

تأثیر تجویز سولفات آهن بر میزان هموگلوبین A₂

مهرنوش کوثریان (M.D.) *
ولایی (M.Sc.) ***
همدرضا مهدوی (M.Sc.) **
مرتضی مرادی (M.D.) ****
ناصر

چکیده

سابقه و هدف: تشخیص حاملین ژن بتاتالاسمی به منظور مشاوره و پیشگیری از تولد بیماران دچار تالاسمی از اهمیت زیادی برخوردار است. اساس تشخیص میزان هموگلوبین A₂ است. گفته شده که همزمانی آنمی فقر آهن با بتاتالاسمی موجب ساخته نشدن هموگلوبین A₂ و در نتیجه مخفی شدن تشخیص بتاتالاسمی می گردد. لذا در طرح غربالگری کشوری متقاضیان ازدواج به کسانی که دچار میکروسیتوز و هیپوکرومی با Hb A₂ نرمال باشند به مدت یک ماه قرص سولفات آهن تجویز شده و مجدداً آزمایشات تکرار می شود. موارد و نتایج این مداخله ثبت و گزارش نمی شود. به منظور روشن ساختن تأثیر تجویز سولفات آهن بر تشخیص بتاتالاسمی مینور در سال های ۷۸ و ۷۹ این مطالعه انجام شد.

مواد و روش ها: مطالعه یک کارآزمایی بالینی باز بود. افراد مورد مطالعه دو گروه بودند. گروه اول شامل مادران بیماران تالاسمیک مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی بود که قطعاً دچار تالاسمی مینور بوده و به لحاظ جنس و موقعیت اجتماعی- اقتصادی احتمال وجود فقر آهن هم در آنها وجود داشت. گروه دوم شامل کسانی بود که قبل از ازدواج برای بتاتالاسمی مینور در آزمایشگاه مرکز بهداشت استان غربالگری شده و دچار میکروسیتوز ($MCV \leq 80 FL$) بودند ولی Hb A₂ نرمال داشتند ($Hb A_2 < 3.5$). برای هر یک از موارد به مدت یک ماه روزانه دو قرص سولفات آهن تجویز شد. CBC، اندکس های گلبولی Hb A₂، سطح سرمی Iron، TIBC و Ferritin قبل و پس از مداخله کنترل گردید. درصد اشباع ترانسفرین (SI) محاسبه شد. مبتلا به فقر آهن به کسی اطلاق شد که $SI \leq 16\%$ و $Ferritin \leq 150 ng/ml$ داشته باشد. برای مقایسه نتایج قبل و بعد از مداخله آزمون t زوج استفاده شد.

یافته ها: گروه اول شامل ۲۷ خانم با میانگین سنی ۳۶ سال مبتلا به تالاسمی مینور بود که همگی Hb A₂ بالای ۳/۵ درصد داشتند (5.0 ± 0.7). هشت نفر (۴۰ درصد) کم خونی فقر آهن نیز داشتند. در تمام موارد قبل از مداخله Hb A₂ بالای حد تشخیص بود. حتی در آنهایی که فقر آهن داشتند تغییرات وضعیت آهن قبل و پس از مداخله بارز نبود. در گروه دوم، ۲۰ نفر (۱۲ مرد و ۸ زن با میانگین سنی ۲۰/۸ سال) در مطالعه شرکت کردند. در این گروه ۹ نفر دچار فقر آهن بودند. تجویز سولفات آهن میزان هموگلوبین A₂ را در کل گروه (قبل 2.9 ± 0.3 درصد و بعد 2.9 ± 0.2 درصد) تغییری نداد. تغییرات وضعیت آهن بارز و نشان دهنده مصرف آهن بود.

استنتاج: تجویز آهن باعث تغییر معنی دار Hb A₂ نمی شود. توصیه می شود اطلاعات طرح کشوری ثبت، استخراج و تحلیل و گزارش گردد.

واژه های کلیدی: آهن، سولفات ها، هموگلوبین A₂، تالاسمی

این تحقیق طی شماره ۳۵-۷۸ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

✉ ساری: خیابان پاسداران- بیمارستان بوعلی

* دانشیار، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** دکترای علوم آزمایشگاهی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

**** پزشک عمومی

**** پزشک عمومی

مقدمه

شایعترین بیماری ارثی کشور کم خونی بتاتالاسمی ماژور می باشد. بیماری به فرم اتوزومال مغلوب منتقل می شود. مبتلایان به فرم ماژور دچار کم خونی شدید می شوند که در تمام عمر محتاج مراقبت های درمانی هستند (۱). برنامه های کنترل و ریشه کنی بیماری تالاسمی ابتدا از سال ۱۳۶۹ در سطح کشور شروع شد (۲). به خاطر اهمیت بیماری و امکان تشخیص و مشاوره ژنتیک افراد مینور از سال ۱۳۷۱ ابتدا در استان هایی که تعداد زیادی بیمار داشتند برنامه غربالگری زوج های درشرف ازدواج و بعضی گروه های دیگر شروع شد و از سال ۱۳۷۵ در تمام کشور در حال انجام است (۳). حاملین ژن دارای گلبول های کوچکتر و کم رنگتر از طبیعی می باشند (میکروسیتوز با $MCV \leq 80 \text{ fl}$ و هیپوکرمی یا $MCH \leq 20 \text{ pg}$) که اساس غربالگری اولیه می باشد (۲). برای افراد مشکوک اندازه گیری HbA₂ به روش کروماتوگرافی ستونی تعویض یونی انجام می شود. میزان هموگلوبین A₂ افراد طبیعی ۱/۵ تا ۲/۵ درصد می باشد. حد تشخیص HbA₂ ۳/۵ درصد است. به این معنا که افراد هتروزیگوت از ۳/۵ تا حداکثر ۷ درصد هموگلوبین از نوع A₂ دارند (۲). علت شایع دیگر برای ایجاد میکروسیتوز و هیپوکرومی آنمی فقر آهن می باشد. گرچه ذکر شده است که مبتلایان به تالاسمی مینور جذب آهن گوارشی بهتری دارند (۴) ولی چنانچه منابع آهن در رژیم غذایی بسیار محدود باشد و یا بیمار به دلیلی خون از دست بدهد در عین حال می تواند دچار آنمی فقر آهن به همراه تالاسمی مینور باشد.

درباره تشخیص افتراقی آنمی فقر آهن از بتاتالاسمی مینور کارهای زیادی انجام شده و فرمول های متعددی نیز در منابع خارجی و داخلی جهت این تشخیص پیشنهاد شده است (۳). اما در مورد تشخیص به منظور مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج و به خصوص توأم بودن

هر دو پدیده هیچ کدام از فرمول ها حساسیت و اختصاصیت کافی را ندارند و تمام منابع بر لزوم اندازه گیری Hb A₂ اتفاق نظر دارند. در کتب هماتولوژی معتبر ذکر شده است که چنانچه فردی دچار آنمی فقر آهن باشد (به خصوص اگر هموگلوبین به زیر ۷ نزول کرده باشد) ممکن است میزان Hb A₂ به صورت کاذب به زیر حد تشخیص (۳/۵ درصد) برسد (۵، ۳). به همین دلیل در طرح کشوری تشخیص مبتلایان به بتاتالاسمی مینور چنانچه فردی دچار میکروسیتوز و هیپوکرومی بوده و هموگلوبین A₂ نرمال داشته باشد، به مدت ۱ ماه تحت درمان خوراکی سولفات آهن (روزانه ۲ قرص) قرار می گیرد و سپس مجدداً CBC و Hb A₂ اندازه گیری می شود (۵). در این طرح موقعیت ذخایر آهن فرد مزبور قبل و پس از تجویز آهن بررسی نمی شود. در آزمایش دوم چنانچه وضعیت به همان فرم سابق باشد، احتمال وجود آلفاتالاسمی و انواع نادرتر بتاتالاسمی مطرح می شود. دکتر مجید (۱۳۷۶) در مطالعه ای که در جریان غربالگری ۸۰۱۸ دانش آموز تهرانی انجام شد، به این نتیجه رسید که در ۱۱ نفر این مداخله باعث تغییر تشخیص شده است (۶). در استان مازندران ۱۸ درصد مردم دچار آنمی فقر آهن می باشند (۷) و همچنین حدود ۱۰ درصد مردم دچار بتاتالاسمی مینور هستند (۹۸)، لذا توأم بودن این دو حالت به خصوص در بچه ها و خانم ها باید شایع باشد.

در برخی مطالعات خارجی مسأله کم تولید شدن هموگلوبین A₂ به دلیل فقر آهن را منتفی دانسته اند (۱۰). با گذشت حداقل ۴/۵ سال از برنامه کشوری هنوز گزارشی مبنی بر این که چند درصد از افرادی که غربالگری شده اند احتیاج به مصرف آهن داشته اند و این مداخله باعث شده که چه تعدادی (درصد) تشخیص بتاتالاسمی مینور پیدا کنند، منتشر نشده است. متأسفانه

حتی موارد فوق ثبت و گزارش نمی‌شود. لذا به منظور پاسخ به این سوال که آیا همراهی فقر آهن با بتاتالاسمی مینور می‌تواند Hb A₂ را به زیر حد تشخیص برساند و آیا تجویز سولفات آهن و برطرف نمودن فقر آهن باعث افزایش با ارزش هموگلوبین A₂ (کمتر از ۳/۵ درصد به ۳/۵ درصد یا بیشتر) می‌شود یا خیر، این مطالعه در سال‌های ۷۸ و ۷۹ در شهر ساری انجام شد (۱۱).

مواد و روش‌ها

مطالعه یک کارآزمایی بالینی باز بود. افراد مورد مطالعه دو گروه بودند. گروه اول از مادران بیماران تالاسمیک (Obligate minor) انتخاب شدند که به لحاظ جنس و وضعیت اقتصادی احتمال وجود آنمی فقر آهن در آنها بیشتر بود. پس از توضیح طرح و کسب رضایت از هر کدام ۵ میلی‌لیتر خون در ساعت ۸ صبح و در وضعیت ناشتا گرفته شد. CBC با دستگاه Cell counter ساخت آمریکا و HbA₂ به روش کروماتوگرافی ستونی تعویض یونی با کیت پادتن طب در همان روز انجام شد. سرم جدا شده و در ۲۰- درجه سانتیگراد برای اندازه‌گیری آهن، TIBC و فریتین نگهداری شد. به بیماران تعداد ۱۰۰ قرص سولفات فرو ۱۵۰ میلی‌گرمی (کارخانه داروپخش) داده شد و از آنها خواسته شد که

روزی دو عدد مصرف نمایند. یک ماه بعد مجدداً خون‌گیری، آزمایشات و انجماد نمونه سرم انجام شد. گروه دوم از بین متقاضیان آزمایش غربالگری قبل از ازدواج یکی از مراکز بهداشت ساری انتخاب شدند. اینها افرادی بودند که دچار میکروسیتوز و هیپوکرمی بوده و هموگلوبین A₂ طبیعی داشتند. برای این گروه نیز عیناً روش فوق انجام شد. تشخیص آنمی فقر آهن براساس فریتین مساوی یا کمتر از ۱۵ ng/ml و یا اندکس اشباع آهن ($\leq 16\%$) داده شد. آهن و TIBC با کیت شرکت زیست شیمی و با دستگاه اسپکترومتر (کلن آلمان) انجام شد. تمام نمونه‌ها با هم و با یک کیت انجام شدند و نمونه‌ها کدگذاری شدند و تکنسین آزمایشگاه از هویت و تأخر و تقدم نمونه‌ها اطلاعی نداشت. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون t زوج و برای متغیرهای کیفی از آزمون مک‌نمار استفاده شد.

یافته‌ها

۲۷ زن دچار بتاتالاسمی مینور با میانگین سنی ۳۶ سال (۲۲ تا ۴۵) در مطالعه شرکت کردند. یافته‌های آزمایشگاهی قبل و پس از مصرف سولفات آهن در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است.

جدول شماره ۱: میزان پارامترهای خونی قبل و بعد از تجویز سولفات آهن در

زنان دچار تالاسمی مینور در شهرستان ساری در سال ۱۳۷۹

پارامتر	قبل Mean $\pm$ SD	بعد Mean $\pm$ SD	اختلاف	درصد اختلاف
Hb(g/dl)	۱۰/۶ $\pm$ ۰/۷	۱۰/۴ $\pm$ ۰/۹	۰/۲	۱/۸
MCV(fl)	۶۲/۹ $\pm$ ۱/۲	۶۲/۹ $\pm$ ۱/۴	۰	۰
MCH(pg)	۲۱/۳ $\pm$ ۱/۷	۲۰/۶ $\pm$ ۱/۳	۰/۷	۳/۳
Iron(mcg/dl)	۸۳/۸ $\pm$ ۳۳	۸۵/۴ $\pm$ ۴۳/۶	۱/۶	۱/۹
TIBC(mcg/dl)	۳۸۹ $\pm$ ۵۸/۶	۳۸۷/۶ $\pm$ ۵۳/۳	۱/۴	۰/۳
SI(%)	۲۱/۹ $\pm$ ۸/۱	۲۳ $\pm$ ۸/۷	۱/۱	۵
Ferritin(ng/ml)	۵۹/۷ $\pm$ ۶۱	۶۵ $\pm$ ۵۴/۵	۵/۳	۸/۹
HbA ₂ (%)	۵/۵ $\pm$ ۰/۷	۵/۲ $\pm$ ۰/۷	۰/۲	۵

- تعداد ۲۷ نفر

در تمام ۲۷ مورد هموگلوبین A₂ در اولین آزمایش بالاتر از حد تشخیص (۳/۵ درصد) بود. پس از تجویز آهن، هموگلوبین A₂ به میزان مختصری افت کرد. ولی ارزش تشخیصی ندارد. هشت نفر (۳۰ درصد) از افراد، دچار فقر آهن بودند. در این افراد و نیز کل گروه تفاوت معنی داری در میزان SI و فریتین حاصل نشده که نشان دهنده عدم مصرف آهن یا عدم جذب آن است. در مورد گروه دوم از بین ۱۲۵۸ نفری که برای آزمایش قبل از ازدواج مراجعه کرده بودند تعداد ۲۰ نفر انتخاب شدند. دوازده مرد و ۸ زن با میانگین سنی ۲۰/۸ سال در مطالعه شرکت کردند. در یک مورد آزمایشگاه مرکز

بهداشت استان میزان هموگلوبین A₂ را ۳ درصد گزارش کرده بود که در آزمایش اولیه ما ۴/۲ درصد بود. این فرد دچار فقر آهن نبود و پس از مصرف آهن هموگلوبین A₂ به ۳/۱ درصد نزول کرد. در هر حال نتایج این فرد از محاسبات متغیرهای کمی حذف شد ولی در جدول مک‌نمار وارد شد. تغییرات پارامترهای خونی گروه دوم در جدول شماره ۲ آورده شده است. همانطور که ملاحظه می‌شود این گروه قرص‌ها را مصرف کرده‌اند، زیرا تفاوت فریتین بارز است اما تغییرات MCH و MCV مختصر بوده و HbA₂ اصلاً تفاوتی نکرده است.

جدول شماره ۲: میزان پارامترهای خونی قبل و پس از تجویز آهن در متقاضیان ازدواج شهرستان ساری در سال ۱۳۷۹

پارامتر	قبل Mean ± SD	بعد Mean ± SD	متوسط تغییرات	درصد تغییرات	P value
Hb(g/dl)	۱۲/۵±۱/۴	۱۲/۸±۱/۴	۰/۳	۲/۴	NS
MCV(fl)	۷۴/۶±۷/۴	۷۶±۶	۱/۴	۱/۳	NS
MCH(pg)	۲۶±۶/۸	۲۶/۲±۶/۶	۰/۲	۰/۷۶	NS
Iron(mcg/dl)	۷۵/۵±۳۹/۷	۹۹/۴±۴۹/۷	۲۳/۹	۳۱/۶	NS
TIBC(mcg/dl)	۴۱۱/۵±۶۵/۶	۳۹۹/۹±۳۲/۱	۱۱/۶	۲۸	NS
SI(%)	۱۸/۶±۹/۸	۲۴/۵±۱۰/۱	۰/۹	۳۱/۷	NS
Ferritin(ng/ml)	۵۷/۵±۶۶/۱	۷۸/۷±۱۷/۵	۱۲/۲	۳۶/۹	p < ۰/۰۰۱
HbA ₂ (%)	۲/۹±۰/۳	۲/۹±۰/۲	۰	۰	NS

- تعداد ۲۰ نفر

- NS = اختلاف معنی دار نیست

هموگلوبین A₂ در یک مورد از زیر حد تشخیص به بالای حد تشخیص رسید. این مورد مرد ۱۸ ساله‌ای بود که به نظر می‌رسد دارو را کامل مصرف نکرده باشد چون تفاوت‌های اندکی بین دو آزمایش وجود داشت. نتایج پارامترهای خونی این فرد در جدول شماره ۳ نمایش داده شده است. حال اگر به میزان هموگلوبین A₂ به شکل یک متغیر کیفی نگاه کنیم آزمون مک‌نمار تفاوت را معنی دار نشان می‌دهد. اگر تمام افرادی را که فقر آهن داشتند با هم یکجا کنیم (۱۷ نفر)، تغییرات SI و فریتین معنی دار و نشان دهنده مصرف آهن بود ولی باز هم هموگلوبین A₂ تغییر محسوسی نکرده است.

مقایسه یافته‌های قبل و بعد از مداخله در جدول شماره ۴ نشان داده شده است.

جدول شماره ۳: پارامترهای خونی در اثر تجویز سولفات آهن در یک فرد ساری ۱۳۷۹

پارامتر	قبل Mean ± SD	بعد Mean ± SD
RBC(X10 ⁶ /ml)	۵/۵۹	۵/۷۹
Hb(g/dl)	۱۱/۶	۱۱/۹
Hct(%)	۳۶/۲	۳۷/۳
MCV(fl)	۶۰	۶۲
MCH(pg)	۲۱	۲۱/۳
MCHC(%)	۳۲/۱	۳۲/۹
RDW(%)	۱۵/۵	۱۵/۵
Iron(mcg/dl)	۹۳	۱۰۶
TIBC(mcg/dl)	۳۹۹	۴۱۰

۴/۲	۳/۳	HbA ₂ (%)	۲۱/۹	۱۹/۷	SI(%)
			۹۰	۷۹	Ferritin(ng/ml)
جدول شماره ۴: میزان پارامترهای خونی قبل و بعد از تجویز آهن در شهرستان ساری در سال ۱۳۷۹					
P value	تغییرات		بعد	قبل	پارامتر
	درصد	مقدار	Mean ± SD	Mean ± SD	
NS	۵/۵	۰/۶	۱۱/۴±۱/۸	۱۰/۸±۰/۷	Hb(g/dl)
P<۰/۰۵	۱۳۲	۱۳/۴	۲۳/۲±۸/۵	۱۰±۶	SI(%)
P<۰/۰۵	۲۸	۱۲/۶	۵۷/۶±۴۲/۲	۴۵±۷۵/۲	Ferritin (ng/ml)
NS	۰	۰	۴±۱/۳	۴±۱/۵	HbA ₂ (%)

- تعداد ۱۷ نفر

- NS = اختلاف معنی دار نیست.

بحث

تحقیق نشان داد که در هیچ یک از کسانی که قطعاً حامل ژن تالاسمی هستند HbA₂ کمتر از حد تشخیص نبود. حتی در حضور فقر آهن ممکن است بعضی از انواع موتاسیون‌های بتا با افزایش نسبی یا حتی عدم افزایش HbA₂ همراه باشند (۲). ولی در مورد موتاسیون این منطقه به نظر نمی‌رسد چنین نگرانی موجود باشد. بررسی پرونده ۲۲۶ فرد قطعاً مینور (والدین) نیز نشان داد که هموگلوبین A₂ ۰/۹ ± ۵ درصد و حداقل ۳/۵ درصد بوده است (۱۲). در غربالگری قبل از ازدواج نیز با این که نشان داده شد قرص آهن مصرف شده است تغییرات HbA₂ به لحاظ آماری معنی دار نبود ولی در یک مورد از زیر حد تشخیص به بالای آن رسیده بود. در مقابل در یک مورد که در آزمایشگاه رفرانس زیر حد تشخیص بود، در آزمایش گروه تحقیق بالای حد تشخیص به دست آمد. این امر لزوم دقت در آزمایش هموگلوبین A₂ را نشان می‌دهد.

Ghosh و همکاران (۱۹۸۵) در جریان غربالگری پره ناتال در چین دریافتند که توأم بودن فقر آهن عامل پایین بودن HbA₂ از حد تشخیص نیست (۱۰).

Steinberg (۱۹۹۳) در مطالعه یک فامیل آمریکایی آفریقایی که دارای موتاسیون ۸۸ بودند، به این مسأله

برخورد کرد که دو فرد این فامیل که دچار آنمی فقر آهن هم بودند دارای HbA₂ بالای حد تشخیص هستند. او چنین نتیجه‌گیری نمود که موتاسیون‌های ناحیه Promotor ژن با میزان‌های بالاتر از انتظار HbA₂ همراه است (۱۲). Weatherall نیز چنین توجیهی را دارد (۱).

مجید (۱۳۷۶) در بررسی ۸۰۱۸ دانش‌آموز دبیرستانی تهران که به طور تصادفی انتخاب شده بودند، به ۲۶۱ نفر برخورد کرد که احتیاج به مصرف آهن داشتند. این عده ۳/۲ درصد کل جمعیت را شامل می‌شدند. ذکر نشده است که چند درصد کل دانش‌آموزان دچار میکروسیتوز بوده‌اند و تشخیص قطعی تالاسمی مینور در چند درصد داده شد. از افرادی که قرص آهن برایشان تجویز شد، ۹۱ نفر به اندازه‌گیری مجدد HbA₂ نیاز داشتند (۶). از این جمله احتمالاً استنباط می‌شود که در بقیه پس از تجویز آهن میکروسیتوز از بین رفته بود یعنی شاید ۱۷۰ نفر (۲ درصد دانش‌آموزان) فقر آهن داشتند. اندکس‌های این گروه قبل و پس از مداخله گزارش نشدند. هموگلوبین A₂ این ۹۱ نفر از ۲/۸۸ درصد به ۳/۰۵ افزایش یافته بود که این تغییر به لحاظ آماری معنی دار بوده است. هموگلوبین این افراد قبل از دریافت قرص آهن ۱۴/۰۵ و پس از مصرف آهن

است برای همه (از ابتدا از غربالگری) یک ماه قرص آهن تجویز شود.

در حال حاضر مطابق پروتکل غربالگری کشوری برای تعدادی از مراجعین مراکز بهداشت به مدت یک ماه قرص سولفات آهن تجویز می‌گردد. اما این اطلاعات جمع‌آوری و ثبت نمی‌گردند. لازم است معلوم شود به چه درصدی از مراجعین آهن تجویز می‌شود؟ چه تغییری در HbA₂ و CBC روی می‌دهد؟ در چه تعدادی (درصد) تشخیص بتاتالاسمی مینور قطعی می‌گردد؟ تقاضا می‌شود این اطلاعات بسیار مهم جمع‌آوری و گزارش شود تا اگر لازم باشد تجدیدنظری در پروتکل غربالگری انجام شود.

۱۴/۸۲ بود که این رقم نیز به لحاظ آماری شدیداً معنی‌دار بوده است. جالب این که این محدوده هموگلوبین در هیچ گروه سنی و جنسی آنمی محسوب نمی‌شود.

همچنین وضعیت ذخایر آهن هیچ یک از افراد قبل و پس از مداخله بررسی نشده بود. در نهایت این مداخله باعث شد ۱۱ نفر که مشکوک به بتاتالاسمی مینور بودند پس از مصرف آهن تشخیص قطعی پیدا کنند. محققین چنین نتیجه گرفتند که قرص آهن در بیمارانی که در معرض ابتلا به کم‌خونی فقر آهن هستند می‌تواند باعث افزایش معنی‌داری در میزان HbA₂ گردد. از این توصیه و با توجه به هموگلوبین افراد فوق‌الذکر می‌توان استنباط نمود که حتی لازم نیست افراد دچار آنمی باشند و بهتر

فهرست منابع

1. Higgs DR, Weatherall DJ. Clinical haematology, the haemoglobinopathies. Balliere Tindall. 1993; 6(1): 151-176.
۲. طرح کنترل و ریشه‌کنی بیماری تالاسمی. معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، سال ۱۳۶۸.
۳. طرح پیشگیری از بروز موارد جدید و شناسایی ناقلین تالاسمی. اداره کل مبارزه با بیماری‌های معاونت بهداشتی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، دی ماه سال ۱۳۷۴.
4. Rosatelli G, Leoni GB, Tuveri T, Scalas MT. Heterozygous beta thalassemia; relationship between the hematological phenotype and the type of beta thalassemia mutations. *Am J Hem.* 1992 Jan;39(1):1-4.
۵. قانع مصطفی راهنمایی پیشگیری از تالاسمی (ویژه پزشکان) چاپ اول تهران: بنیاد امور بیماری‌های خاص.
۶. مجید محمد، پاکباز زهرا. بررسی تأثیر تجویز آهن خوراکی بر مقدار HbA₂ در افراد مشکوک به ابتلای بتاتالاسمی مینور و کم‌خونی فقر آهن. تالاسمی دو فصلنامه انجمن تالاسمی ایران، ۱۳۷۶؛ شماره ۱۲: صفحات ۳۸ و ۳۹.
۷. مجموعه آموزشی پیشگیری و کنترل کمبود آهن و کم‌خونی ناشی از آن. اداره تغذیه معاونت امور بهداشتی، ۷۶-۱۳۷۵: صفحات ۱۲ و ۱۳.
۸. کوثریان مهنوش. بررسی موارد تالاسمی مینور در دانش‌آموزان پسر شهرستان ساری در سال ۱۳۶۹. مجموعه مقالات سومین کنگره بیماری‌های کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران. صفحه ۹۱.
۹. خلاصه‌ای از فعالیت‌های انجام شده در برنامه کشوری پیشگیری از بروز موارد جدید بتاتالاسمی ماژور و شناسایی بتاتالاسمی مینور ۷۶-۷۵ اداره کل پیشگیری و مبارزه با بیماری‌ها-

- اداره ژنتیک و سرطان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. مهر
10. Ghosh A, Woo JS, Wan CW, Machnery C. Evaluation of a prenatal screening procedure for beta thalassemia carriers in a Chinese population based on the mean corpuscular volume (MCV). *Prenat Diagn.* 1985; 5(1): 59-65.
۱۱. آریانپور رضا، مهدوی پور رضا، نظیفی علی حسن. بررسی وضع بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بیمارستان بوعلی ساری در سال ۱۳۷۶، ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران ،
12. Steinberg MH. Case report: effects of iron deficiency and the-88 C-T mutation on HbA₂ levels in beta thalassemia. *Am J Med Sci.* 1993 May; 305(5): 312-3.
13. Mehta BC, Pandya BC. Iron status of beta thalassemia carries. *Am J Hem.* 1987 Feb 24(2): 137-141.