

Review Article



Beta Thalassemia: An Overview of Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, and Management

Ghasem Miri-Aliabad^{1*} 

1. Department of Pediatrics, Ali Asghar Children's Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article history:

Received: 19 November 2024

Revised: 15 January 2025

Accepted: 06 February 2025

ePublished: 15 March 2025

*Corresponding author:

Ghasem Miri-Aliabad,
Department of Pediatrics, Ali
Asghar Children's Hospital,
Iran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

E-mail: ghmiri1357@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Thalassemia is an inherited blood disorder with an autosomal recessive inheritance pattern caused by the reduced or absent production of globin chains. Beta-thalassemia results from mutations in the beta-globin gene, where the reduction or absence of beta-globin chains leads to ineffective erythropoiesis and anemia. Approximately 1.5% of the global population carries the beta-thalassemia gene. The disease is classified into three types: minor, intermediate, and major. Beta-thalassemia major is the most severe form, where patients require regular blood transfusions for survival. Frequent transfusions result in iron overload, which deposits in various organs and causes various complications, such as liver damage, cardiomyopathy, hypothyroidism, hypoparathyroidism, diabetes, adrenal insufficiency, hypogonadism, and growth disorders. Beta-thalassemia can be diagnosed through genetic testing, complete blood count (CBC), and peripheral blood smear. Beta-thalassemia minor does not require treatment. However, the management of beta-thalassemia intermediate includes periodic blood transfusions, folic acid supplementation, hydroxyurea, and in some cases, splenectomy. Treatment for beta-thalassemia major involves regular blood transfusions, iron chelation therapy, stimulation of fetal hemoglobin production, hematopoietic stem cell transplantation, and gene therapy.

Conclusion: Beta-thalassemia is a significant health concern, particularly in regions with a high prevalence of carriers. Prevention through carrier screening, genetic counseling, and prenatal diagnosis plays a crucial role in reducing the incidence of new and severe cases of the disease.

Keywords: Anemia, Beta Thalassemia, Blood Transfusion, Gene Therapy, Iron Chelation, Iron Overload, Splenectomy

Please cite this article as follows: Miri-Aliabad Gh. Beta Thalassemia: An Overview of Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, and Management. Avicenna J Clin Med. 2025; 31(4): 255-263 DOI: 10.32592/ajcm.31.4.255



مروری بر بتا تالاسمی: اپیدمیولوژی، علایم بالینی، تشخیص و درمان

قاسم میری علی آباد*^{id}

۱. گروه کودکان، بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۲۹

ویرایش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۶

پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۸

انتشار: ۱۴۰۳/۱۲/۲۵

سابقه و هدف: تالاسمی یک اختلال خونی ارثی با الگوی توارث اتوزوم مغلوب است که به دلیل کاهش یا تولید نشدن زنجیره‌های گلوبین ایجاد می‌شود. بتا تالاسمی ناشی از جهش در ژن بتا گلوبین است که کاهش یا نبود زنجیره‌های بتا گلوبین باعث اریتروپوئیز غیر موثر و کم‌خونی می‌شود. حدود ۱/۵ درصد جمعیت جهان ناقل ژن بتا تالاسمی هستند. این بیماری به سه نوع مینور، اینترمیدیا و ماژور تقسیم می‌شود. بتا تالاسمی ماژور شدیدترین نوع است که بیماران برای بقا به تزریق منظم خون وابسته‌اند. تزریق خون مکرر منجر به اضافه‌بار آهن می‌شود. اضافه‌بار آهن در ارگان‌های مختلف رسوب می‌کند و باعث آسیب کبدی، کاردیومیوپاتی، کم‌کاری تیروئید و پاراتیروئید، دیابت، نارسایی آدرنال، کم‌کاری غدد جنسی و اختلال رشد می‌شود.

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

تشخیص بتا تالاسمی از طریق آزمایش‌های ژنتیکی، شمارش کامل خون و اسمیر خون محیطی امکان‌پذیر است. بتا تالاسمی مینور نیازی به درمان ندارد، اما درمان در نوع اینترمیدیا شامل تزریق خون متناوب، فولیک اسید، هیدروکسی اوره و در برخی موارد برداشتن طحال است. درمان بتا تالاسمی ماژور شامل تزریق منظم خون، داروهای شلاتور آهن، تحریک تولید هموگلوبین جنینی، پیوند سلول‌های بنیادی و ژن درمانی است.

نتیجه‌گیری: بتا تالاسمی یک مشکل مهم بهداشتی، به ویژه در مناطق با شیوع بالای ناقلان است. پیشگیری از طریق شناسایی ناقلان، مشاوره ژنتیک و تشخیص قبل از تولد، نقش اساسی در کاهش موارد جدید و شدید بیماری دارد.

* نویسنده مسئول: قاسم میری علی آباد، گروه کودکان، بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

واژگان کلیدی: آهن‌زدایی، اضافه‌بار آهن، تالاسمی بتا، تزریق خون، ژن درمانی، طحال‌برداری، کم‌خونی

ایمیل: ghmiri1357@gmail.com

استناد: میری علی آباد، قاسم. مروری بر بتا تالاسمی: اپیدمیولوژی، علایم بالینی، تشخیص و درمان. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، زمستان ۱۴۰۳؛ ۳۱(۴): ۲۶۳-۲۵۵

مقدمه

$\alpha 2 \delta 2$ ، $\alpha 2 \gamma 2$ و $\alpha 2 \delta 2$ تشکیل شده‌اند [۴]. تالاسمی بر حسب نقص هریک از زنجیره‌های آلفا یا بتا گلوبین به ترتیب به انواع آلفا تالاسمی و بتا تالاسمی تقسیم‌بندی می‌شود. چهار ژن آلفا و دو ژن بتا در تولید زنجیره‌های گلوبین نقش دارند. بتا تالاسمی با کاهش یا تولید نشدن زنجیره بتا گلوبین مشخص می‌شود [۵].

حدود ۹۵ درصد موارد بتا تالاسمی در نتیجه موتاسیون‌های نقطه‌ای و در بیش از ۹۵ درصد موارد آلفا تالاسمی در نتیجه حذف ژن رخ می‌دهد. بتا تالاسمی بر اساس کاهش تولید زنجیره گلوبین (β^+) یا نبود کامل تولید زنجیره بتا (β^0) نیز طبقه‌بندی می‌شود که منجر به طیف وسیعی از علایم شامل آنمی میکروسیتیک تا آنمی شدید وابسته تزریق خون می‌شود [۶].

تالاسمی یک کم‌خونی همولیتیک ارثی است که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. این بیماری را اولین بار توماس کولی، پزشک متخصص کودکان اهل دیترویت آمریکا در سال ۱۹۲۵ توصیف کرد [۱]. تالاسمی به علت کاهش یا تولید نشدن زنجیره‌های آلفا یا بتا گلوبین ایجاد می‌شود. ژن‌های مسئول ساخت بتا گلوبین بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارند، در حالی که ژن‌های آلفا گلوبین روی کروموزوم ۱۶ قرار دارند [۲،۳]. هموگلوبین پروتئینی است که در گلبول‌های قرمز وجود دارد و مسئول حمل اکسیژن از آلوئول‌ها به بافت‌ها است. هموگلوبین به صورت تترامر است و از دو زنجیره آلفا گلوبین و دو زنجیره بتا گلوبین تشکیل شده است. سه شکل از هموگلوبین در حالت طبیعی در بزرگسالان یافت می‌شود مانند هموگلوبین A (HbA)، هموگلوبین A2 (HbA2) و هموگلوبین F (HbF) که به ترتیب از زیرواحدهای

اپیدمیولوژی

اختلالات هموگلوبین شایع‌ترین بیماری ژنتیکی در دنیا هستند؛ به ویژه در مناطقی که از نظر مالاریا اندمیک است [۶]. بیشترین شیوع بتا تالاسمی در نواحی مدیترانه‌ای، خاورمیانه و جنوب شرق آسیا است و کمترین میزان مربوط به اروپای شمالی و آمریکای شمالی است. تغییر الگوی مهاجرت‌ها باعث شده است بتا تالاسمی در مناطق غیر اندمیک مثل اروپای شمالی و آمریکای شمالی روند رو به افزایش داشته باشد. تخمین زده می‌شود حدود ۱/۵ درصد جمعیت جهان ناقل ژن بتا تالاسمی هستند [۷].

ایران یکی از کشورهایی است که در کمربند تالاسمی قرار دارد. در ایران در نواحی اطراف دریای خزر و خلیج فارس بتا تالاسمی شیوع بیشتری دارد. حدود سه میلیون نفر در ایران ناقل ژن بتا تالاسمی هستند. استان‌های گیلان، هرمزگان، خوزستان، کهگیلویه و بویراحمد، بوشهر، فارس، سیستان و بلوچستان، کرمان و اصفهان بیشترین ناقلان بتا تالاسمی را در ایران دارند. در جنوب شرق ایران در سیستان و بلوچستان شیوع بتا تالاسمی به حدود ۱۰ درصد می‌رسد، در حالی که در سایر نواحی کشور حدود ۴ تا ۸ درصد است. سیستان و بلوچستان با دارا بودن حدود ۳۱۰۰ بیمار تالاسمی وابسته به تزریق خون، بیشترین متولیدین جدید تالاسمی ماژور در کشور را نیز به خود اختصاص داده است [۸، ۹].

نحوه توارث و جهش‌های بتا تالاسمی

بتا تالاسمی یک اختلال خونی ارثی با توارث اتوزوم مغلوب است و در هر دو جنس به میزان مساوی دیده می‌شود. در صورتی که یکی از والدین ناقل بتا تالاسمی باشد ۲۵ درصد فرزندان ناقل بتا تالاسمی یا فرم هتروزیگوت بیماری می‌شوند. در صورتی که هر دو والدین ناقل بیماری باشند، ۲۵ درصد فرزندان سالم، ۵۰ درصد ناقل و ۲۵ درصد مبتلا به فرم شدید بیماری یا تالاسمی ماژور می‌شوند [۱۰]. بیش از ۳۵۰ نوع جهش بیشتر نقطه‌ای در بیماران بتا تالاسمی در ژن بتا

گلوبین در کروموزوم ۱۱ شناسایی شده است که منجر به کاهش زنجیره بتا گلوبین و هموگلوبین A می‌شوند [۴].

پاتوفیزیولوژی

اریتروپوئیس غیر موثر که منجر به کم‌خونی می‌شود، نتیجه نبود (β0) یا کاهش تولید (β+) زنجیره بتا گلوبین است. در نتیجه زنجیره‌های آلفاگلوبین اضافی در پیش‌سازهای اریتروئیدی در مغز استخوان رسوب می‌کنند و غشای پلاسمایی گلبول‌های قرمز را آسیب می‌رسانند و منجر به تخریب زودرس گلبول‌های قرمز و پیش‌سازهای اریتروئید می‌شوند که به این وضعیت اریتروپوئیس یا خون‌سازی غیر موثر گفته می‌شود [۱۰، ۱۱].

کم‌خونی باعث می‌شود تولید اریتروپوئیتین افزایش یابد و در نتیجه گسترش فضای مغز استخوان به ۲۵ تا ۳۰ برابر نرمال تا با تولید سریع گلبول‌های قرمز آنمی ایجادشده را جبران کند، در حالی که همولیز و اریتروپوئیس غیر موثر ادامه دارد.

همولیز گلبول‌های قرمز باعث آزاد شدن هم به داخل گردش خون می‌شود. همچنین آنمی و اریتروپوئیس غیر موثر باعث مهار هپسیدین و کاهش سطح هپسیدین و در نتیجه افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش می‌شود [۱۲، ۱۳]. اضافه‌بار آهن به شدت اکسیداتیو است و با پراکسیداسیون لیپیدهای غشاهای منجر به آسیب ارگان‌های متعددی، به ویژه قلب می‌شود. هیپوتیروییدی، هیپوگنادیسم، دیابت، فیروز کبدی و هیپوپارتیروییدی از دیگر عوارض اضافه‌بار آهن است [۱۴، ۱۵].

انواع بتا تالاسمی

بتا تالاسمی بر حسب میزان تولید زنجیره بتا و شدت علائم بالینی به سه نوع بتا تالاسمی مینور، اینترمیدیا و ماژور طبقه‌بندی می‌شود که جدول‌های (۱) و (۲) به طور خلاصه یافته‌های تشخیصی، علائم بالینی و درمان را نشان می‌دهد.

جدول ۱: انواع بتا تالاسمی بر اساس تولید زنجیره بتا، یافته‌های الکتروفورز هموگلوبین و میزان هموگلوبین F

بتا تالاسمی	تولید زنجیره بتا	یافته‌های الکتروفورز هموگلوبین	میزان هموگلوبین F
مینور	یک ژن سالم و یک ژن جهش‌یافته B0/B یا B+/B	- هموگلوبین A طبیعی - افزایش هموگلوبین A2 (۰/۷- /۳/۵٪) - افزایش خفیف یا طبیعی هموگلوبین F - کاهش هموگلوبین A	کمتر از ۵ درصد
اینترمیدیا	کاهش نسبی تولید زنجیره بتا B+/B0 یا B+/B+	- افزایش هموگلوبین A2 (۰/۷- /۳/۵٪) - افزایش متوسط هموگلوبین F	معمولاً ۱۰ تا ۵۰ درصد
ماژور	نبود کامل یا تقریباً کامل تولید زنجیره بتا B0/B0 یا B+/B0	- نبود هموگلوبین A - افزایش هموگلوبین A2 (متغیر) - افزایش بسیار زیاد هموگلوبین F	بیش از ۹۰ درصد

جدول ۲: انواع بتا تالاسمی، علائم بالینی، تشخیص و درمان

بتا تالاسمی	ویژگی‌های بالینی	تشخیص	درمان
مینور	- معمولاً بدون علامت یا با علائم خفیف مانند کم‌خونی خفیف - ناقل ژن بتا هستند	- افزایش RBC، کاهش MCV و MCH در CBC - تشخیص از طریق الکتروفورز هموگلوبین یا آنالیز DNA	- نیازی به درمان ندارد. - مشاوره ژنتیک برای پیشگیری از تولد فرزندان مبتلا به انواع شدید تالاسمی
اینترمیدیا	- علائم متوسط: کم‌خونی متوسط، طحال بزرگ (اسپلنومگالی)، زردی - وابستگی جزئی یا گهگاهی به تزریق خون	- CBC و الکتروفورز هموگلوبین - ارزیابی جهش ژنتیکی در موارد خاص	- درمان علامتی - مکمل اسید فولیک - تزریق خون در موارد شدید - اسپلنکتومی در برخی بیماران
ماژور	- علائم شدید: کم‌خونی شدید، تاخیر رشد، تغییرات اسکلتی، زردی، نیاز مداوم به تزریق خون	- CBC، الکتروفورز هموگلوبین، و آنالیز DNA - معمولاً بین ۶ تا ۲۴ ماهگی تشخیص داده می‌شود.	- تزریق منظم خون - درمان اضافه‌بار آهن - پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز - ژن‌درمانی

بتا تالاسمی مینور (خفیف)

این نوع از تالاسمی، ناقل یا صفت تالاسمی هم نامیده می‌شود و وقتی رخ می‌دهد که یک کپی از ژن بتا گلوبین طبیعی و یک کپی معیوب است (B⁺/B⁺، B⁰/B⁺). تالاسمی مینور یک وضعیت بدون علامت هست و گاهی کم‌خونی خفیف و میکروسیتوز دارند. سطح هموگلوبین در بیماران تالاسمی مینور معمولاً بیش از ۱۰ گرم در دسی لیتر است. در هر بارداری اگر هر دو والد ناقل بتا تالاسمی باشند، ۲۵ درصد احتمال دارد که جنین مبتلا به تالاسمی هموزیگوت (ماژور یا اینترمیدیا) شود [۱۵، ۱۰].

بتا تالاسمی اینترمیدیا (متوسط)

در این نوع از تالاسمی موتاسیون ژنتیکی در حدی است که افراد مقداری توانایی تولید زنجیره بتا را دارند (B⁺/B⁰، B⁺/B⁺). در برخی موارد به طور همزمان جهش در هر دو ژن آلفا و بتا وجود دارد.

این نوع تالاسمی معمولاً در سنین بین ۲ تا ۶ سال علامت‌دار می‌شوند و نسبت به تالاسمی ماژور آنمی خفیف‌تری دارند. سطح هموگلوبین معمولاً بین ۷ تا ۱۰ گرم بر دسی لیتر است و نیازی به تزریق خون منظم ندارند. فرد مبتلا می‌تواند بدون نیاز به تزریق خون یا تزریق خون گهگاهی، بقای طولانی‌مدت داشته باشد [۱۰]. فضای مغز استخوان با افزایش سن گسترش می‌یابد، عوارض متعددی مانند تاخیر در رشد، ناهنجاری‌های استخوانی و ناباروری ممکن است در بیماران ایجاد شود. از سوی دیگر، همولیز و افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش باعث افزایش سطح آهن در بافت‌های مختلف می‌شود [۱۶].

بتا تالاسمی ماژور (شدید)

این نوع، شدیدترین فرم تالاسمی است که به عنوان کم‌خونی کولی یا آنمی مدیترانه‌ای نیز شناخته می‌شود و زمانی رخ می‌دهد

که افراد هموزیگوت (B⁰/B⁰، B⁺/B⁰) یا هتروزیگوت ترکیبی (B⁺/B⁺) برای جهش‌های شدیدتر در زنجیره بتا باشند [۱۱، ۱۰]. این بیماران معمولاً در شیرخوارگی و بین ۶ ماه تا ۲ سال علامت‌دار می‌شوند، دچار کم‌خونی شدید می‌شوند و سطح هموگلوبین کمتر از ۷ گرم بر دسی لیتر دارند. کاهش هموگلوبین منجر به گسترش فضای مغز استخوان برای جبران آنمی، زردی، بزرگی سر، برآمدگی چانه، پیشانی و گونه، فرورفتگی پل بینی، دفورمیتی استخوانی، بزرگ شدن کبد و طحال و محدودیت رشد می‌شود. همولیز شدید همچنین منجر به فشار خون ریوی، سنگ کیسه صفرا، ایجاد زخم پا و افزایش انعقادپذیری می‌شود. تزریق خون منظم منجر به اضافه‌بار آهن و رسوب آهن در ارگان‌های مختلف می‌شود که منجر به دیابت، کم‌کاری هیپوفیز، کمبود هورمون رشد، هیپوتیروئیدی، هیپو پاراتیروئیدی، هیپوگنادیسم، فیبروز و سیروز کبدی، آریتمی قلبی و کاردیومیوپاتی می‌شود. عوارض دیگر شامل پوکی استخوان، عفونت HIV، هپاتیت B و C می‌شود [۱۴، ۵].

تشخیص

بعد از اخذ شرح حال و معاینه بالینی، شمارش کامل خون (CBC)، اسمیر خون محیطی (PBS) و الکتروفورز هموگلوبین جهت تشخیص ناقلان تالاسمی و بتا تالاسمی اینترمیدیا و ماژور از اهمیت بالایی برخوردار است. تشخیص قبل از تولد (PND) جهت شناسایی جنین‌های مبتلا و تعیین موتاسیون با آزمایش ژنتیک و آنالیز DNA امکان‌پذیر است [۱۷]. آزمایش شمارش کامل خون (CBC) و الکتروفورز هموگلوبین در تشخیص انواع تالاسمی مهم و کاربرد دارد.

بتا تالاسمی مینور

در آزمایش CBC معمولاً آنمی خفیف، کاهش MCV، کاهش

MCH و افزایش تعداد RBC وجود دارد. در آزمایش الکتروفورز این بیماران هموگلوبین A2 بیشتر یا مساوی ۳/۵ درصد است.

بتا تالاسمی اینترمدیا

در آزمایش CBC معمولاً آنمی متوسط و هموگلوبین بین ۷ تا ۱۰ گرم بر دسی لیتر، کاهش MCV و کاهش MCH وجود دارد. در آزمایش الکتروفورز این بیماران افزایش هموگلوبین A2 و مقادیر متغیر هموگلوبین F دارند.

بتا تالاسمی ماژور

در آزمایش CBC معمولاً آنمی شدید و هموگلوبین کمتر از ۷ گرم بر دسی لیتر، کاهش MCV و کاهش MCH وجود دارد. در اسمیر خون محیطی آنیزوسیتوز، پوئیکیلوسیتوز، گلبول‌های قرمز هسته‌دار، هیپوکرومی، میکروسیتوز، گلبول‌های قرمز فراگمانته و قطره اشکی دیده می‌شود. در آزمایش الکتروفورز این بیماران معمولاً هموگلوبین A وجود ندارد و هموگلوبین F بالای ۹۰ درصد دارند [۱۸، ۱۹].

آنالیز DNA برای تشخیص جهش در ژن آلفا یا بتا استفاده می‌شود. همچنین می‌تواند وضعیت ناقل تالاسمی را تشخیص دهد اما به طور معمول برای تشخیص ناقلان انجام نمی‌شود مگر در مشاوره‌های قبل ازدواج. برخی از جهش‌ها هیچ علامتی نشان نمی‌دهند؛ در حالی که برخی جهش‌ها باعث کاهش سنتز زنجیره بتا گلوبین و برخی به طور کامل از ساخت زنجیره بتا گلوبین جلوگیری می‌کنند [۱۷].

درمان

برای افرادی که مبتلا به بتا تالاسمی مینور هستند، نیازی به درمان نیست؛ در صورتی که همزمان آنمی فقر آهن داشته باشند درمان لازم باید انجام شود. این افراد ممکن است مشاوره ژنتیکی نیاز داشته باشند؛ زیرا ژن جهش‌یافته را می‌توانند به فرزندان خود منتقل کنند [۵].

افراد مبتلا به بتا تالاسمی اینترمدیا، کم‌خونی در حد متوسط را تجربه خواهند کرد. این افراد ممکن است زندگی معمول مثل افراد سالم داشته باشند، با این حال، مونیتورینگ مداوم نیاز است و گاهی اوقات ممکن است نیاز به تزریق خون باشد. مکمل آهن نباید مصرف کنند، در حالی که مکمل اسید فولیک توصیه می‌شود. هیدروکسی اوره و داروهای آهن‌زدا برحسب وضعیت بالینی در بعضی بیماران ممکن است استفاده شود.

بیماران بتا تالاسمی اینترمدیا ممکن است اسپلنومگالی و هیپرسپلینسم را تجربه کنند که باعث کندی رشد و تشدید کم‌خونی شود، با این حال نیاز به اسپلنکتومی در بعضی موارد در درمان تالاسمی اینترمدیا است [۱۵، ۱۹].

بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور وابسته به تزریق خون هستند و نیازمند ترانسفوزیون منظم هستند. تزریق خون در بتا تالاسمی ماژور جهت حفظ سطح هموگلوبین در پلاسما و اصلاح

کم‌خونی باید صورت گیرد.

تزریق خون باید در صورت کم‌خونی شدید پس از تایید تشخیص بتا تالاسمی ماژور شروع شود، هرچند در افراد با هموگلوبین بیشتر از ۷ گرم در دسی لیتر، در صورت تاخیر رشد، افزایش اندازه طحال، تغییر چهره و همچنین پهن شدن استخوان‌ها، باید مد نظر باشد. تزریق منظم خون نباید تا بعد از سال دوم و سوم به تاخیر بیفتد؛ زیرا ممکن است آنتی‌بادی‌های متعدد علیه گلبول‌های قرمز ایجاد شود (آلویمونیزاسیون) و یافتن اهداکنندگان مناسب خون دشوار شود.

هموگلوبین هدف قبل از ترانسفوزیون خون حدود ۹ تا ۱۰/۵ گرم در دسی لیتر و همچنین پس از تزریق خون سطح هموگلوبین باید ۱۳ تا ۱۴ گرم در دسی لیتر باشد. این محدوده هموگلوبین مانع از آسیب ارگان‌ها، تاخیر در رشد و همچنین ناهنجاری‌های استخوانی می‌شود و باعث می‌شود فرد فعالیت طبیعی و کیفیت زندگی معمولی داشته باشد.

دفعات تزریق خون به علل متعددی از جمله سطح هماتوکریت و هموگلوبین و همچنین وزن بیمار دارد و معمولاً هر ۳ تا ۵ هفته تزریق خون انجام می‌شود. نباید بیش از ۱۵ تا ۲۰ میلی لیتر بر کیلوگرم در روز گلبول‌های قرمز ممتراکم به علت اضافه بار حجمی به بیمار تزریق شود. مدت زمان تزریق خون باید ۲-۴ ساعت باشد [۲۰].

جهت پیشگیری از واکنش‌های تب‌دار غیر همولیتیک و آلویمونیزاسیون گلبول قرمز ممتراکم باید از نوع کم لکوسیت باشد و علاوه بر اینکه از نظر آنتی‌ژن‌های ABO و Rh سازگار باشد. از نظر آنتی‌ژن‌های c, C, e, E, Kell, Kidd, Duffy هم باید سازگار باشد [۲۰].

درمان اضافه‌بار آهن

در صورت تزریق منظم خون، هر واحد گلبول قرمز ممتراکم حاوی حدود ۲۰۰ میلی گرم آهن است که منجر به انباشته شدن آهن به میزان ۰/۳-۰/۶ میلی گرم بر کیلوگرم در روز می‌شود [۵]. کاهش اضافه‌بار آهن یکی از مهم‌ترین مداخلات درمانی برای افرادی است که تزریق خون منظم دارند. شلاتورهای آهن موجود شامل دفراسیروکس (Deferasirox)، دفریپرون (Deferiprone) و دفروکسامین (Deferoxamine) است [۲۱].

دفروکسامین به صورت ویال تزریقی موجود است. اولین بار این دارو در سال ۱۹۶۰ معرفی شد و از سال ۱۹۸۲ FDA آن را تایید کرد، نیمه عمر ۸ تا ۱۰ دقیقه دارد و به صورت زیرجلدی یا وریدی استفاده می‌شود. انفوزیون زیرجلدی طی ۸ تا ۱۲ ساعت است و ۵ تا ۷ بار در هفته استفاده می‌شود. دوز توصیه‌شده دفروکسامین ۴۰-۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم روزانه در کودکان قبل از بلوغ و ۵۰-۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم در نوجوانان و بزرگسالان است. درمان با داروهای شلاتور آهن پس از تزریق ۲۵-۲۰ واحد گلبول قرمز ممتراکم و در سنین بین ۲ تا ۴ سال شروع می‌شود [۵، ۲۱].

طحال برداری، تزریق واکسن مننگوکوک و پنوموکوک حداقل دو هفته قبل از جراحی برداشتن طحال توصیه می‌شود. بعد از طحال برداری پروفیلاکسی ضد میکروبی با پنی‌سیلین توصیه می‌شود [۱۵، ۵]. هیپرتانسیون ریوی و خطر حوادث ترومبومبولیک از جمله ترومبوزهای وریدی عمقی، ترومبوز ورید پورت و آمبولی ریوی نیز بعد از طحال برداری افزایش پیدا می‌کند [۲۷].

القای تولید هموگلوبین جنینی

القای تولید هموگلوبین جنینی (HbF) طول عمر گلبول‌های قرمز را افزایش می‌دهد. داروهای مختلفی مانند هیدروکسی اوره برای تحریک تولید هموگلوبین جنینی استفاده می‌شود. هیدروکسی اوره برای درمان بیماری سیکل سل و تالاسمی استفاده می‌شود. هیدروکسی اوره با دوز ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز تولید گاما گلوبین و همچنین علائم هماتولوژیک را در بیماران تالاسمی اینترمدیا بهبود می‌بخشد [۲۸].

داروی Luspatercept

این دارو که مهارکننده TGF- β باعث مایوژن‌سازی و کاهش نیاز به ترانسفوزیون در بیماران تالاسمی وابسته به ترانسفوزیون می‌شود. در افراد بالای ۱۸ سال استفاده می‌شود و کارایی و بی‌خطر بودن آن در زیر ۱۸ سال به اثبات نرسیده است. با دوز یک میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیرجلدی و هر سه هفته یک بار مصرف می‌شود. در افرادی که تحت اسپلنکتومی قرار گرفته‌اند به علت خطر ترومبومبولی باید تحت پروفیلاکسی با داروهای انتی کواگولان قرار گیرند [۲۹].

سایر داروهای جدید

چندین دارو در کارآزمایی‌های بالینی جهت بیماران تالاسمی وابسته و غیروابسته به ترانسفوزیون در حال بررسی و استفاده است که می‌توان به سیرولیموس، روکسولیتینیب، آپوترانسفرین، Mitapivat، Benserazide، Sotatercept اشاره کرد [۳۰].

پیوند مغز استخوان

پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز از خواهر یا برادر با HLA یکسان همچنان درمان قطعی برای بیماران تالاسمی است. نتایج پیوند مغز استخوان به شرایط قبل از پیوند شامل هیپاتومگالی، فیبروز کبدی و شدت آهن‌زدایی بستگی دارد. اگر بیماری هیچ کدام از ریسک فاکتورها را نداشته باشد بقای بدون بیماری بعد از پیوند بیش از ۹۰ درصد است [۱۵].

ژن درمانی

در ژن درمانی، از سلول‌های بنیادی برای درمان قطعی بیماران بتا تالاسمی ماژور استفاده می‌شود. در ابتدا، سلول‌های بنیادی

دفریپرون به فرم قرص‌های ۵۰۰ میلی گرمی موجود است. نیمه عمر دفریپرون ۲ تا ۳ ساعت است. دوز روزانه ۷۵ تا ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن است که در سه دوز منقسم استفاده می‌شود. در کودکان زیر ۶ سال توصیه نمی‌شود. این دارو برای بهبود عملکرد قلب با برداشت آهن از قلب و همچنین پیشگیری از کاردیومیوپاتی موثر است. شمارش کامل سلول‌های خونی به صورت منظم در شروع درمان به علت عارضه آگرانولوسیتوز ناشی از این دارو ضروری است [۲۲].

دفراسیروکس از سال ۲۰۰۵ به عنوان شلاتور آهن در بیماران تالاسمی تایید و استفاده شده است. این دارو به فرم قرص موجود است و به صورت خوراکی و یکبار در روز مصرف می‌شود [۲۳]. نیمه عمر دفراسیروکس ۸ تا ۱۶ ساعت است. دوز تجویز شده در فرم قرص‌های محلول در آب (DFX DT) ۲۰-۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز و در فرم قرص‌های با پوشش روده‌ای (DFX FCT) ۷ تا ۲۸ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز است [۲۴، ۲۵].

با تزریق خون منظم و شروع به موقع شلاتورهای آهن، امید به زندگی در این بیماران افزایش می‌یابد؛ بنابراین، توجه به کیفیت زندگی بیماران تالاسمی ماژور اهمیت بسزایی دارد. در مطالعات انجام شده مشخص شده است کیفیت زندگی در بیمارانی که داروی خوراکی آهن‌زدا مصرف می‌کنند نسبت به بیمارانی که داروی تزریقی مصرف می‌کنند بالاتر است؛ بنابراین، توصیه می‌شود داروهای آهن‌زدای خوراکی تجویز شود و داروهای تزریقی در موارد تحمل نکردن و کنترل نشدن اضافه بار آهن با داروهای خوراکی، نارسایی قلبی و آریتمی قلبی توصیه می‌شود [۲۶].

اسپلنکتومی

در تالاسمی ماژور و تالاسمی اینترمدیا، فعالیت بیش از حد طحال در نتیجه همولیز شدید رخ می‌دهد که منجر به تشدید کم‌خونی و در نهایت افزایش نیاز به تزریق خون خواهد شد. در سنین پایین ممکن است پس از شروع تزریق خون منظم از ایجاد اسپلنومگالی پیشگیری شود؛ با این حال، هیپرسپلنیسم می‌تواند در کودکان ۵ تا ۱۰ ساله ایجاد شود. اسپلنکتومی با کاهش نیاز به تزریق خون، بهبود سطح هموگلوبین و همچنین کاهش بار آهن، باعث بهبود وضعیت سلامتی بیماران و جلوگیری از تأخیر رشد می‌شود [۵].

برداشتن طحال زمانی پیشنهاد می‌شود که نیاز به تزریق گلبول قرمز متراکم با هماتوکریت ۷۰ درصد بیش از ۲۰۰ تا ۲۲۰ میلی لیتر بر کیلوگرم یا تزریق گلبول‌های قرمز متراکم با هماتوکریت ۶۰ درصد بیش از ۲۷۵-۲۵۰ میلی لیتر بر کیلوگرم در سال باشد. در مواردی که طحال خیلی بزرگ باشد و موجب درد یا سیری زودرس شود و در موارد سیتونی شدید نیز اسپلنکتومی توصیه می‌شود. اسپلنکتومی در سن کمتر از ۵ سال توصیه نمی‌شود. با توجه به افزایش عفونت با ارگانیسم‌های کپسولدار بعد از

عوارض قلبی

نارسایی قلبی و آریتمی‌ها از علل عمده مرگ و میر و تهدیدکننده زندگی در بیماران تالاسمی با اضافه‌بار آهن است؛ بنابراین، عملکرد قلب سالیانه از ۸ سالگی باید با نوار قلب، اکوکاردیوگرام، هولتر مانیتورینگ ۲۴ ساعته و MRI T2^* قلب بررسی شود. درمان با شلاتورهای آهن نقش مهمی در پیشگیری از این عارضه دارد [۱۰].

عوارض اندوکراین

این بیماران به دلیل اضافه‌بار آهن و آسیب به محور هیپوتالاموس هیپوفیز دچار عوارض غددی متعددی از جمله کمبود هورمون رشد، کاهش اندکس توده بدنی (BMI)، کم‌کاری تیروئید، کم‌کاری پاراتیروئید، دیابت، نارسایی آدرنال و هیپو گنادیسم می‌شوند که نیازمند ارزیابی‌های دوره‌ای و منظم با انجام معاینات فیزیکی و آزمایش‌های هورمونی و قند خون است تا در مراحل اولیه پیشگیری و درمان لازم شروع شود [۵، ۳۷، ۳۸].

بدخیمی در تالاسمی

بدخیمی‌های گزارش شده در مطالعات مختلف در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور و بتا تالاسمی اینترمدیا شامل بدخیمی‌های هماتولوژیک مانند لوکمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)، بورکیت لوکمی، لوکمی میلوژنیک مزمن (CML)، لنفوم هوچکین، لنفوم غیر هوچکین و کانسره‌های غیر هماتولوژیک از جمله سرطان تیروئید، کارسینوم سلول‌های کبدی، سمینوم، کارسینوم سلول کلیه و مننژیوم است [۴۰، ۳۹].

پیشگیری

بتا تالاسمی را می‌توان با شناسایی افراد ناقل، تشخیص قبل از تولد (PND) و مشاوره ژنتیکی پیشگیری کرد. با مشاوره ژنتیک والدین ناقل تالاسمی شناسایی و میزان خطر انتقال بیماری به فرزندان به آنان گوشزد می‌شود. تشخیص قبل از تولد می‌تواند با بررسی ژن جنین در حدود ۴ تا ۵ ماهگی از طریق مایع آمنیوتیک یا نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS) در هفته ۱۱ بارداری انجام شود. بررسی DNA جنین در سرم مادر و بررسی سلول‌های جنین در خون مادر ممکن است برای تشخیص جهش در پدر مفید باشد. بار تالاسمی را می‌توان با پیشگیری از تولد موارد هموزیگوت و تالاسمی ماژور کاهش داد. از دو دهه گذشته تعداد زیادی از کشورهای مدیترانه‌ای و غربی برای ایجاد یک تغییر اساسی در جمعیت بیماران تالاسمی هموزیگوت موفق بوده‌اند. کشورهایی مانند ترکیه، لبنان، ایران، کانادا، مصر، مالزی، پاکستان و چین نیز برنامه‌های کنترل تالاسمی دارند [۹، ۴۱]. سیستم ثبت و رجستری تالاسمی ابزار ضروری و منبع مهمی برای برنامه‌ریزی

خون‌ساز و پیش‌سازهای بیماران از خون بند ناف، خون محیطی یا مغز استخوان برداشت می‌شود. پس از آن ژن نرمال بتا یا گاما از طریق یک ناقل لنتی ویروسی به ژنوم سلول میزبان منتقل می‌شود. در انسان‌ها همچنین انتقال ژنوم هموگلوبین به سلول‌های خون‌ساز با قابلیت‌های متعدد نیز وارد شده است. سلول‌هایی که حاوی ژن‌های مد نظر هستند، دوباره به بیماران وارد می‌شوند که در مغز استخوان تکثیر می‌شوند و پرولیفراسیون پیدا می‌کنند [۳۱، ۳۲].

عوارض تالاسمی

اضافه‌بار آهن

افراد با بتا تالاسمی ماژور یا اینترمدیا رسوب آهن در سیستم رتیکولاندوتلیال در نتیجه تزریق خون و همچنین افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش دارند. به دلیل نبود مکانیسم دفع آهن از بدن، آهن اضافی در بافت‌های مختلف از جمله غدد درون‌ریز، پاراتشیم کبدی و بافت قلب رسوب می‌کند و منجر به اختلال در عملکرد این ارگان‌ها می‌شود. کاردیومیوپاتی و نارسایی قلب ناشی از اضافه‌بار آهن شایع‌ترین علت مرگ در این بیماران است [۲۱]. مونیتورینگ منظم و دقیق اضافه‌بار آهن با اندازه‌گیری فریتین، غلظت آهن کبد (LIC) و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قلب و کبد (MRI T2^*) و درمان با شلاتورهای آهن برای پیشگیری از عوارض اضافه‌بار آهن ضروری است [۱۳، ۳۳، ۳۴].

عفونت‌های ویروسی

بیماران تالاسمی ماژور به علت تزریق خون منظم در خطر بالایی برای ابتلا به عفونت‌های منتقله از طریق خون به ویژه هپاتیت B و C و HIV هستند؛ هرچند که با غربالگری دقیق اهداکنندگان خون و آزمایش‌های ویرولوژی در حال حاضر این خطر به طور قابل توجهی کاهش یافته است. هپاتیت B با واکسیناسیون قابل پیشگیری است اما هپاتیت C واکسن در دسترس ندارد. بررسی سالیانه بیماران از نظر این عفونت‌ها باید انجام شود [۳۵].

پوکی استخوان

پوکی استخوان تقریباً در همه بیماران تالاسمی رخ می‌دهد که منجر به درد در استخوان‌ها یا شکستگی می‌شود. شیوع پوکی استخوان در بیماران تالاسمی که به خوبی درمان شده‌اند ۱۴ تا ۵۰ درصد گزارش شده است و خطر شکستگی تا ۴۴ درصد است. فاکتورهای ژنتیکی، کم‌کاری تیروئید و پاراتیروئید، کمبود هورمون رشد، هیپوگنادیسم، گسترش فضای مغز استخوان، کمبود ویتامین D، اضافه‌بار آهن، سمیت بالقوه شلاتورهای آهن و کم‌حرکی در ایجاد پوکی استخوان در بیماران بتا تالاسمی نقش دارند. دانسیتومتری استخوان هر ۱ تا ۲ سال بعد از نوجوانی توصیه می‌شود [۳۶].

که نیازمند استفاده از داروهای شلاتور آهن برای پیشگیری از این عوارض است. ارزیابی منظم و دوره‌ای جهت پایش عوارض ضروری است. سایر درمان‌ها شامل پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، داروهای القاکننده تولید هموگلوبین F، داروی Luspatercept و ژن‌درمانی است.

تشکر و قدردانی

از همکاران مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

نویسنده این مقاله، با افراد یا سازمان‌های مختلف، تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارد.

و ارزیابی برنامه پیشگیری از بیماری بر اساس واقعیت‌ها است [۴۲].

نتیجه‌گیری

بتا تالاسمی در نتیجه کاهش یا نبود سنتز زنجیره بتا گلوبین به علت موتاسیون در ژن بتا گلوبین ایجاد می‌شود. شدت بیماری از موارد با کم‌خونی خفیف (بتا تالاسمی مینور) تا موارد شدید و وابسته به تزریق خون (بتا تالاسمی ماژور) متغیر است. در موارد خفیف درمان خاصی لازم نیست، اما شناسایی ناقلان، غربالگری قبل از ازدواج و مشاوره ژنتیک برای پیشگیری از تولد کودکان با تالاسمی ماژور ضروری است.

درمان معمول بیماران تالاسمی ماژور تزریق خون منظم است. تزریق خون منظم باعث اضافه‌بار آهن و عوارض ناشی از آن می‌شود

REFERENCES

- Cunningham MJ. Update on thalassemia: clinical care and complications. *Pediatr Clin North Am*. 2008; **55**(2):447-60, ix. PMID: 18381095 DOI: 10.1016/j.pcl.2008.02.002
- Miri-Aliabad G, Fadaee M, Khajeh A, Naderi M. Marital status and fertility in adult Iranian patients with β -Thalassemia Major. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;**32**:110-113. PMID: 26855517 DOI: 10.1007/s12288-015-0510-9
- Miri-Aliabad G, Rezaeifar A, Salarzaei M. Comparison of Immunoglobulins Status In Splenectomized And Non-Splenectomized Patients With Major Beta-Thalassemia. *J Pediatr Rev*. 2022; **10** (2):161-166. DOI: 10.32598/jpr.10.2.951.2
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021; **384**(8):727-743. PMID: 33626255 DOI: 10.1056/NEJMr2021838
- Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;**118**(13):3479-3488. PMID: 21813448 DOI: 10.1182/blood-2010-08-300335
- Sabath DE. Molecular diagnosis of thalassemias and hemoglobinopathies: an ACLPS critical review. *Am J clin pathol*. 2017; **148**(1):6-15. PMID: 28605432 DOI: 10.1093/ajcp/agg047
- Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of β -thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Rev Hematol*. 2010; **3**: 103-117. PMID: 21082937 DOI: 10.1586/ehm.09.74
- Miri-Aliabad G, Asgarzadeh L, Dorgalaleh A, Bahraini M. Prevalence of Acute Complications of Transfusion in Children with β -thalassemia Major in Southeast Iran: A Prospective Study. *J Kerman Univ Med Sci*. 2023;**30**(4):229-32. DOI:10.34172/jkmu.2023.38
- Miri-Aliabad G, Tabatabaei SM, Vaezi Z, Amini A, Asgarzadeh L. Causes of birth of more than one thalassemia major patient in families in south-east of Iran: lessons for prevention programs. *Health Scope*. 2021;**10**(3): e116634. DOI:10.5812/healthscope.116634
- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; **5**:1-15. PMID: 20492708 DOI: 10.1186/1750-1172-5-11
- Tari K, Valizadeh Ardalan P, Abbaszadehdibavar M, Atashi A, Jalili A, Gheidishahran M. Thalassemia an update: molecular basis, clinical features and treatment. *Int J Biomed Public Health*. 2018;**1**(1):48-58. Link
- Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv Nutr*. 2017; **8**(1), 126-136. PMID: 28096133 DOI: 10.3945/an.116.013961
- Ansari S, Azarkeivan A, Miri-Aliabad G, Yousefian S, Rostami T. Comparison of iron chelation effects of deferoxamine, deferasirox, and combination of deferoxamine and deferiprone on liver and cardiac T2* MRI in thalassemia maior. *Caspian J Intern Med*. 2017; **8**(3):159-164. PMID: 28932366 DOI: 10.22088/cjim.8.3.159
- Sarnaik SA. Thalassemia and related hemoglobinopathies. *Indian J Pediatr*. 2005; **72**(4):319-324. PMID: 15876761 DOI: 10.1007/BF02724015
- Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med*. 2017; **19**(6):609-619.
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. *British J Haematol*. 2011; **152**(5): 512-523. PMID: 21250971 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08486.x
- Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in laboratory diagnosis of thalassemia. *Front Mol Biosci*. 2020; **7**:74. PMID: 32671092 DOI: 10.3389/fmolb.2020.00074
- Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int J Lab Hematol*. 2016; **38**:32-40. PMID: 27183541 DOI: 10.1111/ijlh.12527
- Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014; **31**(7):583-596. PMID: 25247665 DOI: 10.3109/08880018.2014.937884
- Lal A, Wong T, Keel S, Pagano M, Chung J, Kamdar A, et al. The transfusion management of beta thalassemia in the United States. *Transfusion*. 2021; **61**(10):3027-3039. PMID: 34453453 DOI: 10.1111/trf.16640
- Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron Chelation in Thalassemia Major. *Clin Ther*. 2015; **37**(12):2866-2877. PMID: 26519233 DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.10.001
- Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012; **120**(18):3657-3669. PMID: 22919029 DOI: 10.1182/blood-2012-05-370098
- Entezari S, Haghi SM, Norouzkhani N, Sahebnaazar B, Vosoughian F, Akbarzadeh D, et al. Iron Chelators in Treatment of Iron Overload. *J Toxicol*. 2022; **2022**(1):4911205. PMID: 35571382 DOI: 10.1155/2022/4911205
- Hsu CC, Senussi NH, Fertrin KY, Kowdley KV. Iron overload disorders. *Hepatol Commun*. 2022; **6**(8):1842-1854. PMID: 35699322 DOI: 10.1002/hep4.2012
- Tartaglione I, Origa R, Kattamis A, Pfeilstöcker M, Gunes S, Crowe S, et al. Two-year long safety and efficacy of deferasirox film-coated tablets in patients with thalassemia or lower/intermediate risk MDS: phase 3 results from a subset of patients previously treated with deferasirox in the ECLIPSE study. *Exp Hematol Oncol*. 2020; **9**:20. PMID: 32793403 DOI: 10.1186/s40164-020-00174-2

26. Naderi M, Miri Aliabad G, Soleimani G, Soleimanzadeh Mousavi H, Yaghoubi S. Comparison of quality of life in thalassemia major patients with injectable and oral iron depletion. *Int J Pediatr*. 2021; **9** (11):14747-14755. DOI:10.22038/ijp.2021.54193.4285
27. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhouli K, Daar S, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost*. 2010; **8**(10):2152-2158. PMID: 20546125 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03940.x
28. Saliba AN, Musallam KM, Taher AT. How I treat non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Blood*. 2023; 142(11):949-960. PMID: 34889443 DOI:10.1182/hematology.2021000313
29. Cappellini MD, Taher AT. The use of luspatercept for thalassemia in adults. *Blood adv*. 2021; **5**(1):326-333. PMID: 33570654 DOI:10.1182/bloodadvances.2020002725
30. Langer AL, Esrick EB. β -Thalassemia: evolving treatment options beyond transfusion and iron chelation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021; **2021**(1):600-606.
31. Breda L, Kleinert DA, Casu C, Casula L, Cartegni L, Fibach E, et al. A preclinical approach for gene therapy of beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; **1202**:134-140. PMID: 20712784 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05594.x
32. de Dreuz E, Bhukhai K, Leboulch P, Payen E. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. *Biomed J*. 2016; **39**(1):24-38. PMID: 27105596 DOI: 10.1016/j.bj.2015.10.001
33. Vermeylen C. What is new in iron overload? *Eur J Pediatr*. 2008; **167**: 377-381. PMID: 17899187 DOI: 10.1007/s00431-007-0604-y
34. Roghi A, Cappellini MD, Wood JC, Musallam KM, Patrizia P, Fasulo MR, et al. Absence of cardiac siderosis despite hepatic iron overload in Italian patients with thalassemia intermedia: an MRI T2* study. *Ann Hematol*. 2010; **89**(6): 585-589. PMID: 20016898 DOI: 10.1007/s00277-009-0879-3
35. Riaz M, Abbas M, Rasool G, Baig IS, Mahmood Z, Munir N, et al. Prevalence of transfusion-transmitted infections in multiple blood transfusion-dependent thalassemic patients in Asia: A systemic review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022; **36**:3946320221096909. PMID: 35452334 DOI: 10.1177/03946320221096909
36. Yavropoulou MP, Anastasilakis AD, Tzoulis P, Tournis S, Rigatou E, Kassi E, et al. Approach to the management of β thalassemia major associated osteoporosis - A long-standing relationship revisited. *Acta Biomed*. 2022; **93**(5): e2022305. PMID: 36300213 DOI: 10.23750/abm.v93i5.13668
37. Miri-Aliabad G, Nakhaie Moghadam M, Naderi M, Saravani M, Saravani R, Sargazi S, et al. Adrenal Insufficiency in Patients with Beta-Thalassemia Major in the Southeast of Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2022; **16**(3):174-176. PMID: 36694703 DOI: 10.18502/ijhocr.v16i3.10140
38. Yousefian S, Mirialiabad G, Saleh R, Khedmati M. Association of Body mass index and serum ferritin level in pediatrics with Beta-thalassemia major disease. *Iranian J Pediatr Hematol Oncol*. 2022; **12**(1):34-40. DOI: 10.18502/ijpho.v12i1.8359
39. Miri-Aliabad Gh, Naderi M, Izadi-Nia H. Burkitt leukemia in a child with beta thalassemia major. *J Kerman Univ of Med Sci*. 2022; **29**(1): 91-94. DOI:10.22062/jkmu.2022.91868
40. Zanella S, Garani MC, Borgna-Pignatti C. Malignancies and thalassemia: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; **1368**(1):140-148. PMID: 26916208 DOI: 10.1111/nyas.13005
41. Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, Mumtaz S, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genomic Med*. 2021; **9**(12): e1788. PMID: 34738740 DOI: 10.1002/mgg3.1788
42. Noori T, Ghazisaeedi M, Aliabad GM, Mehdipour Y, Mehraeen E, Conte R, et al. International Comparison of Thalassemia Registries: Challenges and Opportunities. *Acta Inform Med*. 2019; **27**(1):58-63. PMID: 31213746 DOI: 10.5455/aim.2019.27.58-63