

Therapeutic Effects of Recombinant Growth Hormone in Improving the Growth of Thalassemia Major Patients: A Retrospective Study

Ahmad Tamaddoni¹,
Morteza Alijanpour²

¹ Associate Professor, Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Assistant Professor, Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received May 5, 2019 ; Accepted May 27, 2020)

Abstract

Background and purpose: Beta thalassemia major is one of the most common inherited blood diseases and patients with this condition require regular blood transfusions. The resulting iron overload deposition causes endocrine gland disorders, including growth hormone (GH) abnormality. In this study, we examined the effects of recombinant growth hormone (rGH) in these patients.

Materials and methods: This retrospective study was performed in thalassemia major patients in Amirkola Thalassemia Center, using the medical records (2011-2018), to evaluate the therapeutic effects of rGH on growth velocity of six short stature patients aged 7-15 years (four boys and two girls). On the basis of abnormal or normal response to GH provocation test, the patients were included in GH deficiency (GHD) group (n=3) and idiopathic short stature (ISS) group (n=3), respectively. The data were analyzed in SPSS-18.

Results: The mean age of patients was 11.00 ± 2.75 years old. The mean values for growth velocity before and after the treatment were 4.00 ± 0.86 and 7.83 ± 1.25 cm/year in GHD group ($P=0.057$) and 4.06 ± 0.81 and 6.00 ± 1.50 cm/year in ISS group, respectively ($P=0.023$).

Conclusion: In this study, the positive therapeutic effects of rGh in improvement of growth velocity were seen in thalassemia major patients (both GHD and ISS groups).

Keywords: major thalassemia, endocrine glands, short stature, recombinant growth hormone

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (185): 51-60 (Persian).

* **Corresponding Author:** Morteza Alijanpour- Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran (E-mail: m.alijanpour@yahoo.com)

اثر درمانی هورمون رشد نو ترکیب در بهبود رشد بیماران تالاسمی ماژور: یک مطالعه گذشته نگر

احمد تمدنی¹

مرتضی علیجانپور²

چکیده

سابقه و هدف: بتا تالاسمی ماژور یکی از شایع ترین بیماری های ارثی خونی، و نیازمند تزریق خون های منظم می باشد. رسوب اضافه بار آهن ناشی از آن سبب اختلالات غدد درون ریز از جمله اختلال هورمون رشد می گردد. این مطالعه، با هدف بررسی اثرات هورمون رشد نو ترکیب در این بیماران در مرکز تالاسمی امیرکلا انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه گذشته نگر، جهت بررسی اثرات درمانی هورمون رشد نو ترکیب بر روی سرعت رشد شش بیمار تالاسمی ماژور کوتاه قد بین سنین 7-15 سال (4 پسر - 2 دختر) طی سال های 1390-1397 با استفاده از پرونده های موجود در مرکز تالاسمی امیرکلا انجام پذیرفت. در صورت عدم پاسخ دهی تست تحریکی هورمون رشد، بیماران در گروه کمبود هورمون رشد (GHD) (3 بیمار) و در صورت پاسخ نرمال در گروه کوتاهی قد ایدیوپاتیک (ISS) (3 بیمار) قرار گرفتند. برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS-18 استفاده گردید.

یافته ها: میانگین سن بیماران $11/00 \pm 2/75$ سال بود و میانگین سرعت رشد قدی قبل و بعد از شروع درمان در گروه GHD به ترتیب $4/00 \pm 0/86$ و $7/83 \pm 1/25$ ($P=0/057$) و در گروه ISS به ترتیب $4/06 \pm 0/81$ و $6/00 \pm 1/50$ سانتی متر در سال ($P=0/023$) بود.

استنتاج: در این مطالعه، اثرات مثبت درمان با هورمون رشد در بهبودی رشد قدی بیماران تالاسمی ماژور به طور معنی دار دیده شد و این اثر در گروه ISS نیز معنی دار بود.

واژه های کلیدی: تالاسمی ماژور، غدد درون ریز، کوتاهی قد، هورمون رشد نو ترکیب

مقدمه

بتا تالاسمی ماژور یکی از شایع ترین بیماری های ارثی خونی در قاره آسیا و از جمله ایران است که نیازمند تزریق خون منظم می باشد (1،2). اگر چه تزریق خون منظم از عوارض ناشی از کم خونی جلوگیری کرده و

طول عمر بیماران را افزایش می دهد ولی با افزایش تجمع بار آهن ناشی از تزریق های مکرر، در ارگان های مختلف عوارض گوناگونی ایجاد می کند که نیازمند درمان با داروهای دفع کننده آهن می باشد (3،1).

E-mail: m.alijanpour@yahoo.com

مؤلف مسئول: مرتضی علیجانپور - بابل: امیرکلا، بیمارستان کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر کودکان

1. دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر کودکان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

2. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر کودکان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

تاریخ دریافت: 1399/2/16 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/2/28 تاریخ تصویب: 1399/3/7

از عوارض شایع ناشی از تجمع اضافی آهن در این بیماران، اختلالات غدد درون ریز شامل هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، اختلال هورمون رشد، دیابت ملیتوس، هیپوتیروئیدی، هیپوپاراتیروئیدی و اختلال در ترشح آندروژن‌های آدرنال می‌باشد (1,4,5). یکی از عوارض مهم در این بیماران، اختلال رشد است که تقریباً در 30 درصد بیماران تالاسمی رخ می‌دهد و عوامل مختلفی مثل اثرات توکسیک دارویی دفروکسامین (deferoxamine) به عنوان دفع کننده آهن، اثرات توکسیک بار آهن اضافی، سوء تغذیه و اختلالات غددی، در بروز آن دخالت دارد (2,6). تاکنون به طور کامل علت دقیق اختلال رشد روشن نشده است. علاوه بر اختلالات اندوکرینی همچون اختلال در کارکرد تیروئید و گونادها که در اختلال رشد مؤثر هستند اختلال در هورمون رشد (GH، rowth hormone)، فاکتور رشد شبه انسولین 1 (IGF1، Insulin like growth factor1) و پروتئین باند شونده به فاکتور رشد شبه انسولین 3 (Insulin like growth factor binding protein3، IGFBP3) نقش مهمی در اختلال رشد دارند (2).

ارزیابی غلظت IGF-1 و IGFBP-3 این امکان را می‌دهد که در محور GH-IGF-IGFBP3 ارزیابی درستی داشته باشیم. همچنین پاسخ‌دهی نرمال و کم‌تر از حد نرمال هورمون رشد با تست‌های تحریکی نیز وجود دارد (2). در بیماران تالاسمی ماژور مبتلا به کمبود هورمون رشد، می‌توان به طور ایمن و با استفاده از هورمون رشد نوترکیب (Recombinant of growth hormone «rGH)، سرعت رشد قدی را افزایش داد و این درمان می‌تواند منجر به بهبودی قابل توجه در رشد آن‌ها گردد، ولی تأثیر این درمان بر روی قد نهایی (Final height) بیماران نیازمند تعیین و برآورد آن می‌باشد (2). در مطالعه‌ای با وجود این که استفاده از هورمون رشد برای درمان کوتاهی قد این بیماران خصوصاً در افراد با نقص در ترشح هورمون رشد، پیشنهاد گردید، ذکر شد، نامشخص است که آیا استفاده از هورمون رشد نوترکیب

سودمندی‌های واضحی را برای این بیماران دارد (7). از سویی دیگر، بعضی از بیماران کوتاه قد، و بدون بیماری زمینه‌ای خاصی وجود دارند که دارای سرعت رشد قدی نامناسبی بوده ولی سطح هورمون رشد، پاسخ مناسبی به تست تحریکی می‌دهد که این دسته از بیماران در زیر گروه کوتاهی قد ایدیوپاتیک (ISS، Idiopathic Short Stature) تقسیم‌بندی می‌شوند و اثرات مثبت درمان با rGH در این دسته از بیماران نیز دیده شده است (3,8). ارزیابی دوره‌ای بیماران تالاسمی ماژور از نظر کیفیت رشد، وضعیت بلوغ و سن استخوانی، و نیز عملکرد غدد درون ریز لازم است (8,9). بدیهی است درمان‌های مناسبی همچون رژیم‌های تزریق خون، درمان‌های شلاتور دفع کننده آهن و نیز درمان‌های اختصاصی هر یک از عوارض مطرح شده، امری ضروری برای بهبود کیفیت زندگی این بیماران می‌باشد (10).

این مطالعه، با توجه به اهمیت اختلال رشد در بیماران تالاسمی و نتایج متناقض در مطالعات انجام شده، با هدف بررسی میزان اثربخشی هورمون رشد نوترکیب در بیماران تالاسمی ماژور مبتلا به اختلال رشد انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه گذشته نگر، که طی سال‌های 1397-1390 و با استفاده از پرونده‌های موجود در مرکز تالاسمی امیرکلا بر روی بیماران تالاسمی ماژور که دچار اختلال رشد بوده اند انجام شد. در این مطالعه اثرات درمانی هورمون رشد نوترکیب در 6 بیمار مورد ارزیابی قرار گرفت. همه بیماران حداقل دو سال تحت پیگیری رشد قرار داشتند و سرعت رشد قدیشان هر سه ماه یک بار محاسبه شد و به صورت سرعت رشد قدی (G/V، Growth Velocity) ثبت گردید (Growth Velocity عبارت است از افزایش قد در طی 12 ماه). بیماران از نظر کارکرد کلیه، سطح قند خون ناشتا، آزمایشات کبدی، آزمایشات تیروئید و متابولیسم

کلیسیم که به صورت دوره‌ای و سالی یک بار بررسی می‌شدند وضعیت نرمالی داشتند (جدول شماره 1) (در صورت مشاهده اختلال در هر کدام از آن‌ها، بیمار از مطالعه خارج می‌شد). سرعت رشد قدی بیماران از حداقل 2 سال قبل از شروع درمان با هورمون رشد به طور دقیق اندازه‌گیری و ثبت شد.

این بیماران تزریق خون‌های منظم داشتند و هر ماه یک بار توسط پزشک فوق تخصص خون و هر سه ماه یک بار توسط پزشک فوق تخصص غدد تحت ویزیت منظم قرار می‌گرفتند. در طی پیگیری رشد و در زمان قرار گرفتن در تعریف کوتاهی قد (Short Stature)، برای تایید کمبود هورمون رشد، تست تحریکی هورمون رشد برای بیماران انجام شد. تعریف کوتاهی قد شامل دو معیار، قرار داشتن قد بیمار در زیر صدک 3 درصد و یا در طی پیگیری رشد، دچار افت رشد قدی در حد دو صدک شده باشند (Growth deceleration) می‌باشد (3). انجام تست تحریکی GH با قرص کلونیدین بعد از 8 ساعت ناشتایی در ساعت 8 صبح بدین صورت بود که در آزمایشگاه مرجع ابتدا سطح ناشتایی GH و IGF1 چک شد و سپس قرص کلونیدین 0/2 mg با دوز 5 µg/kg در یک دوز به بیمار داده شد و سپس در 4 مرحله بعدی در دقایق 30، 60، 90 و 120 سطح GH اندازه‌گیری شد. در تحلیل جواب تست تحریکی GH، در صورتی که

هیچ کدام از عددهای مربوط به سطح GH در مراحل ذکر شده، به بالاتر از 10 ng/ml افزایش نیافت معادل کمبود هورمون رشد (Growth Hormone Deficiency)، GHD) در نظر گرفته شد که 3 نفر از 6 بیمار دارای حالت GHD بودند. 3 نفر دیگر علی‌رغم کوتاهی قد و سرعت رشد قدی نامناسب، تست تحریکی نرمالی داشتند که در گروه Idiopathic short stature قرار گرفتند (3). بیماران هر دو گروه درمان استاندارد تالاسمی ماژور را دریافت می‌کردند و به جز تفاوت در نتیجه تست تحریکی GH، از سایر جهات یکسان بودند و هر دو گروه به دلیل کوتاهی قد تحت درمان با هورمون رشد قرار گرفتند. در نهایت برای هر دو گروه از بیماران، درمان با هورمون رشد با دوز 0/16-0/24 mg/kg/wk شروع شد و تا دو سال بعد از شروع درمان، ارزیابی رشد قدی ادامه پیدا کرد و ثبت شد (8). برای همه بیماران در ابتدای بررسی رشدی، گرافی از مچ دست غیر غالب گرفته شد و با استفاده از اطلس گرویش پایله (Grulich Pyle)، سن استخوانی بیماران مشخص شد. از آنجایی که اختلالات غدد جنسی نیز می‌تواند سبب اختلال رشد شود، بلوغ همه بیماران در ویزیت هر سه ماه یک بار توسط پزشک فوق تخصص غدد ارزیابی شد سپس مرحله بلوغشان براساس دسته‌بندی marshal tanner (جدول شماره 2 و 3) دسته‌بندی شد (8).

جدول شماره 1: مقایسه آزمایشات رشدی بیماران تالاسمی ماژور با تشخیص ISS، GHD

ردیف	نام بیمار	نوع آزمایش										
		FBS (mg/dl)	T4 (mg/dl)	TSH (mIU/L)	SGOT (mg/dl)	SGPT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Ca (mg/dl)	تشخیص		
1	بیمار 1	86	10/2	2/1	38	25	10	0/7	8/9	ISS		
2	بیمار 2	85	8/8	3	44	40	30	0/4	9/4	GHD		
3	بیمار 3	95	9/7	1/1	22	13	18	0/5	9	ISS		
4	بیمار 4	90	7/08	2	31	14	30	0/5	9/8	GHD		
5	بیمار 5	84	9/3	2/3	22	9	18	0/5	9/2	ISS		
6	بیمار 6	93	8/9	2/1	35	46	30	0/6	8/9	GHD		

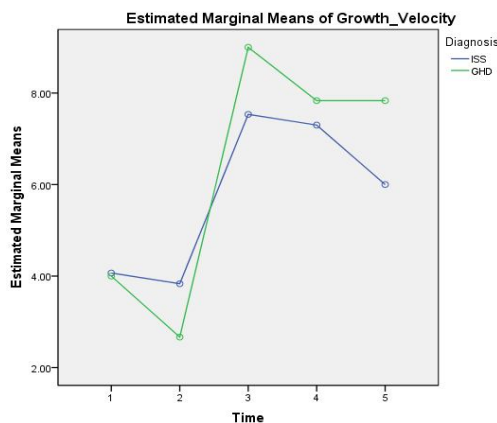
جدول شماره 2: دسته‌بندی مراحل بلوغ در پسران (معیار تانر)

ردیف	توضیح
مرحله 1	پیش از نوجوانی، فقط رشد پایله.
مرحله 2	پیش از نوجوانی، کیهانیه و آلت تناسلی به همان اندازه و نسبت ابتدای کودکی هستند. بزرگ شدن کیهانیه و کیهانیه ها پوست کیهانیه قرمز می‌شود و قوام آن تغییر می‌کند. آلت تناسلی کمی بزرگ می‌شود یا تغییر نمی‌کند.
مرحله 3	طول شدن آلت تناسلی، رشد بیشتر کیهانیه ها و کیهانیه.
مرحله 4	افزایش پهنای آلت تناسلی و تکامل گلاس (نوک آلت تناسلی)
مرحله 5	بالغ

جدول شماره 3: دسته‌بندی مراحل بلوغ در دختران (معیار تانر)

ردیف	توضیح
مرحله 1	پیش از نوجوانی، فقط رشد پایله.
مرحله 2	مرحله جوانی، پستان‌های پستان و پایله به شکل یک و آمدگی کوچک بزرگ شدن قطر هاله پستان.
مرحله 3	بزرگ شدن پستان و برجسته شدن پستان و هاله اطراف آن.
مرحله 4	روشن و آشکار شدن هاله و پایله بالای سطح پستان.
مرحله 5	مرحله بالغ، نمایان شدن پایله در اثر پسرفت هاله پستانی.

به طوری که این میانگین قبل و بعد از شروع درمان در گروه GHD به ترتیب $4/00 \pm 0/86$ و $7/83 \pm 1/25$ ($P=0/057$) و در گروه ISS، $4/06 \pm 0/81$ و $6/00 \pm 1/50$ سانتی متر در سال ($P=0/023$) بوده است. همان طور که در نمودار شماره 1 دیده می شود بهبودی در سرعت رشد قدی در گروه GHD بیش تر از گروه ISS بوده است.



نمودار شماره 1: مقایسه تغییرات سرعت رشد قدی در دو گروه مطالعه

بیمار اول پسر 11/5 ساله به دلیل کوتاهی قد (قد=131 سانتی متر، زیر صدک 3 درصد) مورد توجه قرار گرفت و در طی 2 سال پیگیری رشدی و سرعت رشد قدی نامناسب و افت بیش تر قد بیمار به نسبت منحنی 3 درصد، تحت بررسی تست تحریکی هورمون رشد قرار گرفت و علی رغم پاسخ دهی مثبت به تست تحریکی و با توجه به افت رشد قدی و کوتاهی قد و با تشخیص ISS، بیمار تحت درمان با هورمون رشد قرار گرفت که سرعت رشد قدی بیمار بهتر شد. در پایان 14 سالگی و با توجه به افت خفیف رشد قدی و به دلیل تأخیر بلوغ و عدم ظهور صفات ثانویه جنسی بیمار تحت درمان با آمپول تستوسترون 100 mg هر ماه نصف آمپول عضلانی نیز قرار گرفت که رشد قدی بیمار افزایش قابل ملاحظه ای پیدا کرد و در نهایت قد بیمار در محدوده قدی نرمال قرار

تأخیر بلوغ (Delayed Puberty)، به عدم ظهور صفات ثانویه جنسی تا سن 13 سالگی در دختران و تا 14 سالگی در پسران گفته می شود (8). آن دسته از بیماران دختر و پسر که علائم ثانویه جنسی را به ترتیب بعد از 13 سال و 14 سال نشان ندادند به عنوان تأخیر بلوغ تلقی شده و درمان به صورت زیر انجام شد:

درمان تأخیر بلوغ در پسران به صورت تزریق 50 mg آمپول تستوسترون هر 3-4 هفته به صورت عضلانی همراه با افزایش متناوب 50 mg به دوز آن بود که در این مطالعه، یک بیمار پسر دچار تأخیر بلوغ بود. جهت درمان تأخیر بلوغ در دختران، قرص استروژن 0/625 mg با دوز 0/3 mg روزانه یک بار برای 6 ماه اول و سپس روزانه 0/625 mg برای شش ماه دوم تجویز می شود و سپس بعد از بروز لکه بینی (Spotting)، قرص پروژسترون نیز به درمان اضافه می شود که البته در این مطالعه دو بیمار دختر که مورد بررسی قرار گرفتند مشکل تأخیر بلوغ نداشتند (8). برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS-18 استفاده گردید و P کم تر از 0/05 معنی دار در نظر گرفته شد. برای آنالیز داده ها از آزمون Paired-samples T Test استفاده گردید.

یافته ها

در این مطالعه، اثرات درمانی هورمون رشد در 6 بیمار تالاسمی ماژور بین سنین 7-15 سال (4 پسر - 2 دختر) مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سن تقویمی بیماران مورد مطالعه $11/00 \pm 2/75$ سال (حداقل 7 و حداکثر 15)، میانگین سن استخوانی آنان $9/00 \pm 3/03$ سال (حداقل 4 و حداکثر 12)، میانگین قد در این بیماران قبل از شروع درمان و بعد از درمان به ترتیب $125/50 \pm 11/56$ (حداقل 112 و حداکثر 140) و $150/16 \pm 10/20$ (حداقل 136 و حداکثر 160) سانتی متر بوده است. همچنین میانگین سرعت رشد قدی این بیماران قبل از شروع درمان $4/03 \pm 0/75$ و بعد از درمان $6/91 \pm 1/59$ سانتی متر در سال بود که از نظر آماری معنی دار بوده است ($P=0/001$).

گرفت و در سن 15 سال و سه ماهگی، به منحنی قدی 3 درصد رسید.

بیمار دوم پسر 10/5 ساله با قد 135/5 سانتی متر (صدک 10-25 درصد) در طی پیگیری رشدی دچار افت رشد قدی شد و در سن 14 سال و 10 ماهگی علی رغم شروع بلوغ (تانر II) قد بیمار به زیر صدک 3 درصد منتقل شد (قد=148 سانتی متر) (Growth Deceleration) و با انجام تست تحریکی GH و تشخیص کمبود هورمون رشد تحت درمان با هورمون رشد قرار گرفت که پاسخ بسیار مناسبی داشت و قد بیمار در سن 16 سال و 2 ماهگی به منحنی 3 درصد و در سن 17 سالگی به منحنی 25 درصد قدی صعود کرد.

بیمار سوم دختر 6/5 ساله با قد 115 سانتی متر (صدک 25 درصد قدی) در طی پیگیری رشد دچار افت رشد قدی شد (Growth Deceleration) و در سن 9 سال و 8 ماه قد وی علی رغم شروع بلوغ (تانر II-III) به عدد 123 سانتی متر (زیر صدک 3 درصد) رسید که برای بیمار، تست تحریکی GH انجام شد اما پاسخ دهی مثبت داشت منتهی با توجه به افت واضح قد بیمار و سرعت رشد قدی نامناسب و با تشخیص ISS، تحت درمان با هورمون رشد قرار گرفت که به تدریج قد وی از زیر منحنی 3 درصد به منحنی 10 درصد در سن 11 سالگی افزایش یافت.

بیمار چهارم دختر 8 سال و 3 ماهه با قد 119/5 سانتی متر (صدک 10-3 درصد) تحت پایش رشد قرار گرفت و در طی 4 سال پیگیری و در سن 12 سال و 3 ماه به دلیل افت رشد قدی (Growth Deceleration) قد وی به زیر صدک 3 درصد رسید و با توجه به عدم پاسخ دهی تست تحریکی GH و با تشخیص GHD تحت درمان با هورمون رشد قرار گرفت. در ادامه درمان قد بیمار از زیر صدک 3 درصد، به صدک 10 درصد در سن 13 سال و 3 ماهگی و به 25 درصد در سن 15 سال و 3 ماهگی صعود کرد.

بیمار پنجم پسر 6 سال و 10 ماهه با قد 112 cm (صدک 10-3 درصد) تحت ارزیابی رشد قرار گرفت که به تدریج دچار کاهش سرعت رشد قدی شد و در سن 11 سال و 7 ماه، قد وی به زیر صدک 3 درصد افت کرد اما تست تحریکی GH پاسخ دهی نرمال داشت. با توجه به کوتاهی قد و تشخیص ISS تحت درمان هورمون رشد قرار گرفت که قد وی به تدریج بهبود یافت و در پایان سال اول درمان به بالاتر از منحنی 3 درصد منتقل شد ولی با توجه به عدم همکاری بیمار در پایان سال اول، درمان با هورمون رشد را قطع کرد که مجدداً دچار افت رشد قدی شد و قد وی به زیر منحنی 3 درصد رسید.

بیمار ششم پسر 11 ساله با قد 140 سانتی متر (بین منحنی 25-50 درصد) تحت پیگیری رشد قرار گرفت و به تدریج دچار افت واضح رشد قدی شد و در سن 13 سال و 11 ماهگی قد وی به نزدیکی منحنی 3 درصد افت کرد و سپس با تأیید کمبود هورمون رشد در تست تحریکی GH و با تشخیص GHD درمان با هورمون رشد شروع شد و با توجه به پاسخ دهی قابل توجه به درمان، قد وی در سن 16 سال و 3 ماهگی به منحنی 25 درصد قدی صعود کرد.

جدول شماره 4، اطلاعات دموگرافیک بیماران در دوز زیر گروه GHD و ISS و سطح GH و IGF1 و مرحله بلوغشان در شروع فالوآپ و در زمان شروع درمان با هورمون رشد و نیز مقایسه سن استخوانی به نسبت سن تقویمی را نشان می دهد.

جدول شماره 5، میزان رشد قدی بیماران (Growth Velocity) در دوز زیر گروه GHD و ISS در دوره فالوآپ و نیز در دوره درمان با هورمون رشد را مقایسه می کند که در هر دو زیر گروه، سرعت رشد بیماران با شروع درمان، افزایش قابل ملاحظه ای داشت.

جدول شماره 4: مقایسه اطلاعات دموگرافیک بیماران در شروع پیگیری رشدی و در زمان شروع درمان با هورمون رشد

ردیف	سن	جنس	GH ماکزیمم در تست تحریکی (ng/ml)	IGF1 سطح (ng/ml)	تشخیص	مرحله بلوغ شروع فالوآپ شروع درمان	سن استخوانی	سن تقویمی
1	بیمار اول	پسر	14/9	183 (138/6-532/5)	ISS	P ₁ G ₁ P ₁₋₂ G ₁	7 سال	11 سال و 5 ماه
2	بیمار دوم	پسر	2/9	196 (152/2-553/5)	GHD	P ₁ G ₁ P ₂₋₃ G ₂	12 سال	14 سال و 8 ماه
3	بیمار سوم	دختر	11/2	181 (79/5-400/3)	ISS	P ₁ B ₁ P ₂ B ₂₋₃	9 سال	9 سال و 5 ماه
4	بیمار چهارم	دختر	7/9	121/4 (67/2-349/4)	GHD	B ₁ P ₁ B ₁ P ₁	10 سال و 6 ماه	11 سال و 10 ماه
5	بیمار پنجم	پسر	14/5	117 (96/9-406/6)	ISS	P ₁ G ₁ P ₁ G ₁	4 سال	6 سال و 10 ماه
6	بیمار ششم	پسر	2/4	74 (138/6-532/5)	GHD	P ₁ G ₁ P ₂ G ₂	11 سال	11 سال و 11 ماه

جدول شماره 5: مقایسه سرعت رشد قدی (Growth velocity) (cm/year) بیماران تالاسمی ماژور در قبل و بعد از شروع درمان با هورمون رشد در

انواع GHD و ISS

ردیف	نام بیمار و تشخیص	2 سال قبل از شروع درمان	یک سال قبل از شروع درمان	6 ماه اول بعد از شروع درمان	6 ماه دوم بعد از شروع درمان	سال دوم بعد از شروع درمان
1	بیمار اول ISS	3/7	4/5	5/7	8/9	7/5
2	بیمار دوم GHD	3/5	3	8	7	8
3	بیمار سوم ISS	3/5	3	8/4	6	6
4	بیمار چهارم GHD	5	3	9	9/5	6/5
5	بیمار پنجم ISS	5	4	8/5	7	4/5*
6	بیمار ششم GHD	3/5	2	10	7	9

*: بیمار پنجم در پایان سال اول به دلیل عدم همکاری، درمان با هورمون رشد را قطع کرد.

بحث

در هر 6 بیمار مورد مطالعه، درمان با هورمون رشد نوترکیب سبب بهبودی قد و افزایش سرعت رشد قدی شد. اختلال رشد در بیماران تالاسمی شایع است و به خصوص در انتهای دهه اول زندگی، بیش تر نمود پیدا می کند و در دوره بلوغ، واضح تر می شود به طوری که 25 درصد آن ها کوتاه قد بوده و 54-12 درصد از بیماران کوتاه قد، دچار کمبود هورمون رشد هستند (9). البته در مطالعه ای که در شیراز در سال 2002 بر روی بیماران تالاسمی انجام شد دیده شد که 64 درصد بیماران تالاسمی 10-22 سال، کوتاه قد بودند و کمبود هورمون رشد در 57 درصد آن ها دیده شد (11). از طرفی بعضی

مطالعات بر این عقیده هستند که کمبود هورمون رشد موضوع شایعی در بین بیماران تالاسمی کوتاه قد نیست و کوتاهی قد، عمدتاً به علت پدیده تأخیر بلوغ می باشد و درمان های جایگزینی هورمون های جنسی، سبب بهبودی قابل ملاحظه قد این بیماران می شود (12).

در مطالعه KH.WU و همکاران بر روی 29 بیمار تالاسمی در سال 2003، 52 درصد آن ها اختلال رشد داشتند و در بررسی وضعیت هورمون رشد، در نهایت 15 بیمار از کل 29 بیمار دارای کمبود هورمون رشد بودند که تحت درمان با هورمون رشد نوترکیب قرار گرفتند. بهبودی در سرعت رشد قدی بیماران دیده شد که این بهبودی، در سال اول درمان واضح تر از سال های

بعد بوده است که همسو با نتایج مطالعه حاضر بود. در مطالعه حاضر نیز در سال اول درمان به طور میانگین، اثربخشی درمان بهتر از سال دوم بود (2).

میشل و همکاران در یک مطالعه کوهورت بزرگ، اثرات درمانی هورمون رشد نوترکیب را در 147 بیمار تالاسمی ماژور کوتاه قد از چند کشور مورد بررسی قرار دادند و در آن دسته از بیماران با کمبود اولیه هورمون رشد، بهبودی قابل ملاحظه‌ای در رشد بیماران ایجاد شد که همسو با مطالعه می‌باشد، هر چند مطالعه حاضر به صورت مقطعی و بر روی 6 بیمار صورت گرفت (6).

در یک مطالعه مروری در مورد درمان هورمون رشد بر روی بیماران تالاسمی که توسط Ngim et al در cochrane library به چاپ رسید، 20 بیمار تالاسمی ماژور در یک کارآزمایی بالینی انتخاب شدند. بیماران در سنین 6-16 سال بودند و به دو گروه 10 نفره تقسیم شدند. یک گروه تحت درمان با هورمون رشد قرار گرفت و گروه دوم درمان استاندارد بدون هورمون رشد دریافت کردند و تا یک سال بعد از شروع درمان، ارزیابی رشد قدی ادامه پیدا کرد و نتیجه گرفتند با وجودی که درمان با هورمون رشد در گروه مداخله، سبب بهبودی در وضعیت SDS (Standard deviation score) قدی بیماران به طور مارژینال شد ولی تفاوتی بین SDS قدیشان در مقایسه با گروه کنترل وجود نداشت که برخلاف نتیجه مطالعه حاضر می‌باشد (7). علت این اختلاف، شاید به دلیل پیگیری کوتاه مدت یک ساله در این مطالعه نسبت به مطالعه حاضر باشد چرا که پیگیری ما بعد از شروع درمان، دو ساله بود.

موضوع دیگر در مطالعه حاضر، اثرات درمانی هورمون رشد نوترکیب در بیماران با تشخیص ISS بود که در این گروه همانند گروه GHD، بهبود رشد قدی بعد از شروع درمان قابل ملاحظه بود و نشان می‌دهد در بیماران تالاسمی کوتاه قد با تست تحریکی GH نرمال، نیز می‌توان این درمان را پیشنهاد کرد. از طرفی، میشل و

همکاران در بررسی اثرات هورمون رشد بر روی قد بیماران تالاسمی کوتاه قد با تست تحریکی نرمال، مطرح کردند که این اثر درمانی در این گروه از بیماران، کم‌تر واضح است و نیازمند مطالعه بیش‌تر از نظر پیامد نهایی قد این بیماران می‌باشد (6).

البته موضوع استفاده از هورمون رشد نوترکیب در کودکان کوتاه قد و بدون بیماری زمینه‌ای خاص، مورد توجه بوده است (8). همچنین، Minji Im و همکاران در ارزیابی اثرات درمانی هورمون رشد در 26 کودک کوتاه قد با تشخیص ISS و 30 کودک کوتاه قد با تشخیص IGHD (Idiopathic growth hormone deficiency)، نشان دادند که انحراف معیار قدی کودکان HT-SDS، Height standard deviation score)، بعد از دو سال درمان در کودکان با ISS و بعد از سه سال درمان در کودکان با IGHD، به محدوده هدف ژنتیکی از میانگین قدی والدین (MPH-SDS، Mid parental height-standard deviation score) رسید (13).

همچنین در مطالعه‌ای دیگر که بر روی 31 کودک با تشخیص ISS در سال 2019 در آلمان از نظر مقایسه کیفیت زندگی در قبل و بعد از درمان با هورمون رشد انجام شد، نشان داد که قد این کودکان و نیز کیفیت زندگیشان از نظر سلامت جسمی - اجتماعی و هیجانی افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته است، در حالی که در گروه ISS شاهد (بدون دریافت هورمون رشد) کاهش در موارد ذکر شده از کیفیت زندگی دیده شد و افزایش مختصر در قدشان، موضوع قابل توجهی نبود (14).

از سوی دیگر، اثرات مثبت درمان با هورمون رشد در کودکان با ISS و نیز ایمن بودن این درمان در این دسته از کودکان کوتاه قد، در چند مطالعه نشان داده شده است (8، 15). البته در حیطه بیماران تالاسمی کوتاه قد با تست تحریکی نرمال (گروه ISS) و اثرات هورمون رشد در این بیماران، کم‌تر بررسی

سپاسگزاری

این مطالعه با کد اخلاق IR.MUBABOL.REC.1399.159 در کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی به ثبت رسیده است. در انتها نویسندگان این مقاله قدردانی خود را از حمایت‌های معنوی واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کودکان امیرکلا، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل و خانم فائزه آقاجانپور و خانم ساجده حاجی پور و خانم فاطمه الماسی و همچنین همکاران مرکز تالاسمی امیرکلا خصوصا خانم افسانه شجاعیان اعلام می‌دارند.

شده است و نیازمند مطالعه بیش‌تر با حجم وسیع‌تری از بیماران می‌باشد.

در نهایت همانند اکثر مطالعات ذکر شده، در مطالعه حاضر نیز اثرات مثبت درمانی هورمون رشد نوترکیب در بهبودی قد بیماران تالاسمی کوتاه قد دیده شد.

پیشنهاد می‌گردد مطالعات دیگری با حجم بیش‌تری از بیماران و حتی با پیگیری‌های طولانی‌تر انجام شود و به خصوص در زیر گروه بیماران تالاسمی کوتاه قد با تست تحریکی نرمال، نیازمند مطالعه بیش‌تری می‌باشد.

References

1. Hashemi AS, Ghilian R, Golestan M, Akhavan Ghalibaf M, Zare Z, Dehghani MA. The study of growth in thalassemic patients and its correlation with serum ferritin level. Iran J Ped Hematol Oncol 2011; 1(4): 147-151 (Persian).
2. Wu KH, Tsai FJ, Peng CT. Growth hormone (GH) deficiency in patients with β -thalassemia major and the efficacy of recombinant GH treatment. Ann Hematol 2003; 82(10): 637-640.
3. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. Indian J Endocrinol Metab 2013; 17(1): 8-18.
4. Alijanpour Aghamaleki M, Tamaddoni A, Mahmoodi Nesheli H, Hajiahmadi M, Amouzadeh Samakoush M, Aghajani F. Pubertal status and its relation with serum ferritin level in thalassemia major patients. Iran J Ped Hematol Oncol 2019; 9(1): 32-39 (Persian).
5. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. E-Book. 6th ed. Elsevier; 2016; p. 188-189.
6. Geffner ME, Karlsson H. Use of recombinant human growth hormone in children with thalassemia. Horm Res 2009; 71(Suppl. 1): 46-50.
7. Ngim CF, Lai NM, Hong JY, Tan SL, Ramadas A, Muthukumarasamy P, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev 2017; 9(9): CD012284.
8. Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N. Nelson Textbook of Pediatrics. E-Book. 20th ed. Elsevier; 2015. p. 2907-2911.
9. Greer J, Arber D, Glader B, List A, Means R, Paraskevas F, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. 2014. 862-886.
10. Wong SH, Omar J, Ismail TST. Multiple endocrinologic complications in thalassemia major. Korean J Clin Lab Sci 2017; 49(4): 495-497.
11. Karamifar H, Shahriari M, Amirhakimi GH. Linear Growth Deficiency in β -Thalassemia

- Patients: Is It Growth Hormone Dependent?
Iranian J Med Sci 2002; 27(2): 47-50 (Persian).
12. Caruso-Nicoletti M, Mancuso M, Spadaro G, Presti DL, Panebianco V, Reitano G. Growth impairment and delayed puberty in thalassemia. *Pediatric Research* 1993; 33(5): S35.
13. Minji Im, Dae Kim Y, Han HS. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature and idiopathic growth hormone deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 22(2): 119-124.
14. Quitmann J, Bloemeke J, Silva N, Bullinger M, Witt S, Akkurt I, et al. Quality of Life of Short-Statured Children Born Small for Gestational Age or Idiopathic Growth Hormone Deficiency Within 1 Year of Growth Hormone Treatment. *Front Pediatr* 2019; 7: 1-11.
15. Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience. *Horm Res Paediatr* 2011; 76(Suppl. 3): 45-47.