

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

پرومکل تشخیص و درمان احتمالات غدوی در

بماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

پاییز ۱۴۰۰

با همکاری : کمیته علمی پژوهشکده غدد دانشگاه علوم پزشکی ایران

تدوین و تنظیم:

۱- دکتر فریبا قاسمی

۲- دکتر محمد ابراهیم خمسه

۳- دکتر مجتبی ملک

۴- دکتر محمد فرانش

۵- دکتر ناهید هاشمی مدنی

۶- دکتر ندا رحیمیان

۷- ویرایش: دکتر راضیه حنطوش زاده

۸- مشاور: دکتر مریم خیری متخصص پزشکی اجتماعی

با همکاری مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

تحت نظارت فنی:

گروه استاندارد سازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری ، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر مهدی یوسفی ، دکتر مریم خیری ، آزاده حقیقی

فصل اول:

پروتکل تشخیص و درمان اختلالات رشد و بلوغ در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

دکتر فریبا قاسمی (نویسنده مسئول)

فصل دوم:

پروتکل تشخیص و درمان استئوپوروز در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

دکتر مجتبی ملک (نویسنده مسئول)

فصل سوم:

پروتکل تشخیص و درمان دیابت در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

دکتر محمد ابراهیم خمسه (نویسنده مسئول)

فصل چهارم:

پروتکل تشخیص و درمان هایپوپاراتیروئیدیسم در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون

دکتر ناهید هاشمی مدنی (نویسنده مسئول)

فصل پنجم:

پروتکل تشخیص و درمان کم کاری تیروئید در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

دکتر ندا رحیمیان (نویسنده مسئول)

پروتکل تشخیصی و درمان اختلالات رشد و بلوغ در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

مقدمه:

شایعترین اختلالات اندوکرینی که در افراد مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون رخ میدهد، اختلال بلوغ و هایپوگنادیسم (۵۰٪، ۸٪) و کوتاهی قد (۳۰٪، ۸٪) میباشند (۱). اختلال رشد تحت تاثیر عوامل مختلفی شامل اختلال در ترشح و عملکرد هورمون رشد، آنمی مزمن، اضافه بار آهن ناشی از تزریق مکرر خون و مسمومیت با آهن زدا رخ میدهد. از علل دیگر تشدید کننده تاخیر رشد، می توان کمبودهای تغذیه ای (سوء تغذیه، کمبود کالری-پروتئین، کمبود ویتامین های D و A، کمبود زینک)، بیماری های مزمن کبدی، هایپوگنادیسم، کم کاری تیروئید و استرس های روحی-روانی را نام برد (۱، ۲).

اختلال در جهش رشد در دوران بلوغ، تاخیر در ظهور یا عدم ظهور صفات جنسی ثانویه، اختلال عملکرد جنسی، نازایی، اختلال اسپرماتوزن در مردان، و آمنوره اولیه در زنان اختلالات شناخته شده ای هستند که در این بیماران وجود دارند (۲).

اختلال هورمون رشد و هایپوگنادیسم به دلیل ایجاد تغییر شکل ظاهری و اختلالات جنسی و نازایی، بار روحی-روانی زیادی شامل احساس حقارت، ناامیدی، اضطراب، و افسردگی برای بیمار ایجاد میکند (۳، ۴). علاوه بر این، درمان این عوارض باعث تحمیل هزینه های زیادی به سیستم بهداشتی میشود (۵). بسیاری از عواملی که در ایجاد این عوارض نقش دارند، قابل پیشگیری هستند. لذا پیگیری دقیق این بیماران، نظارت بر دریافت صحیح درمان، غربالگری مناسب و شناسایی این اختلالات در مراحل اولیه نقش موثری در کاهش این عوارض و در نهایت بهبود کیفیت زندگی این افراد و کاهش هزینه های درمان خواهد داشت.

بنابراین، تدوین دستورالعمل های کشوری جهت غربالگری صحیح اختلالات رشد و بلوغ در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون به منظور پیشگیری و شناسایی زودهنگام این اختلالات و درمان به موقع آنها ضروری میباشد.

کلیات:

تاخیر رشد و کوتاهی قد:

تأخیر رشد، در بسیاری از بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون رخ می‌دهد. در بسیاری از بیماران بعد از سن ۴ سالگی، الگوهای رشد طولی نشان می‌دهد که سرعت رشد پیوسته نسبت به افراد نرمال، عقب است. در این بیماران، سن استخوانی اغلب با افزایش سن در مقایسه با سن تقویمی به تعویق می‌افتد.

تأخیر بلوغ:

تأخیر بلوغ از آشکارترین پیامدهای بالینی اضافه‌بار آهن می‌باشند. تأخیر بلوغ به معنی عدم شروع اولین نشانه‌های بلوغ شامل عدم رشد جوانه‌های پستانی تا سن ۱۳ سالگی در دختران و عدم بزرگی بیضه‌ها تا سن ۱۴ سالگی در پسران می‌باشد. سیستم طبقه بندی تانر، معیاری برای ارزیابی بلوغ می‌باشد. این معیار شامل سه مقیاس (Genital Development) G، ارزیابی رشد بیضه‌ها و آلت تناسلی مردانه (Breast Development) B، ارزیابی رشد سینه‌ها) و (Pubic Hair) P، ارزیابی رشد موهای ناحیه تناسلی) می‌باشد. مراحل بلوغ طبق سیستم طبقه بندی تانر در شکل‌های ۱-۳ نشان داده شده است.

اصول غربالگری برای ارزیابی رشد کودکان:

همانند کودکان عادی این کودکان نیز از بدو تولد تحت ارزیابی از نظر رشد و نمو طبق برنامه ملی پایش رشد کودکان سالم قرار می‌گیرند و ارزیابی‌ها بعد از سن بلوغ هر ۱۲-۶ ماه یکبار ادامه می‌یابد. ارزیابی‌ها شامل موارد زیر می‌باشد:

- اندازه گیری و ثبت قد پدر و مادر در اولین ویزیت
- اندازه گیری قد خوابیده در کودکان زیر ۲ سال هر ۱-۳ ماه یکبار
- اندازه گیری قد ایستاده در کودکان بالای ۲ سال: هر سه ماه یکبار
- اندازه گیری دور سر: طبق برنامه ملی کشوری
- اندازه گیری وزن: طبق برنامه ملی کشوری
- ارزیابی سرعت رشد (growth velocity): هر ۶-۱۲ ماه
- ارزیابی بلوغ براساس سیستم طبقه بندی تانر: هر شش ماه یکبار

توجه:

بازه نرمال سرعت رشد در هر سن متفاوت می باشد. سرعت رشد نرمال بر اساس سن به شکل ذیل تعریف می شود:

- ✓ زیر ۵ سالگی: ارجاع به کتاب "کودک سالم" جهت ارزیابی سرعت رشد نرمال
- ✓ از ۵ سالگی تا زمان بلوغ: ۵-۶,۵ سانتیمتر در سال
- ✓ در صورت وجود هر یک از معیارهای زیربیمار با شک به اختلال رشد به فوق تخصص غدد اطفال ارجاع شود:
 - قد زیر صدک سوم برای سن و جنس باشد، یا
 - سرعت رشد کمتر از ۵ سانتیمتر در سال باشد

پیگیری:

اگر بیمار هورمون رشد دریافت میکند، پیگیری وی توسط فوق تخصص غدد اطفال انجام شود.

اگر بیمار طبق نظر فوق تخصص غدد اطفال کاندید دریافت هورمون رشد نمیباشد، پیگیری وی با فواصل ۳-۶ ماه انجام

گیرد و در صورت مشاهده اختلال رشد به فوق تخصص غدد اطفال ارجاع گردد.

اصول تشخیص اختلالات بلوغ:

ارزیابی اختلال بلوغ:

در صورت عدم مشاهده جوانه پستانی در دختران تا سن ۱۳ سالگی و در پسران عدم رشد بیضه ها تا سن ۱۴ سالگی به فوق تخصص غدد اطفال ارجاع داده شود.

مهمترین علت اختلال بلوغ در این بیماران رسوب آهن در هیپوفیز است. بسیاری از این بیماران نیاز به دریافت طولانی مدت هورمون جنسی (تستوسترون در پسران و استروژن/پروژسترون در دختران) دارند. این درمان باید طبق نظر فوق تخصص غدد اطفال یا بزرگسال شروع شود. برنامه پایش بیماران دریافت کننده هورمون های جنسی به صورت زیر میباشد:

تستوسترون به میزان ۱۰۰ میلیگرم هر ۲-۱ هفته یکبار یا ۲۵۰ میلیگرم هر ۴-۲ هفته یکبار تزریق میشود. وپایش آن شامل انجام CBC در همه افراد دریافت کننده دارو و PSA در افراد با سن بالای ۴۰ سال میباشد که قبل از شروع درمان و سپس سالیانه چک میشود. در صورتیکه $\text{hematocrit} > 54\%$ باشد باید دارو به مدت ۳-۱ ماه قطع گردد و بیمار از نظر افزایش هماتوکریت ارزیابی شود. در صورتیکه دلیل دیگری برای افزایش هماتوکریت وجود نداشته باشد، مجدد بعد از اصلاح هماتوکریت تستوسترون با دوز کمتر شروع شود.

درمان با استروژن و پروژسترون به صورت زیر انجام میگردد:

Conjugated estrogen به میزان ۰,۶۷۵-۱,۲۵ میلیگرم روزانه به مدت ۲۵-۲۱ روز در ماه

Medroxy progesterone به میزان ۵-۱۰ میلیگرم روزانه به مدت ۱۰ روز در ماه (۱۰ روز آخر همزمان با استروژن) قبل از شروع درمان با استروژن و پروژسترون بیماران از نظر پروفایل لیپید و سابقه ترومبوز وریدی مورد ارزیابی قرار بگیرند.

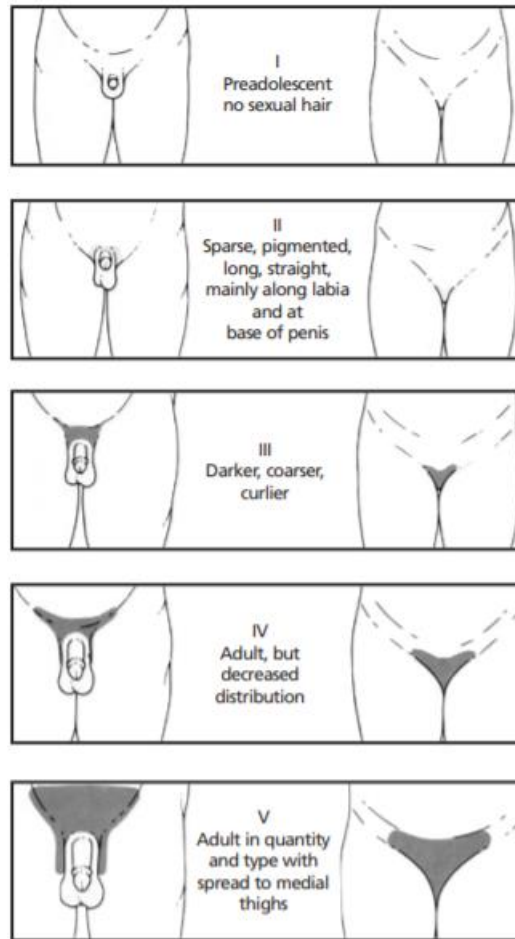
اصول پیشگیری:

- تزریق خون صحیح و نگهداشتن هموگلوبین بالای 9 g/dl
- مصرف صحیح آهن زدا و نگهداشتن فریتین زیر 1000 ng/ml
- استفاده از آهن زدای نسل جدید که عوارض استخوانی کمتری دارند.
- اصلاح کمبودهای تغذیه ای
- تجویز زینک در صورت کمبود زینک

سیستم طبقه بندی تانر:

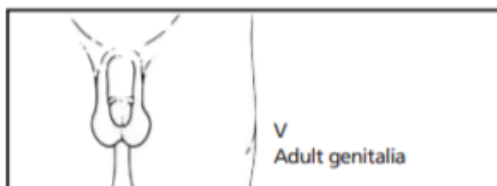
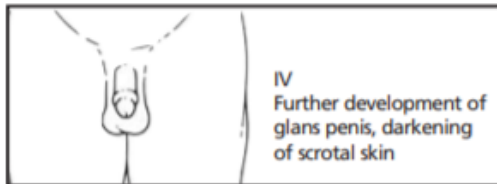
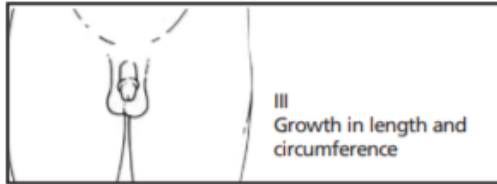
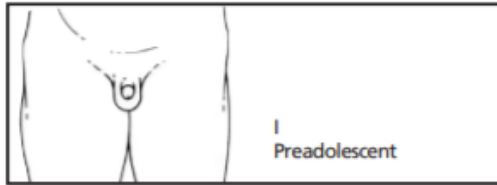
Pubic Hair Scale (both males and females)

- Stage 1: No hair
- Stage 2: Downy hair
- Stage 3: Scant terminal hair
- Stage 4: Terminal hair that fills the entire triangle overlying the pubic region
- Stage 5: Terminal hair that extends beyond the inguinal crease onto the thigh



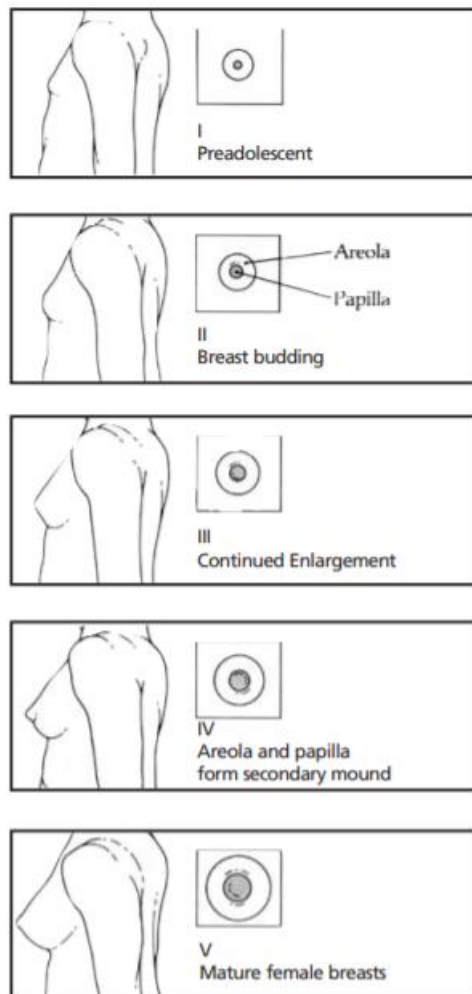
Male External Genitalia Scale

- Stage 1: Testicular volume < 4 ml or long axis < 2.5 cm
- Stage 2: 4 ml-8 ml (or 2.5-3.3 cm long), 1st pubertal sign in males
- Stage 3: 9 ml-12 ml (or 3.4-4.0 cm long)
- Stage 4: 15-20 ml (or 4.1-4.5 cm long)
- Stage 5: > 20 ml (or > 4.5 cm long)



Female Breast Development Scale

- Stage 1: No glandular breast tissue palpable
- Stage 2: Breast bud palpable under areola (1st pubertal sign in females)
- Stage 3: Breast tissue palpable outside areola; no areolar development
- Stage 4: Areola elevated above contour of the breast, forming “double scoop” appearance
- Stage 5: Areolar mound recedes back into single breast contour with areolar hyperpigmentation, papillae development and nipple protrusion



References:

۱. TAHER A, VICHINSKY E, MUSALLAM K, CAPPELLINI MD, VIPRAKASIT V, WEATHERALL SD. For the management of non transfusion dependent thalassaemia (ntdt). 2013.
۲. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert review of hematology*. 2011;4(3):353-66.
۳. Porter J, Bowden DK, Economou M, Troncy J, Ganser A, Habr D, et al. Health-related quality of life, treatment satisfaction, adherence and persistence in β -thalassemia and myelodysplastic syndrome patients with iron overload receiving deferasirox: results from the EPIC clinical trial. *Anemia*. 2012;2012.
۴. Seyedifar M, Dorkoosh FA, Hamidieh AA, Naderi M, Karami H, Karimi M, et al. Health-related quality of life and health utility values in beta thalassemia major patients receiving different types of iron chelators in Iran. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2016;10(4):224.
۵. هزینه-مطلوبیت درمان بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در ایران. et al. پور ا, احمدی, رجیبی, عبدالحلیم, آذرکیوان, آزیتا, فصلنامه پژوهشی خون. ۲۰۱۸;۱۵(۴):۲۵۷-۶۴.

فصل دوم:

پروتکل تشخیصی و درمان استئوپوروز در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

دکتر مجتبی ملک (نویسنده مسئول)

مقدمه

بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون دچار عوارض متعدد استخوانی نظیر بدشکلیهای ستون فقرات، شکستگی، استئوپنی، و استئوپوروز میشوند. در استئوپوروز دانسیته مواد معدنی استخوان کاهش می یابد، ساختار استخوان از هم گسیخته میشود، و میزان پروتئین های غیر کلاژنی استخوان تغییر میکند. این تغییرات با افزایش شکنندگی استخوان باعث افزایش خطر شکستگی حتی بدون ترومای قابل توجه میشوند.

عوامل مختلفی نظیر کم خونی، اریتروپوئز غیر موثر، اضافه بار آهن، کمبود ویتامین د، اختلال عملکرد کبدی و سیروز، هایپوگنادیسم، هایپوتیروئیدیسم، هایپوپاراتیروئیدیسم، دیابت، و کمبود هورمون رشد در بیماریزایی استئوپوروز وابسته به تالاسمی نقش دارند.

طی دهه های اخیر به دلیل پیشرفت هایی که در درمان بیماران تالاسمی صورت گرفته است، طول عمر این افراد بیشتر شده است. این امر باعث شده که استئوپنی و استئوپوروز به عنوان یکی از علل اصلی موربیدیتی در این بیماران بیشتر تظاهر یابد. شیوع استئوپوروز در مطالعات مختلف بین ۵۰-۱۳٫۶٪ گزارش شده است (۱). مطالعه ای که در سال ۲۰۱۴ در ایران انجام شد شیوع استئوپوروز را در جمعیتی از بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون با میانگین سنی 29 ± 8 سال، ۶۵٫۶٪ گزارش کرده است (۲).

با توجه به شیوع بالای استئوپوروز وابسته به تالاسمی در ایران و بار ناشی از عوارض این بیماری بر فرد و سیستم بهداشتی، تدوین یک پروتکل کشوری جهت پیشگیری از ایجاد این بیماری و تشخیص زودهنگام و درمان به موقع جهت جلوگیری از عوارض ناشی از آن ضروری میباشد.

معیارهای تشخیص استئوپوروز بر اساس سن:

۱- افراد بالای ۵۰ سال:

World Health Organization Criteria for Classification of Osteopenia and Osteoporosis	
Category	T- score
Normal	-1.0 or above
Low bone mass (osteopenia)	Between -1.0 and -2.5
Osteoporosis	-2.5 or below Or Low-trauma spine or hip fracture (regardless of BMD) Or Osteopenia or low bone mass (T-score between -1 and -2.5) with a fragility fracture of proximal humerus, pelvis, or possibly distal forearm Or Low bone mass or osteopenia and high FRAX

FRAX: fracture risk assessment tool.

FRAX ابزاری است که برای ارزیابی خطر شکستگی در خانم های یائسه که BMD در محدوده استئوپنی دارند، به کار می‌رود.

۲- افراد زیر ۵۰ سال:

Low bone mass: Bone density Z-score ≥ 2 SD below the expected range for age.

توصیه های مهم تشخیصی و درمانی:

اصول غربالگری، تشخیص، و پیشگیری:

۱- توصیه میشود غربالگری بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون از نظر کاهش تراکم استخوان از سن ۱۰ سالگی آغاز شود.

۲- غربالگری شامل موارد زیر میباشد:

- انجام تراکم استخوان (BMD (bone mineral density) هر دو سال یکبار
- ارزیابی شکستگی مهره (vertebral fracture assessment) VFA (هر دو سال یکبار

۳- در صورت نرمال بودن بررسیها ضمن ادامه برنامه غربالگری اصول پیشگیری از استئوپوروز به بیمار توصیه گردد:

- انجام منظم فعالیت ورزشی
- ترک سیگار
- مصرف منظم آهن زدا

- حفظ هموگلوبین بالای 9g/dl
- مصرف مکمل ویتامین D و کلسیم طبق جدول شماره ۱
- انجام غربالگری منظم از نظر هایپوگنادیسم، هایپوتیروئیدیسم، هایپوپاراتیروئیدیسم، دیابت و کنترل مناسب در صورت وجود اختلال

۴- در صورتیکه بیمار طی تعاریف، معیار تشخیصی استئوپوروز را داشت، بررسیهای زیر برای وی توصیه گردد:

- کلسیم، فسفر، فریتین
- ویتامین D
- PTH
- CBC-diff, CRP, ESR
- TSH
- FBS
- Cr, SGOT, SGPT
- anti-endomesial Ab(EMA)
- در صورت عدم بروز صفات ثانویه جنسی در پسران بالای ۱۴ سال و دختران بالای ۱۳ سال به فوق تخصص غدد ارجاع داده شود.

۵- بیماری که کاندید شروع درمان میشود به فوق تخصص غدد اطفال/بزرگسال ارجاع گردد.

تذکر:

- بیماران باید همیشه با یک روش و دستگاه ثابت تحت ارزیابی از نظر تراکم استخوان قرار گیرند تا نتایج با هم قابل مقایسه باشد.

اصول درمان و پیگیری:

- ۱- در صورت وجود اختلال زمینه ای اقدامات درمانی مناسب انجام گیرد.
- ۲- همه بیماران باید دوز کافی آهن زدا استفاده کنند.
- ۳- در بیمارانی که دچار هایپوگنادیسم هستند، درمان با تستوسترون (برای آقایان) و استروژن (برای خانم ها) با نظر فوق تخصص غدد اطفال/بزرگسال شروع شود.
- ۴- همه بیماران باید روزانه 500-1000 mg کلسیم المتال و 400- 800 IU ویتامین D دریافت کنند.
- ۵- بیماران تحت درمان با یکی از داروهای زیر قرارگیرند:

مصرف قرص آلدرونیت ۷۰ میلیگرم هفتگی

در صورت عدم تحمل گوارشی یا سابقه شکستگی یا $Z\text{-score} < -3$ میتوان از درمان های تزریقی زیر استفاده کرد:

- Zolidronic acid 4mg/ iv/Q 3-6 month
- Pamidronate 30 mg/month
- Denosumab 60 mg/q 6mo

۶- درمان با بیسفسفونات 2-3 سال ادامه یابد.

۷- بعد از اتمام دوره درمان، غربالگری با BMD به صورت سالیانه ادامه یابد.

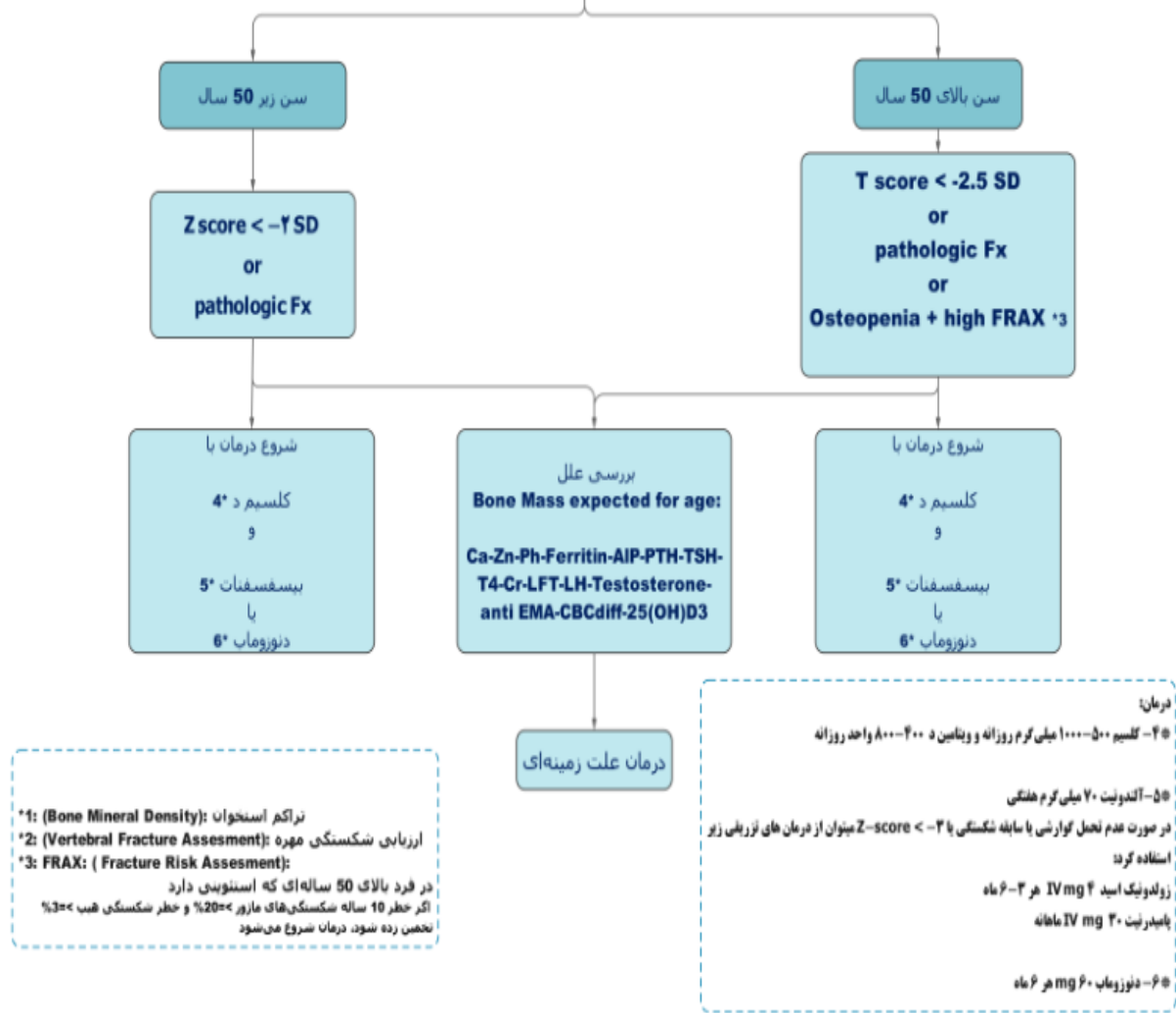
تذکر:

- استفاده از بیسفسفونات ها در خانم هایی که قصد بارداری دارند، توصیه نمیشود.
- در صورت تجویز آلدرونیت خوراکی به بیمار توصیه شود که دارو با معده خالی خورده شود و تا ۳۰ دقیقه بعد از مصرف در حالت ایستاده یا نشسته (upright) باشد.

جدول شماره ۱. دوز توصیه شده کلسیم و ویتامین D دریافتی بر اساس سن.

Age (yr)	Ca (mg/day)	Vit D (IU/day)
9-18	1300	200
19-50	1000	200
51-70	1000 (male) 1200(female)	400
≥71	1200	600

چک‌ا۱BMD و ۲VFA از ۱۰ سالگی هر ۲ سال



ویژگی پزشکان صاحب صلاحیت درمانگر تالاسمی مورد تایید و معرفی شده دانشگاه های علوم پزشکی جهت تجویز و ارائه خدمت:

- فوق تخصص خون و سرطان کودکان/ بالغین
- فوق تخصص غدد کودکان/ بالغین
- متخصص اطفال
- متخصص داخلی
- پزشک عمومی

References:

1. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Yassin M, Canatan D, Kilinc Y, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2013;11(2):167-80.
2. Hashemieh M, Azarkeivan A, Radfar M, Saneifard H, Hosseini-Zijoud SM, Noghabaei G, et al. Prevalence of osteoporosis among thalassemia patients from Zafar adult thalassemia clinic, Iran. *مجله ی خون و سرطان ایران*. ۲۰۱۴;۶(۳):۱۴۳-۸.
3. Ferrari S, Bianchi M, Eisman J, Foldes A, Adami S, Wahl D, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporosis International*. 2012;23(12):2735-48.
4. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2014;17(2):275-80.
5. Dede A, Trovas G, Chronopoulos E, Triantafyllopoulos I, Dontas I, Papaioannou N, et al. Thalassemia-associated osteoporosis: a systematic review on treatment and brief overview of the disease. *Osteoporosis International*. 2016;27(12):3409-25.
6. Cappellini M-D, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT): Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus; 2014.
7. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(1):8.

پروتکل تشخیص و درمان دیابت در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

دکتر محمد ابراهیم خمسه (نویسنده مسئول)

مقدمه:

شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت در بالغین جوان مبتلا به تالاسمی از ۱۷-۲۴٪ گزارش شده است (3-1)، که به طور پیشرونده ای با افزایش سن زیاد میشود (۳). بیشترین درصد ابتلا به دیابت در بیماران مبتلا به تالاسمی در دهه های دوم و سوم زندگی گزارش شده است. شیوع دیابت در بیماران مبتلا به تالاسمی در ایران (95% CI 7.8-11.3%) 9.5% گزارش شده است (۴). شیوع دیابت در جمعیت های مختلف تحت تاثیر عواملی نظیر سن، فاکتورهای ژنتیکی، سن شروع تزریق خون، میزان تزریق خون سالیانه، مصرف آهن زدا، و سطح فریتین خون میباشد.

معیارهای تشخیص اختلالات قند خون در بیماران مبتلا به تالاسمی مانند افراد غیر تالاسمی میباشد. اما تشخیص دیابت در بیماران تالاسمی چالش برانگیز است و روش دقیق تشخیص دیابت در این بیماران مورد بحث است. HbA1C در غربالگری بیماران مبتلا به اختلالات هموگلوبین دقت کمتری دارد. مطالعات محدودی در زمینه استفاده از continuous glucose monitoring (CGM) برای شناسایی زود هنگام اختلالات گلوکز در این بیماران انجام شده است. نتایج این مطالعات نشان میدهند که CGM میتواند یک ابزار مفید و معتبر برای شناسایی اختلالات گلوکز در این بیماران باشد. اما استفاده از این روش به طور همگانی در دسترس نمیباشد. اصول کلی درمان دیابت در بیماران تالاسمی مانند افراد غیر تالاسمی میباشد. پایش دقیق مصرف آهن زدا در این بیماران الزامی است. بسیاری از این بیماران مبتلا به مجموعه ای از اختلالات غددی، کبدی، و قلبی میباشند. علاوه بر این، عوارض قلبی مربوط به دیابت در این بیماران شایعتر میباشد.

با توجه به تعداد زیاد بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون در کشور و نیز بار ناشی از عوارض اندوکراین این بیماری به ویژه دیابت، تدوین برنامه کشوری جهت شناسایی زودهنگام و درمان به موقع اختلالات گلوکز در این بیماران ضروری به نظر میرسد. لذا راهنمای آسان تشخیص و درمان اختلالات تحمل گلوکز و دیابت در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون جهت شناسایی زودهنگام این اختلالات تدوین شده است. به دلیل چالش های موجود در مراحل تشخیصی و کنترل اختلالات گلوکز در این بیماران، توصیه میشود این بیماران بعد از شناسایی و انجام اقدامات درمانی پایه، برای کنترل دیابت و پایش عوارض قلبی به متخصصین غدد و قلب ارجاع شوند.

در پاتوژنز اختلال تحمل گلوکز و دیابت در افراد مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون هر دو مکانیسم مقاومت به انسولین و اختلال ترشح انسولین نقش دارند. مقاومت به انسولین و هایپرانسولینمی به طور اولیه در اثر رسوب آهن در کبد اتفاق میفتد. وجود همزمان بیماریهای کبدی مثل هپاتیت C باعث تشدید بیشتر مقاومت به انسولین میشود. از طرف دیگر رسوب آهن در پانکراس و واکنشهای التهابی ناشی از آن باعث تخریب پیشرونده پانکراس و کاهش ترشح انسولین میگردد. مراحل پاتوفیزیولوژی دیابت در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون به ترتیب به صورت زیر میباشد:

- ایجاد مقاومت به انسولین و هایپرانسولینسم با تحمل گلوکز نرمال
- مقاومت به انسولین همراه با اختلال تحمل گلوکز و پیشرفت تخریب و اختلال سلولهای بتای پانکراس و کاهش

ترشح انسولین

- دیابت وابسته به انسولین

دیابت وابسته به آهن در افراد مبتلا به تالاسمی در مراحل اولیه با درمان مناسب و زودهنگام قابل برگشت میباشد.

توصیه های مهم تشخیصی و درمانی:

معیارهای تشخیص دیابت و پیش-دیابت

وجود هر کدام از معیارهای زیر دلیل بر اختلال تحمل گلوکز (پیش دیابت) میباشد:

- قند ناشتای بین 100-125 mg/dl
- تست تحمل گلوکز (GTT: glucose tolerance test): قند دو ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی بین 140-199 mg/dl

وجود هر کدام از معیارهای زیر دلیل بر دیابت میباشد:

- قند ناشتای 126mg/dl یا بالاتر (در دو نوبت)
- تست تحمل گلوکز قند (GTT: glucose tolerance test): دو ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی 200 mg/dl یا بالاتر (در دو نوبت)
- قند راندم 200 mg/dl یا بالاتر همراه با علائم هایپرگلیسمی نظیر پرنوشی، پرادراری، یا کاهش وزن غیر قابل توجیه.

تذکر:

قند ناشتا بعد از ۸ ساعت ناشتایی اندازه گیری میشود.

به منظور انجام تست تحمل گلوکوز در افرادی که وزن زیر 43kg دارند، گلوکوز به میزان 1.75 mg/kg محاسبه و تجویز میگردد، و برای افرادی که وزن آنها 43 kg یا بالاتر است 75 gr گلوکوز تجویز میگردد.

غربالگری:

- غربالگری با FBS از سن ۵ سالگی شروع و هر 6 ماه یکبار تا پایان عمر تکرار شود.
- غربالگری با GTT از سن ۱۰ سالگی شروع و سالیانه تا پایان عمر تکرار شود.
- هر زمانی که $FBS \geq 100 \text{ mg/dl}$ باشد، تست GTT برای بیمار انجام شود.
- در صورتیکه یک تست در محدوده دیابت یا پیش دیابت و تست دیگر نرمال باشد، تست مختل تکرار شود و براساس نتیجه آزمایش دوم برای ادامه غربالگری یا درمان تصمیم گیری شود.

اهداف درمانی:

- ❖ هدف از درمان بیماران در مرحله پیش دیابت این است که از تبدیل شدن پیش دیابت به دیابت جلوگیری کنیم یا حداقل وقوع دیابت را به تاخیر بیندازیم.
- ❖ هدف از درمان بیماران در مرحله دیابت این است که قندها را در محدوده قابل قبول جهت جلوگیری از عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار حفظ کنیم. محدوده قابل قبول قند خون در بیمارانی که تحت درمان با داروهای خوراکی یا انسولین هستند به صورت زیر میباشد:
 - قندهای قبل از غذا که با گلوکومتر چک میشود بین 80-130 mg/dl حفظ شود.
 - قندهای ۲ ساعت بعد از غذا که با گلوکومتر چک میشود کمتر از 180 mg/dl حفظ شود.
 - یکی از اهداف درمانی رسیدن به $Hb1AC < 7\%$ میباشد که در بیماران مبتلا به تالاسمی شاخص قابل اعتمادی نیست. در شرایط دسترسی به فروکتوزآمین، جهت پیگیری کنترل قند در بیمارانی که کنترل مناسبی ندارند، شاخص فروکتوزآمین چک شود. فروکتوزآمین $322 \mu\text{mol/L}$ (0.322 mmol/L) معادل $7\% HbA1C$ میباشد، و هر $46 \mu\text{mol/L}$ (0.046 mmol/L) فروکتوزآمین معادل 1% از $Hb1AC$ میباشد(۵).

اگر قند بیمار در محدوده پیش دیابت باشد، موارد زیر توصیه میشود:

- تنظیم دوز آهن زدا و فریتین سرم
- ارجاع به متخصص تغذیه به منظور شروع رژیم مناسب
- توصیه به انجام منظم ورزش به میزان حداقل 150 min/wk به صورت پیاده روی سریع (برنامه ورزشی باید به صورتی تنظیم شود که بیمار حداقل یک روز در میان ورزش منظم داشته باشد).
- در صورتیکه بیمار اضافه وزن داشته باشد توصیه میشود حداقل ۷٪ وزن اولیه را با رژیم و ورزش کم کند.
- سه ماه بعد FBS و GTT چک شود، در صورتیکه در محدوده نرمال باشند، غربالگری ادامه یابد، و در صورتیکه در محدوده پیش دیابت باشند، علاوه بر اصلاح شیوه زندگی میتوان متفورمین با دوز 500-2000 mg/day برای بیمار تجویز کرد.
- سه ماه بعد از شروع متفورمین FBS چک شود، در صورتیکه قند بیمار در محدوده نرمال قرار گرفته ، ضمن ادامه متفورمین غربالگری به طور معمول ادامه یابد.
- در صورتیکه طی پیگیری قندهای بیمار کنترل نشد و در محدوده دیابت قرار گرفت، بیمار جهت ادامه درمان به متخصص داخلی یا فوق تخصص غدد اطفال/بزرگسال ارجاع شود.

اگر قند بیمار در محدوده دیابت باشد، توصیه میشود که:

- افزایش دوز آهن زدا و فریتین سرم
- ارجاع به متخصص تغذیه به منظور شروع رژیم مناسب
- توصیه به انجام منظم ورزش به میزان حداقل 150 min/wk به صورت پیاده روی سریع (برنامه ورزشی باید به صورتی تنظیم شود که بیمار حداقل یک روز در میان ورزش منظم داشته باشد).
- در صورتیکه بیمار اضافه وزن داشته باشد توصیه میشود حداقل ۷٪ وزن اولیه را با رژیم و ورزش کم کند.
- بیمار جهت درمان و پیگیری به متخصص داخلی یا فوق تخصص غدد ارجاع شود.
- در صورتیکه بیمار $BS \geq 250 \text{ mg/dl}$ دارد ، بعد از رد کردن DKA درمان Basal-bolus با انسولین برای وی شروع شود.
- در مواردیکه بیمار علامتدار (پرادراری، پرنوشی، کاهش وزن) است، درمان Basal-bolus با انسولین برای وی در نظر گرفته شود.
- در مواردیکه بیمار علامتدار نیست، با توجه به شدت هایپر گلیسمی درمان با متفورمین (با یا بدون گلیکلازید یا انسولین پایه) برای بیمار در نظر گرفته شود.
- تا زمان کنترل قند خون از گلوکومتر برای پایش قند خون در این بیماران استفاده میشود، بعد از کنترل شدن، قند ناشتا هر ۶ ماه یکبار اندازه گیری شود.

- برای پایش قند خون در این بیماران، تا زمان کنترل قند خون شاخص fructoseamine هر ۱-۳ ماه و بعد از کنترل قند خون هر ۳-۶ ماه ارزیابی شود.
- هدف از درمان رسیدن به $\text{fructoseamin} < 322 \mu\text{mol/l}$ معادل با $\text{HbA1C} < 7\%$ میباشد.
- اهداف درمانی با توجه به شرایط بیمارانشصاری شود.
- بیمارانی که از انسولین استفاده میکنند باید پایش قند خون با گلوکومتر راروزانه ۴ بار (ناشتا، قبل از هر وعده غذا) انجام دهند.

داروها:

- ۱- داروهای خوراکی که safety و efficacy آنها بیشتر در بیماران مبتلا به تالاسمی مورد ارزیابی قرار گرفته شامل متفورمین و گلیبن کلامید هستند. در مورد داروهای خوراکی نسل جدید مطالعات کافی وجود ندارد.
- ۲- انسولین

تذکر:

- قبل از شروع متفورمین اطمینان از عملکرد نرمال کلیه و قلب الزامی است.
- در صورتیکه $\text{GFR}: 30-45 \text{ ml/min}$ باشد متفورمین با نصف دوز (500 mg/daily) شروع شود.
- در صورتیکه $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ باشد، یا بیمار نارسایی قلبی جبران نشده، یا سیروز پیشرفته داشته باشد، متفورمین شروع نشود و بیمار به متخصص داخلی یا فوق تخصص غدد اطفال/بزرگسال ارجاع شود.
- در بیماری که طولانی مدت از متفورمین استفاده میکند، در صورت وجود نوروپاتی سطح ویتامین B12 چک شود و در صورتی که بیمار بدون علامت بود سطح ویتامین B12 سالیانه ارزیابی شود و در صورت پایین بودن درمان انجام گیرد.

ارزیابی سایر شاخص های متابولیک (فشار خون- پروفایل لیپید):

- در بیمار مبتلا به دیابت، فشار خون بیمار در هر ویزیت چک شود.
- فشار خون بیمار زیر 130/80 mmHg حفظ شود.
- در صورتیکه فشار خون در محدوده قابل قبول نیست، جهت کنترل به متخصص قلب ارجاع شود.
- در بیمار تالاسمی مبتلا به دیابت با سن بالای ۲ سال، پروفایل لیپید در بدو تشخیص دیابت چک شود.
- در صورت $\text{LDL} > 190 \text{ mg/dl}$ درمان با استاتین (آتورواستاتین با دوز ۸۰-۴۰ میلیگرم روزانه یا رزواستاتین با دوز ۴۰-۲۰ میلیگرم روزانه) برای بیمار شروع شود. در صورتیکه LDL به میزان حداقل ۵۰٪ کاهش نداشت بیمار به فوق تخصص غدد/داخلی/اطفال/قلب ارجاع شود.

- در صورت شروع درمان داروهای پایین آورنده چربی و رسیدن به اهداف درمانی چک پروفایل لیپید به صورت سالیانه انجام گیرد.
- در خانم هایی که قصد بارداری دارند، استاتین قطع شود.

غربالگری عوارض:

رتینوپاتی

- اگر ۳-۵ سال از شروع دیابت گذشته و بیمار بالای ۱۱ سال سن دارد، از نظر رتینوپاتی مورد ارزیابی قرار گیرد.
- در صورت طبیعی بودن، ارزیابی هر ۲ سال یکبار انجام شود.
- در صورت غیرطبیعی بودن، طبق نظر چشم پزشک غربالگری ادامه یابد.
- خانمهایی که قصد بارداری دارند، قبل از بارداری یا در سه ماهه اول بارداری معاینه کامل چشم شوند ، سپس طبق نظر چشم پزشک طی حاملگی و به مدت یکسال بعد از زایمان معاینه چشم ادامه یابد.

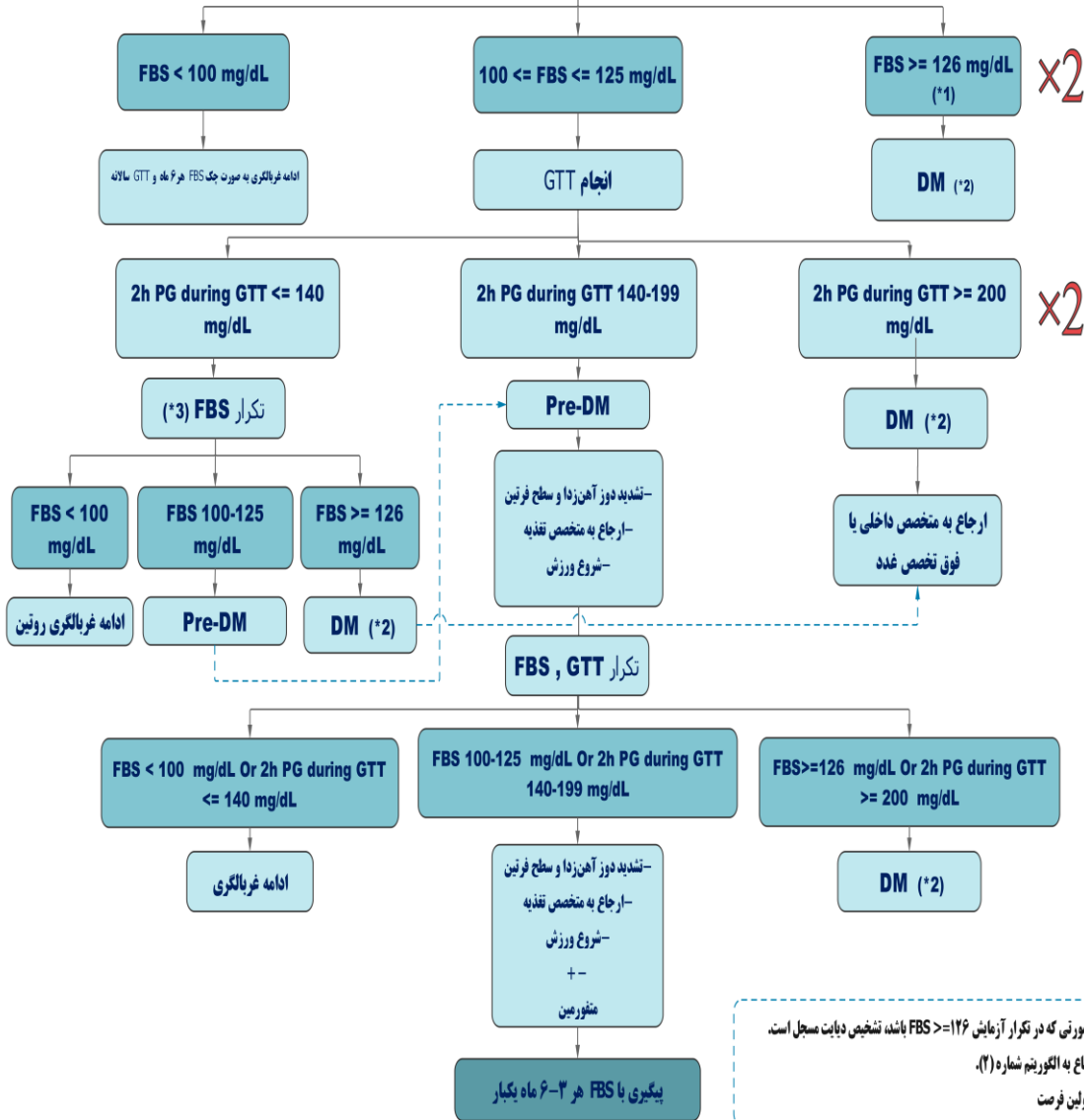
نفروپاتی:

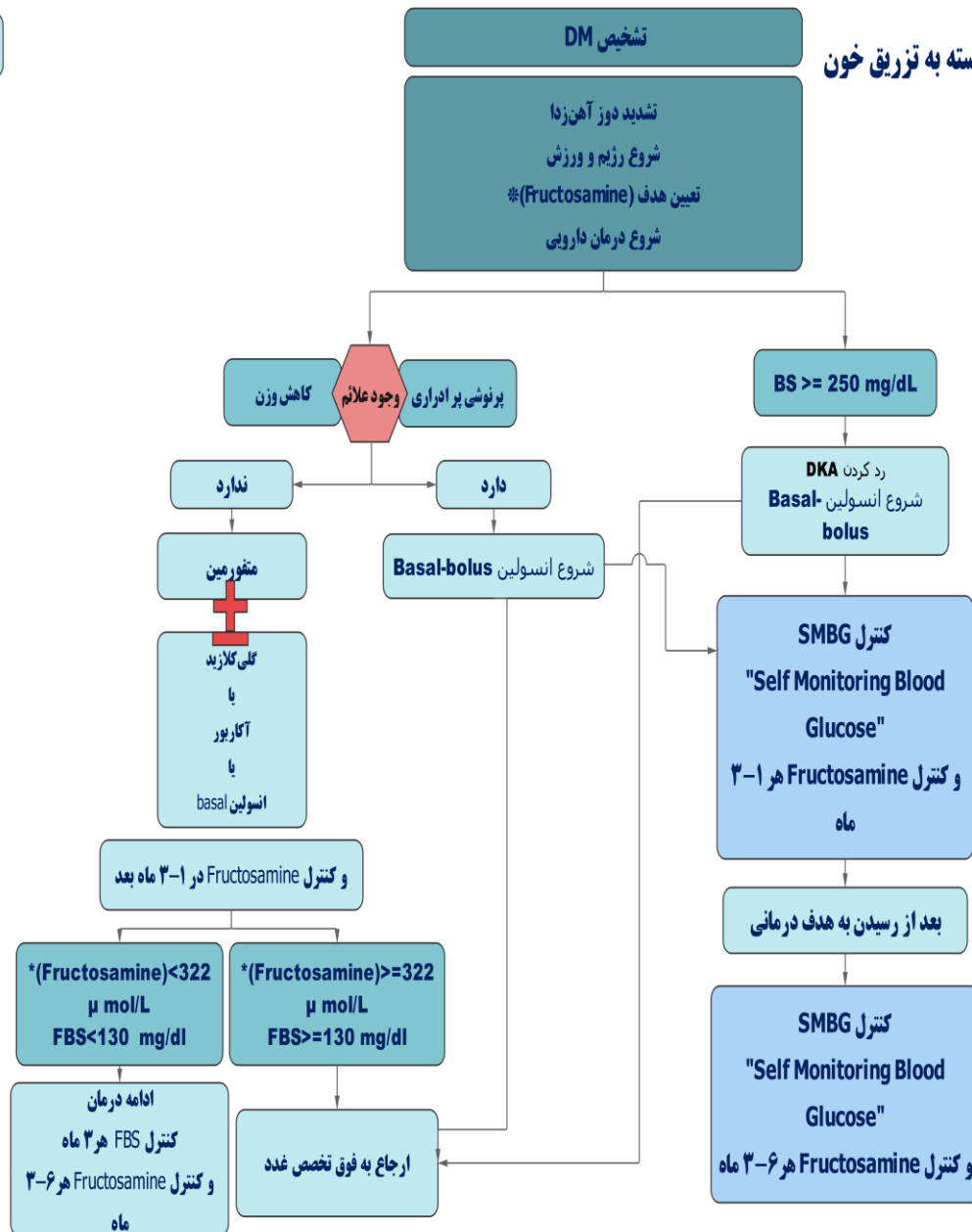
- بیمارانی که ۵ سال از شروع دیابت آنها گذشته است، یا در سن ۱۰ سالگی یا هنگام بلوغ (هرکدام زودتر اتفاق افتاد) از نظر آلبومین اوری و GFR مورد ارزیابی قرار گیرند.
 - ارزیابی به صورت چک نسبت آلبومین به کراتینین در یک نمونه ادرار صبحگاهی انجام گیرد.
 - اگر Alb/Cr ratio ≥ 30 mg/gr باشد، طی یک فاصله زمانی ۶ ماهه ۳ بار تکرار شود. اگر دوبار از سه بار تست مثبت شود، بیمار جهت ادامه درمان به نفرولوژیست یا متخصص داخلی ارجاع شود.
 - در صورت طبیعی بودن (Alb/Cr ratio < 30 mg/gr) تست سالیانه تکرار شود.
 - اگر GFR طبیعی باشد، ارزیابی به صورت سالیانه ادامه یابد.
 - اگر GFR < 60 ml/min باشد، بیمار جهت ادامه درمان به نفرولوژیست یا متخصص داخلی ارجاع شود.
- معاینه پا:

- در بیمارانی که ۵ سال از شروع دیابت آنها گذشته است، یا در سن ۱۰ سالگی یا هنگام بلوغ (هرکدام زودتر اتفاق افتاد) از نظر نوروپاتی و عروق پا مورد ارزیابی قرار گیرند.
- پا از نظر وجود زخم، عفونت های قارچی بین انگشتان ، و خشکی پوست مورد ارزیابی قرار گیرد.
- ارزیابی از نظر نوروپاتی با پرسیدن شرح حال گزگز با الگوی دستکش-جورابی، بی حسی، یا درد پا و در صورت در دسترس بودن استفاده از تستهای ساده نظیر مونوفیلانت و تست pinprick انجام گیرد.
- ارزیابی عروق پا با بررسی نبض ها و مشاهده پوست پا (ریزش مو، براق بودن پوست)، و بررسی از نظر claudication (درد ناحیه عضلات ساق پا که با راه رفتن بدتر و با ایستادن بهبود می یابد) انجام گیرد.
- در صورت مشاهده هرگونه اختلال در تست ها، بیمار به کلینیک های تخصصی مراقبت از پای دیابتی ارجاع شود.

در صورت وجود شایستگی های ویروسی یا علائمی به نوع دیابت (برنوشی یا بر ادراری یا بر خوری) یا Ferritin > 1500 ng/ml بررسی احتمال تحمل کلوکوز رود در آغاز گردد.

چک FBS از ۵ سالگی - تکرار هر ۶ ماه یکبار
انجام GTT از ۱۰ سالگی - تکرار سالانه





توجه گردد

*- هر ۳۲۲ μmol/L Fructosamine معادل با HbA1C%۷ در نظر گرفته می‌شود، با توجه به اینکه هر ۴۶ μmol/L Fructosamine معادل HbA1C%۱ می‌باشد، اهداف درمانی برای بیماران انحصاری تعیین می‌گردد.

ویژگی پزشکان صاحب صلاحیت: درمانگر تالاسمی مورد تایید دانشگاه علوم پزشکی جهت تجویز و ارائه خدمت:

- فوق تخصص خون و سرطان کودکان / بالغین

- فوق تخصص غدد کودکان / بالغین

- متخصص اطفال

- متخصص داخلی

- پزشک عمومی

References:

1. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, Gilli G, Testa M. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2005;2:285.
2. Jaruratanasirikul S, Chareonmuang R, Wongcharnchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. Prevalence of impaired glucose metabolism in β -thalassemic children receiving hypertransfusions with a suboptimal dosage of iron-chelating therapy. *European journal of pediatrics*. 2008;167(8):873-6.
3. Kattamis C, Ladis V, Tsoussis D, Kaloumenou I, Theodoridis C. Evolution of glucose intolerance and diabetes in transfused patients with thalassemia. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2004;2:267-71.
4. Azami M, Sayehmiri K. Prevalence of diabetes mellitus in Iranian patients with thalassemia major: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016;26(141):192-204.
5. Tzoulis P, Shah F, Jones R, Prescott E, Barnard M. Joint diabetes thalassaemia clinic: an effective new model of care. *Hemoglobin*. 2014;38(2):104-10.

پروتکل تشخیص و درمان هایپوپاراتیروئیدیسم در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون

مقدمه

هایپوپاراتیروئیدیسم یکی دیگر از عوارض اندوکراین در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به خون است. مهمترین علت این اختلال، رسوب آهن در بافت غده پاراتیروئید میباشد که منجر به تخریب غده و اختلال عملکرد آن میشود. مطالعات نشان داده اند که بروز هایپوپاراتیروئیدیسم با افزایش بار آهن در بیماران رابطه دارد (1). این اختلال در ۳-۲۰٪ بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور گزارش شده است (۲) (3). طبق مطالعه ای که در سال ۲۰۱۶ در ایران انجام گرفت شیوع هایپوپاراتیروئیدیسم در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در ایران (95% CI: 7-10) 10% گزارش شد (۴). طبق این مطالعه شیوع هایپوپاراتیروئیدیسم در نقاط مختلف کشور، متفاوت میباشد (در شرق ۱۸٪، در غرب ۱۴٪، در جنوب ۱۲٪، در شمال ۱۰٪، و در مرکز ایران ۷٪) (۴).

نظواهرات بالینی هایپوپاراتیروئیدیسم از فرم بدون علامت، تا بروز علائم خفیف نظیر پارستزی انگشتان و دور لبها، تا علایم شدید و تهدید کننده حیات نظیر تشنج، و آریتمی قلبی متغیر است. از طرف دیگر یافته های غیرطبیعی در CT اسکن مغزی در ۴۰٪ بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به خون گزارش شده است (۵). این یافته ها حتی بدون حضور علائم هایپوپاراتیروئیدیسم و مستقل از شدت اختلال هورمونی بوده است (5). بنابراین شناسایی زودهنگام و درمان به موقع هایپوپاراتیروئیدیسم در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون مستلزم غربالگری کلسیم- فسفر میباشد.

با توجه به شیوع نسبتاً بالای هایپوپاراتیروئیدیسم در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون در کشور و با توجه به این موضوع که درصدی از این افراد در مراحل اولیه بدون علامت هستند، تدوین برنامه کشوری جهت شناسایی زودهنگام و درمان به موقع این بیماران ضروری است. لذا راهنمای آسان تشخیص و درمان هایپوپاراتیروئیدیسم جهت استفاده پزشکان عمومی و متخصصین داخلی و اطفال تدوین شده است.

هایپوپاراتیروئیدسم به مواردی اطلاق میگردد که:

کلسیم اصلاح شده کمتر از محدوده نرمال (normal range: 8.5-10.2 mg/dl) و PTH پایین (PTH <20 pg/ml) باشد.

فسفر بالا یا در محدوده بالای نرمال (normal range: 2.5-4.5 mg/dl) به تشخیص هایپوپاراتیروئیدسم کمک میکند ولی برای تشخیص الزامی نیست.

توصیه های مهم تشخیصی و درمانی:

اصول غربالگری و تشخیص:

۱- توصیه میشود غربالگری بیماران تالاسمی ماژور از نظر هایپوپاراتیروئیدسم از سن ۱۰ سالگی آغاز شود.

۲- غربالگری شامل موارد زیر میباشد:

- چک کلسیم هر شش ماه یکبار
- چک ویتامین D سالیانه
- چک PTH سالیانه

۳- توصیه میشود کلسیم توتال چک شود و سطح کلسیم اندازه گیری شده با آلبومین اصلاح شود.

۴- محاسبه تاثیر آلبومین بر کلسیم توتال بدین صورت انجام شود: به ازای هر 1g/dl کاهش آلبومین از 4g/dl به میزان 0.8 mg/dl به کلسیم اندازه گیری شده اضافه شود. مثال:

Ca: 7 mg/dl Alb: 3 g/dl corrected Ca: 7.8 mg/dl

۵- در مواردی که کلسیم پایین است، PTH و فسفر و ویتامین D و آلبومین چک شود.

۶- در صورتیکه اختلال کلسیم و PTH مشاهده شد، آزمایشات طی دو هفته بعد تکرار شود.

۷- در صورتیکه کلسیم زیر 7 mg/dl باشد، یا علائمی به نفع هایپوکلسمی شدید وجود دارد (نظیر گزگز انگشتان و اطراف لبها، اسپاسم کارپوپدال، یا تشنج) بیمار به صورت اورژانسی تحت درمان با کلسیم تزریقی قرار گیرد.

۹- بیمار با تشخیص هایپوپاراتیروئیدسم جهت درمان به فوق تخصص غدد یا متخصص داخلی یا اطفال ارجاع گردد.

اهداف درمان

۱- کنترل علائم هایپوکلسمی

۲- پیشگیری از عوارض حاد و مزمن هایپوکلسمی

۳- حفظ سطح پلاسمایی کلسیم در محدوده پایین نرمال تا نرمال (8-9 mg/dl)

۴- حفظ فسفر در محدوده نرمال

۵- حفظ حاصلضرب کلسیم-فسفر در حد کمتر از 55 mg/dl

۶- حفظ کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در حد کم‌تر از 300 mg به منظور پیشگیری از نفرو کلسینوز، نفرو لیتیاژیس، و رسوب کلسیم در بافت نرم

اصول درمان:

۱- در صورتیکه علائم هایپوکلسمی حاد و شدید وجود داشته باشد، ۱-۲ لیال از محلول گلوکونات کلسیم ۱۰٪ که حاوی 90-180 mg کلسیم المنتال میباشد داخل ۵۰ سی سی دکستروز ۵٪ طی ۲۰ دقیقه انفوزیون شود. به دنبال آن انفوزیون کلسیم با میزان 0.5-1.5 mg/kg/h طی ۸ ساعت ادامه یابد. سپس سطح کلسیم مورد ارزیابی قرار گیرد. لازم به ذکر است که درمان هایپوکلسمی شدید باید تحت نظر متخصص داخلی و با مانیتورینگ قلبی صورت گیرد.

۲- کلسیم کربنات خوراکی بر اساس سطح کلسیم به میزان ۱-۶ گرم روزانه تجویز شود (در بیمارانی که آکلریدی دارند یا PPI (proton pump inhibitors) مانند امپرازول، پنتوپرازول مصرف میکنند، کلسیم سترات تجویز گردد).

۳- کلسیتریول (فرم فعال ویتامین D) به میزان 0.25-1 μ/day یک یا دو بار در روز

۴- در صورتیکه سطح پلاسمایی فسفر علی رغم رعایت رژیم با محدودیت فسفر بالاتر از 6 mg/dl باشد، بیمار ارجاع شود

تذکر:

۱- رژیم غذایی افراد مبتلا به هایپوپاراتیروئیدیسم باید غنی از کلسیم (لبنیات، و سبزیجات) و با محدودیت فسفر (تخم مرغ، گوشت) باشد.

۲- اگر بیمار در سیر درمان دچار افزایش دفع ادراری کلسیم (بیش از 300 mg/day در بزرگسالان و بیش از 4mg/kg/day در کودکان) گردد به فوق تخصص غدد ارجاع شود.

اصول پیگیری:

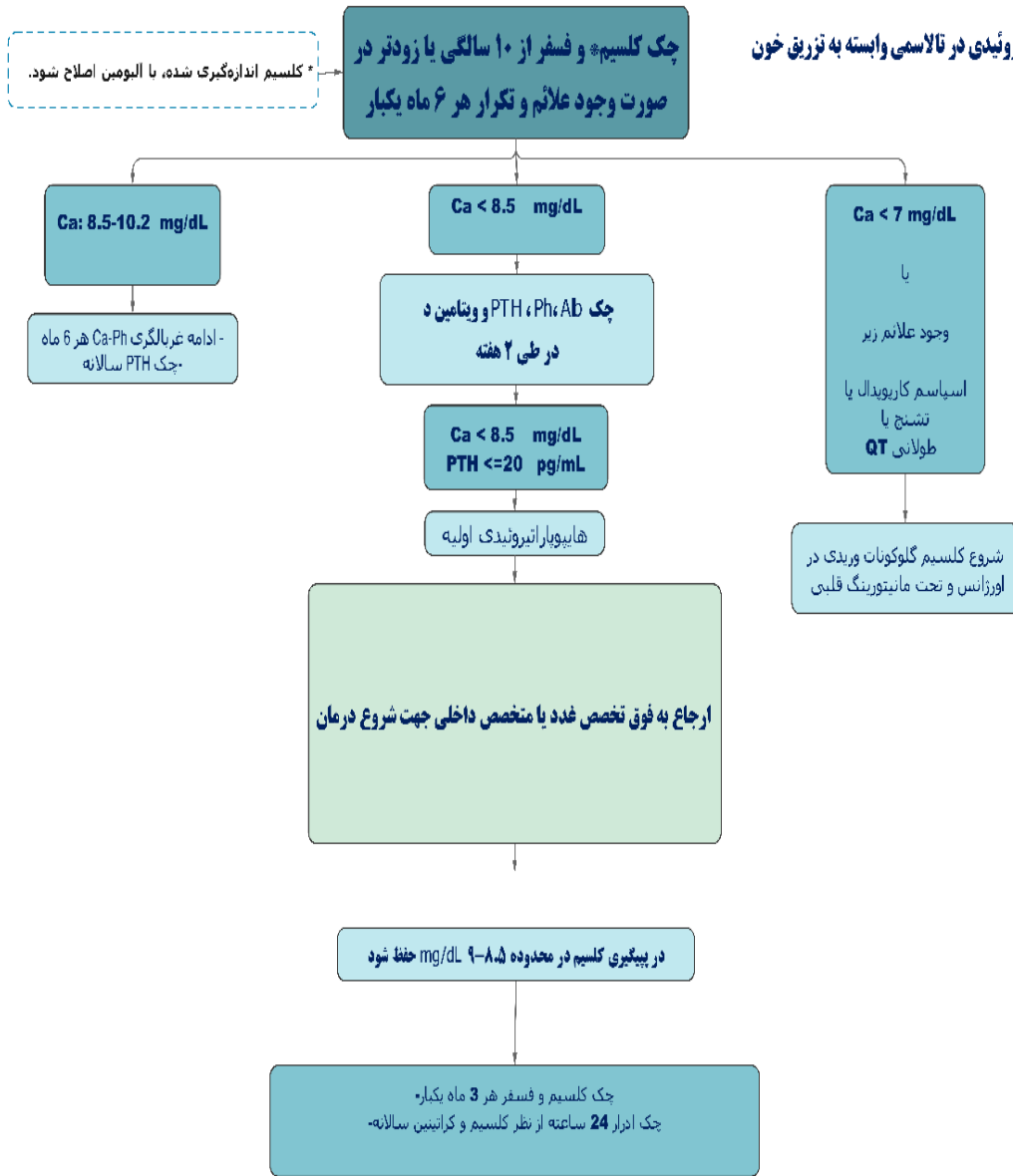
۱- تازمانیکه دوز دارو تنظیم میگردد کلسیم به صورت هفتگی یا با نظر پزشک در بازه های کوتاه تر چک شود.

۲- بعد از تنظیم دارو کلسیم و فسفر هر ۳ ماه یکبار چک شود.

۳- کلسیم و کراتینین ادرار ۲۴ ساعته و GFR هر ۶ ماه یکبار چک شود.

۴- در صورت شک بالینی به نفروکلسینوز یا نفرو لیتیاژیس بیمار به فوق تخصص غدد یا متخصص داخلی یا اطفال ارجاع داده شود.

نکات مهم در تشخیص و درمان



ویژگی پزشکان صاحب صلاحیت: درمانگر تالاسمی مورد تایید دانشگاه علوم پزشکی جهت تجویز و ارائه خدمت:

- فوق تخصص خون و سرطان کودکان / بالغین

- فوق تخصص غدد کودکان / بالغین

- متخصص اطفال

- متخصص داخلی

- پزشک عمومی

References:

1. Tangngam H, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P, Chuansumrit A, Sirachainan N, Chailurkit L-o, et al. Under-recognized hypoparathyroidism in thalassemia. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2018;10(4):324.
2. De Satictis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L. Hypoparathyroidism in beta-thalassemia major. *Acta haematologica*. 1992;88(2-3):105-8.
3. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Katounda E, Kaltsas D, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with β -thalassemia. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2006;24(2):138-45.
4. Azami M, Rahmati S, Sayehmiri K. Prevalence of hypoparathyroidism in patients with thalassemia major in Iran. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2016;18(9):39-48.
5. Karimi M, Rasekhi A, Rasekh M, Nabavizadeh S, Assadsangabi R, Amirhakimi G. Hypoparathyroidism and intracerebral calcification in patients with beta-thalassemia major. *European journal of radiology*. 2009;70(3):481-4.

پروتکل تشخیصی و درمان کم کاری تیروئید در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

مقدمه

علت هیپوتیروئیدی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با افراد سالم متفاوت است. علت اصلی این عارضه در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون بار زیاد آهن میباشد. سطح بالای فریتین سرم، عدم مصرف منظم آهن زدا، اسپلنکتومی، و مصرف آمیودارون عوامل خطر ایجاد هیپوتیروئیدیسم در این بیماران محسوب میشوند. اختلال عملکرد تیروئید در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون به صورت اختلال اولیه یا ثانویه میباشد. در نوع اولیه که شایعتر است، رسوب آهن در بافت تیروئید باعث تخریب تیروئید میگردد، و در نوع ثانویه رسوب آهن در هیپوفیز با از بین بردن سلول های تیروتروف باعث ایجاد کم کاری تیروئید میشود.

شیوع هایپوتیروئیدی اولیه بین ۲۹-۴٪ گزارش شده است. علت تفاوت زیاد شیوع در جمعیت های مختلف به دلیل اختلاف سن افراد مورد مطالعه، اختلاف نژاد، پروتوکل های مختلف تزریق خون و مصرف آهن زدا میباشد. در مطالعاتی که در سالهای اخیر در ایران انجام گرفته است شیوع کم کاری بالینی تیروئید ۳،۱٪ و شیوع کم کاری تحت بالینی ۶،۷٪ گزارش شده است (7).

با توجه به تعداد زیاد بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون در کشور و نیز بار ناشی از عوارض اندوکراین این بیماری، تدوین برنامه کشوری جهت شناسایی زودهنگام و درمان به موقع عوارضی نظیر کم کاری تیروئید در این بیماران ضروری به نظر میرسد. لذا راهنمای آسان تشخیص و درمان هایپوتیروئیدی در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون جهت پایش عملکرد تیروئید در این بیماران تدوین شده است.

کلیات

تظاهرات بالینی کم کاری تیروئید بستگی به شدت بیماری دارد. در موارد تحت بالینی، بیمار هیچ شکایتی ندارد، و فقط در تست های آزمایشگاهی که به صورت غربالگری برای بیمار انجام میشود، اختلال عملکرد تیروئید مشاهده میشود. موارد شدیدتر بیماری به صورت کوتاهی قد، تاخیر بلوغ، خستگی، احساس سرما، افزایش وزن، یبوست، پوست خشک، و نارسایی قلبی تظاهر میکنند.

تقسیم بندی انواع کم کاری تیروئید با توجه به آزمایشات به صورت زیر انجام میگردد:

✓ کم کاری تحت بالینی: که بر دو قسمت تقسیم می شود:

• نوع FT4:A نرمال + TSH: 5-10 miu/ml

• نوع FT4:B نرمال + TSH > 10 miu/ml

✓ کم کاری آشکار: FT4 < 0.8 ng/dL + TSH > 10 miu/ml

✓ کم کاری ثانویه: FT4 < 0.8 ng/dL + TSH < 5mIU/L

توصیه های مهم تشخیصی و درمانی:

اصول غربالگری و تشخیص:

- ۱- توصیه میشود غربالگری بیماران تالاسمی از نظر کم کاری تیروئید از سن ۹ سالگی آغاز شود.
- ۲- در صورتیکه اختلالاتی نظیر اختلال رشد و بلوغ، یا تکامل، یا نارسایی قلبی، یا علائم بالینی به نفع هایپوتیروئیدی وجود داشته باشند، بررسی از سنین پایین تر آغاز شود.
- ۳- در بیمارانی که سطح فریتین بالاتر از $1500\mu\text{g/L}$ میباشد، بررسی در سنین پایین تر انجام شود.
- ۴- در صورت نرمال بودن تستهای تیروئیدی، بررسی به صورت سالیانه تا پایان عمر ادامه یابد.
- ۵- غربالگری با درخواست آزمایشات TSH, free T4 انجام گیرد.
- ۶- در صورتیکه تستهای آزمایشگاهی در محدوده تحت بالینی قرار گیرد با فاصله ۲-۳ ماه تکرار شود.

۷- در صورتیکه Free T4 نرمال باشد و TSH در محدوده 5-10 miu/ml باشد بیمار از نظر مصرف آهن زدا و سطح فریتین خون مورد ارزیابی قرار گیرد. در صورتیکه سطح فریتین بالای 1500µg/L باشد، دوز آهن زدا به منظور تنظیم سطح فریتین افزایش یابد. تست های تیروئید طی ۲-۳ ماه بعد تکرار شود. در صورتیکه اختلال تیروئید اصلاح شده است، غربالگری ادامه یابد، و در صورتیکه TSH اصلاح نشد، درمان با لووتیروکسین شروع شود.

۸- در بیماران کم کاری تحت بالینی فوق الذکر (مورد شماره ۷) که معیار شروع درمان ندارند، غربالگری هر ۶ ماه با سطح TSH و freeT4 ادامه می یابد.

۹- در صورتیکه Free T4 نرمال و TSH 5-10 miu/ml باشد، و بیمار دارای هرکدام از علائم زیر باشد، درمان با لووتیروکسین شروع شود:

اختلال رشد قدی: افت یا توقف منحنی رشد، یا سرعت رشد کمتر از ۶-۵ سانتیمتر در سال (در این شرایط ضمن

شروع لووتیروکسین بیمار به بیمار به فوق تخصص غدد اطفال/بزرگسال ارجاع شود).

• وجود گواتر در معاینه بالینی

• Anti-TPO مثبت

• قصد بارداری

• ناباروری

۱۰- در صورتیکه Free T4 نرمال و $TSH > 10$ miu/ml باشد، درمان با لووتیروکسین شروع شود.

۱۱- در صورتیکه آزمایش به صورت $FT4 < 0.8$ ng/dl + $TSH > 10$ miu/ml باشد، بیمار دچار هایپوتیروئیدی آشکار است. درمان با لووتیروکسین شروع شود.

۱۲- در صورتیکه آزمایش به صورت $FT4 < 0.8$ ng/dl + $TSH < 5$ mIU/L باشد، کم کاری مرکزی تیروئید برای بیمار مطرح است، بیمار به فوق تخصص غدد ارجاع شود.

۱۳- در بیمارانی که کاندید شروع درمان با لووتیروکسین میشوند، در صورتیکه شواهد نارسایی قلبی یا شواهد نارسایی آدرنال (مانند کاهش وزن قابل توجه) وجود داشته باشد، قبل از شروع لووتیروکسین به متخصص قلب یا فوق تخصص غدد اطفال/بزرگسال ارجاع شود.

۱۴- در بیمارانی که اختلال در تستهای تیروئید دارند و داروهایی مانند آمیودارون، لیتیوم، بیوتین مصرف میکنند به فوق تخصص غدد/ داخلی/اطفال ارجاع شوند.

اصول درمان:

انواع داروها

۱- لووتیروکسین

معیارهای تنظیم دوزاز دارو:

➤ معمولاً لووتیروکسین با دوز ۱۲,۵ میکروگرم روزانه شروع می‌شود.

دوز بر اساس سن:

• ۱-۳ سال: 4-6 mic/kg

• ۳-۱۰ سال: 3-5 mic/kg

• ۱۰-۱۶ سال: 2-4 mic/kg

• < ۱۶ سال: ۱,۶ mic/kg

➤ عوامل موثر در تعیین دوز:

• سن

• وزن

• وضعیت قلبی

• شدت و مدت زمان کم‌کاری تیروئید

➤ تداخلات دارویی لووتیروکسین شامل موارد زیر است:

آهن، آلومینیوم، کلسیم، استاتین، پنتوپرازول.

بین مصرف این داروها و لووتیروکسین باید حداقل ۴ ساعت فاصله باشد.

پیگیری:

۱- تنظیم دوز با پایش منظم TSH صورت می‌گیرد. TSH هر ۶-۸ هفته چک شود.

۲- TSH باید در محدوده 0.5-2.5 miu/ml قرار گیرد.

۳- در صورت عدم کنترل، دوز به میزان ۱۲,۵-۲۵ میکروگرم در روز تغییر یابد.

۴- بعد از هر بار تغییر دوز، با فاصله ۴-۶ هفته بعد مجدداً TSH چک شود.

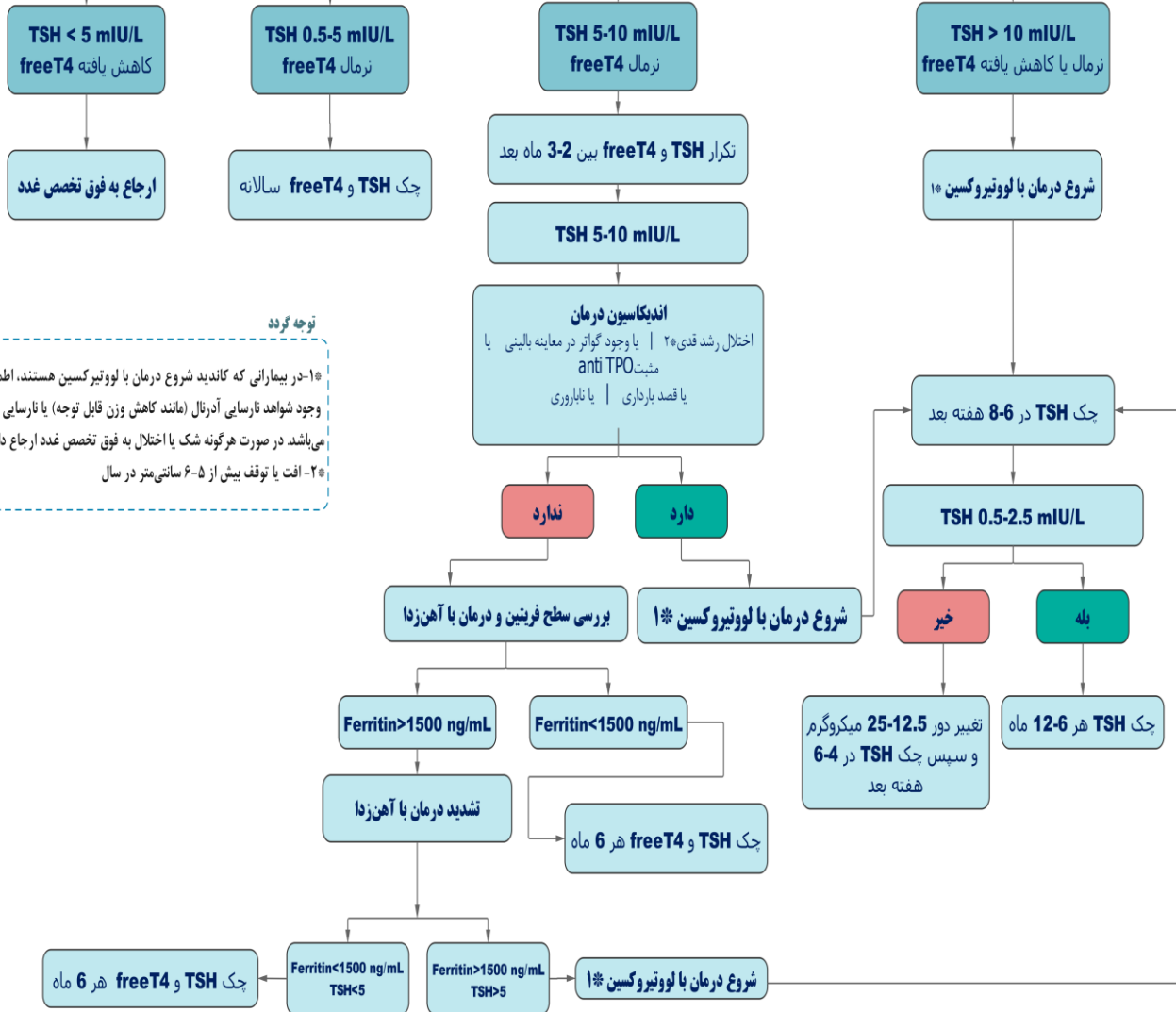
۵- در زمان رسیدن به محدوده هدف درمانی و تثبیت TSH، هر ۶-۱۲ ماه آزمایش تکرار شود.

نکات مهم در تشخیص و درمان:

توجه گردد

در صورت وجود اختلال رشد و بلوغ یا اختلال تکامل یا نارسایی قلبی یا علامت بالینی به نفع کم‌کاری تیروئید یا $\text{Ferritin} > 1500 \text{ ng/mL}$ بررسی عملکرد تیروئید، قبل از ۹ سالگی آغاز گردد.

چک TSH و freeT4 از ۹ سالگی*



توجه گردد

۱- در بیمارانی که کاندید شروع درمان با لووتیروکسین هستند، اطمینان از عدم وجود شواهد نارسایی آدرنال (مانند کاهش وزن قابل توجه) یا نارسایی قلبی ضروری می‌باشد. در صورت هرگونه شک یا اختلال به فوق تخصص غدد ارجاع داده شوند.
۲- افت یا توقف بیش از ۵-۶ سانتی‌متر در سال

ویژگی پزشکان صاحب صلاحیت: درمانگر تالاسمی مورد تایید دانشگاه های علوم پزشکی جهت تجویز و ارائه خدمت:

- فوق تخصص خون و سرطان کودکان / بالغین
- فوق تخصص غدد کودکان / بالغین
- متخصص اطفال
- متخصص داخلی
- پزشک عمومی

References:

1. OAKLAND CsHRC. Standard-of-Care Clinical Practice Guidelines (2012): Northern California Thalassaemia Center.
2. Lee Kee Tat M, Lim Shueh Lin, FRCP2, Goh Ai Sim, FRCP3. Prevalence of endocrine complications in transfusion dependent thalassaemia in Hospital Pulau Pinang: A pilot study. *Med J Malaysia*. Jan 2020;75:5.
3. Isabelle Thuret, 2 Corinne Pondarré,2,3 Anderson Loundou,4 Dominique Steschenko,5 Robert Giro,6 Dora Bachir,7, Christian Rose VB, 1,2 Jean Donadieu,9 Mariane de Montalembert,10 Isabelle Hagege,11, Brigitte Pegourie CB, 13 Marguerite Micheau,14 Françoise Bernaudin,15 Thierry Leblanc,16 Laurence Lutz,17, Frédéric Galactéros M-CS, 4 and Catherine Badens18,2. Complications and treatment of patients with β -thalassaemia in France: results of the National Registry. *haematologica*. 2010;95(5).
4. Vincenzo De Sanctis ATS, Heba Elsedfy2, Nicos Skordis3, Christos Kattamis4,, Michael Angastiniotis5 MK, Mohd Abdel Daem Mohd Yassin7, Ahmed El Awwal1, Iva Stoeva8,, Giuseppe Raiola9 MCG, Elsaid M. Bedair11, Bernadette Fiscina12, Mohamed El Kholy2. Growth and endocrine disorders in thalassaemia:
The international network on endocrine complications in thalassaemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. Jan-Feb 2013;17(1).
5. Vincenzo De Sanctis1 ATS, Duran Canatan3 , Mohamed A. Yassin4, Shahina Daar5, Heba Elsedfy6, Salvatore Di Maio7, Giuseppe Raiola8, Joan-Lluis Vives Corrons9 and Christos Kattamis10. Thyroid Disorders in Homozygous β -Thalassaemia: Current Knowledge, Emerging Issues and Open Problems. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*.14(2):13.
6. Cappellini C, Porter , Taher , Viprakasit Guidelines for the management of Transfusion dependent Thalassaemia {TDT}. 3RD EDITION. p. CHAPTER 8- Endocrinology.
7. Milad Azami MD1 NPM, Kouros Sayehmiri MD3*. Prevalence of Hypothyroidism, Hypoparathyroidism and the Frequency of Regular Chelation Therapy in Patients with Thalassaemia Major in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis study. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2016;6(4):16.
8. Vincenzo De Sanctis1 ATS, Duran Canatan3, Ploutarchos Tzoulis4,, Shahina Daar5 SDM, Heba Elsedfy7, Mohamed A Yassin8, Aldo Filosa9,, Nada Soliman10 MK, Forough Saki12, Praveen Sobti13, Shruti Kakkar14,, Soteroula Christou15 AA, Constantinos Christodoulides17, Yurdanur Kilinc18,, Soad Al Jaouni19 DK, Saif A Alyaarubi21, Su Han Lum22, Saveria Campisi23,, Salvatore Anastasi24 MCG, Giuseppe Raiola26, Yasser Wali27,, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with β -thalassaemia major: Conclusions and recommendations. *Acta Biomed*. 2018;89(4):10.
9. Vincenzo De Sanctis1, Ashraf Soliman2, Saveria Campisi3 and Mohamed Yassin4. Thyroid disorders in thalassaemia: An update. *Current Trends in Endocrinology*. 2012;6(1):12.
10. Ari J. Wassner JRS. Nelson Textbook of Pediatrics. 21 ed. USA: Mc Graw Hills; 2018.
11. Weetman JLJSJMAP. Chapter 376: Hypothyroidism. Harrison's Principle of Medicine. 2. 19th ed2018.
12. Stephen LaFranchi M. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence, "Up To Date"2020.
13. Douglas S Ross M, David S Cooper, MD. Jean E Mulder, MD. UpToDate , Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. 2020.
14. David S Cooper BB. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012(379):12.
15. Layal Chaker ACB, Jacqueline Jonklaas, Robin P Peeters. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017.
16. TAHER A, VICHINSKY E, MUSALLAM K, CAPPELLINI MD, VIPRAKASIT V, REVIEWER, et al. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF NON TRANSFUSION DEPENDENT

THALASSAEMIA (NTDT). Nicosia, Cyprus. 2013.

17. SERAFINO FAZIO EAP, * GAETANO LOMBARDI,†, AND, BIONDI B, †. Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System. y The Endocrine Society. 2012.

18. Cooper BBaDS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. The Endocrine Society. 2008;29(1):61.

19. Chairman, H. Jack Baskin M, MACE, Members C, Rhoda H. Cobin M, FACE, Daniel S. Duick M, FACE, Hossein Gharib M, FACE, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS

MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE EVALUATION AND TREATMENT OF

HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM. Enocrine Practice. 2008.

20. Management of Transfusion Dependent Thalassemia. Ministry of Health and Ministry of Higher Education, Malaysia. 2013.

21. A R SABATO VDS, G ATTI, L CAPRA, B BAGNI, AND C VULLO. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. Archives of Disease in Childhood,. 1983(58):8.

22. Vincenzo De Sanctis 1 EDS, Paola Ricchieri, Erika Gubellini, Giuseppe Gilli, Maria Rita Gamberini. Mild subclinical hypothyroidism in thalassaemia major: prevalence, multigated radionuclide test, clinical and laboratory long-term follow-up study. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008 Oct 6;12(1):16