

تأثیر آهن درمانی بر وضعیت سرمی مس در زنان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن، مراجعه کننده به

بیمارستانهای تابعه دانشگاه علوم پزشکی ایران

کتایون پورولی^۱، شهریار اقتصادی^۲، سید ضیاءالدین مظهری^۳، زینت کمالی^۳

۱- نویسنده مسئول: کارشناس ارشد علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران، پست الکترونیکی: katayounpourvali@gmail.com

۲- استاد گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۳- کارشناس ارشد علوم تغذیه، معاونت پژوهشی انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۱۵

تاریخ پذیرش: ۸۵/۸/۱۵

چکیده

سابقه و هدف: دریافت نامتعادل مواد مغذی بین ریزمغذی‌ها از جمله مس و آهن تداخل ایجاد می‌کند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر آهن درمانی بر وضعیت سرمی مس در زنان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن، مراجعه کننده به بیمارستانهای شهید اکبرآبادی، لولافر، فیروزگر، مرکز درمانی حضرت رسول اکرم(ص) از بیمارستانهای تابعه دانشگاه علوم پزشکی ایران، در سال ۱۳۸۲ انجام شد.

مواد و روشها: در این کارآزمایی بالینی که به روش قبل و بعد انجام شد ۳۷ زن غیر باردار که در دامنه سنی ۱۸ تا ۴۹ سال قرار داشتند و طبق معیارهای سازمان جهانی بهداشت (هموگلوبین کمتر از ۱۲g/dl، هماتوکریت کمتر از ۳۶٪، $MCV < 82 \text{ fl}$, $MCH < 26 \text{ pg}$, $MCHC < 32 \text{ g/L}$) موارد شناخته شده کم‌خونی فقر آهن بودند، به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. کلیه بیماران به مدت ۸ هفته تحت درمان با قرص سولفات آهن دو بار در روز (۱۰۰ میلی گرم آهن عنصری) قرار گرفتند. شاخصهای کم‌خونی و وضعیت آهن و مس در ابتدا و پایان مطالعه اندازه‌گیری شدند. میزان دریافت رژیمی مس و آهن با استفاده از پرسشنامه یاد آمد ۲۴ ساعت غذایی سه بار اندازه‌گیری شد. اطلاعات به‌دست آمده توسط نرم افزار SPSS 11.5 و با استفاده از آزمون t-مزدوج، آزمون ویلکاکسون و همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: پس از پایان دوره آهن درمانی، شاخصهای هماتولوژیکی تعیین کم‌خونی فقر آهن (هموگلوبین، هماتوکریت، MCV ، MCH و $MCHC$) به میزان طبیعی رسیدند ($p < 0/001$). علاوه بر این، سایر شاخصهای وضعیت آهن شامل آهن سرم، فریتین، $TIBC$ و TS هم افزایش معنی‌داری یافتند ($p < 0/001$). در اثر آهن درمانی، در غلظت مس سرم بیماران تغییر معنی‌داری پیدا نشد، اما سرولوپلاسمین از $371/62 \pm 72/52$ به $39/56 \pm 9/08$ میلی گرم در دسی لیتر و همچنین فعالیت $ESOD$ از $371/62 \pm 72/52$ به $401/86 \pm 67/39$ واحد در میلی لیتر افزایش یافت ($p < 0/05$). میانگین دریافت آهن رژیمی در این افراد $24/9 \pm 11/2$ میلی گرم در روز و میزان دریافت مس $1/18 \pm 0/55$ میلی گرم در روز بود که طی دوره درمان، تغییر معنی‌داری در دریافت این دو ریز مغذی ایجاد نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که با استفاده از دوز تجویز شده آهن، به مدت ۸ هفته، کم‌خونی فقر آهن در این بیماران، رفع شده و ذخایر بدن افراد نیز تا حد طبیعی افزایش یافتند. همچنین به نظر می‌رسد که احتمالاً استفاده از این مقدار آهن در مدت زمان ارزیابی شده، تأثیر سوئی بر وضعیت مس در این گروه که دریافت مس رژیمی آنها، پایین تر از مقدار توصیه شده بود، ندارد. به این ترتیب، با توجه به استفاده از مکمل آهن به عنوان یکی از سیاستهای کشوری پیشگیری و درمان کم‌خونی فقر آهن، جهت استفاده بهینه بدن از مواد مغذی، توجه به تغییرات سایر ریز مغذی‌ها در طی دوره درمان، ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: مس، آهن درمانی، تداخل ریز مغذی‌ها، کم‌خونی فقر آهن، زنان

• مقدمه

بهداشت ۱/۳ میلیارد نفر در دنیا از فقر آهن رنج می‌برند (۱) و ۱۷/۵ درصد از زنان ایرانی در سنین باروری، دچار کم‌خونی ناشی از فقر آهن هستند (۲). کم‌خونی فقر

کم‌خونی ناشی از فقر آهن، از اصلی‌ترین مشکلات بهداشتی در زنان و کودکان در کشورهای در حال توسعه است. طی آمارهای اعلام شده از طرف سازمان جهانی

برهم‌کنش این دو، در بهبود روشهای کنترل، مداخله و درمان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشد.

تأثیر مکمل آهن بر وضعیت مس در افرادی که دچار ذخایر آهن تخلیه شده بودند، بررسی شده است (۹)، ولی اثر آهن درمانی بر وضعیت مس بدن در هنگام درمان کم‌خونی فقر آهن، همچنان ناشناخته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات آهن درمانی بر وضعیت سرمی مس در زنان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن مراجعه کننده به چهار مرکز از بیمارستانهای تابعه دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۱۳۸۲ انجام شد.

• مواد و روشها

این کارآزمایی بالینی به روش قبل و بعد (Before-After treatment) با روش نمونه‌گیری در دسترس و غیراحتمالی انجام شد. با مراجعه به بیمارستانهای شهید اکبرآبادی، لولاگر، فیروزگر و مرکز درمانی حضرت رسول اکرم (ص)، از بیمارستانهای تابعه دانشگاه علوم پزشکی ایران، زنان در سنین باروری که مشکوک به ابتلا به کم‌خونی فقر آهن بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از هر یک از نمونه‌ها نمونه خون گرفته شد. شاخصهای کم‌خونی فقر آهن، بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت (۱) بررسی شد. در صورت تأیید، فرد مورد نظر به عنوان یکی از نمونه‌ها وارد این مطالعه می‌شد. زنان مبتلا به بیماریهای التهابی و عفونی، مادران باردار، افراد مبتلا به بیماریهای ویلسون، منکس (Menks) و تالاسمی از مطالعه حذف شدند. همچنین، به دلیل احتمال تداخل با شاخصهای مورد نظر مطالعه حاضر، زنانی که از قرصهای جلوگیری از بارداری خوراکی (۱۰) یا IUD (۱۱) استفاده می‌کردند یا در هفته‌های اخیر، مکمل آهن یا مس مصرف کرده بودند، کنار گذاشته شدند.

بر اساس فرمول حجم نمونه

$$n = \frac{S^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\sigma^2}$$

سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان ۸۰ درصد، انحراف معیار تغییرات مس سرمی به میزان $19 \mu\text{g/dl}$ و تفاوت میزان مس سرمی افراد مبتلا به کم‌خونی فقر آهن با افراد نرمال به میزان $10 \mu\text{g/dl}$ تعداد ۴۰ نمونه انتخاب شدند.

آهن، باعث ایجاد اختلال در بسیاری از جنبه‌های سلامتی انسان از جمله کاهش توانایی فیزیکی و فکری در انجام کار، کاهش فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدان و ایجاد استرس اکسیداتیو در بدن می‌گردد (۳، ۱). شایع‌ترین دلیل کم‌خونی فقر آهن در سطح دنیا دریافت ناکافی آهن از رژیم غذایی است. اثر استفاده از مکمل آهن در پیشگیری و درمان کم‌خونی فقر آهن، آشکار است؛ اما اثرات جانبی این آهن یاری هنوز بخوبی بررسی نشده است. از اثرات منفی احتمالی می‌توان به تداخل بین آهن و سایر ریز مغذی‌ها از جمله مس اشاره کرد (۲).

مس پس از آهن و روی، مهمترین ریزمغذی موجود در رژیم غذایی انسان محسوب می‌شود. اصلی‌ترین عامل ارتباطی بین متابولیسم مس و آهن در انسان، سرولوپلاسمین است. سرولوپلاسمین، مهمترین پروتئین مس دار بدن و یک فرواکسیداز است که جهت آزاد سازی آهن از بافتها و انتقال آن ضروری است. نقطه دیگر ارتباط بین آهن و مس، وجود حاملان مشترک روده‌ای است. آهن و مس برای اتصال به حامل فلزات دو ظرفیتی (Divalent Metal Transporter 1) در لبه بروسی سلول‌های آنتروسیست روده، رقابت می‌کنند (۵، ۴). به نظر می‌رسد، در کم‌خونی فقر آهن، بیان (Expression) این حامل مشترک، و همچنین جذب روده‌ای مس و سرولوپلاسمین خون، افزایش می‌یابد (۶).

به طور کلی، با توجه به بررسیهای انجام شده، بسیاری از محققان بر این باورند زمانی دوز دریافتی آهن، وضعیت مس بدن را متاثر می‌کند که دریافت مس در حد حاشیه‌ای و کمتر از میزان توصیه شده باشد و یا اینکه در زمان مصرف آهن، نیاز به مس افزایش یافته باشد (۷). بررسیها نشان داده‌اند که ۶۰ درصد از خانوارهای استان تهران دچار کمبود دریافت مس هستند (۸) و اصلی‌ترین روش درمان کم‌خونی فقر آهن در نظام بهداشتی کشور، استفاده از نمکهای آهن، به شکل سولفات فرو است. بنابراین، با توجه به ارتباط بیوشیمیایی بین این دو ریزمغذی و اثراتی که هر یک در سلامت و دستگاههای بیولوژیکی بدن انسان دارند، به نظر می‌رسد که بررسی

(PPD) و به روش رنگ‌سنجی اندازه‌گیری شد (۱۶). جهت اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (Erythrocyte Superoxide Dismutase) ESOD در گلبولهای قرمز، با روش رنگ سنجی از کیت شرکت رندوکس (Cat No. ۱۲۵ ، RANSOD) استفاده شد (۱۷).

کلیه آزمایشات بیوشیمیایی به صورت دوتایی انجام شد و همچنین با استفاده از سرم کنترل، بررسی می‌شد. جهت انجام بررسی مصرف غذایی از پرسشنامه یادآمد غذایی ۲۴ ساعت استفاده شد که دریافت غذایی یک روز بیماران سه بار طی دوره مطالعه (هفته اول، چهارم و هشتم) ثبت شد. سپس با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist IV ، میزان دریافت روزانه، آهن، مس ، انرژی، ویتامین C، روی، فیبر و کربوهیدرات نیز محاسبه شد.

داده‌های مورد نظر با استفاده از نرم افزار SPSS11.5 تجزیه و تحلیل شدند. با آزمون کولموگروف اسمیرنوف، توزیع داده ها بررسی و در صورت نرمال بودن توزیع، با انجام آزمون آماری t-مزدوج ، شاخصهای به دست آمده قبل و پس از آهن درمانی مقایسه شدند. در غیر این صورت از آزمون ویلکاکسون استفاده شد. با انجام آزمون پیرسون ، همبستگی بین شاخصها بررسی شد. برای مقایسه سه نوبت اطلاعات به دست آمده از پرسشنامه‌های یاد آمد غذایی، از آزمون کروسکال والیس استفاده شد.

• یافته ها

در طی مطالعه ۳ نفر از نمونه‌ها به دلیل عدم تحمل عوارض ناشی از مصرف قرص، انجام عمل جراحی و عدم مراجعه برای خونگیری مرحله دوم حذف شدند. میانگین سنی نمونه های مورد مطالعه $9/6 \pm 34/1$ سال و دامنه سنی آن ها ۱۸ تا ۵۰ سال بود.

با مصرف دوز توصیه شده، شاخصهای آهن به شکل چشم‌گیری افزایش یافته و به حد طبیعی رسیدند. مقادیر این شاخصها قبل و بعد از مطالعه در جدول ۱ آمده است. دامنه طبیعی آهن سرم در زنان، بالاتر از $40 \mu\text{g/dl}$ ،

پس از انتخاب نمونه ها، فرم رضایت نامه شرکت در مطالعه تکمیل شد و اطلاعات مورد نیاز توسط مصاحبه با فرد بیمار و مطالعه پرونده پزشکی در فرم اطلاعاتی ثبت شد. از هریک از بیماران 10 cc خون وریدی ناشتا گرفته شد و آزمایشات بیوشیمیایی لازم جهت تعیین وضعیت آهن و مس انجام شد. سپس، بیماران تحت نظر پزشک، به مدت ۸ هفته تحت درمان با قرص سولفات آهن 325 میلی گرمی (هر قرص معادل 50 میلی گرم آهن فرو)، دو بار در روز قرار گرفتند (۱۲). کلیه شاخصهای مورد نظر در ابتدا و انتهای مطالعه بررسی شدند. در طول دوره درمان در هفته دوم، چهارم و ششم با کلیه بیماران تماس گرفته و چگونگی مصرف قرص پیگیری شد. در پایان هفته هشتم، دوباره کلیه آزمایشات انجام شد.

طبق معیارهای سازمان جهانی بهداشت، شاخصهای هماتولوژیک برای تایید کم‌خونی فقر آهن در نمونه‌های مورد بررسی، شامل هموگلوبین، هماتوکریت، MCV^1 ، MCH^2 و $MCHC^3$ در خون تام و توسط دستگاه شمارشگر سلول‌های خون Helena Cell Counter ساخت کارخانه Helena آمریکا، اندازه‌گیری شدند. آهن سرم و ظرفیت تام اتصال آهن $TIBC^4$ توسط کیت‌های شرکت "شیم آنزیم" و به روش رنگ‌سنجی اندازه‌گیری شدند. این کار توسط دستگاه Hitachi 902 انجام گرفت (۱۳و۱۱). درصد اشباع ترانسفرین نیز با استفاده از فرمول تقسیم آهن سرم بر $TIBC$ به دست آمد و به شکل درصد بیان شد (۱۴). فریتین سرم به روش ایمونورادیومتری (IRMA) اندازه‌گیری شد. برای این کار از کیت شرکت "کاوشیار ایران" استفاده شد و نتایج توسط دستگاه Wallac Gama Counter 1470, Wizard خوانده شد. مس سرم با روش رنگ سنجی و با استفاده از کیت رندوکس (Randox Cu Cat.No. ۲۳۴۰) و به روش دستی اندازه‌گیری شد (۱۵). سطح سرولوپلاسمین بر اساس میزان کاتالیز اکسیداسیون پارافینیلین دی آمین

¹- Mean Corpuscular Volume

²- Mean Cell Haemoglobin

³- Mean Corpuscular Haemoglobin Volume

⁴- Total Iron Binding Capacity

فریتین بالاتر از ۱۲ ng/dl ، درصد اشباع ترانسفرین بالاتر از ۱۶٪ و ظرفیت تام اتصال آهن کمتر از ۳۶۰۰ $\mu\text{g/dl}$ بود. همان طور که ملاحظه می شود، کلیه شاخصها به شکل معنی داری ($P < 0/001$) افزایش یافتند. بالاترین میزان تغییر، به افزایش فریتین و کمترین تغییر، به کاهش TIBC مربوط بود.

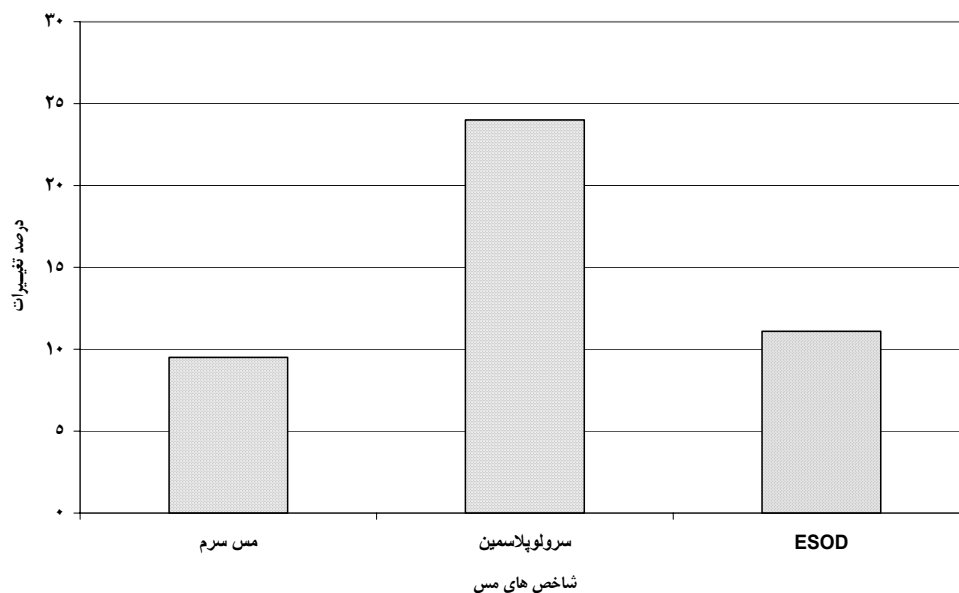
جدول ۱ - مقایسه مقادیر شاخصهای وضعیت آهن، قبل و پس از آهن درمانی در زنان مبتلا به کم خونی فقر آهن، در بیمارستانهای شهید اکبر آبادی، لولاگر، فیروزگر و مرکز درمانی حضرت رسول اکرم (ص) ۱۳۸۲.

شاخص	واحد	قبل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	بعد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	P Value
هموگلوبین	میلی گرم در دسی لیتر	۹/۱۵ $\pm$ ۱/۰۲	۱۲/۶ $\pm$ ۰/۷۶	< ۰/۰۰۱
هماتوکریت	درصد	۳۱/۰۵ $\pm$ ۳/۴۱	۳۸/۵۹ $\pm$ ۲/۲۶	< ۰/۰۰۱
MCV	فمتولیت	۷۴/۹۳ $\pm$ ۵/۰۸	۸۴/۶۴ $\pm$ ۷/۶۲	< ۰/۰۰۱
MCH	پیکوگرم	۲۳/۶۳ $\pm$ ۲/۷	۲۷/۵۵ $\pm$ ۲/۶۷	< ۰/۰۰۱
MCHC	گرم در لیتر	۳۰/۳ $\pm$ ۱/۸۷	۳۲/۵۸ $\pm$ ۱/۳۶	< ۰/۰۰۱
آهن سرم	میکرو گرم در دسی لیتر	۳۲/۶۷ $\pm$ ۱۸/۳۷	۸۱/۲ $\pm$ ۴۰/۴	< ۰/۰۰۱
فریتین	نانوگرم در میلی لیتر	۸/۲۵ $\pm$ ۲/۲۳	۳۹/۰۴ $\pm$ ۱۲/۱۳	< ۰/۰۰۱
TIBC	میکرو گرم در دسی لیتر	۴۲۰/۱ $\pm$ ۴۵/۲۸	۸۴/۶۴ $\pm$ ۷/۶۲	< ۰/۰۰۱
TS	درصد	۷/۲۷ $\pm$ ۳/۷۳	۲۷/۵۵ $\pm$ ۲/۶۷	< ۰/۰۰۱

اما در مورد شاخصهای مس، وضعیت به این شکل نبود. بررسیها در ابتدای مطالعه نشان داد که شاخصهای مس و سرولوپلاسمین در دامنه طبیعی قرار دارند، در حالی که میزان ESOD بالاتر از مقدار طبیعی بود (جدول ۲). دامنه طبیعی مس سرم در زنان بالغ ۸۰ تا ۱۵۵ میکروگرم در دسی لیتر، سرولوپلاسمین ۱۸ تا ۴۵ میلی گرم در دسی لیتر و میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز اریتروسیستی ۱۶۰ تا ۲۴۰ واحد در میلی لیتر است. در اثر آهن درمانی، میزان هر سه شاخص، افزایش پیدا کرد، هر چند که افزایش مس سرم، معنی دار نبود. اما سرولو پلاسمین و همچنین فعالیت ESOD افزایش یافت ($p < 0/05$). مقایسه این شاخصها قبل و بعد از درمان در جدول ۲ آمده است. نمایش درصد تغییرات شاخصهای مس در شکل ۱ مشاهده می شود.

جدول ۲ - مقایسه مقادیر شاخصهای وضعیت مس، قبل و پس از آهن درمانی در زنان مبتلا به کم خونی فقر آهن، در بیمارستانهای شهید اکبر آبادی، لولاگر، فیروزگر و مرکز درمانی حضرت رسول اکرم (ص) ۱۳۸۲.

شاخص	واحد	قبل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	بعد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	P Value
مس سرم	میکروگرم در دسی لیتر	۱۰۸/۵۸ $\pm$ ۲۷/۳۴	۱۱۲/۷۷ $\pm$ ۲۴/۰۸	NS
سرولوپلاسمین	میلی گرم در دسی لیتر	۳۳/۷۶ $\pm$ ۱۰/۲۷	۳۹/۵۶ $\pm$ ۹/۰۸	< ۰/۰۵
ESOD	واحد در میلی لیتر	۳۷۱/۶۲ $\pm$ ۷۲/۵۲	۴۰۱/۸۶ $\pm$ ۶۷/۳۹	< ۰/۰۵



شکل ۱- درصد تغییرات شاخصهای مس در اثر آهن درمانی، در زنان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن در بیمارستانهای شهید اکبر آبادی، لولاگر، فیروزگر و مرکز درمانی حضرت رسول اکرم (ص) ۱۳۸۲

توصیه شده مس را دریافت می‌کردند. بررسی میزان روی دریافتی هم نشان داد که ۹۰٪ افراد مورد مطالعه کمتر از ۸۰٪ توصیه شده روی دریافت می‌کردند.

میزان دریافت انرژی، ویتامین C، روی، فیبر و کربوهیدرات نیز در سه نوبت بررسی شدند (جدول ۳). آنالیزهای آماری انجام شده توسط آزمون کروسکال والیس، تفاوت معنی‌داری بین سه نوبت، در مورد هیچ یک از مواد مغذی مورد مطالعه نشان نداد.

همبستگی بین شاخصهای مس نیز بررسی شد. تنها مورد همبستگی قبل از درمان بین مس و سرولوپلاسمین اولیه مشاهده شد ($p=0/007$ ، $r=0/534$). بین این دو شاخص پس از درمان، همبستگی وجود نداشت ($r=0/25$ ، $p=0/135$).

میزان دریافت آهن و مس در طول مطالعه افزایش یافتند (جدول ۳). اما این تغییر در مورد هیچ یک از ریزمغذی‌ها معنی‌دار نبود. میانگین‌های بیان شده نشان می‌دهد که ۷۵ درصد از نمونه‌ها کمتر از ۸۰٪ میزان

جدول ۳ - یافته‌های بررسی دریافت روزانه مواد مغذی، قبل از آهن درمانی، هفته چهارم و پس از آهن درمانی در زنان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن در بیمارستانهای شهید اکبر آبادی، لولاگر، فیروزگر و مرکز درمانی حضرت رسول اکرم (ص) ۱۳۸۲

شاخص	واحد	قبل از آهن درمانی	هفته چهارم	پس از آهن درمانی	p
انرژی	کیلو کالری	1987 ± 802	$2186/5 \pm 771/7$	$2052 \pm 671/8$	NS
کربوهیدرات	گرم	$347/5 \pm 105/2$	$338/62 \pm 133/8$	$305/7 \pm 145/6$	NS
آهن	میلی گرم	$19/5 \pm 8/2$	$25/9 \pm 8/4$	$24/8 \pm 10/5$	NS
مس	میلی گرم	$1102 \pm 0/63$	$1117 \pm 0/68$	$1126 \pm 0/55$	NS
روی	میلی گرم	$7/1 \pm 3/3$	$7/9 \pm 2/6$	$7/6 \pm 3/7$	NS
ویتامین C	میلی گرم	94 ± 35	89 ± 28	$92/5 \pm 36$	NS
فیبر	گرم	$15/8 \pm 4/8$	$16/9 \pm 4/4$	$16/2 \pm 4/1$	NS

• بحث

هدف کلی این مطالعه، بررسی اثر آهن درمانی بر وضعیت مس بدن در زنان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن بود. همان‌طور که بیان شد، با مصرف دوز آهن ذکر شده، شاخصهای آهن به شکل معنی‌دار و قابل‌انتظاری افزایش یافته و به حد طبیعی رسیدند.

از عوامل رژیم‌ی موثر بر میزان سرمی مس، مقدار دریافت روی در رژیم غذایی است (۱۸). از آنجا که در این مطالعه، میانگین دریافت روی $7/7 \pm 3/7$ میلی‌گرم در روز و پایین‌تر از میزان توصیه شده ۱۲ میلی‌گرم در روز می‌باشد، احتمال تأثیر روی دریافتی به عنوان یک عامل مداخله‌گر در جذب مس، رد می‌شود. همچنین به دلیل اینکه میزان مصرف روزانه انرژی، ویتامین C، فیبر و کربوهیدرات هم در طی مطالعه تغییر معنی‌داری پیدا نکردند، بنابراین در مطالعه حاضر اثر مداخله‌گر ندارند.

پس از پایان آهن درمانی، میزان افزایش مس سرم در افراد مورد بررسی، معنی‌دار نبود. مطالعات مختلف آهن درمانی، نتایج متفاوتی بر وضعیت مس بدن گزارش کرده‌اند. در مطالعه Gropper (۹)، مصرف آهن به میزان روزانه ۵۰ میلی‌گرم آهن عنصری، به مدت ۵ هفته در زنانی که ذخایر آهنشان تهی شده بود، باعث افزایش معنی‌دار مس سرم از $24/2 \pm 78/98$ به $34/3 \pm 90/44$ میکروگرم در دسی‌لیتر شد ($p < 0/05$)، هرچند که میزان مس سرم آنها، همچنان از گروه کنترل ($102/36 \pm 29/16$ میکروگرم در دسی‌لیتر)، پایین‌تر بود. از سوی دیگر، کاهش مس سرم در اثر آهن درمانی نیز گزارش شده است. در مطالعه Morais و همکاران (۱۹) روی کودکان دچار کم‌خونی فقر آهن نشان داده شد که مصرف میزان ۵ میلی‌گرم آهن به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به مدت دو هفته، باعث کاهش مس سرم در دامنه طبیعی سرمی مس در این گروه شد.

در مطالعه Sozmen و همکاران (۲۰)، مصرف قرص سولفات آهن (۶ میلی‌گرم در روز در سه ماه اول و ۳ میلی‌گرم در روز در سه ماه دوم) توسط کودکان ۸ تا

۱۶۸ ماهه دچار فقر آهن، تغییری در وضعیت مس سرم آنها ایجاد نکرد.

به نظر می‌رسد که با افزایش میزان آهن مصرفی در درمان کم‌خونی فقر آهن، میزان جذب آهن در سطح روده‌ای افزایش یافته و احتمالاً میزان جذب مس، توسط حامل مشترک (DMT1) (۵) کاهش می‌یابد. اما در ضمن باید توجه داشت که مس در روده کوچک، یک حامل اختصاصی (Ctrl) هم دارد (۲۱) که تحت تأثیر میزان آهن دریافتی قرار نمی‌گیرد. علاوه بر این، پس از کاهش جذب مس، دفع صفراوی آن نیز کاهش می‌یابد، تا به این ترتیب تعادل مس در بدن حفظ شود. به همین دلیل، با وجود دریافت ناکافی مس رژیمی، سطح سرمی مس در دامنه طبیعی قرار دارد. بنابراین، احتمالاً تغییرات مس سرم در اثر دریافت آهن، همان‌طور که در مطالعات دیگر نیز ذکر شده است، وابسته به دوز است که بیشترین تغییرات در هنگام مصرف دوزهای بالای آهن همزمان با کمبود مس اتفاق می‌افتد (۷). در مطالعه حاضر، دریافت روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم آهن عنصری به مدت ۸ هفته تغییری در وضعیت مس سرم ایجاد نکرد.

پس از آهن درمانی، میزان سرولوپلاسمین به صورت معنی‌دار افزایش یافت و به $39/56 \pm 9/08$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر رسید (جدول ۲). از آنجا که میزان عمده مس سرم یعنی حدود ۶۰ تا ۹۰ درصد (۱۲) آن در ساختمان سرولوپلاسمین شرکت می‌کند، بنابراین با توجه به افزایش میزان مس سرم، افزایش میزان سرولوپلاسمین، طبیعی به نظر می‌رسد و با دیگر مطالعات نیز هم‌خوانی دارد.

در مطالعه Gropper (۹)، میزان سرولوپلاسمین از $35 \pm 10/8$ به $36/2 \pm 11/3$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر رسید، که تغییرات آن، معنی‌دار نبود، اما همچنان با مس سرم، همبستگی داشت. در همین مطالعه در افراد با فریتین کمتر از $12 \mu\text{g/dl}$ ، افزایش سرولوپلاسمین، نسبت به قبل، معنی‌دار بود ($p < 0/05$).

در مطالعه Sozmen و همکاران (۲۰)، مصرف قرص

فروسولفات، با وجود عدم تغییر مس سرم، باعث کاهش میزان سرولوپلاسمین سرم از $48/9$ به $41/4$ میلی گرم در دسی لیتر شد ($p < 0/035$).

احتمالاً با افزایش میزان آهن در اثر آهن درمانی و نیاز به میزان سرولوپلاسمین بیشتر برای تبدیل آهن فرو به فریک (فعالیت فروکسیدازی سرولوپلاسمین)، میزان بیان ژن سرولوپلاسمین در کبد، افزایش یافته است. با توجه به اینکه غلظت سرمی مس در نمونه‌های مطالعه حاضر، مناسب بود، مس برای تشکیل ساختمان سرولوپلاسمین، به مقدار کافی وجود داشته است و میزان سرولوپلاسمین افزایش یافته است. اما درصد افزایش سرولوپلاسمین، بیش از مس بود (شکل ۱) و پس از آهن درمانی، میزان سرولوپلاسمین با میزان مس سرم، همبستگی معنی داری نداشت ($r = 0/25$ ، $p = 0/135$). دلیل احتمالی می تواند این موضوع باشد که سرولوپلاسمین یک پروتئین فاز حاد است که در اثر عفونت و التهاب افزایش می یابد (۱۲)، بنابراین، وجود احتمالی عفونت ها و التهابهای پنهان در نمونه های مطالعه حاضر نیز می تواند باعث افزایش بیشتر این شاخص شده باشد.

مطالعات نشان داده است که در کم خونی فقر آهن، میزان استرس اکسیداتیو (۳) و همچنین میزان ESOD افزایش می یابد (۲۲). علت افزایش استرس اکسیداتیو در کم خونی فقر آهن کاملاً مشخص نیست. به طور کلی، آهن و فلزات واسطه باعث تحریک پراکسیداسیون چربیها و آسیب دیدن غشای سلولی می شوند که قدرت Fe^{+2} در ایجاد این مسئله بیشتر از Fe^{+3} است. با این حال، افزایش پراکسیداسیون چربیها در کم خونی فقر آهن مشاهده شده است (۲۳). میزان ESOD اولیه در مطالعه حاضر $371/62 \pm 72/5$ واحد در میلی لیتر بود (جدول ۲). میزان طبیعی این شاخص ۱۶۰ تا ۲۴۰ واحد در میلی لیتر است (۱۲). بنابراین، افزایش اولیه ESOD در بیماران مطالعه حاضر، با توجه به توجیه مطرح شده، منطقی به نظر می رسد. پس از آهن درمانی نیز، میزان ESOD به طور معنی داری افزایش پیدا کرد (جدول ۲).

Bratal و همکاران (۲۴) نیز گزارش کرده اند که در کم خونی فقر آهن، سلول ها نسبت به اکسیداسیون آسیب پذیرتر هستند و افزایش ESOD برای جبران و مقابله با این مشکل انجام می شود.

در ابتدای مطالعه Gropper (۹) هم در زنانی که ذخیره آهن تهی شده داشتند، میزان فعالیت این آنزیم 527 ± 124 واحد در میلی لیتر بود که نسبت به گروه کنترل سالم، پایین تر بود. مصرف آهن در این گروه باعث افزایش ESOD شد. هرچند که این افزایش، معنی دار نبود، اما پس از درمان ۵ هفته ای اختلافی بین این گروه و گروه کنترل وجود نداشت.

Isler و همکاران (۳) هم که اثرات درمانهای متفاوت کم خونی فقر آهن را بر میزان ESOD بررسی می کردند، در همه موارد افزایش فعالیت این آنزیم را اعلام کردند. در حالی که Johnson (۲۵) نشان داد که در موشهای آزمایشگاهی دچار کمبود مس، دریافت آهن به میزان ۵ الی ۶ برابر مورد نیاز در زمان درمان کم خونی، باعث تغییر فعالیت ESOD نشد.

به طور کلی، با انجام آهن درمانی، استرس اکسیداتیو ناشی از کم خونی فقر آهن کاهش می یابد، اما میزان آهن در دسترس بدن افزایش پیدا می کند (۲۶). بنابراین، نیاز به آنزیم های آنتی اکسیدان از جمله سوپراکسید دسموتاز افزایش می یابد. از طرف دیگر، با درمان کم خونی، میزان گلبولهای قرمز خون نیز افزایش می یابد (۱). در مطالعه حاضر هم، افزایش معنی دار MCV نشان دهنده این افزایش است ($p < 0/001$) که به این ترتیب، میزان ESOD در کل گردش خون، افزایش یافته است.

با توجه به نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر، به نظر می رسد که مصرف ۲ عدد قرص سولفات فرو (معادل ۱۰۰ میلی گرم آهن عنصری در روز) به مدت ۸ هفته جهت درمان کم خونی فقر آهن، تأثیر سوئی بر وضعیت مس بدن در زنان سنین باروری ندارد. به نظر می رسد بیشترین تأثیر، در زمان پایین بودن دریافت مس یا افزایش نیاز به مس مشاهده می شود (۷). نظر به اینکه اصلی ترین سیاست وزارت بهداشت، درمان و

Available from :

http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_NHD_O1_3.pdf . Accessed January 2004.

2. Report on Iron Deficiency Anemia in Iran.

Available from:

<http://www.tulane.edu/internut/countries/iran/iranir.on.html>. Accessed October, 10, 2004.

3. Isler M., Delibas N., Gucla M., Gultekin F., Sutcu R., Bahceci M., Kosar A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia: Effects of different treatment modalities. *Crot Med J* 2002; 43(1): 16-19.
 4. Arredondo M, Muñoz P, Mura CV, Núñez MT. DMT1, a physiologically relevant apical Cu^{1+} transporter of intestinal cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284: C1525-C1530
 5. Tennant J, Stansfield M, Yamaji S, Srail SK, Sharp P. Effects of copper on the expression of metal transporters in human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett.* 2002 Sep 11; 527(1-3): 239-44.
 6. Zoller H, Koch RO, Theurl I, Obrist P, Pietrangelo A, Montosi G, Haile DJ, Vogel W, Weiss G. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterol* 2001 May; 120(6): 1412-9.
 7. Lonnerdal B. Bioavailability of Copper. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 821s-9s.
۱۳۷۷. اخلاقی، معصومه. بررسی شیوع کمبود روی و مس در خانوارهای شهری و روستایی شهرستان تهران. پایان نامه کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۷
9. Gropper SS, Bader – Crowe M, McAnulty LS, WhiteBD, Keith RE. Non – anemic iron depletion, oral iron supplementation and indices of copper status in college aged females. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(6): 545-552.
۱۳۸۰. ثمره، سعید. بررسی اثر قرص های ضد بارداری خوراکی Low Dose و phasic-Tri بر غلظت سرمی مس و سرولوپلاسمین زنان ۲۰ تا ۳۵ ساله شهر تهران در سال ۱۳۸۰. پایان نامه کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۸۱
11. Fernandez XT, Young B, Lavin P, Baeza R, and Seaman V. the IUD and anemia: a study of hematocrit. *Contracept Deliv Syst.* 1980 Jan;1(1):49-53.

آموزش پزشکی در کشور، جهت پیشگیری و درمان کمخونی فقر آهن، استفاده از مکمل آهن است در این مطالعه ۷۵ درصد نمونه ها، کمتر از ۸۰ درصد میزان توصیه شده مس را دریافت می کردند. همچنین سایر مطالعات نیز دریافت پایین مس را در کشور گزارش کرده اند (۸)، به همین دلیل، انتخاب دوز مناسب که بالاترین زیست فراهمی و کمترین تداخل با سایر ریزمغذی ها را داشته باشد، بسیار حائز اهمیت است.

تغییرات مشاهده شده در مطالعه حاضر، بر این نکته تاکید می کند که توجه به وضعیت ریزمغذی های مانند مس، روی و سلنیوم، قبل و پس از درمان کمخونی فقر آهن، ضروری است. در مطالعه حاضر با توجه به محدودیت های اخلاقی، گروه مورد مطالعه با یک گروه کنترل مقایسه نشد و مطالعه به صورت نیمه تجربی انجام شد. انجام مطالعه مشابهی در حیوانات آزمایشگاهی به صورت تجربی و مقایسه با گروه شاهد نیز امکان پذیر است. انجام مطالعاتی مشابه بر روی دیگر گروه ها از جمله کودکان، زنان باردار و افراد سالمی که با هدف پیشگیری از مکمل آهن استفاده می کنند، همراه با بررسی اثر دوزهای متفاوت آهن در زمانهای مختلف پیشنهاد می شود. عفونتها نیز بر وضعیت مس، تأثیر می گذارند. بنابراین جهت بررسی و حذف این عامل، اندازه گیری شاخصهای آزمایشگاهی مرتبط مثل C-Reactive Proteins در مطالعات بعدی توصیه می شود.

سپاسگزاری

به این وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران که امکان انجام این تحقیق را فراهم نمودند و همچنین از کلیه همکاران عزیز در مراکز بیمارستانی و آزمایشگاه تحقیقاتی این دانشگاه که در اجرای این طرح فعالیت داشتند، سپاسگزاریم.

• منابع

1. World Health Organization / United Nation University / UNICEF. Iron deficiency anaemia, assessment, prevention and control: a guide for programme managers. WHO/NHD/01.3. Geneva: WHO, 2001.

- iron (III) salt complexes on trace element status in children with IDA. *Biol Trace Elem Res* 2003 Jul; 94(1): 79-86.
21. Fleet JC. Zinc, Copper and manganese. In Stipaunk MH. *Biochemical and Physiological aspects of human nutrition*. 1st ed., Philadelphia: WB Saunders, 2000. PP 356-359.
 22. Acharya J, Punched NA, Taylor JA, Thompson R, Pearson TC. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. *Eur J Haematol* 1991; 147: 287-291.
 23. Corron VJL, Miguel- Garcia A, Pujades MA, Miguel-Sosa A, Cambiazzo S, Linares M. Increased susceptibility of microcytic red blood cells to oxidative stress in vitro. *Eur J Haematol* 1995; 55: 327-31.
 24. Bratal M, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstien N. Iron deficiency anemia: recovery from in vitro oxidative stress. *Acta Haematol* 1993; 90: 94-8.
 25. Johnson MA, Murphy CL. Adverse effects of high dietary iron and ascorbic acid on copper status in copper-deficient and copper-adequate rats. *Am J Clin Nutr* 1998; 47 : 96-101.
 26. Cohen NL, Keen CL, Lonnerdal B, Hurley LS. Effects of varying dietary iron on the expression of copper deficiency in the growing rat: anemia, ferroxidase I and II tissue trace elements ascorbic acid and xanthine dehydrogenase. *J Nutr* 1985; 115: 633-49.
 - آندرئولی، کارپنتر، گریگز، لوسکالزو. بیماریهای خون و انکولوژی، مبانی طب داخلی سیسیل، ۲۰۰۱. مترجم: احمدی عراقی، ایرج. تهران. نشر طبیب، ۱۳۸۰. صص ۵۸۴-۵۹۰.
 13. Artiss JD, Yang WC, Harake B, Capellari E, Kretch C, Eisenbrey AB, Zak B. Application of a sensitive and specific reagent for the determination of serum iron to the Bayer DAX48. *Am J Clin Pathol*. 1997 Sep;108(3):269-74
 14. Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 17th ed, Philadelphia: W.B.Saunders, 1984, p 1434.
 15. Abe A, Yamashita S, Noma A. Sensitive, direct colorimetric assay for copper in serum. *Clin Chem* 1989 Apr;35(4):552-4.
 16. Tietz NW ed. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995. pp 377,168
 17. Saunderman FW, Nomoto S. Measurement of human serum ceruloplasmin by its *p*-phenylenediamine oxidase activity. *Clin Chem* 1970; 16(11): 903-910.
 18. Fischer PWF, Giroux A, Labbe MR. Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 743-746.
 19. Morais MB, Fisberg M, Suzuki HU, Amancio OM, Machad NL. Effects of oral iron therapy on serum copper and serum ceruloplasmin in children. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 51-2.
 20. Sozmen Ey, Kavakil K, Centinkaya B, Akcay YD, Yilmaz D, Andinok Y. Effects of iron (II) salt and