

## Hypersegmentation of neutrophils in young women with Iron deficiency

Varasteh N<sup>1</sup>, Hashemy S.I<sup>2</sup>, Jamali J<sup>3</sup>, Manavifar L<sup>4</sup>

### Abstract

**Purpose:** A hematological finding in cobalamin and folic acid deficiency is increased neutrophil lobulation (hypersegmentation). There are contradictory reports about correlation of neutrophil hypersegmentation (NH) to iron deficiency in recent studies. This study re-examines the relationship between both iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA) to hypersegmentation. The effect of folate deficiency was also investigated.

**Methods:** Due to the high prevalence of iron deficiency in young Iranian women, the study groups were selected among young women. 90 subjects, 30-16 years of age, admitted to the Clinical Laboratory of Imam Reza Hospital, Mashhad (29 subjects with ID, 30 with IDA and 31 controls) were studied. Ferritin, folate and cobalamin levels in serum were measured by RIA (Kavos-hyar reagent). Iron and Total Iron Binding Capacity (TIBC) were measured using Colorimetric methods. CBC and RBC Indexes were measured by Sysmex k-21. To investigate each patient's peripheral blood hypersegmentation, 100 neutrophils were counted separately by two experts

**Results:** Chi-square test revealed significant differences among NH and three groups of ID, IDA and control group ( $P=0.001$ ). NH showed significant relationships with decreased serum Ferritin and Iron ( $P=0.001$ ). Logistic regression analysis showed that the relationship between NH and ID / IDA is mostly due to the simultaneous presence of low normal levels of folate deficiency ( $P= 0.044$ ).

**Conclusions:** This study showed a correlation between NH and iron pools and Low normal levels of Folate. Therefore, when observing NH in peripheral blood of patients, especially in women of childbearing ages, it should be suspicious of coexistence of iron and mild folate deficiency and that further investigation must be done. Because NH is a simple and low-cost testing, it could be a useful diagnostic test for screening of IDA/ID and folate deficiency especially for women of childbearing ages.

**Keywords:** Neutrophil hypersegmentation, Iron deficiency, Folate deficiency, Young women

دریافت مقاله: ۹۲/۱۰/۱۵      تایید مقاله: ۹۳/۴/۳۱

### بررسی هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی در زنان جوان مبتلا به کمبود آهن

نعیمه وارسته<sup>۱</sup>، سیداسحاق هاشمی<sup>۲</sup>، جمشید جمالی<sup>۳</sup>، لیدا معنوی فر<sup>۴</sup>

**هدف:** افزایش لوب نوتروفیل یا هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی، یک یافته هماتولوژیکی است که در کمبود کوبالامین و اسید فولیک به وجود می‌آید. مطالعات و گزارشات ضد و نقیضی زیادی بر وجود ارتباط بین هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی (NH) و فقر آهن دلالت می‌کنند. این مطالعه به بررسی ارتباط فقر آهن و آنمی فقر آهن با هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی می‌پردازد. در این ارتباط اثر کمبود فولات نیز مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش بررسی:** بدلیل شیوع فقر آهن در خانم‌های جوان، مطالعه در این قشر صورت گرفت. ۹۰ خانم ۳۰-۱۶ ساله مراجعه کننده به آزمایشگاه تشخیص بالینی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد (۲۹ نفر گروه فقر آهن (Iron Deficiency; ID)، ۳۰ نفر گروه آنمی فقر آهن (Iron Deficiency Anemia; IDA) و ۳۱ نفر گروه شاهد) بودند. فریتین، فولات و کوبالامین سرم به روش رادیوایمنواسی و آهن و ظرفیت تام اتصال آهن (Total Iron Binding Capacity; TIBC) به روش کالریمتری اندازه‌گیری شد. شمارش کامل خون (CBC)، و برخی اندکس‌های گلوبول قرمز با استفاده از سیستم شمارشگر

Systemex k-21 انجام شد. برای بررسی NH در گستره خون محیطی بیمار، ۱۰۰ نوتروفیل بطور جداگانه توسط دو کارشناس ماهر مورد شمارش قرار گرفت.

**یافته ها :** آزمون کای دو تفاوت معنی داری بین NH در سه گروه فقر آهن و آنمی فقر آهن و شاهد ( $p=0/001$ ) نشان داد. NH ارتباط معنی داری با کاهش مقادیر آهن/ فریتین سرم ( $p=0/001$ ) داشت. آنالیز رگرسیون نشان داد که ارتباط بین NH و ID/IDA غالباً بدلیل وجود همزمان کمبود فولات در سطوح حداقل نرمال (Low normal) می باشد ( $p=0/044$ ).

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان داد بین NH و فقر آهن توام با کمبود فولات ارتباط وجود دارد لذا هنگام مشاهده NH در گستره خون محیطی بیماران بالاخص در زنان سنین باروری، باید به وجود همزمان کمبود آهن و کمبود فولات خفیف مشکوک شد و آن را مورد سنجش قرار داد. از آنجائی که NH تست ساده و کم هزینه‌ای می باشد می توان از آن بعنوان یک تست غربالگر در تشخیص فقر آهن و فولات بالاخص در خانم‌های در سنین باروری استفاده نمود.

**کلمات کلیدی:** هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی، کمبود آهن، کمبود فولات، زنان جوان

**نویسنده مسئول:** لیدا معنوی فر، [manavifar@ums.ac.ir](mailto:manavifar@ums.ac.ir)

آدرس: مشهد، میدان آزادی، پردیس دانشگاه علوم پزشکی، گروه تکنولوژی علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

- ۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، مشهد، ایران
- ۲- استادیار دانشکده پزشکی، عضو مرکز تحقیقات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
- ۳- دانشجوی دکترای آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران
- ۴- مربی هیات علمی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

#### مقدمه

آهن و NH توسط مطالعات دیگری تأیید شد. (۱۵). در مطالعه ای دیگر، اصلاح هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی بادریافت مکمل آهن و در نتیجه ارتباط NH با فقر آهن معلوم گردید (۱۶). Westerman و همکاران (۱۹۹۹)، گزارشی مبنی بر اینکه NH یافته ای رایج در بیماران دارای آنمی فقر آهن (IDA) می باشد دارند، گر چه نتوانستند به مکانیزم این پدیده پی ببرند (۱۷). بعلاوه، اثر کمبود آهن بر روی پاسخ های آپیتوتیک نوتروفیل و منوسیت نیز گزارش شده است (۱۸). در نگاهی متفاوت، ارتباط بین NH و آنمی فقر آهن (IDA) توسط برخی مطالعات رد شده است. در مطالعه ای که توسط Um و همکاران در سال ۲۰۰۴ انجام شد هیچگونه ارتباطی بین NH و IDA یافت نگردید و گفته شد که احتمالاً بدلیل تفاوت های نژادی بوده است (۱۹). بعضی مطالعات به نقش فولات در ارتباط بین NH و فقر آهن اشاره نمودند (۴-۶).

آهن، کوبالامین (V.B<sub>12</sub>) و فولات در متابولیسم‌های متعددی در بدن نقش دارند. کمبود این عوامل توام با اختلالات گسترده در ارگان‌ها و تظاهرات هماتولوژیکی خاصی می باشند.

هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی (NH) یک آنومالی هماتولوژیک است که به وجود ۵٪ یا بیشتر نوتروفیل های با ۵ لوب یا حداقل یک نوتروفیل با ۶ لوب یا بیشتر اطلاق می گردد. این آنومالی اساساً در کمبود کوبالامین (V.B<sub>12</sub>) و یا فولات یافت می شود (۵-۱). گزارشات مبنی بر وجود NH در شرایطی دیگر مثل حاملگی (۶،۷)، مصرف بعضی داروها (۸)، بیماریهای التهابی (۹،۱۰)، بدخیمی ها (۱۱،۱۲)، هیپرتیروئیدسم (۱۳)، استروئید درمانی و کمبود آهن وجود دارد. در این میان، با اینکه ارتباط NH با کمبود آهن در برخی مطالعات رد شده اما هنوز مورد بحث است. برای مثال Hattersley و همکاران (۱۹۷۴) با مطالعه ای بر روی حدود ۲۰۰ بیمار فاقد آنمی ماکروسیتیک، وجود هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی توام با کمبود کوبالامین و یا فولات، با یا بدون کمبود آهن را گزارش نمودند (۱۴) ارتباط بین کمبود

به دلیل وجود یافته های متناقض در مورد ارتباط بین NH و کمبود آهن با یا بدون آنمی، و با توجه به شیوع بالای فقر آهن در زنان ایرانی در سنین باروری (۲۱-۲۰) با اثبات فرضیه ارتباط فقر آهن با NH که تست تشخیصی

ساده و دردسترسی است، می توان از NH به عنوان تست غربالگر جهت تشخیص کمبود آهن استفاده نمود، مطالعه حاضر در مورد گروهی از زنان جوان که مبتلا به فقر آهن بودند انجام شد.

**روش بررسی**

مطالعه از نوع موردی- شاهدی و نمونه های مورد آزمایش، از میان ۹۰ خانم ۳۰-۱۶ ساله مراجعه کننده به آزمایشگاه تشخیص بالینی بیمارستان امام رضا مشهد انتخاب گردیدند، (با توجه به مطالعه مشابهی که Westerman و همکاران بر روی ۵۰ بیمار و ۵۰ مورد شاهد انجام دادند (۱۷). بعد از تکمیل فرم رضایت آگاهانه، جهت انجام آزمایشات بیوشیمی و شمارش کامل خون (CBC)، خونگیری بعمل آمد. (برای CBC از ماده ضد انعقاد EDTA-K<sub>3</sub> استفاده شد). آزمایش CBC طی ۴ ساعت از نمونه گیری انجام شد و نمونه های سرم تا زمان انجام تست در ۲۰°C- قرار گرفت. CBC، هموگلوبین (Hb)، هماتوکریت (HCT)، اندکس های گلبول قرمز با سیستم شمارشگر (Sysmex k-21, Japan) انجام شد. فریتین، فولات و کوبالامین سرم به روش رادیوایمنواسی (Kavoshyar reagent-Iran) و آهن و ظرفیت اتصال آهن (TIBC) به روش کالریمتری اندازه گیری شد. برای بررسی NH هر بیمار از خون محیطی فاقد ضدانعقاد گستره تهیه و توسط دو کارشناس ماهر به طور جداگانه در ۱۰۰ عدد نوتروفیل شمارش شد. وجود ۵ لوب در بیش از ۵٪ نوتروفیل ها یا حتی یک نوتروفیل ۶ لوبه و بیشتر به عنوان NH در نظر گرفته شد (۲۲).

**یافته ها**

در این مطالعه سه گروه سنی، ۲۰-۱۶ ساله (۱۷/۸٪)، ۲۱-۲۵ ساله (۳۱/۱٪)، ۲۶-۳۰ ساله (۵۱/۱٪) وجود داشت. بین گروه های سنی در سه گروه ID و IDA و شاهد، تفاوتی آماری وجود نداشت (p=۰/۷۵۲). در میان شرکت کنندگان مورد مطالعه، ۲۳ نفر (۲۵/۵٪) شامل ۶ مورد مبتلا به ID، ۱۶ مورد مبتلا به IDA و یک مورد شاهد، از نظر NH مثبت بودند (جدول ۱). تحلیل رگرسیون لجستیک (تعدیل شده از نظر فولات و کوبالامین) نشان داد که ارتباط NH با ID/IDA در دو گروه با کمبود کوبالامین و فاقد کمبود کوبالامین تفاوت آماری معنی داری ندارد ولی در گروه با سطوح پایین فولات این ارتباط وجود دارد (p=۰/۰۴۴) (جدول ۲).

**ارتباط کوبالامین (V.B<sub>12</sub>) / فولات سرم و NH**

در میان ۸۵ شرکت کننده (۵ نفر واجد شرایط نبودند)، ۷۷ نفر دارای کوبالامین >۱۲۰ (۹۰/۶٪) بودند و ۸ نفر (۹/۴٪) کمبود کوبالامین داشتند. تست فیشر نشان داد که بین شیوع NH و کمبود کوبالامین ارتباطی وجود ندارد. (p=۰/۵۸۱). در تمامی موارد مطالعه، کمبود فولات (<۱/۵ng/ml) وجود نداشت، ولی ۴۲ مورد (۴۹/۴٪) سطوح حد پایین نرمال (۶ng/ml- ۱/۵) و ۴۳ مورد (۵۰/۶٪) فولات در سطوح نرمال داشتند. بین NH و سطوح حد پایین نرمال فولات سرم ارتباط معنی دار وجود داشت (x<sup>2</sup>=۶/۹۳۱، p=۰/۰۳۱).

برای انتخاب گروه های فقر آهن، مطابق معیارهایی افراد طبقه بندی شدند (۲۲). گروه اول دارای فقر آهن (ID) با فریتین <۱۲μg/L و یا آهن سرم <۵۰μg/dl و TIBC>۳۵۰μg/dl و بدون آنمی (Hb>۱۳gr/dl) یا (HCT>۳۹٪). گروه دوم دارای آنمی فقر آهن (IDA) با همان معیارها ولی دارای آنمی (Hb<۱۳gr/dl) یا (HCT<۳۹٪) و گروه سوم (شاهد) بدون کمبود آهن (ID) و آنمی فقر آهن (IDA) انتخاب شدند.

طی مطالعه ای که توسط شیردل و معنوی فر انجام شد مقادیر کوبالامین سرم <۱۲۰ pg/ml و فولات سرم <۱/۵ng/ml به عنوان کمبود (deficient) و مقادیر کوبالامین ۱۲۰-۳۳۰ pg/ml و فولات سرم

طی مطالعه ای که توسط شیردل و معنوی فر انجام شد مقادیر کوبالامین سرم <۱۲۰ pg/ml و فولات سرم <۱/۵ng/ml به عنوان کمبود (deficient) و مقادیر کوبالامین ۱۲۰-۳۳۰ pg/ml و فولات سرم

طی مطالعه ای که توسط شیردل و معنوی فر انجام شد مقادیر کوبالامین سرم <۱۲۰ pg/ml و فولات سرم <۱/۵ng/ml به عنوان کمبود (deficient) و مقادیر کوبالامین ۱۲۰-۳۳۰ pg/ml و فولات سرم

جدول ۱: شیوع هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی در سه گروه هدف

| هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی (NH) | ID <sup>a</sup> | IDA <sup>b</sup> | شاهد         | مجموع        |
|--------------------------------|-----------------|------------------|--------------|--------------|
| (درصد) تعداد                   | (درصد) تعداد    | (درصد) تعداد     | (درصد) تعداد | (درصد) تعداد |
| مثبت                           | ۶(۲۰/۷)         | ۱۶(۵۳/۳)         | ۱(۳/۲)       | ۲۳(۲۵/۶)     |
| منفی                           | ۲۳(۷۹/۳)        | ۱۴(۴۶/۷)         | ۳۰(۹۶/۸)     | ۶۷(۷۴/۴)     |
| مجموع                          | ۲۹(۳۲/۲)        | ۳۰(۳۳/۳)         | ۳۱(۳۴/۴)     | ۹۰(۱۰۰)      |

<sup>a</sup>ID; <sup>b</sup>IDA; فقر آهن.

جدول ۲: ارتباط بین هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی/ فقر آهن (ID/IDA) تعدیل شده از نظر فولات و کوبالامین سرم (V.B<sub>12</sub>)

| متغیر                           | B(S.E)        | OR (۹۵% CI)          | p-value |
|---------------------------------|---------------|----------------------|---------|
| ID/IDA                          | ۰/۵۲۱ (۰/۳۶۹) | ۱/۶۸۴ (۰/۸۱۷-۳/۴۷۲)  | ۰/۱۵۸   |
| V.B <sub>12</sub> کوبالامین سرم | ۰/۶۱۱ (۰/۷۳۷) | ۰/۵۴۳ (۰/۱۲۸-۲/۳)    | ۰/۴۰۷   |
| فولات سرم                       | ۱/۱۸۹ (۰/۵۹۰) | ۳/۲۸۲ (۱/۰۳۳-۱۰/۴۳۳) | ۰/۰۴۴   |

B(S.E): ضریب رگرسیونی (انحراف معیار)، OR: نسبت شانس، سطح معنی داری ۰/۰۵ می باشد.

### ارتباط آهن / فریتین سرم و NH

در میان افراد NH مثبت، فراوانی NH با آهن سرم  $\geq 0.5 \mu\text{g/dl}$ ،  $12/3\%$  بود، در حالی که  $56/5\%$  زنان، NH توام با آهن سرم  $< 50 \mu\text{g/dl}$  داشتند. این یافته ها نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه (آهن سرم بالا و آهن سرم پایین) از نظر NH بود ( $p=0/001$ ) (شکل ۱a).

با در نظر گرفتن فریتین سرم  $12 \mu\text{g/L}$  به عنوان حد پایین محدوده مرجع، فراوانی NH در زنان با فریتین سرم  $> 12 \mu\text{g/L}$ ،  $27/6\%$  بود در حالی که فراوانی NH در زنان با فریتین سرم  $< 12 \mu\text{g/L}$  به طور قابل توجهی بالاتر بود. ( $p=0/001$  و  $x^2=11/137$ ) (شکل ۲b). بعلاوه NH در مقادیر  $TIBC > 350 \mu\text{g/dl}$ ، به طور قابل توجهی بیشتر از مقادیر  $TIBC < 350 \text{ng/dl}$  بود ( $p < 0/001$ ).

### ارتباط اندکس های گلبول قرمز و NH

شرکت کنندگان (۹۰ نفر) براساس هماتوکریت (HCT) و برخی اندکسهای گلبول قرمز مثل میانگین حجم گلبولی (MCV)، میانگین هموگلوبین گلبولی (MCH) و میانگین غلظت هموگلوبین گلبولی (MCHC) به ۲ گروه

تقسیم شدند و شیوع NH در آنها مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت (شکل ۲). فراوانی NH در افراد با  $HCT \geq 39\%$  و  $HCT < 39\%$ ، به ترتیب صفر درصد و  $67\%$  بود و تفاوت معنی داری را نشان داد ( $p=0/002$ ) (شکل ۲a). فراوانی NH در افراد با  $MCH \leq 27 \text{pg}$  (پیکوگرم) برابر  $82/6\%$  و با  $MCH > 27 \text{pg}$  برابر  $27\%$  بود و ارتباط معنی داری بین NH و MCH وجود داشت ( $p=0/001$  و  $x^2=21/976$ ) (شکل ۲b). فراوانی NH در افراد با  $MCV \geq 80 \text{ fl}$  (فمتولیتتر) و  $MCV < 80 \text{ fl}$  به ترتیب  $28\%$  و  $69/6\%$  بود که تفاوت معناداری را نشان می داد ( $p=0/001$ ) (شکل ۲c). فراوانی NH در افراد با  $MCHC < 32 \text{g/dl}$  و  $MCHC \geq 32 \text{g/dl}$  به ترتیب  $60/9\%$  و  $21\%$  بود که تفاوت معنی داری را نشان می داد ( $p=0/001$  و  $x^2=12/766$ ) (شکل ۲d).

### بحث و نتیجه گیری

وجود نوتروفیل های هیپرسگمانته (NH) در گستره خون محیطی یک یافته هماتولوژیکی است که غالباً در کمبود کوبالامین (V.B<sub>12</sub>) و اسید فولیک مشاهده می گردد، اگرچه در شرایط دیگری مثل کمبود آهن، بدخیمی،

نیاز به اسید فولیک و کوبالامین برای سنتز DNA و آهن برای سنتز هموگلوبین را بالا می برد. کبد دارای قدرت ذخیره کوبالامین به مدت ۳ سال و فولات به مدت ۳ ماه می باشد. بنابراین، افزایش نیاز به اسید فولیک، ثانوی به تشدید اریتروپوئیز در این بیماران می باشد که با هماتوپوئیز مگالوبلاستیک همراه است و بالاخص به صورت ماکروسیتوز گلبولی و آنومالی NH در گستره خون محیطی نمایان می گردد، اگر چه وجود همزمان فقر آهن ممکن است از بروز ماکروسیتوز ممانعت نماید (۲۵،۲۷).

اولین شاخص آنمی فقر آهن فریتین سرم  $< 12 \mu\text{g/L}$  و در مرحله بعد کاهش آهن پلاسما و اشباع ترانسفرین و نهایتاً کاهش اندکسهای خونی می باشد. در مطالعه کنونی، کاهش فریتین سرم  $< 12 \mu\text{g/L}$  (شکل ۱) و اندکسهای MCV، MCH، MCHC هماتوکریت (HCT) در این بیماران، اغلب توأم با افزایش NH بود (شکل ۲). در مطالعه ما، شیوع NH در IDA بیشتر از ID بود (جدول ۱). منابع و مطالعات دیگر نشان می دهند که IDA نسبت به ID اغلب نشاندهنده اختلالات زمینه ای مزمن تری می باشد. آنچه در IDA رخ می دهد شامل تخلیه آهن مغز استخوان و کاهش ذخیره آهن و فریتین سرم، سپس اریتروپوئیز توأم با فقر آهن و کاهش آهن پلاسما و اشباع ترانسفرین و نهایتاً ایجاد آنمی در مرحله سوم می باشد (۲۸، ۲۲).

میزان شیوع NH در مطالعات گوناگون نیز متفاوت است. در مطالعه ای که Western و همکاران انجام شد شیوع NH در بیماران بیمارستانی ۶۲٪ بود (۱۷) و در مطالعه دیگری که توسط Sipahi T و همکاران انجام شد، NH در ۸۱٪ موارد گزارش شد. این تفاوت ها ممکن است مربوط به سن، جنس و علل زمینه ای ID/IDA باشد (۲۹). چنانچه ذکر گردید وجود ارتباط بین ID/IDA و NH تاکنون مورد بحث بوده است. بخشی از نتایج مغایر در مطالعات، ممکن است به دلیل اختلالات زمینه ای باشد که موجب ID/IDA گردیده است. برای مثال در کودکان برخلاف زنان بالغ، ممکن است ناکافی بودن رژیم آهن مورد نیاز جهت رشد سریع کودک علت اصلی IDA باشد در حالی که شیر مادر حاوی مقادیر کافی فولات می باشد، همچنین ID/IDA ثانوی به خونریزی ممکن است منجر به کمبود خفیف فولات و بروز NH گردد.

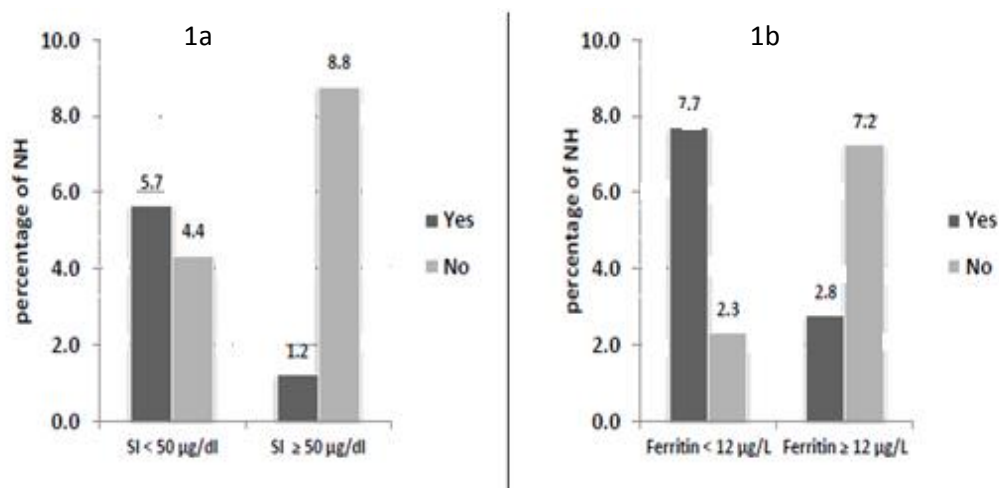
حاملگی و غیره نیز گزارش گردیده است. (۱۳-۶). ارتباط بین آنمی فقر آهن و NH، اولین بار در سال ۱۹۶۵ گزارش شد (۲۴)، مطالعات دیگری نیز وجود دارد (۱۸-۱۴). در این طرح پژوهشی با جدانمودن افراد مبتلا به فقر آهن به دو گروه دارای آنمی (IDA) و بدون آنمی (ID)، ارتباط بین NH و ID/IDA مورد مطالعه قرار گرفته است و در این ارتباط اثر فولات را نیز در نظر گرفته است. درمقالات و منابع زیادی به مکانیزم تشکیل NH دائر کمبود کوبالامین و اسیدفولیک اشاره گردیده است (۲۲، ۲۵).

برخی مطالعات دلالت بر این دارند که NH در فقر آهن نیز دیده می شود (۱۵، ۱۷، ۲۹). این تغییر شکل نوتروفیلی در آنمی فقر آهن (IDA) به کاهش فعالیت آنزیم ریبونوکلئوتید ردوکتاز نسبت داده می شود که دارای یک اتم آهن غیرهم (non heme) ضروری است و مسئول تبدیل نوکلئوتید به داکسی نوکلئوتید در سلولهای در حال تقسیم می باشد (۲۶).

برخی مطالعات دیگر نیز حاکی از آن است که مصرف مکمل آهن در بیماران دارای آنمی فقر آهن موجب کاهش درصد NH گردیده است (۶). Westerman و همکاران، در یک مطالعه موردی- شاهدهی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به فقر آهن و ۵۰ نمونه کنترل سالم (تعدیل داده شده از نظر سن و جنس) اثبات نمودند که NH یافته ای شایع در بیماران دارای آنمی فقر آهن می باشد (۱۷).

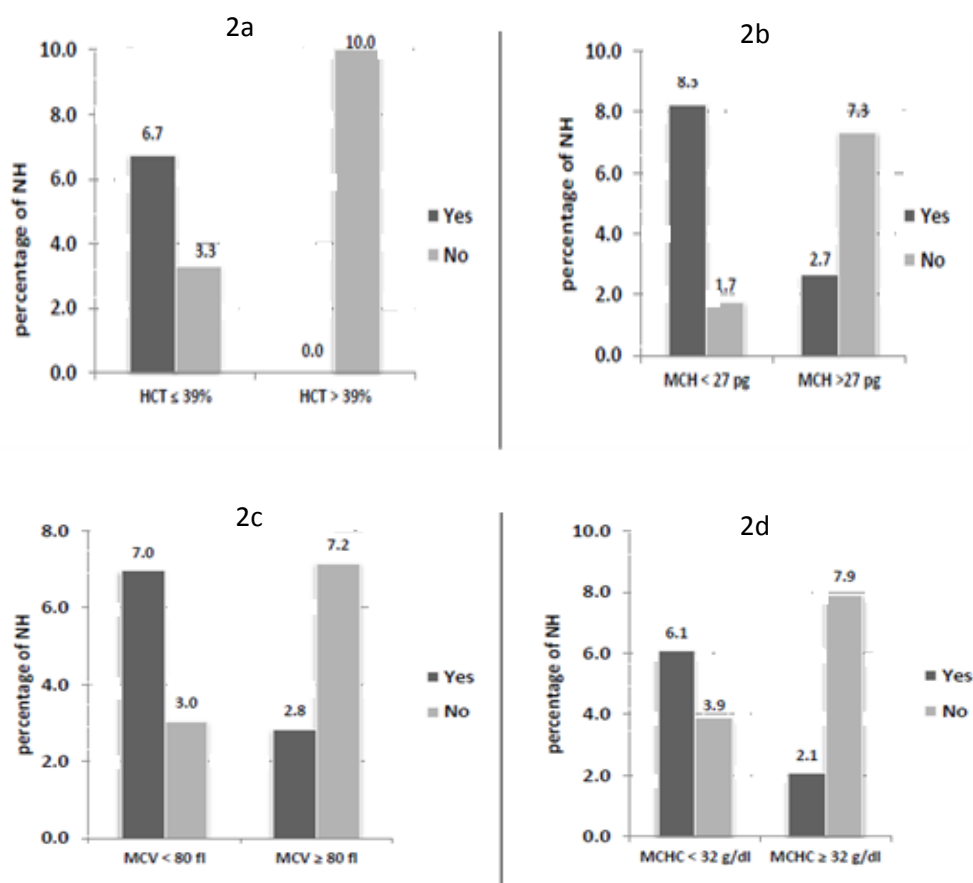
از طرفی در برخی مطالعات هیچگونه ارتباطی بین IDA و NH یافت نگردیده است. این پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که وجود NH در بیماران مبتلا به IDA در نتیجه بیماری زمینه ای است که منجر به کمبود آهن و فولات به طور همزمان می گردد (۴، ۶، ۱۸). در این مطالعه ما نشان دادیم که ارتباط بین NH و ID/IDA اساساً به دلیل کمبود فولات  $1/5-6 \text{ ng/ml}$  (حداقل نرمال) در این بیماران می باشد و ID/IDA علت اولیه NH نمی باشد (جدول ۲). توجیه نتایج این مطالعه را می توان در مطالعات زیر و در خانم های جوان دید.

در زنان در سنین باروری، به دلیل اختلالات خونریزی رحمی ID/IDA به طور اولیه رخ می دهد. این گونه خونریزی های مزمن موجب تحریک اریتروپوئیز و افزایش میتوز و تقسیمات سلولی در مغز استخوان می گردند که



Yes= positive NH, NO= negative NH

شکل ۱: شیوع هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی. (a) در افراد با آهن سرم  $< 50 \mu\text{g/dl}$  و  $\geq 50 \mu\text{g/dl}$  (b) در افراد با فریتین سرم  $< 12 \mu\text{g/L}$  و  $\geq 12 \mu\text{g/L}$



Yes= positive NH, NO= negative NH

شکل ۲: شیوع هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی. (a) در افراد با  $HCT \geq 39\%$  و  $HCT < 39\%$  (b) در افراد با  $MCH \leq 27 \text{pg}$  و  $MCH > 27 \text{pg}$  (c) در افراد با  $MCV \geq 80 \text{fl}$  و  $MCV < 80 \text{fl}$  (d) در افراد با  $MCHC \geq 32 \text{g/dl}$  و  $MCHC < 32 \text{g/dl}$

## منابع

1. Lindenbaum J, Nath BJ. Megaloblastic anaemia and neutrophil hypersegmentation. *BrJ Haematol* 1980; 44: 511-3.
2. Herbert V. The 1986 Herman award lecture. Nutrition science as a continually unfolding story: the folate and vitamin B-12 paradigm. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 387-402.
3. Thompson WG, Cassino C, Babitz L, et al. Hypersegmented neutrophils and vitamin B12 deficiency. Hypersegmentation in B12 deficiency. *Acta Haematol* 1989; 81(4): 186-91. Epub 1989/01/01.
4. Bills T, Spatz L. Neutrophilic hypersegmentation as an indicator of incipient folic acid deficiency. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 263-7.
5. Manavifar L. Folate, Vitamine B12 and homocystine status in the elderly in North-eastern, Iran. *Clin Biochem* 2011; 44: 152.
6. Hibbard BM, Hibbard ED. Neutrophil hypersegmentation and defective folate metabolism in pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1971; 78: 776-80.
7. Kitay DZ, Hogan WJ, Eberle B, Mynt T. Neutrophil hypersegmentation and folic acid deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 1163-73.
8. Okutan V, Kurekci AE, Sarici SU, et al. Neutrophil hypersegmentation in children receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *The Turkish Journal of Pediatrics [Comparative Study]* 2008; 50: 438-42.
9. Anuradha, Sinha A, Ramrakhiani D. Hypersegmentation of inflammatory cells in Langerhans cell histiocytosis. *Acta Cytol [Case Reports Letter]* 2007; 51: 116-7.
10. Wakatsuki S, Hirokawa M, Horiguchi H, Kanahara T, Manabe T, Sano T. Hypersegmentation of inflammatory cells in Langerhans cell granulomatosis. *Diagnostic cytopathology* 2000; 23: 238-41.

پیشنهاد می شود که عوامل زمینه ای که منجر به ID/IDA می گردند مثل کمبود فولات، نیز در ارزیابی علل NH مورد نظر قرار گیرند. البته روش اندازه گیری فولات نیز می تواند نتایج را تحت تأثیر خود قرار دهد. همچنین میزان فولات سرم خیلی اندک است (محدوده نرمال ۱/۵-۱۶ng/ml) و لذا متدهای اندازه گیری فولات دارای حساسیت های متفاوت برای شناسایی کمبود می باشند. در این مطالعه جدول یک ارتباط بین NH و ID/IDA را نشان می دهد و جدول ۲ مشخص می سازد که این ارتباط به دلیل کمبود فولات در سطوح حداقل نرمال (۱/۵-۶ng/ml) می باشد و ID/IDA علت اولیه NH نمی باشند

هنگام مشاهده NH در گستره خون محیطی بیماران بالاخص در زنان سنین باروری، باید به وجود همزمان کمبود آهن و کمبود فولات خفیف مشکوک شد و پیشنهاد می گردد علاوه بر بررسی ID/IDA در این زنان، کمبود خفیف فولات نیز مورد سنجش قرار گیرد. با اثبات ارتباط NH با فقر آهن و کمبود فولات خفیف، می توان با انجام تست ساده و کم هزینه هیپرسگمانتاسیون نوتروفیلی، خانم های در سنین باروری را از نظر فقر آهن و کمبود فولات غربالگری نمود.

## سپاسگزاری

از پرسنل محترم آزمایشگاه مرکزی بیمارستان امام رضا(ع) سرکار خانم ها: ناهید ابراهیم زاده، مریم خسروی که در انجام این طرح پژوهشی همکاری نمودند تشکر و قدردانی می گردد. از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که حمایت مالی این طرح تحقیقاتی (کد ۸۸۴۰۰) را به عهده داشتند تشکر می گردد.

11. Djaldetti M, Lewinski UH. Nuclear hypersegmentation in the myeloma cells of a patient with multiple myeloma. *Scandinavian Journal of Haematology [Case Reports]* 1983; 31: 144-8.
12. Djaldetti M. Nuclear hypersegmentation in myeloma cells. *Br J Haematol [Comment Letter]* 1991; 77: 442.
13. Carrasco-Formiguera R, Mederos-Herrera JA. Nuclear hypersegmentation of neutrophil granulocytes in hyperthyroidism. *Acta Cientifica Venezolana* 1970; 21: 102-4.
14. Hattersley PG, Engels JL. Neutrophilic hypersegmentation without macrocytic anemia. *West J Med* 1974; 121: 179-84.
15. Duzgun S, Yildirmak Y, Cetinkaya F. Neutrophil hypersegmentation and thrombocytosis in children with iron deficiency anemia. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2005; 47: 251-4.
16. Beard MEJ, Weintraub LR. Hypersegmented Neutrophilic Granulocytes in Iron Deficiency Anaemia. *Br J Haematol* 1969; 16: 161-4.
17. Westerman DA, Evans D, Metz J. Neutrophil hypersegmentation in iron deficiency anaemia: a case-control study. *Br J Haematol* 1999; 107: 512-5.
18. Berrak SG, Angaji M, Turkkan E, Canpolat C, Timur C, Eksioğlu-Demiralp E. The effects of iron deficiency on neutrophil/monocyte apoptosis in children. *Cell Prolif* 2007; 40: 741-54.
19. Um TH, Cho CR. The Relationship between Iron Deficiency Anemia and Neutrophil Hypersegmentation. *J Lab Med Qual Assur* 2004; 26: 177-80.
20. Akramipour R, Rezaei M, Rahimi Z. Prevalence of iron deficiency anemia among adolescent schoolgirls from Kermanshah, Western Iran. *Hematology* [doi: 10.1179/ 102453308X 343383] 2008; 13: 352-5.
21. Shams S, Asheri H, Kianmehr A, et al. The prevalence of iron deficiency anaemia in female medical students in Tehran. *Singapore. Med J* 2010; 51: 116-9.
22. Eleghentany MT, Banki K. Erythrocytic disorders. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed: Saunders Elsevier; 2011: 557-63.
23. Shirdel A, Manavifar L, Nejat Shokohi A, Shakeri AM, Mahjoob MA. Study of folate and cobalamin deficiency in elderly by determination a cut-off point with laboratory markers. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Science* 2009; 52: 67-74.
24. Chanarin I, Rothman D, Berry V. Iron Deficiency and Its Relation to Folic-Acid Status in Pregnancy: Results of a Clinical Trial. *Br Med J* 1965; 1: 480-5.
25. Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*, 8th ed. New York. The Mc Graw-Hill Companies 2010; 533-46.
26. Torrents E, Aloy P, Gibert I, Rodriguez-Trelles F. Ribonucleotide reductases: divergent evolution of an ancient enzyme. *Journal of Molecular Evolution* 2002; 55: 138-52.
27. Zhu JH, Hu DJ, Hao L, Zhang BL, Cogswell ME, Bailey LB, et al. Iron, folate, and B(12) deficiencies and their associations with anemia among women of childbearing age in a rural area in Northern China. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition* 2010; 80(2): 144-54. Epub 2010/08/31.
28. Chan YK, Tsai MH, Huang DC, Zheng ZH, Hung KD. Leukocyte nucleus segmentation and nucleus lobe counting. *BMC bioinformatics* 2010; 11: 558. Epub 2010/11/16.
29. Sipahi T, Tavit B, Unver Y. Neutrophil hypersegmentation in children with iron deficiency anemia. *Pediatric hematology and oncology* 2002; 19(4): 235-8. Epub 2002/06/08.