

## مقایسه اثربخشی هورمون رشد، اکساندرولون، لتروزول و آناستروزول بر میزان افزایش قد در کودکان و نوجوانان مبتلا به کوتاه قدی ایدیوپاتیک (ISS): مطالعه مروری منظم و متآنالیز

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۲۰ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۳/۲۷ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۲۴ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۹/۰۱

**زمینه و هدف:** مصرف هورمون رشد داروهای لتروزول، اکساندرولون و آناستروزول می‌تواند باعث افزایش قد در کودکان و نوجوانان گردد. با توجه به این که برآوردی کلی از میزان تاثیر این داروها بر افزایش قد کودکان و نوجوانان با کوتاه قدی ایدیوپاتیک (ISS) وجود ندارد و مطالعات مختلف برآوردهای متفاوتی ارائه داده‌اند، هدف این مطالعه مقایسه اثر هورمون رشد، لتروزول، اکساندرولون، آناستروزول و ترکیب هورمون رشد و مهارکننده‌های آروماتاز بر افزایش قد در کودکان و نوجوانان مبتلا به (ISS) به روش متآنالیز است.

**روش بررسی:** با جست‌وجو در پایگاه‌های الکترونیکی ISI، Scopus، Web of Science، Google Scholar، Cochrane و PubMed با استفاده از کلید واژه‌های Body Height، Short Stature، Aromatase، Idiopathic، Inhibitors، Oxandrolone، Anastrozole، Letrozole و Growth Hormone مطالعات بالینی تصادفی شده (RCT) که به بررسی اثر ترکیب هورمون رشد و داروهای مهارکننده آروماتاز، هورمون رشد، لتروزول، اکساندرولون و آناستروزول بر افزایش قد در کودکان و نوجوانان مبتلا به کوتاه قدی پرداخته‌اند استخراج شد. برای سنجش میزان افزایش قد از شاخص نمره انحراف معیار قد (HSDS) پیش و پس از مداخله استفاده شد.

**یافته‌ها:** شاخص افزایش قد (HSDS) با مصرف ترکیب هورمون رشد و یکی از داروهای مهارکننده آروماتاز (۱/۵۸- SMD=۰/۹۸٪/۹۵CI=۰/۳۸) با مصرف داروی هورمون رشد (۱/۱۴-۰/۶۲ SMD=۰/۸۸٪/۹۵CI=۰/۳۸) با مصرف داروی لتروزول (۱/۱۶-۰/۱۱ SMD=۰/۸۳٪/۹۵CI=۰/۱۱) با مصرف داروی اکساندرولون (۱۲/۹۹-۰/۵۶ SMD=۰/۵۶٪/۹۵CI=۰/۰۰) و با مصرف آناستروزول (۰/۷۳-۰/۰۰ SMD=۰/۳۱٪/۹۵CI=۰/۰۰) به دست آمد، که نشان می‌دهد همه داروهای مذکور در افزایش قد تاثیر معناداری داشته‌اند. (P<۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** هرچند که تاثیرگذاری داروی هورمون رشد بر افزایش قد، بیشتر از داروهای مهارکننده آروماتاز بود اما با اضافه کردن یکی از مهارکننده‌های آروماتاز به هورمون رشد می‌توان اثربخشی هورمون رشد را افزایش داد.

**کلمات کلیدی:** آناستروزول، مهارکننده‌های آروماتاز، قد، هورمون رشد، ایدیوپاتیک، لتروزول، اکساندرولون، کوتاه قدی.

سمیرا شیری<sup>۱</sup>، محمود قاسمی<sup>۲</sup>، خیراله اسدالهی<sup>۳</sup>، مریم دلدار<sup>۱</sup>، کوروش سایه‌میری<sup>\*۱</sup>

۱- گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.  
۲- مرکز توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۳- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

\* نویسنده مسئول: ایلام، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دانشکده پزشکی، گروه آمار زیستی.

تلفن: ۰۸۴۱-۲۲۲۷۱۲۰

E-mail: sayehmiri@razi.tums.ac.ir

### مقدمه

کوتاهی قد ایدیوپاتیک (Idiopathic Short Stature (ISS)) به صورت قد بیش از دو انحراف معیار پایین‌تر از میانگین قد برای یک جنس و گروه سنی که بدون شواهدی از بیماری‌های سیستمیک و جنس

و گروه سنی که بدون شواهدی از بیماری‌های سیستمیک و یا اختلالات هورمونی، تغذیه‌ای، کروموزومی و یا روان‌شناختی باشند، تعریف می‌شود.<sup>۱،۲</sup> تعاریف گوناگونی از قبیل کوتاه قدی طبیعی، تاخیر در رشد و بلوغ (CDGP)، کوتاه قدی خانوادگی (قد کمتر از محدوده نرمال اما در محدوده قد هدف خانوادگی) و کوتاه قدی غیر خانوادگی (قد

## روش بررسی

مطالعه حاضر یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز است که براساس چک لیست PRISMA تدوین شده است.

انواع مطالعات: معیارهای ورود شامل مطالعات کارآزمایی بالینی بود که شرکت کنندگان آنها کودکان و نوجوانان ۱۶-۴ ساله مبتلا به کوتاه قدی ایدیوپاتیک بودند که در هنگام تولد دارای قد نرمال بوده و کمبود هورمون رشد نداشتند. معیارهای خروج شامل مطالعاتی که اندازه اثر مورد نظر (HSDS) را گزارش نکردند و یا افراد مورد مطالعه دچار سندرم ترنر (Turner syndrome) یا مک کن آلبریت (McCune-Albright syndrome) بودند.

انواع مداخلات: داروهای لتروزول، اکساندرولون و آناستروزول به صورت قرص خوراکی و هورمون رشد به صورت تزریقی در دوزها و زمان‌های پیگیری مختلف از ۴-۱ سال و در مقایسه با دارونما و یا گروهی که هیچ درمانی دریافت نکردند بررسی شده‌اند و پیامد مورد نظر، میزان افزایش قد است که در مطالعات با معیار Height standard deviation score (HSDS) گزارش شده است.

روش جست‌وجو: مطالعات با جست‌وجو در پایگاه‌های داده الکترونیکی ISI، Cochrane، ISI، و موتور جست‌وجوی Google scholar شناسایی شده و با بررسی فهرست منابع مقالات و مشاوره با فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، مقالات مرتبط انتخاب شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

جست‌وجو با استفاده از کلیدواژه‌های Height، Short stature، Growth plate، Aromatase inhibitors، Anastrozole، Oxandrolone، Letrozole، انجام شد. هیچ محدودی زمانی برای جست‌وجو در نظر گرفته نشد. ابتدا عنوان و چکیده مقالات بررسی شده و مقالات مرتبط شناسایی شدند، سپس متن کامل مقالات بررسی شده و مواردی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند انتخاب شدند. ارزیابی واجد شرایط بودن توسط دو نفر به طور مستقل انجام شد و اختلاف نظر بین آنها با توافق حل شد و یا به نفر سوم ارجاع داده شد. اطلاعات استخراج شده از مقالات در یک چک لیست آورده شد.

کمتر از محدوده نرمال و خارج از محدوده قد هدف خانوادگی) برای ISS مورد استفاده قرار گرفته است.<sup>۴،۵</sup>

کودکان و نوجوانان کوتاه قد ممکن است در زندگی روزمره با مشکلات ناشی از محدودیت‌های فیزیکی مربوط به قد و موانع محیطی برای استقلال خود از قبیل مشکل در دسترسی به اجسام در مکان‌های بلند، وضعیت دید محدود و ناکافی نسبت به تخته به دلیل وجود صندلی‌هایی که برای قد آنها مناسب نیست و سایر فعالیت‌های تفریحی و ورزشی که سایر بچه‌های هم‌سن آنها می‌توانند دسترسی داشته باشند مواجه شوند.<sup>۶</sup> علاوه بر این کودکان کوتاه قد با مشکلات اجتماعی، تحصیلی و روان‌شناختی ناشی از شرایطشان از قبیل خجالت کشیدن، اعتماد به نفس پایین، اختلال در تصویر ذهنی از بدن خود و عدم توانایی اجتماعی مورد انتظار سن مواجه هستند. عموماً اعتقاد بر این است که درمان کودکان مبتلا به کوتاه قدی و بلندتر شدن قد آنها، سلامت روانی و اجتماعی آنها را بهبود می‌بخشد.<sup>۸،۹</sup>

تاکنون مطالعات مختلفی برای بررسی تاثیر هورمون رشد، اکساندرولون، لتروزول و آناستروزول بر میزان افزایش قد در کودکان و نوجوانان مبتلا به ISS انجام شده است. مطالعه Salehpour و همکاران نشان داد که مصرف قرص لتروزول و اکساندرولون در گروه درمان، HSDS را ۰/۶۴ افزایش داده درحالی‌که گروهی که پلاسبو دریافت کرده بودند فقط ۰/۰۲ افزایش در HSDS داشتند.<sup>۹</sup>

مطالعه Maurus و همکاران نشان داد که مصرف داروی آناستروزول HSDS را ۰/۲۲ افزایش داد، در حالی‌که گروهی که پلاسبو دریافت کرده بودند فقط ۰/۰۳ افزایش در HSDS داشتند.<sup>۱۰</sup> مطالعه Pedrosa و همکاران نیز با هدف شناسایی کارآیی درمانی مهارکننده‌های آروماتاز در بهبود رشد و توصیف عوارض جانبی بالقوه در طول درمان ۹۶ نوجوان، از جمله ۲۲ بیمار که پیش از آن به قد نهایی رسیده بودند انجام شد.<sup>۱۱</sup>

با توجه به این‌که HSDS های متفاوتی در مطالعات مختلف گزارش شده است و یک برآورد کلی از میزان تاثیر هر دارو بر افزایش قد در دسترس نیست، بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه میزان اثربخشی داروهای هورمون رشد، اکساندرولون، لتروزول، آناستروزول و ترکیب هورمون رشد و داروهای مهارکننده آروماتاز بر میزان افزایش قد در کودکان و نوجوانان مبتلا به ISS به روش متاآنالیز انجام گرفته است.

## یافته‌ها

برای اطمینان از اعتبار واجد شرایط بودن آزمایشات تصادفی، مواردی از قبیل مناسب بودن تصادفی‌سازی، کورسازی بیماران، جمع‌آوری‌کنندگان داده و ارزیابی‌کننده نتایج نیز با استفاده از نرم‌افزار Review Manager 5.3, Cochrane training, UK بررسی گردید. برای ترکیب نتایج مطالعات از مدل اثرات ثابت یا تصادفی (با توجه به ناهمگنی مطالعات) استفاده شد. با استفاده از آماره Q و شاخص I<sup>2</sup> میزان ناهمگنی مطالعات بررسی شد. متا‌رگرسیون نیز براساس سن انجام شد. جزئیات مقالات وارد شده در متا‌آنالیز در جدول ۱ ارائه شده است.

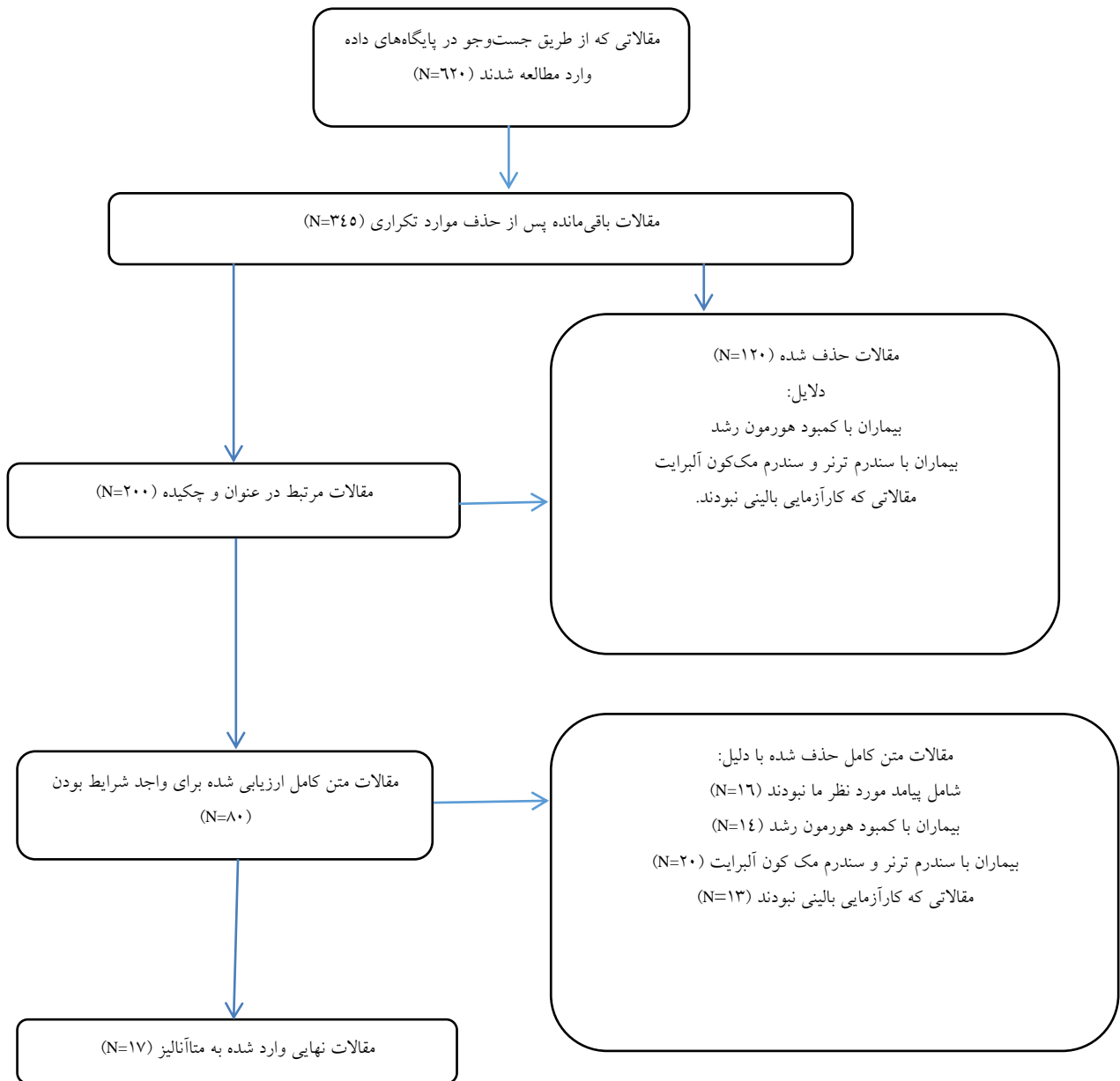
نتایج: با جست‌وجو در پایگاه‌های استنادی مقالات، ۶۲۰ مقاله شناسایی شد. با حذف موارد تکراری، ۳۴۵ مورد باقی ماند که با بررسی عنوان و چکیده آن‌ها، ۲۰۰ مطالعه مرتبط با موضوع یافت شد که ۱۲۰ مورد با توجه به رعایت نشدن معیارهای ورود و خروج مطالعات حذف شدند. متن کامل ۸۰ مقاله باقی‌مانده ارزیابی شد که ۶۳ مورد به‌دلایلی از جمله وجود بیماری یا سندرم خاصی در افراد، از بررسی خارج شدند و در نهایت ۱۷ مطالعه وارد بررسی سیستماتیک و متا‌آنالیز شد (نمودار ۱).

میزان تغییرات ایجاد شده در HSDS با مصرف هر یک از داروها: در بررسی ناهمگنی مطالعات انجام شده روی ترکیب هورمون رشد و یکی از مهارکننده‌های آروماتاز، I<sup>2</sup>=۷۱٪ با P=۰/۰۱ به‌دست آمد که نشان‌دهنده ناهمگنی در مطالعات است، بنابراین ترکیب مطالعات با استفاده از مدل اثرات تصادفی انجام شد.

برای بررسی میزان افزایش در HSDS، با مصرف ترکیب هورمون رشد و یکی از داروهای مهارکننده آروماتاز (۱/۵۸- SMD=۰/۹۸٪/۹۵CI=۰/۳۸ به‌دست آمد. پس می‌توان گفت ترکیب داروهای مهارکننده آروماتاز با هورمون رشد HSDS را ۰/۹۸ افزایش می‌دهد.<sup>۱۱</sup> به همین ترتیب ترکیب مطالعاتی که تاثیر هورمون رشد را بر افزایش قد بررسی کردند با استفاده از مدل اثرات ثابت انجام شد. با مصرف داروی هورمون رشد (SMD=۰/۸۸٪/۹۵CI=۰/۶۲-۱/۱۴) به‌دست آمد.<sup>۱۵</sup> در مطالعاتی که برای بررسی تاثیر داروی لتروزول بر افزایش قد انجام شده است، با توجه به وجود ناهمگنی ترکیب مطالعات با استفاده از مدل اثرات تصادفی صورت گرفت، (SMD=۰/۸۳٪/۹۵CI=۰/۱۶-۱/۵۱) به‌دست آمد، در واقع داروی لتروزول HSDS را ۰/۸۳ افزایش می‌دهد.<sup>۱۴، ۱۵</sup>

جدول ۱: اطلاعات مطالعات انتخاب شده

نویسنده	کشور	تعداد	جنسیت	سن	زمان پیگیری
Salehpou	Iran	۹۱	پسر	۱۲/۶-۱۴/۶	۲ سال
Matti Hero	Finland	۲۳	پسر	۹-۱۴/۵	۲ سال
Nelly Mauras	Florida	۷۶	پسر	۱۲-۱۸	۲ سال
Ludmila Fernandes	Brazil	۴۵	پسر	۱۲/۲-۱۴/۴	۲ سال
Darrell M	California	۴۰	پسر	۱۱/۵-۱۳/۳	۱ سال
Anya Rothenbuhler	France	۲۴	پسر	۱۴/۱-۱۶/۳	۲ سال
Matti Hero	Finland	۱۷	پسر	۱۴/۱-۱۵/۹	۱ سال
Ellen Werber Leschek	Cincinnati, Ohi	۳۳	پسر	۹-۱۶	۴ سال
ElizabethSMcCaughe	England	۱۴	دختر	۵/۸۶-۶/۶۲	۲ سال
G A Kamp	Netherlands	۳۵	پسر و دختر	۴-۱۰	۲ سال
ETIENNE E	Switzerland	۲۴	پسر	۹/۷-۱۳/۳	۱ سال
Eeico J. Schroor	Netherlands	۲۳	پسر	۱۳/۱-۱۴/۹	۳ سال
Nelly Mauras	Florida	۵۲	پسر	۱۳/۵-۱۴/۱	۱ سال
Tero Varimo	England	۲۰	پسر	۹/۷-۱۳/۳	۲ سال
Kerstin Albertsson	Sweden	۱۲۶	پسر و دختر	۱۰/۲-۱۲/۸	۱ سال
JOHN G	New York	۹۴	پسر و دختر	۹/۱-۱۴/۷	۳/۵ سال
Kim Shams	New York	۲۷	پسر	۱۳/۶-۱۳/۸	۲ سال



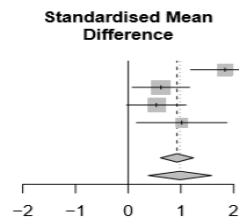
نمودار ۱: فلوجارت مراحل ورود مقالات به متآنالیز

برای بررسی تاثیر داروی آناستروزول بر افزایش قد با استفاده از مدل اثرات تصادفی،  $SMD=0.31$  ( $95\%CI=0.00-0.63$ ) به دست آمد. به عبارتی این دارو باعث  $0.31$  افزایش در HSDS می‌شود. (نمودار ۲).  
۲۰۱۳و۱۰

در بررسی تاثیر داروی اکساندرولون بر افزایش قد، ترکیب مطالعات با استفاده از مدل اثرات ثابت صورت گرفت و  $-0.99$  اکساندرولون، HSDS،  $0.56$  افزایش می‌یابد.  
۲۴و۲۲۹

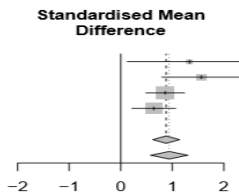
Study	Experimental		Control		Standardised Mean Difference	SMD	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)	
	Total Mean	SD	Total Mean	SD						
1	26	-1.25	0.6100	26	-2.30	0.5100	1.84	[1.18; 2.50]	22.9%	25.0%
2	27	-0.40	0.9000	27	-1.00	1.0000	0.62	[0.07; 1.17]	32.9%	27.4%
3	25	-0.50	0.5000	25	-0.80	0.6000	0.53	[-0.03; 1.10]	30.9%	27.0%
4	12	-1.10	0.4000	12	-1.70	0.7000	1.02	[0.16; 1.88]	13.3%	20.6%
<b>Fixed effect model</b>	<b>90</b>		<b>90</b>			<b>0.93</b>	<b>[0.61; 1.24]</b>	<b>100.0%</b>		
<b>Random effects model</b>						<b>0.98</b>	<b>[0.38; 1.58]</b>		<b>100.0%</b>	

Heterogeneity:  $I^2 = 71\%$ ,  $\tau^2 = 0.2655$ ,  $p = 0.01$



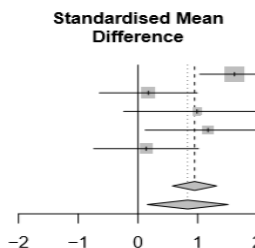
Study	Experimental		Control		Standardised Mean Difference	SMD	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)	
	Total Mean	SD	Total Mean	SD						
1	8	-1.14	1.0600	6	-2.37	0.4600	1.34	[0.13; 2.54]	4.6%	8.0%
2	17	-1.80	0.5000	18	-2.60	0.5000	1.56	[0.79; 2.33]	11.3%	16.9%
3	79	-1.40	0.8600	47	-2.10	0.7100	0.86	[0.48; 1.24]	47.2%	39.6%
4	36	-1.50	0.8000	58	-2.10	1.0000	0.64	[0.21; 1.07]	36.9%	35.4%
<b>Fixed effect model</b>	<b>140</b>		<b>129</b>			<b>0.88</b>	<b>[0.62; 1.14]</b>	<b>100.0%</b>		
<b>Random effects model</b>						<b>0.94</b>	<b>[0.58; 1.30]</b>		<b>100.0%</b>	

Heterogeneity:  $I^2 = 38\%$ ,  $\tau^2 = 0.0502$ ,  $p = 0.19$



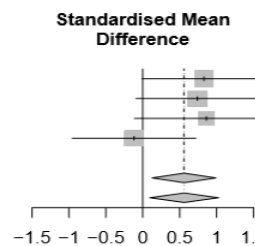
Study	Experimental		Control		Standardised Mean Difference	SMD	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)	
	Total Mean	SD	Total Mean	SD						
1	31	-2.27	0.4100	30	-2.86	0.3000	1.62	[1.03; 2.20]	40.4%	25.2%
2	11	-2.00	0.5000	12	-2.10	0.6000	0.17	[-0.65; 0.99]	20.4%	21.3%
3	6	-0.20	1.3000	6	-1.40	0.9000	0.99	[-0.24; 2.22]	9.1%	15.3%
4	9	-0.40	0.7000	8	-1.20	0.5800	1.17	[0.12; 2.23]	12.4%	17.7%
5	10	-2.60	0.7000	10	-2.70	0.7000	0.14	[-0.74; 1.01]	17.8%	20.4%
<b>Fixed effect model</b>	<b>67</b>		<b>66</b>			<b>0.95</b>	<b>[0.58; 1.32]</b>	<b>100.0%</b>		
<b>Random effects model</b>						<b>0.83</b>	<b>[0.16; 1.51]</b>		<b>100.0%</b>	

Heterogeneity:  $I^2 = 67\%$ ,  $\tau^2 = 0.3835$ ,  $p = 0.02$



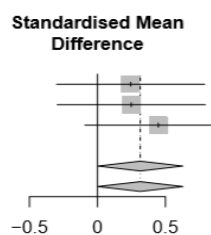
Study	Experimental		Control		Standardised Mean Difference	SMD	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)	
	Total Mean	SD	Total Mean	SD						
1	11	-2.10	0.4000	13	-2.40	0.3000	0.83	[-0.01; 1.67]	26.5%	26.3%
2	11	-2.00	0.7000	13	-2.40	0.3000	0.74	[-0.09; 1.58]	27.0%	26.8%
3	9	-2.60	0.5000	9	-3.10	0.6000	-0.86	[-0.12; 1.84]	19.7%	20.3%
4	14	-2.12	0.7900	9	-2.01	1.0500	-0.12	[-0.96; 0.72]	26.8%	26.6%
<b>Fixed effect model</b>	<b>45</b>		<b>44</b>			<b>0.56</b>	<b>[0.12; 0.99]</b>	<b>100.0%</b>		
<b>Random effects model</b>						<b>0.56</b>	<b>[0.09; 1.03]</b>		<b>100.0%</b>	

Heterogeneity:  $I^2 = 13\%$ ,  $\tau^2 = 0.0299$ ,  $p = 0.33$



Study	Experimental		Control		Standardised Mean Difference	SMD	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)	
	Total Mean	SD	Total Mean	SD						
1	26	0.20	0.7000	26	0.00	0.9000	0.24	[-0.30; 0.79]	33.1%	33.1%
2	26	-1.18	0.2700	26	-1.40	1.2000	0.25	[-0.30; 0.80]	33.1%	33.1%
3	27	-1.05	0.1100	27	-1.10	0.1100	0.45	[-0.09; 0.99]	33.8%	33.8%
<b>Fixed effect model</b>	<b>79</b>		<b>79</b>			<b>0.31</b>	<b>[0.00; 0.63]</b>	<b>100.0%</b>		
<b>Random effects model</b>						<b>0.31</b>	<b>[0.00; 0.63]</b>		<b>100.0%</b>	

Heterogeneity:  $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0$ ,  $p = 0.84$



نمودار ۲. تغییرات در HSDS با استفاده از ترکیب هورمون رشد و داروهای مهارکننده آروماتاز، هورمون رشد، لتروزول، اکساندرولون، آناستروزول

داروها نتایج به صورت زیر به دست آمد: در افرادی که هورمون رشد دریافت کردند با افزایش سن، میزان تغییر در HSDS با ضریب

ارتباط بین سن و تغییرات در HSDS: با انجام متارگرسیون برای بررسی ارتباط بین سن کودکان و میزان افزایش HSDS در هر یک از

این مطالعه نشان داد که ترکیب هورمون رشد با یکی از داروهای مهارکننده آروماتاز می‌تواند HSDS را ۰/۹۸ افزایش دهد.

با توجه به این‌که هورمون رشد، هم یک داروی گران قیمت است و هم سهم زیادی از واردات دارو را به خود اختصاص داده است، در حالی‌که داروهای مهارکننده آروماتاز هم تولید داخلی دارند و هم از لحاظ اقتصادی به‌صرفه هستند، در نتیجه با ترکیب هورمون رشد با یکی از مهارکننده‌های آروماتاز، می‌توان هم اثربخشی هورمون رشد را زیاد کرد و هم میزان مصرف آن را کاهش داد و در واقع از این طریق هزینه‌های زیاد واردات هورمون رشد کاهش می‌یابد، بنابراین از لحاظ اقتصادی نیز مقرون به‌صرفه خواهد بود.

در مطالعه Mauras و همکاران، HSDS افرادی که لتروزول دریافت کرده بودند ۰/۴۷ افزایش داشته است ولی HSDS گروهی که هورمون رشد دریافت کرده بودند ۰/۹۷ افزایش داشته است، در حالی‌که میزان افزایش HSDS در افرادی که ترکیب هورمون رشد و لتروزول را مصرف می‌کردند ۱/۰۵ بود که این نتایج با نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر کاملاً مطابقت دارد.<sup>۱۲</sup> زیرا نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ترکیب هورمون رشد با یکی از مهارکننده‌های آروماتاز در افزایش میزان HSDS نسبت به داروی هورمون رشد بهتر عمل کرده و هورمون رشد نیز نسبت به لتروزول اثربخشی بهتری بر افزایش قد دارد.

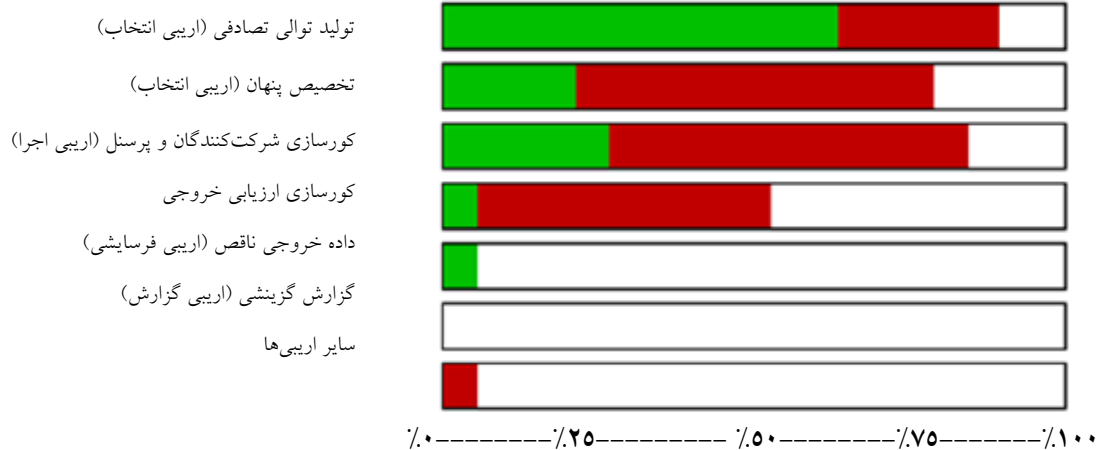
رگرسیون  $\beta = -0.15$  کاهش یافت ( $P = 0.038$ ) که از لحاظ آماری معنادار شد.

همین‌طور افرادی که داروی اکساندرولون مصرف کردند با افزایش سن، میزان تغییر در HSDS با ضریب  $\beta = -0.28$  کاهش یافت ( $P = 0.074$ ). در افرادی که از مهارکننده آروماتاز لتروزول استفاده کردند با افزایش سن، تغییر در HSDS با ضریب  $\beta = 0.37$  به‌طور معناداری افزایش یافت ( $P = 0.045$ ) و به‌طور مشابه در افرادی که آناستروزول استفاده کردند با افزایش سن، تغییر در HSDS با ضریب  $\beta = 0.07$  افزایش یافت ( $P = 0.784$ ).

ارزیابی کیفیت مطالعات: برای اطمینان از اعتبار واجد شرایط بودن آزمایشات تصادفی، مواردی از قبیل تخصیص پنهانی، کورسازی بیماران، جمع‌آوری‌کنندگان داده‌ها و ارزیابی‌کننده نتایج، با استفاده از Review Manager 5.3 بررسی گردید (نمودارهای ۳ و ۴).

### بحث

مطالعه حاضر با هدف مقایسه میزان اثربخشی هورمون رشد و داروهای مهارکننده آروماتاز بر میزان افزایش قد در کودکان و نوجوانان مبتلا به ISS، به‌روش متآنالیز انجام گرفته است. یافته‌های



نمودار ۳: نمودار خطر اربیبی: داوری‌های نویسندگان را در مورد هر خطر اربیبی ارائه شده به‌عنوان درصد در تمام مطالعات شامل بررسی می‌کند.

Anya Rothenbuhler	Daarrell M	Darrell M	Elenco J. Schroor	Elizabeth S McCaughe	Ellen Werber Leschek	ETIENNE E	G A Kamp	JOHN G	Kerstin Albertsson	Kim Shams	Ludmila Fernandes	Matti Hero	Matti Hero	Nelly Mauras	Nelly Mauras	Salehpour	Stefano Zucchini	Tero Varimo
+	+	+	-	-	+	-	+		+			+	+	+	+	+	-	+

تولید توالی تصادفی (اربی انتخاب)  
 تخصیص پنهان (اربی انتخاب)  
 کورسازی شرکت‌کنندگان (اربی اجرا)  
 کورسازی ارزیابی خروجی  
 داده خروجی ناقص (اربی فرسایشی)  
 گزارش‌گزینی (اربی گزارش)  
 سایر اربی‌ها

نمودار: خلاصه خطر اربی: داوری نویسندگان راجع به هرگونه خطر اربی در مورد هر مطالعه را بررسی می‌کند.

داروی هورمون رشد و اکساندرولون اثر بخشی بیشتری بر افزایش قد نسبت به داروهای لتروزول و آناستروزول دارند.

نتیجه‌گیری: با توجه به تاثیر مثبت داروهای مهارکننده آروماتاز بر افزایش قد و همچنین در دسترس بودن و مقرون به صرفه بودن از لحاظ اقتصادی، و این‌که برای تهیه هورمون رشد هم از لحاظ سهولت دسترسی و هم از لحاظ اقتصادی با مشکلات زیادی مواجه هستیم، با صلاح‌دید پزشک می‌توان با اضافه کردن یکی از داروهای مهارکننده آروماتاز به هورمون رشد، هم اثر بخشی آن را بیشتر کرد و هم میزان واردات داروی هورمون رشد را کاهش داد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان مقایسه اثر بخشی هورمون رشد تستوسترون و داروهای مهارکننده آروماتاز بر افزایش قد در کودکان مبتلا به کوتاه‌قدی ایدیوپاتیک به روش متاآنالیز شبکه‌ای با رویکرد مدل خطی تعمیم‌یافته در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۸ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایلام اجرا شده است.

در مطالعه Pedrosa نیز نشان داده شد ارتفاع SDS (تنظیم شده با سن استخوان) به‌طور قابل توجهی در همه گروه‌ها شامل لتروزول، آناستروزول، ترکیب هورمون رشد و آناستروزول و ترکیب هورمون رشد و لتروزول افزایش یافت ( $P < 0.05$ ).

گروه‌های دوم که ترکیب هورمون رشد با مهارکننده‌های آروماتاز بود بیشترین افزایش PAH (قد بالغ پیش‌بینی شده) و TH (قد هدف) را نشان داد ( $P < 0.004$ ) و عوارض جانبی قابل توجهی مشاهده نشد. این مطالعه نشان داد درمان با مهارکننده‌های آروماتاز، به‌ویژه هنگامی که با GH استفاده می‌شود، می‌تواند رشد و دستیابی به ارتفاع هدف را بهبود بخشد. متاآنالیزی که ما انجام دادیم نیز این نتایج را تایید کرد.<sup>۱۱</sup>

بررسی ارتباط سن با میزان افزایش قد نشان داد در افرادی که داروهای هورمون رشد و اکساندرولون مصرف کردند با افزایش سن، HSDS کاهش می‌یابد، اما در افرادی که داروهای لتروزول و آناستروزول دریافت کردند با افزایش سن، HSDS افزایش می‌یابد. بنابراین می‌توان گفت که در کودکان با سنین پایین‌تر مصرف دو

## References

- Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3).
- Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Hormone Res* 1996;45(Suppl. 2):64-6.
- Wit JM. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses: Supplement Issue: Hormone Research 2007, Vol. 68, Suppl. 2: S. Karger; 2007.
- Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature (ISS). *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(3):105-15.
- Gordon M, Crouthamel C, Post EM, Richman RA. Psychosocial aspects of constitutional short stature: social competence, behavior problems, self-esteem, and family functioning. *J Pediatr* 1982;101(3):477-80.
- Holmes CS, Hayford JT, Thomfson RG. Parents' and teachers' differing views of short children's behaviour. *Child Care Health Dev* 1982;8(6):327-36.
- Holmes CS, Hayford JT, Thompson RG. Personality and behavior differences in groups of boys with short stature. *Child Health Care* 1982;11(2):61-4.
- Steinhausen H-C, Stahnke N. Psychoendocrinological studies in dwarfed children and adolescents. *Arch Dis Child* 1976;51(10):778-83.
- Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, Ardeshirpour L, Shamshiri A, Monfared MF, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2010;74(6):428-35.
- Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schwartz ID, et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):823-31.
- Pedrosa LF, de Oliveira JM, Thomé PRV, Kochi C, Damiani D, Longui CA. Height increment and laboratory profile of boys treated with aromatase inhibitors with or without growth hormone. *Horm Metab Res* 2017;49(10):778-85.
- Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J, et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone, or combination in pubertal boys with idiopathic, short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(12):4984-93.
- Rothenbuhler A, Linglart A, Bougnères P. A randomized pilot trial of growth hormone with anastrozole versus growth hormone alone, starting at the very end of puberty in adolescents with idiopathic short stature. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015;2015(1):4.
- Hero M, Toivaiainen-Salo S, Wickman S, Mäkitie O, Dunkel L. Vertebral morphology in aromatase inhibitor-treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty. *J Bone Miner Res* 2010;25(7):1536-43.
- Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(4):1075-9.
- Kamp GA, Waelkens JJ, De Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-Van de Waal H, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 2002;87(3):215-20.
- Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3140-8.
- McCaughy ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet* 1998;351(9107):940-4.
- Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4342-50.
- Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. *Clin Endocrinol* 2006;64(5):510-3.
- Varimo T, Toivaiainen-Salo S, Raivio T, Kerttula L, Dunkel L, Hero M. Letrozole Monotherapy in Pre-and Early-Pubertal Boys Does Not Increase Adult Height. *Front Endocrinol* 2019;10:201.
- Joss EE, Schmidt HA, Zuppinger KA. Oxandrolone in constitutionally delayed growth, a longitudinal study up to final height. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(6):1109-15.
- Schroor EJ, van Weissenbruch MM, Knibbe P, Delemarre-van de Waal HA. The effect of prolonged administration of an anabolic steroid (oxandrolone) on growth in boys with constitutionally delayed growth and puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154(12):953-7.
- Wilson DM, McCauley E, Brown DR, Dudley R, Group B-TGCCS. Oxandrolone therapy in constitutionally delayed growth and puberty. *Pediatrics* 1995;96(6):1095-100.
- Shams K, Cameo T, Fennoy I, Hassoun AA, Lerner SE, Aranoff GS, et al. Outcome analysis of aromatase inhibitor therapy to increase adult height in males with predicted short adult stature and/or rapid pubertal progress: a retrospective chart review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(7-8):725-30.



## Comparison of the growth hormone, oxandrolone, letrozole and anastrozole's impact on the height increase in children and adolescents with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis

Samira Shiri M.Sc.<sup>1</sup>  
 Mahmoud Ghasemi M.D.<sup>2</sup>  
 Khairollah Asadollahi Ph.D.<sup>3</sup>  
 Maryam Deldar M.Sc.<sup>1</sup>  
 Kourosh Sayehmiri Ph.D.<sup>1\*</sup>

1- Department of Biostatistics,  
 Faculty of Health, Ilam University  
 of Medical Sciences, Ilam, Iran.

2- Clinical Developmental  
 Researches Center, School of  
 Medicine, Kermanshah University  
 of Medical Sciences, Kermanshah,  
 Iran.

3- Department of Social Medicine,  
 Faculty of Medicine, Ilam  
 University of Medical Sciences,  
 Ilam, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
 Biostatistics, Faculty of Health, Ilam  
 University of Medical Sciences, Ilam,  
 Iran.  
 Tel: +98-841-2227120  
 E-mail: sayehmiri@razi.tums.ac.ir

### Abstract

Received: 10 Jun. 2021 Revised: 17 Jun. 2021 Accepted: 15 Nov. 2021 Available online: 22 Nov. 2021

**Background:** Short children face many problems throughout their lives. Consumption of growth hormone and the drugs such as Letrozole, Oxandrolone, and Anastrozole can increase the growth of children and adolescents. There is not an overall estimate of the effects of Letrozole, Oxandrolone, and Anastrozole on the growth of children and adolescents with Idiopathic Short Stature (ISS). There are different estimates of the effect of growth hormone and the drugs Letrozole, Oxandrolone, and Anastrozole on growth in children and adolescents with Idiopathic Short Stature. Therefore, the aim of this study was to compare the efficacy of growth hormone, Letrozole, Oxandrolone, Anastrozole, and a combination of growth hormone and aromatase inhibitors on height gain in children and adolescents with idiopathic short stature using meta-analysis method.

**Methods:** Search was done in databases such as; Scopus, Web of Science(ISI), and PubMed using keywords: Idiopathic, Short Stature, Body Height, Aromatase Inhibitors, Growth hormone, Letrozole, Oxandrolone, Anastrozole. Randomized clinical trial studies ,that have investigated the efficacy of growth hormone and aromatase inhibitors on height gain in children and adolescents with short stature, were selected. Height standard deviation score (HSDS) before intervention and after treatment has been used to measure the rate of height increase in various studies. This study was written based on the PRISMA checklist and the heterogeneity of this study was evaluated using the Q statistic and I<sup>2</sup> index.

**Results:** Height increase index (HSDS) was obtained with the use of growth hormone combined with one of the aromatase inhibitors (0.38-3.58=95%CI) (SMD=0.98), with the use of growth hormone (0.62-1.14=95%CI) (SMD=0.88), with the use of Letrozole (0.51-16.51=95%CI) (SMD=0.83), with the use of Oxandrolone (0.99-0.99=95%CI) (SMD=0.56), and with the use of Anastrozole (0.00-0.63=95%CI) (SMD=0.31), which shows that all these drugs have a significant effect on height increase. (P<0.05)

**Conclusion:** Although the effect of growth hormone on height increase was greater than that of aromatase inhibitors, but according to our results, adding an aromatase inhibitor to growth hormone can increase the effectiveness of it.

**Keywords:** anastrozole, aromatase inhibitors, body height, growth hormone, idiopathic, letrozole, oxandrolone, short stature.