

## بررسی بلوغ جنسی در بیماران تالاسمی ماژور

سکینه محمدیان (M.D.) \*\*

حمیدرضا بذرافشان (M.D.) \*

یداله محرابی (Ph.D.) \*\*\*\*

فریدون عزیزى (M.D.) \*\*\*

### چکیده

**سابقه و هدف:** تالاسمی ماژور شایع ترین کم خونی وراثتی می باشد. در این بیماران به دلیل تزریق منظم خون، مقادیر زیادی آهن وارد بدن بیمار می شود. اختلالات اندوکراین بدلیل جایگزینی آهن در سیستم غدد درون ریز در این بیماران شایع می باشد که از بالاترین موارد آن می توان به هیپوگنادیسم اشاره نمود. در این پژوهش تأخیر بلوغ جنسی در بیماران تالاسمی گرگان و ارتباط آن با میزان فریتین سرم، مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به روش مورد شاهدهی بر روی ۱۱۰ بیمار تالاسمی ماژور در محدوده سنی ۸-۱۸ سال که جهت دریافت خون به بیمارستان کودکان طالقانی گرگان مراجعه می کردند، و ۶۲ فرد شاهد (۳۱ دختر، ۳۱ پسر) در همان گروه سنی با الکتروفورز هموگلوبین طبیعی انجام پذیرفت. بیماران تالاسمی به دو گروه دارای فریتین کمتر از ۱۵۰۰ میلی گرم در دسی لیتر (۳۱ دختر، ۱۸ پسر) و بالاتر از این میزان (۲۷ دختر، ۲۴ پسر) تقسیم شدند. در تمامی گروهها مراحل بلوغ جنسی بر مبنای جدول مارشال- تانر در مقیاس ۵-۱ ارزیابی گردید. جهت بررسی بهتر گروههای ۲ و ۳ به سه زیر گروه ۱۱-۱۴، ۱۸-۱۲، ۱۴-۱۲ سال تقسیم شدند.

**نتایج:** در مورد بلوغ دختران ۸-۱۱ سال بین دو گروه مورد مطالعه و گروه شاهد اختلاف معنی داری مشاهده نشد. در زیر گروه دختران ۱۴-۱۲ ساله بین بیماران گروه اول و دوم اختلاف معنی دار ( $P < 0.01$ ) در بلوغ مشاهده شد. در گروه ۱۴-۱۸ سال هیچیک از دختران بیمار به مرحله بلوغ کامل نرسیده بودند در حالی که تمامی نمونه های شاهد بالغ بودند. در مورد پسران ظهور بلوغ نسبت به شاهد کاهش داشت و در هیچ مورد علائم بلوغ کامل یافت نشد، که این تأخیر در گروه دوم بارزتر بود.

**استنتاج:** این بررسی نشان می دهد که در بیماران مبتلا به تالاسمی، در صورت عدم کنترل افزایش فریتین، بروز بلوغ جنسی در هر دو گروه دختران و پسران، با تأخیر همراه است.

**واژه های کلیدی:** تالاسمی، فریتین، بلوغ جنسی، مراحل بلوغ مارشال- تانر

### مقدمه

فصول ۲۰ روز تا یکماه دارند. در اثر تزریقات مکرر، مقادیر زیادی آهن وارد بدن بیمار می شود و این آهن

تالاسمی ماژور شایعترین کم خونی ارثی بوده که بیماران به دلیل آنمی شدید نیاز به تزریقات منظم خون با

کجه این مقاله در کنگره بین المللی غدد درون ریز تهران در سال ۱۳۷۸ پذیرفته شده است.

✉ گرگان - خیابان شالیگویی - ساختمان سینا - طبقه اول

\* فوق تخصص غدد درون ریز، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

\*\*\* فوق تخصص غدد درون ریز، رئیس مرکز تحقیقات غدد دانشگاه شهید بهشتی

\*\* متخصص کودکان و نوزادان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

\*\*\*\* دکترای آمار حیاتی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سال تقسیم شدند. در همه افراد مورد مطالعه متغیرهای قد و وزن اندازه‌گیری و مرحله بلوغ جنسی بر مبنای مراحل بلوغ مارشال- تانر از یک تا پنج تعیین گردید. برای بررسی بلوغ جنسی در دختران مراحل بلوغ پستانی از  $B_1$  تا  $B_5$  و در پسران رشد بیضه  $G_1$  تا  $G_5$  و در هر دو جنس رشد موهای پوبیس از  $P_1$  تا  $P_5$  شماره گذاری شد. در دختران وقوع منارک نیز سؤال شد. طول مدت بیماری، میزان و مدت مصرف دیفروکسامین در ماه مشخص گردید و سطح سرمی فریتین اندازه‌گیری گردید. برای مقایسه بلوغ جنسی در گروههای اول و دوم در زیر گروههای سن و جنس خاص از آزمون دقیق فیشر (Fisher Exact Test) استفاده گردید. همچنین با تقسیم مراحل بلوغ به دو حالت قبل از بلوغ (مرحله یک تا نر) و شروع بلوغ (مراحل ۲ تا ۵ تا نر) جهت بررسی ارتباط آن به عنوان متغیر وابسته با سایر متغیرهای مورد بررسی، از آنالیز رگرسیون لجستیک (Logistic Regression Analysis) استفاده گردید. طبقه بندی تعداد دختران و پسران هر گروه و نیز در گروههای سنی مختلف در جدول (۱) آورده شده است.

## نتایج

بررسی بلوغ جنسی در دختران: از ده دختر ۱۱-۸ ساله گروه اول تعداد ۷ بیمار در مرحله پره پوریتال بوده، در سه بیمار بلوغ شروع شده بود. ولی از ده بیمار گروه دوم تنها در یک مورد علائم بلوغ شروع شده بود و مابقی در مراحل پره پوریتال بودند. در حالی که از ۱۲ نفر دختر کنترل در سن فوق، علائم بلوغ در هفت بیمار ظاهر شده بود. اختلاف بین گروه اول و دوم از نظر آماری معنی دار نبود.

در گروه سنی ۱۴-۱۲ سال، از ده بیمار در گروه اول در ۹ بیمار علائم بلوغ نمایان شده بود، که ۵۰ درصد آنان در مرحله دوم و ۴۰ درصد در مرحله سوم

اضافی در اعضای مختلف بدن بیمار رسوب می کند که در نتیجه سبب اختلال در عملکرد اعضاء می شود (۱). اختلالات آندوکراین بدلیل جایگزینی آهن در سیستم غدد درون ریز در بیماران شایع می باشد (۲). این اختلال عملکرد، ارتباط مستقیم با سطح فریتین و آهن سرم بیماران دارد. (۳) مصرف دیفروکسامین با پایین آوردن سطح فریتین سرم میتواند در کاهش عوارض اختلالات غدد درون ریز در بیماران کمک مؤثری نماید (۲). هیپوگنادیسم یکی از شایعترین اختلالات عملکردی غدد درون ریز میباشد که در بیماران تالاسمی ماژور بصورت تأخیر در ظهور علائم بلوغ جنسی تظاهر می نماید. در تحقیقات مختلف شیوع هیپوگنادیسم در اینگونه بیماران از ۳۳/۳ تا ۶۲ درصد ذکر شده است (۱، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸). به نظر می رسد هیپوگنادیسم شایعترین اختلال غدد درون ریز در بیماران تالاسمی باشد و عامل مهم تأخیر در ظهور بلوغ جنسی بیماران بشمار رود (۸، ۹). هدف از این تحقیق بررسی تأخیر بلوغ جنسی در بیماران تالاسمی گرگانی و ارتباط آن با میزان فریتین سرم و مقایسه آن با گروه شاهد بود.

## مواد و روش ها

در این پژوهش ۱۱۰ بیمار تالاسمی ماژور در محدوده سنی ۱۸-۸ سال که جهت دریافت خون به بیمارستان کودکان طالقانی گرگان مراجعه می کردند به عنوان گروه مورد و ۶۲ سالم بعنوان گروه شاهد بررسی شدند. بیماران بر اساس یافته های فریتین به دو گروه تقسیم شدند: گروه یک دارای فریتین کمتر از ۱۵۰۰ میلی گرم در دسی لیتر شامل ۵۹ بیمار (۳۱ دختر و ۱۸ پسر) و گروه دوم دارای فریتین بالاتر از ۱۵۰۰ میلیگرم در دسی لیتر شامل ۵۱ بیمار (۲۷ دختر و ۲۴ پسر) بودند. گروه شاهد از ۳۱ دختر و ۳۱ پسر تشکیل شده بود. افراد مورد بررسی به سه گروه سنی ۱۱-۸، ۱۴-۱۲ و ۱۸-۱۵

بلوغ بودند. در گروه دو، از ۸ بیمار مورد مطالعه تنها در دو بیمار علائم بلوغ جنسی ظاهر شده بود که هر دو در مرحله دوم بلوغ تانر بودند. آزمون دقیق فیشر اختلاف بین دو گروه را معنی دار نشان داد ( $P < 0/05$ ). تمامی دختران ۱۴-۱۲ ساله گروه شاهد در مراحل سوم و چهارم بلوغ تانر بوده اند.

در تمامی دختران ۱۸-۱۵ ساله گروه اول علائم بلوغ شروع شده ولی هیچکدام به بلوغ کامل نرسیده بودند. این بیماران در مراحل دوم (۴ بیمار) و سوم (۷ بیمار) بلوغ تانر بودند. ۸۰ درصد دختران گروه شاهد در این سن به بلوغ کامل دست یافته بودند. در ۳۳ درصد از دختران ۱۸-۱۵ ساله گروه دوم هنوز علائم بلوغ جنسی ظاهر نشده بود و بقیه در حین بلوغ بودند. نتایج فوق در جدول شماره (۲) مشاهده می شود.

بررسی بلوغ جنسی در پسران: در گروه سنی ۸-۱۱ سال در هیچکدام از گروههای مورد مطالعه علائم بلوغ ظاهر نشده بود. در گروه سنی ۱۴-۱۲ سال تنها در ۲۲ درصد بیماران گروه دوم (فریتین بالاتر از ۱۵۰۰) علائم بلوغ دیده شده، درحالیکه این عدد در مورد گروه اول و شاهد برتریب ۵۵ و ۸۰ درصد بوده است. در گروه سنی ۱۸-۱۵ سال در هیچ یک از بیماران تالاسمی با فریتین بالاتر از ۱۵۰۰ بلوغ کامل دیده نشد و حتی ۲۵ درصد آنان هنوز در مرحله قبل از بلوغ بودند؛ اما در گروه شاهد در همه بیماران علائم بلوغ آغاز شده بود و ۵۰ درصد به بلوغ کامل رسیده بودند. نتایج حاصل در جدول شماره (۲) مشاهده می شود.

هنگامیکه افراد مورد بررسی به دو گروه قبل از بلوغ (مرحله ۱ تانر) و شروع بلوغ (مراحل ۲ تا ۵ تانر) تقسیم گردیدند، آنالیز رگرسیون لجستیک نشان داد که علاوه بر سن و جنس (دختر) که در شروع بلوغ اثر معنی داری داشته اند، گروههای مورد بررسی نیز بطور کلی اختلاف معنی داری نشان داده اند؛ به گونه ای که شانس

عدم شروع بلوغ در بیماران با فریتین بالاتر از ۱۵۰۰، ۱۰/۷ برابر بیشتر نسبت به افراد گروه شاهد بوده است ( $P < 0/002$ ).

## بحث

در این بررسی که در بیماران تالاسمی ماژور شهر گرگان در سال ۱۳۷۶ انجام پذیرفت، نتایج نشان داد که در هر دو جنس پسر و دختر تأخیر بلوغ به ویژه در افرادی که دارای فریتین بالای ۱۵۰۰ میلیگرم در دسی لیتر بودند، شایع می باشد. با توجه به پیشرفت های زیاد در درمان بیماران تالاسمی و افزایش بقای عمر بیماران، جهت برقراری رشد مناسب، توجه به عوارض غدد درون ریز، از جمله اشکالات بلوغ جنسی، از اهمیت خاصی برخوردار میباشد. (۲) رسوب بار آهن بدلیل ترانسفوزیون مکرر در سیستم غدد درون ریز و ایجاد مشکلات عملکردی در غدد تیروئید و هیپوفیز منجر به بروز کم کاری تیروئید و کم کاری جامع هیپوفیز در بیماران شده، خود می تواند عاملی جهت کاهش رشد فیزیکی و جنسی بیماران گردد. (۹،۷،۵،۱)

تأخیر در بلوغ جنسی و کاهش رشدی قدی بیماران در ظهور مشکلات روحی و روانی آنان نقش عمده ای دارد. (۲) در اکثر مطالعات انجام شده شایعترین عارضه غددی در بیماران تالاسمی ماژور، هیپوگنادیسم است که اغلب به دلیل رسوب آهن در هیپوفیز می باشد. (۱۱،۱۰)

شیوع هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپین ۴۰ درصد می باشد (۷) و نشان داده شده است که اگر درمان با دیفروکسامین پیش از شروع علائم بلوغ در بیماران تالاسمی شروع گردد و میزان فریتین سرمی پایین تر باشد، بیماران میتوانند بلوغ جنسی طبیعی داشته باشند (۳). این بررسی نشان داد که در بیمارانی که استفاده از دسفرال قبل از سن ۱۰ سال شروع شده بود در ۹۰ درصد

حساسترین گروه سنی که از نظر بلوغ و تأخیر آن در بیماران دختر مورد مطالعه اهمیت ویژه داشت سنین ۱۴-۱۲ سال بود و مطالعه کنونی نشان داد که کنترل مناسب فریتین و مصرف منظم دیفروکسامین قادر است که بلوغ جنسی را در بیماران تالاسمی ماژور بهبود بخشیده، امکان ظهور علائم جنسی را در بیماران فراهم آورد.

با افزایش بقای عمر بیماران تالاسمی، توجه به رشد و بلوغ جنسی بیماران اهمیت بسزایی دارد. در بیماران تالاسمی ماژور با کنترل مناسب فریتین میتوان انتظار بهینه شدن بلوغ جنسی را داشت. حساسترین گروه سنی از نظر توجه به بلوغ جنسی سنین ۱۴-۱۲ سال میباشد.

موارد بلوغ جنسی طبیعی داشتند؛ درحالیکه در آن دسته بیماران که پس از سن ۱۰ سال این امر آغاز شده، بلوغ جنسی در ۳۸ درصد طبیعی بود. در مطالعه دیگری بیماران تالاسمی تأخیر در ظهور موهای پویس را نشان می‌دادند (۵). در مطالعه ای که در شهر تهران انجام شد، تمامی بیماران مورد مطالعه اعم از دختر و پسر از نظر شد جنسی در مرحله قبل از بلوغ بودند و شیوع هیپوگنادیسم در افراد مورد مطالعه ۶۴/۵ درصد ذکر گردید. (۴).

در مطالعه حاضر بیماران تالاسمی ماژور نسبت به گروه شاهد تأخیر واضح در بلوغ جنسی داشتند و هیچ یک از بیماران تالاسمی به بلوغ کامل حتی تا سن ۱۸ سالگی نرسیده بودند درحالی که افراد گروه شاهد در سن ۱۷-۱۸ سال در مرحله پنجم بلوغ تانر بودند.

جدول شماره (۱): توزیع فراوانی افراد مورد بررسی برحسب سن، جنس و گروههای مورد مطالعه

سن (سال)	پسر				دختر			
	گروه اول*	گروه دوم	شاهد	جمع	گروه اول	گروه دوم	شاهد	جمع
	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد
۸-۱۱	۱۰	۷	۹	۲۶	۱۰	۱۰	۱۲	۳۲
۱۲-۱۴	۱۱	۹	۹	۲۹	۸	۱۰	۱۰	۲۸
۱۵-۱۸	۷	۸	۱۲	۲۷	۹	۱۱	۱۰	۳۰
جمع	۲۸	۲۴	۳۰	۸۲	۲۷	۳۱	۳۲	۹۰

\* در گروه اول فریتین سرم کمتر از ۱۵۰۰ و در گروه دوم بالاتر از ۱۵۰۰ میلیگرم در دسی لیتر بود.

جدول شماره (۲): توزیع فراوانی افراد مورد بررسی برحسب گروه مطالعه، سن، جنس و مراحل بلوغ

جنس	مرحله بلوغ* گروه سنی	گروه اول $F < 1500$			گروه دوم $F > 1500$			گروه شاهد	
		قبل از بلوغ	حین بلوغ	بلوغ کامل	قبل از بلوغ	حین بلوغ	بلوغ کامل	قبل از بلوغ	حین بلوغ
دختر	۸-۱۱	۷	۳	۰	۹	۱	۰	۷	۰
	۱۲-۱۴	۱	۹	۰	۶	۲	۰	۱۰	۰
	۱۵-۱۸	۰	۱۱	۰	۳	۶	۰	۲	۸
پسر	۸-۱۱	۱۰	۰	۰	۷	۰	۰	۰	۰
	۱۲-۱۴	۵	۶	۰	۷	۲	۰	۸	۰
	۱۵-۱۸	۰	۶	۱	۲	۶	۰	۶	۶

\* قبل از بلوغ: مرحله یک تانر، حین بلوغ: مراحل ۲، ۳، ۴ و ۵ تانر، بلوغ کامل: مرحله ۵ تانر.

## فهرست منابع

1. Donersi L, et al, Evaluation of hypothalamic- pituitary function in patients with thalassemia major. J. Endocrinol. Invest. 1992; 15(3): 177- 84.
2. Luken YN, The thalassemia and related disorder. Winter. Clin. Hematol.
3. Bronspiequel L, et al., Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in  $\beta$ - thalassemia major. 1990; 13, 323(11): 713 – 9.
4. ابطحي ياسمن ، بررسی عوارض غددی در بیماران تالاسمی ماژور بیمارستان مفید. پایان نامه جهت دریافت درجه فوق تخصصی هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۲.
5. Perignon F, et al., Growth and endocrine function in major thalassemia. Arch. Fr. Pediatr. 1993; 50(8): 657- 63.
6. Desanctis V, et al., Hypothalamic pituitary- gonadal axis in thalassemic patients with secondary amenorrhea. Obstet. Gynecol. 1998; 72 : 643- 7.
7. Baldveci R, et al, Effect of HCG or HCG treatments in your thalassemic patients with hypogonadadotropic hypogonadism. J. Endocrinol. Invest. 1990; 13 (1): 1-7.
8. Orkin S, Nathan D. The thalassemia In: Nathan & oski's Hematology of Infancy and childhood, sthed, Vol 1, 1998; 811-868.
9. Oerter KE, Multiple hormone deficiency in children with homochromatobis. J. clin. Endocrinol. Metabol. 1993, 76(2): 357- 61.
10. Danesi L, et al., Evaluation of hypothalamic pituitary function in patient with thalassemic major. J. Endocrinol. Investig. 1992; 15(3): 177- 84.
11. Desanctis V, et al., Gonadal funtion in pationt with  $\beta$ - thalassemia major. J. clin. Pathol. 1988; 41(2): 133- 7.