

DOI: 10.22122/ajcr.2016.44145

## ارتباط سطح پلاسمایی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 و فریتین پلازما در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور

الهام ملکی<sup>۱\*</sup>، محمدحسین داعی پاریزی<sup>۲</sup>، زهرا فرهمندی نیا<sup>۳</sup>، پریسا ابراهیمی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۲۹

تاریخ پذیرش: ۹۵/۶/۱۰

تاریخ چاپ: ۹۵/۷/۱۵

### چکیده

**مقدمه:** بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با مکانیسم‌های متعددی مستعد کاهش تراکم استخوان هستند، با توجه به نقش مهم ویتامین D در مینرالیزاسیون استخوان‌ها به بررسی کفایت این ویتامین و ارتباط آن با سطح فریتین پلازما در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور پرداخته شده است.

**شیوه مطالعه:** این مطالعه مقطعی از نوع مطالعه توصیفی-تحلیلی می‌باشد که بر روی ۱۰۰ بیمار ۸ تا ۱۸ ساله مبتلا به تالاسمی ماژور انجام گرفت. در افراد مورد مطالعه سطح سرمی 25-OH Vit D و فریتین با استفاده از آزمون ایزا اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه ۸۶٪ از کودکان و نوجوانان مبتلا به تالاسمی ماژور مقادیر پایینی از ویتامین D ( $>30\text{ ng/dl}$ ) داشتند. میانگین سطح سرمی ویتامین D و فریتین پلازما در جمعیت مورد مطالعه به ترتیب،  $16 \pm 11/9\text{ ng/dl}$  و  $30\text{ ng/dl}$  (P=۰/۰۵) میانگین سطح سرمی فریتین در گروه با ویتامین D، پایین ( $>30\text{ ng/dl}$ )  $3747/3 \pm 1304/4$  و در گروه با ویتامین D کافی، ( $<30\text{ ng/dl}$ )  $2820/2 \pm 1159/5$  بود.

**نتیجه‌گیری:** کمبود ویتامین D در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور شایع می‌باشد. جهت پیشگیری از عوارض اسکلتی ناشی از کمبود این ویتامین لازم است پروتکل‌های جامعی جهت پایش کفایت این ویتامین و پیشگیری و درمان کمبود ویتامین D در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور تدوین شود و با استفاده منظم شلاتورهای آهن از عوارض ناشی از افزایش بار آهن از جمله عوارض استخوانی پیشگیری شود.

**کلمات کلیدی:** ویتامین D، فریتین، بتا تالاسمی ماژور

**ارجاع:** ملکی الهام، داعی پاریزی محمدحسین، فرهمندی نیا زهرا، ابراهیمی پریسا. بررسی ارتباط سطح پلاسمایی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 و فریتین پلازما در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور. مجله مطالعات بالینی دانشکده پزشکی افضلی پور ۱۳۹۵؛ ۱(۱): ۹-۱۸.

۱. استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲. استاد، گروه کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳. استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴. دستیار تخصصی بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نویسنده مسئول: الهام ملکی Email: pediatric18811@yahoo.com

آدرس: کرمان، بزرگراه امام خمینی، بیمارستان افضلی پور، گروه کودکان تلفن: ۰۳۴۳۱۳۲۸۳۳۰

## مقدمه

تالاسمی ماژور یک آنمی مزمن ژنتیکی، ناشی از کاهش ساخت یک یا چند زنجیره پلی پپتید گلوبین می‌باشد (۱،۲). در کشور ما با وجود مشاوره اجباری قبل از ازدواج، بروز این بیماری همچنان بالا بوده و شیوع آن ۴ تا ۱۰ درصد می‌باشد (۳-۵). شیوع این بیماری در استان کرمان و استان‌های جنوب شرق ایران نیز به میزان چشمگیری بالا گزارش شده است (۶). درمان قطعی این بیماری پیوند مغز استخوان است، البته این عمل با مرگ و میر بالایی همراه است و در بعضی بیماران، سلول‌های تالاسمی مجدداً رشد می‌کنند (۷).

از عوارض نسبتاً شایع که امروزه به موازات پیشرفت روش‌های درمانی و افزایش طول عمر، در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور دیده می‌شود استئوپنی و استئوپوروز است (۸). همچنین در مطالعات مختلف اختلال تراکم استخوان در بزرگسالان و اطفال مبتلا به تالاسمی تأیید شده است (۹-۱۲). کاهش تراکم استخوان در کودکی عامل خطر مهمی برای بروز شکستگی در کودکان می‌باشد (۱۳)، اهمیت این موضوع به حدی است که اقدامات مداخله‌ای در جهت افزایش حداکثر توده استخوانی در کودکی به‌عنوان یک موضوع مهم برای تحقیق و پژوهش محسوب می‌شود (۱۴).

یکی از فاکتورهایی که به‌صورت بالقوه در کاهش توده استخوانی نقش دارد کمبود ویتامین D می‌باشد (۱۵). کمبود ویتامین D در کودکان و نوجوانان در تمام مناطق دنیا به‌قدری شایع است که به‌عنوان یک معضل بهداشتی مهم در تمام دنیا از جمله ایالات متحده، اروپا، انگلیس و... تلقی می‌شود (۱۶-۱۹). کمبود آشکار این ویتامین منجر به بروز ریکتز در کودکان می‌شود و کمبود تحت‌بالینی آن می‌تواند باعث اختلال در مینرالیزاسیون استخوان شود که تنها در دانسیتومتری استخوان خود را نشان

می‌دهد (۱۳). همان‌طور که ذکر شد از عوارض نسبتاً شایع که امروزه به موازات پیشرفت روش‌های درمانی و افزایش طول عمر، در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور دیده می‌شود استئوپنی و استئوپوروز است (۸). در مطالعات مختلف اختلال تراکم استخوان در بزرگسالان و اطفال مبتلا به تالاسمی گزارش شده است (۹-۱۲). گرچه فاکتورهای متعددی از جمله هیپوتیروئیدیسم، هیپوگنادیسم، مصرف متواتر شلاتورهای آهن، سوءتغذیه ناشی از بیماری‌های مزمن و ... می‌تواند عامل زمینه‌ای بروز بیماری‌های متابولیک استخوان در این بیماران باشد؛ اما یکی از فاکتورهایی که در کنار سایر عوامل خطر به‌صورت بالقوه می‌تواند زمینه‌ساز یا تشدید کننده استئوپوروزیس در این بیماران باشد کمبود ویتامین D می‌باشد. بعضی از محققان معتقدند که کمبود این ویتامین می‌تواند اثرات مخربی بر متابولیسم استخوانی در این بیماران داشته باشد (۲۰)، از طرفی به نظر می‌رسد که تجمع پیش‌رونده آهن در این بیماران با اختلال در جذب روده‌ای و همچنین ۲۵ هیدروکسیلاسیون کبدی این افراد را مستعد کمبود ویتامین D می‌کند (۲۱). در مطالعات متعدد در زمینه سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور نتایج متفاوت و گاهی ضد و نقیض گزارش شده است (۲۲-۲۶)، علاوه بر این اکثر این مطالعات در بالغین مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شده‌اند و تعداد مطالعات انجام شده در کودکان و نوجوانان مبتلا به تالاسمی ماژور بسیار محدود و انگشت شمار است (۲۳،۲۶).

در این مطالعه به بررسی سطح ویتامین D، در بیماران ۸ تا ۱۸ ساله مبتلا به تالاسمی ماژور پرداختیم و با توجه به نتایج حاصل از مطالعات قبلی (۲۱) که سطح فریتین پلاسما در این بیماران را در سنتر و متابولیسم ویتامین D دخیل دانسته‌اند به

جهت اندازه‌گیری سطح سرمی 25-OH Vit D فریتین، کلسیم، فسفر، الکالین فسفاتاز و هموگلوبین گرفته شد. سطح سرمی 25-OH Vit D با استفاده از آزمون ELISA (کیت کالیبوتک ساخت کشور آمریکا) اندازه‌گیری فریتین با استفاده از روش ELISA (با کیت منوبایند ساخت کشور آمریکا) و مقدار نرمال محاسبه شده برای آن ۱۶-۲۳۵ ng/dl برای آقایان و ۱۰-۲۸۰ ng/dl برای خانم‌ها بود، اندازه‌گیری کلسیم و فسفر با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری، الکالین فسفاتاز به روش B-T1200 (با استفاده از کیت پارس آزمون ساخت کشور ایران) با مقادیر نرمال ۳۰۶-۴۶ برای خانم‌ها، ۳۰۶-۸۰ برای آقایان و هموگلوبین با استفاده از دستگاه sismex انجام گرفت. لازم به ذکر است تمامی آزمایش‌های فوق در یک آزمایشگاه واحد، با کیت یکسان و توسط تکنیسین یکسان و آموزش دیده انجام گرفت و آزمایشگاه مرکز بیماری‌های خاص تحت نظر آزمایشگاه مرجع معاونت بهداشتی وزارت بهداشت هر سه ماه یکبار استانداردسازی و کالیبره می‌شد.

در این مطالعه سطح 25-OH Vit D بر اساس یافته‌های Heaney و Malabanan و Chapuy مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و مقادیر بالاتر از ۳۰ ng/dl نرمال، بین ۲۰ ng/dl تا ۳۰ ng/dl ناکافی و کمتر از ۲۰ ng/dl به‌عنوان کمبود ویتامین D در نظر گرفته شد (۲۷-۲۹).

### یافته‌ها

میانگین سنی بیماران مطالعه حاضر  $13/3 \pm 3/5$  سال بود که کم‌ترین سن ۸ سال و بیش‌ترین سن ۱۸ سال بود. ۲۳ نفر از افراد مورد مطالعه پسر و ۷۷ دختر بودند. ۳۳ نفر از افراد مورد مطالعه مبتلا به بیماری همراه نظیر دیابت (۱۶٪)، هیپوپاراتیروئیدی (۴٪)، هیپوتیروئیدی (۵٪) و سایر بیماری‌های همراه (۸٪) و بقیه افراد فاقد هرگونه بیماری همراه بودند. میانگین

بررسی ارتباط سطح ویتامین D با فریتین پلازما پرداختیم. امید است نتایج حاصل از این مطالعه به تواند راهنمایی در جهت تدوین برنامه‌های پیشگیری و درمان کمبود این ویتامین و کمک به حفظ و بهبود سلامت سیستم اسکلتی در کودکان و نوجوانان مبتلا به تالاسمی ماژور باشد.

### شیوه مطالعه

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی - تحلیلی از نوع مقطعی می‌باشد که بر روی ۱۰۰ بیمار ۸ تا ۱۸ ساله مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های خاص شهر کرمان طی سال ۱۳۹۳ انجام پذیرفت. تشخیص بتا تالاسمی در این افراد بر اساس معیارهای استاندارد مسجل شده بود (۲۰)، تمام بیماران از دوران شیرخوارگی به‌طور منظم هر ۲ تا ۴ هفته یکبار خون دریافت می‌کردند و سطح هموگلوبین آن‌ها بالاتر از ۹ mg/dL بود. معیارهای خروج از مطالعه، مصرف مکمل ویتامین D (خوراکی یا تزریقی)، سابقه مصرف دارو (ضد تشنج و...) یا بیماری مداخله کننده با جذب یا متابولیسم ویتامین D بیماری مزمن کبدی، کلیوی و سوء جذب گوارشی و عدم رضایت جهت شرکت در مطالعه بود. بیماران به‌صورت تصادفی آسان وارد مطالعه شدند و برای تمامی بیماران در خصوص مراحل انجام و نحوه انجام طرح توضیح داده شد که در پایان به آنان این اطمینان داده شد عدم شرکت در طرح هیچ‌گونه تغییری در شرایط درمان بیماری آن‌ها ندارد.

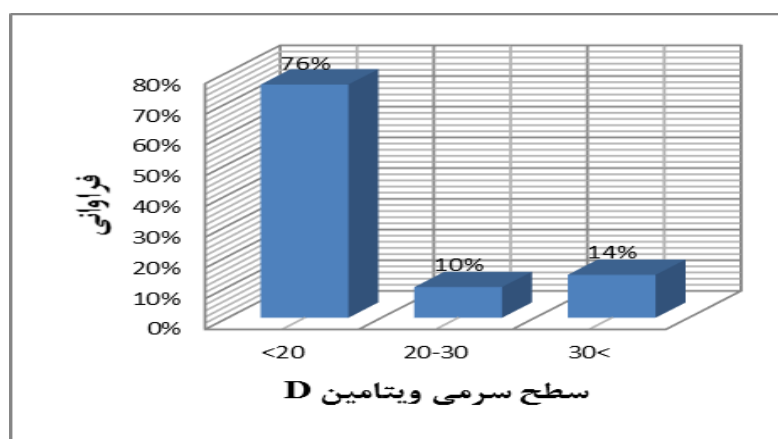
تمامی بیماران وارد شده به مطالعه توسط پزشک فوق تخصص غدد ویزیت و معاینه می‌شدند و یافته‌های معاینه فیزیکی به‌علاوه شرح حال کامل و به‌صورت محرمانه وارد فرم جمع‌آوری اطلاعات می‌گردید.

### بررسی آزمایشگاهی

از تمام بیماران بعد از ناشتایی شبانه نمونه خون

قد و وزن در بیماران مطالعه حاضر Cm  $135 \pm 11/7$  و  $31 \pm 7/7$  Kg بود و متوسط شاخص نمای توده بدنی افراد  $16/7 \pm 2$  Kg/m<sup>2</sup> بود. میانگین دفعات تزریق خون در بیماران  $16/7 \pm 6/8$  مرتبه در سال میانگین سطح سرمی ویتامین D،

۱۶±۱۱/۹ng/dl بود که در این بین ۷۶٪ (۰/۷۶) نفر دارای سطح سرمی ویتامین D کمتر از ۲۰ng/dl، ۱۰ نفر (۰/۱۰) دارای سطح سرمی بین ۲۰ng/dl تا ۳۰ و ۱۴ نفر (۰/۱۴) دارای سطح سرمی بیش از ۳۰ng/dl بودند (نمودار ۱).



نمودار ۱: توزیع فراوانی مقادیر مختلف ویتامین D (میلی گرم در دسی لیتر) در کودکان و نوجوانان مبتلا به تالاسمی مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های خاص شهر کرمان

متوسط سطح ویتامین D در دختران ng/dl  $17 \pm 12/8$  و در پسران ng/dl  $12/9 \pm 7/6$  بود که این تفاوت از لحاظ آماری نیز معنادار است ( $P=0/044$ ).

میانگین سطح سرمی فریتین خون بیماران مورد مطالعه  $3617/5 \pm 1319/8$  mg/dl، میانگین سطح سرمی کلسیم  $9/4 \pm 0/5$  mg/dl، میانگین سطح سرمی فسفر  $5 \pm 1$  mg/dl و متوسط غلظت هموگلوبین در بیماران مورد بررسی  $9/8 \pm 1/5$  mg/dl بود.

اما بین میانگین سطح هموگلوبین و سطح ویتامین D رابطه‌ای معنی‌دار مشاهده نگردید ( $P=0/539$ ). میانگین سطح سرمی فریتین در گروه کمبود ویتامین D ng/dl  $3754/6 \pm 1250/4$ ، در گروه با سطح ناکافی ویتامین D ng/dl  $3691/9 \pm 1742/5$  و در گروه با سطح سرمی کافی ویتامین D ng/dl  $2727/9 \pm 1152$  بود که سطح فریتین در گروه کمبود ویتامین D به صورت معنی‌داری از گروه ویتامین D نرمال ( $P=0/007$ ) بالاتر بود، اما بین گروه ویتامین D ناکافی با کمبود ( $P=0/887$ ) و همچنین سطح فریتین پلازما در گروه با ویتامین D ناکافی با ویتامین D نرمال معنی‌داری مشاهده نشده ( $P=0/125$ ) (جدول ۱).

بین سطح خونی ویتامین D و سطح فریتین پلاسمای بیماران، رابطه معنی‌دار به صورت معکوس و به صورت بینابینی مشاهده گردید ( $P=0/05$ ). همچنین از نظر آماری بین کلسیم پلازما و سطح فریتین ارتباط معکوس ضعیف معناداری وجود داشت

جدول ۱: سطح فریتین پلازما در کودکان و نوجوانان مبتلا به تالاسمی ماژور بر اساس سطوح

مختلف ویتامین D پلازما		
سطح ویتامین D (ng/dl)	تعداد	سطح فریتین پلازما
> ۲۰ *	۷۶	۳۷۵۴/۶ ± ۱۲۵۰/۴
۲۰-۳۰ † ‡	۱۰	۳۶۹۱/۹ ± ۱۷۴۲/۵
< ۳۰	۱۴	۲۷۲۷/۹ ± ۱۱۵۲

\* بین گروه کمبود و نرمال ارتباط معنادار نبود (P=۰/۰۰۷)

† بین گروه ناکافی و کمبود ارتباط معنادار نبود (P=۰/۸۸۷)

‡ بین گروه ناکافی و نرمال ارتباط معنادار نبود (P=۰/۱۲۵)

نظر توزیع جنسیتی، سن، اندکس توده بدنی، سطح کلسیم، آلکالین فسفاتاز و هموگلوبین اختلاف معنی داری وجود نداشت اما سطح فریتین پلازما در بیماران با ویتامین D پایین به طور معنی داری بالاتر از بیماران با ویتامین D نرمال بود. (جدول ۲)

همچنین بیماران از نظر سطح ویتامین D به دو گروه با ویتامین D نرمال (< ۳۰ ng/dl) و ویتامین D پایین (> ۳۰ ng/dl) تقسیم بندی شدند. این دو گروه از نظر سن، جنس، اندکس توده بدنی، سطح فریتین و کلسیم پلازما با هم مقایسه شدند که بین دو گروه از

جدول ۲: توزیع جنسیتی، میانگین سن (سال)، اندکس توده بدنی (kg/m<sup>2</sup>) کلسیم (mg/dl) و فریتین پلازما (ng/ml) در کودکان و نوجوانان مبتلا به تالاسمی ماژور در دو گروه با ویتامین D نرمال و ویتامین D پایین

متغیر	ویتامین دی نرمال	ویتامین دی پایین	P value
سن	۱۳/۴ ± ۳/۷	۱۳/۳ ± ۳/۵	۰/۹۳۶
جنس			
دختر	۱۲ (/۱۵/۶)	۶۵ (/۸۴/۴)	۰/۵۱۲
پسر	۲ (/۱۴/۳)	۲۱ (/۹۱/۳)	
اندکس توده بدنی	۱۶/۳ ± ۲/۵	۱۶/۸ ± ۱/۹	۰/۳۳۷
سطح فریتین	۲۸۲۰/۲ ± ۱۱۵۹/۵	۳۷۴۷/۳ ± ۱۳۰۴/۴	۰/۰۱۴
کلسیم پلازما	۹/۷ ± ۰/۵	۹/۴ ± ۰/۵	۰/۰۸۴
هموگلوبین	۱۰/۴ ± ۱/۳	۹/۷ ± ۱/۵	۰/۱۴۶
آلکالین فسفاتاز	۵۳/۹ ± ۲۰/۱	۵۹/۴ ± ۱۸	۰/۵۴۲

## بحث و نتیجه گیری

می تواند باعث اختلال در مینرالیزاسیون استخوان شود که تنها در دانسیتومتری استخوان خود را نشان دهد (۲۹). گرچه در این مطالعه گروه کنترلی از کودکان و نوجوانان سالم جهت مقایسه سطح ویتامین D نداشتیم اما با استناد به مطالعاتی که در گذشته بر روی افراد سالم انجام شده است، نشان داد که شیوع کمبود ویتامین D در این کودکان بیش تر از افراد سالم می باشد. (۳۱، ۲۷، ۳۰) مطالعات قبلی که شیوع کمبود ویتامین D را در کودکان مبتلا به تالاسمی

در این مطالعه ۸۶ درصد از کودکان و نوجوانان مبتلا به تالاسمی ماژور مقادیر پایینی از ویتامین D (> ۳۰ ng/dl) داشتند که این موضوع نشان دهنده شیوع بالا کمبود ویتامین D در جمعیت مورد مطالعه می باشد. ویتامین D در تنظیم سیستم ایمنی پیشگیری از بروز برخی از بدخیمی ها بیماری های قلبی عروقی و بیماری های اتو ایمنی و... نیز نقش دارد (۲۸). کمبود آشکار این ویتامین منجر به بروز ریکتز در کودکان می شود و کمبود تحت بالینی آن

دارای سطح سرمی ویتامین D کمتر از ۳۰ نانوگرم در دسی‌لیتر، سطح سرمی فریتین به‌طور معنی‌داری بیشتر از افراد با سطح ویتامین D بالاتر از ۳۰ بود در مطالعه‌ای که Fung و همکاران منتشر نمودند نیز سطح فریتین در افرادی که کمبود ویتامین D داشتند بیش‌تر بود (۳۷). در مطالعه Napoli و همکاران نیز ارتباط قوی معکوسی بین فریتین و ویتامین D به دست آمد که یافته‌های مطالعه حاضر را تأیید می‌نمایند، اما تفاوت این مطالعه با مطالعه حاضر در این است که مطالعه Napoli بر روی بالغین مبتلا به تالاسمی انجام شد، در حالی که مطالعه حاضر روی کودکان مبتلا به تالاسمی انجام شد.

فاکتورهای متعددی برای توجیه پایین بودن سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به تالاسمی مطرح شده است که البته نقش هیچ‌کدام از آن‌ها به‌طور کامل شناخته نشده است. با توجه به رابطه معنی‌دار معکوسی که بین سطح ویتامین D و فریتین پلازما در این مطالعه و مطالعات مشابه به دست آمد شاید یکی از دلایل احتمالی این مسئله اختلال در سنتز پوستی ویتامین D ثانویه به تیره رنگ شدن پوست این بیماران به واسطه رسوب آهن باشد همچنین رسوب آهن در اپی‌تلیوم روده و بافت کبد نیز به ترتیب با اختلال در جذب گوارشی ویتامین D و اختلال در ۲۵ هیدروکسیلاسیون کبدی این ویتامین می‌تواند منجر به کمبود این ویتامین شود. علاوه بر این بی‌اشتهایی و سوء‌تغذیه این بیماران و محدودیت های رژیم غذایی آن‌ها (از جمله محدودیت مصرف زرده تخم‌مرغ و جگر... که سرشار از ویتامین D هستند) نیز به نظر می‌رسد در کمبود این ویتامین بی‌تأثیر نباشد. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه مشخص می‌شود که کمبود ویتامین D در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور شایع می‌باشد. با توجه به نتایج مطالعات قبلی مبنی بر نقش نسبی کمبود ویتامین D در کاهش توده استخوانی و همچنین

ماژور بررسی کرده‌اند نتایج ضد و نقیضی را گزارش کرده‌اند (۲۳،۲۶). در حالی که شیوع کمبود ویتامین D در بالغین مبتلا به تالاسمی ماژور در بعضی از مطالعات پایین (۲۲) و در بعضی دیگر از مطالعات بالا (۳۵-۲۵،۲۴،۳۲،۳۰) گزارش شده است. از جمله در مطالعه Pollack شیوع کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و اینتر مدیا بالا گزارش شده است (۳۲)، همچنین در مطالعه Napoli شیوع کمبود ویتامین D در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. مطالعه شمشیرساز و همکاران نیز این شیوع کمبود ویتامین D را در بین بیماران مبتلا به تالاسمی در شهر تهران ۳۷/۲ درصد گزارش کرد (۲۱). در مطالعه Vogiatezi شیوع کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در آمریکای شمالی ۲۵ درصد گزارش شد (۳۶). همان‌طور که دیده می‌شود نتایج بعضی از مطالعات فوق با نتایج حاصل از مطالعه حاضر همخوانی دارد در حالی که بعضی دیگر از این مطالعات از جمله مطالعه Voskaridou کمبود ویتامین D را تنها در تعداد کمی از بیماران گزارش کرده است (۲۲). شاید بتوان اختلاف در میزان شیوع کمبود ویتامین D در افراد مبتلا به تالاسمی مناطق مختلف را به تفاوت افراد مورد مطالعه از نظر سن، جنس، شدت بیماری، میزان افزایش بار آهن، فرهنگ تغذیه و نوع رژیم غذایی مصرفی، استفاده یا عدم استفاده از مکمل ویتامین D، اختلاف آب و هوا و ارتفاع مناطق مختلف، میزان مواجهه افراد با نور خورشید، نوع پوشش افراد و همچنین اختلاف در cut off ویتامین D ارتباط داد. در این مطالعه، با ارتباط منفی که بین سطح پلاسمایی ویتامین D و فریتین به دست آمد نقش احتمالی افزایش بار آهن در ایجاد کمبود ویتامین D مطرح می‌شود به‌طوری که با افزایش فریتین سطح ویتامین D در بین بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور کاهش می‌یابد علاوه بر این نشان داده شد که در افراد

بیماران و عدم دسترسی به بعضی از بیماران شهرستانی نتوانستیم همه نمونه‌ها را در یک فصل واحد از سال جمع‌آوری کنیم اما اکثریت قریب به اتفاق نمونه‌ها طی فصل بهار تا تابستان جمع‌آوری شد. در ضمن توصیه می‌شود مطالعه دیگری جهت بررسی ارتباط سطح ویتامین D با میزان دانسیته استخوان در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شود.

### تقدیر و تشکر

در پایان از همکاری مسئولین و کارکنان مرکز بیماری‌های خاص شهر کرمان و همچنین کودکان مبتلا به تالاسمی که ما را در انجام این پژوهش یاری دادند، تشکر می‌نماییم. لازم به ذکر است این مقاله حاصل پایان نامه خانم دکتر پریسا ابراهیمی دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان می‌باشد.

افزایش بروز شکستگی در بیماران مبتلا به تالاسمی (۹۳،۸۳) بهتر است کمبود این ویتامین از دوران کودکی و نوجوانی پایش و درمان شود و با توجه به این که در دستورالعمل کشوری بیماران تالاسمی برای بررسی سطح پلاسمایی ویتامین D و یا استفاده روتین از مکمل ویتامین D در نظر گرفته نشده است توصیه می‌شود پروتکلی جهت پایش سطح ویتامین D و پیشگیری و درمان کمبود این ویتامین در کودکان مبتلا به تالاسمی تدوین شود، چرا که پیشگیری از کمبود این ویتامین از دوران کودکی در حفظ سلامت سیستم اسکلتی بسیار ارزشمند می‌باشد. علاوه بر این با استفاده منظم از شلاتورهای آهن از عوارض ناشی از افزایش بار آهن از جمله عوارض استخوانی پیشگیری کرد. مطالعه ما معایب و محدودیت‌هایی نیز به همراه داشت که از آن جمله می‌توان به نداشتن گروه کنترل اشاره کرد. علاوه بر این با توجه به این که سطح ویتامین D تحت تأثیر فصل و شدت تابش نور خورشید نیز می‌باشد به دلیل مراجعه نامنظم بعضی از



## References

- Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am fam physician* 2009;80(4):339-44.
- Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med* 2010;12(2):61-76.
- Karamifar H, Shahriari M, Sadjadian N. Prevalence of endocrine complications in beta-thalassaemia major in the Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean health journal= La revue de sante de la Mediterranee orientale= al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 2002;9(1-2):55-60.
- Farhoud D, Sadighi H. Investigation of prevalence of beta thalassemia in Iranian provinces. *Iranian Journal of Public Health* 1997; 26(1-2):1-6.
- Rahim F, Abromand M. Spectrum of  $\beta$ -Thalassemia mutations in various Ethnic Regions of Iran. *Pakistan Journal Of Medical Sciences* 2008;24(3):410-15.
- Vahidi AA, Parvaresh S, Torabinegad MH, Ahmadi A, Mohammadi R. The Frequency of  $\beta$ -thalasemia Major Complications in Patients Referred to Kerman Center for Special Diseases during 6 Months. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2011;18(4):318-29. [In Persian].
- Haddad A, Tyan P, Radwan A, Mallat N, Taher A.  $\beta$ -Thalassemia Intermedia: A Bird's-Eye View. *Turkish Journal of Hematology* 2014;31(1):5-16.
- Thongchote K, Svasti S, Sa-ardrit M, Krishnamra N, Fucharoen S, Charoenphandhu N. Impaired bone formation and osteopenia in heterozygous  $\beta$ IVSII-654 knockin thalassaemic mice. *Histochemistry and cell biology* 2011;136(1):47-56.
- Baldini M, Forti S, Orsatti A, Marcon A, Olivieri F, Airaghi L, et al. Thalassaemic osteopathy: A new marker of bone deposition. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2014;52(2-3):91-4.
- Behera S, Dixit S, Bulliyya G, Kar SK. Fat-soluble antioxidant vitamins, iron overload and chronic malnutrition in  $\beta$ -thalassemia major. *The Indian Journal of Pediatrics* 2014;81(3):270-4.
- Bielinski B, Darbyshire P, Mathers L, Boivin C, Shaw N. Bone density in the Asian thalassaemic population: a cross-sectional review. *Acta Paediatrica* 2001;90(11):1262-6.
- Yazigi A, Maalouf G, Inati-Khoriati A, Tamim H, Saab C. Bone mineral density in beta-thalassaemic Lebanese children. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002;2(5):463-8.
- Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2011;342:c7254.
- Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, Blair SN, Boden SD, Dickersin K, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Journal of the American Medical Association* 2001;285(6):785-95.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition* 2004;80(6):1678S-88S.
- Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC, Slosman DO, Bonjour J-P. Vitamin D Supplementation during Infancy Is Associated with Higher Bone Mineral Mass in Prepubertal Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4541-4.
- Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 2006;185(5):268-72.
- Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry J, Mughal M. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Archives of disease in childhood* 2006;91(7):569-72.
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo M, Gunter E, Sahyoun N. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30(5):771-7.
- Karimi M, Ghiam AF, Hashemi A, Alinejad S, Soweid M, Kashef S. Bone mineral density in beta-thalassemia major and intermedia. *Indian pediatrics* 2007;44(1):29-32.
- Napoli N, Carmina E, Bucchieri S, Sferrazza C, Rini GB, Di Fede G. Low serum levels of 25-hydroxy vitamin D in adults affected by thalassemia major or intermedia. *Bone* 2006;38(6):888-92.
- Voskaridou E, Kyrtsonis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, Bergele A, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *British journal of haematology* 2001;112(1):36-41.
- Rioja L, Girot R, Garabédian M, Cournot-Witmer G. Bone disease in children with homozygous  $\beta$ -thalassemia. *Bone Miner* 1990;8(1):69-86.
- Pratico G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Caruso-Nicoletti M. [Calcium phosphate metabolism in thalassemia]. *Pediatr Med Chir* 1998;20(4):265-8. [IN Italian].
- Moulas A, Challa A, Chaliasos N, Lapatsanis PD. Vitamin D metabolites (25-hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D) and osteocalcin in  $\beta$ -thalassaemia. *Acta Paediatrica* 1997;86(6):594-9.
- Vernejoul Md, Girot R, Gueris J, Cancela L, Bang S, Bielakoff J, et al. Calcium phosphate



metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(2):276-81.

27. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439-43.

28. Malabanan A, Veronikis I, Holick M. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351(9105):805-6.

29. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1706S-9S.

30. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine Disorders* 2003;3(1):4.

31. Wonke B. Bone disease in beta-thalassaemia major. *British journal of haematology* 1998;103(4):897-901.

32. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with  $\beta$ -thalassaemia major and intermedia. *Br J Haematol* 2000;111(3):902-7.

33. Zaino E, Yeh J, Aloia J. Defective vitamin D metabolism in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1985;445(1):127-34.

34. Dandona P, Menon R, Shenoy R, Houlder S, Thomas M, Mallinson W. Low 1, 25-Dihydroxyvitamin D, Secondary Hyperparathyroidism, and Normal Osteocalcin in Elderly Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1986;63(2):459-62.

35. Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, Angchaisuksiri P, Stitchantrakul W, Kanokkantapong C, Rajatanavin R. Abnormalities in bone mineral density and bone histology in thalassemia. *J Bone Miner Res* 2003;18(9):1682-8.

36. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, et al. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res* 2009;24(3):543-57.

37. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British journal of haematology* 2009;146(5):546-56.

38. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998; 103(4):911-5.

39. Andò S, Brancati C. *Endocrine Disorders in Thalassemia: Springer Science & Business Media*; 1995.

## The Relationship between Plasma Level of 25-Hydroxy Vitamin D3 and Plasma Ferritin Level in Children with Thalassemia Major

Elham Maleki<sup>1\*</sup>, Mohammad Hossien Daei<sup>2</sup>, Zahra Frahmandi nia<sup>3</sup>, Parisa Ebrahimi<sup>4</sup>

Received: 18 Jun 2016

Accepted: 31 Aug 2016

Published: 06 Oct 2016

### Abstract

**Background:** Patients with thalassemia major are susceptible to osteoporosis through several mechanisms. Due to the important role of vitamin D in bone mineralization, this study was done to evaluate the efficacy of vitamin D and its relationship with plasma ferritin level in children with thalassemia major.

**Methods:** This descriptive-analytic and cross-sectional study was performed on 100 children (8-18 years old) with thalassemia major. Serum level of 25-OH Vit D and plasma ferritin level were measured using ELISA test.

**Results:** In this study, 86% of the studied children and adolescents had low levels of vitamin D (<30 ng/dL). Mean serum level of vitamin D and plasma ferritin in the patients were respectively  $16 \pm 11.9$  ng/dL and  $3617.5 \pm 1319.8$  mg/dL that showed a significant reverse relationship between these two variables ( $P = 0.05$ ). Mean serum ferritin level in patients with low vitamin D (<30 ng/dL) and adequate vitamin D (>30 ng/dL) were  $3747.3 \pm 1304.4$  and  $2820.2 \pm 1159.5$ , respectively ( $P=0.014$ ).

**Conclusion:** Vitamin D deficiency is common in children with thalassemia major. Thus, in order to prevent skeletal complications, establishing comprehensive protocols for monitoring vitamin D level and prevention and treatment of its deficiency in children with thalassemia major as well as regular use of iron chelators to prevent complications such as bone complications caused by hemochromatosis are suggested.

**Keywords:** Vitamin D, Ferritin, Beta Thalassemia Major

**Citation:** Maleki E, Daei MH, Frahmandi nia Z, Ebrahimi P. The Relationship between Plasma Level of 25-Hydroxy Vitamin D3 and Plasma Ferritin Level in Children with Thalassemia Major. Afzalipour Journal of Clinical Research 2016; 1(1): 9-18.

1. Assistant Professor, Department of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine AND Endocrinology and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Professor, Department of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3. Assistant Professor, Department of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4. Resident of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

**Corresponding Author:** Elham Maleki

**Email:** pediatric18811@yahoo.com

**Address:** Imam Khomeini Highway, Afzalipour Hospital

**Tel:** 03431328330