

بررسی رابطه ابتلا به تالاسمی مینور و ماژور با میزان اسید فولیک سرم و گلبول های سرخ

دکتر فریدون مجتهد زاده^{۱*}، دکتر مهرنوش کوثریان^۲، دکتر محمد رضا مهدوی^۳، دکتر مهدی شاه مرادی^۴

چکیده:

سابقه و هدف: مبتلایان به تالاسمی ماژور و مینور دارای خون سازی غیر طبیعی هستند بنابراین نیازشان به اسید فولیک بیشتر از افراد عادی است. به دلیل منابع غذایی پر مصرف سرشار از اسید فولیک و خون گیری منظم نظریه غالب این بوده است که افراد ماژور به اسید فولیک به تکمیلی احتیاج ندارند. در مورد لزوم تجویز اسید فولیک به صورت مکمل برای افراد مینور هم اتفاق نظر وجود ندارد. این مطالعه به منظور پاسخ دادن به یک سؤال علمی و کاربردی بر روی مراجعه کنندگان به درمانگاه تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری انجام شده است.

مواد و روش ها: مطالعه به صورت همگروهی تاریخی طراحی و در سال ۱۳۸۲ انجام شد. گروه مورد بیماراران مبتلا به تالاسمی ماژور با ترانسفوزیون منظم خون بودند. به منظور همسان سازی شرایط تغذیه ای و فرهنگی اقتصادی دو گروه شاهد شامل افراد مینور و سالم (دارای هموگلوبین طبیعی) از بین خواهران و برادران همان بیماراران انتخاب شدند. افراد مینور و سالم جنس یکسان داشتند و اختلاف سن آنها حداکثر ۵ سال بود. پس از توضیح طرح و کسب مجوز از والدین و بیماراران از هریک ۱۰ سی سی خون در حالت ناشتا گرفته شد. اسید فولیک سرم و گلبول های سرخ باروش RIA با دستگاه گاما کانتر Delshid ایران، کیت ساخت شرکت ICN Pharmaceutical آمریکا انجام شد. میزان طبیعی این کیت برای اسید فولیک سرم و گلبول های سرخ به ترتیب ۱۶-۳ و ۴۵۰-۱۵۰ نانوگرم در دسی لیتر بود. مقادیر در گروه ها با ANOVA مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته ها: تحقیق بر روی ۱۸ خانواده و ۵۵ نمونه انجام گرفت. بیماراران ماژور ۱۰ دختر و ۸ پسر با سن $4/6 \pm 22$ سال بودند. افراد مینور و طبیعی به لحاظ سن و ترکیب جنسی مشابه بودند. مقدار اسید فولیک سرم در بیماراران ماژور، افراد مینور و طبیعی به ترتیب $0/98 \pm 1/15$ ، $7/1 \pm 1/4$ ، $6/5 \pm 1/4$ نانوگرم در میلی لیتر بود ($P < 0/0001$). اسید فولیک گلبول های سرخ در گروه های مینور و طبیعی اندازه گیری شد که به ترتیب 117 ± 316 و 120 ± 277 ng/ml بود ($P < 0/06$).

نتیجه گیری: میزان اسید فولیک سرم و گلبول های سرخ افراد مینور مشابه افراد طبیعی است. بنابراین به نظر می رسد که موارد نیاز به تجویز مکمل در دو گروه مشابه باشد. ابتلا به تالاسمی ماژور با کمبود شدید در اسید فولیک سرم افراد همراه است. مطالعات مداخله ای برای درمان کمبود و بررسی تأثیر آن روی پارامترهای خونی بیماراران توصیه می شود.

واژگان کلیدی: بتا تالاسمی ماژور، بتا تالاسمی مینور، اسید فولیک سرم، اسید فولیک گلبول های سرخ

مقدمه

است. این ماده در گلبول های سرخ تجمع بیشتری دارد (۱۵۰-۴۵۰ ng/ml) (۱). اهمیت اسید فولیک در چرخه تولید گلبول های سرخ است. این ماده پس از تبدیل به تتراهیدروفولیک اسید به عنوان کوآنزیم در واکنش های سنتز اسیدهای نوکلئیک عمل می کند. کمبود این ماه در شیر خواران سبب بی اشتهایی، اختلال رشد، افزایش استعداد به عفونت و اختلالات گوارشی و در بچه های بزرگتر وبالغین سبب آنمی مگالوبلاستیک می شود (۲).

اسید فولیک با نام شیمیایی پترویل مونو گلو تامیک اسید ماده ای شیمیایی محلول در آب است که در بدن انسان تولید نمی شود. نیاز روزانه آن در حالت عادی و افراد بالغ ۶۰ میکروگرم در روز است. در شرایط حاملگی، شیردهی، عفونت و خونسازی بیش از حد، نیاز به این ویتامین افزایش می یابد (۱). منابع خوراکی آن فراوان (میوه جات، سبزیجات) و سطوح سرمی ng/ml ۱۶-۳

۱. نویسنده مسؤول: استادیار ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات تالاسمی آدرس الکترونیکی drmojtahedzade@yahoo.com

۲. استادیار دانشکده پزشکی ساری

۳. دکتری حرفه ای آزمایشگاه، مرکز تحقیقات تالاسمی

کنترل یکسانی نتایج ارسال گردید. سطح حساسیت کیت برای اندازه گیری اسیدفولیک ۰/۶ نانوگرم در میلی لیتر و میزان نرمال کیت برای اسید فویک سرم ۳/۴ تا ۱۶/۹ نانوگرم در میلی لیتر و اسید فولیک گلبول‌های سرخ ۸۶۰-۱۲۰ نانوگرم در میلی لیتر بود. آزمون مورد استفاده برای مقایسه سه گروه ANOVA بود.

یافته ها

تحقیق در ۱۸ خانواده و تعداد ۵۵ نفر انجام گرفت. بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور شامل ۸ دختر و ۱۰ پسر با سن $4/6 \pm 22$ سال بودند. این بیماران همگی ترانسفوزیون منظم پکدسل با فاصله ۳-۴ هفته بامیزان 15 mg/kg داشتند. متوسط هموگلوبین قبل از ترانسفوزیون افراد $8/8 \text{ gr/dl}$ بود. هیچ یک FA تکمیلی دریافت نمی کردند و سایر شرایط حذف را نداشتند. از همان خانواده یک فرد مینور و یک فرد سالم همسان به لحاظ جنس و سنی انتخاب شدند. خصوصیات افراد مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱ - خصوصیات پایه بیماران تالاسمی ماژور و گروه های شاهد. بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۸۲

گروه	ماژور (N=۱۸)	مینور (N=۱۹)	سالم (N=۱۸)
درصد دختر/پسر	۵۶	۶۳	۶۳
سن (سال)	$22 \pm 4/6$	$25/6 \pm 5$	$25/6 \pm 7$
Hb (g/dl)	$8/8 \pm 1/4$	$11/2 \pm 1/1$	$13 \pm 1/4$
MCV (fl)	80 ± 3	$61 \pm 4/6$	$81/9 \pm 5$
MCH (pg)	$26 \pm 1/8$	$18/4 \pm 4/2$	$27 \pm 2/2$
HbA (%)	*	۵/۵	۲/۵

* اندازه گیری نشد

میزان اسید فولیک سرم و گلبول‌های سرخ در جدول ۲ آمده است. همان طور که ملاحظه می شود اسید فولیک سرمی افراد ماژور با دو گروه دیگر متفاوت بود ($P < 0/001$). اسید فولیک سرمی و گلبولی مینورها از افراد طبیعی بیشتر بود ($P < 0/06$). دوز مقادیر سرمی و گلبول‌های اسید فولیک بین افراد مذکر و مؤنث در تمام گروه ها یکسان بود.

مبتلایان به تالاسمی ماژور چنانچه به اندازه کافی ترانسفوزیون نشوند، دچار خون سازی غیر مؤثر می شوند. تا سال ۱۹۹۲ توصیه می شد به بیمارانی که تزریق خون ندارند اسیدفولیک مکمل داده شود اما تجویز اسیدفولیک به ماژورهایی که مرتباً ترانسفوزیون می شوند لزومی ندارد. در آخرین پروتکل درمان تالاسمی (آتن ۱۹۹۹) هیچ اشاره ای به موارد مصرف فولیک اسید نشده است. در واقع، یک نوع سردرگمی برای بیماران و پزشکان در این مورد وجود دارد و پزشکان مختلف در این مورد سیاست های متفاوتی اعمال می کنند (۷-۳). بعضی از پزشکان کشور نیز به افراد مینور توصیه به مصرف اسید فولیک تکمیلی می کنند. برای پاسخ به این سؤال که آیا مبتلایان به تالاسمی ماژور و مینور در معرض خطر کمبود اسیرفولیک و در نتیجه عوارض ناشی از آن قرار دارند، مطالعه ای بر روی بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینای ساری و افراد خانواده شان در سال ۱۳۸۲ انجام شد (۸).

موارد و روش ها

مطالعه با طراحی همگروهی تاریخی انجام شد. گروه مورد، بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بودند که برای ترانسفوزیون خون مراجعه می کردند. دو گروه شاهد (یک فرد مینور و یک فرد سالم) برای آنها در نظر گرفته شد و به منظور همسان سازی وضعیت تغذیه و سطح اقتصادی اجتماعی افراد از بین خواهران و برادران همان بیمار انتخاب شدند. این دو نفر به لحاظ جنسی مشابه بودند و به لحاظ سنی حداکثر ۵ سال تفاوت سنی داشتند. کسانی که اسید فولیک تکمیلی دریافت می کردند یا حامله بودند و یا شیر دهی داشتند از مطالعه حذف شدند. همچنین افرادی که دارای بیماری کبدی شناخته شده بودند یا داروهای مؤثر روی اسید فولیک خون مصرف می کردند حذف شدند.

پس از توضیح طرح و کسب موافقت آگاهانه بیماران و والدین از مورد ها و شاهد ها خواسته شد که صبح ناشتا مراجعه کنند. از هر کدام ۱۰ سی سی خون برای CBC، اندکس های گلبولی، HbA₂، اسیدفولیک سرم و اسیدفولیک گلبول های سرخ گرفته شد. برای کسانی تشخیص مینور گذاشته شد که در CBC دارای میکروسیتوز ($MCV < 80 \text{ FL}$) و هیپوکرومی ($MCH < 25$) بودند و هموگلوبین A₂ بالاتر از ۳/۵ درصد داشتند (۱). اندازه گیری اسید فولیک با روش RIA با دستگاه گاما کانتتر Golshid ساخت ایران (سال ۱۳۸۰) با کیت ICN Pharmaceutical ساخت آمریکا با روش استاندارد انجام شد (۹). دونمونه بانام های مختلف جهت

جدول ۲- میزان اسید فولیک سرم و گلبول های سرخ بیماران تالاسمی ماژور و گروه های شاهد. بیمارستان بو علی سینا ساری ۱۳۸۲.

گروه ها	اسید فولیک سرم (نانوگرم در میلی لیتر)	اسید فولیک گلبول های سرخ (نانوگرم در میلی لیتر)
سالم	۶/۵±۱/۴	۲۷۷±۱۲۰
مینور	*۷/۱±۳	۳۱۶±۱۱۷
ماژور	**۰/۹۸±۱/۱۵	-

* P<۰/۰۰۶

** P<۰/۰۰۰۱

چنانچه ابتلا به کمبود FA به صورت یک متغیر کیفی در نظر گرفته شود بین افراد ماژور با افراد مینور و افراد سالم تفاوت شدیدی ملاحظه شد که با آزمون دقیق فیشر معنی دار بود (P<۰/۰۰۰۱). اسید فولیک سرم در تمام افراد ماژور کمتر از حداقل طبیعی کیت بود.

بحث

تحقیق نشان داد که در تمام افراد ماژور سطح سرمی FA کمتر از حداقل طبیعی ۳/۴ نانوگرم در میلی لیتر بود. احتمال دارد کم خونی این افراد به این دلیل تشدید یافته باشد و با جبران آن وضعیت بهتری پیدا کنند. البته همانطور که هماتوکریت متوسط هموگلوبین بیماران قبل از ترانسفوزیون نشان می دهد، این بیماران احتمالاً کمتر از آنچه لازم است خون دریافت می کنند. توصیه می شود برای مهار شدن کامل خون سازی غیر مؤثر بیماران ماژور هموگلوبین خونشان از ۱۰ گرم در دسی لیتر ترجیحاً از ۱۲ گرم در دسی لیتر کمتر نشود که البته به دلیل زیادی تعداد بیمار و محدودیت منابع خون هیچکدام از این اهداف حاصل نمی شود.

در مطالعه ای که نظیفی و همکاران در سال ۱۳۷۶ بر روی ۶۸۵ بیمار مبتلا تالاسمی بیمارستان بوعلی انجام دادند متوسط هماتوکریت قبل از ترانسفوزیون در بیماران در طول سال حدود ۲۸ درصد بود (۱۰). بنابراین بیشتر بیماران تالاسمیک ما چنانچه FA تکمیلی دریافت نکنند در معرض خطر کمبود اسید فولیک هستند.

گالورانی و همکاران در ایتالیا در سال ۱۹۹۰ با مقایسه سطح اسید فولیک ۷۶ بالغ مینور با ۷۶ فرد سالم دریافتند که میزان اسید فولیک سرمی در هر دو گروه یکسان بود. همچنین سیلوا و همکاران در ۱۹۸۹ در مطالعه ای در برزیل سطح فولیک و

ویتامین B_{۱۲} بیست و یک فرد مینور را با افراد خانواده همسان شده از نظر سن، جنس و وضعیت اقتصادی نشان دادند که تفاوت مهمی در دو گروه وجود نداشت (۶).

اما در بعضی مطالعات مثلاً مطالعه کستالدی و همکاران از ایتالیا (۴) در سال ۱۹۸۳ نشان دادند که اسید فولیک سرمی مینورها کمتر از افراد شاهد بوده است. گاستاگنا و همکاران در یک بررسی در سال ۱۹۸۴ اعلام کردند که در ۲۴ درصد مینورهای تحت بررسی آنان کمبود اسید فولیک سرمی مشاهده شد (۳).

تئو و همکاران نیز در ۱۹۸۴ در یک بررسی شیوع آنمی در نوجوانان در ۷ نفر از ۱۰ تالاسمی مینور کمبود فولیک اسید را نشان دادند (۷). این تفاوت ها شاید به لحاظ نوع تغذیه افراد مختلف باشد.

مطالعه بر روی افراد بسیار محدودتر بود تنهادر یک مطالعه کاستاگنا بابررسی سطح اسید فولیک سرم افراد ماژور کمبود این ویتامین را نشان داد و توصیه کرد بیماران ماژور بخصوص اگر به اندازه کافی خون دریافت نمی کنند اسید فولیک تکمیلی دریافت کنند (۴).

بر پایه مطالعاتی که از ۱۹۷۶ آغاز شده اند، نقش اسید آمینه هوموسیستئین در ایجاد آرتروواسکلروز را مطرح شده است (۱۱). افزایش این اسید آمینه باعث صدمه آندوتلیوم، فعال شدن پلاکت، اکسید شدن کلسترول LDL، افزایش عامل فون ویلبراند ترومبوپودولین و افزایش پرولیفراسیون عضلات صاف می شود (۱۲). در سال های ۱۹۹۲ و ۱۹۹۵ و بعد از آن مطالعات زیادی صورت گرفت که نقش این اسید آمینه را به عنوان عامل خطر در آرتروواسکلروز نشان داد. سپس با توجه به تأثیر اسید فولیک در کاهش هوموسیستئین خون مطالعات زیادی به خصوص در بیماران کلیوی انجام شده تأثیر تجویز اسید فولیک با میزان ۵ میلی گرم در روز را در پایین آوردن چربی ها و اسید هوموسیستئین سرم را نشان داده اند (۱۱). عوامل خطر را برای افزایش سطح سرمی هوموسیستئین علاوه بر بعضی بیماریهای ژنتیک، کمبود اسید فولیک، کمبود ویتامین B_{۱۲}، کمبود ویتامین B_۶، سن بالا، نارسایی کلیه، کم کاری تیروئید و سیگار کشیدن ذکر شده است (۱۲). شاید تجویز روزانه اسید فولیک با میزان ۱-۲ میلی گرم در روز به تمام افراد مسن پیشنهاد شود.

با اینکه اسید فولیک به وفور در میوه و سبزیجات یافت می شود که در غذای مازندرانی ها کم نیست و همچنین گلبول های سرخ دریافتی میزان زیادی FA باید داشته باشند علت کمبود شدید بیماران معلوم نیست. توصیه می شود سطح FA پکدسل ها قبل

کمبود شدیدی را نشان می دهند. انجام مطالعه مداخله ای برای تأثیر مکمل بر وضعیت هماتولوژیک آنها توصیه می شود (۱۳).

تشکر و قدردانی

از خانواده هایی که با طرح همکاری نمودند و از پرستاران محترم بخش و درمانگاه تالاسمی و خانم لیلا سفیدرو، صمیمانه تشکر می شود.

از تزریق بیماران اندازه گیری شود. اسیدفولیک سرمی و گلبولی در مینورها اندکی (۹٪ و ۱۴٪) بیش از افراد سالم بود. دلیل آن روشن نیست اما شاید این افراد گهگاه از اسیدفولیک تکمیلی استفاده کرده باشند.

بنابر مطالعه حاضر به نظر می رسد که موارد ضروری تجویز اسید فولیک تکمیلی در افراد مینور مانند افراد سالم باشد ولی ماژورها

REFERENCES

1. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 4th ed. Elsevier. Amsterdam. 2005; PP:58-70
2. Cao A, Gabutti V, Masera G, Modell B. Management protocol for the treatment of thalasemia patients. Tanny Graphics 1999; PP:18.
3. Castagna PC, Fedeli F, Fusco AM, Montani L. Behavior of blood folate in children with thalasaemia. Major under transfusion therapy. Acta Vitaminol Enzymol 1984; 6(3):183-8.
4. Castaldi G, Bagni B, Trotta F, Menegale G. Folic acid deficiency in beta-thalassemia heterozygotes. Scand J Haematol 1983; 30(2): 125-9.
5. Silva AE, Varella-Garcia M. Plasma folate and vitamin B₁₂ levels in beta-thalassemia heterozygotes. Braz J Med Biol Res. 1989; 22(10):1225-8
6. Gallerani M, Cicognani I, Ballardini P, Martinelli L. Analysis of folate and vitamin B₁₂ in beta thalassemia minor. Riv Sci Med Farmacol 1990 Aug-oct; 12(4-5):247-50.
7. Teo CG, Seet LC, Ting WC, Ong Y W. Anemia in male adolescents in Singapore. Pathology 1984, 16(2):141-5
8. شاهرادی مهدی. بررسی رابطه ابتلا به تالاسمی مینور با میزان اسید فولیک سرم و گلبول های سرخ. پایان نامه دکترای پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی مازندران
9. Chanarin. The assay and concentration of folate in blood and other tissues. The megaloblastic anemias. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1969; PP:306-336
10. آریان پور رضا. بررسی وضع بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۷۶. پایان نامه ۲۵۲ دانشگاه علوم پزشکی مازندران
11. McGregor D, Shand B, Lynn K. A controlled trial of the effect of folate supplement on homocysteine, lipids and hemorheology in end stage renal disease Nephron: 2000; 85:215-220.
12. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 4th ed. Elsevier. Amsterdam. 2005; PP:336