

مقاله خود آموزی

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به متخصصین بیماریهای داخلی، کودکان و پزشکان عمومی پاسخ دهنده به پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۱/۵ امتیاز تعلق می گیرد.

بتا تالاسمی

دکتر اعظم السادات هاشمی^{۱*}، دکتر فروغ السادات نورانی^۲، دکتر جمشید آیت اللهی^۳، دکتر علیرضا جناب زاده^۴، دکتر مریم خیر اندیش^۵

این بیماری در حال حاضر به عنوان یک معضل طب و جامعه مطرح می باشد. تالاسمی ها به سه دسته تالاسمی ماژور، مینور و اینترمدیا تقسیم بندی می شوند. شروع علائم معمولاً از ۶ ماهگی به صورت رنگ پریدگی است که مرتب بر شدت آن افزوده می شود. تالاسمی به آسانی بر اساس کم خونی شدید به همراه هپاتواسپلنومگالی تشخیص داده می شود. سطح هموگلوبین تا حدود سطح Hb تا حدود ۳-۴ g/dl کاهش می یابد، RBCها به طور مشخص هایپوکرم هستند، پویکیلوسیتوز زیاد (تنوع بی نهایت در شکل RBCها) شامل تارگت سلها، سلولهای قطره اشکی و تخم-مرغی، اپتوسیتوز، RBCهای قطعه قطعه و میکرواسفروسیتها وجود دارند که نتیجه عدم توازن سنتز زنجیره های گلوبین هستند. عوارض این بیماری شامل اختلالات اندوکراین، نارسایی کبدی و نارسایی قلب است. درمان این بیماری شامل تزریق خون، اسپلنکتومی، آهن زدایی و پیوند مغز استخوان می باشد.

امروزه از درمان های آهن زدایی جدیدی با نام های ICL670 و Deferiprone یا L1 (DFP) و Desferrothiocin یا DFT استفاده می شود.

واژه های کلیدی: تالاسمی، هموگلوبینوپاتی، آهن زدایی

مقدمه

بیماری تالاسمی شایع ترین هموگلوبینوپاتی ارثی جهان است (۱)

اهداف

هدف از نگارش این مقاله آشنا کردن بیشتر پزشکان با تالاسمی، انواع و درمان آن می باشد.

اهداف یادگیری: این مقاله جهت استفاده کلیه پزشکان و به خصوص پزشکان عمومی و متخصص اطفال و داخلی ارایه گردیده به طوریکه در پایان قادر باشند:

- تالاسمی و انواع آن را تشخیص بدهند.
- با خصوصیات اپیدمیولوژیک تالاسمی آشنا شوند.
- خصوصیات بالینی و انواع درمانی تالاسمی را شرح بدهند.
- کاربرد انواع روش های آزمایشگاهی بیماری را بدانند.
- درمان انتخابی و انواع درمان های جدید را شرح بدهند.

چکیده

تالاسمی شایع ترین هموگلوبینوپاتی ارثی جهان است. در این بیماری کاهش یا فقدان در سنتز یک یا چند زنجیره گلوبین وجود دارد. بیماری تالاسمی از سال ۱۹۲۵ به عنوان یک سندرم شامل اسپلنومگالی، دفرمیتی استخوانی و آنمی شناخته شد.

* نویسنده مسئول: استادیار گروه اطفال، فوق تخصص بیماری های خون و اتکولوژی اطفال تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۱

Email: dr_a_hashemi@yahoo.com

۲-۵ پزشک عمومی - مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری

۳- دانشیار گروه عفونی

۴- دستیار گروه کودکان

۱-۵ دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

و به سه شکل روی می‌دهد:

۱- تالاسمی مینور (صفت تالاسمی) که آنمی همولیتیک خفیف بدون علامت ایجاد می‌کند و در شرایط استراس زا مانند بارداری و یا عفونت‌های شدید کم خونی در حد متوسط ایجاد می‌شود.

۲- تالاسمی اینترمدیا (بینابینی) که به صورت بزرگ شدن طحال و آنمی متوسط تا شدید بروز می‌کند و شکل هموزیگوت بیماری است. این بیماران قادرند هموگلوبین Vgr/dl را بدون تزریق مکرر خون تحمل کنند.

۳- تالاسمی ماژور (به آنمی کولی نیز معروف شده است) که منجر به آنمی شدید می‌گردد و در صورت عدم تزریق خون، به نارسایی قلبی و مرگ در اوایل کودکی منجر می‌شود. تالاسمی ماژور طی چند ماه اول زندگی با افت سطح هموگلوبین جینی خود را نشان می‌دهد.

اخیراً نوع چهارمی نیز در نظر گرفته شده که تنها اندکی از سنتز زنجیره بتا کاهش می‌یابد و ممکن است تنها یک میکروسیتوز خفیف وجود داشته باشد (۱۱).

تظاهرات بالینی بتا تالاسمی ماژور: شروع علائم معمولاً از ۶ ماهگی به صورت رنگ پریدگی، بی‌اشتهایی و تب است. با پیشرفت آنمی بیمار کاهش تحمل فعالیت و دردهای استخوانی بروز می‌کند. اغلب موارد شدید بیماری با عدم رشد کافی، اشکال در تغذیه، بیقراری، تب متناوب و عدم بهبودی پس از عفونت‌ها تظاهر می‌یابد. در هنگام رشد کودک چنانچه، تزریق خون درمان نشود هپاتواسپلنومگالی زردی و تغییرات شاخص استخوان به علت هایپرپلازی شدید اریتروئیدها و به دنبال آن وسیع شدن مغز استخوان مانند تغییر استخوان‌های صورت به شکل برجسته شدن استخوان پیشانی، استخوان‌های گونه و فک بالا، توأم با تأخیر رشد فیزیکی و تکامل کودک بروز می‌کند (۱۲، ۱۳). علائم بالینی ناشی از بتا تالاسمی ماژور را می‌توان در دو دسته از بیماران به طور جداگانه در نظر گرفت: دسته اول بیمار مبتلا به تالاسمی که به طور منظم تزریق خون شده و رشد و تکامل نخستین، طبیعی و بزرگی طحال در حد خفیف است. با تجمع آهن و آسیب دیدن بافت‌ها در پایان دهه نخست زندگی مجموعه‌ای از علائم شامل اختلال در

که یکی از مشکلات جامعه امروزی ما و بسیاری از کشورهای جهان بوده (۲، ۳) و شایع‌ترین بیماری ارثی در ایران است (۴). تالاسمی گروه هتروژنی از ناهنجاریهای سنتز هموگلوبین است که در آن نقص اساسی در ساختمان مولکولی هموگلوبین نیست، بلکه اختلال کمی در سنتز زنجیره‌های گلوبینی است که منجر به آن رسوب زنجیره فراوان‌تر، اختلال در بلوغ و ادامه حیات گلوبول‌های قرمز شود (۵، ۶، ۷). واژه تالاسمی (Thalassemia) برای اولین بار در سال ۱۹۲۵ مطرح شد. Thomas Cooley پزشک متخصص کودکان متوجه کودکانی با کم خونی شدید، بزرگی طحال و تغییر شکل استخوان صورت و جمجمه شد که اغلب از خانواده‌های ایتالیایی و یا مهاجران از کشورهای اطراف مدیترانه بودند. وی این بیماری را تالاسمی نامید که از دو جز *Thalassa* به معنی دریا و *Emia* به معنی خون تشکیل شده و در آن سال‌ها به صورت بیماری کم خونی که از اطراف دریا بر می‌خیزد، تفسیر شد (۸). تالاسمی در نواحی مدیترانه، نواحی استوایی و مناطق نزدیک استوا در قاره‌های آفریقا و آسیا بیشترین شیوع را دارد. کمربند تالاسمی در برگرنده کشورهای اطراف دریای مدیترانه (کشورهای جنوبی اروپا مثل ایتالیا، یونان، قبرس)، شبه جزیره عربستان و قسمت‌هایی از آفریقا، کشورهای ترکیه، ایران، هند، منطقه آسیای جنوب شرقی به خصوص تایلند، کامبوج و جنوب چین است. شیوع اختلال ژنتیک مربوط به تالاسمی در این مناطق از ۲/۵ تا ۱۵ درصد است. حدود ۳٪ از جمعیت جهان ناقل ژن بتا تالاسمی هستند که این ناقلین ژن در ایتالیا و یونان بیشتر دیده می‌شوند، ولی در آفریقای شمالی و غربی، ترکیه، ایران، سوریه، نژاد عرب به خصوص عربستان سعودی، پاکستان و هند نیز وجود دارد. در کشور ما در استان‌های شمالی و سواحل جنوب کشور این بیماری شایع‌تر است، هرچند در سایر مناطق نیز کم و بیش دیده می‌شود.

تخمین زده می‌شود که حدود ۹۵٪ مبتلایان در آسیا، هند و خاورمیانه متولد می‌شوند (۸) و متوسط شیوع آن در این مناطق ۴٪ است (۹). بیش از دو میلیون ناقل بتا تالاسمی و بیش از ۱۵ هزار بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در ایران زندگی می‌کنند (۱۰).

انواع بتا تالاسمی: تالاسمی بتا شایع‌ترین نوع تالاسمی است،

بیمار، سطح آهن و اسید فولیک اندازه گیری شود. فواصل بین تزریق خون به طور متوسط هر ۳-۵ هفته است که در سنین رشد هر ۳-۴ هفته یک بار توصیه می شود. بهتر است سرعت تزریق خون ۳ سی سی به ازای هر کیلوگرم در ساعت باشد. بیمارانی که دچار نارسایی قلبی هستند تزریق خون باید هر یک تا دو هفته با سرعت 2 cc/kg انجام شود تا حجم کمتری خون وارد بدن گردد (۲۵).

عوارض تزریق خون:

عفونت: تا چندین سال قبل ۲۵٪ بیماران تحت ترانسفیوژن با ویروس هپاتیت B مواجه می شدند که در حال حاضر وقوع آن به علت غربالگری دهندگان خون کاهش یافته است (۲۶، ۲۷). هپاتیت C شایع ترین علت هپاتیت در تالاسمی های بالای ۱۵ سال است که به علت احتمال نارسایی کبد و کارسینوم هپاتوسلولار در مبتلایان به هپاتیت C درمان با اینترفرون آلفا پیشنهاد می شود (۲۸). وقوع هپاتیت C در مبتلایان به تالاسمی زیر ۱۵ سال، ۵٪ و در بالغین بالای ۲۵ سال، ۷۵٪ است (۲۹).

عفونت با ارگانیسم های نادر که در افراد سالم پاتوژن نیستند منجر به بیماری تب دار و علائم انتریت در بیماران می شود (۳۰، ۳۱).

تجمع آهن: اندازه گیری سطح فریتین در تعیین وضعیت تجمع آهن کمک کننده است. پراکسیداسیون غشاء سلولی علت اصلی آسیب ناشی از آهن می باشد. این اثر با افزایش آسکوربیک اسید تشدید شود و با ویتامین E یا دفروکسامین بهبود می یابد. مبتلایان به تالاسمی و تجمع آهن کمبود ویتامین E دارند.

رسوب آهن در ارگان های مختلف از جمله قلب، کبد، طحال و غدد درون ریز سبب اختلال در رشد، دیابت، عدم بلوغ و نارسایی قلب و کبد می شود.

فریتین سرم شایع ترین اندکس از میزان ذخایر آهن است. اما تنها ۱٪ از کل ذخیره آهن را نشان می دهد. تعیین میزان آهن و کبد با بیوپسی از آن دقیق ترین و حساس ترین تست تعیین کننده لود آهن بدن است. هرچند عارضه این روش نادر است اما به عنوان یک روش تهاجمی در نظر گرفته می شود. تکنیک های غیر تهاجمی برای ارزیابی آهن بافتی وجود دارد که Magnetic

رشد (۱۴)، دیابت (۱۵) هایپوپاراتیروئیدیسم و نارسایی غده آدرنال (۱۶) و نارسایی کلیوی پیش رونده (۱۷) بروز خواهد کرد. در این بیماران بروز صفات ثانویه جنسی دچار تأخیر شده یا اصلاً دیده نمی شود (۱۸). شایع ترین علت مرگ که معمولاً در پایان دهه دوم زندگی یا آغاز دهه سوم اتفاق می افتد ناشی از مشکلات قلبی است (۱۹، ۲۰) که به علت نارسایی قلب یا مرگ ناگهانی در پی آریتمی خواهد بود (۲۱). استفاده زیاد از داروهای آهن زدا می تواند این عوارض را به تأخیر بیاورد. اما دسته دوم در کودکانی که تزریق خون به طور کافی نداشته اند، علاوه بر اختلالات رشد و تکامل، بزرگی طحال نیز دیده می شود و مرتباً بر اندازه آن افزوده می شود که می تواند کم خونی بیمار را تشدید نموده حتی باعث کاهش تعداد پلاکت ها و خونریزی شود (۲۲، ۲۳).

علائم آزمایشگاهی: CBC و اسمیر خون محیطی برای تشخیص

کافی است. در فرم شدید سطح هموگلوبین $8-2 \text{ gr/dl}$ است. MCV و MCH پایین و RDW در تالاسمی ماژور افزایش می یابد. لوکوسیتور وجود دارد، سطح پلاکت نرمال است. در اسمیر خون محیطی، هیپوکروم میکروسیتوز، هیپوکروم ماکروسیتوز، RBC هسته دار، Basophilic Stippling و لوکوسیت نابالغ وجود دارد. سطح آهن سرم افزایش یافته و سطح اشباع آن تا ۸۰٪ رسیده و فریتین افزایش یافته است (۱۱).

درمان: مبتلایان به تالاسمی مینور به درمان خاصی نیاز ندارند در حالی که درمان مبتلایان به تالاسمی ماژور شامل ترانسفیوژن خون، درمان آهن زدایی، اسپلنکتومی و پیوند مغز استخوان است.

ترانسفیوژن خون: اولین اقدام مؤثر در جهت افزایش طول عمر بیماران است که باعث به حداقل رسیدن عوارض آنمی و خونسازی غیر مؤثر و عوارض ناشی از آن می شود. زمان شروع ترانسفیوژن به محض علامت دار شدن بیمار است. پس از سالها استفاده از این روش عدم کفایت آن روشن شده است و امروزه استفاده از درمان های آهن زدایی به موازات ترانسفیوژن کاربرد دارد (۲۴). رژیم های ترانسفیوژن متعددی وجود دارد که یکی از آنها قابل قبول است. این رژیم سعی دارد که سطح هموگلوبین را در حد $9/5 - 9 \text{ gr/dl}$ نگهدارد. قبل از شروع تزریق خون باید فنوتیپ RBC، واکسیناسیون هپاتیت B و بررسی وضعیت هپاتیت

در روز تجویز می‌شود اما عوارضی چون دیسفانکشن کبدی، نارسایی حاد کلیه، سیتوپنی، اختلال بینایی و شنوایی دارد (۳۴).

Deferiprone (DFP): که استفاده انحصاری از آن فایده ندارد در کاهش لود آهن قلب بسیار مؤثرتر بوده و تجویز همزمان آن با DFO پیشنهاد می‌شود (۳۵، ۳۶). اگر آنولوسیتوز به عنوان عارضه مهم آن در ۶۰٪ از بیماران دیده می‌شود. از جمله عوارض جانبی شایع ولی نه چندان پراهمیت می‌توان به تهوع، استفراغ، تغییرات سطوح آنزیمهای کبدی خصوصاً در مبتلایان به هیپاتیت C اشاره کرد

ICL670: یک داروی فعال خوراکی است که نسل جدید از آهن‌زداها است که اثر بخشی بیشتری نسبت به DFP و DFO در جذب آهن دارد (۲۸).

Desferrithiocin (DFT): یک داروی خوراکی است که عوارض جانبی آن در دست بررسی بر روی مدل‌های حیوانی است که تغییرات توبولهای پروکسیمال کلیوی از جمله آنها است. یک آنالوگ آن عوارض کمتری دارد که احتمالاً وارد فاز جدید مطالعات انسانی خواهد شد (۲۸).

پیوند مغز استخوان

این روش در تعداد معدودی از بیماران مؤثر است که علت عدم اثر بخشی آن هیپاتومگالی و فیبروز پورت و درمان آهن زدایی ناکافی قبل از پیوند می‌باشد. هر چند پس از پیوند به ترانسفیوژن خون نیازی نیست اما همچنان درمان آهن‌زدایی لازم است نتیجه نهایی بیماران پیوند شده مانند باروری آنها ناشناخته است. هزینه درمان استاندارد طولانی مدت بالاتر از هزینه پیوند می‌باشد (۳۷).

عوامل افزایش دهنده سطح هموگلوبین F

این استراتژی درمانی در حال بررسی است اما متأسفانه نتایج اولیه آن امید بخش نبوده است (۳۸).

ژن توپای (۳۹):

درمان جراحی - اسپلنکتومی (۴۱، ۴۰): معیارهای مختلفی جهت تعیین زمان اسپلنکتومی وجود دارد که در صورت نیاز بیش از ۲۵۰-۲۰۰ cc/kg PRBC در سال برای حفظ سطح هموگلوبین ۱۰ gr/dl این کار صورت بگیرد. ریسک آن حداقل بوده اما

و Resonance Susceptometry Magnetic هر دو تغییرات آهن را نشان می‌دهند. روش MR به ارزیابی آهن ارگان‌های در حال حرکت مانند قلب می‌پردازد که خوشبختانه پیشرفت‌های چشمگیری در MR کاردیووسکولار به منظور ارزیابی آهن میوکارد مبتلایان به تالاسمی صورت گرفته است (۲۸).

درمان آهن‌زدایی: زمان شروع این درمان اصولاً ۲-۱ سال پس از ترانسفیوژن است. توکسیسیتی‌های شدید در صورت آغاز زودتر این درمان بروز می‌کند.

دسفرال (DFO) در سال ۱۹۶۵ به عنوان داروی آهن‌زدا در درمان تالاسمی مورد استفاده قرار گرفت (۳۲). دسفرال از راه دستگاه گوارش جذب نشده و به سرعت از پلاسما برداشت می‌شود. دسفرال در پلاسما نیمه عمر کوتاهی دارد و به محض اتمام تزریق دسفرال آهن‌زدایی نیز متوقف می‌شود. از این رو هرچه مدت تزریق طولانی‌تر باشد درمان مؤثرتر است. بر اساس تجارب به دست آمده پس از ۲۰-۱۰ تزریق خون یا زمانی که میزان فریتین به بیش از ۱۰۰۰ mg رسیده مصرف دارو شروع می‌شود. دوز ۴۰-۳۰ mg/kg در روز طی ۱۲-۸ ساعت به مدت ۵ روز در هفته توسط پمپ مکانیکی به صورت زیر جلدی تزریق می‌شود (۳۳).

عوارض درمان با دسفرال شامل:

۱- عوارض موضعی محل تزریق که در بسیاری از بیماران وجود دارد

۲- کاهش شنوایی که در ۴۰-۳۰٪ بیماران گزارش شده است. کوررنگی و شب کوری نیز وجود دارد. این عوارض غالباً برگشت پذیر بوده و در صورتی که تجمع آهن زیاد نباشد بروز می‌کند. بیماران تالاسمی باید هر ۱۲-۶ ماه یکبار معاینه کامل بینایی و شنوایی شوند.

۳- انفیلتراسیون ریوی

بسیاری از موارد علی‌رغم تمام مزایای DFO آهن‌زدایی با آن کفایت نمی‌کند. در حال حاضر DFO برای ۲۵ هزار از ۷۲ هزار بیمار تالاسمی ماژور تجویز می‌شود و سعی در استفاده از سایر درمان‌های آهن‌زدایی است.

Deferasirox (Exjada): یک داروی جدید بوده که یکبار

وقوع اختلال تحمل گلوکز در تالاسمی ماژور ۲۴-۴٪ و دیابت ملیتوس ۲۶-۰٪ است. هرچند فقدان انسولین ثانوی به تجمع آهن در پانکراس علت اصلی می باشد اما گزارشاتی از هیپرانسولینمی با اختلال در تست تحمل گلوکز پیشنهاد کننده احتمال مقاومت به انسولین است (۴۷،۴۸).

علت اختلال رشد در این بیماران به علت تولید ناکافی هورمون رشد یا فقدان تولید سوماتومدین توسط کبد است. درگیری غدد آدرنال یا تیروئید نیز باعث این اختلال می شود. نارسایی بلوغ در برخی از بیماران تصور می شود که به علت هیپوگنادیسم اولیه می باشد. در حالی که در برخی دیگر به نظر می رسد تأخیر بلوغ ثانویه به نارسایی هیپوفیز و یا ترکیبی از هیپوگنادیسم اولیه و ثانویه باشد. تجمع مقادیر متوسط آهن در هیپوفیز قدیمی می تواند در عملکرد آن اختلال ایجاد کند. سایر علل هیپوگنادیسم در تالاسمی ماژور بتا شامل اختلالات کبدی، هیپوکسی مزمن، دیابت ملیتوس و کمبود روی است (۴۹،۵۰).

پیشگیری: حاملان بتا تالاسمی از راه غربالگری و مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج شناسایی می شوند هنگامی که یک مادر هتروزیگوت در مراقبت های پرناال شناخته شد در صورتیکه همسر او هم حامل باشد، جنین بررسی شده و در مورد ختم حاملگی جنین مبتلا به تالاسمی ماژور مشاوره صورت می گیرد.

سپاسگزاری

از همکاری صمیمانه سرکار خانم راضیه آخوندزردینی تشکر و سپاسگزاری می گردد.

عفونت پس از آن با ارگانسیم های کپسول دار مسأله ساز می باشد (۴۲).

بنابراین ایمنی زایی قبل از عمل و آنتی بیوتیک پروفیلاکسی پس از عمل این عوارض را کاهش می دهد. عمل اسپلنکتومی حتی الامکان تا سن ۵-۴ سالگی به تعویق انداخته می شود.

رژیم غذایی: مکمل های غذایی حاوی فولیک اسید، دوز اندک ویتامین C و E باید به یک رژیم غذایی معمولی اضافه شود. غذاهای آهن دار نباید مصرف شود. نوشیدن قهوه و چای در کاهش جذب آهن از دستگاه گوارش مؤثرند.

عوارض

عوارض قلبی: طیف وسیعی از بیماریهای قلبی شامل پریکاردیت تا نارسایی قلب و آریتمی می شود. میوکارد بطن اولین محل ذخیره آهن است. استراتژی های کاهش بیماری قلبی با بهبود رژیم های آهن زدایی در حال انجام است (۴۳).

عوارض کبدی: بیمارانی که برای مدتی خون دریافت می کنند دچار بزرگی کبد ثانویه به علت ذخیره و تجمع هموسیدرین می شوند.

آنزیمهای کبدی تنها در صورت بروز هپاتیت افزایش می یابد. درمان آهن زدایی پیشرفت بیماری کبدی به سمت سیروز را به تعویق می اندازد.

عوارض هماتولوژیک: ترومبوز

عوارض اندوکراین: شایع ترین اختلال اندوکراین در تالاسمی شامل تأخیر رشد و بلوغ (۴۴) دیابت ملیتوس (۴۵) هیپوتیروئیدی، هیپوپاراتیروئیدی (۴۶) و اختلال عملکرد جنسی در بالغین است.

References:

- 1- Kutlar F. *Diagnostic approach to hemoglobinopathies.* Hemoglobin 2007;31(2):243-50.
- 2- Kiani AA, Mortazavi Y, Zeinali S, Shirkhani Y. *The molecular analysis of beta-thalassemia mutations in Lorestan Province, Iran.* Hemoglobin 2007;31(3):343-9.
- 3- Vichinsky EP. *Changing patterns of thalassemia worldwide.* Ann N Y Acad Sci 2005;1054:18-24.
- 4- Najmabadi H, Karimi-Nejad R, Sahebjam S, Pourfarzad F, Teimourian S, Sahebjam F, et al. *The beta-thalassemia mutation spectrum in the*

- Iranian population*. Hemoglobin 2001 Aug;25(3): 285-96.
- 5- Basak AN. *The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: the Boğaziçi university experience*. Hemoglobin 2007;31(2):233-41.
- 6- Omar A, Abdel Karim E, Gendy WE, Marzouk I, Wagdy M. Egypt J Immunol 2005;12(1):15-24.
- 7- Herklotz R, Risch L, Huber AR. *Hemoglobinopathies--clinical symptoms and diagnosis of thalassemia and abnormal hemoglobins*. Ther Umsch 2006 Jan;63(1):35-46.
- 8- Vichinsky EP, MacKlin EA, Wayne JS, Lorey F, Olivieri NF. *Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease*. Pediatrics 2005 Dec;116(6):e818-25.
- 9- Gomber S, Dewan P. *Physical growth patterns and dental caries in thalassemia*. Indian Pediatr 2006 Dec;43(12):1064-9.
- 10- Derakhshandeh-Peykar P, Akhavan-Niaki H, Tamaddoni A, Ghawidel-Parsa S, Naieni KH, Rahmani M, et al. *Distribution of beta-thalassemia mutations in the northern provinces of Iran*. Hemoglobin 2007;31(3):351-6.
- 11- Berranette FR. *Hematology clinical principles and Applications*, 2 nd ed, 2002:343-7.
- 12- Mortazavi SH, Khojasteh A. *Superior repositioning of the maxilla in thalassemia-induced facial deformity: report of 3 cases and a review of the literature*. J Oral Maxillofac Surg 2007 May; 65(5): 1023-31.
- 13- Drew SJ, Sachs SA. *Management of the thalassemia-induced skeletal facial deformity: case reports and review of the literature*. J Oral Maxillofac Surg 1997 Nov;55(11):1331-9.
- 14- Eshghi P, Alavi S, Ghavami S, Rashidi A. *Growth impairment in beta-thalassemia major: the role of trace element deficiency and other potential factors*. J Pediatr Hematol Oncol 2007 Jan;29(1): 5-8.
- 15- Mowla A, Karimi M, Afrasiabi A, De Sanctis V. *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in beta-thalassemia patients with and without hepatitis C virus infection*. Pediatr Endocrinol Rev 2004 Dec;2 Suppl 2:282-4.
- 16- Drakonaki E, Papakonstantinou O, Maris T, Vasiliadou A, Papadakis A, Gourtsoyiannis N. *Adrenal glands in beta-thalassemia major: magnetic resonance (MR) imaging features and correlation with iron stores*. Eur Radiol 2005 Dec;15(12): 2462-8.
- 17- Aldudak B, Karabay Bayazit A, Noyan A, Ozel A, Anarat A, Sasmaz I, et al. *Renal function in pediatric patients with beta-thalassemia major*. Pediatr Nephrol 2000 Nov;15(1-2):109-12.
- 18- Moayeri H, Oloomi Z. *Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major*. Arch Iran Med 2006 Oct;9(4):329-34.
- 19- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. *Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major*. Blood 2006 May 1;107(9): 3733-7.
- 20- Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. *Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis*. Haematologica 2003 May;88(5):489-96.
- 21- Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. *Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress*. Am J Med 2005 Sep;118(9):957-67.
- 22- Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M,

- Polonifi A, Moysakis I, et al. **Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia**. Ann Hematol 2005 Jun;84(6): 353-7.
- 23- Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, Deftereos S, Tassiopoulos S, Konstantopoulos K, et al. **Hemodynamic assessment of splenomegaly in beta-thalassemia patients undergoing splenectomy**. Ann Hematol 2004 Dec;83(12):775-8.
- 24- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. **Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine**. Haematologica 2004 Oct;89(10): 1187-93.
- 25- Nathan DG, Oski FA. **The thalassemia**. In: **Hematology of Infancy and Childhood**. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 783-879, 811-6.
- 26- Singh H, Pradhan M, Singh RL, Phadke S, Naik SR, Aggarwal R, et al. **High frequency of hepatitis B virus infection in patients with beta-thalassemia receiving multiple transfusions**. Vox Sang. 2003 May;84(4):292-9.
- 27- Mirmomen S, Alavian SM, Hajarizadeh B, Kafaee J, Yektaparast B, Zahedi MJ, et al. **Epidemiology of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in patients with beta-thalassemia in Iran: a multicenter study**. Arch Iran Med. 2006 Oct;9(4):319-23.
- 28- Alan R Cohen, Renzo Galanello, Dudley J Pennell, Melody J Cunningham, Elliott Vichinsky. **Cunningham, and Elliott Vichinsky**. Thalassemia American Society of Hematology 2004.17-18
- 29- Vento S, Cainelli F, Cesario F. **Infections and thalassaemia**. Lancet Infect Dis 2006 Apr;6(4): 226-33.
- 30- Wanachiwanawin W. **Infections in E-beta thalassemia**. J Pediatr Hematol Oncol 2000 Nov-Dec;22(6):581-7.
- 31- Wang SC, Lin KH, Chern JP, Lu MY, Jou ST, Lin DT, et al. **Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassemia major**. Clin Infect Dis. 2003 Oct 1;37(7):984-8.
- 32- Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M, et al. **Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia**. Clin Ther 2007 May;29(5):909-17.
- 33- Richardson DR. **The 10th International Conference on Oral Iron Chelators in the treatment of beta-thalassemia and other diseases and biomed meeting**. Expert Opin Investig Drugs. 2000 May;9(5):1151-4
- 34- Stumpf JL. **Deferasirox**. Am J Health Syst Pharm 2007 Mar 15;64(6):606-16.
- 35- Richardson DR. **The controversial role of deferiprone in the treatment of thalassemia**. J Lab Clin Med 2001 May;137(5):324-9.
- 36- Wu SF, Peng CT, Wu KH, Tsai CH. **Liver fibrosis and iron levels during long-term deferiprone treatment of thalassemia major patients**. Hemoglobin 2006;30(2):215-8.
- 37- Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. **Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up**. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:196-205.
- 38- Gambari R, Fibach E. **Medicinal chemistry of fetal hemoglobin inducers for treatment of beta-thalassemia**. Curr Med Chem 2007;14(2):199-212.
- 39- Qureshi N, Foote D, Walters MC, Singer ST, Quirolo K, Vichinsky EP. **Outcomes of**

- preimplantation genetic diagnosis therapy in treatment of beta-thalassemia: A retrospective analysis.* Ann N Y Acad Sci 2005;1054:500-3.
- 40- Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Chuncharunee S, Thakkinstian A. *In vivo platelet activation and hyperaggregation in hemoglobin E/beta-thalassemia: a consequence of splenectomy.* Int J Hematol 2003 Apr;77(3): 299-303.
- 41- Pinna AD, Argiolu F, Marongiu L, Pinna DC. *Indications and results for splenectomy for beta thalassemia in two hundred and twenty-one pediatric patients.* Surg Gynecol Obstet 1988 Aug;167(2): 109-13.
- 42- Yang XY, Qu Q, Yang TY, Chan WC, Chu JX, Chen Z, et al. *Treatment of the thalassemia syndrome with splenectomy.* Hemoglobin 1988;12(5-6):601-8.
- 43- Atiq M, Bana M, Ahmed US, Bano S, Yousuf M, Fadoo Z, et al. *Cardiac disease in beta-thalassaemia major: Is it reversible?* Singapore Med J 2006 Aug;47(8):693-6.
- 44- Moayeri H, Oloomi Z. *Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major.* Arch Iran Med 2006 Oct;9(4):329-34.
- 45- Khalifa AS, Salem M, Mounir E, El-Tawil MM, El-Sawy M, Abd Al-Aziz MM. *Abnormal glucose tolerance in Egyptian beta-thalassemic patients: possible association with genotyping.* Pediatr Diabetes 2004 Sep;5(3):126-32.
- 46- Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Katounda E, Kaltsas D, et al. *Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia.* J Bone Miner Metab 2006; 24(2):138-45.
- 47- Jyoti S. *Hemraj Ingle and C.T. Deshmukh Insulin Resistance and Beta Cell Function in Chronically Transfused Patients of Thalassemia Major.* Indian Pediatrics 2006 May; 43:394-400.
- ۴۸- زندیان خدامراد، پدرام محمد، هاشمی اعظم السادات، اکرمی پور رضا. *ارزیابی شاخص های گلیکول قوز در غربالگری بتا تالاسمی مینور.* مجله علمی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اهواز. شهریور ۱۳۸۲: ۲۸.
- 49- Louis CK. *Low, Growth of children with beta thalassemia major.* Indian journal of pediatrics 2005 feb; 72: 159-64.
- ۵۰- پدرام محمد، زندیان خدا مراد، اکرمی پور رضا، هاشمی اعظم السادات. *بررسی سطح فریتین سرم در ۲۴۳ بیمار تالاسمی ماژور از شهریور ۷۸ تا شهریور ۷۹ در مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی های دانشگاه علوم پزشکی اهواز.* مجله علمی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اهواز. خرداد ۱۳۸۲: ۱۲.

سؤالات خودآموزی بتا تالاسمی

- ۱- کدامیک از جملات زیر در مورد تالاسمی صحیح است ؟
 الف) شایع ترین هموگلوبینوپاتی ارثی در جهان است.
 ب) در ایران شایع ترین بیماری ارثی است.
 ج) ناهنجاری سنتز هموگلوبین وجود دارد.
 د) نقص اساسی در ساختمان مولکولی هموگلوبین وجود دارد.
- ۲- معنی واژه *Thalassemia* چیست ؟
 الف) بیماری ارثی (ب) بیماری کشنده
 ج) کم خونی ارثی (د) کم خونی در اطراف دریا
- ۳- کدامیک از کشورهای زیر بر روی کمربند تالاسمی قرار ندارد؟
 الف) آمریکای شمالی (ب) جنوب اروپا
 ج) ایران (د) قبرس
- ۴- شیوع تالاسمی در منطقه کمربند تالاسمی چقدر است ؟
 الف) ۱-۲/۵ درصد (ب) ۲/۵-۱۵ درصد
 ج) ۱۵-۲۰ درصد (د) ۲۰-۱۰ درصد
- ۵- بیماری کم خونی مبتلا به تالاسمی با بزرگی طحال به طوری که می تواند هموگلوبین خود را بالای ۸ حفظ کند (بدون خونگیری) جز کدام نوع تالاسمی می باشد.
 الف) α مینور (ب) β مینور
 ج) β اینترمدیت (د) تالاسمی ماژور
- ۶- در صورت عدم تجویز خون، تالاسمی ماژور در اوایل تشخیص با چه تابلویی از بین می رود ؟
 الف) نارسایی قلب (ب) آریتمی قلبی
 ج) نارسایی کبد (د) هایپوکسی مغزی
- ۷- شروع علائم تالاسمی ماژور معمولاً از چه زمانی است ؟
 الف) بدو تولد (ب) ۲ ماهگی
 ج) شش ماهگی (د) ۲ سالگی
- ۸- در صورت عدم تزریق خون در تالاسمی ماژور کدام تغییر ایجاد نمی شود ؟
 الف) Q پایین (ب) هیپاتواسپلنومگالی
 ج) کاهش رشد (د) تغییر چهره
- ۹- علل آسیب بافتیهای مختلف بدن در دهه دوم عمر علی رغم تزریق منظم خون چیست؟
 الف) تجمع خون (ب) مسمویت با روی
 ج) کم خونی (د) هیپوکسی مزمن
- ۱۰- شایع ترین علت مرگ در دهه دوم و سوم عمر چیست ؟
 الف) نارسایی قلب (ب) آریتمی قلب
 ج) هر دو (د) هیچکدام
- ۱۱- کدامیک از موارد تشخیص تالاسمی ماژور صحیح نیست؟
 الف) RDW بالا و MCV, MCH پایین
 ب) فریتین بالا و TIBC پایین
 ج) بازوفیلیک Stippling
 د) هیپوکروم میکروسیتوز و گاهی ماکروسیتوز
- ۱۲- ترانسفیوژن خون در تالاسمی ماژور در چه زمانی شروع می شود؟
 الف) بدو تولد
 ب) شش ماهگی
 ج) شش سالگی
 د) به محض علامتدار شدن بیمار
- ۱۳- شایع ترین علت هیپاتیت در تالاسمی بالای ۱۵ سال
 الف) هیپاتیت A (ب) هیپاتیت B
 ج) هیپاتیت C (د) هیپاتیت دارویی
- ۱۴- کدام جمله در مورد آسیب سلولی توسط آهن درست است؟
 الف) علت اصلی آسیب سلولی توسط آهن با پراکسیداسیون غشاء سلولی است.
 ب) این اثر با ویتامین ث کاهش می یابد.
 ج) در اثر مصرف ویتامین E افزایش می یابد.
 د) اختلال در میتوکندری نیز وجود دارد.
- ۱۵- دقیق ترین و حساس ترین تست برای بررسی آهن بدن؟
 الف) فریتین (ب) TIBC
 ج) بیوپسی کبد (د) بیوپسی طحال
- ۱۶- کدامیک جز عوارض دسفرال نیست؟
 الف) عوارض موضعی
 ب) عوارض گوارش
 ج) عوارض شنوایی
 د) عوارض بینایی
- ۱۷- علت عدم اثر پیوند مغز استخوان:
 الف) هیپاتونومگالی (ب) اسپلنومگالی
 ج) تزریق خون (د) دیابت