

بررسی عوامل مرتبط با بروز عوارض بیماری تالاسمی ماژور در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید دستغیب شیراز ۸۵-۱۳۸۴

حسین انصاری^۱، سید حمید رضا طباطبائی^۲

^۱ عضو هیئت علمی گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۲ عضو هیئت علمی، گروه آمار و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نشانی نویسنده مسؤول: زاهدان، میدان مشاهیر، دانشگاه علوم زاهدان، دانشکده بهداشت، گروه آمار و اپیدمیولوژی، حسین انصاری

Email: smithepi@gmail.com

وصول: ۸۵/۱۲/۲۲، اصلاح: ۸۶/۱/۲۹، پذیرش: ۸۶/۳/۲

چکیده

زمینه و هدف: تالاسمی ماژور شایع‌ترین کم‌خونی 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 در آنها می‌گردد که شایع‌ترین آنها عوارض قلبی، اختلالات غدد اندوکرین و عفونت‌هایی مثل ایدز و هیپاتیت می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی عوارض بیماری تالاسمی ماژور و عوامل مؤثر بر سن شروع عوارض می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر، تعداد ۸۰۶ بیمار تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز به روش سرشماری با استفاده از یک پرسشنامه ساختار یافته مورد بررسی قرار گرفتند. جامعه آماری شامل تمام بیماران تالاسمی ماژور شهرستان شیراز بود. علاوه بر تعیین زمان بروز عوارض، مشخصات دموگرافیک و زمان شروع و نوع خون دریافتی و زمان شروع و نحوه دریافت دسفرال نیز ثبت گردید. عوارض توسط پزشکان متخصص در مرکز تشخیص داده می‌شد. داده‌ها با استفاده از روش‌های آمار توصیفی و تحلیلی (حدود اطمینان نسبت شانس، آزمون مجذور کای، تی مستقل و ضریب همبستگی پیرسون) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: دامنه سنی بیماران مورد مطالعه ۱ تا ۴۳ سال و میانگین سنی آنها $6/82 \pm 15/34$ سال بود. در این مطالعه، میزان شیوع طحال برداری $28/7$ درصد با میانگین سن شروع $5/7 \pm 11/46$ سال، عوارض قلبی $15/9$ درصد با میانگین سن شروع $5/4 \pm 16/93$ سال، هیپوگنادیسم $14/5$ درصد با میانگین سن شروع $3/6 \pm 18/42$ سال، هیپوتیروئیدیسم $2/4$ درصد با میانگین سن شروع $3/5 \pm 15/83$ سال، هیپوپاراتیروئیدیسم $6/9$ درصد با میانگین سن شروع $4/5 \pm 16/98$ سال و دیابت $7/5$ درصد با میانگین سن شروع $4/8 \pm 17/19$ سال به دست آمد. میزان شیوع هیپاتیت C نیز $14/4$ درصد به دست آمد. متغیرهای جنسیت، سطح تحصیلات مادر و سن شروع تزریق دسفرال با شیوع و سن شروع برخی از عوارض ارتباط معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: شروع زودرس تزریق خون در صورت شروع دیررس تزریق دسفرال باعث بالارفتن احتمال ابتلاء به عوارض و شروع زودرس آنها می‌شود. برای جلوگیری از عوارض توصیه می‌شود که شروع تزریق خون و دسفرال بموقع و متناسب با همدیگر باشند. نقش آموزش به والدین در این جا بسیار حائز اهمیت است. بررسی منظم و تشخیص بموقع عوارض از پیشرفت آن جلوگیری کرده و کارایی بیمار را بالا می‌برد. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۴/ شماره ۱/ صص ۷۲-۶۲).

واژه‌های کلیدی: تالاسمی ماژور؛ عوارض؛ تزریق خون؛ تزریق دسفرال.

مقدمه

تالاسمی شایع‌ترین کم‌خونی ارثی در دنیا و ایران است که به دلیل اشکال در تولید مقدار زنجیره‌های ساختمان هموگلوبین ایجاد می‌شود (۱). این بیماران نیازمند مراقبت‌های دقیق دوره‌ای می‌باشند (۱،۲). علائم این بیماری با کم‌خونی شروع شده و با تغییر شکل ظاهری و مشکلات استخوانی، ضعف و تأخیر رشد همراه است. سندرم تالاسمی در منطقه جغرافیایی اطراف مدیترانه، شبه جزیره عربستان، قسمت‌هایی از آفریقا، ایران، ترکیه، هند و آسیای جنوب شرقی شایع است (۱). در ایران بالغ بر ۱۸ هزار بیمار تالاسمی زندگی می‌کنند که اکثراً در مناطق حاشیه خلیج فارس، دریای خزر و دریای عمان می‌باشد و هر ساله به تعداد این بیماران در کشور ما اضافه می‌شود. بهترین راه، جلوگیری از تولد کودک مبتلا به تالاسمی است زیرا درمان این بیماران به چندین میلیون دلار هزینه نیاز دارد (۳) ولی با توجه به مشکلات مربوط به پیشگیری و درمان قطعی این بیماری، هنوز شاهد وجود این بیماران در جامعه هستیم. بنابراین، مطالعه در مورد این بیماری هنوز از اهمیت خاصی برخوردار است. در حال حاضر برای رشد طبیعی و تداوم یک زندگی سالم در این بیماران از تزریق مکرر خون استفاده می‌شود (۳). تزریق مکرر خون موجب افزایش ورود آهن به بدن شده و رسوب آهن در ارگان‌های حساس مثل کبد، غدد و قلب عوارض مهمی مانند سیروز کبدی، انواع اختلالات قلبی، دیابت، هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم و هیپوگنادیسم را به وجود می‌آورد (۷-۴). بیماری‌های ویروسی مثل ایدز، هپاتیت B و C نیز از عوارض تزریق خون در این بیماران است که بیشتر به کیفیت و آلوده بودن خون تزریقی مربوط می‌شود (۸). 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 متأسفانه این روش درمانی به دلیل دشواری، وقت‌گیر بودن و دردناک بودن و عدم توجه

بیماران به دلیل توجیه نشدن، به طور صحیح و کافی صورت نمی‌گیرد (۱).

امروزه با پیشرفت‌های درمانی و بخصوص پس از شروع درمان آهن زدایی، تحول بزرگی در درمان این بیماران به وجود آمده است و طول عمر نسبتاً طولانی را برای آن‌ها می‌توان انتظار داشت. اما مسأله‌ای که مطرح است کیفیت زندگی این بیماران است و نداشتن عوارض فوق در بیماران به دلایل زیر مهم می‌باشد:

۱- زندگی با عارضه به مدت طولانی برای فرد غیر ممکن است،

۲- بروز عارضه باعث تحمیل هزینه برای بیمار و سیستم بهداشتی و درمانی می‌شود،

۳- بروز عارضه بیمار و خانواده آنان را با مشکلات روانی و اجتماعی مواجه ساخته و کارایی بیمار را به طور قابل توجهی پایین آورده و ارزش درمان را علی‌رغم صرف هزینه‌های میلیونی کاهش می‌دهد (۱).

با توجه به این نکات، شناخت عوامل مؤثر در زودرس بودن این عوارض اهمیت زیادی دارد. تاکنون مطالعه جامعی در این خصوص انجام نگرفته است که عوارض شایع این بیماری را به طور همزمان مورد بررسی قرار دهد و اکثر مطالعات انجام گرفته صرفاً شیوع بعضی عوارض را بررسی کرده‌اند و در مورد سن شروع عوارض نیز بحث نکرده‌اند.

در بررسی‌های انجام گرفته در ایتالیا میزان شیوع عوارض قلبی، دیابت، هیپوتیروئیدیسم و هیپوگنادیسم به ترتیب ۶/۷ درصد، ۶/۴ درصد، ۱۰/۸ درصد و ۵۴/۸ درصد گزارش شده است (۹). در بررسی دیگری در هنگ کنگ، میزان شیوع عوارض فوق به ترتیب ۱۵/۷ درصد، ۸/۶ درصد، ۶/۹ درصد و ۳۸/۴ درصد گزارش شده است (۱۰). در بررسی دیگری که در کشور ما در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور انجام گرفت، میزان شیوع عوارض قلبی، دیابت، هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم، هیپوگنادیسم و هپاتیت C به ترتیب ۹ درصد، ۳/۱ درصد،

۱/۷ درصد، ۲۱/۷ درصد و ۲۲/۵ درصد گزارش شده است (۱).

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 (۳). در حال حاضر تمام بیماران مبتلا به تالاسمی داسی شکل (Sickle Intermediate Thalassemia) و ایتتر میدیا (Intermediate Thalassemia) و ماژور شهرستان شیراز و بیمارانی از استان بوشهر و کهکیلویه و بویر احمد به بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب مراجعه می‌کنند که در این مرکز علاوه بر دریافت خون و داروی آهن زدا، بررسی‌های دوره‌ای شامل قد، وزن، معاینه کامل بیمار و آزمایشات و بررسی ارگان‌های مختلف به خصوص کار قلب، غدد درون‌ریز و بیماری‌های عفونی مثل هپاتیت C برای بیماران به عمل می‌آید. در همین راستا، پژوهش حاضر با هدف بررسی بیماران مراجعه‌کننده به این بخش صورت گرفته است که علاوه بر تعیین میزان شیوع عوارض، سن شروع عوارض و وضعیت متغیرهای مرتبط با درمان در این بیماران نیز مورد بررسی قرار گرفت تا با کنترل عوامل مؤثر، از عوارض جلوگیری شده و کارایی بیمار بالا برود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، تمام بیماران تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز به صورت گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد افراد مورد مطالعه ۸۰۶ بیمار تالاسمی یک تا ۴۳ ساله بود. که همگی دارای پرونده بوده و به صورت دوره‌ای برای تزریق خون و معاینه به مرکز فوق مراجعه می‌کردند.

داده‌ها 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 جمع‌آوری شد.

اطلاعات مربوط به نوع عارضه، سن شروع عارضه، سن شروع تزریق خون و دسفرال، روش تزریق دسفرال از پرونده بیماران استخراج گردید و در صورت کامل نبودن اطلاعات، با بیمار و همراهان وی مصاحبه شد. 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 مراقبت‌های لازم در صورت بروز عوارض، دقت اطلاعات جمع‌آوری شده در این مطالعه را بالا برده است. رضایت آگاهانه تمام بیماران یا والدین آن‌ها (در بیماران با سن پایین) جلب گردید.

به لحاظ این که در هر بار مراجعه، نمونه خون از بیماران دریافت شده و فاکتورهای لازم بررسی می‌شد، تشخیص هپاتیت C با HCVAb مطرح 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 می‌شدند. در این مطالعه، عوارضی که علامت بالینی نداشتند مد نظر قرار نگرفتند و فقط عارضه‌ای مد نظر بود که در فرد علائم بالینی ایجاد کرده و بیمار تحت درمان قرار گرفته بود.

برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزارهای آماری SPSS و Epi Info 2002 و روش‌های آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار و درصد) و آمار تحلیلی (حدود اطمینان نسبت شانس، آزمون استقلال مجذور کای دو و تی مستقل و ضریب همبستگی پیرسون) استفاده شد. سطح معنی‌داری نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

گروه مورد بررسی شامل ۴۰۰ دختر (۴۹/۶)

دسفرال تزریق می‌کردند و ۲۴ نفر (۳ درصد) نیز اصلاً دسفرال تزریق نمی‌کردند. مقدار تزریق خون در هر نوبت نیز بر حسب سطح هموگلوبین افراد از ۷۰ cc تا ۷۸۰ cc در بیماران متغیر بود. ۶۶۶ نفر (۸۰/۱٪) از خون معمولی و ۱۶۰ نفر (۱۹/۹٪) از خون شسته شده استفاده می‌کردند. تنها ۲۰۹ نفر (۲۶ درصد) از بیماران مادرانشان تحصیلات دانشگاهی داشتند.

در این مطالعه میزان شیوع طحال‌برداری ۲۸/۷ درصد با میانگین سن شروع ۱۱/۴۶±۵/۷ سال، عوارض قلبی ۱۵/۹ درصد با میانگین سن شروع ۱۶/۹۳±۵/۴ سال، هیپوگنادیسم ۱۴/۵ درصد با میانگین سن شروع ۱۸/۴۲±۳/۶ سال، هیپوتیروئیدیسم ۲/۴ درصد با میانگین سن شروع ۱۵/۸۳±۳/۵ سال، هیپوپاراتیروئیدیسم ۶/۹ درصد با میانگین سن شروع ۱۶/۹۸±۴/۵ سال و دیابت

درصد) دختر و ۴۰/۶ پسر (۵۰/۴ درصد) بود. ۳۲ نفر (۳/۹ درصد) از بیماران بیشتر از ۳۰ سال و ۳۷۲ نفر (۴۶/۱ درصد) کمتر از ۱۵ سال سن داشتند. میانگین سنی کل بیماران ۶/۸۲±۳/۱۵ سال به دست آمد. میانگین سنی دختران ۶/۷±۱۵/۷ سال و پسران ۶/۸±۱۴/۹ سال بود که اختلاف معنی‌داری بین آن‌ها مشاهده نشد.

میانگین سن شروع تزریق خون و دسفرال به ترتیب ۲۰/۱±۱۹/۱ ماه و ۵/۸±۳/۹ سال به دست آمد. اکثر بیماران که دسفرال درمانی را دیر شروع کرده بودند، متولدین قبل از سال ۱۳۵۴ بودند و اکثر بیماران که در سال‌های اخیر متولد شده بودند، دسفرال درمانی را بموقع شروع کرده بودند. ۴۶۵ نفر (۵۷/۷ درصد) از بیماران دسفرال را فقط از طریق پمپ و ۳۱۷ نفر (۳۹/۳ درصد) هم به صورت تزریقی همراه با خون و هم با استفاده از پمپ

جدول ۱: میزان شیوع عوارض در بیماران تالاسمی ماژور بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز بر حسب سن

نوع عارضه	سن		۱۴-۰۰		۲۹-۱۵		۴۴-۳۰		جمع N=۸۰۶
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
طحال برداری	۱۹	۵۹/۳	۴۲	۱۱/۳	۴۲/۳	۱۷۰	۴۲/۳	۲۸۱	۲۸/۷
عوارض قلبی	۱۴	۴۳/۷	۵	۱/۳۴	۲۷/۱	۱۰۹	۲۷/۱	۱۲۸	۱۵/۹
دیابت	۲۱	۶۵/۶	۰	۰	۹/۹۵	۴۰	۹/۹۵	۶۱	۷/۵
هیپوگنادیسم	۱۳	۴۰/۶	۶	۱/۶	۲۴/۳	۹۸	۲۴/۳	۱۱۷	۱۴/۵
هیپوتیروئیدیسم	۸	۲۵	۰	۰	۲/۷	۱۱	۲/۷	۱۹	۲/۴
هیپوپاراتیروئیدیسم	۱۷	۵۳/۱	۴	۱/۰۷	۸/۷	۳۵	۸/۷	۵۶	۶/۹
هیپاتیت C	۷	۲۱/۸	۹۲	۲۴/۷۳	۴/۲	۱۷	۴/۲	۱۱۶	۱۴/۴

جدول ۲: میانگین سنی و سن شروع عارضه بیماران تالاسمی ماژور دارای عارضه در بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز بر حسب عوارض مورد بررسی

نوع عارضه	میانگین سن شروع عارضه	میانگین سن بیماران دارای عارضه	متوسط سال‌های با عارضه
طحال برداری	۱۱/۴۶±۵/۷	۲۰/۶۴±۶/۲	۹/۱۸
هیپوپاراتیروئیدیسم	۱۶/۹۸±۴/۵	۱۹/۱±۵/۸	۲/۱۲
هیپوتیروئیدیسم	۱۵/۸۳±۳/۵	۲۱/۷±۷/۰۸	۶/۳۲
عوارض قلبی	۱۶/۹۳±۵/۴	۱۹/۶±۵/۸	۲/۶۷
دیابت	۱۷/۱۹±۴/۸	۲۱/۴۷±۵/۳۷	۴/۲۸
هیپوگنادیسم	۱۸/۴۲±۳/۶	۲۲/۰۱±۵/۴۱	۳/۵۹

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی و میزان شیوع عوارض مورد بررسی در بیماران تالاسمی ماژور بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز بر حسب جنس همراه با شاخص‌های آماری مربوطه

نوع عارضه	جنسیت	دختر		پسر		χ^2	(OR) نسبت شانس دختر به پسر	حدود اطمینان ۹۵٪ نسبت شانس	مقدار P
		تعداد	درصد	تعداد	درصد				
طحال برداری	دارد	۱۱۸	۲۹/۵	۱۱۳	۲۷/۸	۰/۲۷۴	۱/۰۸۴	۰/۷۹-۱/۴۹	۰/۶
	ندارد	۲۸۲	۷۰/۵	۷۲/۲	۲۹۳				
	جمع	۴۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۴۰۶				
عوارض قلبی	دارد	۷۱	۱۷/۸	۵۷	۱۴	۲/۰۷	۱/۳۲	۰/۸۹-۱/۹۷	۰/۱۵
	ندارد	۳۲۹	۸۲/۲	۸۶	۳۴۹				
	جمع	۴۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۴۰۶				
دیابت	دارد	۳۴	۸/۵	۲۷	۹۳/۳	۰/۹۸۶	۱/۳	۰/۷۵-۲/۲۸	۰/۳۲۱
	ندارد	۳۶۶	۹۱/۵	۳۷۹	۶/۷				
	جمع	۴۰۰	۱۰۰	۴۰۶	۱۰۰				
هیپوگنادیسم	دارد	۸۱	۲۰/۳	۳۶	۸/۹	۲۱/۰۲	۲/۶	۱/۶۸-۴/۰۶	۰/۰۰۰۱
	ندارد	۳۱۹	۷۹/۷	۳۷۰	۹۱/۱				
	جمع	۴۰۰	۱۰۰	۴۰۶	۱۰۰				
هیپوتیروئیدیسم	دارد	۱۰	۲/۵	۹	۲/۲	۰/۰۷	۱/۱۳	۰/۴۲-۳/۰۶	۰/۷۹
	ندارد	۳۹۰	۹۷/۵	۳۹۷	۹۷/۸				
	جمع	۴۰۰	۱۰۰	۴۰۶	۱۰۰				
هیپوپاراتیروئیدیسم	دارد	۳۶	۹	۲۰	۴/۹	۵/۱۷	۱/۹۱	۱/۰۶-۳/۴۹	۰/۰۲
	ندارد	۳۶۴	۹۱	۳۸۶	۹۵/۱				
	جمع	۴۰۰	۱۰۰	۴۰۶	۱۰۰				

جدول ۱ میزان شیوع عوارض را بر حسب سن نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود اکثر بیماران که بیش از ۳۰ سال سن دارند (متولدین قبل از سال ۱۳۵۴) به عوارض مختلف مبتلا شده‌اند (به جز هپاتیت C که مربوط به آلوده بودن خون تزریقی است).

جدول ۲ میانگین سن بیماران دارای عارضه و سن شروع عارضه را در بیماران تالاسمی ماژور بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز بر حسب عوارض مورد بررسی نشان می‌دهد. کم‌ترین میانگین سن شروع عارضه مربوط به طحال‌برداری و بیشترین آن مربوط به عارضه هیپوگنادیسم می‌باشد. به لحاظ این که علت هپاتیت C عامل عفونی بوده و در هر سنی می‌تواند اتفاق بیفتد، سن شروع این عارضه مورد بررسی قرار نگرفته است.

جدول ۳ میزان شیوع عوارض بر حسب جنس را با حدود اطمینان ۹۵ درصد و معنی‌داری آن نشان می‌دهد.

۷/۵ درصد با میانگین سن شروع $17/19 \pm 4/8$ سال به دست آمد. میزان شیوع هپاتیت C نیز ۱۴/۴ درصد به دست آمد. بیشترین میزان شیوع مربوط به طحال‌برداری است که البته به افزایش بار آهن در بدن مربوط نمی‌شود. کم‌ترین و بیشترین میزان شیوع عوارض ناشی از افزایش بار آهن به ترتیب مربوط به هیپوتیروئیدیسم و عوارض قلبی می‌باشد. با توجه به این که بیشترین سال‌های زندگی با عارضه مربوط به طحال‌برداری است نشان می‌دهد که بیماران بیشتر عمرشان را بدون طحال می‌گذرانند. لازم به ذکر است که در ۱۰ درصد بیماران بیش از یک عارضه مشاهده شد. لازم به ذکر است که میزان شیوع عوارض فوق فقط در بیماران بالای ۱۰ سال (تعداد بیماران بالای ۱۰ سال ۶۴۱ نفر بود) به ترتیب ۲۷ درصد، ۱۷/۶ درصد، ۱۸/۳ درصد، ۶/۸ درصد، ۸/۸ درصد، ۱۳/۳ و ۱۳/۹ درصد به دست آمد.

جدول ۴: توزیع فراوانی و میزان شیوع عوارض قلبی و اندوکراین در بیماران تالاسمی ماژور بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز بر حسب سن شروع مصرف دسفرال همراه با شاخص های آماری مربوطه

مقدار P	χ^2	بالاتر از ۸ سالگی		۸-۴ سالگی		کمتر از ۴ سالگی		سن شروع تزریق دسفرال		نوع عارضه
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	دارد	ندارد	
.۰/۰۰۰۱	۱۰۰/۸۶	۳۶/۴	۷۱	۱۷/۷	۴۱	۴/۲	۱۶	دارد	ندارد	عوارض قلبی
		۶۳/۶	۱۲۴	۸۲/۳	۱۹۰	۹۵/۸	۳۶۴	جمع	۳۸۰	
		۱۰۰	۱۹۵	۱۰۰	۲۳۱	۱۰۰	۳۸۰	جمع	۳۸۰	
.۰/۰۰۰۱	۸۲/۵۸	۳۱/۸	۶۲	۱۷/۳	۴۰	۳/۹	۱۵	دارد	ندارد	هیپوگنادیسم
		۶۸/۲	۱۳۳	۸۲/۷	۱۹۱	۹۶/۱	۳۶۵	جمع	۳۸۰	
		۱۰۰	۱۹۵	۱۰۰	۲۳۱	۱۰۰	۳۸۰	جمع	۳۸۰	
.۰/۰۰۰۱	۳۱/۳۴	۱۵/۹	۳۱	۸/۲	۱۹	۲/۹	۱۱	دارد	ندارد	دیابت
		۸۴/۱	۱۶۴	۹۱/۸	۲۱۲	۹۷/۱	۳۶۹	جمع	۳۸۰	
		۱۰۰	۱۹۵	۱۰۰	۲۳۱	۱۰۰	۳۸۰	جمع	۳۸۰	
.۰/۰۰۰۱	۲۸/۴۵	۱۳/۳	۲۶	۹/۵	۲۲	۲/۱	۸	دارد	ندارد	هیپو پارائتروئیدیسم
		۸۶/۷	۱۶۹	۹۰/۵	۲۰۹	۹۷/۹	۳۷۲	جمع	۳۸۰	
		۱۰۰	۱۹۵	۱۰۰	۲۳۱	۱۰۰	۳۸۰	جمع	۳۸۰	
.۰/۰۰۶	۵/۶	۳/۰۷	۶	۳/۹	۹	۱/۰۵	۴	دارد	ندارد	هیپو تیروئیدیسم
		۹۶/۹۳	۱۸۹	۹۶/۱	۲۲۲	۹۸/۹۵	۳۷۶	جمع	۳۸۰	
		۱۰۰	۱۹۵	۱۰۰	۲۳۱	۱۰۰	۳۸۰	جمع	۳۸۰	

شانس ابتلا به عارضه هیپوگنادیسم در دختران ۲/۶ برابر پسران بوده که از نظر آماری نیز معنی دار می باشد ($P < ۰/۰۰۱$). شانس ابتلا به عارضه هیپوپارائتروئیدیسم نیز در دختران ۱/۹۱ برابر پسران بوده است که از نظر آماری نیز معنی دار است ($p < ۰/۰۲$). سایر عوارض هیچ ارتباط معنی داری را با جنسیت نشان ندادند.

در این مطالعه، جهت بررسی ارتباط بین سطح سواد مادر و سن شروع عوارض مربوط به تجمع آهن در بافت‌ها، بیماران به دو گروه (بیمارانی که مادرانشان تحصیلات دانشگاهی دارد و بیمارانی که مادرانشان تحصیلات دانشگاهی ندارد) تقسیم شده و ارتباط سطح سواد مادر با رخداد عوارض قلبی و اندوکراین مورد بررسی قرار گرفت. وضعیت ابتلا به عوارض قلبی و هیپوگنادیسم ارتباط معنی داری را با وضعیت تحصیلی مادران نشان دادند ($P < ۰/۰۰۵$). شانس ابتلا به عوارض قلبی و هیپوگنادیسم در بیمارانی که مادرانشان تحصیلات دانشگاهی نداشتند به ترتیب (CI: ۱/۱۸-۳/۲) و ۱/۹۵ و ۲/۱ (CI: ۱/۲۴-۳/۵) برابر بیمارانی بود که مادرانشان تحصیلات دانشگاهی داشتند و در هر دو مورد از نظر آماری نیز معنی دار گردید ($P < ۰/۰۰۵$). سایر عوارض ارتباط معنی داری را با سطح سواد مادر نشان ندادند ($P > ۰/۰۰۵$).

از نظر سن شروع تزریق دسفرال بیماران به سه گروه (کمتر از ۴ سالگی، ۴-۸ سالگی و بالاتر از ۸ سالگی) تقسیم شدند. جدول ۴ میزان شیوع عوارض قلبی و اندوکراین را بر حسب سن شروع مصرف دسفرال و معنی داری آن را با اطمینان ۹۵ درصد نشان می دهد. بجز هیپوتیروئیدیسم، سایر عوارض ارتباط معنی داری را با سن شروع مصرف دسفرال نشان داده اند ($P < ۰/۰۰۵$). میانگین سن شروع دسفرال درمانی در بیمارانی که عارضه داشتند (داشتن حداقل یکی از عوارض قلبی یا اندوکراین) $۷/۱ \pm ۳/۷$ سال و در بیماران بدون عارضه $۳/۲ \pm ۳/۱$ سال به دست آمد که اختلاف آن‌ها از نظر آماری معنی دار بود ($P < ۰/۰۰۱$).

مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار

در بررسی ارتباط بین سن شروع عارضه و جنسیت با استفاده از آزمون تی مستقل، تفاوت معنی داری بین دختر و پسر از نظر سن شروع عارضه در هیچ کدام از عوارض مشاهده نشد ($P > 0/05$). در بررسی ارتباط بین سن شروع عارضه و سن شروع مصرف دسفرال در افراد با عارضه با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون، ارتباط معنی داری بین سن شروع عارضه قلبی، دیابت و هیپوپاراتیروئیدسم با سن شروع دسفرال درمانی مشاهده شد ($P < 0/05$). ضریب همبستگی بین سن شروع عارضه قلبی، دیابت و هیپوپاراتیروئیدسم با سن شروع مصرف دسفرال به ترتیب $r = -0/57$ ، $r = -0/49$ ، $r = -0/56$ به دست آمد. همانطور که مشاهده می شود، در هر سه مورد ضریب همبستگی منفی و غیر مستقیم است و این نشان می دهد که هرچه سن شروع تزریق دسفرال بالا می رود، سن ابتلا به عوارض فوق پایین می آید و بیماران زودتر به این عوارض مبتلا می شوند. در این مطالعه، هیچ ارتباط معنی داری بین شغل مادر، گروه خونی، سطح سواد پدر، شغل مادر، نحوه تزریق دسفرال و نوع خون دریافتی با ابتلا به عوارض مورد بررسی مشاهده نشد ($P > 0/05$). با توجه به این که بیماری هپاتیت C بیشتر به کیفیت و آلوده نبودن خون تزریقی بستگی دارد تا عوامل دیگری مثل عوامل دموگرافیک، بنابراین فقط میزان شیوع این عارضه مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط آن با سایر متغیرها مد نظر نبوده است.

بحث

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

آموزش به بیمار و والدین در این موارد از اهمیت خاصی برخوردار است. 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 را به صورت همزمان مورد بررسی قرار داده و علاوه بر میزان شیوع، سن شروع عارضه و برخی فاکتورهای مؤثر در آن را نیز مورد بررسی قرار داده است. تزریق خون به بیماران تالاسمی می تواند با سه دسته از عوارض (عوارض ناشی از رسوب آهن در اندام های مختلف، فعال شدن سیستم ایمنی به علت ورود پروتئین های غیر خودی نظیر آنتی-ژنهای پلاکتی و گلبول های سفید و عوارض ناشی از ورود میکروارگانیزم ها نظیر هپاتیت B، C و HIV) همراه باشد (۱۱) که در این جا دو دسته از آنها مورد بررسی قرار گرفته است.

میزان شیوع طحال برداری در این مطالعه ۲۸/۷ درصد به دست آمد که از یافته های بعضی مطالعات ذکر شده، کمتر می باشد (۱۱، ۱۲). مقایسه این نتیجه در مطالعه ما با سایر بررسی های انجام گرفته به دلیل تفاوت های جمعیتی و مکانی و تفاوت روش های مطالعه و تعداد افراد مورد بررسی باید با احتیاط انجام گردد. سن شروع طحال برداری در این مطالعه $11/46 \pm 0/5$ سال به دست آمد که بالاتر از مطالعه قبلی انجام گرفته در ایران است (۱۲). احتمال می رود سن شروع طحال برداری در سال های اخیر بالا رفته و وضعیت، رفته رفته بهتر می شود. از طرفی در سطح جهان مطالعه ای جامع راجع به میزان شیوع طحال برداری صورت نگرفته است.

میزان شیوع عوارض قلبی در این مطالعه ۱۵/۸ درصد به دست آمد که با مطالعات انجام گرفته در ایتالیا و آمریکا (۹، ۱۳) و تهران (۱) سازگاری ندارد و بیشتر از یافته های آنهاست که احتمالاً به خاطر کنترل بهتر بیماری در ایتالیا، آمریکا و تهران، تفاوت در نمونه مورد بررسی یا وضعیت تشخیص عارضه در بیماران است. با این حال،

نتیجه به دست آمده در این مطالعه با مطالعه انجام گرفته در هنگ کنگ (۱۰) همخوانی دارد. میانگین سن شروع عوارض قلبی در این مطالعه $۱۶/۹۳ \pm ۵/۴$ سال به دست آمد که به نظر می‌رسد بسیار پایین می‌باشد و با این وضعیت بیمار، تعداد سال‌های بیشتری از عمر خود را با عارضه خواهد گذراند. از آنجا که عارضه قلبی در اکثر موارد باعث فوت بیمار می‌شود، بنابر این با کنترل بهتر بیماری و آموزش به بیمار در جهت درمان بهتر، می‌توان سن ابتلا به این عارضه را افزایش داد تا کیفیت زندگی بیماران بهتر شده و کارآیی بیمار افزایش پیدا کند. مطالعات قلبی انجام گرفته علی‌رغم بررسی بقاء بدون عارضه قلبی در رابطه با سن شروع عارضه قلبی بحث نکرده‌اند.

میزان شیوع عارضه دیابت در این مطالعه $۷/۵$ درصد برآورد شد که با مطالعات انجام گرفته در تهران و شیراز (۱۲,۱۴) همخوانی دارد ولی با مطالعه انجام گرفته در ایتالیا (۱۵,۱۶) سازگاری ندارد و بیشتر از آن است که احتمالاً به خاطر کنترل بهتر بیماری در ایتالیا می‌باشد. میانگین سن شروع عارضه دیابت در این بیماران $۱۹ \pm ۴/۸$ سال به دست آمد که با مطالعه قلبی انجام گرفته در ایتالیا (۱۶) سازگاری ندارد و پایین تر از آن است و احتمالاً به خاطر کنترل بهتر بیماری در ایتالیا نسبت به کشور ما می‌باشد. میانگین سن شروع عارضه فوق در مطالعه حاضر با مطالعه قلبی انجام گرفته در تهران (۱۲) نیز سازگاری ندارد و بالاتر از آن می‌باشد که احتمالاً کنترل بیماری در شهر شیراز بهتر از تهران صورت گرفته است و یا شاید به خاطر این است که در تهران تمام بیماران در سنین مختلف مورد بررسی قرار نگرفته‌اند.

میزان شیوع عارضه هیپوگنادیسم در این مطالعه $۱۴/۵$ درصد به دست آمد که با مطالعه انجام گرفته در تهران سازگاری دارد (۱۲). مطالعات انجام گرفته در ایتالیا و هنگ کنگ (۹,۱۰) میزان شیوع این عارضه را به ترتیب $۵۴/۷$ درصد و $۳۸/۴$ درصد گزارش کرده‌اند که اختلاف

زیادی با مطالعه حاضر دارد. عوامل محیطی، تعداد افراد مورد بررسی، نحوه تشخیص و نحوه مطالعه می‌تواند این تفاوت‌ها را توجیه کند و همین امر لزوم انجام مطالعات متعدد در زمینه اختلال رشد و بلوغ در این بیماران را نشان می‌دهد.

همچنین میانگین سن شروع عارضه هیپوگنادیسم $۳/۶ \pm ۱۸/۴۲$ سال به دست آمد. از آنجا که این عارضه علاوه بر مشکلات جسمانی، مشکلات روانی را نیز به همراه دارد، 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. بیشترین میانگین سنی شروع عارضه مربوط به عارضه هیپوگنادیسم بود. باید اذعان داشت که این عارضه در بعضی از بیماران همراه با سن بلوغ می‌باشد ولی در بعضی موارد مشاهده می‌شود 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.

میزان شیوع عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم و هیپوتیروئیدیسم در این مطالعه به ترتیب $۶/۹$ و $۲/۴$ درصد به دست آمد. با توجه به این که در اکثر مطالعات این دو عارضه را هم زمان مورد بررسی قرار می‌دهند، نتایج برخی از مطالعات انجام گرفته با مطالعه حاضر سازگاری داشته و برخی از آن‌ها نیز سازگاری نداشتند. در مطالعات انجام گرفته در ایتالیا و آمریکا (۹,۱۳) و مطالعات انجام گرفته در تهران و شیراز (۱۲,۱۴) میزان شیوع عارضه هیپوتیروئیدیسم را بیشتر از مطالعه حاضر گزارش کرده‌اند. با توجه به این که در بررسی‌های فوق هیپوتیروئیدیسم را به صورت تحت بالینی نیز مورد بررسی قرار داده‌اند، تعداد بیشتری از بیماران را که مبتلا به این عارضه هستند گزارش کرده‌اند. نحوه مطالعه، معیار ابتلا به عارضه، محیط مورد بررسی و تعداد افراد مورد

بررسی نیز ممکن است در این اختلاف دخیل باشد.

میانگین سن شروع عارضه هیپوتیروئیدیسم در این مطالعه $3/5 \pm 15/83$ سال به دست آمد که با مطالعه انجام گرفته در ایتالیا (۱۶) و ایران (۱۲) سازگاری دارد. میانگین سن شروع عارضه هیپوتیروئیدیسم در این مطالعه با مطالعه قبلی انجام گرفته در شیراز (۱۲) سازگاری نداشته و بالاتر از آن است که به نظر می‌رسد در مورد این عارضه نیز کنترل بهتر شده و سن شروع عارضه، رفته رفته بالاتر می‌رود.

میانگین سن شروع عارضه هیپوپاراتیروئیدیسم در این مطالعه $4/5 \pm 16/98$ سال به دست آمد که با مطالعه قبلی انجام گرفته در ایتالیا (۱۶) سازگاری ندارد و پایین‌تر از آن می‌باشد که احتمالاً به مانند بیماری دیابت، کنترل این عارضه نیز در آن‌جا بهتر از ایران (شیراز) صورت گرفته است. میانگین سن شروع این عارضه با مطالعه قبلی انجام گرفته در شیراز (۱۴) نیز سازگاری ندارد و بالاتر از آن است که به نظر می‌رسد. افزایش سن شروع این عارضه در این بیماران به خاطر کنترل بهتر این بیماران با گذشت زمان از جهت ابتلا به عوارض مختلف اندوکراین می‌باشد.

میزان شیوع بیماری هپاتیت C در این مطالعه $4/14$ درصد به دست آمد که با مطالعه قبلی انجام گرفته در آمریکا (۱۳) سازگاری ندارد و کم‌تر از آن می‌باشد. با توجه به این که این بیماری بیشتر به کیفیت و آلوده نبودن خون بستگی دارد، بنابراین چنین تفاوت‌هایی دور از انتظار نخواهد بود و در یک دوره زمانی ممکن است شیوع این عارضه در یک شهر یا کشور بالا و در شهر یا کشور دیگر پایین باشد. میزان شیوع این بیماری با مطالعه قبلی که در ایران انجام گرفته است (۱۷) سازگاری دارد که می‌توان گفت مربوط به خون‌های آلوده‌ای است که در مقطع زمانی خاص جهت تزریق در سطح کشور توزیع شده است. مهم‌ترین راه انتقال هپاتیت C تزریق خون می‌باشد (۲) و در بیشتر موارد قبل از سال ۷۵ اتفاق افتاده

است، چون از سال ۷۵ به بعد تمام خون‌ها از نظر هپاتیت C بررسی می‌شوند.

در این مطالعه، کم‌ترین میانگین سنی شروع عارضه مربوط به طحال برداری می‌باشد. لازم به ذکر است که طحال برداری زیر ۵ سال به ندرت اتفاق می‌افتد ولی بعد از ۵ سالگی معمول است ولی عوارض قلبی و عوارض مربوط به غدد معمولاً بعد از ده سالگی و بعد از سن بلوغ شروع می‌شوند و به همین دلیل سن شروع عارضه در عوارض دیگر بیشتر از طحال برداری است. عارضه هپاتیت C نیز بیشتر به کیفیت خون و بهداشتی بودن آن در زمان‌های مختلف بستگی دارد و این امر ممکن است سن شروع را در زمان‌هایی پایین یا بالا ببرد.

تقریباً $24/93$ درصد از بیماران، دسفرال را بالاتر از سن ۵ سالگی شروع کرده‌اند که به نظر می‌رسد دقت لازم در این زمینه و توجه بیماران از نظر تزریق دسفرال و در اختیار قرار دادن این دارو در بیماران در جهت کنترل بهتر بیماری ضروری است. در بررسی ارتباط جنسیت با وضعیت رخداد عوارض مورد بررسی شانس ابتلا به عارضه هیپوگنادیسم و هیپوپاراتیروئیدیسم در دختران به ترتیب $2/6$ و $1/91$ برابر پسران بود که احتمالاً به خاطر زودتر شروع شدن سن بلوغ و پایین بودن سن بلوغ در زنان نسبت به مردان باشد که این عوارض در زنان زودتر شروع شده و بهتر تشخیص داده می‌شود و تشخیص آن در زنان راحت‌تر اتفاق می‌افتد. دیر شروع کردن تزریق دسفرال باعث شروع زودرس عوارض می‌شود که مربوط به تجمع بالای آهن در بدن بیماران است و مطالعات دیگر نیز این نتیجه را تأیید کرده‌اند (۹، ۱۰، ۱۵). بنابراین، توصیه می‌شود تزریق دسفرال بموقع شروع شود. نتایج نشان داد که تحصیلات بالای مادر می‌تواند در بروز عوارض مؤثر باشد که احتمالاً به خاطر آگاهی بالای مادر نسبت به بیماری و کنترل بهتر بیماری از طرف وی می‌باشد.

بیماری تالاسمی ماژور یک بیماری مادرزادی است که از اولین سال زندگی تا آخر عمر، تزریق خون و آهن

به این درمان تمایل نشان می دهند. این جاست که نقش آموزش درست و توضیح عوارض بیماری در درمان درست آهن زدایی معلوم 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 (۱۸).

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، سرکار خانم لطفی، پرسنل بخش کولیز بیمارستان شهید دستغیب شیراز و بیماران و همراهان شرکت کننده در این پژوهش اعلام می دارند.

زدایی را به همراه دارد. درمان درست و مراقبت های مناسب ممکن است یک زندگی طبیعی را پیش روی 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.

در اکثر موارد به مرور زمان، بیماران نسبت به روش درمان آهن زدایی خسته می شوند و در سنین بلوغ که در اوج مشکلات روحی و روانی قرار می گیرند، کمتر نسبت

منابع

- ۱- ربانی علی، آذرکیوان آزیتا، فرهادی لنگرودی محمد، کوروسداری غلامحسین. بررسی وضعیت بالینی ۴۱۳ بیمار تالاسمی. مجله دانشکده پزشکی تهران. ۱۳۷۹: سال ۵، شماره ۵۸، صفحات ۴۱-۳۵.
2. Palis J, Segel GB. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood Rev.* 1998; 12 (2): 106-14.
- ۳- عزیزی فریدون، حاتمی حسین، جانقربانی محسن. اپیدمیولوژی و کنترل بیماریهای شایع در ایران. چاپ سوم، تهران، خسروی، ۱۳۸۳، صفحات ۲۶۲-۲۵۴.
4. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of Pesaro. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 580: 270-5.
5. Zafeiriou DI, Kousi AA, Tsantali CT, Kontopoulos EE, Augoustidou-Savvopoulou PA, Tsoubaris PD, et al. Neurophysiologic evaluation of long-term desferrioxamine therapy in beta-thalassemia patients. *Pediatr Neurol.* 1998; 18 (5): 420-4.
6. Richardson DR, Ponka P. Development of iron chelators to treat iron overload disease and their use as experimental tools to probe intracellular iron metabolism. *AM J Hematol.* 1998; 58 (4): 299-305.
7. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. Treatment of iron overload in the "ex-thalassaemic". Report from the phlebotomy program. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 850: 288-93.
- ۸- حق شناس منصور، زمانی جلال. تالاسمی. چاپ اول، شیراز، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ۱۳۷۶، صفحات ۱۰-۲۵.
9. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004; 89(10):1187-93.
10. 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.
- ۱۱- کاظم نژاد انوشیروان، محرابی یدا، آل معزز مهدی، یاوریان محمد. تحلیل بقای بیماران مبتلا به تالاسمی استان هرمزگان.

مجله علوم پزشکی مدرس، ۱۳۸۰: سال ۴، شماره ۲، صفحات ۱۸۰-۱۷۳.

12. Shamsirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord*. 2003; 3(1):4.
13. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR; Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004; 104(1): 34-9.
14. Karamifar H, Shahriari M, Sadjadian N. Prevalence of endocrine complications in beta-thalassaemia major in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2003; 9(1-2): 55-60.
15. Borgna-Pignatti C, Simone R, Piero DS. Survival & disease complication in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; vol 30, pp. 227-231.
16. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Diseases: Multicenter study on prevalence of endocrine complications in thalassemia. *Clin Endocrinol* 1995, 42:581-586.
- ۱۷- نجفی نرگس، بابا محمودی فرهنگ، عزیزی سهیلا. شیوع هیپاتیت C مزمن در بیماران تالاسمی HCN-A5 مثبت مراجعه کننده به درمانگاه رازی قائم شهر. مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۱۳۸۰: سال ۱۱، شماره ۳۰، صفحات ۴۲-۳۸.
18. 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. *J Paediatr Child Health*. 1998 Oct;34(5):463-6.