

# بررسی عوامل مرتبط با رخداد هیپوگنادیسم در بیماری تالاسمی ماژور

## با استفاده از مدل تحلیل بقاء

حسین انصاری<sup>۱</sup> - ظفر پریسای<sup>۲</sup> - سید حمید رضا طباطبایی<sup>۳</sup> - فاطمه رخشانی<sup>۴</sup> - نجف زارع<sup>۵</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** هیپوگنادیسم از شایع ترین عارضه اندوکراین در بیماران تالاسمی ماژور می باشد. عدم شروع به موقع و تزریق نامنظم دسفرال، باعث بالا رفتن بار آهن در بدن بیماران شده و در کنار سایر عوارض باعث عارضه فوق نیز می شود. این عارضه علاوه بر اختلال جسمی به لحاظ روانی و رفتاری نیز تأثیر خود را به بیمار و خانواده وی نشان می دهد. هدف از این مطالعه بررسی شیوع این عارضه و تعیین عوامل مؤثر بر رخداد و احتمال تجمعی رخداد این عارضه می باشد. **روش تحقیق:** در این مطالعه آنالیز بقای ۶۴۱ بیمار تالاسمی ماژور بالای ۱۰ سال شهرستان شیراز، با استفاده از یک پرسشنامه ساختار یافته مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر تعیین زمان بروز عارضه، مشخصات دموگرافیک، نوع خون دریافتی و زمان شروع و نحوه دریافت دسفرال نیز ثبت گردید. عارضه توسط پزشکان متخصص تشخیص داده می شد. داده ها با استفاده از آمار توصیفی و تحلیلی (نسبت شانس، آزمون  $\chi^2$ ، t مستقل و Log Rank) مورد بررسی قرار گرفت. **یافته ها:** میانگین سنی بیماران در این مطالعه  $5/3 \pm 17/33$  سال بود. میزان شیوع هیپوگنادیسم  $1/18/3$  بدست آمد که در دختران و پسران به ترتیب  $24/9\%$  (۸۱ نفر) و  $11/4\%$  (۳۶ نفر) بود. خطر ابتلا به عارضه در دختران  $2/6$  برابر پسران و در بیمارانی که مادرانشان تحصیلات دانشگاهی نداشتند  $2/2$  برابر بیمارانی بود که مادرانشان تحصیلات دانشگاهی داشتند که هر دو مورد از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0/05$ ). سن شروع عارضه  $3/6 \pm 42/18$  سال و در دختران و پسران به ترتیب  $7/08 \pm 17/13$  و  $2/57 \pm 19/31$  سال به دست آمد ( $p > 0/05$ ). شیوع این عارضه با نوع خون دریافتی و نحوه تزریق دسفرال ارتباط معنی داری نشان نداد. در بررسی این عارضه در مدل تحلیل بقاء با استفاده از آزمون لگاریتم رتبه ها، احتمال تجمعی رخداد این عارضه با متغیرهای جنس و سن شروع تزریق دسفرال ارتباط معنی داری را نشان داد ( $p < 0/05$ ). میانه زمان بقای بدون عارضه نیز  $26/5$  سال بدست آمد.

**نتیجه گیری:** شروع زودرس تزریق خون در صورت شروع دیررس تزریق دسفرال باعث بالا رفتن احتمال ابتلا به این عارضه و شروع زودرس آن می شود. برای جلوگیری از این عارضه 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 این عارضه از پیشرفت آن جلوگیری کرده و کارایی بیمار را بالا می برد.

**کلید واژه ها:** تالاسمی ماژور؛ عارضه؛ هیپوگنادیسم؛ تزریق خون؛ تزریق دسفرال؛ آنالیز بقاء

افق دانش؛ فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد (دوره ۱۴؛ شماره ۱؛ بهار سال ۱۳۸۷)

پذیرش: ۱۳۸۷/۵/۸

اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۴/۱۹

دریافت: ۱۳۸۶/۱۱/۱

۱- نویسنده مسؤول؛ مربی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

آدرس: زاهدان- میدان مشاهیر- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی - دانشکده بهداشت- گروه آمار و اپیدمیولوژی

تلفن: ۰۵۴۱-۲۴۱۹۴۰۱ - نمابر: ۰۵۴۱-۲۴۲۵۳۷۵ - پست الکترونیکی: ansarih@zdmu.ac.ir

۲- کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، مرکز بهداشت استان، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج

۳- استادیار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۴- دانشیار، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

۵- استادیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## مقدمه

تالاسمی یکی از شایع ترین بیماریهای ارثی در ایران و جهان است (۱) و در کشور ایران که بر روی کمر بند تالاسمی جهان قرار گرفته است در حال حاضر متجاوز از ۳۰۰۰۰۰۰ نفر مبتلا به بتا تالاسمی مینور و حدود ۲۰۰۰۰ نفر بتا تالاسمی ماژور زندگی می کند که سالانه نزدیک به ۱۰۰۰ نفر به تعداد آنها افزوده می شود که اهمیت این بیماری را در کشور نشان می دهد (۱،۲).

این بیماری با کم خونی شروع و با تغییر شکل ظاهری و مشکلات استخوانی، ضعف و تاخیر رشد همراه است که مسئله اخیر علاوه بر مشکلات جسمی از لحاظ روانی و اجتماعی نیز از اهمیت فوق العاده ای برخوردار است (۳،۴).

شایع ترین عارضه اختلالات عملکرد غدد درون ریز در بیماران تالاسمی ماژور هیپوگنادیسم می باشد که ارتباط مستقیمی با سطح فریتین و آهن سرم دارد و به صورت تأخیر در ظهور علائم بلوغ جنسی ظاهر می نماید (۴،۵). در اکثر مطالعات انجام گرفته در زمینه عوارض بیماری تالاسمی ماژور بیشترین میزان شیوع را این عارضه به خود اختصاص داده است که از نظر روانی نیز بیشترین اهمیت را در بین عوارض مختلف این بیماری دارد و به لحاظ روانی و رفتاری نیز تأثیر خود را به بیمار و خانواده های آنها نشان می دهد (۴). در مطالعات قبلی انجام گرفته در ایتالیا و هنگ کنگ (۶،۷) میزان شیوع این عارضه به ترتیب ۵۴/۷٪ و ۳۸/۴٪ گزارش شده است. در مطالعات انجام گرفته در ایران نیز میزان شیوع این عارضه به ترتیب در شهرهای تهران و زاهدان ۲۱/۳٪ و ۵۰٪ گزارش شده است (۵،۸).

مصرف دسفرال با پایین آوردن سطح فریتین سرم می تواند در کاهش این اختلالات غدد درون ریز کمک موثری نماید ولی متأسفانه دسفرال در این بیماران درست و منظم مصرف نمی شود و این عدم مصرف صحیح خود با متغیرهای دموگرافیکی مختلفی مرتبط است (۱) که مطالعه و شناخت این متغیرها از اهمیت بالایی در جهت درمان درست این بیماری برخوردار است، زیرا صرفاً زنده نگهداشتن بیماران با صرف هزینه های میلیونی بدون توجه به کیفیت زندگی بیماران اهمیت زیادی ندارد بلکه مسئله مهم، درمان درست در این بیماران بوده که با شناخت عوامل مرتبط در این زمینه و تعیین عوامل مؤثر در

بروز عارضه زودرس می توان قدم مهمی در جهت بهبود بخشیدن به کیفیت زندگی این بیماران برداشت و حتی الامکان بروز این عوارض مختلف از جمله عارضه مورد بحث را به تأخیر انداخت، زیرا بروز عارضه و خصوصاً زودرس بودن آن از نظر هزینه و تحمیل بار روانی و اجتماعی بر بیمار و خانواده او اهمیت دارد. متأسفانه مطالعات انجام گرفته در ایران و جهان صرفاً شیوع این عارضه را مورد بررسی قرار داده اند و زمان شروع عارضه و عوامل مؤثر بر آن در مدل تحلیل بقاء، مد نظر نبوده است در حالی که پاسخ به این سؤال نیز اهمیت دارد که چگونه می توان از این عارضه جلوگیری کرد و یا آن را به تعویق انداخت.

مزیت این مطالعه این است که علاوه بر تعیین میزان شیوع عارضه فوق، سن شروع عارضه و عوامل مؤثر بر آن و فاکتورهای مؤثر در درمان درست بیماران را در یک مدل آماری به نام تحلیل بقاء مورد بررسی قرار داده است. پژوهش حاضر با هدف تعیین میزان شیوع این عارضه و سن شروع آن و وضعیت متغیرهای مرتبط با درمان در این بیماران انجام گرفته است تا با کنترل عوامل مؤثر، از بروز یا شروع زودرس این عارضه جلوگیری شده و کارایی بیمار بالا برود تا گامی در جهت کاهش مشکلات جسمی، روانی و اجتماعی این بیماران و خانواده های آنان برداشته شود.

با توجه به شیوع بالای بیماری تالاسمی ماژور در ایران از جمله شهرستان شیراز و با در نظر گرفتن این نکته که بروز عارضه هیپوگنادیسم علاوه بر تحمیل هزینه اضافی کارایی بیمار را کاهش داده و بار روانی و اجتماعی زیادی را بر بیمار و خانواده وی تحمیل می کند و با توجه به این که علاوه بر نحوه درمان، متغیرهای دموگرافیک و مرتبط با درمان نیز در این زمینه دخیل هستند، بر آن شدیم تا احتمال تجمع عارضه رخداد عارضه هیپوگنادیسم و عوامل مؤثر بر آن را در این بیماران بررسی نماییم.

## روش تحقیق

این مطالعه در سال ۸۵-۸۴ به صورت آنالیز بقاء بر روی ۶۴۱ بیمار تالاسمی ماژور بالای ۱۰ سال در شهرستان شیراز که همگی بعد از سال ۱۳۴۰ متولد شده بودند انجام شد. در این

شکست های مشاهده شده در گروه  $A_m$ ،  $E_i$  تعداد شکست های مورد انتظار در گروه  $i$  ام و  $W$  ضریب وزنی است. در حالت های مختلف این آماره اعداد خاصی را به خود می گیرد (۹).

$VAR(L^{(i)})$  نیز واریانس بین گروههاست. در این روش ابتدا گروه اول با گروه ادغامی دو تا  $K$  و بعد از آن گروه دو با گروه ادغامی سه تا  $K$  به همین ترتیب مورد مقایسه قرار می گیرد. در این نوع ادغام گروهها می توان نشان داد واریانس مجموع کل گروهها برابر با مجموع واریانس تک تک گروه هاست (۱۰). جهت تحلیل داده ها از آزمون های کای دو، نسبت شانس و آزمون  $T$  مستقل نیز استفاده شد. سطح معنی داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. داده ها در نرم افزار SPSS و Epi Info تجزیه و تحلیل شده اند.

### یافته ها

گروه مورد بررسی شامل ۳۲۵ (۵۰/۷٪) دختر و ۳۱۶ (۴۹/۳٪) پسر بود. ۳۲ نفر (۴/۹٪) از بیماران بیشتر از ۳۰ سال و ۲۰۷ نفر (۳۲/۳٪) از بیماران کمتر از ۱۵ سال سن داشتند. میانگین سنی بیماران مورد بررسی  $۱۷/۳۲ \pm ۵/۳$  سال بدست آمد. میانگین سنی در دختران  $۱۷/۶۱ \pm ۵/۲$  سال و در پسران  $۱۷/۰۲ \pm ۵/۴$  سال بود که اختلاف معنی داری بین آنها مشاهده نشد ( $p=۰/۷$ ).

میانگین سن شروع تزریق خون و دسفرال به ترتیب  $۱۹/۱ \pm ۲/۰$  ماه و  $۵/۸ \pm ۳/۹$  سال بدست آمد. اکثر بیمارانی که دسفرال درمانی را دیر شروع کرده بودند متولدین قبل از سال ۱۳۵۴ بودند و اکثر بیمارانی که در سالهای اخیر متولد شده بودند دسفرال درمانی را به موقع شروع کرده بودند. ۳۹۸ نفر (۶۲/۱٪) از بیماران دسفرال را فقط از طریق پمپ و ۲۳۹ نفر (۳۷/۳٪) هم به صورت تزریقی همراه با خون و هم با استفاده از پمپ دسفرال تزریق می کردند و ۴ نفر (۰/۶٪) نیز اصلاً دسفرال تزریق نمی کردند. مقدار تزریق خون در هر نوبت نیز بر حسب سطح هموگلوبین افراد از  $۲۰۰cc$  تا  $۷۸۰cc$  در بیماران متغیر بود. ۴۹۲ نفر (۷۶/۸٪) از خون معمولی و ۱۴۹ نفر (۲۳/۲٪) از خون شسته شده استفاده می کردند. تنها ۱۰۱ نفر (۱۵/۷٪) از بیماران، مادرانشان تحصیلات دانشگاهی داشتند.

مطالعه تمام بیماران تالاسمی ماژور بالای ۱۰ سال مراجعه کننده به بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز (که غیر از استان فارس، از استان بوشهر و کهکیلویه و بویر احمد نیز به این مرکز مراجعه می کنند) مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه این بیماران دارای پرونده بوده و با فواصل زمانی تعیین شده و منظم جهت تزریق خون، دریافت دسفرال و انجام آزمایش ها و ملاقات با پزشکان متخصص به مرکز فوق مراجعه می کردند. در این بررسی علاوه بر تعیین شیوع این عارضه، سن شروع عارضه نیز در بیماران جهت تحلیل بقاء، با استفاده از پرونده ها و مصاحبه با بیماران و همراهان آنها و با مشاوره پزشکان متخصص در مرکز تعیین شد. 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 این عارضه، دقت اطلاعات جمع آوری شده در این مطالعه را بالا برده است. ابزار جمع آوری اطلاعات یک پرسشنامه بود که اطلاعات دموگرافیک، اطلاعات مربوط به نحوه تزریق خون و دسفرال و زمان رخداد عارضه مورد بررسی در آن ثبت می شد. تشخیص عارضه توسط پزشکان فوق تخصص غدد در مرکز انجام می گرفت. لازم به ذکر است که مواردی مد نظر قرار گرفت که دارای علائم بالینی بوده و توسط پزشک تشخیص داده می شد و همچنین بیماران تحت درمان با داروهای مورد نظر بودند. مواردی که احتمالاً به صورت تحت بالینی بودند مد نظر قرار نگرفتند. رضایت آگاهانه تمام بیماران یا والدین آنها (در بیماران با سن پایین) جلب گردید.

بعد از ترسیم منحنی بقاء عاری از عارضه هیپوگنادیسم در این بیماران به صورت  $1-S(t)$  در مدل کاپلان مایر و تعیین احتمال تجمعی رخداد عارضه هیپوگنادیسم در سنین مختلف، جهت تحلیل تک متغیره و تعیین فاکتورهای موثر در وضعیت رخداد این عارضه و بررسی وجود تفاوت بین منحنی های بقاء (در اینجا بقاء بدون عارضه، یعنی مثلاً احتمال اینکه فرد ۳۰ سال بدون عارضه زندگی کند چقدر است) و برآورد زندگی عاری از عارضه هیپوگنادیسم در زیرگروههای متغیرهای مورد بررسی از آزمون لگاریتم رتبه ها استفاده شد. آماره این آزمون برای  $K$  گروه عبارت است از:

$$Q_1 = \frac{\sum_{i=1}^k L^{(i)}}{\left[ \sum_{i=1}^k \text{var}(L^{(i)}) \right]^{1/2}}$$

که در آن  $O_i, L_i = \sum W(O_i - E_i)$  تعداد

خطر ابتلا به عارضه در دختران ۲/۶ برابر پسران و در بیمارانی که مادرانشان تحصیلات دانشگاهی نداشتند ۲/۲ برابر بیمارانی بود که مادرانشان تحصیلات دانشگاهی داشتند که هر دو مورد از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.05$ ) و اطلاعات مربوط به آنها به ترتیب در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است.

میزان شیوع هیپوگنادیسم ۱۸/۳٪ بدست آمد که در دختران و پسران به ترتیب ۲۴/۹٪ (۸۱ نفر) و ۱۱/۴٪ (۳۶ نفر) بود. سن شروع عارضه، سن بیماران دارای عارضه و متوسط سالهای دارای عارضه به ترتیب  $3/6 \pm 18/42$ ،  $5/41 \pm 22/56$  و  $3/01 \pm 3/14$  سال بود. سن شروع عارضه در دختران و پسران به ترتیب  $7/08 \pm 17/13$  و  $2/57 \pm 19/31$  سال به دست آمد که اختلاف معنی داری بین آنها مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ).

جدول ۱: توزیع فراوانی عارضه هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور بر حسب جنسیت همراه با شاخص های آماری مربوطه

| مقدار p   | حدود اطمینان ۹۵٪<br>نسبت شانس | نسبت شانس<br>(OR) | $\chi^2$ | پسر  |       | دختر |       | جنسیت<br>عارضه |
|-----------|-------------------------------|-------------------|----------|------|-------|------|-------|----------------|
|           |                               |                   |          | درصد | تعداد | درصد | تعداد |                |
| * / ۰.۰۰۱ | ۱/۶۸ - ۳/۹                    | ۲/۶               | ۱۹/۶     | ۱۱/۴ | ۳۶    | ۲۴/۹ | ۸۱    | دارد           |
|           |                               |                   |          | ۸۸/۶ | ۲۸۰   | ۷۵/۱ | ۲۴۴   | ندارد          |
|           |                               |                   |          | ۱۰۰  | ۳۱۶   | ۱۰۰  | ۳۲۵   | جمع            |

\* از لحاظ آماری معنی دار است.

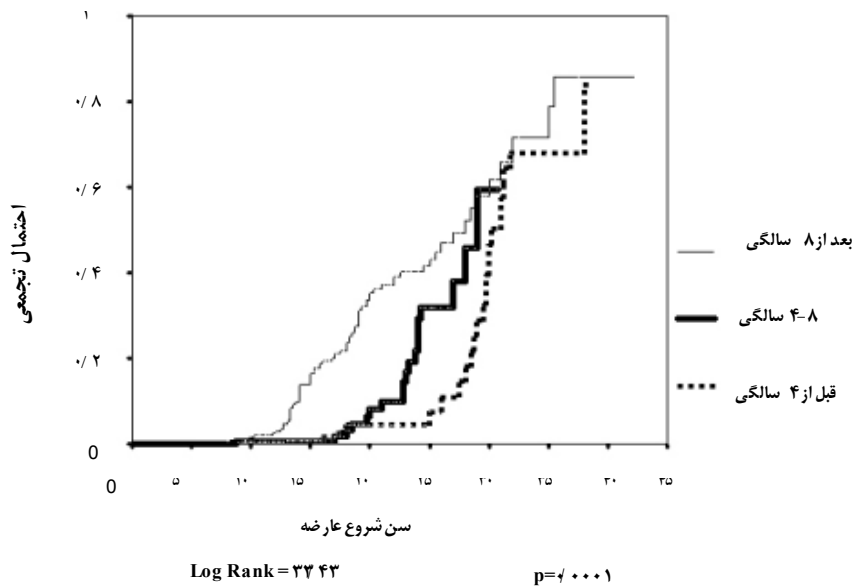
جدول ۲: توزیع فراوانی عارضه هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز بر حسب وضعیت تحصیلی مادر همراه با شاخص های آماری مربوطه

| مقدار p   | حدود اطمینان ۹۵٪<br>نسبت شانس | نسبت شانس<br>(OR) | $\chi^2$ | دارد |       | ندارد |       | تحصیلات<br>دانشگاهی<br>عارضه |
|-----------|-------------------------------|-------------------|----------|------|-------|-------|-------|------------------------------|
|           |                               |                   |          | درصد | تعداد | درصد  | تعداد |                              |
| * / ۰.۰۱۸ | ۱/۱۳ - ۴/۴                    | ۲/۲۵              | ۵/۶      | ۹/۹  | ۱۰    | ۱۹/۸  | ۱۰۷   | دارد                         |
|           |                               |                   |          | ۹۰/۱ | ۹۱    | ۸۰/۲  | ۴۳۳   | ندارد                        |
|           |                               |                   |          | ۱۰۰  | ۱۰۱   | ۱۰۰   | ۵۴۰   | جمع                          |

\* از لحاظ آماری معنی دار است.

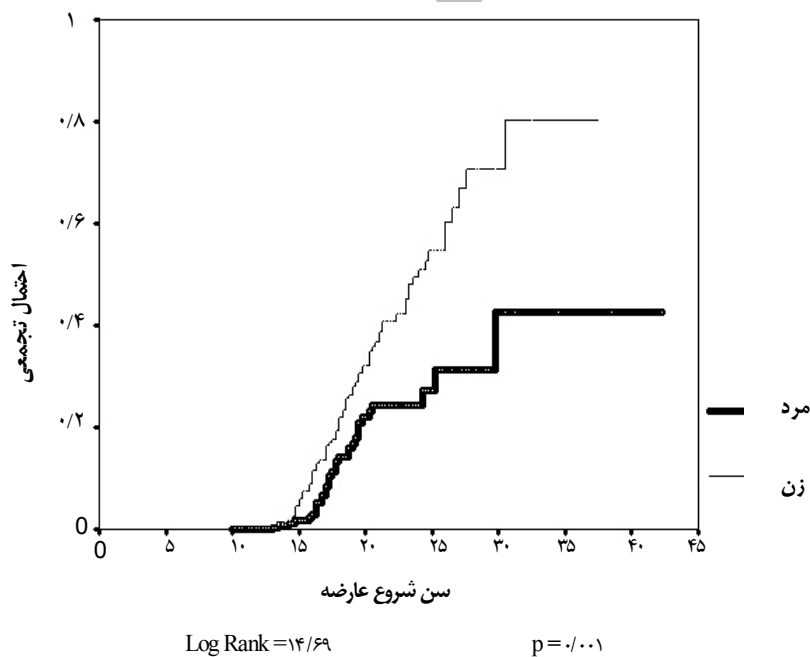
شغل و سطح تحصیلات پدر و مادر، گروههای خونی، نحوه تزریق دسفرال و نوع خون دریافتی ارتباط معنی داری از نظر احتمال تجمعی رخداد مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). نمودار ۱ احتمال تجمعی رخداد عارضه هیپوگنادیسم را در بیماران بر حسب سن شروع تزریق دسفرال در سنین مختلف نشان می دهد. در اینجا بیشترین احتمال تجمعی رخداد این عارضه مربوط به بیمارانی است که دسفرال درمانی را دیر شروع کرده اند و هرچه تزریق دسفرال زودتر شروع شده بیماران از وضعیت بهتری برخوردار بوده اند.

با ترسیم منحنی بقاء و تعیین احتمال بقاء بدون عارضه هیپوگنادیسم به صورت  $1-S(t)$  با استفاده از روش کاپلان-مایر، میانه زمان بقاء یا زمان احتمال ۵۰ درصدی رخداد در رابطه با این عارضه ۲۶/۵ سال و احتمال بقاء ۲۰ و ۲۵ ساله بدون عارضه هیپوگنادیسم به ترتیب ۷۳٪ و ۵۹٪ بدست آمد. در تحلیل تک متغیره با استفاده از آزمون لگاریتم رتبه ها برای تعیین عوامل موثر در احتمال تجمعی رخداد این عارضه، در زیرگروه های جنسیت و سن شروع تزریق دسفرال تفاوت معنی داری مشاهده شد ( $p < 0.01$ ). در سطوح مختلف متغیرهای



نمودار ۱: احتمال تجمعی رخداد عارضه هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شهید دستغیب شیراز در زیرگروههای سنی شروع تزریق دسفرال

نمودار ۲ احتمال تجمعی رخداد عارضه هیپوگنادیسم را بر حسب جنسیت بیماران نشان می دهد. در اینجا نیز احتمال تجمعی رخداد در دختران بیشتر از بیماران پسر می باشد.



نمودار ۲: احتمال تجمعی رخداد عارضه هیپوگنادیسم در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شهید دستغیب شیراز در زیرگروههای جنسیت بیماران

## بحث

این تحقیق نشان داد که سن شروع دسفرال با سن شروع عارضه هیپوگنادیسم و بقاء بدون عارضه هیپوگنادیسم، در بیماران تالاسمی مرتبط است بنابراین شروع به موقع تزریق خون در صورت عدم تزریق دسفرال یا شروع دیررس آن باعث بالا رفتن میزان بروز عارضه و شروع زودرس آن می شود. لذا علاوه بر توجه به زمان شروع تزریق خون باید به شروع زودرس و به موقع تزریق دسفرال نیز توجه کرد. زیرا در غیر این صورت میزان شیوع و بروز عارضه بالا رفته و زندگی بیمار را تحت تأثیر قرار می دهد. این مطالعه نشان داد که احتمال تجمعی رخداد این عارضه در دختران نسبت به پسران بالا است لذا توصیه می شود در این مورد دختران بیشتر از پسران تحت نظر بوده و این عارضه در آنها جدی در نظر گرفته شود. از آنجا که افزایش سن شروع تزریق دسفرال به خاطر بالا رفتن بار آهن در بدن باعث افزایش احتمال تجمعی رخداد این عارضه می شود، شروع زودرس تزریق خون در صورت شروع دیررس تزریق دسفرال نیز باعث بالا رفتن احتمال تجمعی رخداد و شروع زودرس عارضه هیپوگنادیسم می شود. بنابراین برای جلوگیری از این عارضه توصیه می شود که شروع تجویز خون و دسفرال به موقع و متناسب با همدیگر باشند. دیر شروع کردن تزریق دسفرال باعث شروع زودرس عوارض می شود که مربوط به تجمع بالای آهن در بدن بیماران است و مطالعات دیگر نیز این نتیجه را تأیید کرده اند (۱۲, ۱۳, ۱۴). نتایج نشان داد که تحصیلات بالای مادر می تواند در پیشگیری از بروز این عارضه مؤثر باشد که احتمالاً به خاطر آگاهی بالای مادر نسبت به بیماری و کنترل بهتر بیماری از طرف وی می باشد.

میزان شیوع عارضه هیپوگنادیسم در این مطالعه ۱۸/۳ درصد بدست آمد که با مطالعه انجام گرفته در تهران سازگاری دارد (۱). مطالعات انجام گرفته در ایتالیا و هنگ کنگ (۶, ۷, ۱۱) میزان شیوع این عارضه را از ۲۴ تا ۵۹ درصد گزارش کرده اند که اختلاف زیادی با مطالعه حاضر دارد. عوامل محیطی، تعداد افراد مورد بررسی، سن بیماران مورد بررسی، نحوه تشخیص و نحوه مطالعه می تواند این تفاوت ها را توجیه کند و همین امر لزوم انجام مطالعات متعدد در زمینه اختلال رشد و بلوغ در این بیماران را نشان می دهد.

میانگین سن شروع عارضه هیپوگنادیسم  $18/42 \pm 3/6$  سال بدست آمد. از آنجا که این عارضه علاوه بر مشکلات جسمانی، مشکلات روانی را نیز به همراه دارد بنابراین با کنترل هرچه بهتر بیماری و درمان مناسب باید از بروز و یا حتی الامکان بروز زودرس این عارضه جلوگیری کرد زیرا ابتلا به این عارضه در اوج سنین رشد و بلوغ نتیجه نامناسبی را به همراه دارد.

باید اذعان داشت که این عارضه در بعضی از بیماران همراه با سن بلوغ می باشد ولی در بعضی موارد مشاهده می شود که بیمار در آغاز سن بلوغ مشکل فوق را نداشته ولی بعد از چند سال به دلیل افزایش بار آهن در بدن، مبتلا به این عارضه شده

است بنابراین دور از انتظار نیست که سن شروع این عارضه در بیماران بالا باشد. در بررسی ارتباط جنسیت با وضعیت رخداد عارضه هیپوگنادیسم شانس ابتلا به این عارضه در دختران ۲/۶ برابر پسران بود و احتمال تجمعی رخداد این عارضه نیز در دختران نسبت به پسران بالا بود 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 لذا توصیه می شود در این مورد دختران بیشتر از پسران تحت نظر بوده و این عارضه در آنها جدی در نظر گرفته شود. از آنجا که افزایش سن شروع تزریق دسفرال به خاطر بالا رفتن بار آهن در بدن باعث افزایش احتمال تجمعی رخداد این عارضه می شود، شروع زودرس تزریق خون در صورت شروع دیررس تزریق دسفرال نیز باعث بالا رفتن احتمال تجمعی رخداد و شروع زودرس عارضه هیپوگنادیسم می شود. بنابراین برای جلوگیری از این عارضه توصیه می شود که شروع تجویز خون و دسفرال به موقع و متناسب با همدیگر باشند. دیر شروع کردن تزریق دسفرال باعث شروع زودرس عوارض می شود که مربوط به تجمع بالای آهن در بدن بیماران است و مطالعات دیگر نیز این نتیجه را تأیید کرده اند (۱۲, ۱۳, ۱۴). نتایج نشان داد که تحصیلات بالای مادر می تواند در پیشگیری از بروز این عارضه مؤثر باشد که احتمالاً به خاطر آگاهی بالای مادر نسبت به بیماری و کنترل بهتر بیماری از طرف وی می باشد.

شروع زودرس تزریق خون در صورت شروع دیررس تزریق دسفرال باعث بالا رفتن احتمال ابتلا به عارضه فوق و شروع زودرس آنها می شود. برای جلوگیری از این عارضه 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 همه عوارض از جمله عارضه مورد بررسی از پیشرفت آن جلوگیری کرده و کارایی بیمار را بالا می برد. لازم به ذکر است که به دلیل محدودیت مطالعات انجام شده به روش حاضر (خصوصاً در مدل تحلیل بقاء) قادر به مقایسه تمام نتایج با سایر مطالعات نبودیم.

### نتیجه گیری

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 تأکید می کند. از نتایج دیگر این تحقیق این است که نحوه تزریق دسفرال، نوع خون تزریقی و گروه خونی هیچ تأثیری در میزان مخاطره عارضه هیپوگنادیسم در این بیماران ندارد. طراحی یک مطالعه آینده نگر و ثبت زمان دقیق بروز عوارض، نتایج بهتر و دقیق تری بدست می دهد که از محدودیت های این مطالعه، نبود زمان کافی برای طراحی چنین مطالعه ای بود.

### تشکر و قدردانی

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 می گردد. این بررسی با پشتیبانی مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام گرفته است.

از محدودیت های دیگر این مطالعه گذشته نگر بودن آن و در موارد بسیار کم، عدم تشخیص به موقع عارضه بود. درمان درست و مراقبت های مناسب در این بیماران ممکن است یک زندگی طبیعی را پیش روی آنها داشته باشد و این بیماران با کم ترین عارضه، مشابه با سایر همسالان خود زندگی کنند و این امکان پذیر نیست مگر با آگاهی کامل بیماران و والدین آنها و مشارکت صمیمانه پزشکان و پرسنل درمانی در آموزش صحیح و تشویق بیماران به پیگیری مداوم و استفاده صحیح از یک پروتکل درمانی واحد و مصرف مناسب داروهای آهن زدا و آشنا کردن بیماران با عوارض، که می تواند تأثیر مهمی در جهت کاهش این عوارض داشته باشد. باید توجه داشت که هنوز شاهد تولد بیماران تالاسمی در کشور هستیم و متعاقب آن بروز عوارض در صورت عدم درمان صحیح دور از انتظار نیست. از آنجا که بروز عواض از جهات زیادی مانند هزینه، زمان، مشکلات روحی و اجتماعی برای بیمار و خانواده های آنان دارای اهمیت می باشد باید هرچه بیشتر مورد توجه قرار گیرد.

### References:

- 1- Ansari H, Tabatabaee SHR. Assessment of related factors on major Beta Thalassemia Complications in patients referring to Cooley's ward of Dastgheib hospital in Shiraz 2005-2006. *Journal of Sabzevar University of medical sciences* 2007; 14(1): 62-71.
- 2- Haghshenas M, Habibzade F. Thalassemia. In: Azizi F, Hatami H, Janghorbani M, editors. *Epidemiology of common disease in Iran*. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran: Khosravi Press; 2004: 254-262.
- 3- Alhamdan NA, Almazrou YY, Alswaidi FM, Choudhry AJ. Premarital screening for thalassemia and sickle cell disease in Saudi Arabia. *Genet Med*. 2007; 9(6): 372-7.
- 4- Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. *Arch Iran Med*. 2006; 9(4): 329-34.
- 5- Shamsheer AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: A multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine Disorders*. 2003; 3(4): 1-6.
- 6- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival & disease complication in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004; 89(10): 1187-1193.
- 7- Li CK, Luk CW, Ling SC, Chik KW, Yuen HL, Li CK, et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2002; 8(4): 255-60.

- 8- Noori NM, Boryrie T. Growth and puberty disorders in patients with major Thalassemia over 10 years old at Aliasghar Hospital in Zahedan. *Urmia Med J.* 2002; 3(13): 191-198.
- 9- Kalofleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. In: Kalofleisch JD, editors. *Survival analysis.* 2<sup>nd</sup> ed. USA (New York): John Wiley and sons. 1980: 365-74.
- 10- Liu P, Green S, Wolf M. Testing against ordered alternative for censored survival data. *JASA* 2000; 88(12): 153-60.
- 11- 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(5): 581-586.
- 12- Karamifar H, Shahriari M, Sadjzdizn N. Prevalence of endocrine complications in beta-thalassemia major in the IRI. *East Med H Journal.* 2005; 9(1-2): 55-60.
- 13- Melody J, Ellis J, Alan R. Complications of beta-thalassemia major in North American. *Blood* 2004; 104(1): 34-39.
- 14- Lau KY, Chan YL, Lam WW, Li CK, Metreweli C. Magnetic resonance imaging evaluation of the pituitary gland and hypothalamus in thalassaemic children with elevated serum ferritin levels. *Pediatric Child Health.* 1998; 34(5): 463-466.

Archive of SID



## The assessment of Hypogonadism Occurrence and Related Factors among Beta Thalassemia Major Patients using Survival Analysis model

**H. Ansari<sup>1</sup>, Z. Parisay<sup>2</sup>, SHR. Tabatabaee<sup>3</sup>, F. Rakhshani<sup>4</sup>, N. Zare<sup>5</sup>**

### Abstract

**Background and Aim:** Hypogonadism is the most common endocrinologic complication among major beta thalassemia patients. Absence or irregular chelation therapy in these patients leads to various complications such as hypogonadism. This complication in addition to organic dysfunction, results in behavioral and psychological effects on the patients and their families. The purpose of this study was to evaluate the prevalence and determination of effective factors on occurrence and cumulative risk of this complication.

**Materials and Methods:** 641 one thalassemic (316 males and 325 females) patients referring to Cooley's ward of Dastgheib hospital in Shiraz were studied using a structured questionnaire through enumeration method in 2005-2006. The age of occurrence, demographic information, the age of onset and type of transfusion, and the age of onset and method of chelation therapy were specified. Specialist physicians diagnosed the complication. The data were analyzed using descriptive and analytical (OR confidence interval, chi square test, student T- test and Log Rank test) statistics.

**Results:** Mean  $\pm$  SD of age in these patients were  $17.32 \pm 5.3$  years. The prevalence of hypogonadism was 18.3%. This complication was seen in 24.9% of girls and 11.4% of boys. Risk of this complication in girls was 2.6 times more than boys ( $P < 0.05$ ), and in patients that their mothers had not academic education this ratio was 2.2 times as compared to patients that their mothers had academic education ( $P < 0.05$ ). The age of onset of this complication in girls and boys was  $17.13 \pm 7.08$  and  $19.31 \pm 2.57$  years respectively ( $P > 0.05$ ). There was no significant association between prevalence of hypogonadism and type of transfused blood and chelating method. In survival analysis model using Log Rank test, age at onset of chelating and sex were related with cumulative risk of this complication ( $P < 0.05$ ). The median of survival without hypogonadism was 26.5 years.

**Conclusions:** Early onset of blood transfusion with late onset of chelating increases the occurrence probability and early onset of this complication. For prevention of this complication, we recommended that onset of blood transfusion must be according to onset of chelating. Educational level of parents and education to parents and patients is very important. Progression of this complication will be prevented by regular survey and early diagnosis and this complication leads to high ability of the patients.

**Key words:** Major thalassemia; Complication; Hypogonadism; Transfusion; Chelation therapy; Survival analysis

*Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal. 2008; Vol. 14, No. 1*

1- **Corresponding Author;** Department of Epidemiology and Statistic, Faculty of Health, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran. **Tel:** +98-541-2425375 **E-mail:** ansarih@zdmu.ac.ir

2- Msc. In Epidemiology, Yasoj Province Health Center, Yasoj University of Medical Sciences and Health Services, Yasoj, Iran.

3- Department of Epidemiology and Statistic, Faculty of Health, Shiraz University of Medical Sciences and Health Services, Shiraz, Iran.

4- Associate professor, Department of Public Health, Faculty of Health, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

5- Department of Statistics, Faculty of Health, Shiraz University of Medical Sciences and health services, Shiraz, Iran.