

فصل دوم: اختلالات گلبولهای قرمز

متابولیسم آهن و فقر آهن

نقش آهن در بدن

آهن یک فلز حیاتی است که در هموگلوبین (Hb)، میوگلوبین و در بسیاری از آنزیم های بدن مثل کاتالاز، پراکسیداز، ریبونوکلوئوتید ردوکتاز نقش دارد. هم چنین آهن با اتصال به اکسیژن در ساختار هموگلوبین و میوگلوبین در حمل و نقل O_2 نقش دارد. آهن به عنوان انتقال الکترون در آنزیم های زنجیره ی تنفسی به کار می رود.

کل آهن موجود در بدن مردان بالغ $50 \frac{mg}{kg}$ و در خانم ها $35 \frac{mg}{kg}$ می باشد.

دو سوم آهن تام بدن در سیستم اریترن (پره کورسورهای سازنده ی گلبول های قرمز) می باشد.

جذب آهن:

بسته به نوع آهن جذب آهن توسط سلول های روده متفاوت می باشد:

۱- جذب آهن سه ظرفیتی (Fe^{3+}): آهن سه ظرفیتی برای جذب ابتدا توسط آنزیم فری ردوکتاز به نام سیتوکروم b دئودنومی به شکل آهن دو ظرفیتی در آمده و سپس از طریق کانال DM T-1 به داخل سلول های مخاطی روده منتقل می شود.

۲- جذب هم: جذب آهن همی چندین برابر آهن غیر آلی است. آهن همی مستقیماً از کانال CD163 سطح سلول های انتروسیت (روده) جذب می شود.

پس از جذب آهن توسط انتروسیتها یا آهن به شکل فریتین ذخیره می شود و یا از طریق کانال فروپورتین در سطح انتروسیتها خارج می شود.

محل اصلی جذب آهن در روده ← دوازدهه یا دئودنوم می باشد.

ذخیره ی آهن: آپوفریتین یک پروتئین کروی شکل محلول در آب است که با اتصال آهن سه ظرفیتی به صورت فریتین درمی آید، آپوفریتین از ۲۴ زیر واحد با نسبت های متفاوت از زنجیره های سبک و سنگین تشکیل شده است ژن زنجیره های سنگین (H) بر روی کروموزوم ۱۱ و ژن سازنده ی زنجیره ی سبک (L) بر روی کروموزوم ۱۹ است.

*حدود ۲۰٪ وزن فریتین را آهن تشکیل داده است، هر مولکول آپوفریتین به ۵-۴ هزار اتم آهن متصل می شود

فریتین یک پروتئین محلول در آب و مهم ترین فرم ذخیره ای آهن در بدن می باشد.

فریتین جزء پروتئین های فاز حاد است که در بیماری های التهابی، عفونی و... افزایش پیدا می کند. آهن دو ظرفیتی وارد شده به انتروسیت ها ابتدا توسط زیر واحدهای H فریتین به فرم آهن سه ظرفیتی در می آید سپس توسط زیر واحدهای L ذخیره می شود تا در صورت نیاز از آن استفاده شود.

فرم دیگر ذخیره ی آهن به شکل هموسیدرین می باشد هموسیدرین بصورت نامحلول در آب است. ۳۷٪ وزن آن را آهن تشکیل می دهد. حاصل تخریب ناقص لیزوزومی فریتین میباشد و با میکروسکوپ نوری پس از رنگ آمیزی آهن با روش پرسیان بلو (perl's) قابل مشاهده می باشد.

خروج آهن از انتروسیتها: همان طور که گفتیم آهن دو ظرفیتی وارد شده به انتروسیتها یا به شکل فریتین و هموسیدرین در انتروسیتها ذخیره می شود و یا در صورت نیاز بدن از روده خارج و جذب خون می شود. آهن دو ظرفیتی از طریق کانال فروپورتین خارج می شود و توسط هفائستین و سرولوپلاسمین به آهن سه ظرفیتی تبدیل می شود.

هفائستین فعالیت فرو اکسیدازی دارد که با تبدیل آهن ۲ ظرفیتی به ۳ ظرفیتی در انتقال آهن به ترانسفرین جهت انتقال در خون نقش دارد.

سرولوپلاسمین نیز فرواکسیداز حاوی مس میباشد که در تبدیل آهن ۲ ظرفیتی به ۳ ظرفیتی نقش دارد.

سرولو پلاسمین یک پروتئین حاوی مس است که فعالیت فرو اکسیدازی دارد. با تبدیل آهن ۲ ظرفیتی و ۳ ظرفیتی در انتقال آهن به ترانسفرین جهت انتقال در خون نقش دارند.

هپسیدین: پپتید ضد میکروبی با ۲۵ اسید آمینه می باشد توسط کبد ساخته می شود و در ترکیب با فروپورتین ۱ غشاء انتروسیتها میباشد.

ژن آن روی کروموزوم ۱۹ می باشد. و در ترکیب با فروپورتین ۱ غشاء انتروسیتها می باشد. سایتوکاین های التهابی مثل IL-۱, IL-۶, TNF باعث افزایش تولید هپسیدین از هپاتوسیت ها می شوند.

*عواملی مانند فقر آهن، افزایش اریتروپوئز، هیپوکسی، هپسیدین را کاهش می دهد در عوض عواملی مانند هموکروماتوز، اینترلوکین های ۱ و ۶، هپسیدین را افزایش می دهد. این پپتید نقش مهمی در هموستاز آهن دارد با افزایش آهن سرم و عدم نیاز به ورود آهن از انتروسیتها به خون هپسیدین به فروپورتین باند شده و با اینترنالیزه کردن آن باعث تخریب آهن و مانع از خروج آهن می شود. در نتیجه هپسیدین تولید شده با تاثیر بر سلول های مخاطی دئودنوم خروج آهن از انتروسیتها را مهار میکند

*این پپتید نقش مهمی در هموستاز آهن دارد: ۱- سبب کاهش بیان ۱-DMT می شود که در نتیجه باعث کاهش جذب آهن می گردد. ۲- هپسیدین به فروپورتین باند شده و با اینتر نالیزه کردن آن باعث تخریب آن و مانع از خروج آهن می شود. در نتیجه هپسیدین تولید شده با تاثیر بر سلول های مخاطی دئودنوم خروج آهن از انتروسیتها را مهار می کند.

در سطح سلول های کبدی اتصال HJV به فاکتور رونویسی BMP-R سبب افزایش بیان هپسیدین می شود در مواقعی که آهن پلازما طبیعی باشد و ترانسفرین اشباع باشد HFE به ۲-TFR اتصال می یابد که اتصال این دو سبب افزایش تشکیل HJV-BMP-R میشود.

ترانسفرین رسپتور ۱ و پروتئینی به نام ۲ Matriptase و ۲ فاکتور رونویسی به نامهای ۱۵-GDF و ۱-TWSG که توسط نرمولاست ها سنتز و ترشح می شود بیان هپسیدین را کاهش می دهد.

آهن خارج شده از انتروسیتها زمانی که به شکل آهن سه ظرفیتی در بیاید به ترانسفرین متصل می شود.

ترانسفرین: اپوترانسفرین بتا گلوبین ۸۰۰۰۰ دالتونی است که ژن کد کننده آن بر روی کروموزوم ۳ قرار گرفته است اپوترانسفرین با اتصال به آهن Fe^{3+} به ترانسفرین تبدیل می شود ترانسفرین توسط کبد، بیضه ها، CNS تولید می شود و به هر مولکول آن ۲ آهن سه ظرفیتی متصل می شود. ترانسفرین جزء پروتئین های فاز حاد منفی است.

-به میزان ترانسفرینهای متصل شده به آهن درصد اشباع ترانسفرین می گویند که از رابطه زیر محاسبه می شود:

$$\text{درصد اشباع ترانسفرین} = \frac{\text{آهن سرم}}{TIBC} \times 100$$

-رنج نرمال آن در افراد طبیعی معادل ۳۳٪ می باشد.

- به کل ظرفیت ترانسفرینهای موجود در پلازما TIBC می گویند که رنج متوسط آن $\frac{\mu\text{gr}}{\text{dL}}$ ۴۰۰ - ۲۵۰ می باشد.

آهن متصل به ترانسفرین به سلول های بدن که نیاز به آهن دارند به خصوص به سلول های اریترون جهت ساخت هموگلوبین بایستی منتقل شود.

سلول های رده ی اریتروئیدی از پرونورموبلاست تارتیکولویست، گیرنده ی ترانسفرین یا CD۷۱ را بیان می کند. CD۷۱ به عنوان رسپتور ترانسفرین- آهن عمل می کند که بیشترین بیان خود را در سطح پیش سازهای اریتروئیدی دارد بعد از اتصال ترانسفرین (حامل آهن سه ظرفیتی) به گیرنده، کل کمپلکس به صورت اندوزوم به داخل پیش سازهای اریتروئیدی اندوسیتوز می شود سپس با کاهش pH اندوزوم آهن از

ترانسفرین جدا شده ترانسفرین به سطح غشاء بر می گردد و آهن سه ظرفیتی جهت ساخت هم به میتوکندری منتقل می شود.

نکات:

۱- هر میلی لیتر خون حاوی $0/5$ میلی گرم آهن است. و هر میلی لیتر RBC حاوی 1 میلی گرم آهن است

۲- هر میلی لیتر هموگلوبین حاوی $3/4$ میلی گرم آهن می باشد.

۳- عوامل افزایش دهنده ی جذب آهن ، شامل اسید اسکوربیک (vitc)، اسید سیتریک، اسید کلریدریک و سیترات می باشد و برعکس جذب آهن توسط تانن ها، فسفاتها، اگزالات، کلسیم موجود در شیر، دوغ و ماست کاهش می یابد.

کم خونی فقر آهن:

فقر آهن شایع ترین کم خونی در کل دنیاست بچه ها به خصوص بین 6 تا 24 ماهگی مستعد فقر آهن هستند و علت آن این است که تا 6 ماهگی آهن ذخیره ای که در دوران جنینی از بدن مادر به دست آورند به اتمام می رسد و نوزاد به آهن مکمل های غذایی وابسته می شود حال نوزادی که فقط از شیر تغذیه می کند دچار milk anemia (کم خونی مربوط به شیر) می شود.

هر گاه از دست رفتن آهن بدن بیش از جذب آهن باشد در این صورت آهن کافی برای تولید هموگلوبین وجود نخواهد داشت و زمانی که کمبود آهن خوب توسعه یابد فقر آهن به شکل کم خونی که در آن گلبول های قرمز فرد میکروسیت - هیپوکروم هستند مشخص می شود.

علل فقر آهن:

۱- افزایش نیاز بدن به آهن مثل دوران بارداری-شیردهی-دوران رشد

۲- کاهش جذب آهن مثل تغذیه ی نامناسب (رژیم گیاهخواری) - گاستروکتومی (معده برداری)

۳- افزایش دفع آهن به طور مثال در خونریزیها(خونریزی قاعدگی، بعد زایمان، خون ریزی ناشی از جراحات و صدمات و..)

چنانچه فردی جذب آهن نداشته باشد $3-4$ سال طول می کشد تا ذخایر آهن بدن او تهی شود و به کم خونی فقر آهن مبتلا گردد.

*مهم ترین علت فقر آهن در مردان خونریزی مزمن است.

مراحل فقر آهن: (IDA)

۱- مرحله ی خالی شدن از آهن:

در این مرحله ذخایر آهن بدن کاهش می یابد (کاهش فریتین) اولین یافته ی آزمایشگاهی در IDA، کاهش فریتین است در این مرحله RDW افزایش می یابد.

جذب آهن توسط انتروسیتها افزایش می یابد.

۱- اریتروپوئز همراه با کمبود آهن:

در این مرحله کاهش آهن سرم را داریم درصد اشباع ترانسفرین T-sat به کمتر از ۱۵ درصد می رسد درصد سیدروبلاستهای BM به کمتر از ۱۵ درصد می رسد.

در این مرحله ZPP (پروتوپورفیرین آزاد اریتروسیتی) (پروتوپورفیرین حاوی روی) افزایش می یابد حساس ترین شاخص تشخیص فقر آهن در مرحله دوم است.

ZPP: در صورت حضور آهن کافی در سرم، پروتوپورفیرین با آهن تشکیل حلقه ی هم را می دهد. در حالیکه در کم خونی فقر آهن، به دلیل کاهش آهن فلزاتی مثل روی در ساختار پروتوپورفیرین قرار می گیرند. به این ساختار ZPP می گویند.

۲- کم خونی فقر آهن

این مرحله با کاهش گلبولهای قرمز هموگلوبین و هماتوکریت و اندکسهای گلبول قرمز همراه است.

علائم بالینی فقر آهن:

احساس گزگز و کرختی بدن، آتروفی اپی تلیوم زبان همراه با سوزش و قرمزی و زخم گوشه ی دهان (Angular stomatitis)

pica (میل به خوردن مواد غیر معمول) مثل یخ و نشاسته و خاک و..

گاستریت مزمن که باعث کاهش ترشحات معده می شود. ناخن های مقعر شکل (Koilonychia)

اختلال در بلع:

اگر فردی مجموعه ی علائم اختلال در بلع- زخم گوشه- التهاب زبان (گلوپست) را داشته باشد به مجموع آنها سندرم پلامر وینسون یا پترسون کلی می گویند.

یافته های خون محیطی:

در لام خون محیطی بیماران مبتلا به فقر آهن گلبول های قرمز میکرویست - هیپوکروم الیپتوسیتوز، آنیزوسیتوز و پوئیکیلوسیتوز دیده می شود.

در کم خونی فقر آهن خیلی شدید در لام خون محیطی بیماران گلبول های قرمز مدادی شکل می شوند و نوتروفیل های آن ها هیپرسگمانته شده است.

یافته های CBC بیماران:

۱- هموگلوبین (Hb) و هماتوکریت (Hct) و MCV کاهش می یابد.

۲- RDW افزایش یافته است.

۳- شمارش گلبول های سفید نرمال و یا کاهش می یابد.

۴- پلاکتها در کم خونی فقر آهن افزایش می یابند و در فقر آهن شدید پلاکتها کاهش یافته است.

یافته های مغز استخوان بیماران:

۱- هایپرپلازی اریتروئیدی در نتیجه کاهش نسبت سلول ها میلوئید به اریتروئید ($\frac{M}{E}$)

۲- در لام BM اریتروبلاستها از حالت طبیعی کوچکتر دیده می شوند و مقدار هموگلوبین آنها کاهش می یابد و غشاء سیتوپلاسمی ناصافی دارند.

۳- درصد سیدروبلاستهای مغز استخوان با رنگ آمیزی پرل (مخصوص آهن) کمتر از ۲۰٪ می باشد.

یافته های بیوشیمیایی:

۱- آهن سرم: رنج نرمال آهن سرم در بزرگسالان $160 - 500 \frac{\mu g}{dL}$ می باشد.

آهن سرم در این بیماران کاهش می یابد.

۲- TIBC: ظرفیت کل ترانسفرین سرم که قادر است به آهن متصل و اشباع شود.

رنج نرمال TIBC در بزرگسالان $400 - 250 \frac{\mu g}{dL}$ می باشد.

مقدار TIBC در فقر آهن افزایش پیدا می کند.

TIBC در مصرف قرصهای ضد بارداری ocp در حاملگی افزایش پیدا می کند.

۳- درصد اشباع ترانسفرین:

نسبت آهن سرم به TIBC را درصد اشباع ترانسفرین می گویند که رنج نرمال آن ۵۰-۲۰ درصد می باشد. درصد اشباع ترانسفرین در مبتلایان به فقر آهن به کمتر از ۱۵ درصد کاهش پیدا می کند.

۴- فریتین سرم:

فریتین سرم منعکس کننده ی ذخایر آهن بدن می باشد.

رنج نرمال آن بین $300 - 12 \frac{\mu\text{g}}{\text{Lit}}$ می باشد که در کم خونی فقر آهن مقدار آن کاهش پیدا می کند. فریتین سرم جز پروتئین های فاز حاد مثبت است که در التهابات بد خیمی ها عفونتها افزایش پیدا می کند کم کاری تیروئید و کمبود Vitc بدن می تواند باعث کاهش فریتین شود.

۵- پروتوپورفیرین ازاد اریتروبیستی (ZPP) در فقر آهن در مرحله دوم افزایش می یابد.

۶- **CHr**: محتوی هموگلوبین رتیکولوسیتها در کم خونی فقر آهن به زیر ۱۹ پیکوگرم به ازای هر سلول کاهش می یابد.

۷- اندکس ترانسفرین: نسبت گیرنده ی ترانسفرین سرمی (STFR) به فریتین سرم را اندیکس ترانسفرین می گویند که در فقر آهن افزایش می یابد.

روش های تشخیص فقر آهن:

۱- انجام تست CBC و دیف لام خون محیطی

۲- اندازه گیری آهن سرم، %Tsat، TIBC و فریتین

راحت ترین روش برای ارزیابی ذخایر آهن اندازه گیری فریتین می باشد.

۳- ارزیابی BM: رنگ آمیزی پرل لام BM جهت ارزیابی ذخایر آهن که بهترین روش برای بررسی ذخایر آهن است.

Gold standard: ارزیابی ذخایر آهن بدن بیوپسی کبد و اندازه گیری آهن آن می باشد.

کم خونی بیماری های مزمن (ACD)

به کم خونی ایجاد شدن به دنبال عفونت های مزمن- اختلالات التهابی و بدخیمی ها کم خونی بیماری های مزمن می گویند این کم خونی در بیماران بخش بستری در بیمارستان ها و بخش های ترومای حاد و در افراد پیر و سالخورده بسیار شایع است.

علت این کم خونی به دلایل زیر می باشد:

۱- ترشح سایتوکاینهای التهابی مثل $TNF\alpha$ و $IL\ 1, 6$ با فعال سازی رونویسی از ژن هپسیدین و بیان آن باعث کاهش خروج آهن از انتروسیت و کاهش آهن سرم و عدم دسترس قرار گرفتن آهن برای سنتز هموگلوبین می شوند.

سایتوکاینهای التهابی از جمله $TNF\alpha$ باعث مهار پروژنیوتورهای اریتروئیدی از جمله BFU-E و CFU-E می شود در نتیجه تولید گلبول های قرمز مهار می شود.

۲- اثر مهاری سایتوکاینهای التهابی بر روی کلیه و کبد باعث کاهش تولید اریتروپوئیتین و بروز کم خونی می شود.

۳- افزایش بیان هپسیدین تحت تاثیر سایتوکاینهای التهابی از جمله $IL6$ منجر به مهار تشکیل کلونی های اریتروئیدی می گردد.

یافته های خون محیطی (Diff)

۱- مورفولوژی میکروبیست - هیپوکروم در گلبول های قرمز

۲- انیزوسیتوز و پوئی کلیوسیتوز

یافته های CBC

۱- کاهش Hb، HCT، MCV، MCH

۲- افزایش RDW

۳- گلبول های سفید در اکثر موارد نرمال هستند ولی پلاکتها چون جزء سلول های فاز حاد می باشند در ACD افزایش شمارش پلاکتی همراه با کاهش حجم متوسط پلاکتی (MPV) را داریم.

یافته های BM:

۱- مغز استخوان در اکثر موارد نرموسلولاراست و گاهی دچار هایپرپلازی رده ی اریتروئیدی می شود و نسبت $\frac{M}{E}$ کاهش میابد.

۲- کاهش سیدروبلاستهای BM به کمتر از ۱۵٪ مشابه فقر آهن

یافته های بیوشیمیایی:

کاهش آهن سرم - درصد اشباع ترانسفرین -TIBC

افزایش فریتین و ذخایر آهن – علت افزایش فریتین در ACD به این علت است که فریتین جز پروتئین های فاز حاد مثبت است که در التهابات، عفونتها، بدخیمی ها به طور طبیعی افزایش پیدا می کند افزایش ZPP، و پروتوپورفیرین آزاد اریتروسیته

درصد سیدرو بلاست BM	TIBC	فریتین	Tsat	SFe	
کاهش	افزایش	کاهش	کاهش	کاهش	IDA
کاهش	کاهش	افزایش	کاهش	کاهش	ACD

*این افراد به آهن درمانی پاسخ نمی دهند.

*برای درمان این افراد از اریتروپوئیتین نوترکیب استفاده می کنند.

پاتوژنز این کم خونی یک فرآیند چند علتی است که مهم ترین عوامل آن:

۱- کاهش میزان بقا اریتروسیته ها

۲- اختلال در پاسخ مغز استخوان

۳- اختلال در متابولیسم آهن

که همه این عوامل به صورت مستقیم یا غیر مستقیم توسط سایتوکاین ها انجام می شود.

کم خونی ناشی از نارسایی کلیوی: (CRF)

این نوع کم خونی از نوع نرموکروم- نرموسیت است.

علت این کم خونی:

۱- کاهش تولید اریتروپوئیتین توسط کلیه آسیب دیده می باشد.

۲- به دلیل نارسایی کلیه و افزایش تولید مهار کننده های اریتروپوئیز توسط کلیه آسیب دیده باعث کاهش اریتروپوئیز می شود. در این بیماران افزایش BUN خون و کاهش کلیرانس کراتینی نین به کمتر از

$\frac{ml}{min}$ ۲۰ را داریم گلبول های قرمز اکینویست و خاردار در لام خون محیطی بیماران مبتلا به نارسایی

کلیه به میزان فراوان یافت می شود.

همولیز مهم ترین علامت آنمی ناشی از نارسایی کلیوی می باشد که خود همولیز یکی از دلایل کم خونی می باشد.

خون ریزی مشکل شایع در این بیماران است که می تواند کم خونی را نیز گسترش دهد.

دلایل ایجاد کم خونی در نارسایی و آسیب کلیه:

۱- کاهش تولید اریتروپوئین

۲- خونریزی

۳- همولیز

۴- در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه که به هر دلیلی دیالیز می شوند، خود دیالیز باعث خروج اسید فولیک و دفع آن از خون شده است که خود این عامل می تواند کم خونی مگالوبلاستیک ایجاد کند.

کم خونی ناشی از نارسایی کبدی:

کم خونی ایجاد شده از نوع نورموکروم- نورموسیت است و در اکثر موارد از نوع ماکروسیتیک می باشد.

علت های کم خونی در نارسایی کبدی

۱- خونریزی ناشی از کاهش سنتز فاکتور های انعقادی توسط کبد آسیب دیده

۲- همولیز و تخریب گلبول های قرمز به دلیل اختلالات چربی غشاء گلبول های قرمز در این کم خونی

۳- سرکوب ثانویه ی BM به دنبال عفونت های ویروسی مثل هپاتیت یا به دنبال الکلیسم

در لام خون محیطی این بیماران به میزان فراوان تارگت سل دیده می شود این سلول ها دارای افزایش محتوی کلسترول و لسیتین غشاء گلبول های قرمز هستند.

در لام خون بیماران مبتلا به سیروز شدید کبدی مقادیر فراوان اکانتویست دیده می شود.

کم خونی در بیماری های غدد درون ریز

* کم خونی در هیپوتیروئیدی (کم کاری تیروئید) خفیف تا متوسط است همراه با سطح $Hb = 8-9$ گرم دسی لیتر که کم خونی از نوع نورموکروم- نورموسیت می باشد.

با کاهش هورمون های تیروئیدی سطح متابولیسم بدن نیز کاهش پیدا می کند که خود با کاهش نیاز بدن به اکسیژن و کاهش تولید اریتروپوئین اثر خود را اعمال می کند

* کم خونی ناشی از نارسایی هیپوفیز

هیپوفیز تاثیر خود را با کاهش ترشح هورمون رشد و همچنین تاثیر بر سایر غدد اندوکرین اعمال می کند.

شدید ترین کم خونی در بین کم خونی های ناشی از غدد اندوکرین ناشی از نارسایی هیپوفیز است.

* کم خونی ناشی از نارسایی اندروژینها (تستوسترون)

از آن جایی که اندروژن ها اثر تحریکی بر تولید اریتروپوئیتین دارند کمبود تستوسترون باعث کاهش تولید گویچه های قرمز و ایجاد آنمی می شود.

* علت بالاتر بودن مقادیر Hb و HCT در مردان از زنان ناشی از بالاتر بودن مقادیر تستوسترون است

کم خونی ناشی از هایپر تیروئیدی شدید (تیروئوکسیکوزیس):

کم خونی از نوع میکروسیتیک است و شاخص ترین نشانه آن افزایش مقادیر Hb-A₂ است.

کم خونی ناشی از هیپر پاراتیروئیدی:

هورمون پاراتیروئید باعث مهار خون سازی شده است در نتیجه در پرکاری پاراتیروئید مهار اریتروپوئز را خواهیم داشت.

هورمون پاراتیروئید با افزایش بیش از حد سطح کلسیم منجر به رسوب در کلیه و BM میشود که خود باعث کاهش تولید اریتروپوئیتین و همچنین اختلال در ساخت با فیبروزه شدن BM می شود در نتیجه باعث مهار خون سازی شده پس در پر کاری پاراتیروئید مهار اریتروپوئز را خواهیم داشت

آنمی سیدروبلاستیک:

آنمی سیدروبلاستیک به دو شکل ارثی و اکتسابی تقسیم بندی می شود و در فرم ارثی آنمی از نوع میکروسیت هیپوکروم است و در فرم اکتسابی آنمی از نوع ماکروسیتیک- هیپوکروم می باشد.

در این کم خونی علیرغم طبیعی بودن ذخایر آهن اختلال در مسیر سنتز هم وجود دارد که منجر به تجمع آهن در میتوکندری در پیش سازهای اریتروئیدی می شود که خود باعث اریتروپوئز غیر موثر و تولید سیدروبلاست حلقوی می کند.

آنمی سیدروبلاستیک جزء کم خونیهای دی مورفیک یا دو شکلی است چرا که در لام خون محیطی گلبول های قرمز هم به صورت نرموکروم وهم هیپوکروم یافت می شود.

در این کم خونی علیرغم طبیعی بودن ذخایر آهن اختلال در مسیر سنتزهم وجود دارد که منجر به تجمع آهن در میتوکندری پیش سازهای اریترئیدی می شود که خود باعث اریتروپوئز غیر موثر و تولید سیدروبلاست حلقوی می کند.

آمی سیدروبلاستیک جزء کم خونی های دی مورفیک یا دو شکمی است که چرا که در لام خون محیطی گلبول های قرمز هم به صورت نرموکروم و هم هیپوکروم یافت می شود.

در این کم خونی بر خلاف آنمی فقر آهن، غلظت آهن سرم و درصد اشباع ترانسفیرین افزایش می یابد در حالیکه TIBC کاهش یافته است. مغز استخوان دچار هیپرپلازی اریترئیدی می شود و درصد سیدروبلاستهای حلقوی در پیش سازهای اریترئیدی افزایش پیدا می کند.

کم خونی سیدروبلاستیک ارثی وابسته به جنس:

۱- جهش ۲ ALAS

ژن ۲ ALAS بر روی کروموزوم X قرار دارد که آنزیم ۲ ALAS را کد می کند که در مسیر اولیه تولید هم نقش دارد جهش ژن ۲ ALAS باعث تولید آنزیم معیوبی شده که قادر به تولید هم نمی باشد. این جهش ایجاد آنمی سیدروبلاستیک وابسته به جنس (XLS) می کند. آنزیم ۲ ALAS برای عملکرد خود به ویتامین B_۶ یا پیریدوکسین نیاز دارد واکثر جهش های در ژن ۲ ALAS در محل اتصال این آنزیم به ویتامین B_۶ اتفاق می افتد به همین دلیل در این بیماران با تجویز B_۶ vit می توان کم خونی را تخفیف داد.

۲- جهش در B_۷ - ABC

B_۷ - ABC در غشاء داخلی میتوکندری پیش سازهای اریترئیدی قرار گرفته است در انتقال آهن از میتوکندری به سیتوزول جهت تشکیل کلاستر (Fe-S) سیتوزولی نقش دارد جهش این پروتئین باعث ایجاد کم خونی میکروسیت هیپوکروم وابسته به جنس (XLS/A) می کند.

آمی سیدروبلاستیک ارثی با شیوه ی وراثت اتوزمال:

این کم خونی در اثر جهش عوامل زیر که در مسیر سنتزهم نقش دارند ایجاد می شود.

۱- جهش در ناقل گلیسین (SLC ۲۵ A ۳۸)

گلیسین به عنوان سوبسترای سنتز هم عمل می کند.

۲- جهش در گلو تارودوکسین ۵:

گلو تارودوکسین ۵ در انتقال کلاستر (Fe-S) به آنزیم های که نیاز به آهن دارند مثل فروشیلاتاز نقش دارد.

۳- نقص در ناقل تیامین (vitB_۱): باعث بروز کم خونی سیدروبلاست همراه با آنمی مگالوبلاستیک می شود. که به سندرم راجر یا ولفرام معروف است در این بیماران دیابت و ناشنوایی بسیار شایع است.

۱- سندرم مغزاستخوان پانکراس پیرسون :

بیش از ۱۹ جهش حذفی در DNA میتوکندری مثل ژن کد کننده rRNA, tRNA میتوکندریایی که باعث بروز سندرم پیرسون می شود در این سندرم نارسایی پانکراس اختلال در رشد اسهال و اسیدوز بسیار شایع است و هم چنین نرموبلاستها در مغز استخوان و اکوئل دار هستند.

کم خونی سیدروبلاستیک اکتسابی:

SA اکتسابی شایعتر از SA ارثی است.

SA اکتسابی به ۲ دسته ی اولیه و ثانویه تقسیم بندی می شود.

SA اکتسابی اولیه شامل کم خونی مقاوم همراه با سیدروبلاستهای حلقوی می باشد (RARS).

RARS:

-یکی از موارد MDS (سندرم میلودیس پلازی) است

-در سنین بالا شایع تر است

-کم خونی از نوع نورموسیت و یا ماکروسیت است

-با اریتروپوئز غیر موثر و آنمی همراه است

-بالای ۱۵٪ اریتروبلاستهای BM، سیدروبلاست حلقوی هستند

آنمی سیدروبلاستیک اکتسابی ثانویه:

۱- مصرف داروهای ضد سل مثل ایزونیازید-پیرازین آمید-سیکلو سرین

۲- مصرف کلرامفیکل که باعث مهار سنتز پروتئین های میتوکندریایی می شود.

۳- کاهش مس و یا افزایش روی بدن

۴- الکلسیم (مصرف اتانول) شایع ترین علت کم خونی سیدروبلاستیک اکتسابی ثانویه است. الکل باعث مهار سنتز vitB_۶ (کوفاکتور آنزیم ALAS_۲) می شود و دارای اثرات سمی بر روی میتوکندری پیش سازهای اریتروئیدی است.

۵- مسمومیت با سرب: سرب با مهار آنزیم های سنتزهم مثل ALA دهیدراتاز، فروشلاتاز باعث اختلال در مسیر سنتز هم می شود.

یافته های لام خون محیطی در SA

گلبول های قرمز میکروسیت- هیپوکروم به همراه گلبول های نورموسیت- نورموکروم- کم خونی Dimorphic و مشاهده ی هیستوگرام ۲ قله ای مربوط به گلبول های قرمز

آنیزوسیتوز و پوی کیلوسیتوز (تارگت سل، الیپتوسیت) و مشاهده ی پاپن هایمر در خون در RBC ها

یافته های بیوشیمیایی

افزایش آهن سرم، درصد اشباع ترانسفرین- فریتین- و افزایش ZPP

کاهش TIBC

یافته های BM:

هایپرپلازی رده ی اریتروئیدی در نتیجه کاهش $\frac{M}{E}$

وجود سیدروبلاستهای حلقوی به بیش از ۴۰٪ در BM بیماران

کم خونی مگالوبلاستیک

ویتامین B₁₂ و متابولیسم آن:

- کلیات ویتامین B₁₂

نام دیگر ویتامین B₁₂ کوبالامین می باشد کوبالامین از ۲ قسمت اصلی به نام های:

۱- هسته ی کورین شامل حلقه ی تتراپیرول که فلز کبالت در مرکز آن قرار گرفته است.

۲- بخش نوکلئوتیدی که شامل ۵ و ۶ دی میتل بنزایمیدازول و یک ریبوز فسفریله استریفیه شده تشکیل شده است ویتامین B₁₂ توسط باکتری های روده ی بزرگ انسان سنتز می شود.

منابع غذایی حاوی ویتامین B₁₂ شامل گوشت، جگر، تخم مرغ و... می باشد و افراد گیاه خوار دچار کمبود غذایی ویتامین B₁₂ می شوند.

نیاز روزانه ی بدن هر فرد به ویتامین B₁₂ حدود ۵-۲ میکروگرم است و در صورتی که دریافت و جذب کوبالامین متوقف شود بروز کمبود آن چندین ۲-۳ سال طول می کشد.

محل اصلی ذخیره سازی ویتامین B_{۱۲} کبد است و میزان ذخیره ی آن ۵-۲ میلی گرم می باشد مقدار مرجع کوبالامین پلاسما تقریباً ۹۰۰-۲۰۰ نانو گرام در لیتر می باشد.

اشکال مختلف کوبالامین موجود:

۱- هیدروکسی کوبالامین: شایع ترین فرم ویتامین B_{۱۲} موجود در طبیعت است.

۲- سیانو کوبالامین: فرم دارویی ویتامین B_{۱۲} است.

۳- میتل کوبالامین: فرم اصلی B_{۱۲} در پلاسما است.

۴- آدنوزیل کوبالامین: فرم اصلی ذخیره ی B_{۱۲} در کبد می باشد.

متابولیسم ویتامین B_{۱۲}

ویتامین B_{۱۲} موجود در غذا بعد از ورود به دهان به پروتئین های R موجود در بزاق متصل می شود وارد معده می شود.

پروتئین های R، گلیکوپروتئین های متصل شونده به ویتامین B_{۱۲} هستند که در بزاق و معده و شیر و.. وجود دارد. و حساس به آنزیم های پانکراس هستند.

سپس در معده این پروتئین های R از ویتامین B_{۱۲} جدا می شوند و به پروتئین های R موجود در معده متصل می شود.

با ورود ویتامین B_{۱۲} متصل به پروتئین های R به دوازده کوبالامین تحت تاثیر آنزیم های پانکراس از پروتئین های R نیز جدا می شود و به فاکتور داخلی معده (IF) متصل می شوند.

IF: فاکتور داخلی معده گلیکوپروتئین تولید شده توسط سلول های پاریتال معده است زن آن روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد و این فاکتور در pH قلیایی به ویتامین B_{۱۲} متصل می شود و با ورود غذا به معده این فاکتور ترشح می شود.

ویتامین B_{۱۲} و فاکتور داخلی معده به گیرنده های اختصاصی خود واقع در سلول های اپی تلیال روده ناحیه ایلئوم (محل اصلی جذب B_{۱۲}) متصل می شوند.

گیرنده ی IF - B_{۱۲} در سطح ایلئوم روده کوبام نام دارد که از پروتئین کوبیلین و مگالین و آمینون لس تشکیل شده است.

جهش در هر یک از ژن های کد کننده پروتئین های زیر باعث عدم جذب ویتامین B_{۱۲} موجود در غذا می شود که به آن سندرم ایمرس لند گرسبک می گویند.

ویتامین B₁₂ - IF پس از جذب وارد انتروسیتهای ایلئوم می شوند فاکتور داخلی معده از ویتامین B₁₂ جدا شده و گیرنده کوبام به سطح انتروسیتهای بر می گردد سپس Vit B₁₂ از انتروسیتهای وارد خون می شود.

حاملین ویتامین B₁₂ در خون:

ترانس کوبالامینها (TC) حامل vit B₁₂ در گردش خون می باشند.

ترانس کوبالامینها شامل ۱ و ۲ و ۳ TC هستند حامل اصلی کوبالامین که در اتصال به vit B₁₂ در پلاسما نقش دارد TC II می باشد.

TCII: در اتصال به vit B₁₂ جذب شده از ایلئوم و انتقال آن به سلول ها نقش دارد جزء پروتئین های فاز حاد مثبت است. (به همین دلیل در شرایط التهابی و عفونی سطح آن در خون افزایش پیدا می کنند).

TCII: توسط سلول های کبدی - روده ای و کلیوی سنتز می شود.

و در صورت کمبود آن به دلیل نقص در انتقال ویتامین B₁₂ آنمی مگالوبلاستیک بروز می کند.

TC I,III: نام دیگر آنها هاپتوکورینها می باشد.

۷۰-۹۰ درصد کوبالامین پلاسما به TCI متصل می شود.

TCIII ایزوپروتئین از TCI است که هم TCII و هم TCI از گرانولوسیتها و کبد و غدد بزاقی ترشح می شوند.

۱) منظره ی لکواریتروبلاستیک در کدام حالت زیر بیشتر مشاهده میشود؟

الف) بیماری گرانولوماتوز مزمن ب) سندرم چدیاک هیگاشی

ج) آنمی همولیتیک مزمن د) کاهش چسبندگی لکوسیتی

پاسخ گزینه ج /

۲) همه ی موارد زیر از علل ایجاد کننده ی آنمی همولیتیک میکروانژیوپاتیک هستند به

جز: (ارشد ۹۲)

الف) سندرم همولیتیک-اورمیک ب) سندرم هلپ

ج) پره اکلامپسی د) بیماری Wilsonn

پاسخ گزینه د /

۳) فقدان کدام پروتئین زیر موجب هموکروماتوز تیپ ۳ میشود؟ (ارشد ۹۲)

الف) هپسیدین

ب) فروپورتین

ج) ترانسفرین رسپتور

د) ژن پروتئین هموکروماتوز

پاسخ گزینه ج /

۴) تمام مشخصات زیر مربوط به انمی سیدروبلاستیک است بجز (ارشد ۹۱)

الف) افزایش ذخایر آهن مغزاستخوان

ب) نوع توارث اتوزومی مغلوب است

ج) هیپوکروم میکروسیت

د) کم خونی مقاوم به درمان با سیدروبلاستهای حلقوی

پاسخ گزینه د /

نکته مهم: داوطلبین محترم توجه فرمایید که با تهیه این جزوات دیگر نیاز به خرید هیچ گونه کتاب مرجع دیگری نخواهید داشت. برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.

۰۲۱-۶۶۹۰۲۰۶۱-۶۶۹۰۲۰۳۸-۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶

۰۱۳/۳۳۳۳۸۰۰۲ (رشت)

۰۱۳/۴۲۳۴۲۵۴۳ (لاهیجان)