

## تعیین میزان فراوانی هورمون‌های تیروئیدی در بیماران تالاسمی ماژور

### مراجعه کننده به بیمارستان علی اصغر تهران طی سال ۱۳۷۵

دکتر عباس صمدی\*، دکتر سهیلا طالبی مرندي

#### خلاصه

**سابقه و هدف:** با توجه به شیوع نسبتاً بالای تالاسمی مینور در ایران و افزایش شیوع تالاسمی ماژور در ازدواج‌های ناقصین تالاسمی با یکدیگر و اختلالات ناشی از افزایش آهن بر روی سیستم هومونی درون ریز، مطالعه فوق جهت بررسی اختلال‌های عملکرد غده تیروئید ناشی از تالاسمی ماژور در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان علی اصغر تهران طی سال ۱۳۷۵ انجام گرفت.

**مواد و روشها:** پژوهش به صورت توصیفی (Descriptive) بر روی ۴۷ نفر از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور (۲۱ نفر دختر و ۲۶ نفر پسر) که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند انجام گرفت. محدوده سنی بیماران بین ۶ الی ۲۱ سال بود. آزمایش‌های خون شناسی و کروماتوگرافی هموگلوبین ۸۲ برای تایید بیماری تالاسمی ماژور و هورمون‌های عملکرد تیروئیدی  $T_3$ ،  $T_4$ ،  $T_3$  Uptake، TSH و فریتین برای همه بیماران انجام گرفت. تغییرات عملکرد محور هیپوفیز-تیروئید در بیماران مشخص شد.

**یافته‌ها:** سطح سرمی فریتین در همه بیماران به طور غیر طبیعی بالا بود. میانگین هورمون‌های تیروئیدی  $T_3$ ،  $T_4$ ،  $T_3$  Uptake و TSH در بیماران تالاسمی ماژور در مقایسه با مقادیر ذکر شده در کتب مرجع اختلاف بارزی نشان نمی دهد. با این حال میزان  $T_3$  در بیماران پسر (۱۳۳ میکروگرم در دسی لیتر) کمتر از بیماران دختر (۱۴۲ میکروگرم در دسی لیتر) بوده است. میزان هورمون  $T_4$  در بیماران پسر (۹/۸ میکروگرم در دسی لیتر) نیز کمتر از بیماران دختر (۱۰/۱ میکروگرم در دسی لیتر) بوده است.

**نتیجه گیری:** با توجه به کاهش رشد کودکان و نوجوانان مبتلا به تالاسمی ماژور در مقایسه با کودکان و نوجوانان سالم و نظر به این که عملکرد غده تیروئید در بیماران تالاسمی ماژور با افراد سالم یکسان است. از این رو، پیشنهاد می شود که عملکرد هورمون رشد، ذخیره هورمون رشد و هورمون شبیه انسولین ۱ و عوامل دیگر که در رشد کودکان دخیل هستند مورد بررسی قرار گیرند.

**واژگان کلیدی:** تالاسمی ماژور، غده تیروئید، کاهش رشد

## مقدمه

پیشرفت‌های اخیر در تزریق خون و درمان افزایش آهن در بیماران تالاسمی ماژور منجر به افزایش طول عمر این بیماران شده است. یکی از اختلال‌های جانبی تالاسمی ماژور، رسوب آهن در بافت‌های مختلف می‌باشد که در اثر تزریق مکرر آهن به وجود می‌آید. اخیراً مطالعه‌های گسترده‌ای برای روشن ساختن علل کاهش رشد کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور گزارش شده است. سطح بالای آهن در سلولهای قلب، تخریب ملکول‌های فسفولیپید غشای سلولهای قلبی را به دنبال دارد که با افزایش تراوا بودن مویرگ‌ها، میزان برون ده قلب به تدریج کاهش می‌یابد و هیپوتانسیون را به دنبال دارد. بسیاری از اختلال‌های مربوط به غدد درون‌ریز نیز در اثر تجمع آهن به وجود می‌آید (۱،۲،۳،۴،۵). بنابراین، کنترل سطح هموگلوبین به منظور کاهش هیپوکسی بافتی و کنترل آهن برای جلوگیری از هیماکروماتوز امر بسیار مهمی است.

اخیراً مطالعه‌های متعدد و ضد و نقیضی در خصوص تاثیر افزایش آهن در بیماران تالاسمی ماژور بر عملکرد غده تیروئید گزارش شده است (۶،۷،۸). در مطالعه‌های به عمل آمده عملکرد غده تیروئید در حد طبیعی تا مختل گزارش شده است. با وجود این که میزان رسوب آهن در بافت‌های مختلف از جمله غدد درون‌ریز در بیماران تالاسمی ماژور قابل ذکر است اما مکانیسم واقعی اثر آهن بر غده تیروئید مشخص نیست. در خصوص غده تیروئید اختلال‌های مشاهده شده ممکن است به خاطر هیپوکسی ناشی از آنمی ثانویه در این افراد باشد. در مطالعه‌های قبلی ذکر شده است که میزان هموگلوبین بیماران تالاسمی ماژور در حد ۷ الی ۸ گرم در دسی لیتر نگه داشته می‌شود و با توجه به کاهش میزان  $F_2$  و  $F_3$ -فسفولیپرات و افزایش هموگلوبین  $F_1$  (که میل

ترکیبی کمتری به هموگلوبین دارد) هیپوکسی در این بیماران شایع است.

هدف از انجام این مطالعه تعیین عملکرد محور هیپوفیز-تیروئید در بیماران تالاسمی ماژور که برای افزایش آهن و کم خونی به بیمارستان علی اصغر مراجعه می‌کرده‌اند است.

## مواد و روشها

تحقیق به روش توصیفی (Descriptive) بر روی بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بخش خون بیمارستان علی اصغر تهران طی سال ۱۳۷۵ صورت پذیرفت. تعداد ۴۷ بیمار تالاسمی ماژور که حداقل به مدت بیش از دو سال تحت درمان کم خونی و ازدیاد آهن بدن قرار داشته‌اند، انتخاب شدند. موافقت کتبی از والدین بیماران گرفته شد و ماهیت مطالعه برای آنها تشریح شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس، مدت درمان و آزمایش‌های خون مربوط به تایید تالاسمی ماژور بیماران با گرفتن خون و مطالعه شاخص‌های گلبول‌های قرمز و تعیین درصد هموگلوبین  $A_2$  به روش کروماتوگرافی تعویض یونی انجام شد و کلیه بیماران برای بیماری تالاسمی بتا ماژور مورد تایید قرار گرفتند. نمونه خون جداگانه‌ای برای تعیین سطح سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز - تیروئید و فریتین گرفته شد.

آزمایش‌های مربوط به هیپوفیز - تیروئید شامل آزمایشهای  $T_3$ ،  $T_4$ ،  $T_3$ Uptake، TSH و فریتین سرم خون به روش رادیوایمونوسی (شرکت Amersham، انگلیس) می‌باشد که بر روی نمونه‌های خون بیماران انجام شد.

## یافته‌ها

بیماران مورد مطالعه (۲۱ دختر و ۲۶ پسر) در

سنین ۶ الی ۲۱ ساله بودند. جدول (۱) میانگین هورمون‌های محور هیپوفیز-تیروئید و فریتین در دختران و پسران مبتلا به تالاسمی ماژور در مقایسه با حدود طبیعی آن از کتاب مرجع طب کودکان نلسون آرایه می‌دهد.

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

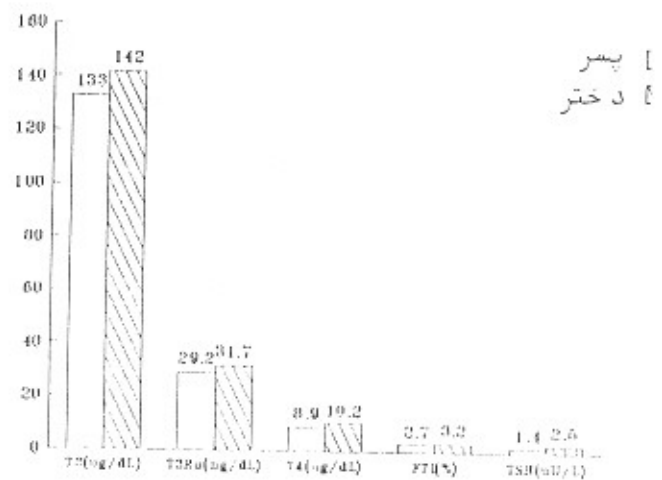
جنس	T3(ug/dl)	T4(ug/dl)	T3Ru(ng/dl)	TSH(uu/l)	FTI(%)	فریتین ng/ml
پسر	۰/۳۳±۴۳	۸/۹±۲/۵	۲۹/۲±۷/۹	۱/۴±۰/۶	۲/۷±۰/۷۱	۹۸۴±۶۱
حد طبیعی پسر	۸۰-۲۱۰	۶/۴-۱۳/۳	۲۴-۳۴	۰/۱-۴	۱/۲-۵	۱۵۰-۲۰۰
دختر	۱۴۲±۷۲	۱۰/۱±۲/۳	۳۱/۷±۳/۶	۲/۵±۰/۶	۳/۲±۰/۷۴	۹۳۹±۱۷۸
حد طبیعی دختر	۸۰-۲۱۰	۶/۴-۱۳/۳	۲۴-۳۴	۰/۱-۴	۱/۲-۵	۱۵۰-۲۰۰

سطح سرمی T3 در ۴۵ بیمار تالاسمی در حد طبیعی بوده است. سطح سرمی TSH با مقادیر طبیعی قابل مقایسه است. سطح سرمی فریتین در کلیه بیماران تالاسمی ماژور بالاتر از حد طبیعی بوده است و در ۲۰ درصد از بیماران، شدیداً افزایش یافته است (فریتین بالاتر از ۲۰۰۰ نانوگرم در میلی لیتر). افزایش بیش از حد فریتین نشانگر عدم درمان موثر هماتوکروماتوز در این بیماران است. در بیمارانی که با هیپوتیروئیدی مواجه بودند، هیچ رابطه‌ای بین سطح سرمی هورمون‌ها، سن و جنس مشاهده نشد. در ۴ بیمار شواهد آزمایشگاهی هیپوتیروئیدی مشخص شد (جدول ۲).

جدول ۲- سطح خونی هورمون‌های محور هیپوفیز- تیروئیدی و فریتین در بیماران تالاسمیک ماژور با علائم هیپوتیروئیدی

نوع متغیر	میانگین	انحراف معیار	حد طبیعی
T3 (ug/dl)	۸۷/۵	۲۴	۸۰-۲۱۰
T4 (ug/dl)	۵/۱	۲/۲	۶/۴-۱۳/۳
T3 Ru(ng/dl)	۳۱	۵/۵	۲۴-۳۴
TSH (uU/L)	۰/۹	۰/۶	۰/۱-۴
FTI	۱/۵	۰/۷	۱/۲-۵
فریتین (ng/ml)	۹۳۹	۱۷۸	۱۵۰-۲۰۰

میانگین T3، T4 و T3 Uptake در میان دختران و پسران در مقایسه با جمعیت طبیعی تفاوت بارزی نشان نمی‌دهد. با این حال میانگین سطح سرمی هورمون‌های T3 و T4 در بین بیماران پسر کمتر از بیماران دختر است. میانگین سطح خونی TSH در میان بیماران دختر و پسر در مقایسه با جمعیت طبیعی تفاوت بارزی را نمایان نمی‌سازد. در حالی که میانگین سطح خونی TSH در میان پسران کمتر از دختران است (نمودار ۱).



نمودار ۱- سطح سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز-تیروئید در بیماران تالاسمی ماژور

## بحث

طبیعی بیماران نبوده‌اند. اخیراً استفاده از بعضی از داروها مانند amiodarone که برای درمان کاردیومیوپاتی هموسیدروتیک تجویز می‌شود که در بیماران تالاسمی ماژور باعث بروز هیپوتیروئیدی می‌شود که قطع درمان مذکور حالت هیپوتیروئیدی را برطرف می‌سازد (۶).

هم‌چنین رابطه مستقیم بین افزایش ترشح TSH با سطح سرمی T3 مشاهده نشده است. با این حال مکانیسم ملکولی خاصی در خصوص القای هیپوتیروئیدی در بیماران تالاسمی ماژور ارایه نشده است. مسمومیت غده تیروئید توسط آهن ممکن است یکی از دلایل اصلی هیپوتیروئیدی باشد و هم‌چنین اثر مسمومیت آهن بر روی غده دیگر درون ریز مانند غده جنسی که بارزتر غده تیروئید می‌باشد، ممکن است در عملکرد غده تیروئید اثر بگذارد (۳).

علاوه بر مسمومیت ناشی از افزایش آهن در بدن، اختلال ناشی از هیپوکسی را نیز باید مورد توجه قرار داد. گزارش‌های قبلی نشان‌گر این امر است که سطح خونی هموگلوبین در بیماران تالاسمی در حدود ۷ الی ۸ گرم در دسی لیتر است و غلظت ۳،۲ - دی فسفوگلیسرات و غلظت بالای HbF منجر به هیپوکسی بافتی می‌شود که ممکن است در عملکرد غده تیروئید اثر منفی داشته باشد (۱۲).

مطالعه حاضر اهمیت ارزیابی عملکرد غده تیروئید را در درازمدت خاطر نشان می‌سازد و اندازه‌گیری TSH و پلسخ مناسب TSH به تحریک TRH در بیماران تالاسمی با عملکرد مختل تیروئید را پیشنهاد می‌کند. تعیین برنامه تزریق خون در فواصل زمانی کوتاه‌تر به طوری که غلظت هموگلوبین خون در حدود ۱۱ گرم در دسی لیتر قرار گیرد و برنامه تزریق دسی فرال به صورت

بررسی عملکرد غده تیروئید در بیماران تالاسمی ماژور با نتایج گوناگون همراه است. اهمیت عملکرد غده درون ریز تیروئید در حمایت رشد طبیعی در سنین نوزادی و نوجوانی است. کاهش فعالیت غده تیروئید ممکن است منجر به کاهش رشد و عقب ماندگی ذهنی در بیماران تالاسمی ماژور شود (۷). از این رو بررسی عملکرد غده تیروئید و دیگر غدد درون ریز که به نحوی در رشد بیماران تالاسمی ماژور نقش دارند از اهمیت به سزایی برخوردار است. در بعضی از گزارش‌ها با وجود سطح سرمی بالای فریتین که نشانگر افزایش بی‌رویه آهن بدن است، سطح سرمی محور هیپوفیز - تیروئید تغییر چندانی نداشته است (۸، ۱۲). در حالی که در بعضی دیگر از مطالعه‌ها رابطه مستقیم بین سطح سرمی فریتین و کاهش عملکرد محور هیپوفیز - تیروئید را نشان می‌دهد (۱۱، ۱۰، ۹). در این مطالعه اکثر بیماران (۵/۹۱ درصد) از نظر شاخص‌های هورمون‌های محور هیپوفیز - تیروئید در حد طبیعی بوده و فقط ۵/۸ درصد از بیماران بر حسب شاخص‌های علایم آزمایشگاهی هیپوتیروئیدی را نشان می‌دهند. مطالعه Jain که بر روی ۲۵ بیمار تالاسمی ماژور صورت گرفته است سطح سرمی T3 و T4 پایین‌تر و سطح سرمی TSH را بالاتر از افراد سالم گزارش کرده است (۸). با این حال تغییرات ذکر شده به قدری نیست که منجر به کاهش رشد در بیماران شود. با این حال رابطه مستقیم بین افزایش آهن در بدن و اختلال‌های عملکرد غده تیروئید مشاهده شده است. در دو مطالعه دیگر هیپوتیروئیدی در هیچ یک از بیماران تالاسمی ماژور مشاهده نشده است (۹، ۱) و تغییرات گزارش شده در محور هیپوفیز - تیروئید قادر به ایجاد اختلال در رشد

منظم صورت گیرد تا از بروز هموکروماتوز در بیماران  
تالاسمی ماژور جلوگیری کند. بنابراین پیشنهاد می‌شود  
میزان آهن دریافتی از ۲۰۰ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن  
بیمار در سال تجاوز نکند و غلظت فریتین در سطح طبیعی  
حفظ شود.

## References:

1. Senanayake MP. Surawecra SA. Hubert MB. Thyroid function in thalassemia major. Ceylon Med J. 1999; 44(4): 166-168.
2. Gulti R. Bhatia Y. Agarwal SS. Early onset of endemic abnormality in beta-thalassemia major in a developing country. J Ped End Metab. 2000; 13(6): 651-656.
3. Berkovitch M. Bistritzer T. Milone SD. Perlman K. Kucharczyk W. Koren G. Olivieri NF. Iron deposition in the anterior pituitary in homozygous beta-thalassemia: MRI evaluation and correlation with gonadal function. J Ped. End. Metab. 2000; 13(2): 179-184.
4. Chatterjee R. Katz M. Reversible hypogonadotrophic hypogonadism in sexually infantile male thalassemic patients with transfusional iron overload. Clin Endocrinol. 2000; 53(1): 33-42.
5. Soliman AT. Elzalabany MM. Ragab M. Abdel Fattah M. Hassab H. Rogol AD. Ansari BM. Spontaneous and GnRH-provoked gonadotropin secretion and testosterone response to human chorionic gonadotropin in adolescent boys with thalassemia major and delayed puberty. J Trop Ped. 2000; 46(2): 79-85.
6. Mariotti S. Loviselli A. Murenu S. Sau F. Valentino L. Mandas A. Vacquer S. Martino E. Balestrieri A. Lai ME. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. J End Invest. 1999; 22(1): 55-63.
7. Rovet J. Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. J Ped. End. Matab. 1996; 9(1): 63-66.
8. Jain M. Sinha RS. Chellani H. Anand NK. Assessment of thyroid functions and its role in body growth in thalassemia major. Indian Pediatr. 1995; 32(2): 213-219.
9. Jensen CE. Tuck SM. Old J. Morris RW. Yardumian A. De Sanctis V. Hoffbrand AV. Wonke

- B. Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with beta-thalassemia. *Eur J Haematol.* 1997; 59(2): 76-81.
10. Magro S. Puzzonio P. Consarino C. Galati MC. Morgione S. Porcelli D. Grimaldi S. Tancre D. Arcuri V. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes, *Acta Haematol.* 1990; 84(2): 72-76.
11. Agarwal MB. Shah S. Vishwanathan C. Rajadhyaksha G. Bhave AA. Dube SR. Billa V. Malkan G. Bajan K. Thyroid dysfunction in multitransfused iron loaded thalassemia patients, *Indian Pediatr.* 1992; 29(8): 997-1102.