

دليل العمل العلاجي لمرضى التلاسيميا



إيماناً من وزارة الصحة بضرورة رفع المستوى العلمي والتقني والمهني، و توحيد الخدمة العلاجية على مستوى القطر وفق أحدث المستجدات العلمية، تقدم وزارة الصحة عملاً جديداً و هو الدليل العلاجي لمرضى التلاسيميا، بلغة عربية علمية متضمناً أحدث التوصيات التي أوصت بها مراكز الأبحاث الطبية العالمية، مرفقاً بصور تخدم وتبسط المعلومات، مذيلاً بالمراجع التي استقى منها معدّوه لمن أراد الاستزادة، ليكون لبنة جديدة راقية في بناء المنظومة الصحية التي وضعت شعارها

«الإنسان هو غاية الحياة و هو منطلق الحياة»

و الله ولي التوفيق

وزير الصحة
الدكتور نزار وهبه يازجي

الأهداف

الهدف العام

تقديم الإرشادات المعتمدة على الدليل العلمي لمعالجة مرضى التلاسيميا المعتمدين على نقل الدم الأطفال وبالغين.

الأهداف المحددة

توفير الإرشادات السريرية في تشخيص التلاسيميا.
توفير الإرشادات السريرية في إجراءات المسح الشامل وتقديم الاستشارات.
توفير الإرشادات السريرية في نقل الدم لمرضى التلاسيميا.
توفير الإرشادات السريرية في المعالجة الخالبة للحديد لمرضى التلاسيميا.
توفير الإرشادات السريرية في تدبير المضاعفات الصحية الهامة عند مرضى التلاسيميا.

لا يتضمن هذا الدليل إرشادات حول:

معالجة مرضى التلاسيميا الذين لا يحتاجون نقل دم دوري
التدبير العلاجي للأجنة المصابين بالتلاسيميا قبل الولادة وداخل الرحم
المسح السكاني.

الفئة المستهدفة

جميع مرضى التلاسيميا من أطفال وبالغين والمعتمدين على نقل الدم.

معيار القبول

مرضى التلاسيميا من أطفال وبالغين والمعتمدين على نقل الدم.

التعريف:

مرضى التلاسيميا المعتمدين على نقل الدم هم المرضى الذين يحتاجون نقل دم بشكل دوري طوال حياتهم

دليل العمل الوطني في معالجة التلاسيميا

المعتمدة على نقل الدم

تستهدف هذه الإرشادات السريرية المعتمدة على أفضل الأدلة العلمية المتوافرة حالياً وضع أسس علمية للممارسة السريرية في معالجة مرضى التلاسيميا المعتمدين على نقل الدم.

الامتثال لهذه الإرشادات السريرية قد لا يضمن أفضل النتائج لكل الحالات المرضية، وعليه فإن مزودي الخدمات الصحية مسؤولون عن متابعة ومعالجة هذه الحالات المختلفة كلاً على حدة حسب الوضع السريري للمريض وخيارات المعالجة المتوافرة محلياً.

النسخة الالكترونية متوفرة على الموقع التالي: <http://www.moh.gov.my>

إعداد الإرشادات:

تألفت لجنة الإعداد من اختصاصيي: أطفال، أمراض الدم عند الأطفال، الغدد الصم عند الأطفال، أمراض الدم، التشريح المرضي، الصحة العامة، علم الوراثة و الجينات، طب الأسرة، الأشعة، صيدلة، وتمريض.

تمت مراجعة الأدب الطبي عبر المواقع الالكترونية التالية:

International Health Technology Assessment website, PUBMED/ MEDLINE, Cochrane Database of Systemic Reviews (CDSR), Journal full text via OVID search engine, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Cochrane Controlled Trials Registered, Science Direct and CINAHL.

تم تقسيم الأسئلة السريرية المطروحة إلى 14 فئة رئيسية وتم تكليف أعضاء من اللجنة بدراسة فئات محددة من الأسئلة من ضمن الفئات الرئيسية من خلال مراجعة الأدب الطبي، ومن ثم التقييم من قبل أعضاء اللجنة خلال الاجتماعات للموافقة على البيانات و التوصيات.

معيار الاستبعاد

مرضى التلاسيميا الذين لا يحتاجون نقل دم بشكل دوري

الأسئلة السريرية المقترحة

1. ما هي بيانات التلاسيميا الوبائية المتوفرة في سورية (مصابين، حملة للمرض)؟

2. كيف يتم تشخيص التلاسيميا؟ سريرياً ومخبرياً (تلاسيميا كبرى، تلاسيميا وسطى)

3. كيف يتم طلب الأفراد المصابين وآبائهم وأقاربهم للفحص والاستشارة؟

4. ما هو دور المسح العائلي لمرضى التلاسيميا في معالجة المرض؟

5. نقل الدم لمرضى التلاسيميا

- ما هي استطببات نقل الدم العلاجي لمرضى التلاسيميا؟
- ما هي التقييمات اللازم إجراؤها قبل نقل الدم؟
- هل ينقص تنميط كريات الدم الحمراء من خطورة التحسس المناعي الذاتي للمرضى؟
- هل يفيد استخدام أكياس الدم المفلترة (منزوعة الكريات البيضاء) في تخفيف الاختلاطات التحسسية المرافقة لنقل الدم؟
- هل استخدام أكياس الدم المفلترة مسبقاً أفضل من فلترة الدم أثناء نقله؟
- ما هو نظام نقل الدم الفعال في إنقاص تراكم الحديد وانحلال الدم (خارج الأوعية)؟
- ما أهم الاختلاطات الشائعة أثناء نقل الدم وكيف يتم تدبيرها؟
- كيف يجب أن تتم مراقبة مريض التلاسيميا أثناء نقل الدم؟

6. استئصال الطحال

- ما هي استطببات استئصال الطحال عند مرضى التلاسيميا؟
- هل ينقص استخدام اللقاح قبل استئصال الطحال والصادات الحيوية بعده من خطورة الإصابة بمتلازمة العدوى الشديدة التالية لاستئصال الطحال OPSI؟
- هل ينقص تناول الأسبيرين بعد استئصال الطحال من خطورة الخثرات الدموية؟

7. تراكم الحديد

- هل يعتبر فيريتين المصل قياساً موثوقاً لتراكم الحديد في الجسم؟
- ما هو المؤشر (القياس) الأفضل الذي يعبر عن تراكم الحديد في الجسم؟
- ما هو المؤشر (القياس) الأفضل الذي يعبر عن تراكم الحديد في القلب؟
- ما هو المؤشر (القياس) الأفضل الذي يعبر عن تراكم الحديد في الكبد؟

8. المعالجة الخالبة للحديد

- هل تؤثر المعالجة الخالبة للحديد في معدل الوفيات الناتجة عن التلاسيميا الكبرى؟
- ما هي استطببات استعمال خالبات الحديد الحالية وما هي آثارها الجانبية؟
- متى يجب البدء بالمعالجة الخالبة للحديد؟
- هل يؤثر اختيار الدواء الخالب للحديد على نوعية الحياة بالنسبة لمرضى التلاسيميا الكبرى وعلى تجاوبهم مع العلاج؟

9. ما هو دور التغذية و المكملات الغذائية عند مرضى التلاسيميا؟

10. ما هو دور عمليات زرع النقي من أشقاء المرضى المطابقين في معالجة التلاسيميا؟

الفئات المستفيدة من الدليل

كل مزودي الرعاية الصحية أفراداً ومؤسسات و المشاركين في تدبير و معالجة مرض التلاسيميا و تشمل:

- أطباء الأطفال
- أطباء أمراض الدم
- أطباء المخبر و التشريح المرضي
- أطباء الأشعة
- أطباء الأسرة
- أطباء الصحة العامة
- أخصائيو التغذية
- الصيادلة
- الأطباء العامون
- فنيو المخابر
- الممرضون
- المرشدون النفسيون و الاجتماعيون
- و أخيراً المرضى وعائلاتهم

11. ما هو دور عمليات زرع النقي من متبرعين (من غير الأقارب) أو من مصادر بديلة للخلايا الجذعية في معالجة التلاسيميا؟

12. كيف يجب أن تتم معالجة حالات العدوى عند مرضى التلاسيميا؟

- كيف تتم معالجة مرضى التلاسيميا الذين يصابون بحالات حمى حادة؟
- كيف تتم معالجة مرضى التلاسيميا الذين يصابون بالتهاب كبدي B أو C ؟

13. تقييم وتدبير الاختلالات القلبية

- ما هي الاختلالات الرئيسية التي تصيب القلب؟
- ما هي عوامل الخطورة التي تؤدي إلى الإصابة بالاختلالات القلبية؟
- ما هي وسائل مراقبة الاختلالات القلبية وما هي التوصيات بشأن تواتر المراقبة؟
- مقارنة بين خالبات الحديد المختلفة سواء بشكل أحادي (دواء واحد) أو مشترك
- ما مقدار فعالية استعمال دواء ديفيروكسامين في إنقاص تراكم الحديد في القلب وتحسين الوظيفة القلبية؟
- هل المعالجة المشتركة بعدة أدوية أفضل من استعمال ديفيروكسامين لوحده في إنقاص تراكم الحديد في القلب وتحسين الوظيفة القلبية؟
- هل المعالجة المشتركة بعدة أدوية أفضل من استعمال ديفيريرون لوحده في إنقاص تراكم الحديد في القلب وتحسين الوظيفة القلبية؟
- ما مقدار فعالية استعمال دواء ديفيراسيروكس في إنقاص تراكم الحديد في القلب وتحسين الوظيفة القلبية؟

14. كيف يجب أن يتم تشخيص و تدبير اختلالات الغدد الصم عند مرضى التلاسيميا بالنسبة لـ:

- قصر القامة - تأخر البلوغ - السكري - قصور الغدة الدرقية
- قصور الغدد جارات الدرق - قصور غدة الكظر - هشاشة العظام

1 المقدمة

مرض التلاسيميا هو عبارة عن مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات الوراثية تترافق بخلل في تركيب سلسلة أو أكثر من سلاسل الخضاب. يتألف البرنامج الوطني للوقاية والسيطرة على مرض التلاسيميا من أربعة أنشطة رئيسية:

- تأمين الرعاية الشاملة لمرضى التلاسيميا في سوريا
- تأمين المسح السكاني و توفير الاستشارات عند مستوى الرعاية الأولية
- إنشاء وتطوير سجل وطني لمرضى التلاسيميا
- بناء علاقات وشراكات من أجل تنمية ونشر الوعي الصحي حول التلاسيميا و إعطاء المجتمع دوراً فعالاً في الوقاية و السيطرة على المرض

إن الهدف الرئيس من نشر هذا الدليل هو تطوير و توحيد الممارسات السريرية المتعلقة بتدبير مرضى التلاسيميا على المستوى الوطني، الأمر الذي من المرجو أن يؤدي إلى تحسن ملحوظ في مؤشرات الصحة و نوعية الحياة بالنسبة لهؤلاء المرضى و انخفاض معدلات الوفاة الناجمة عن اختلاطات التلاسيميا.

و إن الخطوة التالية الضرورية بعد نشر هذا الدليل هي العمل الجاد على توحيد التدريب والتأهيل للكوادر الصحية (أفراداً ومؤسسات) المسؤولة عن تدبير مرضى التلاسيميا من أجل رفع سوية الخدمات الطبية المقدمة للمرضى و التخفيف من العبء الاقتصادي والاجتماعي الذي يثقل كاهل الدولة و المجتمع على حد سواء.

2 التشخيص

2.1 التشخيص السريري

يعتمد التشخيص السريري على:

أولاً: في حالة الإصابة بـ: البيتا تلاسيميا الكبرى وعادة يتم التشخيص قبل عمر السنتين تكون الملامح السريرية:

- فقر دم
- ضخامة الكبد و الطحال
- شحوب يرقاني
- السحنة الخاصة بالتلاسيميا
- تأخر النمو

ثانياً: الإصابة بـ: التلاسيميا الوسطى وعادة ما تشخص بأعمار أكبر من السابق و تكون الملامح السريرية:

- فقر دم بدرجة أقل
- ضخامة الكبد و الطحال
- السحنة الخاصة بالتلاسيميا وتكون شديدة الوضوح

2.2. التشخيص المخبري

2.2.1. فحوص المسح

تعداد عام للدم (يجرى بواسطة جهاز تعداد آلي) صورة رقم 1 ص 83

يعتبر فحص كريات الدم الحمراء الخطوة الأولى في المسح بسبب أهمية هذه البيانات في تشخيص سمة التلاسيميا (α , β) والتفريق بين البيتا تلاسيميا وبين الاستمرار الوراثي للخضاب الجيني. وأهم هذه الفحوص:

■ حجم الكرية الوسطي (MCV) و خضاب الكرية الوسطي (MCH):

عند مرضى التلاسيميا تكون كريات الدم الحمراء ناقصة الصباغ ($MCH < 27$) وصغيرة الحجم (pg) وصغيرة الحجم ($MCV < 80$ fl) وذلك مشابه لحالة فقر الدم بعوز الحديد. فحص MCH مفضل لأنه أقل تأثراً بالتغيرات الناتجة عن حفظ عينة الدم لحين إجراء التحليل.

في بعض الاعتلالات الخضابية مثل Hb Constant Spring تكون قيم MCH, MCV طبيعية وبالتالي يمكن أن لا يتم كشفها في حال الاعتماد على قيم MCH, MCV في نتائج المسح.

■ مُعامل التوزع للكريات الحمراء (RDW) وهو مقياس درجة الاختلاف في حجم الكريات الحمراء. عند مرضى التلاسيميا الكبرى و الوسطى تزداد قيمة مُعامل التوزع للكريات الحمراء، بينما تبقى هذه القيمة طبيعية عند الأشخاص الحاملين لسمة التلاسيميا، وكذلك عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد تزداد هذه القيمة بحيث يكون ($RDW (CV) > 14\%$). ولذلك يجب معالجة فقر الدم الناتج عن عوز الحديد قبل المتابعة بالفحوص التشخيصية الأخرى. الصورة رقم 2 ص 84

2.2.2 الفحوص الدموية التشخيصية

طريقة الاستشراب السائل عالي الأداء (HPLC): تؤمن هذه الطريقة قياساً دقيقاً للخضاب A2, F, كما أنها تعطي فكرة تقريبية عن كمية ونوع باقي أنواع الخضابات.

تنخفض نسبة الخضاب A2 بشكل مضلل عند وجود فقر دم بعوز الحديد مما يتطلب معالجة فقر الدم قبل إعادة الفحص بطريقة HPLC.

يتطلب تشخيص سمة البيتا تلاسيميا قياساً دقيقاً للزيادة في نسبة الخضاب A₂، حيث تعتمد هذه النسبة على مقدار ونسبة الطفرة الموجودة. ترتفع نسبة الخضاب A₂ حسب ما يلي:

- تكون النسبة بين 4 – 9 % في معظم حالات التلاسيميا متغايرة اللواقح المترافقة مع غياب سلاسل بيتا ($\beta 0$) أو الحالات الشديدة من التلاسيميا المترافقة مع نقص سلاسل بيتا ($\beta +$) الصورة رقم 3 ص 85.
- تكون النسبة بين 3.6 – 4.2 % في حالات التلاسيميا المعتدلة المترافقة مع نقص سلاسل بيتا ($\beta +$). الصورة رقم 4 ص 86.

تشير نسبة فيريتين المصل المنخفضة إلى وجود عوز الحديد ولكنها بالمقابل لا تستبعد تشخيص سمة البيتا تلاسيميا. في حال استبعاد عوز الحديد وكون نسبة الخضاب A₂ طبيعية فيجب أن يوضع تشخيص ألفا تلاسيميا بعين الاعتبار، ويمكن تفسير القيم الطبيعية للخضاب A₂ بوجود معاوض لسلاسل β و δ . عندما يتم اكتشاف وجود خضابات شاذة بواسطة HPLC يوصى بإجراء فحوصات أخرى و أهمها:

- لطاخة دم محيطية (PBF)
- اختبار 1H -inclusion
- رحلان خضاب
- اختبار التمنجل²

(1) هذا الاختبار مهم لتشخيص سمة التلاسيميا ألفا و يتم إجراؤه عن طريق تلوين لطاخة دم محيطية للمريض بواسطة زرق الكريزيل اللامعة من أجل كشف أشكال شاذة من خلايا الدم الحمراء والتي تسمى (H bodies). الصورة رقم 5 ص 87

(2) اختبار لكشف الداء المنجلي حيث تتم إضافة كاشف (صوديوم ميتابي سولفيت) إلى قطرة دم موضوعة بجو لا هوائي و يقوم هذا الكاشف بسحب الأوكسجين محولاً الكرية الحمراء إلى الشكل المنجلي في حال الإصابة بالمرض.

2.2.3. المشاهدات المخبرية

2.2.3.1. البيتا تلاسيميا الكبرى

يكون مرضى التلاسيميا الكبرى متمثلي اللواقح (β^0/β^0) أو يكون لديهم حد أدنى من سلاسل الخضاب A (β^0/β^+) وتكون النتائج المخبرية كالتالي:

- فقر دم شديد (الخضاب 7 غ/دل و ما دون)
- انخفاض قيمة الهيماتوكريت (الرسابة)
- انخفاض عدد كريات الدم الحمراء
- انخفاض قيمة MCV (50-60) fl
- انخفاض قيمة MCH (12-18) pg
- انخفاض قيمة MCHC
- اللطاخة المحيطية: يلاحظ فيها تفاوت حجم الكريات، تاكل الكريات (وجود أجزاء من الكريات ذات الشكل الدمعي)، نقص الصباغ، صغر حجم الكريات، وجود نقط قعدية (تتلون بالملونات القاعدية)، وجود خلايا منوأة شاذة التكوين وذات خضاب معيب، وجود أجسام بانهايمر وخلايا هدفية، يزداد العدد الإجمالي للكريات البيضاء و العدلات، ولكن في حال تطور فرط نشاط الطحال يلاحظ تناقص الكريات البيضاء والعدلات و الصفيحات الصورة رقم 6 ص 88
- نسبة الخضاب F هي الأعلى في معظم حالات التلاسيميا الكبرى وعادة ما تكون أعلى من 90%.
- يمكن أن تنخفض هذه النسبة إذا تم نقل وحدة دم للمريض قبل إجراء الفحص مباشرة.
- الغياب الكامل للخضاب A يدل على حالة متمثلة اللواقح من البيتا تلاسيميا (β^0) (غياب سلاسل بيتا).
- وجود نسبة قليلة من الخضاب A يؤشر إلى وجود إنتاج قليل لسلاسل بيتا (β^+).
- يجب إجراء فحص رحلان للخضاب لتحديد الاختلاف البنيوي في تركيب السلاسل المكونة للخضاب.

2.2.3.2. البيتا تلاسيميا الوسطى

وتتميز كما تم ذكره بملامح أهمها:

- فقر دم معتدل (الخضاب بين 10-8 غ/دل)
- اللطاخة المحيطية تكون بمظهر أخف الصورة رقم 8 ص 88
- أنواع الخضاب المشاهدة في التلاسيميا الوسطى هي الخضاب F، الخضاب A، الخضاب A_2 إذا تجاوزت نسبة خضاب A_2 : 10% فإن ذلك يشير إلى وجود الخضاب E، وعندما يكون الخضاب المسيطر مكوناً من خضاب F و خضاب E يتوافق ذلك مع تشخيص البيتا تلاسيميا مع الخضاب E الصورة رقم 9 ص 89 .
- تزداد نسبة الخضاب F في حالات التلاسيميا الوسطى المترافقة مع نقص سلاسل بيتا (β^+)
- يتظاهر مرض HbH بأعراض التلاسيميا الوسطى وله نمطان حسب الطفرة الوراثية أحدهما يتظاهر بغياب المورثة ($-\alpha/SEA-$) والنمط الآخر لا تغيب فيه المورثة ($-\alpha/SEA-$) وتكون الأعراض السريرية في النمط الأخير أشد.

2.2.4 أهمية التشخيص الوراثي في التلاسيميا

يطلب التشخيص الوراثي بواسطة فحص DNA المريض في حال:

- عدم القدرة على تأكيد التشخيص بواسطة الفحوص الدموية
- الاستشارات الوراثية والتشخيص داخل الرحم (قبل الولادة)
- يستطب تحليل DNA لتحديد حاملة أو مرضى التلاسيميا بيتا أو ألفا ووضع التشخيص التفريقي عن الخضابات الأخرى الشاذة.
- يمكن تشخيص معظم حالات التلاسيميا متمثلة اللواقح بالطرق التشخيصية البسيطة عن طريق التحليل الدموية ، ولكن في الحالات التي يكون فيها المريض قد تعرض لعدد كبير من عمليات نقل الدم يكون تحليل DNA قادراً على تحديد التشخيص بدقة. كما يمكن تأكيد التشخيص عند إجراء الفحوص المخبرية للوالدين والتي تبين أنهما من حملة التلاسيميا.

3 الاستشارات و المسح

3.1. الاستشارات الوراثية

3.1.1. مقدمة

- الاستشارات الوراثية هي العملية التي يتم من خلالها تعريف المرضى (أو أقاربهم المعرضين لخطر الإصابة بالمرض الوراثي) بعوامل الخطورة المتعلقة بهذا المرض واحتمالات إصابتهم به أو نقله للأخريين والطرق التي يمكن من خلالها منع أو تجنب أو تخفيف آثاره.
- توفر الاستشارات الوراثية الحد الأقصى من المعلومات التي من حق المريض الإطلاع عليها حول المرض حتى يتمكن من فهم أبعاده وبالتالي يمكن أن يختار الأنسب له من بين خيارات المعالجة المتوافرة.
- يجب احترام الخصوصية فيما يتعلق بالمعلومات الوراثية للمريض.
- يعتمد نجاح الاستشارات الوراثية بشكل أساسي على طبيعتها التثقيفية و التطوعية والتي لا تبني على قوالب مسبقة أو توجيهات محددة سلفاً.
- الدعم النفسي والعلاقة النوعية بين الطبيب و المريض من أهم عناصر نجاح الاستشارة الوراثية.

3.1.2. من يجب أن يقوم بالاستشارات الوراثية

- يجب أن يتم تأمين الاستشارات الوراثية من قبل اختصاصيين بعلم الوراثة السريري أو من قبل أطباء أو ممرضين مدربين بشكل كاف بحيث يتمكنون من الإحاطة بكافة الجوانب المتعلقة بالمعلومات الوراثية حول مرض التلاسيميا.
- يجب تأمين الاستشارات الوراثية من قبل أطباء اختصاصيين بعلم الوراثة حصراً للفئات التالية:
- الأزواج المعرضون لإنجاب أطفال مصابين، العائلات التي يوجد فيها مرضى، حملة المرض الذين لديهم أعراض غير طبيعية أو يعانون مشاكل معينة.
- يجب أن يتمكن الطاقم الطبي الذي يعمل في مجال عملية المسح من توصيل معلومات بسيطة وواضحة حول أسباب وأهداف الاختبارات المطبقة بدون الخوض في تفاصيل مضللة أو زائفة.

التوصيات

- في فحوص المسح من أجل تحديد حملة التلاسيميا يجب اعتبار قيمة خضاب الكرية الوسطي ($MCH \leq 27$) كقيمة حدية للتشخيص
- يجب أن تتضمن فحوص تشخيص التلاسيميا : لطاخة محيطية، رحلان خضاب، فحص H-inclusion و HPLC
- يجب اللجوء إلى التشخيص الوراثي عن طريق تحليل DNA في حال عدم القدرة على تأكيد التشخيص بواسطة الفحوص الدموية.

3.1.3. متى يجب أن تتم الاستشارة الوراثية؟

يجب أن يتم تقديم الاستشارة الطبية قبل البدء بعملية المسح بالنسبة لحملة المرض وبعد ظهور نتائج المسح، أما الاستشارة الوراثية فيجب أن تترافق مع وضع التشخيص للمريض. وقد يتطلب ذلك عدة زيارات لاحقة للتأكد من فهم واستيعاب المريض للحالة جيداً.

3.1.4. محتوى المعلومات

يجب أن يتضمن النقاش مع المرضى العناوين التالية:

- معلومات حول التلاسيميا
- خيارات المعالجة
- الوضع الصحي للمرض وعلاقته بالوراثة
- هدف وطبيعة ونتائج الاختبارات الوراثية
- الخطوات العملية للاختبارات الوراثية ومخاطرها (في حال وجودها)
- حدود الاختبار ونقاط الضعف فيه
- الخيارات البديلة المتاحة للمريض والتي يجب أخذها بعين الاعتبار
- معلومات عملية عن الخطوة القادمة بعد الاختبار
- المخاطر المحتملة المتعلقة بأفراد عائلة المريض
- المخاطر المحتملة الناتجة عن الاختبار
- خيار التشخيص المتعلق بالأجنة أثناء مرحلة الحمل
- معلومات حول توافر مجموعات الدعم النفسي والاجتماعي

3.1.5. كيفية تأدية الاستشارة الوراثية

يجب أن يكون المرشد أهلاً للثقة، كفؤاً، و مطلعاً، متفهماً لمشاعر المرضى ومتعاطفاً معهم، يحافظ على خصوصيتهم، ويوفر لهم حقائق دقيقة وحديثة عن المرض، يتحدث بلغة سهلة، واضحة، وشاملة ويسمح للمرضى بأن يقرروا بأنفسهم.

تتضمن الاستشارة الوراثية المثالية:

- مرشد (طبيب أو ممرض) مدرب بشكل جيد وملم بعلم الوراثة وتبعاته الأخلاقية
- معلومات محددة وذات صلة بالمرض
- التأكد من فهم المريض للمعلومات
- الدعم النفسي
- الموافقة الخطية
- سرية المعلومات الوراثية للمريض
- مراعاة مقتضيات المصلحة العائلية
- حسن التعامل مع إمكانية حدوث تمييز في المعاملة كنتيجة للاختبار
- التأكد من حرية المريض باتخاذ القرار المناسب له

3.1.6. مناقشة التشخيص أثناء الحمل (ما قبل الولادة)

- تنتج معظم الولادات المصابة بالمرض عن الفشل في إبلاغ الأبوين عن إمكانية الإصابة بالمرض وعن طرق الوقاية وليس بسبب رفض الأبوين للاختبار الجنيني.
- تتأثر قرارات الاختبار الجنيني بعدة عوامل وليس فقط العوامل الدينية والثقافية
- يلعب الدين دوراً هاماً في اتخاذ القرار حول الموضوع إلا أن إدراك شدة وخطورة المرض من قبل الأهل يلعب دوراً أهم.
- يجب أن يتم اتخاذ قرار الإنجاب للأسر التي لديها حالات تلاسيميا كبرى من قبل الزوجين بأنفسهم بعد تلقي الاستشارة الوراثية.

التوصيات

يجب تأمين الاستشارة الوراثية من قبل اختصاصي مدرب جيداً طبقاً للمبادئ التالية:

- توفير معلومات محددة وذات صلة بالمرض
- توفير الدعم النفسي
- مراعاة مقتضيات المصلحة العائلية
- الحصول على موافقة خطية على الاختبار الوراثي
- التأكيد على خصوصية المعلومات الوراثية للمريض
- حسن التعامل مع إمكانية حدوث تمييز في المعاملة كنتيجة للاختبار

التأكد من حرية المريض باتخاذ القرار المناسب له

3.2. المسح العائلي

3.2.1. مقدمة

يعرف المسح الوراثي حسب الجمعية الأوروبية لعلم الوراثة البشري¹(ESHG) بأنه: نوع من الاختبارات التي يتم إجراؤها بهدف الاكتشاف المنهجي و المبكر أو النفي لوجود مرض وراثي، القابلة للإصابة بالمرض، أو المناعة ضده، ولتقرير ما إذا كان لدى الشخص خللاً جينياً ربما يؤدي لظهور المرض في ذريته. المسح العائلي هو إستراتيجية مسح وراثي تستهدف أقارب المرضى أو حملة المرض الوراثي من خلال فحص الأنماط الظاهرية والجينية لهم.

3.2.2. دور المسح العائلي في تدبير مرضى التلاسيميا

- يعتمد منع ولادة أطفال مصابين بالتلاسيميا على تحديد الأفراد الأكثر عرضة لاحتمال الإصابة (حملة المرض) عن طريق المسح، ومن ثم تزويدهم بالمعلومات الكافية عن نسبة تعرضهم للإصابة (أو إنجاب أطفال مصابين) وعن الإمكانيات المتاحة لتقليل هذه النسبة.
- يجب إجراء المسح لأفراد عائلة الشخص المصاب بالمرض أو الحامل لسمة المرض ويتضمن المسح كلاً من الأخوة والوالدين والأعمام والعمات والأخوال والخالات وأبنائهم.

التوصيات

يجب إعلام الشخص المصاب بالتلاسيميا أو الحامل لسمة التلاسيميا بضرورة إجراء المسح لأفراد عائلته.

4 العلاج عن طريق نقل الدم

4.1.2. نظام نقل الدم لمرضى التلاسيميا الكبرى

بعد أن يتم تأكيد التشخيص للمريض يجب مراقبته جيداً للتأكد من قدرة جسمه على الحفاظ على مستوى خضاب الدم فوق 7 غ/دل وذلك لمدة أسبوعين . إذا انخفضت قيمة خضاب الدم لدى مريض التلاسيميا الكبرى خلال هذه الفترة تحت مستوى 7 غ/دل أو كان يعاني من ضعف النمو فيجب عندها بدء نقل الدم بشكل منتظم .

يجب الحفاظ على خضاب دم المريض قبل نقل الدم عند مستوى 9-10 غ/دل من أجل ضمان كبح إنتاج كريات الدم الحمراء خارج نقي العظم، مما يسمح بخفض نسبة استهلاك الدم ونسبة امتصاص الحديد من قبل الأمعاء.

يجب أن يكون مستوى خضاب دم المريض بعد نقل الدم بين 13.5-15.5 غ/دل ويتم قياسه على الأقل بعد ساعة كاملة من الانتهاء من نقل الدم.

يجب أن يتراوح حجم الدم المنقول بين 15-20 مل/كغ وذلك اعتماداً على مستوى خضاب دم المريض قبل نقل الدم و قيمة الهيماتوكريت في كيس نقل الدم . وبشكل عام يجب استخدام كامل كيس نقل الدم كلما كان ذلك ممكناً لمنع الهدر. تعتمد الفترة الزمنية الفاصلة بين عمليتي نقل للدم على مستوى الخضاب قبل وبعد عملية نقل الدم ويمكن أن تتراوح بين أسبوعين حتى أربعة أسابيع.

يجب أن يتم تحديد الزمرة الرئيسية لدم المريض بالإضافة إلى كافة الزمر الفرعية وإعطائه الزمرة المماثلة لنمط دمه و ذلك من أجل تقليل احتمالية التحسس لديه أثناء نقل الدم.

يجب أن يتم توفير دم مفلتر(مخفف الكريات البيضاء) لجميع مرضى التلاسيميا كما يفضل أن يكون كيس الدم حديثاً قدر المستطاع بحيث لا يتجاوز 14 يوماً من تاريخ القطاف.

الهدف من نقل الدم لمرضى التلاسيميا هو كبح إنتاج كريات الدم الحمراء خارج نقي العظم بالإضافة إلى تقليل نسبة الاختلاطات الناجمة عن نقص الخضاب والحفاظ على مستوى صحة المرضى ضمن الحدود الطبيعية. يتطلب اتخاذ قرار البدء بنقل الدم تقييماً دقيقاً لكل مريض تلاسيميا بشكل فردي، ويجب أن يبدأ نقل الدم فوراً بعد توافر الدليل السريري على وجود فقر دم شديد أو وجود أعراض وعلامات على ضعف قلبي أو ضعف في النمو أو حدوث تشوه عظمي (ضخامة عظام الوجه المميزة لمرضى التلاسيميا).

4.1. التدبير

4.1.1. الاستقصاءات قبل نقل الدم

يجب تنميط دم المريض للزمر الرئيسية (ABO, Rh) بالإضافة إلى الزمر الفرعية (Kidd, Kell Duffy, MNSS) وذلك عند التشخيص أو قبل إجراء نقل الدم لأول مرة.

يجب أن يجرى لكل المرضى المتوقع لهم أن ينقلوا الدم بشكل متكرر فحص دموي للواسمات الفيروسية عند التشخيص أو قبل نقل الدم لأول مرة و يكرر كل ستة أشهر يتضمن:

- المستضد السطحي لالتهاب الكبد (HBsAg)
- الأجسام الضدية لالتهاب الكبد C (Anti HCV)
- الأجسام الضدية لفيروس الإيدز (Anti HIV)

التوصيات

يجب تنميط الدم لكافة مرضى التلاسيميا عند التشخيص أو قبل نقل الدم لأول مرة لتحديد الزمرة الرئيسية وكافة الزمر الفرعية: ABO, Rh, Kell, Kidd, Duffy and MNSs

يجب أن يجرى لكل المرضى فحص دموي للواسمات الفيروسية عند التشخيص و يكرر كل ستة أشهر يتضمن:

- المستضد السطحي لالتهاب الكبد (HBsAg)
- الأجسام الضدية لالتهاب الكبد C (Anti HCV)
- الأجسام الضدية لفيروس الإيدز (Anti HIV)

يجب الحفاظ على مستوى خضاب الدم قبل نقل الدم بين 10-9 غ/دل وبعده بين 13.5 – 15.5 غ/دل. يفضل أن يتم إعطاء المرضى وحدات دم مفلترة ومكثفة وعمرها أقل من 14 يوم

يجب البدء بنقل الدم للمريض عند تأكيد تشخيص الإصابة بالتلاسيميا الكبرى:

- ومستوى الخضاب تحت 7 غ / دل بفارق زمني أكثر من أسبوعين
- فشل النمو أو وجود تشوهات عظمية

يجب أن تتراوح كمية الدم المنقول بين 15-20 مل/كغ حسب مستوى خضاب المريض ونسبة الهيماتوكريت في كيس نقل الدم ويفضل استعمال كامل كيس الدم.

تتراوح الفترة الزمنية الفاصلة بين عمليتي نقل للدم بين أسبوعين إلى أربعة أسابيع.

4.1.3. نظام نقل الدم لمرضى التلاسيميا الوسطى

يستطب نقل الدم الدوري لهذه الفئة من المرضى عند وجود ضعف في النمو، تشوهات عظمية أو تنشؤ للكتل خارج النخاع الشوكي (مثل مجاورات العمود الفقري).

عندما يتم أخذ قرار نقل الدم لمرضى التلاسيميا الوسطى فيجب إتباع نفس الإجراءات المطبقة عند مرضى التلاسيميا الكبرى. يخفف نقل الدم من قابلية التخثر الذاتي لكريات الدم الحمراء لدى مرضى التلاسيميا وبالتالي تخف نسبة اعتلالات التخثر المرتبطة بمرض التلاسيميا.

4.2. مراقبة المرضى أثناء نقل الدم

يجب مراجعة وضع المريض قبل كل عملية نقل للدم لتحديد مستوى خضاب الدم لديه وللتأكد من مناسبة عملية نقل الدم له. يجب أن تتم عملية نقل الدم في مركز صحي تخصصي مجهز جيداً وبإشراف طاقم طبي مدرب وذو خبرة بالإشراف على نقل الدم. عند الاشتباه بحالة تحسس حادة بسبب نقل الدم يجب إيقاف عملية نقل الدم فوراً والبدء بإجراءات الإنعاش كما يجب إجراء الاستقصاءات المناسبة لتحديد سبب التحسس.

بشكل عام يجب تطبيق قواعد الدليل الوطني لنقل الدم أثناء عملية نقل الدم لمرضى التلاسيميا.

5 استئصال الطحال

يمكن حالياً عند تطبيق الشروط المثالية في نقل الدم لمرضى التلاسيميا تجنب استئصال الطحال لدى الكثير منهم، إلا أن البعض ممن لديهم فرط نشاط الطحال رغم ذلك قد يضطرون لاستئصاله من أجل تخفيف تواتر و كمية الدم المنقول. يمكن لعملية استئصال الطحال أن تقلل كثيراً من نسبة استهلاك الدم تصل حتى 30-50% وبشكل دائم. وعلى الرغم من ذلك فلا ينصح باستئصال الطحال قبل عمر خمس سنوات بسبب إمكانية خطر الإصابة بإنتانات شديدة. كمعدل عام يستهلك مريض التلاسيميا العادي كمية 180 مل/كغ سنوياً من وحدات كريات الدم الحمراء المركزة. و بالتالي يجب التفكير باستئصال الطحال عند وجود:

- تجاوز المعدل الطبيعي من الدم المنقول بأكثر من مرة ونصف بحيث يتجاوز 200-250 مل/كغ سنوياً.
- دليل على فرط نشاط الطحال موثق بضخامة الطحال ونقص متواصل في عدد الكريات البيضاء أو قلة الصفيحات.
- ضخامة شديدة للطحال والتي قد تترافق بإمكانية حدوث احتشاءات أو تمزقات بسبب الرضوض.

5.1. اختلاطات استئصال الطحال

5.1.1. الإنتانات

يزيد استئصال الطحال من خطورة الإصابة بإنتانات دموية مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، وطبقاً لبعض الدراسات يبلغ معدل الوفيات بين المصابين بإنتان ما بعد استئصال الطحال نسبة 38-69% تعتبر المكورات العقدية الرئوية (*Streptococcus pneumoniae*) مسؤولة عن 50-90% من حالات الإنتان عند المرضى مستأصلي الطحال، كما يمكن وجود عوامل ممرضة أخرى تشمل المستدميات، النيسيريات، وأنواع أخرى من الجراثيم سلبية الغرام. وقد تم التبليغ عن كون حالات التهاب أولية كالملازيا أكثر شدة عند هؤلاء المرضى.

يجب تثقيف المرضى حول التعرف على نوبات الحمى وأهمية طلب المساعدة الطبية الفورية في حال حدوثها وخاصة في السنتين الأوليتين بعد استئصال الطحال. كما يجب أن يكون الأطباء على مستوى عال من الإطلاع على خصائص الإنتانات الدموية وفي حال الشك بوجودها فيجب البدء بتطبيق الصادات (لمكافحة الرئويات والمستدميات) وريدياً.

5.1.1.1. إنتان ما بعد استئصال الطحال (OPSI) Overwhelming Post-Splenectomy Infection

تتضمن أعراضه ظهور مفاجئ للحمى والقشعريرة والإقياء والصداع، و يمكن أن تتطور الأعراض بسرعة إلى صدمة تؤدي لانخفاض شديد في ضغط الدم قد تهدد الحياة، ولهذا فإن الوقاية والتدخل المبكر ضروري لمعالجة مثل هذه الحالات.

تزداد خطورة الإصابة بإنتان ما بعد استئصال الطحال في الأعمار أصغر من أربع سنوات وفي السنتين الأوليتين بعد الاستئصال ومن ثم تخف نسبة الإصابة مع مرور الوقت.

يجب أن تتم المعالجة باستخدام الصادات واسعة الطيف وريدياً وبشكل فوري مثل الجيل الثالث من السيفالوسبورينات والأمينوغليكوزيدات.

5.1.1.2. الوقاية

اللقاحات:

- لقاح الرئويات (عديد السكريد متعدد الفعالية) ويعطى قبل الجراحة بأسبوعين ويجب تكراره بعد الجراحة بخمس سنوات.
- لقاح التهاب الكبد ب (HIB) قبل الجراحة بأسبوعين ما لم يتم أخذه سابقاً.
- لقاح السحايا وخاصة في مناطق توطن المرض.

الأدوية:

- ثبت أن استخدام البنسلين ينقص من خطورة الإصابة بالإنتان حتى بدون أخذ اللقاح
- يستخدم البنسلين للوقاية فموياً مدى الحياة ويجب التشديد للأهل وللمريض على أهمية التجاوب والمتابعة بالعلاج وخاصة خلال أول سنتين بعد العمل الجراحي.
- يمكن استخدام مشتقات البنسلين عن طريق الحقن العضلي من 3-4 مرات أسبوعياً كبديل عن البنسلين الفموي، كما يمكن للمرضى الذين يتحسسون من البنسلين استبداله ب: أريثرومايسين (erythromycin) ، كوتريموكسازول (cotrimoxazole) موكسي فلوكساسين (moxifloxacin).

5.1.2. الخثرات الدموية

عادة ما تكون ظاهرة التخثر أكثر انتشاراً عند مرضى التلاسيميا الوسطى (4-10%) مقارنة مع مرضى التلاسيميا الكبرى (0.9-4%)، ويمكن أن ترتفع هذه النسبة عند مرضى التلاسيميا الوسطى مستأصلي الطحال إلى 30%. يستطب في مثل هذه الحالات استعمال مضادات التخثر لفترة قصيرة و خاصة بعد العمل الجراحي.

5.1.3. كثرة الصفيحات

تعد زيادة عدد الصفيحات من الاختلاطات الشائعة بعد استئصال الطحال ويمكن في حال زيادة عددها عن $800 \times 10^9/l$ أن يتم استخدام الأسبيرين منخفض الجرعة أو ديبيري دامول.

التوصيات

يمكن اللجوء إلى استئصال الطحال عند المرضى فوق عمر خمس سنوات في الحالات التالية:

- تجاوز معدل الدم المنقول 200 - 250 مل /كغ سنوياً
- دليل على فرط نشاط الطحال
- ضخامة شديدة للطحال

يجب الإلتزام بطرق الوقاية سواء عن طريق اللقاحات أو الأدوية المناسبة كما يجب تثقيف المرضى حول مخاطر استئصال الطحال و طلب العناية الطبية مبكراً .

تنتشر ظاهرة التخثر أكثر عند مرضى التلاسيميا الوسطى و خاصة بعد استئصال الطحال، لذلك يوصى بإستعمال مضادات التخثر وقائياً خلال فترات الخطورة.

يمكن للمرضى مستأصلي الطحال وفي حال زيادة عدد الصفيحات عن $800 \times 10^9/l$ استخدام الأسبرين منخفض الجرعة.

6 تقييم مخاطر تراكم الحديد

ينتج عن نقل الدم المكثف (المكون من كريات الدم الحمراء) بشكل دوري زيادة في امتصاص الحديد بمقدار 0.3 - 0.5 ملغ/كغ يومياً ، وبعد حوالي 10 - 20 عملية نقل دم سيتجاوز فيريتين المصل لدى معظم المرضى مستوى 1000 مكغ/ل والذي يعتبر مرتفعاً بشكل كاف للبدء بالمعالجة الخالبة للحديد.

يجب أن يتضمن تقييم امتصاص الحديد توثيقاً دقيقاً لتواريخ وتكرار وحجم الدم المكثف المنقول للمريض، و يمكن للمعلومات حول وزن المريض وقيمة هيماوكريت الدم المنقول أن تمكن من حساب قيمة امتصاص الحديد يومياً.

6.1 فيريتين المصل (SF) Serum Ferritin

هناك ارتباط مطرد بين مستوى فيريتين المصل وبين عدد عمليات نقل الدم للمريض وخاصة عند المرضى الأصغر عمراً، ويمكن لقياس متوسط فيريتين المصل خلال فترة محددة والقيم التي يتم تسجيلها أن توفر تقييماً جيداً لمخاطر المضاعفات الجانبية لتراكم الحديد.

ولكن مقاييس فيريتين المصل تعاني من قصور في إظهار كامل مخزونات الجسم من الحديد، فمثلاً يمكن أن تكون مستويات فيريتين المصل لدى المريض منخفضة لسنوات عدة ويعاني بنفس الوقت من تراكم شديد للحديد في القلب يمكن قياسه عن طريق الرنين المغناطيسي.

وعلى الرغم من ذلك يبقى قياس فيريتين المصل (بزيادة مستوياته) الدليل الأساسي الموجه نحو المعالجة الخالبة للحديد بسبب قلة المرضى الذين لديهم القدرة على إجراء فحوص قياس الفيريتين عن طريق الرنين المغناطيسي للقلب أو الخزعات للكبد.

6.2 تركيز الحديد في الكبد (LIC) Liver Iron Concentration

هناك دليل علمي على أن تركيز الحديد في الكبد هو جزء ثابت من تركيز الحديد في كامل الجسم ولذلك يعتبر هذا القياس (عن طريق الخزعة) المعيار المثالي الذي يعكس مستوى الحديد في الجسم. يبلغ تركيز الحديد في الكبد لدى الأشخاص الطبيعيين أقل من 1.8 ملغ(حديد)/غ في الوزن الجاف.

القيم التي تتجاوز 3 ملغ/غ في الوزن الجاف تعبر عن تراكم وحاجة للمعالجة الخالبة للحديد الصورة رقم 9 ص 90. من مساوئ خزعة الكبد أنها تعتبر إجراءً راضياً لأنسجة الجسم، إضافة إلى احتمال وقوع أخطاء في قراءة العينات خاصة إذا كان لدى المريض تشمع في الكبد أو كان مصاباً بالتهاب الكبد.

6.3 التصوير بالرنين المغناطيسي

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

يعد التصوير بالرنين المغناطيسي إجراءً مفيداً بطريقة محافظة من أجل تقييم تراكم الحديد في النسيج تم تطوير طريقتين أساسيتين للقياس:

- طريقة كمية غير مباشرة تعتمد في القياس على نسب شدة الإشارة (SIR).
- طريقة كمية مباشرة تعتمد على مقاييس T2*، T2 أو R2*.

6.3.1 مقياس T2 للقلب والكبد

يمكن قياس T2 للقلب و الكبد بشكل مباشر، إلا أن هذه التقنية محدودة الفائدة بسبب حساسيتها و تأثرها بحركات القلب و الحركات التنفسية.

7 المعالجة الخالبة للحديد

المعالجة الخالبة للحديد هي معالجة تراكم الحديد في الجسم و الناتج عن عمليات نقل الدم لمرضى التلاسيميا المعتمدة على نقل الدم. أظهرت الخبرات المبكرة والمترافة مع استعمال دواء ديفيروكسامين أن الامتثال الجيد للمرضى والقدرة على الحفاظ على مستويات فيريتين المصل أقل من 2000 - 2500 مكغ/ل ترافق مع تحسن في نسب البقيا.

الهدف من المعالجة الخالبة للحديد هو منع أو إنقاص تراكم الحديد و بالتالي تقليل الضرر الذي يصيب أعضاء الجسم. من الضروري وجود أجهزة دقيقة و موثوقة تقيس تراكم الحديد وذلك من أجل معايرة المعالجة الخالبة للحديد. يجب الحفاظ على مستوى فيريتين المصل تحت 1000 مكغ/ل وذلك لتقليل الاختلاطات الناتجة عن تراكم الحديد، كما أن الحفاظ على مستوى الفيريتين تحت 2500 مكغ/ل يحسن من نسب سلامة القلب.

في الحالات التي يتم فيها قياس مستوى الحديد في القلب و الكبد يجب الحفاظ على تركيز الحديد في الكبد بين 3-7 ملغ(حديد)/غ في الوزن الجاف وبالنسبة لقياس T2* للقلب يجب أن يكون فوق 20 ميلي ثانية.

7.1 خالبات الحديد

7.1.1 المعالجة الأحادية بالديفيروكسامين (DFO)

بدأت المعالجة الأحادية بالديفيروكسامين (DFO) منذ الستينات عند الأطفال المصابين بالتلاسيميا والذين يعانون من تراكم الحديد. أدى التزام المرضى بتناول الدواء وحفاظهم على مستوى فيريتين المصل بشكل مستمر أقل من 2500 مكغ/ل إلى تحسن نسب البقيا عندهم. المعيار الحالي للمعالجة هو تسريب بطيء تحت الجلد على الأقل 8 ساعات يومياً (أثناء الليل) لمدة خمس ليالي في الأسبوع.

6.3.2. الرنين المغناطيسي *T2

تعتبر هذه الطريقة في القياس سريعة وسهلة التطبيق، قليلة التأثير بحركات التنفس والقلب، أكثر دقة في قياس مستويات الحديد وقابلة للتكرار، إلا أنها تتطلب تعاوناً من المريض وقدرة منه على حبس النفس أثناء التصوير. بينت الدراسات فائدة هذه الطريقة في الكشف المبكر لتراكم الحديد مقارنة مع تخطيط صدى القلب (الإيكو). تشير القيم التي تقل عن 20 ميلي ثانية إلى وجود تراكم للحديد في القلب، ويمكن مقارنة هذه القيم مع قيم تركيز الحديد في الكبد التي تقاس عن طريق الخزعة.

6.3.3. الرنين المغناطيسي R2

تم اعتماد هذه الطريقة في قياس مستوى الحديد في الكبد بعد مقارنتها بطريقة خزعة الكبد و التأكد من صلاحيتها في قياس مستويات الحديد وهي طريقة موثوقة و قابلة للتكرار لكنها عالية الكلفة.

6.4. تقييم تراكم الحديد في القلب و الكبد

من أجل الحصول على نتائج مؤكدة يجب قياس كل من تركيز الحديد في القلب و الكبد على حدة وذلك بسبب فشل الدراسات في الربط بين مستوى الحديد في القلب مع نظيره في الكبد.

التوصيات

- يجب مراقبة مستويات فيريتين المصل دورياً كل 3-6 أشهر
- يجب قياس مستوى الحديد في القلب عند الأطفال فوق عمر عشر سنوات عن طريق الرنين المغناطيسي *T2
- يمكن استخدام الرنين المغناطيسي R2 لتقييم مستوى الحديد في الكبد

قد يترافق استخدام هذا الدواء مع قلة للكريات البيضاء وتبلغ نسبة ندرة المحييات (أقل من $10^3 \times 500$ /ل) 0.2- 0.6 %، بينما تبلغ النسبة للعدلات (أقل من $10^3 \times 1500$ /ل) 2.8 – 5.4 % . ندرة العدلات قابلة للعلاج وغالباً ما تصيب الأشخاص ذوي الطحال السليم. يجب إيقاف دواء DFP في حال الإصابة بندرة العدلات (أقل من $10^3 \times 1000$ /ل) وعدم العودة إليه مجدداً، كما يجب إيقاف الدواء مؤقتاً عند المريض في حال إصابته بالحمى حتى يشفى ويجرى له إعادة تقييم لتعداد الكريات البيضاء.

7.1.3. المعالجة الأحادية بـ ديفيراسيروكس (DFX)

هذا الدواء هو أحدث دواء خالب للحديد ويعتبر بديلاً عن دواء DFO عند الأطفال منذ عمر السنتين. يؤخذ هذا الدواء فمويًا مرة واحدة يوميًا بجرعة 20 – 30 ملغ/كغ يوميًا، وفعالته مشابهة لـ DFO في خفض تركيز الحديد في الكبد و مستوى فيريتين المصل. تعتبر الكلفة العالية لدواء DFX عائقاً أمام انتشار استخدامه بشكل واسع. يمكن أن يسبب استخدام هذا الدواء ارتفاعاً مرتبطاً بالجرعة لكرياتينين المصل وعادة ما يكون هذا الارتفاع عكوساً.

7.1.4. المعالجة التشاركية بواسطة دوائي DFO و DFP

تستطب المعالجة التشاركية بدوائي DFO و DFP عند فشل المعالجة الأحادية في تحقيق خلب جيد للحديد عند المريض، الآثار الجانبية لهذه المعالجة مشابهة لاستخدام كل دواء على حدة.

7.2. متى نبدأ المعالجة الخالبة للحديد؟

العتبة المثالية للبدء بالمعالجة الخالبة للحديد غير محددة بشكل دقيق، إلا أنه وبناءً على الخبرات السريرية ينصح المرضى الذين تلقوا أكثر من عشرة وحدات دم أو عند تجاوز فيريتين المصل عندهم 1000 مكغ/ل على الأقل مرتين بفواصل زمني لا يقل عن أسبوعين بأن يبدأوا المعالجة الخالبة للحديد.

يجب الحذر عند استخدام دواء DFO كخالب للحديد عند الأطفال تحت عمر ثلاث سنوات بسبب تأثيراته السمية المحتملة للعظام وبالتالي تأثيره على النمو الصورة رقم 10 ص 91.

الجرعة بالنسبة للأطفال 20-40 ملغ/ كغ يومياً ، و 50-60 ملغ/ كغ للكبار. يتم تعديل الجرعة تبعاً للدليل العلاجي الذي يجب دوماً الحفاظ على قيمته أقل من 0.025 لتجنب الزيادة المفرطة في خلب الحديد ويتم حساب قيمة الدليل كما يلي:

$$\frac{\text{الدليل العلاجي} = \text{متوسط الجرعة اليومية (ملغ/كغ)}}{\text{فيريتين المصل (مكغ/ل)}}$$

$$\frac{\text{متوسط الجرعة اليومية} = (\text{الجرعة الفعلية المحقونة يومياً} \times \text{عدد الجرعات أسبوعياً}) / 7 \text{ أيام}}{\text{وزن الجسم (كغ)}}$$

لقد نتج عن هذا النظام العلاجي المضني لحقن الدواء تحت الجلد ضعف في التقبل من قبل المرضى الصورة رقم 11 ص 91. الأمر الذي أنقص من فعالية الدواء في المعالجة وزاد من تراكم الحديد في الجسم، وقد تراوحت نسبة امتثال المرضى لاستخدام الدواء سريرياً بين 59-78 %.

يمكن استخدام DFO عن طريق التسريب الوريدي المستمر كمعالجة إسعافية للمرضى الذين يعانون مشاكل قلبية حادة، وثبتت فعاليته في علاج اعتلال العضلة القلبية.

7.1.2. المعالجة الأحادية بـ: الديفيريبرون (DFP)

يعتبر دواء DFP الفموي والذي يعطى ثلاث مرات بجرعة 75 ملغ/كغ يومياً خالِباً فعالاً للحديد عند الأطفال فوق عمر ست سنوات وفعالته مشابهة لـ DFO. أظهرت الدراسات أن فعالية DFP في حماية القلب أكبر مقارنة مع DFO، كما أن امتثال المرضى للمعالجة بـ DFP كانت أكبر مقارنة مع DFO وتراوحت بين 79-98 %.

7.3. اختيار خالب الحديد

يمكن للمرضى الذين يكون عندهم تراكم الحديد معتدلاً أن يستعملوا الأنواع الثلاثة من خالبات الحديد فهي في مثل هذه الحالات تكون متقاربة الفعالية في خفض فيريتين المصل وتركيز الحديد في الكبد. وقد أظهرت الدراسات تشابه النتائج من حيث الفعالية في خلب الحديد عند مقارنة كل من DFX,DFP,DFO عند استعمالها ضمن التراكيز العلاجية الصحيحة لدى المرضى الذين يقل عندهم مستوى فيريتين المصل عن 3000 مكغ/ل. ويعتمد اختيار الدواء المناسب لهؤلاء المرضى على توافر الدواء، وكلفته، وقدرة المريض على تحمله، وتأثير الدواء على جودة حياة المريض.

يتمتع دواء الديفيروكسامين (DFO) بميزة التاريخ الطويل من السلامة و الفعالية في الاستعمال وحالياً يجب أن يكون الخيار الأول للمعالجة الخالبة للحديد بعد مناقشة الأمور المتعلقة بامثال المريض للعلاج ومراقبة العلاج وتصحيح جرعاته قبل الانتقال إلى أي دواء آخر. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من تراكم كبير للحديد في الجسم (فيريدين المصل بين 2000-8000 مكغ/ل، أو تركيز الحديد في الكبد 5 – 15 ملغ حديد/ غ) فيمكن اللجوء إلى رفع تراكيز الأدوية كما يلي:

DFO : تسريب تحت الجلد 40-50 ملغ/كغ يومياً ← 60 ملغ/كغ يومياً وتزيد مدة التسريب حتى 24 ساعة يومياً كامل أيام الأسبوع.

DFP فموياً: 75 ملغ/كغ يومياً ← 100 ملغ/كغ يومياً.

DFX فموياً: 20 – 30 ملغ/كغ يومياً ← 40 ملغ/كغ يومياً.

يعتبر المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كاف لزيادة الجرعة مرشحين مناسبين للانتقال إلى المعالجة التشاركية بين دوائي DFO و DFP كما يلي:

DFO: بين 40 - 50 ملغ/كغ يومياً (مرتين إلى خمس مرات أسبوعياً) + **DFP** 100-75 ملغ/كغ يومياً.

تعتبر استجابة المريض للأدوية الخالبة للحديد كافية إذا انخفض مستوى فيريتين

المصل حوالي 1000 مكغ/ل خلال فترة 12 شهر، وذلك لأن خلب الحديد خارج النسخ يحدث بمعدل بطيء، وعليه فإن اتخاذ القرار بتغيير الدواء خالب الحديد يجب ألا يعتمد على قياس وحيد لمستوى الفيريتين.

فيما يلي التوصيات:

- جدول رقم (1) الذي يبين خصائص الأدوية خالبة الحديد وآثارها الجانبية.

- جدول رقم (2) الذي يبين نسب التأثيرات الجانبية للأدوية خالبة الحديد.

التوصيات

يجب أن يتلقى المرضى الذين يتراكم في جسمهم الحديد(فيريدين المصل < 1000 مكغ/ل خلال قياسين يفصل بينهما اسبوعان على الأقل) معالجة خالبة للحديد.

يجب أن يشرف طبيب أخصائي أطفال على البدء بالمعالجة الخالبة للحديد.

المعالجة بالديفيروكسامين (DFO):

تعتبر الخيار الأول بالمعالجة عن طريق التسريب البطيء تحت الجلد لمدة خمسة أيام في الأسبوع وذلك لفعاليتها المثبتة عند المرضى الملتزمين و سلامة الاستعمال على المدى الطويل.

يجب مراقبة المرضى الموضوعين على المعالجة بـ DFO من حيث الالتزام بالعلاج و تحمل الدواء.

المعالجة بـ الديفيبرون (DFP):

تستطب المعالجة بدواء DFP للمرضى فوق عمر ست سنوات إذا كانت المعالجة بـ DFO غير كافية أو غير محتملة من قبل المريض.

جدول رقم (1)

خصائص الأدوية الخالبة للحديد وآثارها الجانبية

ديفيرايسيروكس ملغ 125,250,500 أقراص	ديفيربرون DFP ملغ 500 أقراص	ديفيروكسامين DFO ملغ فيال تحل في 5 مل ماء مقطر	مواصفات الدواء
فموي	فموي	تحت الجلد أو تسريب وريدي بطيء	طريق الاستعمال
30 - 20	100 - 50 (عادة ≤ 75 ملغ/كغ يومياً)	60 - 20	الجرعة الدوائية ملغ/كغ يومياً
8 - 16 ساعة	3-2 ساعات	20 دقيقة	نصف العمر الحيوي
مرة واحدة يومياً (يحل القرص في الماء)	3 مرات يومياً	يعطى من (8 ساعات إلى 24 ساعة) من 5 إلى 7 أيام أسبوعياً	جدول تناول الدواء
البراز	البول	البول، البراز	طريق إخراج الحديد
كرياتينين المصل، ALT، بيلة بروتينية شهرياً تقييم سمعي وبصري مرة سنوياً	تعداد دموي كامل أسبوعياً ALT كل ثلاثة أشهر إيقاف الدواء نهائياً في حال ندرة العدلات > $1000 \times 10^3 / L$	تقييم سمعي وبصري مرة سنوياً إيقاف الدواء مؤقتاً عند وجود حمى	متابعة المريض
تناول الدواء مرة واحدة يومياً	متفوق في طرح شوارد الحديد من القلب يمكن أن يشارك مع DFO	فعالية مثبتة على المدى الطويل يمكن أن يعالج المشاكل القلبية يمكن أن يشارك مع DFP	فوائد الدواء
عدم توافر الدراسات طويلة الأمد حول سلامة الدواء غلاء الثمن مراقبة وظائف الكلية	يجب مراقبة تعداد كريات الدم بشكل دوري احتمال ندرة المحببات والعدلات آلام مفصلية	مشاكل تقبل الدواء من المريض (خاصة الأطفال) احتمال السمية السمية، البصرية، العظمية	مساوئ الدواء

تستطب المعالجة أيضاً للمرضى الذين يعانون من تراكم سمي للحديد في القلب..

يجب على المرضى المعالجين بـ DFP إجراء تعداد دموي كامل كل أسبوع. يجب إيقاف دواء DFP في حال إصابة المريض بندرة العدلات.

المعالجة بـ ديفير اسيروكس (DFX):

تستطب المعالجة بـ DFX مرة واحدة يومياً للمرضى منذ عمر السنتين الذين لا يتحملون العلاج بـ DFO أو يكون غير كافياً لديهم.

يجب مراقبة كرياتينين المصل شهرياً عند المرضى المعالجين بواسطة DFX.

المعالجة التشاركية بـ DFO و DFP:

تستطب هذه المعالجة للمرضى الذين يكون لديهم تراكم شديد في الحديد لا يستجيب على المعالجة بدواء وحيد.

تكيف المعالجة حسب تراكم الحديد:

- يمكن للمرضى الذين لديهم تراكم خفيف للحديد في الجسم (فيريتين المصل أقل من 2500 مكغ/ل، و تركيز الحديد في الكبد أقل من 7 ملغ حديد/غ في الوزن الجاف) استعمال أيًا من DFP, DFX, DFO.

- يجب على المرضى الذين لديهم تراكم معتدل للحديد في الجسم (فيريتين المصل 2500 - 5000 مكغ/ل، و تركيز الحديد في الكبد 7 - 15 ملغ حديد/غ في الوزن الجاف) زيادة الجرعة في حال المعالجة الأحادية أو دراسة الانتقال إلى المعالجة التشاركية.

- يجب على المرضى الذين لديهم تراكم شديد للحديد في الجسم (فيريتين المصل أكثر من 5000 مكغ/ل، تركيز الحديد في الكبد أكثر من 15 ملغ حديد/غ في الوزن الجاف) دراسة الانتقال إلى المعالجة التشاركية.

هدف المعالجة

الهدف من المعالجة الخالبة للحديد هو الحفاظ على مستوى فيريتين المصل بحدود 1000 مكغ/ل ، وتركيز الحديد في الكبد > 7 ملغ حديد/غ في الوزن الجاف، وقيمة *T2 القلبي < 20 ميلي ثانية.

جدول رقم (2)

نسب التأثيرات الجانبية للأدوية خالبة الحديد

ديفيراسيروكس	ديفيربرون DFP	ديفيروكسامين DFO	
—	—	6 - 85 %	موضعية، جلدية، إنتان، ألم مكان الحقن
7 %	جفاف الجلد إذا ترافق مع عوز الزنك	6 - 85 %	طفح جلدي
لا يوجد معلومات	ندرة المحبيبات 0.2-0.6 % ندرة العدلات 2.8-5.4 % قلة الصفائح 45 % أقل من عمر 7 سنوات	لا يوجد معلومات	دموية
15.2 %	33 %	24 %	هضمية (ألم، غثيان، إقياء)
2 % ارتفاع إنزيمات الكبد	لا يوجد معلومات	لا يوجد معلومات	كبدية
38 % تخفض الجرعة بمقدار 10 ملغ/كغ إذا: - عند الأطفال: ارتفع الكرياتينين فوق الحد لأعلى الطبيعي لعمر الطفل - عند البالغين: ارتفع أكثر من 33 % من القمة البديئية خلال زيارتين متتابعتين	لا يوجد معلومات	14 %	كلوية ارتفاع كرياتينين المصل
لا يوجد معلومات	28 - 37.5 % في الحالات الشديدة وقف دائم أو مؤقت للدواء	18 - 19 %	ألم مفاصل
> 1 % تشوش الرؤية	لا يوجد معلومات	في الجرعات العالية	بصرية
> 1 %	لا يوجد معلومات	في الجرعات العالية	سمعية

8 المعالجة بزرع الخلايا الجذعية

يعتبر زرع نقي العظام من أحد أفراد العائلة السليمين و المطابقين جينياً خياراً علاجياً شافياً للأطفال المصابين بالتلاسيميا. يقسم المرضى إلى ثلاث فئات بناءً على عوامل الخطورة التالية والتي وجد أن لها تأثيراً سلبياً جوهرياً على نسبة نجاح عمليات زرع النقي:

- علاج خالب للحديد غير كاف
- وجود تليف في الكبد
- ضخامة الكبد

الفئة الأولى من المرضى ليس لديهم أي من عوامل الخطورة السابقة ، بينما يعاني مرضى الفئة الثانية من واحد أو اثنين من عوامل الخطورة المذكورة، أما مرضى الفئة الثالثة فتكون عندهم عوامل الخطورة الثلاثة مجتمعة. وحسب الخبرة المستمدة من عمليات زرع النقي عالمياً (وخاصة في إيطاليا) تتزايد فرص نجاح عملية زرع النقي للمريض كلما كان أقرب للفئة الأولى. وبناء على ما سبق يجب أن يتم مناقشة زرع النقي لمرضى التلاسيميا في أعمار مبكرة قبل تطور المضاعفات الناتجة عن تراكم الحديد في الجسم. كما يجب أن يتم اتخاذ قرار زرع نقي العظم بعد تقييم شامل للمريض من الناحية الطبية وبعد التشاور معه ومع عائلته وشرح المنفعة والمخاطر بشكل واضح.

8.1 زرع النقي من متبرع مطابق نسيجياً من الأخوة

HLA-Matched Sibling Donors (تطابق مستضدات الكريات البيض البشرية)

يعتبر نجاح زرع النقي اعتماداً على هذا الأسلوب مثبت علمياً في شفاء مرضى التلاسيميا الكبرى، إلا أن تطبيقه بشكل عملي محدود بتوافر متبرع مطابق نسيجياً من الأخوة وتبلغ نسبة وجود التطابق النسيجي بين الأخوة 25% و بالنسبة لمرضى التلاسيميا قد يكون الأخ المتطابق نسيجياً مصاباً أيضاً بالتلاسيميا مما يقلل من فرص النجاح، إلا أن أخوة مريض التلاسيميا والذين يكونون من حملة سمة التلاسيميا فإنهم يعتبرون متبرعين محتملين.

8.2. زرع الخلايا الجذعية من دم الحبل السري Cord Blood Transplantation

تعتبر الخلايا الدموية في الحبل السري مصدراً محتملاً للخلايا الجذعية في عمليات زرع النقي، إلا أن نتائج زرع النقي اعتماداً على هذه الخلايا وحدها متفاوتة و تتطلب وقتاً أطول مع نسبة رفض أعلى، وعلى الرغم من ذلك فهذه الطريقة عدة ميزات أهمها أنه يمكن الحصول على الخلايا الجذعية بسهولة أثناء الولادة، كما أن هذه الطريقة تسمح بنسبة تطابق (متبرع - مريض) أقل مقارنة مع طريقة زرع نقي العظم.

أكدت الدراسات على نجاح معالجة بعض مرضى التلاسيميا اعتماداً على زرع نقي العظم من الخلايا الجذعية المستمدة من الحبل السري لأخوة المريض وذلك بتوافر عدة شروط أهمها أن يكون عمر المريض صغيراً ولم تتطور لديه المضاعفات أو الاختلالات بسبب التلاسيميا و أن يتوفر تطابق جيد في النسيج بين المتبرع و المريض.

8.3. زرع النقي من متبرع مطابق نسيجياً من غير الأقارب Matched Unrelated Donor Transplantation

أدى عدم توافر متبرع مطابق نسيجياً لمريض التلاسيميا من إخوته في أغلب الحالات للبحث عن متبرعين مطابقين من غير أقرباء المريض، إلا أن اختلالات زرع النقي اعتماداً على هذه الطريقة أعلى مقارنة مع طريقة زرع النقي من الأخوة، وقد اقترحت عدة دراسات البحث عن متبرع مطابق ضمن أقارب المريض الذين يتمتعون بخارطة جينية متقاربة، ولكن تبقى الخبرة المتوافرة حول هذه الأساليب والطرق محدودة ونسب الفشل فيها ما زالت مرتفعة.

التوصيات

من الأفضل تأمين متبرع مطابق لمريض التلاسيميا (من الأخوة) من أجل زرع نقي العظم وذلك في أبكر عمر ممكن.

9 | الاختلالات و تديرها

9.1. اختلالات الغدد الصم

9.1.1. قصر القامة وفشل النمو

يعزى فشل النمو عند مرضى التلاسيميا إلى عدة أسباب أهمها:

- قصور الغدة الدرقية
- تأخر النضوج الجنسي
- الإصابة بالسكري
- نقص الزنك
- مستويات الخضاب المنخفضة
- اضطرابات عظمية
- سمية دواء DFO
- نقص عوامل النمو وخاصة (IGF-I)
- نقص هرمون النمو (Growth Hormone Deficiency).

وقد تتدخل العوامل التالية في فشل النمو أيضاً: نقص حمض الفوليك، سوء التغذية، فرط نشاط الطحال. و يعرف فشل النمو بوجود ما يلي:

- الطول أقل من 75 % من معدل الطول بالنسبة للعمر والجنس.
- قصر واضح بالمقارنة مع العائلة (أقصر بـ 10 سم أو أكثر من معدل طول الأبوين).
- معدل نمو بطيء بعد المراقبة لمدة ستة أشهر أو سنة.
- انحدار الطول عن المعدلات الطبيعية على مخطط النمو، كأن ينخفض المعدل من 50 % إلى 25 % بعد عمر 18 شهر.

جدول (3) يبين متوسط النمو حسب مراحل مختلفة من الحياة

مرحلة الحياة الجنينية:	1.2 – 1.5 سم أسبوعياً
مرحلة الرضاعة:	23 – 28 سم سنوياً
مرحلة الطفولة:	5 – 6.5 سم سنوياً
مرحلة البلوغ:	8.3 سم سنوياً للبنات - 9.5 سم سنوياً للذكور

- أظهرت الدراسات أن نتائج العلاج باستخدام هرمون النمو كانت أفضل خلال السنة الأولى من العلاج مقارنة مع السنتين الثانية والثالثة بسبب زيادة عمر العظم.
- استخدام هرمون النمو البشري المنشوب آمن في المعالجة عند أطفال التلاسيميا.

التوصيات

- يجب تقييم مرضى التلاسيميا الذين يعانون من قصر القامة وفحص نقص هرمون النمو لديهم بعد استبعاد الأسباب الشائعة الأخرى لقصر القامة.
- يجب تأكيد تشخيص نقص هرمون النمو بإجراء اختباري تحفيز لهرمون النمو بواسطة مادتين دوائيتين مختلفتين.
- عند استطباب المعالجة بهرمون النمو فيجب تجربتها لمدة سنة واحدة ثم تقييم نتائج إستجابة المريض.

تتراوح نسبة انتشار قصر القامة بين مرضى التلاسيميا من 31% إلى 64% وتكون أكثر مشاهدة بعد عمر عشر سنوات. يجب قياس الطول للأطفال المصابين بالتلاسيميا أسوة بالأطفال الطبيعيين بشكل دوري ودقيق باستخدام مقياس موثوق للمنحنيات (مقياس Harpenden).

من المهم تحديد الأسباب الأخرى المحتملة لقصر القامة عند مرضى التلاسيميا وذلك بإجراء عدد من الاختبارات أهمها: وظائف الغدة الدرقية - الهرمونات الجنسية - الزنك - الكالسيوم - الفوسفاتاز القلوية - تحمل السكر الفموي- تقييم عمر العظم.

عند الشك بوجود نقص في هرمون النمو عند الأطفال يتم اللجوء إلى فحوص إضافية تجرى في المشافي المتخصصة وأهمها:

- اختبار تحفيز هرمون النمو: يجرى مرتين بواسطة مادتين دوائيتين مختلفتين.
- اختبار وظائف الفص الأمامي للغدة النخامية.

غالباً ما يعزى تأخر النمو عند أطفال التلاسيميا الكبرى إلى وجود مستويات منخفضة من عامل النمو (IGF-I) في المصل على الرغم من استجابة هرمون النمو الطبيعية للتحفيز الدوائي مما يؤشر إلى تطور نقص في التحسس لمستقبلات هرمون النمو عند هؤلاء المرضى (GHIS).

التدبير العلاجي

يجب التحقق من كافة الأسباب المحتملة الأخرى لقصر القامة عند مرضى التلاسيميا مثل سوء التغذية، التأخر بنقل الدم، قصور الدرق، تأخر النضوج الجنسي، السكري، نقص الزنك، اضطرابات عظمية، وسمية دواء DFO. وبعد تصحيح العوامل السابقة وتأكيد التشخيص بنقص هرمون النمو يمكن اللجوء إلى العلاج بإعطاء هرمون النمو كما يلي:

- المعالجة بواسطة هرمون النمو البشري المنشوب (rh - GH) لمدة سنة أو سنتين وبجرعة 0.5 - 1 وحدة دولية/ كغ أسبوعياً مما يزيد من سرعة النمو من 2-3 سم سنوياً إلى 6-7 سم سنوياً، على الرغم من عدم وجود دليل قوي على تحسن الطول النهائي للمريض.

9.1.2. تأخر البلوغ و قصور الغدد التناسلية

يترافق فشل التطور الطبيعي أثناء البلوغ عند مرضى التلاسيميا بنقص نسبة تكلس العظام وعدم الوصول للقيمة الحدية من تشكل الكتلة العظمية. وبناء على هذا يجب أن تكون معالجة هؤلاء المرضى استباقية تتنبأ مسبقاً بالمشكلات المحتملة لإتاحة الفرصة من أجل حدوث نضوج جنسي طبيعي.

تعريف

- البلوغ المتأخر هو الغياب التام للنضوج الجنسي عند الإناث بعمر 13 سنة وعند الذكور بعمر 14 سنة.
- يعرف قصور الغدد التناسلية عند الأولاد الذكور بأنه غياب الضخامة الخصوية ($4 \text{ mls} <$) وعند الإناث بغياب تطور الثديين وذلك بعمر 16 سنة للجنسين.

نسبة الانتشار

لوحظ قصور الغدد التناسلية عند 59% من مرضى التلاسيميا الذين بلغوا سن البلوغ وتبين أن المستويات العالية لفيريتين المصل أثناء فترة البلوغ كانت من عوامل الخطورة بالإصابة بقصور الغدد التناسلية.

الاستقصاءات

يجب اعتماد تصنيف مراحل النمو عند الأطفال كل ستة أشهر ابتداءً من سن العاشرة فما فوق وذلك طبقاً لطريقة تانر في التصنيف (Tanner staging). كما يجب توفير مقياس للخصية (مقياس برادر) من أجل تقييم حجم الخصيتين. ويمكن إجراء الاختبارات التالية لكشف أسباب تأخر البلوغ:

وظائف الغدة الدرقية، LH، FSH، الأسترايول أو التستوسترون، عمر العظم، فحص بالأمواج فوق الصوتية لتقييم حجم المبايض والرحم، وفي حال ظهور نتائج غير طبيعية فيجب إجراء اختبار تحفيز الهرمون المحرض للغدد التناسلية (GnRH).

التدبير العلاجي

من أجل تحريض النضوج الجنسي عند مرضى التلاسيميا المشخصين بقصور الغدد التناسلية، يتم استخدام الاسترايول أو أحد مستحضرات الأستروجين عند الإناث و التستوسترون عند الذكور بدون التأثير على الطول النهائي عندهم.

علاج الفتيات اللاتي يعانين من تأخر النضوج الجنسي بعمر 13 عام

من المهم تحريض البلوغ تدريجياً خلال فترة 2 – 3 سنوات للسماح بتطور كافٍ للمظاهر الجنسية الثانوية وذلك قبل بلوغ مرحلة البدء بالدورة الشهرية.

- يمكن أن تبدأ المعالجة بتطبيق الأسترايول (إيتينيل الأسترايول) بجرعة يومية 2.5 – 5.0 مكغ أو مستحضرات الأستروجين بجرعة 0.3 ملغ كل يومين وذلك لمدة ستة أشهر ثم يتم إيقاف المعالجة لإعادة التقييم (حسب تصنيف تانر).

- في حال عدم حدوث البلوغ خلال ستة أشهر من إيقاف العلاج يتم إعادة تطبيق العلاج بجرعات متزايدة تدريجياً حتى بلوغ الجرعة القصوى وذلك خلال سنتين إلى ثلاث سنوات كما يلي:

- إيتينيل الأسترايول: 10 – 15 – 20 مكغ يومياً
- مستحضرات الأستروجين: 0.3 – 0.625 ملغ يومياً

- تتم إضافة البروجسترون (ميدروكسي بروجسترون أستات) 5 – 10 ملغ يومياً بشكل دوري لمدة 12 يوم في الشهر وذلك بعد بلوغ الجرعة القصوى من إعطاء الأستروجين و ذلك لضمان التبديل الدوري لبطانة الرحم بشكل طبيعي و تقليل خطورة حدوث خلل في النسيج البطاني للرحم.

علاج الفتيان الذين يعانون من تأخر النضوج الجنسي بعمر 14 عام

- يتم إعطاء جرعات منخفضة من استرات التستوسترون بحقن عضلية شهرية بعبارة 25 ملغ لمدة ستة أشهر ومن ثم توقف المعالجة لإعادة التقييم (حسب تصنيف تانر)

9.1.3. قصور الغدة الدرقية

معظم إصابات مرضى التلاسيميا تكون بسبب خلل رئيسي في وظيفة الغدة الدرقية ونادراً ما يحدث قصور ثانوي للغدة الدرقية نتيجة تضرر الغدة النخامية الناجم عن تراكم الحديد. تتراوح نسبة الانتشار لقصور الغدة الدرقية الرئيسي بين 6.2 – 51.7 % وتزداد هذه النسبة مع التقدم بالعمر (متوسط عمر الإصابة هو 15.8 سنوات). يوجد ارتباط وثيق بين التراكم الشديد للحديد وبين تراجع وظيفة الغدة الدرقية. لا يوجد أعراض وعلامات واضحة لقصور الغدة الدرقية بالرغم من وجود خلل وظيفي للدرق.

يمكن كشف قصور الغدة الدرقية بواسطة اختبار T4 الحر وTSH بالإضافة إلى فحص عمر العظم.

تتم معالجة قصور الغدة الدرقية بواسطة هرمون التيروكسين الصناعي (L- thyroxine) بجرعة تعويضية 100 مكغ/م² يومياً ويمكن تعديل الجرعة حسب استجابة المريض وتحسن وظيفة الغدة.

التوصيات

■ يجب مراقبة قصور الغدة الدرقية سنوياً عند مرضى التلاسيميا الذين تجاوزوا عمر عشر سنوات.

■ يعالج قصور الغدة الدرقية بالتيروكسين (L- thyroxine).

- في حال عدم حدوث البلوغ خلال ستة أشهر من إيقاف العلاج تتم زيادة جرعة استرات التستوسترون إلى 50 ملغ ولمدة ستة أشهر تالية بحقن عضلية شهرية، وتستمر الزيادة الدورية كل ستة أشهر حتى بلوغ الجرعة القصوى وهي 200 ملغ كل 2 – 3 أسابيع.
- غالباً ما يعاني مرضى التلاسيميا الذكور الذين يكون لديهم تراكم شديد في الحديد من قصور غدد تناسلية غير ردود ولذلك يجب أن يعتمد العلاج على هرمون التستوسترون بشكل رئيسي.

التوصيات

■ يجب معالجة جميع مرضى التلاسيميا الذين يعانون من تأخر البلوغ بطريقة مناسبة وفق تسلسل زمني متناسب مع فترة البلوغ الجنسي .

■ يمكن استخدام الأسترايول أو أحد مستحضرات الأستروجين عند الإناث وحقن التستوسترون عند الذكور من أجل تحريض عملية البلوغ عند مرضى التلاسيميا.

9.1.4. السكري

يعرف مرض السكري بأنه مرض مزمن يشخص بارتفاع سكر الدم بسبب سوء إنتاج أو عمل الأنسولين والذي يؤدي إلى اضطراب في استقلاب الكربوهيدرات والدهن والبروتين

الفيزيولوجيا المرضية

- من المعتقد أن تراكم الحديد في خلايا بيتا البنكرياسية يؤدي إلى تخریبها وبالتالي يتناقص إفراز الأنسولين عند مرضى التلاسيميا الكبرى.
- قد يعزى ظهور مرض السكري عند مرضى التلاسيميا إلى المقاومة تجاه الأنسولين وأيضاً بسبب نقص إفراز الأنسولين الذي ينتج عن استنزاف خلايا بيتا في البنكرياس أو ترسب الحديد ضمن الخلايا أو كلا السببين معاً .
- يسبق ظهور مرض السكري الصريح عند مرضى التلاسيميا فترة طويلة من مقاومة الأنسولين و فرط الأنسولينية .

• أهم عوامل الخطورة التي تؤدي للإصابة بالسكري عند مرضى التلاسيميا:

- عدم التجاوب مع المعالجة بـ DFO - تأخر العمر عند البدء بالمعالجة الخالبة للحديد
- تشمع الكبد أو التليف الشديد - العدوى بالتهاب الكبد C.

• عوامل الخطورة المترافقة مع اضطراب تحمل الجلوكوز (IGT):

- الذكور أكثر عرضة من الإناث - عدم مطاوعة المريض مع المعالجة بـ DFO
- ارتفاع تركيز الحديد في الكبد أربعة أضعاف القيمة الطبيعية
- أمراض الكبد والقصة العائلية تشكل عوامل مؤهبة إضافية.

نسبة الانتشار:

تتراوح نسبة انتشار السكري عند مرضى التلاسيميا بين 10.4 – 19.5 %، ويبلغ متوسط عمر المريض عند التشخيص 17-18 سنة، بينما تتراوح نسبة انتشار عدم تحمل الجلوكوز 8.5 – 14.6 % ومتوسط العمر عند التشخيص 16.6 ± 4.9 سنة. يعاني 31.1 % من مرضى التلاسيميا المصابين بالسكري من حمض كيتوني.

الاستقصاءات:

يمكن تشخيص مرض السكري باستخدام أي من الطرق التشخيصية التالية:

- نتيجة فحص سكر الدم العشوائي أكثر من 200 ملغ/دل مع وجود أعراض البوال، العطاش، وفقدان الوزن غير المبرر.
- نتيجة فحص سكر الدم بعد الصيام أكثر من 126 ميلي ملغ /دل.
- نتيجة فحص سكر الدم بعد ساعتين من اختبار تحمل الجلوكوز الفموي (OGTT) أكثر من 200 ملغ /دل. (يتطلب اختبار تحمل الجلوكوز الفموي إعطاء المريض مقدار 1.75 غ/كغ حتى 75غ كحد أقصى من الجلوكوز اللامائي المحلول في الماء).
- يتم تشخيص عدم تحمل الجلوكوز إذا كانت نتيجة فحص سكر الدم بعد ساعتين من اختبار تحمل الجلوكوز الفموي (OGTT) بين 140–200ملغ /دل.

التدبير العلاجي

- يمكن للمعالجة الخالبة للحديد الفعالة و التي تبدأ مبكراً أن تمنع الإصابة بمرض السكري أو اختلاطات الغدد الصماء
- تحسنت أحوال ثلث المرضى المصابين بالسكري أو عدم تحمل الجلوكوز بعد اللجوء إلى المعالجة المكثفة والمشاركة في خلب الحديد
- يمكن أن تتحسن أحوال مرضى التلاسيميا المصابين بعدم تحمل الجلوكوز باتباع حمية سكرية صارمة والسيطرة على الوزن في الحالات التي تتطلب ذلك بالتزامن مع المعالجة المكثفة لخلب الحديد
- يعالج مرضى التلاسيميا المشخصين بمرض السكري بواسطة الأنسولين ويختلف التركيز المطلوب حسب وظيفة خلايا β البنكرياسية (التي يمكن قياسها عن طريق مستوى C-peptide). وتتراوح التراكيز المطلوبة بين 0.15 – 1.72 وحدة/كغ
- استعمال خافضات السكر الفموية عند مرضى التلاسيميا المصابين بالسكري غير موثوق النتائج.

9.1.5. ترقق العظام

على الرغم من تواتر نقل الدم بانتظام والقيام بالمعالجة الخالصة للحديد على أفضل وجه فإن نسبة كبيرة من الأطفال المصابين بالتلاسيميا يعانون من وجود نقص في كتلة العظم، وتبدأ نسبة التمعدن في العظم بالتناقص بين عمر 10 - 12 سنة بينما تكون قبل ذلك ضمن الحدود الطبيعية، (قد يبلغ متوسط انخفاض نسبة التمعدن في العظم 38 % سنوياً) كما يجب استقصاء التغيرات العظمية المرتبطة مع تناول دواء DFO (قد يحدث تسمم دوائي بالتراكيز العالية للدواء) وخاصة عند الأطفال الذين يعانون من آلام في المفاصل والعظم. لا يعتبر حملة سمة البيتا تلاسيميا مؤهين للإصابة بنقص كتلة العظم.

لا يوجد حتى اليوم بيانات ومعطيات علمية كافية لتعريف نقص تمعدن العظم (osteopaenia) أو ترقق العظام (osteoporosis) عند الأطفال أو البالغين. يمكن تعريف نقص تمعدن العظم بأنه تناقص معتدل بنسبة تمعدن العظم (محتوى العظم من المعادن) وتقدر قيمة النقص إحصائياً بين 1.1 - 2.4 أقل من قيمة الانحراف المعياري لمتوسط العمر والجنس، بينما يعرف ترقق العظام بأنه تناقص أشد في نسبة تمعدن العظام (تكون قيمة النقص إحصائياً 2.5 أو أكثر تحت قيمة الانحراف المعياري لمتوسط العمر والجنس) تؤدي إلى ضعف في بنيتها وحدوث كسور مرضية فيها.

نسبة الانتشار:

حسب بعض الدراسات فإن نسبة 61.3 % من مرضى التلاسيميا يعانون من نقص في كتلة العظم كما أن تراكيز فيتامين D منخفضة بشدة عندهم مقارنة مع الأشخاص الأصحاء وخاصة مرضى التلاسيميا الكبرى والذين يعانون من تراكم الحديد. وكذلك الأمر بالنسبة لتراكيز الزنك وقد بلغت نسبة المرضى الذين يعانون من نقص شديد في مستوى الزنك 44.7 % . كما تبين أن نسبة 84.8 % من المرضى بعمر بين 10 - 20 سنة لديهم نقص بمستوى الزنك في الدم. ترافق نقص الزنك مع ترقق العظام عند مرضى التلاسيميا بنسبة 68.7 % و 17.6 % على مستوى العظام القطنية و الفخذية على التوالي.

التوصيات

- يجب أن يجري فحص تحمل الجلوكوز سنوياً عند مرضى التلاسيميا اعتباراً من عمر عشر سنوات فما فوق.
- يجب أن يعالج مرضى التلاسيميا المصابين بعدم تحمل الجلوكوز بواسطة حمية صارمة و تخفيف الوزن (في حال زيادته) و المعالجة المكثفة بخلب الحديد.
- يجب أن يعالج مرضى التلاسيميا لمصابين بالسكري بواسطة الأنسولين.

الاستقصاءات

- فوسفات وكالسيوم المصل و الفوسفاتاز القلوية
- مستوى 25 - هيدروكسي فيتامين D
- هرمون جارات الدرق
- مستوى الزنك في المصل
- نسبة الكالسيوم في البول (خلال 24 ساعة)
- صور شعاعية بسيطة للعمود الفقري (أمامية وجانبية)
- يمكن اللجوء للرنين المغناطيسي للعمود الفقري عند المرضى الذين يعانون ألماً شديداً في الظهر
- حالياً يتوافر جهاز أشعة خاص لقياس نسبة الامتصاص العظمي Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA scan) وهي الطريقة المثلى لتقييم نسبة تمعدن العظم.

التدبير العلاجي

- يجب التأكد على جميع مرضى التلاسيميا بتناول الكمية الكافية اليومية من الكالسيوم وفيتامين D حسب الحصة المنصوح بها وفق الجدول التالي جدول رقم (4):

جدول رقم (4) الحصص اليومية من الكالسيوم وفيتامين D (Sunycz, 2008)

العمر	الكالسيوم ملغ يومياً	فيتامين D
4 – 8	800	200
9 – 13	1300	200
14 – 18	1300	200
19 – 30	1000	200
31 – 50	1000	200
51 – 70	1200	400
>70	1200	600

- يجب توعية جميع المرضى حول العادات الغذائية والصحية كالامتناع عن التدخين والكحول وممارسة الرياضات المناسبة.
- في حالات نقص فيتامين D يعطى الفيتامين فموياً بشكل يومي بجرعة 1000 – 1500 وحدة دولية مع الكالسيوم بجرعة 500 – 1000 ملغ.
- تعطى المتممات الغذائية الحاوية على الزنك عند المرضى الذين يعانون من نقص الزنك بجرعة يومية 10 – 15 مكغ بعد عمر عشر سنوات.
- يجب تقصي الأسباب المحتملة الأخرى التي قد تساهم في ترقق العظام ومعالجتها مثل قصور الغدد التناسلية، اضطرابات الغدد الصم الأخرى.

التوصيات

- يجب ضمان تناول الكمية الكافية من الكالسيوم و فيتامين D لجميع مرضى التلاسيميا.
- يجب تشجيع المرضى على ممارسة الرياضة الخفيفة و الإمتناع عن التدخين و الكحول.
- يجب تقييم مستويات الكالسيوم و فيتامين D و الزنك عند مرضى التلاسيميا سنوياً و بانتظام ابتداءً من سن العاشرة.
- يجب دراسة كثافة العظم عند مرضى التلاسيميا مرة سنوياً اعتباراً من عمر العاشرة.

9.1.6. قصور جارات الدرق

تتراوح نسبة حدوث قصور جارات الدرق عند مرضى التلاسيميا بين 4.5% - 20% ويتراوح العمر عند التشخيص بين 11 - 24 سنة. لا يعاني معظم مرضى التلاسيميا المصابين بقصور جارات الدرق من أعراض سريرية لنقص كالسيوم الدم ولذلك ينصح بالمسح السنوي اعتباراً من عمر العاشرة. تترافق الإصابة بقصور جارات الدرق مع مشاكل أخرى في الغدد الصم.

الاستقصاءات:

يتضمن المسح من أجل كشف قصور جارات الدرق:

- كالسيوم المصل
- فوسفات المصل
- مغنيزيوم المصل
- فوسفاتاز المصل القلوية
- في حال كشف وجود مستوى كالسيوم المصل منخفضاً و مستوى الفوسفات عالياً يتم فحص مستوى هرمون جارات الدرق في المصل

التدبير العلاجي

- دواء كالسيتريول (0.25 - 1.0 مكغ) مرة أو مرتين يومياً
- عند المرضى الذين لديهم مستويات عالية من الفوسفات بشكل مستمر يمكن إعطاء حاصرات الفوسفات (مثل كربونات الكالسيوم).
- تأمين المكملات الغذائية الغنية بالكالسيوم عند المرضى الذين يعانون من نقص الكالسيوم في نظامهم الغذائي.

التوصيات

■ يجب متابعة مرضى التلاسيميا فوق العاشرة و خاصة أولئك الذين يعانون من اختلالات في الغدد الصم لاستقصاء قصور جارات الدرق.

■ يعالج قصور جارات الدرق بواسطة دواء كالسيتريول مع أو بدون كربونات الكالسيوم.

9.1.7. قصور قشر الكظر

يمكن أن يسبب عدم تشخيص قصور قشر الكظر لدى المرضى الوفاة في حال الإصابة بحالات مرضية حادة. تتنوع نسبة انتشار قصور قشر الكظر بين 0% - 45% بسبب تفاوت صفات المرضى و اختلاف الفحوص التشخيصية المستخدمة. متوسط عمر المرضى عند التشخيص 13.5 ± 3.9 سنة، ولهذا فهناك حاجة لتقييم مستوى الكورتيزول عند مرضى التلاسيميا بعد عمر عشر سنوات وخاصة الذين يعانون من الهزال، بالإضافة إلى أن قصور قشر الكظر عادة ما يكون بدون أعراض.

الاستقصاءات

- يمكن استخدام مستوى الكورتيزول الصباحي (بين الثامنة والتاسعة صباحاً) لكشف النقص في الهرمون الكظري.
- نظراً للإجهاد المستمر الذي يتعرض له مرضى التلاسيميا فيجب اعتماد قيمة حدية لقياس مستوى الكورتيزول أعلى من 400 نانومول/ل.
- يجب إجراء اختبار تحفيز الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) عند المرضى الذين يعانون مستوى غير طبيعي للكورتيزول. وتعتبر القيم التي تقل عن القيمة الحدية 500 نانومول/ل بالرغم من التحفيز غير طبيعية.

التدبير العلاجي

في حالات الشدة النفسية أو الجسدية يعطى مرضى التلاسيميا الذين يعانون من قصور قشر الكظر جرعة من الهيدروكورتيزون إسعافياً كعلاج منقذ للحياة.

التوصيات

يجب مراقبة قصور قشر الكظر سنوياً عند مرضى التلاسيميا فوق عمر عشر سنوات وخاصة المرضى الذين يعانون من الهزال أو اضطرابات الغدد الصم.

9.2. الاختلالات القلبية

تعتبر الاختلالات القلبية الناجمة عن تراكم الحديد سبباً رئيسياً (بنسبة 71%) في حالات الموت عند مرضى التلاسيميا المعتمدين على نقل الدم.

يعاني المرضى الذين يرتفع مستوى الفيبريتين في المصل عندهم فوق 2500 مكغ/ل من خطورة عالية لتطور الاختلالات القلبية والموت، إلا أن مستوى الفيبريتين في المصل لا يعتبر مؤشراً حساساً لتراكم الحديد في القلب ولا يعكس الاعتلال في عضلة القلب، وقد تم تسجيل حالات موت بسبب اعتلال عضلة القلب بالرغم من انخفاض مستوى فيبريتين المصل.

قد يبدأ تراكم الحديد في عضلة القلب باكراً ابتداءً من عمر عشر سنوات إلا أن الخطورة تزداد في أواخر فترة المراهقة وبداية العشرينات من العمر. وقد لا تكون جرعة دواء DFO (تسريباً تحت الجلد) المعيارية كافية لمنع تراكم الحديد في القلب عند نسبة كبيرة من مرضى التلاسيميا (6.9% - 65%) حتى عند المرضى الملتزمين بالمعالجة جيداً.

العلامات والأعراض

- عادة ما تكون الاختلالات غير مصحوبة بأعراض حتى المراحل المتأخرة.
- تظهر بشكل سكتة قلبية، اضطراب نظم، أو موت مفاجئ.
- على خلاف اعتلالات القلب الأخرى يمكن للاختلالات القلبية الناجمة عن تراكم الحديد أن تتراجع وتحسن عن طريق تكثيف المعالجة الخالبة للحديد.

الاستقصاءات

- تخطيط القلب الكهربائي وجهاز هولتر النقال: مفيد في تحري بعض الأعراض المحددة مثل خفقان القلب، نوب توقف التنفس، الإغماء، ولكنه غير مفيد في المسح عند المرضى المعرضين للإصابة بالاختلالات القلبية. عادة ما تكون تغيرات المخطط الكهربائي للقلب (خاصة تبدل قطبية الأمواج T) عند مرضى التلاسيميا شائعة إلا أن أثرها السريري غير مؤكد.

- تشير النتائج الأولية للدراسات الحديثة أن خفض تراكُم الحديد في القلب يحتاج إلى رفع جرعة (DFX) إلى 40 ملغ/كغ يومياً.

3. تراكُم الحديد العرضي في القلب:

- زيادة جرعة (DFO) إلى 50 - 60 ملغ/كغ يومياً بشكل مستمر عن طريق التسريب الوريدي المستمر .
- المعالجة التشاركية: (DFO) 40 - 50 ملغ/كغ يومياً تحت الجلد (خمسة أيام أسبوعياً على الأقل) مع (DFP) 75 ملغ/كغ يومياً.

المراقبة:

- فحص سريري كامل للقلب والأوعية على الأقل كل ستة أشهر
- تخطيط صدى القلب (إيكو القلب) سنوياً اعتباراً من عمر العاشرة.

- **تخطيط صدى القلب (إيكو القلب):** عادة ما تكون قيم الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) أعلى عند مرضى التلاسيميا، كما تحافظ الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر على فعاليتها حتى مراحل متأخرة. تشير قيم (LVEF) أقل من 56 % إلى اعتلال الوظيفة القلبية ويجب تحويل مثل هذه الحالات للتقييم الإضافي لتراكُم الحديد في القلب عن طريق الرنين المغناطيسي (T2*). يمكن باستخدام جهاز الإيكو دوبلر الخاص بالنسج كشف الخلل في حركة جدران القلب كمؤشر مبكر على وجود المرض القلبي.

• الرنين المغناطيسي T2*

- يعتبر حالياً الطريقة الأفضل للكشف المبكر عن تراكُم الحديد في القلب
- يشير مستوى $T2^* > 20$ ثانية إلى وجود تراكُم حديد في القلب
- يشير مستوى $T2^* > 10$ ثواني إلى تراكُم شديد للحديد في القلب، وقد وجد لدى 89 % من المرضى الذين عانوا من النوبات القلبية أن مستوى $T2^*$ كان أقل من 10 ثواني
- يجب إجراء الرنين $T2^*$ عند مرضى التلاسيميا ابتداءً من عمر العاشرة ويكرر إذا كانت النتيجة طبيعية كل سنتين، وإذا كانت القيمة بين 10 - 20 ثانية يكرر سنوياً، أما إذا كانت القيمة أقل من 10 ثواني فيكرر كل ستة أشهر.

التدبير العلاجي

1. يمكن أن لايُعاني مرضى التلاسيميا الذين لديهم تراكُم حديد في القلب من أية أعراض. يجب معالجة المرضى الذين يعانون من نوبات قلبية أو اضطراب النظم بإشراف طبيب القلب، كما يجب معالجة العوامل المؤهبة الأخرى مثل قصور الغدة الدرقية، الانتانات الحادة، ارتفاع التوتر الرئوي.

2. تراكُم الحديد اللاعرضي في القلب:

- إعطاء الحد الأقصى من جرعة المعالجة الخالبة للحديد الأحادية، فتزداد جرعة (DFO) إلى 40 - 60 ملغ/كغ يومياً ويزداد التكرار إلى 24 ساعة في اليوم و سبعة أيام أسبوعياً. أما جرعة (DFP) فتزداد إلى 90 - 100 ملغ/كغ يومياً.
- المعالجة التشاركية: (DFO) 40 - 50 ملغ/كغ يومياً (خمسة أيام أسبوعياً على الأقل) مع (DFP) 75 ملغ/كغ يومياً.

التوصيات

يجب أن تتضمن المراقبة السنوية للقلب و الأوعية لمرضى التلاسيميا تخطيطاً كهربائياً للقلب و فحص إيكو للقلب وعند الإمكان تصوير بالرنين المغناطيسي *T2.

عند مرضى التلاسيميا الذين لديهم تراكم بسيط إلى معتدل للحديد في القلب (*T2 بين 10 – 20 ثانية) ووظيفة القلب طبيعية يتم تكثيف المعالجة الأحادية أو الانتقال إلى المعالجة التشاركية لخلب الحديد.

في حال عدم توفر تصوير الرنين المغناطيسي *T2 فيجب عند المرضى غير الملتزمين بالمعالجة الخالبة للحديد والمعرضين لخطر تراكم الحديد في القلب (مستوى فيريتين المصل أكبر من 2500 مكغ/ل) تكثيف المعالجة الأحادية أو الانتقال إلى المعالجة التشاركية لخلب الحديد.

عند المرضى الذين يعانون من تراكم شديد للحديد في القلب أو لديهم أمراض قلبية ظاهرة الأعراض فإن الخيار الأمثل للمعالجة هو استخدام DFO تسريب وريدي بشكل مستمر (7 /24) وفي حال عدم التحمل يتم اللجوء إلى المعالجة التشاركية لخلب الحديد.

9.3. الانتانات

9.3.1. التهاب الكبد B

تختلف نسبة انتشار إيجابى الاختبار بالنسبة لأضداد التهاب الكبد B عند مرضى التلاسيميا الذين ينقلون الدم دورياً حول العالم وتتراوح بين أقل من 1 % إلى أكثر من 20 % . تعتبر العدوى بالتهاب الكبد B سبباً رئيسياً لمرض التهاب الكبد المزمن وسرطان الكبد وخاصة في الدول النامية. يوصى بإجراء المسح الروتيني لالتهاب الكبد B والذي يجب أن يتضمن اختبار معايرة للأضداد في حال توافر الإمكانيات المادية. يجب أن يتم إعطاء المرضى غير الملقحين وغير المتأكدين من جرعاتهم السابقة الجرعات الكاملة للقاح الكبد B، وفي حال كان مستوى الأضداد عند المرضى الذين أتموا جرعات اللقاح أقل من 10 ميللي وحدة دولية/مل فيجب تعزيز مناعتهم بجرعة داعمة من اللقاح. وفي حال ظل مستوى الأضداد منخفضاً بعد شهر من الجرعة الداعمة فيجب إعادة الجرعات الكاملة من اللقاح.

الاستقصاءات

في حال كون المستضد السطحي لفيروس الكبد B (HsAg) إيجابياً عند المريض فيجب إجراء الاختبارات التالية:

- اختبار وظائف الكبد (LFT).
 - اختبار أضداد ومستضدات فيروس التهاب الكبد B (HBeAg, anti-HBe).
 - اختبار DNA لفيروس التهاب الكبد B (PCR) .
- يجب أن تتم معالجة جميع مرضى التلاسيميا المصابين بالتهاب الكبد B تحت إشراف اختصاصي الأمراض الهضمية. ويجب إعلام بنك الدم في حال وجود أية أمراض تنتقل بواسطة نقل الدم عند المتبرعين لمتابعتهم.

معايير تشخيص ومعالجة التهاب الكبد B المزمن

1. اختبار المستضد السطحي (HBsAg) إيجابي لأكثر من ستة أشهر

9

2. اختبار DNA فيروس التهاب الكبد في المصل يقيس أكثر من 20000 وحدة دولية/مل (10^5 نسخة/مل) في الحالات إيجابية المستضدات وأكثر من 2000 وحدة دولية/مل (10^4 نسخة/مل) في الحالات سلبية المستضدات

9

3. ارتفاع متواصل أو متقطع في مستويات (ALT/AST) بأكثر من الضعفين من الحد الأعلى الطبيعي أو وجود التهاب كبد واضح مشخص عن طريق خزعة الكبد.

التدبير العلاجي

الهدف الرئيسي من علاج التهاب الكبد B المزمن هو الكبح طويل الأمد لمستوى DNA فيروس التهاب الكبد B بحيث يبقى الحمل الفيروسي بأدنى مستوى (يفضل أن يكون مستوى الفيروس غير ملاحظ مخبرياً)، كما يجب أن يكون هدف المعالجة عند الأشخاص الذين يكون عندهم اختبار أضداد ومستضدات الفيروس (HBeAg) إيجابياً هو تحقيق الانقلاب المصلي للمستضدات وتحولها إلى السلبية بهدف وقف تقدم التشمع أو الفشل الكبدى أو الإصابة بكارسينوما الكبد.

يجب أن يراقب المريض بشكل دوري كل ستة أشهر وتبدأ المعالجة بأبكر وقت ممكن عند ظهور علامات وشيكة أو واضحة على انهيار المعاوضة الكبدية (ارتفاع البيلروبين غير المرتبط بالتلاسيميا، تطاول زمن البروثرومبين، ظهور الحبن). يمكن أن تم معالجة المرضى بواسطة:

1. الإنترفيرون (α IFN) أو Pegylated IFN α : مدة المعالجة الموصى بها هي 6 - 4 أشهر عند المرضى إيجابيين المستضد وعلى الأقل سنة عند المرضى سلبيين المستضد.

2. دواء (Lamivudine): يوصى به بجرعة يومية 100 ملغ وخاصة في الحالات التي من الممكن أن تترافق بتأدي المعاوضة الكبدية.

في بعض الحالات قد تتطور مقاومة للمستحضر الدوائي المضاد للفيروس ويمكن ملاحظة مثل هذه الحالات عن طريق زيادة مفاجئة للفيروسات (تقاس عن طريق الزيادة اللوغاريتمية لنظائر الأضداد، ارتفاع مفاجئ في قياس ALT الكبدى، انهيار المعاوضة الكبدية). وعند حدوث ذلك يجب البدء بإضافة مضاد فيروسي ثاني لا يوجد مقاومة متصالبة له مثل (adefovir/tenofovir).

يمكن إيقاف المعالجة عند المرضى إيجابيين المستضدات الداخلية (HBeAg positive) عندما يتم توثيق نتيجة سلبية للمستضدات في المصل مع غياب DNA فيروس التهاب الكبد B وذلك خلال اختبارين منفصلين يفصل بينهما ستة أشهر على الأقل. ويستثنى من ذلك الحالات التي تترافق مع تأدي معاوضة الكبد أو وجود علامات تشمع كبدى. ويتم اتخاذ قرار إيقاف المعالجة عند المرضى سلبيين المستضدات النووية (HBeAg negative) لكل حالة حسب ظروف المريض بالتشاور مع اختصاصي الأمراض الهمضية.

المراقبة

• خلال المعالجة:

- مراقبة مستويات المستضدات النووية (HBeAg) و DNA فيروس التهاب الكبد B كل ثلاثة أشهر
- مراقبة وظائف الكلية عند استخدام دواء (adefovir).

• عند نهاية المعالجة:

- مراقبة مستويات DNA فيروس التهاب الكبد B و ALT شهرياً لأول ثلاثة أشهر من أجل كشف أي نكس مبكر، وبعد ذلك كل ثلاثة أشهر (للمرضى إيجابيين المستضد أو إيجابيين اختبار DNA فيروس التهاب الكبد B أو عندهم أعراض تشمع كبد) وكل ستة أشهر عند المرضى المستجيبين للعلاج.
- عند المرضى غير المستجيبين للعلاج: يجب إجراء استقصاءات الواسمات المخبرية لفيروس التهاب الكبد B لتمييز الاستجابة المتأخرة وتحديد خطة المعالجة.

يجب أن تتم مراقبة علامات تسرطن خلايا الكبد عند مرضى التهاب الكبد المزمن B و التهاب الكبد C كما يجب أن يتم تلقيحهم ضد فيروس التهاب الكبد A.

9.3.2. التهاب الكبد C

يعتبر التهاب الكبد C من عوامل الخطورة المؤدية للإصابة بتليف و تشمع الكبد، بالإضافة إلى أنه قد يلعب دوراً تآزرياً بوجود تراكم الحديد في الكبد في زيادة نسبة الخطورة بالإصابة بسرطان الخلايا الكبدية. (HCC) تهدف معالجة التهاب الكبد C لدى مرضى التلاسيميا إلى تحقيق التخلص الثابت من الحمل الفيروسي بهدف منع تخرّب الكبد وتقليل خطورة الإصابة بتشمع وسرطان الكبد. ويجب أن تتم هذه المعالجة عن طريق التعاون الوثيق مع اختصاصي الأمراض الهضمية.

الاستقصاءات

• اختبار الكشف عن الأجسام الضدية (ELISA)

يكشف هذا الاختبار وجود فيروس التهاب الكبد C ولكنه لا يبين ما إذا كان الالتهاب حاداً أو مزمنياً أو في طور الشفاء.

• اختبار الحمض الريبي النووي للفيروس (PCR) HCV-RNA: من أجل:

- تأكيد وجود الفيروس في الدم
- مراقبة الاستجابة للمعالجة المضادة للفيروس
- يعتبر قياس الحمل الفيروسي مؤشراً للتنبؤ بنتيجة العلاج

• النمط الجيني لفيروس التهاب الكبد C

يتحدد عن طريق النمط الجيني للفيروس مدة المعالجة المضادة للفيروس واحتمال الاستجابة للعلاج وبشكل عام فإن معدل الاستجابة للعلاج في النمط الجيني (non-1) هو أعلى منه في النمط الجيني (1).

• خزعة الكبد

عند مرضى التلاسيميا الذين يكون لديهم تراكم للحديد في الكبد يكون من المفيد تقييم شدة الأذية الكبدية عن طريق الخزعة من أجل تقييم إنذار التهاب الكبد والاستجابة للعلاج

التوصيات

■ يجب أن تتم متابعة مرضى التلاسيميا دورياً بإجراء اختبار المستضد السطحي لفيروس الكبد B (HBsAg) كل ستة أشهر

■ يجب أن تتضمن المعالجة الحالات التالية:

- اختبار المستضد السطحي (HBsAg) إيجابي لأكثر من ستة أشهر واختبار DNA فيروس التهاب الكبد في المصل يقيس أكثر من 20000 وحدة دولية/مل (10^5 نسخة/مل) في الحالات إيجابية المستضدات

- اختبار المستضد السطحي (HBsAg) إيجابي لأكثر من ستة أشهر واختبار DNA فيروس التهاب الكبد في المصل يقيس أكثر من 2000 وحدة دولية/مل (10^4 نسخة/مل) في الحالات سلبية المستضدات

معايير تشخيص ومعالجة التهاب الكبد C المزمن

1. استمرار إيجابية الأضداد anti-HCV في الدم لمدة تزيد على ستة أشهر

9

2. إيجابية الحمض الريبسي النووي RNA لفيروس التهاب الكبد في المصل (بغض النظر عن كمية الفيروسات).

9

3. كشف إصابة كبدية هامة من خلال خزعة الكبد

التدبير العلاجي

1. بالاعتماد على النمط الجيني لفيروس التهاب الكبد C فإنه يمكن معالجة مرضى التهاب الكبد C المزمن بواسطة الإنترفيرون (IFN) التقليدي أو الإنترفيرون من نوع (peg-IFN) مع أو بدون دواء (ribavirin) وذلك لمدة تتراوح بين 24 - 48 أسبوعاً (عادة ما يستغرق النمط الجيني 1 وقتاً أطول في العلاج). في بعض الحالات مثل عدم إضافة دواء (ribavirin) في خطة علاج النمط الجيني (I) أو في تليف الكبد أو وجود تراكيز عالية من الفيروس فإنه من الممكن أن تتناقص نسبة استجابة الفيروس للعلاج.

2. تزداد الحاجة لنقل الدم بنسبة 30 - 40 % عند المعالجة بدواء (ribavirin) بسبب زيادة تأثيره على سرعة انحلال الدم.

3. تم تسجيل حالات شفاء من التشمع المبكر للكبد عند مرضى التلاسيميا بعد العلاج الفيروسي وخب الحديد، فلذلك يجب تشميل حالات تشمع الكبد المبكرة بالعلاج المضاد للفيروس بالإضافة للعلاج الخالب للحديد.

4. يجب مراقبة المرضى الموضوعين على علاج (ribavirin) و الإنترفيرون بشكل جيد لأن كلا الدوائين يسبب قلة العدلات. كما يجب مراقبة وظائف الغدة الدرقية وإجراء اختبار وظائف الكبد أيضاً أثناء المعالجة بالإنترفيرون. من الممكن حدوث تغيرات في الحالة النفسية عند هؤلاء المرضى مثل الاكتئاب.

التوصيات

■ يجب أن تتم مراقبة العدوى بالتهاب الكبد C دورياً كل ستة أشهر

■ الخيار المفضل لمعالجة مرضى التلاسيميا المصابين بالتهاب الكبد C هو المعالجة التشاركية بالإنترفيرون (سواء العادي أو نمط PEG) مع دواء ribavirin .

9.3.3. العدوى بفيروس HIV

على الرغم من أن نسبة العدوى بفيروس (HIV) خلال نقل الدم نادرة ، فإنها تظل احتمالاً وارد الحدوث بالنسبة لمرضى التلاسيميا المعتمدين على نقل الدم، وبناء على ذلك يجب إجراء اختبار إيجابية فيروس (HIV) في المصل كل ستة أشهر عند هؤلاء المرضى. يجب تحويل الحالات المشتبه بإيجابية أصداد الفيروس عندهم إلى استشاري التشخيص المخبري لتأكيد التشخيص. وعند تأكيد التشخيص يجب إحالة المريض إلى اختصاصي الأمراض الإنتانية للاستشارة والمعالجة، كما يجب إخطار بنك الدم لمتابعة مصدر العدوى من المتبرعين.

9.3.4. العدوى الجرثومية

تعتبر العدوى الجرثومية السبب الرئيسي للموت بعد القصور القلبي عند مرضى التلاسيميا، ولهذا يجب تثقيف جميع مرضى التلاسيميا المعتمدين على نقل الدم حول الإسراع في طلب المعالجة الطبية عند تطور الحمى عندهم. يعتبر ما يلي من عوامل الخطورة في الإصابة بالعدوى الجرثومية الشديدة:

ما بعد استئصال الطحال، داء السكري، إصابة سابقة بالراعوم¹، وتراكم الحديد (وخاصة في الحالات التي يكون فيها فيريتين المصل ≤ 5000 مكغ/ل).

التدبير العلاجي

- يجب إدخال المرضى المصابين بالعدوى والذين تترافق العدوى لديهم مع الأعراض التالية إلى المشفى بشكل فوري: - انخفاض الضغط - تسرع القلب - تسارع في التنفس - ونقص الأوكسجة (تحت مستوى 96 %).
- يجب إدخال المرضى الذين يعانون من الحمى (حرارة $< 38^{\circ}$) مع القشعريرة، الإقياء، ألم بطني أو موضعي مع تورم يشير إلى وجود خراج إلى المشفى للمعالجة الفورية ومتابعة الاستقصاءات التشخيصية.
- يجب إجراء الزرع الجرثومي للمرضى وإعطاء الصادات الحيوية.
- في الحالات الشديدة وخاصة بعد استئصال الطحال فيجب أن يتضمن الخيار الأول للعلاج الصادات واسعة الطيف المتضمنة عناصر مضادة لجراثيم الكلبسيلا (anti-Klebsiella) والجراثيم الزائفة (anti-Pseudomonal) مثل الجيل الثالث من السيفالوسبورينات مع أو بدون الأمينوغلوكوزيدات.
- يعتمد نوع الصادات الموصوفة على تحسس وتوطن العوامل الممرضة في موطن المريض.

التوصيات

يجب إحالة الحالات المؤكدة التشخيص بالإصابة بفيروس HIV إلى مركز متخصص للاستشارة والمعالجة.

(1) الراعوم: هو مرض معد تسببه بكتيريا (Burkholderia Pseudomallei) وينتشر في جنوب شرق آسيا وشمال أستراليا

10 التغذية و المتطلبات الغذائية

بشكل عام لا يحتاج مرضى التلاسيميا لمتطلبات غذائية خاصة، ومع ذلك هناك دليل على وجود مشاكل متعلقة بالتغذية يعاني منها الأطفال المصابون بالتلاسيميا، فقد أظهرت الدراسات أن هؤلاء الأطفال أقصر من أقرانهم، ويكون محيط الذراع عندهم أصغر. كما بينت الدراسات أن مرضى التلاسيميا الكبار الذين ينقلون الدم ويعالجون بالأدوية خالصة الحديد بشكل دوري تكون لديهم مستويات الزنك، النحاس، السيلينيوم، الريتينول (مستقلب عن فيتامين A)، و الفاتوكوفيرول (مستقلب عن فيتامين E) منخفضة مقارنة مع الأطفال الطبيعيين.

يمكن التغلب على مشاكل ضعف النمو عند الأطفال المصابين بالتلاسيميا عن طريق تدعيم الوارد الغذائي ابتداء من أعمار مبكرة (1-3) سنوات. كما يمكن للحمية الغنية بالوحدات الحرارية أن تزيد بشكل واضح وهام العوامل المنشطة للنمو في الجسم (هرمون النمو الشبيه بالأنسولين) مما يؤدي إلى تحسن واضح في النمو ومؤشراته (كتلة الجسم، محيط الذراع).

فيتامين (E)

يعاني الأطفال المصابون بالتلاسيميا من نقص في العوامل المضادة للتأكسد في الجسم (الأنزيمات المضادة للأكسدة والتي تعتبر خط الدفاع الأول في الجسم ضد العوامل المؤكسدة) وذلك حتى بدون تراكم الحديد في الجسم، مما يؤدي إلى زيادة الجذور الأوكسجينية الحرة وبالتالي انخفاض مستويات فيتامين (E) في الجسم.

تساعد الأغذية الغنية بالفيتامين (E) على خفض فرط النشاط الصفيحي وخفض عمليات التأكسد في الجسم، كما يحمي فيتامين (E) الكريات الحمراء من الانحلال المبكر بسبب زيادة عمليات التأكسد عند مرضى التلاسيميا وبالتالي يساهم في تحسين خضاب هؤلاء المرضى بشكل جوهري.

إعطاء الفيتامين (E) علاجياً (بجرعة 10 ملغ/كغ) لمدة أربعة أسابيع يؤدي إلى تحسن مستوى خضاب الدم عن طريق الحفاظ على الأنزيمات المضادة للأكسدة الخاصة بالكريات الحمراء ضمن المستويات الطبيعية.

- عند الشك بتشكل خراج يجب إجراء إيكو أو تصوير طبقي محوري للمنطقة، والمباشرة في تصريف الخراج.
- يجب إيقاف دواء (DFO) عند المرضى المصابين بالحمى لحين معرفة سبب الحمى ومعالجتها.
- يجب إيقاف دواء (DFP) عند المرضى المصابين بالحمى حتى يتم استبعاد ندرة العدلات في التعداد الدموي.

التوصيات

الخيار الأول في معالجة مرضى التلاسيميا الذين يعانون من إنتان دموي وخاصة بعد استئصال الطحال هو استعمال المضادات واسعة الطيف التي يجب أن تتضمن عناصر مضادة لجراثيم الكلبسيلا (anti-Klebsiella) والجراثيم الزائفة (anti-Pseudomonal).

الجدول رقم (5) محتوى بعض الأغذية من الحديد في كل 100 ملغ من الطعام

محتوى الحديد (ملغ) في 100 ملغ من الطعام	الغذاء
9	الكبد
2.8	الدجاج
2.7	لحم البقر
1.7	لحم الخنزير
2.3	لحم الخروف
7.9 (0.9 لكل صفار بيضة)	صفار البيض
6.1	المحار
1.6	التونة
1.5	القريدس
0.2 في حليب فول الصويا (250مل)	فول الصويا
2	اللفت
1	الخردل
5	السبانخ
0.7	القرنبيط (بروكلي)
0.6	الهلين
6.7	البطلينوس (من أنواع السمك)

التوصيات

■ يجب أن يحظى جميع مرضى التلاسيميا بدعم غذائي في عمر مبكر لتقليل مشاكل النمو.

■ فيتامين E مهم ومفيد لمرضى التلاسيميا.

■ يجب إعطاء العناصر الغذائية التي تحوي فيتامين C أثناء المعالجة بـ DFO.

■ حمض الفوليك ضروري لمرضى التلاسيميا الذين ينقلون الدم بفترات متباعدة وللنساء اللواتي يخططن للحمل والإنجاب.

فيتامين (C):

يساعد فيتامين (C) على نقل وتحريك الحديد من مخزوناته داخل الخلية وبالتالي يزيد من فعالية خلب الحديد مع دواء DFO.

يوصى بإعطائه يومياً بكميات لا تتجاوز (2 - 3 ملغ/كغ يومياً) وذلك خلال المعالجة بدواء DFO لزيادة فعالية خلب الحديد.

حمض الفوليك:

يعاني مرضى التلاسيميا من نقص الفولات (ملح حمض الفوليك) وخاصة أولئك الذين لا ينقلون الدم أو ينقلون على فترات متباعدة.

ينصح بتناول حمض الفوليك يومياً بالنسبة لمرضى التلاسيميا وخاصة النساء اللواتي يخططن للحمل.

الأغذية الغنية بالحديد

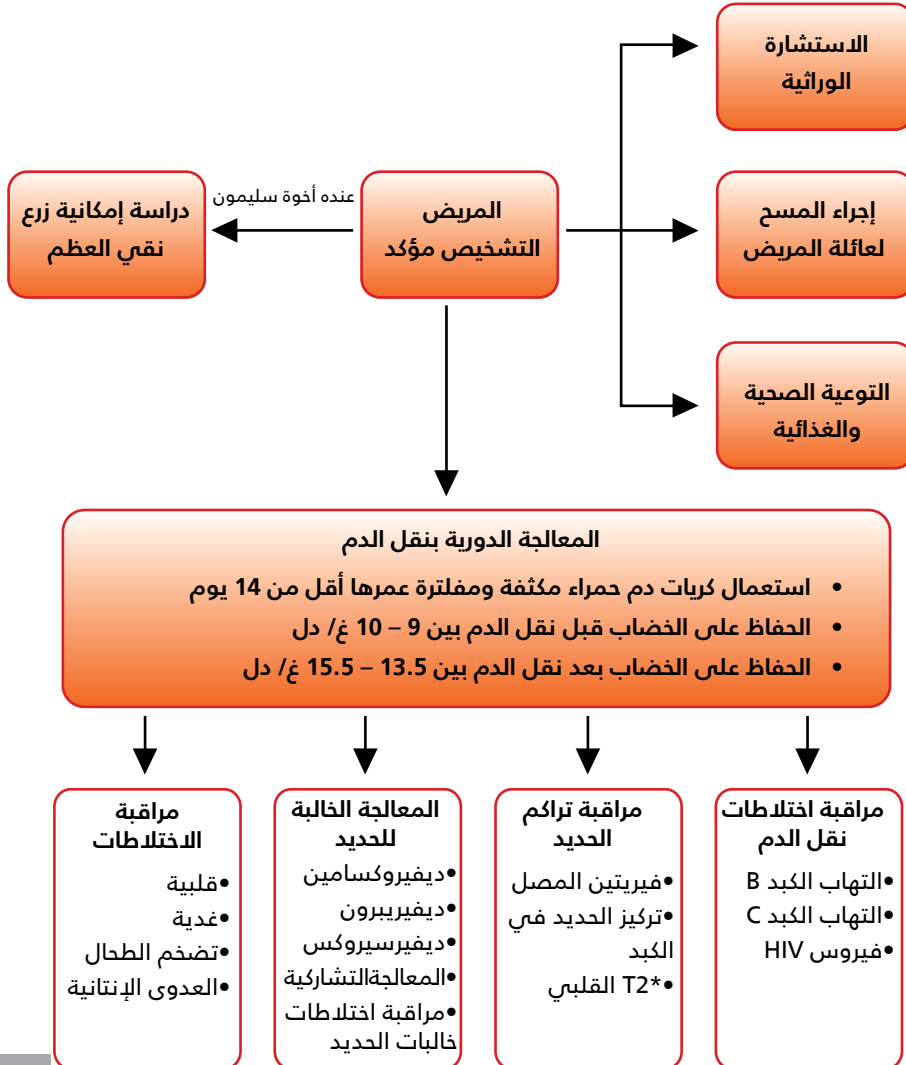
يجب على مرضى التلاسيميا المعتمدين على نقل الدم أن يخففوا من تناول الأغذية الغنية بالحديد ويبين الجدول رقم (5) محتوى بعض الأغذية من الحديد في كل 100 ملغ من الطعام.

ثانياً: المؤشر الثانوي

عدد الحالات الجديدة من مرض التلاسيميا المشخصة في العام

الملحق الثاني

خوارزمية التدبير العلاجي لمرضى التلاسيميا المعتمد على نقل الدم



الملحقات

الملحق الأول

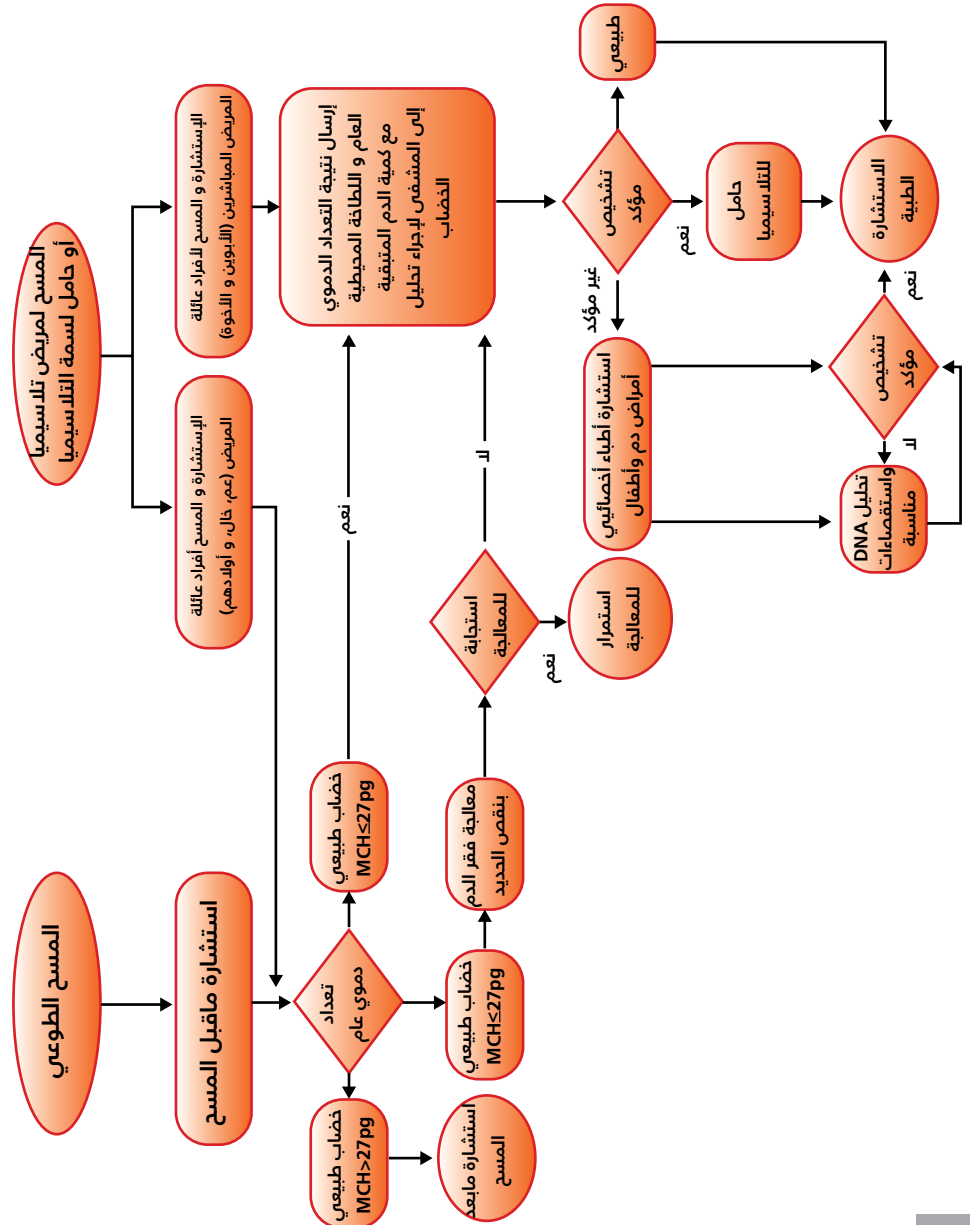
بعض المؤشرات السريرية المقترحة لإدارة الجودة ضمن مراكز التلاسيميا

أولاً: المؤشرات الرئيسية

صيغة الحساب	المؤشرات
$100X \frac{\text{عدد وحدات الكريات الحمر المكثفة المفلترة الموزعة لمرضى التلاسيميا}}{\text{عدد وحدات الكريات الحمر المكثفة الموزعة لمرضى التلاسيميا}}$	نسبة وحدات الكريات الحمر المكثفة المفلترة الموزعة لمرضى التلاسيميا
$100X \frac{\text{عدد مرضى التلاسيميا الكبرى مع فيريتين المصل أعلى من 1000 مكغ/ل و الذين يتلقون معالجة خالبة للحديد}}{\text{العدد الكلي لمرضى التلاسيميا الكبرى مع فيريتين المصل أعلى من 1000 مكغ/ل}}$	نسبة مرضى التلاسيميا الكبرى مع فيريتين المصل أعلى من 1000 مكغ/ل والذين يتلقون معالجة خالبة للحديد
$100X \frac{\text{عدد مرضى التلاسيميا الكبرى مع فيريتين المصل تحت 2500 مكغ/ل}}{\text{العدد الكلي لمرضى التلاسيميا الكبرى}}$	نسبة مرضى التلاسيميا الكبرى الذين يكون عندهم فيريتين المصل تحت 2500 مكغ/ل
$100X \frac{\text{عدد حالات الوفاة ضمن مرضى التلاسيميا}}{\text{العدد الكلي لمرضى التلاسيميا}}$	معدل وفيات مرضى التلاسيميا سنوياً

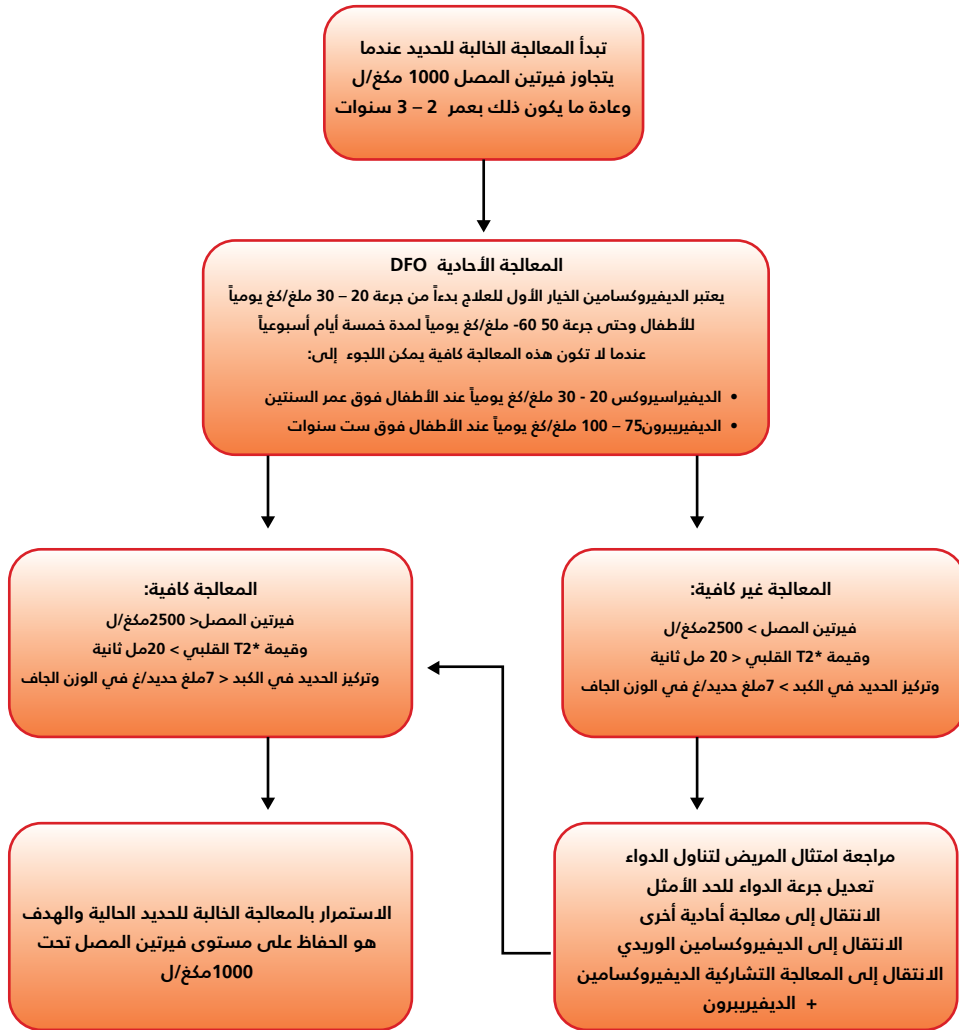
الملحق الثالث

خوارزمية المسح العائلي والعشوائي لمرضى وحاملتي التلاسيميا



الملحق الرابع

خوارزمية المعالجة الخالبة للحديد عند مرضى التلاسيميا الكبرى



الملحق الخامس

الاحتمالات الوراثية للإصابة بالتلاسيميا (B)

1. المريض المصاب بالتلاسيميا (B) الكبرى:

- يجب فحص الشريك (الزوج أو الزوجة) تجاه المرض
- إذا كان الشريك سليماً وليس حاملاً للمرض فإن كل الأبناء سيكونون حملة للمرض بدون أعراض.
 - إذا كان الشريك حاملاً للمرض فسيكون نصف الأبناء حملة للمرض ونصفهم الآخر مصاب بالتلاسيميا (B) الكبرى.
 - إذا كان الشريك مصاباً أيضاً بالتلاسيميا (B) فسيكون جميع الأبناء مصابين بالتلاسيميا (B).

2. والدا المريض المصاب بالتلاسيميا (B) الكبرى:

في هذه الحالة غالباً ما يكون كلا الوالدين من حملة التلاسيميا (B) وبالتالي فإن نسبة ولادة طفل آخر مصاب بالتلاسيميا (B) هي 25% في كل حمل جديد.

3. الشخص الحامل لسمة التلاسيميا (B):

- يجب فحص الشريك (الزوج أو الزوجة) تجاه المرض
- إذا كان الشريك سليماً فسيكون نصف الأبناء حملة للمرض بدون أعراض ونصفهم الآخر سليماً أي لن يكون هنالك أبناء مصابين بالتلاسيميا (B) الكبرى.
 - إذا كان الشريك أيضاً من حملة المرض فإن نسبة ولادة طفل مصاب بالتلاسيميا (B) هي 25% في كل حمل جديد ونسبة ولادة طفل من حملة المرض هي 50% في كل حمل.
 - إذا كان الشريك مصاباً بالتلاسيميا (B) الكبرى فإن نصف الأبناء سيكونون مصابين بالتلاسيميا (B) الكبرى والنصف الآخر سيكونون من حملة المرض.

الملحق السادس

الاحتمالات الوراثية للإصابة بالتلاسيميا ألفا (a)

الأبوان	مرض الخضاب H	سمة α^0	سمة α^+	سليم
مرض الخضاب H	50% مرض الخضاب H 25% α تلاسيميا كبرى 25% α^+ متماثل اللواقح	25% α تلاسيميا كبرى 25% مرض الخضاب H 25% سمة α^0 25% سمة α^+	25% مرض الخضاب H 25% سمة α^0 25% سمة α^+	50% سمة α^0 50% سمة α^+
سمة α^0	25% α تلاسيميا كبرى 25% مرض الخضاب H 25% سمة α^0 25% سمة α^+	50% سمة α^0 25% α تلاسيميا كبرى 25% سليم	25% α تلاسيميا كبرى 25% مرض الخضاب H 25% سمة α^0 25% سمة α^+	50% سمة α^0 50% سليم
سمة α^+	25% مرض الخضاب H 25% سمة α^0 25% سمة α^+ 25% α^+ متماثل اللواقح	25% α تلاسيميا كبرى 25% مرض الخضاب H 25% سمة α^0 25% سمة α^+	50% سمة α^+ 25% α^+ متماثل اللواقح 25% سليم	50% سمة α^+ 50% سليم
سليم	50% سمة α^0 50% سمة α^+	50% سمة α^0 50% سليم	50% سمة α^+ 50% سليم	100% سليم

الأهمية السريرية:

- α تلاسيميا كبرى: هي تناذر الموه الجنيني Hydrops foetalis وتترافق بموت الجنين أو بعد الولادة بقليل
- مرض الخضاب H: فقر دم معتدل وعادة غير معتمد على نقل الدم.
- سمة α^0 : بدون أعراض.
- سمة α^+ : بدون أعراض.
- α^+ متماثل اللواقح: بدون أعراض.

الملحق السابع

جدول بأهم الاستقصاءات الضرورية لاختلالات الغدد الصم عند

مرضى التلاسيميا

الاختلالات الغدية	الاستقصاءات
فشل النمو وقصر القامة	تقصي الأسباب المحتملة الأخرى لقصر القامة: اضطرابات عظمية، سمية دواء DFO. الفحوص الغدية الممكن إجراؤها: • اختبار وظائف الغدة الدرقية • الهرمونات الجنسية وتقييم عمر العظم • اختبار تحمل الغلوكوز الفموي • اختبار تحفيز هرمون النمو • اختبارات عوامل النمو: IGF-1, IGFBP-3
تأخر البلوغ وقصور الغدد التناسلية	• اعتماد تصنيف مراحل النمو كل ستة أشهر من سن العاشرة • اختبار وظائف الغدة الدرقية • FSH, LH, الأسترايول أو التستوسترون • عمر العظم • إيكو حوضي لتقييم حجم المبيضين والرحم • اختبار تحفيز الهرمون المحرض للغدد التناسلية (GnRH)
قصور الغدة الدرقية	• T4 الحر و TSH • عمر العظم
السكري	• سكر الدم الصيامي أو اختبار تحمل الغلوكوز الفموي
ترقق العظام (قلة العظم)	• فوسفات وكالسيوم المصل والفوسفاتاز القلبية ALP • مستوى فيتامين D • هرمون جارات الدرق • مستوى الزنك في المصل • نسبة الكالسيوم في البول (خلال 24 ساعة) • صور شعاعية بسيطة للعمود الفقري (أمامية وجانبية) • قياس نسبة الامتصاص العظمي بواسطة جهاز DEXA scan • صورة رنين مغناطيسي للظهر عند المرضى الذين يعانون ألماً شديداً في الظهر
قصور جارات الدرق	• كالسيوم وفوسفات و مغنيزيوم المصل • فوسفاتاز المصل القلبية • مستوى هرمون جارات الدرق في المصل
قصور قشر الكظر	• مستوى الكورتيزول الصباحي • اختبار تحفيز الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH

الملحق الثامن

التدبير العلاجي لاختلالات مرضى التلاسيميا

العلاج	ضوابط العلاج
التهاب الكبد B	
الإنترفيرون (IFN α) أو الإنترفيرون المعدل Peg-IFN مدة المعالجة الموصى بها هي 4 - 6 أشهر عند المرضى إيجابيين المستضد وعلى الأقل سنة عند المرضى سلبيين المستضد. دواء Lamivudine	1. اختبار المستضد السطحي (HBsAg) إيجابي لأكثر من ستة أشهر 9 2. اختبار DNA فيروس التهاب الكبد في المصل يقيس أكثر من 20000 وحدة دولية/مل (10 ⁵ نسخة/مل) في الحالات إيجابية المستضد وأكثر من 2000 وحدة دولية/مل (10 ⁴ نسخة/مل) في الحالات سلبية المستضد 9 3. ارتفاع متواصل أو متقطع في مستويات (ALT/AST) بأكثر من الضعفين من الحد الأعلى الطبيعي أو وجود التهاب كبد واضح يشخص عن طريق خزعة الكبد
التهاب الكبد C	
الإنترفيرون (IFN) التقليدي أو الإنترفيرون من نوع (peg-IFN) مع دواء (ribavirin) مدة العلاج تعتمد على النمط الجيني لفيروس التهاب الكبد C	1. وجود الأجسام المضادة Anti-HCV لفيروس الالتهاب الكبد في الدم لمدة تزيد على ستة أشهر 9 2. إيجابية الحمض الريبسي النووي RNA لفيروس التهاب الكبد في المصل (بغض النظر عن كمية الفيروسات) 9 3. كشف مرض كبدى واضح من خلال خزعة الكبد
العدوى الجرثومية	
إيقاف العلاج الخالب للحديد صادات واسعة الطيف تتضمن عناصر مضادة لجراثيم الكلبسيية (anti-Klebsiella) والجراثيم الزائفة (anti-Pseudomonal) مثل الجيل الثالث من السيفالوسبورينات مع أو بدون الأمينوغلوكونيدات.	حمى شديدة خاصة إذا كان الطحال مستأصلاً
تراكم الحديد في القلب	
تكثيف المعالجة الخالبة الأحادية أو الانتقال إلى المعالجة التشاركية علاج الأعراض القلبية، حقن وريدي مستمر ل DFO، أو الانتقال إلى المعالجة التشاركية	بدون أعراض، تراكم خفيف إلى معتدل (T2* من 10 - 20 مل ثانية) ، وظيفة القلب طبيعية تراكم شديد للحديد أو ظهور أعراض قلبية
تأخر البلوغ	
البنات: إيتنيل الأسترايول مع مستحضرات الأستروجين الأولاد: التستوسترون	غياب النضوج الجنسي عند الإناث بعمر 13 سنة وعند الذكور بعمر 14 سنة.
معالجة الأسباب المحتملة، هرمون النمو بعد التأكد من انخفاضه	قصر القامة
حقن أنسولين تحت الجلد	السكري
تيروكسين فموي	قصور الدرق (أساسي أو مركزي)
متممات الكالسيوم وفيتامين D الفموية، Bisphosphonates	ترقق العظام
دواء كالسيتريول مع الكالسيوم فموي	قصور جارات الدرق
هيدروكورتيزون فموي	قصور قشر الكظر

يترافق هذا الإجراء بنسبة خطورة متدنية للإجهاض تبلغ 0.5 - 1 % ، كما يمكن أن يحدث بسببه نزف أو انتان بنسب متدنية أيضاً.

التشخيص بواسطة بزل السائل الأمينوسي: Amniocentesis

يتم هذا الإجراء بواسطة إدخال إبرة عبر جدار البطن إلى الرحم من خلال التوجيه بواسطة التصوير بالأموح فوق الصوتية وسحب كمية قليلة من السائل الموجود في كيس الحمل الذي يحيط بالجنين. هنالك نسبة خطورة تبلغ 0.5 % للإجهاض كم يمكن حدوث انتان أو تسرب للسائل الأمينوسي.

الملحق التاسع

تشخيص التلاسيميا أثناء الحمل

يعتبر التشخيص بواسطة أخذ عينة من الزغابات المشيمية الطريقة المعيارية في تشخيص الإصابة بالتلاسيميا أثناء الحمل ويتم إجراؤها في الفترة بين الأسبوعين 1-12 من الحمل. أما طريقة التشخيص بواسطة بزل السائل الأمينوسي فيتم إجراؤها في الأسبوع 16 من الحمل تقريباً وبالتالي قد لا تتوافر نتيجة التشخيص في وقت مبكر بشكل كافٍ بما يوفر المزيد من الخيارات لاتخاذ القرار بشأن إنهاء الحمل.

كخطوة أولى يتم تحليل الحمض النووي للمريض للبحث عن الطفرات التي تسببت بالمرض في العائلة. في حال تحديد الطفرات (سواء كانت متماثلة اللواقح أو متغايرة اللواقح ومركبة) يمكن تأكيد وجود هذه الطفرات عند الوالدين وأفراد العائلة الذين من المحتمل كونهم من حملة سمة التلاسيميا. يمكن اقتراح طريقة التشخيص أثناء الحمل للأزواج الذين تكون طفراتهم الوراثية محددة ومعلومة.

يمكن اللجوء إلى التحليل بطريقة التفاعل التسلسلي عوضاً عن تحليل الطفرات الوراثية عند العائلات التي تم تحديد طفرة واحدة فقط أو لم يتم تحديد أية طفرة لديها.

التشخيص بواسطة عينة الزغابات المشيمية (CVS):Chronic Villi Sampling

يمكن إجراء هذه الطريقة عن طريق عنق الرحم أو عبر البطن وذلك حسب مكان تواضع المشيمة، وفي كلا الحالتين يتم أخذ خزعة صغيرة من المشيمة.

يتم إجراء الخزعة عن طريق عنق الرحم بواسطة إدخال أنبوب بلاستيكي رفيع عبر المهبل وعنق الرحم لتصل إلى المشيمة وذلك من خلال التوجيه بواسطة التصوير بالأموح فوق الصوتية.

بينما يتم إجراء الخزعة عن طريق البطن بواسطة إدخال إبرة من خلال البطن والرحم لتصل إلى المشيمة وأيضاً من خلال التوجيه بواسطة التصوير بالأموح فوق الصوتية.

الملحق العاشر

صور وأشكال توضيحية

No.	82
Date	12/12/2016
Time	12:21
Mode	WB
WBC	8.3×10 ⁹ /μL
RBC	4.95×10 ⁶ /μL
HGB	8.7g/dL
HCT	30.9%
MCV	- 62.4fL
MCH	- 17.6Pg
MCHC	- 28.2g/dL
PLT	+ 406×10 ⁹ /μL
LYM%	35.2%
MXD%	5.5%
NEUT%	59.3%
LYM#	2.9×10 ⁹ /μL
MXD#	0.5×10 ⁹ /μL
NEUT#	4.9×10 ⁹ /μL
RDW_SD	38.2fL
RDW_CV	+ 16.7%
PDW	+ 19.1fL
MPV	10.7fL
P_LCR	33.3%

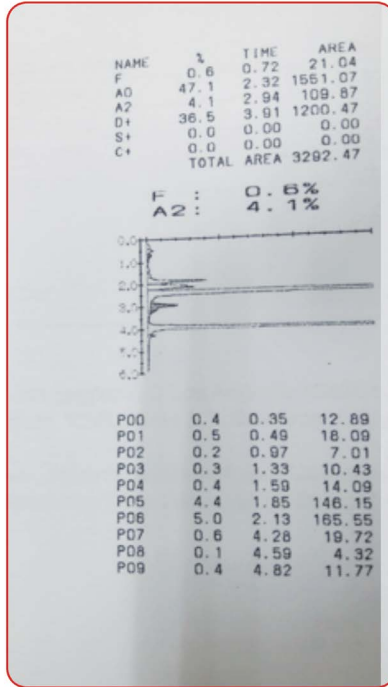
الصورة رقم 2

تظهر انخفاض قيم المناسب وارتفاع قيمة RDW



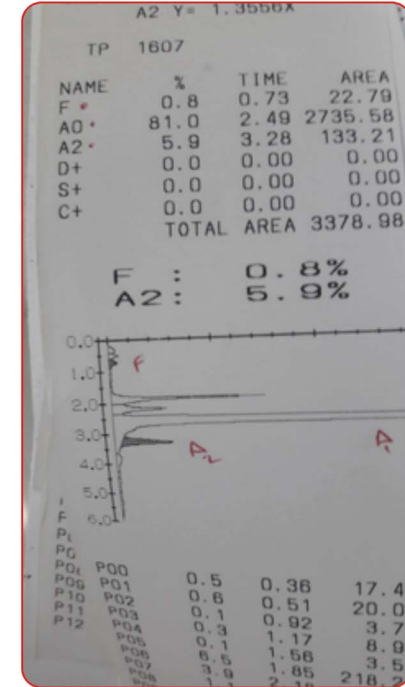
صورة رقم 1

جهاز التعداد الآلي



الصورة رقم 4

تظهر قيمة الخضاب A2 بين 3.6 – 4.2 %

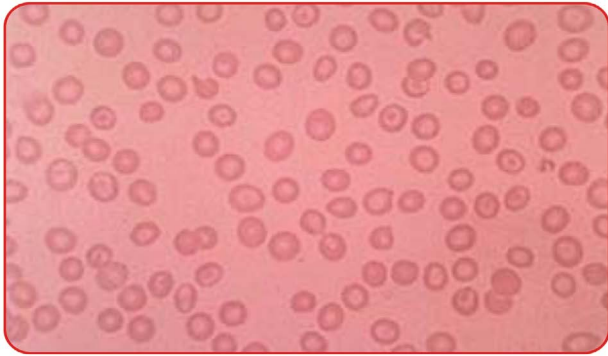


الصورة رقم 3

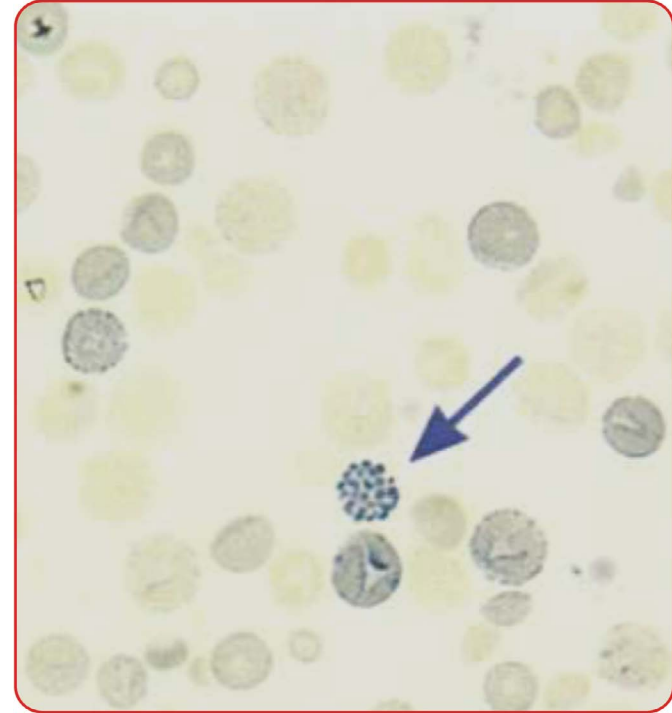
تظهر قيمة الخضاب A2 بين 4 – 9 %



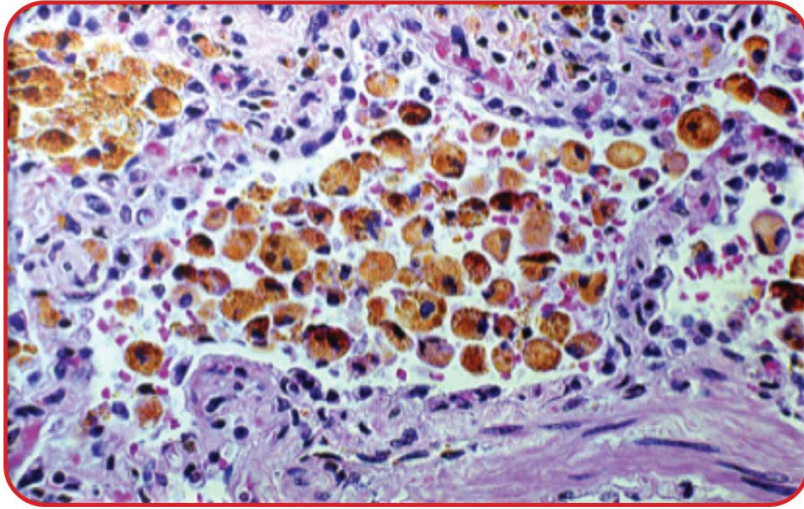
الصورة رقم 6 لطاخة محيطية للتلاسيميا الكبرى



الصورة رقم 7 لطاخة محيطية للتلاسيميا الوسطى

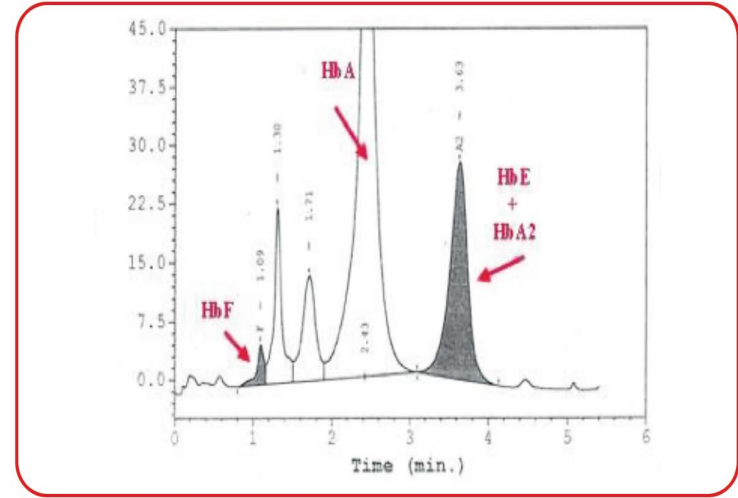


الصورة رقم 5
اختبار H-inclusion



الصورة رقم 9

تراكم ذرات الحديد في الخلايا البالعة ضمن النسيج البطاني



الصورة رقم 8

الخضاب A2 مع الخضاب E



الصورة رقم 10

صورة شعاعية للرسغ والركبة لمريض يعالج بواسطة DFO توضع حزم عظمية كثيفة تعيق النمو الطبيعي للعظم



الصورة رقم 12

السحنة الخاصة بمرضى التلاسيميا (أطفال)



الصورة رقم 11

حساسية جلدية موضعية (بسبب الحقن تحت الجلد)



الصورة رقم 14
تضخم الطحال لدى مريض التلاسيميا



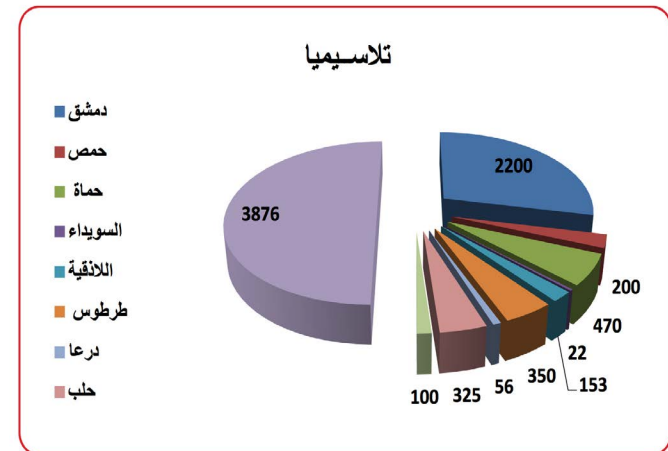
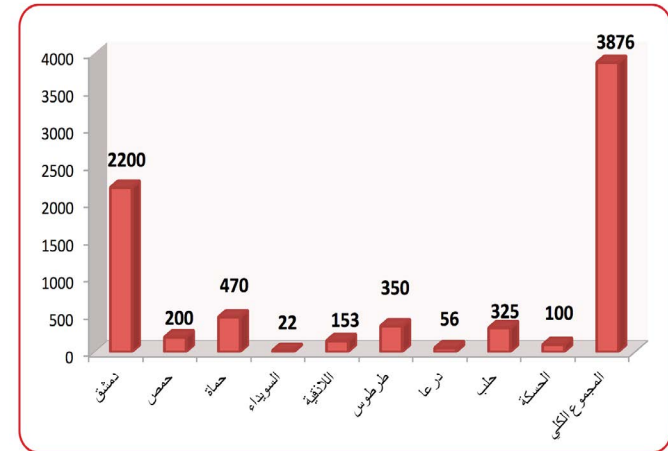
الصورة رقم 13
السحنة الخاصة بمريض التلاسيميا (بالغين)

المراجع
Reference

1. Ministry of Health Malaysia. MyTalasemia Malaysia Thalassaemia Portal - prime source of information onThalassaemia. 2010. (Internet communication, 1 January 2010 at <http://www.mythalasemia.net.my>)
2. Shah A. Thalassemia Syndromes. Indian J Med Sci 2004;58:445-449.
3. Sarnaik SA. Thalassemia and related hemoglobinopathies. Indian J Pediatr 2005;72(4):319-324.
4. Lapatsanis P, Divoli A, Georgaki H, et al. Bone growth in thalassaemic children. Arch Dis Child 1978;53(12):963-965.
5. British Society of Haematology. The Laboratory Diagnosis of Hemoglobinopathies. Brit J of Haematology1998;101:783-792.
6. Trent RJ. Diagnosis of the haemoglobinopathies. Clin Biochem Rev 2006;27:27-38.
7. Bain B. Haemoglobinopathy diagnosis. London: Blackwell Science, 2001.
8. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory Investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: Review andUpdate. Clin Chem 2000;46(8(B)):1284-90.
9. Huisman THJ. Levels of Hb A2 in heterozygotes and homozygotes for beta-thalassemia mutations:influence of mutations in the CACCC and ATAAA motifs of the beta-globin promoter. Acta Haematol1997;98:187-194.
10. Cao A, Saba L, Galanello, et al. Molecular diagnosis and carrier screening for -thalassemia. JAMA1997;278(15):1273-1277.
11. Yardumian A, Telfer P, Constantinos G, et al. Standards for the Clinical Care of Children and Adults withThalassaemia in the UK. London: United Kingdom Thalassaemia Society, 2005.
12. Ministry of Health Malaysia. Transfusion Practice Guidelines for Clinical and Laboratory Personnel. 3rd ed.Kuala Lumpur: Ministry of Health Malaysia, 2008.

عدد مرضى التلاسيميا في المحافظات لعام 2016

المحافظة	دمشق	حمص	حماة	السويداء	اللاذقية	طرطوس	درعا	حلب	الحسكة	المجموع الكلي
عدد المرضى	2200	200	470	22	153	350	56	325	100	3876



24. Pepe A, Lombardi M , Positana V, et al. Evaluation of the efficacy of oral deferiprone in β -thalassaemia major by multislice multiecho T2*. *Eur J Haematol* 2006;76:183-192.
25. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), once -daily oral ironchelator, in patients with beta-thalassaemia. *Blood* 2006;107:3455-3462.
26. Tanner MA, Galanello R, Dessi C , et al. A randomized Placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115:1876-1884.
27. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassaemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol* 2006;85:315-319.
28. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P. Marrow transplantation in patients with thalassaemia responsive to ironchelation therapy. *NEJM* 1993;329:840 - 844.
29. Fang J, Huang S, Chen C, et al. Umbilical Cord Blood Transplantation In Chinese Children With β Thalassaemia *J Pediatr Hematol Onco* 2004;26(3):185 -189.
30. De Sanctis, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF) *Paediatr Endocrinol Rev* 2004;2(2):249-255.
31. Hilczer M, Smyczynska J, Lewinsk A. Limitations of clinical utility of growth hormone stimulating tests in diagnosing children with short stature. *Endocrine Regulations* 2006;40:69-75.
32. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, et al. Serum Ferritin Level as a Predictor of Impaired Growth and Puberty in Thalassaemia Major Patients. *Eur J Haematol* 2005;74(2):93-100.
33. Filosa A, Di Maio S, Baron I, et al. Final Height and Body Disproportion in Thalassaemic Boys and Girls with Spontaneous or Induced Puberty. *Acta Paediatr* 2000;89(11):1295-1301.
34. Agarwal MB, Shah S, Vishwanathan C, et al. Thyroid dysfunction in multi-transfused iron loaded thalassaemia patients. *Indian Pediatr* 1992;29(8):997-102.
13. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al., eds. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. Second ed. Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2007.
14. Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P, eds. *Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK* 2nd ed. London: United Kingdom Thalassaemia Society, 2008.
15. Pinna AD, Argioli F, Marongiu L, et al. Indications and results for splenectomy for beta thalassaemia in 221 pediatric patients. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167(2):109-113.
16. Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M. Chelation therapy in beta-thalassaemia major. The role of splenectomy in achieving iron balance. *Pediatr*. 1981;99(5):695-699.
17. Davies JM, Barnes R, Milligan D, et al. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Royal College of Physicians* 2002;2(5):440-443.
18. Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenism or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol* 2003;71:319-326.
19. Taher A, Sheikh-Taha M , Koussa S. Comparison between deferoxamine and deferiprone (L1) in iron loaded thalassaemia patients. *Eur J Haematol* 2006;67:30-34.
20. Fargion S, Taddei MT, Gabutti V, et al. Early Iron Overload in Beta-Thalassaemia Major: When to Start Chelation Therapy? *Arch Dis Child* 1982;57(12):929-933.
21. Kolnagou A, Economides C. Low Serum Ferritin Levels are Misleading for Detecting Cardiac Iron Overload and Increase The Risk of Cardiomyopathy in Thalassaemia Patients. The Importance of Cardiac Iron Overload Monitoring Using Magnetic Resonance Imaging T2 and T2*. *Hemoglobin* 2006;30(2):219-227.
22. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) Magnetic Resonance for the early diagnosis of Myocardial Iron Overload. *Eur Heart Journal* 2001;22:2171-2179
23. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Non Invasive Measurement and Imaging of Liver Iron Concentrations Using Proton Magnetic Resonance. *Blood* 2005;105:855-861.

ance during reversal of siderotic cardiomyopathy with iv desferrioxamine; a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *BJH* 2004;127(3):348-355.

47. Jamal R, Fadzillah G, Zulkifli SZ, et al. Seroprevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, CMV and HIV in a Thalassaemia Daycare Centre in Malaysia. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 1999;29(4):792-794.

48. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization Management Issues, Recommendations and Reports. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2006;55(RR16):26-29.

49. Jamal R, Fadzillah G, Zulkifli SZ, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, CMV and HIV in multiply transfused thalassaemia patients: Results from a thalassaemia day care centre in Malaysia. *Southeast Asian J. Trop. Med Public Health* 1998;29:792-794.

50. Wang SC, Lin KH, Chern JP, et al. Severe Bacterial Infection in Transfusion-Dependent Patients with Thalassaemia Major. *Clin Infect Dis* 2003;37(7):984-988.

51. Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Chetchotisakd P, et al. Risk Factors for Melioidosis and Bacteremic Melioidosis. *Clin Infect Dis* 1999;29(2):408-413.

52. Soliman AT, El-Matary W, Fattah MMA, et al. The effect of high-calorie diet on nutritional parameters of children with β -thalassaemia major. *Clinical Nutrition* 2004;23:1153-1158.

53. Nasr MR, Ali S, Shaker M, et al. Antioxidant micronutrients in children with thalassaemia in Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2002;8(4&5):6pgs.

54. Unchern S, Laoharuangpanya N, Phumala N, et al. The effects of Vit E on platelet activity in β -thalassaemia patients. *British Journal of Haematology* 2003;123:738-744.

55. Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi MR, et al. The effect of folic acid supplementation in β -thalassaemia major: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Archives of Iranian Medicine* 2006;9(3):266-268.

35. Angelopoulos NG, Zervas A, Livadas S, et al. Reduced Insulin Secretion in Normoglycaemic Patients with Beta-Thalassaemia Major. *Diabet Med* 2006;23(12):1327-1331.

36. Cario H, Holl RW, Debatin KM, et al. Insulin sensitivity and beta cell-secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr* 2003;162(3):139-146.

37. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, et al. Insulin Resistance and Hyperinsulinaemia in Patients with Thalassaemia Major Treated by Hypertransfusion. *NEJM* 1988;318(13):809-8014.

38. Gamberini MR, Fortini M, de Sanctis V, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2 (Supp2):285-291 .

39. Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, et al. Bone Mineral Density of Patients with Thalassaemia Major: Four year follow up. *Calcif Tissue Int* 1999;64(6):481-484.

40. Bekheirnia MR, Shamshirsaz AA, Kamgar M, et al. Serum zinc and its relation to bone mineral density in β -thalassemic adolescents. *Biological Trace Element Research* 2004 97(3):215-224.

41. Patro T, Torun YA, Kula M, et al. Treatment of thalassaemia-induced osteoporosis with intermittent pamidronate infusions: Two-year follow-up. *Turk J Hematol* 2008;25:79-82.

42. de Sanctis V, Vullo C, Bagni B, et al. Hypoparathyroidism in Beta-Thalassaemia Major. Clinical and laboratory observations in 24 Patients. *Acta Haematol* 1992;88(2-3):105-108.

43. Srivatsa A, Marwaha RK, Muralidharan R, et al. Assessment of Adrenal Endocrine Function in Asian Thalassaemics. *Indian Pediatr* 2005;42(7):733-734.

44. Henwood MJ, Lorraine E, Katz L. Disorders of the adrenal gland. In: Thomas Moshang Jr, ed. *Pediatric Endocrinology the Requisites in Pediatrics*. 2005 ed. Missouri: Elsevier, 2005;193-213.

45. Miskin H, Yaniv I, Berant M, et al. Reversal of cardiac complications in thal major by long term intermittent daily intensive iron chelation. *European Journal of Haematology* 2003;70:398-403.

46. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clear-

المحتويات

22.....	4.1 التدبير
22.....	4.1.1 الاستقصاءات قبل نقل الدم
23.....	4.1.2 نظام نقل الدم لمرضى التلاسيميا الكبرى
24.....	4.1.3 نظام نقل الدم لمرضى التلاسيميا الوسطى
24.....	4.2 مراقبة المرضى أثناء نقل الدم
26.....	5. استئصال الطحال
26.....	5.1 اختلاطات استئصال الطحال
26.....	5.1.1 الانتانات
27.....	5.1.1.1 إبتان ما بعد استئصال الطحال
28.....	5.1.1.2 الوقاية
28.....	5.1.2 الخثرات الدموية
28.....	5.1.3 كثرة الصفيحات
30.....	6. تقييم مخاطر تراكم الحديد
30.....	6.1 فيرتين المصل
31.....	6.2 تركيز الحديد في الكبد
31.....	6.3 التصوير بالرنين المغناطيسي.....
31.....	6.3.1 مقياس T2 للقلب والكبد
32.....	6.3.2 الرنين المغناطيسي *T2
32.....	6.3.3 الرنين المغناطيسي R2
32.....	6.4 تقييم تراكم الحديد في القلب والكبد
33.....	7. المعالجة الخالبة للحديد
33.....	7.1 خالبات الحديد
33.....	7.1.1 المعالجة الأحادية بالديفيروكسامين
34.....	7.1.2 المعالجة الأحادية بالديفيريرون
35.....	7.1.3 المعالجة الأحادية بالديفيراسيروكس
35.....	7.1.4 المعالجة التشاركية بواسطة دوائي DFO و DFP
35.....	7.2 متى نبدأ المعالجة الخالبة للحديد؟
36.....	7.3 اختيار خالب الحديد

5.....	الأهداف
6.....	الأسئلة السريرية المقترحة
9.....	الفئات المستفيدة من الدليل
10.....	1. مقدمة
11.....	2. التشخيص
11.....	2.1 التشخيص السريري
12.....	2.2 التشخيص المخبري
12.....	2.1 فحوص المسح
12.....	2.2.2 الفحوص الدموية التشخيصية
14.....	2.2.3 المشاهدات المخبرية
14.....	2.2.3.1 البيتا تلاسيميا الكبرى
15.....	2.2.3.2 البيتا تلاسيميا الوسطى
15.....	2.2.4 أهمية التشخيص الوراثي في التلاسيميا
17.....	3. الاستشارات والمسح
17.....	3.1 الاستشارات الوراثية
17.....	3.1.1 مقدمة.....
17.....	3.1.2 من يجب أن يقوم بالاستشارات الوراثية
18.....	3.1.3 متى يجب أن تتم الاستشارة الوراثية
18.....	3.1.4 محتوى المعلومات
19.....	3.1.5 كيفية تأدية الاستشارة الوراثية
19.....	3.1.6 مناقشة التشخيص أثناء الحمل
21.....	3.2 المسح العائلي
21.....	3.2.1 مقدمة
21.....	3.2.2 دور المسح العائلي في تدبير مرض التلاسيميا
22.....	4. العلاج عن طريق نقل الدم

83.....	الملحق الثامن: التدبير العلاجي لاختلالات مرضى التلاسيميا
84.....	الملحق التاسع: تشخيص التلاسيميا أثناء الحمل
86.....	الملحق العاشر: صور وأشكال توضيحية
99.....	المراجع:
104.....	قائمة المحتويات:

41.....	8. المعالجة بزرع الخلايا الجذعية
41.....	8.1 زرع النقي من متبرع مطابق نسيجياً من الأخوة
42.....	8.2 زرع الخلايا الجذعية من دم الحبل السري
42.....	8.3 زرع النقي من متبرع مطابق نسيجياً من غير الأقارب
43.....	9. الاختلالات وتدبيرها
43.....	9.1 اختلالات الغدد الصم
43.....	9.1.1 قصر القامة وفشل النمو
46.....	9.1.2 تأخر البلوغ وقصور الغدد التناسلية
49.....	9.1.3 قصور الغدة الدرقية
50.....	9.1.4 السكري
53.....	9.1.5 ترقق العظام
56.....	9.1.6 قصور جارات الدرق
58.....	9.1.7 قصور قشر الكظر
59.....	9.2 الاختلالات القلبية
63.....	9.3 الانتانات
63.....	9.3.1 التهاب الكبد B
67.....	9.3.2 التهاب الكبد C
70.....	9.3.3 العدوى بفيروس HIV
71.....	9.3.4 العدوى الجرثومية
73.....	10. التغذية والمنتجات الغذائية
76.....	الملحق الأول: المؤشرات السريرية لإدارة الجودة في مراكز التلاسيميا
77.....	الملحق الثاني: خوارزمية التدبير العلاجي لمرضى التلاسيميا
78.....	الملحق الثالث: خوارزمية المسح العائلي و العشوائي لمرضى التلاسيميا
79.....	الملحق الرابع: خوارزمية المعالجة الخالبة للحديد عند مرضى التلاسيميا
80.....	الملحق الخامس: الاحتمالات الوراثية للإصابة بالتلاسيميا β
81.....	الملحق السادس: الاحتمالات الوراثية للإصابة بالتلاسيميا C
82.....	الملحق السابع: الاستقصاءات الضرورية لاختلالات الغدد الصم

