

بسم الله الرحمن الرحيم

راهنمای مدیریت بالینی بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون (TDT)

(ویرایش دوم)

تهیه شده توسط:

فارماکیس، دی

بررسی متن:

الفتریو، ای

بین، بی

گروه مترجمین:

دکتر افشین محمدی؛ معصومه ملکی بهزاد؛

دکتر مهسا عبدالملکی؛ دکتر زهره ثمن

با نظارت:

دکتر آزیتا آذرکیوان



مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون
طَبَّانَةُ خَوْنٍ



بنیاد ملی انتقال خون ایران
مركز تحقیقات

مرکز تحقیقات انتقال خون

مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون

سرشناسه	: فارماکیس، دیمیتریوس Farmakis, Dimitrios
عنوان و نام پدیدآور	: راهنمای مدیریت بالینی بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون (TDT) ویرایش دوم/تهیه شده توسط فارماکیس، دی؛ بررسی متن ای الفتریو، بی بین؛ گروه مترجمین افشین محمدی... [و دیگران]؛ با نظارت آزیتا آذرکیوان؛ [برای] مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون. : تهران: موسسه فرهنگی انتشاراتی زهد، ۱۴۰۵.
مشخصات نشر	: ۱۷۰ص: جدول.
مشخصات ظاهری	: 7-53-622-978
شابک	: فیپا
وضعیت فهرست نویسی	: عنوان اصلی: Management of transfusion dependent thalassaemia (TDT) a short guide, 2nd.ed, 2022.
یادداشت	: گروه مترجمین افشین محمدی، معصومه ملکی بهزاد، مهسا عبدالملکی، زهره ثمن.
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: تالاسمی Thalassemia خون -- بیماری‌ها -- ژنتیک Blood -- Diseases -- Genetic aspects تالاسمی -- بیماران -- توانبخشی Thalassemia -- Patients -- Rehabilitation
شناسه افزوده	: الفتریو، آندرولا Eleftheriou, Androulla
شناسه افزوده	: بین، باربارا ج.، ۱۹۴۱-م. -Bain, Barbara J., 1941
شناسه افزوده	: محمدی، افشین، ۱۳۴۸ - مترجم : آذرکیوان، آزیتا، ۱۳۴۳ -
شناسه افزوده	: سازمان انتقال خون ایران. مرکز تحقیقات
شناسه افزوده	: موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون : ۶۴۱/۷RC/۲
رده بندی کنگره	: ۶۱۶/۱۵
رده بندی دیویی	: ۱۰۴۷۵۵۵۷
شماره کتابشناسی ملی	: اطلاعات رکورد کتابشناسی: فیپا



راهنمای مدیریت بالینی بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون (TDT)

(ویرایش دوم)

تهیه شده توسط: فارماکیس، دی

بررسی متن: الفتریو، ای / بین، بی

گروه مترجمین: دکتر افشین محمدی؛ معصومه ملکی بهزاد؛

دکتر مهسا عبدالملکی؛ دکتر زهره ثمن

با نظارت: دکتر آریتا آذرکیوان

ناشر: انتشارات زهد

با همکاری مرکز تحقیقات انتقال خون؛

مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون

صفحه آرا: فاطمه حامدی یکتا

نوبت چاپ: اول، بهار ۱۴۰۵

شمارگان: ۱۰۰ جلد

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۵۳۰۷-۵۳-۷

قیمت: ۶۴۰۰۰۰ تومان

کلیه حقوق چاپ و نشر محفوظ است

نشانی ناشر: تهران - خیابان انقلاب - خیابان قدس - نبش بزرگمهر - پلاک ۷ - واحد ۱۰

تلفن و دورنگار: ۶۶۴۹۹۲۶۱-۳

فهرست مطالب

مقدمه.....	۹
پیشگفتار.....	۱۱
فصل اول: اصول ژنتیک ، پاتوفیزیولوژی و تشخیص تالاسمی.....	۱۵
فصل دوم: تزریق خون.....	۱۹
فصل سوم: اضافه بار آهن: پاتوفیزیولوژی، تشخیص و پایش.....	۳۱
فصل چهارم: آهن زدایی.....	۳۹
فصل پنجم: بیماری های قلبی – عروقی.....	۵۳
فصل ششم: بیماری های کبد.....	۶۵
فصل هفتم: اختلالات رشد.....	۷۱
فصل هشتم: بیماری های غدد درون ریز.....	۸۱
فصل نهم: بیماری های عفونی.....	۹۳
فصل دهم: بیماری های استخوان.....	۱۰۵
فصل یازدهم: مراقبت از دندان.....	۱۰۹
فصل دوازدهم: مراقبت های بزرگی طحال و طحال برداری (اسپلنومگالی و اسپلنکتومی).....	۱۱۳
فصل سیزدهم: باروری و بارداری.....	۱۲۱

فصل چهاردهم: سبک زندگی و کیفیت زندگی	۱۲۹
فصل پانزدهم: حمایت روانی	۱۳۵
فصل هفدهم: ژن درمانی در تالاسمی	۱۴۳
فصل هجدهم: درمان های نوین و نوظهور	۱۴۷
فصل نوزدهم: مراقبت و درمان چند تخصصی	۱۶۵

مقدمه

تالاسمی وابسته به تزریق خون (TDT) یکی از مهم‌ترین چالش‌های نظام‌های سلامت در سراسر جهان است؛ این بیماری نه تنها بار بالینی سنگینی بر بیماران و خانواده‌های آنان تحمیل می‌کند، بلکه نیازمند مراقبت‌های چند بعدی، مستمر و مبتنی بر شواهد علمی روزآمد است.

این اثر با دقت و وسواس علمی تدوین شده و در ویرایش دوم خود، مجموعه‌ای جامع از اصول ژنتیک، پاتوفیزیولوژی، تشخیص، درمان و مراقبت‌های چندتخصصی بیماران تالاسمی را در اختیار مخاطبان قرار می‌دهد. از تزریق خون و مدیریت اضافه بار آهن گرفته تا بررسی عوارض قلبی، کبدی، غدد درون‌ریز، استخوانی و عفونی، همگی در قالب فصل‌های منظم و کاربردی ارائه شده‌اند. همچنین موضوعات مهمی چون باروری و بارداری، کیفیت زندگی، حمایت روانی، پیوند سلول‌های بنیادی و درمان‌های نوین مانند ژن‌درمانی نیز در این کتاب جایگاه ویژه‌ای یافته‌اند. این گستره وسیع موضوعی نشان می‌دهد که مدیریت تالاسمی تنها محدود به درمان دارویی یا تزریق خون نیست، بلکه نیازمند نگاهی جامع، انسانی و چندرشته‌ای است.

ترجمه دقیق و روان این کتاب توسط گروهی از همکاران و تحت نظارت علمی انجام شده است تا پزشکان و کادر درمانی کشور بتوانند به راحتی از محتوای آن بهره‌مند شوند. این تلاش ارزشمند، پلی میان دانش جهانی و نیازهای بومی ما ایجاد کرده است. همان‌طور که در مقدمه فدراسیون بین‌المللی تالاسمی نیز تأکید شده، استانداردهای مراقبت در کشورهای مختلف متفاوت است و لازم است هر نظام سلامت با توجه به شرایط و منابع خود، دستورالعمل‌های ملی را تدوین کند. با این حال، وجود یک مرجع جهانی همچون این کتاب، پایه‌ای محکم برای تصمیم‌گیری‌های بالینی و سیاست‌گذاری‌های بهداشتی فراهم می‌آورد.

به عنوان رئیس مؤسسه، باور دارم که انتشار این کتاب نه تنها به ارتقای کیفیت مراقبت از بیماران تالاسمی در کشور کمک خواهد کرد، بلکه فرصتی برای همگرایی علمی و همکاری‌های بین‌المللی نیز فراهم می‌سازد. پزشکان، پژوهشگران و سیاست‌گذاران حوزه سلامت می‌توانند با اتکا به این راهنما، گام‌های مؤثرتری در جهت کاهش عوارض بیماری، افزایش طول عمر بیماران و بهبود کیفیت زندگی آنان بردارند.

این کتاب یادآور مسئولیت مشترک ما در قبال بیماران تالاسمی است؛ مسئولیتی که تنها با دانش روزآمد، همکاری چندرشته‌ای و تعهد انسانی می‌توان به آن پاسخ داد. امیدوارم این اثر ارزشمند، الهام‌بخش تلاش‌های تازه در حوزه آموزش، پژوهش و درمان تالاسمی باشد و به عنوان چراغ راهی برای پزشکان و کادر درمانی کشور در مسیر دشوار اما امیدبخش مدیریت این بیماری عمل کند.

در پایان، از تمامی مترجمان، ناظر علمی و همکارانی که در تهیه و انتشار این کتاب نقش داشته‌اند، صمیمانه قدردانی می‌کنم. یقین دارم که این تلاش مشترک، ثمرات ارزشمندی برای بیماران، خانواده‌ها و جامعه پزشکی کشور به همراه خواهد داشت.

دکتر احمد قره باغیان

مدیر عامل سازمان انتقال خون ایران و رئیس مؤسسه

پیشگفتار

از طرف هیئت مدیره فدراسیون بین‌المللی تالاسمی^۱ (TIF)، این افتخار بزرگی برای من است که مقدمه راهنمای مدیریت تالاسمی وابسته به تزریق^۲ (TDT)، ویرایش دوم ۲۰۲۲ را بنویسم که ویرایش چهارم TIF از راهنمای مدیریت TDT است. TIF سال‌هاست که با حمایت و مشارکت متخصصان پزشکی و علمی با تخصص‌های بین‌المللی و به رسمیت شناخته شده در این زمینه، دستورالعمل‌هایی برای مدیریت TDT تدوین کرده است. این تعهد طولانی‌مدت TIF است تا به پزشکان معالج، در هر کجا که ممکن است، راهنمای درمان روزانه خود را بر اساس شواهد علمی کنونی ارائه دهد و به آنها کمک کند تا تصمیمات بالینی را اتخاذ کنند که برای بیماران تالاسمی بسیار سودمند باشد. اولین ویرایش این دستورالعمل‌ها در سال ۲۰۰۰ منتشر شد. دستورالعمل‌های مدیریت تالاسمی بر استانداردهای مربوط به درمان اساسی که شامل تزریق خون و آهن‌زدایی است، تأکید می‌کند، با توجه به این واقعیت عملکرد بالینی خوب در زمینه‌های مدیریت تالاسمی منجر به افزایش بقای بیماران در چند دهه اخیر شده است. با این حال، با افزایش سن بیماران عوارض سیستمیک که بر اندام‌های حیاتی از جمله قلب، کبد و غدد درون‌ریز تأثیر می‌گذارند، ممکن است شایع‌تر شوند و در صورت بروز باید از آنها پیشگیری کرد و به‌طور مناسب درمان شوند. با هدف دستیابی به بهترین نتیجه ممکن برای همه بیماران، دستورالعمل‌ها همچنین شامل راهنماهایی در مورد روش‌های تشخیصی و نظارتی برای طیف وسیعی از عوارض هستند. زیرا در بیماری‌های مزمن مانند تالاسمی؛ عملکرد بالینی خوب شامل پیشگیری از عوارض، و همکاری متخصصان مختلف در یک تیم چندرشته‌ای آموزش‌دیده و به خوبی سازمان‌دهی شده و مختص بیماری است.

1. Thalassaemia International Federation
2. Transfusion Dependent Thalassaemia

حفظ استانداردهای خوب برای عملکرد بالینی همیشه در کشورهایی که منابع کافی ندارند امکان پذیر نیست و بنابراین نیاز هست استانداردهای ملی برای انعکاس ویژگی های محیطی که در آن اجرا می شوند تدوین شوند. باین حال، یک استاندارد جهانی نیز برای تشکیل اساس تصمیمات پزشکان و خدمات بهداشتی مورد نیاز است. TIF کاملاً از این واقعیت آگاه است که استانداردهای مراقبت در سراسر جهان متفاوت است و بسیاری از جمعیت بیماران جهان و نه همه آنها از مراقبت بهینه بهره نمی برند. TIF با ارائه یک راهنمای جیبی کوتاه که بهترین شیوه های ممکن در درمان و مدیریت TDT را توصیف می کند، به دنبال حمایت از پزشکان در سراسر جهان در اتخاذ تصمیمات بالینی خوب است که می تواند به نفع بیماران باشد و آنها را قادر می سازد تا از منابع بیشتر و بهتری برای مراقبت از تالاسمی در سطح مقامات بهداشت ملی حمایت کنند.

نسخه چهارم گایدلاین کامل و اصلی، منتشر شده در ژوئن ۲۰۲۲، شامل بررسی کلیه شواهدی است که تقریباً هر توصیه ای که مبنای تصمیم گیری بالینی پزشکان می باشد را در قالب یک کتاب درسی طولانی ارائه نموده که برای استفاده روزمره دشوار است. نسخه خلاصه شده حاضر به عنوان مرجعی برای تسهیل مشاوره های روزانه پزشکان است. پزشکان باید در نظر داشته باشند که نسخه خلاصه شده راهنمای بالینی، مانند نسخه حاضر، تنها می تواند خلاصه ای از شرایط بالینی را ارائه کند و بنابراین، مطمئناً جامع نیست. البته این به هر پزشک بستگی دارد که بر اساس اصولی که در دستورالعمل ها گنجانده شده است از دیدگاه خود در تفسیر آنها برای هر بیمار استفاده کند. پزشکان تشویق می شوند تا نسخه طولانی دستورالعمل ها را برای حقایق بیشتر و بررسی کامل شواهد حمایت از هر توصیه موجود در اینجا را مجدداً بررسی کنند. TIF امیدوار است که این نسخه خطی حمایت مفید و عملی را برای پزشکان در سراسر جهان در طول مدیریت روزانه بالینی TDT ارائه دهد و در درازمدت تأثیری جهانی بر بهبود شیوه های مدیریت TDT داشته باشد.

Englezos Panos

راهنمای تفسیر خلاصه توصیه‌ها

گروه توصیه

I: شواهد و/ یا توافق عمومی وجود دارد که یک درمان یا روش خاص مفید، سودمند و مؤثر است.

II: شواهد متناقض و/ یا اختلاف نظر در مورد مفید بودن/ اثربخشی درمان یا روش خاص وجود دارد.

IIa: وزن شواهد به نفع مفید بودن/ اثربخشی است و بنابراین باید در نظر گرفته شود.

IIb: مفید بودن/ اثربخشی توسط شواهد/ نظرات کمتر اثبات شده است و بنابراین ممکن است در نظر گرفته شود.

III: شواهد یا توافق عمومی وجود دارد که درمان یا روش خاص مفید/ مؤثر نیست و در برخی موارد ممکن است مضر باشد.

سطح شواهد

A: داده‌های حاصل از چندین کارآزمایی بالینی تصادفی یا متآنالیز.

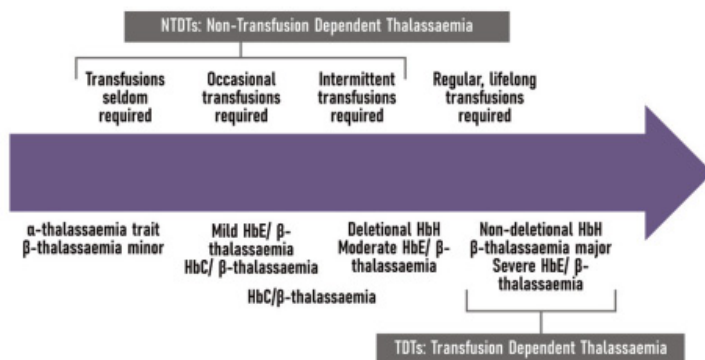
B: داده‌های حاصل از یک کارآزمایی بالینی تصادفی یا مطالعات بزرگ غیر تصادفی.

C: اجماع نظر متخصصان و/ یا مطالعات کوچک، مطالعات گذشته‌نگر، ثبت‌ها.

فصل اول:

اصول ژنتیک، پاتوفیزیولوژی و تشخیص تالاسمی

واژه تالاسمی اشاره دارد به گروهی از بیماری‌های خونی که مشخصه آنها کاهش یا عدم سنتز یک یا بیشتر از یک زنجیره نرمال گلوبین می‌باشد. بر اساس اینکه سنتز کدام زنجیره مختل شود تحت عنوان تالاسمی α ، β ، γ ، δ ، β یا $\epsilon\gamma\delta\beta$ نامیده می‌شوند. اکثر موارد تالاسمی به صورت صفت مغلوب به ارث می‌رسند. از دیدگاه بالینی بیشترین انواع تالاسمی‌ها نوع α و β هستند که ناشی از کاهش یکی از دو نوع زنجیره پلی‌پپتیدی (α یا β) بوده که مولکول هموگلوبین طبیعی انسان بالغ را تشکیل می‌دهد ($Hb A \alpha_2\beta_2$). سندرم‌های تالاسمی از نظر فنوتیپ و بر اساس شدت بالینی آنها و نیاز به تزریق خون، به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: (۱) تالاسمی وابسته به تزریق خون (TDTs) (۲) تالاسمی غیروابسته به (NTDTs) (شکل یک).

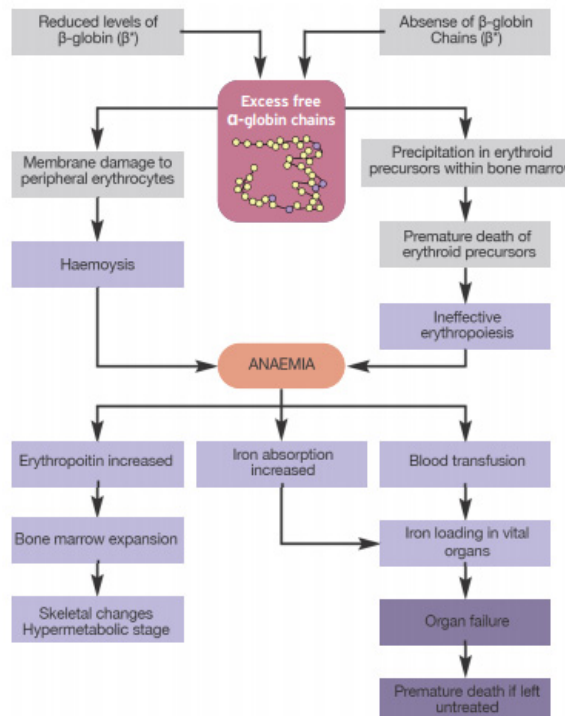


شکل ۱. طبقه‌بندی فنوتیپی سندرم‌های تالاسمی بر اساس شدت بالینی و

نیاز به تزریق خون

1. Thalassemia International Federation
2. NonTransfusion-Dependent Thalassemias

نقص اصلی در بتا تالاسمی کاهش یا عدم تولید زنجیره بتا گلوبین به همراه افزایش بیش از حد زنجیره‌های آلفا است. تترامرهای آلفا گلوبین در پیش‌سازهای اریتروئیدی رسوب کرده و تشکیل اجسام انکلوزیونی می‌دهند که باعث آسیب اکسیداتیو و خون‌سازی (اریتروپوئز) غیرمؤثر می‌شوند. کاهش در سنتز آلفاگلوبین منجر به کاهش تولید هموگلوبین $\alpha_2\beta_2$ و کاهش تولید هموگلوبین می‌شود. به علاوه، زنجیره‌های بتاگلوبین جفت نشده اضافی می‌توانند تترامرهای را تشکیل دهند که از نظر فیزیکی پایدار نبوده و رسوب کرده و با اتصال به غشای سطحی گلبول قرمز باعث آسیب اکسیداتیو و کاهش بقای گلبول قرمز می‌شوند. پاتوفیزیولوژی اختلال در تصویر ۲ خلاصه شده است.

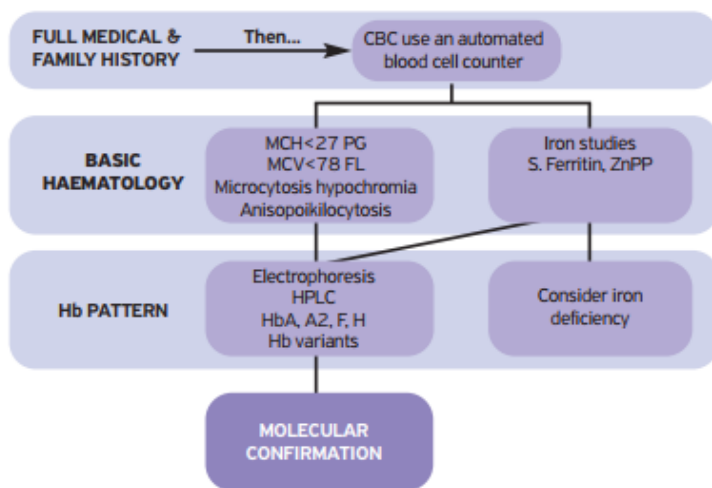


شکل ۲. پاتوفیزیولوژی بتا تالاسمی

مبتلایان به بتا تالاسمی ماژور، آنمی (کم‌خونی) شدید و بزرگی طحال و کبد (هیپاتواسپلنومگالی) دارند. آنها معمولاً در دو سال اول زندگی نیازمند مداخلات پزشکی بوده و

بدون درمان دچار اختلال رشد و کاهش امید به زندگی می‌شوند. مبتلایان به تالاسمی اینترمدیا آنمی خفیف‌تر و دیررس دارند که به‌ندرت نیاز به تزریق خون دارند. بیماری هموگلوبین H (حذف یا ناهنجاری در سه ژن آلفاگلوبین) معمولاً با آنمی همولیتیک خفیف، اسپلنومگالی و حمله (کریز) حاد همولیتیک مشخص می‌شوند. هیدروپس فتالیس ناشی از هموگلوبین بارت شدیدترین تظاهر بالینی آلفا تالاسمی است که همراه با نقص هر ۴ ژن زنجیره آلفا گلوبین بوده و منجر به آنمی کشنده و مرگ داخل رحمی می‌شود.

تشخیص تالاسمی بر اساس اندازه‌گیری اندکس‌های گلبول قرمز و آنالیز هموگلوبین و ارزیابی بالینی شدت آنمی می‌باشد. آزمایشات ژنتیک مولکولی در آزمایشگاه‌های بالینی در دسترس است و در برخی موارد ممکن است برای پیش‌بینی فنوتیپ بالینی و تشخیص اعضای خانواده در معرض خطر قبل از بروز علائم و همچنین تشخیص قبل از تولد مفید باشد. خلاصه‌ای از اقدامات تشخیصی برای بیماران با آنمی هایپوکروم، میکروسیتوز و سایر اقدامات تشخیصی رایج برای سندرم‌های تالاسمی در تصاویر ۳ و ۴ آورده شده است.



شکل ۳. الگوریتم (فلوچارت) تشخیص اختلالات هموگلوبین؛ مراحل

غربالگری ناقلین و تشخیص بیماری

(MCH, mean cell haemoglobin; MCV, mean cell volume; ZnPP, zinc protoporphyrin)

		β -TM	β -TI	HbE/ β -Thal		HbH
Hb levels		< 5 g/dL	- 7 g/dL	Mild Moderately Severe Severe	9 - 12 g/dL 6 - 7 g/dL 4 - 5 g/dL	2.6 - 13.3 g/dL
BLOODSMEAR	Low Hb Production	Red cell hypochromia microcytosis, target cells				
	Haemolysis	Irregularly crenated RBC, increased reticulocytes [5 - 10%]				
	Ineffective erythropoiesis	Nucleated RBC, Basophilic striping				
	Special Features	+ Numerous F-cells/ Acid elution	+ F-cells/ Acid elution	+DCIP staining [HbE] +F-cells/ Acid Elution	HbH inclusion bodies	
Haemoglobin study		HbF up to 100% HbA2 Δ	HbF 10 - 50% [up to 100%] HbA2 > 4%	HbE [40 - 60%] HbF [60 - 40%] + HbA [with β -thal] HbA2 Δ	Variants HbH [0.8 - 40%] HbA2 ∇ the presence of α -variants e.g. Hb CS, Hb FS etc.	
DNA analysis		- Commonly known mutations of both β^0 and β-thal mutations in population specific set can be done by PCR based methods. - For rare or unusual mutations, direct sequencing or array analysis is required. - Other analysis for β-TI included α- and β-globin rearrangements, Xmn I polymorphism and other QTLs for γ-globin expression.				Gap-PCR developed for 7 common α -thal deletions and RDB for non-deletional mutations. For unknown mutations, MLPA analysis and sequencing required.

شکل ۴. خلاصه معیارهای تشخیصی برای تالاسمی و هموگلوبینوپاتی‌ها

MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; QTL, quantitative locus;

TI, thalassaemia intermedia; TM, thalassaemia major

فصل دوم: تزریق خون

اهداف درمان با تزریق خون

هدف از تزریق خون در تالاسمی داشتن یک رژیم درمانی ایمن و مؤثر و درعین حال به حداقل رساندن بار ناشی از تزریق خون در زندگی روزمره است.

یک رژیم مؤثر تزریق خون منجر به موارد زیر می‌شود:

- رشد و نمو مناسب
- سطوح انرژی مناسب
- سرکوب کافی خون‌سازی خارج و داخل مغز استخوان
- یک رژیم درمانی تزریق خون ایمن شامل موارد زیر می‌باشد:
- استفاده از محصولی که با استفاده از راهنما و دستورالعمل‌های ایمنی و کیفیت جمع‌آوری، آزمایش، انتخاب و تجویز شده باشد.
- توسط افراد آموزش‌دیده در زمینه تزریق خون مورد استفاده قرار گیرد.
- شامل رضایت آگاهانه از بیمار باشد.
- در سیستمی با ساختار هموویزیلانس مناسب مورد استفاده قرار گیرد.

کیفیت و کفایت خون

برای حفظ سلامت بیماران تالاسمی، خون باید از افرادی که به طور داوطلبانه و منظم، بدون دریافت دستمزد (اهدای داوطلبانه) اهدای خون انجام می‌دهند و به دقت انتخاب شده‌اند، گرفته شده و توسط مراکز مختص انتقال خون (سازمان ملی انتقال خون) فرآیندهای جمع‌آوری، فرآوری، ذخیره، توزیع و تضمین کیفیت انجام شوند. فرآیندها باید بر اساس

دستورالعمل‌های نهادهای بین‌المللی مانند اتحادیه اروپا (EU)، سازمان بهداشت جهانی (WHO) یا انجمن آمریکایی بانک‌های خون (AABB) با در نظر گرفتن نیازهای ملی، منابع و شیوع عوامل عفونی باشند. اهدای خون، انتخاب اهداکننده (به‌عنوان مثال با استفاده از پرسشنامه) و غربالگری محصولات از نظر هپاتیت B، هپاتیت C، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، سیفلیس و سایر عوامل عفونی در برخی از کشورها، از مهم‌ترین راهبردها به شمار می‌آیند.

معیارهای شروع درمان تزریق خون

برای انتخاب فرد نیازمند به تزریق خون باید موارد زیر مورد توجه قرار گیرد:

۱. تشخیص قطعی تالاسمی
 ۲. شاخص‌های آزمایشگاهی: سطح هموگلوبین (Hb) کمتر از ۷ g/dl در دو نوبت، با فاصله بیش از دو هفته (با رد سایر عوامل مستعدکننده مانند عفونت‌ها)
- و / یا
۳. معیارهای بالینی صرف نظر از سطح هموگلوبین: هموگلوبین بیش از ۷ g/dl همراه یافته‌های بالینی مانند:
- علائم قابل توجه کم خونی
 - رشد ضعیف/اختلال در رشد
 - عوارض ناشی از خون‌سازی بیش از حد داخل مغز استخوان مانند شکستگی‌های پاتولوژیک و تغییرات صورت
 - خون‌سازی خارج از مغز استخوان مهم از نظر بالینی

فرآورده‌های خونی پیشنهادشده

بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون (بیماران بتا تالاسمی ماژور) باید گلبول‌های قرمز کم‌لکوسیت دریافت کنند. میزان کاهش لکوسیت به اندازه 1×10^6 در لیتر یا کمتر در

هر واحد، آستانه لازم برای حذف واکنش‌های ناخواسته ناشی از گلبول‌های سفید می‌باشد (جدول ۱). روش‌های کاهش لکوسیت عبارتند از فیلتراسیون قبل از نگهداری^۱ خون کامل به‌عنوان روش ارجح، فیلتراسیون قبل از تزریق خون و یا فیلتراسیون در بالین بیمار (Bedside) می‌باشد. برای گروه خاصی از بیماران ممکن است فرآورده‌های خونی خاصی مورد نیاز باشد. به‌عنوان مثال گلبول‌های قرمز شسته‌شده برای بیمارانی که واکنش‌های شدید و مکرر آلرژیک پس از تزریق خون داشته‌اند، گلبول‌های قرمز منجمد (بخزده) برای بیمارانی که آنتی‌بادی‌های غیرمعمول ضد گلبول‌های قرمز دارند و یا فاقد آنتی‌ژن‌های معمول گلبول‌های قرمز هستند.

جدول ۱. واکنش‌های ناخواسته ناشی از لکوسیت‌ها در فرآورده‌های خونی

REACTION	CAUSATIVE AGENT
Febrile non-haemolytic transfusion	HLA-antibodies in patients, cytokine reactions produced by donor leucocytes
HLA- alloimmunisation of recipients	HLA- alloimmunisation of recipients HLA
Transfusion-transmitted infections	Cell-associated infectious agents such as cytomegalovirus

نگهداری واحدهای گلبول قرمز اهدا شده

محلول‌های نگهدارنده ضدانعقاد که در جمع‌آوری خون استفاده می‌شوند (جدول ۲)، برای جلوگیری از انعقاد خون به کار می‌روند و نیز امکان نگهداری گلبول‌های قرمز را بدون از دست دادن یکپارچگی متابولیک برای مدت معینی فراهم می‌آورند. در تمام این محلول‌ها از سیتрат سدیم، اسید سیتریک و گلوکز استفاده شده است و برخی از آنها حاوی آدنین، گوانوزین و فسفات نیز هستند (مانند CPD-A). همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، محلول‌هایی از قبیل AS-1، AS-3 و AS-5 امکان نگهداری گلبول‌های قرمز را تا ۴۲ روز فراهم می‌آورند.

1. Prestorage filtration

جدول ۲. مدت زمان نگهداری برای محلول‌های ضدانعقاد - نگهدارنده

با و بدون محلول افزودنی

Solution type	Shelf-Life (days)
CPD	21
CP2D	21
CPDA-1	35
CPD, CP2D or CPDA-1 with AS-1 (Adsol), AS-3 (Nutricell), AS-5	35-42

حداکثر زمان نگهداری که بر اساس روش آماده‌سازی آن متفاوت است، بر روی هر واحد ذکر شده است. بالین وجود باید پس از ۲۴ ساعت از تزریق، حداقل ۷۵ درصد از گلبول‌های قرمز تزریق شده، در بدن گیرنده زنده باشند. نیمه عمر واقعی گلبول‌های قرمز اهدا شده در فرد گیرنده بر اساس مواد نگهدارنده مختلف و مدت زمان نگهداری فرآورده به طور روتین بررسی نمی‌شود و در این زمینه اطلاعات کمی وجود دارد.

روش رایج کنونی این است که در صورت امکان و به شرطی که باعث تأخیر غیرقابل قبول در انتقال خون نشود، از گلبول‌های قرمز ذخیره شده در محلول‌های افزودنی با عمر کمتر از دو هفته استفاده شود.

تست سازگاری (کراس‌مچ)

ایجاد یک یا بیش از یک نوع آنتی‌بادی اختصاصی بر علیه گلبول‌های قرمز (آلویمونیزاسیون) یک عارضه جانبی مهم در درمان مزمن (به مدت طولانی) با تزریق خون می‌باشد. بیماران باید به دقت از لحاظ آنتی‌بادی‌های جدید بررسی شوند تا اهداکنندگان با آنتی‌ژن‌های مربوطه حذف شوند. توصیه شده است که:

- قبل از شروع درمان با تزریق خون، بیماران از لحاظ حداقل بعضی از انواع آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمز از جمله C، c، E، e، D و Kell (البته ترجیحاً پانل فنوتیپ/ ژنوتیپ کامل گلبول قرمز)، بررسی شوند.
 - اگر بیمار قبلاً تزریق خون داشته است، برای تعیین نوع آنتی‌ژن‌ها بهتر است به جای روش‌های سرولوژیک از روش‌های مولکولی استفاده شود.
 - باید به همه بیماران تالاسمی خون سازگار از نظر آنتی‌ژن‌های (ABO، e، E، D، c، Rh (C و Kell تزریق شود تا از آلوایمونیزاسیون در مقابل آنتی‌ژن‌ها جلوگیری شود.
 - قبل از هر تزریق خون، باید مطابقت گروه خونی و غربالگری آنتی‌بادی‌ها انجام شود.
- ممکن است با توجه به نیازهای جمعیتی خاص، سازگاری انواع آنتی‌ژن‌ها گسترش یابد (با توجه به هر منطقه جغرافیایی خاص و شیوع انواع آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها، بررسی و سازگاری سایر آنتی‌ژن‌ها نیز مورد نیاز باشد).
- سابقه کامل از جزئیات انواع آنتی‌ژن‌ها، آنتی‌بادی‌های فعلی یا قبلی ضدآنتی‌ژن‌های سطح گلبول‌های قرمز و واکنش‌های ناشی از تزریق خون باید برای هر بیمار وجود داشته باشد و به دلیل امکان تزریق خون در مراکز مختلف برای بیمار، در هر زمان قابل دسترسی باشد.

برنامه‌های تزریق خون

درمان پیشنهادی برای بیماران تالاسمی ماژور، تزریق منظم خون در طول زندگی است که به طور معمول هر ۲ تا ۵ هفته برای نگهداشتن سطح هموگلوبین (Hb) بالاتر از 9-10.5 g/dl قبل از تزریق خون، انجام می‌شود. این روش تزریق خون موجب رشد طبیعی بیمار می‌شود که می‌تواند فعالیت‌های فیزیکی طبیعی خود را داشته باشد، فعالیت مغز استخوان در اکثر بیماران تضعیف شده و تجمع آهن ناشی از تزریق خون را کم می‌کند. در بیماران قلبی، افراد با خون‌سازی خارج از استخوان قابل توجه از نظر بالینی و نیز برای کسانی که فعالیت مغز استخوان آنها در سطوح پایین هموگلوبین سرکوب نشده است، سطح هموگلوبین قبل از تزریق

خون بالاتر از 11-12 g/dl مناسب می‌باشد. راهنما برای میزان خون تزریقی در جدول ۳ آمده است.

در کودکان ممکن است برای جلوگیری از تزریق کم و یا بیش از حد، بخشی از یک واحد خون مورد استفاده قرار گیرد. برای این کودکان و سایر افرادی که به حجم خاصی از خون جهت تزریق نیاز دارند، به طور معمول از فرمول زیر استفاده می‌شود:

$$\text{میزان خون مورد نیاز برای تزریق بر حسب میلی لیتر} = \frac{(\text{هموگلوبین مورد نظر} - \text{هموگلوبین بیمار بر حسب گرم بر لیتر}) \times \text{وزن بیمار} \times 0.3}{\text{هماتوکریت واحد خونی که تزریق می‌شود}}$$

در صورت نیاز به تزریق ۲ یا ۳ واحد خون اهدایی به بیمار، باید هر کیسه خون در طی ۲ تا ۳ ساعت تزریق شود. در بیماران دچار نارسایی قلبی و یا افراد با هموگلوبین اولیه پایین، همیشه حجم‌های کوچک‌تری از گلبول قرمز و/ یا با سرعت‌های پایین‌تر به آنها تزریق شود.

جدول ۳. راهنمای میزان خون مورد نیاز برای تزریق

HAEMATOCRIT OF DONOR RED CELLS					
Target increase in haemoglobin level		50%	60%	75%	80%
	20 g/l	12 ml/kg	10 ml/kg	8 ml/kg	7.5 ml/kg
	30 g/l	18 ml/kg	15 ml/kg	12 ml/kg	11.2 ml/kg
	40 g/l	24 ml/kg	20 ml/kg	16 ml/kg	15 ml/kg

اطلاعات دقیق از خون تزریق شده برای هر بیمار شامل حجم و یا وزن واحدهای تزریق شده، هماتوکریت واحدها و یا میانگین هماتوکریت واحدهای دارای محلول‌های نگهدارنده و ضدانعقاد مشابه، و وزن بیمار باید وجود داشته باشد. با این اطلاعات، میزان خون مورد نیاز سالانه و همچنین حجم خون تزریق شده و گلبول قرمز خالص (هماتوکریت ۱۰۰ درصد) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، قابل محاسبه می‌باشد. اگر مقدار گلبول قرمز خالص بیمار به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در عدد ۱۰۸ ضرب شود، میزان تخمینی آهن به ازای هر میلی‌لیتر گلبول قرمز به دست می‌آید.

شکل زیر نحوه محاسبه نسبت روزانه دریافت آهن (برحسب میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز) را نشان می‌دهد.

Patient weight: 40 kg
Transfusion amount and schedule: 600 ml every 4 weeks
Average haematocrit of transfused red cells: 60%

Annual blood requirement: $13 \text{ transfusions} \times 600 \text{ ml}/40 \text{ kg} = 195 \text{ ml/kg}$
Annual pure red cell requirement: $195 \text{ ml/kg/yr} \times 60\%$
(average haematocrit) = 117 ml/kg/yr

Annual transfusional iron loading:
 $117 \text{ ml/kg/yr of pure red cells} \times 1.08 \text{ mg iron per ml pure red cells} = 126 \text{ mg}$
iron Daily transfusional iron loading: $126 \text{ mg iron/yr}/365 \text{ days} = 0.34 \text{ mg/kg}$

شکل ۱. محاسبه میزان خون مورد نیاز سالیانه و اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون

تزریق خون و طحال

نیاز به تزریق خون در بیمارانی که طحال برداری (اسپلنکتومی) نشده‌اند، معمولاً بیشتر از بیمارانی است که طحال برداری (اسپلنکتومی) شده‌اند. براساس میزان نیاز به تزریق خون سالانه، تعیین آستانه مشخصی برای تصمیم‌گیری در رابطه با خارج کردن طحال دشوار است، با این وجود، اگر میزان نیاز سالانه به تزریق خون به بیش از ۲۰۰ سی‌سی گلبول قرمز متراکم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در سال افزایش یابد، طحال برداری (اسپلنکتومی) می‌تواند به‌عنوان یکی از راه‌های کاهش میزان دریافت آهن در نظر گرفته شود.

واکنش‌های ناخواسته

تزریق خون بیمار را در معرض خطرات و عوارض مختلفی قرار می‌دهد که در زیر به‌اختصار توضیح داده شده است. بنابراین ادامه دادن اقدامات بهبود سلامت خون و یافتن راهکارهایی برای کاهش نیاز به تزریق خون و کاهش دفعات در معرض تعداد اهداکننده (دنور) قرار گرفتن؛ مهم است.

واکنش تب‌دار غیرهمولیتیک^۱ (FNHTR) در دهه‌های قبل رایج بود، اما به دلیل حذف لکوسیت به طور چشمگیری کاهش یافته است.

واکنش‌های آلرژیک معمولاً ناشی از پروتئین‌های پلاسما بوده و طیفی از خفیف تا شدید دارد. با استفاده از آنتی‌هیستامین‌ها یا کورتیکواستروئیدها قبل از تزریق خون می‌توان از بروز واکنش‌های آلرژیک خفیف موردی پیشگیری نمود. با استفاده از گلبول‌های قرمز شسته شده (به منظور حذف پلاسما) واکنش‌های آلرژیک مکرر را می‌توان کاهش داد. در مورد بیماران مبتلا به کمبود IgA و واکنش‌های آلرژیک شدید ممکن است به خون اهداکننده فاقد IgA نیاز داشته باشند.

واکنش‌های همولیتیک حاد^۲ (HTR) به دلیل خطا در احراز هویت بیمار یا خطا در تعیین گروه خونی و آزمایش‌های سازگاری ایجاد شده و در عرض چند دقیقه یا گاهی چند ساعت

1. Febrile non-hemolytic transfusion reaction
2. Acute hemolytic reaction

پس از تزریق خون با شروع ناگهانی تب، لرز، کمردرد، احساس مرگ قریب‌الوقوع، تنگی نفس، هموگلوبینوری و شوک مشخص می‌شود. تزریق خون باید فوراً متوقف شده و مایعات وریدی برای حفظ حجم داخل عروقی تجویز شود. دیورتیک‌ها ممکن است به حفظ عملکرد کلیه کمک کنند. انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) ممکن است نیاز به اقدامات دیگری مانند استفاده از هپارین داشته باشد. مشخصات بیمار و واحد اهدایی باید دوباره بررسی شود. به بانک خون نیز باید در خصوص احتمال وجود یک آلوآنتی‌بادی تشخیص داده نشده، اطلاع داده شود.

آلوایمونیزاسیون در ۱۰-۲۰٪ مبتلایان به تالاسمی رخ می‌دهد و در کودکانی که درمان با تزریق خون را بعد از سن ۳-۱ سالگی شروع می‌کنند نسبت به کسانی که در سنین کمتر تزریق خون داشته‌اند؛ شایع‌تر است. استفاده از خون اهداکننده با آنتی‌ژن‌های کاملاً سازگار، در کاهش میزان آلو ایمونیزاسیون مؤثر است.

واکنش‌های تأخیری ناشی از تزریق خون معمولاً ۱۴-۵ روز پس از تزریق خون با درجاتی از کم‌خونی غیرقابل انتظار و همچنین ضعف و بیحالی و زردی مشخص می‌شوند. علت آن آلوآنتی‌بادی غیرقابل تشخیص در زمان تزریق خون یا ظهور یک آنتی‌بادی جدید می‌باشد. نمونه خون بیمار به منظور بررسی وجود یک آنتی‌بادی جدید و تکرار کراس‌مچ آخرین واحدهای تجویز شده، باید به بانک خون ارسال گردد.

کم‌خونی همولیتیک اتوایمیون یک عارضه جدی در درمان با تزریق خون است که معمولاً در بیماران دارای آلوآنتی‌بادی و با شیوع بیشتر در بیمارانی که درمان با تزریق خون را در سنین بالاتر شروع کرده‌اند؛ رخ می‌دهد. استروئیدها، داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، ایمونوگلوبولین داخل‌وریدی و ریتوکسیماب برای کنترل بالینی کم‌خونی همولیتیک اتوایمیون استفاده می‌شوند.

آسیب حاد ریه مرتبط با انتقال خون^۱ (TRALI) یک عارضه بالقوه جدی که علت آن یا آنتی‌بادی‌های خاص ضد نوتروفیل و آنتی‌بادی ضد HLA است که نوتروفیل‌های بیمار را فعال

1. Transfusion-related acute lung injury

می‌کنند و یا به علت تجمع واسطه‌های پیش‌التهابی در طول ذخیره‌سازی گلبول‌های قرمز اهداکننده می‌باشد. این عارضه با تنگی نفس، تاکی‌کاردی، تب و افت فشار خون در حین تزریق خون یا در عرض شش ساعت پس از تزریق خون مشخص شده به همراه هیپوکسمی و ارتشاح دو طرفه درگرافی قفسه سینه که تیپیک ادم ریوی می‌باشد. درمان شامل اکسیژن، استروئیدها، دیورتیک‌ها و در صورت نیاز تهویه کمکی می‌باشد.

بیماری پیوند علیه میزبان مرتبط با انتقال خون^۱ (TA-GVHD) توسط لنفوسیت‌های زنده در واحدهای گلبول قرمز اهداکننده ایجاد شده و اغلب موارد کشنده است. در عرض ۴-۱ هفته پس از تزریق خون با تب، بثورات جلدی، اختلال عملکرد کبد، اسهال و پان‌سیتوپنی ناشی از نارسایی مغز استخوان مشخص می‌شود. برای کاهش خطر، خون اهدایی نباید از اعضای یک خانواده باشد و یا در صورت استفاده، باید کیسه خون همیشه قبل از تزریق خون تحت تابش اشعه بگیرد (خون اشعه‌دیده).

افزایش حجم در گردش خون ناشی از تزریق^۲ (TACO) در صورت وجود اختلال عملکرد قلب و یا در مواقعی که سرعت تزریق خون به طور نامتناسب زیاد باشد؛ رخ می‌دهد. علائم و نشانه‌ها عبارتند از تنگی نفس و تاکی‌کاردی و در رادیوگرافی قفسه سینه یافته‌های تیپیک ادم ریوی دیده می‌شود. درمان شامل درمان‌هایی برای کاهش حجم خون و در صورت نیاز حمایت عملکرد قلبی است.

عفونت‌های منتقله از طریق انتقال خون^۳ (TTI): انتقال عوامل عفونی از جمله ویروس‌ها، باکتری‌ها و انگل‌ها، یک خطر بزرگ در انتقال خون است که باید از طریق انتخاب اهداکننده مناسب و غربالگری خون اهدایی از آن پیشگیری شود.

1. Transfusion-associated graft-versus-host disease
2. Transfusion-associated circulatory overload
3. Transfusion-transmitted infections

توصیه‌ها

- تأیید تشخیص بالینی و آزمایشگاهی تالاسمی مناسب برای درمان تزریق خون (IIA)
- انتقال خون نیاز به رضایت آگاهانه دارد.
- گزارش هموویژیلانس و عوارض جانبی کلید ایمنی انتقال خون است.
- به کار بردن روش غربالگری و انتخاب دقیق اهداکننده و حمایت از اهداکنندگان خون داوطلبانه، مستمر و بدون دستمزد (IIA).
- قبل از اولین تزریق خون، آزمایش‌های گسترده برای تعیین آنتی‌ژن‌های سطحی گلبول قرمز بیماران را حداقل برای A, B, C, c, E, e و Kell و در صورت امکان یک فنوتیپ/ژنوتیپ کامل گلبول قرمز انجام دهید (IIA).
- در هر نوبت تزریق خون، خون سازگار از نظر ABO, Rh(D) بدهید. انتخاب واحدهای سازگار برای آنتی‌ژن‌های ABO, Kell و C, c, E, e بسیار توصیه می‌شود (IIA).
- قبل از هر تزریق خون، یک غربالگری برای آنتی‌بادی‌های جدید و یک کراس‌مچ آنتی‌گلوبولین (IAT) انجام دهید، یا در مراکزی که وظیفه نظارتی را بر عهده دارند، یک کراس‌مچ الکترونیکی را در صورت مجاز بودن انجام دهید (IA).
- در صورت وجود از گلبول قرمز متراکم کم‌لکوسیت استفاده کنید. فیلتراسیون قبل از ذخیره‌سازی (Pre storage) به شدت توصیه می‌شود، اما فیلتراسیون قبل از تزریق در بانک خون نیز قابل قبول است. فیلتراسیون کنار تخت (در بالین) تنها در صورتی قابل قبول است که ظرفیت فیلتراسیون قبل از ذخیره‌سازی یا فیلتراسیون بانک خون قبل از تزریق خون وجود نداشته باشد (IA).
- از گلبول قرمز شسته شده برای بیمارانی که واکنش‌های آلرژیک شدید دارند استفاده کنید (IIA).
- در صورت امکان گلبول‌های قرمز حاوی ماده ضدانعقاد CPD-A را ظرف یک هفته پس از جمع‌آوری و گلبول‌های قرمز دارای محلول‌های افزودنی را ظرف دو هفته پس از جمع‌آوری، تزریق نمایید (IA).

- تزریق خون به فاصله هر ۲ تا ۵ هفته به منظور حفظ هموگلوبین قبل از تزریق بالای 9-10.5 g/dl یا تا 11-12 g/dl برای بیماران قلبی در نظر گرفته شود (IA).
 - سوابق آنتی‌بادی‌های گلبول قرمز، واکنش‌های تزریق خون در پرونده سالانه تزریق خون برای هر بیمار را نگهداری کنید (IIA).
- هموگلوبین پس از تزریق خون را زیر 15-13 g/dl نگه دارید (IIA).

فصل سوم:

اضافه بار آهن: پاتوفیزیولوژی، تشخیص و پایش

پاتوفیزیولوژی اضافه بار آهن

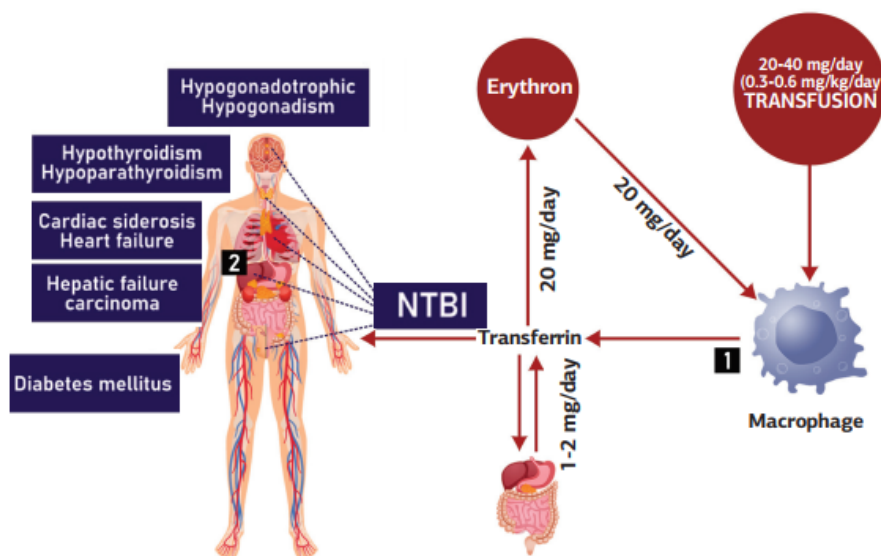
اضافه بار آهن زمانی اتفاق می‌افتد که دریافت آهن طی یک دوره زمانی به طور مداوم افزایش یابد که این افزایش می‌تواند به دنبال تزریق گلبول‌های قرمز خون و یا افزایش جذب آهن از طریق دستگاه گوارش باشد. هر دوی این موارد در تالاسمی‌ها اتفاق می‌افتد؛ علت اصلی اضافه بار آهن در مبتلایان به تالاسمی ماژور درمان تزریق خون بوده و در موارد تالاسمی غیروابسته به انتقال خون (NTDT) افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش اهمیت بیشتری دارد. زمانی که بیماران تالاسمی ماژور به طور منظم خون دریافت می‌کنند، اضافه بار آهن اجتناب‌ناپذیر است زیرا بدن انسان هیچ مکانیسمی برای دفع آهن اضافی ندارد. تجمع آهن برای بسیاری از بافت‌ها سمی است و باعث نارسایی قلبی، سیروز، سرطان کبد، عقب‌ماندگی رشد و اختلالات متعدد غدد درون‌ریز می‌گردد.

گردش آهن (turn over) در شکل ۱ خلاصه شده است. مسیرهای اصلی گردش و جذب آهن با فلش‌های توپر در پانل سمت راست نشان داده شده است: در افراد سالم روزانه ۲۰ میلی‌گرم از آهن به اریترون تحویل داده می‌شود. این میزان در بیماران تالاسمی بدون تزریق خون چندین برابر می‌شود، اما می‌توان آن را با درمان تزریق خون مهار کرد. آهن غیرمتصل به ترانسفرین^۱ (NTBI) زمانی تولید می‌شود که ترانسفرین اشباع گردد (در بزرگسالان سالم حدود ۳۰ درصد ترانسفرین اشباع است). اشباع ترانسفرین هم به دنبال اضافه بار آهن در

1. Non-transferrin bound iron

سیستم ماکروفاژ و هم در نتیجه کاهش کلیرانس آهن متصل به ترانسفرین در بیماران دارای تزریق خون مکرر، رخ می‌دهد.

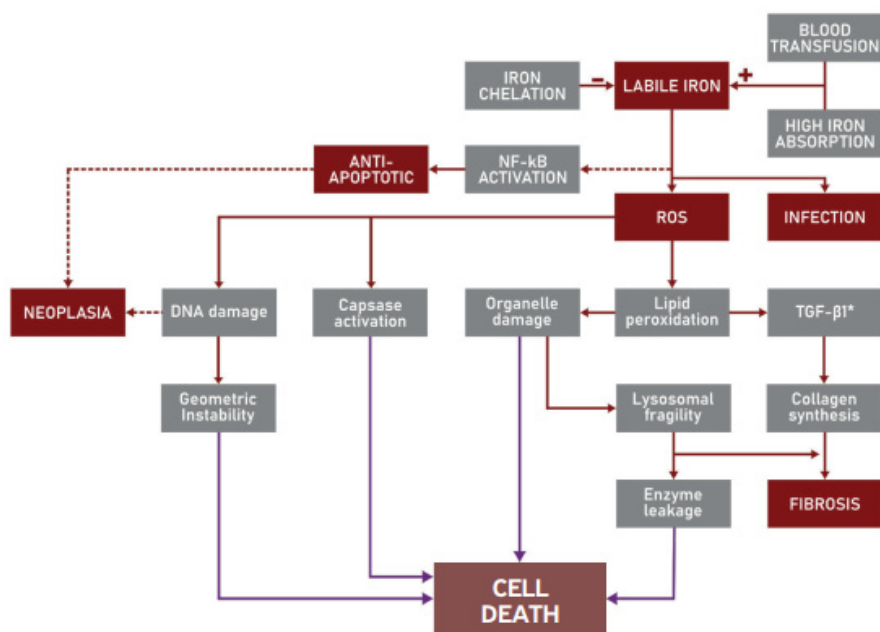
ارگان‌هایی که در آنها NTBI برداشته شده و به‌عنوان ذخیره آهن نگهداری می‌شود در سمت چپ نشان داده شده است (۸۰٪ پاکسازی توسط سلول‌های کبدی انجام می‌شود). با وجود مقادیر متغیر و کمتر آهن وارد شده به سایر بافت‌ها (با خط‌چین نشان داده شده) ممکن است آسیب جدی و غیرقابل برگشت ناشی از آهن رخ دهد. درمان‌های آهن‌زدا (chelation therapy) عمدتاً در دو جایگاه تأثیر می‌گذارند: ۱) ممانعت از رهاسازی آهن از ماکروفاژها بعد از کاتابولیسم گلبول‌های قرمز و ۲) ممانعت از رهاسازی آهن به دنبال کاتابولیسم فریتین داخل سلول‌های کبدی.



شکل ۱. مسیرهای اصلی گردش و جذب آهن

پاتوفیزیولوژی مسمومیت آهن در شکل ۲ خلاصه شده است. در شرایط اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون مکرر یا افزایش جذب طولانی مدت آهن، آهنی که به مولکول‌های طبیعی مانند ترانسفرین یا فریتین یا داروهای آهن زدا (therapeutic iron chelators) متصل نیست، انواع

گونه رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) را تولید می‌کند که مهم‌ترین آنها رادیکال‌های هیدروکسیل است. این در سلول‌هایی رخ می‌دهد که در آن آهن ناپایدار پلاسما جذب شده و به عنوان آهن ذخیره‌ای (فریتین و هموسیدرین) تجمع می‌یابد. ROS باعث ایجاد پراکسیداسیون چربی‌ها و آسیب ارگانل‌ها و DNA شده و مکانیسم‌های دخیل در مرگ سلولی آپوپتوتیک را بر هم می‌زند و خطر نئوپلازی مانند هیپاتوم را افزایش می‌دهد. آهن ناپایدار همچنین برای میکروارگانیسم‌هایی که به آهن ترانسفرین یا فریتین متصل می‌شوند، بیشتر در دسترس است و در نتیجه خطر عفونت را افزایش می‌دهد.



شکل ۲. پاتوفیزیولوژی مسمومیت آهن - (انتشار با مجوز Porter 2014). TGF-β1,

transforming growth factor β1

تشخیص و پایش اضافه بار آهن

تشخیص و پایش اضافه بار آهن بر اساس استفاده مکمل از پارامترهای زیر است.

فریتین سرم (Serum Ferritin -SF)

غلظت فریتین سرم حداقل هر ۳ ماه اندازه‌گیری می‌شود (۱-۳ ماه). مقدار هدف در حال حاضر بین ۵۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر است. اندازه‌گیری روند فریتین سرم در یک دوره حداقل ۳ ماهه در مقایسه با مقادیر منفرد شاخص قابل اعتمادتری جهت تنظیم درمان می‌باشد. در مقادیر فریتین بالای ۴۰۰۰ میکروگرم در لیتر، مشاهده روند فریتین بسیار دشوارتر است. مشخص شده که فریتین سرم ممکن است در برخی بیماران منعکس‌کننده سطح آهن کل بدن یا میزان آهن تجمع یافته در ارگان‌های خاص نباشد. در بعضی بیماران فریتین سرم باید به همراه محتوای آهن کبد (LIC) و قلب (میوکاردا) تفسیر شود زیرا مقدار فریتین در پاسخ به التهاب، عملکرد غیرطبیعی کبد و نقایص متابولیک متغیر است. روند فریتین به اندازه یک تست منفرد فریتین ارزشمند است.

افت فریتین معمولاً به دلیل کاهش سطح آهن کل بدن است. در مقابل، بالا بودن مداوم فریتین یا افزایش سطح فریتین می‌تواند به دلیل التهاب یا بیماری کبدی باشد و اندازه‌گیری متوالی LIC برای اجتناب از درمان بیشتر یا کمتر از حد مورد نیاز کمک‌کننده است.

محتوای آهن کبد (LIC)^۱

LIC با روش‌های مبتنی بر تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) اندازه‌گیری می‌شود. LIC باید با استفاده از یک تکنیک MRI معتبر و استاندارد شده ارزیابی شود. تکنیک R2 (Ferriscan®) به R2* ارجحیت دارد، زیرا این روش به صورت مشخص‌تری استاندارد شده و برای استفاده در بررسی‌های بالینی روتین مجوز گرفته است. روش‌های MRI LIC نباید به جای یکدیگر استفاده شوند. به خصوص، تخمین MRI LIC به صورت متوالی در یک بیمار جداگانه باید با همان روش انجام شود. LIC ۳-۷ میلی گرم به ازای هر گرم وزن خشک (3-7mg/g dry weight) یک هدف درمانی قابل قبول در بیماران تالاسمی مایزور است (جدول

1. Liver Iron Concentration

۱). توصیه می‌شود که سطوح به سمت پایین این محدوده حفظ شوند. فرکانس ارزیابی LIC باید بر اساس سطح آن و نرخ تغییر آن تعیین شود. به عنوان مثال:

- سطوح پایدار در محدوده ۳-۷ mg/g dw: هر یک یا دو سال یکبار
- سطوح بیشتر از ۷ mg/g dw: سالانه یا بیشتر
- سطوح به سرعت در حال سقوط ۱۲-۶: ماهانه

جدول ۱. آستانه محتوای آهن کبد در اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون

آستانه محتوای آهن کبد در اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون	
محدوده LIC	ارتباط بالینی
0.17-1.8 mg/Fe/g dw	محدوده نرمال در جمعیت سالم
3.0-7.0 mg/Fe/g dw	هدف بهینه پیشنهادی برای LIC در درمان آهن‌زدایی (chelation therapy) در تزریق خون
7.0-15.0 mg/Fe/g dw	افزایش خطر عوارض
>15.0 mg/Fe/g dw	افزایش قابل توجه خطر بیماری قلبی و مرگ زودرس در بیمار دارای اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون

آهن قلب (میوکارد)

آهن میوکارد توسط «T2*cardiac MRI» با استفاده از یک پروتکل و نرم‌افزار دارای اعتبارسنجی خارجی اندازه‌گیری می‌شود که به منظور حصول اطمینان از معتبر بودن فرآیند اندازه‌گیری، باید حداقل سالانه تحت کالیبراسیون و سایر اندازه‌گیری‌ها قرار گیرند. یک طرح درجه‌بندی برای ارزیابی آهن میوکارد و بررسی تغییرات در درمان آهن‌زدایی (chelation therapy) در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. یک طرح درجه بندی برای ارزیابی آهن میوکارد و بررسی تغییرات در استانداردهای درمان آهن زدایی (chelation therapy) برای مراقبت بالینی از کودکان و

بزرگسالان مبتلا به تالاسمی در انگلستان (ویرایش سوم، ۲۰۱۶) HF= Heart Failure

ریسک (در صورت عدم درمان)	T2*
ریسک پایین برای نارسایی قلبی (HF)، عدم وجود آهن میوکارد	≥ 20 milliseconds
ریسک پایین HF، آهن میوکارد خفیف تا متوسط	10–19 milliseconds
ریسک متوسط HF، آهن میوکارد بالا	6–9 milliseconds
ریسک بالای HF، آهن میوکارد بالا	< 6 milliseconds

تعداد انجام اسکن MRI قلب باید بر اساس سطح آهن میوکارد تعیین شود، به عنوان مثال:

• Stable T2* >20 milliseconds: هر دو سال یکبار

• T2* 10-19 milliseconds: سالانه

• T2* <10 milliseconds: ۶ ماهه

اندازه گیری عملکرد بطن چپ قلب در زمانی که آهن قلب بالا است (به عنوان مثال:

T2* <10 ms) اهمیت زیادی دارد زیرا خطر بدتر شدن عملکرد زیاد بوده که نیازمند افزایش

فوری درمان آهن زدایی (chelation) است.

LIC و آهن میوکارد باید به طور منظم در بیماران از سن ۹ سال یا کمتر در صورت تحمل

اسکن MRI بدون نیاز به آرام بخش، پایش شود.

عملکرد ارگان‌های هدف

علاوه بر اندازه‌گیری فریتین سرم (SF)، LIC و $T2^*$ میوکارد، عملکرد سایر ارگان‌های هدف، از جمله عملکرد قلبی، کبدی و غدد درون‌ریز باید پایش شوند و بیماران باید به طور منظم از نظر آسیب‌های ناشی از آهن از قبیل دیابت، کم‌کاری تیروئید، هیپوپاراتیروئیدیسم و هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم غربالگری شوند.

سایر پارامترهای اضافه بار آهن عبارتند از:

- تخمین آهن ادرار ۲۴ ساعته، در پایش‌های روتین استفاده نمی‌شود.
- آهن غیرمتصل به ترانسفرین در پلاسما و آهن ناپایدار پلاسما، میزانی که به‌عنوان یک راهنما برای درمان روتین یا پیش‌آگهی در نظر گرفته شود، هنوز تعیین نشده است.

پایش اضافه بار آهن در تعیین رژیم‌های آهن‌زدای اثربخش، متناسب با نیازهای خاص افراد ضروری است. علاوه بر SF، LIC و $T2^*$ میوکارد، برای هدایت درمان آهن‌زدایی موارد زیر ضروری است:

- ثبت نمودن سن شروع تزریقات منظم و درمان آهن‌زدایی برای هر بیمار؛
- نگهداری سوابق مصرف سالانه حجم خون (ml/kg/packed red cell) و بار آهن روزانه (mg/kg/day) برای هر بیمار.

توصیه‌ها

اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون کنترل نشده خطر نارسایی قلبی، آسیب غدد درون‌ریز، سیروز کبدی و کارسینوم کبدی را افزایش می‌دهد (B).
محتوای آهن کبد (LIC) می‌تواند برای محاسبه آهن کل بدن استفاده شود و فریتین سرم یک مارکر تقریبی برای تعیین آهن رسوب شده در کبد است (B).

فصل چهارم: آهن‌زدایی

اهداف درمان آهن‌زدایی

درمان پیشگیرانه: حفظ سطح آهن بدن در محدوده ایمن در همه زمان‌ها، از طریق برقراری تعادل بین آهن دریافت شده از تزریق خون و آهن دفع شده توسط آهن‌زدایی (تعادل آهن) می‌باشد.

درمان نجات‌بخش: برای حذف آهن اضافی ذخیره شده در بدن می‌باشد.

درمان اورژانسی: برای آهن‌زدایی با قید فوریت در شرایط نارسایی قلبی ناشی از اضافه بار آهن است.

تنظیم دوز درمان: به منظور تنظیم دوز و رژیم‌های درمانی برای تغییر شرایطی که با پایش دقیق آهن بدن و توزیع آن تعیین می‌شوند. پایش برای اجتناب از دو حالت زیر مهم است: الف) آهن‌زدایی کمتر از میزان مورد نیاز با افزایش سمیت بار آهن؛ ب) آهن‌زدایی بیشتر از میزان مورد نیاز و افزایش سمیت داروهای آهن‌زدا.

استمرار درمان: با رعایت رژیم منظم تجویز شده؛ درمان آهن‌زدایی متناوب با دوز بالا می‌تواند تعادل منفی آهن را ایجاد کند اما محافظت دائمی در برابر آهن ناپایدار ایجاد نکرده و همچنین خطر افزایش سمیت ناشی از داروهای آهن‌زدا را به همراه دارد.

منابع آهن قابل شلاته کردن

فقط بخش کوچکی از آهن بدن در هر لحظه برای آهن زدایی در دسترس است. زیرا آهن زداها به سرعت با حوضچه های «آهن ناپایدار» با وزن مولکولی پایین سریع تر از آهن ذخیره شده به عنوان فریتین یا هموسیدرین واکنش می دهند.

داروهای آهن زدا در حال حاضر سه دسته دارویی آهن زدا برای استفاده بالینی مجوز دارند. ویژگی ها و دوزهای تعیین شده در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. اندیکاسیون‌های مجاز و اقدامات احتیاطی برای آهن‌زدایی در تالاسمی

CATEGORY	DFO (DEFOXAMINE)	DFP (DEFERIPRONE)	DFX (DEFERASIROX)
A- کودکان ۶-۲۰ سال	خط اول تالاسمی ماژور	تحت لیسانس اروپا، اطلاعات محدودی در مورد استفاده از دفریپرون برای کودکان در دسترس است. تحت لیسانس ایالات متحده، محلول خوراکی Ferriprox® (deferiprone) یک آهن‌زدا است که برای درمان اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون در بزرگسالان و کودکان بالای ۳ سال مبتلا به سندرم‌های تالاسمی، بیماری سلول داسی شکل و سایر کم‌خونی‌ها اندیکاسیون دارد.	خط اول در ایالات متحده آمریکا تحت لیسانس اروپا DFX زمانی استفاده می‌شود که DFO کنترااندیکه یا ناکافی است.
B- بزرگسالان و کودکان بالای ۶ سال	خط اول تالاسمی ماژور	تحت لیسانس اروپا DFP در صورتی که سایر آهن‌زداها یا DFO تحمل نشده باشند یا ناکافی باشد، مورد تأیید است.	خط اول تالاسمی ماژور و تالاسمی غیر وابسته به تزریق خون

1. Ferriprox® FDA Approved. Prescribing Information.
Initial U.S. Approval: 2011
Recent Major Changes:

- Indications and Usage (1), 04/2021
- Dosage and Administration, Important Dosage and Administration Information (2.1), 11/2021
- Warnings and precautions, Agranulocytosis and Neutropenia (5.1), 11/2021

CATEGORY	DFO (DEFOXAMINE)	DFF (DEFERIPRONE)	DFX (DEFERASIROX)
		تحت لیسانس ایالات متحده ^۱ ، قرص Ferriprox® یک آهن‌زدا است که برای درمان اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون در بزرگسالان و کودکان بالای ۸ سال مبتلا به سندرم‌های تالاسمی، بیماری سلول‌داسی شکل و سایر کم‌خونی‌ها اندیکاسیون دارد. برای سنین بین ۸-۳ سال می‌توان از محلول خوراکی استفاده کرد.	

1. Ferriprox®. FDA Approved. Prescribing Information.
 - Initial U.S. Approval: 2011
 - Recent Major Changes:
 - Indications and Usage (1), 04/2021
 - Dosage and Administration, Important Dosage and Administration Information (2.1), 11/2021
 - Warnings and Precautions, Agranulocytosis and Neutropenia (5.1)

CATEGORY	DFO (DEFEROXAMINE)	DFP (DEFERIPRONE)	DFX (DEFERASIROX)
نحوه مصرف	s.c./i.m. or i.v.injection	Oral, tablet or liquid	Oral, dispersed tablet
دوز و دفعات	20-60 mg/kg 5-7 d/week, 50 mg/kg in EU Children's dose up to 40 mg/kg	⁽ⁱ⁾ 75-100 mg/kg/day in 3divided doses daily ^(j) 75-99 mg/kg/d Oral Twice-A-Day (TAD) Formulation Ferriprox® (FDA approved *) * Prescribing Information. Initial U.S. Approval: 2011Recent Major Changes: Indications and Usage (1), 04/2021Dosage and Administration, Important Dosage and Administration Information (2.1), 11/2021Warnings and Precautions, Agranulocytosis and Neutropenia (5.1)	14-28 mg/kg/dayonce daily for film coated tablet. Lower doses inNTDT
کنترل‌های پیکاسیون	- بارداری (ولی در سسه ماهه سوم استفاده شده است) - حساسیت شدید	- بارداری - سابقه نوتروپنی یا وجود خطر زمینه ای برای سائیتونی - حساسیت شدید شامل پورپورای هنجوش شوئن لاین: کپیر و ادم پری اورینتال به همراه راش پوستی	- بارداری - حساسیت مغروط - تخمین کلیرانس کراتی نین کمتر از ۶۰ ml/min اختلال عملکرد کبدی یا نارسایی کلیوی

CATEGORY	DFO (DEFOXAMINE)	DFP (DEFERIPRONE)	DFX (DEFERASIROX)
احتیاطها	پایش فریتین؛ اگر به کمتر از 1000 µg/l رسید دوز را کاهش دهید (بنابر این در دوز متوسط روزانه فریتین کمتر از 0.025 باقی می ماند) چک منظم اودیومتری، به خصوص زمانی که فریتین کاهش می کند	اندازه گیری شمارش نوتروفیل ها (ANC) قبل از شروع و پایش هفتگی ANC تحت لیسانس اروپا در سال اول درمان شمارش مطلق نوتروفیل بیمار (ANC) باید هر هفته پایش شود. برای بیمارانی که در طول سال اول درمانشان به علت کاهش شمارش نوتروفیل (ANC) Ferriprox قطع نشده است، بعد از یک سال درمان با deferiprone می توان دفعات پایش ANC را همان فواصل زمانی تزریق خون بیمار (هر ۲-۴ هفته) در نظر گرفت. آژانس دارویی اروپا (EMA)، خلاصه ویژگی های محصول، تاریخ به روز رسانی 15/03/21، انجمن کودکان، تحت لیسانس ایالات متحده، موارد زیر ذکر شده است:	پایش ترند کراتینین در هفته های اول تا چهارم بعد از شروع یا پس از افزایش دوز، سپس پایش ماهانه. در صورت افت سریع فریتین سرم به کمتر از 1000 µg/l دوز را کاهش دهید، اگر فریتین 500 µg/l بود، دوزهای بسیار پایین را در نظر بگیرید. پروتئینوری گاهی ممکن است همراه با اسیدوز کلیوی توپولار رخ دهد، پروتئین ادرار به طور منظم پایش کنید.

1. Ferriprox®.FDA Approved. Prescribing Information.
• Initial U.S. Approval: 2011
• Recent Major Changes:
- Indications and Usage (1), 04/2021
- Dosage and Administration, Important Dosage and Administration Information (2.1), 11/2021
- Warnings and Precautions, Agranulocytosis and Neutropenia (5.1)

CATEGORY	DFO (DEFOXAMINE)	DFP (DEFERIPRONE)	DFX (DEFERASIROX)
احتیاط‌ها	- بررسی چشم‌ها به طور منظم از جمله الکترو ریتینوگرافی در دوزهای بالا - تب مطرح‌کننده سستی سمی ناشی از گالنیسم‌هایی است که از فریو کسامین استفاده می‌کنند (پرستینا، کلبسیلا). - نارسایی کلیه یا افت عملکرد کلیوی با سایر بیماری‌های همراه	به دلیل خطر آگرانولوسیتوز، ANC را قبل و در طول درمان با FERRIPROX پایش نمایید. ANC را قبل از شروع درمان FERRIPROX آزمایش کنید و در طول دوره درمان طبق جدول زیر پایش نمایید: شش ماه اول درمان: پایش هفتگی؛ شش ماه بعدی درمان: هر دو هفته یک بار ANC را پایش کنید؛ بعد از یک سال درمان: ANC را هر دو تا چهار هفته کنترل کنید (یا در فواصل زمانی تریق خون بیمار)	تجویز در سالمندان؛ ممکن است خونریزی گوارشی غیر کشنده، زخم، و تحریک رخ دهد؛ در مصرف همزمان با داروهایی که پتانسیل ایجاد زخم یا خونریزی دارند احتیاط شود. (به عنوان مثال NSAIDs، کورتیکواستروئیدهای خوراکی، بیس فسفونات‌ها و داروهای ضد انعقاد) - واکنش‌های حساسیت شدید - پایش عملکرد کبد به طور منظم

CATEGORY	DFO (DEFOXAMINE)	DFP (DEFERIPRONE)	DFX (DEFERASIROX)
	مصرف همزمان با - کل پرومازین: ممکن است منجر به اختلال موقت هوشیاری شود - گالیم - ۶۷: به دلیل ترشح سریع کلیوی دفروکسامین متصل به گالیم - ۶۷ نتایج تصویبررداری ممکن است دقیق نباشد. قطع دارو ۴۸ ساعت قبل از سیتی گرافی توصیه شده است.	برای نوتروپنی: (ANC < 1.5 x 109/l) درمان را قطع کنید. برای آنرانولوسیتوز (ANC < 0.5 x 109/l) ، بستری شدن را در نظر بگیرید - به بیماران توصیه کنید که بلافاصله علائم عفونت را گزارش دهند؛ در صورت بروز تب دارو قطع شود. - علائم اختلالات مغضلی را پیش کنید. - پیش عملکرد کند به طور منظم - راهنمایی در مورد تنظیم دوز در سطوح فریتین پایین وجود ندارد.	- تداخل از نظر تئوری با داروهایی که توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند به عنوان مثال میثازولام - تداخل از نظر تئوری با داروهایی که توسط CYP1A2 متابولیزه می‌شوند به عنوان مثال: توفیلین - گالیم - ۶۷ یا DFO - فرآورده های خوراکی حاوی کاتیون های چند ظرفیتی، با DFP
تداخل‌های دارویی بالقوه	مصرف همزمان با - کل پرومازین: ممکن است منجر به اختلال موقت هوشیاری شود - گالیم - ۶۷: به دلیل ترشح سریع کلیوی دفروکسامین متصل به گالیم - ۶۷ نتایج تصویبررداری ممکن است دقیق نباشد. قطع دارو ۴۸ ساعت قبل از سیتی گرافی توصیه شده است.	- تداخل از نظر تئوری با مهارکننده‌های UGT1A6 (به عنوان مثال دیکلوفناک، پرونسید یا سیلیمارین (خار مریم) - از مصرف همزمان با داروهای ایجادکننده نوتروپنی اجتناب شود. - گالیم - ۶۷ یا DFO - فرآورده‌های حاوی کاتیون های چند ظرفیتی (به عنوان مثال، آنتی اسیدهای حاوی آلومینیوم و روی) با فاصله زمانی حداقل ۴ ساعت مجاز هستند.	- تداخل از نظر تئوری با داروهایی که توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند به عنوان مثال میثازولام - تداخل از نظر تئوری با داروهایی که توسط CYP1A2 متابولیزه می‌شوند به عنوان مثال: توفیلین - گالیم - ۶۷ یا DFO - فرآورده های خوراکی حاوی کاتیون های چند ظرفیتی، با DFP

1. ^ Drug labelling recommends stopping when ferritin 500 µg/l but this risks rebound labile iron and see-saw pattern of iron overload. Consider gradual dose reduction as ferritin falls to <1000 µg/l. i.m., intramuscular; i.v., intravenous; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory agents; NTDT, non-transfusion-dependent thalassaemia; s.c., subcutaneous; TM, thalassaemia major.

کدام رژیم آهن‌زدایی، چه زمانی و چه مقدار؟

درمان استاندارد برای دستیابی به تعادل آهن

مجوز هریک از آهن‌زداها، در کشورهایی که درمان تجویز می‌شود صادر می‌شود که باید به عنوان راهنمای اولیه در مورد زمان شروع درمان و میزان دوز عمل کنند (جدول ۱). شروع آهن‌زدایی قبل از ایجاد اضافه بار آهن، یا آسیب غیرقابل برگشت، برای موفقیت بسیار مهم است. در مورد DFO، به دلیل ترس از تأثیر روی رشد، گوش و چشم در سطوح پایین آهن بدن، تا زمانی که فرتین سرم SF به $1000 \mu\text{g/l}$ برسد آهن‌زدایی متوقف شود. اگر درمان خط اول در مورد بیمار موفق نبوده باشد، تعدیل دوز و توجه به استمرار درمان (حمایت عملی و روان‌شناختی) مراحل بعدی هستند. اگر این مورد ناموفق باشد، بسته به شرایطی که برخی از آنها در زیر توضیح داده شده است، می‌توان تعدیل رژیم آهن‌زدایی را در نظر گرفت.

بار آهن خیلی زیاد یا در حال افزایش - درمان نجات‌بخش برای دستیابی به تعادل منفی بار آهن

اگر بار آهن بدن به دلایلی نظیر تأخیر در شروع درمان آهن‌زدایی، دوز ناکافی یا عدم پذیرش بیمار برای ادامه درمان یا به دلیل پاسخ ضعیف به مونوتراپی منفرد افزایش یابد، درمان نجات بخش توسط یک یا بیشتر از موارد زیر لازم است:

- افزایش دوز روزانه آهن‌زدایی (به a, b, c مراجعه کنید)
 - افزایش دفعات مصرف آهن‌زدا (بهبود پذیرش بیمار d را ببینید) یا افزایش توصیه‌های تجویزی
 - تغییر رژیم آهن‌زدا
 - تغییر دوره‌ای یا استفاده از درمان آهن‌زدایی ترکیبی
- مونوتراپی با DFO در صورتی که با دوز و دفعات کافی داده شود، در ایجاد تعادل منفی آهن مؤثر است، اما پذیرش بیمار اغلب یک مشکل است.

همان‌طور که در مطالعات مختلف نشان داده شده است، افزایش سریع دوز DFX در تولید تعادل منفی آهن مؤثر است. دوزهای 35 mg/kg تا 40 mg/kg [حداکثر 28 mg/kg در

فرمولاسیون جدید (قرص (FCT) film-coated [در بیماران با محتوای بالای آهن کبد (LIC) یا فریتین سرم مؤثر است.

در مونوتراپی DFP احتمال رسیدن به تعادل آهن در دوز 75mg/kg فقط در حدود یک سوم بیماران با میزان تزریق خون متوسط وجود دارد. با نظارت دقیق ممکن است دوز آن تا 100mg/kg افزایش یابد. DFO اغلب اضافه می‌شود.

اگر پایبندی به درمان علت عمده مؤثر نبودن یک رژیم است، تیم بهداشت باید تمام تلاش خود را برای حمایت از بیمار و خانواده او در دستیابی به پذیرش بهتر درمان انجام دهد. تغییر دوره‌ای مونوتراپی منفرد (آهن‌زدایی متوالی) اغلب هم به دلیل پذیرش درمان و هم به دلیل عوارض خاص می‌تواند در مدیریت فردی بیماران مفید باشد.

«درمان ترکیبی» صحیح (که در آن دو آهن‌زدا با درجاتی از همپوشانی فارماکولوژیک ترکیب می‌شوند) علی‌رغم نداشتن مجوز خاصی؛ به طور گسترده استفاده می‌شوند. این در شرایط ناکافی بودن مونوتراپی، چه برای کنترل تعادل آهن یا برای کنترل توزیع آهن به‌ویژه در قلب می‌تواند مفید باشد.

افزایش خفیف در آهن قلب (mT2* 10-20 ms) – درمان نجات‌بخش برای حذف آهن قلب

مونوتراپی DFO، DFP و DFX همگی می‌توانند در کاهش آهن قلبی مؤثر باشند، اما برای تأثیر مطلوب باید بدون وقفه و با دوزهای کافی تجویز شوند. در صورتی که بیمار بدون وقفه تحت درمان آهن‌زدایی قرار گیرد؛ خطر نارسایی قلبی فوری پایین است. مونوتراپی روزانه منظم با دوزهای مناسب (اغلب یک افزایش در دوز یا دفعات مصرف فعلی) معمولاً وضعیت آهن قلب را بهبود می‌بخشد، اما ممکن است برای نرمال شدن، درمان مداوم چندین سال طول بکشد. مونوتراپی با DFX معمولاً در بهبود mT2* در محدوده کامل سطوح LIC مؤثر است. در شرایطی که ضرورت دارد این کار با بیشترین سرعت ممکن انجام شود (نظیر آمادگی برای بارداری یا قبل از پیوند مغز استخوان)، به جای تجویز فقط DFO زیرجلدی ۵ روز در هفته باید مونوتراپی با دوز بالای DFP (بیش از 90 mg/kg) یا دوزهای منظم DFP در ترکیب با

DFO استاندارد ۵ روز در هفته استفاده شود. DFX مستقیماً با DFP به‌تنهایی یا در ترکیب با DFO مقایسه نشده است. اگر روند بهبود $mT2^*$ با مونوتراپی DFO، DFP یا DFX وجود نداشته باشد، باید ترکیب DFO و DFP در نظر گرفته شود.

$T2^*$ قلب کمتر از 10 ms – درمان نجات‌بخش برای اضافه بار آهن قلب

خطر پیشرفت به سمت نارسایی قلبی در مقادیر پایین $T2^*$ قلبی افزایش می‌یابد، به خصوص زمانی که مقادیر $mT2^*$ به زیر ۱۰ ms (یعنی محتوای آهن قلب بالاتر) کاهش یابد. باین‌حال، اگر درمان آهن‌زدایی به‌صورت مداوم انجام شود، ممکن است از نارسایی قلبی حتی قبل از اصلاح $mT2^*$ پیشگیری شود. این موضوع در مورد درمان مداوم DFO ۲۴ ساعته همراه با DFX با دوز بالا در یک گروه با میزان $mT2^*$ معادل ۶-۱۰ ms و در بیماران تحت درمان با رژیم‌های ترکیبی مختلف (DFO+DFX، DFO+DFP) نشان داده شده است. بیماران با $mT2^* \leq 6$ ms، یک گروه بسیار پرخطر برای ابتلا به نارسایی قلبی هستند. تجربه‌ای از درمان این بیماران با DFO + DFP وجود دارد، اما در کارآزمایی‌های تصادفی بیماران با مقادیر $mT2^*$ کمتر از ۸ ms در نظر گرفته نشده‌اند در غیاب مقایسه‌های رسمی با رژیم‌های دیگر، ترکیب DFO (تا حد امکان به طور مداوم) با DFP در دوزهای استاندارد توصیه می‌شود. مونوتراپی DFX در دوزهای بالاتر از 30 mg/kg/day (30 mg/kg FCT formulation) نیز برای بیماران با $T2^* > 5$ ms و عملکرد طبیعی قلب مؤثر است. اگر بیماران همزمان با بالا بودن محتوای آهن قلب، سطوح بالایی از آهن بدن را هم دارند، کاهش آهن کل بدن توسط رژیم نیز مهم است.

بیماران دارای نارسایی قلب – جبران نمودن نارسایی قلب

در صورت انجام منظم درمان آهن‌زدایی نارسایی قلبی بالینی در حال حاضر نادر است. برگشت نارسایی قلبی به درمان مداوم DFO نیاز دارد و می‌تواند در عرض چند هفته پس از شروع درمان رخ می‌دهد. این درمان در همه موارد موفق نیست، اما اگر در اوایل پیشرفت نارسایی قلبی شروع شود، معمولاً مؤثر می‌باشد. افزودن DFP در این شرایط ممکن است سودمند باشد.

هنگامی که برگشت نارسایی قلبی هم از نظر بالینی و هم با MRI میوکارد یا اکوکاردیوگرافی اثبات شد، تا زمانی که $T2^*$ قلب به $8ms > mT2^*$ برسد ادامه همین درمان توصیه می‌شود، که ممکن است بسته به شروع $mT2^*$ سال‌ها طول بکشد. کلید موفقیت، معرفی به موقع برای درمان قدرتمند و درمان نگهدارنده دقیق پس از اصلاح نارسایی قلبی می‌باشد.

کاهش دوز آهن‌زدا در شرایط افت سریع یا رسیدن به سطوح پایین آهن بدن

یک چالش رایج روزافزون در بیمارانی که پاسخ خوبی به رژیم آهن‌زدایی می‌دهند این است که پزشک این موضوع را تشخیص نمی‌دهد و یا برای پیشگیری از سمیت آهن‌زدایی بیش از حد، به موقع دوز را کاهش نمی‌دهد. این احتمال در مراکزی که تجربه طولانی‌مدت یا منظم در پایش و تجویز آهن‌زدایی ندارند، بیشتر است. پایش منظم برای روند فریتین سرم (۱-۳ بار در ماه) و برای سمیت شناخته شده از هر آهن‌زدا جزء حداقل الزامات می‌باشد. اصل کلی کاهش دوز در صورت افت سریع میزان آهن بدن بدیهی است، اما جزئیات مربوط به میزان و زمان کمتر مشخص است. به‌طور کلی، خطر آهن‌زدایی بیش از حد با DFO زمانی که فریتین سرم نسبت به دوز کم است، افزایش می‌یابد. این به طور سیستماتیک با سایر رژیم‌های آهن‌زدایی آنالیز نشده است. در درمان با DFX، در صورتی که دوزهای DFX کم باشد (5-10 mg/kg of DT formulation حتی در بیمارانی که خون دریافت نمی‌کنند می‌توان با شرایط ایمن به سطوح پایین فریتین سرم، کمتر از $500 \mu g/l$ رسید.

مواردی از مسمومیت ناشی از آهن‌زدایی بیش از حد حتی در $SF > 500 \mu g/l$ در صورت بالا بودن سرعت کاهش مشاهده شده است. با اولین نشانه افزایش سطح کراتینین سرم تعدیل دوز DFX باید انجام شود. در درمان با DFP مشخص نیست که چگونه می‌توان دوز را در سطوح پایین فریتین سرم یا در شرایط کاهش سریع فریتین تنظیم کرد.

توصیه‌ها

درمان آهن‌زدایی یک روش درمانی مؤثر در بهبود بقا، کاهش خطر نارسایی قلبی و کاهش عوارض ناشی از اضافه بار آهن به دنبال تزریق خون است (A).

درمان آهن‌زدایی در دوزها و فواصل صحیح می‌تواند بین دفع آهن با تجمع آهن حاصل از تزریق خون تعادل ایجاد کند (A).

تغییر مطلق در آهن کل بدن در پاسخ به آهن‌زدایی می‌تواند از تغییر در LIC محاسبه شود (B).

معمولاً اما نه همیشه جهت تغییر آهن بدن در پاسخ به تزریق خون و آهن‌زدایی را می‌توان از روند فریتین سرم تخمین زد (B).

پیشگیری از تجمع آهن با استفاده از آهن‌زدایی درمانی به درمان نجات‌بخش ترجیح داده می‌شود زیرا آسیب ناشی از آهن اغلب غیرقابل برگشت است و حذف آهن ذخیره توسط آهن‌زدایی به‌ویژه پس از خروج از کبد به کندی انجام می‌شود (B).

پاسخ به آهن‌زدایی بستگی به دوز اعمال شده و مدت در معرض قرار گرفتن دارد (A).

پاسخ به آهن‌زدایی تحت تأثیر میزان تزریق خون است (B).

آهن قلب دیرتر از آهن کبد انباشته می‌شود و به‌ندرت در بیماران با سن کمتر از ۸ سال رخ می‌دهد (B).

برداشت آهن ذخیره‌شده از کبد سریع‌تر از میوکارد است (B).

سطح آهن ذخیره‌شده در قلب به‌طور مستقیم با خطر نارسایی قلبی مرتبط است، که می‌تواند به‌طور قابل اعتمادی با MRI (به‌عنوان مثال $T2^*$ قلب) تخمین زده شود، مشروط بر اینکه مرکزی که اندازه‌گیری را انجام می‌دهد از روش معتبری که به‌طور مستقل کالیبره شده است، استفاده نماید (B).

آهن‌زدایی با برداشت سریع آهن ناپایدار، در صورتی که پوشش آهن‌زدایی ۲۴ ساعته باشد، می‌تواند اختلال عملکرد قلبی ناشی از آهن را به سرعت (در عرض چند هفته) قابل برگشت نماید (A).

درمان آهن‌زدایی، آهن ذخیره‌شده میوکارد را به آرامی (ماه یا سال) حذف می‌کند (A).

آهن‌زدایی بیش از حد عوارض جانبی ناشی از درمان آهن‌زدایی را افزایش می‌دهد و بنابراین با کاهش سطوح فریتین سرم یا آهن کبد دوزها باید کاهش داده شوند (بیشتر در مورد DFO نشان داده شده است) (B).

رژیم آهن‌زدایی بهینه باید متناسب با هر فرد تنظیم شود و بسته به شرایط بالینی فعلی آنها متغیر است.

درمان آهن‌زدایی اگر به صورت منظم نباشد، مؤثر نخواهد بود - یکی از جنبه‌های کلیدی مدیریت آهن‌زدایی، کار با بیماران به منظور پذیرش و استمرار درمان است (B).

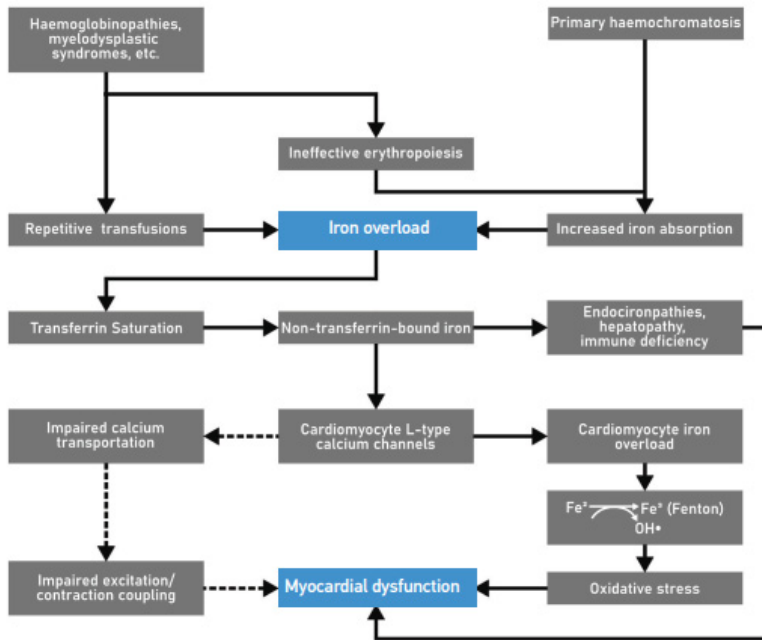
فصل پنجم:

بیماری‌های قلبی - عروقی

عوارض قلبی عروقی (CV)^۱ به عنوان مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به تالاسمی، از جمله تالاسمی ماژور (TM) و تالاسمی اینترمدیا (TI) بیان می‌شوند. با این حال در مطالعات همزمان کوهورت، مرگ‌ومیر ناشی از بیماری قلبی عروقی به طور قابل توجهی کاهش یافته است، که منعکس‌کننده کاهش کلی مرگ‌ومیر گزارش شده در مطالعات کوهورت مشابه در نتیجه به‌کارگیری مؤثر روش‌های تشخیصی و درمانی مدرن، از قبیل درمان آهن‌زدایی تحت هدایت تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) با استفاده از تکنیک T2* می‌باشد. با این وجود در جمعیت‌های تالاسمی دارای محدودیت دسترسی به درمان مدرن، این پیشرفت وجود ندارد و بنابراین بار جهانی بیماری قلبی عروقی در تالاسمی بالا است.

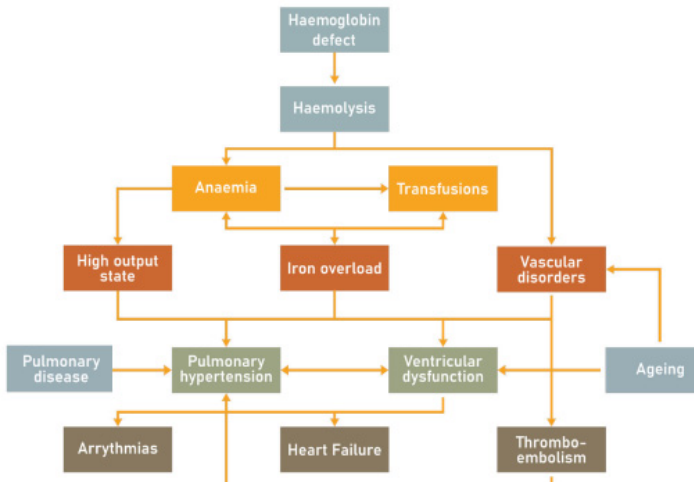
پاتوفیزیولوژی

پاتوفیزیولوژی بیماری قلبی عروقی در تالاسمی (شکل ۱) در درجه اول توسط دو عامل اصلی تعیین می‌شود، شدت نقص هماتولوژیک بیان شده توسط زمینه ژنتیکی، و درمان خاص استفاده شده برای بیماری شامل تزریق خون و آهن‌زدایی. عامل سوم دارای تأثیر روبه‌رشد، افزایش سن بیماران است. یک دستاورد حاصل از درمان مدرن، که انتظار می‌رود طیف بالینی بیماری را با افزایش وقوع شرایط مرتبط با افزایش سن تغییر دهد.



شکل ۱. پاتوفیزیولوژی کاردیومیوپاتی ناشی از اضافه بار آهن

(از Kremastinos و همکاران، Circulation 2011؛ ۱۲۴: ۲۲۵۳-۲۲۶۳).



شکل ۲. پاتوفیزیولوژی بیماری قلبی عروقی در تالاسمی

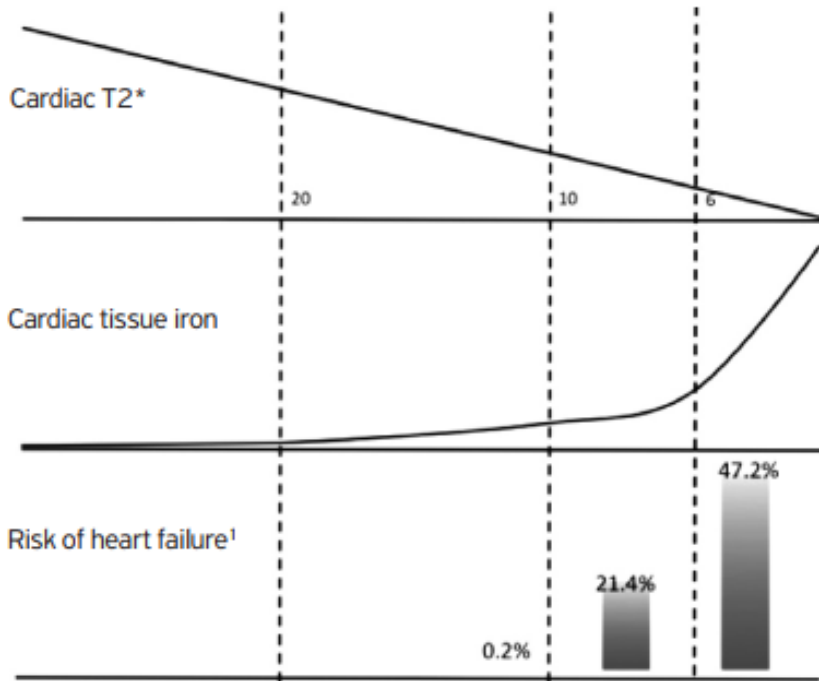
(برگرفته شده از Farmakis et al, Eur J Heart Fail 2017;19:479-489).

اشکال و فنوتیپ‌ها

طیف گسترده‌ای از ناهنجاری‌های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به تالاسمی دیده می‌شود. گستره بیماری قلبی شامل اختلال عملکرد بطن چپ و یا راست، با یا بدون نارسایی قلبی، فشار بالای عروق ریوی، تاکی آریتمی مانند فیبریلاسیون دهلیزی، برادی آریتمی مانند بلوک دهلیزی، بیماری دریچه‌ای، پریکاردیت و میوکاردیت باشد. سایر اختلالات قلبی عروقی عبارتند از: حوادث ترومبوآمبولیک ناشی از ترومبوز وریدی یا شریانی، بیماری عروق مغزی، که به صورت سکته ایسکمیک یا هموراژیک تظاهر پیدا می‌کنند و ناهنجاری‌های عروقی از جمله اختلال عملکرد اندوتلیال و افزایش آترواسکلروز از سایر علل درگیری قلبی عروقی می‌باشند.

کاردیومیوپاتی ناشی از اضافه بار آهن

در بیماران دارای برنامه تزریق خون منظم که به دلیل عدم انطباق یا عدم دسترسی به رژیم‌های آهن‌زدا به اندازه کافی آهن‌زدایی انجام نشده است، کاردیومیوپاتی ناشی از اضافه بار آهن شکل اصلی بیماری قلبی را تشکیل می‌دهد. این شکل از کاردیومیوپاتی ممکن است به صورت دو فنوتیپ مختلف ظاهر شود، یا به صورت کاردیومیوپاتی هیپوکینتیک با کاهش انقباض بطن چپ (LV)، با یا بدون اتساع بطن چپ، که منجر به نارسایی قلبی با کاهش برون ده قلبی بطن چپ - heart failure with reduced LV ejection fraction (HFrEF) می‌شود، یا به عنوان کاردیومیوپاتی محدودکننده با اختلال شدید در عملکرد دیاستولیک بطن چپ و حفظ انقباض که منجر به نارسایی قلبی با حفظ برون‌ده قلبی بطن چپ - heart failure with preserved LV ejection fraction (HFpEF) می‌شود. اختلالات ریتم، از جمله اختلالات هدایت و آریتمی بطنی نیز با اضافه بار شدید آهن میوکارد همراه است. براساس ارزیابی MRI T2* خطر کاهش برون‌ده قلبی بطن چپ، نارسایی قلبی و آریتمی متناسب با شدت اضافه بار آهن در قلب، افزایش می‌یابد (شکل ۲). نکته مهم اینکه کاردیومیوپاتی ناشی از اضافه بار آهن ممکن است با درمان شدید آهن‌زدایی قابل برگشت باشد.



شکل ۳. ارتباط بین اضافه بار آهن قلب با برون‌ده قلبی بطن و خطر نارسایی قلبی در بیماران

مبتلا به تالاسمی بر اساس تخمین توسط تصویربرداری رزونانس مغناطیسی * T2

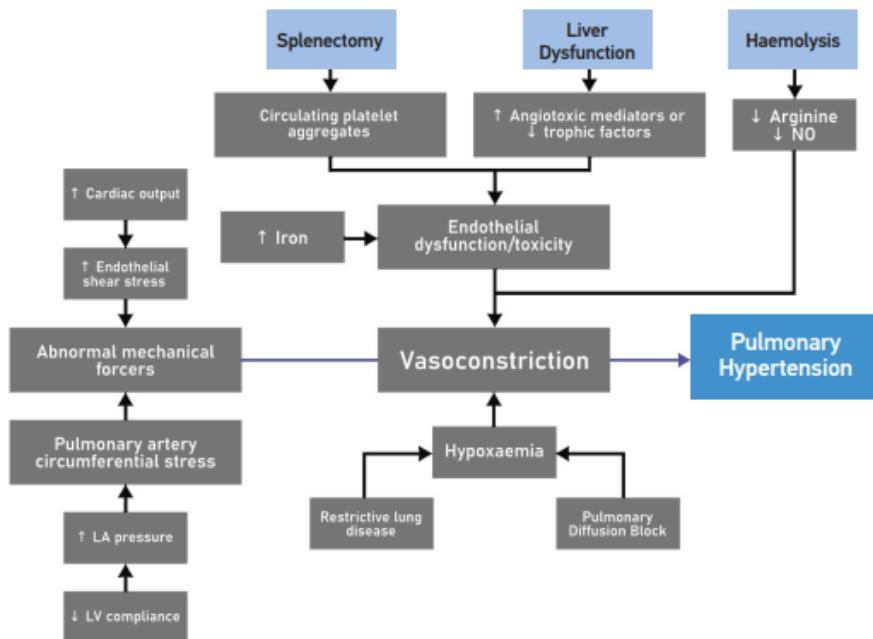
(از Kremastinos و همکاران، 124:2253-2263، Circulation 2011)

نارسایی با برون‌ده بالای قلب

در صورت نداشتن تزریق خون منظم که قادر به حفظ غلظت کافی هموگلوبین قبل از تزریق خون باشد، کم‌خونی مزمن منجر به افزایش جبرانی در برون‌ده قلبی می‌شود. نارسایی با برون‌ده بالای قلب تنها علت اصلی مرگ در بیماران تالاسمی قبل از دوره درمان تزریق خون منظم بود، حتی در حال حاضر نیز در جمعیت بیماران تالاسمی، از جمله بیماران TI یا TM که به طور نامناسب تزریق خون داشته‌اند عامل ایجاد بیماری قلبی می‌باشد.

هایپرتنشن ریوی (فشار بالای عروق ریوی)

طبق مطالعات کوهورت قلبی در بیماران مبتلا به TI که به طور منظم تحت درمان قرار نمی‌گیرند، فشار بالای عروق ریوی مرتبط با سن، که منجر به HFREF می‌شود به عنوان تظاهر اصلی بیماری قلبی در ۶۰٪ بیماران گزارش شده است. در مقابل، شیوع هایپرتنشن ریوی در جمعیت‌های تالاسمی که در حال حاضر به طور منظم درمان می‌شوند، به میزان قابل توجهی کمتر است.



شکل ۴. پاتوفیزیولوژی فشار بالای عروق ریوی در تالاسمی. LA، دهلیز چپ

ارزیابی و پایش

چه موقع باید ارجاع داد؟

ارزیابی منظم قلبی عروقی بیماران تالاسمی بخشی جدانشدنی از برنامه‌های نظارتی چندجانبه است و باید به طور سالانه در تمام بیماران تالاسمی، صرف نظر از وجود سابقه یا علائم بیماری قلبی عروقی انجام می‌شود. در صورت وجود بیماری قلبی عروقی، فرکانس و محتوای ارزیابی

قلبی عروقی باید متناسب با نیازهای هر بیمار تنظیم شده و بسته به شدت بیماری فواصل ارزیابی کوتاه‌تر (مثلاً ۳ یا ۶ ماهه) شود.

ایجاد علائم جدید بالقوه مطرح‌کننده دهنده بیماری قلبی عروقی مانند تنگی نفس، ناراحتی در قفسه سینه، تپش قلب مکرر، سنکوپ یا غش، ادم اندام تحتانی، خستگی یا عدم تحمل ورزش باید فوراً برای ارزیابی قلبی عروقی ارجاع شود.

مهم‌تر اینکه علائمی مانند خستگی، عدم تحمل ورزش یا تپش قلب نیز ممکن است در نتیجه کم‌خونی ناشی از بیماری اصلی ایجاد شوند، بنابراین تشخیص بیماری قلبی عروقی ممکن است مورد غفلت واقع شده یا به تأخیر بیفتد.

در حالت ایدئال، ارزیابی و پایش قلبی عروقی یا باید در یک کلینیک تخصصی قلب برای هموگلوبینوپاتی‌ها یا با مشاوره نزدیک با کلینیک مذکور یا متخصص قلب دارای تجربه در بیماری قلبی تالاسمی و همیشه در همکاری و ارتباط نزدیک با پزشک تالاسمی انجام شود.

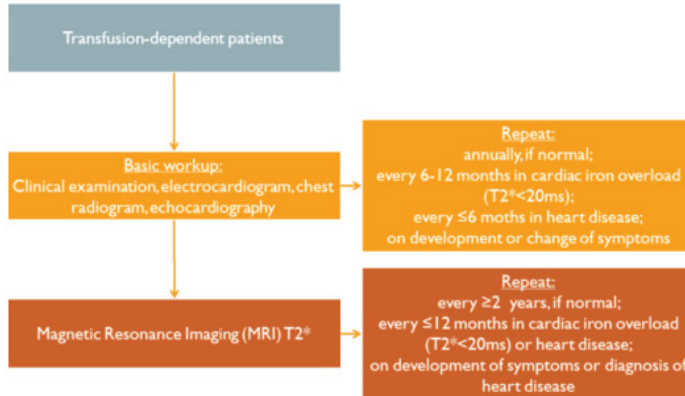
چگونه ارزیابی شود؟

ارزیابی منظم سالانه قلبی عروقی پایه شامل (شکل ۵):

- گرفتن شرح حال؛
- معاینه فیزیکی؛
- الکتروکاردیوگرام در حال استراحت (ECG)؛
- اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک (TTE).

*MRI T2 قلبی برای ارزیابی اضافه بار آهن قلب باید همزمان با MRI کبدی *T2 طبق فواصل زمانی تعیین شده توسط میزان آهن بیمار و پروتکل‌های لوکال انجام شود. به طور معمول، اولین اسکن *MRI T2 ۷ تا ۱۰ سال پس از شروع تزریق خون انجام شده و پس از آن هر ۲ سال یک بار تکرار می‌شود. باید تأکید کرد که سطح فریتین سرم، اگرچه به طور گسترده در دسترس است و به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده میزان آهن توتال استفاده می‌شود، ارتباط بسیار ضعیفی با محتوای آهن قلب دارد و نباید به عنوان جایگزین در این زمینه استفاده شود.

در صورت عدم دسترسی به MRI T2، بدتر شدن شاخص‌های عملکرد دیاستولیک یا سیستولیک بطن چپ در اکوکاردیوگرافی‌های سریال، ممکن است به‌عنوان پرچم قرمز برای اضافه بار آهن احتمالی قلب عمل کند.



شکل ۵. الگوریتم پایه برای ارزیابی قلبی بیماران مبتلا به تالاسمی

(برگرفته شده از Farmakis et al, Eur J Heart Fail 2017; 19:479-489). DFO، دفروکسامین؛ DFP، دفریپرون؛ HfREF، نارسایی قلبی با کاهش کسر خروجی بطن چپ؛ MRA، مهارکننده گیرنده مینرالوکورتیکوئید؛ RAASi، مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون.

در صورت وجود اختلالات شناخته شده قلبی عروقی، علائم مطرح‌کننده بیماری قلبی عروقی یا یافته‌های غیرطبیعی در طول بررسی اولیه قلبی عروقی ممکن است نیاز به بررسی‌های اضافه‌ای باشد، این ارزیابی‌ها می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

مانیتورینگ ECG سرپایی برای ارزیابی تپش قلب مکرر یا آریتمی‌های شناخته شده یا برای ارزیابی خطر ایجاد آریتمی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد سیستولیک بطن چپ یا نارسایی قلبی؛

بیومارکرهای قلبی، از جمله تروپونین‌های قلبی (به‌عنوان مثال، در موارد شک به میوکاردیت) یا پپتیدهای ناتریورتیک (به عنوان مثال، برای ارزیابی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی شناخته شده یا مشکوک)؛

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قلب برای ارزیابی دقیق تر حفرات قلبی، عملکرد سیستولیک بطن چپ و ویژگی های بافت میوکارد؛
تست ورزش مانند ECG حین ورزش یا ارگواسپیرومتری برای ارزیابی ظرفیت عملکردی یا آریتمی ها؛

کاتتریزاسیون قلب راست برای ارزیابی شریان ریوی فشار در بیماران با افزایش TRV (به عنوان مثال، $>3 \text{ m/s}$ ، علی رغم درمان مناسب تزریق خون و سطح هموگلوبین قبل از تزریق خون نزدیک به 100 g/L).

تست های عملکرد ریه، توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه با وضوح بالا (CT)، سی تی آنژیوگرافی ریه یا اسکن ریه همراه با ارزیابی دقیق عملکرد بطن چپ برای بررسی جامع و تشخیصی فشار خون ریوی تأیید شده مورد نیاز است.

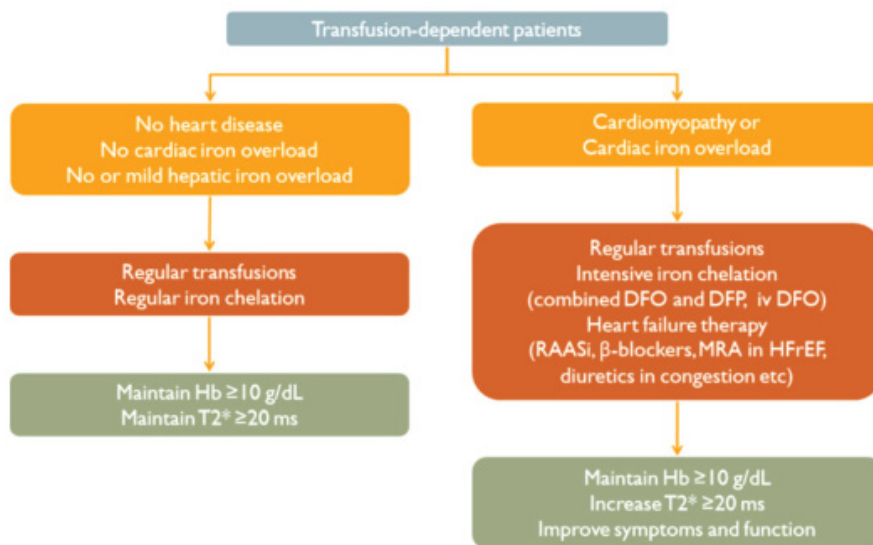
پیشگیری و درمان

پیشگیری و درمان بیماری قلبی عروقی در تالاسمی عبارت است از دو رکن، درمان اختصاصی بیماری و درمان کاردیو اکتیو.

درمان اختصاصی بیماری

در مدیریت اختلالات قلبی عروقی در بیماران تالاسمی باید پاتوفیزیولوژی و ویژگی های بیماری زمینه ای اصلی در نظر گرفته شود. در نتیجه، درمان اختصاصی بیماری، شامل تزریق خون منظم با هدف سطح هموگلوبین قبل از تزریق 10 g/dl و رژیم های آهن زدایی با هدف میزان $T2^*$ قلبی بیشتر از 20 ms ، نقش کلیدی در پیشگیری و مدیریت اختلالات قلبی عروقی دارند (شکل ۶). بیماران دارای سطوح بالای فریتین سرم یا اضافه بار آهن کبدی با یا بدون اضافه بار آهن قلبی باید با درمان ترکیبی آهن زدایی (مانند دفروکسامین و دفریپرون) درمان شوند، در حالی که بیماران مبتلا به نارسایی قلبی حاد یا پیشرفته ناشی از اضافه بار آهن ممکن است به انفوزیون مداوم داخل وریدی دفروکسامین نیاز داشته باشند. همچنین باید تأکید کرد که اختلال عملکرد قلب معمولاً چندین سال بعد از رسوب آهن در قلب ایجاد می شود،

درحالی‌که پاک‌سازی قلب از آهن نیز یک فرآیند بسیار کند است که به چندین سال زمان برای تکمیل نیاز دارد. در صورت وجود اضافه بار قابل توجه آهن در قلب ($T2^* < 20$ ms)، بیماران در معرض خطر وخیم شدن سریع بیماری، حتی در حضور عملکرد طبیعی یا تقریباً طبیعی سیستولیک بطن چپ قرار دارند، زیرا افت برون‌ده بطن چپ (EF LV) ممکن است پیش‌آگهی بدی را به همراه داشته باشد. بنابراین رژیم‌های آهن‌زدایی باید به گونه‌ای تنظیم شوند که از کاهش سریع محتوای آهن قلبی اطمینان حاصل شود.



شکل ۶. یک الگوریتم درمانی پایه برای بیماران تالاسمی دارای تزریق خون منظم

(DFO: دفروکسامین؛ DFP: دفریپون؛ DFX: دفرایروکس؛ Hb: سطح هموگلوبین؛ ACEi: مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین؛ ARB: مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II؛ AFib: فیبریلاسیون دهلیزی؛ برگرفته

شده از Farmakis et al, Eur J Heart Fail 2017;19:479-489.

درمان بهبوددهنده عملکرد قلب (درمان کاردیو اکتیو)

پیشگیری قلبی عروقی

اتخاذ یک سبک زندگی سالم از نظر رژیم غذایی، ورزش منظم، کنترل وزن بدن و پرهیز از سیگار و مدیریت ریسک فاکتورهای قلبی عروقی و عوارض ناشی از سایر سیستم‌ها و ارگان‌ها نظیر دیابت، اختلال تیروئید یا بیماری کبد از اهمیت کلیدی برخوردار هستند. امروزه با توجه به افزایش خطر عوارض وابسته به سن در بیماران تالاسمی سالمند، پیشگیری قلبی عروقی اهمیت بیشتری پیدا کرده است.

درمان قلبی عروقی

تشخیص نوع خاصی از بیماری قلبی عروقی باعث شروع روش‌های درمانی توصیه‌شده، مطابق با دستورالعمل‌های مربوطه می‌شود. در مدیریت قلبی عروقی بیماران باید نکات زیر را در نظر گرفته شود:

بیماری قلبی عروقی در درجه اول باید باعث بهینه‌سازی درمان اختصاصی بیماری، از جمله تزریق خون و آهن‌زدایی و همچنین بررسی و درمان بیماری‌های همراه مانند اختلال اندوکراین یا متابولیک شود.

اختلال عملکرد قلبی و نارسایی قلبی ناشی از اضافه بار آهن ممکن است با درمان آهن‌زدایی شدید قابل برگشت باشند و این امکان باید در تصمیم‌گیری در مورد مداخلات دائمی تر قلبی عروقی نظیر implantable cardioverter defibrillator (ICD) (با استفاده از دستگاه‌های سازگار با MRI)، کاتتر ابلیشن آریتمی‌ها، کاشت permanent ventricular assist device یا پیوند قلب در نظر گرفته شود.

ممکن است برای مدیریت بلوک دهلیزی بطنی که اغلب مربوط به اضافه بار آهن است، نیاز به ضربان‌ساز باشد. در این مورد لیدها باید با MRI سازگار باشند تا امکان ارزیابی دوره‌ای اضافه بار آهن با تکنیک T2* فراهم شود.

بیماران تالاسمی معمولاً سطوح فشار خون پایینی دارند و بنابراین مصرف داروهای کاهنده فشار خون مانند مهارکننده‌های سیستم رنین آنژیوتانسین - آلدوسترون باید با احتیاط باشد. به علاوه، در صورت استفاده از وازوپرسورها و سایر درمان‌های حمایتی خون در بیماران مبتلا به نارسایی قلب با فشار خون پایین باید پرفیوژن کلیوی و سایر جایگزین‌ها به جای مقادیر فشار خون مد نظر قرار گیرند.

بیماران تالاسمی اغلب دارای فیزیولوژی قلب تحدیدی (Restrictive) به دلیل اضافه بار آهن، و افزایش سفتی عروق هستند، که ممکن است به صورت حساس شدن به هیپوولمی در طول دیورز تظاهر پیدا کند.

استفاده از آنتی‌کواگولانت در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی ممکن است چالش‌برانگیز باشد؛ در بیمارانی که تحت درمان منظم نبوده‌اند و قبلاً اسپلنکتومی شده‌اند، خطر ترومبوآمبولی افزایش می‌یابد، درحالی‌که در بیماران با ضایعات pseudoxanthoma elasticum-like lesions ممکن است خطر خونریزی افزایش یابد. استفاده از مقیاس‌های پیش‌بینی ریسک عمومی از قبیل CHA2DS2-VASc ممکن است برای بیماران تالاسمی نامناسب باشد، زیرا ممکن است خطر بالقوه آنها را پایین‌تر تخمین بزند.

توصیه‌ها

ارزیابی منظم قلبی عروقی باید بخشی از برنامه نظارتی چندجانبه بیمار باشد (C). در حالت ایدئال ارزیابی و مدیریت قلبی عروقی باید توسط یا با مشاوره کلینیک‌ها و پزشکان دارای تجربه در زمینه اختلالات قلبی عروقی در هموگلوبینوپاتی‌ها و با همکاری نزدیک پزشک تالاسمی مربوطه صورت گیرد (C).

درمان آهن‌زدایی تحت هدایت MRI T2^* بهترین رویکرد موجود برای پیشگیری از اختلال عملکرد قلبی مرتبط با اضافه بار آهن است (B).

در مرکز فاقد امکانات برای ارزیابی‌ها CMR T2^* ، بدتر شدن عملکرد بطن چپ در اکوکاردیوگرام‌های سریالی در بیماران وابسته به تزریق خون ممکن است به عنوان پرچم قرمز

برای سمیت آهن مورد استفاده قرار گیرد و باید باعث شروع درمان آهن‌زدایی تهاجمی و شدید شود (B).

غربالگری اکوکاردیوگرافی برای هایپرتنشن ریوی باید بخشی از ارزیابی سالانه قلبی عروقی باشد. بیماران با TRV بیشتر از 3 m/s باید تحت کاتتریزاسیون قلبی قرار گیرند تا در صورت عدم شناسایی و اصلاح علت احتمالی، تشخیص هایپرتنشن ریوی تأیید شود (B).

درمان ترکیبی با دفروکسامین و دفریپرون بهترین درمان شدید آهن‌زدایی قابل دسترس برای بیماران تالاسمی ماژور دارای اضافه بار آهن قلبی، با یا بدون اختلال عملکرد قلبی آشکار یا نارسایی قلبی می‌باشد (B).

تشخیص بیماری قلبی عروقی باید باعث بهینه‌سازی درمان اختصاصی بیماری علاوه بر درمان بهبوددهنده عملکرد قلب (کاردیو اکتیو) شود (C).

غربالگری و درمان اختلالات اندوکراین و متابولیک همراه برای پیشگیری و مدیریت بیماری قلبی عروقی بسیار مهم است (C).

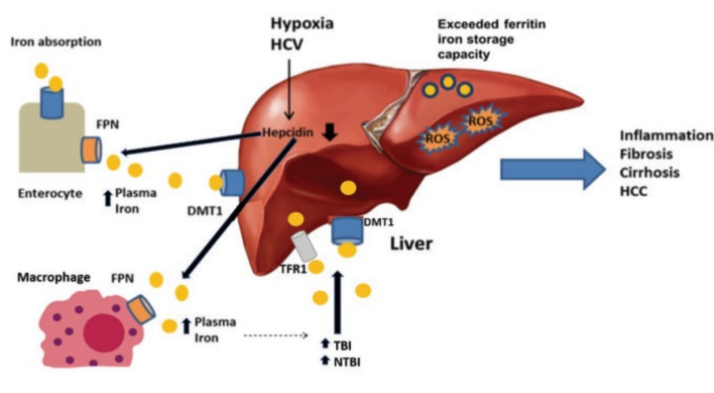
مدیریت درمان بهبوددهنده عملکرد قلب (کاردیو اکتیو) باید با توجه به شرایط خاص هر بیمار در مقایسه با جمعیت عمومی انجام شود (C).

اختلالات قلبی از جمله اختلال عملکرد بطنی، نارسایی قلبی و آریتمی، اغلب به دنبال درمان اختصاصی بیماری، اگرچه پس از چند هفته یا چند ماه، برگشت‌پذیر هستند (C).

انتخاب‌های سبک زندگی که سلامت قلبی عروقی را ارتقا می‌دهد (عدم استعمال دخانیات، فعالیت بدنی، کنترل وزن، رژیم غذایی سالم) باید با جدیت در بیماران تالاسمی ترویج شود (C).

فصل ششم: بیماری‌های کبد

در بیماران مبتلا به تالاسمی، اضافه بار آهن و هپاتیت های ویروسی دو علت اصلی بیماری های کبدی هستند که منجر به التهاب مزمن، فیروز و سیروز می شوند (شکل ۱).



شکل ۱. علل بیماری‌های کبدی در تالاسمی. انتقال‌دهنده فلزی دو ظرفیتی یک؛

FPN، فروپورتین؛ HCC، کارسینوم هپاتوسلولار؛ HCV، ویروس هپاتیت C، ROS،

رادیکال‌های فعال اکسیژن.

تجمع بیش از حد آهن در کبد

در شرایط تجمع بیش از حد آهن در کبد، آهن آزاد در سلول‌های کبدی تجمع پیدا کرده و باعث اکسیداسیون شدید و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود که موجب التهاب شدید کبدی و فیروز می‌گردد.

روش تصویربرداری انتخابی برای پایش بار آهن در بیماران تالاسمی، MRI R2 یا

MRI R2* می‌باشد که محتوای آهن کبد (Liver Iron Concentration- LIC) را اندازه‌گیری

می‌کند (برحسب میلی‌گرم به ازای هر گرم وزن خشک کبد - mg of iron/g dry weight). ارزیابی منظم LIC باید در همه بیماران به منظور پایش اثر بخشی درمان‌های آهن‌زدایی انجام شود. LIC بیشتر از ۷ mg/g dry weight و ۱۵ mg/g dry weight به ترتیب با اضافه بار آهن متوسط و شدید همراه می‌باشد؛ این در حالی است که LIC بیش از ۱۶ mg/g dry weight با افزایش ریسک فیبروز کبدی ارتباط دارد.

فریتین سرم پرکاربردترین نشانگر بار آهن کل بدن می‌باشد. فریتین بالاتر از ۲۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر با تجمع بیش از حد آهن در کبد ارتباط دارد. باین وجود اندازه‌گیری فریتین سرم اختصاصیت پایینی دارد و باید با احتیاط تفسیر شود چرا که می‌تواند در موارد التهاب همزمان نیز بالا رود. الاستوگرافی گذرا یا فیبرواسکن برای ارزیابی فیبروز کبدی در بیماران تالاسمی با نتایج اولیه امیدوارکننده، استفاده می‌شود.

هر سه ماده آهن‌زدای (Chelators) رایج شامل دفروکسامین (DFO)، دفریپرون (DFP) و دفرازیروکس (DFX) به طور مؤثری باعث کاهش LIC می‌شوند. دفرازیروکس دارای اثرات مثبت بر روی فیبروز کبدی نیز می‌باشد.

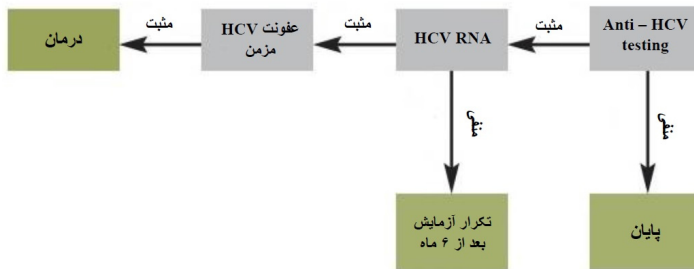
هیپاتیت ویروسی

عفونت ویروس هیپاتیت C

عفونت مزمن با ویروس هیپاتیت C (HCV) در همراهی با مسمومیت کبدی ناشی از تجمع و اضافه بار بیش از حد آهن، یک فاکتور خطر اصلی برای تسریع در ایجاد فیبروز کبدی در بیماران تالاسمی می‌باشد. طبق داده‌های منتشرشده، شیوع عفونت HCV در بین بیماران تالاسمی در مناطق جغرافیایی مختلف، متغیر بوده و ۱۹ تا ۷۵ درصد می‌باشد.

برای به حداقل رساندن این خطر، بررسی کافی اهداکنندگان خون، واکسیناسیون گسترده برای ویروس هیپاتیت B (HBV) و دسترسی به درمان‌های ضد ویروسی الزامی است. تمام بیماران تالاسمی که قبل از سال ۱۹۹۱ تزریق خون داشته‌اند، باید از نظر عفونت HCV غربالگری شوند. تشخیص HCV در دو مرحله انجام می‌شود: الف) آزمایش خون جهت ارزیابی

آنتی‌بادی‌های ضد HCV؛ ب) در صورت مثبت بودن نتیجه anti HCV انجام آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) جهت بررسی HCV RNA (شکل ۲). تشخیص عفونت مزمن HCV باید با ارزیابی مرحله فیبروز با الاستوگرافی گذرا (TE)، ارزیابی عملکرد کبدی و تعیین ژنوتیپ (در زمانی که یک رژیم درمانی که تمام ژنوتیپ‌ها را تحت پوشش قرار دهد، در دسترس نباشد) همراه باشد تا بهترین گزینه درمانی انتخاب شود (EASL HCV Guidelines 2020).



شکل ۲. الگوریتم تشخیصی ویروس هپاتیت C (HCV).

چشم‌انداز درمان HCV در سال‌های اخیر با معرفی داروهای ضدویروسی با اثر مستقیم بر ویروس (DAAs، جدول ۱) تغییر چشمگیری داشته است، که پاسخ ویروسی پایدار (SVR)^۱ بیش از ۹۵٪ ایجاد کرده که معادل درمان کامل است. اندیکاسیون درمان HCV در جمعیت تالاسمی مشابه با جمعیت عمومی است. مدت درمان بین ۸ تا ۱۲ هفته متغیر است و در بسیاری از موارد نیازی به تجویز همزمان ریباویرین نیست. لازم به ذکر است که قبل از شروع درمان، تداخلات دارویی در مصرف همزمان (DAAs)^۲ و سایر داروهای مصرفی باید بررسی شود (<https://hep-druginteractions.org/query>). تجویز همزمان داروهای ضدویروسی همراه با درمان‌های آهن‌زدا منع مصرف ندارد، درحالی‌که در مصرف داروهای آنتی‌آریمی خاصی که دارای مسیر متابولیکی مشترک با DAAs هستند، باید احتیاط کرد زیرا مصرف همزمان این داروها بر روی سطح خونی دارو اثر می‌گذارد.

1. Sustained virological response
2. Direct acting anti-viral agents

جدول ۱. خلاصه‌ای از داروهای ضدویروس با اثر مستقیم (DAAs) تأیید شده برای

ژنوتیپ‌های ویروس هپاتیت C (EASL 2020)

ژنوتیپ تأیید شده	رژیم درمانی تأیید شده
۱b	گرازوپرویر / الباسویر
۱،۲،۳،۴،۵،۶	سوفوسبوویر / ولپاتاسویر
۱،۲،۳،۴،۵،۶	ژلساپرویر / پبیرنتاسویر
۱،۲،۳،۴،۵،۶ (خط دوم درمان)	سوفوسبوویر / ولپاتاسویر / ووکسیلاپرویر

عفونت با ویروس هپاتیت B

بر اساس سیستم ثبت اطلاعات ایتالیا، عفونت مزمن ویروس هپاتیت B (HBV) در ۵٪ از بیماران تالاسمی گزارش شده است. این میزان در کشورهایی که اهداکنندگان خون به اندازه کافی ارزیابی نمی‌شوند، می‌تواند بیشتر باشد. تشخیص با حضور HBsAg در سرم برای بیش از ۶ ماه انجام می‌شود. سطح سرمی HBV DNA شناسایی شده به روش PCR، حضور HBeAg، مرحله فیروز و سطوح ترانس آمینازها (آنزیم‌های کبدی) تصمیم‌گیری برای درمان را مشخص می‌کند.

داروهای کنونی تأیید شده برای درمان عفونت مزمن HBV، اینترفرون‌های pegylated و آنالوگ‌های نوکلئوزیدی/ نوکلئوتیدی خوراکی هستند، اما از مصرف اینترفرون‌ها به دلیل سرکوب مغز استخوان باید اجتناب شود. پیشگیری واکسیناسیون HBV الزامی است و قویاً توصیه می‌شود. ایمن‌سازی کودکان تالاسمی علیه HBV بدون ایجاد مشکل مورد تأیید می‌باشد.

عفونت با ویروس هپاتیت E (HEV)

اخیراً عفونت با ویروس هپاتیت E (HEV)، حتی در کشورهای توسعه‌یافته، در حال افزایش است. برخلاف این حقیقت که راه اصلی انتقال HEV از طریق مصرف غذای آلوده است، پیش‌بینی شده است که ۱/۵۰۰۰ خون‌های اهدایی می‌توانند آلوده باشند. از آنجایی که عفونت

حاد HEV در بیماران با مشکلات زمینه‌ای کبدی، عوارض شدیدی ایجاد می‌کند، بررسی IgM anti- HEV و بررسی میزان ویروس HEV در بیماران تالاسمی که هیپاتیت حاد دارند یا بیماری زمینه‌ای کبدی آنها فعال شده باشد، باید انجام شود. در موارد شدید، استفاده از گایدلاین‌های درمانی شامل ریبویرین و اینترفرون (IFN) و ارزیابی‌های بیشتر مورد نیاز است.

کارسینوم هپاتوسلولار

بروسز کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) در بیماران تالاسمی به علت افزایش بقای بیماران با استفاده از درمان‌های آهن‌زدا و کاهش عوارض قلبی مرتبط با آن، در حال افزایش است. وجود همزمان فاکتورهای خطر خاصی چون اضافه بار آهن، عفونت با HCV یا HBV موجب افزایش احتمال بروز HCC می‌شود.

غربالگری بیماران مبتلا به تالاسمی از نظر HCC نقش کلیدی در مدیریت بالینی آنها دارد. در بیماران سیروزی، سونوگرافی شکمی باید هر ۶ ماه انجام شود، و اندازه‌گیری سطح آلفا فیتوپروتئین (AFP) به تنهایی قابل اعتماد نمی‌باشد. شروع زودهنگام سرطان کبد (HCC) و مشاهده موارد ابتلا به این بیماری حتی در بیماران غیرسیروزی نشان می‌دهد که غربالگری دوبار در سال نباید تنها به بیماران سیروزی محدود شود، بلکه باید برای تمام عوامل خطر بالا، مانند عفونت با HCV و/ یا HBV، بیماران تالاسمی غیروابسته به تزریق خون (NTDT) با $LIC \geq 5 \text{ mg Fe/g dry weight}$ ، بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون (TDT) با $LIC \geq 7 \text{ mg Fe/g dry weight}$ یا $\text{serum ferritin} \geq 1000 \text{ ng/ml}$ نیز اعمال شود. انجام سالانه MRI R2 یا MRI R2^* برای ارزیابی LIC می‌تواند در پیشگیری اولیه از HCC از طریق نظارت دقیق بر اضافه بار آهن و درمان آن نقش داشته باشد.

استراتژی‌های درمان براساس مرحله HCC و شدت بیماری کبدی مشابه مواردی است که در جمعیت عمومی استفاده می‌شود و شامل جراحی، کموامولیزاسیون از طریق شریان

(TACE)^۱، ابلاسیون با امواج رادیویی از طریق پوست (RFA)^۲ و تزریق اتانول می‌باشد. پیوند کبد برای درمان HCC در بیماران تالاسمی مورد اختلاف نظر است.

توصیه‌ها

- روش انتخابی جهت بررسی تجمع آهن در کبد (LIC) و پایش اثربخشی درمان‌های آهن‌زدا، MRI R2 یا MRI R2* می‌باشد (A).

- دفروکسامین، دفریپرون و دفرایروکس در کاهش کلی آهن بدن و همچنین LIC مؤثر می‌باشند (A).

- در بیماران تالاسمی غربالگری از نظر عفونت مزمن با HBV و HCV توصیه می‌شود (A).
- انجام واکسیناسیون علیه هپاتیت B در تمام بیماران تالاسمی که مارکرهای سرمی HBV آنها منفی است، پیشنهاد می‌شود (A).

در صورت شناسایی آنتی‌بادی ضد HCV، به منظور مشخص کردن بیماران مبتلا به عفونت مزمن باید سرم یا پلاسما از نظر HCV-RNA بررسی شود (A).

- داروهای ضدویروسی جدید با اثر مستقیم بدون ریبویرین و اینترفرون برای درمان هپاتیت C در بیماران تالاسمی مؤثر و ایمن هستند (B).

- سطح آنزیم‌های کبدی (ترانس آمینازهای سرمی)، HBV-DNA و ارزیابی فیروز کبدی به وسیله الاستوگرافی گذرا (فیبرواسکن کبدی)، ابزارهای اصلی برای تصمیم‌گیری در مورد درمان هپاتیت B مزمن می‌باشند (A).

- آنالوگ‌های خوراکی نوکلئوزید و نوکلئوتید داروهای مؤثر برای هپاتیت مزمن B می‌باشد که به‌خوبی تحمل می‌شوند، اگرچه حذف HbsAg بسیار نادر است (A).

- غربالگری کارسینوم هپاتوسلولار با سونوگرافی دو بار در سال در همه بیماران تالاسمی باید انجام شود (B).

1. Transarterial chemoembolisation
2. Percutaneous radiofrequency ablation

فصل هفتم: اختلالات رشد

اختلالات رشدی در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون با وجود پیشرفت‌های درمانی عمده، همچنان وجود دارد. در مطالعات مختلف، شیوع اختلالات رشدی و کوتاهی قد در کودکان مبتلا به تالاسمی ۳۰ تا ۶۰ درصد گزارش شده است. امروزه پیروی از پروتکل‌های مدرن انتقال خون، درمان‌های آهن‌زدا و اجتناب از مصرف بیش از حد آنها، خطر کوتاهی قد را به وضوح کاهش داده و حتی موجب بهبود عملکرد سیستم غدد درون‌ریز در کودکان مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون شده است.

کودکان مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون الگوی رشد خاصی دارند که تا سن ۹ تا ۱۰ سالگی نسبتاً طبیعی است. پس از این سن، کاهش سرعت رشد و کاهش یا عدم وجود جهش رشدی ناشی از بلوغ مشاهده می‌شود. آسیب‌شناسی اختلالات رشدی چند عاملی است (شکل ۱).



شکل ۱. علل اصلی کوتاهی قد در تالاسمی

سه مرحله از اختلالات رشد در بیماران تالاسمی، با توجه به سن مراجعه ارزیابی شده است که علل مختلفی برای این اختلالات مطرح می‌باشد: مرحله اول اختلال رشد عمدتاً به دلیل هیپوکسی، کم‌خونی، خون‌سازی غیر مؤثر و عوامل تغذیه‌ای می‌باشد. در اواخر دوران کودکی (مرحله دوم)، تأخیر رشدی عمدتاً به دلیل اضافه بار آهن می‌باشد که بر محور GH-IGF-1 و سایر مشکلات بالقوه غدد درون‌ریز تأثیر می‌گذارد. بعد از سن ۱۱-۱۰ سالگی (مرحله سوم)، بلوغ تأخیری، توقف بلوغ و عدم جهش رشد طبیعی علت اصلی نارسایی رشد در نوجوانان تالاسمی است.

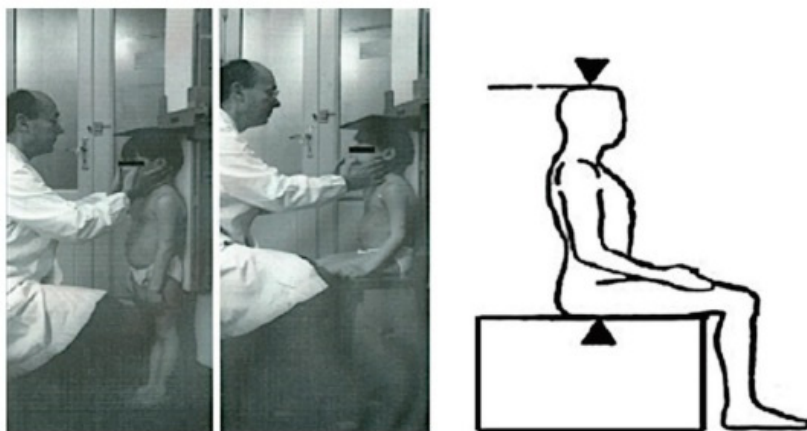
در بررسی سوابق فردی در کودک مبتلا به تالاسمی با کوتاهی قد یا سرعت رشد سالانه پایین موارد زیر باید در نظر گرفته شود:

- زمان شروع بیماری و نیاز به تزریق خون. شیوع تأخیر رشد در بیماران با ژنوتیپ β^0/β^0 نسبت به ژنوتیپ‌های β^0/β^+ و β^+/ β^+ به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر است.

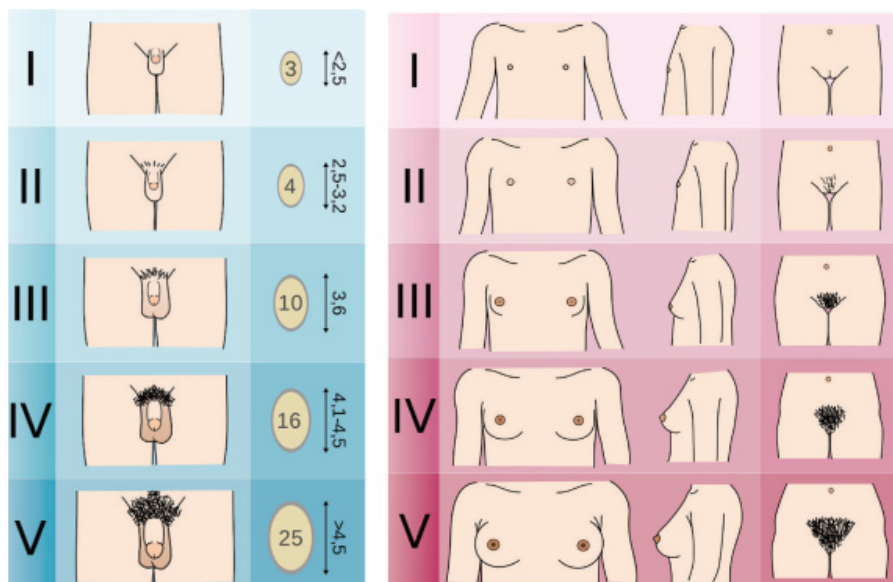
- میزان هموگلوبین پیش از تزریق خون
- میزان نیاز سالانه به گلبول‌های قرمز متراکم (Packed Cell)
- درمان‌های آهن‌زدا (نوع دارو، دوز دارو، همراهی و پذیرش درمان توسط بیمار)
- سطح سرمی فریتین
- بیماری‌های همراه (مشکلات سیستم غدد درون‌ریز، بیماری‌های کبدی مزمن، نارسایی قلبی مزمن، عفونت با HIV).

تشخیص و بررسی

- تأیید تشخیص نیازمند ارزیابی‌های بالینی دقیق می‌باشد:
- قد کوتاه: قد زیر منحنی ۳ درصد برای سن و جنس (بر اساس منحنی‌های کشوری رشد)، و/ یا
 - میزان کندی رشد: سرعت رشد برحسب سانتی‌متر در سال (Cm/Year) سنجیده می‌شود. اگر این میزان برای سن و جنس مشخص (بر اساس منحنی‌های سرعت رشد) کمتر از یک انحراف معیار باشد، کندی رشد مطرح می‌باشد، و/ یا
 - شواهد کمبود سایر هورمون‌های هیپوفیزی (مانند گنادوتروپین‌ها، هورمون رشد، هیپوتیروئیدی مرکزی)
 - شواهد مربوط به سایر عللی که موجب کندی و اختلال رشد می‌شوند (کمبودهای تغذیه‌ای، بیماری کبدی مزمن، نارسایی قلبی مزمن).
- اولین قدم در بررسی کوتاهی قد یا اختلال رشد، اندازه‌گیری منظم (با فاصله شش ماه) و دقیق قد در حالت ایستاده و نشسته (شکل ۲) و تعیین مرحله بلوغ (شکل ۳) می‌باشد. داده‌های رشد بر روی نمودارهای تعدیل شده رشد بر اساس نژاد یا نمودارهای بین‌المللی WHO رسم می‌شوند. برای تفسیر قد به صورت مطلق بایستی قد والدین نیز در نظر گرفته شود.



شکل ۲. اندازه‌گیری قد در حالت ایستاده و نشسته توسط دستگاه اندازه‌گیری قد (استادایومتر) Harpenden در غیاب صندلی اندازه‌گیری قد در حالت نشسته

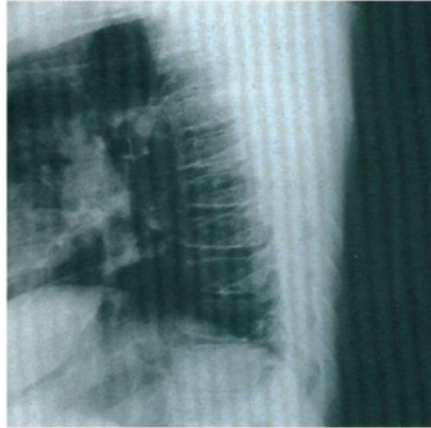


شکل ۳. ارزیابی بلوغ در مردان و زنان مطابق با معیارهای Tanner.

در شکل مربوط به مردان میانگین سائز بیضه‌ها به سانتی‌متر و حجم به میلی‌لیتر مشخص شده است.

(منبع: دکتر Michal Komorniczak)

در موارد کوتاهی قد نامتناسب، جهت رد سایر تشخیص‌ها مانند پلاتیلوسپوندیلوز یا تغییرات دیسپلازی غضروفی متافیزیال، رادیوگرافی از تیبیا و ستون مهره‌ها انجام می‌شود (شکل ۴).



شکل ۴. پلاتیلوسپوندیلوز تنه مهره‌ها در بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور

(De Sanctis، مشاهدات شخصی)

غربالگری سالانه رشد

غربالگری باید از سن ۹ سالگی یا در صورت نیاز بر اساس معیارهای بالینی زودتر شروع شود.

تست‌ها و ارزیابی‌های زیر توصیه می‌شود:

۱. تست‌های عملکرد تیروئید (TSH و FT4)

۲. سطح سرمی کلسیم توتال، کلسیم یونیزه، فسفات، منیزیم و آلکالین فسفاتاز.

۳. اندازه‌گیری سطح سرمی IGF-1 و پروتئین باند شونده به فاکتور رشد شبه انسولینی ۳

(IGFBP-3)^۱ در غربالگری رشد، به عنوان شاخصی از ترشح هورمون رشد و وضعیت تغذیه‌ای

مفید می‌باشد. باید این نکته را در نظر داشت که ترشح این فاکتورها در بیمارهای مزمن کبدی

و سوء تغذیه مختل می‌شود.

۴. سطح سرمی روی Zn (در موارد خاص)

۵. غربالگری بیماری سلپاک

1. Insulin-like growth factor-binding protein 3

۶. در بیماران وابسته به تزریق خونی که کوتاهی قد نامتناسب دارند، جهت رد تشخیص پلاتیلوسپوندیلوز یا تغییرات دیسپلازی غضروفی متافیزیال باید رادیوگرافی از مچ، دست، تیبیا و ستون مهره‌ها انجام شود.

۷. ارزیابی ترشح هورمون رشد: نارسایی قابل توجه هورمون رشد با کاهش پاسخ هورمون رشد به دو تست تحریکی تشخیص داده می‌شود (حداکثر ترشح هورمون رشد کمتر از ۱۰ نانو گرم در میلی‌لیتر در کودکان و نوجوانان و کمتر از ۳ نانوگرم در میلی‌لیتر در بزرگسالان؛ جدول ۱).

۸. MRI ناحیه هیپوتالاموس-هیپوفیز برای ارزیابی تجمع آهن اضافی در هیپوفیز و همین‌طور اندازه غده هیپوفیز مفید می‌باشد (از نظر آتروفی).

۹. اندازه‌گیری هورمون لوتئینیزه (LH)، هورمون محرک فولیکول (FSH) و استروئیدهای جنسی از سن بلوغ شروع شود.

جدول ۱. محل اختلال در محور GH-IGF 1 در تالاسمی. GH، هورمون رشد؛ GHD، کمبود هورمون رشد؛ IGF، فاکتور رشد شبه انسولینی.



معیارهای ارزیابی ترشح هورمون رشد در بزرگسالان مبتلا به تالاسمی

- قد کوتاه (قد برابر یا بیش از ۲.۵ انحراف معیار کمتر از میانگین)،
- بار اضافی آهن شدید و/ یا طولانی،
- کاردیومیوپاتی اتساعی (Dilated Cardiomyopathy)،
- سطوح خیلی پایین IGF-I، در همراهی با رسوب آهن در هیپوفیز و/ یا آتروفی هیپوفیز،
- به ویژه در بیمارانی که از کودکی کمبود هورمون رشد داشته‌اند،
- استئوپروز (پوکی استخوان) شدید و/ یا سطح سرمی IGF-I (بیشتر یا مساوی ۲ انحراف معیار کمتر از میانگین).
- علاوه بر این، برای بیماران بزرگسالان مبتلا به تالاسمی ماژور با عملکرد طبیعی کبد و سطح IGF-I کمتر از صدک پنجاهم، سطح آستانه برای هورمون رشد نیز باید در نظر گرفته شود.

درمان

پیشگیری و درمان اختلالات رشد در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون باید شامل موارد زیر باشد (جدول ۲):

- تزریق خون کافی با هدف حفظ هموگلوبین بالاتر از 9g/dL قبل از تزریق خون.
- درمان آهن‌زدایی کافی با هدف حفظ فریتین سرمی زیر 1000 ng/ml.
- استفاده از درمان‌های آهن‌زدای جدید با خطر مسمومیت کمتر بر روی سیستم اسکلتی و تحمل‌پذیری و سازگاری بهتر بیمار.
- اصلاح کمبودهای تغذیه‌ای در صورت شک بالینی و آزمایشگاهی (میزان پروتئین کالری دریافتی، فولات، ویتامین D، ویتامین A، روی و کارنیتین)
- مکمل خوراکی سولفات روی باید به بیمارانی که کمبود روی تأیید شده دارند، داده شود.
- درمان و اصلاح پرکاری طحال (هایپر اسپلنیسم).
- درمان به موقع و مناسب بلوغ تأخیری در پسران و دختران مبتلا به تالاسمی وابسته به دریافت خون و القای مناسب بلوغ برای دستیابی به جهش رشد طبیعی و تراکم طبیعی استخوان.
- تشخیص درست و درمان زودهنگام هیپوتیروئیدی و هموستاز غیرطبیعی گلوکز (اختلال تحمل گلوکز و دیابت شیرین).
- درمان و مدیریت کمبود هورمون رشد موضوع بحث می‌باشد. بنا بر مطالعات پیشین، سرعت رشد خطی پس از تجویز هورمون رشد اگزوزن در کودکان تالاسمی نسبت به کودکانی که کمبود اولیه هورمون رشد دارند، کمتر است که احتمالاً به دلیل عدم حساسیت نسبت به هورمون رشد می‌باشد. بنابراین نیاز به کارآزمایی بالینی تصادفی با طراحی مناسب در بازه زمانی طولانی و پیگیری‌های با فاصله مناسب و کافی می‌باشد.
- در حال حاضر هیچ دستورالعملی برای استفاده از هورمون رشد انسانی نوترکیب در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون و کمبود هورمون رشد وجود ندارد. با این وجود،

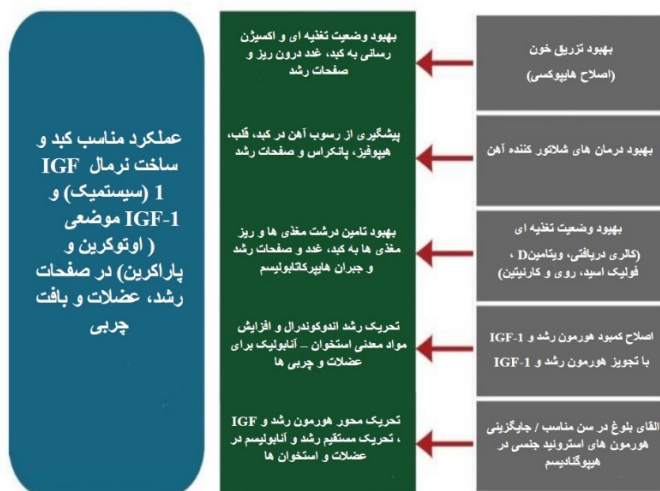
به علت اثرات مثبت احتمالی هورمون رشد بر روی قلب، می‌توان حدس زد که درمان با هورمون رشد در برخی از بیماران با نارسایی قلبی مفید باشد.

- در طول درمان با هورمون رشد، بیماران با فاصله ۳ تا ۴ ماه با ارزیابی بالینی و بررسی مؤلفه‌های پاسخ به هورمون رشد و همچنین عوارض و اثرات نامطلوب ناشی از دریافت دارو، باید پایش شوند.

چگونه می‌توان از تاخیر رشد در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور پیشگیری کرد؟

جدول ۲. رویکرد عملی برای درمان تأخیر رشد در تالاسمی.

(انتشار با مجوز سلیمان ۲۰۱۳).



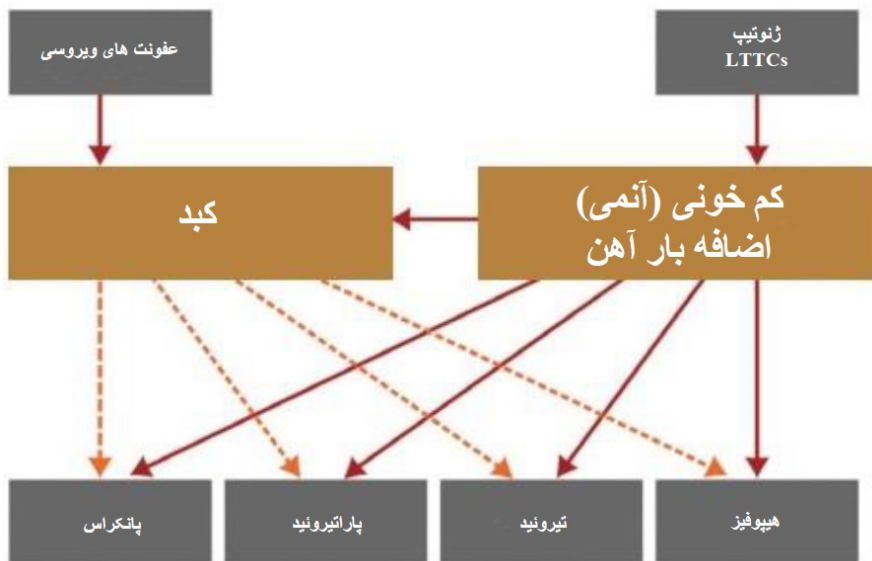
توصیه‌ها

- پایبندی به پروتکل‌های جدید تزریق خون و درمان‌های آهن‌زدا و اجتناب از مصرف بیش از حد شلاتورهای آهن به وضوح خطر کوتاهی قد را کاهش داده و ممکن است موجب رشد و بهبود عملکرد غدد درون‌ریز در کودکان مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون شود (B).

- اثربخشی درمان با هورمون رشد انسانی نوترکیب در درمان کودکان مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون با اختلال رشد ثانویه به کمبود هورمون رشد مورد بحث می‌باشد (A).
- اساساً هیچ ویژگی اختصاصی که منجر به شک بالینی کمبود هورمون رشد در بزرگسالان شود، وجود ندارد (B).
- درمان با هورمون رشد ممکن است در برخی از بیماران با نارسایی قلبی مفید باشد (C).

فصل هشتم: بیماری‌های غدد درون‌ریز

اختلالات غدد درون‌ریز شایع‌ترین عوارض تالاسمی وابسته به تزریق خون می‌باشد. شیوع این اختلالات به دلیل تفاوت در سطح درمانی که توسط مراکز مختلف در سراسر جهان انجام می‌شود، متفاوت است، به‌ویژه شدت نقص ژنتیکی، سطح هموگلوبین و میزان بار آهن در گروه‌های مختلف بیماران (شکل ۱). عامل دیگری که در این امر نقش دارد، افزایش بقای بیماران تا بزرگسالی است.



شکل ۱. اتیوپاتوژنز عوارض غدد درون‌ریز در بیماران تالاسمی

(LTTCs، کانال‌های کلسیمی نوع L)

عوارض مربوط به غدد درون‌ریز و شیوع آنها

- بلوغ تأخیری و هیپوگنادیسم: شیوع هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ۵۰ تا ۱۰۰ درصد می‌باشد. شیوع هیپوگنادیسم بزرگسالی در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون ۸.۳ تا ۱۲ درصد می‌باشد.

- هیپوتیروئیدی: شیوع ۶ تا ۳۵ درصد می‌باشد.

- تحمل گلوکز مختل و دیابت شیرین: شیوع ۱۰ تا ۲۴ درصد است که با افزایش سن بیشتر می‌شود.

- هیپوپاراتیروئیدی: شیوع آن از ۱ تا ۱۹ درصد متغیر است.

- نارسایی آدرنال: شیوع «نارسایی آدرنال بیوشیمیایی (آزمایشگاهی)» ۴۵ تا درصد متغیر می‌باشد اما نارسایی آدرنال بالینی نادر است.

بلوغ تأخیری و هیپوگنادیسم

بررسی‌ها

- ارزیابی‌ای عمومی شامل: آزمایش‌های بیوشیمیایی متداول، تست‌های عملکرد تیروئید (TSH و FT4)، سن استخوانی (تصویربرداری از مچ و دست) و سنجش تراکم معدنی استخوان (BMD).

- ارزیابی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک). بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون در همراهی با بلوغ تأخیری یا هیپوگنادیسم دارای موارد زیر می‌باشند:

* ترشح پایین LH و FSH پایه

* پاسخ کم LH/FSH به GnRH (هورمون آزادکننده گنادوتروپین) و

* اختلال در الگوی ترشح ضربانی خود به خودی LH و FSH.

* سطح پایه پایین استروئیدهای جنسی (استرادیول و تستوسترون).

* در برخی موارد ترشح کم تستوسترون در پاسخ به گنادوتروپین جفتی انسانی (HCG).

- سونوگرافی لگن جهت ارزیابی سائز تخمدان و رحم در خانم‌ها.

درمان

درمان وابسته به فاکتورهایی از قبیل سن، شدت اضافه بار آهن، آسیب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد، بیماری مزمن کبدی و وجود اختلالات روان‌پزشکی ناشی از هیپوگنادیسم می‌باشد. بنابراین جهت درمان این بیماران همکاری بین متخصصین اندوکرینولوژی و سایر رشته‌ها ضروری است.

- برای دختران، درمان با تجویز اتینیل استرادیول (۵-۲۰ میکروگرم روزانه) خوراکی برای ۶ ماه آغاز شده و با ارزیابی‌های مجدد هورمونی پایش می‌گردد. اگر در طی ۶ ماه پس از پایان درمان، بلوغ خود به خود رخ ندهد، استروژن خوراکی مجدداً با افزایش تدریجی مقدار مصرفی (اتینیل استرادیول از ۱۰-۵ میکروگرم در روز) برای مدت ۱۲ ماه آغاز می‌شود. اگر خونریزی رحمی رخ نداد، درمان جایگزینی هورمون استروژن - پروژسترون با دوز پایین توصیه می‌شود.

- برای بلوغ تأخیری در مردان، مقدار پایین استرهای دپوتستوسترون عضلانی (۵۰-۳۰ میلی‌گرم) ماهیانه برای مدت ۶ ماه تجویز می‌شود، و با ارزیابی مجدد هورمونی پیگیری می‌شود. در بیماران با هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، درمان با ۵۰ میلی‌گرم در ماه می‌تواند تا زمانی که نرخ رشد کاهش یابد، حداکثر دوزی که باعث ایجاد صفات ثانویه جنسی مردانه می‌شود، ۱۰۰-۷۵ میلی‌گرم از استرهای دپوتستوسترون به مدت ۱۰ روز می‌باشد که داخل عضلانی تزریق می‌شود و تا زمان تکامل تقریبی رشد و بعد از آن ادامه می‌یابد. اثرات مشابه با استفاده از ژل‌های موضعی تستوسترون نیز به دست می‌آید.

- در موارد توقف بلوغ، درمان شامل استرهای تستوسترون یا ژل موضعی تستوسترون می‌باشد که برای درمان بلوغ تأخیری در هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک نیز تجویز می‌شود.

هیپوتیروئیدی

بررسی‌ها

علائم بالینی کلاسیک هیپوتیروئیدی در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون به راحتی قابل شناسایی نیست، زیرا بیشتر علائم غیراختصاصی بوده و اغلب به کم‌خونی یا بیماری‌های همراه نسبت داده می‌شوند. بیماران تالاسمی که به هیپوتیروئیدی آشکار مبتلا هستند کاهش رشد، تأخیر در بلوغ، نارسایی قلبی و افیوژن پریکاردیال را نشان می‌دهند و نسبت به بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون که یوتیروئید هستند قد کوتاه‌تر و تأخیر بیشتری در سن استخوانی خواهند داشت.

ارزیابی و بررسی عملکرد تیروئید باید از سن ۹ سالگی به صورت سالانه انجام شود (در صورت مشاهده علائم هیپوتیروئیدی زودتر شروع می‌شود).

- اندازه‌گیری TSH و T4 آزاد کلیدهای تشخیصی هستند (شکل ۲). تست‌های اضافی شامل موارد زیر می‌باشد:

- اتوانتی‌بادی‌های تیروئیدی: آنتی تیروئید ضد پراکسیداز و اتوانتی‌بادی علیه تیروگلوبولین. آنتی‌بادی‌های تیروئید جهت رد تشخیص‌های اتوایمیون کاربرد دارند و معمولاً منفی هستند و در بیماران خاصی ارزیابی می‌شوند.

- سونوگرافی، که با نمایش الگوهای اکو مختلف، اختلالات ساختاری تیروئید را بررسی می‌کند.

- تعیین سن استخوانی در موارد خاص.

- آزمایشات بیوشیمیایی شامل پروفایل چربی خون

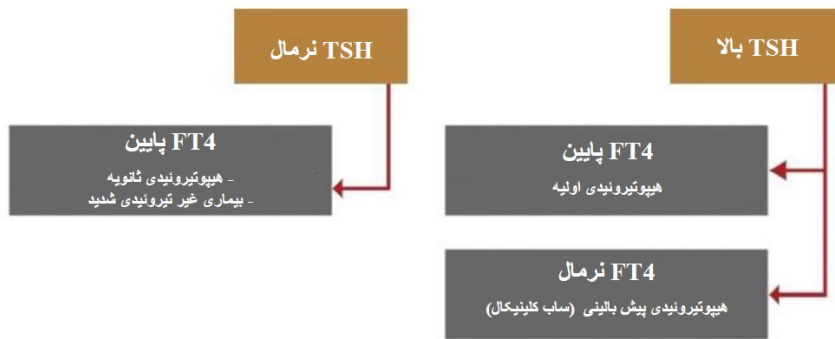
- سطح فریتین سرم

- ECG و اکوی قلبی (به‌ویژه در بیماران مبتلا به فرم شدید).

- در بیماران هیپوتیروئیدی مرکزی، MRI هیپوتالاموس- هیپوفیز انجام شود.

درجات هیپوتیروئیدی عبارتند از:

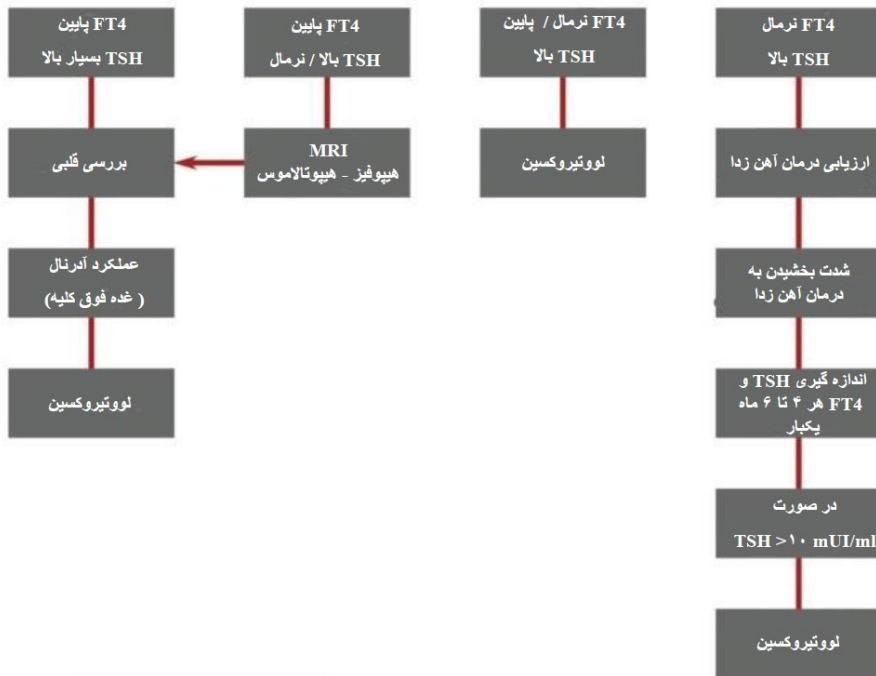
- هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال با TSH بالا و FT4 نرمال مشخص می‌شود. دو نوع هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال گزارش شده است:
- * نوع A (FT4 نرمال، $5-10 \text{ microU/ml}$ TSH)
- * نوع B (FT4 نرمال، $TSH > 10 \text{ microU/ml}$)
- هیپوتیروئیدی آشکار با TSH بالا و FT4 پایین مشخص می‌شود.
- تشخیص کم‌کاری تیروئید مرکزی معمولاً بر اساس مارک‌های بیوشیمیایی انجام می‌شود و غلظت هورمون تیروئید در گردش و سطح TSH هر دو پایین می‌باشد (شکل ۲).



شکل ۲. نمودار ارزیابی عملکرد تیروئید

درمان

- هیپوتیروئیدی آشکار و مرکزی با لووتیروکسین درمان می‌شوند.
- در صورت تشخیص هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال (تحت بالینی)، نیاز به درمان آهن‌زدا باید بیشتر شده و بیمار تحت پایش دقیق قرار می‌گیرد.
- در هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال در صورت TSH برابر یا بیشتر از 8 mUI/ml ، درمان با لووتیروکسین انجام می‌شود.



شکل ۳. نمودار درمان اختلالات تیروئید در بیمار مبتلا به تالاسمی.

(FT4، تیروکسین آزاد؛ MRI هیپوتالاموس - هیپوفیز؛ TSH، هورمون محرک تیروئید)

اختلال تحمل گلوکز (IGT) و دیابت وابسته به انسولین (IDDM)

بررسی‌ها

معیارهای تشخیصی برای اختلال تحمل گلوکز (شکل ۴) عبارتند از:

- گلوکز ناشتا بالاتر از ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر برای دیابت تشخیصی است.
- در تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)، گلوکز سرم ۲ ساعت بعد بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر، برای دیابت شیرین تشخیصی می باشد.
- در تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)، گلوکز سرم ۲ ساعت بعد بین ۱۴۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر نشان دهنده عدم تحمل گلوکز است.

قند خون ناشتا		قند خون دو ساعت پس از OGTT	
۱۲۶ mg/dL	۷ mmol/L	۲۰۰ mg/dL	۱۱/۱ mmol/L
۱۰۰ mg/dL	۵/۶ mmol/L	۱۴۰ mg/dL	۷/۸ mmol/L
دیابت ملیتوس		دیابت ملیتوس	
پیش دیابت		اختلال تحمل گلوکز	
نرمال		نرمال	

شکل ۴. معیارهای تشخیصی برای تحمل گلوکز.

FPG: گلوکز پلاسمای ناشتا؛ OGTT، تست تحمل گلوکز خوراکی؛ PG، گلوکز پلاسما.

میزان آهن پانکراس قوی‌ترین شاخص پیش‌بینی‌کننده مسمومیت سلول‌های بتای پانکراس می‌باشد که می‌توان آن را با MRI پانکراس ارزیابی کرد، اگرچه هنوز این روش به عنوان روش استاندارد در مراقبت‌های معمول بالینی استفاده نمی‌شود.

درمان

درمان اختلال تحمل گلوکز و دیابت بر اساس موارد زیر است:

- درمان فشرده با آهن‌زدایی و پیشگیری و درمان عفونت هپاتیت C مزمن مهم‌ترین موارد در مدیریت اختلال هموستاز گلوکز می‌باشند. درمان آهن‌زدایی شدید در نرمال کردن عملکرد سلول بتای پانکراس مؤثر است و ممکن است ترشح انسولین و تحمل گلوکز را بهبود بخشیده و رسوب آهن در کبد را کاهش می‌دهد.

- مدیریت دیابت شیرین وابسته به انسولین باید به صورت اختصاصی برای هر فرد انجام شود.

- رژیم غذایی سالم و مناسب برای دیابت شیرین (توسط متخصص تغذیه ارزیابی و توصیه شده باشد).

- فعالیت فیزیکی منظم

- اطلاعات محدودی مبنی بر تأثیر و امنیت داروهای خوراکی ضد دیابت در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون منتشر شده است. متفورمین، گلی بنکلامید، سیتاگلیپتین و آکاربوز تنها داروهایی هستند که در مطالعات کوچک در این رابطه دارای اثر مثبت بوده‌اند.

- وقتی دیابت شیرین وابسته به انسولین پیشرفت می‌کند، بیماران برای کنترل سطح قند خون نیازمند تزریق روزانه زیرجلدی انسولین می‌باشند.

- بیماران دیابتی مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون باید به طور منظم توسط تیم تخصصی چندرشته‌ای با تخصص در دیابت و تالاسمی از نظر آموزش مداوم خود مدیریتی دیابت، ویزیت شوند.

- زنان مبتلا به تالاسمی مازور که از قبل مبتلا به دیابت نیز می‌باشند، باید مشاوره و برنامه‌ریزی قبل از بارداری را برای کنترل بهینه قند خون قبل و در طول بارداری انجام دهند تا پیامدهای نامطلوب بارداری را به حداقل برسانند.

پایش کنترل قند خون در بیماران تالاسمی مانند بیماران غیرتالاسمی مبتلا به دیابت شیرین وابسته به انسولین است:

- پایش فردی گلوکز توسط بیمار (SGM) در خانه با استفاده از گلوکومتر.
- کتون ادرار اگر قند خون بیشتر از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر باشد.
- تعیین میزان فروکتوزامین برای پایش دیابت در این بیماران مفید است.
- ارزیابی دوره‌ای عملکرد کلیه.
- آزمایش میکروآلبومین برای تشخیص علائم اولیه آسیب کلیه در افرادی که در معرض خطر ابتلا به بیماری کلیوی هستند (یک بار در سال) استفاده می‌شود. اگر آلبومین در ادرار (میکروآلبومینوری) تشخیص داده شد، باید با دو بار آزمایش مجدد در یک دوره ۳-۶ ماهه تأیید شود.

- ارزیابی رتینوپاتی.

بیماران دیابتی مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون باید به طور منظم توسط تیم تخصصی چند رشته‌ای با تخصص در دیابت و تالاسمی از نظر آموزش مداوم خود مدیریتی

دیابت ویزیت شوند. این تیم باید شامل یک متخصص اندوکرینولوژی و متخصص تغذیه باشد که در تالاسمی وابسته به تزریق خون تجربه دارد.

هیپوپاراتیروئیدی

بررسی‌ها

اغلب بیماران شکل خفیفی از بیماری را نشان می‌دهند که همراه با پارستزی (بی‌حسی) و QTC طولانی (در نوار قلب) می‌باشد. موارد شدیدتر ممکن است تتانی، تشنج یا نارسای قلبی را نشان دهند.

بررسی‌ها باید از سن ۱۶ سالگی شروع شود و شامل ارزیابی کلسیم سرم، فسفات سرم و تعادل فسفات باشد. در مواردی که کلسیم سرم پایین و فسفات بالا باشد، هورمون پاراتیروئید نیز باید اندازه‌گیری شود.

درمان

هدف از درمان هیپوپاراتیروئیدی جلوگیری از عوارض حاد و مزمن هیپوکلسمی می‌باشد. اهداف اولیه درمان عبارتند از: کنترل علائم، حفظ کلسیم سرم در محدوده پایین تا نرمال، حفظ فسفر سرم در محدوده نرمال، حفظ کلسیم ادرار ۲۴ ساعته زیر ۷/۵ میلی‌مول در روز (۳۰۰ میلی‌گرم در روز) و نگهداشتن ترکیبات کلسیم - فسفات کمتر از ۵۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۴/۴ میلی‌مول در لیتر) برای جلوگیری از ایجاد سنگ کلیه، نفروکلسینوز و کلسیفیکاسیون‌های بافتی. درمان‌ها شامل موارد زیر می‌باشد:

- تجویز خوراکی ویتامین D یا یکی از آنالوگ‌های آن. برخی بیماران برای نرمال شدن سطح سرمی کلسیم نیازمند مقادیر بالایی از ویتامین D هستند. از آنجایی که هیپرکلسمی از عوارض شایع درمان با ویتامین D می‌باشد، سطح سرمی کلسیم باید به دقت پایش شود.

- کلسی تریول با دوز ۱-۰/۲۵ میکروگرم، دوبار در روز، برای نرمال کردن سطح سرمی کلسیم و فسفات معمولاً کافی است. در شروع درمان آزمایش خون هفتگی لازم است. پس از آن، اندازه‌گیری کلسیم پلاسما و فسفات ادرار ۲۴ ساعته به صورت فصلی انجام می‌شود.

- در بیمارانی که سطح سرمی فسفات به طور مداوم بالاست، یک ماده پیوند شوونده با فسفات (به جز آلومینیوم) ممکن است تجویز شود.

- اسپاسم (Tetany) و نارسایی قلبی در زمینه هیپوکالسمی شدید نیازمند تجویز داخل وریدی کلسیم همراه با پایش دقیق قلبی می باشد که با تجویز ویتامین D خوراکی درمان ادامه پیدا می کند.

- در برخی مطالعات تجویز هورمون پاراتیروئید انسانی صناعی (PTH 1-34)، یک یا دو بار در روز در درمان کودکان مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی مؤثر بوده است. این درحالی است که این درمان برای درمان هیپوپاراتیروئیدی هنوز مورد تأیید نمی باشد و داده هایی مبنی بر تأثیر این داروها در بیماران تالاسمی در دست نیست.

- در برخی از بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی تحت درمان با کلسیم و ویتامین D، ایجاد هیپرکلسیوری یک اثر ناخواسته بالقوه است که به علت اثر ضد کلسیوری PTH است که در این بیماران میزان آن کاهش یافته است. در این موارد، ممکن است محدودیت دریافت نمک، استفاده از دیورتیک های تیازیدی یا کاهش دوز کلسیم یا ویتامین D آلفا هیدروکسیله لازم باشد. چنین اقداماتی در ابتدای درمان برای جلوگیری از هیپرکلسیوری ممکن است به کار گرفته شود.

- رژیم غذایی خاصی لازم نیست، اما برخی از پزشکان، مشاوره با متخصص تغذیه را توصیه می کنند که موارد زیر را مد نظر داشته باشند:

* رژیم غذایی غنی از کلسیم (محصولات لبنی، سبزیجات برگ سبز، بروکلی، کلم پیچ و آب پرتقال و غلات صبحانه غنی شده).

* رژیم غذایی کم فسفر (پرهیز از نوشیدنی های گازدار، تخم مرغ و گوشت هم ممکن است دارای فسفر زیادی باشند).

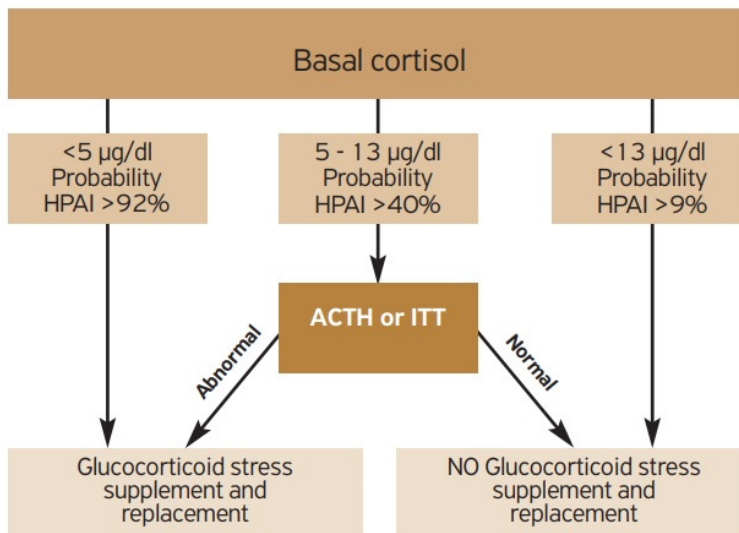
نارسایی آدرنال

بررسی‌ها

تظاهرات کم‌کاری خفیف آدرنال ممکن است با شکایت‌های شایع بیماران تالاسمی همچون سستی و ضعف عضلانی، درد مفاصل و کاهش وزن همپوشانی داشته و مخفی بماند.

سطح کورتیزول پایه و ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تحریک هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) یا انسولین جهت ارزیابی عملکرد آدرنال استفاده می‌شود (شکل ۵).

آزمایش عملکرد آدرنال هر ۱ تا ۲ سال، به ویژه در بیماران مبتلا به کمبود هورمون رشد در طول درمان با هورمون رشد نوترکیب توصیه می‌شود، زیرا بیماران مبتلا به کمبود هورمون رشد ممکن است کمبود سایر هورمون‌های مترشح از هیپوفیز قدامی را نیز داشته باشند و در خطر ابتلا به کمبود کامل یا جزئی کورتیکوتروپین (ACTH) هستند.



شکل ۵. راهبرد مناسب و بهینه جهت ارزیابی آزمایشگاهی بیماران با نارسایی بالقوه محور

هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPAI).

(ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپین؛ ITT، تست تحمل انسولین).

درمان

اختلالات ساب کلینیکال (تحت بالینی) عملکرد قشر آدرنال در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون ناشایع نیست؛ اگرچه، در شرایط پایه اثرات بالینی کم و یا ناچیزی دارد اما امکان دارد ارتباط بالقوه‌ای با شرایط استرس‌زا داشته باشد. بر این اساس، درمان با گلوکوکورتیکوئید در شرایط استرس‌زا ممکن است توصیه شود. نارسایی آدرنال بالینی و بحران (کریز) آدرنال نادر است.

توصیه‌ها

- ارزیابی دوره‌ای اختلالات غدد درون‌ریز در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون با اضافه بار آهن، به‌ویژه در سنین بالای ۱۱ سال، باید انجام شود (B).

- هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال (تحت بالینی) - TSH پایه ۵-۸ mUI/ml - نیازمند پیگیری منظم و درمان آهن‌زدای فشرده می‌باشد (B).

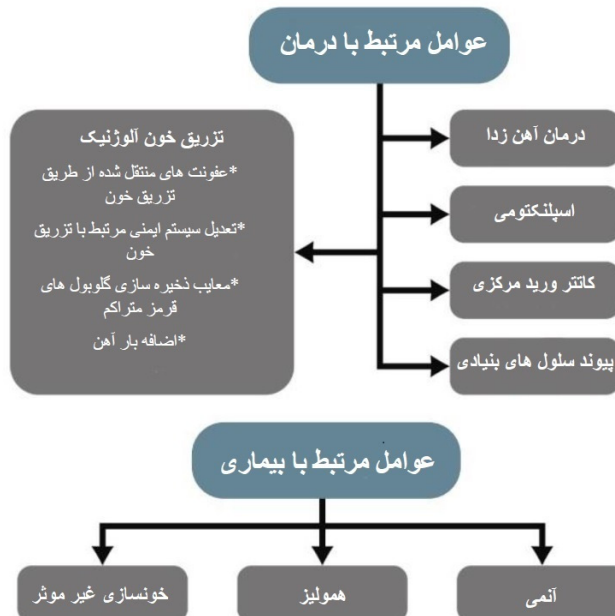
- نرمال شدن میزان کلی آهن بدن با درمان‌های آهن‌زدای ترکیبی فشرده (دسفروکسامین به علاوه دفریپرون) عوارض قلبی و غدد درون‌ریز بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون را کم می‌کند (B).

- پایش رشد و نمو و بلوغ، توانایی تولید مثل و عملکرد غدد درون‌ریز به‌طور کلی برای دستیابی به کیفیت زندگی خوب در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون ضروری هستند (B).

فصل نهم: بیماری‌های عفونی

در گذشته، دومین علت شایع مرگ در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون، عفونت‌ها و عوارض ناشی از آن بود، اما در حال حاضر به علت کاهش قابل توجه مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی در زمینه اضافه بار آهن، بیماری‌های عفونی عامل اصلی مرگ در کشورهای غربی می‌باشد.

عوامل خطر مؤثر در ابتلای به عفونت‌ها در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون در شکل ۱ خلاصه شده است.



شکل ۱. عوامل خطر مؤثر در ابتلای به عفونت‌ها در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون.

عوامل خطر ساز بروز عفونت‌های مرتبط با درمان، در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون و اقدامات پیشگیرانه عفونت‌های منتقل شده از طریق تزریق خون (TTIs)

ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و سیفلیس شایع ترین عوامل عفونی هستند که ممکن است از طریق تزریق گلبول قرمز متراکم (pRBC) منتقل شوند.

اصول اساسی برای تأمین خون ایمن عبارتند از:

- معاف کردن اهداکنندگان با ریسک بالا.

- جذب اهداکننده از داوطلبان اهدای خون بدون چشم داشت (VNRBD)

- آزمایش روتین خون اهداکننده برای HBV، HCV، HIV و سیفلیس با استفاده از فناوری معتبر در بانک خون.

- واکسیناسیون همه بیماران در برابر HBV

از آنجایی که ایمنی ناشی از واکسن قطعی نیست، بیماران باید سالانه از نظر هپاتیت B و سایر بیماری‌های منتقله از راه جنسی مانند هپاتیت C و ایدز بررسی شوند. دوز تقویت کننده واکسن هپاتیت B در صورت کاهش تیتراژ آنتی بادی علیه آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B باید مد نظر باشد (A).

اقدامات پیشگیرانه شامل موارد زیر می باشد:

- کاهش گلبول‌های سفید قبل از ذخیره سازی موجب کاهش انتقال سیتومگالوویروس (CMV) و ممکن است در کاهش ریسک تعدادی از عفونت‌های منتقله از راه جنسی، شامل عفونت در زمینه ویروس هرپس (مانند ویروس ابشتاین بار (EBV) و ویروس هرپس انسانی ۸ (HHV-8)، رتروویروس‌ها (مانند ویروس لنفو تروپیک سلول‌های T انسانی (HTLV-1) و HIV)، باکتری‌ها (مانند یرسینیا انتروکولیتیکا)، تک یاخته ها (مانند گونه های لیشرمانیا و تریپانوزوما کروز) و پرویون های عفونی مؤثر باشد.

- کاهش گلبول‌های سفید به طور ۱۰۰ درصد باعث پیشگیری از این عفونت‌ها نمی‌شود، و ممکن است نیاز به اقدامات احتیاطی دیگری نیز باشد (C).

شک و رویکرد بالینی به سپسیس باکتریال ناشی از تزریق خون:

- اگر به آلودگی باکتریایی مشکوک باشیم، تزریق خون باید فوراً متوقف شود.
- تزریق داخل‌وریدی سفالوسپورین‌های نسل ۳ (سفوتاکسیم ۲ گرم هر ۸ ساعت یا سفتریاکسون ۲ گرم هر ۱۲ ساعت) یا کارباپنم (مروپنم یا ایمپینم ۲ گرم هر ۸ ساعت) به همراه ونکومايسين (۱/۵-۱ گرم هر ۱۲ ساعت).
- رنگ‌آمیزی گرم و کشت خون از گیرنده خون و کیسه خون تزریق شده (A).

اقدامات پیشگیرانه برای سپسیس باکتریایی:

- تزریق واحدهای گلبول قرمز متراکم که کمتر از دو هفته از ذخیره‌سازی آنها می‌گذرد، باعث کاهش ریسک سپسیس ناشی از یرسینیا مرتبط با تزریق خون می‌شود (C).
- کاهش لکوسیت می‌تواند منجر به حذف یا کاهش واضح رشد باکتری‌ها در خون فرآوری شده شود و اقدام احتیاطی بیشتری را فراهم می‌کند (C). اگر چه فراهم آوردن محافظت ۱۰۰ درصدی در مقابل این عفونت‌ها قابل انجام نیست.

تعدیل سیستم ایمنی مرتبط با تزریق خون (TRIM)^۱

TRIM ممکن است در همه تغییرات ایمنی که در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون مشاهده می‌شود نقش داشته باشد و این طور به نظر می‌رسد که حتی سلول‌های تک هسته‌ای آلونیک در واحدهای گلبول قرمز متراکم، یا ذرات محلول که در طول ذخیره‌سازی آزاد می‌شوند نقش کلیدی در پاتوژنز TRIM دارند. کاهش لکوسیت پیش از ذخیره‌سازی واحدهای گلبول قرمز متراکم هیچ اثر محافظت‌کننده‌ای در تغییرات ایمنی مشاهده شده در بیماران تالاسمی ندارد.

- تزریق واحدهای گلبول قرمز متراکم که کمتر از ۱۴ روز از ذخیره‌سازی آنها می‌گذرد ممکن است برای جلوگیری از اثرات نامطلوب نقص ذخیره‌سازی مفید باشد (C).

معایب ذخیره‌سازی گلبول‌های قرمز متراکم

به نظر می‌رسد که ترکیبات هم آزاد که از لیز گلبول‌های قرمز تزریقی رها می‌شوند، می‌توانند به آسانی آهن را برای باکتری‌ها فراهم کرده و عفونت را ترویج دهند (Griffiths, 1999). این فرضیه با شواهدی که نشان‌دهندهٔ ایجاد کمپلکس‌های آهن با جرم مولکولی کم در واحدهای گلبول قرمز متراکم که بیش از ۱۰ روز از ذخیره‌سازی آنها گذشته است، تقویت می‌شود (Marwah et al., 2002).

در حقیقت، افزایش قابل توجه در آهن غیر ترانسفرینی و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در گلبول‌های قرمز متراکم (pRBCs) که بیش از ۱۴ روز نگهداری شده‌اند، مشاهده شده است (Ozment & Turi, 2009). یک مطالعه با جامعه آماری بزرگ‌تر لازم است تا مشخص شود که آیا نگهداری طولانی‌مدت گلبول‌های قرمز متراکم با افزایش خطر عفونت بیمارستانی مرتبط است یا خیر.

اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون

اضافه بار آهن به عنوان یک عامل خطر مستعدکننده برای عفونت‌ها در نظر گرفته می‌شود، زیرا تمام گروه‌های پروتوزوا، قارچ‌ها، باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی برای بقا و تکثیر به آهن نیاز دارند، تنها استثناء در این مورد بورلیا بورگدوفری می‌باشد که به جای آهن از منگنز استفاده می‌کند.

- کنترل بار آهن می‌تواند دارای فواید درمانی در برابر عفونت‌ها باشد (C).

برداشتن طحال (اسپلنکتومی)

برداشتن طحال (اسپلنکتومی) نقش مهمی در استعداد ابتلا به عفونت‌ها در تالاسمی دارد، زیرا طحال در دفاع و سیستم ایمنی بدن به عنوان یک فیلتر فاگوسیت‌کننده برای میکروارگانیسم‌های موجود در خون و همچنین تولید آنتی‌بادی‌ها ضروری است.

عفونت شدید پس از طحال‌برداری (OPSI)^۱ به عنوان سپسیس فولمیننت، مننژیت یا پنومونی تعریف می‌شود که عمدتاً توسط استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلانزا نوع B و نایسریا مننژیتیدیس (S.pneumoniae) و سپس H. influenzae نوع B و (N. meningitidis) ایجاد می‌شود.

شک و رویکرد بالینی به OPSI

- پزشکان باید از عفونت‌های بالقوه تهدیدکننده زندگی در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون که تحت طحال‌برداری قرار گرفته‌اند، آگاه باشند و باید به بیماران آموزش داده شود که در صورت بروز تب، به دنبال مراقبت زودهنگام باشند.

- OPSI یک اورژانس پزشکی است.

- در بیماران در معرض خطر و دارای علائم بالینی مشخص، شروع فوری آنتی‌بیوتیک‌های تجربی ضروری است. تزریق وریدی یک سفالوسپورین نسل سوم (سفوتاکسیم ۲ گرم هر ۸ ساعت یا سفتریاکسون ۲ گرم هر ۱۲ ساعت)، همراه با جنتامایسین (۵-۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن هر ۲۴ ساعت) یا سیپروفلوکساسین (۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت) یا ونکوماسین (۱-۱/۵ گرم هر ۱۲ ساعت).

- درحین انتظار برای نتایج کشت خون، با رنگ‌آمیزی گرم می‌توان باکتری‌ها را مشاهده کرد.

- آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز معکوس (RT-PCR) برای شناسایی همزمان سه باکتری کپسول‌دار اصلی (استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا نوع B و نایسریا مننژیتیدیس) در دسترس است (A).

- استراتژی پیشگیرانه مبتنی بر پیشگیری با پنی‌سیلین و واکسیناسیون بسیار مهم است و در فصل مربوط به طحال بزرگ (اسپلنومگالی) و طحال‌برداری (اسپلنکتومی) مورد بحث قرار گرفته است.

درمان‌های آهن‌زدا

کنترل آهن سیستمیک و جلوگیری از در دسترس بودن آهن برای میکروب‌های مهاجم، استراتژی‌های مهمی در سیستم دفاعی این افراد به عنوان میزبان می‌باشد. برخی از پاتوژن‌ها از جمله یرسینیا انتروکولیتیکا، ویبریو ولنیفیکوس و موکورها می‌توانند از دفروکسامین (DFO) به عنوان یک سیدروفور برای افزایش پاتوژنیسیته خود استفاده کنند.

- قطع موقت درمان با DFO در طول یک بیماری تدار تا زمانی که مشخص شود آیا این اپیزود ناشی از یک پاتوژن است که می‌تواند از DFO به عنوان یک سیدروفور استفاده کند یا تحت کنترل است، به شدت توصیه می‌شود (B).

- آهن‌زدهای غیر سیدروفوریک مانند دفراسپروکس (DFX) یا دفرپرون (DFP) می‌توانند در طول اپیزودهای تدار ادامه یابند (C).

خطرات بیماری‌زای عفونت‌ها در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون و اقدامات پیشگیرانه

خون‌سازی (اریتروپوئز) غیرمؤثر و همولیز منجر به هایپرپلازی مونوسیت‌ها/ ماکروفاژها می‌شوند که پیش‌سازهای اریتروئید و گلبول‌های قرمز معیوب را فاگوسیتوز می‌کنند. افزایش فعالیت فاگوسیتی ناشی از پاک‌سازی گلبول‌های قرمز آسیب‌دیده ممکن است ظرفیت سیستم فاگوسیت‌کننده را برای دفاع در برابر میکروارگانیسم‌ها کاهش دهد و همچنین باعث

درگیرشدن گیرنده‌های تشخیص الگو (PRRs)^۱، از جمله گیرنده‌های Toll like (TLRs) می‌شوند. در شرایط بالینی کم‌خونی شدید، به‌خودی‌خود به‌عنوان یک عامل خطر برای عفونت‌های باکتریایی در تالاسمی مطرح شده است.

- اثرات زیان‌بار کم‌خونی، خون‌سازی غیر مؤثر و همولیز بر روی مکانیسم‌های دفاعی میزبان را می‌توان با حفظ سطوح هموگلوبین پیش از تزریق خون بین ۹ تا ۹/۵ گرم در دسی‌لیتر کنترل کرد، سطحی که هم کم‌خونی را اصلاح کرده و هم خون‌سازی در مغز استخوان را سرکوب می‌کند.

عوامل عفونی خاص در تالاسمی

یرسینیا انتروکولیتیکا

تب، شایع‌ترین تظاهر بالینی است و معمولاً با درد شکم و التهاب روده همراهی دارد. فارنژیت-التهاب لوزه‌ها (تونسیلیت)، سندرم دیسترس تنفسی حاد و پلی‌آرتریت از دیگر نشانه‌های بالینی عفونت هستند. میزان مرگ‌ومیر در سپتیسمی می‌تواند به ۵۰ درصد برسد و عوارضی مانند آبسه‌های کبدی و طحالی، استئومیلیت، اینتوساسپشن، نفریت، مننژیت و اندوکاردیت را شامل می‌شود.

تشخیص آزمایشگاهی

شرایط خاص کشت (در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۸ ساعت) برای نمونه‌های خون و مدفوع ضروری است. باید به آزمایشگاه میکروبیولوژی اطلاع داده شود تا شرایط کشت صحیح فراهم گردد. آزمایش‌های سرولوژیک ممکن است فعالیت متقابل را نشان دهد. بالین وجود افزایش ۴ برابری تیتراژ IgG در نمونه‌های گرفته شده با فاصله ۱۵ روز ممکن است نشان‌دهنده عفونت اخیر باشد.

درمان

- قطع دفروکسامین
- تهیه نمونه‌های آزمایشگاهی مناسب
- شروع فوری درمان آنتی‌بیوتیکی مؤثر
- تزریق داخل‌وریدی تری متوپریم- سولفامتوکسازول (۴۰۰ میلی گرم سولفامتوکسازول هر ۱۲ ساعت) به مدت ۷ روز (در صورت سپتیسمی به مدت ۱۴ روز) در همراهی با جنتامایسین (۵-۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن هر ۲۴ ساعت) برای درمان باید استفاده شود. تزریق داخل عضلانی سفتریاکسون (۲ گرم هر ۱۲ ساعت) درمان جایگزین در عفونت‌های با کانون مشخص (به‌عنوان مثال التهاب روده، فارنژیت، التهاب لوزه «تونسیلیت») می‌باشد. سیپروفلوکساسین (۴۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) هم می‌تواند مؤثر باشد (A).

گونه‌های کلبسیلا

در خاور دور، کلبسیلا به‌عنوان علت اصلی عفونت‌های باکتریایی شدید در بیماران مبتلا به تالاسمی گزارش شده است.

تظاهرات بالینی

عفونت با کلبسیلا با سینوزیت، عفونت‌های داخل جمجمه، سپتیسمی و آبسه‌های چرکی در کبد، ریه و کلیه و غده پاراتیروئید خود را نشان می‌دهد که با میزان بالای ناتوانی و مرگومیر همراهی دارد.

درمان

- حذف دفروکسامین (DFO)
- تهیه نمونه‌های آزمایشگاهی مناسب
- شروع درمان فوری با آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر

- برای درمان باید از سفتازیدیم (۲ گرم هر ۸ ساعت) به علاوه جنتامایسین (۵-۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در ۲۴ ساعت) استفاده کرد. مروپنم، ایمپنم و فلوروکینولون‌ها آنتی‌بیوتیک‌های جایگزین در گونه‌های مقاوم می‌باشند.
- مداخلات جراحی زودرس باید مد نظر باشد (A).

سایر عفونت‌های باکتریایی

به نظر می‌رسد بیماران تالاسمی، به‌ویژه پس از طحال‌برداری، در معرض خطر بالای عفونت‌های باکتریایی شدید (OPSI) هستند. شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی شدید (OPSI) شامل مننژیت، پنومونی و سپسیس می‌باشد که توسط باکتری‌های کپسول‌دار (مانند استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفولانزا نوع B و نایسریا مننژیتیدیس) ایجاد می‌شوند. سایر عوامل بیماری‌زا که مسبب عفونت‌های پس از طحال‌برداری هستند شامل: ایشریشیا کلی، سودوموناس آئروژینوزا، استرپتوکوک‌های گروه B، انتروکوک‌ها و ویبریو ولنیفیکوس می‌باشند.

درمان

- بیماران تالاسمی که دچار تب و/یا علائم دیگر عفونت‌های باکتریایی هستند، به‌ویژه افرادی که تحت عمل جراحی برداشتن طحال قرار گرفته‌اند، اورژانس پزشکی می‌باشند.
- حذف دفروکسامین
- تهیه نمونه‌های آزمایشگاهی مناسب
- درمان با آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر را بلافاصله آغاز کنید (A).
- * دفریپرون، اثر تقویت‌کننده بیماری‌زایی (ویرولانسی) که دفروکسامین در هنگام القای عفونت با یرسینیا انتروکولیتیکا در موش‌ها ایجاد کرده است را ندارد. در صورت مشکوک بودن به عفونت یرسینیا انتروکولیتیکا، نیازی به قطع شلاتورهای DFP و DFX نیست (C).

عفونت‌های ویروسی

پاروویروس انسانی B19 (HPV B19)

تظاهرات بالینی

ویروس HPV B19 معمولاً باعث اریتم عفونی یا بیماری پنجم در کودکان می‌شود و دارای سیر بالینی مشابه به یک سندرم شبه آنفولانزا است.

HPV B19 به طور خاص سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید را آلوده می‌کند که با آپلازی گذرای سلول‌های قرمز خون همراه است. بیماران در طول عفونت حاد نیازمند تزریق خون بیشتر می‌باشند. عفونت HPV B19 باید در بیمارانی که میزان خون مصرفی آنها افزایش یافته است، پس از رد سایر علل (مانند آلوایمونیزاسیون یا هایپراسپلینسم یا پرکاری طحال)، مدنظر باشد.

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)

بررسی مداوم و ارتقای روش‌های سرولوژیکی حساس‌تر و آزمایشات تکثیر اسید نوکلئیک (NAT)، موجب کاهش خطر باقی‌مانده انتقال ویروسی در اتحادیه اروپا و ایالات متحده به کمتر از ۱ در ۱/۳ میلیون برای HIV شده است. با این حال، در آفریقا، به دلیل شیوع بالاتر و عدم انجام آزمایش‌های جامع‌تر، همچنان حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد ابتلا به ویروس HIV ناشی از تزریق خون آلوده می‌باشد.

طیف گسترده‌ای از گزینه‌های درمانی در حال حاضر برای بیماران مبتلا به HIV در دسترس است، که این درمان‌ها در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون نیز قابل استفاده می‌باشند. از آنجایی که تجمع بیش از حد آهن، با پیشرفت سریع‌تر HIV در بیمارانی با دوزهای کم دفروکسامین و سطح بالای فریتین سرم، می‌تواند تأثیرات نامطلوبی بر سیر بیماری HIV-1 داشته باشد، کنترل بهینه بار آهن بدن با استفاده از رژیم‌های آهن‌زدا برای بیماران مبتلا به HIV-1 و تالاسمی وابسته به تزریق خون توصیه می‌شود. استراتژی درمانی اسپلنکتومی در بیماران HIV-1 مثبت باید با دقت ارزیابی شود.

عفونت با سیتومگالوویروس (CMV)

سیتومگالوویروس می‌تواند از طریق فرآورده‌های خون تازه که حاوی لکوسیت‌ها هستند، منتقل شود. عوارض ناشی از عفونت CMV در بیماران دارای نقص ایمنی، مانند بیماران تالاسمی که پیوند سلول‌های بنیادی داشته‌اند، جدی است. استفاده از فرآورده‌های خونی از اهداکنندگانی که از نظر CMV (سیتومگالوویروس) منفی هستند، در پیشگیری از انتقال بیماری مؤثر بوده، اما خطر انتقال را به طور کامل از بین نمی‌برد. علاوه بر این، با توجه به شیوع سرمی (sero-prevalence) سیتومگالوویروس (CMV) در مناطق جغرافیایی مختلف (بین ۵۰ تا ۱۰۰ درصد)، دسترسی به محصولات سرونگاتیو CMV محدود است.

کاهش لکوسیت قبل از ذخیره‌سازی محصولات خونی سلولی با هدف دستیابی به شمارش لکوسیت‌های باقی‌مانده کمتر از 5×10^6 در هر واحد، انتقال CMV را به سطحی معادل با انتقال فرآورده خونی سرونگاتیو کاهش می‌دهد؛ این امر به‌ویژه برای بیمارانی که در معرض خطر ابتلا به بیماری شدید مرتبط با انتقال CMV هستند اهمیت دارد.

عفونت‌های قارچی

گونه‌های موکور

موکورمایکوزیس یا زیگومایکوزیس عفونت‌های فرصت‌طلب هستند و ممکن است بر بیماران تالاسمی که پیوند سلول‌های بنیادی انجام داده‌اند، تأثیر بگذارند. آهن یک ماده مغذی کلیدی برای قارچ‌ها و باکتری‌ها است و ممکن است عفونت با استفاده از درمان‌های آهن‌زدا تشدید شود.

مالاریا

شواهد نشان داده است که ناقلین برخی از هموگلوبینوپاتی‌ها دارای خطر کمتری برای ابتلا به مالاریای شدید و کشنده ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم می‌باشند. باین‌حال، این موضوع برای حالت هموزیگوت، از جمله تالاسمی ماژور و اینترمدییت، صدق نمی‌کند. مقاومت دارویی در حال گسترش نسبت به انگل‌های مالاریا و تغییرات در شیوه‌های پیشگیری از مالاریا باید در

توصیه‌های کمپروپوفیلاکسی که توسط پزشکان به بیماران قبل و در طول سفر به مناطق اندمیک داده می‌شود، در نظر گرفته شود.

توصیه‌ها

- مرگومیر ناشی از عفونت‌ها در گذشته دومین علت مرگ بوده که به تدریج به اولین علت مرگ در بیماران تالاسمی در جامعه مدرن کنونی تبدیل شده است.
- پزشکان باید از عفونت‌های بالقوه تهدیدکننده حیات در بیماران تالاسمی آگاهی داشته باشند و به بیماران آموزش داده شوند که در صورت بروز تب، مراقبت‌های پزشکی اولیه را پیگیری و دریافت نمایند.
- کنترل هموستاز آهن می‌تواند اثرات درمانی مفیدی علیه عفونت‌ها داشته باشد.
- قطع موقت مصرف دفروکسامین و شروع آنتی‌بیوتیک‌ها به شدت توصیه می‌شود؛ اگرچه بیماران با اضافه بار آهن می‌توانند به استفاده از شلاتورهای آهن خوراکی مصنوعی مانند دفریپرون و دفرازیراکس در طول اپیزودهای تبار ادامه دهند.
- تزریق خون‌هایی که فرآیند کاهش لکوسیت‌ها در آنها قبل از ذخیره‌سازی (Pre storage) انجام شده باشد و کمتر از ۱۴ روز از زمان ذخیره شدن آنها گذشته باشد می‌توانند دارای اثرات درمانی مفیدی علیه عفونت‌ها باشند.
- دستورالعمل‌های تضمین کیفیت و استانداردهای نظارتی سخت‌گیرانه جهت بهبود ایمنی خون‌های تزریقی باید ایجاد شوند.
- اندیکاسیون‌های برداشت طحال (اسپلنکتومی) و اقدامات پیشگیرانه برای خطر عفونت خون (سپسیس) پس از طحال‌برداری (اسپلنکتومی) باید مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند.

فصل دهم:

بیماری‌های استخوان

مقدمه

اختلالات استخوانی اغلب در بیماران تالاسمی دیده می‌شود و به یکی از علل اصلی عوارض اسکلتی تبدیل شده است. این تغییرات غیرعادی اسکلتی شامل کاهش دانسیته مینرال استخوان (BMD)، شکستگی‌های خود به خود، دفورمیتی‌های ستون فقرات با فشرده‌شدن مکرر مهره‌ها و اعصاب است که باعث درد و ناراحتی شدید می‌شوند. به نظر می‌رسد مردان مبتلا به تالاسمی ماژور (TM) با فرکانس و شدت بیشتری مبتلا به اختلالات استخوانی شده که مطرح‌کننده یک تنوع جنسیتی احتمالی است.

تعاریف

پوکی استخوان با $BMD\ T\text{-score} < -2.5$ تعریف می‌شود که باعث افزایش خطر شکستگی می‌گردد. استئوپنی با $BMD\ T\text{-score}$ بین -1 و -2.5 تعریف می‌شود. BMD نرمال: $T\text{-score} > -1.0$ به صورت تعداد انحراف معیارهایی (SD) که توده استخوانی بیمار بالاتر یا پایین‌تر از میانگین حداکثر توده استخوانی یک زن سالم ۳۰ ساله می‌باشد تعریف می‌گردد. نتایج DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) قویاً تحت تأثیر سایز بدن کودک و بلوغ اسکلتی است. بنابراین، تشخیص پوکی استخوان در کودکان نباید تنها بر اساس معیارهای دانسیتومتری انجام شود.

پاتوژنز

پاتوژنز اختلالات استخوان در تالاسمی ماژور چند عاملی، پیچیده و هنوز نامشخص است. به نظر می‌رسد عوامل متعددی دخیل هستند که به طور مستقل یا هماهنگ عمل می‌کنند.

گسترش مغز استخوان ناشی از خون‌سازی (اریتروپوئیزیس) غیرمؤثر منجر به ناپیوستگی مکانیکی در بافت استخوان، نازک شدن کورتیکال، افزایش انحنا و در نهایت شکنندگی استخوانی گردد.

اثرات سمی مستقیم آهن بر روی استخوان، باعث اختلال در بلوغ استوئید و ممانعت از مینرالیزیشن می‌شود.

عوامل آهن‌زدا مانع تکثیر استئوبلاست‌ها و تشکیل کلاژن شده و آپوپتوز استئوبلاست را تقویت می‌کنند.

عوارض اندوکراین (عمدتاً هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، کم‌کاری تیروئید) نقش مهمی در اختلالات استخوان در بیماران تالاسمی دارد.

عوامل دیگری مانند ژنتیک، کمبودهای تغذیه‌ای، بیماری‌های کبدی و عدم فعالیت بدنی در این امر دخیل هستند.

چه زمانی برای ارزیابی سلامت استخوان و مارکرهای مرتبط با سلامت استخوان ارجاع شود؟

مارکرهای بیوشیمیایی متابولیسم استخوان که می‌توانند در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور استفاده شوند عبارتند از:

تشکیل استخوان

bALP: آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان

OC: استئوکلستین

Procollagen I Intact N-terminal :PINP

جذب استخوان

NTX: N-terminal cross-linking telopeptide of collagen type-I

CTX: C-terminal cross-linking telopeptide of collagen type-I

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

Dickkopf – 1 Sclerostin

بررسی سلامت استخوان در بیماران تالاسمی ماژور باید بعد از سن ۱۰ سالگی با ارزیابی سالانه کلسیم سرم، فسفات، آلکالین فسفاتاز، ویتامین D، هورمون پاراتیروئید (PTH) و دفع

کلسیم و فسفات ادرار انجام شود. ارزیابی BMD توسط DEXA از سن ۱۰ سالگی به بعد به همراه ارزیابی شکستگی مهره باید هر ۲ سال انجام شود. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) ستون فقرات ممکن است برای پیشگیری از تغییرات اسکلتی دژنراتیو ستون فقرات در نظر گرفته شود.

پیشگیری و درمان از دست دادن زودرس استخوان

توصیه‌ها برای پیشگیری و درمان از دست دادن استخوان زودرس شامل موارد زیر است:

بررسی سالیانه BMD با شروع در نوجوانی

تشویق به فعالیت بدنی

توصیه به عدم مصرف سیگار

دریافت کافی کلسیم و ویتامین D

تشخیص و درمان زود هنگام دیابت ملیتوس

آهن‌زدایی کافی برای جلوگیری از سمیت آهن در استخوان و تزریق خون کافی برای ممانعت از گسترش مغز استخوان.

درمان جایگزینی هورمون: به نظر می‌رسد پیشگیری از هیپوگنادیسم در پیشگیری از اختلال استخوان مؤثر است. استروژن زیرجلدی برای زنان و گنادوتروپین جفتی انسانی^۱ (HCG) برای مردان به نظر می‌رسد که در بهبود پارامترهای تراکم استخوان را مؤثر باشند. بی‌فسفونات‌ها: بیس فسفونات‌ها مهارکننده‌های قوی عملکرد استئوکلاست‌ها هستند.

بیس فسفونات‌های مورد استفاده در بیماران مبتلا به تالاسمی و استئوپروز و نحوه مصرف آنها عبارتند از:

- Aledronate, per os, 10mg/day
- Zoledronic acid, intravenously, 4 mg/3months.
- Neridronate, intravenously, 100 mg/6months.
- Pamidronate, intravenously, 30 mg/month.

استفاده از بیس فسفونات‌ها نباید بیشتر از ۲۴ تا ۳۶ ماه باشد. همه بیماران که بیس فسفونات مصرف می‌کنند باید مکمل ویتامین D و مکمل کلسیم المانته با دوز ۲۰۰ تا ۱۰۰۰

1. Human chorionic gonadotropin

میلی گرم در روز مصرف نمایند. بیماران باید با اسکن DEXA از نظر بهبود علائم و افزایش BMD پایش شوند.

سایر عوامل جدید که می توانند در اختلالات استخوانی مرتبط با تالاسمی مؤثر باشند عبارتند از:

تری پاراتید، یک قطعه پپتیدی نو ترکیب از هورمون پاراتیروئید Strontium ranelate، یک عامل آنابولیک ثانویه که به نظر می رسد از شکستگی های ناشی از استئوپروز در زنان یائسه جلوگیری می کند.

Denosunab، آنتی بادی علیه RANKL

توصیه ها

شروع بررسی سالیانه BMD از دوران نوجوانی ضروری است. نشانگرهای بیوشیمیایی متابولیسم استخوان که هر سال قابل انجام است: CTX، NTX، bALP.

فعالیت بدنی همیشه باید تشویق شود.

توصیه به عدم مصرف سیگار

دریافت کافی کلسیم در طول رشد اسکلت می تواند توده استخوانی را در بزرگسالی افزایش دهد و به همراه مصرف دوزهای پایین ویتامین D ممکن است از کاهش توده استخوانی و شکستگی جلوگیری کند.

تشخیص و درمان به موقع دیابت.

آهن زدایی کافی ممکن است از سمیت آهن در استخوان جلوگیری کند و تزریق خون کافی ممکن است مانع گسترش کنترل نشده مغز استخوان شود.

درمان جایگزینی هورمون در صورت نیاز.

بیس فسفونات ها باید همزمان با کلسیم و ویتامین D حداکثر به مدت دو سال تجویز شوند.

فصل یازدهم: مراقبت از دندان

تالاسمی تقریباً به طور انحصاری افراد با قومیت خاصی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و دارای توزیع فراوانی خاصی می‌باشد. از این رو، به علت تفاوت جغرافیایی در تظاهرات دهانی- صورتی تالاسمی، ممکن است بسیاری از دندان‌پزشکان آگاهی و تجربه کافی در درمان بیماران مبتلا به این بیماری نداشته باشند. بنابراین بیماران ممکن است در دسترسی به مراقبت‌های دندان‌پزشکی مناسب مشکلاتی را تجربه کنند. بسیاری از ویژگی‌های دهانی- صورتی در تالاسمی توصیف شده است و این موارد در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱. خلاصه‌ای از ویژگی‌های دهانی - صورتی که در تالاسمی شرح داده شده است

- بزرگ شدن فک بالا (صورت سنجابی)
- حرکت دندان‌ها و فاصله دندان‌های قدامی بالا
- افزایش پوسیدگی دندان
- تأخیر در رشد دندان
- تغییر در مورفولوژی دندان
- استخوان آلوئول ممکن است ظاهر رادیولوژیکی «سیم مرغ مانند» داشته باشد
- تأخیر در پنوماتیزاسیون سینوس‌های فک بالا
- تورم دردناک پاروتیدها و خشکی دهان (به دلیل رسوبات آهن)
- رنگ پریدگی مخاط و تغییر رنگ دندان
- درد یا سوزش زبان به دلیل کمبود فولات
- زخم دهان (بسیار نادر)
- نکروز لثه و استخوان‌های فک (ژنژیواوستوماتیت نکروزان) (بسیار نادر)

بیماران تالاسمی نسبت به افراد شاهد تمایل به پوسیدگی، میزان پلاک، التهاب لثه و پریدنتیت بالاتری دارند. این موارد ممکن است به بهداشت نامناسب دهان، عادات غذایی نامناسب، عدم آگاهی دندان پزشکی، کاهش سرعت جریان بزاق، و نادیده گرفته شدن بهداشت دندان‌ها نسبت داده شوند.

توصیه‌ها

دندان‌پزشکان همچنین باید از تظاهرات دهانی - صورتی تالاسمی آگاه باشند تا بتوان آنها را به موقع و مناسب شناسایی و مدیریت کنند.

بیماران مبتلا به بتا- تالاسمی ماژور در معرض افزایش خطر ابتلا به پوسیدگی دندان و بیماری پریودنتال هستند.

بیماران باید از نزدیک در یک برنامه پیشگیرانه با پیگیری منظم نگهداری شوند. دستورالعمل‌های بهداشت دهان، توصیه‌های غذایی و اقدامات پیشگیرانه از جمله پروفیلاکسی، استفاده از فلوراید و فیشرسیلانت‌ها باید برای به حداقل رساندن نیاز به روش‌های تهاجمی دندان‌پزشکی اجرا شوند.

ارتباط نزدیک با تیم هماتولوژی برای تعیین عوارض بالقوه هنگام ارائه درمان تهاجمی دندان و اقدامات انجام شده برای کاهش خطر لازم است.

عوامل مستعدکننده عفونت در بیماران تالاسمی شامل کم‌خونی شدید، اضافه بار آهن، طحال‌برداری، و طیف وسیعی از ناهنجاری‌های سیستم ایمنی است. دستورالعمل‌های مربوط به پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی از کشوری به کشور دیگر متفاوت است و برخی از آنها پروفیلاکسی مشابهی را برای پیشگیری از اندوکاردیت باکتریایی توصیه می‌کنند.

اصلاح جابه‌جایی دندان‌های قدامی فک بالا و افزایش اورجت (فاصله افقی بیش از حد بیت دندان‌های قدامی بالا و پایین) باید برای بهبود زیبایی، کاهش حساسیت به تروما، جلوگیری از التهاب لثه و بهبود توانایی عملکردی انجام شود. توصیه می‌شود که درمان ارتودنسی هر چه زودتر با تمرکز بر رویکردهای پیشگیرانه و مداخله‌ای آغاز شود.

همه بیماران در حالت ایدئال باید قبل از شروع درمان با بیس فسفونات یک ارزیابی جامع دندانی توسط دندان پزشک خود داشته باشند تا اطمینان حاصل شود تا حد امکان از نظر دندانی مناسب هستند و از عوارض مربوط به بیس فسفونات (استئونکروز فک ناشی از بیس فسفونات (BRONJ) آگاه هستند. توصیه‌های پیشگیرانه دندان پزشکی باید ارائه شود و بر اهمیت گزارش هر گونه علائمی مانند لق شدن دندان، درد یا تورم در اسرع وقت تأکید شود.

فصل دوازدهم: مراقبت‌های بزرگی طحال و طحال‌برداری (اسپلنومگالی و اسپلنکتومی)

بزرگی طحال؛ اسپلنومگالی

افزایش تخریب گلبول‌های قرمز خون توسط سیستم رتیکولاندوتلیال، به‌ویژه طحال همراه با خون‌سازی خارج از مغز استخوان منجر به بزرگ شدن طحال (اسپلنومگالی) می‌شود. با این حال، دستورالعمل‌های فعلی تزریق خون که سطح کافی هموگلوبین قبل از تزریق را (۱۰/۵ - ۹ گرم در دسی‌لیتر) تعیین می‌کند به طور قابل‌توجهی بروز بزرگی طحال و نیاز به طحال‌برداری را در بیماران تالاسمی ماژور کاهش داده است. اندازه طحال باید در معاینه فیزیکی و در صورت نیاز با سونوگرافی به دقت کنترل و ثبت شود.

پیشگیری از بزرگی طحال

بزرگی طحال که ناشی از دوره‌های تزریق خون ناکافی می‌باشد ممکن است برگشت‌پذیر باشد. در این شرایط، قبل از طحال‌برداری بیمار باید به مدت چند ماه تحت یک برنامه تزریق خون کافی قرار گیرد و سپس مجدداً ارزیابی شود. اندازه طحال ممکن است در دوران بارداری افزایش یابد و این بیماران نیاز به پیگیری دقیق دارند.

اقداماتی که می‌توان برای کاهش یا به تأخیر انداختن شروع بزرگی طحال انجام داد شامل:
- تزریق خون کافی، حفظ غلظت هموگلوبین قبل از تزریق تا ۹ گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان حداقل. بزرگی طحال ممکن است با افزایش تزریق خون قابل برگشت باشد، با وجود بالا رفتن میزان اضافه بار آهن.

- تزریق گلبول‌های قرمز با حداقل مقدار هموگلوبین ۴۰ گرم.
- استفاده از تازه‌ترین گلبول‌های قرمز ممکن، که حداقل کمتر از ۲ هفته از ذخیره‌سازی آنها گذشته باشد.

- در بیمارانی که هموگلوبین قبل از تزریق در سطوح کافی نگهداری می‌شود و در عین حال اندازه طحال در حال افزایش است، ممکن است به یک دوره کوتاه چند ماهه هیپرترانسفوزیون با هدف افزایش سطح هموگلوبین پایه و کاهش بیشتر خون‌سازی خارج از مغز استخوان نیاز باشد.

اندیکاسیون‌های طحال‌برداری

دلیل اصلی درمان طحال‌برداری در بیماران مبتلا به بتا - تالاسمی وابسته به تزریق خون کاهش مصرف و نیاز به تزریق خون با هدف نهایی کاهش بار آهن است. با توجه به افزایش خطر عفونت، ترومبوز وریدی و افزایش فشار خون ریوی، طحال‌برداری باید به اندیکاسیون‌های خاصی محدود شود. در کودکان کمتر از ۵ سال باید از طحال‌برداری اجتناب شود زیرا خطر ابتلا به عفونت خون (سپسیس برق‌آسا؛ فول‌میننت) پس از طحال‌برداری بیشتر است. اندیکاسیون‌های اصلی طحال‌برداری در جدول ۱ مشخص شده است.

جدول ۱. اندیکاسیون‌های طحال‌برداری در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

توضیحات	اندیکاسیون
حجم سالیانه تزریق خون بیش از ۲۰۰- ml/kg/yr ۲۷۵ گلبول قرمز)*. باین‌حال، علی‌رغم افزایش نیاز به تزریق اگر درمان‌های آهن‌زدایی مؤثر ادامه پیدا کند ممکن است طحال‌برداری نیاز نباشد.	افزایش نیاز به خون که مانع از کنترل کافی با درمان‌های آهن‌زدا می‌شود، با اطمینان از اینکه افزایش نیاز به دلیل آلو/ اتوانتی‌بادی‌ها و از دست دادن خون نباشد.
کاهش رده‌های سلولی (سیتوپنی) که باعث ایجاد مشکلات بالینی شود.	پرکاری طحال
همراه با علائمی مانند درد ربع فوقانی چپ یا سیری زودرس بزرگی طحال وسیع که منجر به نگرانی در خصوص پارگی طحال شود.	بزرگی طحال علامت‌دار

* دستورالعمل‌ها در مورد افزایش نیازها کمی متفاوت است: (ایالات متحده: ۲۵۰-۲۲۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم در سال؛ کانادا: ۲۵۰-۲۷۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم در سال؛ انگلستان: ۲۲۰-۲۰۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم در سال). (پزشکان باید بر اساس تمام پارامترهای بالینی تصمیم بگیرند).

طحال‌برداری و عوارض

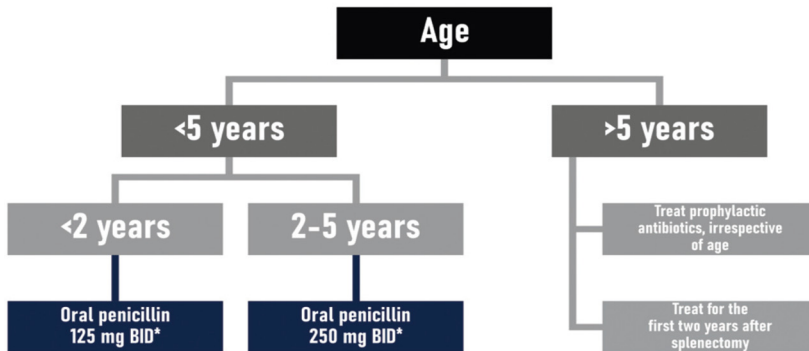
در حال حاضر چهار روش برای طحال‌برداری وجود دارد: طحال‌برداری کامل به‌صورت عمل باز و یا توسط لاپاراسکوپي، طحال‌برداری نیمه کامل (پارشیال) و کاهش بافت طحال با آمبولیزاسیون. طحال‌برداری کامل رایج‌ترین روش مورد استفاده است و به نظر می‌رسد روش لاپاراسکوپي مطلوب‌ترین روش باشد. طحال‌برداری منجر به افزایش شمارش پلاکت (ترومبوسیتوز) می‌شود، درحالی‌که عوارض جانبی عمده شامل عفونت خونی (سپسیس)، افزایش احتمال بروز لخته (ترومبوفیلی)، افزایش فشار خون ریوی و اضافه بار آهن است. برای جلوگیری از عوارض مرتبط با طحال‌برداری، درمان‌های پیشگیرانه از بروز لخته (ترومبوپروفیلاکسی)، درمان‌های پیشگیرانه آنتی‌بیوتیکی (کمپروپیلاکسی) و درمان‌های پیشگیرانه برای افزایش ایمنی (پروپیلاکسی ایمنی) توصیه می‌شود. ترومبوسیتوز پس از طحال‌برداری شایع است و تعداد پلاکت‌ها اغلب به $10^6 / dL$ - ۲۰۰۰×۱۰۰۰ می‌رسد. همه

دستورالعمل‌ها ترومبوپروفیلاکسی را در حین عمل در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز توصیه می‌کنند:

- آسپرین با دوز پایین (۸۰ میلی گرم در روز) برای بیماران با تعداد پلاکت بالا
- استفاده از داروهای ضد انعقاد برای بیماران با سابقه ترومبوز قبلی یا سایر عوامل خطر

کمو پروفیلاکسی و ایمونوپروفیلاکسی

شایع‌ترین پاتوژن‌هایی که باعث عفونت در بیماران طحال‌برداری شده می‌شود استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا نوع B و نایسریا مننژیتیدیس هستند که همگی با میزان مرگ‌ومیر بالایی همراه هستند. افزایش خطر عفونت پس از برداشتن طحال در طول زندگی باقی می‌ماند، اما در چند سال اول پس از عمل بیشترین میزان را دارد. یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف باید قبل و بعد از عمل تجویز شود. آنتی‌بیوتیک‌های جایگزین برای بیمارانی که قادر به مصرف پنی‌سیلین نیستند شامل تری متوپریم-سولفامتوکسازول و اریترومایسین است. زمانی که بیمار طحال‌برداری شده تحت عمل‌های دندان‌پزشکی تهاجمی قرار می‌گیرد باید پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی تجویز شود و قبل یا بعد از هر روش تهاجمی دیگری باید از آنتی‌بیوتیک استفاده شود. کموپروفیلاکسی‌های توصیه‌شده برای بیماران طحال‌برداری شده است در شکل ۱ خلاصه شده است.



شکل ۱. کموپروفیلاکسی‌های توصیه شده برای بیماران طحال برداشته شده. (*)

بستگی به نظر پزشک معالج و ویژگی‌های بیمار دارد.

پروفیلاکسی ایمنی توصیه شده برای بیماران طحال‌برداری شده در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۲. پروفیل اکسی ایمنی در بیماران اسپلنکتومی شده (اصلاح شده از 2011 Davies)

واکسن	برنامه زمانی	توضیحات
استروپتوکوک پنومونیه، پنوموکوک پلی ساکاید (۲۳) ظرفیتی) واکسن پنوموواکس ۱۱ (یک دوز ۰/۵ میلی لیتر عضلانی) ^۱	۴ تا ۶ هفته قبل از طحال برداری یا حداقل ۲ هفته قبل از آن. ^۲ ۵ سال بعد تکرار کنید	میزان حفاظت ۷۰ تا ۸۵٪ است پاسخ ایمنی در کودکان زیر ۲ سال ضعیف است. در این گروه سنی PCV7 ممکن است مفید باشد
هموفیلوس آنفولانزای نوع B	۴ تا ۶ هفته قبل از طحال برداری یا حداقل ۲ هفته قبل از آن. ^۲	در حال حاضر هیچ توصیه ای برای تکرار واکسیناسیون وجود ندارد
واکسن ترکیبی مننگوکوک نوع C	۴ تا ۶ هفته قبل از طحال برداری یا حداقل ۲ هفته قبل از آن. ^۲ MenACWY ۲ ماه بعد و تکرار ۵ سال بعد	-
واکسیناسیون ویروس آنفولانزا	سالانه	این برای بیماران طحال برداری نشده نیز ارائه شود

کودکان زیر دو سال واکسینه شده باید در دو سالگی دوباره واکسینه شوند.

- دستورالعمل های CDC (ایالات متحده آمریکا) علاوه بر این توصیه می کند که واکسن دوم پنوموکوک، PCV13، نیز باید ۲ ماه قبل از واکسن ۲۳ ظرفیتی تزریق شود.
- بیمارانی که تحت طحال برداری اورژانسی قرار می گیرند هنوز هم می توانند دو هفته پس از برداشتن طحال از واکسیناسیون بهره مند شوند.

افزایش فشار عروق ریوی

این عارضه در تالاسمی غیروابسته به تزریق خون بیشتر است، اما در تالاسمی ماژور نیز به طور فزاینده ای شناسایی می شود. افزایش سن و سابقه طحال برداری از عوامل خطر اصلی در این جمعیت است (Morris & Vichinsky, 2010). پرفشاری عروق ریوی ترومبوآمبولیک مزمن

(CTEPH)^۱ نتیجه تأخیر در رفع ترومبوآمبولی شریان ریوی است. یک متآنالیز اخیر نشان داده است که CTEPH ممکن است با طحال‌برداری همراه باشد (Zhang et al., 2021). برای اطلاعات بیشتر در مورد این عارضه لطفاً به فصل بیماری‌های قلبی عروقی مراجعه کنید.

توصیه‌ها

طحال‌برداری مداخله توصیه‌شده برای کاهش مصرف بیش از حد خون و در نتیجه اضافه بار شدید آهن است. با این حال، پزشکان باید به دلیل بار بالای بیماری مرتبط با طحال‌برداری رویکردی محتاطانه نسبت به برداشتن طحال داشته باشند. رژیم‌های بهینه تزریق خون و آهن‌زدایی به طور قابل توجهی بروز بزرگی طحال و اضافه بار آهن را در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون کاهش داده است.

در حال حاضر طحال‌برداری را به عنوان یک روش استاندارد در بیماران مبتلا به تالاسمی توصیه نمی‌کنیم (C). شواهد زیادی وجود دارد که طحال‌برداری را به انواعی از عوارض مانند افزایش فشار عروق ریوی، انفارکتوس مغزی خاموش، ترومبوز وریدی و عفونت خون (سپسیس) مرتبط می‌کند. طحال‌برداری در بیماران مبتلا به تالاسمی باید در سه سناریو بالینی در نظر گرفته شود: افزایش نیاز به خون که از کنترل کافی با درمان آهن‌زدا جلوگیری می‌کند، پرکاری طحال (هایپراسپلینسم) و بزرگی طحال (اسپلنومگالی) علامت‌دار (C).

هنگام انجام عمل طحال‌برداری، به نظر می‌رسد روش لاپاراسکوپي مطلوب‌ترین باشد (B). شایع‌ترین پاتوژن‌هایی که باعث عفونت در بیماران طحال‌برداری شده می‌شود عبارتند از: استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفولانزا نوع B و نایسریا مننژیتیدیس. بنابراین پروفیلاکسی ایمنی در برابر این عوامل حداقل ۲ هفته قبل از عمل توصیه می‌شود و طبق توصیه‌ها بعد از عمل تکرار می‌شود. علاوه بر این، واکسیناسیون سالانه آنفولانزا توصیه می‌شود.

1. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

کمپروپوفیلاکسی با پنی سیلین خوراکی به سن فرد و نظر پزشک معالج بستگی دارد (C). آنتی بیوتیک های پیشگیرانه مادام العمر باید به بیمارانی که در معرض خطر بالای عفونت پنوموکوکی با استفاده از پنی سیلین های خوراکی یا ماکرولید هستند ارائه شود.

با درمان های فعلی، به دلیل تزریق خون منظم و پروتکل های آهن زدا، بیماری خیلی خوب کنترل شده است و کمتر از قبل شاهد انجام طحال برداری هستیم. با این وجود، درصد زیادی از جمعیت تالاسمی (به ویژه در گروه سنی بالاتر)، قبلاً طحال برداری شده اند. این بیماران در معرض خطر ابتلا به بسیاری از عوارض مرتبط با بیماری هستند و باید به دقت تحت نظر قرار گیرند.

- رعایت دستورالعمل های تزریق خون فعلی برای پیشگیری یا به تأخیر انداختن طحال برداری.

- اگر نمی توان از طحال برداری اجتناب کرد، مطمئن شوید که پروتکل های ایمونیزاسیون رعایت شده است.

- از خطرات بروز لخته یا ترومبوز در دوره قبل و بعد از عمل آگاه باشید.

- درباره کمپروپوفیلاکسی پس از طحال برداری با بیمار/ خانواده صحبت کنید و مطمئن شوید که از خطرات عفونت خون (سپسیس) پس از طحال برداری آگاه هستند.

- آنتی بیوتیک های تزریقی مناسب را در صورت شک به عفونت خون (سپسیس) در حالی که منتظر نتایج کشت هستید شروع کنید.

فصل سیزدهم: باروری و بارداری

انتظار داشتن خانواده یکی از جنبه‌های کلیدی کیفیت زندگی و یک آرزوی مهم برای بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون (TDT) است. اگرچه باروری خود به خودی می‌تواند در بیمارانی که بیماری آنها با تزریق خون مناسب و درمان‌های آهن‌زدا به خوبی کنترل شده است با بلوغ خود به خود و عملکرد قاعدگی طبیعی رخ دهد، اما اکثریت آنها عمدتاً به دلیل هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروفیک (کم‌کاری غدد جنسی با منشأ مرکزی) (HH) در نتیجه رسوب آهن (هموسیدروز) ناشی از تزریق خون دچار کاهش باروری هستند. کسانی که موفق به بارداری خود به خود نمی‌شوند به تکنیک‌های کمک باروری (ART)^۱ نیاز دارند.

بارداری برنامه‌ریزی شده هم در حاملگی خود به خود و هم در لقاح ART ضروری است، زیرا بارداری در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور برای مادر و جنین خطر بالایی دارد. با این حال، این خطرات را می‌توان از طریق مشاوره قبل از بارداری با مشارکت اعضای مختلف تیم تخصصی هماتولوژیست، متخصص طب باروری، متخصص قلب و متخصص زنان و زایمان، همراه با پرستار کارآموده به حداقل رساند.

مدیریت ناباروری در زنان

اگرچه ۸۰-۹۰٪ بیماران هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروفیک دارند، عملکرد غدد جنسی (گنادها) در اکثر بیماران سالم است و بدان معناست که معمولاً می‌توان قدرت باروری را حفظ کرد. به این صورت که تخمک‌گذاری در زنان و اسپرماتوژنز در مردان می‌تواند با استفاده از داروهای هورمونی گنادوتروپین اگزوزن، با حذف محور هیپوفیز-هیپوتالاموس گناد (HPG) القا شود.

1. Assisted reproductive techniques

بالین حال، سایر اختلالات غدد درون ریز، یعنی دیابت و کم کاری تیروئید نیز ممکن است بر نتیجه درمان باروری تأثیر بگذارند و باید با مراقبت‌های استاندارد اصلاح شوند. مدیریت ناباروری مستلزم برنامه‌ریزی دقیق و آماده‌سازی (یک کار کامل)، از جمله مشاوره قبل از بارداری زوجین است (به زیر مراجعه کنید). ارزیابی باروری بیماران مبتلا به تالاسمی باید شامل ارزیابی همسر بر اساس معیارهای استاندارد نیز باشد (به <http://www.rcog.org.uk> مراجعه کنید). انتخاب روش باروری به دو عامل بستگی دارد:

الف) وضعیت باروری شریک زندگی او و ب) محل آسیب به محور هیپوفیز-هیپوتالاموس گناد (HPG)

اگر هر دو شریک از نظر تالاسمی هموزیگوس باشند، استفاده از گامت‌های اهداکننده، ترجیحاً اسپرم اهداکننده، گزینه ایدئالی است زیرا اسپرم را می‌توان راحت‌تر از بانک‌های اسپرم در دسترس قرار داد، درحالی‌که استفاده از تخمک‌های اهداکننده از نظر فنی پیچیده‌تر است و میزان موفقیت آن غیرقابل پیش‌بینی است. اگر همسر تالاسمی مینور باشد، تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی (PGD) گزینه دیگری است که در آن می‌توان قبل از لقاح تشخیص داد. در بیمارانی که آسیب شدید اندام دارند یا هر دو طرف مبتلا به تالاسمی ماژور هستند یک گزینه جایگزین ممکن است فرزندخواندگی باشد.

روش‌های القای تخمک‌گذاری

القای تخمک‌گذاری با تزریق هورمون آزادکننده گنادوتروپین به صورت ضربانی (GnRH) تنها در مراحل اولیه آسیب (HPG هیپوفیز-هیپوتالاموس گناد) که گنادوتروپین‌ها، هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینه‌کننده (LH) ترشح می‌کنند امکان‌پذیر است. اما اکثر بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروفیک (کم کاری غدد جنسی با منشأ مرکزی) دارای گنادهای عملکردی با ترشح هورمون به صورت ضربانی هستند و از درمان با گنادوتروپین سود می‌برند (نرخ موفقیت ۸۰٪).

نکات کلیدی در القای تخمک‌گذاری در جدول ۱ آمده است:

جدول ۱. نکات کلیدی در القای تخمک‌گذاری عبارتند از:

- نظارت دقیق سیکل توسط سونوگرافی دوره‌ای واژینال و اندازه‌گیری استرادیول مورد نیاز است.
- درمان باید تا زمانی که HCG برای تحریک تخمک‌گذاری داده شود ادامه یابد
- بارداری با آزمایش تأیید می‌شود
- حمایت لوتئال با پروژسترون ممکن است مورد نیاز باشد
- مراجعه برای لقاح آزمایشگاهی مورد نیاز است

باروری مردان و القای اسپرماتوژنز

القای اسپرماتوژنز در بیماران مرد مبتلا به تالاسمی دشوارتر از القای تخمک‌گذاری در همتایان زن آنها است و میزان موفقیت آن در بیماران دارای بار آهن متوسط تا شدید تنها ۱۵-۱۰ درصد است.

یک پروتکل ایجاد شده برای القای اسپرماتوژنز در زیر توضیح داده شده است (جدول ۲)

جدول ۲. القای اسپرماتوژنز

- تجزیه و تحلیل اولیه اسپرم و مایع منی
- HCG ۲۰۰۰ واحد دو بار در هفته به مدت ۶ ماه
- پایش سطح تستسترون
- تکرار آنالیز مایع منی و نه آنالیز اسپرم
- HCG را با HMG ترکیبی (گنادوتروپین منوپوزال انسانی) ۷۵ واحد یا FSH نوترکیب سه بار در هفته برای ۶ ماه دیگر ادامه دهید.
- اگر تجزیه و تحلیل مایع منی رضایت‌بخش باشد، ذخیره کنید
- در صورت تداوم آزواسپرمی، درمان را متوقف کنید

مشاوره قبل از بارداری

قبل از شروع درمان باروری، مهم است که بیماران و همسرانشان در مشاوره قبل از بارداری شرکت کنند که هدف سه‌گانه دارد:

الف) ارزیابی صلاحیت بارداری

ب) فرصتی برای پزشکان برای بررسی داروهای مربوطه و

ج) زمانی برای گفت‌وگوی پزشکان، بیمار و شریک زندگی در مورد خطرات مرتبط با

باروری القایی و بارداری

ارزیابی صلاحیت بارداری

ارزیابی واجد شرایط بودن شامل معاینات زیر است (جدول ۳)

جدول ۳. ارزیابی صلاحیت شامل معاینات زیر است:

- عملکرد قلب: نوار قلب، اکوکاردیوگرافی
- آزمایشات عملکرد کبد، سونوگرافی کبد
- عروق: فاکتورهای لخته شدن (زمان پروترومبین، INR، پروتئین C، پروتئین S، هموسیستئین، پانل ترومبوفیلی) و داپلر.
- غدد درون ریز: عملکرد تیروئید، هموستاز کلسیم، سطح ویتامین D
- پانکراس: تست تحمل گلوکز و بهینه سازی کنترل دیابت
- وضعیت عفونت‌های ویروسی: HBV، HCV، HIV، سرخجه. سایر عفونت‌های احتمالی از جمله توکسوپلاسموز را آزمایش کنید ارزیابی وضعیت آهن و بهینه‌سازی درمان آهن‌زدایی.
- داروها را بررسی کنید.
- غربالگری آنتی‌بادی‌های گلبول قرمز اکتسابی (خطر بیماری همولیتیک جنین و نوزاد)
- شریک زندگی را از نظر هموگلوبینوپاتی بررسی کنید.
- در صورت لزوم مشاوره ژنتیکی ترتیب دهید.

ارزیابی قابلیت اجرایی شامل عناصر زیر است (جدول ۴):

جدول ۴. ارزیابی قابلیت اجرایی شامل عناصر زیر است:

- محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد
- ارزیابی تخمک گذاری
- سونوگرافی رحم و تخمدان
- تست پس از مقاربت
- بررسی رحم و تخمدان ها با روش هیستروسالپینگوگرافی
- ارزیابی کامل غدد درون ریز

بررسی داروها

بررسی دارو برای نقاط تمرکز بارداری (جدول ۵) :

جدول ۵. بررسی دارو برای نقاط تمرکز بارداری:

- بر مصرف مکمل اسید فولیک حتی قبل از بارداری تأکید کنید.
- داروهای آهن زدا (DFP, DFX) باید سه ماه قبل از بارداری قطع شود.
- مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) را متوقف کنید.
- می توان متفورمین را بدون خطر ادامه داد، اما باید داروی خوراکی کاهش دهنده قند خون را به انسولین تغییر داد.
- بیس فسفونات را حداقل ۶ ماه قبل از بارداری برنامه ریزی شده قطع کنید.
- مکمل ویتامین D و کلسیم را تجویز کنید.

خطرات مرتبط با بارداری

خطرات بالقوه شناسایی شده مرتبط با بارداری عبارتند از: (جدول ۶)

جدول ۶. خطرات بالقوه مرتبط با بارداری شامل موارد زیر است:

- بارداری تاریخچه طبیعی بیماری را تغییر نمی‌دهد.
- نیاز به نظارت و مراقبت شدید دارد
- عوارض قلبی
- خطر عوارض بارداری مشابه جمعیت عادی
- خطر سقط جنین مشابه جمعیت عادی
- خطر ناهنجاری جنین: بدون افزایش
- خطر زایمان زودرس: افزایش دو برابری
- خطر انتقال هیپاتیت B, C, HIV در جنین/نوزاد
- خطر ایزوایمونیزاسیون
- افزایش خطر نارس بودن و محدودیت رشد در زمان بارداری چندقلویی
- خطر ترومبوز ممکن است افزایش یابد

توجه به این نکته ضروری است که خطر اصلی برای مادر عوارض قلبی است که با اطمینان از عملکرد مطلوب قلب و کنترل خوب اضافه بار آهن قبل از شروع بارداری می‌توان آن را به حداقل رساند.

مدیریت بارداری

نکات کلیدی برای مراقبت از بارداری عبارتند از (جدول ۷):

جدول ۷. نکات کلیدی برای مراقبت در بارداری شامل:

- چک کردن عملکرد قلب، کبد و تیروئید هر سه ماه یکبار
- غربالگری دیابت بارداری
- افزایش دفعات تزریق خون برای حفظ هموگلوبین قبل از تزریق بالای ۱۰ گرم در دسی‌لیتر
- بررسی سونوگرافی دوره‌ای برای پایش رشد جنین
- احتمال بیشتر سزارین
- تشویق به شیردهی مگر در موارد HIV مثبت، یا RNA HCV و یا HBsAg مثبت
- از سرگیری DFO پس از زایمان
- در مورد پیشگیری از بارداری، روش مناسب فقط با قرص پروژسترون (POP) یا روش Barrier تصمیم‌گیری کنید.
- از دستگاه‌های داخل‌رحمی (IUD) و داروهای حاوی استروژن خودداری کنید.
- اجرای یک رویکرد چندجانبه‌ای با همه متخصصان درگیر در مراقبت‌های پزشکی زنان مبتلا به تالاسمی

مراقبت‌های پس از زایمان

تجربه تغذیه با شیر مادر در بیمارانی که دفروکسامین دریافت می‌کنند اندک است و در کارآزمایی‌های بالینی رسمی مورد بررسی قرار نگرفته است. تغذیه با شیر مادر باید در همه موارد تشویق شود، به جز در افرادی که HIV و/یا هپاتیت C - RNA مثبت و/یا آنتی‌ژن سطحی HBV (HbsAg) مثبت هستند، زیرا خطر انتقال عمودی از طریق شیر مادر وجود دارد. زنان مبتلا به تالاسمی باید در معرض خطر بالای ترومبوآمبولی وریدی در نظر گرفته شوند و باید در بیمارستان پروفیلاکسی هپارین با وزن مولکولی پایین دریافت کنند. همچنین، این درمان باید به مدت ۷ روز پس از ترخیص در زایمان طبیعی یا به مدت ۶ هفته پس از

سزارین انجام شود. مکمل های کلسیم و ویتامین D باید در دوران شیردهی ادامه یابد، اما درمان با بیس فسفونات برای پوکی استخوان باید تنها پس از قطع شیردهی از سر گرفته شود (هوارد و همکاران، ۲۰۱۲).

توصیه ها

- اضافه بار آهن در هیپوفیز عامل اصلی ناباروری در زنان است.
 - بارداری موفق در تالاسمی ماژور از طریق القای تخمک گذاری حاصل می شود زیرا عملکرد تخمدان معمولاً حفظ می شود.
 - تخمک گذاری در زنان و اسپرماتوژنز در مردان را می توان با درمان گنادوتروپین اگزوزن القا کرد.
 - مدیریت ناباروری نیازمند برنامه ریزی و آمادگی دقیق است. القای تخمک گذاری فقط باید توسط یک تیم متخصص ناباروری انجام شود.
 - قبل از تشویق زنان مبتلا به تالاسمی ماژور به بارداری، باید چندین فاکتور را در نظر گرفت اینها شامل میزانی از نارسایی قلبی از پیش موجود و اختلال عملکرد کبد و همچنین امکان انتقال عمودی ویروس ها می شود.
- بارداری به خودی خود تاریخچه طبیعی تالاسمی را تغییر نمی دهد، به شرطی که زودتر درمان مناسب را شروع کرده باشند و عملکرد قلبی در حالت استراحت طبیعی داشته باشند، بی خطر است. اگر عملکرد قلب در دوران بارداری بدتر شود دفروکسامین ممکن است با احتیاط بعد از سه ماهه اول استفاده شود.

فصل چهاردهم: سبک زندگی و کیفیت زندگی

بیماران تالاسمی که به طور مطلوب درمان می‌شوند، در سنین رشد هستند و زندگی تقریباً طبیعی دارند. یک رویکرد جامع به مراقبت از بیمار شامل شناخت نیاز به یکپارچگی اجتماعی و یک زندگی «عادی» است. عادی بودن شامل نیاز به تحصیل، اشتغال، ازدواج، والد شدن و انسجام اجتماعی است. این به معنای تجربه زندگی فراتر از حفظ سلامت و بنابراین دستیابی به کیفیت زندگی رضایت‌بخش است که تا حد زیادی به کیفیت حمایت اجتماعی توسط خانواده و متخصصان بستگی دارد. پزشک معالج باید بتواند در مورد مسائل مربوط به سبک زندگی مشاوره دهد.

فعالیت بدنی باید تشویق شود، اما وضعیت هر بیمار باید شناسایی شود، درجه کم‌خونی و بیماری‌های همراه مشخص شود. ارزیابی قلبی تنفسی و ارگومتری در صورت وجود باید قبل از توصیه ورزش و فعالیت انجام شود، به خصوص اگر ورزش حرفه‌ای مد نظر باشد. یکی از عوارضی که باید در نظر گرفته شود، بیماری استخوان است که در حال حاضر در بیماران بزرگسال شایع است و ممکن است با حداقل ورزش منجر به شکستگی شود. برنامه زمانی ویزیت و تزریق خون باید انعطاف‌پذیر باشد و تعهدات بیمار مانند آموزش و کار را در نظر بگیرد. وجود امکان ویزیت و تزریق خون در شیفت‌های عصر و آخر هفته به شدت توصیه می‌شود.

ارتباط با معلمان و کارفرمایان برای درک شرایط و مدیریت آن ممکن است ضروری باشد. ارتباط با معلمان به‌ویژه در موارد معدودی که نقص شناختی یک مسئله است، مهم است.

تغذیه

نظارت عادی رشد ضروری است و عوامل تغذیه‌ای مانند دریافت کالری و کمبود ریزمغذی‌ها باید در موارد رشد ضعیف در نظر گرفته شوند. مصرف کالری بالا در طول رشد توصیه شود. بهره‌گیری از یک متخصص تغذیه در این زمینه کمک‌کننده است.

مکمل‌های روی (Zn) ممکن است در موارد کمبود، که امکان دارد مربوط به درمان با آهن‌زداها، مصرف یا جذب کم باشد، داده شود. نظارت بر سطح روی هر ۶ ماه یکبار به‌ویژه در افرادی که به طور منظم درمان با آهن‌زدا را دارند توصیه می‌شود. رشد ضعیف و کاهش توده استخوانی تا حدی ناشی از کمبود روی است. در صورت اثبات کمبود، مکمل‌ها با هدف تأمین ۱۵ میلی‌گرم روی عنصری تا حداکثر ۴۰ میلی‌گرم توصیه می‌شود.

در بیمارانی که تزریق خون کمتری دارند و هموگلوبین قبل از تزریق آنها پایین است محدودیت دریافت آهن رژیم غذایی توصیه می‌شود.

مکمل‌های کلسیم و ویتامین D برای همه بیماران با دوز ۲۰۰۰ واحد در روز به همراه اندازه‌گیری سطح ویتامین D هر ۶ ماه یکبار توصیه می‌شود. رژیم غذایی سرشار از کلسیم نیز توصیه می‌شود (از طریق شیر، ماهی، پنیر و غیره).

مکمل‌های اسید فولیک تا ۱ میلی‌گرم در روز برای همه بیماران با سطح هموگلوبین پایین مورد نیاز است. از آنجایی که خطر ترومبوز ممکن است کاهش یابد و سمیت آن کم است، شاید مکمل برای همه بیماران در نظر گرفته شود.

رژیم غذایی سرشار از مواد غذایی با محتوای ویتامین E بالا مانند تخم‌مرغ و روغن‌های گیاهی توصیه می‌شود. استفاده طولانی‌مدت از مکمل‌ها نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

مکمل‌های ویتامین C فقط همراه با شربت دفروکسامین با دوز ۲-۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز توصیه می‌شود تا میزان دفع افزایش یابد. اگر بدون دسفروکسامین تجویز شود، ممکن است سمیت آهن را افزایش دهد و باید از مصرف آن اجتناب کرد مگر اینکه کمبود آن ثابت شود.

ال-کارنیتین ممکن است با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز مفید باشد، اگرچه در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید باید احتیاط کرد. شواهد کافی در مورد فواید طولانی مدت جوانه گندم وجود ندارد. سیلیمارین با دوز ۱۴۰ میلی گرم سه بار در روز در صورت تشخیص درگیری کبد و با مشاوره با متخصص کبد توصیه می شود. از مصرف الکل و دخانیات و سوءمصرف مواد باید خودداری شود.

کیفیت زندگی

ارزیابی کیفیت زندگی باید بخشی از ارزیابی منظم سیر بیماری باشد و همچنین می تواند در جهت ارائه خدمات مورد توجه قرار گیرد. متخصصان مراقبت های بهداشتی که بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون را معالجه می کنند باید از ابزارهای مختلف ارزیابی کیفیت زندگی آگاه باشند؛ این ابزارها می توانند عمومی باشند (مانند SF-36, PEDS-QoL, WHOQoL) یا اختصاصی بیماری (مانند TranQol).

توصیه‌ها

یک رویکرد جامع برای مراقبت از بیمار شامل شناخت نیاز به انسجام اجتماعی و یک زندگی «عادی» است.

پزشک معالج باید بتواند در مورد مسائل مربوط به سبک زندگی مشاوره دهد. فعالیت بدنی باید تشویق شود، اما وضعیت هر بیمار باید شناسایی شود و بیماری‌های همراه شناسایی شود. ارزیابی قلبی عروقی و ارگومتری در صورت وجود باید قبل از توصیه ورزش و فعالیت انجام شود.

زمان‌های ویزیت و تزریق خون باید انعطاف‌پذیر باشد و تعهدات بیمار مانند آموزش و کار را در نظر بگیرد. وجود امکان ویزیت و تزریق خون در شیفت‌های عصر و آخر هفته به شدت توصیه می‌شود.

ارتباط با معلمان و کارفرمایان برای درک شرایط و مدیریت آن ممکن است ضروری باشد. نظارت روتین رشد ضروری است و عوامل تغذیه‌ای مانند دریافت کالری و کمبود ریزمغذی‌ها باید در موارد رشد ضعیف در نظر گرفته شوند. خدمات یک متخصص تغذیه در این زمینه کمک‌کننده است.

مکمل‌های روی (Zn) ممکن است در موارد کمبود، رشد ضعیف و کاهش توده استخوانی داده شوند، اما به‌عنوان روتین برای همه بیماران توصیه نمی‌شود.

در بیمارانی که تزریق خون کمتری دارند و هموگلوبین قبل از تزریق آنها پایین است محدودیت دریافت آهن خوراکی توصیه می‌شود.

مکمل‌های کلسیم و ویتامین D برای همه بیماران با دوز ۲۰۰۰ واحد در روز به همراه اندازه‌گیری سطح ویتامین D هر ۶ ماه یکبار توصیه می‌شود. رژیم غذایی سرشار از کلسیم نیز توصیه می‌شود (از طریق شیر، ماهی، پنیر و غیره).

مکمل‌های اسید فولیک تا ۱ میلی‌گرم در روز برای همه بیماران با سطح هموگلوبین پایین مورد نیاز است از آنجایی که خطر ترومبوز ممکن است کاهش یابد و سمیت آن کم است، شاید مکمل برای همه بیماران در نظر گرفته شود.

رژیم غذایی سرشار از مواد غذایی با محتوای ویتامین E بالا مانند تخم‌مرغ و روغن‌های گیاهی توصیه می‌شود. استفاده طولانی‌مدت از مکمل‌ها نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

مکمل‌های ویتامین C همراه با تزریق دفروکسامین با دوز ۲-۳ میلی گرم بر کیلوگرم در روز یا در صورت اثبات کمبود توصیه می‌شود.

ال-کارنیتین ممکن است با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز مفید باشد، اگرچه در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید باید احتیاط کرد.

شواهد کافی در مورد فواید طولانی‌مدت جوانه گندم وجود ندارد.

سیلیمارین با دوز ۱۴۰ میلی گرم سه بار در روز در صورت تشخیص درگیری کبد و با مشاوره با متخصص کبد توصیه می‌شود.

از مصرف الکل و دخانیات و سوء مصرف مواد باید خودداری شود.

ارزیابی کیفیت زندگی باید بخشی از ارزیابی منظم پیشرفت هر بیمار باشد، و همچنین می‌تواند در جهت ارائه خدمات مورد توجه قرار گیرد.

فصل پانزدهم: حمایت روانی

به‌طور کلی، علی‌رغم کمبود عمومی شواهد مطالعات کارآزمایی کنترل‌شده و تصادفی در مقیاس بزرگ که بر روی بیماران مبتلا به تالاسمی انجام شده است، موارد متعددی از مطالعات تحلیلی موردی- شاهدی وجود دارند که پیشنهاد می‌دهند در مجموع خوب بودن وضعیت روانی بیمار بر استمرار به درمان بیماری مزمن تأثیر دارد (B).

موانع رایج استمرار و مداخلات پیشنهادی در جدول ۱ خلاصه شده است. در تالاسمی، گزارش‌های منتشر شده برای نشان دادن این ارتباط عمدتاً مطالعات توصیفی هستند (C). با این حال، نبود ابزارهای یکنواخت و اندازه‌گیری‌های استاندارد این ارزیابی را ضعیف می‌کند. یافته‌ها تا به امروز نشان می‌دهند که:

- در تالاسمی مازور خوب بودن وضعیت روانی بر پایداری به درمان‌های آهن‌زدا و در نتیجه بر افزایش طول عمر و بقای بیمار مؤثر است.

- بیماران مبتلا به تالاسمی در برابر تجربه چالش‌های روانی آسیب‌پذیر هستند (C).

- نتایج بهداشتی گزارش شده توسط بیمار نشان می‌دهد که درمان با آهن‌زدهای خوراکی تأثیر مفیدی نسبت به آهن‌زدهای تزریقی دارند (B).

- بررسی‌های اختلالات عصب‌روان‌شناختی نشان می‌دهد که در تعداد بسیار محدودی از

بیماران تالاسمی، مشکلات روحی و روانی واضحی وجود دارد (B).

- مزایای حمایت روان‌شناختی با استفاده از رویکردهای مختلف (C) پیشنهاد شده است که عبارتند از:

- هدف‌گذاری تغییرات در شیوه‌های سازمانی و نهادها
 - جلسات درمان گروهی بیماران
 - خانواده‌درمانی
 - کمپ‌های درمان‌های آه‌ن‌زدایی بیماران
- در تمام بیماری‌های مزمن، تداوم مراقبت جامع در طول عمر برای پیامدهای بلندمدت و مفید بهداشت و سلامت ضروری است (A). حمایت سازمان‌ها و نهادها برای تیم‌های چندتخصصی ضروری است (A). شواهد روزافزونی وجود دارد که مشکلات مربوط به انتقال از مراقبت کودکان به طب داخلی بزرگسالان را در بیماری مزمن ارثی برجسته می‌کند (B). بیماری‌های نادر و نادیده گرفته شده، مدل‌های تخصیص منابع را پیچیده می‌کنند و به نابرابری‌های بهداشتی قابل توجهی منجر می‌شوند (A). در تالاسمی، این مشکلات شناخته شده است و گزارش‌های کمیته‌های متخصص، رسیدگی به آنها را توصیه می‌کنند، اما هیچ مطالعه رسمی و شواهد استاندارد در مورد این مشکلات وجود ندارد.
- درحالی‌که شواهد قوی برای حمایت روانی در تالاسمی کمیاب است، تجربه در چندین مرکز بزرگ تالاسمی قویاً نشان می‌دهد که بهزیستی روان‌شناختی کلید استمرار و اثربخشی است.
- متخصص حمایت روان‌شناختی باید در تمام مراکز تخصصی مراقبت از تالاسمی در دسترس باشد (C).
- حمایت روانی اجتماعی اضافی که توسط متخصصان آموزش‌دیده (مانند مددکاران اجتماعی یا متخصصان بهداشت خانواده یا کودک) ارائه می‌شود، باید متناسب با سن بیمار باشد.

- کودکان (به طور کلی، A، تالاسمی C)

- دوره گذار نوجوانی (به‌طور کلی، B، تالاسمی C)

– افراد سالمند – مشکلات درد (به‌طور کلی، A، تالاسمی C)

در صورتی که انجام مطالعات مداخله‌ای خوب طراحی شده و چند مرکزی با استفاده از ابزارهای استاندارد رایج برای ارزیابی سود حمایت روان‌شناختی و روانی اجتماعی جهت پایبندی به درمان انجام شوند، می‌توان بودجه خدمات حمایتی روان‌شناختی بالینی را به طور گسترده‌تری به دست آورد. استفاده از رویکردهای تثبیت‌شده علوم رفتاری و اجتماعی در چنین مطالعاتی نیازمند شناسایی مؤلفه‌های فعال «حمایت روان‌شناختی» است که بیشترین کاربرد را برای بیماران مبتلا به تالاسمی دارد.

جدول ۱. موانع رایج استمرار درمان و مداخلات پیشنهادی

موانع	مداخله
عدم آگاهی در مورد به کارگیری رژیم درمانی یا اهمیت آن	با توجه به تعداد بیماران، آموزش متناسب با سن را توسط سایر پزشکان جوان تر ارائه دهید
فراموشی	آلارم تنظیم کنید، از یادآورهای بصری استفاده کنید
ناراحتی	با تیم پزشکی همکاری کنید تا رژیم درمانی را تغییر دهید تا با سبک زندگی بیمار تطابق بیشتری داشته باشد
برنامه دارویی نامتناسب	پیاده سازی یک سیستم یادآوری (به عنوان مثال هشدار)؛ از نمودار خود نظارتی برای مستندسازی تکمیل کارها استفاده کنید
عوارض جانبی درمان	راه هایی برای کمک به کاهش یا مقابله با عوارض جانبی پیدا کنید
طول دوره درمان	به بیمار کمک کنید تا فعالیت هایی برای انجام دادن طی درمان پیدا کند
رژیم درمانی پیچیده	رژیم را ساده کنید (با تیم پزشکی)، از نمودار خود نظارتی برای مستندسازی هر کاری استفاده کنید
انگ اجتماعی	تشویق بیماران در درمان با هدف بهبود عزت نفس، تشویق بیماران به ملاقات با سایر افراد با شرایط پزشکی مشابه
سرپرستی ضعیف	افزایش مشارکت و نظارت بزرگسالان
اعتقادات فرهنگی - مذهبی	با خانواده کار کنید تا باورهای آنها را درک کنید و در صورت امکان، درمان را با ارزش ها تطبیق دهید
بیماری های روانی	درمان بیماری روانی زمینه ای
آسیب شناسی روانی خانواده	با مراقبین کار کنید تا محیطی را ایجاد کنید که برای تشویق پایبندی مناسب باشد (مانند کاهش تعارض، افزایش ارتباطات)
حمایت اجتماعی ضعیف	به بیماران/ خانواده کمک کنید تا منابعی را در جامعه خود پیدا کنند؛ تشویق بیماران به ملاقات با سایر افراد با شرایط پزشکی مشابه

فصل شانزدهم:

پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز برای تالاسمی

تا به امروز، پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژنیک (HSCT) تنها گزینه درمانی برای درمان تالاسمی ماژور است که بیش از ۳۰۰۰ HSCT در سراسر جهان انجام شده است. در سال‌های اخیر، تعدادی از عوامل از جمله بهبود رژیم درمانی، پیشگیری بهتر از بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) و درمان مؤثرتر ضدباکتری، ضدویروسی و ضدقارچی منجر به بهبود قابل توجهی در نتایج درمان تالاسمی با HSCT در ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران شده است.

اشکال اصلی HSCT

HSCT از اهداکنندگان خواهر و برادر همسان از نظر HLA (MSD)

در ۳۰ سال گذشته، بیش از ۲۰۰۰ بیمار تالاسمی تحت HSCT HLA خواهر و برادر یکسان عمدتاً در مراکز پیوند شهرهای پساو و رم قرار گرفتند. در یک بررسی جامع از ۱۰۶۱ مورد MSD HSCT که بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰ در ۱۳۲ مرکز و ۲۸ کشور با میانگین سنی بیمار ۷ سال انجام شد، بقای کلی بلندمدت و بقای بدون تالاسمی به ترتیب ۹۱٪ و ۸۳٪ بود.

HSCT از اهداکنندگان غیرخویشاوند (MUD)

تقریباً ۶۰ درصد بیماران فاقد اهداکننده مناسب خواهر و برادر هستند. برخی از این بیماران می‌توانند از HSCT از اهداکنندگان غیرخویشاوند (MUD) بهره‌مند شوند. تعدادی از مطالعات با چند صد بیمار پیوند شده در سراسر جهان نشان داده‌اند که MUD می‌تواند بخش زیادی از بیماران مبتلا به تالاسمی را درمان کند، مشروط بر اینکه اهداکننده با استفاده از تایپ مولکولی با وضوح بالا برای هر دو مولکول HLA کلاس I و II انتخاب شود. خطر رد پیوند را

می‌توان با انتخاب اهداکنندگان غیرخویشاوند که فاقد ناسازگاری در لوکوس HLA-DPB1 کاهش داد.

HSCT از اهداکنندگان خویشاوند با فنوتیپ همسان

یک رویکرد پیوند جدید برای HSCT در تالاسمی از اهداکنندگان خویشاوند، که خواهر و برادر همسان از نظر HLA نبودند، در سال ۲۰۰۵ اتخاذ شد.

HSCT هاپلو یکسان

HSCT هاپلو یکسان ممکن است استفاده از این گزینه درمانی را به ۵۰ تا ۶۰ درصد بیمارانی که فاقد اهداکننده خواهر و برادر سازگار یا اهداکننده غیرخویشاوند مشابه از نظر HLA هستند گسترش دهد.

رویکرد دسته‌بندی خطر برای بیمار و پروتکل انتخابی

بر اساس تجزیه و تحلیل چند متغیره بر روی ۱۶۱ بیمار کمتر از ۱۷ سال، عوامل مرتبط با کاهش قابل توجه احتمال بقا شامل (i) هپاتومگالی بیشتر از ۲ سانتی‌متر زیر لبه دنده، (ii) فیروز پورت، و (iii) سابقه آهن‌زدایی نامنظم بود. بر اساس این عوامل، یک برنامه پیش‌آگهی توسعه‌یافته توسط گروه پساو، بیماران را در سه کلاس خطر طبقه‌بندی کرد (طبقه‌بندی pesaro جدول ۱).

جدول ۱. احتمال مورد انتظار ۵ سال بقای کلی و بقای بدون تالاسمی بعد از HSCT در

تالاسمی ماژور

منشأ استم سل	سن بیمار	طبقه‌بندی Pesaro	بقای کلی	بقای بدون تالاسمی	مرجع
MSD	کمتر از ۱۷ سال	کلاس ۱ + ۲	۹۷٪	≥۸۹٪	Isgro et al; 2010, Sablof et al; 2011
		کلاس ۳	۹۲٪	۹۲٪	Gaziev et al; 2016
	بزرگسال	کلاس ۳	۶۵٪	۶۵٪	Lucarelli et al; 1992, 1999,



منشأ استم سل	سن بیمار	طبقه‌بندی Pesaro	بقای کلی	بقای بدون تالاسمی	مرجع
					Lucarelli & Gaziv, 2008, Gaziev et al; 2005
MUD	کمتر از ۱۷ سال	کلاس ۱ + ۲	۹۷٪	۸۰٪	La Nassa et al, 2005a
		کلاس ۳	۶۶٪	۵۵٪	La Nassa et al, 2005a
	بزرگسال	کلاس ۳	۷۰٪	۷۰٪	La Nassa et al, 2005a
هاپلو یکسان (MMFD)، فاقد TCRα/β/CD19	کمتر از ۱۷ سال	کلاس ۱، ۲، ۳	۸۴٪	۶۹٪	Gaziev et al; 2018
	میانگین سنی ۱۲ سال	کلاس ۱، ۲، ۳	۹۶٪	۹۶٪	Anurathapan et al, 2020

ارزیابی قبل از پیوند

علاوه بر ارزیابی‌های کلاسیک قبل از HSCT، ارزیابی قبل از پیوند باید شامل مطالعات دقیق آهن بر اساس آنالیز MRI برای ارزیابی بار آهن کبد و قلب و همچنین عملکرد قلب باشد. کلید کاهش رد پیوند کاهش گسترش اریترئوئید قبل از HSCT است.

بیماران تالاسمی بزرگسال

بیماران تالاسمی بزرگسالان عموماً بیماری پیشرفته‌تری دارند که هم عوارض ارگانی مرتبط با بیماری و هم عوارض مرتبط با درمان را دارد که عمدتاً به دلیل قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض اضافه بار آهن است. نتایج HSCT در بیماران بزرگسال امیدبخش است، اما در جمعیت کودکان یا نوجوانان خیلی امیدبخش نیست.

پایش بعد از HSCT

در سال اول، نظارت دقیق بر پارامترهای هماتولوژیک و پیوند، عوارض عفونی و GVHD ضروری است. اگر GVHD وجود نداشته باشد، ایمونیزاسیون مناسب در سال دوم ضروری

است. پایش طولانی مدت با هدف نظارت بر تکامل مشکلات چند سیستمی (اضافه بار آهن، پیشرفت بلوغ، رشد و نقایص غدد درون ریز) مرتبط با تالاسمی از اهمیت خاصی برخوردار است. اضافه بار آهن، هیپاتیت مزمن، نقایص عملکردی قلب و غدد درون ریز را می توان پس از پیوند راحت تر مدیریت کرد که گاهی اوقات امکان بهبود اندام های به شدت آسیب دیده را نیز فراهم می کند. همچنین مهم است که آهن اضافی را پس از پیوند با فلبوتومی یا درمان با آهن زداها حذف کرد. تمام درمان های حذف آهن باید تنها زمانی شروع شوند که پیوند تثبیت شده باشد و بیمار تحت درمان با هیچ گونه داروی پیشگیری کننده یا سرکوب کننده سیستم ایمنی نباشد و GVHD مزمن وجود نداشته باشد. اختلال عملکرد غدد درون ریز و ناباروری نیاز به تخصص ویژه و پیگیری بعد از HSCT دارد.

توصیه ها

HSCT باید در سنین پایین، قبل از ایجاد عوارض ناشی از اضافه بار آهن، در صورت وجود خواهر و برادر مشابه از نظر HLA ارائه شود.

می توان از مغز استخوان یا خون بند ناف یک خواهر و برادر همسان HLA استفاده کرد. می توان از اهداکننده غیرخویشاوند سازگار استفاده کرد، مشروط بر اینکه معیارهای سازگاری بالا برای هر دو جایگاه HLA کلاس I و II وجود داشته باشد.

HSCT با هاپلو یکسان در تالاسمی را می توان در مراکزی که تجربه HSCT در چارچوب کارآزمایی های بالینی به خوبی دارند مد نظر قرار داد.

برای پیوند استاندارد همیشه باید از رژیم های درمانی سرکوب کننده مغز استخوان (Myeloablative) استفاده شود.

مراقبت های پس از پیوند باید شامل کلیه عوارض پیوند و تالاسمی باشد. در بیماران تالاسمی، HSCT در مقایسه با درمان حمایتی مادام العمر مقرون به صرفه است.

فصل هفدهم: ژن درمانی در تالاسمی

برای سال‌ها، تنها راهکار درمانی پیوند مغز استخوان آلوژنیک بوده است، اما به دلیل قابلیت دسترسی آن فقط برای بیماران جوان با اهداکننده مناسب و نیاز به سرکوب طولانی‌مدت ایمنی برای پیشگیری یا درمان عوارض ایمنی مرتبط با پیوند مانند بیماری پیوند علیه میزبان و رد پیوند، که خطر مرگ و میر غیرقابل اغماض را به همراه دارد محدود شده است. هدف ژن درمانی برای درمان تالاسمی از طریق دستکاری ژنوم سلول‌های بنیادی خون‌ساز است و در نتیجه عملکرد ناکافی یا معیوب ژن‌های جهش‌یافته را جبران می‌کند. این می‌تواند با روش‌های زیر به دست آید:

افزودن ژن از طریق درج نیمه تصادفی یک نسخه سالم از ژن درمانی در سلول‌ها با استفاده از ناقل‌های ویروسی یا

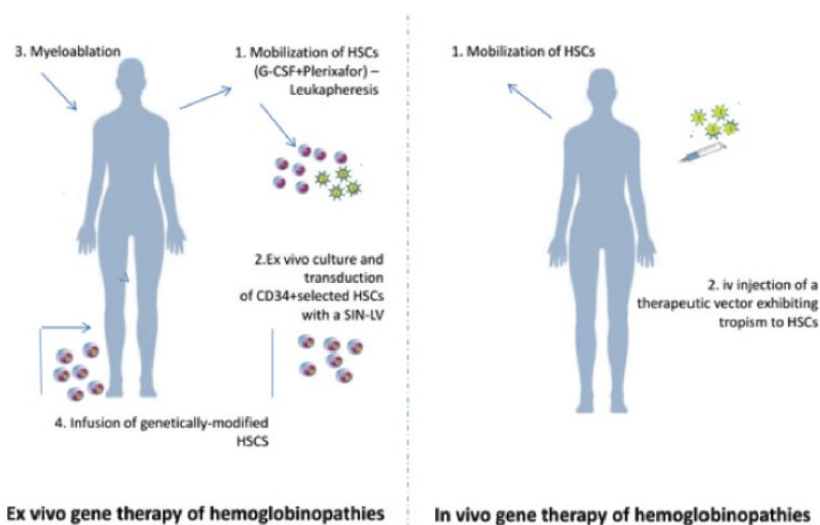
ویرایش ژن از طریق یک جهش دقیق هدایت‌شده که ژن را در محل ترمیم می‌کند یا باعث ایجاد یک اثر اصلاح‌کننده بیماری (یعنی فعال‌سازی مجدد سنتز (Hb F) با استفاده از نوکلئازهای لکوس خاص می‌شود.

انواع ژن درمانی

ژن درمانی *Ex vivo*، یا با افزودن ژن یا ویرایش ژن، یک روش مبتنی بر پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC) است. HSCهای اتولوگ (مشتق شده از بیمار) با فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت (G-CSF) به همراه پلریکسافور پلاس، توسط سیتافریز، سلول CD34 + غنی‌شده با جداسازی ایمونومغناطیسی و اصلاح شده ژنتیکی در شرایط محیطی برداشت می‌شوند. بیمار تحت درمان‌های سرکوب‌گر مغز استخوان (میلوآبلاطیو) و به دنبال آن تزریق

سلول‌های اصلاح‌شده با ژن قرار می‌گیرد و تا زمان بهبود خون‌سازی در بیمارستان بستری می‌شود (شکل ۱. تصویر سمت چپ)

ژن‌درمانی در *In vitro*، با افزودن ژن یا ویرایش ژن، به صورت پیش‌بالینی با هدف غلبه بر محدودیت‌های فعلی ژن درمانی *Ex vivo* از جمله نیاز به شرطی‌سازی میلوآبلاسیو، نیاز به تخصص پیوند، و هزینه‌های بالا دنبال شده است (شکل ۱، تصویر سمت راست).



شکل ۱. ژن‌درمانی *Ex vivo* و *In vivo* برای هموگلوبینوپاتی‌ها: مفهوم. G-CSF، فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت HSCs، سلول‌های بنیادی خون‌ساز؛ IV، داخل‌وریدی SIN-LV، وکتورهای لنتی ویروسی خود غیرفعال‌شونده.

وضعیت فعلی و تأییدیه‌ها

در میان ژن درمانی‌های نوین، ژن درمانی وکتور لنتی ویروسی پیشرفته‌ترین مداخله‌ای است که نشان داده شده است که اثربخشی بالینی و ایمنی را به‌عنوان یک درمان یکباره و تغییردهنده زندگی ارائه می‌دهد. با این وجود، ایمنی و پایداری طولانی‌مدت پاسخ نیز باید اثبات شود. بنابراین بیماران تحت درمان در کارآزمایی‌های پیگیری به‌طور کلی ۱۵ سال دنبال می‌شوند. درمان دقیق با ابزارهای ویرایش ژنوم، با غلبه بر برخی از موانع مرتبط با ژن درمانی افزودن ژن را ممکن ساخته است. با این حال، تجربه بالینی با ویرایش ژن در حال حاضر محدود است و برای نشان دادن اینکه ویرایش ژن یک درمان بالقوه ایمن و درمانی برای هموگلوبینوپاتی‌ها است به داده‌های بالینی و کارآزمایی‌های در مقیاس بزرگتر نیاز است.

کمیسون اروپا در ژوئن ۲۰۱۹ مجوزی مشروط برای محصول ژن درمانی زیستی Bluebird (سلول‌های + CD34 اتولوگ کدکننده ژن A-T87Q- β گلوبین) با نام تجاری Zynteglo® برای درمان بیماران بتا تالاسمی + β وابسته به تزریق خون در بیماران ۱۲ ساله و بالاتر که واجد شرایط پیوند سلول‌های بنیادی هستند اما اهداکننده خویشاوند مشابه ندارند اعطا کرد.

توصیه‌ها

درحالی‌که منتظر داده‌های بالینی طولانی‌مدت در مورد ژن درمانی برای بتا تالاسمی هستیم، در حال حاضر و بر اساس اندیکاسیون‌های موجود، بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور به طور بالقوه گزینه‌های زیر را برای درمان دارند:

پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژنیک (HSC): بیماران جوان (کمتر از ۱۷ سال) با ژنوتیپ + β یا $\beta 0$ دارای خواهر و برادر سازگار با HLA یا اهداکننده داوطلب سازگار ۱۰/۱۰ (کاملاً سازگار).

ژن درمانی با Zynteglo: بیماران جوان در گروه سنی ۱۲ تا ۱۷ ساله با ژنوتیپ + β که اهداکننده خواهر و برادر سازگار با HLA ندارند.

ژن درمانی با Zynteglo: بیمارانی در گروه سنی ۱۷ تا ۵۵ ساله با ژنوتیپ β^+ که دارای بیماری‌های شدید همراه نیستند و در معرض خطر هستند یا واجد شرایط برای انجام پیوند allo-HSC نیستند، اما به طریق دیگر می‌تواند تحت یک روش ژن درمانی اتولوگ با خطر قابل قبول قرار گیرند.

فصل هجدهم:

درمان‌های نوین و نوظهور

درک بهتر از پاتوفیزیولوژی بتاتالاسمی راه را برای توسعه درمان‌های نوین هموار کرده است. این شیوه‌های نوین بر اساس پاتوفیزیولوژی‌های زیر به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند:

- اصلاح عدم تعادل زنجیره‌های گلوبین α/β

- اصلاح خون‌سازی غیرمؤثر

- اصلاح اختلالات تنظیم آهن

اصلاح عدم تعادل زنجیره‌های گلوبین α/β از طریق پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز یا ژن‌درمانی در فصل‌های دیگری از این کتاب مورد بحث قرار گرفته است.

اصلاح خون‌سازی غیرمؤثر و اختلالات تنظیم آهن

مطالعات پیش‌بالینی بسیاری شواهدی را در مورد نقش بالقوه Ruxolitinib (مهارکننده JAK1/JAK2) برای بهبود خون‌سازی غیرمؤثر ارائه داده‌اند. در یک مطالعه فاز 2a در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون همراه با اسپلنومگالی نشان داده شد که روکسولیتینیب به خوبی تحمل می‌شود اما تأثیر ناچیزی در بهبود هموگلوبین قبل از تزریق خون و کاهش نیاز به تزریق خون دارد و مطالعات بیشتری در این زمینه انجام نشده است.

سوتاترسپت Sotatercept (ACE-011) نیز برای خون‌سازی غیرمؤثر از طریق به دام انداختن لیگاند، موجب مهار تنظیم‌کننده‌های منفی مراحل پایانی خون‌سازی در فاکتور رشد تبدیل‌کننده β (TGF- β) می‌شود. آزمایش‌های بالینی سوتاترسپت در بتاتالاسمی به دلیل اتصال آن به اکتیوین A ادامه پیدا نکرد. باین حال داده‌های اولیه از سوتاترسپت منجر به آغاز

آزمایش‌های مشابه در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی وابسته به تزریق خون با استفاده از داروی لوسپاترسپت (Luspatercept) شد.

لوسپاترسپت (ACE-536) یک پروتئین اتصال‌ی نو ترکیب است که به لیگاندهای خاصی از خانواده مولکولی $TGF-\beta$ متصل می‌شود و باعث بهبود بلوغ اریتروئیدی می‌گردد. این جدیدترین درمان تأیید شده (توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)^۱ و آژانس دارویی اروپا (EMA)^۲ برای مدیریت بیماری تالاسمی وابسته به تزریق خون است. تأیید لوسپاترسپت بر اساس آزمایش فاز ۳ BELIEVE بود که نشان داد تجویز زیرپوستی لوسپاترسپت منجر به کاهش بار ناشی از تزریق خون به میزان حداقل ۳۳ درصد در ۷۱ درصد از بیماران و کاهش حداقل ۲ واحد گلبول قرمز در ۲۱ درصد بیماران در مدت زمان ۱۲ هفته شد. علاوه بر این، لوسپاترسپت منجر به کاهش ماندگار و معناداری در سطح فریتین سرم شد. عوارض نامطلوب شامل درد استخوانی، آرتراژی، سرگیجه، فشار خون بالا و هایپراوریسمی در گروهی که لوسپاترسپت مصرف می‌کردند بیشتر از گروهی بود که دارونما به آنها داده شد. در رابطه با استفاده طولانی مدت از لوسپاترسپت، کاربرد آن در دنیای واقعی و استفاده از آن در کودکان داده‌ای در دسترس نیست و نیاز به بررسی بیشتر می‌باشد.

لوسپاترسپت که با نام تجاری ربلوزیل (Reblozyl®) شناخته می‌شود، مجوز رسمی از سوی آژانس دارو و محصولات بهداشتی اتحادیه اروپا (EMA) و سازمان غذا و دارو ایالات متحده (FDA) دریافت کرده است. لوسپاترسپت، با بهبود قابل توجه در سطح هموگلوبین و کاهش نیاز به تزریق خون که منجر به کاهش آهن ورودی به بدن و در نتیجه کاهش درمان‌های آهن‌زدای مداوم می‌شود، با ایجاد اثرات مثبت بر تعادل آهن، به عنوان درمان نویدبخش و امیدوارکننده در نظر گرفته می‌شود. استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که در مناطق محروم با دسترسی محدود به تزریق خون ایمن و منظم زندگی

1. Food and Drug Administration
2. European Medicines Agency

می‌کنند و همچنین بیمارانی که قبلاً نیاز به انتقال خون نداشتند اما در حال حاضر تحت درمان تزریق خون هستند، به طور قابل توجهی مفید خواهند بود.

عوامل دیگری نیز با هدف کاهش خون‌سازی غیرمؤثر و اختلال تنظیم آهن وجود دارند. این عوامل شامل VIT-2763 (مهارکننده خوراکی فروپورتین)، TMRSS6-LRx (الیگونوکلوئیدهای غیرکدشونده که منجر به کاهش بیان TMRSS6 می‌شوند)، و AG-348 (مولکول کوچک خوراکی که فعال‌کننده آلوستریکی خاص گلبول‌های قرمز از فرم پیرووات کیناز است) می‌باشند. آزمایش‌های بالینی برای استفاده از این عوامل، در حال حاضر فقط در بیماران تالاسمی غیروابسته به تزریق خون در حال انجام است.

توصیه‌ها

- Luspatercept را می‌توان برای موارد زیر استفاده کرد:

* بیمارانی که نیاز به تزریق منظم خون دارند،

* سن برابر یا بالای ۱۸ سال

- دوز پیشنهادی شروع لوسپاترسپت ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، هر ۳ هفته یکبار به صورت تزریق زیر جلدی می‌باشد.

- اگر هموگلوبین قبل از دوز تزریق لوسپاترسپت ۱۱/۵ گرم در دسی‌لیتر و بالاتر باشد و این بالا رفتن هموگلوبین ناشی از تزریق خون اخیر نبوده باشد، تزریق دوز برنامه‌ریزی شده لوسپاترسپت را تا زمانی که هموگلوبین به ۱۱ گرم در دسی‌لیتر و کمتر برسد، به تعویق انداخته شود.

- قبل از تجویز لوسپاترسپت، سطح هموگلوبین و تست‌های عملکردی کبد شامل ALT و AST، جهت اطمینان از دوز مناسب دارو و متابولیسم آن، باید پایش شوند.

- اگر در بیمار تالاسمی وابسته به تزریق خون پس از دریافت حداقل دو دوز (۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) متوالی (در طول ۶ هفته) لوسپاترسپت موفقیتی در رابطه با کاهش نیاز به تزریق خون نداشته باشد، دوز دارو به ۱.۲۵ میلی‌گرم افزایش داده شود.

- اگر بیمار تجاری داشته باشد که به دنبال آن پس از مصرف لوسپاترسپت پاسخ مناسبی به دارو ندهد، جست‌وجو برای یافتن عوامل ایجادکننده این مورد باید در نظر گرفته شود.

- در صورت ایجاد مسمومیت‌های ناخواسته در هر زمانی از دریافت لوسپاتارسپت و یا اینکه بیمار پس از گذشت ۹ هفته (تجویز سه نوبت از دارو لوسپاتارسپت) از درمان با بالاترین دوز درمانی شواهدی از کاهش بار ناشی از تزریق خون نداشته باشد، قطع دارو باید در نظر گرفته شود.

- از آنجایی که ریسک وقوع حوادث ترومبوآمبولیک در بیماران مصرف‌کننده لوسپاتارسپت ۸/۲۲۳ (۳٪/۶) گزارش شده است، پایش و بررسی تمام بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون که داروی لوسپاتارسپت را دریافت می‌کنند از نظر علائم و نشانه‌های حوادث ترومبوآمبولیک و متعاقب آن شروع درمان بسیار مهم است.

- فشار خون بالا در ۶۱/۵۷۱ (۱۰٪/۷) از بیمارانی که تحت درمان با لوسپاترسپت بوده‌اند، گزارش شده است. پیشنهاد می‌شود در هر بار تجویز دارو، فشار خون اندازه‌گیری شود.

- لوسپاترسپت می‌تواند موجب آسیب‌های جنینی شود. اگر چه اطلاعاتی از مصرف این دارو در خانم‌های باردار در دست نیست، اما تمام خانم‌های باردار در رابطه با ریسک‌های احتمالی برای جنین باید مشاوره شوند.

- اثربخشی و ایمنی لوسپاترسپت در کودکان هنوز تأیید نشده است. بنابراین استفاده از این دارو در کودکان در حال حاضر توصیه نمی‌شود.

ضمیمه ۱

ویژگی‌های محصول Reblozyl®. گزینه‌هایی از EMA (آژانس دارویی اروپایی) و FDA (سازمان غذا و دارو).

نام فرآورده دارویی: پودر ربلوزیل ۲۵ میلی گرم برای محلول تزریقی / پودر ربلوزیل ۲۵ میلی گرم برای محلول تزریقی (EMA)

جدول ۱. حجم‌های بازسازی دارو

اندازه ویال	مقدار آب استریل (آب مقطر) مورد نیاز برای تزریق، USP مورد نیاز برای بازسازی	غلظت نهایی	حجم قابل تحویل
ویال ۲۵ میلی گرم	۰/۶۸ میلی لیتر	25 mg / 0.5 ml	۰/۵ میلی لیتر
ویال ۷۵ میلی گرم	۱/۶ میلی لیتر	75 mg / 1.5 ml (50 mg /ml)	۱/۵ میلی لیتر

(FDA)

این محصول دارویی تحت بررسی‌های بیشتر قرار دارد تا امکان به دست آوردن اطلاعات بیشتری از ایمنی استفاده از این دارو فراهم شود. از متخصصان مراقبت‌های بهداشتی خواسته می‌شود هر گونه واکنش نامطلوب مشکوک را گزارش نمایند (EMA).

داروشناسی. پیش از هر تزریق ریلوزیل، سطح هموگلوبین بیمار باید اندازه‌گیری شود. در صورت تزریق خون قبل از تزریق دارو، سطح هموگلوبین قبل از تزریق خون برای تعیین دوز دارو برای تزریق دارو مد نظر قرار می‌گیرد (EMA).

جدول ۲. بتا تالاسمی - تنظیم دوز ربلوزیل برای پاسخ دهی

دوز توصیه شده ربلوزیل*	دوز شروع
هر سه هفته یکبار 1mg/kg	
افزایش دوز به علت پاسخ ناکافی در شروع درمان	
افزایش دوز تا 1.25mg/kg هر سه هفته یکبار	عدم کاهش نیاز به تزریق خون پس از دریافت حداقل دو دوز متوالی
توقف درمان	عدم کاهش نیاز به تزریق خون پس از دریافت سه دوز 1.25mg/kg متوالی (به مدت ۹ هفته)
تعدیل دوز به علت سطح هموگلوبین قبل از تزریق یا افزایش سریع هموگلوبین	
قطع موقت درمان شروع مجدد درمان در صورتیکه هموگلوبین 11gr/dl و کمتر باشد	هموگلوبین قبل از تزریق 115gr/dl و بالاتر بدون تزریق خون
کاهش دوز تا 1mg/kg کاهش دوز به 0.8mg/kg کاهش دوز به 0.6mg/kg توقف درمان	افزایش هموگلوبین بیشتر از 2gr/dl در طول سه هفته بدون تزریق خون دوز فعلی 1.25mg/kg دوز فعلی 1mg/kg دوز فعلی 0.8mg/kg دوز فعلی 0.6mg/kg
* عدم افزایش دوز دارو در صورت بروز واکنش های نامطلوبی که در جدول ۲ توصیف شده اند	

(FDA)

جدول ۳. بتا تالاسمی - تعدیل دوز ربلوزیل در صورت بروز واکنش‌های نامطلوب

دوز توصیه شده ربلوزیل*	
توقف درمان	واکنش‌های افزایش حساسیت درجه ۳ یا ۴
قطع موقت درمان شروع مجدد درمان در صورت برطرف شدن واکنش نامطلوب یا واکنش بیشتر از درجه یک نباشد	سایر واکنش‌های نامطلوب درجه ۳ یا ۴
* واکنش درجه ۱ خفیف، درجه ۲ متوسط، درجه ۳ شدید و درجه ۴ تهدید کننده حیات می باشد.	

(FDA)

دوزهای فراموش شده

در صورت فراموشی یا تأخیر در انجام درمان برنامه‌ریزی شده، بیمار باید در اسرع وقت از ربلوزیل Reblozyl استفاده کند و طبق تجویز حداقل ۳ هفته بین دوزها ادامه دهد (EMA).

بیماران با عدم پاسخ به درمان

اگر بیماران به درمان ربلوزیل Reblozyl پاسخ نمی‌دهند، عوامل ایجادکننده (مانند وقوع یک خونریزی) باید ارزیابی شوند. اگر علل خاص برای عدم پاسخ هماتولوژیک رد شوند، باید افزایش دوز همان‌طور که در بالا توضیح داده شد طبق اندیکاسیون مربوطه در نظر گرفته شود (EMA).

قطع درمان

اگر پس از ۹ هفته درمان (۳ دوز) با حداکثر دوز، کاهش نیاز به تزریق خون در بیمار ایجاد نشود، به شرطی که هیچ توجیه قابل قبولی برای شکست درمان (مانند خونریزی، جراحی، سایر بیماری‌های همراه) پیدا نشود و یا در صورت بروز مسمومیت غیرقابل قبول در هر زمان، باید مصرف Reblozyl قطع شود (EMA).

هشدارها و احتیاطها (FDA)

۵.۱ ترومبوز/ترومبوآمبولی

در بیماران بزرگسال مبتلا به بتاتالاسمی، حوادث ترومبوآمبولی (TEE) در ۸/۲۲۳ (۳/۶٪) بیماران تحت درمان با REBLOZYL گزارش شده است. حوادث ترومبوآمبولی (TEE) گزارش شده شامل ترومبوز ورید عمقی، آمبولی ریوی، ترومبوز ورید پورت و سکت‌های ایسکمیک بود. بیماران دارای ریسک فاکتور شناخته شده برای ترومبوآمبولی، به عنوان مثال طحال‌برداری یا استفاده همزمان از درمان جایگزینی هورمون، ممکن است در معرض خطر بیشتر ترومبوآمبولی باشد. در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی با افزایش خطر وقایع ترومبوآمبولیک TEE و ترومبوپروفیلاکسی را در نظر بگیرید. بیماران دریافت‌کننده REBLOZYL را از نظر علائم و نشانه‌های حوادث ترومبوآمبولی تحت نظر گرفته و به سرعت درمان را آغاز کنید.

۵.۲ پر فشاری خون؛ هایپرتنشن

فشار خون بالا در ۱۰/۷٪ (۶۱/۵۷۱) از بیماران تحت درمان با ربلوزیل REBLOZYL گزارش شد. در مطالعات بالینی، بروز هایپرتنشن گرید ۴-۳ از ۱/۸٪ تا ۸/۶٪ متغیر بود. در بیماران بزرگسال مبتلا به بتاتالاسمی با فشار خون پایه نرمال، ۱۳ نفر (۶/۲٪) فشار خون سیستولیک ≥ 130 mm Hg (SBP) و ۳۳ (۱۶/۶٪) فشار خون دیاستولیک ≥ 80 mm Hg (DBP) داشتند. در بیماران بزرگسال مبتلا به سندرم میلودیسپلاستیک (MDS) با فشار خون پایه نرمال، ۲۶ نفر (۲۹/۹٪) ≥ 130 mm Hg (SBP) و ۲۳ بیمار (۱۶/۴٪) ≥ 80 mm Hg (DBP) داشتند. قبل از هر بار مصرف دارو، فشار خون را کنترل کنید. فشار خون جدید یا تشدید پرفشاری خون از قبل موجود را با استفاده از داروهای ضد فشار خون مدیریت کنید.

۵.۳ مسمومیت رویانی - جنینی (Embryo - Fetal)

بر اساس یافته‌های مطالعات تولید مثل حیوانی، ربلوزیل Reblozyl® ممکن است در صورت تجویز به یک زن باردار باعث آسیب جنین شود. در مطالعات تولیدمثل حیوانی، تجویز luspatercept-aamt به موش‌ها و خرگوش‌های باردار در زمان ارگانوژنز منجر به پیامدهای

تکاملی نامطلوب از قبیل افزایش مرگ‌ومیر رویانی- جنینی، تغییرات در رشد و ناهنجاری‌های ساختاری در مواجهه با مقادیر بالاتر از حداکثر دوز توصیه شده برای انسان (MRHD) 1.75 میلی گرم بر کیلوگرم گردید.

به زنان باردار در مورد خطرات بالقوه برای جنین هشدار دهید. به زنان در سنین باروری توصیه کنید که در طول درمان با REBLOZYL و حداقل ۳ ماه پس از آخرین دوز از یک روش مؤثر پیشگیری از بارداری استفاده نمایند [به نحوه مصرف در جمعیت‌های خاص (۸/۳) و (۸/۱) مراجعه کنید].

فهرست جدولی از عوارض جانبی

بیشترین فراوانی برای هر عارضه جانبی که در دو مطالعه محوری در MDS و بتا تالاسمی مشاهده و گزارش شده است در جدول ۳ زیر نشان داده شده است. عوارض جانبی در زیر بر اساس دسته‌بندی ارگان‌های بدن و اصطلاحات مرتبط ذکر شده است. میزان شیوع به این صورت تعریف می‌شوند: بسیار شایع ($\leq 1/10$)، شایع ($\leq 1/100$ تا $1/10$)، غیرشایع ($\leq 1/1000$ تا $1/100$)، نادر ($\leq 1/10000$ تا $1/1000$) و بسیار نادر ($< 1/10000$) (EMA).

جدول ۴. عوارض جانبی دارو (ADRs) در بیماران مبتلا به MDS و بتا تالاسمی

تحت درمان با Reblozyl

میزان شیوع (همه گریدها) برای بتا تالاسمی	میزان شیوع (همه گریدها) برای MDS	اصطلاحات مرتبط	دسته بندی ارگان های بدن
شایع	خیلی شایع	برونشیت	عفونت ها و آلودگی ها
شایع	خیلی شایع	عفونت ادراری	
خیلی شایع	شایع	عفونت تنفسی فوقانی	
شایع	شایع	آنفلوانزا	
شایع	شایع	افزایش حساسیت*	اختلالات سیستم ایمنی
شایع	شایع	هایپر اوریمی	اختلالات تغذیه ای و متابولیسم
خیلی شایع	خیلی شایع	گیجی	اختلالات سیستم عصبی
خیلی شایع	خیلی شایع	سردرد	
شایع	شایع	سنکوپ و پره سنکوپ	
شایع	شایع	سرگیجه/ سرگیجه وضعیتی	اختلالات گوش و لایبرنت
شایع	شایع	پرفشاری خون	اختلالات عروقی
شایع	شایع	حوادث ترومبوآمبولیک*	
شایع	خیلی شایع	تنگی نفس	اختلالات تنفسی، توراسیک و مدیاستینال
خیلی شایع	خیلی شایع	اسهال	اختلالات گوارشی
شایع	خیلی شایع	تهوع	
خیلی شایع	خیلی شایع	کمر درد	اختلالات عضلانی اسکلتی و بافت همبند
خیلی شایع	شایع	آرتراالژی	
خیلی شایع	شایع	درد استخوان	
خیلی شایع	خیلی شایع	خستگی	اختلالات عمومی و مرتبط با نحوه و محل مصرف دارو
شایع	خیلی شایع	بی حالی	

میزان شیوع (همه گریدها) برای بتا تالاسمی	میزان شیوع (همه گریدها) برای MDS	اصطلاحات مرتبط	دسته‌بندی ارگان‌های بدن
شایع	شایع	واکنش‌های محل تزریق #	

* افزایش حسایت شامل ادم پلک، حساسیت دارویی، تورم صورت، ادم پری اوربیتال، ادم صورت، آنژیوداما، تورم لب، بثورات دارویی

- واکنش پرفشاری خون شامل فشار خون اولیه، پرفشاری خون و حملات فشارخونی

واکنش‌های محل تزریق شامل قرمزی، خارش، تورم و راش در محل تزریق

• حوادث ترمبو آمبولیک شامل ترومبوز ورید عمقی، ترومبوز ورید پورت، سکتة ایسکمیک، و آمبولی ریوی.

تجربه کارآزمایی بالینی (FDA)

میانگین سنی بیمارانی که ربلوزیل REBLOZYL دریافت کردند ۳۰ سال بود (محدوده: ۶۶، ۱۸)؛ ۵۹٪ زن؛ ۵۴٪ سفید و ۳۶٪ آسیایی.

از آنجایی که آزمایشات بالینی تحت شرایط بسیار متفاوتی انجام می‌شود، میزان واکنش نامطلوب مشاهده شده در کارآزمایی بالینی یک دارو نمی‌تواند به طور مستقیم با میزان واکنش در آزمایشات بالینی یک داروی دیگر مقایسه شود و ممکن است منعکس‌کننده میزان واکنش مشاهده شده در عمل نباشد.

اطلاعات موجود در «هشدارها و احتیاط‌ها» منعکس‌کننده دریافت ربلوزیل REBLOZYL به عنوان یک داروی منفرد است که در محدوده‌ای از دوزها (۰/۱۲۵ mg/kg تا ۱/۷۵ mg/kg) در ۵۷۱ بیمار در ۴ کارآزمایی تجویز می‌شود.

عوارض جانبی جدی در ۳/۶٪ از بیمارانی که ربلوزیل REBLOZYL مصرف می‌کردند رخ داد. عوارض جانبی جدی گزارش شده در ۱٪ از بیماران، حوادث عروق مغزی و ترومبوز ورید عمقی بود. یک واکنش جانبی کشنده در یک بیمار تحت درمان با ربلوزیل REBLOZYL رخ داد که به دلیل یک مورد تأیید نشده AML فوت کرد (M6).

قطع دائم به دلیل واکنش نامطلوب (درجات ۴-۱) در ۵/۴٪ از بیمارانی که ربلوزیل REBLOZYL دریافت کرده بودند رخ داد. شایع‌ترین عوارض جانبی که باعث قطع دائمی در بیماران دریافت‌کننده ربلوزیل REBLOZYL می‌شود، شامل آرترارژی (۱٪)، کمردرد (۱٪)، درد استخوان (۱٪) و سردرد (۱٪) بود.

کاهش دوز به دلیل یک واکنش نامطلوب در ۲/۷٪ بیماران دریافت‌کننده ربلوزیل REBLOZYL رخ داد. شایع‌ترین واکنش‌های جانبی که باعث کاهش دوز در ۰.۵٪ بیماران دریافت‌کننده ربلوزیل REBLOZYL می‌شود، شامل فشار خون بالا و سردرد بود.

وقفه در دوز مصرفی به دلیل یک واکنش نامطلوب در ۱۵/۲٪ بیماران دریافت‌کننده ربلوزیل REBLOZYL رخ داد. شایع‌ترین واکنش‌های جانبی که باعث قطع دوز در بیش از ۱٪ از بیماران دریافت‌کننده ربلوزیل REBLOZYL می‌شود شامل عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، افزایش ALT و سرفه بود.

شایع‌ترین عوارض جانبی (حداقل ۱۰٪ برای ربلوزیل REBLOZYL و ۱٪ بیشتر از دارونما) سردرد (۲۶٪)، درد استخوان (۲۰٪)، آرترارژی (۱۹٪)، خستگی (۱۴٪)، سرفه (۱۴٪)، درد شکم (۱۴٪)، اسهال (۱۲٪) و سرگیجه (۱۱٪).

شرح واکنش‌های نامطلوب منتخب (EMA)

درد استخوان: درد استخوان در ۱۹/۷٪ از بیماران بتا تالاسمی تحت درمان با لوسپاترسپت luspatercept (دارونما ۸/۳٪) گزارش شد. در بیماران بتا تالاسمی تحت درمان با لوسپاترسپت luspatercept، درد استخوان در ۳ ماه اول (۱۶/۶٪) در مقایسه با ماه‌های ۴ تا ۶ (۳/۷٪) شایع‌تر بود. اکثر رخدادها (۴۱/۴۴ رخداد) درجه ۲-۱ و ۳ رخداد درجه ۳ بودند. یکی از ۴۴ رخداد جدی بود، و ۱ رخداد منجر به قطع درمان شد.

آرترارژی: آرترارژی در ۱۹/۳٪ از بیماران بتا تالاسمی تحت درمان با لوسپاترسپت luspatercept گزارش شد (دارونما ۱۱/۹٪). در بیماران بتا تالاسمی تحت درمان با لوسپاترسپت luspatercept، آرتراژی منجر به قطع درمان در ۲ بیمار (۰/۹٪) شد.

فشار خون: بیماران تحت درمان با لوسپاترسپت luspatercept افزایش متوسط ΔmmHg در فشار خون سیستولیک و دیاستولیک نسبت به سطح پایه داشتند که در بیماران دریافت‌کننده دارونما مشاهده نشد. فشار خون در ۸/۱٪ از بیماران بتاتالاسمی تحت درمان با لوسپاترسپت luspatercept گزارش شد (دارونما ۲/۸٪).

در بیماران بتا تالاسمی، در ۴ بیمار (۱/۸٪) تحت درمان با لوسپاترسپت luspatercept رخدادهای درجه ۳ گزارش شد (۰/۰٪ دارونما). فشار خون در هیچ یک از بیماران منجر به قطع درمان نشد.

حساسیت دارویی (هایپرسنسیویتی): واکنش‌های از نوع افزایش حساسیت (از جمله ورم پلک، حساسیت به دارو، تورم صورت، ورم اطراف چشم (ادم پری اربیتال)، ورم صورت، آنژیوادم، تورم لب، بثورات دارویی) در ۴/۵٪ از بیماران بتاتالاسمی تحت درمان با لوسپاترسپت luspatercept گزارش شده است (۱/۸٪ دارونما). در مطالعات بالینی، همه رخدادهای درجه ۱/۲ بودند. در بیماران بتا تالاسمی تحت درمان با لوسپاترسپت luspatercept، هایپرسنسیویتی منجر به قطع درمان در ۱ بیمار (۰/۴٪) شد.

واکنش‌های محل تزریق: واکنش‌های محل تزریق (شامل اریتم، خارش، تورم و راش در محل تزریق) در ۲/۲٪ از بیماران بتاتالاسمی دریافت‌کننده لوسپاترسپت luspatercept گزارش شد (دارونما ۱/۸٪). در مطالعات بالینی، همه رخدادهای درجه ۱ بودند و هیچ کدام منجر به قطع درمان نشدند.

حوادث ترومبوآمبولیک: حوادث ترومبوآمبولی (شامل ترومبوز ورید عمقی، ترومبوز ورید پورتال، سکنه مغزی ایسکمیک و آمبولی ریوی) در ۳/۶٪ از بیماران بتاتالاسمی دریافت‌کننده لوسپاترسپت luspatercept رخ داده است (دارونما ۰/۹٪). همه رخدادهای در بیمارانی که اسپلنکتومی شده بودند و حداقل یک ریسک فاکتور دیگر داشتند گزارش شد.

گزارش عوارض جانبی مشکوک: گزارش عوارض جانبی مشکوک پس از صدور مجوز فرآورده دارویی مهم است. این امکان نظارت مستمر بر تعادل سود/خطر محصول دارویی را

فراهم می‌کند. از متخصصان مراقبت‌های بهداشتی خواسته می‌شود هر گونه واکنش جانبی مشکوک را از طریق سیستم گزارش‌دهی ملی گزارش کنند.

مصرف بیش از حد دارو (EMA)

مصرف بیش از حد لوسپاترسپت luspatercept ممکن است باعث افزایش در مقادیر هموگلوبین بالاتر از سطح مطلوب شود. در صورت مصرف بیش از حد، درمان با لوسپاترسپت luspatercept باید تا زمانی که $Hb \leq 11 \text{ g/L}$ باشد به تعویق بیفتد.

شرایط یا محدودیت‌ها با در نظر گرفتن استفاده ایمن و مؤثر از فرآورده دارویی (EMA)

برنامه مدیریت ریسک (RMP)^۱

نهاد مسئول صدور مجوز بازاریابی (MAH)^۲ باید فعالیت‌ها و مداخلات فارماکوویژلانس مورد نیاز را که با جزئیات در برنامه مدیریت ریسک (RMP) توافق شده و در مازول ۱.۸.۲ مجوز بازاریابی ارائه شده و هر گونه به‌روزرسانی توافق شده بعدی RMP را انجام دهد.

یک RMP به‌روزشده باید ارائه شود:

- بنا به درخواست آژانس دارویی اروپا؛

- هر زمان که سیستم مدیریت ریسک تغییر یابد، به ویژه در نتیجه دریافت اطلاعات جدید

که ممکن است منجر به تغییر قابل توجهی در ایندکس سود/خطر شود یا در نتیجه رسیدن به یک نقطه عطف مهم (فارماکوویژلانس یا به حداقل رساندن خطر).

RMP به‌روزشده باید در مهلت توافق شده CHMP ارائه شود.

1. Risk management plan
2. Marketing Authorisation Holder

اقدامات اضافی برای به حداقل رساندن ریسک

قبل از رونمایی از ربلوزیل REBLOZYL در هر کشور عضو، نهاد مسئول صدور مجوز بازاریابی (MAH) باید در مورد محتوا و فرمت برنامه آموزشی، از جمله رسانه‌های ارتباطی، روش‌های توزیع، و سایر جنبه‌های برنامه، با مرجع صلاحیت‌دار ملی به توافق برسد.

MAH باید اطمینان حاصل کند که در هر کشور عضوی که ربلوزیل REBLOZYL در آن به بازار عرضه می‌شود به همه پرسنل مراقبت‌های بهداشتی (HCP) که قصد تجویز ربلوزیل REBLOZYL را دارند، یک بسته اطلاعاتی HCP ارائه می‌شود که حاوی موارد زیر است:

- اطلاعات در مورد محل پیدا کردن آخرین SmPC؛

- چک لیست HCP

چک لیست متخصصان مراقبت‌های بهداشتی (EMA)

چک لیست HCP باید قبل از شروع درمان، در هر تجویز، و سپس در فواصل منظم هنگام انجام فالوآپ استفاده شود. چک لیست HCP باید حاوی پیام‌های کلیدی زیر باشد:

اطلاعات حاصل از مطالعات انجام‌شده روی حیوانات نشان‌دهنده توکسیسیته تولید مثلی و جنینی لوسپاترسپت luspatercept است و بنابراین در دوران بارداری منع مصرف دارد.

یادآوری کنید که لوسپاترسپت luspatercept در دوران بارداری و در WCBP بدون استفاده از روش پیشگیری از بارداری مؤثر، منع مصرف دارد.

نیاز به ارائه مشاوره قبل از شروع درمان و پس از آن به طور منظم با توجه به خطر بالقوه تراتوژن بودن لوسپاترسپت luspatercept و اقدامات لازم برای به حداقل رساندن این خطر.

قبل از شروع درمان تست بارداری باید انجام و نتایج منفی توسط پزشک تجویزکننده تأیید شود و در فواصل زمانی مناسب تکرار شود.

در طول درمان با لوسپاترسپت luspatercept، بیماران باید از روش‌های پیشگیری از بارداری بسیار مؤثر استفاده کنند.

در حین درمان، زنان نباید باردار شوند. اگر فردی باردار شود یا می‌خواهد باردار شود، لوسپاترسپت luspatercept باید قطع شود. زنان در سنین باروری باید از روش پیشگیری از بارداری بسیار مؤثر در طول درمان با لوسپاترسپت luspatercept و حداقل ۳ ماه پس از قطع درمان استفاده کنند.

نیاز به ارائه مشاوره در صورت بارداری و ارزیابی نتیجه هر بارداری.

اگر بارداری در طول درمان یا طی ۳ ماه پس از قطع درمان با لوسپاترسپت luspatercept رخ دهد، به بیمار یادآور شوید که باید بدون توجه به پیامدهای نامطلوب مشاهده شده، از طریق آدرس ایمیل یا مراجعه به URL ارائه شده در مطالب، به HCP، NCA، و/یا به Celgene گزارش دهد.

استفاده در جمعیت‌های خاص

بارداری

خلاصه ریسک

بر اساس یافته‌های مطالعات تولیدمثل در مدل‌های حیوانی، REBLOZYL ممکن است در صورت تجویز به یک زن باردار باعث آسیب جنین شود. هیچ داده‌ای در مورد مصرف ربلوزیل REBLOZYL در زنان باردار وجود ندارد تا خطر ناهنجاری‌های مادرزادی عمده، سقط جنین، یا پیامدهای نامطلوب مادر یا جنین را به همراه داشته باشد. در مطالعات تولیدمثل در مدل‌های حیوانی، تجویز luspatercept-aamt به موش‌های باردار و خرگوش‌ها در طول دوره اندام‌زایی منجر به پیامدهای رشد نامطلوب از جمله مرگ و میر رویان/ جنین، تغییرات در رشد، و ناهنجاری‌های ساختاری در مواجهه (بر اساس سطح زیر منحنی [AUC] شد) با بالاتر از آنهایی که در حداکثر دوز توصیه شده برای انسان (MRHD) رخ می‌دهند (به داده‌ها مراجعه کنید). به زنان باردار در مورد خطرات بالقوه جنین توصیه کنید.

خطر زمینه‌ای تخمینی نقایص مادرزادی و سقط جنین برای جمعیت عمومی ناشناخته است. همه حاملگی‌ها دارای خطر زمینه‌ای نقص مادرزادی، مرگ یا سایر پیامدهای نامطلوب

هستند. در جمعیت عمومی ایالات متحده، خطر زمینه‌ای تخمینی نقایص مادرزادی و سقط جنین در حاملگی‌های بالینی شناخته شده به ترتیب ۲ تا ۴ درصد و ۱۵ تا ۲۰ درصد است.

شیردهی

خلاصه ریسک

Luspatercept-aamt در شیر موش‌های شیرده شناسایی شده است. هنگامی که یک دارو در شیر حیوانات وجود دارد، احتمال دارد که دارو در شیر انسان نیز وجود داشته باشد. هیچ اطلاعاتی در مورد وجود ربلوزیل REBLOZYL در شیر انسان، اثرات آن بر کودک شیرخوار یا اثرات آن بر تولید شیر وجود ندارد. به دلیل احتمال بروز عوارض جانبی جدی در کودک شیرخوار، به بیماران توصیه کنید که در طول درمان با ربلوزیل REBLOZYL و تا ۳ ماه پس از آخرین دوز، شیردهی توصیه نمی‌شود.

توانایی باروری در مردان و زنان

تست بارداری

قبل از شروع درمان با ربلوزیل REBLOZYL، آزمایش بارداری برای زنان دارای در سنین باروری توصیه می‌شود.

پیشگیری از بارداری

زنان

ربلوزیل REBLOZYL ممکن است هنگام تجویز به زنان باردار باعث آسیب جنین - رویان شود (به مصرف در جمعیت‌های خاص (۸.۱) مراجعه کنید). به بیماران زن در سنین باروری توصیه کنید که در طول درمان با ربلوزیل REBLOZYL و حداقل ۳ ماه پس از آخرین دوز، از پیشگیری مؤثر از بارداری استفاده کنند.

نباروری

زنان

بر اساس یافته‌های موجود در حیوانات، ربلوزیل، REBLOZYL ممکن است باروری زنان را مختل کند (به سم‌شناسی غیربالینی (۱۳.۱) مراجعه کنید). اثرات نامطلوب بر باروری در موش‌های ماده پس از یک دوره بهبودی ۱۴ هفته‌ای برگشت‌پذیر بود.

استفاده در کودکان

ایمنی و اثربخشی در بیماران اطفال ثابت نشده است. بر اساس یافته‌های موجود در حیوانات جوان، ربلوزیل REBLOZYL برای استفاده در بیماران اطفال توصیه نمی‌شود (به سم‌شناسی غیربالینی (۱۳.۱) مراجعه کنید).

استفاده در سالمندان

مطالعات بالینی REBLOZYL در تالاسمی بتا شامل تعداد کافی از بیماران ۶۵ ساله و بالاتر برای تعیین اینکه آیا آنها متفاوت از بیماران جوان‌تر پاسخ می‌دهند یا خیر، را شامل نشد. مطالعات بالینی ربلوزیل REBLOZYL برای درمان کم‌خونی در MDS-RS و MDS/MPN-RS-T شامل ۲۰۶ (۷۹٪) بیمار بالاتر از ۶۵ سال و ۹۳ (۳۶٪) بیمار بالای ۷۵ سال بود. هیچ تفاوتی در ایمنی یا اثربخشی بین بیماران مسن (۶۵ سال و بیشتر) و جوان‌تر مشاهده نشد.

فصل نوزدهم: مراقبت و درمان چند تخصصی

ماهیت مادام‌العمر و چندعضوی تالاسمی وابسته به تزریق خون، رویکردی چندتخصصی را برای مراقبت از بیمار تحمیل می‌کند. با افزایش بیماران در سال‌ها، نیازهای اساسی در تزریق خون و آهن‌زدایی، حتی اگر به صورت مناسب و با مطابق با استانداردهای بین‌المللی تأمین شود، به تدریج برای حفظ زندگی و رفاه و دستیابی به یکپارچگی اجتماعی ناکافی می‌شوند. به همین دلیل، از متخصصان در چندین رشته پزشکی شامل اما نه محدود به قلب، کبد و غدد درون ریز خواسته می‌شود تا با نظارت و ارائه مدیریت فعال مسمومیت آهن و اختلال عملکرد اندام در زمینه تخصصی خود مشارکت کنند.

مقدمات مختلفی برای ارائه خدمات هدفمندتر و تخصصی‌تر به بیماران مبتلا به اختلالات هموگلوبین رایج شده است.

در بخش هماتولوژی: توسعه کلینیک‌های هماتولوژی (غیر بدخیم) جدا از خدمات هماتولوژی بدخیم.

فضای اختصاصی در واحدهای اطفال که در آن بیماران تا دوران نوجوانی خود و در بسیاری از موارد تا بزرگسالی خود باقی ماندند.

فضای اختصاصی در واحدهای هماتولوژی (مشابه بیماران بدخیم هماتولوژی/ انکولوژی) یا مراکز انتقال خون بیمارستان‌ها.

توسعه واحدها/ مراکز تالاسمی «مستقل» بر اساس اصل بیماران سرپایی مرتبط با بیمارستان‌های سطح سوم.

در بخش‌ها و کلینیک‌های عمومی اطفال یا اطفال / انکولوژی یا هماتولوژی عمومی بدون هیچ گونه ترتیبی برای فضای اختصاصی یا توسعه خدمات تخصصی.

توسعه مراکزی که توسط NGOهای بیمار با همکاری داروسازان / صلیب سرخ / متخصصین مراقبت‌های بهداشتی اداره می‌شود.

در تیم چند تخصصی، بیمار باید نقش کلیدی در سازماندهی مراقبت و تصمیم‌گیری داشته باشد. مشارکت بیمار برای رابطه مراقب/ بیمار و به ویژه با توجه به نیاز به حمایت از خود مدیریتی او و تطابق مداوم بیمار با درمان تجویز شده ضروری است.

مشارکت دادن بیماران در بحث‌ها و تصمیم‌گیری‌هایی که به زندگی آنها مربوط می‌شود امری حیاتی است و همه باید تلاش کنند تا یک ساختار خوب و برنامه منظم و معنادار از مشارکت فعال بیماران ایجاد شود.

نمونه‌ای از ساختار رویکرد بین‌رشته‌ای برای مراقبت از اختلالات هموگلوبین که در برخی از مراکز مرجع اروپایی انجام شده و با پیامد موفقیت‌آمیز بیماران همراه بوده در جدول زیر ارائه شده است (جدول ۱). با توجه به اینکه این مراکز به طور معمول در حال درمان بیماران مبتلا به سیکل سل نیز (SCD) هستند بسیاری دیگر از متخصصان مهم مراقبت‌های بهداشتی مورد نیاز هستند.

جدول ۱. تیم بین تخصصی برای مراقبت از اختلالات هموگلوبین

تخصص	توضیحات
هماتولوژیست/ متخصص اطفال/ متخصص داخلی	معمولاً پزشک مسئول مراقبت‌های معمول از جمله نظارت بر بار آهن است. معمولاً تیم چند تخصصی را هماهنگ می‌کند. با توجه به تعداد بیماران توسط سایر پزشکان جوان‌تر پشتیبانی می‌شود
پرستاران آموزش دیده	پرستاران هموگلوبینوپاتی آموزشی دیده و مجرب که جدای از وظایف معمول مانند نظارت بر تزریق خون و تریاژ بیماران، به دلیل ارتباط نزدیک‌تر با بیماران، نقش بسزایی در مشاوره و حمایت روان‌شناختی دارند.
متخصص قلب و عروق	علاقه و تجربه ویژه در عوارض قلبی تالاسمی. همه بیماران را از دوران کودکی زیر نظر دارد، در هر گونه اصلاح مدیریتی با پزشک اصلی همکاری می‌کند و در صورت بروز عوارضی مانند آریتمی مسئولیت را بر عهده می‌گیرد.
متخصص غدد	همه بیماران را معمولاً از اوایل نوجوانی از نظر این عوارض بسیار شایع تالاسمی تحت نظر دارد. جدای از ارتباط با تیم چند تخصصی، همکاری با متخصصین زنان در مورد ناباروری و بارداری وجود دارد.
متخصص کبد	بیماری کبدی در جمعیت سالخورده تالاسمی در حال افزایش است. عملکرد کبد از سنین پایین توسط تیم درمان کنترل می‌شود، اما اختلال مداوم در عملکرد کبد، اضافه بار آهن و هیپاتیت ویروسی نیاز به مشاوره با متخصص کبد دارد.
روانشناس/ مددکار اجتماعی	اینها اساس خدمات حمایتی هستند و باید همیشه بخشی از تیم باشند. بسیاری از مسائل ممکن است توسط سایر پزشکان یا پرستاران تشخیص داده نشود و مراجعه دوره‌ای روانشناس می‌تواند مسائل را برای همه بیماران آشکار کند. آنها فقط برای ارجاع در هنگام بروز مشکلات عاطفی حاد نیستند. مشکلات مالی و انزوای اجتماعی به خصوص در جایی که پوشش بهداشتی همگانی در دسترس نیست می‌تواند به پیامدهای منفی بیماران کمک کند. پشتیبانی از تیم مراقبت‌های بهداشتی نیز ممکن است ضروری

توضیحات	تخصص
باشد.	
عضوی از تیم مشارکتی در بارداری های مورد نظر و در حال انجام. مشاوره قبل از بارداری به همراه متخصص خون، غدد و قلب و عروق ضروری است اما کار گروهی در دوران بارداری نیز برای نتایج خوب ضروری است.	متخصص زنان و زایمان
همه بیماران باید حداقل سالیانه از نظر عوارض دندانی و فک بالا به طور معمول تحت نظر باشند.	مراقبت از دندان

مراکز تخصصی مرجع در درمان اختلالات هموگلوبین

برخی از مزایای ذکر شده در جدول زیر و در چارچوب دستورالعمل اتحادیه اروپا (2011/24/EU) (که در بالا ذکر شد) در زمینه تسهیل و محافظت از حقوق بیماران مبتلا به بیماری های نادر (RDs)، از جمله کم خونی های نادر و اختلالات هموگلوبین، برای دریافت مراقبت های بهداشتی فرامرزی، بر اهمیت توسعه و ادغام دانش و تجربه تخصصی و همچنین شبکه سازی بین مراکز تخصصی تأکید می کند همان طور که در مورد بیماری های نادر در سراسر اتحادیه اروپا اتفاق افتاده است، از این ایده ها و سیاست ها، زمانی که متناسب با نیازها و وضعیت حاکم در هر کشور یا منطقه ای از جهان باشد، بیماران مبتلا به اختلالات هموگلوبین، متخصصان مراقبت های بهداشتی و سیستم های مراقبت بهداشتی در کل می توانند سود قابل توجهی داشته باشند.



فراهم کردن دسترسی بیماران و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی به کارشناسان و متخصصان در تمام کشورهای عضو اروپایی، صرف نظر از کشور مبدأ، در نتیجه کاهش نابرابری‌ها و به حداکثر رساندن هزینه اثر بخشی استفاده از منابع.

اجرای نظارت اپیدمیولوژیک در سراسر اتحادیه اروپا که داده‌های قابل مقایسه در مورد بیماران مبتلا به کم‌خونی‌های نادر (RAs) را جمع‌آوری می‌کند و برنامه‌های پیشگیرانه برای مقابله با RA ها را راه‌اندازی می‌کند.

تقویت بهترین شیوه‌ها برای پیشگیری، تشخیص و مدیریت بالینی

ترویج، اشتراک‌گذاری تجارب و دانش، و حمایت از تحقیقات و افزایش آگاهی از RA

تسهیل انتقال دستورالعمل 2011/24/EU مورخ ۹ مارس ۲۰۱۱ در مورد اعمال حقوق بیماران در مراقبت‌های بهداشتی فرامرزی. شبکه‌های مرجع اروپایی (ERN) بین ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و مراکز تخصص یکی از نکات اصلی این دستورالعمل است، به‌ویژه برای بیماری‌های نادر. این شبکه‌ها ابزاری برای بهبود دسترسی به تشخیص و ارائه مراقبت‌های بهداشتی با کیفیت بالا برای همه بیمارانی خواهند بود که دارای شرایطی هستند که نیاز به متمرکز سازی منابع و تخصصها از دارند و همچنین می‌توانند نقاط کانونی برای آموزش پزشکی و تحقیقات، انتشار اطلاعات و ارزیابی، به ویژه برای بیماری‌های نادر باشند.

