

บทความพิเศษ

การดูแลรักษาธาลัสซีเมีย

(Comprehensive Care of Thalassemia)

กิตติ ต่อจรัส

กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

อุบัติการณ์ของธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติของประชากรโลกพบเด็กเกิดใหม่เป็นธาลัสซีเมียและ sickle cell disease ประมาณ 56,000 และ 280,000 รายต่อปีตามลำดับ¹ ในทวีปเอเชีย ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมาลาเรียสูงโดยเฉพาะประเทศไทยมีอัตราการเกิดของธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติพบได้ร้อยละ 1 ของประชากร² การดูแลรักษาธาลัสซีเมีย (comprehensive care) ประกอบด้วย การดูแลสุขภาพทั่วไป การดำเนินชีวิตในวัยเรียน วัยทำงาน การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ การรักษาเฉพาะได้แก่การให้เลือดและยาขับเหล็ก การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด การรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษา (treatment related complications) เช่น เบาหวาน นิ่วในถุงน้ำดี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B, HBV) ตับอักเสบบี (hepatitis C, HCV) และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน³ เป็นต้น ดังนั้นก่อนให้การรักษาคควรจำแนกผู้ป่วยว่าเป็นกลุ่มที่มีอาการมาก (thalassemia major) หรือมีอาการน้อยถึงปานกลาง (thalassemia intermedia) โดยพิจารณาจากปัจจัยซึ่งประกอบด้วย อาการทางคลินิก การพึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent) และชนิดของโรคธาลัสซีเมีย (genotype)^{4,5} ตามตารางที่ 1

Thalassemia major เป็นกลุ่มโรคที่มีอาการมาก มีพยาธิสภาพที่สำคัญคือภาวะซีดผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเลือด (transfusion-

dependent) เป็นผลทำให้มีภาวะเหล็กเกิน ซึ่งจะส่งผลต่ออวัยวะที่สำคัญของร่างกายทำงานผิดปกติเช่น หัวใจเต้นผิดปกติ (arrhythmia) ตับแข็ง (liver fibrosis) ต่อมต่อมไทรอยด์เป็นเนื้องอก ต่อม pituitary เกิด growth hormone deficiency มีผลทำให้ตัวเตี้ยแคระแกรน หรือเกิดภาวะ hypogonadism ทำให้การพัฒนาทางเพศช้า (delay secondary sex characteristic)

Thalassemia intermedia เป็นกลุ่มที่มีอาการน้อยถึงปานกลางมีพยาธิสภาพที่นอกเหนือจากภาวะเหล็กเกิน ได้แก่ acute hemolysis ใน Hb H disease⁶ การเกิดนิ่วในถุงน้ำดี (gallstone), การขยายตัวของไขกระดูก (erythroid marrow expansion) เกิด extramedullary hematopoietic pseudotumor, bone deformities, osteoporosis ภาวะ hypercoagulable state เช่น pulmonary hypertension และ thrombotic events นอกจากนี้ยังพบแผลเรื้อรังที่ขา (chronic leg ulcer)^{4,7,8}

การให้เลือด (Blood transfusion)

ก่อนการให้เลือดต้องให้การวินิจฉัยว่าเป็นธาลัสซีเมียชนิดใดก่อน (definite diagnosis) การให้เลือดใน thalassemia major มีข้อบ่งชี้ได้แก่ Hb level < 7 g/dL โดยประเมิน 2 ครั้ง ในระยะเวลาห่างกัน 4 สัปดาห์ กรณีที่ Hb > 7 g/dL จะให้เลือดโดยพิจารณาว่าต้องมียาขับเหล็กไปนี้ร่วมด้วยได้แก่ facial change,

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งชนิดของธาลัสซีเมียตามความรุนแรง

ปัจจัย	Thalassemia major	Thalassemia Intermedia
อายุที่เริ่มมีอาการซีด	< 2 ปี	> 2 ปี
อายุที่ได้รับเลือดครั้งแรก	< 4 ปี	> 4 ปี
ม้ามโต	> 10 ซม.	< 10 ซม.
การเจริญเติบโต	ไม่สมวัย	ใกล้เคียงปกติ
Baseline Hb	< 7 g/dL	> 7 g/dL
Blood transfusion	transfusion-dependent	non-transfusion-dependent
Genotype	β^0/β^0 or β^0/β^E	β^0/β^+ , $\beta^+/beta^+$, $\beta^+/beta^E$, HPFH, Hb H

poor growth, fracture หรือ extramedullary hematopoiesis⁹ ผู้ป่วย thalassemia intermedia ในภาวะปกติจะไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดหรือ เรียกว่า non-transfusion dependent thalassemia (NTDT)⁴ แต่จะได้รับเลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้ต่อไปนี้⁷

1. Hb < 5 g/dL
2. ระดับ Hb ลดลงร่วมกับม้ามโตเพิ่มขึ้นในอัตรา 3 ซม./ปี
3. การเจริญเติบโตไม่เป็นไปตามเกณฑ์ (growth failure) การเรียนหรือทำกิจกรรมลดลง (poor school performance)
4. การออกกำลังกายเพียงเล็กน้อยจะเหนื่อย (diminished exercise tolerance)
5. การพัฒนาการทางเพศช้าเมื่อเทียบกับอายุกระดูก (failure of secondary sexual development in parallel with bone age)
6. มีการผิดปกติของกระดูก (signs of bony changes)
7. การตั้งครรภ์ หรือ การผ่าตัด
8. การติดเชื้อมี
9. มีการซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic crisis) ในผู้ป่วย hemoglobin H disease
10. มีภาวะแทรกซ้อนที่จำเพาะเช่นภาวะเส้นเลือดอุดตัน (thrombosis) หรือเส้นเลือดสมองตีบ (cerebrovascular disease) ความดันเส้นเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) มีภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) มีก้อนจากการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoietic pseudotumors) และมีแผลที่ขา (leg ulcers)

การให้เลือด (transfusion regimen) แบ่งเป็น 2 ชนิดคือการให้เลือดเป็นครั้งคราว (occasional transfusion) เมื่อซีดหรือมีข้อบ่งชี้ ปริมาณที่ให้ 10-15 mL/kg โดยให้ค่าเฉลี่ยของ Hb ≥ 7 g/dL และการให้เลือดเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นเลือดให้สูง (high transfusion) แนะนำให้ตั้งแต่วินิจฉัยและสม่ำเสมอทุก 3-4 สัปดาห์ เพื่อให้ pre-transfusion Hb ไม่เกิน 9.5 g/dL จะสามารถป้องกันภาวะซีดเรื้อรังโดยที่ภาวะเหล็กเกินมีผลน้อยที่สุด¹⁰ และป้องกันไม่ให้เกิดภาวะไขกระดูกไขขาวเปลี่ยนแปลงได้¹¹ เลือด (packed red cell, PRC) ที่ให้ผู้ป่วยควรมีคุณสมบัติดังนี้

1. เป็นเลือดที่เตรียมใหม่มีอายุ < 2 สัปดาห์
2. มีการตรวจกรองโรคติดเชื้อในผู้บริจาคโลหิต ได้แก่ HBV, HCV และ HIV

3. มีการตรวจหมู่เลือดที่เข้ากันได้ของหมู่เลือด ABO, Rh (D), Rh (C, c, E, e) and Kell
4. เป็นเลือดชนิดที่กรองเม็ดเลือดขาวออก (pre-storage filtration) ที่เรียกว่า LDPRC (Leucocyte depleted packed red blood cells) หรือกรองเม็ดเลือดขาวออกโดยการปั่นแยกที่เรียกว่า LPRC (Leucocyte poor packed red blood cell)
5. ผู้ป่วยต้องได้รับวัคซีนที่เหมาะสมได้แก่วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี

ภาวะความดันโลหิตสูง ชักและเลือดออกในสมอง

(Post-transfusion Hypertension, Seizure, and Cerebral hemorrhage)

รายงานครั้งแรกในผู้ป่วย 8 รายที่ได้รับเลือด 3-7 units ก่อนการผ่าตัดม้ามต่อมาผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะอย่างรุนแรง ความดันเลือดสูง มีชักและเลือดออกในสมอง อาการดังกล่าวเกิดได้ภายหลังให้เลือดจนถึงภายใน 15 วัน ผู้ป่วย 3 ใน 8 รายเสียชีวิต¹² จากการตรวจศพพบพยาธิสภาพในสมองเป็นแบบ hypertensive cerebral hemorrhage และ hypertensive encephalopathy¹³ สาเหตุเชื่อว่าจาก vasopressive substances^{12, 14} จากการรวบรวมรายพบว่าเกี่ยวเนื่องกับการให้เลือดหลาย units (multiple blood-transfusions)¹⁵ สามารถป้องกันภาวะดังกล่าวโดยแบ่งการให้เลือดวันละครั้งระหว่างการให้เลือดและให้ยา furosemide 1 mg/kg/dose ก่อนการให้เลือด

ยาขับธาตุเหล็ก (Iron chelation)

การให้เลือดแบบสม่ำเสมอทุก 3-4 สัปดาห์มีข้อดีคือการเจริญเติบโตใกล้เคียงปกติ หน้าตาไม่เปลี่ยนแปลงแต่มีข้อเสียคือมีภาวะเหล็กเกิน ดังนั้นการให้ยาขับธาตุเหล็กจึงมีความจำเป็นต้องให้ควบคู่กันไปข้อบ่งชี้ของการให้ยาขับธาตุเหล็กคือได้รับเลือดประมาณ 15-20 ครั้งและระดับธาตุเหล็ก (serum ferritin) > 1,000 ng/mL ยาขับธาตุเหล็กในปัจจุบันมี 3 ชนิดได้แก่ deferoxamine ขนาดที่ให้ 20 - 40 mg/kg/day โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous, s.c.) ส่วนยาขับประเภทยามี 2 ชนิดคือ deferiprone ขนาดที่ให้ 75 - 100 mg/kg/day และ deferasirox ขนาดที่ให้ 20 - 30 mg/kg/day คุณสมบัติของยาขับธาตุเหล็กทั้ง 3 ชนิด¹⁶ ดังตารางที่ 2 การให้ยาขับธาตุเหล็กในสถานการณฉุกเฉินมีข้อบ่งชี้คือ มีปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายนสูงมาก (severe hemosiderosis) และพบภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ (cardiac arrhythmia) หรือการทำงานผิดปกติ

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติ การบริหารยาและอาการไม่พึงประสงค์ของยาขับเหล็ก

คุณสมบัติของยา	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
Molecular weight	560	139	373
การจับเหล็ก Chelator: iron	1:1 (hexadentate)	3:1 (bidentate)	2:1 (tridentate)
Route/administration/dosing	Subcutaneous or IV continuous infusion, 5-7 days weekly 20-60 mg/kg/day	Oral, 3 times/day 75 mg/kg/day	Oral, once daily 20-40 mg/kg/day
Plasma half-life	20-30 min	2-3 hours	11-16h
Clearance	Renal, hepatic	Renal	Hepatobiliary
Advantages	- Long-term safety, 24 hour continuous administration in life-threatening cardiac siderosis	- Best long-term cardiac outcomes compared to deferoxamine	- Daily dosing provides 24 hour chelator
Side effects	- Local skin reactions - Sensorineural hearing loss - Retinopathy - Acute pulmonary disease	- Nausea, abdominal pain - Joint pain or arthritis - Neutropenia, Agranulocytosis (< 1%)	- Skin rash - Peptic ulcers - Diarrhea - Mild abnormalities in creatinine or proteinuria - Renal dysfunction - Transient elevation in transaminases - Liver dysfunction

ปกติ (left-ventricular dysfunction) โดยปริมาณธาตุเหล็กในตับ (liver iron concentration, LIC) > 30 mg/g dry weight การตรวจวัดธาตุเหล็กที่หัวใจ (cardiac T2*) < 10 mili second (ms) จะต้องให้ยา deferoxamine ขนาด 60 mg/kg/day, iv. drip 24 ชั่วโมง 7 วัน/สัปดาห์

การให้ยาขับเหล็กร่วมกัน (combination of deferoxamine and deferiprone) มีจุดประสงค์เพื่อลดระดับธาตุเหล็กลงอย่างรวดเร็วมีรูปแบบการให้อยู่ 2 ชนิดคือ

1. ให้แบบตามลำดับ (sequential therapy) ประกอบด้วย การให้ยาฉีด deferoxamine 3 วันและยาขับประจําวัน deferiprone 4 วันใน 1 สัปดาห์ จุดประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยบริหารยาได้มากขึ้น (improve compliance) และขับเหล็กได้มากขึ้น (increase iron chelation)

2. ให้ยาทั้งสองอย่างในวันเดียวกัน (both drugs daily) ได้รับการประจําวันยา deferiprone เข้า กลางวัน เย็นทุกวันและ

ให้ยาฉีด deferoxamine ในเวลากลางคืน 5 วันต่อสัปดาห์ จะทำให้ลดระดับ serum ferritin และปริมาณธาตุเหล็กที่ตับและหัวใจเป็นผลให้การทําน้ำที่ตับและหัวใจดีขึ้น (improve cardiac function)¹⁷

ภาวะซีดเฉียบพลันจากเม็ดเลือดแดงแตก (Hemolytic crisis)

พบในผู้ป่วยฮีโมโกลบินอัส (Hb H disease) โดยเฉพาะ Hb H with Hb CS เมื่อมีไข้สูงสาเหตุจากภาวะติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสจะพบภาวะซีดลงเฉียบพลันซึ่งผู้ป่วยควรมาพบแพทย์เพื่อหาสาเหตุของภาวะไข้เพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างถูกต้องเช่นให้ยาปฏิชีวนะ การให้สารน้ำทางเส้นเลือดให้เพียงพอ (adequate hydrations) หากซีดลงมากพิจารณาการให้เลือดเพื่อรักษาระดับ Hb. ให้อยู่ระหว่าง 8-9 g/dL⁶

การตัดม้าม (Splenectomy)

ข้อบ่งชี้ของการตัดม้าม (indication)^{7, 18} ประกอบด้วย

1. มีภาวะ hypersplenism ได้แก่ ซีดมาก เม็ดเลือดขาวและ

- เกล็ดเลือดต่ำมีผลทำให้เกิดการติดเชื้อและเลือดออกง่าย
2. ม้ามโตมาก (massive splenomegaly) ซึ่งอาจมีผลทำให้ม้ามแตกได้ ร่วมกับมีอาการปวดบริเวณใต้ชายโครงซ้าย
 3. ภาวะซีดมากส่งผลต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการช้า (poor growth and development)
 4. การรักษาโดยให้เลือดหรือยาขับเหล็กไม่สามารถทำได้เนื่องจากติดปัญหาเลือดที่รับบริจาคไม่เพียงพอหรือติดปัญหาเรื่องการเข้าถึงยาขับเหล็ก

ข้อพิจารณาก่อนและหลังการตัดม้าม

1. แนะนำให้ตัดม้ามในผู้ป่วยอายุมากกว่า 5 ปี
2. ตรวจอัลตราซาวนด์ดูนิ่วในถุงน้ำดี (gallstones) ถ้าพบพิจารณาตัดถุงน้ำดีออกพร้อมกับการตัดม้าม
3. ให้วัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัส (Pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine หรือ conjugated pneumococcal vaccine) 2-4 สัปดาห์ก่อนตัดม้ามและให้อีก 2 ครั้งใน 1 เดือน และ 3-5 ปีหลังจากตัดม้าม
4. ให้วัคซีนป้องกันเชื้อ *Haemophilus influenzae* type b (Hib vaccine) ก่อนตัดม้ามในกรณีที่ไม่เคยได้รับมาก่อน
5. การให้ยาปฏิชีวนะป้องกันภาวะติดเชื้อนิวโมคอคคัส (prophylactic antibiotic) หลังตัดม้าม

1. อายุ < 2 ปีให้ยา penicillin ขนาด 125 mg รับประทาน 1 เม็ดเช้า 1 เม็ดเย็น ถ้าอายุ > 2 ปีให้ยาขนาด 250 mg รับประทาน 1 เม็ดเช้า 1 เม็ดเย็น ระยะเวลาการให้ยา 2 ปี กรณีที่แพ้ยา penicillin ให้เลือกให้ยา erythromycin และ trimethoprim-sulfamethoxazole
2. ในผู้ใหญ่ยังไม่ข้อมูลการยืนยันการให้ยาสามารถป้องกัน การติดเชื้อแต่แนะนำให้รับประทานยาเมื่อมีไข้หรือภาวะติดเชื้อ

6. หลังตัดม้ามถ้า platelets > 800 x 10⁹/L. ให้ยา aspirin ป้องกันภาวะเส้นเลือดอุดตัน (thromboprophylaxis)¹⁹

ภาวะเส้นเลือดอุดตันและเส้นเลือดสมองตีบ (Thrombosis and cerebrovascular disease)

ปัจจัยเสี่ยงที่จะมีภาวะเส้นเลือดอุดตันและเส้นเลือดสมองตีบ มีดังต่อไปนี้²⁰

1. ผู้ป่วย β -thalassemia intermedia ในผู้ใหญ่
2. ตั้งครรภ์

3. ประวัติความความดันที่เส้นเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension)
4. ประวัติเส้นเลือดอุดตันในครอบครัว ไม่เคยหรือได้รับเลือดน้อยครั้งและเป็นผู้ที่ตัดม้ามแล้ว
5. Platelets > 500 x 10⁹/L.
6. Nucleated red cell (NRC) > 300 x 10⁹/L.
7. Hb level < 9 g/dL
8. ภาวะเหล็กเกินโดยระดับ LIC > 5 mg Fe/g dry weight หรือ serum ferritin > 800 ng/mL

การป้องกัน thrombotic or cerebrovascular disease ประกอบด้วย 1). การให้ยา aspirin 2). ในผู้ป่วยที่ตัดม้ามและ platelets > 500 x 10⁹/L. ให้เลือด ให้ยาขับเหล็ก และ 3). ให้ยา anticoagulant therapy

การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (Extramedullary hematopoietic pseudotumors)

การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกทำให้เกิดเป็นก้อนเลือดพบได้บ่อยในผู้ป่วย thalassemia intermedia¹⁹ ในผู้ใหญ่อาการของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับก้อนเลือดเกิดขึ้นจากตำแหน่งใด ถ้าเกิดตามแนวข้างกระดูกสันหลังและทำให้เกิดการกดทับไขสันหลังหรือรากประสาท (spinal cord compression) ผู้ป่วยจะมีอาการชาที่ขา ขาอ่อนแรง เดินไม่ได้ตามปกติ ถ้ามีการกดทับบริเวณไขสันหลัง เส้นประสาทส่วนล่างอาจมีปัญหาขยับปัสสาวะหรืออุจจาระ ถ้ามีก้อนเลือดเกิดในสมองจะทำให้ชักได้

การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโดยการเอกซเรย์หรือ CT scan or MRI of spine การรักษาประกอบด้วย การให้เลือด (hypertransfusion)²¹ และหรือการให้ยา hydroxyurea หากผู้ป่วยมีอาการมากพิจารณาปรึกษาแพทย์รังสีรักษาและคัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านประสาทวิทยา เพื่อการฉายรังสีและผ่าตัดเอาก้อนเลือดออก

การรักษาด้วย Hydroxyurea

ยา hydroxyurea สามารถกระตุ้นการสร้าง Hb F (fetal hemoglobin inducer) ในผู้ป่วยที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (NTDT)²² ได้แก่ β -thalassemia intermedia, Hb Lepore, $\delta\beta$ -thalassemia หรือผู้ป่วยที่ต้องการรับเลือดแต่ไม่สามารถหาเลือดให้ได้เนื่องจากมีภูมิต้านทานต่อเลือด (alloimmunized) จากการศึกษาในผู้ป่วย β -thalassemia major 49 ราย อายุเฉลี่ย 18.38 ปี (10 - 40 ปี) ให้ยาขนาด 8-15 mg/kg/day เป็นเวลา 1 ปี พบว่าลดปริมาณการให้เลือดลงและค่าเฉลี่ย serum ferritin ลดลงไม่พบภาวะกด

การสร้างเซลล์เม็ดเลือด (myelosuppression)²³ นอกจากนั้นยังมีปริมาณ Hb F เพิ่มขึ้นมีผลให้ Hb เพิ่มขึ้น เนื่องจากเป็นยาที่มีผล myelosuppression การติดตามการรักษาและประเมินความปลอดภัยประกอบด้วย

1. ซักประวัติ ตรวจร่างกายเพื่อประเมินข้อแทรกซ้อนของยาทุกเดือน
2. ตรวจ CBC ทุก 2 สัปดาห์ใน 3 เดือนแรก หลังจากนั้นตรวจทุกเดือน
3. ตรวจหน้าที่ตับและไตทุก 2 สัปดาห์ใน 3 เดือนแรก หลังจากนั้นตรวจทุกเดือน

โรคตับ (Liver disease)

สาเหตุของ liver fibrosis ในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำคือภาวะเหล็กเกินที่ตับ (hepatic iron overload) และการติดเชื้อ HCV ดังนั้นผู้ป่วยที่อายุ > 10 ปีควรตรวจ serum alanine transaminase (ALT), serum ferritin (SF) ทุก 3 เดือน ตรวจ HCV antibody, HCV RNA ทุก 6 เดือน และในรายที่มีอายุ > 40 ปีควรประเมิน LIC ด้วยวิธี hepatic R2* และตรวจ transient elastography (TE) หรือ FibroScan. สำหรับการตรวจวินิจฉัยภาวะตับแข็ง (cirrhosis) แนะนำให้ตรวจ fibroTest และหรือ liver biopsy²⁴

อุบัติการณ์ของมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma, HCC) พบได้ร้อยละ 2 ในกรณีที่มี serum ferritin > 800 ng/mL และ LIC > 5 mg Fe/ g dry weight แนะนำให้ตรวจกรองมะเร็งตับ (HCC screening) โดยตรวจ alpha-feto protein ทุก 12 เดือน และ ultrasound ของตับเป็นระยะ ดังนั้นการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีและการให้เลือดที่ HCV antibody negative จะช่วยลดอุบัติการณ์ของ HCV infection และ HCC²⁵

ภาวะแทรกซ้อนจากการทำหน้าที่ของต่อมไร้ท่อ (Endocrine complications)

แม้ว่ามีความก้าวหน้าในการรักษาธาลัสซีเมียแต่ปัญหาของการทำหน้าที่ต่อมไร้ท่อยังคงมีผลกระทบอย่างมาก (burdens) ทำให้มีข้อแทรกซ้อน (morbidity) มากมาย²⁶ ปัญหาที่พบบ่อยคือ short stature (46%) และ growth hormone deficiency เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยของ endocrine abnormalities (31%)²⁷ ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวประกอบด้วย

การเจริญเติบโตไม่สมวัย (growth retardation) จะพบปัญหาในผู้ป่วยอายุ > 10 ปี ควรวัดความสูงขณะยืนและนั่ง (standing

and sitting height) ทุก 6 เดือน ตรวจอายุกระดูก (bone age) ในรายที่กราฟความสูง (growth curve) < 5% ของเด็กปกติ อาจมีสาเหตุจาก deferoxamine toxicity หรือการไม่สมดุลของฮอร์โมนหรืออาหารที่รับประทานไม่เหมาะสม ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคต่อมไร้ท่อ

พัฒนาการของเซลล์สืบพันธุ์น้อย (hypogonadism) ควรตรวจประเมิน Tanner staging ปีละครั้งในเด็กหญิงอายุ 13 ปี ในเพศชายอายุ 14 ปี ควรประเมินภาวะเป็นหนุ่มสาวช้า (delayed puberty) ในเด็กหญิงควรตรวจเต้านม (breast development) และชนหัวเหิน่า ในเด็กชายตรวจลูกอัณฑะและองคชาติ (testicular development) การสืบค้นเพื่อหาสาเหตุที่เกิดภาวะเป็นหนุ่มสาวช้าโดยปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคต่อมไร้ท่อเพื่อประเมินดังนี้

1. การเจริญเติบโตช้า (growth retardation)
2. ขาดธาตุสังกะสี (Zinc deficiency)
3. ตรวจ pelvic ultrasound
4. ตรวจ gonadotropin-releasing hormone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone, estradiol
5. ตรวจ thyroid hormone

ในผู้ใหญ่ควรประเมินภาวะมีบุตร (routine assessment for infertility) และสมรรถภาพทางเพศ (impotence) นอกจากนี้ควรตรวจระดับฮอร์โมนอื่นๆ ได้แก่

- ตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (free thyroxin, FT4) และ thyroid-stimulating hormone ปีละครั้ง เพื่อวินิจฉัยฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism)
- ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ (hypoparathyroidism) ตรวจระดับ แคลเซียม (calcium) ฟอสเฟต (phosphate) วิตามินดี (vitamin D) ปีละครั้งและพิจารณาตรวจระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone) ถ้ามีข้อบ่งชี้
- ภาวะพร่องการทำงานของต่อมหมวกไต (adrenal insufficiency) ตรวจระดับฮอร์โมน adrenocorticotrophic hormone stimulation test ปีละครั้ง

โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus)

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแต่สามารถพบในเด็กและวัยรุ่น การวินิจฉัยจากประวัติน้ำหนักลด ตื่นน้ำบ่อย บัสสาวะบ่อย ในรายที่เริ่มเป็นเบาหวาน (prediabetes)²⁸ ผู้ป่วยมักไม่มี

อาการ การตรวจเลือดระดับน้ำตาล (fasting blood sugar) ปีกะครั้งหากพบว่า $> 100-125$ mg/dL เรียกว่า impaired fasting glucose (IFG); ถ้า IFG > 126 mg/dL แสดงว่าเริ่มเป็นเบาหวาน สำหรับการตรวจ oral glucose tolerance test (OGTT) จะตรวจพบความผิดปกติได้เร็วกว่า ถ้าระดับกลูโคสที่ 2 ชั่วโมง $> 140-199$ mg/dL เรียกว่า impaired glucose tolerance (IGT) ถ้ากลูโคส > 200 mg/dL แสดงว่าเป็นเบาหวาน

ในรายที่เป็นเบาหวานแล้วควรปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง นอกจากนั้นการควบคุมอาหาร การออกกำลังกายตามความเหมาะสมและการควบคุมน้ำหนักให้ปกติ การควบคุมโรคเบาหวานมีความจำเป็นมากเพื่อชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนในอนาคตก

ภาวะกระดูกพรุน (Osteoporosis)

กระดูกปกติจะมีการสร้างและการสลายกระดูกอยู่ตลอดเวลา ขบวนการดังกล่าวจะสมดุลกัน ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกไม่เปลี่ยนแปลง โรคกระดูกพรุน หรือโรคกระดูกโปร่งบาง คือภาวะที่เนื้อกระดูกลดลงและมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของกระดูกส่งผลให้กระดูกบางและหักได้ง่าย

ภาวะกระดูกพรุนพบได้สูงในหญิงหลังหมดประจำเดือนเนื่องจากมีภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้แก่ การกินอาหารไม่ถูกสัดส่วน สูบบุหรี่ ดื่มสุรา ขาดการออกกำลังกาย โรคบางอย่างได้แก่ เบาหวาน ขาดวิตามินดี โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พิษสุราเรื้อรัง มะเร็งบางชนิด การได้รับยาบางชนิด ยาสเตียรอยด์ ยาแก้อักเสบ ยาขับปัสสาวะ ผู้สูงอายุ และการขาดแคลเซียม

ภาวะกระดูกพรุนส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มีอาการประกอบด้วยตรวจพบกระดูกสันหลังยุบ ปวดหลังเรื้อรัง ตัวเตี้ยลง หลังโก่ง กรณีกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุนพบได้ที่กระดูกข้อมือ กระดูกสะโพก และกระดูกสันหลัง เมื่อมีกระดูกหักเกิดขึ้นกระดูกสะโพกหักมักเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความพิการมากที่สุด

การวินิจฉัยประกอบด้วย การเอ็กซเรย์กระดูก (spinal X-ray) การวัดความหนาแน่นของเนื้อกระดูก (Bone Mineral Density, BMD)²⁹ ของกระดูกสันหลัง (spine) สะโพก (hips) แขน (radius) ค่าปกติ BMD > -1 ความหนาแน่นน้อย (osteopenia) มีค่า BMD ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ค่า BMD < -2.5

การป้องกันประกอบด้วย รับประทานแคลเซียม 1,200-1,500

mg/day รับประทานอาหารครบ 5 หมู่ อาหารที่มีแคลเซียมสูงเช่น นม กุ้งแห้ง กะปิ ผักใบเขียว ปลาเล็กปลาน้อย เต้าหู้เหลืองและควรเสริมวิตามินดีให้ร่างกายได้รับ 800 IU/day ควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตให้เหมาะสมหยุดสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ ระวังการป้องกันการหกล้ม

การรักษาด้วยยา bisphosphonate เพื่อเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกและลดการทำลายเนื้อกระดูก ต้องรับประทานขณะกระเพาะว่าง โดยอยู่ในการดูแลของแพทย์

การตั้งครรภ์ (Pregnancy)

ผู้ป่วยเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์และต้องการจะแต่งงานควรวางแผนการตั้งครรภ์เพื่อรับคำแนะนำปรึกษาก่อนตั้งครรภ์ ดังนั้นจึงควรตรวจค้นหาการเป็นพาหะหรือเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียของคู่สมรสโดยการตรวจเลือดหาชนิดของฮีโมโกลบิน (Hb type) และหรือตรวจพาหะของแอลฟาธาลัสซีเมีย (PCR for alpha thalassemia) เพื่อคำนวณอัตราเสี่ยงของการมีลูกเป็นโรค

เมื่อผู้ป่วยตั้งครรภ์จะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่ภาวะ hypercoagulability เบาหวาน ติดเชื้อได้ง่าย การแท้ง การคลอดก่อนกำหนด ความดันโลหิตสูง เมื่อจะคลอดพิจารณาการทำหัตถการช่วยคลอดหรือการผ่าตัดคลอด เนื่องจากรูปร่างของมารดาอาจมีผลคลอดยากหรือเป็นผลจากปัจจัยของทารก นอกจากนี้หลังคลอดอาจมีปัญหาการติดเชื้อและการตกเลือดเนื่องจากมารดาทนต่อการเสียเลือดได้น้อยเนื่องจากภาวะเลือดจาง³⁰

การดูแลรักษาาระหว่างตั้งครรภ์มีดังนี้

1. การประเมินการทำงานของหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อน (ecchocardiography) การทดสอบความทนต่อกลูโคส (glucose tolerance test) เผื่อระวังการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ให้การดูแลช่องปากและรักษาฟัน หลีกเลี่ยงการติดเชื้อจากผู้อื่น และระวังการติดเชื้อจากการรับเลือด
2. เผื่อระวังภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ทางสูติกรรม เช่น การคลอดก่อนกำหนด ความดันโลหิตสูง การตกเลือดหลังคลอด
3. รับประทานอาหารที่มีโปรตีนสูง รับประทานกรดโฟลิก งดยาเสริมธาตุเหล็ก งดการสูบบุหรี่และสารเสพติด
4. ควรได้รับเลือดสม่ำเสมอใน β -thalassemia major และ thalassemia intermedia รักษาระดับค่าเฉลี่ย pre-transfusion Hb เท่ากับ 9.9 ± 0.4 และ 7.6 ± 0.6 g/dL ตามลำดับเพื่อทารกในครรภ์เจริญเติบโตปกติ (normal fetal growth)³¹
5. กำหนดเวลาคลอดและวิธีคลอด พยายามให้คลอดทาง

ช่องคลอด ยกเว้นมีข้อบ่งชี้ซึ่งห้ามตัดทำคลอด

6. หยุดยาขับเหล็ก hormone replacement therapy, hydroxyurea, bisphosphonates, interferon/ribavirin, warfarin, เปลี่ยน oral hypoglycemic เป็น insulin แทนเป็นต้น การดูแลทารกในครรภ์และหลังคลอดประกอบด้วย

1. แนะนำวินิจฉัยทารกก่อนคลอดกรณีที่เป็นพาหะที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคชนิดรุนแรง
2. ตรวจติดตามสุขภาพทารกในครรภ์เป็นระยะและการตรวจคลื่นหัวใจไฟฟ้าทารกในครรภ์ (electronic fetal monitoring; EFM)
3. หลังคลอดให้ฉีดวัคซีนป้องกันตับอักเสบบีแก่ทารกแรกเกิด
4. หลังคลอดสามารถให้นมแม่ได้ถ้าแม่ไม่มีการติดเชื้อ HIV, HBV, HCV เริ่มให้การรักษาด้วยยาขับเหล็กและแนะนำวิธีการคุมกำเนิดที่เหมาะสม
5. ในรายที่ตัดม้ามหรือได้รับเลือดไม่สม่ำเสมอจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันเพิ่มขึ้นจึงควรพิจารณาให้ยากันเลือดแข็งตัวหลังคลอด

แผลเรื้อรังที่ขา (Leg ulcer)

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดอาการไม่รุนแรงบางคน จะมีปัญหาแผลเรื้อรังที่ขา ส่วนมากแผลจะอยู่บริเวณข้อเท้าโดยจะเริ่มจากการเป็นตุ่มเล็กๆ มีน้ำเหลืองซึมย่อย คัน เมื่อผู้ป่วยเกาแผลจะขยายตัวและกินลึกถึงเนื้อเยื่อข้างใต้และบริเวณรอบๆ จากการติดเชื้อ แผลหายยาก และมักกลับเป็นซ้ำบริเวณเดิมหรือใกล้เคียงยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจนของการเป็นแผลเรื้อรังดังกล่าว¹⁹ วิธีการรักษาแผลเรื้อรังที่ขาประกอบด้วย

1. ให้แผลอยู่ระดับสูงเพื่อให้เลือดไปเลี้ยงได้ดีเช่นเวลานอนให้หนุนเท้าสูง พยายามอย่าให้แผลถูกน้ำและหลีกเลี่ยงการตัดคว้านแผลซึ่งจะทำให้แผลขยายตัวเพิ่มขึ้นจนหายยาก
2. ทำความสะอาดแผลด้วยน้ำเกลือ (normal saline) ภายหลังจากการเช็ดรอบแผลด้วยแอลกอฮอล์และหรือน้ำยาฆ่าเชื้ออย่างน้อยวันละครั้งหรือบ่อยกว่านี้ถ้าแผลมีการติดเชื้อเป็นหนอง
3. ควรปิดแผลด้วยผ้าก๊อซที่เคลือบด้วยพาราฟินหรือตัวยาอื่นที่จะไม่ทำให้ผ้าก๊อซยึดติดกับแผล
4. ให้ยาปฏิชีวนะเช่น dicloxacillin หรือ erythromycin เพื่อควบคุมการติดเชื้อ
5. การทาด้วย zinc paste หรือ solcoseryl gel อาจช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น ภายหลังจากควบคุมการติดเชื้อแล้ว

6. พิจารณาให้เลือดสม่ำเสมอ (regular transfusion) ในกรณีที่แผลหายยากและไม่ตอบสนองต่อวิธีการรักษาอื่นๆ ข้างต้น

7. ถ้าแผลใหญ่และไม่มีอาการติดเชื้อแล้ว แผลไม่อาจหายเองได้อาจต้องพิจารณาปรึกษาแผนกศัลยกรรม เพื่อทำ skin graft

คุณภาพชีวิต (Quality of life)

การรักษาด้วยการให้เลือดและยาขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนนานขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ใกล้เคียงกับคนปกติ^{32,33} สามารถทำกิจกรรม ดำรงชีวิตและประกอบอาชีพได้เหมือนคนปกติ³⁴ การดูแลผู้ป่วยประกอบด้วย ให้มีความเชื่อมั่น (self-image) มีความเข้าใจโรคและการดำเนินโรค (understand of illness) และยอมรับที่จะใช้ชีวิตอยู่กับโรคธาลัสซีเมีย (accept) ให้มีส่วนร่วมรับผิดชอบในกระบวนการรักษา (responsible) และเป็นไปแบบสมัครใจ (autonomous) และในรายที่มีปัญหาการเข้าถึงสังคมหรือปัญหาทางจิต (psycho-social problem) ต้องให้การรักษาด้วยความร่วมมือของสหวิชาชีพ

การดูแลผู้ป่วยประกอบด้วย ให้ครอบครัวยอมรับเกี่ยวกับโรค (accept the situation) และสามารถดำรงชีวิตอยู่กับบุตรที่เป็นโรค (live with the diseased child) ให้มีการพบปะพูดคุยกับผู้ป่วยที่มีบุตรเป็นโรคคนอื่นๆ (meetings with other parents) ให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (genetic counseling) ในการวางแผนครอบครัว ให้การปรึกษาแนะนำในเรื่องการปรับตัว (psycho-social counseling) และแก้ปัญหาเมื่อเข้าสู่วัยรุ่น (support the adolescent crisis)

การดูแลในระดับชุมชนและสังคม ให้ผู้ป่วยสามารถปรับตัวเข้ากับสังคมได้เหมือนคนอื่นๆ เช่น การไปเรียนหนังสือ การประกอบอาชีพการทำงาน การมีส่วนร่วมในชุมชนในที่ทำงานและที่พังกาอาศัย รมัลดระว่างในการรณรงค์เกี่ยวกับโรค (awareness campaigns) ให้พูดในด้านบวก เช่น ให้ข้อมูลว่าผู้ป่วยมีสติปัญญาปกติมีความรู้ความสามารถเท่าเทียมคนอื่น (normal intellectual capacities)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

(Hematopoietic stem cell transplantation, HCT)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเป็นวิธีการรักษาที่สามารถรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียให้หายขาดได้ แต่เนื่องจากวิธีการรักษานี้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาและอาจมีความเสี่ยงจนถึงเสียชีวิตได้ จึงจำเป็นอย่างไร้ที่จะต้องมียข้อบ่งชี้ในการรักษาเฉพาะผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรงชนิดต้องพึ่งพาการให้เลือด (transfusion dependent thalassemia) เท่า

นั้น ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีอาการซีดมากตั้งแต่อายุ < 2 ปี
2. ผู้ป่วยที่มีระดับ Hb < 7 g/dL และจำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ ตั้งแต่อายุ < 4 ปี

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วย β -thalassemia major เกือบทุกราย ผู้ป่วย β -thalassemia/HbE (severe type) บางราย ผู้ป่วย α -thalassemia ที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วย homozygous α^0 -thalassemia ที่รอดชีวิตหลังคลอด ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าไม่ได้รับเลือดสม่ำเสมอจะมีน้ำหนักและส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน หน้าตาเปลี่ยน ตับม้ามโตมาก

การรักษาวิธีนี้ต้องให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้อื่น (allogeneic HSCT) โดยต้องมีผลการตรวจลักษณะพันธุกรรมของเม็ดเลือดขาว (human leukocyte antigen; HLA) เหมือนกับผู้ป่วย ทั้ง class I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) และ class II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) ถ้าผู้บริจาคและผู้ป่วยมี HLA ตรงกันหลายตำแหน่งโอกาสที่จะประสบผลสำเร็จในการรักษาจะมากขึ้น³⁵ ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย แบ่งออกได้เป็น

1. ผู้บริจาคที่เป็นญาติผู้ป่วย (related donor) ผู้บริจาคที่ดีที่สุดคือ พี่น้องร่วมบิดามารดาเดียวกันกับผู้ป่วย โดยพี่น้องแต่ละคนมีโอกาสที่ HLA จะตรงกับผู้ป่วยร้อยละ 25 (HLA-matched sibling donor) และควรมีน้ำหนักตัวไม่น้อยกว่าร้อยละ 50 ของน้ำหนักตัวผู้ป่วย

2. ผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติผู้ป่วย (unrelated donor) หากผู้ป่วยไม่มีพี่น้องที่ HLA ตรงกัน ในทางทฤษฎีมีโอกาสที่ HLA จะตรงกับผู้ป่วยเพียง 1 ใน 25,000 ถึง 100,000 แต่ในทางปฏิบัติคนไทยมักมี HLA ที่คล้ายกันกับคนไทยในประเทศไทยหรือในภูมิภาคเอเชีย จึงพบว่าผู้ป่วยคนไทยสามารถหาผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติแต่มี HLA ตรงกันได้ ประมาณ 1 ใน 2,000-3,000 ราย (ข้อมูลจากฐานข้อมูลของ Thai stem cell donor registry ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย) แต่เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาและมีค่าใช้จ่ายสูงกว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตแบบ related HSCT มาก

การแบ่งกลุ่ม (Pesaro group classification) ตามปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จของการรักษา (risk factor) ประกอบด้วย การได้รับยาขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอ (adequate of chelation)

การมีพังผืดที่ตับ (liver fibrosis) และ ตับโต (hepatomegaly) สามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่มดังนี้

- กลุ่ม 1 ได้รับยาขับเหล็กสม่ำเสมอ ไม่มีพังผืดที่ตับและ ตับไม่โต
- กลุ่ม 2 มีปัจจัยเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่งได้แก่ ได้รับยาขับเหล็กไม่สม่ำเสมอ มีพังผืดที่ตับหรือ ตับโต
- กลุ่ม 3 มีทั้งสามปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มที่ 2

พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) และอัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีโรคธาลัสซีเมีย (thalassemia-free survival) ในกลุ่ม 1 เท่ากับร้อยละ 94 และ 87 ในกลุ่ม 2 เท่ากับ ร้อยละ 84 และ 81 และในกลุ่ม 3 เท่ากับร้อยละ 70 และ 58 ตามลำดับ³⁶

การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (Genetic counseling)

เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยการให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรค (medical fact) เพื่อนำมาประกอบการตัดสินใจ เนื่องจากมีความหลากหลายแตกต่างกันในแต่ละชนิดของโรคธาลัสซีเมีย อาการทางคลินิก การรักษาและการพยากรณ์โรค เมื่อผู้ป่วยผู้ปกครองมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคที่ตนเป็นจะเห็นความสำคัญในการติดตามการรักษา การตรวจกรองพาหะและตัดสินใจการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด กระบวนการให้คำแนะนำปรึกษาควรทำก่อนแต่งงานหรือเมื่อเริ่มฝากครรภ์เพื่อให้คู่เสี่ยงได้เตรียมตัวตัดสินใจ³⁷

การวินิจฉัยพาหะธาลัสซีเมียที่ถูกต้องและครบถ้วนเป็นหัวใจสำคัญในการให้คำปรึกษาแนะนำต่อการตัดสินใจเกี่ยวกับการวางแผนครอบครัวและการมีบุตรของผู้มารับการปรึกษา คู่สมรสที่เสี่ยง (couple at risk) จะมีบุตรเป็นโรคควรได้รับคำปรึกษาแนะนำดังนี้

1. ประเมินความเสี่ยง (risk assessment) ของการมีบุตรเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียอย่างครบถ้วน ตามความรุนแรงของชนิดของพาหะในบิดามารดา

2. การป้องกันไม่ให้มีบุตรเป็นโรคโดยการวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอด (prenatal diagnosis) เพื่อยุติการตั้งครรภ์ควรกระทำก่อนอายุครรภ์ครบ 20 สัปดาห์

3. ในกรณีที่ครอบครัวไม่ประสงค์ใช้การวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอด มีทางเลือก (options) เกี่ยวกับการมีบุตรดังต่อไปนี้

- 1) คู่มีลูกได้ไม่มีลูก (family planning)
- 2) รับเลี้ยงบุตรบุญธรรมแทนการมีบุตรของตนเอง
- 3) เสี่ยงที่จะมีลูกโดยทั่วไปโอกาสที่ไม่มีลูกเป็นโรค ร้อยละ 75
- 4) เลือกใช้วิธีผสมเทียมโดยใช้สperm จากผู้อื่น (artificial insemination) หรือเลือกวิธีปฏิสนธิในหลอดทดลอง

(IVF) และการฝากตัวอ่อน (embryo transfer) โดยใช้ไข่ (ovum) จากผู้อื่น

- 5) เลือกเทคนิค preimplantation genetic diagnosis (PGD) ซึ่งปัจจุบันเทคโนโลยีทางการแพทย์สามารถตรวจวินิจฉัยตัวอ่อนที่ได้จากการผสมเทียม (in vitro fertilization) โดยต้องนำเอาเซลล์ตัวอ่อนดังกล่าวเพียงเซลล์เดียวออกมาตรวจ ซึ่งถ้าผลการตรวจพบว่าตัวอ่อนดังกล่าวปกติหรือเป็นแค่พาหะ ก็จะดำเนินการใส่ตัวอ่อนดังกล่าวเข้าไปในมดลูกของมารดาเหมือนการทำการผสมเทียม³⁸

4. กรณีที่พบผู้มารับคำปรึกษาเป็นพาหะธาลัสซีเมียชนิดใดชนิดหนึ่ง ควรชี้แจงถึงความเสี่ยงที่พี่น้องร่วมพ่อแม่เดียวกันจะมีโอกาสเป็นพาหะเช่นกัน ซึ่งควรได้รับการปรึกษาแนะนำก่อนที่จะมีบุตรต่อไปเช่นเดียวกัน

เอกสารอ้างอิง

- Weatherall DJ. *Thalassemia as a global health problem: recent progress toward its control in the developing countries.* *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:17-23.
- Panich V, Pompatkul M, Sriroongrueng W. *The problem of thalassemia in Thailand.* *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23(Suppl 2):1-6.
- Thuret I, Pondarre C, Loundou A, Steschenko D, Girot R, Bachir D, et al. *Complications and treatment of patients with beta-thalassemia in France: results of the National Registry.* *Haematologica* 2010;95:724-9.
- Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. *Non-transfusion-dependent thalassemias.* *Haematologica* 2013;98:833-44.
- Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, Kumkhaek C, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, et al. *A scoring system for the classification of beta-thalassemia/Hb E disease severity.* *Am J Hematol* 2008;83:482-4.
- Lal A, Goldrich ML, Haines DA, Azimi M, Singer ST, Vichinsky EP. *Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood.* *N Engl J Med* 2011;364:710-8.
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. *Optimal management of beta thalassaemia intermedia.* *Br J Haematol.* 2011;152:512-23.
- Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. *Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study.* *Blood* 2010;115:1886-92.
- Blood transfusion therapy in beta-thalassemia major.* In: Cappellini D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A, editors. *Guidelines for the clinical management of thalassemia.* 2nd ed. Nicosia: 2007 Team up Creation; 2007:18-30.
- Prati D. *Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major.* *Vox Sang* 2000;79:129-37.
- Jirattanasopa V, Hooncharoen P, Mekaewkunchorn A, Torcharus K. *Effect of different transfusion regimens on craniofacial appearance and dentition in severe thalassaemic children.* *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009;40:1371-6.
- Wasi P, Na-Nakorn S, Pootrakul P, Sonakul D, Piankijagum A, Pacharee P. *A syndrome of hypertension, convulsion, and cerebral haemorrhage in thalassaemic patients after multiple blood-transfusions.* *Lancet* 1978;2:602-4.
- Sonakul D, Fucharoen S. *Brain pathology in 6 fatal cases of post-transfusion hypertension, convulsion and cerebral hemorrhage syndrome.* *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23(Suppl 2):116-9.
- Chuansumrit A, Isarangkura P, Hathirat P, Thirawarapan S. *A syndrome of post-transfusion hypertension, convulsion and cerebral hemorrhage in beta-thalassemia Hb E disease: a case report with high plasma renin activity.* *J Med Assoc Thai* 1986;69(Suppl 2):1-5.
- Ngim CF, Ng CS, Lai NM. *Post-transfusion Hypertension and Seizure in Congenital Hemolytic anemia: A Case Report and Literature Review.* *J Trop Pediatr* 2014.
- Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. *How I treat transfusional iron overload.* *Blood* 2012;120:3657-69.
- Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A, Costantini S, Cinque P, Di Matola T, et al. *Combined chelation therapy in thalassemia major with deferiprone and desferrioxamine: a retrospective study.* *Eur J Haematol* 2010;85:36-42.
- Thalassemia Intermedia and Hb E.* In: Cappellini D, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A, editors. *Guidelines for the clinical management of thalassemia.* Nicosia: 2007 Team up Creation; 2007:121-31.
- Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. *Beta-thalassemia intermedia: a clinical perspective.* *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a013482.
- Taher AT, Musallam KM, Inati A. *The hypercoagulable state in thalassemia intermedia.* *Hemoglobin* 2009;33(Suppl 1):S160-9.
- Chehal A, Aoun E, Koussa S, Skoury H, Taher A. *Hypertransfusion: a successful method of treatment in thalassemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis.* *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28:E245-9.
- Pourfarzad F, von Lindern M, Azarkeivan A, Hou J, Kia SK, Esteghamat F, et al. *Hydroxyurea responsiveness in beta-thalassaemic patients*

- is determined by the stress response adaptation of erythroid progenitors and their differentiation propensity. *Haematologica* 2013;98:696-704.
23. Zamani F, Shakeri R, Eslami SM, Razavi SM, Basi A. Hydroxyurea therapy in 49 patients with major beta-thalassemia. *Arch Iran Med* 2009;12:295-7.
 24. Elalfy MS, Esmat G, Matter RM, Abdel Aziz HE, Massoud WA. Liver fibrosis in young Egyptian beta-thalassemia major patients: relation to hepatitis C virus and compliance with chelation. *Ann Hepatol* 2013;12:54-61.
 25. Mancuso A. Hepatocellular carcinoma in thalassemia: A critical review. *World J Hepatol* 2010;2:171-4.
 26. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest* 2010;33:61-8.
 27. Karamifar H, Karimi M, Amirhakimi GH, Badiei M. Endocrine function in thalassemia intermedia. *Int J Biomed Sci* 2006;2:236-40.
 28. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child* 1988;63:58-62.
 29. Toumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview. *J Osteoporos* 2010;2010:537673.
 30. Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:37-51.
 31. Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, et al. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica* 2010;95:376-81.
 32. Torcharus K, Pankaew T. Health-related quality of life in Thai thalassaemic children treated with iron chelation. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011;42:951-9.
 33. Dahlui M, Hishamshah MI, Rahman AJ, Aljunid SM. Quality of life in transfusion-dependent thalassaemia patients on desferrioxamine treatment. *Singapore Med J* 2009;50:794-9.
 34. Pakbaz Z, Treadwell M, Kim HY, Trachtenberg F, Parmar N, Kwiatkowski JL, et al. Education and employment status of children and adults with thalassemia in North America. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:678-83.
 35. Lucarelli G, Isgro A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011825.
 36. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:456-62.
 37. Looock L, Kai J. Parents' experiences of universal screening for haemoglobin disorders: implications for practice in a new genetics era. *Br J Gen Pract* 2008;58:161-8.
 38. Piyamongkol W, Vutyavanich T, Sanguansermsri T. Preimplantation genetic diagnosis of alpha-thalassemia-SEA using novel multiplex fluorescent PCR. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:95-102.