

بررسی میزان مخاطره عوارض اندوکراین بیماری تالاسمی ماژور شهرستان شیراز در مدل کاکس

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۱/۱۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۲/۹

حسین انصاری*، سیدحمیدرضا طباطبائی**

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده بهداشت، گروه بهداشت عمومی
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز، دانشکده بهداشت، گروه آمار و اپیدمیولوژی

چکیده

زمینه و هدف: تالاسمی ماژور شایع ترین کم خونی ارثی در دنیا و ایران است که درمان آن به تزریق منظم خون نیاز دارد. تزریق مکرر خون به بیماران موجب افزایش آهن ورودی به بدن شده و در صورت عدم تزریق منظم دسفرال باعث عوارض متعددی از قبیل عوارض قلبی، اختلالات غدد اندوکراین و عفونت هائی مثل ایدز و هپاتیت می گردد. هدف از این مطالعه بررسی میزان مخاطره عوارض اندوکراین و عوامل مرتبط با آن در مدل کاکس بود.

مواد و روش کار: در این مطالعه توصیفی تحلیلی مقطعی تعداد ۸۰۶ بیمار تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز به روش سرشماری با استفاده از یک پرسشنامه ساختاریافته در سال ۸۴-۱۳۸۵ مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر تعیین زمان بروز عوارض، مشخصات دموگرافیک، زمان شروع و نوع خون دریافتی و زمان شروع و نحوه دریافت دسفرال نیز ثبت گردید. عوارض توسط پزشکان متخصص در مرکز تشخیص داده می شد. داده ها با استفاده از روش های آمار توصیفی و تحلیلی (مخاطره تناسبی و فاصله اطمینان میزان مخاطره در مدل کاکس) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: دامنه سنی بیماران مورد مطالعه ۱ تا ۴۳ سال و میانگین سنی آنها $۶/۸۲ \pm ۱۵/۳۴$ سال بود. میزان شیوع هیپوگنادیسم، هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم و دیابت به ترتیب $۱۴/۵\%$ ، $۲/۴\%$ ، $۶/۹\%$ و $۷/۵\%$ و میانگین سن شروع عارضه هیپوگنادیسم، هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم و دیابت به ترتیب $۳/۶ \pm ۱۸/۴۲$ ، $۳/۵ \pm ۱۵/۸۳$ و $۴/۵ \pm ۱۶/۹۸$ و $۴/۸ \pm ۱۷/۱۹$ سال بود. میزان مخاطره عارضه هیپوگنادیسم با جنسیت، سطح سواد مادر و سن شروع تزریق دسفرال، میزان مخاطره عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم با جنسیت و وضعیت شغلی مادر و میزان مخاطره عارضه دیابت با سن شروع تزریق دسفرال ارتباط معنی داری را نشان دادند ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه گیری: شروع زودرس تزریق خون در صورت شروع دیررس تزریق دسفرال باعث بالا رفتن احتمال ابتلا به عوارض و شروع زودرس آنها می شود. برای جلوگیری از عوارض توصیه می شود که شروع تزریق خون و دسفرال به موقع و متناسب با همدیگر باشند. نقش آموزش به والدین در اینجا بسیار حائز اهمیت است. بررسی منظم و تشخیص به موقع عوارض از پیشرفت آنها جلوگیری کرده و کارائی بیمار را بالا می برد. (مجله طبیب شرق، سال هشتم، شماره ۳، پائیز ۸۵، ص ۱۶۷ تا ۱۷۷)

کلواژه ها: تالاسمی ماژور، عوارض اندوکراین، تزریق خون، تزریق دسفرال، مدل کاکس

مقدمه

تغییر شکل ظاهری و مشکلات استخوانی، ضعف و تاخیر رشد همراه است. سندرم تالاسمی در منطقه جغرافیایی اطراف مدیترانه، شبه جزیره عربستان، قسمت هایی از آفریقا، ایران،

تالاسمی شایع ترین کم خونی ارثی در دنیا و ایران است که به دلیل اشکال در تولید مقدار زنجیره های ساختمان هموگلوبین ایجاد می شود.^(۱) علائم این بیماری با کم خونی شروع و با

ترکيه، هند و آسيای جنوب شرقی شايع است. تاکنون اين بيماری از بيش از ۶۰ کشور جهان گزارش شده است که اکثراً از کشورهای واقع در کمربند تالاسمی می باشند. در حدود ۱۵ ميليون نفر نیز در سراسر دنيا حامل ژن بتا تالاسمی هستند. در ايران بالغ بر ۱۸ هزار بيمار تالاسمی زندگی می کند که اکثراً در مناطق حاشيه خليج فارس، دریای خزر و دریای عمان می باشند و هر سال به تعداد اين بيماران در کشور ما اضافه می شود.^(۱،۲) جلوگیری از تولد کودک مبتلا به تالاسمی بهترين راه حل است. زيرا درمان اين بيماران به چندین ميليون دلار هزینه نیاز دارد.^(۲،۳) ولی با توجه به مشکلات مربوط به پیشگیری و درمان قطعی اين بيماری هنوز شاهد وجود اين بيماران در جامعه هستيم^(۲)، بنابراین مطالعه در مورد اين بيماری هنوز از اهميت خاصی برخوردار است.

برای رشد طبیعی و تداوم يك زندگی سالم در اين بيماران از تزریق مکررخون استفاده می شود که متداول ترين روش درمان اين بيماری در سراسر دنيا از جمله ايران است.^(۳) تزریق مکرر خون موجب افزایش ورود آهن به بدن شده و رسوب آن در ارگان های حساس مثل کبد، غدد و قلب عوارض مهمی مانند سيروز کبدی، انواع اختلالات قلبی، ديابت، هيپوتیروئیدیسم، هيپوپاراتیروئیدیسم و هيپوگنادیسم را بوجود می آورد.^(۴-۷)

برای پیشگیری از عوارض مربوط به رسوب آهن در ارگانهای مختلف لازم است از داروهای آهن زدا مثل دسفرال به صورت زیر جلدی استفاده شود که متاسفانه اين روش درمانی به دليل مشکل بودن، وقت گیر و دردناک بودن و عدم توجه بيماران به دليل توجه نشدن، به طور صحيح و کافی انجام نمی شود.^(۱)

تا چندسال پیش، اين بيماران در دهه دوم زندگی فوت می کردند ولی امروزه با پیشرفت های درمانی و بخصوص پس از شروع درمان آهن زدائی، تحول بزرگی در درمان اين بيماران بوجود آمده است و امروزه با درمان مناسب، طول عمر نسبتاً

طولانی را برای آنها می توان انتظار داشت^(۳) ولی مسئله ای که اینجا مطرح است کیفیت زندگی اين بيماران است و نداشتن عوارض فوق در بيماران به دلایلی مهم می باشد. اول اینکه زندگی با عارضه به مدت طولانی برای فرد غير ممکن است. دوم اینکه بروز عارضه باعث تحمیل هزینه برای بيمار و سیستم بهداشتی و درمانی می شود. نهایتاً بروز عارضه بيمار و خانواده آنان را با مشکلات روانی و اجتماعی مواجه ساخته و کارآیی بيمار را به طور قابل توجهی پائین آورده و ارزش درمان را علی رغم صرف هزینه های هنگفت کاهش می دهد.^(۱) با توجه به نکات اشاره شده شناخت عوامل موثر در زودرس بودن اين عوارض اهميت زيادی دارد. تا کنون مطالعه جامعی که عوارض شايع اين بيماری را به طور همزمان مورد بررسی قرار دهد انجام نگرفته است و اکثر مطالعات انجام گرفته صرفاً شیوع بعضی از عوارض را بررسی کرده اند و در مورد سن شروع عوارض نیز بحث نکرده اند. متاسفانه نتایج تمام مطالعات حاکی از شیوع بالای عوارض ناشی از آهن در اين بيماران است.

ظاهراً مطالعه مشابهی در ايران و جهان که میزان مخاطره اين عوارض را در مدل کاکس مورد بررسی قرار دهد انجام نگرفته است. در بررسی های قبلی انجام گرفته در ایتالیا میزان شیوع عوارض ديابت، هيپوتیروئیدیسم و هيپوگنادیسم به ترتیب ۶/۴ درصد، ۱۰/۸ درصد و ۵۴/۸ درصد گزارش شده است.^(۸) در بررسی دیگری که در هنگ کنگ انجام شده میزان شیوع عوارض فوق را به ترتیب ۸/۶ درصد، ۶/۹ درصد و ۳۸/۴ درصد گزارش کرده اند.^(۹) در بررسی انجام شده در تهران شیوع ديابت، هيپوتیروئیدیسم، هيپوپاراتیروئیدیسم و هيپوگنادیسم به ترتیب ۹ درصد، ۳/۱ درصد، ۱/۷ درصد و ۲۱/۷ درصد گزارش شده است.^(۱) در مطالعه ای که در شیراز انجام گرفته، میزان شیوع عارضه هيپوتیروئیدیسم، هيپوپاراتیروئیدیسم و ديابت به ترتیب ۶ درصد، ۷/۳ درصد و ۷/۳ درصد گزارش شده است.^(۱۰) در مطالعه دیگری در تهران میزان شیوع عوارض هيپوتیروئیدیسم، هيپوپاراتیروئیدیسم و هيپوگنادیسم به ترتیب ۷/۷ درصد، ۷/۶

تعداد افراد مورد مطالعه ۸۰۶ بیمار تالاسمی ماژور یک تا ۴۳ ساله می باشد که همگی دارای پرونده بوده و به صورت دوره ای برای تزریق خون و معاینه به مرکز فوق مراجعه می کردند.

داده ها از طریق یک پرسشنامه سه قسمتی شامل مشخصات دموگرافیک، اطلاعات مربوط به سن شروع تزریق خون، نوع خون دریافتی، سن شروع و نحوه تزریق دسفرال و اطلاعات مربوط به عوارض و زمان شروع آنها، جمع آوری شده است. اطلاعات مربوط به نوع عارضه، سن شروع عارضه، سن شروع تزریق خون و دسفرال، روش تزریق دسفرال از پرونده بیماران استخراج گردیده است و در صورت کامل نبودن اطلاعات، با بیمار و همراهان وی مصاحبه شده است. جهت دقیق بودن اطلاعات مشاوره کافی با پزشک مستقر در مرکز و همراهان بیماران نیز صورت گرفته است. مراجعه بیماران با فواصل زمانی مشخص به مرکز و اهمیت بروز عارضه و توجه به آن از طرف پزشک، بیمار و خانواده و تجویز دارو و مراقبت های لازم در صورت بروز عوارض دقت اطلاعات جمع آوری شده در این مطالعه را بالا برده است. رضایت آگاهانه تمام بیماران یا والدین آنها (در بیماران با سن پائین) جلب گردید. عوارض مورد بررسی توسط پزشکان متخصص و فوق تخصص مستقر در مرکز بر اساس ضوابط و معیارهای مورد نظر برای تشخیص هر یک از عوارض تشخیص داده می شدند. در این مطالعه عوارضی که علامت بالینی نداشتند مد نظر قرار نگرفتند و فقط عارضه ای مد نظر بوده که در فرد علائم بالینی ایجاد کرده و بیمار تحت درمان قرار گرفته بود.

در این پژوهش برای توصیف داده ها از آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار، درصد) و برای تحلیل داده ها از مدل رگرسیونی کاکس استفاده کردیم. این مدل کاربرد گسترده ای در تحلیل داده های بقاء دارد و اولین بار توسط کاکس در سال ۱۹۷۲ مطرح گردید.^(۱۲) با داده های بقاء در بسیاری از مطالعات پزشکی، اجتماعی و جمعیت شناختی سر و کار دارد. در این مجموعه از داده ها، متغیر پاسخ، مدت زمان لازم تا وقوع حادثه

درصد و ۲۲/۹ درصد گزارش شده است.^(۱۱) در بعضی موارد تفاوت در بروز و شیوع این عوارض به عواملی غیر از رسوب آهن مرتبط است به طوریکه حتی می توان گفت به طور مستقیم به عدم تزریق منظم دسفرال مربوط می شود.^(۳-۵)

بر اساس آخرین آمار بنیاد امور بیماریهای خاص، در استان فارس بیش از ۲۲۰۰ بیمار تالاسمی ماژور وجود دارد که تعداد آن بیش از دو برابر تعداد کل بیماران در سراسر ایالات متحده است.^(۲) در حال حاضر تمام بیماران مبتلا به تالاسمی داسی شکل^۱ و اینتر مدیا^۲ و ماژور شهرستان شیراز به بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب مراجعه می کنند که در این مرکز علاوه بر دریافت خون و داروی آهن زدا، بررسی های دوره ای شامل قد، وزن، معاینه کامل بیمار و آزمایشات و بررسی ارگان های مختلف بخصوص کار قلب، غدد درون ریز و بیماری های عفونی مثل هیپاتیت C برای بیماران به عمل می آید. هدف از پژوهش حاضر تعیین میزان شیوع، سن شروع و عوامل موثر بر عوارض اندوکربین در بیماران مراجعه کننده به بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز در مدل کاکس بود. فرض بر این بود که علاوه بر سن شروع و نحوه تزریق دسفرال، برخی عوامل دموگرافیک نیز با بروز و میزان مخاطره این عوارض ارتباط دارند. بنابراین هدف از استفاده از این مدل تعیین عوامل مؤثر در سن شروع این عوارض (خصوصاً عوامل مرتبط با وضعیت درمان) بود تا در صورت مشاهده ارتباط، با مداخله روی آنها از عوارض جلوگیری شده یا اینکه تا حد امکان شروع این عوارض به تعویق انداخته شود و متعاقب آن کارائی بیماران بالا برود.

روش کار

در این مطالعه توصیفی تحلیلی مقطعی تمام بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز در سال ۸۵-۱۳۸۴ مورد بررسی قرار گرفتند.

- 1-Sickle Thalassaemia
- 2-Intermediate Thalassaemia

می‌باشد که از آن تحت عنوان متناسب بودن مخاطره یاد می‌شود.^(۱۶) برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری SPSS.13 استفاده شده و سطح معنی داری نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

متغیرهای مستقل مورد بررسی به صورت زیر کد گذاری شدند: گروه خونی (گروه خونی A کد ۱، گروه خونی B کد ۲، گروه خونی AB کد ۳ و گروه خونی O کد ۴)، نحوه تزریق دسفرال (به وسیله پمپ کد ۱، همراه با تزریق خون کد ۲ و تزریق عضلانی کد ۳)، جنسیت (پسر کد ۱ و دختر کد ۲)، شغل مادر (خانه دار کد ۱ و شاغل کد ۲)، وضعیت حیات پدر و مادر (زنده کد ۱ و فوت شده کد ۲)، سطح تحصیلات پدر و مادر (تحصیلات دانشگاهی کد ۱، تحصیلات متوسطه کد ۲ و بی سواد کد ۳) و سن شروع تزریق دسفرال (قبل از ۴ سالگی کد ۱، ۴-۶ سالگی کد ۲ و بعد از ۶ سالگی کد ۳). در تمام متغیرها کدهای یک به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شدند. در رابطه با تحصیلات والدین تعداد مادران و پدرانی که تحصیلات ابتدائی داشتند به ترتیب ۱۵ و ۱۹ نفر بود که به دلیل کم بودن تعدادشان کنار گذاشته شدند و بیمارانی که تحصیلات والدین آنها راهنمائی بود در گروه متوسطه تقسیم بندی شدند.

یافته ها

بیماران مورد بررسی شامل ۴۰۰ نفر مونث (۴۹/۶٪) و ۴۰۶ نفر مذکر (۵۰/۴٪) بود. ۳۲ نفر (۳/۹٪) از بیماران بیشتر از ۳۰ سال و ۳۷۲ نفر (۴۶/۱٪) از بیماران کمتر از ۱۵ سال سن داشتند. میانگین سنی کل بیماران ۱۵/۳±۶/۸۲ سال بدست آمد. میانگین سنی در زنان ۱۵/۷±۶/۷ سال و در مردان ۱۴/۹±۶/۸ سال بود که اختلاف معنی داری بین آنها مشاهده نشد. (P=۰/۷) میانگین سن شروع تزریق خون و دسفرال به ترتیب ۱۹/۱±۲۰/۱ ماه و ۵/۸±۳/۹ سال بدست آمد. اکثر بیمارانی که درمان با دسفرال را دیر شروع کرده بودند مربوط به متولدین قبل از سال ۱۳۵۴ بودند. ۴۶۵ نفر (۵۷/۷٪) از بیماران دسفرال را

ای خاص است که آن را زمان بقاء گویند. از مشخصه های این قبیل داده ها وجود موارد سانسور شده در بین آنها می باشد. در بعضی مطالعات، محدودیت زمان مطالعه یا عوامل دیگر، مانع از رخ دادن حادثه مورد نظر برای تمام افراد در دوره مطالعه می گردد. زمان بقاء برای این افراد فاصله زمانی بین ورود به مطالعه و پایان آن است. در این موارد زمان بقاء را سانسور شده در نظر می گیریم.

در این پژوهش فاصله تولد تا پایان مطالعه برای کسانی که به عارضه مبتلا نشده اند، سانسور شده است.^(۱۳) تحلیل داده های بقاء بر اساس دو تابع مهم یعنی تابع بقاء و تابع مخاطره شکل می گیرد. اگر تابع توزیع احتمال رخ دادن حادثه مورد نظر تا زمان t را با F(t) نشان دهیم، آنگاه تابع بقاء عبارت است از $S(t)=1-F(t)$ و بیان کننده احتمال رخ ندادن حادثه مورد نظر تا زمان t است. تابع مخاطره دومین مفهوم بسیار رایج در تحلیل داده های بقاء است و آن را با $\lambda(t)$ نشان می دهند. این تابع بیان کننده احتمال رخ دادن حادثه مورد نظر در فاصله کوتاهی بعد از زمان t، برای شخصی است که تا زمان t حادثه ای نداشته است. تابع تجمعی مخاطره $\Lambda(t)$ مجموع نرخ های خطر را از زمان صفر تا t نشان می دهد و رابطه بین این تابع و تابع بقاء به صورت $S(t) = \exp[-\Lambda(t)]$ می باشد^(۱۴،۱۵) کاکس از تابع مخاطره برای تعریف مدل رگرسیونی به صورت $\lambda(t, X_j) = \lambda_0(t) \exp(\beta' X_j)$ استفاده کرد.^(۸) در این مدل $\lambda_0(t)$ تابع مخاطره استاندارد (پایه)، $\lambda(t, X_j)$ تابع مخاطره برای j امین مشاهده با بردار متغیرهای مستقل $\beta' = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ و $X_j' = (X_{1j}, X_{2j}, \dots, X_{pj})$ بردار پارامترهای رگرسیونی هستند. همچنین $\frac{\lambda(t, X_j)}{\lambda_0(t)}$ مخاطره نسبی و β_i نشان دهنده تغییر در مخاطره نسبی به ازاء یک واحد افزایش در متغیر مستقل i ام است. عدم وابستگی مخاطره نسبی به زمان t از مفاهیم اصلی و اساسی در این مدل

فقط از طریق پمپ و ۳۱۷ نفر (۳۹/۳٪) هم به صورت تزریقی همراه با خون و هم با استفاده از پمپ دسفرال دریافت می کردند و ۲۴ نفر (۳٪) نیز اصلاً دسفرال تزریق نمی کردند. مقدار تزریق خون در هر نوبت نیز بر حسب سطح هموگلوبین افراد از 70^{cc} تا 780^{cc} در بیماران متغیر بود. ۶۴۶ نفر (۸۰/۱٪) از خون معمولی و ۱۶۰ نفر (۱۹/۹٪) از خون شسته شده استفاده می کردند. تنها ۲۰۹ نفر (۲۶٪) از بیماران مادرانشان و ۱۷۸ نفر (۲۲٪) از بیماران پدرانشان تحصیلات دانشگاهی داشتند.

میزان شیوع هیپوگنادیسم، هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم و دیابت به ترتیب ۱۴/۵ درصد، ۲/۴ درصد، ۶/۹ درصد و ۷/۵ درصد بدست آمد. میانگین سن شروع عوارض فوق به ترتیب $3/6 \pm 18/42$ ، $3/5 \pm 15/83$ ، $4/5 \pm 16/98$ و $4/8 \pm 17/19$ سال بدست آمد. میزان شیوع عوارض فوق فقط در بیماران بالای ۱۰ سال (تعداد بیماران بالای ۱۰ سال ۶۴۱ نفر بود) به ترتیب ۱۷/۶ درصد، ۱۸/۳ درصد، ۶/۸ درصد، ۸/۸ درصد و ۱۳/۳ درصد بدست آمد. کمترین و بیشترین میزان شیوع به ترتیب مربوط به هیپوتیروئیدیسم و هیپوگنادیسم بود و در ۱۰ درصد بیماران بیش از یک عارضه مشاهده شد.

در بررسی ارتباط بین متغیرهای مستقل و میزان مخاطره عارضه هیپوگنادیسم، متغیرهای جنس، سطح تحصیلات مادر و سن شروع تزریق دسفرال ارتباط معنی داری را نشان دادند ($P < 0/05$) و سایر متغیرهای مستقل مورد بررسی با میزان مخاطره این عارضه ارتباط معنی داری را نشان ندادند ($P > 0/05$). نتایج مربوطه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. با توجه به جدول شماره ۱ میزان مخاطره تناسبی عارضه هیپوگنادیسم در دختران ۲/۱۷ برابر پسران بود که از نظر آماری نیز معنی دار است ($P < 0/05$). در رابطه با سن شروع تزریق دسفرال، میزان مخاطره عارضه هیپوگنادیسم در بیماران که دسفرال را بعد از ۶ سالگی تزریق کرده بودند ۲/۵ برابر بیماران بود که تزریق دسفرال را قبل از ۴ سالگی شروع کرده بودند که از نظر آماری نیز معنی دار می باشد ($P < 0/05$). در رابطه با سطح تحصیلات

مادر نیز میزان مخاطره تناسبی عارضه هیپوگنادیسم در بیمارانی که مادرانشان بی سواد بودند ۱/۷ برابر بیمارانی بود که مادرانشان تحصیلات دانشگاهی داشتند که از نظر آماری نیز معنی دار است ($P < 0/05$). در بررسی ارتباط بین متغیرهای مستقل و میزان مخاطره عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم، متغیرهای جنس، وضعیت شغلی مادر و سن شروع تزریق دسفرال ارتباط معنی داری را نشان دادند ($P < 0/05$) و سایر متغیرهای مستقل مورد بررسی با میزان مخاطره این عارضه ارتباط معنی داری را نشان ندادند ($P > 0/05$). نتایج مربوطه در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. با توجه به جدول شماره ۲ میزان مخاطره تناسبی عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم در دختران ۳۰ درصد (۰/۷-۱) کمتر از پسران است که از نظر آماری نیز معنی دار است ($P < 0/05$). در رابطه با وضعیت شغلی مادر نیز میزان مخاطره تناسبی عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم در بیمارانی که مادرانشان شاغل بودند تقریباً ۲ برابر بیمارانی بود که مادرانشان خانه دار بودند که از نظر آماری نیز معنی دار است ($P < 0/05$). همانطور که جدول شماره ۲ نشان می دهد میزان مخاطره عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم در بیمارانی که دسفرال را ۴-۶ سالگی و بعد از ۶ سالگی تزریق کرده بودند به ترتیب ۱/۸ و ۲/۲ برابر بیمارانی است که تزریق دسفرال را قبل از ۴ سالگی شروع کرده بودند که از نظر آماری نیز معنی دار می باشد ($P < 0/05$). در بررسی ارتباط بین متغیرهای مستقل و میزان مخاطره عارضه دیابت، فقط متغیر سن شروع تزریق دسفرال ارتباط معنی داری را نشان داد ($P < 0/05$) و سایر متغیرهای مستقل مورد بررسی با میزان مخاطره این عارضه ارتباط معنی داری را نشان ندادند ($P > 0/05$). نتایج مربوطه در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. با توجه به جدول شماره ۳ میزان مخاطره تناسبی عارضه دیابت در بیمارانی که دسفرال را بعد از ۶ سالگی تزریق کرده بودند ۱/۸ برابر بیمارانی بود که تزریق دسفرال را قبل از ۳ سالگی شروع کرده بودند که از نظر آماری نیز معنی دار می باشد ($P < 0/05$).

جدول شماره ۱: نتایج برآورد ضرایب (رگرسیون پندگانه کاکس برای عارضه هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور برای متغیرهای جنس،

سن شروع تزریق دسفرال و سطح تمصیلات مادر، شهرستان شیراز، سال ۸۵-۱۳۸۴

| متغیر مستقل | ضریب رگرسیونی (β) | انحراف معیار | مخاطره تناسبی * | فاصله اطمینان ۹۵٪ میزان مخاطره | سطح معنی داری (P-Value) |
|---|-------------------|----------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| جنس پسر دختر | ۰/۷۷۲ | ۰/۲۱۰ | ۱/۰۰ ۲/۱۷ | ۱/۱۲-۳/۲۰ | ۰/۰۲ (**) |
| سن شروع تزریق دسفرال قبل از ۴ سالگی ۴-۶ سالگی بعد از ۶ سالگی | ۰/۲۱۰ ۰/۹۳۰ | ۰/۱۶۰ ۰/۴۲۰ | ۱/۰۰ ۲/۵۰ | ۰/۹۰-۱/۶۰ ۱/۵۰-۳/۰۷ | ۰/۰۷۰ ۰/۰۳۰ (**) |
| سطح تحصیلات مادر دانشگاهی متوسطه پای سواد | ۰/۴۹۵ ۰/۵۵۱ | ۰/۴۷۸ ۰/۱۷۸ | ۱/۰۰ ۱/۵۸ ۱/۷۳ | ۰/۶۲-۴/۳۰ ۱/۲۲-۲/۴۵ | ۰/۳۰۰ ۰/۰۲۰ (**) |

* Proportional Hazard Rate ** P-value <0.05

جدول شماره ۲: نتایج برآورد ضرایب (رگرسیون پندگانه کاکس برای عارضه هیپو پاراتیروئیدیسم در بیماران تالاسمی ماژور برای جنس،

وضعیت شغلی مادر و سن شروع تزریق دسفرال، شهرستان شیراز، سال ۸۵-۱۳۸۴

| متغیر مستقل | ضریب رگرسیونی (β) | انحراف معیار | مخاطره تناسبی * | فاصله اطمینان ۹۵٪ میزان مخاطره | سطح معنی داری (P-Value) |
|---|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| جنس پسر دختر | -۰/۳۵۴ | ۰/۱۴۴ | ۱/۰۰ ۰/۷۰ | ۰/۵۲-۰/۹۰ | ۰/۰۱۴ (**) |
| وضعیت شغلی مادر خانه دار شاغل | - ۰/۷۱۰ | - ۰/۳۱۰ | ۱/۰۰ ۲/۰۷ | - ۱/۱۰-۳/۷۰ | - ۰/۰۵۰ (**) |
| سن شروع تزریق دسفرال قبل از ۴ سالگی ۴-۶ سالگی بعد از ۶ سالگی | - ۰/۶۲۰ ۰/۷۹۰ | - ۰/۲۱۰ ۰/۳۷۰ | ۱/۰۰ ۱/۸۵۰ ۲/۲۰ | - ۱/۲۳-۲/۸۰ ۱/۰۶-۴/۵۰ | - ۰/۰۵۰ (**) ۰/۰۵۰ (**) |

* Proportional Hazard Rate ** P-value <0.05

جدول شماره ۳: نتایج برآورد ضرایب (رگرسیون پندگانه کاکس برای عارضه دیابت در بیماران تالاسمی ماژور برای سن شروع تزریق دسفرال

شهرستان شیراز سال ۸۵-۱۳۸۴

| متغیر مستقل | ضریب رگرسیونی (β) | انحراف معیار | مخاطره تناسبی * | فاصله اطمینان ۹۵٪ میزان مخاطره | سطح معنی داری (P-Value) |
|---|---------------------|-------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| سن شروع تزریق دسفرال قبل از ۴ سالگی ۴-۶ سالگی بعد از ۶ سالگی | - ۰/۲۳۲ ۰/۵۹۰ | - ۰/۲۴ ۰/۲۱ | ۱/۰۰ ۱/۲۶ ۱/۸۰ | - ۰/۷۷-۲/۰۵ ۱/۱۹-۲/۷۰ | - ۰/۳۰۰ ۰/۰۵ (**) |

* Proportional Hazard Rate ** P-value <0.05

بحث

صورت میزان شیوع و بروز عوارض بالا رفته و زندگی بیمار را تحت تاثیر قرار می دهد. همچنین نتایج نشان داد که آگاهی و سطح سواد بالای والدین در جلوگیری از شروع زودرس عارضه هیپوگنادیسم موثر است. بنابراین آموزش به بیمار و والدین در این موارد از اهمیت خاصی برخوردار است. نتیجه دیگر این

این تحقیق نشان داد که شروع به موقع تزریق خون در صورت عدم تزریق دسفرال یا شروع دیررس آن باعث بالا رفتن میزان بروز عوارض اندوکراین و شروع زودرس آنها می شود. بنابراین علاوه بر توجه به زمان شروع تزریق خون باید به شروع زودرس و به موقع تزریق دسفرال نیز توجه کرد. زیرا در غیر این

مطالعه وجود رابطه بین جنسیت بیماران و میزان مخاطره و بروز عوارض هیپوپاراتیروئیدیسم و هیپوگنادیسم بود، به طوری که بروز عارضه هیپوگنادیسم در بیماران مؤنث و بروز عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم در بیماران مذکر بیشتر بود. در این مطالعه وضعیت شغلی مادر نیز با میزان مخاطره عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم ارتباط نشان داشت.

بیشتر مطالعاتی که در مورد شیوع عوارض بیماری تالاسمی صورت گرفته است تنها بخشی از عوارض را مورد بررسی قرار داده است و مطالعه حاضر این مزیت را دارد که تمام عوارض اندوکراین را به صورت همزمان مورد بررسی قرار داده و علاوه بر میزان شیوع، سن شروع عارضه و برخی فاکتورهای موثر در آن را نیز در نظر گرفته است. به دلیل اینکه مطالعه مشابهی مشاهده نشد که میزان مخاطره عوارض این بیماری را در مدل کاکس مورد بررسی قرار داده باشد، لذا قادر به مقایسه مستقیم نتایج بدست آمده با سایر مطالعات نیستیم و صرفاً در مورد نتایج بدست آمده در این مطالعه بحث می کنیم.

یافته های بدست آمده در این مطالعه در مورد شیوع و در برخی موارد سن شروع عوارض با مطالعات قبلی انجام گرفته در ایتالیا، آمریکا و چین^(۸،۹،۱۷،۱۸،۱۹) و همچنین با مطالعات قبلی انجام گرفته در ایران^(۱۰،۱۱) مقایسه شد که با نتایج بعضی از این مطالعات هم خوانی داشت و در برخی موارد کمتر یا بیشتر از آنها بود. عوامل محیطی، تعداد افراد مورد بررسی، نحوه تشخیص، کیفیت درمان و سطح آگاهی و نحوه مطالعه می تواند این تفاوت ها را توجیه کند.

نتایج بدست آمده در این مطالعه نشان می دهد که میزان مخاطره عارضه هیپوگنادیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم و دیابت با سن شروع تزریق دسفرال ارتباط معنی داری دارد. بالا بودن خطر ابتلا به عوارض فوق در بیمارانی که دسفرال درمانی را دیر شروع کرده اند، به خاطر تجمع آهن در بافتهای مختلف بدن است که یافته های بررسی حاضر یافته های مطالعات قبلی^(۸-۱۱) را در این مورد تأیید می کند و کاملاً توجیه پذیر است. با توجه

به این نتیجه توصیه می شود که دسفرال درمانی به موقع و قبل از رسوب آهن در بافتهای حساس بدن شروع شود و حتماً متناسب با تزریق خون در بیماران باشد. البته توجه کافی گروه درمانی و توجیه نزدیکان بیمار در این مورد از اهمیت خاصی برخوردار است. در مطالعه حاضر رابطه معنی داری بین مخاطره تناسبی عوارض هیپوگنادیسم و هیپوپاراتیروئیدیسم در دو جنس مشاهده شد. طبق یافته های این مطالعه، خطر عارضه هیپوگنادیسم در تمام سنین در دختران بیشتر از پسران است که احتمالاً به خاطر زودتر شروع شدن سن بلوغ و پائین بودن سن بلوغ در زنان نسبت به مردان باشد که این عوارض در زنان زودتر شروع شده و بهتر تشخیص داده می شود و تشخیص آن در زنان راحت تر اتفاق می افتد. بنابراین بررسی این عارضه در دختران و توجه بیشتر گروه درمانی به آنها از اهمیت بیشتری برای جلوگیری از بروز زودرس این عارضه دارد. این عارضه علاوه بر مشکلات جسمی، مشکلات روحی و روانی را نیز به دنبال دارد و شیوع آن نیز طبق مطالعات انجام گرفته تا حدودی بیشتر از سایر عوارض است^(۱۰،۱۱) بنابراین باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد. میزان مخاطره ابتلا به عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم در این مطالعه در پسران بیشتر از دختران است که البته نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه احساس می شود و بهتر است که این عارضه در پسران با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گیرد و در سنین پائین به آن توجه شود.

در این مطالعه سطح تحصیلات مادر ارتباط معنی داری را با میزان مخاطره تناسبی عارضه هیپوگنادیسم نشان داد. به طوری که خطر ابتلا به این عارضه در بیمارانی که مادران آنها از سواد کمتری برخوردار بودند، بیشتر از سایر بیماران بود. به نظر می رسد تاثیر سواد به خاطر آگاهی بالای مادران بوده است، بنابراین هرچه آگاهی مادران در مورد نحوه درمان، اهمیت درمان و عوارض این بیماری بالا باشد، کنترل این بیماری نیز بهتر صورت خواهد گرفت زیرا مادران توجه بیشتری به فرزندان بیمار خود خواهند داشت. این یافته نشان می دهد که علاوه بر

بیماران، آموزش به والدین و توجیه آنها در جهت اهمیت کنترل بیماری برای جلوگیری از بروز عوارض از اهمیت خاصی برخوردار است. با توجه به اینکه بیمارانی که مادران آنها سطح سواد بالاتری دارند از وضعیت اجتماعی اقتصادی بهتری نیز برخوردارند و نیز با توجه به اثر مثبت سواد و آگاهی بالاتر، آموزش به والدین کم سواد و بالا بردن آگاهی های والدین و بیماران در مورد چگونگی درمان و رخداد عوارض و اهمیت زودرس بودن آن و توجه به فاکتورهای موثر بر نحوه درمان درست ضروری به نظر می رسد. ضمناً از آنجا که به نظر می رسد افزایش آگاهی مادر مهمتر از پدر باشد، آموزش به مادران مهمتر است و باید بیشتر مد نظر قرار گیرد.

یکی دیگر از یافته های این مطالعه مشاهده ارتباط معنی دار آماری بین وضعیت شغلی مادر با میزان مخاطره عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم است به طوری که خطر ابتلا به این عارضه در تمام سنین در بیمارانی که مادرانشان شاغل بودند نسبت به بیمارانی که مادرانشان خانه دار بودند بیشتر بود. احتمالاً به این دلیل است که مادرانی که شاغل هستند به دلیل مشغله کاری به کنترل بیماری و چگونگی درمان بیماری فرزندانهمچنین به مسئله توجیه فرزندان بیمارشان از نظر تزریق منظم و به موقع دسفرال، توجه کافی ندارند و برعکس مادرانی که شاغل نیستند فرزندان بیمارشان را بیشتر تحت نظر دارند و به آنها توجه می کنند. بنابراین توصیه می شود که مادران شاغل، احياناً به خاطر شغل و کار، فرزندان بیمار خود را فراموش نکرده و به کیفیت زندگی فرزندان خود بیشتر توجه کرده و این مسئله را مهم تلقی کنند. عارضه هیپوتیروئیدیسم به دلیل پائین بودن شیوع و هپاتیت C به دلیل داشتن عامل عفونی و راه انتقال مشخص در این مدل مورد بررسی قرار نگرفتند و به نظر می رسد ضرورتی برای انجام این کار نباشد. با توجه به اینکه هنوز شاهد بروز این بیماری و وجود تعداد قابل توجهی بیمار تالاسمی ماژور در سنین پائین در کشور هستیم و از آنجا که ابتلا به عوارض مختلف به ضرر بیمار، خانواده، اجتماع و سیستم درمان کشور

است، توجه به عوامل مداخله گر احتمالی و مخدوش ساز در طراحی مطالعات جدید در این زمینه و تعیین اثر واقعی فاکتورهای مختلف در بروز هر یک از این عوارض ضروری است. تشخیص به موقع و دقیق این عوارض نیز اهمیت زیادی دارد، زیرا با تشخیص به موقع، درمان مناسب نیز همراه آن صورت گرفته و از پیشرفت عوارض جلوگیری خواهد شد و متعاقب آن کیفیت زندگی بیمار نیز بهتر می شود.

باید توجه داشت که هنوز شاهد تولد بیمار تالاسمی در کشور هستیم و متعاقب آن بروز عوارض در صورت عدم درمان صحیح دور از انتظار نیست. از آنجا که بروز عوارض از جهات زیادی مانند هزینه، زمان، مشکلات روحی واجتماعی برای بیمار و خانواده های آنان دارای اهمیت است، باید هرچه بیشتر مورد توجه قرار گیرد. به طور کلی نتایج این تحقیق بر شروع به موقع و مصرف منظم دسفرال و تزریق خون، افزایش آگاهی والدین و بیماران در رابطه با بیماری، عوارض و هزینه آن و توجیه بیماران و والدین در جهت اهمیت درمان بیماری و زندگی بدون عارضه تاکید می کند. از نتایج دیگر این تحقیق این است که نحوه تزریق دسفرال، نوع خون تزریقی و گروه خونی هیچ تاثیری در میزان مخاطره عوارض قلبی و اندوکراین در این بیماران ندارد.

طراحی یک مطالعه آینده نگر و ثبت زمان دقیق بروز عوارض نتایج بهتر و دقیق تری بدست می دهد، اما فقدان زمان کافی برای طراحی چنین مطالعه ای از محدودیتهای تحقیق حاضر بود. در اکثر موارد به مرور زمان بیماران از روش درمان آهن زدایی خسته می شوند و در سنین بلوغ که در اوج مشکلات روحی و روانی قرار می گیرند کمتر نسبت به این درمان تمایل نشان می دهند. اینجاست که نقش آموزش درست و توضیح عوارض بیماری در درمان درست آهن زدایی مشخص می شود. متأسفانه در صورت عدم مصرف، و یا مصرف نادرست دسفرال میزان ابتلا و مرگ و میر ناشی از عوارض به شدت افزایش می یابد.^(۲۰) با افزایش سن بیماران میزان مخاطره تمام عوارض افزایش پیدا می کرد، اما این میزان مخاطره در بیمارانی که

سپاسگزاری

از سرکار خانم فوزیه لطفی و پرسنل بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز و بیماران و همراهان شرکت کننده در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد. این بررسی با پشتیبانی مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام گرفته است.

مادرانشان خانه دار و با تحصیلات بالا بود و نیز در بیمارانی که تزریق دسفرال را به موقع شروع کرده بودند به نسبت پائین تر بود، که با توجه به این که این بیماران نیاز مکرر به تزریق خون دارند و با افزایش سن تجمع آهن در بافت ها افزایش پیدا می‌کند و همچنین با اشاره به عوامل مرتبط در بالا، این نتیجه توجیه پذیر بوده و نیاز به بررسی بیشتر ندارد.

References**منابع**

1. ربانی علی، آذرکیوا آریتا، فرهادی لنگرودی محمد، کوروسداری غلامحسین. بررسی وضعیت بالینی ۴۱۳ بیمار تالاسمی. مجله دانشکده پزشکی تهران ۱۳۷۹؛ دوره ۵، شماره ۵۸: صفحات ۴۱-۳۵.
2. حق شناس منصور، عزیزی فریدون، حاتمی حسین، جانقربانی محسن. اپیدمیولوژی و کنترل بیماریهای شایع در ایران، چاپ دوم. تهران: انتشارات خسروی، ۱۳۸۰، صفحات ۲۶۲-۲۵۴.
3. Palis J, Segal GB. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood Rev.*1998; 12: 106-14.
4. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplation in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.*1998; 30: 270-5.
5. Zafeiroid DJ, Konsi AA, Tsantali CT, Kontoponlos EE. Pediatr Neurophysiologic evaluation of long-term deferoxamin therapy in beta thalassemia patients. *Neurol.*1998; 18: 420-4.
6. Richardson DR, Ponka EP. Development of iron chelators to treat iron overload disease and their use as experimental tools to probe intracellular iron metabolism. *A M J Hematol.*1998; 58: 299-305.
7. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian cooperative group for botomy treatment of transplanted thalassemia patients. *Blood.* 1997,90;994-8.
8. Borgna-Pignatti C, Rogolotto S, De Estefano P. Survival&disease complication in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004; 89: 1187-93.
9. Li CK, Luk CW, Ling SC, et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong. *Hong Kong medical journal.*2002;8: 255-60.
10. Karamifar H, Shahriari M, Sadjdzizn N. Prevalence of endocrine complications in beta-thalassemia major in the IRI. *East Meditter Health Journal.* 2003; 9: 55-60.

11. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: A multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine Disorders*. 2003; 3: 1-6.
12. Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, 1972, 34,187-220.
13. Anderson PK, Gill RD. Cox regression model for counting processes: A large sample study. *Ann Statist*.1982, 10, 1100-120.
14. Marubini E, Valsecchi M G. Analyzing survival data from clinical trials and observational studies. John Wiley, New York, 1985.
15. Hess R K. Graphical methods for assessing violations of proportional hazards assumption in Cox regression. *Statistics in medicine* 1995, 14, 1707-23.
16. Abrams K R. Regression models for survival data. In: statistical analysis of medical DATA: New Developments. Everitt, B S and Dunn G. Arnold, London. 1998.
17. Melody J, Ellis J, Alan R. Complications of beta-thalassemia major in North American. *Blood*. 2004; 104: 34-9.
18. Borgna-Pignatti C, Simone R, Piero DS. Survival & disease complication in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*.1994; 30: 227-31.
19. Italian Working Group on Endocrine Complications in NON-endocrine disease. Multicenter study on prevalence of Endocrine complications in thalassaemia major. *Clinical endocrinol. (OXF)* 1995; 42: 581-6.
20. Lau KY, Chan YL, Iam WW, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of the pituitary gland and hypothalamus in thalassemic children with evaluated serum ferritin levels. *BMC Endocrine Disorders*. 1998; 34: 1225-8.

Assessment of proportional hazard rate of endocrine disease in major beta-thalassemia in Shiraz 2005-2006

Ansari H., MSc*; Tabatabaei SHR., MSc**

Background: *Thalassemia is the most common hemolytic anemia in Iran and around the world that needs regular blood transfusion. Transfusion leads to iron overload in the body. Absence or irregular chelation therapy in these patients leads to various complications such as cardiac diseases, endocrine disorders and infectious diseases like HIV and hepatitis. The purpose of this study was to evaluate the hazard rate of endocrine disease and related factors using COX model.*

Materials and Methods: *This cross-sectional study was carried out on eight-hundred and six thalassemic (406 male and 400 female) patients referring to Cooley's ward of Dastgheib hospital in Shiraz who were studied using a structured questionnaire through enumeration method. Age of occurrence, demographic information, age of onset and type of transfusion, and age of onset and method of chelation therapy were specified. Specialist physicians diagnosed the complications. Data were analyzed using descriptive and analytical (Proportional hazard rate and its confidence interval using COX model) statistical.*

Results: *The range of the subject's age was between 1- 43 years and mean age \pm SD was 15.34 ± 6.82 years. The prevalence rate of hypogonadism, hypothyroidism, hyperparathyroidism and diabetes mellitus was 14.5%, 2.4%, 6.9% and 7.5% respectively and the mean age of onset of hypogonadism, hypothyroidism, hypoparathyroidism and diabetes mellitus was 18.42 ± 3.6 , 15.83 ± 3.5 , 16.98 ± 4.5 and 17.19 ± 4.8 respectively. There was a significant association between proportional hazard rate of all complications and age of chelation therapy onset ($P < 0/05$). Proportional hazard rate of hypogonadism also was related to the sex and educational level of the patient's mothers ($P < 0/05$). Proportional hazard rate of hyperparathyroidism also was related to sex and occupational status of the patient's mothers.*

Conclusions: *Early onset of blood transfusion with late onset of chelating increases the occurrence probability and early onset of complications. To prevent these complications, it is recommended that onset of blood transfusion be according to the onset of chelating. Educational level of parents and educating parents and patients is very important. Progression of complications can be prevented by regular survey and early diagnosis of complications and can lead to high efficacy of patients.*

KEY WORDS: *Complications, Major thalassemia, Transfusion, Chelation therapy, COX model.*

*Public health Department, School of public Health, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

** Epidemiology Dept. Faculty of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran