



هو الشافى

پياده سآزى : محمد عابدى



تايپ : ايمان عباسپور



دكتر پروينى

داروهاى ضدكم خونى ،

فاكتورهاى عدد خونساز

فارماكولوژى



گروه جزوه بهمن ۸۸ - بیمارستان امام خمینی (ره)

Hematology



بسمه تعالی

دارو درمانی کم خونی

تعریف کم خونی: در کم خونی تعداد RBC ها در خون کاهش پیدا می کند یا به عبارتی دیگر غلظت هموگلوبین پایین می آید یا هماتوکریت خون پایین می آید که این اتفاق به دلایل مختلفی می تواند به وجود بیاید:

- ۱ - کاهش تولید RBC ها
- ۲ - کمبود مواد لازم برای تولید RBC ها
- ۳ - اختلال در مغز استخوان
- ۴ - کاهش عمر RBC ها و تخریب زود هنگام آنها در محیط خون محیطی (همولاییتیک آنمی)
- ۵ - خون ریزی و از دست دادن خون

کمبود مواد لازم برای تولید RBC ها:

- ۱ - کمبود آهن
- ۲ - کمبود B₁₂ و اسید فولیک

کمبود آهن: آهن در بدن سنتز نمی شود و فقط از طریق غذا دریافت می شود. سنتز و فانکشن RBC ها به غلظت خاصی از آهن بستگی دارد و آهن در بدن نه تنها در تولید هموگلوبین نقش دارد بلکه در ساختارهای دیگری هم در بدن استفاده می شود از جمله در ساختار آنزیم P450 نیز کاربرد دارد. بعضی از مواد موجود در غذا نیز در جذب آهن تاثیر دارند از جمله فسفات که مانع جذب آهن می شود و ویتامین C موجود در غذا باعث افزایش جذب آهن می شود.

آهن در بدن مکانیسم دفعی ندارد و مقدار آن از طریق کنترل جذب آن صورت می گیرد، هرگاه ذخیره آهن در بدن کم باشد جذب آن افزایش می یابد و بالعکس.

مقدار آهن مورد نیاز در روز:

- مردها و زنانی که در زمان قاعدگی نیستند: 1mg/day (چون در روز 1mg آهن از دست می دهند)
 - زن ها در سنین باروری: 1.4 mg/day
 - زنان حامله و شیرده: 2-3 mg/day
- چون دفع آهن آنها بیشتر است

آهن در رژیم غذایی

- ۱ - رژیم های غذایی با آهن بالا: جگر، تخم مرغ، جوانه گندم
- ۲ - رژیم های غذایی با آهن متوسط: سبزیجات سبز، گوشت قرمز، ماهی و پرندگان
- ۳ - رژیم های غذایی با آهن کم: شیر و لبنیات، که دارای آهن بسیار کمی هستند



آهن می تواند در بدن انسان conserved و ذخیره و reused بشود که باعث می شود کمتر با کمبود آهن مواجه شویم. بیشترین کسانی که در معرض کمبود آهن هستند، زنانی که در دوران قاعدگی قرار دارند و همچنین کودکان و نوزادان هستند. مردان معمولا دچار کم خونی نمی شوند و اگر بشوند به علت ثانویه مانند خون ریزی دستگاه گوارش، چنین اتفاقی برای آنها می افتد.

جذب آهن: هرگاه مقدار ذخیره آهن زیاد باشد، جذب آن کمتر و بالعکس می باشد.

آهن موجود در رژیم غذایی به دو صورت می باشد:

۱ - هم: بهتر جذب می شود و جذب بیشتری دارد

۲ - غیر هم

جذب آهن: وقتی غذا می خوریم و آهن موجود در غذا (Fe^{3+}) در محیط اسیدی معده احیا می شود و تبدیل به آهن دو ظرفیتی می شود. (چون در دئودنوم فقط آهن Fe^{2+} می تواند جذب بشود) و این مرحله بسیار مهم و تعیین کننده است و این آهن دو ظرفیتی دوباره در محیط قلیایی دئودنوم به آهن Fe^{3+} تبدیل می شود و با آپوفرتین ترکیب می شود و فریتین یعنی فرم ذخیره ای آهن را می سازد. نسبت آپوفرتین به فریتین تعیین کننده ی جذب آهن است که اگر این نسبت بالا باشد یعنی فریتین نسبت به آپوفرتین کم باشد در این حالت جذب آهن افزایش می یابد و بر عکس این فریتین ایجاد شده می تواند در کبد و طحال ذخیره شود یا می تواند به صورت ترانسفرین در خون بگردد و به رتیکلو آندوتلیال سل ها برای تولید گلبول های قرمز برود یا در کبد و طحال ذخیره بشود.

میزان خون ریزی ماهیانه یک عامل مهم کم خونی در زنان است و نوع روش جلوگیری از بارداری در میزان خونریزی موثر است:

۱- کسانی که از IUD غیر هورمونی و معمولی استفاده می کنند، خون ریزی آنها بیشتر است در نتیجه نیاز آنها به آهن افزایش می یابد.

۲- کسانی که از OCP و IUD های هورمونی استفاده می کنند میزان خونریزی کمتری دارند و نیاز به آهن کمتری دارند.

در دوران بارداری نیاز زنان به آهن بیشتر است و بیشتر در معرض آنمی هستند و در طی دوران ترم نیاز به ۶۰۰ تا ۱۳۰۰ میلی گرم آهن دارند چون جنین به سرعت در حال رشد است و همچنین باید ذخیره ی آهن در آنها زیاد باشد تا در زمان زایمان به دلیل خون ریزی دچار کم خونی نشوند.

درمان با آهن:

تولید RBC ها نیاز به غلظت خاصی از آهن در خون دارد پس در درمان با آهن هدف این است که به این غلظت یا اندکی بیشتر برسیم یعنی اینکه غلظت آهن در حد نرمال یا اندکی بیشتر از نرمال برسیم.

آهن را معمولا به صورت نمک آهن به بیمار تجویز میکنند که می تواند به فرم معدنی یا آلی و انواع دیگر باشند و نکته ای که باید به آن توجه کنیم این است که در تجویز نمک آهن به وزن نمک آهن نباید توجه کرد بلکه به مقدار آهن موجود در نمک آن باید توجه کرد. شایع ترین و ارزان ترین نوع مکمل آهن فرسولفات است که دارای عوارض گوارشی همچون تهوع، یبوست، اسهال، استفراغ است.



فرم های آلی آهن هم وجود دارد که گران تر هستند که گفته می شود عوارض جانبی کمتری دارند که هنوز اثبات شده نیستند اما به هر حال بهتر هستند که شامل:

Ferrous gluconate

Ferrous fumarate

Ferrous lactate

Ferrous choline

یک نوع دیگری از آهن وجود دارد به نام Timed Release که این خاصیت را دارند که به آرامی آهن خود را آزاد می کنند نه اینکه یک دفعه در معده آهن خود را آزاد کنند و عوارض گوارشی ایجاد کنند.

فرم پوشش دار آهن هم وجود دارد که به صورت قرص های پوشش دار هستند که فراهمی زیستی کمتری دارند چون در معده باز نمی شوند و معمولا در روده باز می شوند و تحت تاثیر اسید معده قرار نمی گیرند و این قرص ها در افرادی استفاده میشوند که معده آنها اصلا نمی تواند آهن را تحمل کند یا مشکل گوارشی دارند و تحمل عوارض آن برای آنها مشکل است.

فرم آهن با ویتامین C هم وجود دارد چون ویتامین C جذب آهن را بالا می برد.

در تجویز آهن باید به این موارد توجه داشت:

۱ - هرچه معده خالی تر باشد جذب آهن بیشتر می شود اما برای اینکه تحمل آهن برای مریض بیشتر شود به

مریض گفته می شود به همراه کمی غذا خورده شود

۲ - شیر را نباید همراه آهن مصرف کرد چون pro های شیر باعث شلاته شدن آهن و مانع جذب هم آهن و

هم pro های شیر می شود.

۳ - از مصرف آنتی اسید باید خودداری شود

۴ - در بچه ها باید به همراه (نی) استفاده شود چون باعث خرابی دندان می شود

۵ - تتراسایکلین هم نباید به همراه آهن مصرف شود چون همانند شیر عمل می کند.

آهن به صورت تزریقی هم وجود دارد که نام آن Iron Dexran است که در افرادی که بیماری گوارشی دارند و اصلا نمی توانند آهن را تحمل کنند یا کسانی که در حالت عادی قرار دارند و باید به سرعت ذخایر آهن را در آنها افزایش داد استفاده می شود.

آهن باعث مسمومیت هم می شود حتی میتوان با مصرف زیاد آهن خود کشی کرد و در مسمومیت آهن از deferoxamin استفاده می شود چون هم از جذب آهن جلوگیری می کند و هم می تواند آهن را شلاته کند

کمبود B₁₂ و اسید فولیک:

این دو ماده در سنتز باند های پورین و پیریمیدین نقش دارند در نتیجه اختلال در آنها باعث اختلال در سنتز DNA و تقسیم سلولی می شود در نتیجه سلول هایی که رشد و تقسیم بالایی دارند تحت تاثیر قرار می گیرند) سلول های خونی بخصوص (RBC) و کمبود این مواد باعث آنمی مگالوپلاستیک و پرنیشیوز می شود. فرم های فعال B₁₂ methylcobalamin و deoxyadenosyl cobalamin است و B₁₂ به عنوان کوفاکتور در واکنش دیگری به غیر از موردی که در بالا ذکر شد، نقش دارد که متیل مانونیل کوآ به ساکسینیل کوآ تبدیل می شود که



این واکنش در سنتز میلین نقش دارد در نتیجه اختلال در آن باعث ایجاد اختلالات برگشت ناپذیر عصبی می شود و نقش فولیک اسید این است که گروه های یک کربنی را در جاهای مختلفی احیا می کند و می گذارد یک واکنش به صورت طبیعی انجام پذیرد. مثلا اسید فولیک برای ایجاد فرم های فعال B₁₂ گروه متیل خود را به B₁₂ اهدا می کند و آن را به methylcobalamin تبدیل می کند و اسید فولیک فرم های مختلفی دارد که فرم متیل تترا هایدروفولات این واکنش را انجام می دهد و مهم ترین مرحله و نوع اسید فولیک 5-10 متیل تتراهایدروفولات برای تبدیل deoxyuridinilate به thymidylate حیاتی است که این ماده در ساختار RNA و DNA به کار می رود که تداخل در این مرحله مهم ترین علت در اختلال در سنتز DNA است.

مقدار مورد نیاز B₁₂ و منبع آن چیست؟ منبع اصلی آن در طبیعت میکرو ارگانیسم هایی هستند که در خاک و آب زندگی می کنند و می توانند B₁₂ را تولید کنند و انسان نمی تواند تولید کند و باکتری های موجود در روده های بزرگ انسان هم می توانند آن را تولید کنند ولی چون در روده ی بزرگ این ویتامین جذب نمی شود به درد ما نمی خورد، پس تنها منبع انسان برای دست یابی به B₁₂ رژیم غذایی است و نیاز انسان 3-5 mg/day است. گیاه خواران بیشتر در معرض کمبود B₁₂ قرار دارند. جذب ویتامین B₁₂ در بدن انسان بدین صورت است که از طریق غذا وارد معده می شود و در معده با carrier protein باند می شود و به همراه آن به دئودنوم می رود و در دئودنوم با intrinsic factor باند می شود و از آنجا به ایلئوم حرکت می کنند و در ایلئوم توسط سلول های موکوس آنجا برداشته می شود. اگر فاکتور داخل معده کمتر تولید بشود یا بر علیه آن آنتی بادی ایجاد بشود، در نتیجه جذب B₁₂ کاهش می یابد و در نتیجه آنمی پرنیشیوز یا آنمی کشنده ایجاد می شود.

علت کمبود B₁₂ :

- ۱ - رژیم غذایی با B₁₂ کم
- ۲ - سوجذب
- ۳ - آنمی پرنیشیوز (کاهش تولید فاکتور داخلی معده و تولید آنتی بادی ضد آن)
- ✓ در کمبود B₁₂ تولید همهی سلول های خونی از جمله RBC کاهش می یابد.
- ✓ کمبود B₁₂ باعث اختلال حافظه، سختی در راه رفتن و حتی سایکوز می شود.

B₁₂ prepreation:

- ۱ - Cyanocobalamin
 - ۲ - Hydroxycobalamin
 - ۳ - Crude liver extracts (عصاره جگر خام)
 - ۴ - B₁₂+ intrinsic factor
- یک حالت کمپلکس است که در افراد عادی که علاوه بر B₁₂ کمبود فاکتور داخلی معده هم دارند استفاده می شود. روش های استفاده از B₁₂:

- ۱ - راه خوراکی (در حالتی که فاکتور داخلی معده در فرد وجود داشته باشد)
- ۲ - فرم داخل عضلانی (IM) و داخل جلدی (SC) که بیشتر در افرادی که آنمی پرنیشیوز دارند استفاده می شود

**فولیک اسید:**

منبع: در همه سبزیجات، جگر و کلیه وجود دارد.
نیاز آن در روز ۵۰ میکرو گرم است (بیشتر از B12) و این نیاز در حاملگی ۱۰۰-۲۰۰ mic g / day می‌رسد.
در یک رژیم غذایی معمولی ۵۰ تا ۵۰۰ میکروگرم اسید فولیک قابل جذب وجود دارد.
علت کمبود اسید فولیک:

- ۱ - رژیم غذایی با اسید فولیک کم
- ۲ - سوء جذب
- ۳ - الکل: به دلیل اینکه فرد تمام کالری خود را از الکل می‌گیرد تغذیه اش درست نیست و کمبود می‌گیرد و همچنین الکل جذب اسید فولیک را کاهش می‌دهد .
- ۴ - دارو ها :

آنتی فولات ها مثل Methotroxate، آنتی کنسر ها و ضد تشنج ها

۵- سه ماهه ی آخر حاملگی

- ✓ Methotroxate با مهار آنزیم دی هیدرو فولات ردوکتاز، مانع ایجاد تتراهیدروفولات می‌شود ← در این افراد کمبود اسید فولیک به ذاته وجود ندارد اما به علت القای این دارو دچار کمبود این ماده می‌شود.
 - ✓ در سه ماهه ی آخر حاملگی به علت رشد سریع جنین و افزایش نیاز، احتمال کمبود اسید فولیک برای مادر وجود دارد.
- محصولات مختلف اسید فولیک:

- ۱ - خود اسید فولیک (folic acid) که می‌تواند به صورت IM، IV و Oral استفاده شود.
- ۲ - Folinic acid: این نوع برای افرادی که به ذاته کمبود اسید فولیک ندارند و فقط به دلیل مصرف متوتروکسات دچار کمبود اسید فولیک می‌شوند استفاده می‌شود. چون این نوع اسید فولیک یک cofactor فعال است و نیازی ندارد که آنزیم دی هیدرو فولات ردوکتاز آن را به تتراهیدور فولات تبدیل کند و می‌تواند گروه متیل خود را به B12 بدهد که به این حالت Leucovorin rescue می‌گویند به عبارتی دیگر این نوع اسید فولیک active cofactor bypasses reductase است.

— Preparations

- Folic acid
- Oral, IV, IM
- Folinic acid
 - Used in Leucovorin Rescue
 - Not in folate deficiency
 - Active cofactor bypasses reductase

داروهایی که باعث کم خونی می‌شوند:

Hemolytic anemia: penicillin – sulfisoxazol – phenacetin-methyldopa – ۱

Aplastic anemia: chloramphenicol- tolbutamid- anti cancer drugs- ۲
phenylbutazone

سوال: چرا قرص‌های پوشش دار بدون اینکه تحت تاثیر اسید معده قرار بگیرند جذب می‌شوند و چرا فراهمی زیستی آن کم است؟