مقاله تحقیقی

مجله بیماری‌های کودکان ایران
دوره ۱۸ (ویژه نامه ۱)، زمستان ۱۳۸۷: صفحه ۲۸-۳۲

تعیین سطح سرمی فولات در بیماران بتا تالاسمی ماژور

دکتر بی بی شهین شمسیان*[۱]، فوق تخصص خون و سرطان کودکان؛ دکتر محدثه آزاد واری[۱]،پزشک عمومی؛
دکتر محمد تقی ارزانیان[۱]، فوق تخصص خون و سرطان کودکان؛ دکتر احمد رضا شمشیری[۲]، دستیار اپیدمیولوژی؛
دکتر ثمین علوی[۱]، فوق تخصص خون و سرطان کودکان؛ دکتر امید خجسته[۱]، دستیار فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

۱. گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دریافت: ۸۶/۴/۲۸؛ بازنگری: ۸۶/۸/۶؛ پذیرش: ۸۶/۱۰/۲۵

خلاصه

هدف: یکی از مسائل مورد بحث در برنامه درمان حمایتی بیماران بتا تالاسمی ماژور استفاده از ترکیب اسید فولیک می‌باشد. اگرچه در بیماران بتا تالاسمی ماژور گاهی اوقات ممکن است نیاز به درمان حمایتی اسید فولیک به علت کمبود فولات رژیم غذایی یا کاهش جذب گوارشی افزایش یابد اما عامل اساسی کمبود ترکیب حمایتی فوق، افزایش نیاز مغز استخوان در زمینه خون‌سازی غیر موثر در غیاب تزریق خون کافی می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین سطح سرمی فـولات، وضعیت تزریق خون و نیاز به ترکیب حمایتی فوق در بیماران بتا تالاسمی ماژور انجام شد.

روش مطالعه: این مطالعه به صورت مقطعی، توصیفی- تحلیلی در بیماران بتا تالاسمی ماژور تحت تزریق خون مکرر و منظم در مرکز آموزشی درمانی کودکان مفید تهران طی سال ۱۳۸۵گرفت. سطح سرمی فولات بیماران در یک مرکز آزمایشگاهی معتبر به روش Electro chemi lumines اندازه گیری شد. سطح سرمی طبیعی اسید فولیک در محدوده طبیعی ۳ تا ۱۷/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS و آزمون‌های آماری مجذور کای، T و آزمون همبستگی Spearman انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۱۰۰ بیمار بتاتالاسمی ماژور مورد بررسی قرار گرفتند که ۵۶ نفر آنان (۵۶٪) دختر و ۴۴ نفر (۴۴٪) پسر بودند. میانگین سنی بیماران ۱۵۶ (±۷۱/۲) ماه و در محدوده ۱۴ تا ۲۸۸ ماه بود. میانگین مقادیر هموگلوبین بیماران ۹/۵ (±۰/۷۸) با محدوده ۷/۵ تا ۱۱/۹ گرم در دسی‌لیتر بود. میانگین مقادیر MCV بیماران ۸۴/۲ (±۴/۲) فمتولیتر در محدوده ۷۳/۴-۹۵/۳ بود. میانگین سطح سرمی فولات بیماران ۹ (±۴/۹) و در محدوده ۱ تا ۱۹ نانوگرم در میلی‌لیتر بدست آمد. در ارزیابی سطح سرمی فولات ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه تنها ۳ مورد از بیماران سطح سرمی کمتر از حد طبیعی داشتند. در این مطالعه ۷۳ بیمار (۷۳٪) مقادیر هموگلوبین برابر یا بیش از ۹ گرم در دسی لیتر داشتند.

نتیجه‌گیری: بر اساس این مطالعه چنین به نظر می‌رسد در صورتی که بیماران بتا تالاسمی ماژور تحت درمان با یک برنامه تزریق خون مکرر و منظم قرارداشته باشند نیاز به اسید فولیک مکمل نخواهند داشت.

واژه‌های کلیدی: بتاتالاسمی ماژور؛ اسید فولیک؛ هموگلوبین؛ فولات؛ ریز مغذی‌ها

مقدمه

تالاسمی گروهی متنوع از کم خونی‌های ارثـی هسـتند کـه حاصـل موتاسیون ساخت زنجیره‌های پلـی پپتیـدی آلفـا و بتـا هموگلـوبین می‌باشند[۱-۲]. بتـا تالاسـمی مـاژور یکـی از انـواع سـندرم‌هـای بتـا تالاسمی است که در نتیجه موتاسیون هر دو ژن سازنده زنجیره بتـا بصورت هموزیگوت و یا هتروزیگوت روی می‌دهد. حاصل موتاسـیون وقوع خون‌سازی غیر موثر و در نتیجه بـروز انـواع تظـاهرات بـالینی

* مسئول مقاله؛
آدرس: تهران، خیابان دکتر شریعتی، بالاتر از حسینیه ارشاد، بیمارستان کودکان مفید
E.mail: Shamsianb@yahoo.com

شامل کم خونی، زردی، هپاتو اسپلنومگالی و تغییرات اسکلتی می-باشد. اساس درمان در بیماران بتا تالاسمی ماژور پیوند سلول بنیادی است اما در غیاب امکان پیوند حیات بیماران نیازمند تزریق خون مکرر و منظم است[۱، ۲].

یکی از مسائل مورد بحث در برنامه درمانی بیماران بتا تالاسمی ماژور نیاز به ترکیبات درمانی حمایتی شامل اسید آسکوربیک، ویتامین E، اسید فولیک و ریز مغذی‌ها است.[۱، ۲] با توجه به افزایش خون‌سازی در بیماران بتا تالاسمی ماژور به نظر می‌رسد نیاز به اسید فولیک افزایش می‌یابد لذا کاهش دریافت اسید فولیک از طریق رژیم غذایی، اختلالات جذب اسید فولیک به همراه افزایش نیاز مغز استخوان در این بیماران می‌تواند موجب تشدید کم خونی شود.[۱، ۲] از طرفی با توجه به برنامه درمانی تزریق خون به صورت منظم به منظور پیشگیری از خون‌سازی غیر موثر، خونسازی مغز استخوان در بیماران متوقف شده در نتیجه نیاز به دریافت اسید فولیک نمی‌باشد. بر این اساس در برخی از مطالعات انجام شده تجویز اسید فولیک مکمل برای بیماران توصیه شده است در حالی که در برخی مطالعات دیگر تفاوت معنی‌داری بین تجویز اسید فولیک و عدم تجویز آن مشاهده نشده است لذا نظرات برای تجویز اسید فولیک مورد بحث است[۱-۸]. با توجه به تناقضات موجود بر آن شدیم مطالعه‌ای در مورد بیماران بتا تالاسمی ماژور انجام دهیم و با تعیین سطح سرمی اسید فولیک نیاز بیماران بتالاسمی ماژور به دریافت اسید فولیک مکمل را مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مقطعی، توصیفی تحلیلی در سال ۱۳۸۵ در مرکز آموزشی درمانی کودکان مفید انجام شد. ابتدا پرونده تمام بیماران با تشخیص بتا تالاسمی ماژورکه تحت درمان منظم تزریق خون با استفاده از فیلترلکوسیت و دسفرال در طی سال ۱۳۸۵ قرار داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مورد نظرشامل سن، جنس، سن شروع تزریق خون، فواصل تزریق خون، مقادیر هموگلوبین، MCV، درصد رتیکولوسیت، سطح سرمی LDH، سطح سرمی فریتین در پرسشنامه اطلاعاتی بیماران ثبت شد. پس از انجام نمونه گیری خون بیماران به میزان ۵ میلی لیتر، بررسی سطح سرمی فولات در یک مرکز آزمایشگاهی معتبر به روش Electro Chemi Lominesence با استفاده ازکیت کمپانی Rocha کشور آلمان و دستگاه Rocha/2010 / E lecsys انجام شد. سطح سرمی طبیعی فولات توسط کیت در محدوده ۳ تا ۱۷/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر با حساسیت ۰/۶ نانوگرم در نظر گرفته شد.

پس از تکمیل پرسشنامه اطلاعاتی و انجام آزمایشات، اطلاعات با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS و آزمون‌های آماری مجذورکای، T و آزمون هم بستگی Spearman تجزیه و تحلیل شدند. در این مطالعه میزان P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی-دار اختلافات در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار بتا تالاسمی ماژور تحت تزریق خون مورد بررسی قرار گرفتند. پنجاه و شش بیمار (۵۶٪) دختر و ۴۴ بیمار (۴۴٪) پسر بودند. میانگین سنی بیماران ۱۵۶ (±۷۱/۲) ماه در محدوده ۱۴ تا ۲۸۸ ماه بود. میانگین هموگلوبین بیماران ۹/۵ (±۰/۸۷) گرم در دسی‌لیتر و محدوده ۷/۵ تا ۱۱/۹ گرم بود. MCV بیماران در این مطالعه با مقادیر میانگین ۸۴/۲ (±۴/۲۸) فمتولیتر (fL) در محدوده ۷۳/۴ تا ۹۵/۳ محاسبه شد. شمارش رتیکولوسیت بیماران با مقادیر ۰/۵٪ (±۰/۹)، حداقل ۰/۱٪ و حداکثر ۵/۵٪ بود. LDH بیماران بامقادیر میانگین ۲۶۲/۲ (±۴/۴) u/l و در محدوده ۱۱۵ تا ۲۱۲۸ بود. میانگین سطح سرمی فریتین بیماران ۱۹۷۷ (±۱۷۲۶) با حداقل ۳۰۰ و حداکثر ۸۸۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. فواصل تزریق خون بیماران با میانگین ۲۵ (±۳/۶) و محدوده ۱۷ تا ۳۴ روز بود. سطح سرمی فولات بیماران در این مطالعه با میانگین ۹ (±۴/۹) در محدوده ۱ تا ۱۹ نانوگرم در دسی-لیتر محاسبه شد.

در ارزیابی سطح سرمی فولات ۱۰۰ بیمار بتا تالاسمی ماژور تحت بررسی، ۳ مورد از بیماران سطح سرمی فولات کمتر از مقادیر حداقل طبیعی ۳ نانوگرم در دسی‌لیتر داشتند. مشخصات ۳ بیمار با کمبود سطح سرمی فولات در جدول ۱ ارائه شده است. نتیجه ارزیابی سطح سرمی فولات و ارتباط آن با متغیرها شامل سن، جنس، مقدار هموگلوبین، شمارش رتیکولوسیت، مقادیر MCV، LDH، سطح سرمی فریتین، فواصل تزریق خون و سن شروع تزریق خون در سه بیمار با سطح سرمی فولات کمتر از ۳ نانوگرم در دسی‌لیتر از لحاظ آماری معنی دار نبود.

جدول ۱- مشخصات بیماران بتا تالاسمی ماژور با سطح سرمی فولات کمتر از نانوگرم در میلی‌لیتر بیمارستان کودکان مفید

بیمار	سن (ماه)	جنس	هموگلوبین (g/dl)	MCV (fL)	رتیکولوسیت (٪)	LDH (u/l)	فریتین (ng/ml)	فولات سرم (ng/ml)	فاصله تزریق خون (روز)	سن شروع تزریق خون (ماه)
بیمار اول	۳	دختر	۹/۱	۸۳/۱	۰/۱	۳۸۸	۲۲۸۵	۲	۲۵	۳
بیمار دوم	۱۲۰	دختر	۹/۸	۸۱/۲	۱/۸	۴۳۷	۲۰۰۰	۱	۳۰	۷۲
بیمار سوم	۲۴۰	دختر	۱۰/۶	۸۲/۱	۰/۵	۲۸۶	۱۵۲۹	۲/۶	۲۷	۳

جدول ۲- مقایسه متوسط سطح سرمی فولات در بیماران بتاتالاسمی ماژور به تفکیک مقادیر هموگلوبین بیمارستان کودکان مفید

تعداد بیماران	هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)	میانگین (انحراف معیار) سطح سرمی فولات *
۷۳	≥۹/۰	۱۰/۱ (۵/۱)
۲۷	<۹/۰	۱۰/۲ (۴/۲)

P value =۰/۹

مقادیر هموگلوبین در ۷۳٪ بیماران بیشتر یا مساوی ۹ گرم در دسی‌لیتر و ۲۷٪ کمتراز ۹ گرم در دسی‌لیتر در زمان تزریق خون بود. سطح سرمی فولات در این دو گروه بیماران از نظر آماری معنی دار نبود (P=۰/۹) (جدول ۲).

بحث

اسید فولیک یک کوآنزیم ضروری برای بسیاری از موارد واکنش‌های بیوشیمی حایز اهمیت شامل سنتز نوکلئوپروتئین‌ها است[۱،۲]. بیماران بتا تالاسمی ماژور در شرایط نامناسب تزریق خون ممکن است نیازمند دریافت مکمل اسید فولیک به دلیل خون سازی غیر موثر باشند، در حالی‌که در شرایط تزریق خون منظم از فعالیت بیش از حد مغز استخوان و خون سازی غیر موثر پیشگیری می‌شود[۱-۸]. در بیماران بتا تالاسمی ماژور ویژگی میکروسیتوز گلبول‌های قرمز ممکن است مانع از ظهور نمای بارز آنمی مگالوبلاستیک ناشی ازکمبود فولات شود[۱،۳،۴].

در این مطالعه میانگین هموگلوبین بیماران ۹/۵ گرم در دسی-لیتر و میانگین MCV بیماران ۸۴ fL بود و ۷۳٪ بیماران هموگلوبین بیش از ۹ گرم در دسی‌لیتر در زمان تزریق خون داشتند که بیانگر وضعیت مناسب تزریق خون بیماران می‌باشد. سطح سرمی فولات تنها در ۳٪ بیماران کمتر از حد آستانه کمبود فولات بود که در آنالیز انجام شده بین این کمبود و متغیرهای مختلف ارتباط معنی داری بدست نیامد که البته می‌تواند به علت تعداد محدود بیماران در این گروه باشد.

در مرور مطالعات دیگر در زمینه نیاز بیماران بتا تالاسمی ماژور به درمان حمایتی ترکیب اسید فولیک تعداد مطالعات یافت شده محدود بود اما بیشتر این مطالعات طی سال‌های ۱۹۸۳ تا ۲۰۰۶ بر تجویز اسید فولیک تاکید می‌نمودند. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۴ در ایتالیا تحت عنوان بررسی فولات خون دربیماران تحت درمان تزریق خون و بیماران بتا تالاسمی ماژور انجام شده ۱۳ بیمار بتا تالاسمی ماژور بررسی شدند که سطح پلاسمای فولات در ۱۲ بیمار کمتر از حد طبیعی (۳ نانوگرم در میلی‌لیتر) بود و به تجویز اسید فولیک توصیه شده بود[۴]. در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۱۹۸۵ تحت عنوان بررسی آهن، فولات، ویتامین B_{12} در بیماران بتا تالاسمی ماژور هموزیگوت منتشر شده، در بررسی ۱۵۷ بیمار ۴۰٪ بیماران سطح سرمی فولات کمتر از حد طبیعی داشتند[۵]. مطالعات متعددی در مورد سطح سرمی فولات در ناقلین بتا تالاسمی نیز صورت گرفته است، درمطالعه Gallerani و همکاران سال ۱۹۹۰ از ایتالیا تحت عنوان بررسی ویتامین B_{12} و فولات در بیماران بتا تالاسمی مینور، کم خونی وابسته به کمبود ویتامین B_{12} و فولات در بیماران بتا تالاسمی هتروزیگوت بررسی شد. سطح سرمی این دو ترکیب در ۱۷۶ فرد ارزیابی شد. نتیجه بررسی نشان داد که سطح ویتامین B_{12} و فولات سرم در بیماران بتا تالاسمی هتروزیگوت تفاوت معنی دار آماری با افراد سالم نداشت[۶]. در مطالعه Silva و همکاران نیز در سال ۱۹۸۹ سطح پلاسمای فولات در ناقلین بتا تالاسمی طبیی گزارش شد[۷] در حالی که در مطالعه Castaldi و همکاران در سال ۱۹۸۳ متوسط سطح فولات گلبول‌های قرمز و پلاسما در ۴۱ مورد بتا تالاسمی هتروزیگوت پایین تر از گروه کنترل گزارش شده بود[۸].

در مطالعه‌ای که در شهر ساری سال ۱۳۸۲ به منظور بررسی نیاز به تجویز اسید فولیک در مبتلایان بتا تالاسمی ماژور و یا ناقلین مینور بر روی ۱۸ بیمار بتا تالاسمی ماژور تحت تزریق خون منظم انجام شد میانگین اسید فولیک سرم در بیماران بتا تالاسمی ماژور ۱/۱ بود که دلالت بر کاهش سطح سرمی فولات داشت[۹]. در تحقیقی دیگر در سال ۲۰۰۶ در شهر ساری تحت عنوان اثر اسید فولیک مکمل در بیماران بتا تالاسمی ماژور، کاهش سطح سرمی فولات در ۲۹٪ بیماران بتا تالاسمی ماژور مشاهده شد و متوسط سطح اسید فولیک افزایش قابل توجهی در گروه تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل داشت. در حالی که فاصله تزریق خون، سطح هموگلوبین و اندکس‌های گلبول قرمز تغییر نکردند[۱۰].

عوامل مختلف شامل رژیم غذایی با محتوی ناکافی اسید فولیک، اختلاف جذب گوارشی و افزایش نیاز مغز استخوان به علت خون سازی غیر موثر بنظر می‌رسد از علل زمینه‌ای تشدید آنمی بیماران بتا تالاسمی ماژور می‌باشند اما برنامه درمانی استاندارد تزریق خون منظم و مکرر با حفظ مقادیر هموگلوبین ۱۱-۹ گرم در دسی لیتر موجب توقف فعالیت مغز استخوان و پیشگیری از خون سازی غیر موثر می‌شود، لذا نیاز به دریافت مکمل اسید فولیک ضرورتی ندارد.

ارزیابی سطح فولات گلبولهای قرمز روش دقیق‌تری است که انجام آن در مطالعات آینده توصیه می‌شود.

نتیجه گیری

شیوع پائین کمبود سطح سرمی فولات در بیماران مورد مطالعه (۳٪) دلالت بر یک برنامه درمانی تزریق خون مناسب و عدم نیاز به تجویز مکمل اسید فولیک دارد. براساس نتایج این مطالعه در صورتی که بیماران بتاتالاسمی ماژور تحت درمان با یک برنامه تزریق خون مکرر و منظم قرارداشته باشند نیاز به اسید فولیک مکمل نخواهند داشت.

Serum Folate Levels in Major Beta Thalassemia Patients

Bibi Shahin Shamsian*[1], MD, Pediatric Hematologist & Oncologist; Mohadeseh Azadvari[1], MD; General Physician; Mohammad Taghi Arzanian[1], MD, Pediatric Hematologist & Oncologist; Ahmadreza Shamshiri[2], MD, Resident in Epidemiology; Samin Alavi, MD, Pediatric Hematologist & Oncologist; Omid Khojasteh[1], MD, Fellowship in Pediatric Hematology & Oncology

1. Department of Pediatrics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran
2. Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Health and Institute of Health Research, Tehran University of Medical Sciences, IR Iran

Received: 17/06/07; Revised: 24/10/07; Accepted: 14/12/07

Abstract

Objective: Beta major thalassemia is a variant of beta thalassemia syndrome which could be treated with bone marrow transplantation or if not available, regular blood transfusion. In the latter case, supportive therapy is the mainstay of treatment because of low folate intake or absorption. But the main cause of insufficient supportive therapy is the increasing need of bone marrow for ineffective erythropoiesis in the absence of regular blood transfusion. The purpose of regular blood transfusion in β major thalassemia patients is to maintain the range of hemoglobin level between 9 and 11 gr/dl to stop insufficient erythropoiesis completely. Therefore, by regular blood transfusion, supportive therapy with folic acid would not be needed. The aim of this study is to determine serum folate level in regular transfused β major thalassemia patients in Mofid Children's Hospital during 2006.

Methods: This is a cross sectional descriptive–analytic study performed on 100 β major thalassemia patients receiving regular blood transfusion and desferal. Post-storage leukodepleted blood is used for transfusion. Patients' data is achieved from information data sheets. Serum folate level is determined with Electrochemiluminescence method in one of the most reliable laboratory centers. Normal serum folate level was 3-17.5 ng/ml in this laboratory with the sensitivity of 0.6 ng. Data analysis is performed with SPSS analysis software, and with chi squared, T-test and Spearman test.

Findings: 56 (56%) girls and 44 (44%) boys entered this study with a median age of 156 (± 71.2) months and an age range of 14-288 months. Patients' median hemoglobin level was 9.5 (±0.87) g/dl, with minimum of 7.5 and maximum of 11.9 g/dl. Mean MCV was 84.2 (±4.20) fl, with the range of 73.4 -95.3 fl. Serum folate level was in the range of 1-19 ng/ml and median of 9 (± 4.9) ng/ml. Serum folate was less than 3 ng/ml in 3% of evaluated patients. Hemoglobin level was equal or more than 9 g/dl in 73% of patients.

Conclusion: It seems that if major β thalassemia patients receive regular blood transfusion, their serum folate level would be in normal range and supplementation therapy with folate will not be necessary.

Key Words: Beta major thalassemia; Folic acid; Hemoglobin; Folate; Trace elements

REFERNCES

1. Nathan David G, Orkin Stuart H, Ginsburgy A. Disorders of hemoglobin. Hemoglobins: Normal and Abnormal. Nathan & Oskie´s Hematology of Infancy & Childhood. 6 th ed. Philadelphia; WB Sunders. 2003; Pp:842-900.

*** Correspondence Author;**
Address: Mofid Hospital, Shariati Ave, Tehran, IR Iran
E-mail: Shamsianb@yahoo.com

2. Wetherall DJ, Clegg JB. B thalassemia. In: The Thalassemia Syn. 4th ed. London; Blackwell Sience Ltd. 2001; Pp:287-356.
3. Danel P, Girot R, Tchernia G. Thalassemia major manifested by megaloblastic anemia caused by folate deficiency. Arch Fr pediatr. 1983;40(10):799-801.
4. Castagna PC, Fedeli F, Fusco AM, et al. Behavior of blood folate in children with thalassemia major under transfusion therapy and in thalassemia trait. Acta vitaminol Enzymol. 1984;6(3):183-8.
5. Kumar R, Saraya AK, Choudhyr VP, et al. Vitamin B_{12}, folate, and iron studies in homozygous beta thalassemia. Am J Clin Pat. 1985;84(5):668-71
6. Gallerani M, Cicognani I, Ballardini P, et al. Analysis of folate and vitamin B12 in beta thalassemia minor. M. Riv Eur Sci Med Farmacol. 1990;12(4-5):247-250
7. 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
8. Castaldi G, Bagni B, Trotta F, et al. Folic acid deficiency in beta-thalassaemia heterozygotes.
9. Kosarian M, Mahdavi MR, Malaki A, et al. Is folic acid is necessary as a supplemet for patients with beta major and minor thalassemia? New Pediatrics Concept (Congress Proceeding). 2004:842-849. (Persian)
10. Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi MR, et al. The effect of folic acid supplementation in beta thalassemia major. Arch Iranian Med. 2006;9(3):266-8.