

## ارتباط همکاری (یا در دسترس بودن درمان) در بیماران تالاسمی مازور با بروز دیابت قندی

\* مهرنوش کوثریان

### خلاصه

**سابقه و هدف:** درمان نگهدارنده کم خوبی تالاسمی مازور شامل ترانسფوزیون مکرر و منظم خون و تزریق داروی شلاتور آهن است. این درمان گران و سخت، گاه به اندازه کافی در دسترس بیماران نیست و گاه علیرغم موجود بودن وسائل درمانی، بیماران به خوبی همکاری نمی‌کنند. دیابت قندی از عوارض شناخته شده ناشی از مسومیت مزمن و شدید با آهن می‌باشد. در آسفند ۱۳۷۶ در بیماران تحت پوشش بیمارستان بوعالی سینا ساری ارتباط همکاری با درمان (یا دسترسی به درمان) با بروز دیابت ارزیابی شد.

**مواد و روشها:** تحقیق به روش تحلیلی از نوع مورد - شاهد (Case-Control) انجام گرفت. گروه مورد بیماران تالاسمی مبتلا به عارضه دیابت قندی و گروه شاهد بیماران تالاسمی با آزمایش تحمل گلوکز طبیعی که از نظر سن، جنسی، شدت تالاسمی (سن تشخیص، سن شروع ترانسფوزیون و واستگی به ترانسپوزیون)، طبقه اقتصادی اجتماعی، ابتلا به هپاتیت مزمن نعال ناشی از ویروس هپاتیت C همسان شده بودند. تابع از پروندهای بیماران استخراج گردید. نمایه توده بدن با استفاده از اندازه قد و وزن محاسبه شد. همه بیماران مازندرانی بودند و در خانواده درجه یک مایته دیابت وجود نداشت. همکاری با درمان یا دسترسی به آن با استفاده از یک سیستم پیشنهادی ارزیابی و درجه بندی گردید. براساس نمرات حاصل از این سیستم، همکاری بیماران به سه درجه خوب، متوسط و بد طبقه بندی شد و در گروه شاهد و مورد مقایسه صورت گرفت. برای مقایسه تابع از آزمون  $\chi^2$  استفاده گردید، همچنین Odds ratio برای تخمین خطر نسبی محاسبه شد.

**یافته‌ها:** دو گروه مورد و شاهد از نظر تمام موارد فوق همسان بودند. نمرات به دست آمده از سیستم طبقه بندی همکاری سال گذشته یکسان بود ولی نمرات کم شده در ۵ سال گذشته شان داد که ۷۹ درصد غیردیابتی‌ها همکاری خوب با متوسط (نمره مساوی یا بیشتر از ۴) داشتند در حالی که تنها ۲۹ درصد دیابتی‌ها از چنین وضعیتی برخوردار بوده‌اند، این تفاوت به لحاظ آماری معنی دار است ( $P < 0.01$ ). Odds ratio نشان می‌دهد که همکاری بد با درمان، خطر ابتلا به دیابت را ۳ برابر می‌کند.

**نتیجه‌گیری:** عدم همکاری مناسب یا در دسترس نبودن درمان به خصوصی Chelation آهن با بروز یکی از عوارض مهم بیماری تالاسمی یعنی دیابت قندی ارتباط دارد؛ بنابراین باید بیماران پوسته به رعایت اصول درمانی تشویق شوند.

**وازگان کلیدی:** بنا تالاسمی مازور، دیابت قندی، پذیرش درمان (Compliance)

## مقدمه

مساله بودجه، ایمان مدیران و سیاست گزاران به کارآیی درمانی نیز امر مهمی می‌باشد.

از زیبایی همکاری درمانی و یا در دسترس بودن آن در بیماری تالاسمی کار پیچیده‌ای است و احتیاج به یک سیستم دارد که از جهتی بتواند یک متغیر کیفی یعنی Compliance را به صورت قابل سنجش درآورد و از طرف دیگر این سیستم باید قادر به درجه بندی همکاری در طول زمان نیز باشد.

تا به حال در مورد بیماری تالاسمی چنین سیستمی وجود نداشته و سایر متخصصین از شاخص‌های مانند سطح فریتین، میزان مصرف دسفری اکسامین، مصاحبه با والدین استفاده نموده‌اند که هر کدام مشکلات خاص خود را دارد اما بیشتر منابع بر اهمیت مسمومیت مزمن آهن در اتیولوژی عوارض غددی بیماری تالاسمی تأکید دارند (۴,۵,۶,۷,۸).

مطالعه اخیر که در اسفند ماه ۷۶ در بخش تالاسمی مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینا ساری انجام گرفت به دو منظور صورت پذیرفت: اول این که یک سیستم طبقه بندی برای در دسترس بودن درمان و یا همکاری خانواده با توصیه‌های درمانی پیشنهاد تماید و دوم آن که آیا رابطه‌ای بین درجه این همکاری با بروز یکی از عوارض بیماری تالاسمی یعنی دیابت قندی وجود دارد و یا خیر؟

## مواد و روشها

مطالعه حاضر به روش تحلیلی از نوع مورد - شاهد (Case - Control) انجام شد. کلیه بیماران دارای پرونده فعال پزشکی بوده و هر ۲ تا ۶ هفته به درمانگاه مراجعه می‌کردند. در هر بار مراجعه هما توکریت بیماران اندازه گیری می‌شد. نحوه مصرف DFO از بیمار و حداقل

درمان معمول آنمی تالاسمی مائرور شامل ترانسفوزیون‌های مکرر خون و تجویز داروی شلاتور آهن به نام دسفری اکسامین (DFO) می‌باشد (۱). این دارو تنها به شکل تزریقی موثر است و اغلب بیماران با کمک پمپ مخصوص در ساعات شب آن را به زیر پوست تزریق می‌کنند. اکثر کودکان از فرو بردن سوزن به زیر پوست دچار ترس و اضطراب و درد می‌شوند. محل تزریق دارو ممکن است تا مدت‌ها متورم و دردناک باشد. این درمان در تمام عمر ادامه دارد و حداقل نیاز درمانی بیماران را شامل می‌گردد. در حال حاضر بیش از ۲۶۰۰ بیمار در مراکز درمانی استان مازندران تحت درمان هستند (۲). رعایت مراقبت‌های درمانی که به نام همکاری (Compliance) شناخته می‌شود در بیماری‌های مزمن و سخت به ویژه اگر در تمام عمر ادامه داشته باشد مشکلات خاص و مشخصی دارد (۳)، به خصوص اگر روش درمانی ایجاد ترس و اضطراب و درد نماید. با توجه به همین زمینه، تأکید و تشویق مکرر بیمار و خانواده توسط تیم درمانی که شامل پزشک، پرستار، مددکار و در مواردی روان شناس یا روان پزشک می‌باشد، برای ارایه این همکاری لازم است. کارکنان درمانی باید به کارآیی درمان ایمان داشته تا بتوانند در سال‌های مستمادی پشتیبانی روحی خانواده‌ها باشند و هرگز از تشویق بیماران به رعایت دقیق و منظم درمانشان خسته و ناامید نگردند.

اگر از دید دیگری به مساله نگاه گردد «در دسترس بودن» (Availability) درمان‌های گران و پیچیده نیز مساله مهمی می‌باشد، ممکن است خانواده‌ها و قادر درمانی در پذیرش و ادامه درمان مشکلی نداشته باشند اما کمبود مواد و وسائل یک درمان بهینه را میسر نسازد. بنابراین جدا از

جدول ۱- سیستم درجه بندی همکاری ( یا در دسترس بودن)

درمانی در بیماران مبتلا به تالاسمی مجاز

۲	۱	*	نمود شاخص‌ها
۵-۷	۳-۵	۱-۴	DFO (تعداد شب در هفته)
۲۵-۳۰	۲۲-۲۵	۲۱	متوسط همانگیری قبل از ترانسفوزیون خون
۴۰۰۰	۳۰۰۰-۴۰۰۰	۳۰۰	(ng/dl)
پایین روشه	ثابت	بالارونده	روند سطح فریبن
خوب	متوسط	بد	انضباط خانواده بسیار در مراجعات درمانگاهی

نمرات ۱ تا ۷ = همکاری متوسط

نمرات ۱ تا ۴ = همکاری بد

نمرات ۷ تا ۱۰ = همکاری خوب

همکاری با درمان به عنوان یک متغیر کیفی با ایجاد یک سیستم نمره گذاری به مقیاس کیفی مرتبه‌ای تبدیل شد و به سه درجه خوب (نمرات ۷ تا ۱۰) ، متوسط (نمرات ۴ تا ۷) و بد (نمرات ۱ تا ۴) تقسیم بندی شد (جدول ۱). موارد ۱ تا ۴ از روی پرونده بیماران استخراج شد . مورد پنجم یعنی نظم و انضباط درمانی خانواده با مشورت بهیار درمانگاه تالاسمی با سابقه ۸ ساله کار ممتد در همان بخش تعیین گردید. همکاری با درمان در یک سال قبل از تحقیق و همین طور ۵ سال گذشته محاسبه و بین دو گروه مقایسه به عمل آمد.

برای مقایسه نتایج از آزمون  $\chi^2$  استفاده و همچنین

برای تخمین خطر نسبی ، Odds ratio محاسبه شد.

### یافته‌ها

مشخصات گروه مورد و شاهد در جدول (۲) ذکر شده است . از نظر سن ، جنس ، شدت تالاسمی و تعداد

یکی از والدین پرسیله می‌گردید و بلاناصله در پرونده درمانی یادداشت می‌شد و چنانچه تصحیحی در نحوه درمان لازم بود تیز ثبت می‌گردید. سالی ۲ تا ۳ بار فریبن سرم برای کلیه بیماران اندازه گیری شد . برای تمام بیماران به طور یکسان ترانسفوزیون با هماتوکریت ۳۰ به عمل آمد و میزان مصرف دسفوال بسته به سن و میزان فریبن به ۵۵-۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به دفعات ۴ تا ۷ بار در هفته بود ، معمولاً به بیماران مسن تراز ۱۴ سال میزان ۴۰-۵۰ mg/kg و هفت شب در هفته توصیه می‌گردید.

گروه مورد بیماران تالاسمی مبتلا به دیابت قندی و گروه شاهد بیماران تالاسمی بدون علایم بالینی دیابت آزمایش تحمل گلوكز طبیعی بودند که از لحاظ سن ، جنس ، شدت آنما ، سن تشخیص تالاسمی ، سن اولین ترانسفوزیون ، وابستگی به تزریقات مکرر خون ، ابتلا به هپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس هپاتیت ، طبقه اجتماعی اقتصادی مشابه بودند. تالاسمی غیروابسته به کانی اطلاق شد که اولین ترانسفوزیون خون آنها در ۵ سالگی یا بیشتر بوده و یا پس از طحال برداری دیگر احتیاج به ترانسفوزیون خون نداشتند. تعداد موارد تالاسمی متوسط در گروه شاهد مساوی مورد انتخاب شد. نمایه توده بدنی (BMI) در دو گروه با استفاده از قد و وزن محاسبه و یادداشت گردید. دو گروه از نظر سابقه خانوادگی دیابت همسان نشند زیرا اکثر والدین اظهار بی اطلاعی از سابقه دیابت در خانواده می‌گردند ولی در موقع مطالعه در هیچ یک افراد خانواده درجه اول گروه مورد دیابت وجود نداشت. همه بیماران مازندرانی بودند و طبقه اجتماعی اقتصادی پایین داشتند. افرادی که آزمایش تحمل قند غیرطبیعی داشتند از گروه شاهد حذف گردیدند.

تجویز شده در ۵ سال گذشته معمولاً کافی بود، اگر چه در دوره کوتاهی به خاطر مسایل فنی برای همه بیماران کمربود نسبی خون به وجود آمده بود. محاسبه نمرات حاصل از سیستم درجه یندی نشان داد که بین دو گروه در سال گذشته تفاوتی موجود نبوده ولی وقتی میزان همکاری با درمان در ۵ سال گذشته محاسبه شد، همکاری متوسط یا خوب در ۷۹ درصد غیردیابتی و تنها ۲۹ درصد دیابتی‌ها مشاهده گردید (جدول ۳). با انجام آزمون آماری نشان داده شد که این تفاوت معنی دار است ( $P < 0.01$ ) . Odds ratio بیانگر آن بود که در دسترس نبودن درمان و یا عدم همکاری خطر استلا به دیابت قندی را مه برابر می‌کند. لازم به ذکر است که تنها قسمت ۵ سیستم نمره‌گذاری به اندازه کل جدول کارآئی داشت.

جدول ۳- نمرات حاصل براساس سیستم درجه یندی همکاری در بیماران تالاسمی دیابتی و شاهد آنها

تالاسمی دیابتی	تالاسمی غیردیابتی	گروهها
درجه همکاری		
۲ (۷۹)	۱۱ (۲۱/۲)	متوجه خوب
۱۰ (۷۱/۴)	۳ (۲۱/۴)	بد
۱۶ (۱۰۰)	۱۶ (۱۰۰)	جمع

آزمون  $\chi^2$  نشان داد که تفاوت به لحاظ آماری معنی دار است ( $P < 0.01$ ) .

تالاسمی متوسط، طبقه اجتماعی - اقتصادی تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت . در هر گروه ، ۳ مورد مبتلا به هپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس هپاC وجود داشته که همگی بیوپسی کبد گردیدند. BMI در هر گروه کمتر از طبیعی ولی مشابه بود.

جدول ۴- خصوصیات بیماران تالاسمی دیابتی و شاهد آنها

شاهد	مرور	گروهها
(نعداد: ۱۴ نفر)	(نعداد: ۱۴ نفر)	
۹ دختر، ۵ پسر	۹ دختر، ۵ پسر	جنس
دختران = $20 \pm 7$	دختران = $21 \pm 7$	سن
پسران = $17 \pm 5$	پسران = $17 \pm 5$	
۴ دختر	۴ دختر	نعداد تالاسمی متوسط
دختران = ۴ ماه	دختران = ۴ ماه	سن به هنگام تشخیص
پسران = ۱۴ ماه	پسران = ۱۴ ماه	تالاسمی (غیر از متوسط)
دختران = ۲۰ ماه	دختران = ۱۶ ماه	سن اولین علاوه‌ترین
پسران = ۲۴ ماه	پسران = ۲۴ ماه	(غیر از متوسط)
دختران = $19 \pm 6$	دختران = $19 \pm 6$	سن به هنگام تشخیص (بابت)
پسران = $15 \pm 3$	پسران = $15 \pm 3$	
۳ دختر	۲ دختر و ۱ پسر	ابلاسه CAH ناشی از C هپاC
دختران = ۱۶	دختران = ۱۶	نسبه نواده بدنی
پسران = ۱۶	پسران = ۱۶	

میزان دسفرال تحويل شده به بیماران تا ۲ سال قبل از تحقیق یک ویال به ازای هر روز برای هر بیمار بود که در این گروه سنی اغلب کمتر از حد لازم می‌باشد ولی از ۲ سال پیش DFO نامحدود و بسته به تیاز همان طور که ذکر شده برای بیماران تجویز گردیده بود، میزان خون

نتیجه از قدرت خوبی برخوردار نیستند در واقع مطالعه ما

می‌تواند تاییدی بر پژوهش ایشان تلقی شود. Braonspiegel و همکاران اثر سن شروع تجویز DFO در بروز صفات ثانویه جنسی را بر روی بیماران تالاسمی بررسی کردند. آنها دریافتند چنانچه تجویز دسفرال قبل از ۱۰ سالگی شروع شود و همکاری با درمان خوب باشد احتمال تکامل بلوغ طبیعی بیشتر می‌گردد. همکاری با درمان در این پژوهش ابتدا با سوال از بیمار و دیدن محل‌های تزریق انجام می‌گرفت ولی در سال ۱۹۸۹ در یک مطالعه تحلیلی گذشته‌نگر با استفاده از مصاحبه تلفنی با بیماران توسط یک پزشک و همچنین استفاده از پرونده‌های درمانی شش سال گذشته به کار ادامه داده در این پرونده‌ها برای نیمی از بیماران تعداد روزهای عدم مصرف DFO، همچنین نتیجه مصاحبه تلفنی با بیمار و یکی از والدین مشخص شده بود. میزان آهن ورودی به صورت گرم به ازای کیلوگرم وزن بد و براساس خون دریافتی، محاسبه می‌گردید. استفاده از سیستم‌های ارایه شده از این مقاله اشکال اختلال حافظه (Recall bias) را دارد و بسیار پیچیده است چون برای محاسبه به اعداد زیادی احتیاج دارد که اغلب در پرونده‌ها یافتن نمی‌شوند ولی سیستم ارایه گردیده در تحقیق ما بسیار ساده و براساس اطلاعاتی است که هر ماه و بلافصله پس از مصاحبه با بیمار و والدین یادداشت می‌شود. البته همیشه احتمال پاسخ غیرواقعی بیمار وجود دارد. شاید چنانچه مصاحبه توسط شخص دیگری جز پزشک مستول انجام گیرد اعتماد بیشتر می‌گردد. برای بیشتر نمودن اعتماد، توجه به سطح فریتین و روند بالارفتن یا پایین آمدن آن نیز در این سیستم در نظر گرفته شده است. آنچه باید مجدداً

## بحث

با پیشنهاد این سیستم نیاز ما برای سنجش متغیر کیفی «در دسترس بودن» یا «همکاری با درمان» برآورده می‌گردد. کاربرد این سیستم راحت و با صرف وقت کمی همراه بود و توصیه می‌شود سایر همکاران کارآیی آن را مورد مطالعه قرار دهند.

تحقیق نشان داد که در دسترس نبودن و یا عدم همکاری مناسب با درمان در بیماران دچار عارضه دیابت شایع‌تر بوده ( $P < 0.01$ ) و هم چنین خطر ابتلا را بیشتر می‌نماید ( $OR = 3$ ) و یا به عبارت دیگر شاید بتوان گفت که در دسترس بودن درمان به خصوص تجویز مکرر DFO و پایین نگه داشتن فریتین می‌تواند خطر ابتلا به دیابت را کمتر نماید. این نتیجه با بحث‌های پاتوفیزیولوژیک راجع به عوارض بافتی حاصل از تجمع آهن هم‌سو می‌باشد ( $2,4,5,6,8$ ). عقیده جاری بر این است که آهن آزاد در سرم می‌تواند به عنوان یک کاتالیزور قوی باعث پراکسیداسیون لپیدهای جدار سلولی شود و تحریک بافتی را ایجاد نماید که مبنای پاتوفیزیولوژی عوارض بیماری تالاسمی از جمله دیابت قندی می‌باشد.

مطالعه Araugo و همکاران نشان داد که در زمانی که دسفرال به بیمار تجویز می‌شود سطح آهن آزاد سرم پایین می‌ماند<sup>(۹)</sup>. پس Chelation تاکید بر استمرار و دائمی بودن تجویز DFO دارد. Gamberini و همکاران نیز خطر ابتلا به دیابت در بیمارانی که دارای فریتین بالا بوده‌اند را ۳/۳ برابر گزارش نمودند<sup>(۶)</sup>. این مطالعه با روش توصیفی انجام گرفته و با این که نتیجه ایشان با تحقیق ما هم‌سو می‌باشد چون مطالعات توصیفی در ماهیت برای روشی ساختی ارتباط (Assoucation) و به خصوص رابطه عامل و

می‌گردد.

تاكيد گردد ارزش قسمت آخر نمره گذاري است ، همان طور که ذکر شد اين قسمت براساس مصاحبه با بهيارى که سابقه طولاني و دانش عميق از رعایت انصباط و نظم درمانی خاتواده ها را دارد به دست آمده ، از اين رو پيشنهاد می‌گردد از جابجايی های مكرر کارکنان بخش های تالاسمی خودداری شود چون يكی از محاسن ثابت بودن کارکنان همین شناخت عميق از روحیه بیماران است . ثبات اين کارکنان با ايجاد رابطه عاطفی بين بیماران و خدمات دهنگان باعث بهبود كيفيت خدمات درمانی نيز

### تشکر و قدردانی

يدينوسيله از کارکنان زحمتکش بخشن و درمانگاه تالاسمی به خاطر تلاش شبانه روزی و با علاقه شان در امر مراقبت از بیماران تالاسمی تشکر می‌شود .  
هم چنین از آقای مهندس ناصر ولايی به خاطر زحمات ارزشمندانشان در تدریس روش تحقیق و محاسبات تحقیق موجود سپاس گزاری می‌گردد .

## References:

1. Davies SC. Wonke B. The management of haemoglobaopathies. Baillieres Clin Haematol. 1991; 4: 361-389.
2. Kosaryan M. The picture of thalassemia in Islamic Republics of Iran. Cyprus: 5th international conference on thalassaemia and haemoglobinopathia (abstract); 1993: 81.
- 3- ابراهيمی ا، غفاری و، کوثریان م، بررسی اختلالات خلقي در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۷۵، پایان نامه تحصیلی . ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران؛ ۱۳۷۵: ۶۵-۷۱.
4. Wonke B. Hanslip JL. Glucose intolerance and diabetes in thalassaemia major. In Audo S (Ed) Endocrine disorders in thalassemia. London: Springer Verlag. 1994 : 65-68.
5. Anastasi S. Caruso V. Cantone M. Insulin dependent diabetes mellitus in a group of young people with beta thalassemia major. In : Audo S (Ed) Endocrine disorders in thalassemia. London: Springer Verlag. 1994 ; 149-152.
6. Gamberini MR. Epidemiology and effects of chelation therapy on glucose homeostasis in thalassemia patients. Italy 2nd internatural workshop on growth and endocrine complirication & reproduction in thalassaemia ( abstrcat); 1998:73.
7. Kosaryan M. the relationship of compliance to the treatment of thalassaemia major and

- emergence of DM. Italy 2nd international workshop on growth and endocrine complication & reproduction in thalassaemia (abstract); 1998: 61.
8. Cavallo L. Trentadue F. A transverse and longitudinal study of pancreatin function and glucose tolerance in thalassemic patients. In: Audo S (Ed). Endocrine disorders in thalassemia. London: Springer - Verlag. 1994 ; 153-156.
  9. Araug KM. McDowell A. A novel delivery system for continuous desferrioxamine infusion in transfusional iron overload. Br J haematol. 1996; 93: 835-837.
  10. Bronspiegel - Weintrob N. Olivieri NF. Tyler B. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in  $\beta$  thalassemia major. N Engl J Med. 1996; 323 : 713-718.