

# تأثیر حاملگی بر تشخیص افتراقی آنمی بتاتالاسمی مینور از آنمی فقر آهن

دکتر مصطفی قانعی - استادیار دانشکده پزشکی - متخصص بیماریهای داخلی - سرپرست مرکز تحقیقات کنترل و پیشگیری تالاسمی

دکتر حسین ثقی

## Effect of Pregnancy on Differentiation of Minor Beta-Thalassemia from Iron Deficiency ABSTRACT

Differential diagnosis of Iron-deficiency anemia and Beta-Thalassemia, two common causes of anemia, affects the treatment in pregnant women. To help the diagnosis, we have tried to assess the pure effect of gestation on diagnostic criteria, eliminating iron and folate deficiency.

In a prospective study, 46 thalassemic women were given Ferrous Sulphate tablets and Folate. Some indices, CBC and HbA<sub>2</sub> were measured before and after treatment during pregnancy.

The haemoglobin and HbA<sub>2</sub> decreased and MCV increased, all with significant P value.

We concluded that HbA<sub>2</sub>, independent of iron, will decrease during pregnancy and MCV will increase.

**Key Words:** Thalassemia - diagnosis, Anemia - diagnosis, Hemoglobinopathies diagnosis, Pregnancy

### خلاصه

آنمی فقر آهن و بتاتالاسمی مینور از علل شایع کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتیک هستند. افتراق این دو علت در تصمیم‌گیری درمانی برای فرد حامله تأثیر بسزایی دارد. هموگلوبین A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>) بالاتر از ۳/۵٪ به نفع بتاتالاسمی مینور است. از مواردی که HbA<sub>2</sub> منفی کاذب می‌شود آنمی فقر آهن است. از آنجا که کم‌خونی فقر آهن در حاملگی امر شایعی است افتراق این دو نوع کم‌خونی از یکدیگر مشکل می‌شود. محققین در صدد بر آمدند با حذف متغیرهای فقر آهن و اسید فولیک، اثر مستقل حاملگی را بر معیارهای تشخیص افتراقی این دو نوع کم‌خونی بیابند و راهی برای تشخیص و درمان ارائه دهند.

### مواد و روشها

بر اساس یک مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر ۴۶ خانم مبتلا به بتاتالاسمی مینور که یک ماه تحت درمان با قرص فرس سولفات قرار گرفته بودند و در زمان حاملگی فریشتین سرم بالای ۶۰ ng/dl داشتند انتخاب شدند، کلیه افراد، تحت درمان با قرص اسید فولیک قرار گرفتند و آزمایشات CBC و HbA<sub>2</sub> آنها تکرار گردید. اطلاعات در نرم‌افزار Systat-V.5 وارد و تحلیل شد و  $P_{\text{value}} < 0/05$  معیار معنی‌دار بودن یافته‌ها تلقی گردید.

### نتایج

با حذف ۶ نفر از مطالعه، میانگین سنی زنان حامله  $4 \pm 21$  سال و متوسط سن حاملگی  $1/9 \pm 4/2$  ماه بود. سطح نسبی HbA<sub>2</sub> از  $1/25 \pm 4/77$  درصد قبل از حاملگی به  $1/1 \pm 4/35$

درصد در حاملگی کاهش یافت ( $P = 0/001$ ) و MCV از  $5/9 \pm 68/2$  fl به  $7/2 \pm 71/2$  افزایش یافت ( $P = 0/001$ ). این نتایج برای هموگلوبین بصورت کاهش از  $1/2 \pm 12$  gr/dl به  $1/2 \pm 11$  gr/dl تظاهر کرد ( $P = 0/001$ ).

### بحث

کاهش هموگلوبین در اثر افزایش حجم پلاسما در حاملگی قبلاً به اثبات رسیده بود، ولی این نتایج نشان داد هموگلوبین A<sub>2</sub> بطور مستقل از فقر آهن و در اثر حاملگی کاهشی با میانگین ۴۵٪ خواهد داشت این تأثیر برای MCV با افزایش معادل ۳ fl توأم خواهد بود. بجز در مواردی که MCV و HbA<sub>2</sub> در حد مرز (border line) قرار دارند افتراق این دو با تأمین آهن و اسید فولیک و محسوب کردن میزهای فوق در محاسبه امکان‌پذیر است و در سایر موارد بایستی تشخیص قطعی به بعد از حاملگی موکول شود.

### کلمات کلیدی:

- \* Thalassemia - diagnosis, \* Anemia - diagnosis
- \* Hemoglobinopathies - diagnosis, \* Pregnancy

### مقدمه

بتاتالاسمی مینور یکی از علل شایع کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتیک بعد از کم‌خونی ناشی از کمبود آهن است (۱). در هر دو کم‌خونی حجم متوسط گلبول قرمز (MCV) کاهش می‌یابد ولی هموگلوبین A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>) تنها در بتاتالاسمی مینور افزایش داشته و

تحلیل گردید. برای بررسی اختلاف شاخص‌ها قبل و بعد از حاملگی از آزمون  $\chi^2$  استفاده گردید. جهت بررسی همبستگی بین سن حاملگی، شاخص‌های قبل از حاملگی و سن با تغییرات شاخص‌ها از ضریب رگرسیون خطی استفاده شد. در تمامی موارد  $P < 0.05$  منفی‌دار در نظر گرفته شد. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند.

## نتایج:

میانگین سنی ۴۰ نفر خانم حامله تحت مطالعه در موقع مراجعه  $21 \pm 4$  سال بود. متوسط سن حاملگی  $34/25 \pm 4/25$  ماه بود. سطح نسبی  $HbA_{1c}$  در افراد مورد بررسی از  $1/25 \pm 4/77$  درصد قبل از حاملگی ( $12/3$  تا  $8/1$  درصد) کاهش یافته و به  $1/1 \pm 4/25$  درصد ( $2/9$  تا  $1/1$  درصد) رسید ( $P < 0.001$ ). در همین حال MCV در طی حاملگی ( $71/2 \pm 7/2$ ) نسبت به میوزان پایه آن قبل از حاملگی ( $69/2 \pm 5/9$ ) افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0.001$ ). میانگین  $\pm$  انحراف معیار) سایر شاخص‌های خونی در جدول ۱ آورده شده‌اند.

جدول ۱- میانگین شاخص‌های خونی زنان تالاسی مینور قبل و در حین بارداری

نامی (رسمی)	پایه قبل از بارداری	میانگین سن بارداری	P-Value #
هموگلوبین (g/dl)	$12 \pm 1/2$	$11/2 \pm 1/2$	$0/001$
MCH (mg)	$27/2 \pm 1/1$	$27/1 \pm 1/1$	$0/18$
MCHC (g/dl)	$27/1 \pm 1/1$	$27/4 \pm 1/1$	$0/001$

# مقایسه میانگین‌ها با آزمون  $\chi^2$  انجام گرفته‌است.

بررسی مقادیر مربوط به قبل از حاملگی و مقادیر مربوط به حین حاملگی<sup>(۱)</sup> ( $Hb_{1c}$ ) با تغییرات هموگلوبین زمان حاملگی ( $Hb_c$ ) ارتباط داشت ( $R=0.59$ ،  $P=0.001$ ).

به عبارتی هرچه  $HbA_{1c}$  بیشتر بوده میوزان تغییرات نیز بیشتر بوده‌است. همچنین ارتباط معنی‌داری بین  $HbA_{2c}$  ( $HbA_{2c}$ ) و  $HbA_{2c}$  مشاهده شد بدین صورت که هرچه  $HbA_{2c}$  بیشتر بود کاهش آن در زمان حاملگی نیز بیشتر بود ( $R=0.36$  و  $P=0.0001$ ). این ارتباط برای  $MCV_1$  و  $MCV_2$  نیز معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ) و نشان می‌داد هر چه میزان  $MCV_1$  کمتر بوده در حاملگی بیشتر افزایش یافته‌است. عکس این مسئله نیز صادق بود، یعنی هرچه  $MCV_1$  به میزان طبیعی نزدیکتر می‌شد تغییرات آن در حاملگی کمتر می‌شد. افزایش  $MCH_2$  نسبت به  $MCH_1$  کاهش  $MCHC_2$  نسبت به  $MCHC_1$  معنی‌دار نبود ( $P=0.5$ ).

## بحث:

کاهش  $HbA_{1c}$  و افزایش MCV در خلال حاملگی توسط

به میزانی بالاتر از  $3/5\%$  می‌رسد. در خانمهای حامله بدون فقر آهن، ظرفیت کلی اتصال آهن (TIBC) افزایش یافته و آهن سرم (Fe) کاهش می‌یابد. این دو آزمایش در تشخیص کم‌خونی فقر آهن فایده چندانی ندارند<sup>(۲)</sup>. از آنجا که  $HbA_{1c}$  اثر کمبود آهن بدن کاهش می‌یابد<sup>(۳)</sup> و کم‌خونی فقر آهن نیز در حاملگی شایع است<sup>(۴)</sup> از توانایی نسبی این آزمایش‌ها در افتراق این دو نوع کم‌خونی کاسته می‌شود. در عین حال معنای حاملگی MCV افزایش یافته<sup>(۵)</sup> و مشکلات تشخیصی را بیشتر می‌کند. بعضی از صاحب نظران کاهش  $HbA_{1c}$  و افزایش MCV را ناشی از فقر آهن ناشی از حاملگی و کمبود اسید فولیک در این دوران می‌دانستند. محققین درصدد برآمدند در جمعیت مشخص از زنان مبتلا به تالاسمی مینور با اصلاح فقر آهن و اسید فولیک، تغییرات فوق را معنای حاملگی بررسی نموده معیارهایی را برای تشخیص افتراقی این دو نوع کم‌خونی از یکدیگر در زنان حامله پیشنهاد نمایند.

## مواد و روشها

این مطالعه به صورت همگروهی ثابت در طی ۹ ماه در مرکز پیشگیری و تحقیقات تالاسمی در اصفهان به انجام رسیده است. اطلاعات کلیه افراد در حال ازدواج ثبت گردید و برای تشخیص وجود صفت تالاسمی در ایشان آزمایش CBC و الکتروفورز به انجام رسید. آزمایش CBC با استفاده از دستگاه شمارشگر سلول H1 (ساخت شرکت Technicon - France H# 1) به انجام رسید. افراد دارای MCV کمتر از  $80 \text{ fl}$  یعنی آن میکروسیستیک در نظر گرفته شدند و پس از یک ماه درمان با  $450 \text{ mg}$  قرص قرص سوزفات در روز (ساخت شرکت داروپخش تهران)، در آنها اندازه‌گیری  $HbA_{1c}$  با روش میکرو کالمن کروماتوگرافی (ساخت شرکت Helene, France) به انجام رسید.  $HbA_{1c}$  بالاتر از  $3/5\%$  یعنی معیار تشخیص تالاسمی مینور در نظر گرفته شد.

از زنان دارای صفت تالاسمی از طریق ارسال نامه و تماس تلفنی درخواست شد که در صورت باردار شدن جهت بررسی به مرکز پیشگیری و تحقیقات تالاسمی اصفهان مراجعه نمایند. افرادی که مطالعه وارد شدند که حاملگی آنها از طریق آزمایشات و معاینه توسط متخصصین بیماریهای زنان و زایمان به اثبات رسیده بود.

در مجموع ۴۶ زن باردار با میانگین سنی  $21 \pm 4$  سال در این مطالعه وارد شدند. در هنگام بررسی مجدد  $2 \pm 4/25$  ماه (از  $2$  تا  $9$  ماه) از سن بارداری ایشان می‌گذشت. تمامی این افراد پس از تشخیص صفت تالاسمی تحت درمان روزانه  $5 \text{ mg}$  اسید فولیک خوراکی قرار گرفتند.

بعلاوه در طی حاملگی برای رد فقر آهن تحت آزمایش فریتین سرم قرار گرفتند و تمامی آنها فریتین سرم بالاتر از  $60 \text{ ng/dl}$  داشتند (۹ و ۶). سپس آزمایشات CBC و اندازه‌گیری  $HbA_{1c}$  برای ایشان با همان روشهای قبلی به انجام رسید.

اطلاعات بدست آمده در نرم‌افزار آماری V.5 - SYSTST

از آنجا که جمعیت مورد مطالعه، توزیع نرمال برای سن حاملگی نداشتند لذا بر عدم ارتباط سن حاملگی و تغییرات هموگلوبین نمی توان تأکید کرد و مطالعات با حجم نمونه بیشتر مورد نیاز است.

با توجه به شیوع بالای فقر آهن در زنان حامله کشورهای درحال توسعه، تجویز آهن حتی به افراد مبتلا به بتاتالاسمی مینور در زمان حاملگی مخاطره ای نداشته و کاملاً مفید خواهد بود. بعلاوه با توجه به نیاز بیشتر زنان حامله به اسید فولیک و تشدید این نیاز در ناقلین ژن بتاتالاسمی مینور، توصیه می شود برای این افراد تجویز اسید فولیک با تأکید بیشتری انجام گیرد (۸). همچنین با توجه به نتایج این مطالعه در مواردیکه علیرغم تجویز آهن، MCV افزایش نشان نمی دهد بایستی HbA<sub>2</sub> اندازه گیری شود و در صورتی که بالای ۳/۵٪ بود آهن به قصد درمان آنمی قطع و در حد نگهدارنده تجویز شود. چنانچه HbA<sub>2</sub> بین ۳ تا ۳/۵٪ بود تشخیص قطعی به بعد از حاملگی موکول شود.

یافته های این مطالعه این احتمال را که حاملگی می تواند بر سنتز هموگلوبین غیر طبیعی تأثیر گذاشته و نسبت آنرا کاهش دهد، مطرح ساخت. مطالعات تکمیلی مشابه روی این موضوع شاید بتواند در آینده بعضی راههای جدید را برای درمان هموگلوبینوپاتی پیشنهاد نماید.

محققین قبلی نیز مطرح شده است (۵ - ۲). هرچند مطالعات قبلی کاهش HbA<sub>2</sub> را به فقر آهن ناشی از حاملگی نسبت داده بودند ولی نتایج این مطالعه نشان داد که این کاهش می تواند به عوامل غیر از آن در حاملگی وابسته باشد، از طرفی با حذف عامل فقر اسید فولیک در حاملگی مشخص گردید افزایش MCV نیز به عللی غیر از کاهش این فاکتور بستگی دارد.

کاهش حدود ۴/۵٪ از میزان HbA<sub>2</sub> در حاملگی و افزایش ۳ فیتولتر در میزان MCV نشان داد که در بعضی موارد این اندکس ها می تواند با حامله شدن فرد، تظاهر کاملاً طبیعی از خود نشان دهد و تشخیص بتاتالاسمی مینور را دچار مشکل نماید.

کاهش هموگلوبین فیزیولوژیک (hemodilutional) در خلال حاملگی قبلاً به اثبات رسیده بود (۷) ولی این مطلب که رقیق کردن هموگلوبین با افزودن پلاسما با میزان هموگلوبین قبل از حاملگی تنظیم می شود قابل توجه بود. این پدیده نشان داد که احتمالاً بدن در مواردی که هموگلوبین پایین تر در اختیار دارد در رقیق کردن هموگلوبین محدودیت بیشتری اعمال می کند.

محققین نتوانستند توجیهی برای ارتباط MCV با سن مادر بیابند. این نکته که افزایش سن با چه مکانیسمی باعث می شود تغییرات افزایش MCV در افراد مسن با میزان کمتری صورت پذیرد، بایستی در مطالعات بعدی مورد ارزیابی دقیق تر قرار گیرد.

## منابع

- Gehlbach - Dli Morgenstern - LL. Antenatal screening for thalassemia minor. *obstet Gynecol*, 1988(71): 801 - 3
- gacobi, j.M. et al. immunochemical quantitation of human transferrin in pregnancy and during administration of oral contraceptives. *Br.j. Haematol*.1969.(17) : 503
- PRA wase wasi, et al. The effect of iron deficiency on level of hemoglobins A2 and E.j. *lab and clin, Med*.1968: 11: 85 - 90.
- William R. Bell. henatologic abnormalities in pregnancy. *Medical clinics of North America* 1977(61):165 - 169.
- Chanarin I, Mcfadyyn IR, kylo R. The physuologic macrocytosis of pregnanay. *Br. j obstet. Gyencol*. 1977(84): 504
- Puolakka, g., O., and Vihko, R. Evaluation by ferritin in the diagnosis of anemia during pregnancy. *Acta obstet. Gynecol. Scand. (suppl)* 1980; 95: 43.
- Thomas P. Duffy. *Hematology basic principles and practice* curchill Livingstone Inc. 1991: 1707-8.
- Hall, M.A., Pirani, B.B.K, and campbell, D. The cause of the fall in serum folate in normal pregnancy. *Br.J. obstet. Gynecol* 1976 (83): 132.
- Puolakka, J, et al; Serum ferritin as a measure of IToN stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta obstet Gynecol. Scan (suppl)* 1980: 95-97.