مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هفدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۴۱۵ ـ ۴۰۹ (آذر ـ دی ۱۳۹۴)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی فراوانی اختلالات غـــدد درون‌ریز در بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل در کرمان

محمد حسین گذشتی[۱]، دکتر وحیـــد معاضـــد[۲]، سیّـد امیـدرضا انـوری[۳]، دکتر مهدیه مشروطه[۴]

۱) مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۲) مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۳) مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۴) مرکز تحقیقات مدل‌سازی در سلامت، پژوهشکده آینده پژوهی در سلامت دانشگاه علوم پزشکی کرمان، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** کرمان، پردیزه افضلی پور، پژوهشکده آینده پژوهی در سلامت، مرکز تحقیقات مدل‌سازی در سلامت، دکتر مهدیه مشروطه؛ e-mail: mmashrouteh@yahoo.com

چکیده

مقدمه: بیماری سلول داسی شکل نوعی هموگلوبینوپاتی است که در آن افراد گاهی نیازمند تزریق خون مکرر بوده و از این رو دچار رسوب بیش از حد آهن در بافت‌ها و اختلالات غددی می‌گردند. هدف از این مطالعه، ارزیابی میزان فراوانی اختلالات غدد درون‌ریز در بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل در شهر کرمان بود. مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، برای ۶۶ فرد مبتلا به کم‌خونی داسی با محدوده سنی ۱۴ تا ۵۹ سال شکل فرم اطلاعاتی تکمیل شد. سپس یک نمونه‌ی خون برای اندازه‌گیری قند خون ناشتا، هورمون‌های تیرویید و پاراتیروئید، هورمون‌های جنسی، پرولاکتین، تستوسترون و استرادیول سرم بر اساس جنس گرفته شد. در پایان، داده‌های به دست آمده با نرم‌افزار آماری تحلیل شدند. یافته‌ها: در هیچ یک از بیماران تحت بررسی دیابت قندی دیده نشد. ۲۴/۲ درصد هیپوتیرویدی، ۱۲/۵ درصد هیپوپاراتیرویدیسم، ۲۱/۲ درصد هیپوگنادیسم، ۵۳/۰۳ درصد هیپرپرولاکتینمی و در کل ۶۵/۱ درصد بیماران اختلال غدد درون‌ریز داشتند. بین کل اختلالات غددی و سـن بیماران اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده شد (P<۰/۰۵). نتیجه‌گیری: براساس نتایج به دست آمده سن بیماران عامل موثری در ابتلا به اختلالات غدد درون‌ریز است. این امر می‌تواند ناشی از تجمیع اثرات دریافت خون مکرر باشد و بنابراین استفاده از شلاتورهای آهن متناسب با تزریق خون می‌تواند کمک‌کننده باشد.

واژگان کلیدی: کم‌خونی سلول داسی شکل، هیپوتیرویدی،هیپوپاراتیرویدی، هیپوگنادیسم

دریافت مقاله: ۹۴/۵/۷ـ دریافت اصلاحیه: ۹۴/۸/۲۳ ـ پذیرش مقاله: ۹۴/۸/۳۰

مقدمه

بیماری سلول داسی شکل [Sickle Cell Disease (SCD)] مجموعه‌ای از اختلالات ارثی است که به شکل اتوزوم مغلوب انتقال می‌یابد. این بیماری نوعی هموگلوبینوپاتی است که به دنبال جهش نقطه‌ای و تولید هموگلوبین S غیرطبیعی ایجاد می‌شود. شاخصه‌ی اصلی بیماری، بروز آنمی همولیتیک مزمن، ایسکمی و آسیب حاد و مزمن بافتی است.[۱] آسیب بافتی به دنبال انسداد جریان عروق خونی در اثر لیز گلبول‌های قرمز غیرطبیعی روی می‌دهد. تمامی بافت‌های بدن در معرض این آسیب قرار دارند که می‌توان طحال، استخوان‌ها، مغز، کلیه، ریه، پوست و قلب را بیان کرد.[۲] درگیری عوارض همراه با بیماری عبارتند از: اختلال رشد و تکامل، حوادث عروقی مغز، اختلالات استخوانی، عوارض قلبی و سکته قلبی، عوارض پوستی و زخم در اندام تحتانی، اختلال سیستم کبدی ـ صفراوی، اختلال در روند حاملگی ، عوارض ریوی مثل هایپرتانســیون عروق ریوی، سندروم حاد قفسه سینه، عوارض کلیوی و در نهایت رتینوپاتی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-01]

چشمی.[۳] روش‌های درمانی مختلفی برای درمان بیماری سلول داسی شکل وجود دارد. یکی از درمان‌های اساسی، ترانسفوزیون گلبول‌های قرمز خون است.[۲] ترانسفوزیون‌های مکرر به تدریج سبب افزایش بار (Overload) آهن در بدن بیماران، و بنابراین رسوب بیش از حد آهن در بافت‌ها و اختلال عملکرد اعضای بدن می‌گردد.[۴] اختلال عملکرد غدد درون‌ریز شایع‌ترین و زودرس‌ترین اثر سمی آهن در بیمارانی است که به طور مزمن دچار افزایش بار آهن می‌باشند و حتی در صورت عدم وجود علایم بالینی افزایش بار آهن نیز مشاهده می‌شود. گمان می‌رود که این اختلال غددی به علت رسوب بیش از حد آهن در هیپوتالاموس، سلول‌های گنادوتروف هیپوفیز و گنادها ایجاد می‌شود. میزان و شدت اختلالات غددی به شدت بیماری نیز وابسته است. برجسته‌ترین اختلال غددی در بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی‌شکل، عقب‌ماندگی رشد و به تأخیر افتادن بلوغ طبیعی است. سایر اختلالات شیوع کمتری دارند و شامل اختلالات استخوانی، دیابت و هیپوتیرویدی هستند. هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم که در نتیجه‌ی اختلال عملکرد هیپوفیز به دنبال انسداد و ترومبوز داخل عروقی و انفارکت داخل هیپوفیز روی می‌دهد، اصلی‌ترین عامل عدم تکامل مناسب جنسی در این بیماران است.[۵] نشان داده شده که سطح هورمون تستوسترون، هورمون LH و هورمون FSH در این بیماران به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد (افراد سالم) کاهش دارد.[۶] در مطالعه دیگری، میزان هورمون تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون و آندروستندیون در این بیماران کاهش یافته بود، ولی سطح هورمون‌های LH و FSH افزایش داشت.[۶،۷] سن منارک در دختران مبتلا به میزان ۳-۱/۷ سال (۲/۴ سال) تأخیر نشان می‌دهد، به طوری‌که میانگین سن منارک در افراد سالم ۱۳ سال، در مبتلایان به صفت داسی شکل ۱۳/۵ سال و در مبتلایان به بیماری سلول داسی شکل، ۱۵/۴ سال می‌باشد.[۷-۱۰] در مورد این امر که درمان با داروهای شلاتور قبل از سن بلوغ در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل بر روی تکامل جنسی و بلوغ طبیعی آن‌ها نقش موثری دارد هنوز اختلاف نظر وجود دارد، ولی شاید، درمان با دفروکسامین به عنوان داروی شلاتور قبل از سن بلوغ می‌تواند به تکامل جنسی طبیعی آن‌ها کمک کند.[۵] در مطالعات دیگر، حدود ۲۵ درصد کودکان مبتلا به بیماری سلول داسی شکل دچار کاهش محسوس نسبت قد به سن، تاخیر تکامل اسکلتی و بلوغ نسبت به افراد غیربیمار بودند.[۵،۱۱] گزارش شده است که غلظت ویتامین D و کلسیم در این بیماران کم‌تر از افراد طبیعی است و کودکان مبتلا به نحوی دچار هیپرپاراتیرویدی ثانویه می‌گردند. حدود ۷۲ درصد مبتلایان دارای شاخص توده‌ی استخوانی پایین هستند و ۴۰ درصد بیماران نیز استیوپروتیک می‌باشند.[۱۲-۱۴] هیپوکلسمی علامت‌دار بسیار نادر است. هایپوتیرویدی در این بیماری چندان شایع نیست (حدود ۲ درصد). پژوهش توسط پرشاد[i] پرشاد[i] و همکارانش نشان می‌دهد که در بیماران هموزیگوت هموزیگوت مذکر سطح T3 پلاسما کم‌تر و سطح TSH بالاتر از افراد سالم است و نشان‌دهنده‌ی نارسایی اولیه تیرویید می‌باشد.[۱۵] فراوانی ۳۹ درصدی هیپرپرولاکتینمی در بیماران، در مقایسه با فراوانی ۱۰ درصدی در گروه شاهد مشاهده شده است.[۱۶]

در مطالعه دیگری که در سه کشور آمریکا، انگلستان و کانادا طی پنج سال انجام گرفت، شیوع دیابت شیرین در دو درصد مبتلایان به بیماری سلول داسی شکل گزارش شد. مکانیسم هیپرگلیسمی در این بیماران مقاومت به انسولین می‌باشد که در درجه‌ی اول به علت رسوب آهن در کبد و اختلال عملکرد انسولین در مهار گلوکز خروجی از کبد است. رسوب آهن در عضلات و پانکراس، برداشت گلوکز و تولید انسولین را کاهش می‌دهد.[۵،۱۷-۱۹] بیماران دارای صفت داسی شکل مبتلا به دیابت در ابتلا به عوارض دیابت مستعدتر از افراد طبیعی می‌باشند.[۵]

با توجه به این‌که بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل در منطقه مورد بررسی، اغلب علاوه بر درمان معمول، تزریق خون‌های مکرر داشته‌اند و این امر ممکن است منجر به تغییر در اختلالات غددی در این بیماران در مقایسه با مناطق دیگر که کمتر خون دریافت می‌کنند، شود و هم‌چنین به دلیل عدم بررسی اختلالات غددی این بیماران در کشور ما، این مطالعه با هدف مشخص نمودن فراوانی اختلالات فوق و عوامل موثر در ایجاد و پیشگیری از آن‌ها انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی، در بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل انجام گرفت. از ۷۳ بیمار با سن بالای ده سال با تشخیص کم‌خونی سلول داسی شکل (توسط الکتروفورز

i- Parshad

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-01]

هموگلوبین) که در مرکز درمانی بیماری‌های خاص استان کرمان (ثامن الحجج) دارای پرونده بودند، با تلفن جهت شرکت در مطالعه دعوت شد. معیار خروج به خصوصی در این تحقیق مد نظر نبود. از این تعداد، ۶۶ بیمار (۳۰ نفر زن و ۳۶ نفر مرد) جهت شرکت در مطالعه تمامی آزمایشات را تکمیل نمودند و ۷ بیمار دیگر همکاری ننمودند. سپس برای تمام آن‌ها یک فرم اطلاعاتی شامل اطلاعات دموگرافیک و آنتروپومتریک، شدت بیماری، نوع درمان و سن منارک تکمیل شد. سابقه‌ی پیشین ابتلا یا درمان اختلالات غددی احتمالی نیز جداگانه ثبت گردید. سپس ۵ میلی‌لیتر خون در ساعت ۸ صبح به صورت ناشتا برای اندازه‌گیری شمارش کامل خون (CBC)، فریتین سرم، میزان قند خون ناشتا، هورمون‌های TSH، Free T4، LH (در زنان و مردان)، FSH (در زنان و مردان)، تستوسترون (در مردان)، استرادیول (در زنان)، پرولاکتین (در زنان و مردان)، کلسیم ، فسفر و PTH پلاسما از آن‌ها گرفته شد. در گروه سنی بالای ۱۳ سال در افراد مونث و بالای ۱۴ سال در افراد مذکر اندازه‌گیری FSH وLH واسترادیول (در افراد مونث) و تستوسترون (در افرادمذکر) انجام شد. افراد مونث بالاتر از ۱۳ سال و افراد مذکر بالاتر از ۱۴ سال که علایم بلوغ را نشان نداده بودند یا بر اساس معیارهای تانر تاخیر بلوغ داشتند وFSH وLH آن‌ها نیز پایین بود و هم‌زمان استرادیول و تستوسترون کمتر از طبیعی داشتند، هیپوگنادیسم تلقی شدند. آزمایشات Free T_4 و TSH توسط دستگاه Micro-Vidas® و سایر آزمایش‌های هورمونی بیماران به روش ELISA و توسط دستگاه STAT-FAX® 2100 انجام شدند. تشخیص هیپوتیروئیدی بر اساس سابقه‌ی ابتلای پیشین، مصرف داروهای بیماری‌های تیروییدی یا میزان TSH بالا (بیش از ۴/۲ میکروگرم در صد میلی‌لیتر) و Free T_4 پایین (نسبت به محدوده‌ی طبیعی) بود. در این مطالعه، سطح طبیعی قند خون تصادفی پلاسما ۱۰۰-۷۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در نظر گرفته شد .تشخیص دیابت بر اساس سابقه‌ی دیابت پیشین یا درمان با داروهای پایین‌آورنده‌ی گلوکز خون یا میزان قند خون ناشتای دو بار بالای ۱۲۶ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر انجام گرفت. تشخیص کم بودن قد و وزن نیز به وسیله‌ی اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریک و نیز محاسبه‌ی نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI) و مقایسه‌ی آن‌ها با شاخص‌های استاندارد بود. میزان کلسیم طبیعی بین ۱۰/۵-۸/۵ و فسفر طبیعی زیر ۵ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در نظر گرفته شد و لذا هیپوپاراتیروییدی براساس کلسیم سرمی کمتر از ۸/۵ و فسفر بیشتر از ۴ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در حضور PTH طبیعی (۵٤-۱۱ پیکوگرم در صد میلی‌لیتر) یا پایین و هیپرفسفاتمی (فسفر بالای ۵ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر) تعریف شد.

این مطالعه دارای کد k/۸۹/۰۴ از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان است و مورد می‌باشد.

داده‌های به دست آمده با نرم‌افزار آماری SPSS 18 تحلیل شدند.

یافته‌ها

از تعداد ۶۶ بیمار، ۳۶ بیمار مذکر (۵۴/۵ درصد) در محدوده‌ی سنی ۱۴ تا ۴۵ سال و۳۰ بیمار مؤنث (۴۵/۵ درصد) در محدوده‌ی سنی ۱۵ تا ۵۹ سال بودند. توزیع سنی افراد مورد بررسی در جدول ۱ آورده شده است. بیشتر بیماران (۵۱/۵ درصد) در محدوده‌ی سنی ۲۰ تا ۳۰ سال قرار داشتند. نتایج متغیرهای کمی بیماران به صورت میانگین (±انحراف معیار) در جدول ۱ آورده شده است.

از ۶۶ نفر بیمار مبتلا، ۲۹ نفر (۴۳/۹ درصد) دارای BMI نرمال بودند، و ۲۳ نفر (۳۴/۸ درصد) کم وزن (Underweight)، ۹ نفر (۱۳/۶ درصد) کم وزن شدید (Severe underweight) و پنج نفر (۷/۶ درصد) افزایش وزن (Overweight) بودند. ۶۳/۶ درصد بیماران تحت درمان هم‌زمان با هیدروکسی اوره و تعویض خون بودند. در گروه بیماران مذکر، ۱ نفر فریتین طبیعی و ۳۵ نفر (۹۷/۲ درصد) فریتین پلاسمای بالاتر از محدوده‌ی طبیعی تعریف شده داشتند. در گروه بیماران مونث، تمامی بیماران فریتین بالاتر از محدوده‌ی طبیعی داشتند. سن منارک در دختران بیمار از ۱۲ تا ۲۲ سالگی با میانگین ۲/۱±۱۶/۷ سال بود. هیچ‌یک از بیماران، اختلال غددی پیشین یا سابقه‌ی درمان دارویی این‌گونه اختلالات را در گذشته نداشتند. هیچ یک از بیماران، میزان قند خون ناشتای بالاتر یا مساوی ۱۲۶ میلی‌گرم در در صد میلی‌لیتر نداشتند و فقط دو نفر قند خون بین ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر داشتند که اختلال در قند خون ناشتا در نظر گرفته شدند. از ۶۶ بیمار، تعداد ۱۶ بیمار (۲۴/۲ درصد) میزان TSH بالاتر از طبیعی و Free T4 کمتر از طبیعی داشتند و در نتیجه هیپوتیرویید محسوب گردیدند.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-01]

جدول ۱ –خصوصیات آنتروپومتریک و مقادیر آزمایشگاهی بیماران

متغیر (واحد)	محدوده (بیشینه – کمینه)	میانگین (انحراف معیار)
سن (سال)	۱۴ – ۵۹	۲۸/۱۰ (۱۰/۷۲)
قد (سانتی‌متر)	۱۴۸ – ۱۷۸	۱۶۲ (۶/۴)
وزن (کیلوگرم)	۳۰ – ۷۹	۵۰/۲۹ (۹/۵۲)
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۱۳/۷ – ۲۹/۷	۱۸/۹۶ (۳/۱۷)
سن منارک (سال)	۱۲ – ۲۲	۱۶/۷ (۲/۱)
هموگلوبین*	۷/۲ – ۱۱/۶	۹/۷۲ (۱/۰۸)
فریتین†	۱۰۷ – ۲۴۸۰	۹۰۲/۵ (۵۸۵/۶)
‡Free T4	۲/۴ – ۱۸	۹/۶۳ (۳/۴۵)
§TSH	۱/۵ – ۹/۸	۴/۴۶ (۱/۵۶)
‡PTH	۶/۷ – ۷۹	۳۴/۷ (۱۷/۷)
کلسیم¶	۶/۹ – ۹/۶	۸/۱۸ (۰/۵۸)
فسفر¶	۳/۶ – ۶/۳	۴/۸۳ (۰/۵۵)
¶FBS	۶۳ – ۱۰۱	۸۵/۲۰ (۸/۵۳)
‖LH	۰/۸ – ۴۹	۴/۵۴ (۶/۵۸)
**FSH	۰/۸ – ۱۳۶	۵/۴۴ (۱۶/۶۸)
پرولاکتین†	۳ – ۹۳	۲۲/۷۰ (۱۴/۹۳)
تستوسترون†	۰/۹ – ۱۱	۳/۱۱ (۲/۰۱)
استرادیول‡	۰/۹ – ۸۹	۱۷/۴۷ (۱۸/۴)

* گرم در صد میلی‌لیتر، † نانوگرم بر میلی‌لیتر، ‡ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، §میکرو واحد بر میلی‌لیتر، ¶ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، ‖ واحد بر لیتر، ** میلی‌واحد بر میلی‌لیتر

تعداد ۵۰ نفر (۷۵/۷ درصد) نیز به این اختلال تیرویدی دچار نبودند. در گروه بیماران مذکر، ۱۴ نفر (۳۸/۹ درصد) پرولاکتین طبیعی و ۲۲ نفر (۶۱/۱ درصد) پرولاکتین بالاتر از محدوده‌ی طبیعی داشتند. در گروه بیماران مونث، ۱۷ نفر (۵۶/۷ درصد) پرولاکتین طبیعی و ۱۳ نفر (۴۳/۳ درصد) پرولاکتین بالاتر از محدوده‌ی طبیعی داشتند؛ در نتیجه، از کل ۶۶ بیمار مورد بررسی، ۳۵ نفر (۵۳/۰۳ درصد) به اختلال هیپرپرولاکتینمی دچار بودند و تعداد ۳۱ نفر (۴۷ درصد) مقدار طبیعی پرولاکتین داشتند. در مورد وجود علایم اختلال در بیماران، سؤالی پرسیده نشد. ۱۲ نفر از بیمارانی که هایپوتیرویید بودند، هیپرپرولاکتینمی نیز داشتند (۱۸/۱ درصد).

از ۳۵ بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینمی، ۱۰ بیمار (۲۸/۶ درصد) به هیپوگنادیسم هم مبتلا بودند و هم‌چنین ۱۲ نفر (۳۴/۳ درصد) از آن‌ها مبتلا به هیپوتیرویدی بودند. ۳ نفر (۴/۵ درصد) هم‌زمان به هیپرپرولاکتینمی، هیپوگنادیسم و هیپوتیرویدی مبتلا بودند و ۲۴ نفر (۳۶/۴ درصد) به هیچ کدام از این سه اختلال مبتلا نبودند. ۱۶ بیمار (۲۴/۲ درصد) تنها به هیپرپرولاکتینمی مبتلا بودند، بدون این‌که دچار هیپوگنادیسم و هیپوتیرویدی باشند.

در گروه مردان، ۲۵ نفر (۶۹/۴ درصد) دارای سطح تستوسترون طبیعی بودند و ۱۱ نفر (۳۰/۵۶ درصد) تستوسترون پایین‌تر از ۲ نانوگرم در صد میلی‌لیتر داشتند. تمامی بیماران با سطح تستوسترون کمتر از ۲ نانوگرم در دسی‌لیتر، هورمون‌های LH و FSH در محدوده‌ی طبیعی داشتند و در نتیجه تشخیص هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک جهت آن‌ها مطرح گردید. بیشتر این بیماران، کاهش میل جنسی را نیز ذکر کردند. در گروه بیماران مونث، یک بیمار در مرحله یائسگی قرار داشت. در سایر بیماران، تعداد سه بیمار (۱۰ درصد) میزان استرادیول کمتر از محدوده‌ی تعریف شده داشتند (هیپوگنادیسم) که تمامی این بیماران میزان FSH پائین‌تر از ۳ واحد بین‌المللی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-01]

در میلی‌لیتر داشتند و در نتیجه اختلال هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم جهت آن‌ها مطرح گردید. این سه بیمار دچار اختلال نظم قاعدگی و آمنوره نیز بودند. فراوانی هیپوگنادیسم در کل مبتلایان ۲۱/۲ درصد بود. ۱۰ نفر (۷۱/۴ درصد) از بیمارانی که مبتلا به هیپوگنادیسم بودند، به هیپرپرولاکتینمی نیز مبتلا بودند.

۱۲/۱ درصد (۸ نفر) دچار هیپوپاراتیروییدیسم بودند که چهار نفر مرد و چهار نفر زن بودند. ۹ نفر نیز PTH بالاتر از حد طبیعی داشتند. در کل، ۶۵/۱ درصد (۴۳ نفر) بیماران اختلال غدد اندوکرین داشته و ۳۴/۸ درصد (۲۳ نفر) به این اختلالات مبتلا نبودند. تعداد ۲۳ نفر (۳۴/۸ درصد) به یک اختلال غددی، ۱۷ نفر (۲۵/۷ درصد) به دو اختلال غددی و سه نفر (۴/۵ درصد) به سه اختلال غددی هم‌زمان دچار بودند. به عبارتی، ۲۰ نفر (۳۰/۲ درصد) بیش از یک اختلال غددی داشتند. میانگین سنی در افراد بیمار دچار اختلالات غددی ۱۱/۷۲±۳۰/۰۷ سال و در افراد فاقد اختلالات غددی ۷/۴۷±۲۴/۴ سال بود و ارتباط معنی‌دار آماری بین اختلالات غددی و سن بیماران وجود داشت (p=۰/۰۲). در گروه بیماران مذکر، ۲۷ بیمار (۷۵ درصد) و در گروه بیماران مؤنث، ۱۶ بیمار (۵۳/۳ درصد) دچار اختلالات غددی بودند، اما بین دو گروه جنسیتی از نظر ابتلا به اختلالات غددی اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت (p=۰/۰۵۷). هم‌چنین، بین کل اختلالات غددی در مبتلایان و شدت بیماری نیز اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت (p=۰/۶۸). در گروه دچار اختلال غددی، ۱۵ بیمار تحت درمان تعویض خون و ۲۸ بیمار تحت درمان تعویض خون و داروی هیدروکسی اوره قرار داشتند، اما بین اختلالات غددی و نوع درمان بیماران اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت (p=۰/۳۸). لازم به ذکر است، از نظر نوع درمان، شدت بیماری و جنسیت بیماران با ابتلا به هریک از اختلالات غددی هیپوتیرویدی، هیپوپاراتیرویدی، هیپوگنادیسم و هیپرپرولاکتینمی به طور جداگانه نیز اختلاف معنی‌دار آماری یافت نشد. در میان اختلالات غددی، تنها بین هیپوتیرویدی و گروه‌های سنی مختلف، اختلاف معنی‌دار آماری وجود داشت (p=۰/۰۲). میانگین سطح فریتین پلاسما در افراد دچار اختلالات غددی ۸۹۴±۵۱۴ نانوگرم در میلی‌لیتر و در افراد فاقد اختلالات غددی ۱۰۴۳±۷۴۱ نانوگرم در میلی‌لیتر بود و ارتباط معنی‌دار آماری بین اختلالات غددی و میزان فریتین پلاسما در بیماران وجود نداشت (p=۰/۳۱).

بحث

در این مطالعه، فراوانی کلی اختلالات غددی در مبتلایان به کم‌خونی سلول داسی شکل ۶۵/۱ درصد بود و به تفکیک، هیپوتیرویدی، هیپوپاراتیرویدی، هیپوگنادیسم و هیپرپرولاکتینمی به ترتیب ۲۴/۲ درصد، ۱۲/۱ درصد، ۲۱/۲ درصد و ۵۳ درصد گزارش شد و موردی از ابتلای به دیابت شیرین در این بیماران دیده نشد. میانگین سن منارک در دختران بیمار ۲/۱±۱۶/۷ سال بود و ۴۸/۴ درصد بیماران نمایه‌ی توده‌ی بدنی کمتر از طبیعی داشتند. در مطالعه ozen، ۶ درصد بیماران دچار هیپوتیرویدی بودند اگر چه علت هیپوتیرویدی در بین این بیماران هنوز مشخص نیست، ولی اغلب بیماران به دلیل تزریق خون دچار افزایش بار آهن بودند که دلیل اصلی ایجاد اختلالات غددی در این بیماران می‌باشد.[۲۰] در بررسی بافت تیرویید این بیماران در گزارش‌های اتوپسی، هموسیدروز ناشی از تزریق خون باعث آسیب بافتی و هیپوتیرویدی شده بود.[۲] در مطالعه‌ای که با تست تحریکی TRH انجام شد، افزایش TSH در بیماران مبتلا بیماری سلول داسی شکل بیشتر از گروه شاهد بود که بیشتر مطرح‌کننده‌ی کم‌کاری تیرویید اولیه است[۱۵] که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد و شیوع بالاتر آن در این مطالعه می‌تواند ناشی از استفاده‌ی بیشتر تزریق خون در درمان بیماران باشد. در جوامعی که بیماری سلول داسی شکل شایع‌تر است، دیابت نوع یک و دو در این بیماران به ندرت دیده می‌شود[۱۷-۲۱] و احتمالا بیماری سلول داسی شکل اثر محافظتی برروی دیابت دارد که شاید دلیل آن BMI پایین‌تر از هیپرمتابولیسم و علل ژنتیکی است. در این مطالعه، هیچ‌کدام دچار دیابت نبودند و فقط ۲ نفر اختلال در قند خون ناشتا (impaired fasting glucose) داشتند. در مطالعه‌ای در ترکیه نیز هیچ‌کدام مبتلا به دیابت نبودند. در مطالعات دیگر، شیوع آن را تا ۲ درصد گزارش کرده‌اند[۱۷-۱۹] در مطالعه‌ی چند مرکزی فانگ که در کانادا، امریکا و انگلستان انجام شده است، دیده شد که ایجاد عوارض بیماران تالاسمی ماژور که خون دریافت می‌کنند، بیشتر از کم‌خونی سلول داسی شکل است و به مدت زمانی که بیماران تحت درمان تزریق خون بوده‌اند بستگی دارد. هم‌چنین ایجاد عوارض غددی در بیماران با بیماری سلول داسی شکل که تحت درمان با خون بوده‌اند، با آن‌هایی که تزریق خون نداشته‌اند تفاوت زیادی نداشت و احتمالاً بیماری زمینه‌ای آن‌ها در

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-01]

میزان آسیب بافتی ناشی از آهن موثر می‌باشد.[۱۹] در این مطالعه، ۳۰ درصد بیماران مذکر، سطح تستوسترون کمتر از طبیعی داشتند و سطح LH آن‌ها طبیعی یا پایین بود که هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک برای آن‌ها مطرح می‌شود و مشابه نتایج مطالعه osegbe [۱۶] و Friedman و همکارانشان[۲۲] می‌باشد. در مطالعه osegbe[۲۲] و abbasi[۷] علت هیپوگنادیسم در این بیماران، نارسایی بیضه (اولیه) گزارش شده است، ولی در مطالعه el-hazmi[۲۳]، modebe[۲۴] و Dada[۶] و Taddesse[۲۵]، علت زمینه‌ای هیپوگنادیسم ثانویه به درگیری هیپوفیز گزارش شده است و با نتایج مطالعه ما نیز هم‌خوانی دارد، چرا که علت آن می‌تواند ناشی از رسوب آهن در هیپوفیز به دلیل همولیز و افزایش بار آهن[۱۹] در این بیماران باشد. در مطالعه ما ارتباطی بین سطح فریتین با هیپوگنادیسم دیده نشد که می‌تواند به دلیل حجم نمونه کم باشد و بررسی‌های بیشتری با حجم نمونه‌ی بالاتر توصیه می‌شود. هم‌چنین یکی از دلایل هیپوگنادیسم مرکزی استفاده از اپیوم و داروهای مخدر است که در بیماران با کم‌خونی سلول داسی شکل به دلیل حملات درد اغلب از آن‌ها استفاده می‌شود و می‌تواند عامل هیپوگنادیسم مرکزی در آن‌ها باشد که در مطالعه‌ی ما مصرف این مواد در بیماران مشخص نشده بود. در مطالعه‌ی اخیر نیز که توسط Abudu EK. و همکارانش انجام شده است، میانگین سطح تستوسترون در افراد بیمار نسبت به افراد شاهد غیربیمار کاهش داشت. در ۹۳/۶ درصد بیـــماران تستوسترون کمتر از مقدار طبیعی بود، در حالی‌که این میزان در افراد غیر بیمار ۲۵ درصـد بود.[۲۶] در این مطالعه، شیوع هیپرپرولاکتینمیا ۵۳/۰۳ درصد بود که ۶۱/۱ درصد در مردان و ۴۳/۳ درصد در زنان بود. در مطالعه osegbe[۱۶]، ۳۹ درصد بیماران مذکر دچار هیپرپرولاکتینمی بودند. هیپرپرولاکتینمی می‌تواند دلایل متعددی مانند هیپوگنادیسم، هیپوتیرویدیسم و مصرف داروها مانند اپیوم که مصرف آن در این بیماران بالا است، داشته باشد. سطح پرولاکتین در مطالعات دیگر بررسی نشده است. اختلالات غدد جنسی در زنان با بیماری سلول داسی شکل کمتر گزارش شده است و برعکس مردان اغلب نازایی ندارند.[۲۷] در مطالعه‌ی ما نیز هیپوگنادیسم در آن‌ها شایع نبود. میانگین سن منارک در دختران بیمار ۱۶/۷ سال بود که در مقایسه با ۱۵/۴ ســال (با ۲/۴ سال تأخیر) گزارش شده در مطالعه Serjeant GR و همکارانش[۸] روی ۹۹ بیمار هموزیگوت، کمی بیش‌تر است که نشان‌دهنده‌ی تأخیر سن منارک بیش از بیماران مورد بررسی در این مطالعه بود. این می‌تواند ناشی از عدم کنترل مناسب بیماری و استفاده بیشتر از تزریق خون برای درمان بیماری باشد. در این مطالعه، حدود نیمی از بیماران نمایه‌ی توده‌ی بدنی کمتر از طبیعی داشتند. به نظر می‌رسد پایین بودن این نمایه در بیماران نشان‌دهنده‌ی اختلال در رشد و نمو بیماران باشد؛ هرچند ممکن است علل مختلفی از جمله وضعیت تغذیه، سطح اقتصادی اجتماعی و شدت بیماری سبب این کاهش شده باشد. در این مطالعه درصد بیشتری از بیماران دچار هیپوپاراتیرویدی بودند که می‌تواند ناشی از استفاده بیشتر از تزریق خون در درمان بیماران باشد، که مشابه آن در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با فراوانی بالا دیده می‌شود. اگر چه سطح سرمی ویتامین D در این بیماران اندازه‌گیری نشده، ولی PTH بالا در بعضی بیماران می‌تواند ناشی از هیپرپاراتیرویدی ثانویه به دلیل کمبود ویتامین D در این بیماران باشد، چون کمبود ویتامین D در این بیماران نسبت به افراد دیگر جامعه شایع‌تر می‌باشد.[۲۸-۳۰]

۶۵/۱ درصد بیماران به یک یا چند اختلال غددی دچار بودند که نشان‌دهنده‌ی میزان بالای ابتلا به اختلالات غددی در این بیماران می‌باشد. اختلالات غددی در این مطالعه در مقایسه با آمار ۱۳ درصدی آن در مطالعه Fung و همکارانش[۱۹] که بر روی ۱۹۹ بیمار مبتلا انجام شده، بیش‌تر می‌باشد که احتمالاً این میزان بالا می‌تواند به علت شروع زودرس و بیشتر درمان با تعویض خون در کشور ما باشد. هم‌چنین احتمال دارد بیمارانی که جهت انجام این مطالعه همکاری نموده‌اند، مراقبت طبی و پی‌گیری درمان کمتری داشته و اختلالات فوق در آن‌ها شایع‌تر باشد. در این مطالعه، میانگین سنی افراد مذکر مبتلا به هیپوگنادیسم ۲۶ سال بود. این میانگین سنی در مورد اختلال هیپرپرولاکتینمی، حدوداً ۳۰ سال و در مورد هیپوتیرویدی، حدوداً ۳۳ سال بوده، که این میزان تا حدودی نشان‌دهنده‌ی سن پائین ابتلا به این اختلالات در این بیماران می‌باشد که می‌تواند به دلیل استفاده‌ی بیشتر از تزریق خون در درمان بیماران باشد. در مطالعات پیشین، مدت درمان با تزریق خون با افزایش اختلالات غـــددی همراه بوده است.[۱۹] در این مطالعه، مدت درمان بیماران ارزیابی نشد. سن بیماران، فاکتور مؤثری در ابتلا به اختلالات غددی بود. لذا به افراد بیمار، به ویژه بالای ۱۵ سال باید توجه بیشتری در زمینه ارزیابی اختلالات غددی داشت. با توجه به نتایج فوق و شیوع بالای اختلالات غددی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-01]

در این بیماران، بررسی دوره‌ای بیماران از سنین پایین‌تر، به خصوص در افرادی که تحت درمان با تزریق خون هستند، توصیه می‌شود.

References

1. Sickle Cell Disease Guideline Panel: Sickle cell disease: screening, diagnosis, and management 93-0562. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. April 1993.
2. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008; 4: 102-9.
3. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. Am J Med 1994; 96: 155-62.
4. Phillips G Jr, Becker B, Keller VA, Hartman J 4th. Hypothyroidism in adults with sickle cell anemia. Am J Med 1992; 92: 567-70.
5. Khaled El Baba, Mira S. Zantout, Sami T. Azar. Endocrinologic Diseases in Hemoglobinopathies. The Endocrinologist 2009: 19: 44-7.
6. Dada OA, Nduka EU. Endocrine function and haemoglobinopathies: relation between the sickle cell gene and circulating plasma levels of testosterone, luteinising hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in adult males. Clin Chim Acta 1980; 105: 269–73.
7. Abbasi AA, Prasad AS, Ortega J, Congco E, Oberleas D. Gonadal function abnormalities in sickle cell anemia. Studies in adult male patients. Ann Intern Med 1976; 85: 601-5.
8. Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. Arch Dis Child 2001; 85: 375-8.
9. Graham C, Maude GH, Serjeant GR. Delayed menarche in homozygous sickle cell disease. West Indian Med J 1986; 35: 18-22.
10. Singhal A, Gabay L, Serjeant GR. Testosterone deficiency and extreme retardation of puberty in homozygous sickle cell disease .West Indian Med J 1995; 44: 20-3.
11. Oliveira PM, Póvoa LC, Oliveira MH, Pfeiffer WC. Study of zinc and growth hormone in sickle cell disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 773-9.
12. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease Br J Haematol 2007; 136: 666–72.
13. Buison AM, Kawchak DA, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS, et al. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. J Pediatr2004; 145: 622–7.
14. Fung EB, Kawchak DA, Zemel BS, Rovner AJ, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Markers of bone turnover are associated with growth and development in young subjects with sickle cell anemia. Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 620-3.
15. Parshad O, Stevens MC, Hudson C, Rosenthal J, Melville GN, Dunn DT, et al. Abnormal thyroid hormone and thyrotropin levels in homozygous sickle cell disease. Clin Lab Haematol 1989; 11: 309–15.
16. Osegbe D. N, Akinyanju O. Testicular dysfunction in men with sickle cell disease. Postgrad Med J 1987; 63: 95–8.
17. Mohapatra MK. Type 1 diabetes mellitus in homozygous sickle cell anemia. J Assoc Physicians India 2005; 53: 895–6.
18. Alayash AI, al-Quorain A. Prevalence of diabetes mellitus in individuals heterozygous and homozygous for sickle cell anemia. Clin Physiol Biochem 1989; 7: 87–92.
19. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. Br J Haematol 2006; 135: 574-82.
20. Ozen S, Unal S, Erçetin N, Taşdelen B. Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell anemia.Turk J Haematol 2013; 30: 25-31.
21. Reid HL, Ene MD, Photiades DP, Famodu AA. Insulin-dependent diabetes mellitus in homozygous sickle cell anaemia. TropGeogr Med 1990; 42: 172-3.
22. Friedman G, Freeman R, Bookchin R, Boyar R, Murthy G, Hellman L. Testicular function in sickle cell disease. Fertil Steril 1974; 25: 1018–21.
23. el-Hazmi MA, Bahakim HM, al-Fawaz I. Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. J Trop Pediatr 1992; 38: 307–13.
24. Modebe O, Ezeh UO. Effect of age on testicular function in adult males with sickle cell anemia. Fertil Steril 1995; 63: 907–12.
25. Taddesse A, Woldie IL, Khana P, Swerdlow PS, Chu JW, Abrams J, et al. Hypogonadism in Patients with Sickle Cell Disease: Central or Peripheral?. Acta Haematol 2012; 128: 65-8.
26. Abudu EK, Akanmu SA, Soriyan OO, Akinbami AA, Adediran A, Adeyemo TA, et al. Serum testosterone levels of HbSS (sickle cell disease) male subjects in Lagos, Nigeria. BMC Res Notes 2011; 17: 298-302.
27. Smith-Whitley K. Reproductive issues in sickle cell disease. Blood 2014; 124: 3538-43.
28. Buison AM, Kawchak DA, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. J Pediatr 2004; 145: 622-7.
29. Rovner AJ, Stallings VA, Kawchak DA, Schall JI, Ohene, Frempong K, Zemel BS. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. J Am Diet Assoc 2008; 108: 1512-6.
30. Akohoue SA, Shankar S, Milne GL, Morrow J, Chen KY, Ajayi WU, et al. Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. Pediatr Res 2007; 61: 233-8.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-01]

Original Article

Evaluating the Prevalence of Endocrinopathies and Metabolic Disorders in Patients Suffering from Sickle Cell Anemia in Kerman

Gozashti MH[1], Moazed V[2], Anvari SO[3], Mashrouteh M[4]

[1]Endocrinology and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Science, & [2]Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, & [3]Gastroenterology and Hepatology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Science, & [4]Modeling in Health Research Center, Institute for Future Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R. Iran

e-mail: drmahdieh@yahoo.com

Received: 27/09/2015 **Accepted**: 21/11/2015

Abstract

Introduction: Sickle Cell Disease, Hemoglobinopathy which often requires frequent blood transfusions, is an excessive deposition of iron in the tissues, often resulting in endocrine disorders. This study aimed to determine the prevalence of endocrinopathies and metabolic disorders in patients suffering from sickle cell anemia in Kerman. Materials and Method: This cross-sectional study was conducted on 66 patients, suffering from sickle cell anemia. An information form was completed for all patients and blood samples were obtained for laboratory tests such as fasting blood sugar, serum TSH level, free T4 level, serum LH and FSH levels, serum PTH, total Ca, P and serum prolactin levels. Serum testosterone- and serum estradiol levels were checked separately, based on gender. Results were compared with normal laboratory tests, and statistically analyzed. Results: In this study, sickle cell anemia patients, aged 14–59 were evaluated. None of the patients had diabetes mellitus. Hypothyroidism was observed in 24.2% of patients, hypoparathyroidism in 12.5%, hypogonadism in 21.2% and hyperprolactinemia in 53%. Overall, 65.1% were found to be suffering from endocrine disorders. Statistically significant differences were seen between endocrinopathies and age. Conclusion: Results showed age to be the important factor in endocrine disorders. Timely and appropriate treatments (including blood transfusion and receiving iron chelators) can evidently reduce iron overload in these patients and prevent its endocrine complications.

Keywords: Sickle cell anemia, Hypothyroidism, Hypoparathyroidism, Hypogonadism

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-01]