مقاله پژوهشی
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد سوم، شماره چهارم، پاییز ۱۳۸۳

نقش هورمون پاراتیرویید بر قامت بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور

غلامرضا مشتاقی کاشانیان[1*]، اکبر احمدی[2]، محمدمهدی حیات‌بخش[3]

دریافت:۱۳۸۳/۳/۹ بازنگری:۱۳۸۳/۹/۱۸ پذیرش: ۱۳۸۳/۹/۲۵

خلاصه

سابقه و هدف: تغییرات استخوانی یکی ازعوارض بیماری بتاتالاسمی ماژور است که هنوز دلیل آن مشخص نمی‌باشد. تنها در چندین گزارش متابولیسم مواد معدنی استخوانی و هورمون پاراتیرویید (PTH) در این بیماران مورد بررسی قرار گرفته است، با در نظر گرفتن این نکته که تعداد بیماران تالاسمی ماژور در منطقه کرمان زیاد می‌باشند، در این پژوهش به بررسی عوامل مؤثر در متابولیسم استخوانی شامل هورمون پاراتیرویید، کلسیم یونیزه، فسفر معدنی، و آنزیم فسفاتاز قلیایی این بیماران در گروه‌های سنی مختلف پرداختیم.

مواد وروش‌ها: در یک مطالعه مقطعی، از ۲۰۰ بیمار که جهت دریافت خون به درمانگاه تالاسمی کرمان مراجعه نمودند، مقدار۵ میلی لیتر خون گرفته شد. بیماران به پنج گروه سنی (کمتر یا مساوی ۲ سال، ۷-۳، ۱۲-۸، ۱۶-۱۳ و ۲۴-۱۷ ساله) تقسیم شدند، و نتایج آنان با نتایج ۸۳ فرد سالم مقایسه گردید. به علاوه، پرسش‌نامه‌ایی برای تمام بیماران و گروه کنترل که شامل اطلاعاتی از قبیل میزان قد، وزن و علایم کمبود کلسیم بود، توسط پزشک تکمیل گردید. برای بررسی آماری قد و وزن، بیماران به ۲۴گروه بر اساس سن آنان تقسیم گردیدند.

یافته‌ها: نتایج آماری نشان داد که غلظت سرمی PTH و کلسیم یونیزه گروه‌های بیمار در مقایسه با گروه‌های کنترل کاهش یافته ($p<۰/۰۰۱$)، در صورتی که غلظت سرمی فسفر معدنی آنان افزایش نشان داد ($p<۰/۰۱$). به علاوه، آنزیم فسفاتاز قلیایی بیماران تنها در گروه کودکان کمتر یا مساوی دو سال، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل می‌باشد ($p<۰/۰۵$)، و در دیگر گروه‌ها تفاوت‌ها معنی‌دار نبود. علایم کمبود کلسیم شامل احساس خارش در عضلات در ۲۸ ٪، گرفتگی عضلات در ۷٪، و تشنج در ۷/۵ ٪ بیماران مشاهده گردید. مقایسه آماری قد و وزن بیماران و گروه‌های کنترل نشان داد که تنها بیماران زیر یک سال دارای قد و وزن طبیعی بودند و قد و وزن دیگر بیماران در مقایسه با گروه‌های کنترل تفاوت معنی‌داری نشان داد ($p<۰/۰۵$)، که با افزایش سن این تفاوت‌ها واضح تر بودند ($p<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: ۸۹/۵ ٪ بیماران دارای فریتنی بیشتر از ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بوده، و ۹۱٪ آن‌ها مصرف دسفرال‌آمین منظمی نداشتند، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که عدم ترشح کافی PTH که به دنبال افزایش رسوب آهن در بافت‌ها پدیدار می‌گردد، دلیل کاهش کلسیم یونیزه و افزایش فسفر این بیماران می‌باشد. و همین تغییرات می‌تواند احتمالاً یکی از علل کوتاهی قد و کاهش وزن بیماران مذکور باشد.

واژه‌های کلیدی: بتا تالاسمی ماژور، هورمون پاراتیرویید، کلسیم، فسفات، فسفاتاز قلیایی، قامت، وزن

[1*]- استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان (نویسندهٔ مسئول)
تلفن: ۳۲۲۱۶۶۲-۰۳۴۱فاکس: ۳۲۲۱۶۷۱-۰۳۴۱پست الکترونیکی: MoshtaghiKashanian@hotmail.com
۲- استاد گروه کودکان و نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۳- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.6.3]

مقدمه

بتاتالاسمی ماژور به گروهی از بیماری‌های ارثی خونی اتلاق می‌گردد، که اختلال در سنتز زنجیره بتا هموگلوبین آن‌ها وجود دارد. معمولاً این اختلال به دلیل موتاسیون (جهش) در یک نقطه از ژن و یا عوامل کنترل کننده ژن، پدیدار می‌گردد. حذف ژن زنجیره بتا علت دیگری است که موجب این بیماری می‌گردد [۱۷]. برای زنده نگاه داشتن کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور، تزریق مرتب خون الزامی است. اما تزریق مکرر خون موجب افزایش آهن و رسوب آن به صورت هموسیدرین در بافت‌های مختلف بیماران می‌گردد. افزایش رسوب آهن از دلایل مرگ زود هنگام این کودکان بود [۲]. با پیشرفت علم پزشکی و تولید داروی دسفرال‌آمین که برای کاهش رسوب آهن در بافت‌های مختلف این بیماران استفاده شد، وضعیت درمان این بیماران کاملاً تغییر نمود [۱۶]. تزریق مکرر گلبول‌های خونی شسته شده[1] و استفاده منظم چلیت کننده‌های آهن (دسفرال) باعث طولانی شدن عمر بیماران بتاتالاسمی‌ماژور گردید [۴]، بدنبال آن خیلی از عوارض جانبی بیماری کاهش، و یا به ندرت دیده شد. لیکن تغییرات استخوانی و تاخیر در رشد و یا بلوغ جنسی هنوز در این بیماران مشاهده می‌شود [۶،۱۷]، که دلیل آن کاملاً روشن نمی‌باشد [۱۴،۲۲،۲۶]. پوکی استخوان، شکستگی‌های استخوانی در میان کودکان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور [۳،۱۲،۲۲،۲۸]، نشان دهنده تغییرات عوامل مختلف ساخت استخوان در این بیماران می‌باشد.

تنها چندین پژوهش وجود دارد که به مطالعه درباره تغییرات املاح استخوانی و اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون پاراتیرویید (PTH) بیماران تالاسمی ماژور پرداخته‌اند، نتایج بدست آمده از این مطالعات، به دلیل محدود بودن تعداد بیماران، گسترده بودن محدوده سنی آنان و نحوه مصرف دسفرال‌آمین در بیماران، هماهنگی لازم وجود ندارد و در بعضی موارد متناقض یکدیگر نیز می‌باشد [۱۷،۲۳،۲۵،۲۷،۲۹،۳۰]. برای مثال در یک سری از مطالعات چنین نتیجه‌گیری شده که اگر این بیماران مصرف منظم دسفرال‌آمین داشته باشند و هموگلوبین آن‌ها بین ۱۲-۹ گرم در صد باشد، رشد آنان تا سن ۱۲-۱۰ سالگی تفاوتی با افراد سالم ندارد، اما پس از ۱۲ سالگی رشد آنان کم می‌گردد [۹،۱۰،۱۹،۲۴]. در مطالعه دیگری که در هنگ‌کنگ صورت گرفته نشان داده شده است که ۷۵٪ دختران و ۶۲٪ پسران تالاسمی تاخیر در رشد دارند [۱۸].

ایران یکی از کشورهایی است که در کمربند خط مبتلایان به تالاسمی ماژور قرار دارد [۲۰،۲۱] و تعداد این بیماران در منطقه کرمان نیز فراوان می‌باشد. عدم هماهنگی بین نتایج گذشته و استفاده از روش‌هایی که از دقت کافی برخوردار نبوده (مخصوصاً در مورد اندازه‌گیری PTH و کلسیم یونیزه) ازیک سو، و فراوانی بیماران تالاسمی ماژور در منطقه از سوی دیگر، ما را بر آن داشت که در یک مطالعه مقطعی و با شرکت دادن تعداد زیادی از بیماران تالاسمی ماژور، به بررسی دقیق‌تر عوامل موثر در متابولیسم استخوانی بپردازیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی، ۲۰۰ بیمار تالاسمی ماژور (۱۱۲ نفر مذکر و ۸۸ نفر مؤنث) که به مرکز بیماری‌های خاص کرمان مراجعه دایم داشتند، جهت مطالعه انتخاب گردیدند. قبل از نمونه‌گیری، در معاینه فیزیکی که توسط یک پزشک متخصص انجام گرفت، علایم بالینی کمبود کلسیم، هم‌چون احساس موقتی سوزش یا خارش در عضلات، گرفتگی عضلات، تشنج مورد بررسی و در پرسش‌نامه‌ای که شامل سن، جنس، قد و وزن، تاریخ تشخیص بیماری، میزان خون دریافتی در سال، و مصرف دسفرال‌آمین بود، برای هر بیمار ثبت گردید. معاینه فیزیکی، و پرسش‌نامه برای ۸۳ کودک و نوجوان که گروه کنترل را تشکیل می‌دادند نیز انجام شد. این افراد از میان مراجعین سرپایی بیمارستان که مشکل خاصی نداشتند، انتخاب گردیدند.

قبل از تزریق خون به بیماران، از آن‌ها و هم‌چنین از افراد گروه کنترل ۵ میلی‌لیتر خون در شرایط ناشتا در لوله ساده گرفته شد. پس از لخته شدن نمونه‌ها و سانتریفیوژ (۵ دقیقه، g=۸۰۰)، سرم آن‌ها جدا گردید. قسمتی از سرم‌ها (یک میلی لیتر) به لوله جدید منتقل و پس از بستن درب لوله ها به ۲۰- درجه سانتیگراد منتقل گردید. این نمونه‌ها تا زمان آزمایش

1- Pack-cells

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-22]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.6.3]

PTH و فریتین در این دما نگهداری شدند. بقیه سرم‌های جدا شده در همان روز جهت اندازه‌گیری کلسیم یونیزه، فسفات معدنی، و فسفاتاز قلیایی استفاده شد.

کلسیم یونیزه با استفاده از دستگاه اتوماتیک الکترولیت آنالیزر AVL (شرکت Aul، اتریش) اندازه‌گیری گردید. غلظت سرمی فسفات معدنی با روش UV توسط دستگاه RA-1000 (شرکت تکنیکون، آمریکا)، و با استفاده از کیت (شرکت من ایران) تعیین گردید. فسفاتاز قلیایی نیز توسط دستگاه RA-1000 و با روش کینتیک انجام شد، که در این روش پارانیتروفنیل فسفات به عنوان سوبسترا مورد استفاده قرار گرفت. کیت فسفاتاز قلیایی (شرکت پارس آزمون، ایران) تهیه شده بود. غلظت سرمی PTH و فریتین با روش رادیوایمینومتریک (IRMA)، وطبق دستورالعمل کارخانه سازنده اندازه‌گیری شد. کیت PTH از شرکت Diagnostic Systems Laboratories (انگلستان)، و کیت فریتین (شرکت کاوشیار ایران) خریداری گردید. مقدار رادیواکتیویته، و محاسبه نتایج با دستگاه گاما کانتر Gammatic II (شرکت گاماتیک سوئیس) تعیین گردید.

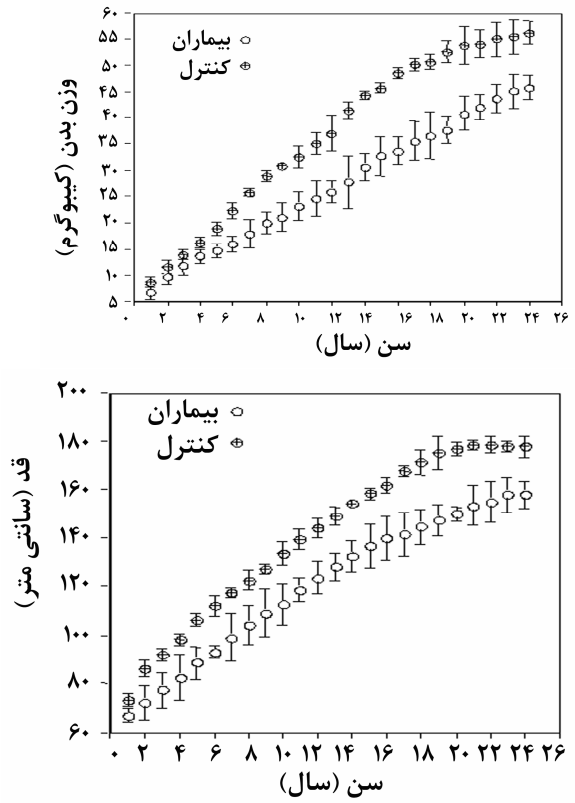
محاسبات آماری توسط برنامه نرم‌افزاری StatView انجام گردید. میانگین‌ها و انحراف معیارهای نتایج به دست آمده با روش توصیفی، و مقایسه گروه‌های کنترل و بیماران توسط آزمون unpaired t-test انجام گردید. تفاوت بین گروه‌ها، که مقدار P آن‌ها کمتر از ۰/۰۵ بود معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

از ۲۰۰ بیمار تالاسمی ماژور تحت مطالعه، ۱۱۲ نفر مذکر و ۸۸ نفر مونث بودند، و گروه کنترل ۴۰ نفر مذکر و۴۳ نفر مؤنث را شامل می‌شد. این افراد را بر حسب سن آنان، به پنج گروه سنی (بر اساس فیزیولوژیک انسانی) تقسیم نمودیم، همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، در میان بیماران گروه اول (افرادی که سن آنان کمتر ویا مساوی ۲ سال بود، n=۲۰) هیچ یک از علایم اولیه کمبود کلسیم از قبیل خارش و سوزش عضلات مشاهده نگردید. با افزایش سن بیماران، تعداد بیمارانی که خارش و سوزش عضلات داشتند، افزایش پیدا کرد. در میان گروه دوم بیماران (۷-۳ ساله، n=۴۵) ۱۱/۱۲ ٪ بیماران خارش و سوزش عضلات داشتند. در گروه سوم (۱۲-۷ ساله، n=۵۶) این رقم به ۳۲/۱۴ ٪ رسید، در حالی‌که در گروه چهارم (۱۶-۱۳ ساله، n=۵۱) ۳۹/۲۲ ٪ بیماران، و در گروه پنجم (۲۴-۱۷ ساله، n=۲۸) ۴۶/۴۳ ٪ بیماران خارش و سوزش عضلات داشتند. گرفتگی عضلانی در تمام گروه‌ها مشاهده گردید. در گروه اول (به گفته والدین کودکان) ۵ ٪ کودکان گرفتگی عضلانی داشتند. گرفتگی عضلات دردیگر گروه‌ها به ترتیب ۲/۲۲ ٪، ۷/۱۷٪، ۹/۸۰٪ ، و۱۰/۷۱٪ وجود داشت. در گروه اول ۵٪ افراد و در دیگر گروه‌ها به ترتیب ۸/۸۹ ٪، ۵/۳۶ ٪، ۸/۹۰٪، و۷/۱۴ ٪ افراد دچار تشنج شده بودند. برای بررسی وزن وقد بیماران، اطلاعات مربوطه به ۲۴ گروه سنی تقسیم گردید. میانگین بدست آمده برای وزن گروه بیماران یک ساله ۲/۱۷±۶/۳۸ کیلوگرم شد، در صورتی که این مقدار برای گروه کنترل ۰/۹۷±۷/۸۳ کیلوگرم بود، که از نظر آماری اختلاف بین این دو گروه معنی‌دار نیست مقایسه وزن بیماران و کنترل ها در دیگر گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار است (p<۰/۰۵). به علاوه، اختلاف‌ها در دیگر گروه‌ها با افزایش سن واضح‌تر شده (p<۰/۰۱ - < ۰/۰۰۱)، همان‌گونه که در نمودار ۱ نشان داده شده است، نتیجه بررسی آماری اطلاعات مربوط به قد نیز مشابه وزن است. میانگین و انحراف معیار قد بیماران یک ساله برابر ۷/۴۵±۶۷/۱۶ سانتیمتر گردید، این ارقام برای گروه کنترل متناسب این گروه ۴/۶۲±۷۳/۱۷ سانتی‌متر شد. از نظر آماری اختلاف قدی در این گروه معنی‌دار نیست، در صورتی که در دیگر گروه‌ها اختلاف‌ها معنی‌دار است و با افزایش سن تفاوت‌ها واضح تر شده (p<۰/۰۱-۰/۰۰۱). این نتایج در نمودار ۱ نشان داده شده‌است. میانگین کلی فریتین سرم‌ گروه‌ کنترل ۱۲/۳۴±۲۸/۶۲ نانوگرم در میلی‌لیتر بدست آمد. تزریق مکرر خون، و مصرف نامنظم دسفرال (تقریباً در ۸۷٪ بیماران) باعث افزایش غلظت فریتین سرم بیماران گردیده بود، به طوری که تنها در گروه بیماران زیر دو سال غلظت فریتین سرم برابر ۱۲۶۷/۵۴ ± ۱۴۳۷/۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بدست آمد. اختلاف معیار بالا در این گروه نشانگر گستردگی غلظت فریتین در این گروه می‌باشد. غلظت فریتین در دیگر گروه‌ها بیشتر از ۳۰۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بود. ارقام بدست آمده برای گروه‌های سنی مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-22]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.6.3]



نمودار ۱: وزن (کیلوگرم)، و قد (سانتیمتر) بیماران بتا تالاسمی (تعداد ۲۰۰ نفر) و افراد گروه کنترل (تعداد ۸۳ نفر) در مقابل سن آنان. دایرها میانگین و بارها نشانگر یک انحراف معیار می‌باشند. تنها گروه یک ساله ها از نظر وزن و قد تفاوتی با گروه کنترل نداشتند. تفاوت بین بیماران و کنترل در مابقی گروه‌ها معنی‌دار می‌باشد (p<۰/۰۰۱).

میانگین کلی غلظت سرمی PTH بیماران برابر ۷۰/۸۸±۳۰/۱۷ پیکوگرم در میلی‌لیتر بدست آمد که این مقدار در مقایسه با میانگین کلی گروه کنترل (۱۲۳/۶۸±۳۹/۸۱) کاهش واضح و معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) را نشان می‌دهد. به علاوه، میانگین کلی کلسیم یونیزه بیماران برابر ۳/۸۲±۰/۵۲ میلی‌گرم در صد است، در صورتی که این مقدار برای گروه کنترل ۴/۵۵±۰/۴۱ میلی‌گرم در صد بود. از نظر آماری اختلاف بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد (p<۰/۰۰۱). هم‌چنین میانگین کلی فسفر معدنی بیماران (۱/۳۶ ± ۵/۳۲ میلی گرم در صد) در مقایسه با میانگین کلی فسفر معدنی گروه کنترل (۴/۳۲±۰/۷۰ میلی‌گرم در صد) افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد (p<۰/۰۱) (جدول ۱).

اگر چه فعالیت کلی آنزیم الکالین فسفاتاز بیماران بیشتر از گروه کنترل است، اما به دلیل پراکنده بودن نتایج بدست آمده، و نوسانات این آنزیم در سنین مختلف، مقایسه کلی بیماران و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. مقایسه آماری بین گروه‌های سنی مختلف نشان داد که تنها در گروه سنی زیر دو سال، تفاوت معنی‌داری بین بیماران و کنترل وجود دارد (p<۰/۰۳)، و اختلاف بین دیگر گروه‌ها معنی‌دار نبود. مقدار p بدست آمده برای دیگر گروه‌ها به ترتیب برابر ۰/۰۷، ۰/۱۲، ۰/۱۹ و ۰/۲۷ است، که نشانگر عدم اختلاف فعالیت سرمی الکالین فسفاتاز بیماران و گروه کنترل می‌باشد (جدول ۱).

جدول ۱: تعداد بیماران و افراد گروه کنترل که بر حسب سن تقسیم گردیده‌اند

شاخص‌ها / گروه‌ها	سن برحسب سال	تعداد بیماران مونث و مذکر	Paraesthesia (مونث و مذکر)	Spasm (مونث و مذکر)	Seizure (مونث و مذکر)	Ferritin ng/ml	PTH Pg/ml	کلسیم یونیزه mg%	فسفات معدنی mg%	فسفات قلیایی IU/L
کنترل سن	۱-۲	۱۴(۶/۸)	بدون علامت	بدون علامت	بدون علامت	۲۵/۰۷±۱۲/۷۵	۱۱۶/۶۲±۵۶/۹۱	۴/۶۱±۰/۳۹	۴/۱۵±۰./۵۹	۳۹۰/۸±۲۱۹/۳
	۳-۷	۱۹(۷/۱۲)	بدون علامت	بدون علامت	بدون علامت	۲۶/۸۴±۱۱/۰۹	۱۲۸/۶۷±۴۸/۷۱	۴/۶۸±۰/۵۲	۴/۲۰±۰/۷۸	۴۰۸/۱±۱۹۱/۶
	۸-۱۲	۱۵(۸/۷)	بدون علامت	بدون علامت	بدون علامت	۳۶/۶۷±۸/۲۳	۱۳۶/۶۶±۲۶/۸۶	۴/۵۵±۰/۲۵	۴/۱۶±۰/۶۵	۴۳۱/۸±۱۰۶/۴
	۱۳-۱۶	۱۷(۹/۸)	بدون علامت	بدون علامت	بدون علامت	۳۵/۸۵±۱۲/۳۹	۱۲۲/۹۴±۲۱/۳۰	۴/۲۹±۰/۳۲	۴/۴۹±۰/۴۵	۴۲۲/۴±۱۹۵/۱
	۱۷-۲۴	۱۸(۱۰/۸)	بدون علامت	بدون علامت	بدون علامت	۳۶/۳۷±۱۳/۰۷	۱۰۹/۳۰±۳۵/۸۳	۴/۳۸±۰/۳۸	۴/۳۹±۰/۹۶	۴۳۹/۱±۱۷۳/۳
بیماران سن	۱-۲	۲۰(۸/۱۲)	۰ (۰/۰)	۱ (۱/۰)	۱ (۰/۱)	۱۴۳۷±۱۲۶۸††	۷۴/۳۸±۴۰/۲۹†	۴/۰۰±۰/۵۶†	۵/۰۱±۰/۷۸†	*۵۶۴/۴±۲۲۴/۱
	۳-۷	۴۵(۲۶/۱۹)	۵(۴/۱)	۱(۰/۱)	۴(۲/۲)	۳۰۰۹±۹۸۵††	۸۳/۱۱±۳۴/۰۰††	۳/۸۴±۰/۴۵††	۵/۳۳±۱/۲۰††	۴۹۴/۳±۱۶۸/۱
	۸-۱۲	۵۶(۳۳/۲۳)	۱۸(۱۱/۷)	۴ (۲/۲)	۳(۲/۱)	۳۳۵۴±۱۰۲۱††	۷۱/۸۵±۲۴/۱۶††	۳/۷۹±۰/۴۴††	۴/۹۳±۰/۹۷†	۴۸۱/۲±۱۰۹/۲
	۱۳-۱۶	۵۱(۲۸/۲۳)	۲۰(۹/۱۱)	۵(۴/۱)	۵(۳/۲)	۳۴۱۲±۱۰۳۷††	۶۳/۲۳±۲۵/۹۵††	۳/۸۰±۰/۵۸†	۵/۶۲±۰/۷۴†	۵۳۰/۷±۲۰۲/۷
	۱۷-۲۴	۲۸(۱۷/۱۱)	۱۳(۶/۷)	۳(۲/۱)	۲(۲/۰)	۳۶۴۹±۹۸۴††	۶۰/۷۳±۲۷/۷۳††	۳/۷۹±۰/۶۳†	۵/۷۴±۱/۶۴†	۵۴۰/۳±۲۱۲/۵
جمع		۲۸۳(۱۵۲/۱۳۱)	۵۶(۳۰/۲۶)	۱۴(۹/۵)	۱۵(۹/۶)					

نسبت جنس مذکر به مؤنث داخل پرانتز برای هر گروه نشان داده شده است. تفاوتهای معنی‌دار برای پارامترهای مطالعه شده هر گروه از بیماران و گروه کنترل مربوطه با علامت‌های مختلف نشان داده شده است. *: نشانگر p<۰/۰۵ علامت †: نشانگر p<۰/۰۱ علامت †† نشانگر p<۰/۰۰۱ می‌باشد

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.6.3]

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تنها بیماران یک ساله رشدی برابر کودکان گروه کنترل دارند، و در بقیه گروه‌ها اختلافات معنی‌داری وجود دارد که با افزایش سن بیماران این تفاوت‌ها واضح‌تر می‌گردد (نمودار ۱). تفاوت بین نتایج بدست آمده دراین تحقیق و مطالعات گذشته دلایل مختلفی دارد. اول اینکه بیماران در تحقیقات قبلی میزان فریتین آن‌ها زیر ۲۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بوده و هموگلوبین آن‌ها نیز در سطح ۱۲-۹ گرم در دسی لیتر ثابت نگه داشته شده بود [۹،۱۴،۱۹،۲۲]، در صورتی که در مطالعه حاضر، تنها ۱۱/۵٪ بیماران فریتین کمتر از ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر داشته، که ۹ نفر آنان کمتر از ۲ سال سن داشتند. به علاوه، نتایج بررسی پرسش‌نامه‌ها و سطح سرم فریتین بیماران، بیانگر این مطلب بود که ۹۱٪ آنان مصرف دسفرال منظمی نداشته‌اند. از طرف دیگر، در مطالعات گذشته تعداد بیماران تحت مطالعه محدود بوده و پراکندگی سنی نیز داشتند، در صورتی که در مطالعه حاضر ضمن اینکه تعداد بیماران افزایش یافت، تقسیم‌بندی فاصله گروه‌های سنی نیز کمتر شد.

کوتاهی قامت بیماران تالاسمی می‌تواند دلایل متعددی داشته باشد. یکی از این دلایل کاهش غلظت PTH سرمی آن‌ها می‌باشد. همان‌گونه که در جدول ۱ نشان داده شده است، غلظت PTH بیماران در تمام گروه‌های سنی کمتر از گروه‌های کنترل است. نتایج بدست آمده در این تحقیق با نتایج گزارش شده توسط گرتنر[1] و همکارانش [۱۵] که با ایجاد هیپوکلسیمی در بیمارانشان (سن ۲۴-۸ ساله، تعداد ۷) نشان دادند، ترشح PTH در بیماران تالاسمی کمترمی‌باشد، هم‌خوانی دارد. نتایج حاضر هم‌چنین با نتایج فلین[2] و همکارانش [۱۳] که نشان دادند PTH بیمارانشان (۲/۵ -۲۳ ساله، تعداد =۳۱) زیر میانگین مقدار طبیعی می‌باشد، هم‌خوانی نسبی دارد. به علاوه، زامبونی[3] و همکارانش [۳۱] که سطح سرمی PTH بیماران را در دو گروه سنی (۳-۵ ساله، n=۷ و ۱۰-۱۳ ساله، n=۶) بررسی نموده بودند، نشان دادند که PTH بیماران خرد سال اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل ندارد، در صورتی که در گروه کودکان کاهش معنی‌داری را مشاهده نمودند. محققین دیگری گزارش نموده‌اند که حتی با ثابت نگهداشتن مقدارهموگلوبین بیماران (۱۱-۴۴ ساله، n=۷۱)، و مصرف دسفرال منظم (به طوری که میزان آهن بدن ثابت باقی بماند)، هنوز ۱۳٪ بیماران به طور معنی‌داری کاهش ترشح PTH دارند [۸]. از سوی دیگر، دورنجول[4] و همکارانش[۱۱] گزارش نمودند که تغییرات معنی‌داری در غلظت PTH بیماران (۳-۱۸ ساله، n=۲۲) مشاهده نشده است

دلایل احتمالی تفاوت‌های نتایج مطالعه حاضر و مطالعات قبلی عبارتند از:۱- روش مورد استفاده در مطالعه حاضر روش حساس IRMA بود که توانایی اندازه گیری مقادیر کم PTH را داشته، و تنها غلظت سرمی PTH کامل را اندازه‌گیری می‌نماید. ۲- در مطالعه حاضر تعداد بیماران ۲۰۰ مورد بود که در گروه‌های سنی مختلفی تقسیم گردیده، که خود باعث شده نتایج مطالعه اخیر دقیق‌تر از نتایج قبلی باشد. ۳- غلظت فریتین بیماران ما می‌باشد. Canale و همکارانش [۵] گزارش نمودند، که کاهش PTH سرمی بیماران تالاسمی نتیجه رسوب آهن در غدد پاراتیرویید آن‌ها می‌باشد. با توجه به این نکته که اکثر بیماران ما فریتین بیشتر از ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر داشتند، نه تنها نتایج کنل[5] و همکارانش را تأیید می‌کند، بلکه نشان دهنده این می‌باشد که بایستی از همان ابتدای درمان (تزریق خون)، دسفرال نیز به طور منظم برای این بیماران مصرف گردد. اگرچه از نظر آماری ما هیچ‌گونه وابستگی بین غلظت سرمی PTH و فریتین سرمی بیماران مشاهده ننمودیم، اما افزایش ۲۰ تا ۵۰ برابری فریتین بیماران شاید نشانگر این نکته باشد که تنها افزایش رسوب آهن در غدد پاراتیرویید برای کاهش سنتز PTH کافی باشد.

کلسیم یونیزه بخش مهمی از کلسیم سرم می‌باشد، که هماهنگی اعمال فیزیولوژیک بدن به عهده آن است. کاهش PTH می‌تواند در تنظیم کلسیم (یونیزه) و فسفر سرمی تاثیر مستقیم داشته باشد. در این مطالعه غلظت کلسیم یونیزه تمام بیماران در مقایسه با گروه‌های کنترل کاهش معنی‌داری داشت، در صورتی که غلظت سرمی فسفر معدنی بیماران افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. این نتایج با نتایج گوستین[6] و همکارانش [۸] هماهنگی کامل دارد. از طرفی،

1- Gertner
2- Flynn
3- Zamboni
4- De Vernejoul
5- Canale
6- Costin

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.6.3]

زامبونی و همکارانش [۳۱] گزارش نمودند، که تنها در بیماران نو جوان (۱۳-۱۰ ساله) تغییرات معنی‌دار کلسیم و فسفر سرمی وجود دارد، و تغییرات در کودکان (۵-۳ ساله) معنی‌دار نمی‌باشد. نهایتاً دورنجول و همکارانش [۱۱] گزارش نمودند که تغییرات معنی‌داری در غلظت کلسیم و فسفر بیمارانی که PTH آنان به علت ثابت نگهداشتن غلظت هموگلوبین و فریتین، در محدوده طبیعی بود مشاهده نگردید.

تفاوت در نتایج بدست آمده، احتمالاً به دلیل روش‌های اندازه‌گیری کلسیم و فسفر می‌باشد. در تحقیق حاضر کلسیم یونیزه با روش حساس الکترود یونی انجام گردیده که ارجعیت بیشتری نسبت به روش‌های استفاده شده (اندازه‌گیری کلسیم تام) در تحقیقات گذشته دارد. هم‌چنین در مورد فسفر از روش حساس و اتوماتیک UV استفاده گردیده، که در مقایسه با روش‌های رنگ‌سنجی از حساسیت خوبی برخوردار می‌باشد؛ به علاوه، تعداد بیماران در پژوهش حاضر به ما این اجازه را داد که بتوانیم آنان را در گروه‌های سنی کوچکتری تقسیم نماییم که خود نتایج دقیقتری را به دنبال داشته است. نهایتاً، به دلیل عدم استفاده دسفرال منظم در بیماران ما، علایم کاهش کلسیم به صورت خارش در عضلات، گرفتگی عضلانی و تشنج در بیماران مسن تر بیشتر مشاهده گردید، که خود تاییدی بر کاهش کلسیم یونیزه می‌باشد. از سوی دیگر، افزایش فسفر نشانگر این نکته می‌باشد که کلیه‌های بیماران عمل تنظیمی خود را در مورد باز جذب کلسیم و فسفر به طور صحیح انجام داده [۱]، و در اثر افزایش آهن آسیبی به آنان وارد نگردیده است. به علاوه، کاهش کلسیم، و افزایش فسفر خون به طور واضح نشانگر این نکته می‌باشد که مقدار زیادی از این کلسیم و فسفر از طریق تحلیل رفتن استخوان‌ها تامین گردیده است، چون شکنندگی استخوان‌ها در بیماران مسن تالاسمی ثابت گردیده است[۲۸].

نشانه دیگری برای تحلیل استخوانی، افزایش غلظت سرمی آنزیم فسفاتاز قلیایی می‌باشد. در مطالعه حاضر تنها بیماران زیر دو سال افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل داشتند، در صورتی که در دیگر گروه‌ها با وجود افزایش ظاهری، تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید. اگر چه نتایج حاصله در این تحقیق با نتایج بدست آمده در تحقیق دورنجول و همکارانش [۱۱] هم‌خوانی دارد، لیکن این نکته را بایستی در نظر گرفت که همگی بیماران آن‌ها دارای هموگلوبین ثابت بوده، و مصرف دسفرال‌آمین منظمی نیز داشته‌اند، که با وضعیت بیماران ما که مصرف دسفرال‌آمین منظمی نداشته، و هموگلوبین ثابت نیز نداشته، هم‌خوانی ندارد. آن‌ها دلیل عدم افزایش فسفاتاز قلیایی را کاهش تعداد سلول‌های استئوبلاست عنوان نمودند که در اثر رسوب آهن در مناطق استخوان ساز، اتفاق می‌افتد [۱۱]. در مجموع می‌توان گفت که اگرچه تحلیل استخوانی بیماران تالاسمی ماژور یک مکانیسم پیچیده دارد، اما با کاهش ترشح PTH و کلسیم یونیزه، و احتمالاً افزایش فسفر معدنی که با افزایش سن و یا رسوب آهن در بافت‌ها واضح‌تر می‌گردد [۷]، از عوامل عمده پدیدار شدن استئوپورز در این بیماران می‌باشد. به علاوه، این نتایج نشان می‌دهد که کاهش PTH به دنبال افزایش فریتین پدیدار می‌گردد، که خود باعث کاهش استخوان‌سازی می‌گردد. کاهش استخوان‌سازی نیز ممکن است دلیل کوتاهی قامت و کاهش وزن بیماران گردد. این فرضیه با کاهش کلسیم برای استخوان‌سازی و یا افزایش فسفر معدنی که نشانگر تحلیل استخوانی می‌باشد تقویت می‌گردد. نهایتاً پیشنهاد می‌گردد در کنار ثابت نگهداشتن هموگلوبین و فریتین این بیماران (با استفاده منظم دسفرال)، استفاده خوراکی ویتامین D و کلسیم ممکن است از تحلیل استخوانی آن‌ها جلوگیری نماید.

منابع

[1] Aldudak B, Karabay Bayazit A, Noyan A, Ozel A, Anarat A, Sasmaz I, et al: Renal function in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol,* 2000;15(1-2):109-12.

[2] Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Metafratzi Z, Bitsis S, Tsatoulis A, Efremidis SC: Pituitary gland height evaluated by MR in patients with beta-thalassemia major: a marker of pituitary gland function. *Neuroradiology*, 2001;43(12):1056-8.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-22]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.6.3]

[3] Bagni B, Palazzi G, Bagni I, Caporali C, Froehlich W, Casolo A, et al: pQCT (quantitative peripheral tomography) and data evaluation of phosphocalcic metabolism in thalassaemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab,* 1998;11 Suppl 3:791-4.

[4] Bisbocci D, Livorno P, Modina P, Gambino M, Damiano P, Cantoni R, et al: Osteodystrophy in thalassemia major. *Ann Ital Med Int.,* 1993;8(4):224-6.

[5] Canale VC, Steinherz P, New M: Erlandson M Endocrine function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.,* 1974; 232(0): 333-45.

[6] Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P: A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion,* 1997;37(2):135-40.

[7] Chern JP, Lin KH: Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*., 2002;24(4):291-3.

[8] Costin G, Kogut MD, Hyman CB, Ortega JA: Endocrine abnormalities in thalassemia major. *Am J Dis Child.,* 1979;133(5):497-502.

[9] De Sanctis V, Katz M, Vullo C, Bagni B, Ughi M, Wonke B: Effect of different treatment regimes on linear growth and final height in beta-thalassaemia major. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994;40(6):791-8.

[10] De Sanctis V, Vullo C, Urso L, Rigolin F, Cavallini A, Caramelli K, et al: Clinical experience using the Androderm testosterone transdermal system in hypogonadal adolescents and young men with beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.,* 1998;11 Suppl 3:891-900.

[11] De Vernejoul MC, Girot R, Gueris J, Cancela L, Bang S, Bielakoff J, et al: Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab.,* 1982;54(2):276-81.

[12] Filosa A, Di Maio S, Esposito G, De Martinis F, De Terlizzi F: Persistence of delayed adrenarche in boys with thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.,* 2001;14(4):407-14.

[13] Flynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE: Hormonal changes in thalassaemia major. *Arch Dis Child.,* 1976;51(11):828-36.

[14] Garofalo F, Piga A, Lala R, Chiabotto S, Di Stefano M, Isaia GC: Bone metabolism in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.,* 1998;850:475-8.

[15] Gertner JM, Broadus AE, Anast CS, Grey M, Pearson H, Genel M: Impaired parathyroid response to induced hypocalcemia in thalassemia major. *J Pediatr.,* 1979; 95(2):210-3.

[16] Giardina PJ, Grady RW: Chelation therapy in beta-thalassemia: the benefits and limitations of desferrioxamine. *Semin Hematol.,* 1995;32(4):304-12.

[17] Jensen CE, Tuck SM, Old J, Morris RW, Yardumian A, De Sanctis V, et al: Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with beta-thalassaemia. *Eur J Haematol.,* 1997;59(2):76-81.

[18]Kwan EY, Lee AC, Li AM, Tam SC, Chan CF, Lau YL, Low Lc: A cross-sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassaemia major in Hong Kong. *J Paediatr Child Health.,* 1995;31(2):83-7.

[19] Kwan EY, Tam SC, Cheung PT, Low LC: The effect of 3 years of recombinant growth hormone therapy on glucose metabolism in short Chinese children with beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.,* 2000;13(5):545-52.

[20] Neishabury M, Oberkanins C, Moheb LA, Pourfatholuah AA, Kahrizi K, Keyhany E, et al: High prevalence of the -alpha3.7 deletion among thalassemia patients in Iran. *Hemoglobin.,* 2003;27(1):53-5.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-22]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.6.3]

[21] Nozari G, Rahbar S, Golshaiyzan A, Rahmanzadeh S: Molecular analyses of beta-thalassemia in Iran. *Hemoglobin,* 1995;19(6):425-31.

[22] Okada Y, Montero A, Zhang X, Sobue T, Lorenzo J, Doetschman T, et al: Impaired osteoclast formation in bone marrow cultures of Fgf2 null mice in response to parathyroid hormone. *J Biol Chem.,* 2003;278(23):21258-66.

[23] Orzincolo C, Castaldi G, De Sanctis V, Scutellari PN, Ciaccio C, Vullo C: Rickets-and/or scurvy-like bone lesions in beta-thalassemia major. *Radiol Med (Torino).,* 1990;80(6):823-9.

[24] Pantelakis S: Growth patterns in patients with thalassaemia major. *Acta Paediatr Suppl.,* 1994;406:109-10.

[25] Pratico G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Caruso-Nicoletti M: Calcium phosphate metabolism in thalassemia. *Pediatr Med Chir*., 1998;20(4):265-8.

[26] Pratico G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Morana M, Caruso-Nicoletti M: Bone metabolism markers in thalassemia. *Pediatr Med Chir.,* 2001;23(1):35-9.

[27] Rioja L, Girot R, Garabedian M, Cournot-Witmer G: Bone disease in children with homozygous beta-thalassemia. *Bone Miner.,* 1990;8(1):69-86.

[28] Soliman AT, El Banna N, Abdel Fattah M, ElZalabani MM, Ansari BM: Bone mineral density in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism.,* 1998;47(5):541-8.

[29] Tamary H, Goshen J, Carmi D, Yaniv I, Kaplinsky C, Cohen IJ, Zaizov R:. Long-term intravenous deferoxamine treatment for noncompliant transfusion-dependent beta-thalassemia patients. *Isr J Med Sci.,* 1994;30(8):658-64.

[30] Tolis G, Karydis I, Markousis V, Karagiorga M, Mesimeris T, Lenaerts V, Degheghi R: Growth hormone release by the novel GH releasing peptide hexarelin in patients with homozygous beta-thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.,* 1997;10(1):35-40.

[31] Zamboni G, Marradi P, Tagliaro F, Dorizzi R, Tato L: Parathyroid hormone, calcitonin and vitamin D metabolites in beta-thalassaemia major. *Eur J Pediatr.,* 1986;145(1-2):133-6.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-22]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.6.3]

The Role of Parathyroid Hormone on Stature in Major Beta-Thalassemic Patients

GR. Moshtaghi Kashanian PhD[1], **A. Ahmadi** MD[2], **MM. Hayat Bakhsh** MD[3]

1- Assistant professor, Dept. of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Professor of Pediaterics, University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Assistant professor of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Background: Bone changes are typical complications of thalassaemia major, with unknown pathogenesis. There are only a few studies concerning mineral metabolism and parathyroid hormone (PTH) level in the patients whit this disorder, but the number of cases are limited and results are controversial. Since there are many major beta-thalassemic patients in Kerman area, the present study investigated the related factors in bone metabolism of these patients including PTH, ionized calcium, inorganic phosphate, and alkaline phosphatase level in patients with different age.

Material and Methods: In a cross sectional study, blood samples (5ml) were collected from 200 patients refferiry to the thalassemia clinic for blood transfusion. The patients were divided into five different age groups ($\leq$2, 3-7, 8-12, 13-16 and 17-24 years), and their results were compared with the results obtained from 83 healthy subjects as control group. Furthermore, a questionnaire was filled by a physician for all the patients and the control group, which included height, weight, and clinical symptoms of calcium deficiency. For comparison of height and weight, patients were divided into 24 groups according to their age.

Results: Analysis of data showed significant decreases ($p<0.001$) in serum level of PTH and calcium of all the patients, while there were significant increases in the level of the inorganic phosphate of them ($p<0.01$). Furthermore, alkaline phosphatase was increased significantly ($p<0.05$) only in the children $\leq$ 2 years, compared with the respective control group, while there were no significant changes among the other age groups. Symptoms of calcium deficiency such as paraesthesia were detected in 28%, muscular spasm in 7%, and seizure in 7.5% of the patients. Statistically, only one year old patients had normal height and weight, while significant decreases were detected for the other age groups ($p< 0.05$), which became more predominant in the older patients ($p<0.001$).

Conclusion: The present study indicated that the lower secretion of PTH following the deposition of iron in different tissues (89.5% of the patients had ferritin level of above 1500 ng/ml, and 91% had no regular desfral use), that causes the reduction of ionized calcium, and increase of inorganic phosphate. Furthermore, Low level of PTH leads to impaired metabolism of calcium and phosphate, and lower stature and body weight of these patients.

Key words: β-thalassaemia major, Parathyroid, Hormone Ionized calcium, Inorganic phosphate, Alkaline phosphatase, Stature, Weight

Corresponding author Tel:(0341)3221662,Fax:(0341)3221671, E-mail: MoshtaghiKashanian@hotmail.com

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2004, 3(4): 258-266

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-22]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.6.3]