مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره۲۶، شماره ۱،بهار ۱۳۸۷: ۶۷-۶۳

● **مقاله تحقیقی** کد مقاله: ۰۰۸

بررسی مقایسه ای اثر آهن و ویتامین *A* خوراکی با اکساندرولون بر قد و بلوغ کودکان مبتلا تاخیری رشد سرشتی

چکیده

مقدمه: تاخیر رشد سرشتی (*CDGP*) یکی از شایعترین مشکلات طب اطفال می باشد. این اختلال رشد ، سبب مشکلات روحی ، روانی و اجتماعی در بین خانواده ها می شود . در حال حاضر روشهای درمانی مختلفی از جمله تجویز تستوسترون انانتات، اکساندرولون و هورمون رشد وجود دارد. هدف از این مطالعه که برای دومین بار در جهان و اولین بار در ایران انجام شده مقایسه اثر آهن و ویتامین A با اکساندرولون در افزایش رشد قدی و سن استخوانی این کودکان است. معیارهای مورد استفاده شامل *HSDS*، *BMI* ،*WSDS* ، *SMR* ، سن استخوانی و سطح سرمی *IGF-I* می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه به صورت *Clinical Trial* روی هشتادو پنج پسر با تشخیص *CDGP* صورت گرفت. کودکان به صورت تصادفی پس از ثبت مشخصات فردی و گرفتن نمونه خون ادرار و مدفوع جهت بررسی و رد بیماریهای زمینه ای و عوامل مداخله گر به سه گروه تقسیم شده اند. (گروه شاهد، گروه درمان شده با اکساندرولون و گروه درمان شده با آهن و ویتامین A) اطلاعات به نرم افزار آماری منتقل شد و یافته های بدست آمده بر اساس آزمونهای Paired t test ، ANOVA، Tuky ویلکاکسون و کروسکالوالیس مورد بررسی و آزمون قرار گرفت. یافته ها : در بررسی *HSDS* (P value=0.56) و *WSDS* (P value=0.08) اختلاف معنی داری بین دو گروه درمان شده دیده نشد. در بررسی *BMI* نیز بین دو گروه درمان شده اختلاف معنی داری دیده نشد(P value=0.51) ولی در بررسی *SMR* (P value<0.0001) و سن استخوانی (P value<0.0001) اختلاف آماری معنی دار بود و نهایتا در بررسی سطح سرمی *IGF-I* بین دو گروه درمان شده اختلاف معنی دار دیده نشد(P value=0.98) .

نتیجه گیری : در درمان کودکان *CDGP* می توان به جای اکساندرولون از آهن و ویتامین *A* کمک گرفت. و همان اثرات هورمون درمانی را بدون اینکه بیمار دچار عوارض هورمون درمانی شود بدست آورد. از طرفی این روش درمانی جدید بر عکس درمان با اکساندرولون روی *SMR* وسن استخوانی اثر شدیدی ندارد.

واژگان کلیدی: *IGF-I ،Bone Age ،SMR ،BMI ،WSDS ،HSDS ،CDGP*

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۷/۲۳ تاریخ اصلاح نهایی:۸۷/٤/۲۲ تاریخ پذیرش مقاله:۸۷/۲/۱۶

دکترشاداب صالح پور۱*

۱. فوق تخصص غدد متابولیسم کودکان، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* ***نشانی نویسنده مسئول***: تهران – خیابان دکتر شریعتی، بالاتراز حسینیه ارشاد، بیمارستان کودکان مفید، تلفن:۲۲۲۲۷۰۳۳

Email:Shadabshadab@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

مطالعات انجام شده نشان می دهد تاخیر رشد سرشتی (*CDGP*) یکی از شایعترین مشکلات طب کودکان است که سبب اختلالات روحی روانی ، اجتماعی و انزواگری در این کودکان و نهایتا بازده درسی و کاری کمتر آنها نسبت به همسالانشان می شود.(۲)

در اکثر موارد اطمینان دادن به والدین در مورد قد نهائی طبیعی کودک کافی است. در موارد شدید و اصرار والدین و کودک از تجویز اکساندرولون و هورمون رشد برای تسریع در رشد قدی و از تستوسترون برای تسریع بلوغ جنسی پسران استفاده می شود.(۱) اکساندرولون خاصیت تحریک کنندگی رشد خوب و اثرات آندروژنیک ضعیف دارد. تستوسترون خاصیت تحریک کنندگی رشد خوب و اثرات آندروژنیک قوی دارد.(۳) در مطالعات صورت گرفته ارتباط بین کمبود ویتامین *A* و کوتاهی قد و همچنین ارتباط بین سطح سرمی ویتامین *A* و ترشح شبانه هورمون رشد و سطح گناوتروپینها و اثر سینرژیسم آهن و ویتامین *A* ثابت شده است.(۳) همچنین ارتباط بین کمبود پروتئین روی آهن ، مس ، ید ویتامین *A* بااختلال رشد اثبات شده است.(۱و۲)

مواد و روشها

این مطالعه به صورت *Clinical Trial* روی هشتادو پنج پسر با تشخیص *CDGP* مراجعه کننده یا ارجاع شده به درمانگاه غدد بیمارستان کودکان مفید به فاصله آبان ۱۳۸۱ لغایت مهر ۱۳۸۵ انجام شد. ابتدا مشخصات کودکان به صورت جداگانه ثبت شد. بعد از انجام معاینه فیزیکی کامل و دقیق و انجام آزمایشات *CBC*، *CRP*، *ESR*، *LFT*، *TFT*، *BUN*، *Cr*، *Iron*، *TIBC*، *Ferritin*، *Transferin*، *UA*، *UC* و *SE* توسط یک کارشناس علوم آزمایشگاهی و در یک آزمایشگاه واحد و رد هر گونه بیماری زمینه ای و عوامل مداخله گر کودکان به صورت رندوم در سه گروه قرار گرفتند. محاسبه قد کودکان با دستگاه استدیومتر و سپس محاسبه *HSDS*(نشاندهنده تعداد اختلاف انحراف معیار قد کودک نسبت به صدک پنجاه درصد) و مقایسه با نمودار مرجع(۴) ، محاسبه وزن کودکان با یک ترازو و در شرایط یکسان برای هر کودک و سپس محاسبه *WSDS* (تعداد انحراف معیار اختلاف وزن کودک با صدک پنجاه درصد) و مقایسه با نمودار مرجع (۴) ، محاسبه *BMI* بر اساس فرمول $\frac{Weight(Kg))}{Hight^2(m^2)}$ و مقایسه با نمودار مرجع(۴) ، محاسبه *SMR* بر اساس تعیین حجم *Testis* با دستگاه ارکیومتر و همچنین فرمول $\frac{Length+Width}{2}$ و مقایسه با جدول مرجع (۴) ، تعیین سن استخوانی با گرفتن گرافی مچ دست چپ در یک مرکز پرتونگاری و توسط یک کارشناس رادیولوژی و مقایسه آن با جداول مرجع ذکر شده در کتب رادیولوژی و گزارش توسط یک متخصص رادیو لوژی و تعیین سطح سرمی *IGF-I* توسط یک آزمایشگاه و تکنسین واحد و مقایسه آن با مقدار طبیعی برای سن صورت گرفت. مدت مطالعه در کل چهار سال و برای هر کودک یکسال بود. گروه شاهد هیچ دارویی حتی پلاسبو دریافت نکرد. گروه درمان شده با اکساندرولون بمدت یک سال روزانه ۲,۵ میلی گرم(یک قرص) اکساندرولون خوراکی دریافت کردند. گروه درمان شده با آهن و ویتامین *A* روزانه ۲۵ میلی گرم آهن و ماهانه ۲۵ هزار واحد ویتامین *A* خوراکی به مدت دوازده ماه دریافت کردند. اطلاعات بدست آمده بعد از انتقال به نرم افزار آماری *SPSS*، بکمک آزمونهای *Paired t Test*، *ANOVA*، *TUKY*، *Wilcoxon's signed rank test* و *Kruskal - Wallis* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و *P value* آنها مشخص شد.

اطلاعات مربوط به هر گروه در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

بحث

در مطالعه انجام شده توسط آقای دکتر *Zadik* (۱) ۱۰۲پسر با تشخیص *CDGP* در شش گروه: ۲۰ نفر شاهد ، ۱۵ نفر تستوسترون به مدت سه ماه ، ۱۵ نفر تستوسترون به مدت شش ماه ، ۱۵ نفر اکساندرولون ، ۱۷ نفر آهن و ویتامین *A*، و ۱۵ نفر اکساندرولون ، آهن و ویتامین *A*، دریافت کردند.

در مطالعه ما ۸۵ پسر با تشخیص *CDGP* در سه گروه یکسان آماری و انتخاب شده بصورت تصادفی: ۲۲ نفر شاهد ، ۳۱ نفر اکساندرولون ، ۳۲ نفر آهن و ویتامین *A* دریافت کردند.

بین *HSDS* گروهها در بدو امر در مطالعه آقای دکتر *Zadik* و مطالعه ما اختلاف معنی داری وجود نداشت ولی یکسال بعد(در پایان مطالعه) این اختلاف معنی دار شد($P\ value<0.0001$)

Archive of SID

www.SID.ir

دراین مطالعه برخلاف مطالعه آقای دکتر *Zadik* در مقایسه گروه دریافت کننده آهن و ویتامین *A* با گروه دریافت کننده اکساندرولون اختلاف معنی دار نبود (P value=0.56)و این نشان دهنده اثرات یکسان آهن و ویتامین *A* در افزایش قد نسبت به اکساندرولون می باشد.

بررسی *WSDS* در مطالعه آقای دکتر *Zadik* صورت نگرفت. در مطالعه ما در WSDS گروه شاهد یکسال بعد از مطالعه اختلاف معنی دار دیده نشد. (P value=0.493) ولی در دو گروه درمان شده اختلاف معنی داری نسبت به قبل از درمان بو جود آمد. (P value<0.0001) از طرفی بین دو گروه درمان شده بر اساس تست توکی اختلاف معنی دار نبوده است (P value=0.08) . یعنی درمان سبب افزایش وزن می شود ولی میزان آن در صورت تجویز آهن و ویتامین *A* نسبت به اکساندرولون اختلاف خاصی ندارد.

در بررسی *BMI* در مطالعه آقای دکتر *Zadik* هیچ اختلاف معنی داری بین گروهها قبل و بعد از مطالعه دیده نشد. در حالیکه در مطالعه حاضر اختلاف بین گروهها در شروع مطالعه معنی دار نبوده است.(P value=0.07) ولی بعد از پایان مطالعه اختلاف معنی دار شده است.(P value<0.05) از طرفی بین دو گروه درمان شده اختلاف معنی دار نبوده است.(P value=0.85) در بررسی *SMR* ، میزان افزایش حجم بیضه ها در گروه درمان شده با اکساندرولون بیشتر بوده است. (P value<0.0001) در بررسی سن استخوانی در مطالعه آقای دکتر *Zadik* افزایش سن استخوانی در مصرف اکساندرولون معنی دار بوده است. (P value<0.01) در مطالعه حاضر در بدو امر هیچ اختلاف معنی داری وجود نداشت. (P value=0.09) ولی یکسال بعد از مطالعه اختلاف معنی دار شده است. (P value<0.0001) و در بررسی دو گروه درمان شده هم اختلاف معنی دار بوده است.(P value<0.0001) و این یعنی اکساندرولون سبب تسریع در سن استخوانی می شود.

در بررسی *IGF-I* در مطالعه آقای دکتر *Zadik* فقط در گروه درمان شده با آهن و ویتامین *A* اختلاف معنی دار بوده است (P value<0.001) . ولی در مطالعه حاضر تغییر در هر یک از سه گروه معنی دار بوده است. (P value<0.0001) ولی بین آهن و ویتامین *A* نسبت به اکساندرولون اختلاف معنی دار نبوده است (P value<0.98) .

پس بر اساس اطلاعات وآنالیز آماری در درمان کودکان *CDGP* می توان بجای اکساندرولون از آهن و ویتامین *A* (آهن به مقدار ۲۵ میلی گرم روزانه و ویتامین *A* ۲۵۰۰۰ واحد ماهانه) به مدت ۱۲ ماه استفاده نمود.

مزیت این روش درمانی شامل موارد زیر است :

۱-عوارض درمان هورمونی را ندارد.

۲-پذیرش آن از سوی خانواده راحت تر است.

۳-در جامعه ما هزینه اثر بخش تر است.

۴- نسبت به تستوسترون راحت تر و باقیمت ارزانتری در دسترس است.

۵-آهن و ویتامین *A* سبب افزایش سن استخوانی و *SMR* به اندازه اکساندرولون نمی شود.بعبارتی برای دو کودک با شرایط یکسان در صورت تجویز آهن و ویتامین *A* همان میزان افزایش قد در صورت تجویز تستوسترون دیده می شود بدون اینکه *SMR* و سن استخوانی معادل درمان با اکساندرولون افزایش یافته باشد. و این نشان دهنده فرصت بیشتر برای افزایش قد در کودکان تحت درمان با آهن و ویتامین *A* می باشد.

مطالعه آقای *Zadik* و مطالعه ما، اکساندرولون نسبت به آهن و ویتامین *A* سبب افزایش بیشتر سن استخوانی می شود.

پرسشهایی برای مطالعات آتی:

۱- آیا این روش درمانی روی قد نهایی هم اثر می گذارد ؟ در مراجع ذکر شده که اکساندرولون علیرغم افزایش قد در کودکان *CDGP* ، روی قد نهایی اثری ندارد و بر اساس

۲-آیا این روش در درمان دختران *CDGP* هم موثر است ؟

3-ارتباط بین ترشح شبانه هورمون رشد و سطح آهن و ویتامین A چگونه است ؟

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره ۱: توزیع متغیرها در گروه های مورد مطالعه			
	گروه		
	شاهد	اکساندرولون	ویتامین آ و آهن
تعداد	۲۲	۳۱	۳۲
سن (سال)	(۰/۰۹)۱۳/۵	(۰/۰۹)۱۳/۷	(۰/۰۸)۱۳/۶
سن استخوانی	(۰/۰۹)۱۱/۷	(۰/۱۲)۱۱/۹	(۰/۰۱)۱۲/۱
قد (*HSDS*)	(۰/۰۶)-۲/۵۸	(۰/۰۶)-۲/۷۲	(۰/۰۷)-۲/۶۱
وزن (*WSDS*)	(۰/۰۶)-۲/۰۹	(۰/۰۴)-۲/۲۴	(۰/۰۴)-۲/۰۲
BMI	(۰/۲۲)۱۷/۰	(۰/۱۲)۱۶/۹	(۰/۱۴)۱۷/۴
SMR (میانه)	۱	۲	۲
IGF-I	(۶/۹)۲۷۹	(۸/۴)۲۹۷	(۱۰/۳)۳۱۸

* اعداد داخل پرانتز انحراف معیار است.

در بررسی *HSDS* بر اساس اطلاعات جدول شماره ۲ بین آهن و ویتامین *A* با اکساندرولون اختلاف معنی داری دیده نشد. (P Value=0.56)

جدول شماره ۲- تغییرات HSDS در گروههای مورد مطالعه				
گروه مورد مطالعه	HSDS قبل	HSDS بعد	اختلاف	*P.value*
	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	
شاهد	(۰/۲۸)-۲/۵۹	(۰/۳۰)-۲/۶۰	(۰/۱۲)-۰/۰۱	۰/۵۸۷
اکساندرولون	(۰/۳۶)-۲/۷۲	(۰/۴۷)-۲/۲۷	(۰/۳۲)۰/۴۴	<۰/۰۰۰۱
ویتامین A و آهن	(۰/۲۵)-۲/۶۱	(۰/۴۱)-۲/۱۷	(۰/۲۹)۰/۴۴	<۰/۰۰۰۱

www.SID.ir

تست *ANOVA* جهت مقایسه گروهها بعد از مداخله P.value<0.0001 اکساندرولون و ویتامین *A* معنی دار نیست (تست توکی). P value=0.56

در بررسی *WSDS* ،بین آهن و ویتامین *A* با اکساندرولون بعد از یکسال مراحل درمانی معنی دار نبوده است.

در بررسی *BMI*(Pvalue=0.08) براساس تست *ANOVA* بین سه گروه در شروع مطالعه اختلاف معنی دار نبوده است.(P value=0.07) ولی یکسال بعد از مطالعه اختلاف معنی دار شده است. (P value<0.05) و در مقایسه دو گروه درمان شده اختلاف معنی دار مشاهده نشد(P value=0.85) .

در بررسی *SMR* بین گروه درمان شده با آهن و ویتامین *A* با اکساندرولون در مدت یکسال مطالعه اختلاف معنی دار بوده است.(P value<0.0001)

جدول شماره ۳- مقایسه سن استخوانی در گروههای مورد مطالعه

گروه مورد مطالعه	سن استخوانی قبل	سن استخوانی بعد	اختلاف	P value
	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	
شاهد	(۰/۴۳)۱۱/۷	(۰/۳۶)۱۲/۲	(۰/۳۰)۰/۴۵	<۰/۰۰۰۱
اکساندرولون	(۰/۶۷)۱۱/۹	(۰/۵۹)۱۴/۱	(۰/۵۳)۲/۱۵	<۰/۰۰۰۱
ویتامین *A* و آهن	(۰/۸)۱۲/۱	(۱/۰)۱۳/۲	(۰/۳۳)۱/۱	<۰/۰۰۰۱

تست *ANOVA* جهت مقایسه گروهها قبل از مداخله P value=0.09

تست *ANOVA* جهت مقایسه گروهها بعد از مداخله P value<0.0001

مقایسه گروه اکساندرولون و ویتامین *A* + آهن بعد از مداخله معنی دار است (تست توکی). P value<0.0001

در بررسی سطح *IGF-I* بین آهن و ویتامین *A* با گروه درمان شده با اکساندرولون اختلاف معنی دار نبوده است. (P value=0.98)

مراجع

1-.*Zadik Z, Sinai T, Zung A, Reifen R. Vitamin A and iron supplementation is as efficient as hormonal therapy in constitutionally delayed children: Clinical Endocrinology 2004; 60: 682-687.*

2- *Evain Brion D, Porqnet P, Therond P, Fjellestad-Paulsen A. Vitamin A deficiency and nocturnal growth hormone secretion in short children lancet 1999; 393: 87-88.*

3-*Cho S, Cho H, Geum D, Kim K. Retinoic acid regulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release and gene expression in the rat hypothalamic fragments and GT1-1 neuronal cell in vitro. Mol Brain Res 1998; 54: 74-84.*

4 - *NCHS 2000 growth charts for the United States. The National Center for Health Statistics in collaboration with the national Center for chronic Disease prevention and health promotion. Available from: http://www.edc.gov/nchs*

Archive of SID

www.SID.ir