

Original Article

Recombinant human growth hormone effects on growth in cystic fibrosis

Robabeh Ghergherechi¹, Mandana Rafeey^{2*}, Afshin Habibzadeh³, Masoud Zamani¹, Khalil Ansarin¹,
Mahnaz Sadeghi Shabestari¹

¹Tuberculosis and Lung Disease research center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Liver & Gastrointestinal Research Center Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Medical Philosophy and History Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: mrafeey@yahoo.com

Received: 7 December 2015 Accepted: 12 April 2016 First Published online: 28 August 2017
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 October;39(4):71-77

Abstract

Background: Growth retardation is a common finding in cystic fibrosis (CF) patients. Recombinant human growth hormone (rhGH) has shown promising results in improving weight, height and clinical status of CF patients. In this study we aim to evaluate efficacy of rhGH on physical growth, clinical status and pulmonary function in CF patients.

Methods: In this prospective clinical trial we recruited 34 CF patients with mean age of 62.05±31.11 month. Patients were followed for 6 months and then were treated with rhGH 0.35 mg/kg/week for the next six month. Measurements included height, weight, growth velocity, pulmonary function, hospitalizations, outpatient antibiotic use and Insulin-like growth factor-1 (IGF1) before and after rhGH therapy.

Results: Growth velocity, Insulin-like growth factor-1 levels, hospitalization and antibiotic therapy were significantly improved after rhGH treatment. Pulmonary function evaluations including forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume (FEV1) showed no significant difference, before and after rhGH therapy.

Conclusions: These results show significant effects of rhGH treatment on growth and clinical status of CF patients, but didn't positive effect on Pulmonary function.

Keywords: Child, Cystic fibrosis, Physical growth, Pulmonary function, Recombinant human growth hormone

How to cite this article: Ghergherechi R, Rafeey M, Habibzadeh A, Zamani M, Ansarin Kh, Sadeghi Shabestari M. [Recombinant human growth hormone effects on growth in cystic fibrosis]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 October;39(4):71-77. Persian.

مقاله پژوهشی

تأثیر هورمون رشد بر رشد فیزیکی و علایم بالینی کودکان مبتلا به بیماری سیستیک فیبروزیس

ربابه قرقره چی^۱، ماندانا رفیعی^{۲*}، افشین حبیب زاده^۳، مسعود زمانی^۱، خلیل انصارین^۱، مهناز صادقی شبستری^۱

^۱مرکز تحقیقات بیماریهای ریوی و سل، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳مرکز تحقیقات اخلاق و فلسفه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
 *نویسنده رابط؛ ایمیل: mrafeey@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۴/۹/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۵/۱/۲۴ انتشار برخط: ۱۳۹۶/۶/۶
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۶ مهر و آبان؛ ۳۹(۴):۷۱-۷۷

چکیده

زمینه: تأخیر رشد یک یافته شایع در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک (CF) می باشد. هورمون رشد نوترکیب انسانی (rhGH) نتایج امیدوار کننده ای در بهبود وزن، قد و وضعیت بالینی بیماران CF نشان داده است. هدف این مطالعه بررسی کارایی هورمون رشد بر روی رشد فیزیکی، وضعیت بالینی و عملکرد ریوی در بیماران CF می باشد.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۳۴ کودک مبتلا به CF (میانگین سنی ۳۱/۱۱±۶۲/۰۵ ماه) انتخاب شدند. بیماران ۶ ماه پیگیری شدند و سپس تحت درمان با هورمون رشد با دوز ۰/۳۵ mg/kg/week به مدت شش ماه بعدی قرار گرفتند. ارزیابی ها شامل قد، وزن، اهنگ رشد، عملکرد ریوی، تعداد دفعات بستری بیمارستانی، دریافت آنتی بیوتیک و اندازه گیری سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF1) در هر مرحله بود.

یافته ها: اهنگ رشد، سطح سرمی IGF1، تعداد دفعات بستری و دریافت آنتی بیوتیک بطور بارزی بعد از درمان با هورمون رشد بهبود یافته بود. در ارزیابی عملکرد ریوی شامل ظرفیت حیاتی (FVC) و حجم بازدمی ریه در ثانیه اول (FEV1) هیچ تفاوت بارزی بین قبل و بعد درمان با هورمون رشد دیده نشد. **نتیجه گیری:** این مطالعه نشان داد که هورمون رشد بر روی رشد فیزیکی و وضعیت بالینی بیماران مبتلا به CF تأثیر مثبتی دارد ولی بر روی عملکرد ریوی موثر نمی باشد.

کلید واژه ها: کودک، سیستیک فیبروزیس، رشد فیزیکی، عملکرد ریوی، هورمون رشد نوترکیب انسانی

نحوه استناد به این مقاله: قرقره چی، رفیعی، حبیب زاده، زمانی، انصارین، صادقی شبستری. تأثیر هورمون رشد بر رشد فیزیکی و علایم بالینی کودکان مبتلا به بیماری سیستیک فیبروزیس. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۶؛ ۳۹(۴):۷۱-۷۷

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

داشتن سن زیر ۱۲ سال و نمایه توده ی بدن کمتر از صدک ۱۰، وزن و قد زیر صدک ۳ برای سن و جنس و تست عرق مثبت و تایید آن با بررسی ژنتیک وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل دیابت (قند خون ناشتا ≤ 126 mg/dl)، ظهور صفات ثانویه جنسی، سیروز کبدی با هیپوآلبومینمی، علائم ریوی شدید (وابسته به اکسیژن) و سابقه درمان با هورمون رشد، استروئیدهای آنابولیک یا کورتیکواستروئید سیستمیک طی ۶ ماه قبل از شروع مطالعه بودند. بیماران طی ۱۲ ماه تحت بررسی قرار گرفتند. در ۶ ماه اول بدون دریافت هورمون رشد و طی ۶ ماه دوم تحت درمان با هورمون رشد نوترکیب (Eutropin) بصورت زیرجلدی با دوز 0.35 mg/kg/week برابر با 0.05 میلی گرم روزانه به مدت شش ماه قرار گرفتند. بیماران هر دو ماه از نظر ابتلا به عفونت های ریوی، نیاز به بستری و درمان آنتی بیوتیکی ارزیابی شدند (جدول ۱). طی ۱۲ ماه، تمام بیماران آنزیم پانکراس، روی و ویتامین های ضروری را دریافت کردند. اطلاعات انتروپومتریکی، یافته های آزمایشگاهی و عملکرد ریوی در بیماران واجد شرایط در شروع مطالعه و بعد از ۶ و ۱۲ ماه اندازه گیری شدند. قد ایستاده در سه نوبت متوالی با استفاده از قد سنج دیواری اندازه گیری شد و میانگین سه نوبت یادداشت گردید. وزن بدن با استفاده ترازوی سکا اندازه گیری شد و نمایه توده بدن ($BMI = kg/m^2$) محاسبه گردید. رادیوگرافی برای تعیین سن استخوانی گرفته شد. نمونه های خون در هر دوره برای اندازه گیری IGF-1، گلوکز، کلسترول، تری گلیسیرید، الکترولیت، کراتینین، BUN، آلبومین، تست های عملکرد کبدی (SGOT و SGPT) گرفته شد.

عملکرد ریوی با اسپرومتری استاندارد ارزیابی شد. ظرفیت حیاتی عملکردی (FVC)، حجم بازدمی با فشار در ثانیه اول (FEV1) و حداکثر جریان بازدمی (PEF) ثبت شدند. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 17 (SPSS, Chicago, Illinois) صورت گرفت. اطلاعات کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار (SD) بیان شدند، در حالی که اطلاعات کیفی به صورت فراوانی و درصد (%) نشان داده شدند. برای مقایسه یافته های کیفی از آزمون آماری کای دو (chi square) و برای مقایسه متغیر های کمی از آزمون آماری independent t test استفاده گردید. متغیر های قبل و بعد از درمان شامل تست های عملکرد ریوی، سرعت رشد، بستری بیمارستانی و درمان آنتی بیوتیکی با استفاده از آزمون Wilcoxon مقایسه شدند. مقدار $p < 0.05$ معنی دار تلقی گردید. این بررسی تحت کد IRCT201112275330 N3 در سایت کلینیکال تریال ثبت شده است. پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره مرجع ۵/۴/۳۰۸۱ به تایید رسیده است.

فیروز کیستیک (CF) یک بیماری ژنتیکی اتوزومال مغلوب در نتیجه جهش در ژن CF trans membrane conductance regulator (CFTR) است که کد کننده پروتئین کانال انتقال دهنده یون کلر می باشد (۱ و ۲). فیروز کیستیک با سوء جذب روده ای، نارسایی رشد، بیماری ریوی و نارسایی آگزوکراین پانکراس مشخص می شود (۳).

این بیماری با از دست دادن مزمن انرژی همراه می باشد که علت اصلی کاهش عمر این بیماران محسوب می شود (۳). پیشرفتهای درمانی شامل: درمان وسیع آنتی بیوتیکی و مکمل های آنزیم پانکراس، تجویز ویتامین ها، فیزیوتراپی و حمایت تغذیه ای، پیش آگهی این بیماری را، بهبود بخشیده است. اگر چه صدک-های قد و وزن اغلب بیماران پائین می باشد (۷-۳). در بیماران CF، وزن پائین با افزایش میزان مرگ و میر همراه است. قد نیز یک عامل خطر مستقل برای عملکرد ریوی نامناسب و مرگ در مبتلایان به CF می باشد (۸-۱۱). با در نظر گرفتن این یافته ها، بدست آوردن قد و وزن بهینه هدف اصلی درمان است. درمان بیماران مزمن و پیشرونده مبتلا به CF با هورمون رشد امروزه مورد توجه قرار گرفته است. بهبود قد شناخته شده ترین اثر هورمون رشد می باشد؛ همچنین این درمان دیگر عملکرد های متابولیکی نظیر افزایش احتباس کلسیم و معدنی شدن استخوان، افزایش توده عضلانی، القاء سنتز پروتئین و رشد ارگان ها و بافت ها را نیز بهبود می بخشد (۱۴-۱۲).

مطالعات قبلی در مورد استفاده از هورمون رشد در کودکان مبتلا به CF نشانگر بهبود رشد قد، وزن و حجم ریوی هستند (۲۴-۱۵). هدف از این مطالعه، ارزیابی تاثیر هورمون رشد بر روی رشد فیزیکی و وضعیت بالینی بیماران و عملکرد ریوی در کودکان مبتلا به سیستمیک فیروزیس می باشد.

روش کار

در این کارآزمایی بالینی، ۳۴ کودک زیر ۱۲ سال با فیروز کیستیک مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیماران در صورت داشتن استئاتوره، پولیپ بینی، پرولاپس رکتوم، سابقه ایلئوس مکنونیوم و پنومونی راجعه همراه با یک یا چند بیماری زمینه ای شامل بیماری انسدادی مزمن ریوی، نارسایی آگزوکراین پانکراس و سابقه فامیلی فیروز کیستیک و با تست عرق (غلظت کلر < 60 mEq/l) و یا آنالیز ژن جهش یافته CFTR که بیماری سیستمیک فیروزیس در آنها تأیید شده بود، وارد مطالعه شدند. این مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز قرار گرفته و رضایت کتبی از تمام بیماران و/یا والدین آن ها گرفته شده بود. این کارآزمایی بالینی در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران به شماره IRCT201112275330N3 ثبت شده است. بیماران در صورت

یافته ها

سی و چهار کودک (۵۸/۸٪ مذکر و ۴۱/۲٪ مؤنث) با میانگین سنی ۶۲/۰۵±۳۱/۱۱ ماه مورد مطالعه قرار گرفتند. یافته های آنروپومتریک بیماران در ابتدای مطالعه، طی ۶ ماه اول و دوم در جدول ۱ نشان داده شده اند. تفاوت آماری معنی داری بین قد، وزن، BMI و سن استخوانی در دوره با و بدون هورمون رشد و مقادیر پایه مشاهده نشد. با این حال در دوره دریافت هورمون رشد بیماران سرعت رشد بهتری داشتند. جدول ۲ یافته های آزمایشگاهی بیماران را در ابتدای مطالعه و دوره شش ماهه با و بدون درمان با هورمون رشد نشان می دهد. تفاوت آماری معنی داری در سطح آلبومین سرم پایه در مقایسه با دوره بدون هورمون رشد و درمان با هورمون رشد وجود داشت (p=۰/۰۰۴ و p=۰/۰۰۱). تفاوتها در دیگر یافته های آزمایشگاهی معنی دار نبود. در کنار این مارکرها، IGF-1 نیز بطور معنی داری بعد از درمان در مقایسه با دوره بدون درمان بهبود یافته بود (p<۰/۰۰۱).

طی ۶ ماه اول بدون درمان با هورمون رشد، تعداد دفعات بستری ۱/۴۷±۱/۶ بار بود که بطور معنی داری در دوره درمان کمتر شده بود (۰/۵۸±۰/۱۳ بار) (p<۰/۰۰۱). میانگین تعداد دفعات درمان با آنتی بیوتیک طی ۶ ماه قبل از شروع هورمون رشد برابر ۲/۴۱±۱/۸۱ نوبت و طی ۶ ماه درمان با هورمون رشد، میانگین تعداد دفعات درمان با آنتی بیوتیک به ۰/۸۸±۰/۱۸ نوبت کاهش یافته بود. اختلاف معنی داری بین دفعات دریافت آنتی-بیوتیک در دو دوره با و بدون هورمون رشد وجود داشت (p<۰/۰۰۱).

از ۳۴ بیمار مبتلا به CF، ۱۸ بیمار بالای ۵ سال بودند و همکاری لازم را برای اسپیرومتری داشتند که از نظر تاثیر هورمون رشد بر روی عملکرد ریوی ارزیابی شدند. یافته های اسپیرومتری در جدول ۳ نشان داده شده است. با اینکه عملکرد ریوی طی دوره درمان بهبود یافته بود، این بهبودی بعد از درمان در مقایسه با مقادیر قبل از درمان تفاوت معنی داری نداشت.

جدول ۱: یافته های آنروپومتریک بیماران در دوره های مختلف ارزیابی

P	۶ ماه بعد از هورمون رشد	۶ ماه بدون هورمون رشد	پایه	
<۰/۰۰۱	۱۰۴/۱۷±۱۵/۸۷	۱۰۰/۶۷±۱۵/۸۹	۹۹/۲۰±۱۵/۹۹	قد (cm)
<۰/۰۰۱	۱۶/۰۳±۵/۰۴	۱۴/۸۱±۴/۷۶	۱۴/۳۵±۴/۷۰	وزن (kg)
<۰/۰۰۱	۱۴/۵۳±۱/۴۶	۱۴/۱۹±۱/۱۸	۱۴/۱۹±۱/۱۱	نمایه ی توده ی بدن (Kg/m ²)
<۰/۰۰۱	۴۹/۵۶±۲۸/۴۶	۴۷/۳۵±۲۸/۱۲	۴۶/۱۱±۲۸/۴۰	سن استخوانی (ماه)
<۰/۰۰۱	۳/۵۰±۱/۲۱	۱/۵۸±۰/۵۵	-----	سرعت رشد

جدول ۲: یافته های آزمایشگاهی بیماران در ابتدای مطالعه، ۶ ماه بدون درمان و ۶ ماه با درمان هورمون رشد

پایه	۶ ماه بدون درمان	۶ ماه با درمان	
۳/۶۴±۰/۸۱	۳/۷۰±۰/۵۰	۴/۱۵±۰/۶۰	آلبومین (g/dl)
۴۲/۸۸±۱۱/۰۲	۴۲/۴۷±۱۳/۲۲	۴۱/۷۰±۱۲/۹۶	SGOT (IU/l)
۳۴/۸۲±۱۰/۸۷	۳۹/۵۸±۸/۰۸	۴۰/۴۱±۷/۸۳	SGPT (IU/l)
۰/۶۸±۰/۱۶	۰/۶۹±۰/۱۲	۰/۶۴±۰/۰۹	کراتینین (mg/dl)
۱۲/۹۱±۳/۳۲	۱۲/۳۵±۴/۷۱	۱۲/۷۶±۳/۰۳	BUN (mg/dl)
۸۸/۳۳±۸/۹۰	۹۰/۲۳±۸/۱۶	۹۱/۰۰±۷/۹۰	FBS (mg/dl)
۱۱/۳۰±۱/۲۰	۱۱/۱۵±۱/۰۱	۱۱/۶۰±۱/۱۳	Hemoglobin (g/dl)
۱۰۷۸۸/۲۳±۲۵۶۹/۶۶	۱۰۱۲۹/۴۱±۲۱۰۹/۶۵	۸۹۷۵/۰۰±۲۳۹۸/۷۹	WBC (cells/ml)
۲۶/۸۱ ± ۹۳/۶۷	۹۴/۴۷±۳۶/۵۱	۱۳۸/۴۷±۳۸/۸۰	IGF-1

SGOT: Serum glutamic oxaloacetic transaminase, **SGPT:** serum glutamic pyruvic transaminase, **BUN:** Blood urea nitrogen **FBS:** Fasting blood sugar, **WBC:** White blood cell, **IGF-1:** Insulin-like growth factor-1

جدول ۳: یافته های اسپیرومتری بیماران فیبروز کیستیک قبل و بعد از درمان با هورمون رشد

مقادیر پایه	۶ ماه بدون درمان	۶ ماه با درمان	
۰/۸۲±۰/۱۵	۱/۵۵±۰/۷۵	۱/۴۸±۰/۵۹	FVC
۰/۸۱±۰/۱۲	۱/۱۵±۰/۴۳	۱/۲۱±۰/۵۳	FEV ₁
۸۲/۱±۳/۱۰	۷۹/۶۳±۲۰/۲۰	۷۸/۰۰±۱۷/۹۷	FEV1/ FVC%
۱/۸۵±۰/۸۹	۱/۹۸±۰/۹۶	۲/۴۳±۱/۰۹	PEF

FVC: Forced Vital Capacity, **FEV₁:** Forced Expiratory Volume in 1 second, **PEF:** Peak Expiratory Flow

بحث

در طی این مطالعه، تاثیر هورمون رشد بر روی رشد فیزیکی، وضعیت بالینی و عملکرد ریوی در بیماران CF ارزیابی شد و بهبودی بارزی در سرعت رشد و تعداد دفعات بستری دیده شد، ولی طی ۶ ماه درمان با هورمون رشد تغییری در عملکرد ریوی مشاهده نشد. همچنین افزایش معنی داری سطح سرمی IGF-1 وجود داشت. در مطالعه ما در دوره قبل و بعد از دریافت هورمون رشد اختلاف معنی داری بین قد، وزن و نمایه توده بدن وجود نداشت اما آهنگ رشد بعد از درمان با هورمون رشد بهتر شده بود. در مطالعات Schibler و Schanbel نیز مشابه مطالعه ما بهبود معنی داری در وزن بیماران بعد از درمان با هورمون رشد گزارش نشده بود (۲۲-۱۳). در مطالعه Hardin مشابه مطالعه ما قد بیماران در دوره دریافت هورمون رشد بهتر از دوره بدون هورمون رشد بود (۲۱). بر خلاف یافته های ما مطالعات دیگری بهبودی در قد، وزن و BMI را نشان داده اند (۲۴ و ۲۳ و ۱۹). این بررسی ها بیماران را در طی ۱۲ ماه تحت درمان با هورمون رشد قرار داده اند در حالی که ما اثرات ۶ ماه درمان را ارزیابی نمودیم که می تواند علتی برای عدم افزایش وزن و BMI باشد. در طی مطالعه ما سطوح افزایش یافته IGF-1 را بعد از درمان هورمون رشد مشاهده شد که مانند مطالعات قبلی بود (۲۵ و ۲۰ و ۱۵). تمامی این مطالعات بهبود رشد قدی را نشان دادند. هورمون رشد و IGF-1 نقش حیاتی در رشد قدی در دوران کودکی دارد. می توان چنین نتیجه گیری کرد که بهبود سرعت رشد مشاهده شده به علت اثرات هورمون رشد بر روی افزایش IGF-1 می باشد. هورمون رشد بطور مستقیم IGF-1 را افزایش می دهد و بیشتر فعالیت های آنابولیک هورمون رشد توسط IGF-1 انجام می شود و هورمون رشد در مقادیر پائین منجر به رشد و تکامل عضلات می گردد (۲۷، ۲۶). نشان داده شده است که درمان با هورمون رشد ظرفیت تام و عملکرد ریوی را در بیماران مبتلا به CF بهبود می بخشد (۲۰ و ۱۵). بسیاری از مطالعات قبلی بهبود معنی داری را در FVC نشان داده اند، ولی در هیچ کدام از این مطالعات بهبودی در FEV1 دیده نشده است (۱۵، ۲۰). هر چند Hardin و همکاران در مطالعه دیگری بهبودی در FVC و FEV1 بعد از درمان با هورمون رشد گزارش کرده اند (۱۹). برخلاف این یافته ها، عملکرد ریوی بیماران مبتلا به CF در مطالعه حاضر طی ۶ ماه درمان با هورمون رشد تغییر بارزی نداشت که مشابه مطالعه Schibler و همکاران بود که بهبودی در عملکرد ریوی را طی ارزیابی ۱۲ ماهه مشاهده نموده اند (۱۶).

در مطالعه دیگر ارتباط بین هورمون رشد و بهبود عملکرد ریوی نشان داده شده است، بطوری که قد و وزن نرمال با بهبودی در عملکرد ریوی و میزان مرگ و میر کمتر همراه بوده است (۲۸). همچنین گزارش شده است که بهبودی در رشد طولی و وزن گیری

می تواند منجر به عملکرد ریوی بهتر شود (۳۰ و ۲۹). در مطالعه حاضر تغییر معنی داری در تست های عملکرد ریوی مشاهده نگردید. یافته های فوق را شاید بتوان چنین توجیه نمود که اثرات اولیه هورمون رشد در CF بیشتر متابولیک است، از اینرو مزایای تنفسی بالقوه درمان با هورمون رشد ممکن است در کوتاه مدت منجر به بهبودی در عملکرد ریوی نشود. در مطالعه حاضر کاهش مدت بستری و نیاز برای درمان آنتی بیوتیکی داخل وریدی سرپایی با درمان هورمون رشد معنی دار بود که با گزارشات قبلی مطابقت دارد (۲۳ و ۲۱ و ۱۵). کاهش مدت بستری و نیاز به درمان آنتی بیوتیکی نشانگر کنترل بهتر عوارض CF و بهبودی در وضعیت سلامتی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس می باشد. علیرغم اینکه درمان با هورمون رشد پرهزینه می باشد، ولی با در نظر گرفتن اثرات مفید این درمان، استفاده از آن در مبتلایان به سیستیک فیبروزیس بویژه در موارد تأخیر رشد شدید و بستری های متعدد جهت بهبود کیفیت زندگی آن ها ممکن است مقرون به صرفه باشد. علیرغم اثرات مفید هورمون رشد در این مطالعه، برخی از محدودیت ها می تواند بر نتایج مطالعه تأثیر گذار باشد (از جمله طول مدت درمان). در بیشتر این مطالعات بیماران را حداقل برای دوره ۱۲ ماهه درمان و عملکرد تنفسی بعد از آن ارزیابی قرار داده اند که می تواند بهبود بسیار مناسبتری را نشان دهد. بیشتر مطالعات قبلی کارآزمایی بوده و دارای گروه شاهد بودند؛ با این حال، ما بیماران را در شرایط قبل و بعد از درمان ارزیابی کردیم که می تواند اثرات عوامل مخدوش کننده را کاهش داده و یک گروه بطور مناسب همسان شده را برای مقایسه نتایج نشان دهد. با این حال انجام مطالعات دیگری بصورت چند مرکزی و نیز با در نظر گرفتن گروه کنترل می تواند نتایج دقیق تر و بهتری را در این زمینه فراهم آورد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از هورمون رشد باعث بهبود وضعیت رشد فیزیکی بیماران مبتلا به CF می شود، با این حال تأثیر بارزی بر روی عملکرد ریوی این بیماران ندارد. بطور کلی با توجه به کاهش تعداد دفعات بستری و میزان نیاز به آنتی بیوتیک و بهبود یافته های مورد بررسی، استفاده از هورمون رشد می تواند در بهبود وضعیت بالینی این بیماران بسیار کمک کننده باشد.

قدردانی

این مطالعه با همکاری مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شده است. از کلیه همکاران و بیمارانی که در انجام این بررسی ما را یاری نموده اند کمال امتنان و تشکر را داریم. این مطالعه منتج از پایان نامه شماره ۹۱/۳-۱۲/۲ می باشد.

References

1. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR. Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recommend Rep* 2004; **53**(RR-13): 1-36.
2. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: *Annual Data Report* 2008. Bethesda, Cystic Fibrosis Foundation. 2009.
3. Schnabel D, Grasemann C, Staab D, Wollmann H, Ratjen F. German Cystic Fibrosis Growth Hormone Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the metabolic and respiratory effects of growth hormone in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2007; **119**(6): 1230-1238. doi: 10.1542/peds.2006-2783
4. FH Royce, Carl JC. Health-related quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2011; **23**: 535-540. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834a7829
5. Sharma R, Florea VG, Bolger AP. Wasting the independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; **56**: 746-750. doi: 10.1136/thorax.56.10.746
6. Hardin DS. A review of the management of two common clinical problems found in patients with cystic fibrosis: cystic fibrosis-related diabetes and poor growth. *Horm Res* 2007; **68**: 113-116.
7. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res* 2006; **21**: 388-396. doi: 10.1359/JBMR.051106
8. Thaker V, Haagensen AL, Carter B, Fedorowicz Z, Houston BW. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **6**: CD008901
9. Cleveland RH, Neish AS, Zurakowski D, Nichols DP, Wohl MEB, Colin AA. Cystic fibrosis: predictors of accelerated decline and distribution of disease in 230 patients. *Am J Roentgenol* 1998; **171**: 1311-1315.
10. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; **142**: 624-630. doi: 10.1067/mpd.2003.152
11. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001; **101**: 438-442. doi: 10.1016/S0002-8223(01)00113-4
12. Franklin SL, Geffner ME. Growth hormone: the expansion of available products and indications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; **38**: 587-611. doi: 10.1016/j.ecl.2009.06.006
13. Chancel D, Grasemann C, Staab D, Wollmann H, Ratjen F. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the metabolic and respiratory effects of growth hormone in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2007; **119**(6): e1230-e1238. doi: 10.1542/peds.2006-2783
14. Hardin DS, Kemp SF, Allen DB. Twenty years of recombinant human growth hormone in children: relevance to pediatric care providers. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; **46**: 279-286. doi: 10.1177/0009922806293924
15. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, Seilheimer DK. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2001; **139**: 636-642. doi: 10.1067/mpd.2001.117578
16. Schibler A, von der Heiden R, Birrer P, Mullis PE. Prospective randomized treatment with recombinant human growth hormone in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 1078-1081. doi: 10.1136/adc.88.12.1078
17. Darmaun D, Hayes V, Schaeffer D, Welch S, Mauras N. Effects of glutamine and recombinant human growth hormone on protein metabolism in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 1146-1152. doi: 10.1210/jc.2003-031409
18. Hardin DS. GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis: a review of published studies. *Eur J Endocrinol* 2004; **151**: S81-S85.
19. Hardin DS, Ferkol T, Ahn C. A retrospective study of growth hormone use in adolescents with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; **62**: 560-566. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02259.x
20. Hardin DS, Rice J, Ahn C. Growth hormone treatment enhances nutrition and growth in children with cystic fibrosis receiving enteral nutrition. *J Pediatr* 2005; **146**: 324-328. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.10.037
21. Hardin DS, Adams-Huet B, Brown D. Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4925-4929. doi: 10.1210/jc.2006-1101
22. Schnabel D, Grasemann C, Staab D, Wollmann H, Ratjen F. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the metabolic and respiratory effects of growth hormone in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2007; **119**: e1230-e1238. doi: 10.1542/peds.2006-2783
23. Phung OJ, Coleman CI, Baker EL. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2010; **126**: e1211-e1226. doi: 10.1542/peds.2010-2007

24. Stalvey MS, Anbar RD, Konstan MW. A multi-center controlled trial of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; **47**: 252-263. doi: 10.1002/ppul.21546
25. Hardin DS, Dyson M, Rice J, Seilheimer DK, Ellis KJ. Growth hormone decreases protein catabolism in children with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 4424-4428. doi: 10.1210/jcem.86.9.7822
26. Mauras N, George D, Evans J. Growth hormone has anabolic effects in glucocorticoid-steroid-dependent children with inflammatory bowel disease: a pilot study treatment of chronic bowel disease with GH. *Metabolism* 2002; **51**: 127-135. doi: 10.1053/meta.2002.28972
27. Daughadary WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II peptide messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentration. *Endocrine Rev* 1989; **10**: 68-91. doi: 10.1210/edrv-10-1-68
28. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; **108**: 832-839. doi: 10.1016/j.jada.2008.02.020
29. Peterson ML, Jacobs DR Jr, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003; **112**: 588-592. doi: 10.1542/peds.112.3.588
30. Assael BM, Casazza G, Iansa P, Volpi S, Milani S. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol* 2009; **44**: 209-215. doi: 10.1002/ppul.21001