

ضرورت تجویز ترکیبات آهن به اهداءکنندگان خانم

The need for iron supplements administration to the female blood donors

ترجمه و گردآوری:

دکتر نگار دراج

(کارشناس موزه معاونت آموزشی و پژوهشی)

ویرایش:

دکتر سهیلا ناسی زاده

(کارشناس موزه معاونت آموزشی و پژوهشی)

دکتر مهتاب مقصودلو

(مدیر بسیج اهداء کنندگان)

تهیه شده در حوزه معاونت آموزشی و
پژوهشی سازمان انتقال خون ایران

مقدمه:

اصلی‌ترین وظیفه سازمان انتقال خون، تهیه خون سالم می‌باشد. از موارد اساسی در تهیه خون سالم، انتخاب اهداءکنندگان سالم می‌باشد. با انتخاب صحیح اهداءکننده هم سلامت اهداءکننده خون و هم سلامت گیرنده خون تأمین می‌شود. در همین راستا از اهداءکننده شرح حال (پزشکی) کوتاهی گرفته می‌شود و معاینه پزشکی مختصری انجام می‌شود. یکی از معیارهای انتخاب اهداءکننده سالم میزان هموگلوبین (Hb) و هماتوکریت (Hct) فرد اهداءکننده می‌باشد. این معیار براساس قوانین خاصی پایه‌ریزی شده است که در مجموعه قوانین فدرال شماره ۲۱ (CFR-21) در دولت آمریکا آمده است. AABB با مراجعه به انتشارات FDA، کتابی با عنوان "استانداردهایی برای بانکهای خون و سازمانهای انتقال خون" منتشر کرد. برای حصول اطمینان از اینکه خون از یک اهداءکننده دچار کم‌خونی گرفته نشود، استانداردها و CFR موظف کردند قبل از هر نوبت اهداءخون، هماتوکریت یا هموگلوبین کلیه اهداءکنندگان تعیین شود. هیچکدام از سازمانهای فوق‌الذکر روش مشخصی را برای آزمایش میزان هموگلوبین (نوک انگشت یا نمونه خون وریدی) تعیین نکرده است، اما تأکید شده است که از سوراخ کردن لاله گوش استفاده نشود. برای پذیرش اهداءکنندگان خون آلوزن از جدول ۱ استفاده می‌شود.^(۴)

جدول ۱: معیارهای قابل قبول در آزمایشهای مختلف برای اهداءخون

نوع اهداء	معیار آزمایشگاهی	حداقل مقدار قابل قبول
اهدای خون آلوزن	Hb (هموگلوبین)	۱۲/۵ g/dL
	Hct (هماتوکریت)	%۳۸
	سولفات مس	وزن مخصوص ۱/۰۵۳

در صورتیکه میزان هموگلوبین کمتر از ۱۲/۰ g / dL باشد، به آن فرد کم خون یا آنمیک گفته می‌شود.^(۸) آزمایشات غربالگری که در جدول فوق به آنها اشاره شده است برای پیشگیری از جمع‌آوری خون از اهداءکننده کم خون انجام می‌شود. غالباً کم خونی ناشی از کمبود ذخایر آهن می‌باشد. برای تشخیص کم‌خونی ناشی از فقر آهن آزمایشهای فوق مناسب نمی‌باشد. توجه داشته باشید که اندازه‌گیری هموگلوبین برای تخمین میزان آهن صحیح نمی‌باشد چرا که ممکن است در اهداءکنندگانی که هنوز میزان هموگلوبین طبیعی است، ذخایر آهن تهی شده

باشد. در تعدادی از مقالات آمده است که میزان فریتین سرم یک نشانه حساس و زودرس برای تشخیص کاهش میزان آهن بدن است. (Cook و همکاران، ۱۹۷۴؛ Lipschitz و همکاران، ۱۹۷۷؛ Simon و همکاران، ۱۹۸۱)^(۷).

اهداءکنندگان کم خون به دو دسته تقسیم می‌شوند: دسته اول اهداءکنندگانی که قبل از اهداء خون ذخایر آهن ناکافی دارند (کم خونی زمینه‌ای). این مسئله را می‌توان با تعیین مقدار Hb و Hct قبل از اهداء خون بررسی و این افراد را از برنامه اهداء خون حذف نمود. دسته دوم وجود اهداءکنندگانی که در اثر اهداء مستمر دچار کم خونی می‌گردند^(۷). کم خونی ناشی از فقر آهن به علت از دست رفتن ذخایر آهن، یکی از عوارض جدی و شایع اهداء خون مستمر می‌باشد. این مسأله با تجویز به موقع ترکیبات مکمل آهن قابل پیشگیری می‌باشد، هر چند که در نیاز به تجویز آهن برای اهداءکنندگان خون به خصوص اهداءکنندگان مستمر هنوز اختلاف نظر وجود دارد. چون هزینه جلب اهداءکنندگان بسیار بیشتر از هزینه پیشگیری از چنین معضلی می‌باشد، مقرون به صرفه تر می‌باشد که این گروه از اهداءکنندگان (مستمر) را از دست ندهیم و درصد دفع عوارض فیزیولوژیک در آنان برآییم.

در جامعه ما مانند بسیاری جوامع، زنان درصد قابل توجهی از جمعیت را تشکیل می‌دهند و می‌توانند درصد قابل توجهی از اهداءکنندگان را تشکیل دهند. در هر مرتبه اهداء خون یک خانم حدود 11 ± 217 mg آهن از دست می‌دهد. (این مقدار در آقایان معادل 17 ± 242 می‌باشد)^(۹) نباید فراموش کنیم که خانم‌ها به خاطر شرایط خاص فیزیولوژیک خود (قاعدگی و بارداری)، بویژه در سنین بارداری (سنین بین ۱۸ تا ۴۲ سال که از نظر اهدای خون نیز سن مهمی می‌باشد) مستعد به کم‌خونی به خصوص کم‌خونی ناشی از فقر آهن می‌باشند. بنابراین بررسی میزان آهن در اهداءکنندگان خانم می‌تواند در شناسایی کم‌خونی بعنوان یک راهنما استفاده شود.

سازمان انتقال خون به عنوان یکی از سیاست‌های جذب اهداءکننده همواره در صدد یافتن بهترین راه حل جهت این مشکل است. طرح‌های تحقیقاتی مختلفی تحت عناوین گوناگون و مرتبط با موضوع کم‌خونی و تجویز آهن انجام شده و طرح‌های جدید زیادی نیز در دست اجراست. یکی از آسانترین و منطقی‌ترین راه حل‌های پیشنهاد شده تجویز ترکیبات مکمل آهن به صورت ترکیبات گوناگون و شیوه‌های مختلف است^(۲). در این جزوه ابتدا نگاهی به فیزیولوژی آهن در افراد سالم و در اهداءکنندگان می‌اندازیم، سپس مروری بر چند مقاله تحقیقاتی مرتبط با تجویز ترکیبات مکمل آهن در اهداءکنندگان خانم خواهیم داشت.

فیزیولوژی آهن: (۵)، (۱۱)، (۱۲)

آهن برای رشد و ثبات (همئوستاز) تمام سلولها ضروری است. آهن هم (heme) در هموگلوبین گلبولهای قرمز، میوگلوبین عضلات و همچنین سیتوکرومهای میتوکندری بصورت برگشت پذیر به اکسیژن متصل می‌شود. آهن غیر هم، در عملکرد بسیاری از آنزیمها مهم است و در بیشتر سلولهای پارانشیمال وجود دارد. همچنین واکنش‌های رادیکال آزاد درون نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها که منجر به از بین بردن میکروبها می‌شود بوجود آهن بستگی دارد. عمده آهن در ماکروفاژهای مغز استخوان، طحال و کبد ذخیره شده است. آهن بصورت نمک فریک که با پروتئین آپوفریتین ترکیب شده است ذخیره شده و فریتین نام دارد. در صورتیکه میزان آهن درون سلولی افزایش یابد، فریتین داخل لیزوزومها به هموسیدرین تبدیل می‌شود، بنابراین ذخیره طولانی مدت آهن بصورت هموسیدرین می‌باشد. مقادیر کمی از فریتین در سرم وجود دارد که عمدتاً از آهن ذخیره شده در بدن مشتق شده، بنابراین در افراد سالم سطح فریتین سرم مقدار ذخیره آهن در بدن را منعکس می‌کند. هر میکروگرم فریتین سرمی در لیتر معادل ۷ الی ۸ میلی‌گرم آهن ذخیره شده در بدن می‌باشد.^(۱) مفید ترین معیار بالینی که مرتبط با میزان آهن است غلظت فریتین پلاسما و میزان اشباع ترانسفرین می‌باشد^(۵).

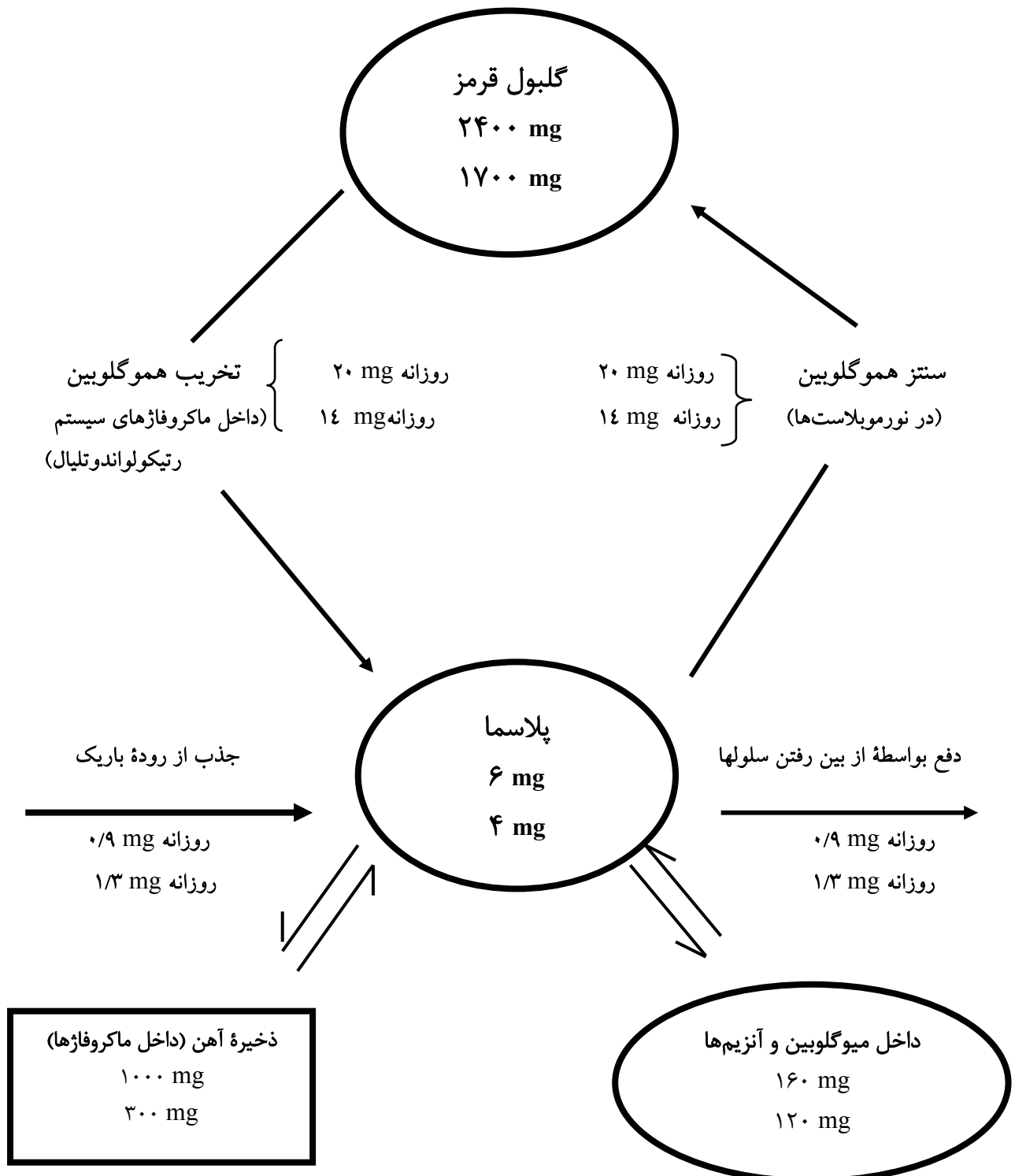
آهن در ابتدای روده کوچک جذب و سپس به ترانسفرین متصل می‌شود. ترانسفرینی که آهن را حمل می‌کند به گیرنده‌های مخصوص ترانسفرین بر سطح سلولهای رده اریتروئید و تمام سلولهای هسته‌دار دیگر متصل می‌شود. سپس آهن، ترانسفرین و گیرنده آن همه با هم به داخل سلول منتقل می‌شوند. میزان جذب آهن به داخل سلول به پروتئین‌های تنظیم کننده آهن بستگی دارد. این پروتئین‌ها به عناصر پاسخ دهنده - آهن (iron-responsive elements) بر روی mRNA گیرنده ترانسفرین متصل می‌شوند. و ظاهر شدن این گیرنده را تنظیم می‌کند. بطور کلی میزان جذب آهن از روده باریک طوری تنظیم شده است که میزان آهن از دست رفته را جبران کند. (هم در خانمها و هم در آقایان). به عبارت دیگر وقتی میزان آهن درون سلول کم باشد جذب آهن افزایش می‌یابد.

آهن داخل بدن انسان در یک سیستم تقریباً بسته نگهداری می‌شود. در شرایط طبیعی قسمت اعظم آهن (حدود $\frac{2}{3}$) درون گلبولهای قرمز با هموگلوبین ترکیب می‌شود. سپس گلبولهای قرمز به داخل خون راه یافته و برای ۴ ماه جریان می‌یابند. گلبولهای قرمز پیر توسط ماکروفاژهای سیستم رتیکولواندوتلیال بلعیده شده و تخریب می‌شوند. هموگلوبین هضم می‌شود

و آهن به درون پلاسما آزاد می‌شود. سپس آهن مجدداً بوسیله ترانسفرین پلاسما حمل شده و جهت اریتروپوئز به مغز استخوان بازگردانده می‌شود. به علاوه مقدار کمی از اریتروسیت‌های جدید (در حدود ۱۰٪) به طور طبیعی درون مغز استخوان تخریب می‌شود (اریتروپوئز غیر مؤثر) و آهن آن نیز آزاد می‌شود. دفع آهن از بدن به طریق زیر صورت می‌گیرد: از بین رفتن و ریزش (desquamation) سلول‌های سطحی پوست، سلول‌های پوششی دستگاه ادراری - تناسلی و دستگاه گوارش می‌باشد. روزانه بدن حدود یک میلی‌گرم آهن از این طریق از دست می‌دهد. خانم‌هایی که سیکل قاعدگی دارند ۰/۵ میلی‌گرم آهن در روز اضافه‌تر از دست می‌دهند. خلاصهً متابولیسم آهن در شکل (۱) آمده است.

توالی وقایع در کم خونی ناشی از فقر آهن معمولاً به صورت زیر است: هنگامیکه خون از دست رفته بیشتر از بازجذب آن باشد، آهن از محل ذخایر برداشت می‌شود، ذخایر آهن کاهش می‌یابد، فریتین پلاسما نیز کم می‌شود (زیر $15 \mu\text{g/L}$)، بازجذب آهن افزایش می‌یابد و ظرفیت ترانسفرین برای اتصال به آهن افزایش می‌یابد. این مرحله به عنوان تهی شدن آهن (iron depletion) شناخته می‌شود. بعد از اینکه ذخایر آهن تمام شود، میزان آهن پلاسما کم می‌شود، میزان اشباع ترانسفرین کمتر از ۱۵٪ می‌شود و سیدروبلاستها در مغز استخوان کم می‌شود. در نتیجه فقدان آهن برای سنتز هم، پروتوپورفیرین گلوبول قرمز افزایش می‌یابد. عنوان دومین مرحله اریتروپوئز با فقر آهن (iron deficient erythropoiesis) می‌باشد و کم‌خونی ممکن است باز هم ظاهر نشده باشد. سومین مرحله کم خونی فقر آهن است (iron deficient anemia) که علاوه بر یافته‌های غیر طبیعی بالا و فریتین زیر $12 \mu\text{g/L}$ ، کم‌خونی در آزمایش Hct و Hb دیده می‌شود. در ابتدا کم‌خونی از نوع نورموکروم و نورموسیتیک می‌باشد، به تدریج میکروسیتیک می‌شود و نهایتاً میکروسیتیک، هیپوکروم می‌شود^(۱).

شکل ۱- متابولیسم آهن



شکل ۱: تمام اعداد که در بالا قرار دارند برای یک مرد ۸۰ کیلوگرمی می‌باشد، تمام اعدادی که در پایین قرار دارند برای یک زن ۶۵ کیلوگرمی می‌باشد. آهن پلاسما، که عمدتاً به ترانسفرین متصل می‌باشد در مرکز تصویر قرار دارد.^(۱۱)

تغییرات آهن پس از اهدای خون:

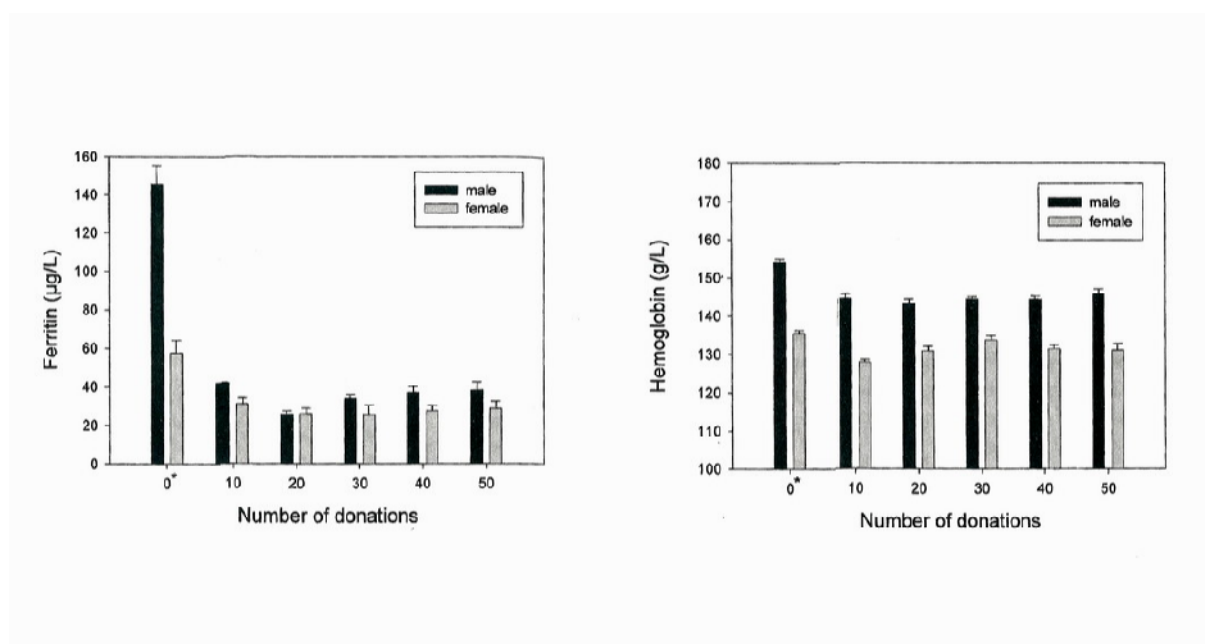
یک خانم با اهداء خون حدود 11 ± 217 mg آهن از دست می‌دهد و این مقدار در آقایان معادل 17 ± 242 mg می‌باشد. ۴ الی ۵ روز پس از اهداء خون، تغییراتی در کینتیک آهن بوجود می‌آید. ابتدا میزان کلیرانس آهن از پلاسما افزایش می‌یابد و در نتیجه غلظت آهن پلاسما کم می‌شود. در مردان که ذخیره آهن 1000 mg می‌باشد (شکل ۱) می‌توانند ۳ الی ۴ مرتبه در سال خون اهداءکنند بدون اینکه کم خون شوند. با این احوال ۸ درصد مردان با ۴ الی ۵ مرتبه اهدای خون طی یک سال و ۱۹٪ مردان که هر ۸ هفته خون اهداء می‌کنند دچار فقر آهن خواهند شد.^(۹)

کم‌خونی مشکلی عمده برای تمام اهداءکنندگان است اما مشکل اصلی در خانم‌هایی می‌باشد که خونریزی‌های ماهانه و زایمانهای متعدد دارند. معمولاً ذخایر آهن در خانمها (با توجه به شکل ۱: ذخیره آهن خانمها 300 mg می‌باشد) برای جبران آهن از دست رفته در اولین اهدای خون کافی است. اما بعد از دومین مرتبه اهدای خون، درصد جذب آهن باید چند برابر افزایش یابد تا میزان طبیعی آهن حفظ شود. حدود ۲۸ درصد این خانمها با ۲ بار اهدای خون در سال دچار کم‌خونی ناشی از فقر آهن می‌شوند. حتی خانمهای یائسه که اتلاف آهن مداوم ندارند بدلیل اینکه ذخایر آنها کمتر می‌باشد، پس از چند بار اهداء خون در معرض فقر آهن قرار می‌گیرند. بین ۱۷ تا ۲۸٪ خانمهای یائسه که حدود ۴ الی ۶ مرتبه در سال خون اهداء می‌کنند دچار فقر آهن می‌شوند.

در مطالعه خانمهای اهداء کننده خون که در سن پس از یائسگی قرار داشتند نشان داده شد جذب آهن از رژیم غذایی افزایش یافت، اگر چه مقدار آهن جذب شده برای جایگزینی میزان آهن از دست رفته حین اهداء خون کافی نبود.^(۴)

در یک مطالعه^(۷) در سال ۱۹۹۹ در بخش ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه Lubeck آلمان نیاز به استفاده از فریتین برای غربالگری فقر آهن در اهداءکنندگان خون که دارای هموگلوبین طبیعی بودند ارزیابی شد. در این مطالعه فریتین سرم در ۶۳۲ اهداءکننده با سابقه و مستمر و در ۱۷۱ اهداء کننده بار اول اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد در اهداءکنندگان بار اول، مردان میزان فریتین بالاتری را نسبت به زنان داشتند. با افزایش دفعات اهدای خون و پس از ۱۰ مرتبه اهدای خون اگر چه میزان هموگلوبین کم و بیش ثابت باقی ماند، هم در مردان و هم در زنان با این حال فریتین کاهش یافت. به نمودار ۱ مراجعه شود.

نمودار ۱: بررسی گذشته‌نگر فریتین و هموگلوبین در ۶۳۲ اهداءکننده تکراری و ۱۷۱ اهداءکننده بار اول و تعداد دفعات اهداء خون^(۷)



O*: اهداءکننده بار اول

پس از آن، سطح فریتین برای اشخاص پس از ۲۰ تا ۵۰ بار اهدای خون ثابت باقی ماند. در ۲۶ درصد از اهداءکنندگان منظم سطح فریتین کمتر از $15 \mu\text{g/L}$ بود در حالیکه تنها ۱۲ درصد از این افراد هموگلوبین پایین داشتند. بنابراین در پایان این مقاله پیشنهاد شده است که تمام اهداءکنندگان بار اول همزمان با اندازه‌گیری هموگلوبین بطور روتین قبل از اهداء از نظر فریتین نیز بررسی شوند. همچنین تمام اهداءکنندگانی که تا بحال ۵ بار خون اهداء کرده‌اند، جهت بررسی کم خونی ناشی از فقر آهن نیز از نظر فریتین نیز ارزیابی شوند.

پروتکل‌های پیشنهادی جهت جایگزین آهن

مهمترین سیاست سازمانهای انتقال خون جذب اهداءکنندگان سالم و حفظ این اهداءکنندگان بعنوان اهداءکننده مستمر می‌باشد. هر ساله بیش از ۷۰۰,۰۰۰ داوطلب اهدای خون در آمریکا بدلیل پائین بودن میزان هموگلوبین از اهدای خون بطور موقت معاف می‌شوند که تقریباً حدود ۹۵٪ از این افراد خانم‌هایی در سنین باروری هستند. اما در سال ۱۹۹۹، ۷۵٪ اهداءکنندگانی که بطور موقت معاف شده بودند در سال بعد (سال ۲۰۰۰) خون اهداء نکردند. اهداءکنندگان معاف شده اغلب دلسرد و مأیوس شدند و تمایلی به اهدای خون دوباره نداشتند حتی اگر جزء

اهداءکنندگان مستمر بودند^(۵). برای حفاظت از میزان آهن زنان اهداء کننده چند راه پیشنهاد شده است که عبارتند از:

- محدود کردن دفعات اهدای خون
- بهبود بخشیدن روش‌های غربالگری موجود برای تشخیص کمبود آهن
- تجویز ترکیبات مکمل آهن

محدود کردن دفعات اهدای خون تأثیر نامطلوب بر تهیه منابع خون خواهد داشت. طراحی بهتر غربالگری مشکل است بخاطر اینکه گرفتن خون از رگ اهداءکننده ناخوشایند است. همچنین ارزیابی فریتین سرم در پایگاه‌های جمع‌آوری خون هم مشکل و هم گران است^(۳). مانند همه موارد دیگر اقدامات پیشگیرانه بر تمامی روشها ارجح می‌باشد، لذا روشی مانند تجویز ترکیبات مکمل آهن جای تأمل بیشتری دارد. به خصوص در کشور ما که شیوع کم‌خونی فقر آهن در میان جمعیت زنان بسیار بالا می‌باشد. اما سازمانهای انتقال خون، تمایلی برای دادن ترکیبات مکمل آهن به طور روتین بعد از اهدای خون ندارند چون ممکن است در کودکان افراد اهداءکننده در نتیجه خوردن این دارو به طور تصادفی مسمومیت با آهن رخ دهد. مشکلات دیگر برای تجویز مکمل آهن شامل عدم تحمل ناشی از عوارض جانبی ترکیبات آهن و احتمال مخفی ماندن بیماریهای پاتولوژیک مانند بیماریهای بدخیم دستگاه گوارش است که می‌تواند با از دست دادن خون همراه باشد^(۳) سرطان روده بزرگ (سرطان کولورکتال) دومین یا سومین سرطان شایع تشخیص داده شده است. بروز موارد جدید تشخیص داده شده در افراد ۷۰ ساله تنها ۲٪ است اما در افراد در سنین باروری موارد بروز احتمالاً ۰/۴٪ یا حتی کمتر از این در سال می‌باشد. برای پیشگیری از مخفی ماندن سرطان روده بزرگ پیشنهاد می‌شود که با اهداءکنندگان (در سنین باروری) مصاحبه شود و از کسانی که سابقه مثبت در خانواده (سابقه سرطان خاص در اقوام درجه یک با سن کمتر از ۶۰ سال یا سرطان در چند نفر از اعضای خانواده) خود دارند از تجویز آهن خودداری شود. این افراد باید جهت غربالگری بیماریهای بدخیم معرفی شوند. مشکل دیگر هموکروماتوز است، هر چند ایجاد علائم ثانویه به هموکروماتوز در خانمهای زیر ۵۰ سال (دوران باروری) ناشی است و کمتر از ۵٪ علامت دار می‌شوند. تنها ۱۶٪ خانمهایی که بالای ۵۰ سال هستند و از نظر موتاسیون ژن هموکروماتوز هموزیگوس هستند علائمی دال بر بیماری هموکروماتوز نشان می‌دهند، در حالیکه ۵۰٪ مردان بالای ۴۰ سال با این شرایط، علائم نشانه بیماری را نشان می‌دهند. از آنجایی که تشخیص قطعی هموکروماتوز با آزمایش ژنتیک می‌باشد که هزینه آن بالا است بنابراین قبل از تجویز

آهن بهتر است میزان فریتین سرم یا درصد اشباع ترانسفرین ارزیابی شود تا از وجود فقر آهن اطمینان کامل حاصل شود و به فردی با هموکروماتوز آهن تجویز نشود^(۵).

در سال ۱۹۸۴ گروهی در دانشگاه New Mexico مطالعه‌ای^(۵) دربارهٔ تجویز ترکیبات مکمل آهن برای خانم‌های در سن قاعدگی انجام دادند که منتشر شد. این مطالعه نشان داد که تجویز ۳۹ mg آهن بطور روزانه به خانم‌های در این سن مجوز اهداء خون را به فاصلهٔ هر ۸ هفته بدون اینکه دچار کمبود آهن واضح شوند، می‌دهد. ولی این طرح چندان مورد استقبال اهداءکنندگان قرار نگرفت و علت آن عوارض گوارشی در اهداءکنندگان و مسمومیت در کودکان این افراد بود. در مطالعهٔ دیگری که^(۷) بر روی اهداءکنندگان زن و مرد (۶۳۲ اهداءکنندهٔ تکراری و ۱۷۱ اهداءکنندهٔ بار اول) انجام شده است میزان فریتین بصورت گذشته‌نگر بررسی شد (نمودار شماره ۱). در اهداءکنندگان بار اول ۱۱٪ زنان فریتین زیر $15 \mu\text{g} / \text{L}$ داشتند در حالیکه هیچ یک از مردان فریتین زیر $15 \mu\text{g} / \text{L}$ نداشتند. در اهداءکنندگان تکراری ۳۰٪ زنان و ۲۴٪ مردان دارای فریتین پائین بودند. به این اهداءکنندگان 100mg آهن در روز بصورت خوراکی داده شد. تأثیر این عمل (تجویز آهن) با اندازه‌گیری سطح هموگلوبین در یک دوره از ۵ مرتبه اهداء خون در اهداءکنندگان مستمر ارزیابی شد. در اهداءکنندگان با هموگلوبین اولیه پائین هموگلوبین بسرعت افزایش یافت و بدین ترتیب هیچ‌یک از اهداءکنندگان حذف نشدند. بعد از تجویز آهن حتی با ادامهٔ اهداء خون، میزان طبیعی هموگلوبین حفظ شد. قابل ذکر است که درصد مردان اهداءکنندهٔ تکراری با فریتین پائین در این مطالعه بالاتر از سایر گزارشات بوده است. در نتیجه پیشنهاد Simon و همکارانش (۱۹۸۴، ۱۹۸۱) در خصوص تجویز آهن صرفاً برای خانم‌های اهداءکننده را رد می‌کند.

سپس در فاصلهٔ سالهای ۱۹۸۷ تا ۱۹۹۶ یک سری مطالعات توسط Brittenham و همکارانش انجام شد و مصرف کربونیل آهن به جای فروس سولفات را بررسی کردند. کربونیل آهن یک عنصر خالص به شکل پودر است که به عنوان افزودنی غذایی کاربرد زیادی دارد، اما هنوز در مصرف فارماکولوژیک تنها به عنوان داروی تحقیقاتی استفاده می‌شود. از سال ۱۹۸۴ با حمایت FDA، مصرف فارماکولوژیک این دارو مطالعه شده است. مزیت‌های اصلی استفاده از کربونیل آهن مربوط به سمیت کم آن می‌باشد. نتایج بدست آمده از مطالعات حیوانی پیشنهاد می‌کند که دوز کشندهٔ کربونیل آهن حدوداً ۱۰۰ برابر فروس سولفات می‌باشد. به نظر می‌رسد بی‌خطر بودن کربونیل آهن ناشی از مکانیسم جذب آن می‌باشد. تبدیل ذرات کربونیل آهن به محلول یونیزهٔ آهن بوسیلهٔ اسید معده پیش‌نیاز جذب آن می‌باشد و بوسیلهٔ میزان تولید اسید معده

محدود می‌شود. اگر چه فراهم زیستی کربونیل آهن شبیه آهن فروس است، آهسته حل شدن کربونیل آهن باعث می‌شود که جذب آن طولانی‌تر شود.^(۳)

دکتر Brittenham پروتکلی جهت جایگزینی آهن در خانمهای اهداءکننده برای پیشگیری از کم‌خونی فقر آهن تهیه کرد.^(۱۴) در این مطالعه ترکیبات کربونیل آهن با دوز ۶۰۰ mg خوراکی سه بار در روز برای یک هفته بلافاصله بعد از اهدای خون داده شد. نتایج آن نشان داد که به طور متوسط کسانی که کربونیل آهن دریافت کردند آهنی را که در حین اهداء از دست داده بودند جذب کردند اما عوارض کربونیل آهن با دوز بالا مشابه با درمان استاندارد فروس سولفات بود و عوارض هر دو دارو نسبت به دارونما بیشتر بود این امکان وجود داشته است که اثرات نامطلوب بر پذیرش اهداءکنندگان تأثیر بگذارد.

در مطالعه بعدی^(۳) که از نوع دوسوکور تصادفی (Randomized double blind) بود به ۹۹ خانم، دارو نما یا کربونیل آهن به مقدار کم (۱۰۰ mg) خوراکی به مدت ۵۶ روز داده شد. جمعیت تحت مطالعه در این برنامه خانمهای ۱۸ تا ۴۰ ساله‌ای بودند که اولاً در سن قاعدگی قرار داشتند و ثانیاً هیچ سابقه خانوادگی یا فردی هموکروماتوز، پولیپهای روده‌ای، سرطان کولون یا مسائل مزمن گوارشی و یا دیگر مشکلات پزشکی نداشته و ثالثاً دو بار در سال میتوانستند خون اهداءکنند بعد از هر مرتبه اهدای خون موفق، دوره دیگری از جایگزینی کامل با کربونیل آهن تجویز می‌گردید. همچنین توصیه گردید کربونیل آهن هنگام خواب مصرف شود تا اسید معده بر کربونیل آهن برای مدت زمان بیشتری اثر گذاشته و بهتر جذب گردد. مقدار آهن در روز صفر در کسانی که کربونیل آهن مصرف می‌کردند 13 ± 208 mg و در کسانی که دارونما می‌گرفتند 14 ± 212 mg بود (p معنی‌دار نبود). پس از پایان دوره ۵۶ روزه تخمین زده شد جذب آهن از طریق رژیم غذایی و کربونیل آهن در ۸۵٪ موارد کافی بود، اما تنها در ۲۹٪ افرادی که دارونما گرفته بودند جذب آهن کافی بود. نتایج نشان داد که اهداءکنندگانی که دارونما دریافت می‌کردند توانستند تنها در حدود $\frac{1}{4}$ آهن از دست رفته را با رژیم غذایی جبران کنند، در حالیکه افرادی که کربونیل آهن دریافت می‌کردند تقریباً ۲ برابر مقدار آهن از دست رفته را جذب کردند. میزان افرادی که از اهدای خون مجدد حذف شدند در گروهی که کربونیل آهن مصرف کردند ۸ درصد در حالیکه در گروهی که دارونما مصرف کردند ۳۶ درصد بود ($p < 0.01$). در گروهی که کربونیل آهن گرفته بودند در روز ۵۶ هیچ یک از اهداءکنندگان هموگلوبین کمتر از ۱۲ gr/dL نداشتند و فقط ۸ نفر (۲۱٪) از اهداءکنندگان فریتین سرمی کمتر از $12 \mu\text{g} / \text{L}$ داشتند. در حالیکه در گروهی که دارونما دریافت کرده بودند در روز ۵۶

در ۱۵ نفر (۴۲٪) میزان هموگلوبین کمتر از ۱۲ gr/dL و در ۲۹ نفر (۸۱٪) فریتین سرمی کمتر از ۱۲ µg/L بود ($p < ۰/۰۰۱$). به جدول ۲ مراجعه شود.

جدول ۲- نشانه‌های آزمایشگاهی * میزان آهن در روز صفر و ۵۶ در خانمهای اهداءکننده^(۳)

دارونما (n=36)			کربونیل آهن (n=40)			نشانه‌های میزان آهن
P Value	روز ۵۶	روز صفر	p Value	روز ۵۶	روز صفر	
NS ⁺⁺	۱۲/۳ ± ۰/۹ ⁺	۱۲/۵ ± ۰/۸ ⁺	< ۰/۰۱	۱۳/۱ ± ۰/۸	۱۲/۹ ± ۰/۹	Hb (gr/dL)
< ۰/۰۰۱	۸۷ ± ۴	۸۸ ± ۴	< ۰/۰۱	۸۹ ± ۵	۸۸ ± ۵	MCV (fl)
< ۰/۰۰۵	۳۰ ± ۱۱	۲۲ ± ۱۰	NS	۲۷ ± ۱۲	۲۴ ± ۱۳	Free red cell Protoporphyrin µg/dL of Whole blood
< ۰/۰۰۱	۸	۱۲	< ۰/۰۰۱	۱۹	۱۱	Serum Ferritin (µg/L)
NS	۷۳ ± ۲۵	۸۰ ± ۴۳	NS	۷۶ ± ۲۴	۷۸ ± ۳۰	Serum Iron (µg/dL)
< ۰/۰۱	۳۷۱ ± ۵۵	۳۵۰ ± ۵۰	< ۰/۰۱	۳۲۸ ± ۴۳	۳۵۲ ± ۵۶	Total Iron Binding Capacity (µg/dL)
NS	۲۰ ± ۷	۲۳ ± ۱۱	NS	۲۴ ± ۹	۲۳ ± ۱۰	Transferrin saturation (%)

* میانگین ± انحراف معیار

+ برای این موارد n=۳۵

++ NS: معنی دار نبود

به علاوه به هر داوطلب یک فرم استاندارد شده برای ثبت عوارض جانبی داده می‌شد و اهداءکننده می‌بایست فرم را هر هفته برای مدت ۸ هفته پر کند. که نتایج آن در جدول ۳ آمده است. در این مطالعه از میان ۴۰ داوطلبی که بعد از دوره ۵۶ روزه دریافت کربونیل آهن مجدداً مراجعه کردند، ۲۰٪ افراد دچار اسهال خفیف شده بودند و ۴۳٪ افراد از طمع بد دهانی شکایت داشتند. اما تنها ۲ مورد به خاطر عوارض جانبی دارو (اسهال ناشی از کربونیل آهن) طی این دوره ۵۶ روزه مصرف دارو را متوقف کرده بودند. بررسی عوارض جانبی با کربونیل آهن نشان داد که عوارض فقط کمی بیشتر از درمان با دارونما بود، تعداد کپسولهایی که فرد مصرف نکرده بود. نشانگر پذیرش اهداءکننده برای مصرف دارو بود. مقایسه هر دو گروه نشان داد که پذیرش بیمار برای مصرف آهن و دارونما یکسان بود.

جدول ۳- عوارض جانبی کربونیل آهن به مقدار ۱۰۰mg در روز و دارو نما در خانمهای اهداءکننده^(۳)

دارو نما (n = ۳۶)							کربونیل آهن (n= ۴۰)						
P Value	کل		شدید		متوسط تا خفیف		کل		شدید		متوسط تا خفیف		شدت عوارض جانبی
	(%)	تعداد	(%)	تعداد	(%)	تعداد	(%)	تعداد	(%)	تعداد	(%)	تعداد	
NS ⁺⁺	(۱۷)	۶	(۰)	۰	(۱۷)	۶	(۱۸)	۷	(۰)	۰	(۱۸)	۷	عوارض مثبت*
NS	(۱۹)	۷	(۳)	۱	(۱۷)	۶	(۱۸)	۷	(۳)	۱	(۱۵)	۶	سردرد
NS	(۸)	۳	(۳)	۱	(۶)	۲	(۳)	۱	(۰)	۰	(۳)	۱	ضعف
NS	(۱۴)	۵	(۰)	۰	(۱۴)	۵	(۲۵)	۱۰	(۰)	۰	(<۵)	۱۰	یبوست
< ۰/۰۵	(۳)	۱	(۰)	۰	(۳)	۱	(۲۰)	۸	(۳)	۱	(۱۸)	۷	اسهال
NS	(۶)	۲	(۰)	۰	(۶)	۲	(۱۵)	۶	(۳)	۱	(۱۳)	۵	سوزش سردل
NS	(۸)	۳	(۰)	۰	(۸)	۳	(۱۰)	۴	(۳)	۱	(۸)	۳	تهوع
NS	(۱۱)	۴	(۰)	۰	(۱۱)	۴	(۸)	۳	(۳)	۱	(۵)	۲	درد اپی گاستریک
NS	(۰)	۰	(۰)	۰	(۰)	۰	(۱۳)	۵	(۳)	۱	(۱۰)	۴	دل پیچه
< ۰/۰۰۱	(۶)	۲	(۰)	۰	(۶)	۲	(۴۳)	۱۷	(۰)	۰	(۴۳)	۱۷	طعم بد دهانی

*عوارض مثبت شامل افزایش انرژی و قدرت، بهبود در توانائی، هوشیاری ذهنی بیشتر و افزایش ظرفیت تنفس
⁺⁺ NS (not significant): معنی دار نبود

در سال ۱۹۹۶ Brittenham و همکاران مطالعه‌ای بر روی ۲۹۲ نفر از خانمهای اهداءکننده بین سن ۴۰- ۱۸ ساله که متعهد شدند حداقل ۴ واحد خون در سال اهداء کنند، مطالعه کردند^(۱۳).

شرکت کنندگان به سه گروه تقسیم شدند:

۱- گروهی که ترکیب مکمل کربونیل آهن بصورت ۱۰۰ mg خوراکی هنگام خواب بمدت ۵۶ روز بعد از هر مرتبه اهداء دریافت کردند و تاریخ اهداء مجدد بوسیله یک پرستار مسئول تحقیقات به اهداءکننده گوشزد شد.

۲- گروهی که تاریخ اهداء مجدد بوسیله یک پرستار مسئول تحقیقات به اهداءکننده گوشزد شد ولی ترکیب مکمل آهن داده نشد.

۳- گروهی که با آنها طبق روش معمول رفتار شد. (بعبارتی بدون دریافت ترکیب مکمل آهن یا بدون برنامه‌ریزی برای اهدای مجدد)

قبل از شروع مطالعه میزان اهدای خون سالانه توسط هر اهداءکننده در هر ۳ گروه فوق مساوی بود. (۲/۶-۲/۵ واحد به ازای هر اهداءکننده در سال). بعد از انجام مطالعه در گروه اول که

آهن دریافت کردند، میزان اهداء خون $3/6 \pm 0/2$ واحد به ازای هر اهداء کننده در سال شد. ($p = 0/001$) که نسبت به قبل $1/2$ واحد افزایش داشت. (تعداد واحدهای خون اهداء شده نسبت به گروه ۳، ۵۰ درصد افزایش یافت). در گروه دوم که آهن دریافت نکردند ولی تاریخ اهداء مجدد مشخص شده بود میزان اهدای خون $2/9 \pm 0/2$ واحد به ازای هر اهداء کننده در سال شد. (تعداد واحدهای خون اهداء شده نسبت به گروه ۳، ۲۰ درصد افزایش یافت). و در گروه سوم که با روش معمول خون اهداء کردند، میزان اهدای خون تغییر نکرد. آنچه جالب توجه است اینکه در خانمهایی که کربونیل آهن دریافت کردند با وجود اهدای خون بیشتر، ذخایر آهن افزایش یافت و این مسأله با اندازه گیری سطح فریتین سرم تأیید شد. اندازه گیری سطح فریتین سرم در گروه دوم و سوم نشان داد که با وجود اهدای خون کمتر، ذخایر آهن در این دو گروه تهی شد. به طوری که پس از ۲ سال، ۷۰ درصد افراد گروه ۲ و ۳ به علت Hb پایین، از اهداء خون معاف شدند، در حالیکه تنها ۳۰ درصد افراد گروه اول معاف شدند.

در نتیجه Brittenham پیشنهاد کرد که تجویز ترکیبات مکمل آهن با دوز کم و دوره کوتاه برای خانمهای اهداء کننده که در سن باروری قرار دارند، به عنوان یک روش استاندارد برای مراکز خون پذیرفته شود. این روش هم منبع خون ملی را افزایش می دهد و هم وضعیت آهن این گروه از اهداءکنندگان را بهبود می بخشد. درباره اینکه انجام چنین طرحی برای هر یک از مراکز تا چه حد مقرون به صرفه است، بررسی های لازم انجام نشده است.

چند پروتکل دیگر توسط دکتر Gilcher پیشنهاد شد. او خاطر نشان کرد که با وجود مشکل و پیچیده بودن، با وجود کارکنان متخصص این پروتکل ها در مرکز انتقال خون قابل اجرا است. در اولین پروتکل، مکمل آهن به زنانی که قبل از سن یائسگی (سن کمتر از ۴۶ سال) باشند و موفق به اهدای یک واحد خون گردیده و همچنین آزمایش ALT طبیعی داشته (کمتر 45 IU/L) داده می شود. همچنین نباید هیچیک از این اهداءکنندگان مشکلات گوارشی مثل بیماری زخم پپتیک یا ریفلاکس معده ای روده ای داشته باشند. بعد از ۴ مرتبه اهداء خون به طور موفقیت آمیز باید میزان اشباع ترانسفرین در اهداء کننده اندازه گیری شود. اگر اشباع ترانسفرین کمتر از ۵۰٪ بود، دریافت مکمل آهن باید ادامه یابد. اگر مقدار اشباع ترانسفرین بیشتر از ۵۰٪ بود، این بار فریتین سرم باید اندازه گیری شود و اگر فریتین سرم بالاتر از 200 ng/ml بود، این خانم اهداء کننده جهت ارزیابی بیشتر از نظر هموکروماتوز باید ارجاع شود^(۵).

از پروتکل دیگر می‌توان برای خانم‌های اهداءکننده‌ای که اهدای خون موفق داشته‌اند اما در مراجعه بعد هماتوکریت بین ۳۶ و ۳۷ درصد داشته‌اند استفاده کرد. این خانم‌ها باید یک دوره ۲۸ روزه کربونیل آهن دریافت کنند و سپس میزان Hb و Hct بررسی گردد. اگر بعد از دوره ۲۸ روزه دریافت ترکیبات مکمل آهن، آزمایش‌های مجدد نشان داد که مسئله‌ای غیر از فقر آهن مطرح می‌باشد، دریافت آهن باید قطع شود و اهداءکننده باید برای ارزیابی بیشتر به پزشک معالج خود ارجاع شود. اگر اهداءکننده بتواند به طور موفقیت آمیز خون اهداء کند پروتکل اول برای او اجرا می‌شود. در سومین پروتکل، خانمی که علیرغم دریافت آهن برای اهداء خون پذیرفته نشده است باید مجدداً تحت درمان تکمیلی با آهن برای مدت ۲۸ روز قرار بگیرد و سپس برای اهداء خون غربالگری شود. اگر سطح هموگلوبین هنوز غیر قابل قبول بود اهداء کننده به پزشک معالج خود ارجاع خواهد شد.

نتیجه‌گیری:

سیاست تمام سازمانهای انتقال خون باید در جهت جذب هرچه بیشتر اهداءکنندگان مستمر و حفظ سلامت این گروه از اهداءکنندگان از هر حیث باشد. می‌بایست به اهداءکنندگانی که سطح هموگلوبین پایین آنها ثابت شده است اطلاعاتی درباره ارزیابی احتمالی فقر آهن به طریق استاندارد داده شود. البته پایگاههای جمع‌آوری خون ممکن است به دلیل خطر مسمومیت آهن، تمایلی به دادن ترکیبات مکمل آهن نداشته باشند که این مسأله نیز باید حل و بحث شود و برنامه‌های توجیهی گوناگون برای پایگاههای مختلف برگزار گردد. یکی از مهمترین محدودیت‌های چنین طرحی عدم پذیرش آهن از سوی اهداءکنندگان خواهد بود که چنین موضوعی می‌تواند ناشی از عوارض جانبی آهن باشد. با اجرای چنین طرحی، آهن از دست رفته در اهدای خون در بیشتر از ۸۵ درصد اهداءکنندگان جبران می‌شود و میزان حذف اهداءکنندگان به خاطر سطوح پایین Hb ناشی از اهدای خون مکرر به طور واضحی کاهش می‌یابد و در پایان بررسی هزینه‌های انجام چنین طرحی (که شامل هزینه خود داروی آهن به علاوه زمان و نیروی مورد نیاز جهت استقرار این برنامه در هر پایگاه می‌باشد) و مقرون به صرفه بودن آن، به ویژه هزینه‌های آن در کشور خود ما باید به دقت بررسی شود.

References:

- 1- Milman N, Kirchoff M. *The influence of blood donation on iron stores assessed by serum ferritin and hemoglobin in a population survey of 1359 Danish women. Ann Hematol* 1991; 63:27-32.
- 2- Milman N, Byg, Ovesen L, *Iron status in Danes 1994II: prevalence of iron deficiency and iron overload in 1319 Danish women aged 40-70 years influence of blood donation, alcohol intake and iron supplementation. Ann. Hematol* 2000; 11:612-21.
- 3- Gordeuk VR, Brittenham GM, Bravo J, Hughes MA and Keating LJ. *Prevention of iron deficiency with carbonyl iron in female blood donors. Transfusion* 1990; 30:239-245.
- 4- Garry P, Wayne SJ, Koehler MK, Pathak DR, Baumgartner R. *Prediction of iron absorption based on iron status of female blood donors. Am J Clin Nutr* 1992; 56:691-8.
- 5- Bianco C, Brittenham G, Gilcher R, Gordeuk V, Kushner PJ, Sayers M, Chambers L, Counts RB, Aylesworth C, Nemo G, Alving B. *Maintaining iron balance in women blood donors of childbearing age: Summary of a workshop. Transfusion* 2002; 42:798-805.
- 6- Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KL. *Blood Banking and Transfusion Medicine, 1Sted, New York: Churchill Livingstone, 2003.*
- 7- Alvarez-Ossorio L, Kirchher H, Schenke P. *Low ferritin levels indicate the need for iron supplementation: strategy to minimize iron depletion in regular blood donors. Transfusion Medicine* 2000; 10:107-12.
- 8- Gillon J, Wye A, Walker B, Phillip SP. *Natural history of haemoglobin levels in female blood donors with haemoglobin levels of 120-124 g/L at presentation. Vox Sang* 2000; 78:225-230.
- 9- Toby LS. *Iron, iron everywhere but not enough to donate. Transfusion* 2002; 42:664-665.
- 10- Veaman B, Levitt J, *Low Hematocrit: The most common blood donation deferral. AABB NEWS May/June 2002.*
- 11- Elghetany MT, Davey FR, Henry; *Clinical Diagnosis & Management by Laboratory Methods. 20th ed; New York: WB Sanders Company; 2001.*
- 12- Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill 2001.*
- 13- Brittenham GM, Gordeuk VR, Sravo JR, et al. *Carbonyl iron supplementation for female blood donors (abstract). Blood* 1996; 8:89b.
- 14- Gordeuk VR, Brittenham GM, Hughes MA, Keating LJ. *Carbonyl iron for short-term supplementation in female blood donors. Transfusion* 1987; 27:80-5.

ضرورت تجویز ترکیبات آهن به اهداءکنندگان خانم