

## رابطه سطح آهن خون نوزادان با زنان باردار دچار فقر آهن در شهر تهران

بابک خلیلی حداد<sup>۱\*</sup>

۱. دکتری بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، عضو باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رودهن  
 \* مسوول مکاتبات: گروه زیست‌شناسی، مجتمع دانشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رودهن، رودهن، ایران، تلفن و  
 دورنگار: ۲۱-۷۷۲۹۵۶۲۸-۲۱، پست الکترونیکی: khalili.babak@gmail.com  
 محل انجام تحقیق: دانشکده داروسازی کرمان، آزمایشگاه خصوصی تهران  
 تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۳/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۸/۷

## چکیده

فقر آهن افراد زیادی را در دنیا تحت تاثیر قرار داده است. این امر منجر به آن گردید تا این بیماری به عنوان یکی از موارد سوءتغذیه‌ای شایع در دنیا شناخته شود. فقر آهن را می‌توان در مراحل اولیه از طریق بررسی تغییرات فررتین سرمی، پروتوپورفیرین حاوی یون روی و برخی دیگر از پارامترهای متغیر خونی تشخیص داد. مرحله پیشرفته فقر آهن که تحت عنوان کم‌خونی فقر آهن نامیده می‌شود، زمانی به وقوع می‌پیوندد که کم‌خونی به وضوح در فرد بروز می‌کند. کم‌خونی فقر آهن، اگر در زنان باردار تداوم پیدا کند، می‌تواند سبب بروز اختلالاتی نامناسب در وضعیت جنین، حتی بروز مرگ و میر گردد. مشکلات موجود در تعیین سطح سرمی آهن برسر راه زنان باردار و نوزادان با تست‌های متداول آزمایشگاهی، از جمله مواردی است که بررسی رابطه سطح آهن سرمی مادر و جنین را پیچیده می‌کند. در یک مطالعه مقطعی از زنان باردار و بند ناف نوزادان آنها نمونه‌گیری به عمل آمد. افراد حاضر در این مطالعه در سه دسته افراد دچار تهی‌شدگی از آهن، افراد مبتلا به اریتروپوئز با فقر آهن، افراد مبتلا به کم‌خونی فقر آهن مورد مطالعه قرار گرفتند. در بررسی افراد بین سه گروه، اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های سه‌گانه در زنان باردار از نظر تعداد هفته و رسیدن به انتهای دوره بارداری و میانگین وزن کودکان تازه متولد شده مشاهده نشد. در بررسی تغییرات برخی پارامترها مشخص شد که وخامت وضعیت مادر سبب بروز رفتار مشابه در نوزاد می‌شود، اگر چه این اختلافات از نظر آماری ( $p < 0.05$ ) معنی‌دار نبودند. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که کم‌خونی نوزادان پدیده‌ای کاملاً تصادفی است و ارتباطی با وضع آهن مادر ندارد.

## واژه‌های کلیدی: کم‌خونی فقر آهن، بارداری، مشکلات پیش از تولد

## مقدمه

آن است که فقر آهن مادر، تأثیری بر کم‌خونی جنینی ندارد، ولی برخی تحقیقات، همبستگی مثبتی را بین این دو نشان می‌دهند و مطرح می‌کنند که جنین در طی زندگی داخل رحمی، تحت تأثیر این کم‌خونی قرار می‌گیرد (۷،۸).

مشکلات موجود در تعیین سطح سرمی آهن در زنان باردار و نوزادان، با تست‌های متداول آزمایشگاهی، از

کم‌خونی فقر آهن یکی از بیماری‌های شایع ناشی از سوءتغذیه به شمار می‌رود که می‌تواند در شرایطی باعث مخاطرات فراوانی برای مادر و جنین گردد. از جمله این مصایب می‌توان به زایمان پیش از موعد، باروری خارج رحمی، تاخیر در رشد و نیز مرگ در دوره‌های مختلف بارداری اشاره کرد (۶-۱).

این بیماری حتی در کشورهای توسعه یافته نیز از موارد بحث برانگیز است. اگر چه عقیده برخی متخصصین بر

شلاته شده با یون روی می‌سجد (۲۱-۱۵). می‌توان در روش بسیار سریع ارزان با صحت و دقت بالا و تنها با ۵۰ میکرولیتر خون از فرد با روش تخلیص استونی، ارزیابی درستی از بیماری بدست آورد. این مزیت، سبب رفع مشکل نمونه‌گیری از نوزادان خواهد شد (۲۲).

### مواد و روش‌ها

در شهر تهران طی یک مطالعه مقطعی، نمونه‌گیری خون از زنان باردار و بند ناف نوزادان به عمل آمد. جامعه نمونه در این مطالعه زنان باردار بین سنین ۳۵-۲۸ سال، با طی دوره کامل بارداری ۴۲-۳۸ هفته و به شرط زایمان اول، انتخاب گردیدند. از آنجاییکه تعدد زایمان‌ها سبب تغییر بیشتر در میزان حجم سرم افراد در حین بارداری می‌شود، تصمیم به انتخاب نمونه‌های "زایمان اولی" گرفته شد تا این عامل مخدوش‌کننده حذف گردد. از افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲، هیپرتانسیون و مشکلات قلبی و عروقی در این طرح استفاده نشد.

بر مبنای انجام T-test تعداد نمونه‌ها ۷۰ نفر محاسبه گشت. نمونه خون فرد باردار، در روز بستری جهت زایمان به همراه سایر نمونه‌ها و آزمایش‌های بیمار اخذ گردید. نمونه نوزاد، در لحظه زایمان و از بند ناف گرفته شد. هر نمونه جهت بررسی فراکسیون‌های سرمی و مشاهدات خون تام جداسازی شد. جهت بررسی پارامترهای خون تام و آزمایش‌های اسپکتروفلوروفوتومتری، مقداری از نمونه‌ها به لوله‌های هماتولوژیک منتقل شد. مقدار واجد ماده ضد انعقاد با دستگاه هماتولوژی اتومات (سیسمکس ایکس ای ۲۱۰۰، امریکا) جهت اندازه‌گیری پارامترهای خونی مرتبط شد. فررتین سرمی (Ferritin, FER) و ترانسفرین (Transferrin, TS) با روش ELISA (دیا لیدر، ای ال ایکس ۸۰۰ جی) انجام پذیرفتند. ZPP با روش استخراجی استون مورد مطالعه قرار گرفت. برای این منظور از دستگاه اسپکتروفلوروفوتومتر (شیمادزو، آر - اف ۵۰۰۰، کیوتو، ژاپن) استفاده شد. در نهایت، نتایج با نرم افزار آماری، SPSS نرمال‌سازی

جمله مواردی است که این بررسی را پیچیده می‌کند (۹،۱۰).

تغییرات حجم خون در زمان بارداری مانند افزایش حجم پلاسما و اریتروپوئز می‌تواند تاثیر قابل توجهی بر فاکتورها و پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک داشته باشد. افزایش حجم پلاسما بین ۵۵-۴۶ درصد و حجم گلبول قرمز بین ۲۵-۱۸ درصد از موارد نرمال فیزیولوژیک در شرایط بارداری محسوب می‌گردد. بنا به این دلیل، به اشتباه رقیق شدن خون در دوران بارداری تحت عنوان «کم‌خونی فیزیولوژیک دوران بارداری» نامیده می‌شود (۱۱،۱۲).

بانک جهانی در سال ۱۹۹۳ کم‌خونی را به عنوان هشتمین علت اصلی بیماری در بین زنان و دختران در کشورهای در حال توسعه معرفی نمود. تحقیقات سازمان بهداشت جهانی (WHO) نشان می‌دهد که حدود ۲ میلیارد و ۱۷۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به کم‌خونی هستند که آسیب‌پذیرترین آنها را زنان باردار، زنان، مردان مسن و دانش‌آموزان تشکیل می‌دهند. در کشورهای در حال توسعه نرخ شیوع این بیماری در زنان باردار ۶۰-۴۰ درصد و در زنان غیر باردار ۴۰-۲۰ درصد گزارش شده است. بر مبنای تحقیقات سازمان بهداشت جهانی ۵۱ درصد زنان باردار و ۳۶ درصد زنان غیرباردار میزان هموگلوبین زیر حد طبیعی دارند، که شیوع این معضل در خاورمیانه اندکی بیشتر است (۳،۱۳،۱۴).

بررسی میزان هموگلوبین به دلیل ارزانی و سهولت در اجرا از آزمایش‌های متداول آزمایشگاهی محسوب می‌گردد، که البته این آزمایش از صحت و دقت کافی برخوردار نیست. یکی از فاکتورهای صادق در بررسی وضعیت آهن، بررسی سطح فاکتور پروتوپورفیرین حاوی روی (Zinc protoporphyrin, ZPP) در گلبول قرمز است که به منظور مقایسه تکمیلی در این مطالعه، این فاکتور در کنار سایر پارامترها مورد بررسی قرار گرفته است. این تست بالینی که ملاک ارزیابی را بر پایه‌ی ارزیابی سطح متابولیک واسطه‌ای سنتز «هم» قرار می‌دهد، میزان پروتوپورفیرین IX را در حالت

بررسی وضعیت توزیع گلبول قرمز، (Red cell distribution width, RCDW) (شکل ۱-ج) نیز علی‌رغم کاهش نسبی در نوزادان با پیشرفت بیماری در مادران از نظر آماری، از درجه اهمیت برخوردار نیست ( $p < 0.05$ ).

مطالعه‌ی وضعیت پارامترهای فررتین (شکل ۱-د) و ترانسفرین (شکل ۱-ه)، در بررسی مجزای گروه‌ها نشان می‌دهد که در سه گروه الف و ب و ج در گروه مادران و نوزادان در بررسی درون گروهی، کلیه میانگین‌ها فاقد اختلاف معنی‌دار هستند اما بررسی بین گروهی اختلاف آنها را معنی‌دار برآورد می‌کند. مقایسه‌ی میانگین مقادیر ZPP (شکل ۱-و) افزایش معنی‌دار این پارامتر را در بین زنان باردار گروه‌های سه‌گانه مشهود است این در حالی است که این اختلاف در قیاس با گروه‌های مشابه در نوزادان فاقد اعتبار است ( $p < 0.05$ ).

#### بحث

شیوع کم‌خونی در دوران حاملگی در کشورهای در حال توسعه بسیار زیاد و بر حسب گزارش‌ها در حد ۷۵-۳۵ درصد است. گزارش‌ها حاکی از آن است که نیمی از مرگ و میر نوزادی در سراسر دنیا به دلیل مشکل فقر آهن مادران است. نیمی از کلیه کم‌خونی‌ها نیز در ارتباط با مشکل فقر آهن است. درصد زیادی از زنان در کشورهای توسعه یافته نیز در طی بارداری دچار این عارضه هستند که علت عمده آن فقر آهن است. در این راستا، مطالعه‌ی وضعیت نوزاد در قیاس با وضعیت مادر الزامی به نظر می‌رسد (۱۳، ۲۴، ۲۵).

در مطالعات گوناگون رابطه بین کم‌خونی فقر آهن در بین زنان باردار با وضعیت سلامت نوزادان بررسی شده است. اگرچه، بروز اختلالات پیش از زایمان در پی این نوع سوء تغذیه محرز است، اما وضعیت آهن سرمی نوزادان به دلیل برخی مسایل و مشکلات تشخیصی و عدم امکان مطالعه میزان صحیح آهن، هنوز مورد بحث است. تلاش این مطالعه در یافتن این حقیقت است که آیا برداشت آهن توسط جنین، مستقل از سطح سرمی

و مورد آنالیز واریانس دو عاملی و آنالیز مقایسه‌ای چندگانه با تست Tukey قرار گرفت. میانگین‌ها به صورت  $\text{Mean} \pm 2\text{SD}$  مطرح گردیدند. به منظور بررسی دقیق کلیه افراد حاضر در این مطالعه در سه گروه قرار گرفتند:

گروه الف) افراد دچار تهی شدگی از آهن: این دسته افراد دچار کم‌خونی ملایم هستند و به جز فررتین سرمی آن‌ها که افت نشان می‌دهد، بقیه فاکتورها در حد طبیعی هستند.

گروه ب) افراد مبتلا به اریتروپوئز با فقر آهن: این دسته افراد، علی‌رغم داشتن سطح هموگلوبین طبیعی در سایر فاکتورهای مورد بررسی تغییراتی را نشان می‌دهند. از نظر سطح آهن این افراد کمبود آهن سرمی بیشتری نشان می‌دهند.

گروه ج) افراد مبتلا به کم‌خونی فقر آهن: کلیه فاکتورهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک این دسته افراد دچار تغییرات قابل توجه است (۲۳).

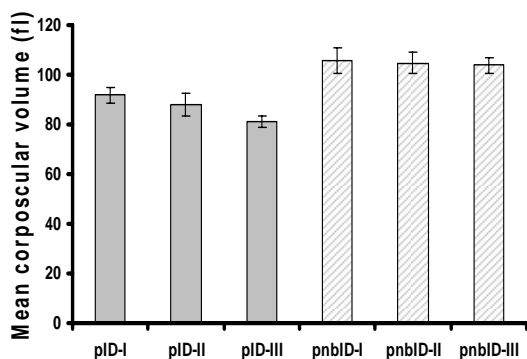
#### نتایج

در بررسی افراد بین سه گروه فوق‌الذکر اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها در زنان باردار از نظر رسیدن به انتهای دوره بارداری از لحاظ تعداد هفته مشاهده نشد. میانگین وزن کودکان تازه متولد شده برای مادران حاضر در گروه‌های الف، ب، ج به ترتیب بر حسب گرم  $3120 \pm 418$ ،  $3290 \pm 512$  و  $3450 \pm 490$  بود که از نظر آماری، معنی‌دار برآورد نگردید ( $p < 0.03$ ).

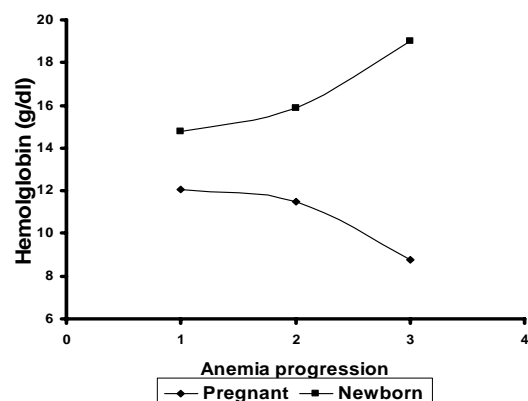
از بررسی مقادیر هموگلوبین، (Hemoglobin, Hb) (شکل ۱-الف) مشاهده می‌شود که در پی کاهش این فاکتور در مادران افزایش آن در نوزادان با روند معکوس به وضوح اتفاق می‌افتد. در بررسی میانگین حجم کورپوسکولار (Mean corpuscular volume, MCV) (شکل ۱-ب) چنین استنباط می‌شود که مقادیر مذکور شاید به صورت جبرانی در نوزادان از خود افزایش نشان می‌دهد، ولی این اختلاف از نظر آماری قابل استناد نمی‌باشد. این اختلاف در

مکانیسم‌های بیوشیمیایی، جنین آهن مورد نیاز را به طور مستقیم از بدن مادر برداشت می‌کند. این فرآیند سریع و یک جهتی از مادر به جنین است. آهن مادری پس از اتصال به ترانسفرین مادری به جفت منتقل می‌شود. در جفت آهن به پروتئین دیگری به نام ترانسفرین جنینی، متصل می‌گردد و وارد گردش خون جنین می‌شود. اگرچه رفتار پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک در بین مادران و نوزادان مشابه یکدیگر نمی‌باشند ولی اختلاف قابل ذکری حتی در تست شاخص ZPP، نشان داده نمی‌شود. در مطالعه حاضر بررسی پارامترهای مختلف در سه گروه مختلف کم‌خونی در دو گروه نوزادان و مادران انجام پذیرفت. نتیجه نهایی حاصل نشان داد که آهن خون مادری بویژه در مراحل انتهایی حاملگی تأثیری بر سطح آهن سرمی نوزادان ندارد و این امر مؤید آن است که برداشت آهن نوزاد مستقل از وضعیت تغذیه و خون مادر است و نوزاد در هر حال، سهم مورد نیاز خود را برداشت می‌کنند. در بررسی رفتار مادر و نوزاد نسبت به وضعیت آهن و با توجه به عدم معنی‌دار بودن مقادیر میانگین پارامترها در بین دو جامعه می‌توان چنین استنباط کرد که پدیده کم‌خونی نوزادان، ارتباطی با وضع آهن مادر ندارد.

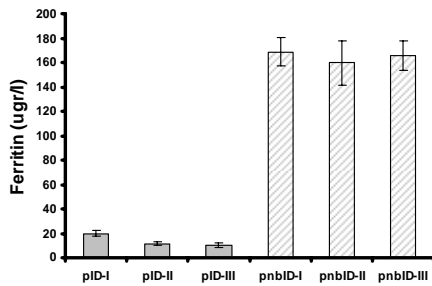
مادر است یا فقر آهن می‌تواند تأثیر مستقیم بر وضعیت سطح سرمی آهن نوزاد داشته باشد (۲۶-۲۹). در آنالیز نتایج، چنین به نظر می‌رسد که وخامت وضعیت کمبود آهن در مادران، واکنش‌های جبرانی برخی پارامترها را در جنین سبب می‌شود. این مورد را می‌توان در تغییرات MCV, FER و TS مشاهده کرد. اگرچه، اختلاف نتایج از نظر آماری قابل استناد نیست، اما بروز این رفتار از نظر بیوشیمیایی می‌تواند در تعداد نمونه بیشتر به طور اختصاصی مطالعه شود. افزایش Hb در نوزادان در پی کاهش آن در مادران مبتلا، حاکی از روندی جبرانی است که احتمالاً به دنبال هیپوکسی در وضعیت خون جنین اتفاق افتاده است. ZPP که از متابولیت‌های واسطه مسیر سنتز "هم" است که به طور اختصاصی به کمبود آهن پاسخ داده و از خود افزایش نشان می‌دهد. انتظار می‌رود که در کمبود آهن سرمی مادران و در صورت تبعیت جنین از این وضعیت افزایش قابل توجهی در میزان آن مشاهده شود که بررسی‌های آماری این مساله را تایید نمی‌کند. رفتار معکوس این پارامتر خونی بدون شک تأیید کننده‌ی این دلیل است که مقدار آهن سرمی مادر، تأثیری بر آهن نوزاد و متعاقب آن تأثیری بر روند سنتز "هم" او ندارد. بر اساس نتایج این پژوهش و



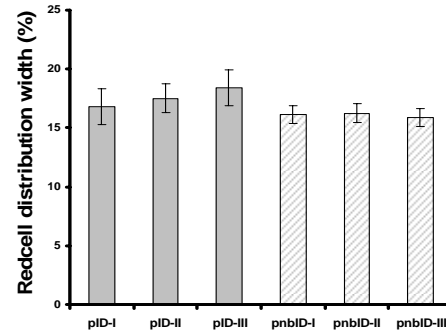
(ب)



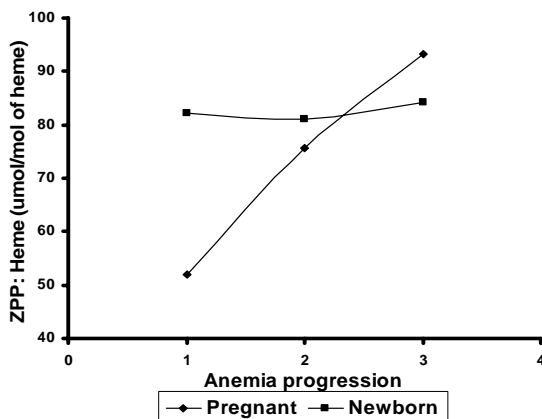
(الف)



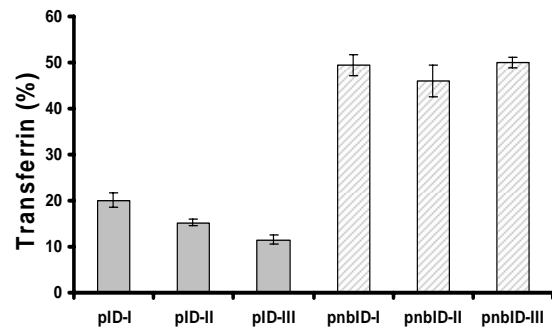
(د)



(ج)



(و)



(ه)

شکل ۱- مقایسه مقادیر میانگین متغیرهای خونی الف) Hemoglobin، ب) Mean corpuscular volume، ج) Red cell distribution result، د) Ferritin، ه) Transferrin، و) Zinc protoporphyrin، در بین مادران (Pregnant women) و نوزادان (Pregnant women's newborns, pnb) در سه گروه بیمار تهیه شده از آهن (۱)، اریتروپوئین با فقر آهن (۲) و افراد مبتلا به کم‌خونی فقر آهن (۳).

#### منابع مورد استفاده

- Munasinghe, S., Broek, N., 2006. Anemia in pregnancy in Malawi, A Review. Malawi Medical Journal 18: 160-174.
- Monem, S. A. E., 2007. Evaluation of parenteral iron therapy in pregnant patients with iron deficiency anemia, in: Obstetrics and gynecology. Msc thesis (Ain Shams University, Cairo).
- Rodriguez, D., Palma, S., Iglesias, R. P., Prieto, D., Pardo, R., Llorca, J., 2008. Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birth weight in pregnant women without anaemia: a case control study. J Epidemiol Community Health 62: 120-124.
- World Health Organization, 2000. Nutrition for health and development. A global agenda for combating malnutrition (WHO, Geneva).
- Yekta, Z., Ayatollahi, H., Pourali, R., Farzin, A., 2008. Predicting factors in iron supplement intake among pregnant women in urban care setting. J Res Health Sci 8: 39-45.
- Breyman, C., 2002. Iron supplementation during pregnancy. Fetal and maternal. Medicine Reviews 13: 1-29.

7. Schel, L. M., Denham, M., Stark, A. D., Gomez, M., Ravenscroft, J., Parsons, P. J., Aydermir, A., Samelson, R., 2003. Maternal blood lead concentration, diet during pregnancy, and anthropometry predict neonatal blood lead in a socioeconomically disadvantaged population. *Environmental Health Perspectives* 111: 195-200.
8. Breymann, C. H., 2002. Iron deficiency and anaemia in pregnancy: Modern aspects of diagnosis and therapy. *Blood cells, Molecules and Diseases* 29: 506-516.
9. Margolis, H. S., Hardison, H. H., Bender, T. R., 1981. Iron deficiency in children: the relationship between pretreatment laboratory tests and subsequent hemoglobin response to iron therapy. *Am J Clin Nutr* 34: 2158-2168.
10. Cuervo, L. G., Mahomed, K., 2001. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Sys Rev* 2:45-53.
11. De Swiet, M., 1989. Blood volume, hematinics, anaemia. In: *Medical disorders in obstetric practice* (Blackwell Scientific Publications).
12. Javed, M., Abbas, N., Hussain, R., Zahoor, R., 2001. A study on iron deficiency anemia and hematological differences around delivery in women of different socio-economic and age group, *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences* 14: 151-160.
13. World Health Organization, 2007. WHO global database on anaemia, the database on anaemia includes data by country on prevalence of anemia and mean haemoglobin concentration (WHO, Geneva).
14. World Health Organization, 1992. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. (WHO, Geneva)
15. Akesson, A., Bjellerup, P., Berglund, M., Bremme, K., Vahter, M., 1998. Serum transferrin receptor; a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 68: 1241-1246.
16. Labbe, R. F., Vreman, H. J., Stevenson, D. K., 1999. Zinc protoporphyrin: A metabolite with a mission, *Clinical Chemistry* 45: 2060-2072.
17. Schifman, R. B., Thomasson, J. E., Evers, J. M., 1987. Red blood cell zinc protoporphyrin testing for iron-deficiency anemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 157: 304-307.
18. Serdar, M. A., Sarici, S. K. I., 2000. The role of erythrocyte protoporphyrin in the diagnosis of iron deficiency anemia of children. *J Trop Pediatr* 46: 323-326.
19. Stein, J., 1999. Assessing iron status in pregnancy: relationship between zinc protoporphyrin/heme ratio and volume-corrected serum ferritin, in: *Nursing*, (PhD Thesis) (Gonzaga, WA).
20. Upadhyaya, C., Mishra, S., Ajmera, P., Sharma, P., 2004. Introduction serum iron copper and zinc status in maternal and cord blood. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 19: 48-52.
21. Yip, R., Schwartz, S. D., 1983. Screening for iron deficiency with the erythrocyte protoporphyrin test. *Pediatrics* 72: 214-219.
22. Khalili Haddad, B., Zarandi Baghini, B., 2008. Solvent modification in fluorimetric determination of metal free and zinc protoporphyrin: Finding the best way to solve the problem of peak overlapping. *Iran Biol Sci* 1: 9-13.
23. Cook, J. D., Finch, C. A., 1979. Assessing iron status of population. *Am J Clin Nutr* 32: 2115-2119.
24. Mahomed, K., 2000. Iron and folate supplementation in pregnancy, *Cochrane Database. Sys Rev* 2: 35-47.
25. Killip, S., Bennett, J. M., Chambers, M. D., 2007. Iron deficiency anaemia. *American Family Physician* 75: 671-678.
26. Allen, L. H., 2000. Anaemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 71: 1280-1284.
27. Black, R., 2001. Micronutrients in pregnancy, *British Journal of Nutrition* 85: 193-197.
28. Carvajal, A. M., Marti, G. P., 2004. Prematurity and maternal folate deficiency anemia during pregnancy study group results in Valencia, Venezuela. *Archives latinoamericanas de nutricion* 54: 45-49.
29. Van den Broek, N. R., Letsky, E. A., White, S. A., Shenkin, A., 1998. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *British Journal of Haematology* 103: 817-824.