

" دانشگاه ملی ایران "

\*\*\*\*\*

دانشکده پزشکی

\*\*\*\*\*

پایان نامه برای دریافت درجه دکترا در پزشکی

موضوع :

(( کم خونی داسی شکل ))

Sickle Cell Anemia

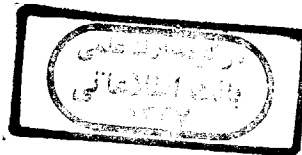
استاد راهنما :

آقای دکتر منادی زاده

گردآورنده :

فرهاد حبیب اللهی

سال تحصیلی ۱۳۵۱-۱۳۵۲



۷۱۹۱

سوگند نامه پزشکی (اعلامیه ژنو/ ۱۹۴۷)

هم اکنون که حرفه پزشکی را برای خود اختیار میکنم با خود عهد می بندم  
که زندگیم را یکسرووقف خدمت به بشریت نمایم .

احترام وتشکرات قلبی خود را بعنوان دین اخلاقی ومعمــــنوی  
به پیشگاه اساتید محترم تقدیم میدارم ، و سوگند یاد میکنم که وظیفه  
خود را با وجدان و شرافت انجام دهم .

اولین وظیفه من اهمیت وبزرگ شماری سلامت بیمارانم  
خواهد بود . اسرار بیمارانم را همیشه محفوظ خواهم داشت ، شرافت و  
حیثیت پزشکی را از جان و دل حفظ خواهم کرد .

همکاران من برادران من خواهند بود ، دین ، ملیت ، نژاد  
وعقاید سیاسی وموقعیت اجتماعی هیچگونه تاءثیری در وظایف پزشکی  
من نسبت به بیمارانم نخواهد داشت .

من در هر حال به زندگی بشرکمال احترام رامبذول خواهم داشت  
وهیچگاه معلومات پزشکی ام را برخلاف قوانین بشری واصول انسانی  
بکار نخواهم برد .

آزادانه وبشرافت خود سوگند یاد میکنم ، آنچه را که قول داده ام  
انجام دهم .

تقديم بـه :

پدرومادرمهربانم که تمام هستی من در وجود

آنان خلاصه میشود .

تقدیم به :

فرشته عزیزم که با وجود خویش رنگ تازه ای

بزندگانی ام بخشیده است .

تقدیم به :

استاد ارجمند آقای دکتر منادی ————— زاده

برای راهنماییها و محبتهايشان .

فهرست مطالب  
\*\*\*\*\*

- ۱- مقدمه
- ۲- هموگلوبینوپاتی ها
- ۳- تعریف
- ۴- تاریخچه
- ۵- توارث
- ۶- انتشار جغرافیائی و درجه شیوع
- ۷- وضع بیماری، کم خونی راسی شکل و سایر هموگلوبینوپاتی ها در ایران
- ۸- میزان شیوع از نظر سن و جنس
- ۹- پاتوژنسی
- ۱۰- آسیب شناسی
- ۱۱- علائم بالینی
- ۱۲- علائم آزمایشگاهی
- ۱۳- اشکال بالینی
- ۱۴- سیر بیماری و پیش آگهی
- ۱۵- تشخیص

۱۶- درمانان

۱۷- درمان عوارض

۱۸- افسرواسیون چند مورد از این بیماری

۱۹- خلاصه و نتیجه

۲۰- منابع و مآخذ

مقدمه  
 \*\*\*\*

اکنون که بخواست خداوند دوره تحصیلاتم در دانشکده پزشکی دانشگاه ملی ایران روبه اتمام است و بایستی پایان نامه تحصیلی خود را در یکی از رشته های پزشکی برشته تحریر آورده ، بهترین دیدم که این جمع آوری مطالب درجهتی باشد که بتواند احیانا " زمانی گره گشای درد بیمارانی قرار گیرد که اطباء کمتر فکرتان بیماری هستند و در ضمن در مملکت مانیتمداد آن بیمار آتدرهانا یاب نباشد .

با این اندیشه موضوع Sickle Cell Anemia را برگزیدم و آنرا با استاد ارجمند جناب آقای دکتر مناد یزاده که یکی از بهترین صاحب نظران در رشته Hematology میباشد در میان نهادم و خوشبختانه مورد موافقت ایشان نیز قرار گرفت .

با مطالعه ای که بر روی هموگلوبینوپاتیها اخیرا در ایران صورت گرفته ثابت شده است که این دسته از بیماریها کاملا در ایران شایع هستند و نه تنها انواعی که در نقاط دیگر جهان شناخته شده در اینجا وجود دارد ، بلکه انواع بخصوصی را نیز در ایران برای نخستین بار یافته و گزارش کرده اند .

این بیماری برای نخستین بار توسط Herlick در سال ۱۹۱۰



توصیف گردید و از آن زمان ببعد مرتباً "بر دانش بشر در مورد این بیماری افزود ه شد تا اینکه بالاخره معلوم گشت علت اصلی بیماری وجود هموگلوبین غیر طبیعی S میباشد و بعد از آن دوتنوع از این بیماری را توانستند از یکدیگر مجزا سازند یکی بنام Sickle Cell Disease که فرم هموزیگوت بیماری بوده و تنها نژاد سیاهان یافت میشود و اغلب کشنده است و دیگری فرم Sickle Cell Trait که در اغلب نقاط جهان موجود است و فرم خفیف تر بیماری است ، یعنی مقدار مختصری از هموگلوبین غیر طبیعی S با مقدار زیادتری از هموگلوبین A میتواند تولید این حالت را بنمایند .

مسئله مهمی که در فیزیوپاتولوژی این بیماری وجود دارد و پس از سالها Ingram توانست آنرا با اثبات برساند ، اینست که چنانچه Glutamic Acid در زنجیره هموگلوبین جای خویش را با Valine ملکول تعویض نماید این تشویر اثر عمیقی بر روی ساختمان داخل ملکول میگذارد و موجب میشود که علائم این بیماری بمرحله ظهور برسند .

علائم بالینی گوناگون و پراکنده این بیماری در اعضا مختلف بدن خود یکی از موجبات تشخیص دشوار آن میباشد ، مثلاً بعضی از بیماران برای نخستین بار در تابلوی یک شکم جراحی حاد به بیمارستان مراجعه مینمایند و یا

عده ای دیگر با شکایت از یک حالت Priapism که از چند روز قبل شروع شده است به طبیب رجوع میکنند و یا مثلاً "عده ای دیگر بایک آنمی کم و بیش شدید همراه زخمهای متعدد در ساق پا مراجعه مینمایند ، تابلوهای متعدد دیگری نیز موجود است که در ضمن مقاله بآنها اشاره خواهد شد .

با توجه به تنوع شکایتهای بیمار بایستی باین موضوع اشاره کرد که مهم آنست که ما بفراین بیماری باشیم و هرگز این تشخیص را از نظر دور نداریم تا بتوان با انجام آزمایش الکتروفورز هموگلوبین هرچه زودتر به تشخیص نهائی رسیده و در جهت درمان بیمار اقدامات لازم صورت گیرد .

امید است با مطالب گردآوری شده توانسته باشم قدم کوچکی در راه خدمت به درد مندان برداشته باشم و آرزو دارم این مختصر مورد توجه دانشجوین پزشکی و دیگر علاقه مندان قرار گیرد .

هموگلوبینوپاتی‌ها :

هتروژنی ملکول هموگلوبین انسانی در حالات سلامت ومرض مشاهده شده است . در اشخاص سالم ، افزایش سن تغییراتی در غلظت سه نوع هموگلوبین طبیعی یعنی  $A_1$  ،  $A_2$  و  $F$  رخ میدهد . در تعدادی از بیماریهای خون تغییرات کمی در مقدار این سه پیگمان طبیعی یا ناهنجاری کیفی آنها ملاحظه میشود .

هموگلوبینوپاتی‌ها ناهنجاریهایی هستند که بنظر میرسد ساختمان غیر طبیعی هموگلوبین نقش اصلی ایجاد بیماری را در آنها بصیغه دارد . در دسته دیگر تغییرات متوجه درصد اشغال غیر طبیعی هموگلوبین است ، و در این حال است که واژه‌هایی نظیر تالاسمی و غیره بکار برده میشود .

قسمت پروتئین هموگلوبین از  $\epsilon$  زنجیر پلی پپتید متصل بهم بطور قرینه درد و محور تشکیل شده است ، این  $\epsilon$  زنجیر و نوعند بطوریکه دو جـزء از هر گروه وجود دارد .

قسمت اعظم هموگلوبین بالغین ( هموگلوبین  $A_1$  یا  $A_2$  ) از دو زنجیر  $\alpha$  یا  $\beta$  تشکیل شده است و ممکن است بصورت  $\alpha_2\beta_2$  نشان داده شود . هموگلوبین جنینی یا  $F$  بطور طبیعی در زندگی جنینی وجود داشته در دوران -

نوزادی تدریجاً کاهش میابد. این هموگلوبین علاوه بر دارا بودن زنجیره های

$\alpha$  دارای زنجیر  $\delta$  نیز میباشد و آنرا بشکل  $\alpha_2\delta_2$  نشان میدهند.

هموگلوبین  $A_2$  که جزء کوچکی از هموگلوبین بالغین را تشکیل میدهد

دارای زنجیره های پلی پپتید ثانوی بنام  $\delta$  بوده که آنرا بصورت  $\alpha_2\delta_2$

نشان میدهند.

تغییرات اسید آمینه در یک یا دو زنجیر هموگلوبین ممکن است بوجود آید

و ناهنجاریهای گوناگونی را سبب شود.

امروزه با مطالعه هموگلوبین های غیر طبیعی متوجه جانشین شدن یک

اسید آمینه غیر عادی در ساختمان هموگلوبین شده اند، اما علاوه بر اختلالات

زنجیر  $\alpha$  مثل هموگلوبین  $G\alpha$  و  $D\alpha$  و  $I$  و هموگلوبین  $L$  خلیج

فارس و Hopkins No: 2 و غیره و ناهنجاریهای زنجیر  $\beta$  مثل هموگلوبین های

$S, C, E, D, B$  و  $G\beta$  و هموگلوبین  $J$  ایران و هموگلوبین  $Q$  ایران

و غیره، به افرادی نیز برخورد کرده اند که در آنها جانشین شدن اسید های آمینه

در هر دو زنجیر  $\alpha$  و  $\beta$  بوده است.

کنترل ژنتیکی زنجیره های  $\alpha$ ،  $\beta$ ،  $\delta$  و  $\epsilon$  از طریق

اتوزومهای آلی Autosoma Alleles اعمال میشود ولی طرز جایگزینی

دقیق آنها روی کروموزمها هنوز معلوم نیست . احتمالاً تولید زنجیره های  $\alpha$  و  $\beta$  بوسیله ژنهای کنترل میشود که روی کروموزمهای جداگانه و درازم قرار دارند ، در صورتیکه طبق دلائل موجود سنتز زنجیره های  $\beta$  و  $\delta$  و  $\delta$  بوسیله ژنهای کنترل میشود که کاملاً " نزدیک بهم قرار دارند .

پدروماد رهريك در ساختمان يك زوج آلیی سهیم هستند . ژنهای موتانت ممکن است باشند هموزیگوت در آئند که بستگی تام به وضع ژنوتیپ والدین آنها و اختلالات احتمالی يك یا دوزنجیره هموگلوبین دارد .

پس بدون در نظر گرفتن هموگلوبین  $A_2$  و  $F$  چهار زنجیره هموگلوبین شخص بالغ در يك شکل ژنوتیپی ممکن است دارای  $\alpha \times \alpha$  و  $\alpha$  و  $\beta$  و  $\beta \gamma$  باشد که در آن  $x$  و  $\gamma$  بترتیب علامت آمینواسید غیر طبیعی جانشین شده در زنجیره  $\alpha$  و  $\beta$  است .

از این رو بجای فرمول  $\alpha_2 \beta_2$  هموگلوبین  $A$  سالم میتوانیم فرمول

$\alpha_2 \beta_2 \gamma$  ( هموگلوبین  $x$  ) یا  $\alpha_2 \beta_2 \gamma$  ( هموگلوبین  $\gamma$  ) و

بالاخره  $\alpha_2 x \beta_2 \gamma$  ( هموگلوبین هیبرید  $x \gamma$  ) داشته باشیم .

تعریف :

کم خونی داسی شکل نوعی از کم خونیهای همولیزی مزمن ارثی است که مخصوصاً در نژاد سیاه پوستان دیده میشود و از نظر بالینی با علائم کم خونی تظاهرات روماتوئیدی، زخمهای ساق پا و درد های حمله ای مشخص میشود .

از نظر آزمایشگاهی با دیدن گلوبولهای قرمز داسی شکل و علائم افزایش فعالیت خون سازی مراکز خون سازویلی روبینی قابل تشخیص است .

تاریخچه :

این بیماری برای اولین بار بوسیله Herlick در سال ۱۹۱۰ در مطبوعات منتشر شد و بیماری را که او معرفی نموده محصل ۲۰ ساله سیاه پوستی بوده که قبلاً در شرق هندوستان میزیسته است Herlick کم خونی و سایر تظاهرات این بیماری را شرح داد .

در سال ۱۹۱۵ Erumel گلوبولهای داسی شکل را در آزمایشگاه مورد مطالعه قرار داد و در سال ۱۹۱۷ نتیجه مطالعات خود را در رساله

Sickle Cell شرح داد . Masson در ۱۹۲۲ اصطلاح Sickle Cell Anemia را مطرح نمود و تصور میکرد که بیماری محدود به نژاد سیاه میباشد ، در سال ۱۹۲۳ Huck نشان داد که این بیماری ارثی

است و مربوط به ژن غیرطبیعی بدون ارتباط بجنس ، غالب و طبق قانون مندل عمل میکند .

از ۲۳ بچه در يك فامیل که شمره از و اج بین هتروزیگوت های

احتمالی و اشخاص طبیعی بوده اند ۱۱ مورد طبیعی و ۱۱ مورد دچار

Sickle Cell Anemia بوده اند و يك مورد آزمایش نشده است . در همین سال

ثابت شد که این بیماری فامیلیال فقط محدود به نژاد سیاه است .

در سال ۱۹۲۶ See و Calley برای مواردی که علامت

کلینیکی واضحی در بیمار موجود نبود اصطلاح Sicklemia را بکار برده اند .

در سال ۱۹۲۷ Gillaspur و Hakm اصطلاح Sickle Cell Trait

را برای مواردی که بدون علامت بود بکار بردند که امروزه این دو اصطلاح بطور

مساوی و بایک مفهوم بکار برده میشود و در همین سال Hakm نشان داد که

کیفیت داسی شکل شدن گلوبولهای قرمز مربوط به ستوط فشارخون و اکسیژن

است .

در سال ۱۹۴۰ Pauling و همکارانش نشان دادند که وجود

هموگلوبین غیرطبیعی S علت این کیفیت است و همین کشف سبب شروع کارهای

مهمتری گردید و از جمله ۱۴ نوع هموگلوبین غیرطبیعی بالغ دیگر کشف شد و عمده