

● مقاله تحقیقی کد مقاله: ۰۳۶



## بررسی ارتباط سطح فریتین سرم و شاخصهای بلوغ جنسی در پسران نوجوان مبتلا به تالاسمی ماژور

### چکیده

**مقدمه:** تالاسمی ماژور یکی از بیماریهای شایع در ایران است. یکی از شایعترین مشکلات غدی در این افراد، اختلالات بلوغ است که احتمالاً به دلیل افزایش بار آهن بدنبال دریافت مکرر خون حاصل می شود.

هدف از مطالعه حاضر، تعیین رابطه بین میانگین فریتین سرم و شاخصهای بلوغ جنسی در میان پسران نوجوان تالاسمیک می باشد تا در صورت وجود چنین رابطه ای با شروع درمانهای مناسب، از تأخیر بلوغ در این بیماران جلوگیری شود.

**مواد و روشها:** در این مطالعه توصیفی - مقطعی ۱۰۰ پسر بالای ۱۲ سال مبتلا به تالاسمی ماژور در مرکز سید الشهداء اصفهان مورد بررسی قرار گرفتند. شاخصهای بلوغ جنسی با معاینه بالینی و اندازه گیری سطح سرمی LH, FSH، تستوسترون و فریتین ارزیابی شد.

اطلاعات توسط نرم افزار آماری SPSS/win آنالیز و در سطح معنی دار  $P < 0.05$  تحلیل شد.

**یافته ها:** بر اساس یافته های مطالعه حاضر رابطه معکوس معنی دار بین میانگین فریتین و میانگین هورمونهای جنسی LH, FSH و تستوسترون به دست آمد ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.6$ ).

همچنین بین مراحل قبل و بعد از بلوغ و میانگین فریتین سرم تفاوت معنی داری وجود داشت ( $P = 0.02$ ). در مجموع ۶۹٪ افراد مورد مطالعه دچار تأخیر بلوغ بودند.

**نتیجه گیری:** با توجه به رابطه معکوس بین میانگین فریتین و هورمونهای جنسی و همچنین تفاوت آن در مراحل مختلف اندازه بیضه به عنوان مراحل ابتدائی بلوغ، لزوم بررسی علائم و کنترل سطح فریتین خون برای پیشگیری از یکی دیگر از عوارض بار آهن در بیماران تالاسمیک پیشنهاد می شود.

**واژه گان کلیدی:** تالاسمی ماژور، تأخیر بلوغ، هورمون های جنسی، فریتین.

**Keywords:** thalassemia major, delayed puberty, Sex hormone, Ferritin

دکتر مهدی سالک ۱\*

دکتر سودابه دخانی ۲

دکتر حسین نژاد نیک ۳

دکتر پونه معمار اردستانی ۴

دکتر محمد حسن مودب ۵

۱- دانشیار گروه کودکان دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- پزشک عمومی

۳- پزشک عمومی

۴- پزشک عمومی

۵- استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی اصفهان

\***نشانی نویسنده مسئول:** : اصفهان، بیمارستان الزهراء، گروه اطفال  
تلفن: ۰۳۱۱۶۲۵۵۵۵۵

## مقدمه

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی، ۱۰۰ بیمار مذکر مبتلا به تالاسمی ماژور بالای ۱۲ سال مراجعه کننده به بخش تالاسمی بیمارستان سید الشهداء اصفهان که تنها مرکز ارجاع این بیماران در استان می باشد، مورد بررسی قرار گرفتند. این طرح تحقیقاتی پس از توضیح کافی در مورد علت و چگونگی اجرای مطالعه حاضر برای بیماران و وکسب رضایتنامه کتبی از والدین به مورد اجرا در آمد. اطلاعات مربوط به سن، نوع درمان، سابقه بیماریهای مختلف و معاینات بالینی بیماران مذکور در پرونده ایشان ثبت گردید. و نمونه های دارای بیماری شناخته شده کبدی، کلیوی یا انواع اختلالات تیروئید از مطالعه حذف شدند.

شاخصهای بلوغ توسط پزشک متخصص غدد کودکان و بر اساس معیارهای تانر (Tanner) ثبت گردید (۹). جهت تعیین مراحل بلوغ طول بیضه (بزرگترین طول) اندازه گیری شد و تاخیر بلوغ بصورت طول بیضه کمتر از ۲/۵ سانتیمتر در افراد ۱۴ سال یا بالاتر تعریف شد (۱۰).

نمونه سرمی افراد مورد مطالعه پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتا بودن جمع آوری و میزان FSH, LH، تستوسترون و میانگین فریتین در سه نوبت اندازه گیری شد. FSH, LH و تستوسترون به روش رادیوایمونواسی (RIA) و مقادیر سرمی فریتین به روش رادیوایمونومتریک اسی (IRMA) با استفاده از کیت شرکت ایران کاوشیار اندازه گیری شد.

## تحلیل آماری

داده های حاصل با استفاده از نرم افزار آماری SPSS/windows/version13 و با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون در سطح معنی دار  $P < 0.05$  تحلیل شد.

## نتیجه

ویژگی های جمعیت مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آورده شده است. ارتباط معکوس معنی دار بین سطح سرمی فریتین و هورمونهای جنسی بدست آمد (جدول ۲).

تالاسمی ماژور یکی از بیماریهای خونی شایع در منطقه خاورمیانه است که در کشور ما نیز بدلائیل مختلف و از جمله ازدواجهای فامیلی، شیوع زیادی دارد. مبتلایان به این بیماری نیاز به دریافت خون منظم و مکرر دارند و در طول عمر با عوارض متعددی روبرو هستند که بخش عمده ای از آن به علت دریافت خون مکرر می باشد. با وجود اینکه طول عمر و کیفیت زندگی این بیماران به ویژه در دو دهه اخیر به دلیل دریافت خون مکرر و استفاده از داروهایی از جمله دفروکسامین تا حد زیادی بهبود یافته است، اما با این وجود بر اساس مطالعات انجام شده این بیماران هنوز هم در معرض خطر عوارض گوناگون این بیماری بدلیل افزایش ذخیره آهن بدن می باشند. که از جمله مهمترین آنها اختلالات غدد درون ریز مانند، تأخیر رشد و بلوغ، دیابت و کوتاهی قد می باشد (۳-۱). به نظر می رسد که مشکلات قلبی - کبدی و غددی متعدد بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به علت کمبود اکسیژن و افزایش بار آهن می باشد (۴). بر اساس شواهد موجود، عوارض اندوکراین حاصل از این بیماری در کشورهای در حال توسعه به دلایل مختلفی بیشتر از سایر کشورها می باشد (۵). شیوع این اختلالات در مطالعات مختلف حدود ۴۰٪ گزارش شده (۶ و ۳) و بر استفاده زود هنگام از دفروکسامین جهت جلوگیری از بروز این اختلالات تأکید شده است. چه بسا بروز اکثر عوارض حاصل از افزایش ذخیره آهن در این بیماران در صورتی که سطح فریتین به کمتر از  $1500 \text{ ng/ml}$  برسد، به تأخیر بیفتد (۷) یکی از شایعترین اختلالات اندوکراین در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، تأخیر در بلوغ می باشد که اتیولوژی های مختلفی از جمله رسوب آهن در هیپوفیز و یا غدد جنسی و در نتیجه کاهش عملکرد غدد جنسی مطرح می گردد (۸). با توجه به فراوانی قابل توجه بیماری تالاسمی و بالطبع عوارض آن در جامعه ما، بر آن شدیم تا ارتباط سطح فریتین و شاخصهای بلوغ جنسی را در پسران نوجوان مبتلا به تالاسمی ماژور جامعه خود مورد بررسی قرار دهیم.

## مواد و روشها

تأخیر بلوغ بطور معنی داری بالاتر از مقدار  $1500 \text{ ng/ml}$  که حد مطلوب جلوگیری از بروز عوارض مربوطه است، به دست آمد (۷) در مطالعه ای در هلند بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که همگی بیشتر از ۱۴ سال سن داشتند، نشان داده شد که شروع درمان با دفروکسامین قبل از سن ۱۰ سالگی نسبت به بعد از آن در رشد غدد جنسی تأثیر بسزایی داشته است (۹۰٪ در مقایسه با ۳۸٪) (۱۵).

در مطالعه دیگری در ایتالیا بر روی ۱۸۶۱ نفر، میانگین فریتین در بیماران با عوارض غددی ( $3970 \pm 2566 \text{ ng/l}$ ) بطور معنی داری بالاتر از بیماران بدون عوارض غددی ( $2071 \pm 733$ ) بوده است (۱۶).

بر اساس یافته های حاصل از مطالعه حاضر، بین مراحل مختلف رشد بیضه و فریتین و همچنین بین میزان فریتین و سطح LH, FSH و تستوسترون رابطه معنی داری به دست آمد که با نتایج مطالعه ای در عربستان که بیانگر رابطه منفی معنی داری بین فریتین و سطح سرمی LH, FSH، تستوسترون در بیماران تالاسمیک بوده هم سو می باشد (۱۷). مطالعات اخیر نشان داده اند که تأخیر بلوغ در بیماران تالاسمیک صرفاً نمی تواند به دلیل هیپوگنادیسم باشد و فاکتورهای ناشناخته ی مختلفی در ایجاد این عارضه دخیل می باشد (۱۰، ۱۸). لذا پیشنهاد می شود دیگر عوامل از قبیل سطح روی سرم در این بیماران اندازه گیری شود. لازم است بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به طور منظم مورد پیگیری و کنترل مناسب سطح آهن (فریتین) قرار گیرند تا از اختلالات غددی متعدد از جمله تأخیر بلوغ پیشگیری شود.

### سپاسگزاری

بدین وسیله مراتب سپاسگزاری خود را از آقای دکتر هورفر ریاست درمانگاه تالاسمی مرکز آموزشی-درمانی سید الشهدا (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) اعلام میداریم.

جدول ۳ میانگین فریتین را در بیماران با مراحل مختلف بلوغ نشان میدهد. در ۶۹ نفر (۶۹٪) از افراد مورد مطالعه هیچ یک از شاخصهای بلوغ تظاهر نکرده بود و دچار تأخیر بلوغ بودند. بین میانگین فریتین در افراد دارای تأخیر بلوغ و فاقد آن اختلاف معنی داری وجود داشت.  $5067/75 \pm 831/02 \text{ ng/ml}$  در مقابل  $1892 \pm 652 \text{ ng/ml}$  و  $p < 0/05$ .

### بحث

در این مطالعه که با هدف تعیین ارتباط فریتین سرم و شاخصهای بلوغ جنسی در پسران بالای ۱۲ سال مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شد، در ۶۹٪ افراد هیچ یک از شاخصهای بلوغ تظاهر نکرده و در واقع دچار تأخیر بلوغ بودند. در مطالعه ای که در تهران به منظور بررسی عوارض متابولیک و اندورکین تالاسمی ماژور بر روی ۲۰۰ بیمار تالاسمیک انجام گرفت، ۲۲/۹٪ پسران دارای هیپوگنادیسم بودند و بین میانگین فریتین سرم بیماران دارای عارضه اندورکین و فاقد آن اختلاف معنی داری گزارش شده است (۱۱). همچنین مطالعه ای در شیراز روی ۱۴۶ بیمار (۸۴ پسر) مبتلا به تالاسمی ماژور نشان داده است که تأخیر بلوغ در این بیماران به ویژه در افرادی که سطح فریتین سرم بالای  $2500 \mu\text{g/l}$  است شایع می باشد. در این مطالعه ۷۵/۶٪ پسران تأخیر بلوغ داشته اند. (۱۰) در مطالعه حاضر، میانگین فریتین سرم در بیماران دارای تأخیر بلوغ بیشتر از بیماران فاقد تأخیر بلوغ بود.

در مطالعه ای در تایوان ۴۵٪ پسران دارای تأخیر بلوغ بودند که این موارد در هنگ کنگ ۳۹٪ و در مطالعه هند ۱۶٪ گزارش شده است. در هر سه مطالعه سن بیماران بیشتر از ۱۰ سال گزارش شده است (۱۲، ۱۳، ۱۴). در مطالعه Papadim و همکارانش بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به کم کاری غدد جنسی در ۱۸ بیمار سطح فریتین بطور متوسط بالا و در ۶ بیمار دیگر حالت بینابینی داشته است (۸). مطالعه ای در اسرائیل نشان داده است که سطح بالای فریتین در طی بلوغ یک فاکتور خطر برای ایجاد هیپوگنادیسم و سطح بالای فریتین در طی دهه اول عمر عامل پیشگویی کننده ای برای قد نهایی کوتاه است (۱۴).

یافته های مطالعه ما گویای شیوع بالای این عارضه در بیماران بررسی شده می باشد که علت آن را می توان تا حدی درمان نامناسب یا عدم شروع به موقع درمان با دفروکسامین دانست. علاوه بر آن میانگین فریتین در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور دارای

جدول (۱)-

جدول شماره یک- ویژگی های جمعیت مورد مطالعه	
میانگین (± انحراف معیار	ویژگی
۱۵/۲ ± ۳/۷	سن (yr)
۳۹۶۲/۵ ± ۲۳۱۵/۲	فریتین (ng/ml)
۱/۰۶ ± ۰/۰۲۶	LH (IU/L)
۲/۰۱ ± ۰/۰۹	FSH (IU/L)
۰/۰۱ ± ۰/۰۰۲	تستوسترون (ng/ml)

جدول (۲)-

جدول شماره دو- رابطه میانگین فریتین و سطح سرمی هورمونهای جنسی در پسران تالاسمیک بالای ۱۲ سال		
P.val	ضریب همبستگی	فریتین هورمون جنسی
۰/۰۲	-۰/۶۵	FSH
۰/۰۱	-۰/۶۲	LH
۰/۰۴	-۰/۵۷	تستوسترون

جدول (۳) -

جدول شماره سه - میانگین فریتین در بیماران تالاسمیک در مراحل مختلف بلوغ					
فریتین (ng/ml)			تعداد	شاخص بلوغ	
حداقل	حداکثر	میانگین (± انحراف معیار)			
۴۳۶	۹۵۳۶	۵۰۶۷/۷۵±۸۳۱/۰۲	۶۹	I	مرحله بلوغ
۲۶۳۲	۷۰۶۷	۴۳۱۲/۵±۸۰۸/۲۵	۱۹	II	
۳۲۲	۷۹۲۶	۳۸۸۱/۶۰±۶۸۷/۳	۸	III	
۳۶۴	۲۷۷۰	۱۴۸۴±۲۶۱/۲	۴	IV	
۳۲۲	۹۵۳۶	۳۹۶۲/۵۱±۸۲۱/۵	۱۰۰	تعداد کل	



مراجعه

- 1- I Karamifar H, Shahriari M, Sadjadran N. Prevalence of endocrine complications in beta – thalassaemia major in the Islamic Republic of Iran. *East Mediter Health J* 2003; 9: 55-60.
- 2- Raiola G, Galati MC, De Sanctis V, Caruso Nicoletti M, Pintor C, De Simone M, Arcuri VM, Anastasi S. Growth and puberty in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 259-66.
- 3- Tiosano D, Hochberg Z. Endocrine complications of thalassaemia . *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 716-23.
- 4- Tolis GJ, Valach PE. Reproductive health in patients with beta thalassaemia, *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 406-10.
- 5- Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS, Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassaemia major in a developing country. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2000; 13: 651-60.
- 6- Chern JP, Lin KH, Tsai WY, Wang SC, Iw MY, Lin DT, et al. Hypogonadotropic hypogonadism and hematological phenotype in patients with transfusion dependent beta- thalassaemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Nov; 25(11):880-4.
- 7- Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combine with long term monitoring of serum ferretin to predict complications of iron overload in thalassaemia major, *Br J Hematol.* 2000; 110(4): 971-7.
- 8- Papadim Asi, Mondula G. Pituitary. Testicular axis in men with beta-thalassaemia major. *Hum Reprod* 1996; 11: 1900-4.
- 9- Tanner JM. *Growth at adolescence.* 2nd ed. Oxford Blackwell Science, 1973:32.
- 10- Karimifar H , Shahriari M , Amirhakami GH . Failure of puberty and linear growth in beta-thalassaemia major. *Turk J Haematol* 2005;22(2):65-9.
- 11- Shamshirsaz A, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzair N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta- thalassaemia major a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Discord* 2003; 3(1):4.
- 12- Li CK, Luk CW, Ling SC, Chik KW, Yven HL, Shing MM, et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: retrospective study. *Hong Kong Med J* 2002; 8:255-60.
- 13- Amita M. Endocrine complication in multiple transfused patients with thalassaemia. *Cape-News* 2004; 8:108-12.
- 14- Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L , et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassaemia major patients. *Eur J Haematol* 2005;74(2):93-100.
- 15- Bronsplegel – Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of age trial the start of Iron chelating therapy on gonadal function in Beta-thalassaemia major. *N Eng J Med* 1990; 323:713-9.
- 16- Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine, Diseases. Multicenter study on prevalence of endocrine complication in Thalassaemia Major. *Clin Endocrinal.* 1995;42:581–586.
- 17- El-hazmi MA, Warsy As, al- Fawaz I. Iron – endocrine pattern in patients with betathalassaemia. *J Trop pediatr* 1998;40: 219-24.
- 18- Caruso- Nicoletti M, De Sanetis V, Raiola G, Skordis N, Moncuso M, Coco M, Wonke B. No difference in pubertal growth and final height between treated hypogonadal and non-hypogonadal thalassaemic patients. *Horm Res* 2004; 62:17-2.