

## مقاله اصلی

# بررسی رابطه کوتاهی قد و آندوکرینوپاتیها در بیماران تالاسمی ماژور

## مرکز تحقیقات بیماریهای غیر واگیر کودکان - دانشگاه علوم پزشکی بابل

تاریخ دریافت: ۹۰/۳/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۹/۲۶

### خلاصه

#### مقدمه

تالاسمی ماژور، کم خونی ارثی وابسته به تزریق خون می باشد. اضافه بار آهن آن منجر به اختلال عملکرد ارگان ها و آندوکرینوپاتی می شود. لذا درمان شلاتور با دفروکسامین صورت می پذیرد. کوتاهی قد این بیماران به دلیل آندوکرینوپاتی، پذیرش ضعیف شلاتور و مسمومیت با دفروکسامین شایع است. لذا هدف این مطالعه بررسی وضعیت رشدی این بیماران، ارتباط آن با آندوکرینوپاتی و تعیین نقش اضافه بار ثانویه آهن در این اختلالات است.

#### روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی در سال ۱۳۸۹ بر ۲۸۰ بیمار ۳/۵ تا ۵۶ سال تحت درمان با تزریق خون و دسفرال، در مرکز تالاسمی امیرکلا صورت گرفت. بعد از ارزیابی اولیه و تعیین SDS قد، بیماران بر اساس فریتین سرم به دو گروه مطلوب و غیرمطلوب تقسیم شدند. بررسی از نظر هیپوتیروئیدی، دیابت، هیپوپاراتیروئیدیسم و هیپوگنادیسم انجام پذیرفت. سپس اطلاعات مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $p < 0/05$  معنی دار تلقی شد. از نرم افزار SPSS و آزمون آماری مجذور کای دو برای بررسی داده ها استفاده شد.

#### نتایج

از ۲۸۰ بیمار با میانگین  $19/6 \pm 8/5$  سال، ۱۶۱ نفر (۵۷/۵٪) مونث بوده اند. کوتاهی قد ( $SDS < -2$ ) در ۹۰ نفر (۳۲/۱٪) وجود داشت. میانگین قد بیماران  $151/4 \pm 17/3$  cm بود. ۱۶۲ نفر (۵۷/۹٪) آندوکرینوپاتی داشتند. بین کوتاهی قد با هیپوپاراتیروئیدیسم ( $p=0/009$ )، دیابت ( $p=0/003$ ) و هیپوگنادیسم ( $p=0/005$ ) ارتباط معنی دار وجود داشت. ولی بین کوتاهی قد با هیپوتیروئیدی ( $p=1/000$ ) و سطح فریتین ( $p=0/091$ ) ارتباط معنی داری وجود نداشت.

#### نتیجه گیری

با توجه به شیوع بالاتر هیپوپاراتیروئیدیسم، هیپوگنادیسم و دیابت در بیماران تالاسمی کوتاه قد، توصیه می شود غربالگری با حساسیت بیشتری از نظر این اختلالات در بیماران مذکور، انجام شود.

**کلمات کلیدی:** کوتاهی قد، تالاسمی ماژور، فریتین، آندوکرینوپاتی

<sup>۱</sup> پیمان اشراقی  
<sup>۲</sup> ساناز مهربانی طبری\*  
<sup>۳</sup> عاطفه محسنی

۱- استادیار غدد و آندوکرینولوژی کودکان،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار اطفال، دانشگاه علوم پزشکی بابل،

بابل، ایران

۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بابل،

بابل، ایران

\* بابل - امیرکلا، بیمارستان کودکان، بابل، ایران

تلفن: ۹۸-۱۱۱-۳۲۴۶۹۶۳+

email: mehrbanisanaz@yahoo.com

## مقدمه

بیماری تالاسمی ماژور (آنمی کولی) آنمی همولیتیک ارثی و فرم شدید تالاسمی  $\beta$  است که فعالیت غیر موثر مغز استخوان در افراد مبتلا به آن، باعث همولیز و کم خونی شدید و پیش رونده می شود و معمولاً در سال اول زندگی، این بیماران وابسته به تزریق خون خواهند شد (۲،۱).

تزریق خون مکرر با وجود فواید بالینی بسیاری که در این بیماران دارد اما در دراز مدت می تواند منجر به عارضه اجتناب ناپذیر هموسیدروز شده و باعث اختلال عملکرد بافت ها به صورت اختلالات کبدی، نارسایی قلبی، اختلالات رشدی، هیپوگنادیسم، کم کاری تیروئید و پاراتیروئید و دیابت گردد (۳-۵). برای جلوگیری از ایجاد عوارض مذکور باید آهن اضافی با روش های آهن زدایی دفع شود (که معمولاً با دفروکسامین صورت می پذیرد) ولی اختلالات غدد درون ریز همچنان در این افراد دیده می شود و حتی برخی از این عوارض همزمان با افزایش طول عمر بیماران بیشتر نیز شده است (۴،۶).

کوتاهی قد در مبتلایان به تالاسمی علی رغم تزریق خون منظم و شلاتور درمانی به وفور دیده می شود. عوامل متعددی نظیر ترشح غیر طبیعی گنادوتروپین ها طی بلوغ، پذیرش ضعیف درمان های کاهنده بار آهن (تجمع آهن)، رژیم غذایی نامناسب، بیماری های کبدی، کمبود روی، اختلالات محور GH-IGF<sub>1</sub> و دیسپلازی استخوانی در پی مصرف دفروکسامین (اثر توکسیک) در این امر موثرند (۲،۷).

در غیاب بیماری های التهابی، اندازه گیری سریال فریتین یک شاخص قابل اعتماد و در واقع آسان ترین روش برای ارزیابی تجمع آهن در بدن و ارزیابی کیفیت شلاتور درمانی می باشد و نشان دهنده مقدار انباشتگی آهن در ۳ ماه گذشته است. در حالی که ایجاد اختلالات غددی نیازمند زمان طولانی تماس با آهن اضافی است. به همین دلیل قابل اعتمادترین روش برای اندازه گیری میزان اضافه بار آهن اندازه گیری هموسیدرین بافتی به وسیله بیوپسی است (۸،۹).

این مطالعه با توجه به عدم شناخت کافی از وضعیت قد در بیماران تالاسمی ماژور مرکز تالاسمی بیمارستان امیرکلا انجام شده است و هدف آن بررسی وضعیت رشدی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

و ارتباط آن با سایر آندوکرینوپاتی ها، تعیین گروه سنی آسیب پذیر و نقش هموکروماتوز ثانویه در این اختلالات بوده است.

## روش کار

این مطالعه توصیفی-تحلیلی به صورت مقطعی در سال ۱۳۸۹ در مرکز تالاسمی بیمارستان امیرکلا انجام شد و طی آن کلیه مبتلایان به بتاتالاسمی ماژور تحت پوشش این مرکز که دارای پرونده پزشکی بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص بیماری تالاسمی براساس علایم بالینی، یافته های موجود در CBC، الکتروفورز هموگلوبین و بررسی لام خون محیطی بیماران توسط هماتولوژیست کودکان داده شده بود و بیماران تحت تزریق خون و درمان با دسفرال بودند. جهت بررسی اختلالات غدد درون ریز به پرونده بیماران در درمانگاه غدد بیمارستان امیرکلا مراجعه شد. اطلاعات بیماران به وسیله پرسشنامه ای شامل مشخصات بیمار، سن، جنس، نوع آندوکرینوپاتی و سطح فریتین سرم در سه ماهه اخیر ثبت و تکمیل شد. قد بیماران پس از اندازه گیری با قدسنج (Seca ساخت آلمان) با نمودارهای مرکز ملی آمار حیاتی (NCHS)<sup>۱</sup> و میزان انحراف قد از میانگین طبیعی محاسبه شد. بیماریانی که SDS<sup>۲</sup> قد آنها کمتر از ۲- بود کوتاه قد در نظر گرفته شدند.

وزن بیماران با لباس سبک و بدون کفش با ترازو (Seca ساخت آلمان) با خطای ۱۰۰ گرم اندازه گیری شد. وزن هر گروه سنی با وزن متوسط آن گروه در جداول NCHS مقایسه شد و کودکانی که وزن پایین تر از صدک ۵ داشتند، به عنوان اختلال رشد در نظر گرفته شدند. بعد از اندازه گیری قد و وزن بیماران، BMI آنها براساس فرمول  $\frac{وزن (kg)}{قد^2 (m)}$  محاسبه و بررسی شد. ارزیابی وضعیت بلوغ بیماران با استفاده از معیارهای مارشال-تانر انجام گرفت و در دخترها عدم وجود جوانه پستانی تا ۱۳ سالگی یا کامل نشدن مراحل بلوغ تا ۱۷ سالگی و آموره ثانویه به عنوان اختلال بلوغ در نظر گرفته شد. در پسرها عدم افزایش قطر بیضه به بیش از ۲/۵ سانتی متر تا ۱۴ سالگی و یا کامل نشدن علایم بلوغ تا ۱۸ سالگی به عنوان هیپوگنادیسم در نظر گرفته شد. برای همه

<sup>1</sup> National Center for Health Statistics

<sup>2</sup> Standard Deviation Score

### نتایج

این مطالعه بر ۲۸۰ بیمار تالاسمیک انجام شد. از نظر توزیع جنسی ۱۶۱ نفر (۵۷/۵٪) زن بودند و کوتاهی قد در ۹۰ نفر (۳۲/۱٪) وجود داشت و هیپوگنادیسم به عنوان فراوانترین اختلال در ۱۰۳ مورد (۳۶/۸٪) مشاهده گردید. هیپوپاراتیروئیدی در ۳۹ مورد (۱۳/۹٪)، هیپوتیروئیدی در ۴۴ مورد (۱۵/۷٪) و دیابت در ۳۹ مورد (۱۳/۹٪) تشخیص داده شد. میانگین سن بیماران  $8/5 \pm 19/6$  سال، میانگین قد آنها  $151/4 \pm 17/3$  cm و میانگین BMI آنان  $18/7 \pm 3/7$  kg/m<sup>2</sup> بوده است (جدول ۱).

در مجموع ۱۶۲ نفر (۵۷/۹٪) از افراد آندوکرینوپاتی داشتند که توزیع بر اساس تعداد آندوکرینوپاتی در جدول ۲ آورده شده است. از بیماران کوتاه قد ۹۵/۵٪ بالای ۱۰ سال سن داشتند و تنها ۴/۵٪ زیر ۱۰ سال بودند و در سنین زیر ۶ سال اصلاً کوتاهی قد مشاهده نشد. از ۱۶۲ بیمار با آندوکرینوپاتی، ۶۴ مورد (۳۹/۵٪) کوتاهی قد نیز داشتند و ۹۸ مورد (۶۰/۵٪) نداشتند ( $p=0/003$ ).

### جدول ۱- میانگین و انحراف معیار برخی از متغیرهای مورد

بررسی در بیماران تالاسمیک مورد مطالعه

متغیر	انحراف معیار	میانگین	حداقل	حداکثر
سن	۸/۵	۱۹/۶	۳/۵	۵۶
وزن	۱۲/۸	۴۳/۹	۱۴	۸۵
صدک وزن	۲۲/۶	۲۰/۱	۱	۹۵
قد	۱۷/۳	۱۵۱/۴	۹۷	۱۸۷
صدک قد	۲۷/۲	۲۵/۴	۱	۹۹
BMI	۳/۷	۱۸/۷	۱۲/۱	۴۸
فرتین	۱۱۱۴/۴	۱۷۹۲/۳	۱۵۰	۶۷۰۰

### جدول ۲- توزیع فراوانی و درصد تعداد آندوکرینوپاتی در

بیماران تالاسمیک مورد مطالعه

تعداد آندوکرینوپاتی	فراوانی	درصد
صفر (ندارد)	۱۱۸	۴۲/۱
یک	۱۰۹	۳۸/۹
دو	۴۴	۱۵/۷
سه	۸	۲/۹
چهار	۱	۰/۴
جمع	۲۸۰	۱۰۰

بیماران بررسی اندوکرین شامل اندازه گیری T<sub>4</sub> و TSH، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز و قند خون ناشتا انجام گرفت. دیابت به فردی اطلاق شد که براساس ملاک ADA<sup>1</sup> قند خون ناشتا برابر یا بالاتر از ۱۲۶ mg/dL و یا در آزمون تحمل گلوکز خوراکی، قند دوساعته برابر یا بالاتر از ۲۰۰ mg/dL داشت. (نمونه ها با کیت های مربوط به قند خون پارس آزمون اندازه گیری شدند).

هیپوپاراتیروئیدی هنگامی تعریف می شد که غلظت کلسیم خون کمتر از ۸/۸ mg/dL در سرم (۲/۲ میلی مول در لیتر) و فسفر بالای ۶ mg/dL (۱/۴۵ میلی مول در لیتر) بود. (نمونه ها با کیت های مربوط به کلسیم و فسفر من اندازه گیری شد).

هیپوتیروئیدی به بیمارانی اطلاق می شد که FT<sub>4</sub> آنها (T<sub>4</sub>×T<sub>3</sub>RUP) کمتر از ۱/۱ بوده و اگر TSH بالاتر از حد طبیعی باشد هیپوتیروئیدی اولیه و در صورتی که TSH طبیعی یا پایین باشد هیپوتیروئیدی ثانویه گفته می شود (آزمون های تیروئید توسط کیت های پیشتازطب انجام گرفت).

آزمایش های هورمونی و فریتین بیماران به روش رادیوایمونواسی (RIA) انجام شد. سطح مطلوب فریتین ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر (ng/mL) در نظر گرفته شد و بیماران بر این اساس به دو گروه با فریتین مطلوب (Good Controlled) و فریتین بالا (Poor Controlled) تقسیم شدند.

در این مطالعه مسایل اخلاقی و رضایت بیماران جهت شرکت در مطالعه رعایت شد.

پس از جمع آوری داده ها و توصیف کلی، بیماران در دو گروه کوتاه قد و غیر کوتاه قد از نظر فاکتورهای مختلف مقایسه شدند. از نرم افزار آماری SPSS جهت مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد و طبق اهداف از پیش تعیین شده با استفاده از جداول توزیع فراوانی و به کارگیری آزمون مجذور کای، متغیرهای موجود مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای کمی به صورت  $Mean \pm SD$  بیان شدند و  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

<sup>1</sup> American Diabetes Association

**جدول ۳-** توزیع فراوانی و درصد کوتاهی قد در بیماران تالاسمیک مورد مطالعه و ارتباط آن با نوع آندوکرینوپاتی

نوع آندوکرینوپاتی	فراوانی	درصد	P value
با هیپوگنادیسم	۴۴	۴۸/۸	۰/۰۰۵
با هیپوتیروییدی	۱۴	۱۵/۵	۱
با هیپوپاراتیروییدی	۲۰	۲۲/۲	۰/۰۰۹
بدیابت	۲۱	۲۳/۳	۰/۰۰۳

در جدول ۳ ارتباط کوتاهی قد با نوع آندوکرینوپاتی آمده است.

در جدول ۴ کوتاهی قد و نوع آندوکرینوپاتی به تفکیک سن و جنس آورده شده است. ۱۲۸ بیمار (۴۷/۶٪) فریتین در حد مطلوب ( $<150 \text{ ng/mL}$ ) داشته اند.

یازده مورد نامشخص و بقیه (۱۴۱ بیمار) فریتین در حد نامطلوب ( $\geq 150 \text{ ng/mL}$ ) داشتند و از ۱۴۱ بیمار با فریتین نامطلوب، ۵۳ مورد کوتاهی قد داشتند ( $p=0/091$ ).

در جدول ۵ ارتباط فریتین نامطلوب با کوتاهی قد و نیز آندوکرینوپاتی آمده است.

**جدول ۴-** توزیع فراوانی و درصد کوتاهی قد و نوع آندوکرینوپاتی به تفکیک سن و جنس بیماران تالاسمی

نوع آندوکرینوپاتی	دختر	پسر	زیر ۱۰ سال	بالای ۱۰ سال	کل
کوتاهی قد	(۵۰/۴۵)	(۵۰/۴۵)	(۴/۴۴)	(۹۵/۶۸۶)	۹۰
هیپوگنادیسم	(۶۴/۷۶۶)	(۳۵/۳۳۷)	(۰)	(۱۰۰/۱۰۳)	۱۰۳
هیپوتیروییدی	(۵۲/۳۲۳)	(۴۷/۷۲۱)	(۶/۸۸۳)	(۹۳/۲۴۱)	۴۴
هیپوپاراتیروییدی	(۵۶/۴۲۲)	(۴۳/۶۱۷)	(۷/۷۳۳)	(۹۲/۳۳۶)	۳۹
دیابت	(۵۶/۴۲۲)	(۴۳/۶۱۷)	(۱۰/۳۴)	(۸۹/۷۳۵)	۳۹

**جدول ۵-** توزیع فراوانی و درصد فریتین نامطلوب در همراهی با کوتاهی قد و نوع آندوکرینوپاتی در بیماران تالاسمیک

فریتین نامطلوب به همراه	فراوانی	درصد	P
کوتاهی قد	۵۳	۳۷/۶	۰/۰۹۱
دیابت	۲۰	۱۴/۲	۰/۵۵۹
هیپوگنادیسم	۵۷	۴۰/۴	۰/۱۸۵
هیپوتیروییدی	۱۹	۱۳/۵	۰/۱۲
هیپوپاراتیروییدی	۲۴	۱۷	۰/۱۴۴

در مقالات متعدد است (۱۱). در مطالعه حمیده<sup>۱</sup> و همکارانش در مالزی در ۵۴/۵٪ از بیماران، در مطالعه یا<sup>۲</sup> و همکارانش نیز ۴۰٪ بیماران، در مطالعه اسلومیت<sup>۳</sup> و همکارانش در ۳۶٪ بیماران، در مطالعه شمشیرساز و همکارانش (به صورت چند مرکزی در تهران) نیز در ۳۹/۲٪ از بیماران و در مطالعه ای که شیوا و همکارانش در ارومیه انجام دادند نیز در ۴۵/۱٪ بیماران کوتاهی قد وجود داشت (۱۱-۱۵).

با وجود کندی رشد بیماران تالاسمیک از سال اول عمر، از حوالی ۹-۱۰ سالگی سرعت رشد افت واضح پیدا می کند و درصد قابل توجهی از بیماران در نهایت کوتاه قد می شوند، به طوری که در مطالعه گویر<sup>۴</sup> و همکارانش در دهلی ۷۵٪ بیماران ۱۰ ساله یا بیشتر کوتاه قد بودند (۱۳، ۱۶). در مطالعه حمیده و همکارانش نیز کوتاهی قد در بیماران تالاسمیک بالای ۱۰ سال خیلی شایع تر (۸۳/۳٪) از بیماران زیر ۱۰ سال (۱۶/۷٪) بود (۱۲).

## بحث

در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، کم خونی، انتقال خون مکرر و بروز هموسیدروز ناشی از آن می تواند منجر به اختلالات اندوکراین متعدد گردد (۲، ۱۰). با وجود درمان با دسفرال در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور، شانس بروز عوارض غدد درون ریز کماکان بالاست (۴).

در مطالعه حاضر که بر ۲۸۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور صورت گرفته است، ۳۲/۱٪ از بیماران کوتاه قد بودند. فراوانی کوتاهی قد در این مطالعه مشابه با طیف ۳۰ تا ۶۰٪ گزارش شده

<sup>1</sup> Hamidah

<sup>2</sup> Jha

<sup>3</sup> Shlomit

<sup>4</sup> Gomber

جنسی پس از ۱۳ سالگی در دخترها و پس از ۱۴ سالگی در پسرها بوده است و بعضی بیماران هم هیچ گاه به بلوغ جنسی نرسیدند (۲۱). در مطالعه سلیمان<sup>۱</sup> در سال ۱۹۹۹ شیوع هیپوگنادیسم در پسران و دختران تالاسمیک به ترتیب ۷۳ و ۴۲٪ گزارش گردید (۲۲). در مطالعه حادق و همکارانش در هرمزگان نیز هیپوگنادیسم به عنوان یک عامل اساسی در روند کوتاهی قد بیماران بتا تالاسمی ماژور مطرح شد (۲۳).

در مطالعه حاضر نیز شایع ترین اختلال اندوکراین در بیماران تالاسمیک هیپوگنادیسم بود. البته این میزان از نظر عددی نسبت به مطالعات دیگر کمتر است. در مطالعه چرن<sup>۲</sup> و همکارانش بر ۲۹ بیمار بالاتر از ۱۵ سال، ۷۲٪ بیماران هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک داشتند (۲۴). در مطالعه گولاتی<sup>۳</sup> که ۸۴ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شد نیز ۸۳٪ بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم بودند (۲۵). در مطالعه دی سانکتیس<sup>۴</sup> در سال ۲۰۰۴ نیز شایع ترین اختلال غدد درون ریز در افراد تالاسمیک هیپوگنادیسم عنوان شد. در مطالعات دیگر نیز نتایج مشابهی به دست آمده است (۲۶).

در این مطالعه ارتباط معنی داری بین سطح فریتین سرم و هیپوگنادیسم در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور وجود نداشت. در مطالعه نجفی پور و همکاران در سال ۸۷ بر ۵۶ بیمار تالاسمیک در تبریز نیز ارتباط معنی داری بین سطح فریتین سرم و هیپوگنادیسم یافت نشد (۴).

اما در مطالعات مختلف، نتایج متفاوتی به دست آمده است. در مطالعه ای که حادق و همکارانش بر ۱۰۹ بیمار تالاسمیک در هرمزگان انجام داده بودند نشان داده شد که شانس عدم شروع بلوغ در مبتلایان به تالاسمی با فریتین بیش از ۱۵۰۰ ng/mL، ۳/۲۱ برابر بیشتر از مبتلایان به تالاسمی با فریتین کمتر از ۱۵۰۰ ng/mL است (۲۳). همچنین در مطالعه معیری و همکارانش بر ۱۵۸ بیمار تالاسمیک در کلینیکی در تهران، بین هیپوگنادیسم و سطح فریتین سرم بالای ۲۰۰۰ ng/mL ارتباط

در مطالعه کرمی فر و همکارانش در شیراز نیز ۶۵/۷٪ بیماران کوتاه قد بودند که همه سن بالای ۱۰ سال داشتند (۱۷).

مانند بسیاری از مطالعات دیگر، در مطالعه حاضر نیز ارتباط معنی داری بین میزان فریتین پلاسما و کوتاهی قد دیده نشد که این موضوع نقش عوامل متعدد را در کوتاهی قد این بیماران نشان می دهد (۱۲). البته در بعضی منابع نشان داده شده است که رابطه مستقیمی بین سطح فریتین سرم و اختلال رشد وجود دارد (۱۸). در مطالعه حمیده و همکارانش نیز میزان فریتین سرم در بیماران کوتاه قد به طور قابل توجهی بیشتر از بیمارانی بود که قد طبیعی داشتند (۱۲). اما در مطالعه گویر در هند و شیوا در ارومیه نیز ارتباط معنی داری بین فریتین سرم و کوتاهی قد یافت نشد (۱۶، ۱۵). نتایج حاصل از بررسی حاضر نشان داد که ۵۷/۹٪ از بیماران تالاسمیک حداقل یکی از اختلالات مورد بررسی در این مطالعه را داشته اند (شامل کوتاهی قد، هیپوگنادیسم، دیابت، هیپوتیروئیدی و هیپوپاراتیروئیدی) و این مطلب نشان دهنده اهمیت بررسی بیماران به صورت دوره ای از نظر اختلالات ذکر شده بود تا درمان مناسب در زودترین زمان ممکن آغاز شود.

اما از نظر وجود رابطه بین کوتاهی قد و انواع دیگر اختلالات غدد درون ریز بین کوتاهی قد به طور مجزا با هیپوگنادیسم، دیابت و هیپوپاراتیروئیدی ارتباط معنی دار مشاهده شد. در حالی که با هیپوتیروئیدی ارتباط معنی داری نداشته است. نتایج حاصل از مطالعه شیوا و همکارانش در ارومیه نیز نشان داده بود که وجود اختلالات اندوکراین در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور به شدت وضعیت رشد قدی این بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد و نیز بیمارانی که بیش از یک اختلال اندوکراین دارند با افزایش تعداد اختلالات بیشتر دچار اختلال رشد و کوتاهی قد می شوند (۱۵). با توجه به اینکه یکی از علائم مشخص هیپوتیروئیدی در کودکان، اختلال در رشد است، عدم ارتباط بین کوتاهی قد و هیپوتیروئیدی در این مطالعه می تواند به دلیل ابتلا به هیپوتیروئیدی در سنین بالاتر پس از رسیدن به قد نهایی باشد.

هیپوگنادیسم شایع ترین عارضه اندوکراین در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور است (۲۰). در یک مطالعه چند کانونی بر ۱۸۶۱ بیمار تالاسمیک در ایتالیا شیوع هیپوگنادیسم در دختران ۴۷٪ و در پسران ۵۱٪ بوده است. در عمده بیماران ظهور صفات ثانویه

<sup>1</sup> Soliman

<sup>2</sup> Chern

<sup>3</sup> Gulati

<sup>4</sup> De sanctis

تحمل گلوکز معرفی شده بود (۲۴). در مطالعه کاربو<sup>۴</sup> در مصر نیز سطح فریتین سرم با اختلال تحمل گلوکز در بیماران تالاسمیک رابطه داشت، ولی این ارتباط از نظر آماری مشخص نبود (۳۲). در مطالعه حاضر بین دیابت و سطح سرمی فریتین ارتباط معنی داری یافت نشد، مشابه نتیجه ای که نجفی پور و همکارانش در تبریز به دست آوردند (۴). همچنین شمشیرساز و همکارانش هم در مطالعه ای که در تهران بر ۲۲۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور انجام دادند، ارتباط معنی داری بین دیابت و فریتین سرم به دست نیامد (۱۱).

### نتیجه گیری

از آنجا که سطح فریتین سرم نشان دهنده مقدار انباشتگی آهن طی سه ماه گذشته می باشد و ایجاد اختلالات غدد درون ریز نیازمند زمان طولانی تماس با آهن اضافی است، ممکن است عدم ارتباط سطح فریتین با اختلالات غددی در مطالعه حاضر را توجیه کند و شاید انجام مطالعه در حجم نمونه بالاتر نشان دهنده ارتباط بین سطح فریتین و اختلالات غددی باشد. همچنین با توجه به اینکه قابل اعتماد ترین روش جهت اندازه گیری میزان تجمع بافتی آهن، اندازه گیری هموسیدرین بافتی به وسیله بیوپسی می باشد، می توان ارتباط دقیق تر بین هموسیدروز و اختلالات غددی را با بررسی هموسیدرین بافتی در مطالعات آینده انجام داد.

### تشکر و قدردانی

از پرسنل مرکز تالاسمی جهت همکاری در انجام طرح و پرسنل مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان، خصوصاً سرکار خانم حسین زاده، جهت ویرایش مقاله تقدیر و تشکر می شود.

معنی داری دیده شد (۲۷). در مطالعه گراندی<sup>۱</sup> و همکارانش هم ۲۵٪ از بیماران مورد مطالعه دچار هیپوگنادیسم بودند که از نظر شلاتور درمانی و کنترل فریتین سرم در سطح پایینی قرار داشتند (۲۸). در مطالعه شمشیرساز و همکارانش در تهران نیز ارتباط معنی داری بین سطح فریتین خون و انواع اختلالات تکامل جنسی (هیپوگنادیسم، آموره اولیه و ثانویه و قاعدگی نامنظم) مشاهده شد (۱۱). از نظر وجود رابطه بین سطح فریتین سرم و هیپوتیروئیدی در بیماران تالاسمیک، ارتباط معنی داری بین این دو مشاهده نشد. در مطالعه ماسالا<sup>۲</sup> و همکاران در سال ۱۹۸۴ نیز هیچ ارتباط مشخصی بین فریتین سرم و هیپوتیروئیدی در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور یافت نشد (۲۹). در مطالعه سناناینگ<sup>۳</sup> و همکاران در سال ۱۹۹۲ هم با وجود افزایش فریتین سرم در بیماران مورد مطالعه هیچ موردی هیپوتیروئیدی یافت نشد (۳۰). در مطالعه شمشیرساز در تهران و نجفی پور در تبریز هم نتایج مشابهی به دست آمد (۱۱،۴).

به نظر می رسد در سطوح بالای فریتین سرم بخصوص فریتین بالای ۲۵۰۰ ng/mL احتمال بروز هیپوپاراتیروئیدی افزایش می یابد (۱۹). در تحقیق کریمی در شیراز ۳/۷٪ از بیماران دچار هیپوپاراتیروئیدی بودند که همگی آنها فریتین بالای ۲۰۰۰ ng/mL داشتند (۳۱). اما در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین هیپوپاراتیروئیدیسم و سطح فریتین سرم مشاهده نشد. البته مشابه نتایج مطالعه حاضر در بعضی مطالعات داخلی به دست آمده است: در مطالعه شمشیرساز در تهران و نجفی پور در تبریز نیز بین سطح سرمی فریتین و هیپوپاراتیروئیدی ارتباط معنی داری مشاهده نشد (۱۱،۴). در بررسی انجام شده توسط چرن در تایوان در سال ۲۰۰۱، فریتین سرم به عنوان عامل خطر موثر در ایجاد اختلالات

<sup>1</sup> Grundy

<sup>2</sup> Masala

<sup>3</sup> Senanayake

<sup>4</sup> Cario

**References:**

- 1- Behrman RE, Kliegman RM, Marcadante K. Nelson Essentials of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders; 2006.p.704-705.
- 2- Low Lc. Growth puberty and endocrine function in beta-thalassemia major. J Pediatr Endocrinol Metab 1997; 10: 175-184
- 3- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson Hal B, Stanton Bonita F. Nelson Textbook of pediatrics. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2007.p. 2034-2036.
- 4- Najafipour F, SariSorkhabi R, Zareizadeh M, Bahrami A, Ghoddousi K, Sorkhabi R, *et al.* Evaluation of Endocrine Disorders in Patients with Thalassemia Major. Iran J Endocrinol Metab 2008; 10:35-43
- 5- Schwartz E, Benz EJ Jr. Thalassemia syndromes. In: Miller DR, Baehner RL, Smith CH, editors. Smith's Blood Diseases of Infancy and childhood. 6th ed. st. louis: Mosby 1989.p.428-440.
- 6- Rezaei M, Poor Mahmoodi A, Ghaffarian Shirazi HR, Pakbaz F. Prevalence of diabetes mellitus in Thalassemic patients referring to Cooley's centers of Kohgiluyeh and Boyer-Ahmad. Armaghane-Dansh J Yasuj Unive Med Sci 2004; 9:42-35
- 7- Tiosano D, Hochberg Z. Endocrine complications of thalassemia. J Endocrinol Invest 2001; 24:716-723.
- 8- Greer PJ, Foerster JM, Rodgers G. Wintrobe's clinical hematology, Volume II; 1095.
- 9- Azizi F, Janghorbany M, Hossein Hatami. Epidemiology and Control of Common Disorders in Iran, 2<sup>nd</sup> Ed. Tehran: Khosravi Publishin; 2005.p.74-78.
- 10- Kattamis C, Touliatos N, Haidas S, Matsaniotis N. Growth of children with thalassaemia: effect of different transfusion regimens. Arch Dis Child 1970; 45:502-509.
- 11- Abdollah Shamshisaz A. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. J BMC Endocr Disord 2003; 3.
- 12- Hamidah A, Raman R, Azmi T, Aziz J, Jamal R. Short stature and truncal shortening in transfusion dependent thalassemia patients: results from a thalassemic center in thalassemia center in Malaysia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001; 32:625-630.
- 13- Jha S, Bano G, Nussy SN. Short stature in thalassema major: multiple etiologic. Endocr Abst 2004; 7:30.
- 14- Shlomit S, Doron C, Naomi W. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. Eur J Haematol 2005; 74:93-100.
- 15- Shiva S, Sarisorkhabi R. Short stature in patients with  $\beta$ -thalassemia major. Urmia Med J 2008; 19:125-131.
- 16- Gomber S, Dewan P. Physical growth patterns and dental cares in thalassemia. Ind Pediatr 2006; 43:1064-1069.
- 17- Karamifar H, Shahriari M, Amirhakimi G. Failure of puberty and linear growth in beta-thalassemia major. Turk J haematol 2005; 22:65-69.
- 18- Saxena A. Growth retardation in thalassemia major patients. Int J Hum Genet 2003; 3:237-246.
- 19- Aleem AA, Al-Momen Ak, Al-Harakati MS, Hassan AS, Al-Fawaz IB. Hypocalcemia due to hypo parathyroidism in  $\beta$ -thalassemia major patients. Ann Saudi Med 2000; 20:5-6.
- 20- Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Cavallo L. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14:939-944.
- 21- Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 42:581-586.
- 22- Soliman AT, elZalabamy M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion dependent children and adolescents with thalassemia major and sickle cell disease : a comparative study. J Top Pediatr 1999; 45:23-30.
- 23- Hadaegh F, Zare Sh, Tohidi M. Growth and puberty disorders in major Thalassemic patients in Hormozgan. Iran J Endocrinol Metabol 2003; 5:193-187.
- 24- Chern JP, Lin KH, Tsai WY, Wang SC, Lu MY, Lin DT, *et al.* Hypogonadism and hematologic phenotype in patients with transfusion dependent beta-thalassemia. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25:880-884.
- 25- Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassemia major in a developing country. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13:651-656.
- 26- De sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassemia major. Pediatr Endocrinol Rev 2004; 2:249-255.
- 27- Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassaemia major. J Iran Med 2006; 9:329-334.

- 28- Grundy RG, Woods KA, Savage MO, Evans JP. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1994; 71:128- 132.
- 29- Masala A, Meloni T, Alagna S, Rovasio PP, Deplano A, Anania V, *et al.* Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:667-670.
- 30- Senanayake MP, Suraweera Sa, Hubert HD. Thyroid function in thalassemia major. *Ceylon Med J* 1999; 44:166-168.
- 31- Karimi M. Prevalence of hypoparathyroidism in beta thalassemia major patients in Shiraz, Iran. Available at: URL: <http://www.iccta.info/abstract 2.htm>.
- 32- Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne M. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr* 2003; 162:139-146.