

## تاثیر درمانی روی بر هورمون های جنسی در افراد مبتلا به بتابالاسمی مازور و دارای کمبود روی

دکتر مصطفی قانعی<sup>۱</sup>، دکتر بینا کیمیابی<sup>۲</sup>، دکتر علی اکبر وثوقی<sup>۳</sup>

### خلاصه

**ساخته و هدف:** با توجه به شیوه بتابالاسمی مازور و مشکل هیوگنادیسم در این بیماران و تاثیر ضيق دیستفال بر بیماران روی آنها و نظر به دجالت عنصر روی دو اسپرمانوزن و برای یافتن این سوال که آیا کمبود روی با مشکل بلوع جنسی ارتباط دارد یا خود به مظور تحقیق تأثیر روی درمانی بر محصور هیووفیر - گناد این تحقیق در میتلایان به بتابالاسمی مازور دارای کمبود روی در سال ۱۳۷۶ انجام گرفت.

**مواد و روشها:** تحقیق به روش کارازماتی باللس در موکو ہر روزی ۲۳ بیمار دختر و پسر در گروه سنی ۱۲ تا ۱۸ ساله صورت پذیرفت. بیماران به طور تصادفی به گروههای شاهد و مورد تقسیم شدند و در گروه مورد به مدت ۳ ماه کپسول ۲۵ میلی گرمی و در گروه شاهد دارد بخار آن تجویز گردید. بیماران از عدم بلوع ربع هی هرنک و همگی کمبود روی داشتند. قبل از تجویز روی و سه هفته بعد از تجویز، پس از گرفتن هورمونهای پایه از حمل LHRH انجام گرفت و یافته هورمونی غرددیقه های صفر. سی و منصف پربررسی گردید.

**نافته ها:** ۴ بیمار از مطالعه حذف شدند و تحقیق بر روی ۱۹ نفر شامل ۹ نفر در گروه شاهد و ۱۰ نفر در گروه مورد به عمل آمد. بیماران روی سرم از  $15 \pm 6 \mu\text{gr/dl}$  به  $49 \pm 12 \mu\text{gr/dl}$  در گروه شاهد و در گروه افزایش یافت ( $P < 0.01$ ). در حالتی که در گروه دارویی افزایش مشاهده نگردید، هورمونهای FSH و LH پس از درمان در در گروه تفاوتی نداشت.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** در مان با روی در مدت سه ماه تاثیری در یافتن محصور هیووفیر - گناد ندارد. بررسی های بیشتری لازم است تا منحص ساید ایا کمبود روی در دراز مدت ضایعه ظرف قابل برگشت ایجاد می شاید و با این که در انسان روی به تهایی نمی تواند در انسان عامل هیوگنادیسم باشد.

**وازگان کلیدی:** هورمون های جنسی، گنادها، بتابالاسمی، کمبود روی، اسپرمانوزن

والدینشان و توجیه کامل نسبت به مراحل طرح، رضایت آنان برای مشارکت در مطالعه جلب شد. شرط ورود به مطالعه داشتن روی سرم کمتر از  $75 \mu \text{gr/dl}$  بود. بیمارانی که درمان باروی را به طور مرتب دریافت نکرده یا در شیوع درمان معمول آنها با ترانسفسوزیون و دسفرال تغییر قابل ملاحظه ای ایجاد گردیده بود از مطالعه حذف شدند. بیماران به صورت مراجعه مستمر و یک درمیان در دو گروه دارو و دارونما قرار گرفتند از کلیه بیماران در وضعیت ناشتا و قبل از ترانسفسوزیون نمونه خون جهت انجام آزمایش های آهن (Fe)، درصد اشباع ترانسفرین (TIBC)، فربین سرم، TBIC، LH-FSH گرفته شد. آهن سرم و TBIC، توسط کیت شرکت زیست شیمی (ایران) در آزمایشگاه بیمارستان امین اندازه گیری گردید و از طریق فرمول آهن سرم  $\times 100 / (\text{TRS} / \text{TBIC})$  = درصد اشباع ترانسفرین به دست آمد. فربین سرم نیز به عنوان شاخص هموکروماتوز اندازه گیری شد. نمونه گیری جهت بررسی روی سرم این افراد برای تایید کمبود روی انعام گرفت. روی سرم با دستگاه جذب اتمی (Atomic Absorption) اسپکتروفوتومتری با مدل (perkin Elmer) ۲۳۸۰ با طول موج  $212/9 \text{ nm}$  و حساسیت  $10/18$  در دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اندازه گیری گردید. جهت انتقال خون به دانشکده بهداشت برای اندازه گیری روی از لوله های شسته شده با اسید استفاده شد.

درنوبت دیگر در یک نمونه گیری جمعی جهت آزمون LHRH مجدداً بیماران توسط مکابه Veinset دعوت گردیدند. ابتدا برای همه آنها شماره ۱۸ که با هپارین آغشته شده بود وصل گردیده و یک نمونه خون جهت LH-FSH پایه

#### مقدمه:

فلز کمیاب روی در بدن انسان علاوه بر دخالت در حدائق ۲۰۰ سیستم آنزیمی، نقش ثابت شده ای در واکنشهای هورمونی به خصوص هورمونهای جنسی دارد (۱، ۲). چند مطالعه وجود روی را برای اسپرماتوژن اساسی دانسته و محققان معتقدند که کمبود روی انسان از طریق تاثیر غدد جنسی باعث نارسایی عمل یضمہ هامی شود (۳، ۴). یک مطالعه بر روی عده ای داوطلب که ده ماه محرومیت از روی را تحمل کردن نشان داد که کمبود روی در فعالیت هورمونی گنادهای جنسی مؤثر است (۵). نتایج این تحقیق ها موجب شد تا لزوم پژوهش های بیشتر برای رسیدن به یک پاسخ روشن و قاطع مورد توجه قرار گیرد. کمبود روی در بیماران مبتلا به بتاتالاسی مازور ناشی از لیزشید گلوبولهای قرمز و مصرف مداوم دسفر و کسامین این امکان را فراهم ساخت تا بتوان مطالعه تأثیرات روی را در این بیماران بررسی کرد (۶). در عین حال پدیدار نشدن بلوغ جنسی علیرغم دریافت میزان کافی خون و دسفر و کسامین در بعضی از این بیماران احتمال دخیل بودن سایر عوامل را مطرح می ساخت (۷). از این رو، به منظور تعیین تأثیر روی درمانی بر محصور هیپوفیز - گناد، این تحقیق در افراد مبتلا به بتاتالاسی مازور و کمبود روی در سال ۱۳۷۴ انجام گرفت.

#### مواد و روشها

پژوهش حاضر به روش کارآزمایی (Clinical trial) (بالینی دوسوکور صورت پذیرفت. تعداد ۱۱ بیمار مرد در گروه سنی ۱۶-۱۴-۱۶ سال و ۱۲ بیمار زن در گروه سنی ۱۸-۱۶ سال قرار داشتند. پس از دعوت از بیماران و

سرمی روی کمتر از حد طبیعی داشتند میزان سرمی روی آنها برابر  $\mu\text{gr}/\text{dl}$   $15 \pm 6$  بود که این میزان پس از سه ماه درمان با روی به  $49 \mu\text{gr}/\text{dl}$   $120 \pm 49$  در کل بیماران افزایش یافت. میزان سرمی روی در گروه تحت درمان با روی به طور مشخصی افزایش یافته ( $P < 0.001$ ) در حالی که در گروه دارونما نسبت به قبل تغییری نکرده بود. میزان فریتین  $1842 \pm 2211$  با حداقل  $291$  و حداکثر  $141$  TRSn $r/dl$  به میزان  $747 \pm 302$  به عنوان معیارهای هموکروماتوز به دست آمد.

با افزایش سن، میزان LH پایه افزایش می یابد ( $P = 0.03$ ). در حالی که سن با فریتین، FSH پایه و روی سرم ارتباط معنی داری نشان نداد، همچنین ارتباطی بین سطح روی سرم با هورمونهای جنسی قبل و بعد از تزریق LHRH

در هیچ یک از مراحل دیده نشد.

تأثیر روی درمانی بر شاخص های هورمون جنسی و در گروههای مورد مطالعه در جدول (۱) ارایه گردید و نشان می دهد که افزایش معنی داری در هورمونهای جنسی گروه مورد در پاسخ به LHRH نسبت به قبل از درمان دیده نشد در مورد گروه شاهد نیز این موضوع صدق می کرد.

گرفته شد. سپس به هر کدام از بیماران آمپول LHRH با نام Stimu-LH $50$   $\mu\text{gr}$  به میزان  $50$  میکروگرام  $2 \text{ cc}$  تزریق شد و نیم ساعت ویک ساعت بعد مجددا نمونه خون در لوله های مجرما گرفته شد. جمع آوری نمونه ها به دقت توسط تحقیق کننده کنترل شد. به گروه مورد به مدت سه ماه کپسول روی  $25$  میلی گرمی و برای گروه شاهد طی همین مدت دارونما با همان رنگ و اندازه تجویز شد و آزمون LHRH به روش مذکور به عمل آمد.

نتایج قبل و بعد از تجویز روی به وسیله نرم افزار spss مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه میانگین مقادیر از t-test و برای بررسی ارتباط بین مقادیر از منحنی ضرب خطی رگرسیون استفاده شد.

#### یافته ها

از  $23$  نمونه مورد بررسی،  $4$  نفر به علت نداشتن کمبود روی و یا عدم مصرف کامل و مرتب روی از مطالعه حذف شدند و درنتیجه تحقیق بر روی  $19$  نفر انجام گرفت. سن بیماران  $16.5 \pm 1.2$  با حداقل  $15$  و حداکثر  $18$  سال بود. میزان LH پایه به ترتیب  $0.8 \pm 0.2$  و  $0.9 \pm 0.5$  به دست آمد و در عین حال تمامی بیماران سطحی

جدول ۱- مقادیر هورمون های جنسی بدهماسب زمان های پی کننده به تفکیک گروههای مورد مطالعه

LH			FSH			هورمون جنسی	
روی درمانی	زمانهای پیگیری (دقیقه)	نداشته (شاهد) (n=9)	روی درمانی	زمانهای پیگیری (دقیقه)	نداشته (مورد) (n=10)	روی درمانی	زمانهای پیگیری (دقیقه)
$60$	$30$	$0$	$60$	$30$	$0$	$60$	$30$
$5 \pm 1.32$	$0.03 \pm 2.61$	$0.13 \pm 3.1$	$12.53 \pm 12.36$	$8.61 \pm 5.03$	$4.5 \pm 1.08$	$0.8 \pm 0.2$	$0.9 \pm 0.5$
$60.0 \pm 2.99$	$5.2 \pm 3.99$	$2.9 \pm 0.78$	$13.1 \pm 18.15$	$11.05 \pm 14.92$	$2.88 \pm 1.26$	$0.8 \pm 0.2$	$0.9 \pm 0.5$

یندی در دو جنس نیز تفاوت نداشت و به

پاسخ افراد به آزمون LHRH در هر گروه پس از دسته

است که روی در فعالیت آنزیم (ACE) Angiotensin-converting رو، نقص روی فعالیت آنزیم ACE که وابسته به روی می باشد را در بیضه کاهش داده و متعاقب آن تکامل اسپرم مختلف می شد (۷). نتایج پژوهش های قبلی بر این نکته تاکید داشتند که در برخورد با بیماران مبتلا به هیپوگنانادیسم که دچار نقص روی هستند تامین روی بدن باید حتماً مدنظر قرار گیرد. از طرفی، باید توجه کرد که بیماران تالاسمی به دلیل رسوب آهن در احشای لیز گلوبولهای قرمز و همچنین مصرف دسفروکسامین در معرض عوارض متعددی هستند و نمی توان نقص روی را به طور مستقل در این افراد ارزیابی نمود. با این وجود، می توان ادعا نمود که درمان با روی به تنهایی قادر نیست عوارض ناشی از فقدان بلوغ جنسی را در این بیماران مرتفع نماید. از طرفی، چنانچه نقص طولانی مدت روی بتواند منجر به عوارض غیرقابل برگشت شود قضایت در مورد نقش روی باید با انجام مطالعه ای دیگر با طراحی کاملاً متفاوت انجام گیرد. از آنجا که فلز روی در انسان نقش ثابت شده ای در سایر آنزیم ها و فعالیت ها دارد، درمان با روی در مواردی که کمبود آن وجود داشته موجب کاهش عوارض در حد قابل توجهی شده است (۱۰، ۱۱). توصیه می شود بیماران مبتلا به بتاتالاسمی مازور از کودکی تحت درمان با روی خوراکی قرار گیرند و نتایج حاصل از آن در دراز مدت بررسی گردد، در این صورت حتی اگر روی در بلوغ جنسی تاثیر نداشته باشد، شاید فواید جانبی حاصل از این درمان برای این بیماران و احتمالاً سایر بیماران قابل استفاده باشد.

میان ترتیب ۱۹ بیمار نیز افزایش کمتر از ۳ برابر به LH را نشان دادند.

در هر دو گروه مورد شاهد مشاهده گردید که FSH دقیقه ۶۰ پس از تحریک با LHRH دقیقه از درمان رابطه معنی داری با افزایش FSH دقیقه ۶۰ پس از درمان دارد این ارتباط در گروه مورد قویتر بود ( $P=0.001$ ،  $P=0.02$ )، این ارتباط برای دقیقه سی ام میزان LH در همین وضعیت دیده نشد. هومونهای LH-FSH پایه در هر دو گروه پس از درمان با روی نسبت به قبل و نسبت به یکدیگر تفاوتی نشان ندادند.

### بحث

تحقیق نشان داد که روی درمانی به صورت خوراکی در مدت ۳ ماه تاثیری بر شاخص های هورمون جنسی نداشته است.

بیماران بتاتالاسمی مازور به دلیل بیماری و مصرف دسفروکسامین در معرض کمبود روی قرار دارند، این کمبود به دلیل افزایش دفع روی در اثر همولیز و مصرف داروی چنگک کننده (chlating) از ادراری می باشد (۸) در بررسی که، بر روی ۳۳ پسر بتاتالاسمی مازور در هنگ کنگ انجام گرفت، بیماران دارای نقص سرمی روی بودند و از هیپوگنانادیسم هیپوگنانادوتروپیک رنج می برdenد . بررسی هورمون GH-IGF-1 در این عده ارتباطی بین اختلال هورمونهای جنسی با این هورمون را نشان نداد (۹). مطالعه دیگری که بر روی عده ای داوطلب جوان انجام گرفت نشان داد که نقص دریافت روی خوارکی موجب کاهش تستوسترون سرم و حجم مایع seminal می شود (۵). تحقیق های به عمل آمده نشان داده

**References:**

1. Favier A. Current aspects about the role of zinc in nutrition. Rev Prat. 1993;43:37-43.
2. Carpino A. Adrenal gland secretion markers in unexplained asthnozoospermid. Arch Androl. 1994; 32:37-43.
3. Arver S. Postejaculatory zinc redistribution and sperm secescence. J Trace Elem Electrolyte Health Dis. 1987; 1:45-48.
4. Kgeillberg S, Byorndahe L, Kvist U. sperm chromatin stability and zinc bindihg properties in semen from men in barren unios. Int J Androl. 1992; 15: 103-113.
5. Hunt CD, Johnson PE Herbel J, Mullen LH. Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and speum morphology in young men. Am J Clin Nutr.1992; 56 (1): 148-157.
6. De Virgiliis. Deteroxamine induced growth retardation in patients with thalassemia major. J. Pediatr 1988;113:661-669.
7. Reeves PG, Rossow KL. Zinc deficiency affects the activity and protein concentratnion of angiotansi-converting enzyme in rat testes. Proc Soc Exp Med. 1993; 203: 336-342.
8. Uysal Z., Akar, N Kemahli S, Dincer N, Arcasoy A. Desferrioxamine and urinary zinc excretion in beta-thalassemia major. Pediatr Hematol Oncol.1993; 10: 257-260.
9. Across-sectional study of growth , puberty and endocrine function in patienmts with thalassemia major in Hong Kong. J Paediatr child Health. 1995; 31: 83-87.
10. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copre and selenium inreproductopm. Expetiential. 1994; 50: 626-640.
11. Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, Prematurity, and placental ablation. Ann N Y Acad Sci. 1993; 15:178-192.