

## بررسی عملکرد تیروئید و پاراتیروئید در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

دکتر طیبه چهکندی<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری تالاسمی ماژور شایعترین کم‌خونی ارثی است که به علت افزایش ازدواج ناقلین مینور با یکدیگر در سراسر کشور رو به افزایش نهاده است. از مشکلات این بیماران اختلالات و عوارض ناشی از افزایش آهن بر روی سایر سیستم‌های بدن از جمله دستگاه درون‌ریز می‌باشد. مطالعه حاضر به منظور بررسی اختلالات عملکرد غدد تیروئید و پاراتیروئید در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، بیماران تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به کلینیک بیماریهای خاص در بیمارستان ولیعصر بیرجند طی سال ۱۳۸۲ مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران بعد از معاینه بالینی در شرایط استاندارد وزن شدند. کودکانی که وزن پایین‌تر از صدک ۵ NCHS داشتند، به عنوان اختلال رشد در نظر گرفته شدند. هورمون‌های عملکرد تیروئید (TSH, T<sub>3</sub> Uptake, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>) و پاراتیروئید (PTH) و فریتین به روش رادیوایمونواسی و آزمایشهای کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز با دستگاه اتوآنالیزر انجام گرفت. از جداول میانگین و انحراف استاندارد برای گزارش یافته‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** از ۳۱ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور (۱۷ پسر و ۱۴ دختر)، وزن ۱۵ نفر (۴۸/۳٪) زیر صدک ۵٪ استاندارد NCHS بود. سطح سرمی فریتین در همه بیماران بالاتر از حد طبیعی بود. با وجود سطح سرمی بالای فریتین، علائم بالینی و آزمایشگاهی مبنی بر هیپوتیروئیدی در بیماران یافت نشد. میانگین هورمون‌های تیروئیدی T<sub>3</sub> Uptake, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> و TSH در بیماران تالاسمی ماژور در مقایسه با افراد طبیعی اختلاف بارزی نشان نداد. هیپوپاراتیروئیدی در حدود ۱۲/۹٪ از افراد مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به کاهش رشد در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و طبیعی‌بودن عملکرد غده تیروئید در این بیماران پیشنهاد می‌شود عملکرد هورمون‌های رشد، شبه انسولین I و ذخیره هورمون رشد و عوامل دیگر که در رشد کودکان دخیل هستند، مورد بررسی قرار گیرد. شیوع نسبتاً بالایی از کم‌کاری غده پاراتیروئید در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور یافت شد. با توجه به شیوع نسبتاً بالای عوارض اندوکراین در این بیماران، تزریق مرتب خون به منظور نگهداری هموگلوبین بیمار بالاتر از ۱۰ gr/dl و تزریق مرتب دسفرال در جهت حفظ فریتین سرم کمتر از ۱۵۰۰ ng/ml توصیه می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** فریتین؛ تیروئید؛ پاراتیروئید؛ تالاسمی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۱، شماره ۲، سال ۱۳۸۳)

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤل؛ استادیار گروه آموزشی بیماریهای کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند  
آدرس: بیرجند- خیابان معلم- معلم ۴۹- پلاک ۲ تلفن: ۰۵۶۱-۴۴۲۴۴۶۶-۰۵۶۱-۴۴۳۳۰۰۴-۰۵۶۱-۴۴۳۳۰۰۴-۰۵۶۱

## مقدمه

تیروئید و پاراتیروئید در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شد.

## روش بررسی

این مطالعه توصیفی-تحلیلی، بر روی بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به کلینیک بیماریهای خاص در بیمارستان ولیعصر بیرجند طی سال ۱۳۸۲ انجام شد. بیماران مورد مطالعه، حداقل به مدت بیش از ۲ سال تحت درمان کم خونی و ازدیاد آهن بدن قرار داشتند. بعد از تشریح اهداف مطالعه و اخذ موافقت کتبی از والدین، در افراد مورد مطالعه، معاینه تیروئید از نظر گواتر بر اساس تقسیم بندی جدید WHO انجام شد (۹).

وزن بیماران با لباس سبک و بدون کفش با ترازوی سکای آلمان با خطای صد گرم اندازه گیری شد. وزن هر گروه سنی با وزن متوسط آن گروه در جداول مرکز ملی آمارهای بهداشتی (NCHS)<sup>†</sup> مقایسه شد. کودکانی که وزن پایین تر از صدک ۵ NCHS داشتند، به عنوان اختلال رشد در نظر گرفته شدند.

از هر بیمار ۱۰ سی سی خون وریدی گرفته شد و بعد از ارسال به آزمایشگاه و سانتی فوژ به فریزر  $20^{\circ}\text{C}$  منتقل گردید. بعد از کامل شدن نمونه ها در عرض یک ماه، نمونه ها در یک نوبت دفریز شدند و آزمایشهای تیروئید و فریتین به روش رادیوایمونواسی (RIA)، آزمایش پاراتیروئید (PTH) با کیت های تشخیصی به روش رادیوایمونواسی و آزمایشهای کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز با دستگاه اتوانالیزر Vitalab Selectra II هلند توسط یک نفر کارشناس آزمایشگاه انجام شد.

کنترل دستگاه، توسط سرم کنترل های مقادیر نرمال و بالای شرکت های پارس آزمون Randox و Monotral انجام شد. برای گزارش یافته ها از جداول میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد.

بیماری تالاسمی ماژور شایعترین کم خونی ارثی است که به دلیل لیز شدید گلبول های قرمز، در بیمار، کم خونی شدید ایجاد می شود (۱). ادامه حیات این بیماران وابسته به تزریق مستمر خون می باشد (۲). به ازای هر ۵۰۰ سی سی خون تزریقی، به طور تقریبی ۲۰۰ میلیگرم آهن وارد بدن می شود (۳). افزایش بار آهن از طریق تشکیل رادیکال های آزاد و پراکسیداسیون لیپید باعث آسیب گیرنده های ترانسفرین سطح سلول و برخی از ارگانل های (Organel) سلولی می گردد و تحمل آن را در مقابل آهن غیر ارگانیک مختل می سازد (۴)؛ در نتیجه موجب عوارض متعدد قلبی، کبدی، اندوکرینی و ... می شود.

تأثیر سطح بالای فریتین سرم بر عملکرد غدد اندوکرین از جمله موارد بحث انگیز است که گزارشهای متعدد و حتی متناقضی در این مورد وجود دارد (۵).

برخی مطالعات شیوع بالایی از هیپوتیروئیدی اولیه را (۱۷-۱۸٪) گزارش کرده اند (۷۶). در برخی گزارشها، با وجود سطح سرمی بالای فریتین که نشانگر افزایش بی رویه آهن بدن است، سطح سرمی هورمون های تیروئید تغییر چندانی نداشته است (۵)؛ در حالی که بعضی دیگر از مطالعات، رابطه مستقیمی بین سطح سرمی فریتین و کاهش عملکرد تیروئید را گزارش کرده اند (۵-۸).

از آنجا که کاهش فعالیت غده تیروئید ممکن است منجر به کاهش رشد و عقب ماندگی ذهنی در بیماران تالاسمی ماژور شود، تعیین عملکرد غده تیروئید در بیماران تالاسمی ماژور از اهمیت بسزایی برخوردار است (۵).

هیپوپاراتیروئیدی نیز می تواند باعث عوارضی از قبیل کاتاراکت، اختلال فیزیکی و ذهنی دائمی در بیماران شود. برخی بیماران تالاسمیک، اختلال در فونکسیون قلبی دارند و هیپوکلسمی ناشی از هیپوپاراتیروئیدی در این بیماران نیز می تواند نارسایی قلبی را تسریع یا تشدید کند (۴).

مطالعه حاضر به منظور بررسی اختلالات عملکرد غدد

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

یافته‌ها

بحث

در مطالعه حاضر با وجود تأخیر رشد در بیماران و سطح سرمی نسبتاً بالای فریتین، علائم بالینی و آزمایشگاهی مبنی بر اختلال عملکرد تیروئید به دست نیامد. میانگین  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_3$  Uptake و TSH در میان بیماران دختر و پسر در مقایسه با جمعیت طبیعی تفاوت بارزی نشان نداد.

گزارشهای ضد و نقیضی در مورد تأثیر آهن در بیماران تالاسمی ماژور بر روی عملکرد غده تیروئید وجود دارد (۵). در مطالعه Masala و همکاران در سال ۱۹۸۴، شیوع هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور ۳۰٪ گزارش گردید و هیچ ارتباط مشخصی بین متغیرهای مربوط به عملکرد غده تیروئید و فریتین سرم یا خون دریافتی یافت نشد (۱۰). در مطالعه Senanayake و همکاران در سال ۱۹۹۹، با وجود افزایش فریتین سرم در بیماران مورد مطالعه، آزمایشهای عملکرد تیروئید در حد طبیعی گزارش شد (۱۱)؛ ولی برخی از محققان بین سطح سرمی فریتین و واکنش عملکرد تیروئید رابطه مستقیمی را گزارش کرده‌اند (۵).

بیماران مورد مطالعه (۱۴ دختر و ۱۷ پسر) در سنین ۲/۵-۱۶ سال بودند. وزن ۱۵ نفر (۴۸/۳٪) از بیماران زیر صدک ۵٪ استاندارد NCHS بود. سطح سرمی فریتین در همه بیماران تالاسمی ماژور بالاتر از حد طبیعی بود و در ۷۱/۴٪ از بیماران شدیداً افزایش داشت (فریتین بالاتر از ۲۰۰۰ ng/ml).

با وجود سطح سرمی بالای فریتین، علائم بالینی و آزمایشگاهی مبنی بر هیپوتیروئیدی در بیماران یافت نشد. میانگین هورمون‌های تیروئیدی  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_3$  Uptake و TSH در بیماران تالاسمی ماژور در دو جنس در جدول ۱ آورده شده است. میانگین سنی دریافت خون و شروع دسفرال به ترتیب ۷ ماه و ۲/۵ سال بود. ۴ نفر از بیماران (۱۲/۹٪) مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی بودند.

میانگین سنی این بیماران ۵ سال (بین ۲/۵-۹) و هر ۴ نفر پسر بودند. هیچ یک از دختران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی نبودند. تمامی آنها PTH و کلسیم پایین و فسفر طبیعی یا بالا داشتند. غلظت فریتین در تمام آنان بالای ۲۰۰۰ ng/ml بود (جدول ۲).

جدول ۱- میزان هورمون‌های محور هیپوفیز- تیروئید و فریتین بیماران دختر و پسر مبتلا به تالاسمی ماژور

جنس	$T_3$ ( $\mu\text{g/dl}$ )	$T_4$ ( $\mu\text{g/dl}$ )	$T_3$ RU (ng/dl)	TSH ( $\mu\text{u/l}$ )	Fti (%)	فریتین (ng/ml)
پسر	۱۴۰±۲۴	۹/۵±۱/۹	۳۶/۸±۱/۹	۱/۸±۱	۳/۷±۰/۸	۳۰۱۹±۱۱۲۰
حد طبیعی پسر	۸۰-۲۱۰	۶/۴-۱۳/۳	۲۴-۳۴	۰/۷-۶/۴	۱/۲-۵	۷-۱۴۰
دختر	۱۵۱±۲۳	۹/۴±۱/۹	۳۷±۱/۶	۱/۳±۰/۶	۳/۵±۰/۶	۲۶۸۵±۱۱۱۶
حد طبیعی دختر	۸۰-۲۱۰	۶/۴-۱۳/۳	۲۴-۳۴	۰/۷-۶/۴	۱/۲-۵	۷-۱۴۰

جدول ۲- سطح خونی متغیرهای مورد مطالعه در بیماران تالاسمی ماژور با هیپوتیروئیدی

نوع متغیر	میانگین	حد طبیعی
پاراتیروئید (pg/ml)	۱۱/۳۷±۳/۳۰	۱۶-۴۶
کلسیم (mg/dl)	۷/۳±۰/۲۰	۸/۶-۱۰/۳
فسفر (mg/dl)	۷/۸۰±۰/۶۱	۴-۷
فریتین (ng/ml)	۲۴۵۷±۸۹۶/۳	۷-۱۴۰
آلکالین فسفاتاز (u/l)	۶۲۸±۷۶	۱۴۵-۵۶۰

در مطالعات انجام شده در تهران و یزد به ترتیب ۸/۵٪ و ۷/۵٪ هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال در بیماران گزارش شد (۵، ۱۲).

با توجه به تأخیر رشد در بیشتر بیماران و عدم وجود هیپوتیروئیدی، پیشنهاد می‌شود در این بیماران عملکرد سایر هورمون‌ها از قبیل هورمون رشد، شبه‌انسولین I، سطح سرمی روی و سایر عوامل دخیل در رشد کودکان بررسی شود.

احتمالاً سایر عوامل و مکانیسم‌ها از قبیل حساسیت به آسیب ناشی از آهن، افزایش رسوب کلاژن ثانوی به افزایش فعالیت آنزیم پروتوکلاژن و پرولین هیدروکسیلاز وابسته به آهن در ایجاد اختلال بعدی در میکروسیرکولاسیون پاراتیروئید، پانکراس و آنمی مزمن در هیپوپاراتیروئیدی دخیل می‌باشند (۴).

در نهایت با توجه به این که اگر تزریق خون در بیماران، با سطوح هموگلوبین بالاتر خون صورت گیرد، حجم خون مورد نیاز کمتر و نیز فواصل تزریق بیشتر خواهد شد و از عوارض ناشی از اضافه بار مزمن آهن خواهد کاست، بنابراین تعیین برنامه تزریق خون در فواصل زمانی کوتاهتر در این بیماران برای حفظ سطح هموگلوبین بالاتر از ۱۰ gr/dl و برنامه تزریق منظم دسفرال در جهت پایین نگه داشتن سطح فریتین کمتر از ۱۵۰۰ ng/ml خطر بسیاری از عوارض اندوکراین مثل هیپوپاراتیروئیدی را کاهش خواهد داد.

### تشکر و قدردانی

از همکاران گرامی سرکار خانم دکتر طیبه کرمانی و سرکار خانم دکتر طوبی کاظمی که در انجام این تحقیق همکاری صمیمانه‌ای داشتند، تشکر و قدر دانی می‌گردد.

در مطالعه حاضر ۱۲/۹٪ از بیماران هیپوپاراتیروئیدی داشتند. در تحقیق Karimi در شیراز ۳/۷٪ از بیماران دچار هیپوپاراتیروئیدی بودند که همگی آنها فریتین بالای ۲۰۰۰ ng/ml داشتند (۱۴) و در یزد ۲۴/۵٪ از بیماران هیپوپاراتیروئیدی داشتند (۱۲).

کم‌کاری غدد پاراتیروئید در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور نسبتاً شایع می‌باشد (۱۳). این شیوع از خیلی کم تا ۲۴/۵٪ گزارش شده است (۱۲،۴). به نظر می‌رسد در سطوح بالای فریتین سرم بخصوص فریتین بالای ۲۵۰۰ ng/ml احتمال بروز هیپوپاراتیروئیدی افزایش می‌یابد (۴)؛ اگر چه در برخی مطالعات با وجود درمان نگهدارنده ایده‌آل و سرم فریتین کمتر از ۲۰۰۰ ng/ml نیز هیپوپاراتیروئیدی گزارش شده است (۴).

میانگین سنی بروز هیپوپاراتیروئیدی در شیراز و در مطالعه‌ای در چین به ترتیب ۱۴/۵ و ۱۸ سال گزارش شده است (۱۵،۱۴). در مطالعه حاضر میانگین سنی بیماران دچار هیپوپاراتیروئیدی ۵ سال بود که در تمامی آنها فریتین سرم بالای ۱۵۰۰ ng/ml بود. این اختلاف با توجه به شروع بیماری و تزریق خون در بسیاری از بیماران در سنین شیرخواری، نداشتن پمپ دسفرال و تأخیر در مراجعات ماهانه تا حدودی قابل توجیه است.

### منابع:

- 1- Lee R, Lukens J, Paraskevas F, Greer J, Rodgers G, Wintrobe S. Clinical Hematology. St. Louis: Mosby; 1999. 1426.
- ۲- ابطحی ی. تالاسمی چیست؟ فصلنامه تالاسمی. ۱۳۷۸؛ شماره ۱۱: صفحه ۶۴-۶۵.
- 3- Behrmon RI, Kliegman RO. Text Book of Pediatrics. 16<sup>th</sup> ed. St.Louis: Mosby; 2000. PP:1485.
- 4- Aleem AA, Al-Momen AK, Al-Harakati MS, Hassan AS, Al-Fawaz IB. Hypocalcemia due to hypoparathyroidism in B-thalassemia major patients. Annals Saudi Med 2000; 20:5-6.
- ۵- صمدی ع، طالبی مردی س. تعیین میزان فراوانی هورمون‌های تیروئیدی در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان علی اصغر تهران طی سال ۱۳۷۵. فصلنامه علمی، پژوهشی فیض؛ پاییز ۷۹، شماره: صفحات ۱۰۱-۱۰۶.
- 6-Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta thalassemia major. J Trop Pediatr 2002; 48(1): 50-54.
- 7- Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. BMC Endocr Disord 2003; 3 (1): 4.

8-Jensen CE, Tuer SM, Old J, Morris RW, Yardumian A, De Sanctis, et al. Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron over load in patients with beta thalassemia. Eur J Haematol 1997; 59(2): 76-81.

9- World Health Organization. Indicators for assessing Iodine deficiency disorders and their control programmes. Report of a joint WHO/ UNICEF / ICCIDD Consultation (unpublished document WHO / NUT 193:1; available on request from the nutrition unit , WHO ,Geneva , 1993 ).

10- Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rassa S, Milia AF. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58 (4): 667-70.

11- Senanayake MP, Suraweera SA, Hubert HD. Thyroid function in thalassaemia major. Ceylon Med J 1999; 44 (4): 166-8.

۱۲- اسلامی مهدی آبادی ث. بررسی اختلالات اندوکراین در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بانک خون استان یزد. پایان نامه دکتر. دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ۱۳۷۶.

۱۳- حق شناس م، زمانی ج. تالاسمی. چاپ اول. شیراز: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شیراز؛ ۱۳۷۶، صفحه ۱۴۴.

14- Karimi M. Prevalence of hypoparathyroidism in beta thalassemia major patients in shiraz, Iran. Available from: URL: <http://www.iccta.info/abstract 2.htm>

15- Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion dependent patients with beta thalassemia. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24 (4): 291-93.