



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

tebyan  
WWW.TEBYAN.NET

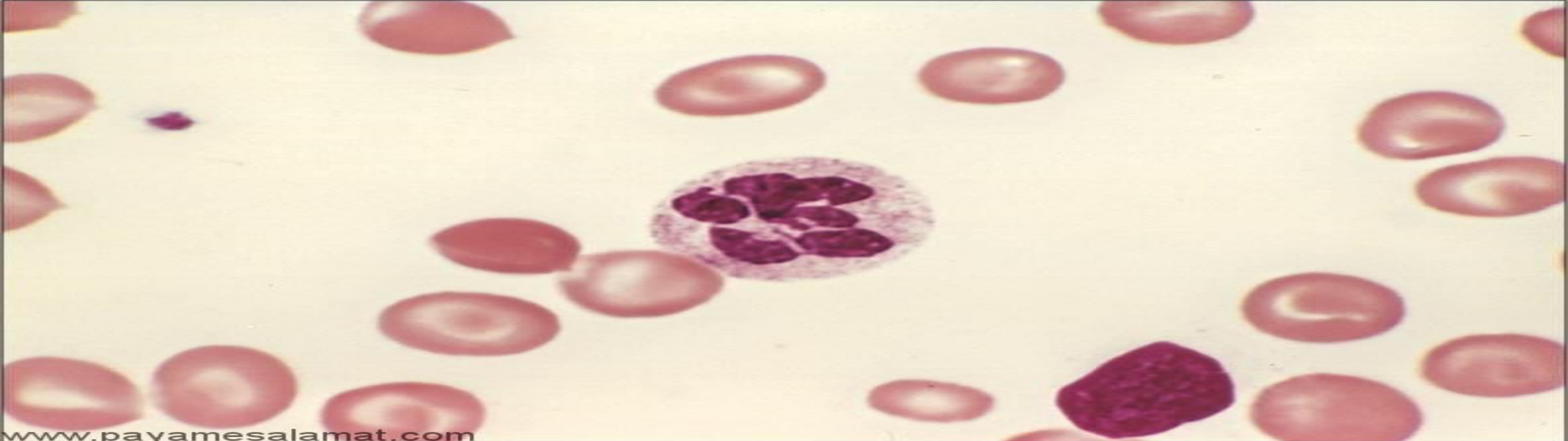
# درس هماتولوژی ۱ نظری

مدرس:

نگین شکرگذار

کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون

۹۹ - ۱۳۹۸



www.payamesalamat.com

# کم خونی مگالوبلاستیک ۱

# کم خونی های ماکروسیتیک

▶ کم خونی های ماکروسیتیک گروهی از کم خونی ها هستند که با بزرگ شدن غیر طبیعی گلبول های قرمز و افزایش سطح MCV مشخص میشوند

▶ کم خونی ماکروسیتیک به دو دسته کم خونی های مگالوبلاستیک و غیر مگالوبلاستیک تقسیم میشوند:

۱. کم خونی ماکروسیتیک مگالوبلاستیک ناشی از اختلال در سنتز هسته رخ داده بنابراین در این دسته علاوه بر گلبول های قرمز بالغ پیش سازهای آنها در مغز استخوان نیز بزرگتر از طبیعی هستند (اصطلاحاً) مگالوبلاست هستند

۲. کم خونی های ماکروسیتیک غیر مگالوبلاستیک معمولاً ناشی از افزایش سطح لیپیدهای غشاء گلبول قرمز و یا افزایش سطح رتیکلوسیت ها هستند

✓ در این دسته فقط گلبول های قرمز بالغ ماکروسیتیک بوده و پیش سازهای گلبول های قرمز دیگر مگالوبلاستیک نیستند

□ مهمترین موارد کم خونی ماکروسیتیک غیر مگالوبلاستیک:

✓ رتیکلوسیتوز

✓ بیماری های کبدی و الکلیسم

✓ هیپوتیروئیدیسم

✓ حاملگی

✓ کم خونی اپلاستیک

# کم خونی مگالوبلاستیک

- ▶ از دسته کم خونی های ماکروسیتیک (افزایش MCV) است
- ▶ کم خونی مگالوبلاستیک ناشی از نقص در سنتز DNA است که در غالب موارد ناشی از کمبود ویتامین B12 و یا اسید فولیک است
- ▶ ویتامین B12 و اسید فولیک در متابولیسم و سنتز DNA دخیل هستند
- ▶ نقص در سنتز DNA باعث اختلال در تقسیمات میتوز هسته میشود در حالی که سنتز RNA ادامه دارد و سیتوپلاسم در حال تقسیم و سلول در حال رشد است. تاخیر در بلوغ هسته نسبت به سیتوپلاسم باعث میشود سلول به جای تقسیم شدن به دو سلول دارای اندازه ای بزرگتر از طبیعی شود
- ▶ این ویژگی همه سلول های بدن را تحت تاثیر قرار میدهد ولی بیشترین اثر آن در سلول های خونی و دستگاه گوارش که که تکثیر زیاد دارند دیده میشود

# نقش اسید فولیک و ویتامین B12 در سنتز DNA

- ▶ نقش اسید فولیک در سنتز DNA در تولید باز آلی تیمین است و  $\text{Vi B12}$  در این مسیر نقش کمکی مهمی دارد
- ▶ فرم فعال اسید فولیک در بدن متیل تتراهیدروفولات (methyl THF) است که در مسیر سنتز باز آلی تیمین که از بازهای آلی در ساختمان DNA است نقش دارد
- ▶ ویتامین B12 در این مسیر نقش کمکی دارد که ضمن تبدیل متیل تترا هیدروفولات به تتراهیدروفولات (THF) یک مولکول هموسیستئین را به متیونین تبدیل میکند
- ▶ به همین دلیل در کمبود ویتامین B12 سطح هموسیستئین نیز در خون افزایش می یابد

## ویتامین B12 (کوبالامین)

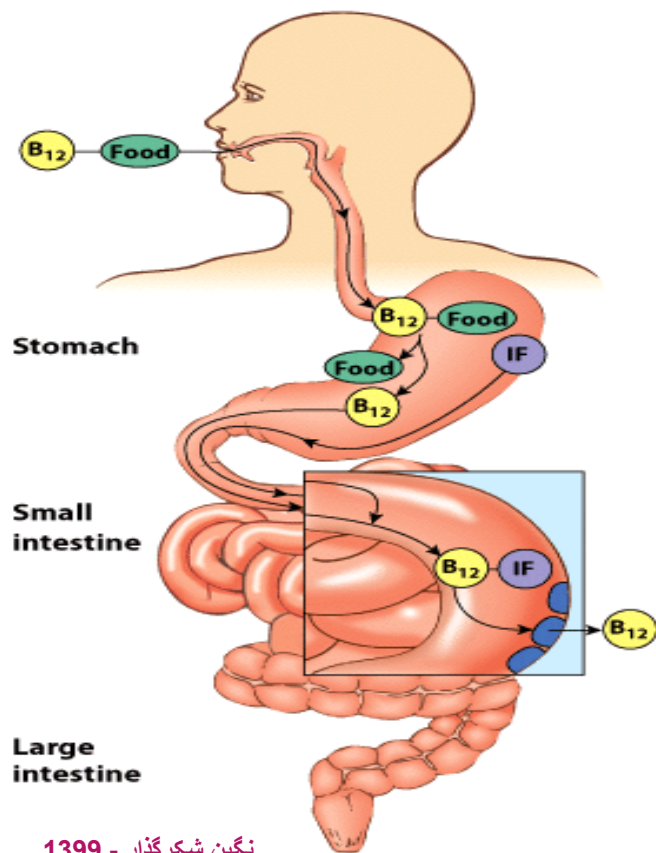
- ▶ ویتامین B12 دارای ساختمان حلقوی تتراپیرول است که در مرکز آن یک اتم کبالت (Co) وجود دارد
- ▶ ویتامین B12 ویتامینی است که توسط بدن انسان سنتز نمی شود و تنها در منابع غذایی حیوانی مثل گوشت و لبنیات یافت میشود (منابع گیاهی فاقد این ویتامین هستند)
- ▶ محل جذب  $V_i$  B12 قسمت انتهایی روده باریک (ایلئوم) است

# اجزای ویتامین B12

- ▶ ویتامین B12 یک قسمت مسطح دارد که چهار حلقه ای است و در مرکز آن اتم کبالت است و قسمت کورین نامیده می شود
- ▶ به این قسمت یک باز پورینی وصل می شود و به آن ۵ و ۶ دی متیل بنزیل نیدازول گفته می شود
- ▶ در قسمت راسی این ویتامین، بسته به اینکه چه گروهی وصل شود ویتامین های مختلفی به وجود می آید :
- ✓ اگر یک گروه OH قرار بگیرد : هیدروکسی کوبال آمین (فرم دارویی)
- ✓ اگر آدنوزیل قرار بگیرد : آدنوزیل کوبال آمین (فرم ذخیره ای)
- ✓ اگر متیل قرار بگیرد : متیل کوبال آمین (فرم در گردش)



# متابولیسم ویتامین B12



▶ برای جذب ویتامین B12 ابتدا باید توسط سلول های کناری (پاریتال) معده فاکتوری به نام فاکتور داخلی (Intrinsic factor-IF) سنتز شود. ویتامین B12 در بزاق به پروتئینی به نام فاکتور R (که در بزاق یا غذا وجود دارد) متصل شده و سپس در معده (تحت تاثیر PH اسیدی معده) از آن جدا شده و به IF متصل میشود. سلولهای ایلئوم برای کمپلکس IF-B12 گیرنده دارند که با اتصال به آن ویتامین B12 جذب دستگاه گوارش میشود (گیرنده کوبیلین و آمینونلس)

▶ ویتامین B12 در پلاسما به صورت متیل کوبالامین منتقل میشود که پروتئین ناقل آن ترانس کوبالامین نامیده میشود. سه نوع ترانس کوبالامین I، II و III وجود دارد که ناقل اصلی ویتامین B12 ترانس کوبالامین II (TCII) است. کمبود ارثی TCII میتواند باعث کم خونی مگالوبلاستیک شود ولی دو نوع دیگر باعث کم خونی نمیشوند

▶ محل ذخیره Vi B12 در کبد و در حدود ۲-۵ میلی گرم و نیاز روزانه آن حدود ۵-۲ میکروگرم است

# نقش بیوشیمیایی ویتامین B12

▶ سنتز متیونین از هموسیستئین

▶ تبدیل متیل مالونیل کوآنزیم A (CoA) به سوکسینیل کوآنزیم A

# علل کمبود ویتامین B12

ا. فقر غذایی :

✓ نادر است و معمولا در افراد گیاه خوار مطلق و یا دوران حاملگی همراه با سوء تغذیه دیده میشود

اا. جذب ناقص :

✓ به علت بیماری های سوء جذب و گوارشی مثل بیماری سلیاک، اسپرو، بیماری کرون و یا سندروم حلقه کور در روده

✓ سندرم Imerslund grasbeck که به علت ارثی ناشی از نقص در گیرنده های IF-B12 روی سلول های ایلئوم ایجاد میشود

✓ اختلال در کارکرد معده مثل برداشتن معده (گاسترکتومی)

✓ آلودگی با نوعی کرم انگل که ویتامین B12 موجود در غذا را جذب میکند

✓ تولید ناقص فاکتور داخلی توسط معده که به صورت ارثی ایجاد میشود و کم خونی پرنیسیوس (Pernicious Anemia) نامیده میشود

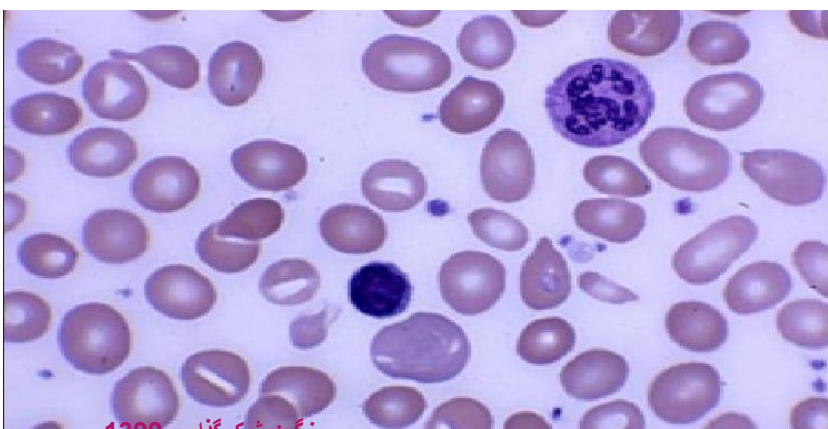
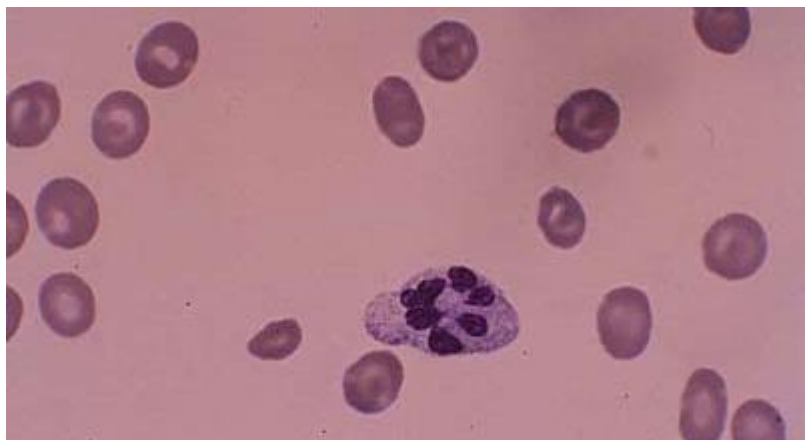
# علائم بالینی کم خونی مگالوبلاستیک

- ▶ علائم عمومی کم خونی شامل: خستگی، بیحالی، ضعف، سرگیجه، رنگ پریدگی و تپش قلب
- ▶ یرقان و زردی زیاد پوست به علت افزایش بیلروبین (Yellow lemon)
- ▶ قرمزی و التهاب زبان (گلوستیتیس)
- ▶ علائم گوارشی مثل بی اشتها، کاهش وزن و اسهال
- ▶ علائم عصبی در کمبود **Vi B12** مثل خواب رفتگی دست و پا و بی حسی اندام های انتهایی که در موارد شدید ممکن است با فلجی همراه باشد (گاهی علائم عصبی از اولین علائم بالینی در کم خونی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود ویتامین **B12** است)
- ▶ نقص لوله عصبی جنینی (Neural tube defects- NTDs) در مادران باردار با کمبود اسید فولیک ممکن است دیده شود (به همین دلیل در دوران بارداری اسید فولیک تجویز میشود)

# تشخیص آزمایشگاهی یافته های هماتولوژیک

- خون محیطی :
  - ✓ کم خونی از نوع ماکروسیتیک همراه با آنیزوسیتوزیس و پوئیکیلوسیتوزیس
- پارامترهای CBC :
  - ✓ Hb، RBC و HCT کاهش یافته
  - ✓ MCH، MCV و RDW افزایش یافته و MCHC معمولاً نرمال است
  - ✓ WBC و پلاکت در کم خونی مگالوبلاستیک ممکن است کاهش یافته باشد (پان سیتوپنی)
  - ✓ کاهش هر سه رده سلول های خونی در خون محیطی شامل RBC، WBC و پلاکت با هم را اصطلاحاً پان سیتوپنی (Pancytopenia) میگویند

# تشخیص آزمایشگاهی یافته های هماتولوژیک



▶ تصویر خون محیطی :

✓ گلبول های قرمز ماکروسیتیک بوده و به صورت تیپیک ماکروواوالوسیت (Macroovalocyte) در خون محیطی دیده میشوند

✓ علائم خون سازی غیر موثر شامل هاول ژولی بادی در گلبول های قرمز که ممکن است به صورت چندتایی هم داخل یک گلبول قرمز دیده شوند، کابوت رینگ، بازوفیلیک استیپلینگ و NRBC از دیگر یافته های خون محیطی است

✓ دیدن نوتروفیل هیپرسگمنته (Neutrophil hypersegmentation) از دیگر یافته های خون محیطی در کم خونی مگالوبلاستیک است

✓ نوتروفیل هیپر سگمنته اولین تغییر مرفولوژیک خون محیطی در کم خونی مگالوبلاستیک است و آخرین تغییر مرفولوژیکی است که بعد از درمان طبیعی میشود

✓ دیدن بیش از ۵٪ نوتروفیل پنج لوبه و یا دیدن حتی یک نوتروفیل با شش لوب و یا بیشتر در خون محیطی اصطلاحاً نوتروفیل هیپرسگمنتاسیون نامیده میشود

# تشخیص آزمایشگاهی

▶ مغز استخوان :

✓ مغز استخوان هیپرپلاستیک همراه با پیش سازهای مگالوبلاستیک در رده های اریتروئیدی و نوتروفیلی (متامیلوسیت و باند گول پیکر) دیده میشود

✓ نشانه های خون سازی غیر موثر مثل نرموبلاست ها با هسته شکسته و هاول ژولی بادی ممکن است دیده شود

✓ خون سازی غیر موثر (Ineffective erythropoiesis) به حالتی گفته میشود که نقص در اریتروپوئز به گونه ای است که گلبول های قرمز و یا پیش سازهای آنها قبل از ورود به مغز استخوان تخریب میشوند. این موارد منجر به نقص مغز استخوان در جبران کم خونی میشود و سطح رتیکلوسیت های خون محیطی کاهش یافته است. خون سازی غیر موثر معمولا در کم خونی مگالوبلاستیک، تالاسمی و کم خونی سیدروبلاستیک دیده میشود

▶ بیلی روبین غیرمستقیم و سطح آنزیم LDH که از نشانه های خون سازی غیر موثر است معمولا افزایش یافته است

▶ در کم خونی مگالوبلاستیک سطح متیل مالونات و هموسیستئین خون نیز افزایش می یابد

▶ تشخیص قطعی کم خونی مگالوبلاستیک با اندازه گیری سطح ویتامین B12 و اسید فولیک قابل انجام است

# کم خونی پرنیسیوس Pernicious Anemia

- ▶ این نوع از کم خونی مگالوبلاستیک ناشی از گاستریت اتوایمیون است که در نتیجه ناتوانی مخاط معده در ترشح IF ایجاد میشود و در نتیجه منجر به عدم جذب ویتامین B12 و کم خونی مگالوبلاستیک میشود
- ▶ عوامل ژنتیکی معمولا در بروز این بیماری دخیلند ولی معمولا تا سنین بالا عوارض خود را نشان نمیدهد و به ندرت در کمتر از ۴۰ سالگی دیده میشود. بیماری در زنان شایع تر از مردان است
- ▶ در صورت بروز علائم بالینی بیماری همانند کم خونی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود ویتامین B12 شامل ضعف و رنگ پریدگی، پوست زرد لیمویی و ممکن است علائم عصبی نیز دیده شوند
- ▶ این افراد معمولا دچار آتروفی معده همراه با تولید اتوانتی بادی علیه سلول های پاریتال معده یا IF هستند. همچنین ممکن است اتوانتی بادی علیه پمپ هیدروژن - پتاسیم ایجاد شود
- ▶ در گذشته از تستی به نام تست شیلینگ (Shilling test) برای بررسی ترشح IF استفاده میشد



# کم خونی پرنیسیوس Pernicious Anemia

- آنتی بادی علیه IF دو نوع است :
- ✓ Anti binding Ab : اجازه نمی دهد IF به ویتامین B12 متصل شود
- ✓ Anti blocking Ab : اجازه نمی دهد کمپلکس IF و ویتامین B12 به گیرنده خود متصل شود
- در این بیماران ویتامین B12 و IL-6 کاهش یافته و  $TNF-\alpha$  افزایش یافته است

# درمان کم خونی مگالوبلاستیک

- ▶ با این که امکان اندازه گیری سطح اسید فولیک و  $\text{Vi B12}$  به صورت جدا وجود دارد ولی برای درمان از تجویز هر دو دارو به صورت همزمان استفاده میکنند
- ▶ ویتامین  $\text{B12}$  به صورت آمپول سیانوکوبالامین در دسترس است و اسید فولیک به صورت قرص های خوراکی. تجویز دارو تا چند ماه ادامه می یابد تا ذخایر بدن نیز جبران شوند
- ▶ برای درمان آنمی پرنیسیوس از تجویز سیانوکوبالامین به صورت ماهانه برای پیشگیری استفاده میشود
- ▶ معمولا چند ساعت بعد از درمان تغییرات مرفولوژیک مغز استخوان شروع به طبیعی شدن میکنند ولی نوتروفیل هیپرسگمنته آخرین تغییر مرفولوژیکی است که بهبود می یابد (حدود دو هفته پس از درمان)

# جسارت اجرای کردن ایده هایت را داشته باش

جهان پر است از ترسوهای خوش فکر!



بهترین ایده