوان و در نتیجه تغییرات استخوانی، بزرگی کبد و طحال و حتی می‌تواند سبب مرگ بیمار شود. انجام معاینات مکرر توسط هماتولوژیست و بررسی آزمایشگاهی (CBC ماهانه، فریتین هر ۳-۶ ماه و...) در کاهش این خطرات بسیار مؤثر خواهد بود.



دومین اصل درمانی بیماران، درمان آهن زدایی می‌باشد، در بیماران تالاسمی ماژوری که درمان آهن زدایی مناسبی ندارند، تجمع آهن پیوسته ادامه می‌یابد و هنگامی که حدود ۲۰ گرم آهن در بدن رسوب کرد، می‌توان انتظار داشت که یافته‌های بالینی شدید بعلت افزایش بار آهن بروز کند.

از مهمترین عوارض افزایش آهن می‌توان به بیماریهای قلبی - کبدی - غدد درون ریز و ... اشاره نمود.



شرکت دانش گستر سورین فائدم

عوارض غددی:

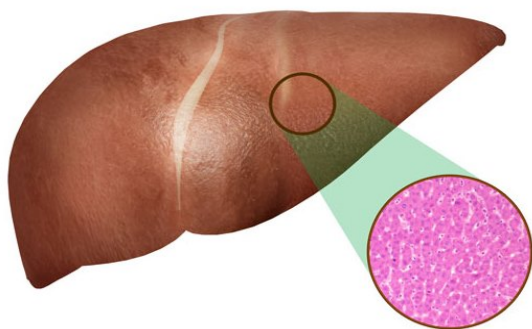
اختلالات غدد درون ریز از شایع ترین عوارض تالاسمی است. علیرغم درمان آهن زدایی خوب و شروع بموقع آن، مشکلاتی مثل تأخیر در بلوغ جنسی و اختلال در باروری ممکن است ایجاد شود. تعیین شیوع عوارض اندوکراین بعلت تفاوت سن شروع درمان آهن زدایی و تنوع در بقاء بیماران مشکل است. مشکلات غددی بدنبال تجمع آهن در غدد درون ریز و یا بطور غیر مستقیم از طریق محور هیپوتالاموس / هیپوفیز ایجاد می شوند. 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.

با بکارگیری درمان مطلوب و کامل آهن زدائی با دسفرال در ۲۰-۳۰ سال گذشته، بیماران تالاسمی اکنون به رشد نسبتاً طبیعی دست یافته اند، دراکثر موارد، این بیماران به بلوغ کامل جنسی می رسند که در نتیجه، پیش آگهی تولید مثل و کیفیت زندگی بدون عارضه را در آنها بهبود می بخشد.

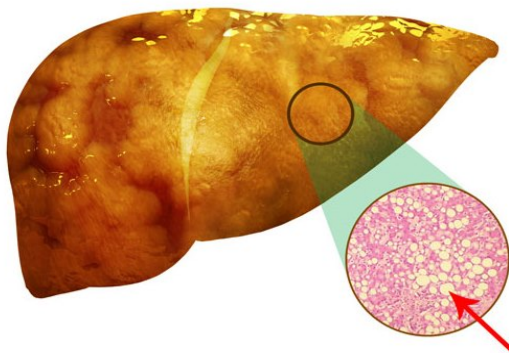
بررسی بیماران مبتلا به تالاسمی که دچار مشکلات غددی هستند از طریق مشاوره با پزشکان فوق تخصص غدد پس از سن ۱۰ سالگی بصورت سالیانه انجام می شود.

عوارض کبدی:

بیماری کبدی ناشی از تجمع آهن یکی دیگر از علل شایع مرگ و میر این بیماران است. تشکیل کلاژن، فیروز پورتال در عرض ۲ سال پس از شروع تزریق خون گزارش شده است و اگر با 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 وزن خشک کبد برسد، افزایش می یابد.



Healthy Liver



Hemochromatosis Liver

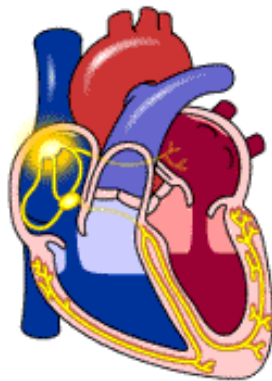


شرکت دانش گسترین قائم

وجود همزمان هپاتیت مزمن B و C که شیوع آن در بیماران تالاسمی ماژور از ۹ تا ۷۰ درصد (بسته به مناطق مختلف جهان) تفاوت دارد، بیماری کبدی ناشی از بار آهن را تشدید می کند. بعضی از پژوهشگران پیشنهاد کرده اند حفظ میزان آهن کبد در حدود ۳/۲ تا ۷ میلی گرم در هر گرم وزن خشک کبد باید بعنوان هدف درمان آهن زدائی قرار گیرد. اما ارتباط معنی داری میان آهن کبد و سطح فریتین سرم دیده نشده است. بررسی مشکلات کبدی با توجه 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 قلبی:

عوارض قلبی مهمترین علت مرگ و یکی از مهمترین علل ناتوانی با افزایش بار آهن در بیماران می باشد. ضایعه اختصاصی قلب ناشی از رسوب آهن بر روی سلولهای قلب همراه با تکه تکه شدن میوفیبریل و کاهش حجم میتوکندری در میوسیت است. بیماری قلبی شدید ناشی از انباشتگی آهن معمولاً بدون علامت است. شایعترین علائم آن شامل تپش قلب، سنکوپ، تنگی نفس، درد ناحیه اپیگاستر، کاهش تست تحمل ورزش و ادم اندامها خواهد بود.



پیدایش علائم نارسایی قلبی نشانه پیشرفت بیماری است و پیش آگهی بدی دارد. ارزیابی منظم قلب باعث تشخیص مراحل اولیه ناراحتی قلبی می شود و می تواند منجر به اقدام درمانی سریع شود. گرفتن شرح حال، معاینه فیزیکی، ارزیابی قلبی شامل الکتروکاردیوگرام، رادیوگرافی سینه، اکوکاردیوگرافی و آنالیز ۲۴ ساعته ECG، تست ورزش و... اقدامات ضروری مراقبت محسوب می شوند.

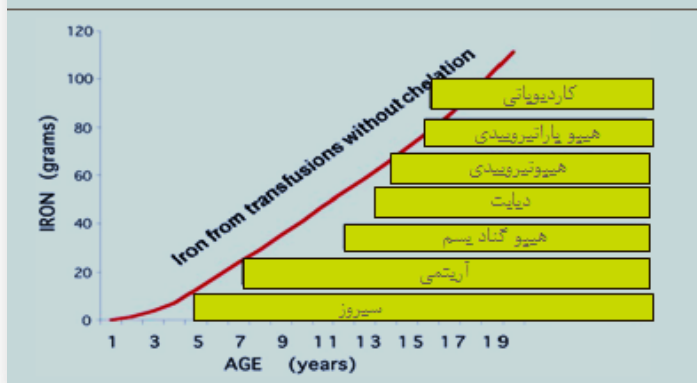
دفعات ارزیابی قلبی به سن بیمار، وجود و شدت عارضه قلبی بستگی دارد و به ترتیب زیر است:

- بیمارانی که بدون علامت بوده، به خوبی درمان آهن زدایی گرفته اند و وضعیت قلب آنها طبیعی است، پس از سن ۱۰ تا ۱۵ سالگی به صورت سالیانه است.
- بیماران بدون علامتی که اختلال قلبی متوسط دارند، هر ۶ تا ۸ ماه (با توجه به تست های خاص).
- بیمارانی 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 تالاسمی بدون استفاده از شلاتور



✓ بعد از ترانسفوزیون ۳۰ واحد خون، رسوب آهن در کبد و قلب و غدد درون ریز اتفاق می افتد.

✓ وقتی سایر ارگانها از آهن اشباع شوند هموسیدروز قلب اتفاق می افتد.

❖ میوکاردیت در تالاسمی نسبت به جمعیت عادی بیشتر و عوارض و مرگ و میر بیشتری دارد.

❖ کم خونی

❖ کاردیو میو پاتی

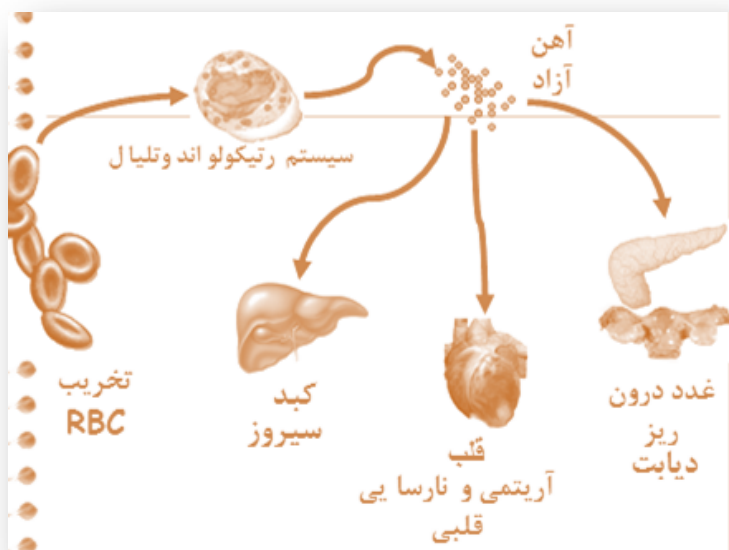
❖ میوکاردیت

❖ پریکاردیت

❖ آریتمی بیماری تیروئید

❖ عفونت

❖ آمبولی ریه





شرکت دانش گستر سورین فائدم

مراحل بیماری قلبی در تالاسمی

Stage 1

- سابقه کمتر از 100 واحد تزریق خون
- بدون علائم بالینی
- افزایش ضخامت بطن چپ در اکوکاردیوگرافی

Stage 2

- سابقه 100-400 واحد تزریق خون
- علائم بالینی مختصر
- افزایش ضخامت بطن چپ و دیلاتاسیون در اکوکاردیوگرافی
- EKG مختل

Stage 3

- علائم بالینی شدید طپش قلب $\pm$ نارسایی قلبی
- اکو کاهش عملکرد قلب
- آنژیوحتی در حالت استراحت مختل
- EKG مختل و آریتمی

علائم بالینی بیماری قلبی

- تپش قلب
- اختلال ریتم قلب
- درد قفسه سینه
- تنگی نفس فعالیتی
- سرفه های شبانه
- ادم





شرکت دانش گستر سورین فائتم

تخمین رسوب آهن میکارد

* تهاجمی (بیوپسی آندومیکارد)

* غیرتهاجمی (MRI T2*)

نقش ویتامین C در تالاسمی با عارضه قلبی

□ ویتامین C موجب افزایش دفع ادراری آهن توسط دسفرال میشود.

□ ویتامین C یک احیا کننده است و آهن فریک (Fe^{3+}) را به آهن فرو تبدیل می کند.

□ فرو (Fe^{2+}) بهتر به دسفرال متصل میشود و بنابراین بهتر دفع می شود.

□ ویتامین C باید همزمان با تزریق دسفرال مصرف شود.



راهها و روش های پیشگیری از عارضه قلبی

❖ تزریق به موقع و کافی دسفرال

❖ معاینه ادواری توسط کاردیولوژیست

❖ اکو کاردیوگرام سالیانه یا بر حسب ضرورت

❖ کنترل آهن بدن (اندازه گیری فریتین سرم ۶ ماه یک بار، آهن بافت خشک کبد در موارد مصرف L1، MRI T2* آهن قلب)

ارزیابی قلبی ادواری

□ بیماران بدون علامت، با آهن زدایی خوب، قلب طبیعی سالیانه

□ بیماران بدون علامت، با اختلال قلبی متوسط هر ۶ ماه

□ بیماران قلبی بسته به شرایط بالینی ماهیانه

اقدامات لازم:

✓ معاینه توسط کاردیولوژیست

✓ EKG

✓ اکو



شرکت دانش گستر سورین فائتم

عوارض عفونی:

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

- انتقال عفونت توسط تزریق خون

- ضعف سیستم ایمنی بیمار به علت هیپراسپلنیزم، انباشتگی آهن و درمان آهن زدایی از جمله عفونت های شایع در این بیماران هپاتیت CMV، B، C، مالاریا و ... می باشد.

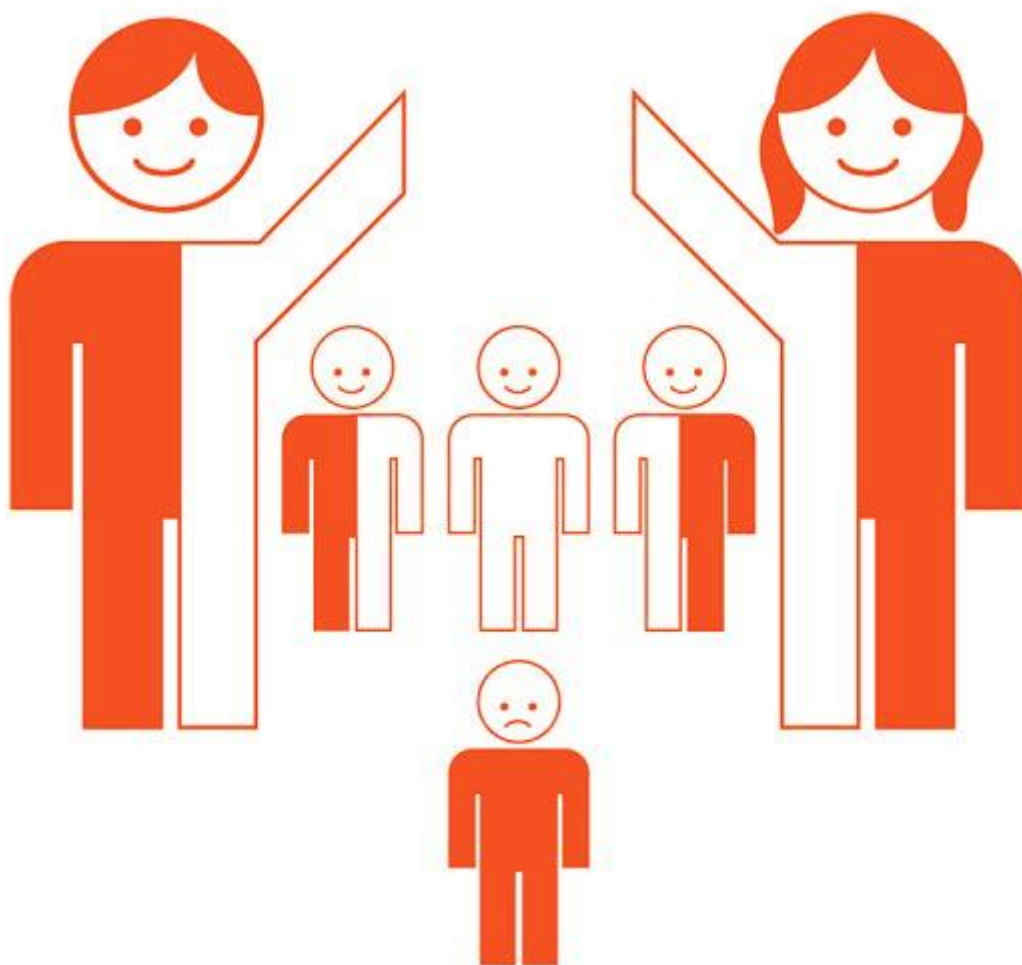
هپاتیت ها از مهمترین عفونت ها می باشند. عفونت حاد عموماً خوش خیم است و بیش از ۸۰ درصد موارد بدون علامت و زردی است. عفونت مزمن در ۸۵ درصد موارد اتفاق می افتد و منجر به بیماری مزمن کبدی می شود لیکن به علل ناشناخته ای سرانجام بالینی آن بسیار متغیر است.

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

کارسینوم هپاتوسلولار پس از بیست سال در ۵-۱ درصد عفونت ها دیده می شود و بروز آن بخصوص پس از ۱ جاد سیروز است. هپاتیت C مزمن ممکن است بعلل زیر شدیدتر باشد:

۱- همراه بودن با انباشتگی آهن

۲- عفونت های ویروسی دیگر (HIV , HBV)



پیشگیری از تالاسمی بسیار آسان است ولی درمان آن بسیار سخت و هزینه‌بردار است.