

## บทความพิเศษ

# การรักษาภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย

อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, พัฒน์ มหาโชคเลิศวัฒนา และ สุเทพ วาณิชย์กุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ธาตุเหล็กมีความสำคัญเกี่ยวกับการทำงานของร่างกาย อยู่ในสารประกอบที่สำคัญ 2 กลุ่มคือ ร้อยละ 75 อยู่ในสารประกอบ heme ได้แก่ ฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง มัยโอโกลบินในกล้ามเนื้อ เอ็นไซม์ เช่น cytochrome a, b, c, cytochrome p450, peroxidase, catalase เกี่ยวกับ oxidative energy production เอ็นไซม์ succinate dehydrogenase เกี่ยวกับ mitochondrial respiration เอ็นไซม์ xanthine oxidase เกี่ยวกับการ inactivate  $O_2$  free radical และ ribonucleotide reductase เกี่ยวกับการสร้างของ DNA และอีกร้อยละ 25 อยู่ในสารประกอบที่เกี่ยวกับการเก็บสะสมและขนส่งธาตุเหล็ก ได้แก่ ferritin, hemosiderin และเหล็กจับกับ transferrin ในภาวะปกติ จะมีการดูดซึมธาตุเหล็กจากสารอาหารวันละ 1-2 มก. และเสียธาตุเหล็กจากร่างกายเฉลี่ยวันละ 1 มก.<sup>1</sup> ดังแสดงในรูปที่ 1

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะซีด ร่างกายจะดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น และหากผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงมากไม่ได้รับเลือดทดแทนเม็ดเลือดแดงที่แตกเร็วขึ้น ผู้ป่วยมักมีอายุขัยไม่เกิน 5 ปี แต่ถ้าได้รับเลือดทดแทนอย่างสม่ำเสมอ จะเกิดภาวะธาตุเหล็กเกิน เนื่องจากเลือด 1 ยูนิท จะมีธาตุเหล็ก 200-250 มก. (pack red cell 1 มล. มีธาตุเหล็ก 1 มก.)

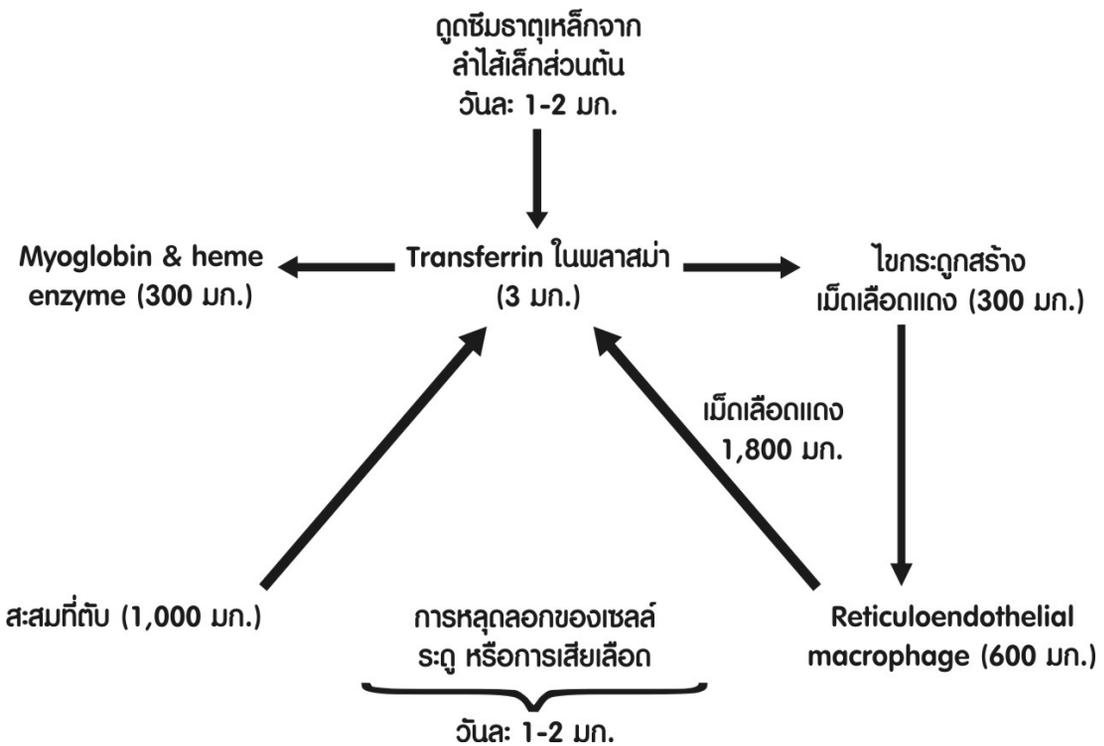
ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำ 10-20 ยูนิท/ปี จะมีภาวะธาตุเหล็กเกิน 0.4-0.5 มก./กก./วัน<sup>2</sup> (ประมาณ 1 กรัม/เดือน) ผู้ป่วยมักเริ่มแสดงอาการธาตุเหล็กเกินหลังได้รับเลือด 10-20 ครั้ง หรือเป็นเวลานานกว่า 1 ปีขึ้นไป<sup>3</sup> หากผู้ป่วยไม่ได้ยาขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอ มักมีอายุขัยไม่เกิน 20 ปี แต่หากผู้ป่วยได้รับยาขับธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอ จะสามารถมีอายุขัยมากกว่า 20 ปีขึ้นไป<sup>4</sup> ดังนั้น การรักษาภาวะธาตุเหล็กเกิน จึงเป็นปัญหาเร่งด่วนที่สำคัญของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย

### พยาธิสรีรวิทยา

ผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน จะมีธาตุเหล็กสะสมเกินที่ปริมาณ transferrin จะจับได้ เรียกว่า non-transferrin-bound iron (NTBI) และ NTBI ส่วนที่เป็น redox active เรียกว่า labile plasma iron (LPI) มีคุณสมบัติทำลายเนื้อเยื่อโดยการสร้างอนุมูลอิสระ hydroxyl radical ดังแสดงในรูปที่ 2 ซึ่งมีผลกระตุ้น lipid peroxidation ทำให้เซลล์ตายจากกระบวนการ apoptosis หรือมีกระบวนการ fibrosis เกิดขึ้น นอกจากนี้ hemosiderin ซึ่งเป็น insoluble iron complex ยังไปสะสมในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย ทำให้การทำงานของอวัยวะบกพร่องและรุนแรงถึงขั้นล้มเหลว ได้แก่

1. **หัวใจ** ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง (cardiomyopathy) ภาวะหัวใจวาย และหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน<sup>5,6</sup> ลักษณะสำคัญคือการเสื่อมลง

ได้รับต้นฉบับ 19 ธันวาคม 2549 ให้ลงตีพิมพ์ 12 มีนาคม 2550  
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.พญ. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ ภาควิชา  
กุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัย  
มหิดล ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กทม.10400



รูปที่ 1 ภาวะสมดุลของธาตุเหล็กในร่างกายผู้ใหญ่ปกติ (ดัดแปลงจาก Andrew NC, N Engl J Med 1999; 341:1986-95)

**Haber Weiss reaction**



**Fenton reaction**



รูปที่ 2 การสร้าง hydroxyl radical จาก labile plasma iron<sup>1</sup>

ของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย ตามมาด้วยภาวะ  
 หัวใจวาย และเสียชีวิตในที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่าเกิดผล  
 เสียต่อหัวใจห้องล่างขวาด้วย การตรวจพบความเสี่ยงต่อ  
 หัวใจในระยะเริ่มแรกทำให้สามารถเลือกใช้การรักษาที่ได้  
 ประสิทธิภาพสูงกว่าและนำไปสู่การพยากรณ์โรคที่ดีกว่า  
 นอกจากนี้ยังพบโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ  
 (myocarditis) ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมากกว่าประชากรทั่ว  
 ไป

การซักประวัติอาการระบบหัวใจ ได้แก่ อาการใจสั่น  
 หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ เจ็บหน้าอก เหนื่อยหอบ เหนื่อย  
 ง่ายเวลาออกแรง ไ่วเวลากลางคืน นอนราบไม่ได้ ขาบวม  
 ใช้ไม้ทาบสาเหตุ ตรวจร่างกายระบบหัวใจ ตรวจความ  
 ดันของหลอดเลือดดำที่คอ การบวมที่ขา ฟังเสียงฟู  
 หัวใจ ฟังเสียง gallop ถ้าพบความผิดปกติส่งปรึกษา  
 แพทย์โรคหัวใจ

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจให้ข้อมูลเกี่ยวกับ ventricu-

lar hypertrophy และหัวใจเต้นผิดจังหวะ ควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจตั้งแต่อายุ 10 ปี และอีก 2 ปีต่อมา หลังจากนั้นตรวจทุกปี หากมีอาการแสดงที่สงสัยหัวใจเต้นผิดจังหวะ แต่ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ แนะนำให้ทำ Holter monitor 24 ชั่วโมง

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นการตรวจที่สำคัญในการประเมินหัวใจ ให้ข้อมูลทั้งโครงสร้างและการทำงานของหัวใจในเวลาเดียวกันและให้ผลที่เที่ยงตรง เป็นการตรวจที่ปลอดภัย ราคาไม่แพงและคุ้มค่า ตรวจได้ง่ายและแพร่หลายทั่วไป อย่างไรก็ตาม การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงสามารถแสดงได้เพียงผลแทรกซ้อนที่หัวใจของภาวะธาตุเหล็กเกิน แต่ไม่สามารถประเมินปริมาณธาตุเหล็กที่เกินในหัวใจได้ ควรตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงตั้งแต่อายุ 10 ปี และอีก 2 ปีต่อมา หลังจากนั้นตรวจทุกปี

ความก้าวหน้าล่าสุดในการเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนที่หัวใจคือการตรวจ cardiovascular magnetic resonance (CMR)<sup>7,8</sup> เป็นวิธีที่ผู้ป่วยปลอดภัยจาก ionizing radiation เป็นวิธี non-invasive และให้ผลที่เที่ยงตรงในการประเมินกายวิภาคและการทำงานของหัวใจ ข้อได้เปรียบที่สำคัญของเทคนิค CMR T2\* หรือ R2\* คือเป็นการประเมินที่สัมพันธ์โดยอ้อมกับปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในหัวใจ แต่ข้อจำกัดของ CMR คือราคาแพง ใช้เวลาในการตรวจนาน ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพอุโมงค์อึดอัด ไม่สามารถตรวจในผู้ป่วยที่ฝังเครื่องกระตุ้นหัวใจ หรือมีการฝังโลหะในร่างกายท่อนบน และการตรวจ CMR มีจำกัดตามสถาบันใหญ่ๆ เท่านั้น

Aessopos<sup>9</sup> ได้เสนอแนะการประเมินหัวใจดังนี้ เริ่มจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ถ้า LVFS  $\leq$  30% แสดงว่าหัวใจมีธาตุเหล็กสะสมมาก ควรได้รับการตรวจ CMR ถ้าไม่สามารถตรวจได้ ควรรักษา โดย

การให้ยาขับธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ Aessopos ได้เสนอแนะให้ใช้การตรวจหัวใจ

ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงช่วยในการตัดสินใจการรักษา ผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นความถี่ต่อไปนี้มีความสัมพันธ์กับภาวะที่มีธาตุเหล็กเกินมาก ได้แก่ <sup>a</sup>RVdi > 1.47 cm/m<sup>2</sup>, <sup>b</sup>LVESdi > 2.26 cm/m<sup>2</sup>, <sup>c</sup>Tdi > 6.26 cm/m<sup>2</sup> ควรให้การรักษาลดคล้ายกับผู้ป่วยที่มี <sup>d</sup>LVFS  $\leq$  30% และถ้า Tdi > 5.57 cm/m<sup>2</sup>, <sup>e</sup>LAdi > 2.41 cm/m<sup>2</sup>, <sup>f</sup>E/A > 1.96 เทียบเท่ากับการมีธาตุเหล็กเกินในขั้นน้อยถึงปานกลาง ควรได้รับการตรวจ CMR ถ้าไม่สามารถตรวจได้ ควรเฝ้าติดตามใกล้ชิดและพิจารณาเพิ่มการให้ยาขับธาตุเหล็ก

มาตรฐานการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงประกอบด้วย

1.1 การตรวจ M-mode และ 2D<sup>10</sup> เพื่อตรวจ left ventricular end diastolic and systolic function, wall thickness, LV mass, wall stress, fractional shortening, corrected mean velocity of circumferential shortening

1.2 การตรวจ pulse Doppler<sup>11</sup> ของ mitral inflow peak velocity (E and A), mitral deceleration time and EF slope

1.3 การตรวจ color และ continuous wave Doppler<sup>12</sup> เพื่อประเมิน severity และ velocity ของ tricuspid and pulmonary regurgitation jets และการประมาณค่าความดันของหัวใจห้องล่างขวาและ pulmonary artery pressure จาก tricuspid regurgitation jet flow velocity

การตรวจอื่นๆ เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจ ได้แก่ stress echocardiography การลดลงของ contractility ของหัวใจขณะออกกำลังกายหรือการให้ dobuta-

<sup>a</sup>RVdi, right ventricular diameter index; <sup>b</sup>LVESdi, left ventricular end-systolic diameter index; <sup>c</sup>Tdi, total cardiac diameter index; <sup>d</sup>LVFS, left ventricular fractional shortening; <sup>e</sup>LAdi, left atrial diameter index; <sup>f</sup>E/A, early/late transmitral peak flow velocity ratio

mine infusion จะพบความผิดปกติก่อนมีการลดลงของ contractility ขณะพักในภาวะหัวใจวาย

**2. ปอด** จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียจำนวน 54 ราย เป็นโรค  $\beta$ -thalassemia major 9 ราย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease 36 ราย และ Hb H disease 9 ราย เป็นผู้ที่ได้รับการตัดม้ามแล้ว 31 ราย มีอายุเฉลี่ย 10 ปี ตรวจพบว่ามีการทำงานของปอดผิดปกติเป็นชนิด obstruction ร้อยละ 46 restriction ร้อยละ 27 และ combined obstruction and restriction ร้อยละ 32 รวมทั้งมีภาวะ hypoxia  $\text{PaO}_2 < 80$  mmHg ร้อยละ 33-70 ความรุนแรงของความผิดปกติขึ้นกับความรุนแรงของภาวะซีด<sup>13</sup>

**3. ตับ** เกิดปัญหา cirrhosis และ/หรือ fibrosis เป็นผลจาก excessive collagen fiber deposit โดยไม่มี cell necrosis เนื่องจากธาตุเหล็กที่เกินจะกระตุ้นเอนไซม์ procollagen proline hydroxylase ซึ่งจะเปลี่ยน soluble precursor collagen ให้กลายเป็น mature insoluble collagen นอกจากนี้ การหลั่ง collagenase จาก lysosome เพื่อทำลาย collagen จะลดน้อยลงด้วย

การทำงานของตับบกพร่อง หรือรุนแรงถึงขั้นล้มเหลว ทำให้การสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดบกพร่อง เกิดปัญหาเลือดออกง่าย รวมทั้งการสร้างปัจจัยเกี่ยวกับการละลายลิ่มเลือดบกพร่อง เกิดปัญหาลิ่มเลือดอุดตัน การศึกษาในผู้ป่วยไทยโรคธาลัสซีเมียพบว่า ระดับ protein C และ protein S จะต่ำกว่าปกติ เท่ากับร้อยละ  $50.4 \pm 17.2$  และร้อยละ  $58.8 \pm 25.5$  ตามลำดับ ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับการตัดม้ามจะมีระดับ protein C และ protein S ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตัดม้าม<sup>14</sup> ส่วนระดับ antithrombin III จะต่ำลงเล็กน้อยเท่ากับร้อยละ  $78.1 \pm 12.8$  ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาในประเทศอิตาลี<sup>15</sup>

#### 4. ต่อมไร้ท่อ

โรคต่อมไร้ท่อที่เกิดในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ส่วนหนึ่งเป็นผลจากความรุนแรงของโรค อีกส่วนหนึ่งเป็นผลจาก

การสะสมของเหล็กในต่อมไร้ท่อต่างๆ ทั่วร่างกาย โรคต่อมไร้ท่อที่พบในเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคธาลัสซีเมียมีดังนี้ คือ

**4.1 การเจริญเติบโตช้าหรือตัวเตี้ย**<sup>16,17</sup> ปัจจัยที่สำคัญสืบเนื่องมาจากมีความผิดปกติของ growth hormone (GH)-insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis ซึ่งเป็น growth factor สำคัญต่อความสูง ระดับ GH พบได้ตั้งแต่ปกติจนถึงต่ำมาก ขึ้นกับการสะสมเหล็กใน pituitary gland ทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของ pituitary gland ลดลง (hypopituitarism)<sup>18</sup> GH จะกระตุ้นทำให้สร้าง IGF-1 ผู้ป่วยที่ขาด GH ระดับ IGF-1 จะต่ำมาก นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ไม่ขาด GH ก็จะมีระดับ IGF-1 ต่ำได้เช่นเดียวกัน เนื่องจากตรวจพบภาวะดื้อต่อ GH ในตับ (GH resistance) ซึ่งเป็นผลมาจากความบกพร่องของตับเนื่องจากมีเหล็กสะสมมาก นอกจากนั้นภาวะขาดอาหาร ภาวะโลหิตจางเรื้อรังก็เป็นเหตุให้การสร้าง IGF-1 ในตับลดลง เมื่อ IGF-1 และ GH ซึ่งเป็น growth factor ที่สำคัญในการกระตุ้น growth plate โดยเฉพาะในกระดูกยาว มีระดับลดลงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย การเจริญเติบโตจึงช้ากว่าปกติ

**4.2 การเป็นหนุ่มสาวช้ากว่าปกติ (delayed puberty)** หรือการขาดฮอร์โมนจากต่อมเพศ (hypogonadism) การที่ผู้ป่วยมีโรคโลหิตจางเรื้อรัง ทำให้เข้าสู่วัยหนุ่มสาวช้ากว่าปกติ กล่าวคือ ในเพศหญิงอายุเกิน 13 ปี และในเพศชายอายุเกิน 14 ปี ผู้ป่วยจะเข้าสู่วัยรุ่นช้าถึงช้ามาก บางรายอายุ 18-20 ปี เพิ่งเริ่มเข้าสู่ความเป็นหนุ่มสาว ส่วนกรณี hypogonadism มักพบในผู้ป่วยที่มีเหล็กสะสมใน pituitary gland ทำให้ขาด gonadotropins จึงทำให้ขาดฮอร์โมนเพศ เมื่อยังไม่มีฮอร์โมนเพศจึงไม่มี growth spurt ผู้ป่วยจึงมักจะตัวเตี้ย โดยสรุป delayed puberty มักเป็นผลจากการสะสมเหล็กใน pituitary gland ดังกล่าว ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก มักมีภาวะ primary gonadal failure จากเคมีบำบัด โดยเฉพาะยา cyclophosphamide

**4.3 โรคเบาหวาน หรือ impaired glucose tolerance (IGT)** เกิดจากเหล็กสะสมในตับอ่อน ทำให้มีความผิดปกติของ microcirculation และมีการสะสม collagen เพิ่มขึ้น ทำให้การหลั่งอินซูลิน ลดลง ผู้ป่วยจะเริ่มมี IGT ก่อน ต่อมาเมื่ออินซูลินลดลงมากจึงเป็นโรคเบาหวาน

**4.4 โรคพร่องไทรอยด์ (hypothyroidism)** เกิดจากเหล็กสะสมในต่อมไทรอยด์ ทำให้การสร้าง thyroid hormone ลดลง ผู้ป่วยจึงมักมีภาวะ primary hypothyroidism ในระยะแรกมักเป็น compensated hypothyroidism คือมีระดับ thyroxine ( $T_4$ ) หรือ free  $T_4$  ( $FT_4$ ) ปกติ แต่เริ่มมี thyroid stimulating hormone (TSH) สูงกว่าปกติ เมื่ออาการมากขึ้นระดับ  $T_4$  จะต่ำลง อีกกรณีหนึ่งพบได้น้อยกว่าคือ เหล็กสะสมใน pituitary gland ทำให้สร้าง TSH น้อย จึงเกิดภาวะ secondary hypothyroidism คือ ระดับ  $T_4$  ต่ำ และ TSH ปกติหรือต่ำ

**4.5 โรคพร่องพาราไทรอยด์ (hypoparathyroidism)** เกิดจากเหล็กสะสมในต่อมพาราไทรอยด์ ทำให้การสร้าง parathyroid hormone (PTH) ลดลง ผู้ป่วยจึงมีภาวะแคลเซียมต่ำในเลือด (hypocalcemia) และฟอสเฟตสูงในเลือด (hyperphosphatemia)

**4.6 โรคกระดูกบาง (osteopenia) หรือกระดูกพรุน (osteoporosis)** เนื่องจากผู้ป่วยมี erythropoiesis ในไขกระดูกเพิ่มมากขึ้น<sup>19</sup> ทำให้เนื้อกระดูกลดลง และ cortex บางลง นอกจากนั้นภาวะที่มีเหล็กสะสมในกระดูก ทำให้มีความผิดปกติของ mineralization จึงเกิดภาวะ focal osteomalacia ในตำแหน่งที่เหล็กสะสมมาก<sup>20</sup> ภาวะนี้ตรวจพบได้จาก histology ของกระดูก ภาวะอื่นๆ ที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย คือ hypogonadism, โรคตับเรื้อรังที่ทำให้การสร้างวิตามินดีลดลง<sup>21</sup> และ desferrioxamine toxicity จากการให้ยาขนาดสูง กระดูกจะบาง และ X-ray พบลักษณะคล้าย rickets (pseudo-rickets-like lesion)

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยภาวะธาตุเหล็กเกิน**

**1. Serum ferritin** ตรวจได้ในโรงพยาบาลจังหวัด โรงพยาบาลศูนย์ และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย แต่มีโอกาสสูงหรือต่ำกว่าระดับธาตุเหล็กที่มีอยู่จริงในร่างกาย เนื่องจากระดับ serum ferritin จะสูงในกรณีที่มีโรคติดเชื้อ การทำลายเนื้อเยื่อ หรือ inflammatory process ถ้ามีธาตุเหล็กสะสมมาก serum ferritin จะเปลี่ยนแปลงตามความรุนแรงของเซลล์ตับที่ถูกทำลาย แต่ถ้าธาตุเหล็กสะสมไม่มาก ระดับ serum ferritin จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย ระดับ serum ferritin ที่สูงกว่า 2,500 นาโนกรัม/มล. จะมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะหัวใจ

**2. Liver iron concentration (LIC)** มีหน่วยวัดเป็น มก./กรัม ของ dry weight บ่งบอกถึงธาตุเหล็กในร่างกายได้อย่างถูกต้อง ดีกว่าระดับ serum ferritin แปลผลได้ดังนี้

- < 7 มก./กรัม เป็นระดับที่ยอมรับได้ทางคลินิก
- > 7-15 มก./กรัม มีการพยากรณ์โรคไม่ดี
- > 15 มก./กรัม เป็นระดับอันตรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะหัวใจ

**3. Magnetic resonance imaging (MRI)** สำหรับการตรวจธาตุเหล็กในตับและหัวใจ สำหรับการตรวจหัวใจ มีวิธีพิเศษเรียกว่า CMR T2\* พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับธาตุเหล็กในร่างกาย CMR T2\* จะลดลง เมื่อมีระดับธาตุเหล็กในหัวใจเพิ่มขึ้น<sup>22,23</sup> แปลผลได้ดังนี้

- > 20 วินาที เป็นระดับที่ยอมรับได้ทางคลินิก
- 2-20 วินาที มีการพยากรณ์โรคไม่ดี ต้องรีบให้ยาขับเหล็กที่เหมาะสม
- < 2 วินาที เป็นระดับอันตรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะหัวใจ

**4. Superconducting quantum interference**

**device (SQUID)** เป็นการวัดคุณสมบัติทาง paramagnetic ของ ferritin และ hemosiderin ในเนื้อเยื่อต่อสนามแม่เหล็ก ซึ่งขึ้นกับจำนวน iron atom ปริมาณธาตุในตับจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ magnetic susceptibility ที่วัดได้ แต่ไม่สามารถแยกตำแหน่งที่มีธาตุเหล็กในตับ หรือ reticuloendothelial system การตรวจโดยใช้วิธี SQUID ยังมีราคาสูง

### ยาขับเหล็ก

ยาขับเหล็กมีทั้งชนิดฉีดและชนิดกิน การพิจารณาเลือกใช้ยาขับเหล็กขึ้นกับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ น้ำหนัก โมเลกุล ความสามารถในการขับเหล็ก half life วิธีบริหารยา ข้อแทรกซ้อนและราคา ยา ดังแสดงในตารางที่ 1

**1. Desferrioxamine** เป็นยาขับเหล็กที่ใช้มานานกว่า 30 ปี ตั้งแต่ พ.ศ. 2505 เริ่มเป็นการฉีดเข้ากล้ามเนื้อตลอดเดือนและได้ผิวหนังในปี พ.ศ. 2520 ถือว่าเป็นการรักษาภาวะธาตุเหล็กเกินที่เป็นมาตรฐาน<sup>3,24</sup> ในระยะแรก desferrioxamine มีราคาแพงมาก ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทยไม่สามารถจะหาซื้อยาได้มาก

### ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยาขับเหล็ก

คุณสมบัติ	Desferrioxamine	Deferiprone	Deferasirox
โครงสร้าง	Hexadentate	Bidentate	Tridentate
น้ำหนักโมเลกุล	560	139	373
Iron: chelator	1:1	3:1	2:1
Half life	20-30 นาที	3-4 ชั่วโมง	12-16 ชั่วโมง
การบริหารยา	Intravenous / subcutaneous (8-12 ชั่วโมง, 5 วัน/สัปดาห์)	กิน (วันละ 3 ครั้ง)	กิน (วันละ 1 ครั้ง)
ขนาดยา (มก./กก.)	25-40	50-75	20-30
การขับถ่ายธาตุเหล็ก	ปัสสาวะและอุจจาระ	ปัสสาวะ	อุจจาระ
ประสบการณ์การใช้ยา	>30 ปี	>16 ปี	3 ปี
ผลข้างเคียง	ปฏิกิริยาเฉพาะตำแหน่งฉีดยา ผลต่อตาและการได้ยิน การเจริญเติบโตช้า	คลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ agranulocytosis, neutropenia	คลื่นไส้ อาเจียน ผื่น ระดับ creatinine ในเลือด เพิ่มขึ้นเล็กน้อย
ราคา	500 มก. ราคา 200-250 บาท	500 มก. ราคา 30-40 บาท	250 มก. ราคา 750 บาท
สถานภาพของยา	อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ	จำหน่ายในประเทศไทย	จำหน่ายในประเทศไทย

พอที่จะให้ได้รับยาในขนาด 20-40 มก./กก./วัน และยังมีปัญหาในวิธีการบริหารยา โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก ไม่สามารถทนรับการฉีดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนังนาน 8-12 ชั่วโมงต่อวัน สัปดาห์ละ 5-7 วัน ศ.พญ.พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์และคณะได้ศึกษา desferrioxamine ในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ พ.ศ. 2529 โดยได้ศึกษาการใช้ยา desferrioxamine 500 มก. สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง ในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia major จำนวน 32 ราย ที่มีอายุเฉลี่ย 9.5 ปี<sup>25</sup> ดังแสดงในตารางที่ 2 และในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia / Hb E disease จำนวน 85 ราย ที่มีอายุเฉลี่ย 10.3 ปี<sup>26</sup> ดังแสดงในตารางที่ 3 ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับเลือดให้มีระดับฮีมาโตคริตสูงกว่าร้อยละ 20 พบว่า ยา desferrioxamine ขนาด 500 มก. สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง ช่วยลดระดับ serum ferritin ได้เล็กน้อย นอกจากนี้ ยังได้ศึกษาถึงปริมาณเหล็กที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia / Hb E disease จำนวน 3 ราย อายุระหว่าง 9-15 ปี ที่ได้รับการตัดม้ามมานาน 2-7 ปี ที่ได้รับยา desferrioxamine ด้วยวิธีบริหารยา 3 วิธี<sup>27</sup> คือ 1) ยา 500 มก.

ตารางที่ 2 ผลของยาขับเหล็ก desferrioxamine ในผู้ป่วยเด็ก  $\beta$ -thalassemia major จำนวน 32 ราย<sup>25</sup>

Group	No. of patient	Serum iron* ( $\mu\text{g/dL}$ )	TIBC* ( $\mu\text{g/dL}$ )	Transferrin saturation* (%)	Ferritin (ng/mL) mean (range)
I Hct <18%	11	197 $\pm$ 29	209 $\pm$ 53	94.1 $\pm$ 15.9	2060 (731 - 5804)
	15	250 $\pm$ 37	252 $\pm$ 59	98.9 $\pm$ 12.4	2993 (1182 - 7529)
	5	215 $\pm$ 23	255 $\pm$ 31	83.6 $\pm$ 29.9	674 (118 - 3857)
II Splenectomy	18	257 $\pm$ 61	255 $\pm$ 52	100.1 $\pm$ 13.9	3212 (149 - 7321)
	14	189 $\pm$ 47	217 $\pm$ 37	88.3 $\pm$ 19.6	1076 (257 - 4498)
III No-desferrioxamine	16	231 $\pm$ 56	247 $\pm$ 55	95.1 $\pm$ 22.8	1991 (477 - 8310)
	Desferrioxamine				
	500 mg once/wk	9	216 $\pm$ 69	228 $\pm$ 48	91.3 $\pm$ 22.8
500 mg twice/wk	7	228 $\pm$ 84	227 $\pm$ 64	98.8 $\pm$ 15.0	2729 (1724 - 4319)

\*mean $\pm$ SD; TIBC, total iron-binding capacity; Hct, hematocrit

ตารางที่ 3 ผลของยาขับเหล็ก desferrioxamine ในผู้ป่วยเด็ก  $\beta$ -thalassemia / Hb E disease จำนวน 85 ราย<sup>26</sup>

Group	No. of patient	Serum iron* ( $\mu\text{g/dL}$ )	TIBC* ( $\mu\text{g/dL}$ )	Transferrin saturation* (%)	Ferritin* (ng/mL)
I Splenectomy	24	237 $\pm$ 76	382 $\pm$ 568	89 $\pm$ 23	3203 $\pm$ 2644
	61	141 $\pm$ 55	255 $\pm$ 108	60 $\pm$ 25	863 $\pm$ 1819
II Transfusion	64	182 $\pm$ 78	294 $\pm$ 355	74 $\pm$ 27	1953 $\pm$ 2538
	21	126 $\pm$ 47	281 $\pm$ 154	52 $\pm$ 25	216 $\pm$ 86
III No-desferrioxamine	20	190 $\pm$ 71	242 $\pm$ 72	78 $\pm$ 22	2465 $\pm$ 2003
	Desferrioxamine	65	161 $\pm$ 77	306 $\pm$ 359	65 $\pm$ 29

\*mean $\pm$ SD

ละลายในน้ำกลั่น 2 มล. ฉีด subcutaneous bolus 2) ยา 500 มก.ละลายในน้ำกลั่น 5 มล. ให้ทาง subcutaneous drip ในเวลา 8-16 ชั่วโมง และ 3) ยา 500 มก.ละลายใน 5%D/NSS 100 มล. ให้ทาง intravenous drip ในเวลา 10 ชั่วโมง พบว่า วิธี subcutaneous drip และวิธี intravenous drip สามารถขับเหล็กออกจากปัสสาวะได้ใกล้เคียงกัน และดีกว่าวิธี subcutaneous bolus ดังแสดงในตารางที่ 4 และเมื่อเพิ่มขนาดของยา desferrioxamine จะเพิ่มปริมาณของเหล็กที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะได้<sup>28</sup> ดังแสดงในตารางที่ 5 ซึ่งไม่แตกต่าง

กับการศึกษาอื่น ต่อมาได้ศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียจำนวน 55 ราย เป็น  $\beta$ -thalassemia major 18 ราย,  $\beta$ -thalassemia / Hb E 36 ราย และ AE Bart's disease 1 ราย ผู้ป่วย 41 ราย ได้รับการตัดม้ามแล้ว พบว่าการให้ยา desferrioxamine ในขนาด 500 มก. สัปดาห์ละ 1-3 ครั้ง จะช่วยให้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้น โดยเฉพาะอัตราของโรคติดเชื้อลดลงร้อยละ 47.7 ถึง 78.0<sup>29</sup> ดังแสดงในตารางที่ 6

นอกจากนี้ ศ.พญ.พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์และคณะ ยังได้ศึกษาวิจัยเกี่ยวกับวิธีบริหารยา desferrioxamine ฉีด

**ตารางที่ 4** ปริมาณธาตุเหล็กในปัสสาวะในผู้ป่วยเด็ก  $\beta$ -thalassemia / Hb E disease 3 ราย ที่ได้รับยาขับเหล็ก desferrioxamine ด้วยวิธีบริหารยาแตกต่างกัน<sup>27</sup>

Route	Urinary iron excretion* (mg/day)		
	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Before administration	1.1±0.4 (n = 5)	1.5±0.3 (n = 9)	0.8±0.3 (n = 5)
Subcutaneous push	4.4±2.6 (n = 4)	5.3±3.7 (n = 7)	4.1±2.8 (n = 8)
Subcutaneous drip	7.9±3.6 (n = 34)	8.5±3.6 (n = 31)	8.4±3.5 (n = 37)
Intravenous drip	7.9±2.4 (n = 8)	9.5±5.0 (n = 6)	8.7±3.1 (n = 8)

\*mean±SD; n, number of specimens

**ตารางที่ 5** ปริมาณธาตุเหล็กในปัสสาวะในผู้ป่วยเด็ก  $\beta$ -thalassemia / Hb E disease 1 ราย ที่เพิ่มขึ้นตามขนาดยาขับเหล็ก desferrioxamine<sup>28</sup>

Dose (mg/kg)	No. of specimen	Urinary iron excretion* (mg/L)
0	5	1.3±0.4
15	5	6.2±1.4
30	8	8.4±2.7
45	5	9.3±1.7
60	3	15.9±1.2

\*mean±SD

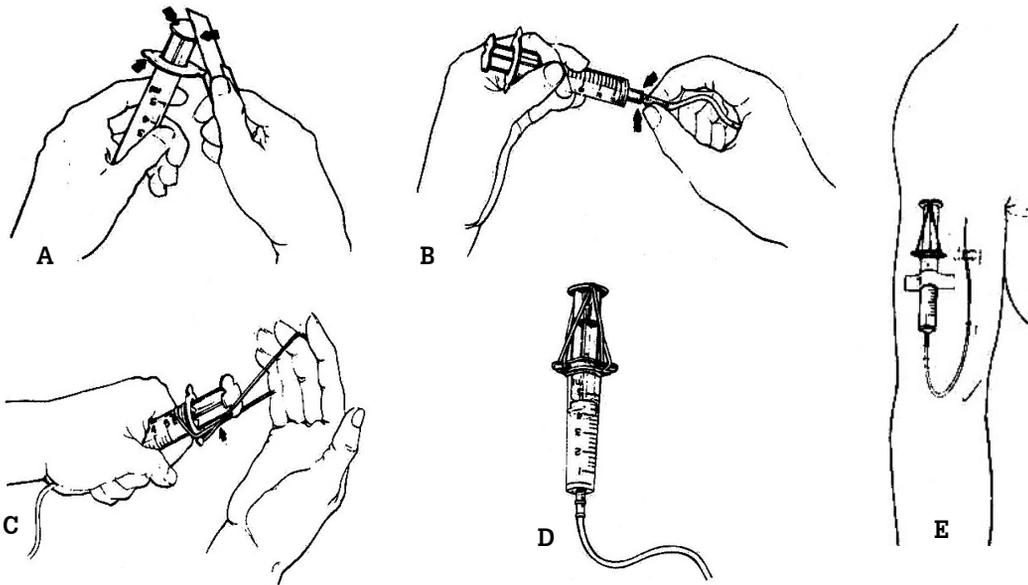
**ตารางที่ 6** อัตราการติดเชื้อที่ลดลงในผู้ป่วยเด็กโรค  $\beta$ -thalassemia ที่ได้รับยาขับเหล็ก desferrioxamine สัปดาห์ละ 1-3 ครั้ง<sup>29</sup>

Dose	No. of patients	Decrease in infection (%)
500 mg once/week	47	47.7
500 mg twice/week	18	72.0
500 mg >twice/week	9	78.0

เข้าได้ผิวหนังโดยใช้ยางรัดกระบอกฉีดยากับแกนฉีดยา<sup>30</sup> ดังแสดงในรูปที่ 3 แทนการใช้เครื่อง infusion pump ซึ่งมีราคาประมาณ 20,000 บาท พบว่าเป็นวิธีที่ใช้ได้สะดวก ราคาถูก สามารถขับเหล็กได้ และยังคงใช้ในผู้ป่วยบางรายในปัจจุบัน

**2. Deferiprone** เป็นยาขับเหล็กชนิดกินที่ผลิตได้เมื่อปี พ.ศ. 2530 หรือที่เรียกสั้นๆ ว่า L1 ได้นำมาใช้ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่มีอายุเกิน 6 ปีขึ้นไป ใช้มานาน

ประมาณ 16 ปี จึงมีข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลภาวะแทรกซ้อนที่ติดตามใกล้ชิดอย่างครบถ้วน<sup>31,32</sup> ปัญหา agranulocytosis พบไม่บ่อยเพียงร้อยละ 1 และ neutropenia (PMN <500/ $\mu$ L) พบได้ร้อยละ 10-15 จึงต้องมีการติดตามตรวจ CBC สัปดาห์ละครั้ง โดยเฉพาะใน 3 เดือนแรก และทุกเดือนในปีแรกที่ให้ยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา 75 มก./กก./วัน แต่โอกาสที่พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในปีที่ 2 พบได้น้อย นอกจากนี้ ปัญหา



**A** บากปีกกระบอกฉีดยาทั้งสองข้างให้เป็นร่อง และบากแกนฉีดยา ให้เป็นร่อง 4 แห่ง; **B** ดูดยาดัซเซอริกเข้าไปในกระบอกฉีดยาแล้วตีปลายกระบอกฉีดยาเข้ากับ scalp vein; **C** ใช้ยางรัดระหว่างร่องที่ปีกกระบอกฉีดยากับร่องแกนฉีดยา; **D** กระบอกฉีดยาที่มียาซัซเซอริก และมียางรัดระหว่างกระบอกฉีดยากับแกนฉีดยา พร้อมทั้งจะฉีดยาให้แก่ผู้ป่วย **E** แขนงเข็ม scalp vein เข้าชั้นใต้ผิวหนังของผู้ป่วย

**รูปที่ 3** การให้ยาซัซเซอริก desferrioxamine ด้วยการใช้อย่างรัดกระบอกฉีดยากับแกนฉีดยา<sup>30</sup>

hepatic fibrosis ที่เคยมีรายงานเมื่อเริ่มใช้ยา deferiprone ก็ไม่พบว่าเพิ่มขึ้น<sup>33</sup>

ยา deferiprone ได้รับอนุญาตจัดจำหน่ายในยุโรปและเอเชีย ยกเว้นสหรัฐอเมริกาและแคนาดา ประเทศยุโรปให้ใช้ยา deferiprone ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา desferrioxamine หรือไม่สามารถทนใช้ยาฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังได้ ยา deferiprone มีประสิทธิภาพต่ำกว่า desferrioxamine ในการขับธาตุเหล็กส่วนเกินออกจากเซลล์ตับ แต่ขับธาตุเหล็กจากหัวใจได้ดีกว่า desferrioxamine

ปัจจุบันมีการใช้ยา deferiprone กินทุกวัน ร่วมกับการให้ desferrioxamine ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง<sup>34,35</sup> เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาซัซเซอริก โดยเฉพาะที่กล้ามเนื้อหัวใจ รวมทั้งช่วยให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยา desferrioxamine สัปดาห์ละ 3-5 ครั้ง ได้อย่างสม่ำเสมอ

ศ.พญ.คุณหญิงเพ็ญศรี ภูตระกูล ได้ศึกษาผลการใช้ยา deferiprone ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทย  $\beta$ -thalassemia / Hb E disease และ  $\beta$ -thalassemia major จำนวน 9 รายที่ไม่ต้องรับเลือดอย่างสม่ำเสมอ ด้วยขนาดยา 25-50 มก./กก./วัน นาน 17-86 สัปดาห์ (เฉลี่ย 49 สัปดาห์)<sup>36</sup> พบว่าระดับ serum ferritin ลดลงจาก  $2,168 \pm 1,142$  เหลือ  $418 \pm 217$  นาโนกรัม/มล. ระดับธาตุเหล็กในตับ (liver iron concentration) ลดลงจาก  $20.3 \pm 6.3$  เหลือ  $11.7 \pm 4.8$  มก./กรัม dry weight ธาตุเหล็กบนผนังเม็ดเลือดแดงลดลงจาก  $76.2 \pm 3.6$  เหลือ  $7.2 \pm 0.6 \mu\text{mol/mg}$  และธาตุเหล็กชนิด non-transferrin bound iron ลดลงจาก  $9.0 \pm 0.6$  เหลือ  $5.9 \pm 0.9 \mu\text{mol/L}$  การศึกษาครั้งนี้ไม่พบข้อแทรกซ้อนจากภาวะ agranulocytosis หรือ neutropenia แต่พบอาการคลื่นไส้ 6 ราย และปวดข้อ 1 ราย นอกจากนี้ ศ.พญ.คุณหญิงเพ็ญ

ศรี ภูตระกูล ยังได้ศึกษาผลการให้ยา deferiprone ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทย  $\beta$ -thalassemia / Hb E disease จำนวน 17 ราย ด้วยขนาดยา 50 มก./กก./วัน นาน 13-17 เดือน<sup>37</sup> ปรากฏว่า labile plasma iron ลดลงจาก  $5.1 \pm 0.5$  เหลือ  $2.2 \pm 0.2$  mM ซึ่งเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ direct chelable iron ลดลงจาก  $5.4 \pm 0.6$  เหลือ  $2.8 \pm 0.1$  mmol/L

การศึกษาเกี่ยวกับยา deferiprone ในผู้ป่วยเด็กต่ำกว่า 6 ปี มีเพียงหนึ่งรายงานให้ยา deferiprone ที่ผลิตในประเทศอินเดีย (Kelfer<sup>®</sup>) ขนาด 75 มก./กก./วัน ในผู้ป่วย 44 รายที่มีอายุระหว่าง 25-75 เดือน (เฉลี่ย 47 เดือน) และติดตามตรวจ CBC ทุก 3-4 สัปดาห์<sup>38</sup> ปรากฏว่าสามารถขับเหล็กได้ดี แต่พบข้อแทรกซ้อนคือคลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 27.2 (12/44) ปวดข้อร้อยละ 9.1 (4/44) ไม่พบภาวะ agranulocytosis แต่พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $100,000/\mu\text{L}$  แต่สูงกว่า  $50,000/\mu\text{L}$  ในผู้ป่วย 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.5 เกิดขึ้นหลังได้รับยานาน 3 เดือน ถึง 1 ปี หลังจากหยุดยา 14-30 วัน จำนวนเกล็ดเลือดก็กลับมาเป็นปกติ

**3. Deferasirox** เริ่มผลิตเมื่อปี พ.ศ. 2545 มีชื่อทางการค้า ICL670<sup>®</sup> หรือ Esjade<sup>®</sup> มี half life ยาว 12-16 ชั่วโมง จึงให้กินวันละครั้ง<sup>39</sup> มีการศึกษาเปรียบเทียบ deferasirox กับ desferrioxamine พบว่ามีประสิทธิภาพในการขับเหล็กใกล้เคียงกัน จากข้อมูลการใช้ยา deferasirox เป็นเวลา 3 ปี ไม่พบข้อแทรกซ้อนที่สำคัญ ไม่ว่าจะป็นภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ เม็ดเลือดขาวต่ำ ผลต่อการมองเห็นหรือการได้ยิน ข้อแทรกซ้อนที่พบคือ ผื่น ตั้งแต่เล็กน้อยถึงมาก แต่ผู้ป่วยสามารถกินยาต่อเนื้อได้ โดยให้การรักษาตามอาการด้วย antihistamine

แม้ว่ายา deferasirox จะมีวิธีการบริหารยาที่ง่าย ข้อแทรกซ้อนน้อย แต่มีราคาแพงมากๆ การศึกษาวิจัยในต่างประเทศได้ผลดีในระดับหนึ่งที่ทำให้ยาได้รับใบอนุญาตการจำหน่ายในสหรัฐอเมริกาและแคนาดา

ประเทศต่างๆ รวมทั้งประเทศไทย แต่ยังมีการศึกษาวิจัยต่อเนื่องที่ดำเนินการในระดับสากลและในประเทศไทยเกี่ยวกับ CMR T2\* และ MRI ของตับในผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน

ขณะนี้ยังมียาใหม่ที่อยู่ในระหว่างการศึกษารวมทั้ง preclinical studies เช่น GT56-252, 40SD02, HBED, PIH และ Desferrithiocin เป็นต้น<sup>40</sup>

## แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย

**1. การรักษาสุขภาพโดยทั่วไป** การรักษาสุขภาพอย่างเคร่งครัด ตั้งแต่การกินอาหารครบวันละ 3 มื้อ หมู่ออาหารครบ 5 หมู่ ได้แก่ โปรตีน คาร์โบไฮเดรต วิตามิน เหลือแร่ ไขมัน ร่วมกับการดื่มนม วันละ 2-3 ถ้วย กินผักทุกมื้อและกินผลไม้ทุกวัน จะมีประโยชน์ เนื่องจากผักผลไม้สามารถทำหน้าที่เป็น anti-oxidant โดยธรรมชาติ ควรดื่มน้ำวันละ 6-8 แก้ว นอนพักผ่อนให้เพียงพอโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก วันละ 6-8 ชั่วโมง และมีการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอทุกวัน หรือสัปดาห์ละ 3-4 ครั้ง

การรักษาสุขภาพโดยทั่วไปที่ดี ช่วยให้ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีสุขภาพที่แข็งแรง การทำงานของอวัยวะต่างๆ ดำเนินไปได้ด้วยดี และสามารถเจริญเติบโตสมวัย<sup>41</sup> โดยการติดตามอย่างสม่ำเสมอแสดงในตารางที่ 7

**2. การเสริมวิตามิน** วิตามินที่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย คือ กรดโฟลิก (5 มก.) 1 เม็ด วันละครั้ง อาจให้วิตามินรวมที่ไม่มีธาตุเหล็กร่วมด้วย และมีการศึกษาพบว่า การให้วิตามิน อี ซึ่งเป็น anti-oxidant ในขนาด 20 ยูนิต/กก./วัน ลดการแตกของเม็ดเลือดแดงได้ในระดับหนึ่ง<sup>42</sup> การเสริมวิตามินดีอาจช่วยให้ mineralization ของกระดูกดีขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยธาลัสซีเมียมักจะมีวิตามินดีค่อนข้างต่ำ ทั้งๆ ที่ได้วิตามินรวมเสริมโดยมีวิตามินดีวันละ 300 ยูนิต ระดับ 25-hydroxyvitamin D <25 นาโนกรัม/มล. พบได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย<sup>21</sup>

**3. การให้เลือด** ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียจำเป็นต้องได้รับเลือดทดแทนอย่างสม่ำเสมอ ให้ระดับ ฮีมาโตคริต

ตารางที่ 7 แนวทางการติดตามผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียในระยะยาว

ภาวะหรืออวัยวะ	การตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ความถี่ของการติดตาม
การเจริญเติบโตทางร่างกาย	ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง IGF-1, IGFBP-3 และ/หรือ GH provocative test	ทุกครั้งที่มีการตรวจ ทุก 3-4 สัปดาห์* กรณีที่อัตราการความสูงเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 4 ซม./ปี ในช่วงก่อนเข้าสู่ puberty และน้อยกว่า 6-7 ซม./ปี ในช่วงเข้าสู่ puberty
การเป็นหนุ่มสาว	ตรวจเต้านม, pubic hair ในเด็กหญิง ตรวจลูกอัณฑะ และองคชาติในเด็กชาย FSH, LH, estradiol, testosterone	ตั้งแต่อายุ 10 ปี และอีก 2 ปีต่อมา หลังจากนั้น ตรวจทุกปี
ธาตุเหล็กสะสม	Serum ferritin + MRI liver	ทุก 6 เดือน หลังได้รับเลือด
โรคติดเชื้อจากการรับเลือด	HBsAg, anti-HIV, anti-HCV	ทุก 6 เดือน หลังได้รับเลือด
หัวใจ	EKG**, echocardiography	ตั้งแต่อายุ 10 ปี และอีก 2 ปีต่อมา หลังจากนั้น ตรวจทุกปี
กระดูก	DEXA scan สำหรับ bone density X-ray ตรวจ bone age	ปีละครั้ง ตั้งแต่เริ่มยาขับเหล็ก ปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 8 ปีขึ้นไป
ตับอ่อน	FBS + oral glucose tolerance test	ปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 10 ปีขึ้นไป กรณีที่ผู้ป่วยอ้วนและมีประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว ควรพิจารณาตรวจตั้งแต่อายุ 8 ปี
ต่อมไทรอยด์	TSH และ FT <sub>4</sub> (หรือ T <sub>4</sub> )	ปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 8 ปี
ต่อมพาราไทรอยด์	Ca, P, intact parathyroid hormone	ปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 10 ปี
การได้ยิน	ตรวจหู และ audiogram	ปีละครั้ง ตั้งแต่เริ่มยาขับเหล็ก
ตรวจตา	Ocular examination including visual assessment, intraocular measurement, anterior & posterior segment examination	ปีละครั้ง ตั้งแต่เริ่มยาขับเหล็ก

\* ทุก 6-12 เดือน สำหรับผู้ป่วย Hb H disease ที่มีระดับฮีมาโตคริตเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 30

\*\* หากสงสัยหัวใจเต้นผิดจังหวะ แต่ผลตรวจ EKG ปกติ ให้ทำ Holter monitor 24 ชั่วโมง

IGF-1, insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3;

GH, growth hormone; FBS, fasting blood sugar; TSH, thyroid stimulating hormone; T<sub>4</sub>, thyroxine; FT<sub>4</sub>, free T<sub>4</sub>;

FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; Ca, calcium; P, phosphate;

DEXA, dual energy X-ray absorptiometry

ก่อนได้รับเลือดสูงกว่าร้อยละ 24 ถ้าจะให้ผลการรักษาดี ยิ่งขึ้น ควรให้ระดับฮีมาโตคริตสูงกว่าร้อยละ 27-30 หรือ อยู่ใกล้ระดับปกติคือร้อยละ 36 หลังจากให้เลือดถึงทุก 2-3 สัปดาห์ จนระดับฮีมาโตคริตอยู่ในระดับที่ต้องการแล้ว การให้เลือดต่อเนื่องทุก 3-6 สัปดาห์ เพื่อรักษาระดับฮีมาโตคริตไว้

ชนิดของเลือดควรเป็น leucocyte depleted packed red cells อาจเตรียมโดยให้ prestorage leucocyte filter ซึ่งจะเหลือเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าหรือเท่ากับ  $10^5-10^6$  เซลล์ ในเลือด 1 ยูนิตหรือเตรียมโดยวิธีทางศานการเลือด เช่น top & bottom หรือ inverted centrifugation จะเหลือเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าหรือเท่ากับ  $10^8$  เซลล์ในเลือด 1 ยูนิต จำนวนเม็ดเลือดขาวขนาดนี้ไม่ทำให้เกิดภาวะ febrile transfusion reaction แต่สามารถชักนำให้เกิด HLA alloimmunization ได้<sup>43,44</sup>

**4. การให้ยาขับเหล็ก** ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีภาวะธาตุเหล็กเกิน เนื่องจากได้รับธาตุเหล็กจากการรับเลือด และธาตุเหล็กถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะซีด ยาฉีด desferrioxamine เป็นการรักษาในระดับมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน การให้ยาขับเหล็กชนิดกินเสริม เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการขับเหล็ก และช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยา desferrioxamine อย่างสม่ำเสมอ สัปดาห์ละ 3-5 ครั้ง การพิจารณาเลือกให้ยาขับเหล็กชนิดกิน ต้องพิจารณาจากประสิทธิภาพ วิธีการบริหาร ผลแทรกซ้อน และราคา ที่ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียทั่วประเทศมีโอกาสเข้าถึงกระบวนการรักษา

## 5. การให้ฮอร์โมนเสริม

**5.1 การเจริญเติบโตช้า** ปัจจัยหลักที่ทำให้เด็กโตช้าคือ ภาวะโลหิตจางเรื้อรัง จึงจำเป็นต้องให้เลือดให้เพียงพอ การสะสมของเหล็กมากใน pituitary gland และตับ ทำให้การสร้าง GH และ IGF-1 ลดลง การให้ GH ในการรักษา ช่วยให้การเจริญเติบโตเร็วขึ้น ระดับ IGF-1 เพิ่มขึ้น แต่ผลของ GH ต่อความสูงสุดท้ายเมื่อเป็น

ผู้ใหญ่ ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน ผู้ป่วยที่มีระดับ GH และ IGF-1 ต่ำชัดเจน ควรให้ GH รักษาติดต่อกันจนหยุดการเจริญเติบโต โดยให้ขนาด GH 0.05 มก./กก./วัน ฉีดทุกวันก่อนนอน

**5.2 การเป็นหนุ่มสาวช้ากว่าปกติ (delayed puberty)** เด็กหญิงอายุเกิน 13 ปี หรือเด็กชายอายุเกิน 14 ปี ควรเริ่มมีการพัฒนาทางเพศทุติยภูมิ (secondary sexual characteristics) คือ ในเด็กหญิงมีเต้านมเริ่มขยายตัว หรือในเด็กชายมีการขยายตัวของอัณฑะ ถ้าเกินอายุดังกล่าว แต่ยังไม่มีการพัฒนา ควรให้ฮอร์โมนเพศเสริม ในกรณีที่ต้องการ induce puberty ในเด็กชายควรให้ testosterone depot 50-100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือนเป็นเวลา 3-6 เดือนแล้วหยุดยา ถ้าผู้ป่วยพร้อมที่จะเป็นหนุ่มแล้ว ขนาดอัณฑะจะค่อยๆ ขยายตัวและมีการพัฒนาทางเพศทุติยภูมิมากขึ้นตามลำดับ ในเด็กหญิงควรให้ conjugated estrogen 0.3 มก./วัน กินติดต่อกัน 3-6 เดือนแล้วหยุดยา ถ้าผู้ป่วยพร้อมที่จะเป็นสาวแล้ว จะมีการพัฒนาทางเพศทุติยภูมิมากขึ้น โดยจะมีการขยายตัวของเต้านมมากขึ้นก่อนที่จะมีประจำเดือน

ในกรณีที่ เป็น permanent hypogonadism เด็กหญิงควรให้ยา conjugated estrogen โดยเริ่มจากขนาดยาน้อยๆ 0.15 มก./วัน จนขนาดยา 0.625 มก./วัน ภายในเวลา 2-3 ปี โดยเพิ่มขนาดยาน้อยๆ 0.15 มก./วัน ทุกๆ 6-12 เดือน เมื่อเด็กหญิงมีประจำเดือนหรือมีเต้านมพัฒนาถึงขั้น 3 หรือ 4 ควรให้ cycling estrogen และ progesterone โดยให้ conjugated estrogen ในวันที่ 1-23 ของเดือนและ progesterone ได้แก่ medroxyprogesterone acetate ขนาด 5-10 มก. ในวันที่ 11-23 ของเดือน ส่วนมากผู้ป่วยจะมีประจำเดือนวันที่ 23-30 ของเดือน ส่วนเด็กชายควรให้ testosterone โดยนิยมให้ยาฉีดชนิด depot ได้แก่ testosterone enanthate ขนาดเริ่มต้น 50 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ ค่อยๆ เพิ่มขนาดยาครั้งละ 50 มก. ทุกๆ 6-12 เดือน จนถึงขนาดยาที่ใช้ในผู้ใหญ่คือ 250 มก. ทุก 2-4 สัปดาห์

**5.3 โรคเบาหวาน** การสะสมของเหล็กในระดับอ่อน ทำให้การหลั่งอินซูลินลดลง นอกจากนั้นถ้าผู้ป่วยอ้วน จะมี insulin resistance ร่วมด้วย ทำให้ความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวานเพิ่มขึ้น ควรตรวจ fasting blood glucose (FBG) ถ้ามากกว่า 100 มก./ดล. แสดงว่าผิดปกติเรียกว่า impaired fasting glucose ถ้า >126 มก./ดล. แสดงว่าเริ่มเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ในกรณีที่มีความเสี่ยงมากขึ้น เช่น มีประวัติครอบครัวโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ควรตรวจ oral glucose tolerance test เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมี FBG ปกติ แต่เมื่อกิน glucose ระดับ glucose ที่ 2 ชั่วโมง มากกว่า 140 มก./ดล. แสดงว่ามี impaired glucose tolerance แต่ถ้ามากกว่า 200 มก./ดล. แสดงว่าเริ่มเป็นโรคเบาหวานแล้ว

**5.4 โรคพร่องไทรอยด์** ทั้งชนิด primary หรือ secondary hypothyroidism ให้การรักษาด้วย L-thyroxine (L-T<sub>4</sub>) โดยให้ขนาดยาประมาณ 2-5 มก./กก./วัน กินวันละครั้ง ควรวัดระดับ FT<sub>4</sub> และ TSH เป็นระยะๆ ทุกๆ 3-12 เดือน โดยรักษาระดับ FT<sub>4</sub> และ TSH ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยให้ FT<sub>4</sub> อยู่ระหว่าง 1.4-1.8 ng/dL และ TSH ระหว่าง 0.5-2 mU/L ผู้ป่วยที่เป็นโรคพร่องไทรอยด์แล้ว มักจะต้องให้ L-T<sub>4</sub> ตลอดชีวิต

**5.5 โรคพร่องพาราไทรอยด์** พบได้น้อย ควรรักษาด้วยแคลเซียมและวิตามินดี โดยให้ calcium carbonate (CaCO<sub>3</sub>) ขนาด 500-3,000 มก./วัน (CaCO<sub>3</sub> 100 มก. มี elemental Ca 40 มก.) กินพร้อมอาหารเพื่อทำหน้าที่เป็น phosphate binder และเพิ่มการดูดซึมแคลเซียม และให้วิตามินดีเสริม ควรให้เป็น 1, 25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) หรือ 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D โดยให้ขนาด 0.25-2 มก./วัน ควรรักษาระดับแคลเซียมให้อยู่ในระหว่าง 8.5-9.5 มก./ดล. และฟอสเฟตระหว่าง 4-5 มก./ดล. โดยไม่มี hypercalciuria (urine Ca >4 มก./กก./วัน)

**5.6 โรคกระดูกบางหรือกระดูกพรุน** ควรให้เลือดเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินระหว่าง 10-12 กรัม/ดล. เพื่อลด erythropoiesis ในกระดูก แก้ไขภาวะ hypogonadism โดยให้ฮอร์โมนเพศดังกล่าวในข้อ 5.2 ให้วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำ และ/หรือแคลเซียมต่ำ ให้แคลเซียมเสริมในผู้ป่วยวิตามินดีต่ำและกินแคลเซียมไม่เพียงพอคือ ได้รับแคลเซียมในอาหารน้อยกว่า 800-1,200 มก./วัน กรณีที่มีการให้เลือดสม่ำเสมอ ควรให้ยาขับเหล็กเพื่อรักษาให้ระดับ ferritin น้อยกว่า 1,000 นาโนกรัม/มล. ควรแนะนำการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะ weight bearing exercise แต่ไม่ควรออกกำลังกายชนิดที่มีการปะทะกับผู้เล่นผู้อื่น เนื่องจากมีโอกาสกระดูกหักได้ง่ายกว่าปกติ

**6. การรักษามภาวะหัวใจวายและความดันโลหิตเลือดปอดสูง** ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายจำเป็นต้องได้รับการให้เลือดบ่อยครั้งขึ้นประมาณทุก 2 สัปดาห์ เพื่อให้ได้ระดับฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดเท่ากับ 12 กรัม/ดล.

การใช้ยารักษามภาวะหัวใจวายโดยการให้ยาขับปัสสาวะขณะได้รับเลือด ยาลด afterload และ digoxin ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะควรได้รับการตรวจ serum electrolytes, calcium, magnesium เป็นระยะ และให้การรักษาโดยให้เกลือแร่ทดแทนให้เพียงพอ เพื่อป้องกันภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงตั้งแต่ 25 mmHg สามารถประเมินได้จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตเลือดปอดสูงเล็กน้อยอาจยังไม่ต้องให้การรักษาลำพัง ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตเลือดปอดสูงปานกลางถึงมากและมีอาการพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมโดยการให้ยาขยายหลอดเลือดปอดเช่น ยากลุ่ม calcium channel blocker, ยากลุ่ม prostacyclin analogue เช่น beraprost หรือการสูดดมยา iloprost และยาในกลุ่ม phosphodiesterase inhibitor เช่น sildenafil

## เอกสารอ้างอิง

1. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
2. Kushner JP, Porter JB, Olivier NF. Secondary iron overload. *Hematology* 2004. American Society of Hematology. p 47-61.
3. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239-52.
4. Modell B, Khaw M, Darlison M. Survival in beta-thalassemia major in the UK: Data from the UK Thalassemia Register. *Lancet* 2000;355:2051-2.
5. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:270-31.
6. Ihezaka N, Saito K, Mitani H, Yamazaki I, Sata M, Usui S, et al. Iron overload augments angiotensin II-induced cardiac fibrous and promote neointima formation. *Circulation* 2002;106:1840-6.
7. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460-5.
8. Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, Renzo G, Stathis G, Markissia K, et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2\* measurements of myocardial iron in thalassaemia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 21:531-8.
9. Aessopos A, Giakoumis A, Fragodimitri C, Karabatsos F, Hatziliami A, Yousef J, et al. Correlation of echocardiography parameters with cardiac magnetic resonance imaging in transfusion-dependent thalassaemia major. *Eur J Haematol* 2006 [Epub ahead of print].
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
11. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15: 167-84.
12. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.
13. Chantarojanasiri T, Suwanjutha S, Isarangkura P, Hathirat P, Promma W, Santati S. Studies of pulmonary function and arterial blood gases in thalassemic children. In: Fucharoen S, Rowley PT, Paul NW, eds. *Thalassemia: Pathophysiology and management. Birth Defect (Part A)*. New York: Alan R Liss Inc 1988;23:355-9.
14. Shirahata A, Funahara Y, Opartkiattikul N, Fucharoen S, Laosombat V, Yamada K. Protein C and protein S deficiency in thalassemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23:65-73.
15. Musumeci S, Leonardi S, Di Dio R, Fischer A, Di Costa G. Protein C and antithrombin III in polytransfused thalassemia patients. *Acta Haematol* 1987;77: 30-3.
16. พงษ์จันทร์ ทัดธีรัตน์, อำเภอวารณ จวนล้มฤทธิ์, ณรงค์ ทองหาญ, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา. ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเบต้า ทัลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี: ศึกษาผู้ป่วย 301 ราย. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2537; 4:85-94.
17. Isarangkura P, Hathirat P, Sasanakul W, Vaivanikul P. The relationship of growth rate and hemoglobin level in thalassemia. *J Med Assoc Thai* 1978;61:51-2.
18. Tuchinda C, Punnakanta L, Angsusingha K. Endocrine disturbances in thalassemia children. *J Med Assoc Thai* 1978;61:55.
19. Machachoklertwattana P, Pootrakul P, Chuansumrit A, Choubtum L, Sirisriro R, et al. Association between bone mineral density and erythropoiesis in Thai

- children and adolescents with thalassemia syndromes. *J Bone Miner Metab* 2006;24:146-52.
20. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta W, Chuansumrit A, Karnsombat P, Choubtum L, Sripthrapradang A, et al. Bone histomorphometry in children and adolescents with  $\beta$ -thalassemia disease: iron-associated focal osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3966-72.
  21. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisriro R, Choubtum L, Sripthrapradang A, Rajatanavin R. Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with  $\beta$ -thalassemia disease. *Clin Endocrinol* 2003;58:273-9.
  22. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrirre CC, Bunce NH, et al. Myocardial T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial cardiac iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22:2171-9.
  23. Anderson LJ, Wonke B, Prescotte E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effect of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassemia. *Lancet* 2003;360:516-20.
  24. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, Molaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Effect of deferioxa- mine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331:57-73.
  25. สืบสุข ศิริธร, พงษ์จันทร์ ทัดถิรัตน์, วีรวรรณ มหาพรณ, วีระศักดิ์ ศาสนกุล, ธนศักดิ์ ตาตุ, เจษฎา กิตติกุล, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา. สภาวะเหล็กในผู้ป่วยที่เป็นเบต้าธาลัสซีเมีย 32 ราย. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2537; 4:135-8.
  26. พงษ์จันทร์ ทัดถิรัตน์, ธนศักดิ์ ตาตุ, อมรา อามีเราะ, วีระศักดิ์ ศาสนกุล, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, เจษฎา กิตติกุล. สภาวะ เหล็กของโรคธาลัสซีเมียเบต้าธาลัสซีเมีย / ฮีโมโกลบิน อี ในเด็ก. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2537;4:131-4.
  27. Hathirat P, Areekul S, Isarangkura P, Chantachum Y. Iron excretion in thalassemia children treated with deferioxa- mine methansulfonate: intravenous drip compared to subcutaneous routes. *J Med Assoc Thai* 1989; 72(Suppl 1):121-4.
  28. Rueangwetsawat Y, Tatu T, Hathirat P, Sasanakul W, Chuansumrit A. Urinary iron excretion of different doses of desferrioxamine in thalassemia. *Thai J Hematol Transf Med* 1995;5:32-4.
  29. Hathirat P, Panthangkul W, Chuansumrit A, Sasanakul W, Isarangkura P. Infection in thalassemia children receiving different dosages of desferrioxamine. Abstract presented at the 26<sup>th</sup> Congress of the International Society of Hematology, Singapore, August 25-26, 1996.
  30. Hathirat P, Isarangkura P, Panthangkul W, Chuan- sumrit A, Sasanakul W, Kasasit R. Rubber band technique for slow subcutaneous infusion of desferri- oxamine (Desferal(r)). In: Fucharoen S, Rowley PT, Paul NW, eds. *Thalassemia: pathophysiology and management. Birth Defect (Part B)*. New York: Alan R Liss Inc 1988;23:123-7.
  31. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De Sanctis, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002;118:330-6.
  32. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102: 1583-7.
  33. Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP, Guido M, Piga A, Galanello R, et al. Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood* 2002;100:1566-9.
  34. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998;103:361-4.
  35. D'Angelo ED, Mirra N, Rocca A, Carnelli V. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone: a new protocol for iron chelation in thalassemia major patients. *J Hematol Pediatr Oncol* 2004;26:451-3.
  36. Pootrakul P, Sriankapracha P, Sankote J, Kachintorn U, Maungsub W, Sripthra K, et al. Clinical trial of deferiprone iron chelation therapy in  $\beta$ -thalassemia / Hb E patients in Thailand. *Br J Haematol* 2003;122: 305-10.

37. Pootrakul P, Breuer W, Sametband M, Sirankpracha P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelable plasma redox activity in iron-overloaded  $\beta$ -thalassemia / Hb E patients treated with an oral chelator. *Blood* 2004;104:1504-10.
38. Naithani R, Chandra J, Sharma S. Safety of oral iron chelator deferiprone in young thalasseemics. *Eur J Haematol* 2005;74:217-20.
39. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003;361:1597-602.
40. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology* 2004, American Society of Hematology. p.14-34.
41. Shalitin S, Carmil D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Komreick L, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol* 2005; 74:93-100.
42. Suthutvoravut U, Hathirat P, Sirichakwal P, Sasanakul W, Tassaneeyakul A, Feungpean B. Vitamin E status, glutathione peroxidase activity and the effect of vitamin E supplement in children with thalassemia. *J Med Assoc Thai* 1993;76(Suppl 2):146-52.
43. Chuansumrit A, Nathalang O, Wangruangsathi S, Hathirat P, Chiewsilp P, Isarangkura P. HLA alloimmunization in patients receiving multitransfusion of red blood cells. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:419-24.
44. Nathalang O, Torcharus K, Chuansumrit A, Punyaprasiddi P, Sriphaisal T, Tatsumi N. HLA class I antibodies in thalassemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;29:801-4.