

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتَى
إِنِّي أَعْلَمُ أَنَّكَ
تَعْلَمُ مَا فِي قُلُوبِنَا
وَإِنِّي أَعْلَمُ أَنَّكَ
تَعْلَمُ مَا فِي قُلُوبِنَا



**دانشگاه آزاد اسلامی
واحد تهران پزشکی**

پایان نامه :

جهت دریافت دکترای پزشکی

موضوع :

بررسی شیوع کم کاری تیروئید و ارتباط آن با فریتین سرم در بیماران تالاسمی
ماژور مراجعه کننده به مرکز پزشکی خاص تهران طی سالهای ۱۳۸۹-۱۳۹۰

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر نسرين حبيبيان

نگارش:

مینو واقفی نظری

شماره پایان نامه: ۴۷۲۰

تابستان ۱۳۹۰



Islamic Azad University

Tehran Medical Branch

Thesis:

For Doctorate of Medicine

Subject:

**Frequency of hypothyroidism among patients
with beta-thalassemia and its association with
the serum ferritin level**

Supervised by:

Dr. N .habibian

Written by:

Minoovaghefi nazari

Summer 2011

No .4720

تقدیرنامه

سپاس کردگاری را سزااست که هر اتوان آن داد تا بر این جوامه شرافت یا بجم. اکنون که پاسی از عمر خویش را بر بالین بیماران سپری کرده ام، امید آن دارم، او که مراد این وادی هدایت نموده است دلی درد آشنا و روحی با عظمت و جسمی توانمند عطایم فرماید تا بدان وسیله طنی طریق کنم و اندیشه تندرستی و نیک نختی، هموعانم را ملکه می وجود خویش سازم.

تقدیم به استاد جندم سرکار خانم دکتر نسیرین حبیبیان که این متن را به زیور دانش خویش آراستند. تقدیم به مادر و پدر عزیزم: آن چه به دستان پر مهرتان می سپارم تحفدای است ناچیز به پاس محبت های بی دریغ، شاکه وجودتان تکیه گاهی، استوار و امید بخش است که هر چه دارم از آن شما و هر چه کردم برای شماست.

تقدیم به دردمندانی که در دل سیاهی ناامیدی لباس های سفید باران امن می یابند. به چشمان نیازمندی که در طب عافیت، با ما سخن می گویند، به تمام بیماران کننامی که علم طب را بر بالین آن ها آموختم. تقدیم به خورشیدهایی که تابیدند تا با بجم، آسمان هایی که باریدند تا بسکلفم و به ریشه هایی که قوت خویش را به من دادند تا به بار بنشینم. تقدیم به مقام معلم از اولین آموزگار تا آخرین استاد.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
۲	فصل اول: کلیات تحقیق
۴۳	فصل دوم: مروری بر ادبیات تحقیق و پیشینه‌ی تحقیق
۴۵	فصل سوم: روش اجرای تحقیق
۴۹	فصل چهارم: تجزیه و تحلیل داده‌ها
۶۳	فصل پنجم: نتیجه‌گیری و پیشنهادات
۶۷	منابع و مأخذ:
۶۹	چکیده انگلیسی

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۱۵	جدول ۱-۱: یافته های پاراکلینیک در تالاسمی
۵۰	جدول ۱-۴: توزیع جنسیت
۵۲	جدول ۲-۴: توزیع سن
۵۴	جدول ۳-۴: هیپوتیروئید در مادران
۵۴	جدول ۴-۴: هیپوتیروئید مادرزادی
۵۴	جدول ۵-۴: مقادیر TSH
۵۶	جدول ۶-۴: مقادیر T4
۵۷	جدول ۷-۴: مقادیر فریتین
۵۸	جدول ۸-۴: داروهای آهن زدا
۵۹	جدول ۹-۴: ارتباط فریتین و TSH
۶۱	جدول ۱۰-۴: ارتباط فرویتین و T4

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۵۱	نمودار ۴-۱: توزیع جنسیت
۵۳	نمودار ۴-۲: توزیع سن
۵۵	نمودار ۴-۳: مقادیر TSH
۵۶	نمودار ۴-۴: مقادیر T4
۵۷	نمودار ۴-۵: مقادیر فریتین
۵۸	نمودار ۴-۶: داروهای آهن زدا
۶۰	نمودار ۴-۷: ارتباط فریتین و TSH
۶۲	نمودار ۴-۸: ارتباط فریتین و T4

فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۱۴	شکل ۱-۱: نحوه وراثت تالاسمی
۲۲	شکل ۱-۲: لام خون محیطی و ظاهر بالینی تالاسمی
۲۵	شکل ۱-۳: تغییرات اسکلتی در تالاسمی
۲۷	شکل ۱-۴: چرخه آهن در تالاسمی
۴۲	شکل ۱-۵: درگیری تیروئید در تالاسمی

بررسی شیوع کم کاری تیروئید و ارتباط آن با فریتین سرم در بیماران تالاسمی
ماژور مراجعه کننده به مرکز پزشکی خاص تهران طی سالهای ۱۳۸۹-۱۳۹۰

نگارش: مینو واقفی نظری استاد راهنما: سرکار خانم دکتر نسرین حبیبیان

شماره پایان نامه : ۴۷۲۰ کد پایا نامه : ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۹۱۰۲۴


مقدمه: برنامه پیشگیری بعنوان یک اولویت در ایران مطرح شده است زیرا بتاتالاسمی ماژور یکی از شایع ترین بیماریهای اتوزومال در ایران است. علیرغم پیشرفتهای مراقبتهای خونی، اختلال عملکرد در ارگانهای مختلف یکی از شایع ترین مشکلات، در بتاتالاسمی هموزیگوت وابسته به تزریق خون، است.

اهداف: از این رو در این مطالعه فراوانی هیپوتیروئیدیسم در بین بیماران بتاتالاسمی و ارتباط آن با سطح فریتین سرم ارزیابی شد. روش های اجرا: در این مطالعه توصیفی-مقطعی ۶۴ بیمار تالاسمی ماژور بطور متوالی مورد ارزیابی واقع شدند. سطح سرمی فریتین اندازه گیری شد و عملکرد غده تیروئید توسط T3, T4, TSH ارزیابی شد. اطلاعات جمع آوری شده توسط نرم افزارهای آماری SPSS ۱۳ و آزمون آماری تی مستقل (Independent Sample T Test) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معناداری برای تفسیر نتایج، ۰/۰۵ لحاظ شد.

یافته‌ها: از ۷۰ بیمار مراجعه کننده به مرکز پزشکی خاص، ۳۳ مورد پسر و ۳۷ مورد دختر بودند هیچ موردی از هیپوتیروئیدی مادرزادی و هیپوتیروئیدی در مادران بیماران مشاهده نشد. از ۷۰ بیمار، مقدار نرمال تیروئید در ۶۸ مورد از بیماران گزارش شد. به طوری که $TSH > 10$ در ۱۷/۲٪ موارد گزارش شد. متوسط سطح فریتین در هیپوتیروئید و یوتایروئید به ترتیب $2697/5 \text{ mg/L}$ و $3000/1/9 \text{ mg/L}$ بود ($P < 0/05$) بر این اساس آمار معناداری بین سطح فریتین و وضعیت عملکرد تیروئید وجود دارد.

نتیجه گیری: روی هم رفته، درمان منظم با داروهای آهن زد برای بیماران بتاتالاسمی برای جلوگیری از اختلال عملکرد تیروئید توصیه می شود. درمان با $L_thyroxine$ در افزایش بار آهن در بیماران که درمان باشلاتین مقاوم بودند توصیه می شود.

کلیدواژه: بتاتالاسمی، فریتین، هیپوتیروئیدیسم



فصل اول:
کلیات تحقیق

مقدمه

تالاسمی نوعی کم‌خونی ارثی می‌باشد که به فرم‌های مختلف تظاهر می‌کند. در شدیدترین حالات یا بتاتالاسمی جز در صورت انجام پیوند مغز استخوان، تنها درمان ممکن تزریق منظم خون با فواصل ۲۰ روز تا یک ماه می‌باشد. این تزریقات مقادیر زیادی آهن وارد بدن می‌نماید. و این آهن اضافی در اعضای مختلف بدن بیمار رسوب نموده و در نهایت باعث اختلال در عملکرد آن‌ها می‌شود. از این اختلالات می‌توان از آسیب به قلب و کبد و غدد درون‌ریز نام برد. اثرات مضر رسوب آهن در غدد درون‌ریز منجر به بروز علائم مربوط به کم‌کاری هر یک از آن‌ها می‌شود. به عنوان مثال بیمار ممکن است دچار کم‌کاری تیروئید، پاراتیروئید، غدد جنسی، دیابت یا کم‌کاری آدرنال و همین‌طور تأخیر در رشد شود.

شیوع کم‌کاری تیروئید در مبتلا به بتاتالاسمی ماژور ۱۹/۴٪ تا بیش از ۵۰٪ ذکر شده است. شیوع دیابت در تالاسمی از ۶/۴٪ تا ۲۱٪ گزارش شده موارد کم‌کاری گنادها در تحقیقات مختلف از ۳۳/۳٪ تا ۶۲٪ ذکر شده شیوع هیپوپاراتیروئید در بتاتالاسمی ماژور در حدود ۴/۵٪ گفته شده است. در مورد هورمون رشد در مطالعات قبلی کمبود هورمون رشد یا عدم پاسخ‌دهی به تست تحریکی در حدود ۳۳/۳٪ است. علت اختلالات غدد درون‌ریز در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور رسوب آهن می‌باشد. از راه‌های عملی برای تخمین بار آهن بدن اندازه‌گیری فریتین سرم می‌باشد که معمولاً در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، در صورت عدم استفاده به جا، از داروی Deferoxamine و سایر داروهای آهن‌زا افزایش شدید نشان می‌دهد.

Deferoxamine دارویی است که با اتصال به آهن و دفع آن از راه ادرار منجر به کاهش بار آهن بدن و در نتیجه کاهش عوارض آن از جمله اختلالات غدد درون‌ریز می‌شود.

در این تحقیق در نظر است در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور، میزان اختلالات غدد درون‌ریز بررسی شود و در این رابطه اگر حد وسیعی وجود داشته باشد لزوم اقدامات و تحقیقات پیشگیری کننده بعدی را مطرح می‌کند.

بیان موضوع

همان طوری که در ابتدای مقدمه مفصلاً توضیح داده شد، تالاسمی ماژور یک آنمی ارثی است که به وسیله‌ی اختلال در سنتز هموگلوبین و با اریتروپوئتین غیر مؤثر و تخریب سریع اریتروسیت‌ها مشخص می‌شود و در صورت عدم درمان در اوایل بچگی منجر به مرگ می‌شود. امروزه مشکل این بیماران با تزریقات مکرر Packed cell بهتر می‌شود و بیمار احساس راحتی کرده و از مرگ و میر در دوران کودکی کاسته شده است. چون بیماران به سنین بالاتر می‌رسند از نتایج Overload آهن رنج می‌برند وجود علائم آندوکرینوپاتی مشابه در بیماران با هموکروماتوز اولیه و تالاسمی‌های دریافت کننده‌ی خون نشان داد که ضایعات اندوکرینی این‌ها مشابه است. با توجه به شیوع زیاد آندوکرینوپاتی در بیماران تالاسمی و با توجه به این که کم‌تر در این مورد تحقیق شده است و همچنین در صورت تشخیص به موقع می‌توان از عوارض این بیماری‌ها کاست بر آن شدیم از بین بیماری‌های اندوکرینی در این بیماران، هیپوتیروئیدی را مورد بررسی قرار دهیم. در این طرح سعی شده با یک نگرش Cross section توصیفی شیوع کم‌کاری تیروئید و ارتباط آن با سطح فریتین سرم در این بیماران مورد بررسی قرار گیرد و این در حالی است که مطالعات نسبتاً محدودی که در کشورهای دیگر در این زمینه صورت گرفته است شیوع نسبی این موضوع را در بیماران تالاسمی مشخص می‌نماید. در کشور ما چون به لحاظ جغرافیایی از مناطق شایع تالاسمی می‌باشد بیشتر از نوزده هزار بیمار تالاسمی در کشور ما وجود دارد. مطالعه‌ای در این مورد بین بیماران می‌تواند بهتر قابل تعمیم باشد و از طرفی دیگر به جهت عدم آشنایی کافی پزشکی یا بی‌اعتنایی به این اختلالات همراه با زیان بزرگی را نصیب این بیماران می‌نماید که شاید این بررسی بتواند در این زمینه کمک اندکی بنماید.

اهداف طرح:

اهداف اصلی:

تعیین شیوع کم کاری تیروئید در بیماران تالاسمی ماژور و ارتباط آن با فریتین سرم در بیماران مراجعه کننده به مرکز پزشکی خاص در شهر تهران طی سالهای ۱۳۸۹-۱۳۹۰

اهداف جزئی

- ۱- شیوع کم کاری تیروئید در بیماران تالاسمی ماژور براساس سن آن‌ها
- ۲- شیوع نسبی کم کاری تیروئید در بیماران تالاسمی ماژور براساس جنس آن‌ها

نوع مطالعه

توصیفی - تحلیلی - مقطعی

تعاریف

- کم کاری تیروئیدی (هیپوتیروئیدی): کم بودن سطح سرمی هورمون تیروئید در بیماران
- تالاسمی ماژور: نوعی کم خونی ارثی ناشی از عدم تولید زنجیره‌ی پروتئین هموگلوبین

محدودیت و مشکلات

محدودیت در انجام تست‌های تیروئیدی T3, T4, TSH به علت مشکلات مالی بیماران

تعریف و تاریخچه

سندرم‌های تالاسمی گروهی ناهمگون از کم‌خونی‌های ارثی می‌باشند که مشخصه‌ی آن‌ها اختلال در تولید زنجیره‌های گلوبین می‌باشد. اولین بار در سال ۱۹۲۵ دکتر توماس کولی (Thomas cooley) که یک متخصص اطفال در دیترویت بود، این بیماری را توصیف نمود. او این بیماری را به صورت کم‌خونی شدید، بزرگی طحال و تغییر شکل استخوانی در کودکان ایتالیایی توضیح داد. از آن جایی که تعداد زیادی از این بیماران شناخته شده از اهالی ناحیه‌ی مدیترانه بودند. نام تالاسمی به این بیماری داده شد که در زبان یونانی به معنی دریا می‌باشد. در طی سال‌های بعد محققین ایتالیایی متوجه وجود یک نوع کم‌خونی

خفیف در کودکان و بالغین شدند که این اختلال نام‌های *Microellipto poikilocytic anemia* و *malatta di Ritte* را دادند. ولی در این زمان هنوز متوجه ارتباط بین آنمی کولی یا تالاسمی ماژور و اختلال یادشده نبودند تا این‌که در سال ۱۹۴۰ وینتروب (Wintrobe) و همکاران وی متوجه این ارتباط شدند و مشخص نمودند که هر دو والدین بیماران مبتلا به آنمی لوکی، مبتلا به این نوع کم‌خونی خفیف هستند. مطالعات بعدی نشان داد که آنمی کولی از تالاسمی ماژور وضعیت هموزیگوت و کم‌خونی توصیف شده توسط Rietti و Wintrobe وضعیت هتروزیگوت یک بیماری می‌باشند.

اپیدمیولوژی

امروزه می‌دانیم که انواع خفیف تالاسمی جز شایع‌ترین اختلالات ژنتیک در انسان می‌باشند. و شیوع آن‌ها در بعضی مناطق جهان بسیار نادر بوده و باعث ایجاد مشکلاتی می‌شود تالاسمی تقریباً در تمام نژادها دیده می‌شود ولی در نواحی اطراف مدیترانه، نواحی استوایی و مناطق نزدیک استوا در قاره‌های آفریقا و آسیا بیشترین شیوع را دارند. کمربند تالاسمی دربرگیرنده‌ی مدیترانه، شبه جزیره‌ی عربستان، قسمت‌هایی از آفریقا، ترکیه، ایران، هند و آسیای جنوب شرقی به خصوص تایلند و کامبوج و جنوب چین می‌باشد. موضوع اصلی بحث در این‌جا بتاتاالاسمی می‌باشد که در ایران به خصوص در بعضی مناطق شایع‌تر می‌باشند. در حدود ۳٪ از جمعیت جهان (در حدود ۱۵۰ میلیون انسان) در جهان حامل ژن بتاتاالاسمی می‌باشند حاملین این ژن به خصوص در ایتالیا و یونان بیشتر دیده می‌شوند. در کشور ما در استان‌های شمالی و سواحل جنوبی کشور این بیماری شایع‌تر است.

مکانیسم ژنتیکی و آسیب‌شناسی مولکولی

قبل از این که اساس ژنتیکی برای این اختلال مطرح گردد، تالاسمی‌ها براساس شدت علائم بالینی مشخص می‌گردیدند. بیمارانی که تظاهرات بالینی ماژور داشتند و آنمی شدید داشتند، تحت عنوان تالاسمی ماژور طبقه‌بندی می‌شدند و آن‌هایی که آنمی خفیف و بدون نیاز به تزریق خون داشتند به نام تالاسمی *Intermedia* نامیده می‌شدند. بعد از این که مشخصه‌ی ارثی تالاسمی معین گردید، والدین کودکانی که تالاسمی ماژور داشتند مشخص گردید که علی‌رغم ظاهر غیرطبیعی اریتروسیت‌هایشان، کم‌خونی ندارند، آن‌ها در واقع تالاسمی مینور داشتند. تالاسمی *minima* به مواردی گفته شد که اجباراً حامل ژن تالاسمی بودند ولی نه آنمی داشتند و نه این‌که مورفولوژی سلول‌های قرمز در آن‌ها غیرطبیعی بود.

حقیقتی که اکنون شناخته شده است که هر یک از این مورفولوژی‌های خاص، در واقع نشان دهنده‌ی گروهی از اختلالات ژنتیکی هستند. امروزه تالاسمی‌ها را براساس زنجیره‌ی گلوبینی که نقص دارد تقسیم‌بندی می‌نمایند. مهم‌ترین اختلالاتی که تاکنون مشخص شده‌اند عبارتند از انواع $\alpha - \beta - \gamma - \delta - \epsilon$. با پیشرفت تکنیک‌های کلونینگ ژن‌ها، سکانس برداری DNA و ارزیابی عملکرد ژن‌ها منجر به کشف آسیب‌شناسی تالاسمی‌ها با جزئیات قابل توجه شده است. این موارد در مقالات نیز مطرح شده است بیشتر بحثی که در مورد پاتولوژی مولکولی تالاسمی عنوان می‌شود در مورد ساختمان و نظم ژن‌های گلوبین می‌باشد.

بیشتر سندرم‌های α تالاسمی ناشی از حذف ژنی (Deletion) می‌باشند. به نظر می‌رسد ژن‌های گلوبین α ، استعداد خاصی برای حذف دارند و این احتمالاً به دلیل سکانس‌های ضعیف است که در خوشه‌های ژنی زنجیره‌ی α وجود دارد. در مقابل بیشتر سندرم‌های β -تالاسمی به دلیل جابه‌جایی یک یا تعداد بیشتری از نوکلئوتیدها ناشی می‌شوند که به هر حال قبلاً دست نخورده بوده‌اند تا همگونی که در نمای بالینی سندرم‌های تالاسمی دیده می‌شود ناهمگونی موتاسیون‌هایی است که زنجیره‌های ژنی گلوبین را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

مکانیسم‌های ناشناخته

اساس فنوتیپ تالاسمی هادر هموگلوبین Vicks burg کاهش سنتز mRNA مربوط به β Vicks burg می‌باشد. نقص در تولید mRNA در مطالعات مربوط به هموگلوبین North-Shore دیده می‌شود که نوع دیگری از واریان β می‌باشد. مکانیسم مولکولی که مسئول سنتز β -mRNA در این اختلالات است هنوز ناشناخته است. احتمالاً این تغییرات از ۲ موتاسیون ناشی می‌شود که یکی باعث تغییرات ساختمانی می‌گردد. دیگری باعث اثرات تالاسمیک می‌شود.

تئوری دیگر که امروزه نیز قابل توجه است بیان می‌دارد که تغییرات در سکانس مربوطه به mRNA گلوبین باعث تغییرات در انتقال یا Processing می‌گردد که مکانیسم آن‌ها هنوز ناشناخته است.

اساس مولکولی تالاسمی‌ها

در سال‌های اخیر با استفاده از مهندسی ژنتیک در بیماری‌هایی که به انواع مختلفی از تالاسمی‌ها مبتلا بوده‌اند توانسته‌اند به اساس مولکولی تغییرات پی ببرند. ناهمگونی زیادی دیده شده است. در سطح مولکولی تالاسمی β بسیار ناهمگون است. در رابطه با این فنوتیپ حدود ۱۰۰ موتاسیون شناسایی شده است. می‌توان آن‌ها را به انواع Deletion یا حذفی در ژن زنجیره β و موتاسیون‌های non-Deletion یا غیرحذفی تقسیم کرد که در حالت دوم نسخه‌برداری- ترجمه و یا پردازش از mRNA گلوبین β را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

پاتوفیزیولوژی

نقص انتخابی یک یا تعداد بیشتری از پلی پپتیدها دو اثر فوری دارد: کاهش سنتز هموگلوبین و عدم توازن در تولید زنجیره‌ها. نخستین تغییر ذکر شده مشخص کننده هیپوکرومی گلبول‌های قرمز است و مسئول ایجاد اریتروسیتوز در افراد هتروزیگوت می‌باشد ولی اهمیت بالینی اندکی دارند. تغییر دیگری که نابود کننده‌تر است. اختلال بیوسنتتیک در بالانس گلوبین‌ها است. در غیاب زنجیره‌های جبرانی گلوبین، زنجیره‌هایی که سنتز آن‌ها عادی است، باعث ایجاد تجمع و رسوب می‌شوند و منجر به تجمع در

سیتوپلاسم و آسیب غشاهای سلولی و نهایتاً انهدام زودرس سلول می‌شوند. اگرچه هیپوکرومی شدید است ولی آنمی نسبتاً ضعیف است و هیچ جنبه‌ای از نظر همولیتیک یا افزایشی تالاسمی ماژور هنوز مشاهده نشده است.

در بیماران با β تالاسمی‌های هموزیگوت، نقص در سنتز زنجیره‌های β منجر به تجمع زنجیره‌های α می‌گردد. به دلیل این‌که این زنجیره‌ها شدیداً ناپایدار هستند. زنجیره‌های α که به صورت آزاد وجود دارند به یکدیگر می‌چسبند تا انکلوزیون‌های غیرقابل حلی را در پیش‌سازهای رده‌ی گلبول‌های سرخ در مغز استخوان بسازند. در مقابل اجسام Heinz که از هموگلوبین غیرطبیعی (α و β) تشکیل شده‌اند. انکلوزیون‌های β تالاسمی فقط از زنجیره‌های α تشکیل یافته‌اند و برخی از آن‌ها به Heme به صورت همی کروم اتصال یافته‌اند. این حالت باعث کاهش عمر بسیاری از پیش‌سازهای رده‌ی گلبول قرمز می‌شود و منجر به خونسازی غیرمؤثر شدید می‌گردد. در نرموبلاست‌های تالاسمیک ممکن است سنتز DNA در فاز G2 سیکل سلولی متوقف شده باشد. این باعث خونسازی غیرمؤثر شدیدی در مغز استخوان می‌گردد. به دلیل تخریب سلولی در مغز استخوان اندازه‌گیری نسبت سنتز زنجیره‌ی β/α در سلول‌های خون محیطی نمی‌تواند با شدت بیماری ارتباط داشته باشد. علائم کلینیکی در این بیماران وابسته به تخریب سلولی و میزان زنجیره‌ی گاما می‌باشد. سلول‌هایی که حاوی زنجیره‌ی گامای بیشتری باشند عدم تعادل کم‌تری دارند و در نتیجه طول عمر بیشتری خواهند داشت.

در بیماران مبتلا به تالاسمی اختلالات متعددی در ساختمان غشای سلول و عمل آن دیده می‌شود که عبارتند از:

- ۱- محتوای گلوبین غشا و اسکلت سلولی افزایش یافته است.
- ۲- تجمعات از گلوبین دناتوره در اسکلت غشای سلول به وسیله‌ی میکروسکوپ الکترونی یافت شده است.
- ۳- میزان اسپکتترین آلفا به علت رسوب با زنجیره‌ی گلوبین اضافی، کاهش یافته است.
- ۴- فسفولیپیدهای غشایی و کلسترول به نسبت سطح سلول افزایش یافته است.

۵- پتاسیم داخل سلولی به علت افزایش جریان کاتیونی غشا کاهش یافته است.

۶- افزایش کلسیم غشا در حالی که نفوذپذیری غشا و سطح کلسیم سیتوپلاسم نرمال است.

۷- افزایش ویسکوزیته و سختی غشا.

بین خصوصیات غشا گلبول‌های قرمز در تالاسمی آلفا و بتا تفاوت‌هایی وجود دارد. که بیانگر مکانیزم‌های مختلفی است که از طریق آن‌ها زنجیره‌های جفت نشده آلفا و بتا به غشا آسیب می‌رسانند. ثبات مکانیکی غشا در تالاسمی آلفا، طبیعی یا مختصری افزایش یافته در حالی که در تالاسمی بتا به مقدار زیادی کاهش یافته است.

سلول‌های حاوی هموگلوبین H نسبت به حالت طبیعی انعطاف‌ناپذیری کم‌تری داشته، در حالی که بعضی از سلول‌های تالاسمی بتا انعطاف‌پذیری کم‌تر و بعضی انعطاف‌پذیری بیشتری نسبت به حالت طبیعی دارند. وزیکول‌های داخل غشایی سلول‌های تالاسمی آلفا به طور طبیعی نمی‌توانند به اسپکتین متصل شوند. در بیماران مبتلا به تالاسمی بتا، پروتئین ۱-۴ نمی‌تواند اسپکتین به اکتین را تشدید نماید.

سلول‌های بیماران تالاسمیک مستعد اکسید شدن خودبه‌خود می‌باشند که این پدیده به وسیله‌ی افزایش مالونیل و آلدئید و کاهش توبول‌های غشایی مشخص می‌گردد و مکانیزم‌های مختلفی در آن دخیل است:

۱- افزایش آهن داخل سلولی

۲- اکسید شدن خودبه‌خود گلوبین غیرپایدار و تولید رادیکال‌های آزاد.

این حالت همراه با کاهش سطح پلاسمایی ویتامین E در این بیماران، نیاز به ویتامین E را مطرح می‌سازد، گرچه افزایش طول عمر گلبول‌های قرمز به دنبال مصرف VitE در بعضی مواد دیده شده ولی نیاز به خون تغییر نکرده است. سلول‌های بیماران تالاسمیک هم مانند گلبول‌های قرمز پیر حاوی آنتی‌بادی‌های IgG غیروابسته به آلوایمونیزیشن می‌باشند. بیشتر این IgGها با بقایای گالاکتوزیل سطح سلول که توسط برداشتن سیالیک اسید پوشیده نمی‌شوند، واکنش داده و از طرفی فاگوستیوز سلولی را افزایش می‌دهند. میزان بقای گلبول‌های قرمز مبتلا به تالاسمی بتا بستگی به محتوی HbA و HbF

آن‌ها دارد. سلول‌های جوان‌تر که محتوای هموگلوبین A بیشتر دارند طول عمر کوتاه‌تر و سلول‌های مسن‌تر که حاوی HbF بیشتری می‌باشند، طول عمر زیادتری دارند. سلول‌های با HbF بیشتر، اجسام ناپایدار کم‌تری دارند که به دلیل اتصال زنجیره‌ی گاما با زنجیره‌ی آلفا اضافه است. و در نتیجه زنجیره آلفای اضافه کم‌تری وجود خواهد داشت و تخریب سلولی کم‌تر خواهد بود. شدت علائم بالینی بیماران هموزیگوت تالاسمی به وسیله‌ی نسبت زنجیره‌ی گاما به آلفا در سلول‌های مغز استخوان مشخص می‌گردد. افراد با نسبت بالاتر زنجیره‌ی گاما به آلفا، زنجیره‌ی آلفای آزاد کم‌تری دارند و علائم کلینیکی به جای تالاسمی ماژور به صورت تالاسمی اینترمدیا تظاهر می‌نماید.

بسته به درجه اختلال سنتز زنجیره‌ی بتا، شیوع اجسام ناپایدار تغییر می‌یابند. اجسام ناپایدار توسط طحال برداشته می‌شوند و قبل از اسپلنکتومی نمی‌توان آن‌ها را به خوبی توسط رنگ‌آمیزهای حیاتی مشخص نمود، ولی پس از اسپلنکتومی، این اجسام به خوبی با رنگ‌آمیزی حیاتی قابل رویت هستند. پیدایش اشکال غیرطبیعی گلبولی در تالاسمی نتیجه‌ی اعمال اثر طحال بر روی سلول‌های حاوی اجسام ناپایدار است.

کاهش طول عمر گلبول‌های قرمز در تالاسمی عواقب زیر را به دنبال دارد:

- ۱- افزایش تولید گلبول‌های قرمز به میزان بیش از ۱۰ برابر طبیعی
 - ۲- گسترش مدولای مغز استخوان و تغییرات ساختمانی استخوان‌ها و استعداد به شکستگی‌های متعدد.
 - ۳- ایجاد توده‌های خارج مغز استخوان که به طور شایع در نواحی پاراورتبرال دیده می‌شود.
 - ۴- خونسازی خارج از مغز استخوان در نواحی کبد و طحال و بزرگی این اندام‌ها.
- افزایش توده‌ی سلولی (در حد 10^{12}) در بیماران بتاتالاسمی ماژور شدید، تب، لاغری و افزایش اسیداوریک ناشی از حالت هیپرکاتابولیک را به دنبال خواهد داشت.

فیزیوپاتولوژی افزایش بار آهن

بیشتر بیماران با تالاسمی ماژور در سنین بین ۱۶ تا ۲۴ سالگی به دلیل عوارض افزایش بار آهن فوت خواهند نمود و تقریباً تمام مرگ‌ها ناشی از تجمع آهن در عضله‌ی قلب می‌باشد. هنگامی که کل آهن بدن به میزان ۴۰ گرم برسد اعمال اندام‌های بدن مختل و در میزان ۶۰ گرم یا بیشتر نارسایی غیرقابل برگشت قلب ایجاد می‌گردد، لذا افزایش بار آهن بدن مشکل عمده‌ای است که این بیماران با آن مواجه هستند و عامل عمده‌ی مرگ و میر و ناتوانی این بیماران، افزایش بار آهن در نسوج پارانشیمی است. ذخایر آهن بدن انعکاسی از تعادل بین جذب و دفع آن می‌باشد. در حالت معمول، روزانه یک میلی‌گرم از طریق ریزش سلول‌های دستگاه گوارش، ادراری-تناسلی، پوست از دست می‌رود و در حالت فیزیولوژیک مکانیسمی برای تنظیم دفع آهن وجود ندارد، تنه‌راه تنظیم آهن بدن، از طریق مقدار جذب آن می‌باشد. یکی از عوامل مهمی که جذب آهن را تحت تأثیر قرار می‌دهد، وضعیت اریتروپوئز است. زمانی که این پدیده افزایش یا بد، گردش پلاسمایی آهن و جذب آهن از دستگاه گوارش نیز افزایش می‌یابد که این به دلیل افزایش تعداد گیرنده‌ی ترانسفرین در شرایط ازدیاد اریتروپوئز می‌باشد. بنابراین، بیماران مبتلا به تالاسمی اغلب به دنبال خونسازی غیرمؤثر جذب آهن بالایی از دستگاه گوارش دارند و علی‌رغم افزایش بار آهن، برخلاف حالت معمول، دارای جذب روده‌ای افزایش یافته‌تری می‌باشند. در بیماران مبتلا به تالاسمی میانه (intermedia) این مکانیسم عامل اصلی افزایش بار آهن می‌باشد.

اثرات سمی آهن

آهن در سلول‌های بدن نقشی دوگانه دارد، در حالی که در بازسازی ساختمان‌های سلول مانند پروتئین، کربوهیدرات و اسیدهای نوکلئیک نقش دارد، در حضور یون سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن تولید شده در سلول‌ها می‌تواند ایجاد رادیکال‌های آسیب‌زای سلولی مثل رادیکال هیدروکسیل نماید که این رادیکال، خود می‌تواند باعث پراکسیداسیون چربی‌های غشا، تخریب پروتئین و آسیب DNA گردد. افزایش میزان مالونیل دالدئید (Malonyl dealdehyde) نشانگر آسیب غشای سلولی، ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد می‌باشد. در حضور ویتامین C آسیب‌های ناشی از آهن آزاد افزایش یافته و VitE تا