

دانشگاه ملی ایران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای پزشکی

موضوع

”هموگلوبین های غیر طبیعی و معرفی چند اوسرواسیون“

”آنمی گولسی“

براهنمائی

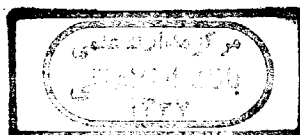
استاد محترم جناب آقای دکتر امیر عرفانی

نگارش

سریم انوری

سال تحصیلی ۱۳۵۰-۵۱

شماره پایان نامه



۳۳۱

تقدیم به :

پدر و مادر بسیار عزیزم که در آغوش پرمهرشان پرورشم داده

و درس زندگیم آموختند .

تقـــدم به :

مـــرکز عـــزیز م

تقدیم به :

جناب آقای دکتر امیر عرفانی که ضمن تنظیم و تدوین این پایان نامه

از راهنمایی‌های ایشان بهره‌مند گردیدم .

تقسیم به :

هیئت محترم قضات

“فهرست مندرجات”

* * * * *

صفحه	موضوع
۱-۲	مقدمه
۳-۸ و ۱۰-۱۵	ساختمان هموگلوبین
۹-۱۰	اهمیت هموگلوبین در هموگلوبینوپاتی‌ها
۱۵-۱۶	فهرست واژه‌های هموگلوبین
۱۷-۲۱	هموگلوبین‌های طبیعی
۲۱-۲۴ و ۲۵-۴۶	انواع هموگلوبین‌های غیرطبیعی
۲۴-۲۷	ساختمان شیمیائی هموگلوبین‌های غیرطبیعی
۲۷-۳۵	باقی‌انداز هموگلوبین فتال و ناهنجاریهای ناشی از آن
۴۶-۶۳	تالاسمی
۶۳-۷۶	تاریخچه بیماری تالی در ایران
۷۵-۸۱	بررسی آزمایشگاهی در ایران
۸۲-۸۹	اوپسرواسیون
۹۰	خلاصه

زندگی موجودات عالم از بد و خلقت و ستخوش بیماریهای مختلفی بوده است .

دانشمندان و محققین در زمانی است که کشف علل این بیماریها را بررسی مینمایند و برای نجات بشر از این بیماریها تلاش مینمایند . ولیکن هنوز علل و مشخصات تعداد زیادی از امراض از نظر پزشکان و دانشمندان جهان پوشیده است . حتی درمان بسیاری مهم میباشد از آن جمله عوارض و بیماریهای خونی و عیوب همولیزی .

اکثر این بیماران بعلت عیب و غیر طبیعی بودن هموگلوبین خود مبتلا به ناراحتیهایی شده و بیماریهای همولیتیک گردیده اند .

تعداد بیشتری از این عده مبتلا به انواع تالاسمی و عده قابل ملاحظه ای مبتلا به هموگلوبینهای غیر طبیعی بشکل هتروزایگوت و یا هموزایگوت و یا ترکیب یک هموگلوبین غیر طبیعی و تالاسمی تشخیص داده شده اند .

در سالهای اخیر هموگلوبینهای غیر طبیعی چه از لحاظ عیب ملکول هموگلوبین که ایجاد بیماری خلیرونقص کار هموگلوبین یعنی انتقال اکسیژن میباشد و چه از لحاظ معایب ژنتیکی همراه این هموگلوبینها و طرز توارث آنها بسیار مورد توجه بوده است .

و چون در ایران نیز انواع هموگلوبینهای غیر طبیعی و بیماریهای ناشی از آن فراوان است تصمیم گرفته شد که مطالعه ای در این مورد بعمل آید و نتایج مطالعات علمی و عملی

محققین جهان و تحقیقات خود را بصورت مقاله ای تقدیم دارم .

لازم میدانم از جناب آقای دکتر عرفانی که در تنظیم و تدوین این مقاله نهایت تشریک

مساعدی را با اینجانب نموده و صمیمانه همکاری نموده اند تشکر و سپاسگزاری نمایم .

ساختمان هموگلوبین و متابولیسم آن :

هموگلوبین ماده رنگی گلبول قرمز است که ناقل اکسیژن میباشد . هموگلوبین دارای

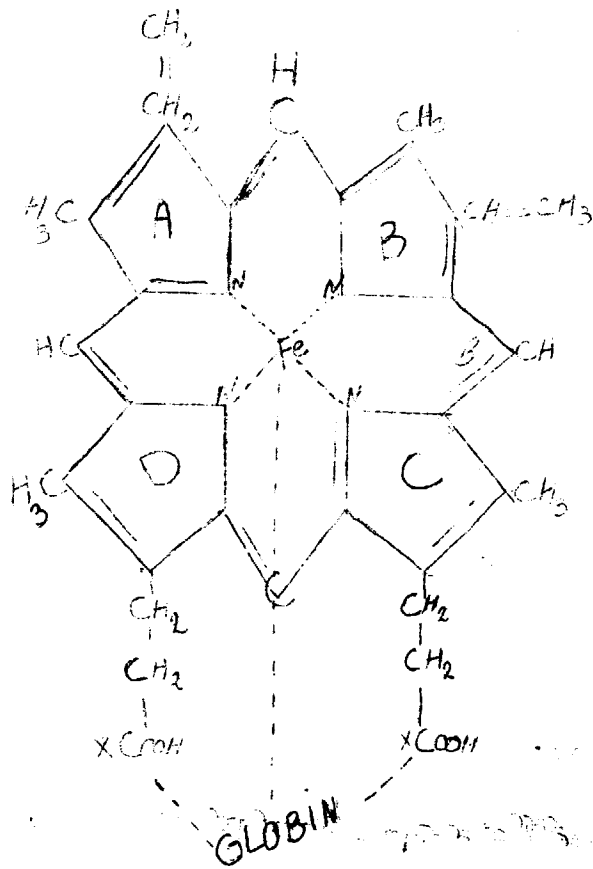
۳۳٪ آهن است .

هموگلوبین شامل دو قسمت است Heme که حاوی آهن بوده و رنگی است .

Globin که یک پروتئین است و از ۴۷۵ ملکول اسید آمینه تشکیل شده است .

Heme یک کمپلکس فروری پروتوپورفیرین است و چهار ملکول این کمپلکس آهن را پرروت و

پورفیرین بیک گلوبین متصل است .



پورفیرین‌ها اساس پیگمانهای تنفسی بسیاری از موجودات زنده اند .

در هر ۱۰۰ سی سی پلاسما ۵-۲ میلی گرم هموگلوبین بصورت محلول وجود دارد .

در کم خونی‌های همولیتیک ممکن است این مقدار به ۲۰۰-۵۰۰ میلی گرم در ۱۰۰ سی سی

برسد . چنانچه مقدار به ۱۳۰ میلی گرم در ۱۰۰ سی سی برسد هموگلوبینوری شروع میشود

و وقتیکه هموگلوبینوری شروع شد ادامه مییابد تا اینکه مقدار هموگلوبین به ۵۰-۳۰ میلی

گرم در صد سرم خون برسد . سلولهای رتیکولوآند و تلیال، طحال، کبد و عقده‌های لنفاوی

و مغز استخوان هموگلوبین آزاد را شکسته و از آن بیلیروبین بوجود میآورند . باید دانست که

قسمت اعظم هموگلوبین آزاد شده (وسیله همولیز داخل عروقی) به Haptoglobin

متصل میشود تا حدی که دیگر هاپتوگلوبین موجود نباشد . قسمت دیگری از هموگلوبین نیز

به آلبومین ملحق شده ایجاد Methemalbumin میکند و باقیمانده آن

وسیله ادرا به صورت هموگلوبینوری دفع میشود .

کمپلکس هموگلوبین با Haptoglobin یا کمپلکس همتین (ت-رکیب

آهن دار سه ظرفیتی پروتوپورفیرین) با آلبومین (مت آلبومین) آزاد راد دفع نشده و وسیله

سلولهای رتیکولوآند و تلیال از پلاسما جدا شده و بصورت بیلیروبین و هموزیدرین آهن و

پروتئین در میآیند .

های

پس هموگلوبینوری اتفاق نمی افتد مگر اینکه مقدار هموگلوبین پلاسما از ظرفیت پروتئین

قابل اتصال تجاوز کند .

در بعضی افراد بطور ارثی هاپتوگلوبین ها کم بوده و هموگلوبینوری دائمی بعلمت عدم وجود هاپتوگلوبین است نه همولیز دائمی و فوق العاده داخل عروقی .

بطور کلی پیگمانهایی که از شکسته شدن هموگلوبین بدست میآیند عبارتند از :

- ۱- Hemosiderin که یک ترکیب پروتئین آهن دار است .
- ۲- Hematoidin که با صفراد فع میشود و بنام بیلیروبین خوانده میشود .
- ۳- Hematin که یک محلول غیرعادی هموگلوبین است .

هموگلوبین های طبیعی دیگر هموگلوبین جنینی Hb-F و هموگلوبین A₂

(Hb-A₂) نامیده میشود . قسمت اعظم هموگلوبین جنینی از Hb-F تشکیل

مییابد . در وزن جیر آلفای هموگلوبین F شبیه هموگلوبین A است و بجای زنجیر بتا در هم

گلوبین F در وزن جیر گاما وجود دارد . اختلاف زنجیر گاما با زنجیر بتا در ترکیب تسوالی اسید

های آمینه در کربن ۸ و ۳ است و بعضی از خصوصیات خون جنین بعلمت هموگلوبین F است .

قدرت اشباع خون جنین در فشارهای اکسیژن کم زیاد تر از خون بالغین است .

انتقال اکسیژن از مادر به جنین در نتیجه همین اختلاف و هم چنین بعلمت تغییرات

خون مادر در دوره حاملگی صورت میگیرد . اختلاف مشابهی در مورد انیدرید کرینیس

وجود دارد و برتری هموگلوبین F را در جنین نشان میدهد و بعد از تولد تشکیل هموگلوبین

F به حداقل میرسد .

پس هموگلوبین نرمال هموگلوبین A میباشد که از دوزنجیر پلی پپتید آلفا و بتا تشکیل شده است .

هموگلوبین در انسان هموزن و یکنواخت نیست بلکه در جنین ، فتوس ، کودك و بالغ پنج نوع هموگلوبین مختلف دیده میشود که میتوان آنرا تحت عنوان هموگلوبین جنینی طبقه بندی کرد .

Gower I و Gower II هموگلوبین فتال ، هموگلوبین بالغ ، هموگلوبین

A₂ , A ولی تمام اینها اختلافاتی از نظر الکتروفوروز ساختمان شیمیائی با هم دارند .

هموگلوبین جنینی Gower I و II نامیده میشود . در جنین در هفته

چهارم و هشتم حاملگی وجود دارد ولی در هفته دوازده ناپدید میشود .

هموگلوبین F دارای زنجیر گاما پلی پپتید است که با زنجیر بتا فرق دارد . بعد از

هفته هشتم هموگلوبین F غالب است . در ماه هشتم زندگی داخل رحمی ۹۰٪ از مجموع

کلی هموگلوبین میباشد که در موقوع تولد بطور متوسط ۷۰٪ از مجموع توتال هموگلوبین است .

در حد و سن ۶-۱۲ ماهگی مقدار هموگلوبین F بحدود ۲٪ میرسد . هموگلوبین A

در هفته ۴ زندگی داخل رحمی حدود ۱۰٪ است و بتدریج با بالا رفتن سن حاملگی

به مقدار آن نیز افزوده میشود . بطوریکه در ترنم مقدار متوسط آن ۳۰٪ است .

در ۶-۱۲ ماهگی است که هموگلوبین طبیعی بوجود میآید . در موقوع تولد مقدار

هموگلوبین A_2 از ۱٪ کمتر است ولی در ۱۲ ماهگی به ۳/۴ تا ۲/۴٪ میرسد .

مقدار هموگلوبین F در کودکان بزرگتر و بالفین طبیعی از ۰/۵٪ تجاوز نمیکنند . در

بعضی شرایط نظیر تالاسمی تشکیل هموگلوبین A بعد از تولد مختل میشود . در این صورت

بدن بساختن هموگلوبین F ادامه میدهد .

بمعالوه در مبتلایان به آنمی آپلاستیک یا آنمی پر نیشیوز مقدار زیادی هموگلوبین - ن

ساخته میشود .

هموگلوبین A_2 در حال طبیعی ۲-۲/۵٪ از هموگلوبین بالفین را تشکیل میدهد .

زنجیر آلفای هموگلوبین A_2 شبیه هموگلوبین A است ولی زنجیر دیگر آن زنجیر دلتا -

است . این زنجیر با زنجیر آلفا تفاوت زیادی دارد . در بعضی از مبتلایان به تالاسمی

مقدار هموگلوبین A_2 افزایش مییابد .

بیش از ۸۰ نوع هموگلوبین غیر عادی کشف کرده اند که بعضی از این انواع با علائم

بالینی شدید همراه هستند و هیچ یک از این اختلالات مستقیماً در گروه Heme دخالتی

ندارند معذالك در بعضی از این اختلالات میل ترکیبی Heme با اکسیژن تغییر مییابد .

پیریدوکسین (Vit - B₆) برای ساختن هموگلوبین طبیعی لازم است و در ساختن

Heme پرکوسوریمینی Porphobilinogen رل کوانزیم دارد .

برای ساختن هموگلوبین باید ذخیره آهن و پروتئین کافی باشد . این آهن از رژیم

مادر هنگام آبستنی و بعد از تولد نوزاد و همچنین از تجزیه هموگلوبین بدن نوزاد بدست میآید

آهنی که در تجزیه هموگلوبین بدست میآید مجدداً مورد استفاده قرار میگیرد .

یونهای فلزی دیگر مخصوصاً مس برای هموگلوبین سازی لازم است ولی مقدار آن به

اندازه ای کم است که کمبود مس در کلینیک عملاً دیده نمیشود .

در دوره کودکی متعدد اد گلبول قرمز کمتر از بالغین و بین ۴ - ۵ میلیون در میلیمتر مکعب

خون است و مقدار هموگلوبین هم متناسب با آن کم میشود .

بطوریکه مقدار ۵ / ۱۳ - ۱۱ گرم هموگلوبین در صد میلی لیتر خون برای کودکان طبعی حساب

میشود .

کاهش مقدار هموگلوبین و تعداد اد گلبول قرمز از مشخصات ابتدای سال اول عمر است .

(کم خونی فیزیولوژیک نوزادان) و این کیفیت در نوزادان نارس شدید تر است .

اهمیت هموگلوبین در بیماریهـای ناشی از هموگلوبین های غیر طبیعی :

- ۱- هموگلوبین يك پروتئين مدل است که تمام خصوصیات ملکولی و تخییرات مرضی آن کاملاً روشن شده است و کم خونی های مختلف را در کلینیک بعد از بررسیهای زیاد عیب در ساختمان ملکولی هموگلوبین دانسته اند . و فوراً نامی هابعلت هموگلوبینوپاتی ها بقدری است که مثلاً " در ایتالیا تعداد يك میلیون نفر به تالاسمی Minor مبتلا میباشند .
- ۲- هموگلوبین پروتئینی است که تقریباً بطور خالص و به مقدار زیاد باسانی بدست میآید که یکی از امتیازات بی نظیر هموگلوبین است . زیرا تهیه مقادیر زیادی از پروتئین های دیگر مثل گاماگلوبولین سرم و یا ترانسفرین بسیار مشکل است و تقریباً هیچوقت بطور مطلق خالص بدست نمیآید .
- ۳- هموگلوبین ملکول کوچکی است با وزن ملکولی ۶۸۰۰۰ و تجزیه و شناسائی قسمت های مختلف آن به اشکال ملکولهای دیگر مثل ساکروگلوبولین ها نیست و رنگی بودن آن نیز کمک در شناسائی قسمت های مختلف آن در الکتروفوروز و کروماتوگرافی میکند .
- ۴- مطالعه طرز ساخته شدن هموگلوبین در گلوبول قمر مرکزك شایانی به فهم طرز ساخته شدن پروتئین ها در سلول میکند و امتیاز منحصر بفرد هموگلوبین این است که ه گلوبولهای سرخ در مرحله رتیکولوسیت شروع بساختن هموگلوبین میکنند و تقریباً در این مرحله فقط هموگلوبین در گلوبولهای سرخ ساخته میشود و پروتئین های دیگر جزئی است .