



معاونت درمان

پروتکل تشخیص و درمان بیماری

سکسل

تابستان ۱۴۰۴

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر بیژن کیخایی فوق تخصص خون و سرطان کودکان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
(مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران)
دکتر کریمی دبیر بورد رشته فوق تخصصی عفونی کودکان

دکتر طباطبایی فوق تخصص عفونی کودکان عضو هیات علمی دانشگاه شهید بهشتی

دکتر پیمان عشقی فوق تخصص خون و سرطان کودکان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر ثمین علوی فوق تخصص خون و سرطان کودکان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر ابوالقاسمی دبیر محترم بورد رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

دکتر فرانش دبیر انجمن علمی خون و سرطان کودکان ایران

دکتر مخدومی دبیر محترم رشته تخصصی بیماری های داخلی

دکتر صدیقه رفیعی طباطبایی فوق تخصص عفونی کودکان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر شهناز علیمردانی متخصص فارماکوتراپی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محدثه معصومی متخصص داروسازی بالینی دفتر نظارت و پایش مصرف فرآورده های سلامت

دکتر رضا اسدالهی راد داروساز دفتر نظارت و پایش مصرف فرآورده های سلامت

دکتر معصومه هداوند خانی مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

دکتر راضیه حنطوش زاده مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

با همکاری :

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

مرکز مدیریت بیماری های واگیر معاونت بهداشت

دفتر نظارت و پایش مصرف فرآورده های سلامت سازمان غذا و دارو

تحت نظر:

دکتر سید سجاد رضوی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

مقدمه:

بیماری سیکل سل (Sickle cell disease) یک گروه از اختلالات ارثی است، که به دلیل نقص ژنتیکی قادر به تولید زنجیره هموگلوبین نرمال نبوده و گلبول قرمز فرد به شکل داسی (sickling) در می‌آید. این گلبول‌های قرمز داسی شکل نسبت به نوع نرمال عمر کوتاه‌تری دارند. علاوه بر این هنگامی که از عروق خونی کوچک عبور می‌کنند، به ویژه در شرایط استرس مانند عفونت، دهیدراتاسیون، هیپواکسیژناسیون و ... گیر کرده و جریان خون را مسدود می‌کنند. حملات مکرر سیکلینگ می‌تواند باعث درد و سایر مشکلات جدی مانند عفونت، سندرم حاد قفسه سینه، سکته‌های قلبی/مغزی و ... گردد و نهایتاً کیفیت زندگی این بیماران را تحت تأثیر قرار دهد. اقدامات مهم برای این بیماران باید در دو محور پیشگیرانه و درمانی مدنظر قرار گیرد.

الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین) به همراه کد ملی:

پروتکل تشخیص و درمان بیماری سیکل سل

Protocol for the diagnosis and treatment of sickle cell disease

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی:

همانگونه که در مقدمه ذکر شد، با توجه به ماهیت بیماری، اقدامات پیشگیرانه به ویژه عفونتهای شایع در این بیماران با محوریت تجویز آنتی بیوتیک و واکسیناسیون به موقع در مدیریت بیماری و کیفیت زندگی مطلوب به شدت موثر است.

۱- اقدامات پیشگیرانه:

درمان عفونت: بدلیل اختلال عملکرد طحال ناشی از انفارکسیونهای مکرر و اختلال در اپسونیزاسیون در افراد مبتلا به سیکل سل، مستعد ابتلای به عفونتهای میکروبی بخصوص میکروب‌های کپسول‌دار مانند پنوموکوک، هموفیلوس آنفلوانزا و

استئومیلیت سالمونلایی هستند. بنابراین لحاظ‌شدن آنتی‌بیوتیک و واکسیناسیون برای پیشگیری از عفونتهای شایع در برنامه درمانی آنها ضروری است.

پنی سیلین وی خوراکی در شیرخواران و کودکان بر حسب رده سنی به صورت زیر شروع میشود:

- از ۳ ماه تا ۳ سال ۱۲۵ میلی گرم دو بار در روز

- از ۳ سال تا ۵ سال ۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز

- بعد از ۵ سال قطع پنی سیلین توصیه میشود. اگر بیمار تا سن ۵ سالگی، عفونت جدی (مانند مننژیت، آندوکاردیت، سپتی سمی)، اسپلنکتومی و عدم پذیرش مراقبت‌های مستمر را داشته باشد باید تا سن بالغین پنی سیلین ادامه یابد.

- میتوان از فرم تزریقی پنی سیلین بصورت هر سه هفته یکبار استفاده کرد، ولی فرم خوراکی ارجح تر است.

- در بیماران با حساسیت پنی سیلین داروی جایگزین اریترومايسين خوراکی دو بار در روز می باشد.

- American Academy of Pediatrics (AAP) Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases
- British Society for Haematology (BSH) Guidelines on the Management of Sickle Cell Disease (2016):

واکسیناسیون در افراد فاقد طحال و یا دچار نقص عملکردی طحال (مانند مبتلایان به سیکل سل) :

۱- واکسن آنفلوانزا

از سن ۶ ماه و بالاتر تزریق سالانه واکسن آنفلوآنزای غیر فعال توصیه می شود.

در گروه سنی ۶ ماه تا کمتر از ۹ سال که برای اولین بار واکسن را دریافت می کنند، دو دز با فاصله حداقل ۴ هفته تجویز می شود. در سال‌های بعد، هر سال یک دز کافی است.

۲- واکسن هموفیلوس آنفلوانزا

این واکسن از سال ۱۳۹۳ تاکنون در قالب واکسن پنتاوالان در سه نوبت ۲، ۴ و ۶ ماهگی در برنامه کشوری ایمن سازی ادغام شده است. در افراد مبتلا به سیکل سل که سابقه دریافت واکسن پنتاوالان و یا هموفیلوس آنفلوانزا را ندارند، به شکل ذیل اقدام می شود:

سن در هنگام مراجعه	نحوه تزریق واکسن
۳-۱۲ ماه	۳ دز پنتاوالان فاصله دز اول و دوم: حداقل یک ماه فاصله دز دوم و سوم: حداقل ۲ ماه فاصله دز اول و سوم: حداقل ۴ ماه
۱۳-۵۹ ماه	۲ دز پنتاوالان با فاصله حداقل دو ماه
۶۰ ماه و بالاتر	تا سن ۶ سال و ۱۱ ماه و ۲۹ روز: یک نوبت واکسن پنتاوالان ۷ سال و بالاتر: یک نوبت واکسن هموفیلوس آنفلوانزا

۳- واکسن پنوموکوک

الف - واکسن پنوموکوک کنژوگه: از اردیبهشت ماه سال ۱۴۰۳، واکسن پنوموکوک کنژوگه ۱۰ ظرفیتی (PCV10) در سه نوبت ۲، ۴ و ۱۲ ماهگی در برنامه کشوری ایمن سازی ادغام شده است. از آنجا که طبق نظر مراجع و اطلاعات مندرج در بروشور واکسن ۱۰ ظرفیتی موجود در کشور در بیماران با بیماری سیکل سل پاسخ ایمنی به این نوع واکسن کاهش یافته است، واکسیناسیون با این نوع واکسن طبق نظر پزشک معالج و بر اساس برنامه ذیل انجام می شود:

سن اولین مراجعه ۶-۲ ماهگی: سه دز در ۲، ۴ و ۶ ماهگی (حداقل فاصله نوبت ها از یکدیگر، ۴ هفته) و یک دز در ۱۲ ماهگی (حداقل ۸ هفته بعد از آخرین دز)

سن اولین مراجعه ۱۱-۷ ماهگی: دو دز به فاصله حداقل ۴ هفته از یکدیگر و یک دز حداقل ۸ هفته بعد از آخرین دز

سن اولین مراجعه ۷۱- ۱۲ ماهگی: دو دز به فاصله حداقل ۸ هفته از یکدیگر

سن اولین مراجعه ۶ سالگی و بالاتر : یک دز

در حال حاضر واکسن کتزوگه ۱۰ ظرفیتی موجود در مراکز واکسیناسیون کشور تا سن ۲۴ ماهگی مجوز مصرف دارد. لذا از

سن ۲۵ ماهگی به بعد باید از سایر واکسن های دارای مجوز مصرف در سن ۲۵ ماهگی و بالاتر استفاده شود.

- در صورت واکسیناسیون با واکسن پنوموکوک کتزوگه ۱۳ ظرفیتی (PCV13) زمان بندی مطابق جدول زیر میباشد:

سن در اولین مراجعه	دفعات واکسیناسیون
۶-۲ ماه	۳ دز PCV13 (با فاصله ۸ هفته) + دز یاد آور در ۱۵-۱۲ ماهگی
۱۱-۷ ماه	۲ دز PCV13 (با فاصله حداقل ۴ هفته) + ۱ دز یادآور PCV13 در سن ۱۲ تا ۱۵ ماهگی (حداقل ۸ هفته بعد از دز دوم)
۲۳-۱۲ ماه	۲ دز PCV13 (با فاصله حداقل ۸ هفته)
۷۱-۲۴ ماه	۲ دز PCV13 (با فاصله حداقل ۸ هفته) + ۱ دز PPSV23 [†] (با فاصله حداقل ۸ هفته از آخرین دز PCV13)
۶ تا ۱۸ سال	۱ دز PCV13 + ۱ دز PPSV23 (با فاصله حداقل ۸ هفته از آخرین دز PCV13)
†در تمامی کودکان مبتلا به بیماری سیکل سل در سن ۲ سالگی و بالاتر بعد از تکمیل واکسیناسیون PCV13، یک دز PPSV23 به فاصله حداقل ۸ هفته از آخرین دز PCV13 تجویز میشود. همچنین اگر PPSV23 تزریق شده ولی PCV13 تزریق نشده، شروع واکسیناسیون با PCV13 نیز به فاصله حداقل ۸ هفته از آخرین دز PPSV23 باید باشد. ‡در بیماران با بیماری سیکل سل دز یادآور PPSV23 ۵ سال بعد از دز اول آن توصیه میشود.	

ب- واکسن پلی ساکاریدی پنوموکوک ۲۳ ظرفیتی (PPSV23) : از سن ۲۴ ماهگی به بعد و حداقل ۸ هفته پس از

دریافت آخرین دز واکسن کتزوگه ، نوبت اول واکسن پلی ساکاریدی پنوموکوک ۲۳ ظرفیتی تزریق می شود. نوبت دوم

واکسن مذکور ۵ سال پس از نوبت اول تزریق می شود. در صورتیکه بیمار برای ابتلا به عفونت پنوموکوکال پرخطر است

هر ۵ سال دوز یادآور میتوان تزریق شود.

۴- واکسن مننگوکوک کنژوگه ۴ ظرفیتی (ACYW135) یا واکسن مننگوکوک کنژوگه ۵ ظرفیتی (MCV /ACYWX/)

واکسنهای ۴ ظرفیتی و ۵ ظرفیتی مننگوکوک موجود در بازار دارویی ایران به شرح زیر است که از نظر سن مجاز و تعداد دزهای تجویزی با هم متفاوت هستند که این نکته بایستی مورد توجه پزشک معالج قرار گیرد.

از ۸ هفتهگی به بعد : ۴ نوبت Menveo در سنین ۲ ، ۴ ، ۶ و ۱۲ ماهگی و یا ۳ دز Nimenrix در سن ۲ ، ۴ و ۱۲ ماهگی یا یک دز واکسن ۵ ظرفیتی Men five (از سن ۹ ماهگی به بعد).

در صورت شروع واکسیناسیون در سن ۷ تا ۲۳ ماهگی : ۲ دز واکسن Menveo یک نوبت در سال اول و نوبت دوم در سال دوم (یعنی قبل و بعد تولد یک سالگی) با فاصله حداقل ۳ ماه یا یک دز واکسن ۵ ظرفیتی Men five (از سن ۹ ماهگی به بعد)

در مورد Nimenrix در صورت شروع واکسیناسیون از ۱۲ ماهگی به بعد ، یک دز کافی است.

در سن ۲۴ ماه و بالاتر و بدون سابقه دریافت واکسن : ۲ نوبت Menveo یا Menactra با فاصله حداقل ۱۲-۸ هفته از یک دیگر و یا یک دز Nimenrix و یا یک دز واکسن ۵ ظرفیتی Menfive

توجه : شروع واکسن Menactra باید حداقل ۴ هفته پس از دریافت آخرین نوبت واکسن کنژوگه پنوموکوک باشد.

ب- نوبت های یادآور (بوستر)

در بیماران با سن کمتر از ۷ سال، اولین نوبت یادآور واکسن مننگوکوک کنژوگه ۴ ظرفیتی ۳ سال بعد از دریافت نوبت های اصلی تزریق و سپس هر ۵ سال یک بار تکرار شود.

در بیماران با سن ۷ سال و بالاتر ، اولین نوبت یادآور واکسن مننگوکوک کنژوگه ۴ ظرفیتی ۵ سال بعد از دریافت نوبت های اصلی تزریق و سپس هر ۵ سال یک بار تکرار شود.

در رابطه با دوز یادآور برای واکسن پنتاوالان مطالعات محدود است و گفته شده در صورتیکه بیمار برای ابتلا به عفونت مننگوکوکال پرخطر است مانند برنامه ذکر شده برای تتراوالان در بالا دوز یادآور تزریق شود.

۲- اقدامات درمانی / حمایتی:

درمانی: دارویی / تزریق خون و تعویض خون

الف: درمان دارویی: بمنظور تحریک تولید هموگلوبین F در مغز استخوان از هیدروکسی اوره استفاده می شود و به

منظور پیشگیری از بروز عوارض سیکل سل در سنین بالاتر، هیدروکسی اوره از ۶ ماهگی شروع می شود.

دوز مصرفی:

دوز شروع هیدروکسی اوره، ۱۵ تا ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز و در صورت نیاز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم هر هشت هفته قابل افزایش است. حداکثر دوز قابل تحمل (maximum tolerated dose) هیدروکسی اوره، ۳۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز است. از آنجا که محلول خوراکی دارو در حال حاضر در فارماکوپه کشوری نیست، در کودکان میتوان از حل کردن محتویات کپسول هیدروکسی اوره (دارای ۵۰۰ میلی گرم) در آب گرم (۱۰ سی سی) استفاده شود. مسئلهی مهم در پاسخ دهی به دارو، حداقل دوز موثر (Minimum effective dose) است و پاسخ دهی به درمان در بیماران سیکل سل از فردی به فردی دیگر متفاوت است.

کودکان	۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز (خوراکی یکبار در روز)
بالغین	۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز (خوراکی یکبار در روز)

پاسخ دهی به هیدروکسی اوره

بیماران سیکل سل بر مبنای پاسخ درمانی به هیدروکسی اوره به دو گروه پاسخ دهنده و غیرپاسخ دهنده (responder vs

non-responder) تقسیم میشوند.

پاسخ ایده آل کلینیکی و آزمایشگاهی به هیدروکسی اوره ظرف ۱۲ ماه حاصل میشود ، بنابراین یک دوره ی ۶ ماهه لازم است

تا شکست درمانی تعریف شود (مشروط به اینکه به ماکزیمم دوز قابل تحمل رسیده باشد).

الف) کلینیکی	کاهش درد ، احساس خوب بودن (Well-being) ، کاهش سایر اپیزود های سیکل سل ، کاهش نرخ بستری شدن
ب) آزمایشگاهی	افزایش هموگلوبین بیش از ۱ گرم در دسی لیتر، افزایش هموگلوبین F ، افزایش MCV ، کاهش شمارش گلبول سفید، کاهش رتیکولوسیت ، کاهش بیلی روبین

شکست درمان با شکست در بهبودی همراه با افزایش شدت درد و تکرار حملات ACS تعریف می شود. شکست درمانی باید بر مبنای کلینیکی تعریف شود تا آزمایشگاهی.

عوارض هیدروکسی اوره

کاهش رده های خونی، زخم دهان، ماکروسیتوز، تغییرات مگالوبلاستوئید، ناراحتی دستگاه گوارش، افزایش پیگمنتاسیون پوستی

عوارض گوارشی شدید با تغییر دوز و زمان مصرف دارو علائم کاهش پیدا میکند.

عوارض پوست و ناخن خفیف است.

کاهش تعداد و تحرک اسپرم ها؛

احتمال آسیب به جنین در حین بارداری

تا به امروز عوارض قابل ملاحظه دراز مدت توکسیستی هیدروکسی اوره در بالغین و کودکان گزارش نشده است.

عوارض جدی بر رشد و تکامل در کودکان گزارش نشده است.

ب- تزریق خون و تعویض خون:

چنانچه حملات سیکلینگ مکررا اتفاق بیفتد، منجر به کم خونی مزمن شده و نیاز به تزریق خون پیدا می کنند. میزان خون مورد نیاز و فواصل تزریق، با توجه به وضعیت بالینی و آزمایش هموگلوبین بیمار تعیین می گردد.

تزریق خون و تعویض خون در بیماران سیکل سل به مثابه شمشیر دو لبه عمل میکند، بطوریکه هم حافظ حیات و هم

تهدید کننده ی حیات است. پزشک و متخصص بیماری سیکل سل باید در شناخت زمان ، میزان تزریق خون و نحوه ی

تزریق خون یا تعویض خون (simple/top up or Partial Exchange transfusion/PET) مهارت

داشته باشد. در کودکان: تزریق پک سل به میزان ۱۰ سی سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ، هموگلوبین ۲,۵ تا ۳ گرم/دسی لیتر و هماتوکریت ۷ تا ۹ درصد افزایش پیدا میکند. در بالغین هر واحد تزریق خون ۱ گرم هموگلوبین و هماتوکریت را ۳٪ افزایش می دهد.

فرمول برای تزریق ساده ی تزریق خون (simple/top up) به بیماران سیکل سل:

Packed RBC volume for simple transfusion (ml)

$$= \frac{([desired\ HCT - Actual\ HCT] \times total\ Blood\ volume)}{replacement\ blood\ HCT}$$

مقدار Total blood volume مطابق جدول زیر است:

گروه	Total Blood Volum
خانم بالغ	60 ml/kg
مرد بالغ	70ml/kg
کودکان	80ml/kg
شیر خواران	100ml/kg

مثال: کودک ۹ ساله سیکل سل با وزن ۳۰ کیلوگرم ، هماتوکریت ۱۸ نیاز به تزریق خون ساده دارد، میزان محاسبه شده

ml پک سل برای تزریق خون :

از آنجایی که ماکزیمم در نظر گرفته شده هموگلوبین در بیمار عدد ۱۰ است ، بنابراین هماتوکریت مطلوب را عدد ۳۰ در نظر میگیریم.

$$([30 - 18] \times (80 \times 30) \div 70 = 411 \approx (400ml)$$

هماتوکریت کیسه تزریقی را در محدوده ی ۶۰-۷۰ در نظر میگیریم.

- فرمول میزان خون مورد نیاز جهت تعویض خون دستی:

Manual Partial Exchange Volume (ml)

$$\frac{([\text{desired HCT} - \text{Actual HCT}] \times \text{Total Blood Volume})}{= (\text{replacement blood HCT} - [(\text{Actual HCT} + \text{Desired HCT}) \div 2])}$$

مثال : کودک سیکل سل ۱۰ ساله با وزن ۳۰ کیلوگرم ، هماتوکریت ۲۰ و حمله حاد شدید ACS ، خون مورد نیاز

جهت تعویض خون :

$$([30 - 20] \times 30 \times 80) \div (70 - [(20 + 30) \div 2]) = ([10] \times 2400) \div (70 - [25]) = 533 \approx 550(\text{ml})$$

نکات

تصمیم به تزریق خون در بیمار سیکل سل منوط به اخذ تاریخچه دقیق تزریق خون بیمار است.
خون تزریقی برای بیماران سیکل سل علاوه بر استاندارد سازمان انتقال خون باید از دهنده ی HbS-negative باشد ، برای تزریق خون تاریخ کمتر از ۱۰ روز و برای تعویض خون کمتر از ۷ روز استفاده شود.
بیماران سیکل سل با هموگلوبین بیش از ۱۰ نیاز به تزریق خون ندارد. در بیماران سیکل سل با افزایش هموگلوبین بیشتر از عدد ۱۰-۱۱ ، بر اساس اینکه بیمار در حالت وضعیت پایدار (steady state) و یا کریز جدی سیکل سل است، درمان متفاوت است. در صورت اقدام به تزریق خون و یا تعویض خون باید به هیپرویسکوزیتی توجه شود.
در بیماران سیکل سل تحت تزریق خون منظم ، باید هموگلوبین هر سه ماه چک شود. انجام MRI قلب و کبد برای بررسی بار آهن هر یک تا دو سال توصیه میشود و بررسی هپاتیت C، B و HIV هر سال یک بار
در تزریق خون Simple ، ویسکوزیته مربوط به Hb-S کم میشود ولی در تعویض خون با برداشت Hb-S ، کاهش چشمگیری پیدا میکند.
در حملات انسداد عروقی، زمانیکه هموگلوبین بیمار نزدیک به هموگلوبین پایه و یا بیشتر از هموگلوبین پایه است، تعویض خون توصیه میشود.
خون مناسب جهت تعویض خون پک سل با نرمال سالین است که هماتوکریت معادل خون کامل (۳۰ تا ۴۰٪) دارد. در کودکان سیکل سل خون تخمین زده جهت تعویض خون ۵۰-۶۰ سی سی/کیلوگرم نیاز است (پک سل با ترکیب نرمال سالین که هماتوکریت ۳۰ تا ۴۰٪ باشد). در بالغین ۵۰۰ سی سی خون از بیمار اخذ شود و ۵۰۰ سی سی نرمال سالین تزریق شود. واحد دیگری از بیمار اخذ شود و دو واحد خون تزریق شود(البته با در نظر گرفتن هموگلوبین بیمار). این چرخه یک یا دوبار تکرار میشود. در بالغین معمولاً ۶ تا ۸ واحد نیاز است. در صورت اریتروفرزیس اتوماتیک در دسترس باشد معمولاً با دو حجم تعویض خون با خون کامل یا ترکیب پک سل با نرمال سالین با هماتوکریت ۴۰ درصد این اصلاح در طی ۹۰ دقیقه قابل انجام است.

✓ اندیکاسیون های تزریق خون

تزریق خون، درمان پایه ایی در بیماران سیکل سل و بالاختص در پیشگیری از سکتة مغزی است. اندیکاسیون تزریق خون در بیماران سیکل سل به شرح جدول زیر میباشد.

کم خونی های تشدید یافته، احتباس طحال (splen sequestration)، احتباس کبدی (Hepatic sequestration)، کریز آپلاستیک (عفونت پارو ویروسی) هدف اصلاح هموگلوبین تا عدد ۹ الی ۱۰ است. در هر بیمار سیکل سل اگر میزان هموگلوبین بعد از تزریق خون مساوی یا کمتر از هموگلوبین قبل از تزریق خون باشد، باید در تزریق مجدد خون دقت لازم را مبذول نمود تا از عارضه ی هایپرهمولیز جلوگیری شود. در احتباس طحالی حداکثر خون تزریقی در کودکان ۵ سی سی به ازای هر کیلوگرم وزن است و در بالغین معمولاً یک الی ۲ کیسه نیاز می باشد، زیرا که پس از فروکش کردن عارضه ، خون احتباسی در طحال وارد گردش خون میشود.	اندیکاسیون های تزریق حاد
سندروم قفسه سینه حاد (Acute chest syndrome/ACS): در نوع خفیف ACS از تزریق ساده ی خون و در فرم شدید از تعویض خون استفاده میشود.	
نارسایی چند ارگانی (multi-organ failure)	
درمان قبل از عمل جراحی (Pre-operative management): در عمل های بزرگ توصیه به افزایش هموگلوبین تا عدد ۱۰ و کاهش هموگلوبین S به کمتر از ۳۰ درصد است.	
سکتة مغزی یا نقص نورولوژیکی حاد (Stroke or acute neurological deficit) یا انسداد عروق رتین: تزریق ساده ی خون یا تعویض خون توصیه میشود.	
۱) جلوگیری از سکتة اولیه و ثانویه : در استروک اولیه هدف حفظ HbS کمتر از ۳۰ درصد است و در پیشگیری ثانویه کمتر از ۵۰٪	اندیکاسیون های تزریق مزمن خون :

تزریق یا تعویض خون هر ۳ تا ۴ هفته برای حفظ همو گلوبین S کمتر از ۳۰ در صد	۲) ACS تکرار شونده (recurrence ACS) : در مقاومت به درمان هیدروکسی اوره ، تزریق خون مزمن باعث کاهش ACS میشود. ۳) هیپرتانسیون پولمونر
اندیکاسیون های مورد بحث (controversial indication) در تزریق خون سیکل سل	درد های مکرر پریایپسم AVN احتباس طحالی عود شونده (Recurrent) حاملگی

✓ تکنیک تعویض خون

تعویض خون به دو روش دستی و اتوماتیک انجام میشود. روش اتوماتیک بر روش دستی ارجح است زیرا که فاکتور های خونی شامل پلاسما، پلاکت و گلبول سفید به بیمار برمیگردد. در روش اتوماتیک نصف حجم خون بیمار هر ۳ تا ۴ هفته طبق برنامه با خون کامل /یا پکسل باهدف حفظ هموگلوبین حداکثر ۱۰ و حفظ HbS در ۳۰ تا ۵۰ درصد بسته به مورد اندیکاسیون- تعویض می شود. در روش دستی حدود یک سوم خون تعویض میشود. در این روش خون بیشتری از بیمار گرفته شده و در ازای آن خون کمتری تزریق میشود و ما به تفاوت را با نرمال سالین پوشش میدهم گرچه در بالغین معمولا ۴ واحد خون اخذ شده و ۳ واحد تزریق میشود. روش ساده این است که در هر بار ۲۰ سی سی خون از یک دست گرفته و در دست دیگر ۱۵ سی سی تزریق میکنیم. این روش را ۵۰ بار تکرار کرده که مجموعا ۱۰۰۰ سی سی خون خارج و ۷۵۰ سی سی خون تزریق میشود و ما به تفاوت را با نرمال سالین پوشش میدهم.

محاسن تعویض خون	خطرات تعویض خون
افزایش هموگلوبین A	شانس بیشتر آلوایمیونیزاسیون
افزایش حجم بدون افزایش ویسکوزیته خون	قیمت بالاتر
افزایش حجم بدون افزایش بار آهن کمتر از تزریق ساده	نیازمند به انتقال خون مجهز تر و پرسنل با تجربه
کاهش هموگلوبین S	دسترسی به ورید مناسب و پایدار

دو اندیکاسیون مهم تعویض خون: Stroke حاد و ACS شدید است.

اقدامات حمایتی: این درمانها بر اساس نیاز بالینی بیمار شامل هیدراتاسیون، اکسیژناسیون و ... صورت می گیرد.

از آنجا که پس از هر حمله سیکلینگ عوارضی در ارگانهای حیاتی یا مفاصل بجا می ماند، انجام اقدامات مراقبتی و درمانی مستمر، ویزیت های دوره ای، آموزش مداوم به بیمار و والدین آنها در مورد علایم سیکلینگ و آموزش درمان دردهای خفیف و متوسط در منزل برای این افراد ضروری است. درمان سریع و صحیح نقش مهمی در کاهش عوارض درازمدت، کاهش موربیدیتی، کاهش هزینه های مترتب و بالاخره حفظ کیفیت زندگی دارد.

- آموزش علایم سیکلینگ شامل درد، رنگ پریدگی، بزرگی شکم، تب، دریافت مایعات
- پرهیز از خستگی و فعالیت زیاد، پرهیز از گرما زدگی و سرما زدگی و صعود به ارتفاعات
- آموزش درمان درد های خفیف و متوسط در منزل با استامینوفن، ایبوپروفن و در صورت عدم پاسخ مراجعه به

بیمارستان

ج) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت ارائه خدمت:

• ارزیابی قبل از انجام خدمت

انجام آزمایشات پایه جهت تعیین وضعیت بیمار قبل از شروع هیدروکسی اوره ضروری است و شامل:

الف) CBC به همراه Diff، شمارش رتیکولوسیت، اندازه گیری هموگلوبین F، بررسی عملکرد کلیه و کبد

ب) در زنان متاهل حتما باید تست حاملگی انجام شود و ۳ ماه قبل از اقدام به بارداری هیدروکسی اوره قطع شود.

• ارزیابی حین انجام خدمت:

با شروع HU ، هر هفته به مدت ۴ هفته آزمایشات CBC انجام میشود و بعد از آن اگر شمارش گلبول سفید پایدار باشد هر یک ماه تکرار شود. پاسخ کلینیکی به هیدروکسی اوره ظرف مدت ۳ تا ۶ ماه با دوز کافی اتفاق میافتد.

• انجام آزمایشات پایه شامل CBC ، رتیکولوست، الکتروفورز هموگلوبین، گروه خونی اصلی و زیرگروه های فرعی بالاختصاص زیرگروه RH و KELL ، اندازه گیری فعالیت آنزیم G6PD و بررسی عملکرد کلیه و کبد

جهت ارزیابی عملکرد ارگان های مختلف و انجام آزمایشات ادواری به جدول ضمیمه مراجعه شود.

• ارزیابی بعد از انجام خدمت:

با توجه به ژنتیکی بودن و ازمان بیماری، ضمن کنترل عوارض درمان استمرار می یابد.

• کنترل عوارض جانبی انجام خدمت:

عوارض دارویی:

اگر در طی درمان، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی عارض شود، توصیه میشود برای مدت کوتاهی دوز هیدروکسی اوره کاهش یافته و یا قطع شود، سپس در صورت ریکآوری هماتولوژیک طی یک هفته با همان دوز قبلی شروع شود. اگر بهبود سلولهای خونی بیش از یک هفته طول کشید، شروع هیدروکسی اوره با کاهش ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز از دوز قبلی که باعث عارضه شده است انجام گیرد.

عوارض تزریق و تعویض خون:

• آلوایمیونیزاسیون:

شانس آلوایمونیزاسیون در بیماران سیکل سل بسیار بالاست و حدود ۳۵ تا ۴۰ درصد از بیماران (بدون در نظر گرفتن فنوتیپ آنتی ژن‌های فرعی) را در بر می‌گیرد. ریسک آلوایمونیزاسیون با متجانس بودن خون دهنده و گیرنده در زیر گروه‌های c E D C ، e و Kell کاهش پیدا میکند.

- افزایش بار آهن:

در بیماران سیکل سل به دلیل ماهیت بیماری و التهاب مزمنی که دارند، اندازه‌گیری فریتین سرم، معیار قابل اعتمادی برای سنجش بار آهن نیست و برخلاف تالاسمی اینترمدیت افزایش کاذب دارد. با این حال، فریتین کمتر از ۱۵۰۰ ng/mL قابل قبول است و فریتین‌های بالای ۳۰۰۰ انعکاسی از افزایش بار آهن شدید است.

درمان آهن زدای مناسب در بیماران سیکل سل دفراسیروکس (Deferasirox) خوراکی است.

- واکنش تاخیری تزریق خون (Classical Delayed Hemolytic Transfusion)

معمولاً هفت تا ۱۰ روز پس از تزریق خون در بیماران اتفاق می‌افتد. مشخصه‌ی آن تریاد تب، زردی و کمخونی است. در این شرایط رتیکولوسیتوز دیده می‌شود.

- سندروم هایپر همولیزیس (HS) Hyperhemolysis Syndrome :

بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل در معرض خطر ابتلا به عوارض متعدد ناشی از تزریق خون هستند، از جمله آلوایمونیزاسیون به آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز، واکنش‌های همولیتیک تاخیری در انتقال خون، و HS. HS یک عارضه جدی ترانسفوزیون است که با تخریب گلبول‌های قرمز خونی و اتولوگ و کم‌خونی شدید و هموگلوبین پس از تزریق کمتر از سطوح قبل از تزریق خون مشخص می‌شود. این سندرم یک نوع واکنش همولیتیک ترانسفوزیون تاخیری است که تهدید کننده‌ی حیات می‌باشد. مشخصه‌ی آن درد شدید، تب و هموگلوبینوری، تخریب شدید خون فرد دهنده و خون میزبان می‌باشد. هموگلوبین بعد از تزریق خون بجای افزایش، کاهش می‌یابد. نسبت HbA/HbS در سندرم هیپرهمولیتیک در مقایسه با واکنش ازدیاد حساسیت نوع تاخیری (DTHR)، که در آن HbA به طور نامتناسبی کاهش

می یابد، بدون تغییر است. کورتون و IVIG به عنوان درمان هم در این سندروم و هم در فرم کلاسیک بکار میرود. اگر هموگلوبین و همودینامیک بیمار خوب است نیاز به تزریق خون ندارد زیرا ممکن است وضعیت بیمار را بحرانی تر کند. در این شرایط درمان با کورتون و IVIG مد نظر است. هایپرهمولیزیس ممکن است حتی بعد از چند سال از تزریق خون مشاهده شود. تزریق IVIG و متیل پردنیزولون قبل از تزریق خون های بعدی ممکن است کمک کننده باشد.

تجویز EPO ، Rituximab و Eculizumab ممکن است کمک کننده باشد.

اتو آنتی بادی در بیماران سیکل سل با آلوایمیونیزاسیون مالتیپل ممکن است در ۶ تا ۱۰ درصد موارد اتفاق افتد. در این شرایط درمان با کورتون توصیه میشود. در این بیماران، در مواردی پلاسمافرزیس درمانی ضرورت می یابد. در یک فرم خاص هایپرهمولیزیس ممکن است تست کومبس منفی باشد و علت آن احتمالا فعال شدن ماکروفاژ ها است و شبیه سندروم HLH است که پیش آگهی بسیاری بدی دارد.

در این سندروم فریتین سرم که یک مارکر فعالیت ماکروفاژ است با شدت بیماری ارتباط دارد.

د) تواتر ارائه خدمت (تعداد دفعات مورد نیاز / فواصل انجام)

درمان بصورت مستمر و بر اساس کاربرگ راهنمای تجویز هیدروکسی اوره و درمانهای حمایتی ذکر شده ادامه دارد، تا زمانی که به تشخیص پزشک درمانگر روش درمان تغییر پیدا کند.

ه) افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) / خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:

پزشک فوق تخصص خون و سرطان اطفال، فوق تخصص خون و سرطان بزرگسال، متخصص اطفال، متخصص داخلی،

پزشک عمومی دوره دیده مورد تایید معاونت درمان

و) افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

پزشک و تیم پرستاری شاغل در بخش های تالاسمی

ح) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

بخش تزریق خون تالاسمی، بخش های بیمارستانی حسب نیاز

بیمار سیکل سل به دلیل ماهیت بیماری و حملات سیکلینگ میتواند در ساعات فعالیت بخش تالاسمی به بخش و در موارد اورژانس به مراکز اورژانس با اولویت بیمارستانهای دارای بخش تالاسمی و آشنا به سیکل سل مراجعه نمایند.

ی) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

ردیف	اقلام مصرفی مورد نیاز	میزان مصرف (تعداد یا نسبت)
۱	ست تزریق خون پک سل کم لکوسیت	۱
۲	ست تزریق سرم برای هیدراتاسیون	۱

ک) استانداردهای ثبت:

گزارش نتایج درمانی و ثبت در پرونده بیمار و بررسی های حین درمان از جمله سوابق بیمار و تلفیق دارویی در فرمهای بخش تالاسمی

ل) اندیکاسیون های دقیق جهت تجویز خدمت:

بیمار با توجه به مستندات بالینی و پاراکلینیکی مبنی بر تایید بیماری سیکل سل توسط پزشک فوق تخصص خون و سرطان کودکان یا بزرگسال

تبصره: ثبت بیمار در سامانه های مورد تایید وزارت بهداشت جهت استفاده از خدمات حمایتی بسته خدمتی بیماران سیکل (پیوست).

س) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:

بر اساس شرایط بالینی بیمار متفاوت است

ع) موارد ضروری جهت آموزش به بیمار :

در قالب پمفلت و CD آموزشی / معرفی سایت سیکل سل مرکز درمانی

منابع:

Lanzkowsky's manual of pediatric Hematology & Oncology 7th ed

Nathan&Oski Hematology & Oncology of infancy and childhood 8th ed.

Med Princ Pract (2021) 30 (3): 236–243.

<https://doi.org/10.1159/000512945>

کتاب آبی واکسیناسیون. عبدالله کریمی و همکاران. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی کودکان دانشگاه ع پزشکی شهید بهشتی. بهار ۱۴۰۰

مقالات دکتر بیژن کیخانی و همکاران در مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران (doi:10.1684/ecn.2013.0328 ، doi: 10.2991/j.jegh.2018.04.103 و (doi.org/10.1002/mgg3.1614