

دو فصلنامه طب جنوب

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

سال پنجم ، شماره ۱ ، صفحه ۷۲-۶۳ (شهریور ۱۳۸۱)

اختلالات متابولیک و غدد درون‌ریز در تالاسمی ماژور:

مطالعه چند مرکزی تهران

دکتر سید محمود طباطبایی^۱، دکتر علیرضا عبدالله شمشیرساز^۲، دکتر میررضا بخیرنیا^۳،

دکتر محمد کامگار^۴، دکتر نیما پورزاهد گیلانی^۵، دکتر نوید بوذری^۶، زهرا کمیلیان^۷،

دکتر محمدرضا حبیب‌زاده^۸، دکتر امیر هوشنگ عبدالله شمشیرساز^۹، دکتر باقر لاریجانی^{۱۰}

^۱ استاد جراحی مغز و اعصاب ، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ پزشک عمومی ، پژوهشگر مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

^۳ پزشک عمومی ، بنیاد بیماریهای خاص ، معاونت آموزش و پژوهش

^۴ استاد فوق تخصص غدد درون‌ریز ، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران-چکیده

چکیده

مقدمه: درمان نوسان نوزیق خون و آهن‌زدایی، باعث افزایش چشمگیر طول عمر بیماران تالاسمی شده است. امروزه عوارضی را در بیماران تالاسمی شاهدیم که پیش از این عمر کوتاه این بیماران اجازه مشاهده آنها را به ما نمی‌داد. هدف از این مطالعه تعیین میزان شیوع برخی از این عوارض در بیماران ایرانی مبتلا به تالاسمی بوده است.

مواد و روشها: از ۲۲۰ بیمار تالاسمی ، سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، کلسیم، فسفر و پاراتورمون اندازه‌گیری شد. عملکرد تیروئید با اندازه‌گیری هورمونهای T3، T4 و TSH بررسی شد. سطح سرمی روی و مس با استفاده از روش flame atomic absorption spectrophotometry تعیین شد. تراکم معدنی استخوان (BMD) با استفاده از روش dual energy x-ray absorptiometry مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان دریافت خوراکی کلسیم، روی و مس با استفاده از پرسشنامه بسامد غذایی محاسبه شد.

نتایج: کوتاهی قد در ۳۹/۳٪ بیماران مشاهده شد. هیپوگنادیسم در ۲۲/۹٪ پسران و ۱۲/۲٪ دختران دیده شد. میزان شیوع کم کاری پاراتیروئید و کم کاری اولیه تیروئید در جمعیت مورد مطالعه ما به ترتیب ۷/۶٪ و ۷/۷٪ بود. ۸/۷٪ بیماران مورد مطالعه مبتلا به دیابت ملیتوس بوده و با انسولین درمان می‌شدند. ۱۳٪ بیماران بیش از یک اختلال غده درون‌ریز داشتند و در این گروه از بیماران میانگین سطح سرمی فریتین $1678 \pm 955 \mu\text{g/l}$ و میانگین سن $18/4 \pm 1/3$ سال بود. شیوع استئوپروز (پوکی استخوان) و استئوپنی در ناحیه کمری (L1-L4) به ترتیب ۵۰/۷٪ و ۳۹/۴٪ بود. این میزان شیوع در ناحیه استخوان ران برای استئوپروز ۱۰/۸٪ و برای استئوپنی ۳۶/۹٪ بود. سطح سرمی روی در ۷۹/۶٪ و سطح سرمی مس در ۶۸٪ بیماران پایین‌تر از حد طبیعی بود. در ۳۷/۲٪ بیماران سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D پایین‌تر از 23 nmol/l بود. نتیجه‌گیری: شیوع بالای اختلالات متابولیک و غدد درون‌ریز در بین جمعیت مبتلا به تالاسمی در این مطالعه، بیانگر آن است که باید تحقیقات بیشتری برای بررسی مشکلات این گروه از بیماران در کشورمان انجام شود.

واژگان کلیدی: تالاسمی ماژور، غدد درون‌ریز، بلوغ، پوکی استخوان، کم کاری پاراتیروئید، کم کاری تیروئید

مقدمه

استخوانی و اختلالات غددی در بیماران تالاسمی که در دوره نوجوانی قرار دارند انجام شده است. اینها عواملی هستند که در آینده تأثیرات قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران دارند.

مواد و روشها

ما بطور اتفاقی ۲۵۸ نوجوان مبتلا به بتا-تالاسمی راکه به ۶ بیمارستان بزرگ تهران مراجعه می‌کردند، در فاصله زمانی شهریور ۱۳۷۹ تا بهمن ۱۳۸۰ انتخاب کردیم از بین این بیماران ۲۲۰ نفر پذیرفتند که در این مطالعه شرکت کنند. ۵۱/۵٪ بیماران را پسرها تشکیل می‌دادند. تشخیص بیماری بتا-تالاسمی بر مبنای معیارهای معمول خون شناسی (بررسی لام خون محیطی و الکتروفورز هموگلوبین) انجام گرفت. اطلاعات از بیماران و در مواردی که اطمینان کامل از صحت آنها حاصل نبود از والدینشان جمع‌آوری شد. پیش‌نویس طرح توسط کمیته اخلاق پزشکی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تایید شد. تمام بیماران هر ۴-۵ هفته یکبار و از سال اول تولد تزریق گلبول قرمز فشرده (Packed red cell) داشتند، با این هدف که هموگلوبین پیش از تزریق، بالای ۹/۵ g/dl نگهداشته شود. درمان آهن‌زدایی با دوز روزانه ۲۵-۵۰ mg/kg دسفریوکسامین برای بیماران انجام شده بود. ۱۰۷ نفر از بیماران طحالشان را با عمل جراحی برداشته بودند (میانگین سنی این بیماران $4/1 \pm 9/2$ سال بود). اطلاعات دموگرافیک و سوابق شروع و مدت تزریق خون و درمان آهن‌زدایی توسط پزشکان مربوطه جمع‌آوری شد. صدک‌های مربوط به قد و وزن در مقایسه با جداولی که مرکز ملی آمار حیاتی (NCHS) (National Center for Health Statistics) تهیه کرده بود، بدست آمد. وضعیت بلوغ با معیار مارشال-تانر سطح‌بندی شد (۱۰). خصوصیات مربوطه در جدول یک نشان داده شده است.

نمونه‌های خون در وضعیت ناشتا از بیماران گرفته و تا هنگام بررسی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری

بیماری بتا-تالاسمی به گروهی از اختلالات موروثی هموگلوبین اطلاق می‌شود که نخستین بار توسط کولی و لی توضیح داده شده و با کاهش ساخت زنجیره گلوبولین β مشخص می‌گردد (۱). در مواردی که ژن دارای اختلال از هر دو والد به کودک منتقل شود، بیماری با کم‌خونی شدید همراه خواهد بود که احتیاج به تزریقات مکرر خون دارد. درمان نوسان تزریق خون و آهن‌زدایی (Chelation therapy) شانس زنده ماندن بیماران و رسیدن به دهه‌های چهار و پنج زندگی را مشخصاً بالا برده است (۲-۴). با این وجود، تزریق خونهای مکرر باعث انباشت آهن (Iron overload) و اختلالات متعدد غدد درون‌ریز مانند هیپوگنادیسم، دیابت، کم‌کاری تیروئید و کم‌کاری پارائتیروئید می‌شود (۵).

مشخصه اصلی پوکی استخوان (استئوپروز) کاهش توده استخوانی و بهم‌خوردن یکپارچگی ساختمان استخوان در حد میکروسکوپی می‌باشد که منجر به کاهش مقاومت در مقابل نیروهای خارجی و افزایش احتمال شکستگی در افراد مبتلا می‌شود، چیزی که در بیماران تالاسمی بطور شایع دیده می‌شود (۶). محتوای غیر طبیعی استخوان (Abnormal bone mineral content) در بیماران تالاسمی، حتی آنها که تحت درمان مناسب قرار گرفته بودند گزارش شده است (۶ و ۷). مشخص شده که عناصر کمیاب بر رشد و هورمون‌ها در سطوح مختلف اثر دارند. در بدن آدمی، عنصر روی حدوداً در ۱۱۰ واکنش متابولیک مشارکت داشته و بر بلوغ و رشد نیز تأثیر دارد. با توجه به شیوع کمبود روی در کل جامعه ما (۸) و از آنجایی که کمبود روی یک عامل بوجود آورنده پوکی استخوان و اختلالات غدد درون‌ریز می‌باشد (۹)، (که هر دوی این عوارض در تالاسمی شایع است) بررسی کمبود روی در بیماران تالاسمی از اهمیت خاصی برخوردار است.

در ایران بیش از ۲۰۰۰۰ بیمار تالاسمی ماژور وجود دارد. این مطالعه جهت بررسی وضعیت تغذیه‌ای، تغییرات

برای بیماران تالاسمی نیز به کار برده می‌شود. تعریف هیپوگونادیسزم در پسرها یعنی عدم بزرگ شدگی بیضه‌ها (کمتر از ۴ میلی‌لیتر) و در دخترها عدم رشد سینه‌ها تا سن شانزده سالگی (۱۳). دوره‌های قاعدگی غیر منظم مواردی را در برمی‌گرفت که فواصل متغیر و غیر قابل پیش‌بینی و با فاصله بیش از ۳ ماه بین دو قاعدگی وجود داشت. آموره اولیه به مواردی اطلاق شد که یک دختر تا سن ۱۶ سالگی قاعده نشده باشد و یا تا سن ۱۴ سالگی علاوه بر عدم وجود قاعدگی نشانه‌ای از رشد پستانها را نشان ندهد. منظور از آموره ثانویه مواردی است که در یک فاصله ۶ ماهه، در هر زمانی پس از وجود عادت ماهیانه، قاعدگی انجام نگیرد. شاخص توده بدنی از فرمول $(\text{kg/m}^2)^3 / \text{وزن} = \text{BMI}$ محاسبه شد.

عملکرد تیروئید با اندازه‌گیری T_4 , T_3 و TSH با روش رادیو ایمنواسی (Radioimmunoassay) ارزیابی و براساس مطالعه اورد Evered و همکاران تشخیص کم‌کاری تیروئید گذاشته شد (۱۴). بیمارانی که تشخیص داده شده و با لووتیروکسین تحت درمان بودند نیز به عنوان کم‌کاری تیروئید مشخص شدند. تشخیص کم‌کاری پاراتیروئید با غلظت پایین کلسیم سرم، فسفات سرمی بالا و پاراتورمون سرمی پایین، و در مواردی که نرمال بود سطح پاراتورمون غیر متناسب با سطح کلسیم گذاشته شد. میزان کلسیم جهت تشخیص کم‌کاری پاراتیروئید با آلبومین تصحیح شد. بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس که تحت درمان با انسولین بودند نیز در این مطالعه شناسایی شدند. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS، نسخه ۱۰ آنالیز شدند. داده‌های عددی با میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده‌اند. $p < 0.05$ به عنوان مقدار معنی‌دار در نظر گرفته شد. تمام متغیرها از نظر توزیع نرمال آزمایش شدند. در مواردی که توزیع نرمال نبود از تست‌های Mann-Whitney و Kruskal Wallis برای تشخیص ارتباطات بین متغیرها استفاده شد.

یافته‌ها

در جمعیت مورد مطالعه ما ۸۰/۸٪ از پسرها و ۷۲/۶٪ از دخترها اختلال بلوغ داشتند. سطح سرمی فریتین در این

شدند. روی و مس سرم با روش Flame Atomic Absorption Spectrophotometry و ۲۵- هیدروکسی ویتامین D با روش رادیو ایمنواسی (iDS, UK) اندازه‌گیری شد. بر مبنای راهنمای کارخانه سازنده کیت آزمایشگاهی، میزان کمتر از ۲۳ nmol/lit برای ویتامین D به عنوان کمبود در نظر گرفته شد. iPTH با روش ایمنورادیومتری (N-tact, DiaSorin, USA) اندازه‌گیری شد که محدوده طبیعی آن ۱۳-۵۴ pg/ml بود. محدوده طبیعی سطح سرمی روی ۷۰-۱۵۰ $\mu\text{g/dl}$ و مقادیر بین ۴۵/۵-۶۵ $\mu\text{g/dl}$ و پایین‌تر از ۴۵/۵ $\mu\text{g/dl}$ به ترتیب به عنوان کمبود روی و کمبود شدید روی در نظر گرفته شد (۱۱). برای مس سرم مقادیر کمتر از ۷۰ $\mu\text{g/dl}$ و ۸۰ $\mu\text{g/dl}$ به ترتیب برای پسرها و دخترها کمبود مس محسوب شد. فریتین سرم با روشهای استاندارد (Microparticle Enzyme Immunoassay) اندازه‌گیری شد. میزان دریافت خوراکی کلسیم، روی و مس با استفاده از پرسشنامه بسامد غذایی (Food Frequency Questionnaires) (FFQ) این محاسبه توسط یک متخصص تغذیه انجام و به ترتیب مقادیر کمتر از ۱۲۰۰ mg، ۱۵ mg و ۲-۲mg برای کلسیم، روی و مس کمتر از میزان طبیعی محسوب شد.

ما تراکم معدنی استخوان را در ۲۱۲ بیمار و در نواحی کمبری (L1-L4) و استخوان ران ارزیابی کردیم. روش استفاده شده سنجش جذب اشعه X دو انرژی (dual-energy X-ray) (LUNAR DPXMD 7164) absorptiometry بود و دستگاه مورد استفاده هر روز برای این منظور تنظیم می‌شد. براساس معیار WHO، استئوپروز، یعنی براساس T score، آزمون‌های تراکم استخوان کمتر از -۲/۵ باشد. نوع خفیف که به نام استئوپنی است هنگامی است که T score بین -۱ تا -۲/۵ باشد (۱۲). این تعریف مختص زنان است و مربوط به بچه‌ها، نوجوانان و مردان و افراد خیلی مسن نیست چون که مقادیر چگالی معدنی استخوان در این گروه‌ها کاملاً مشخص نشده است. ولی معیار WHO در مورد استئوپروز

($p=0/008$). کوتاهی قد در $39/3\%$ بیماران ما دیده شد. سطح سرمی فریتین در این گروه در مقایسه با افرادی که قدشان در محدوده طبیعی بود تفاوت معنی داری نداشت. همچنین تفاوتی در شیوع کوتاهی قد بین بیمارانی که پیش از مرحله بلوغ و پس از آن بودند، دیده نشد. ۱۸ نفر از بیماران مورد مطالعه سابقه دیابت ملیتوس داشتند که همگی تحت درمان با انسولین بودند؛ و تشخیص در تمامی آنان پس از سن ده سالگی داده شده بود. میانگین سن هنگام تشخیص $15 \pm 3/0$ سال بود. تفاوت معنی داری در جنس بیماران دیابتی ($61/1\%$ پسرها، $38/9\%$ دختر) و سطح سرمی فریتین بین بیماران مذکور و بقیه بیماران مورد مطالعه دیده نشد. (سطح فریتین بیماران فوق‌الذکر $1519 \pm 920 \mu\text{g/l}$ بود). 16% این بیماران سابقه دیابت نوع ۱ یا ۲ در برادر و خواهران، والدین یا پدربزرگ و مادربزرگان داشتند. چهار نفر از آنها اولین تظاهر بیماریشان کتواسیدوز بود.

بیماران $1407 \pm 971 \mu\text{g/l}$ بود که در مقایسه با آنهایی که بصورت عادی مرحله بلوغ را طی کرده بودند تفاوت معنی داری نداشت. هیپوگنادیسم در $22/9\%$ پسرها و $12/2\%$ دخترها دیده شد که از لحاظ آماری این اختلال شیوع بین دختر و پسر تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند. سطح سرمی فریتین در بیمارانی که هیپوگنادیسم داشتند $1787 \pm 988 \mu\text{g/l}$ بود که مشخصاً در مقایسه با آنهایی که هیپوگنادیسم نداشتند بالاتر بود ($p=0/036$). شیوع آمنوره اولیه در بیماران ما $32/8\%$ بود و سطح سرمی فریتین در این گروه از بیماران نیز مشخصاً بالاتر از بقیه بیماران بود ($p=0/008$). در ۳ نفر از بیماران نیز آمنوره ثانویه دیده شد که هیچکدام اضافه وزن نداشتند. میانگین سن شروع قاعدگی $15/3 \pm 1/7$ سال بود. در بین ۳۹ بیماری که قاعده شده بودند، ۱۷ بیمار قاعدگی نامنظم داشتند. میانگین سطح سرمی فریتین در این بیماران ($1073 \pm 1527 \mu\text{g/l}$)، در مقایسه با گروهی که قاعدگی منظم داشتند ($861 \pm 492 \mu\text{g/l}$) مشخصاً بالاتر بود.

جدول ۱: مشخصه‌های دموگرافیک و درمانی بیماران تالاسمی

در شهر تهران؛ یک مطالعه چند مرکزی

میانگین \pm انحراف معیار	
سن (سال)	$15/2 \pm 3/1$
قد (سانتی متر)	$146/9 \pm 12/3$
وزن (کیلوگرم)	$39/6 \pm 9/7$
قد بر حسب سن	$13/2 \pm 17/8$
وزن بر حسب سن	$11/9 \pm 15/1$
شاخص توده بدن	(متر مربع / کیلوگرم) $18/3 \pm 3$
سن شروع تزریق خون	(ماه) $15/4 \pm 18/8$
سن شروع درمان آهن‌زدایی با دسفریوکسامین	(سال) $5/1 \pm 3/1$
هموگلوبین پیش از تزریق در یکسال گذشته	(دسی لیتر / گرم) $9/6 \pm 2/3$
سطح سرمی فریتین	(لیتر / میکروگرم) $1441 \pm 1111/3$

گروه سنی ۲۰ ساله‌ها وجود داشت. $81/8\%$ از این بیماران را پسرها و $16/9\%$ را دخترها تشکیل می‌دادند. میانگین

کم‌کاری پاراتیروئید در $7/6\%$ بیماران دیده شد. میانگین

سنی این بیماران $16/9 \pm 3/7$ سال بود و بیشترین شیوع در

فریتین در این بیماران $1678 \pm 955 \mu\text{g/l}$ و میانگین سنی آنها $18/4 \pm 1/3$ سال بود. تفاوتی بین سطح سرمی فریتین در بیماران تالاسمی که اختلال غدد درون ریز داشتند ($1619 \pm 1277 \mu\text{g/l}$) و آنها یکی که نداشتند ($1360 \pm 1068 \mu\text{g/l}$) مشاهده نشد.

سطح سرمی کلسیم $0/8 \pm 7/6$ و سطح سرمی فسفات $1/0 \pm 4/4$ بود. میانگین سطح سرمی فریتین $1444 \pm 798 \mu\text{g/l}$ بود که تفاوتی با میانگین کل جمعیت مورد مطالعه نشان نمی داد. حدوداً ۱۳٪ بیماران بیش از یک اختلال غدد درون ریز داشتند. سطح سرمی

جدول ۲: شیوع اختلالات بلوغ و قاعدگی غیر طبیعی در بیماران تالاسمی

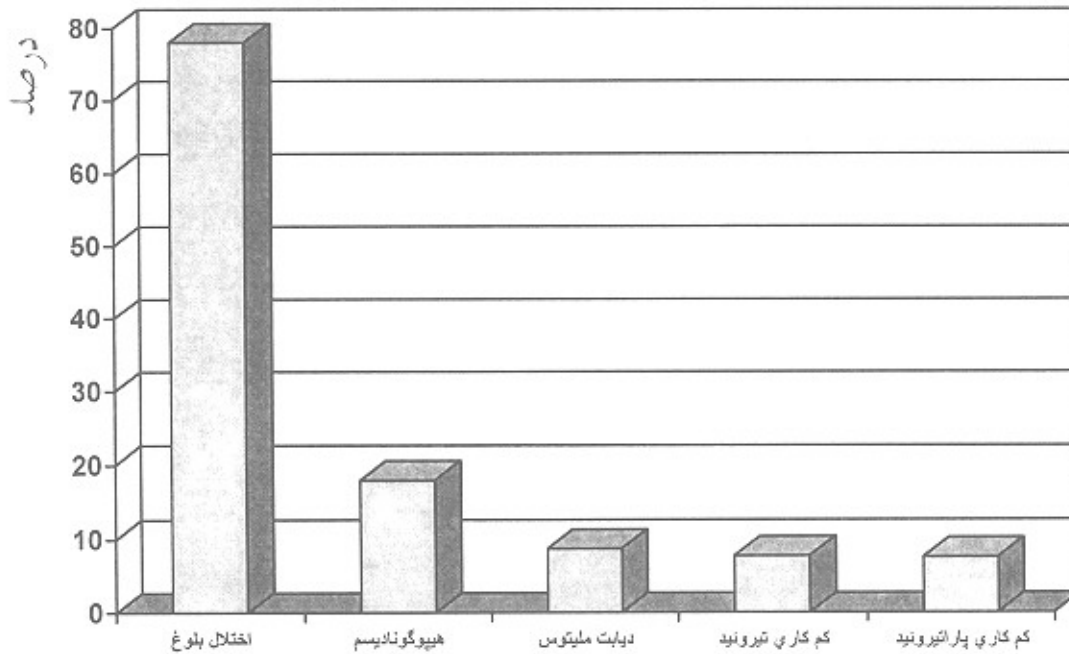
اختلال	شیوع (درصد)
اختلال بلوغ	
دخترها	۷۲/۶
پسرها	۸۰/۸
آمنوره اولیه	۳۲/۸
قاعدگی نامنظم	۴۳
هیپوگوناדיسم	
دخترها	۱۲/۲
پسرها	۲۲/۹
کوتاهی قد	۳۹/۳

میانگین سطح سرمی مس $65/1 \pm 3/9 \mu\text{g/dl}$ و در ۶۸٪ بیماران سطح سرمی مس پایین تر از محدوده طبیعی بود. دریافت روزانه مس و روی از راه تغذیه (با توجه به پرسشنامه بسامد غذایی (FFQ) به ترتیب در ۹۰/۱٪ و ۹۱٪ بیماران کمتر از حد طبیعی بود. میانگین کلسیم دریافتی روزانه $830/5 \text{ mg}$ (از 221 تا 3185 mg) بود. در ۸۴/۲٪ بیماران این مقدار پایین تر از محدوده طبیعی بود و تفاوتی بین پسرها و دخترها در زمینه کمبود کلسیم دریافتی دیده نشد. میانگین سطح سرمی 25 - هیدروکسی ویتامین D، $31/4 \text{ nmol/l}$ بود. در ۳۷/۲٪ بیماران سطح ویتامین D پایین تر از 23 nmol/l بود.

شیوع استئوپروز و استئوپنی در ناحیه کمری (L1-L4) به ترتیب ۵۰/۷٪ و ۳۹/۴٪ بود. در ناحیه استخوان ران شیوع استئوپروز ۱۰/۸٪ و استئوپنی ۳۶/۹٪ بود در ۷/۹٪ بیماران در هر دو ناحیه استئوپروز مشاهده و تنها در ۹/۳٪ بیماران تراکم معدنی استخوان در هر دو ناحیه در محدوده طبیعی بود. تفاوت معنی داری در شیوع استئوپروز بین پسرها و دخترها دیده نشد. میانگین سن بیماران استئوپروتیک مشخصاً بالاتر از بقیه افراد مورد مطالعه بود ($p < 0/05$).

میانگین سطح سرمی روی $54/6 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ و در ۷۹/۶٪ بیماران سطح سرمی روی پایین تر از محدوده طبیعی بود.

نمودار ۱) شیوع اختلالات متابولیک و غدد درون‌ریز در تالاسمی ماژور در شهر تهران



بحث

اختلال بلوغ که در ۷۷٪ بیماران ما مشاهده شد، شایعترین اختلال غدد درون‌ریز بود. شیوع بقیه اختلالات غدد بسیار کمتر بود: هیپوگنادیسم ۱۷/۵٪، دیابت ملیتوس تحت درمان با انسولین ۸/۷٪، کم کاری اولیه تیروئید ۷/۷٪ و کم کاری پاراتیروئید ۷/۶٪. سه بیمار دختر پس از قاعده شدن آموره ثانویه داشتند.

شیوع اختلال بلوغ در مطالعه ما نسبت به مطالعه گروه تحقیقاتی ایتالیایی، که یک مطالعه دقیق و جامع در بیماران ایتالیایی به شمار می‌رود، بالاتر بود (۱۵). اما شیوع هیپوگنادیسم در مطالعه ما نسبت به مطالعات مشابه پایین‌تر بود. کوان Kwan و همکاران شیوع هیپوگنادیسم را در دخترها ۷۵٪ و در پسرها ۶۲٪ گزارش کرده‌اند (۱۶). براندل Brandille و همکاران شیوع هیپوگنادیسم را در جمعیت مورد مطالعه خود ۸۵٪ بیان کرده‌اند (۱۷). در مطالعه ما ۸/۷٪ بیماران دیابت ملیتوس داشتند و تحت درمان با انسولین بودند که از شیوع ۴/۹٪ که گروه تحقیقاتی ایتالیایی ارائه داده است مشخصاً بیشتر است (۱۵). مشخص نیست که آیا دیابت در بیماران تالاسمی

با عوامل ژنتیکی مرتبط است یا خیر (۱۵-۲۲ و ۱۸). به نظر می‌رسد بیماران تالاسمی مبتلا به دیابت در مطالعه ما از سن پایین‌تری نسبت به مطالعات مشابه برخوردارند (۱۵ و ۲۳). شیوع کم کاری تیروئید در بیماران ما ۷/۷٪ بود. شیوع اختلال تیروئید در مطالعات مختلف از ۱۳-۶۰٪ گزارش شده است، ولی شدت آن در جمعیت‌های مختلف بیماران متفاوت است. در مطالعات مختلف شیوع بالای کم کاری اولیه تیروئید تا ۱۷-۱۸٪ (۲۴ و ۲۵) و شیوع پایین ۹-۰٪ (۲۶ و ۲۷) گزارش شده است. با این حال حتی در مطالعاتی که شیوع کم کاری اولیه تیروئید پایین است، اختلالات خفیف‌تر تیروئید شیوع بیشتری دارد (۲۴، ۲۶، ۲۸). البته باز هم بین مطالعات مختلف میزان شیوع متفاوت است و به نظر می‌رسد بیش از اختلاف در سن، روشهای درمان بیماری تالاسمی و آهن‌زدایی در تفاوت شیوع اختلال تیروئید در بیماران مراکز مختلف نقش داشته باشد (۲۷). شیوع کم کاری پاراتیروئید در مطالعه ما ۷/۶٪ و بیشتر از مطالعات مشابه (۷-۳/۶٪) بود؛ (۱۵، ۲۹ و ۳۰) و بیشتر در بیماران بالای ۱۶ سال دیده شد. نسبت پسر به دختر ۴/۱ بود که از مطالعات مشابه بیشتر

است (۱۵، ۳۱).

کوتاهی قد می‌تواند نشانگر وضعیت رشد بیماران باشد. در مطالعه ما مقایسه این شاخص در مرحله پیش و پس از بلوغ تفاوتی را نشان نمی‌داد، یافته‌ای که در تقابل با نتایج پیگناتی Pignatti و همکاران بود (۳۲). از لحاظ شیوع نیز در مطالعه ما شیوع بیشتری نسبت به گزارش فلاین Flynn و همکاران مشاهده می‌شود (۳۳).

شیوع بالای اختلالات غدد درون‌ریز در مطالعات مختلف دیده شده است (۱۵، ۳۰ و ۳۶-۳۴). بیشتر محققین این اختلالات را با انباشت آهن مرتبط می‌دانند و مطالعات بافت‌شناختی نیز این فرضیه را تأیید می‌کنند (۳۷ و ۳۸). در مطالعه ما نیز میانگین سطح سرمی فریتین بیمارانی که آمپوره اولیه، قاعدگی نامنظم و هیپوگوناדיسم داشتند در مقایسه با آنهایی که اختلال غدد درون‌ریز نداشتند مشخصاً بالاتر بود. این یافته در تأیید اثر انباشت آهن بر اختلالات غدد درون‌ریز است البته گزارشات دیگری نیز وجود دارد که بین اختلالات غدد درون‌ریز و سطح سرمی فریتین ارتباطی پیدا نکرده‌اند (۳۹ و ۴۰). از سوی دیگر گرچه پیش‌آگهی بیماران تالاسمی با سطح سرمی فریتین زیر $2500 \mu\text{g}/\text{dl}$ بسیار عالی است (۴۱)، 80% از بیماران ما که اختلال غدد درون‌ریز داشتند، سطح سرمی فریتین‌شان زیر $2000 \mu\text{g}/\text{lit}$ بود. بنابراین احتمال دارد که عوامل دیگری بجز انباشت آهن برای این مسأله تأثیر داشته باشد. این عوامل احتمالی عبارتند از: ۱- بیماری مزمن کبدی، ثانویه به انباشت آهن و عفونتهای ویروسی (۴۲). ۲- افزایش رسوب کلاژن، ثانویه به افزایش فعالیت آنزیم پروتوکلاژن پرولین هیدروکسیلاز وابسته به آهن، که منجر به اختلال ریز گردش (microcirculation) در لوئالمعده و پارائبرونید می‌شود (۴۳ و ۴۴). ۳- کم‌خونی مزمن (۳۸) ۴- تفاوت‌های فردی از لحاظ استعداد به آسیب ناشی از انباشت آهن (۴۵).

شیوع بالای استنوپروز و استئوپنی در بیماران، همسو با اکثر مطالعات و مقالاتی است که پیش از این منتشر شده، گرچه تفاوت روشها اجازه مقایسه مستقیم بین این

تحقیقات و بررسی ما را نمی‌دهد. نتایج مشابهی در ۵۰ بیمار در مطالعات درباردینا Giardina و همکاران، مولیو Molyvda و همکاران ووسکاریدو Voskaridou و همکاران گزارش شده است (۴۸-۴۶). آگاستینیوتیس Angastiniotis و همکاران یافتند که 75% از جمعیت زیادی از بیماران تالاسمی که تزریق خون را از سنین بالاتر شروع کرده بودند، تراکم استخوانی پایین‌تر از حد طبیعی و با فاصله بیش از ۲ انحراف معیار (SD) داشتند (۴۹). کاتز Katz و همکاران با استفاده از عکس رادیولوژی، شواهد استنوپروز را در ۱۱ بیمار و شکستگیهای پاتولوژیک را در ۴ بیمار از میان ۲۸ بیمار تالاسمی که درمان تزریق خون مناسبی داشتند و بین سنین ۱۰ تا ۲۵ سال بودند، یافتند (۵۰). جنسن Jensen و همکارانش در مطالعه بر روی ۸۲ بیمار که درمان تزریق خون مناسب و آهن‌زدایی منظم داشتند، کاهش شدید توده استخوانی را در 51% و کاهش توده استخوانی را در 45% از بیماران گزارش کرده‌اند (۵۱). ما تفاوت معنی‌داری بین تراکم معدنی استخوان در دو جنس دختر و پسر پیدا نکردیم که مشابه مطالعات آناپلیوتو Anapliotou و همکاران، درباردینا و همکاران و گاروفالو Garofalo و همکاران است. گرچه جنسن Jensen و همکاران افزایش اختلال استخوانی را در بیماران مذکر متذکر شده‌اند (۴۶ و ۵۳-۵۱).

کمبود روی یکی از عوامل موثر و اصلی در اختلالات رشد و بلوغ در بیماران تالاسمی است (۵۴). مطالعه ما نشان داد که حدود 80% از بیماران تالاسمی مورد مطالعه کمبود روی و حدود 68% کمبود مس دارند. وضعیت روی در بیماران تالاسمی توسط آرکازوی Arcasoy و همکاران نشان داده و تأکید شده بود که کمبود روی همراه با افزایش دفع روی از راه ادرار است (۵۵). کوان و همکاران کمبود روی را تنها در ۳ بیمار از جمعیت ۶۸ نفری مورد مطالعه ذکر کرده‌اند (۱۶). گرچه وضعیت کمبود روی و مس در بیماران تالاسمی در ابهام قرار دارد، حدس می‌زنیم که شاید کمبود روی و مس در جمعیت

تالاسمیک مورد مطالعه ما نسبت به اکثر مطالعات قبلی پایین تر بود و این می تواند به علت سطح پایین ویتامین D در جمعیت نرمال ایرانی باشد (گزارش منتشر نشده).

نرمال ایرانی تاثیری بر شیوع بالای کمبود این دو عنصر در بیماران تالاسمی ما داشته است. پیش از این پایین بودن سطح ویتامین D در بیماران تالاسمی نشان داده شده است (۵۶، ۵۷). با این وصف سطح ویتامین D در بیماران

REFERENCES:

1. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925; 37: 29-30.
2. Saka N, Sukur M, Bundak R, et al. Growth and puberty in thalassemia major. *J Pediatr Endocrin Metab* 1995; 8:181-186.
3. Weatheral DJ, Pippard MJ, Callendar ST. Iron loading in thalassemia – five years with the pump. *N Engl J Med* 1983; 308:456-458.
4. Modell B, Letsky EA, Flynn DM, et al. Survival and desferrioxamine in thalassemia major. *BMJ* 1982; 284: 1081-1084.
5. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE., et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haemat* 1998; 103: 911-915.
6. Soliman A, Banna N, Abdel Fattah M, et al. Bone mineral density in prepubertal children with β -thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism* 1998; 47: 541-548.
7. De Luca F, Simone E, Corona G, et al. Adult height in thalassemia major without hormonal treatment. *J Pediatr* 1985; 106: 150-155.
- ۸- محمدی م ر، کیمیایگر م، ولایی ن، غفارپور م، شیوع کمبود روی دانش آموزان راهنمایی شهر تهران، پژوهشکده، فصلنامه پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بهار ۱۳۷۸ ص ۶۱-۶۸.
9. De Sanctis V, Wonke B. Aetiology of growth retardation in thalassemia major In: *Growth in thalassemia*. Mediprint, Roma, 1994, 39.
10. Tanner MM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight,height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51:170-179.
11. Smith JC Jr, Butrimovitz GP, Purdy WC. Direct measurement of zinc in plasma by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chem* 1979; 25:1487-91.
12. JA Kanis: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-81.
13. De Sanctis V, Pintor C. Multicenter study on endocrine complications in thalassaemia major. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 581-6.
14. Evered DC. Grade of hypothyroidism. *Br Med J* 1973;1:657-662.
15. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Diseases. Multicenter study on prevalence of endocrine complication in Thalassemia Major. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 581-586.
16. Kwan EY, Lee AC, Li AM, et al. A cross-sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassaemia major in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 83-7.
17. Brandle M, Galeazzi RL, Morant R, Oesterle M. Osteopenia in beta-thalassemia major. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1867-74.

18. Saudek CD, Hemm RM, Peterson CM. Abnormal glucose tolerance in thalassemia major. *Metabolism* 1977; 26:43-52.
19. Merkle PA, Simonson DC, Amiel SA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318: 809-814.
20. Ladis V, Theodorides C, Palamidou F. Glucose disturbances and regulation with glibenclamide in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;312: 871-878.
21. Costin G, Kogut MD, Hyman C. Carbohydrate metabolism and pancreatic islet-cell function in thalassemia major. *Diabetes* 1977; 26:230-240.
22. Lin KH, Lin KS, Feig SA. Marrow transplantation for thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1: 115-120.
23. Chern JPC, Lin KH, Lu MY, et al. Abnormal glucose tolerance in transfusion-dependent beta-thalassemic patients. *Diabetic care* 2001; 24: 850-4.
24. Magro S, Puzzanio P, Consarino C, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol (Basel)* 1990; 84: 72-6.
25. Sabato AR, De Sanctis V, Atti G, et al. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassemia major. *Arch Dis Child* 1983; 58: 120-7.
26. Depaz G, Deville A, Consemment N, et al. Thyroid function in thalassemia major. *Ann Pediatr (Paris)* 1985; 32: 809-11.
27. Phenekos C, Karamerou A, Pipis P, et al. Thyroid function in patients with homozygous β -thalassemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20:445-50.
28. Landau H, Matoth I, Landau-Cordova Z, et al. Cross-sectional and longitudinal study of the pituitary-thyroid axis in patients with thalassemia major. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38:55-61.
29. Vullo C, De Sanctis V, Katz M, et al. Endocrine abnormalities in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 612: 293-310.
30. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, et al. Endocrine complications in thalassemia major. In: Buckner CD, Gale RP, Lucarelli G, eds. *Advances and controversies in thalassemia therapy*. Alan Liss, New York, 1989, 77-83.
31. De Sanctis V, Wonke B. Growth and endocrine complications. In: *Growth and endocrine complications in thalassemia*. MEDIPRINT, s.r.l, 1998, 17-30.
32. Pignatti CB, De Stefani P, Zonta L, et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106: 150-5.
33. Flynn DM, Fairney A, Jackson D, et al. Hormonal changes in thalassemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51: 828-36.
34. Bannermann RMG, Keusch M, Kreimer-Birnbaum V. Thalassemia intermedia with iron overload, cardiac failure, diabetes mellitus, hypopituitarism and porphyrinuria. *Am J Med* 1967; 42: 476-82.
35. Kuo B, Zaino E, Roginski M S. Endocrine function in thalassemia major. *Paediatrician* 1968;11:157-9.
36. Canale V P, Steinherz M. Endocrine function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1974;232:333-400.
37. Costin G, Kogut M, Hyman C B, Ortega J. Endocrine abnormalities in thalassemia major. *Am J Dis Child* 1979 ; 133:497-502.
38. Suda K. Hemosiderin deposition in the pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:996-999.
39. Masala A, Meloni T, Gallisai D, et al. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous β -thalassemia. *Am J Dis Child* 1985; 139:100-103.

- thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 667-70.
40. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, et al. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid* 2002; 12: 151-4.
41. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *New Engl J Med* 1994; 331:574-578.
42. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand A V. Iron state and hepatic disease patients with thalassaemia major treated with long term subcutaneous desferrioxamine. *J Clin Pathol* 1987; 40: 353-359.
43. Weintraub LR, Goral A, Grasso J, et al. Collagen biosynthesis in iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 526: 179-184.
44. Iancu T. Ultrastructural pathology of iron overload with special reference to endocrine glands. In : Pintor C, Corda R , De Sanctis V, eds: Workshop on Endocrine Problems in Thalassaemia. San Marco Scientific Publication, Venezia, 1990, 19-27.
45. De Sanctis V ,Vullo C, Bagni B, et al. Hypoparathyroidism in β -thalassaemia major: clinical and laboratory observations in 24 patients. *Acta Haematol* 1992; 88: 105-108.
46. Giardina P J, Schneider R, Lesser M, et al. Abnormal bone metabolism in thalassemia. In: Ando S. *Endocrine disorder in thalassaemia* Berlin: Springer, 1995, 39-46.
47. Molyvda- Athanassopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, et al. Bone mineral density of patients with thalassemia major: four-year follow-up. *Calcif Tissue Inter* 1999; 64: 481-484.
48. Voskaridou E, Kyrtsionis M C, Terpos E, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassemia major. *Br J Haemat* 2001; 112: 36-41.
49. Angastiniotis M, Pavlides N, Aristidou K, et al. Bone pain in thalassemia. assessment of DEXA and MRI findings. *J of Pediatr Endocrinol Metabol* 1998; 11: 779-784.
50. Katz K , Horev G , Goshen J, et al. The pattern of bone disease in transfusion-dependent thalassemia major patients. *Israel J Med Sci* 1994; 30: 577-580.
51. Jensen C E , Tuck S M , Agnew J E , et al. High prevalence of low bone mass in thalassemia major. *Br J Haematol* 1998; 103: 911-915.
52. Anapliotou ML , Kastanias I T , Psara P , et al. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassemia major: new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol* 1995; 42, 279-287.
53. Garofalo F , Piga A, Lala R, et al. Bone metabolism in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 475-478.
54. Theodoridis C, Ladis V, Papatheodorou A, et al. Growth and management of short stature in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(Suppl 3): 835-44.
55. Arcasoy A, Cavdar AO, Ertug H, et al. Zinc treatment in homozygous beta thalassemia In: Prasad AS, Cavdar AO, Brewer GJ, Aggett PJ, eds. *Zinc deficiency in human subjects*. NewYork: Alan R. Liss Inc, 1983, 107-16.
56. Bielinski B K , Darbyshire P J, Mathers L, et al. Impact of disordered puberty on bone density in beta thalassemia major. *Br J Hematol* 2003; 120: 353-8.
57. Tsitoura S, Amarilio N, Lapatsani P, et al. Serum 25 hydroxy vitamin D levels in thalassemia. *Arch Dis Child* 1978; 52:152-8.