العلاقة بين مستوى السيريلوبلازمين والإصابة بفقر الدم نقص الحديد

زيد محمد مبارك المهداوي

قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

(تاريخ الاستلام: / /٢٠٠٧ ، تاريخ القبول: / / ٢٠٠٧)

الملخص :

شملت هذه الدراسة (81) عينة دم لمرضى ومريضات تم تشخيص إصابتهم سريرياً بفقر الدم بسبب نقص الحديد إضافة إلى (30) عينة لأصحاء كسيطرة . وقد تم حساب عدد من مقاييس الدم وكميوحيوية منها انضغاط الدم (.PCV) ومستوى الهيموغلوبين وتعداد كريات الدم الحمر ومستوى أيون الحديد في الدم ومستوى النحاس وسعة الارتباط الكلي للحديد . وقد أظهرت النتائج حصول انخفاض مهم ($P < 0.05$) في مستوى كافة المقاييس باستثناء تعداد (RBCs) ويعود السبب في انخفاض مستوى النحاس في دم المرضى إلى انخفاض مستوى السيريلوبلازمين والذي تسبب في الانخفاض العام مقارنة بالسيطرة ولم تظهر النتائج فرقاً معنوياً في انخفاض CP بين الذكور والإناث من المرضى .

المقدمة :

يشمل مفهوم فقر الدم انخفاض تركيز الهيموغلوبين في الدم دون المستوى الطبيعي ويرافقه أحياناً نقصاً في عدد الخلايا الحمر التي يتم إنتاجها في نخاع العظم [1, 2, 3, 4] . ويرتبط فقر الدم بعدة أعراض منها صعوبة التنفس والخفقان الصداع عند بذل أي مجهود إضافة إلى أعراض فسيولوجية أخرى مثل احتباس الصوديوم Sodium retention والذي قد يسبب الخزب Edema وكذلك فقدان الشهية وسوء الهضم بسبب قلة تجهيز الأوكسجين المعوي وضعف عام ودوار وفقدان الوعي مع نقص في كمية الأوكسجين المجهز إلى الجهاز العصبي المركزي CNS مما يتسبب في عدم القدرة على التركيز والانتباه [5, 6, 7] .

وبالرغم من أن الإنسان يحتاج للغذاء الحاوي على الحديد بكميات قليلة والذي يمكن خزنه في مواقع معينة في الجسم إلا أن حصول نقص في هذه الكميات يسبب أحد أنواع فقر الدم [8] .

إن نقص الحديد ينتج بسبب النزف المزمن للجهاز الهضمي Gastrointestinal bleeding ، الإصابة بالديدان الشوكية Hookworm infestation ، اضطرابات نزفية Bleeding disorders ، إفراط في الدورة الشهرية Excessive menstruation ، الحمل Pregnancy ، الرضاعة Lactation ، الولادات المبكرة لمواليد منخفضة الوزن ، المراهقة Adolescence والأمراض المزمنة Chronic illness إضافة إلى نقص حديد الغذاء أو نقص الامتصاص [9, 10] .

من جانب آخر هناك دوراً مهماً للسيريلوبلازمين Ceruloplasmin (CP) في عملية امتصاص الحديد قلوياً [11] وهو عبارة عن بروتين سكري ذو نشاط إنزيمي وزنه الجزيئي (135000) وكل جزيئة سيريلوبلازمين ترتبط مع (8) ذرات من النحاس Copper ولهذا البروتين دوراً مهماً في نقل الحديد لما يظهره من نشاط تأكسدي معتمداً على النحاس . وللنحاس دور مهم في أيض الحديد ونقصه يؤدي إلى خلل في عملية نقل الحديد ويلازمه عادة فقر الدم المرتبط بسبب نقص الحديد [7, 12, 13] .

إن العامل المؤثر في مستوى السيريلوبلازمين Aceruloplasminemia هو حدوث اضطراب كروموسومي جسمي متنحي يؤثر في أيض الحديد حيث يتأثر فيه الأشخاص الذين يعانون من السكري Diabetes أو الذين لديهم تلف في شبكية العين Retina أو العقد العصبية عند البلوغ Adult hood [14] . إضافة إلى إن لهذا البروتين السكري صفة مضاد للأكسدة Antioxidant حيث يقوم بتقليل تركيز الجذور الحرة Free radicals وذلك من خلال تعزيز سعته لامتصاص جذور البيروكسيل Peroxyl radical absorbing capacity بوساطة التغيير لطبيعة البروتين حرارياً [15] .

وينشط CP ضمن الخلايا الطلائية في علبة بومان Bowman's capsule حيث يقوم بحماية الخلايا الكبيبية Glomerular podocytes ويقلل من تأثير المستويات السُمية للجزيئات المترشحة خلال النفرون بضمنها أيون الحديدوز Ferrous iron [16] .

تهدف هذه الدراسة إلى إظهار علاقة السيريلوبلازمين مع فقر الدم المتسبب عن نقص الحديد .

المواد وطرائق العمل

تضمنت هذه الدراسة جمع عينات من (81) مريضاً ومريضة من الذين راجعوا مستشفى تكريت التعليمي خلال عام واحد والذين تم تشخيص إصابتهم بمرض فقر الدم بسبب نقص الحديد من قبل المختص سريرياً . من جانب آخر أخذت عينات دم من (30) من الأصحاء كسيطرة في هذه الدراسة ، وقد أجريت لكل عينة الفحوصات المختبرية التالية :-

١- حساب حجم الخلايا المضغوطة Packed cell volume PCV .
٢- حساب قيمة الهيموغلوبين Hb بوساطة Neubar haematocytometer .
٣- تعداد كريات الدم الحمر RBCs Count .
٤- تقدير مستوى الحديد في الدم Serum iron وذلك باستخدام عدة Kit المصنع من قبل شركة Randox البريطانية وباستخدام الطريقة اللونية Colorimetric method وعند الطول الموجي (595) نانوميتر .
٥- تقدير سعة ارتباط الحديد Total iron Binding capacity (T.I.B.C.) استخدمت الطريقة اللونية لحساب سعة الارتباط من خلال العدة Kit المصنع من قبل شركة Randox وقرأت النتائج عند الطول الموجي (595) نانوميتر .
٦- تقدير كمية النحاس في مصل الدم Serum Copper يتم تحديد النحاس المرتبط مع البروتين السكري Ceruloplasmin عند الأس الهيدروجيني (PH = 4.7) وذلك باستخدام العدة Kit لنفس

الشركة أعلاه ، وتمت القراءة عند الطول الموجي (580) نانوميتر .

٧- تم حساب معدل حجم الكرية الحمراء Mean Corpuscular volume (MCV) حسب المعادلة :-

$$MCV = HCT\ \% \times 10\ RBC \times 10^6$$

٨- حساب معدل هيموغلوبين الدم في الكرية الحمراء (MCH) Mean Corpuscular Hemoglobin حسب المعادلة :-

$$MCH = Hbg / dl \times 10\ RBC \times 10^6$$

النتائج :

شملت هذه الدراسة 81 عينة من الأطفال واليافعين والبالغين تراوحت أعمارهم بين 18 – 73 سنة . ومن الجدول (1) نجد إنَّ الإناث قد شكلت نسبة أعلى من الذكور وكانت مجموعة الدم A هي الأكبر . بينما لم يكن الفرق كبيراً بين سكنت المدن وسكنت الأرياف .

واستخدم اختيار (T) لبيان الاختلاف في تأثير المتغيرات بين مجموعتي الأصحاء والمرضى وحسب الخطأ المعياري Standard error للقيم باستخدام المعادلة :-

$$S.E = \frac{Sx}{\sqrt{n}}$$

حسب برنامج SPSS .

حيث إنَّ :

Sx : التباين .

n : عدد المشاهدات .

الجدول (1) يبين مجاميع الدم والسكن والجنس لمرضى فقر الدم بسبب نقص الحديد مع مجموعة السيطرة

الفئة العمرية Age P.	العينات Samples	مجاميع الدم Blood groups				السكن Residence		الجنس Sex		العدد No.
		A	B	AB	O	ريف Rural	مدينة Urban	ذكور Male	إناث Female	
73 – 18 سنة	السيطرة Control	10	6	4	10	16	14	16	14	30
	المرضى Patients	27	١٥	٩	٣٠	٤٣	٣٨	٣١	٥٠	٨١

يبين الجدول (2) أنَّ قيمة PCV للمرضى الذكور كانت أقل من ما عليه في السيطرة بمقدار النصف تقريباً وأن نسبة Hb للمرضى هي الأخرى كانت بنفس الحال . بينما نجد إنَّ تعداد الكريات الحمر في المرضى انخفض بمقدار مليون كرية لكل ملم^3 واحد عند المقارنة مع السيطرة .

من جانب آخر بلغت قيمة MCV لدى المرضى (68.268 ± 2.7129) fl ولدى أفراد السيطرة (95.506 ± 0.9384) fl وإنَّ قيمة MCH بلغت لدى المرضى (20.348 ± 1.0920) pg ولدى السيطرة (28.96 ± 0.2727) pg .

واحتوت الفحوصات الكيموحيوية تبايناً واضحاً أيضاً حيث بلغ معدل مستوى أيون الحديد في دم المرضى الذكور بمقدار النصف مما يشكله مستوى نفس الأيون في دم الأصحاء (السيطرة) . بينما بلغت درجة ارتباط الحديد (T.I.B.C.) للمرضى إلى مستوى عالٍ عند مقارنته مع ما عليه في السيطرة ، أما مستوى النحاس الذي يشير إلى السيريلوبلازمين في معدل الدم لدى المرضى والسيطرة حيث سجل معدلاً لدى المرضى بلغ (7.0967 ± 0.2291) مايكرومول / لتر مقارنة مع معدل وجود النحاس لدى السيطرة الذي تم تقديره (17.073 ± 1.4122) مايكرومول / لتر .

جدول (2) يبين نتائج اختبارات مكونات الدم لمجموعة مرضى فقر الدم بسبب نقص الحديد (مجموعة الذكور) مقارنة مع مجموعة السيطرة .

المقاييس	السيطرة Control	المرضى Patients

المعدل Mean	±	الخطأ المعياري S.E.	المعدل Mean	±	الخطأ المعياري S.E.	Parameters
* 26.129	±	0.464	50.307	±	0.029	PCV (L / L) %
* 7.912	±	0.144	15.24	±	0.116	Hb (g / dl)
4.261	±	0.230	5.246	±	0.056	RBC (10^6 / mm^3)
* 68.268	±	2.712	95.506	±	0.938	MCV (fL)
* 20.348	±	1.092	28.96	±	0.272	MCH (pg)
* 7.124	±	0.110	16.853	±	0.999	S. iron (µ mol / L)
* 77.2	±	0.841	48.486	±	0.619	TIBC (µ mol / L)
* 7.096	±	0.229	17.073	±	1.412	S. Copper (µ mol / L)

* تعني وجود فرق معنوي على مستوى ($P < 0.05$) بين الأشخاص الأصحاء والمرضى .

ومن الجدول (3) الذي شمل مرضى فقر الدم بسبب نقص الحديد للإناث حيث بينت النتائج انخفاضاً في حجم الخلايا المضغوطة الـ PCV بشكل معنوي عند مقارنته مع السيطرة وهذا انعكس بدوره على مستوى الهيموغلوبين Hb أيضاً حيث وصل مستواه لدى المريضات (8.112 ± 0.1148) غم / ديسيلتر بينما كان لدى السيطرة (12.98 ± 0.2009) غم / ديسيلتر . وحصل انخفاضاً مهماً في تعداد كريات الدم الحمر لدى المصابات بفقر الدم وشمل الانخفاض مستوى MCV وكذلك MCH . أما الاختبارات الكيموحيوية فنجد إنَّ مستوى أيون الحديد في الدم قد انخفض إلى حوالي النصف (7.264 ± 0.08257) مايكرومول/لتر مقارنة مع السيطرة حيث كان مستواه (14.68 ± 1.0913) مايكرومول/لتر في جانب آخر حصل ارتفاعاً في سعة ارتباط الحديد الكلي (T.I.B.C.) لدى المرضى (73.59 ± 0.5026) مايكرومول/لتر بينما للسيطرة هو (44.586 ± 1.3099) مايكرومول/لتر أما نشاط السيريلوبلازمين المتمثل بمستوى النحاس في الدم فقد سجل معدلاً قدره (7.526 ± 0.2845) مايكرومول/لتر لدى المرضى عند مقارنته مع السيطرة حيث كان (17.106 ± 1.1695) مايكرومول/لتر. علماً بأن التباين بين المقاييس كان قد سجل تأثيراً معنوياً ($P < 0.05$) لكل المقاييس باستثناء تعداد RBC وفي كلا الجنسين ضمن الجدولين (3, 2) .

الجدول (3) نتائج اختبارات مكونات الدم لمجموعة مرضى فقر الدم بسبب نقص الحديد (مجموعة الإناث) مقارنة مع مجموعة السيطرة .

المرضى Patients			السيطرة Control			المقاييس Parameters
المعدل Mean	±	الخطأ المعياري S.E.	المعدل Mean	±	الخطأ المعياري S.E.	
* 26.74	±	0.407	42.933	±	0.669	PCV (L / L) %
* 8.112	±	0.114	12.98	±	0.200	Hb (g / dl)
3.7	±	0.119	4.413	±	0.065	RBC (10^6 / mm^3)
* 74.392	±	2.009	94.566	±	0.818	MCV (fL)
* 22.528	±	0.673	28.52	±	0.399	MCH (pg)
* 7.264	±	0.082	14.68	±	1.091	S. iron (µ mol / L)
* 73.59	±	0.502	44.586	±	1.309	TIBC (µ mol / L)
* 7.526	±	0.284	17.106	±	1.169	S. Copper (µ mol / L)

* تعني وجود فرق معنوي على مستوى ($P < 0.05$) بين الأشخاص الأصحاء (السيطرة) والمرضى .

المناقشة :

لقد تعددت أنواع أمراض فقر الدم وأصبح هناك سبباً واحداً أو أكثر لكل نوع من هذا المرض . ويعد مرض فقر الدم نقص الحديد من أوسع هذا المرض انتشاراً . وقد لوحظ في هذه الدراسة أن مستوى ايون النحاس هو مؤشر مهم في تحديد هذا النوع من فقر الدم حيث إن انخفاض مستوى عن الحد الطبيعي هو بحد ذاته المشكلة التي يتسبب عنها المرض . علماً بأن من مواصفات هذا المرض هو وجود الدم ذو خلايا صغيرة الحجم منخفضة الصيغة hypochromic anemia حيث تتواجد هذه الخلايا بنسب تتفاوت وشدة الإصابة . علماً بأنَّ هذه الحالة تقاوم العلاجات الحاوية على جرعات كبيرة من الحديد [17] . ويعود انخفاض مستوى النحاس عند قياسه ضمن بروتين السيريلوبلازمين إلى اختزال امتصاصه حيث يكون شائعاً في حالات الإسهال Diarrhea أو العلاج بالزنك Zn خصوصاً لدى الأطفال وكذلك البالغين [10] . وهناك مشكلة تكمن في عملية امتصاص النحاس والتي تتباين بين الأفراد ومدى استعداد الطبقة المخاطية المعدية إضافة إلى تأثير بعض المواد التي قد تسبب إعاقة في امتصاص النحاس مثل تناول الشاي أو القهوة بشكل مفرط حيث ينعكس ذلك على مستوى الكمية الممتصة من الحديد الذي يتأثر امتصاصه أيضاً بنفس المواد السابقة وبالتالي يليه انخفاض محتواها من الهيموغلوبين وهذا يتلوه انخفاض في كفاءتها لدى المريض مما ينشأ عنه ضعف عام وشعور بالتعب إضافة لبقية أعراض المرض التي ذكرت مسبقاً [18, 11] .

لقد أشار [19] وجماعته (2006) إنَّ الأفراد ذوي النقص الوراثي لمستوى السيريلوبلازمين في الدم يكون لديهم تراكم كثيف في معظم الأنسجة والذي يشير إلى أنَّ CP يكون مهماً في التحرر الطبيعي للحديد الخلوي ، وهناك سبب آخر يؤدي إلى نقص مستويات النحاس في الدم لدى الأفراد يعود إلى انخفاض أو قلة تناوله ضمن الغذاء [21, 20] .

إنَّ ما ورد في الجدولين (2 ,3) تبين انخفاض مستوى النحاس في دم المرضى بشكل عام ولم تظهر النتائج وجود اختلاف معنوي بين مستويات النحاس لدى الإناث والذكور وهذا يتوافق مع [20] . وهذا يؤكد أيضاً عدم وجود تأثير للجنس على مستويات CP في الدم ، وأشارت النتائج إلى أن عامل وجود النحاس المرتبط مع البروتين السكري CP قد قام بدور فاعل في التسبب لفقر الدم من نوع Hypochromicanemia بسبب انخفاضه عن القيم الطبيعية Normal Values لدى المرضى وهذا قد تسبب في انخفاض أو ارتفاع باقي المقاييس التي تضمنها البحث [14] .

يتم تنظيم تخليق CP من خلال تجهيز الحديد حيث يزداد أو يتضاعف أربع أو خمس مرات بعد نفاذ الحديد Iron depletion في الحالات الطبيعية ، ولكن نقص الحديد في الخلايا سوف يزيد في عمليات صناعة CP في الكبد للحفاظ على الاستتباب أو الاستقرار الداخلي Homeostasis للحديد الخلوي ، لذا فإن هذا النقص سوف يقوم إلى تراكم شامل للحديد في الأنسجة ويبقى الفرد يعاني من فقر الدم [22] .

References:

1- Cavill, I. (1982); Diagnostic methods (Iron deficiency). Clin. Hemato; 11 : 259.

2- Casedevall, N. (1995); Cellular mechanism of resistance to Erythropoietin. Nephrology dialysis transplantation; 10(6) : 27 – 30.
3- Edward, D. and Frohlich, M.D. (1997); Rypins basic sciences review 17th. Ed. J. B. Lippincoh company publish, Lippincoh kaven, Philadelphia, New York.
4- Richer, S. (1997); A practical guide for differentiating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in children and adults. Brit. J. Haemato; 105(I): 149 – 162.
5- Dawson, A.A., Dgst, D. and Fullerton, H.W. (1969); Evaluation of diagnostic significance of certain symptoms and physical signs in anemic patients. Br. J. 436, 23 August.
6- Sauter, B.V., Chowdhury, N.R. and Chowdhury, I.R. (1999); Billirubin metabolism and jaundice. Vol. 2 Clinical practice of gastroenterology Ed. Brand, L.L. Churchill Livingstone. P. USA. 795 – 802.
7- Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2006); Textbook of medical physiology 11th ed.
8- Turgeon, M.L. (1988); Clinical hematology, theory and procedures little, Brown and company. P 234 – 247.
9- WHO (1994); Report of WHO on hookworm informal consultation and anemia (15) girl and women WHO / CTD / SIP / 94 / Geneva: Word health organization.
10- Abramson, N. and Berger, M.S. (1998); Iron deficiency anemia: What's the cause. Am. Fam. Physicians: 58(3): 761 – 765.
11- Mukopadhyay, C.K., Attieh, Z.K. and Fox, P.L. (1998); Role of ceruloplasmin in cellular iron uptake. Science. Vol. 279, No. 5351. Pp. 714 – 717.
12- Zilva, J.F., Pannel, P.R. and Phillip, D. (1998); Clinical chemistry in diagnosis and treatment, 6th ed, ARNOLD Ed. London.
13- Sarkar, J., Seshadri, V., Tripoulas, N.A., Kettere, M.E. and Fox, P.L. (2003); Role of ceruloplasmin in Macrophage Iron efflux during hypoxia, J. Biol. Chem., Vol. 278, 44018 – 44024.
14- Harris, Z.L. and Githin, J.D. (1998); Aceruloplasminemia. INABIS 98 – 5th Internet world congress on Biomedical Science.
15- Atansia, R.L., Stea, D., Mateescu, M.A., Vergely, C., Dalloz, F., Briot, F., Maupoil, V., Nadeau, R. and Rochette, L. (1998); Direct evidence of caeruloplasmin antioxidant properties. Mol. Cell Biochem. 189 (1 – 2): 127 – 135.
16- Wiggins, J.E., Goyal, M., Wharram, B.L. and Wiggins, R.C. (2006). Antioxidant ceruloplamin is expressed by glomerular parietal epithelial cells and secreted into urine in association with glomerular aging and high – calorie dite. S. Am. Soc. Nephrol. 17: 1382 – 1387.
17- Gash, J.M. and Sears, D.A. (1989); The anemia of chronic disease: Spectrum of associated disease in a series of unselected hospitalized patient. Am. J. Med. 87: 638.
18- Martin, T.L., Katschinski, D.M. and Wenger, R.H. (2005); Copper – dependent activation of hypoxia – inducible factor (HIF) – 1: implications for ceruloplasmin regulation. Blood. 105, 4613 – 4619.
19- Prasad, T., Chandra, A., Mukhopadhyay, C.K. and Prasad, R. (2006); Unexpected link between iron and drug resistance of Candida Spp. : Iron depletion enhances membrane fluidity and drug diffusion, leading to drug – Susceptible cells. Antimicrob. Agents Chemother. 50, 3597 – 3606.
20- Williams, S.R. (1993); Essentials of nutrition and diet therapy. 6th ed.
21- Milne, D.B. (1994); Assessment of copper nutrionl status. Clin. Chem., 50: 1479 – 1484.
22- Ravia, J.J., Stephen, R.M., Ghishan, F.K. and Collins, J.F. (2005); Menkes copper ATPase (Atp7a) is a Novel – Metal – responsive Gene in rat duodenum and immunoreactive protein is present on Brush – border and Basolateral membrane domains. J. Biol. Chem. 280, 36221 – 36227.

The relationship between ceruloplasmin level and iron deficiency anemia disease

Zaid Mohammad Mubark AL-Mahdawi
Dept. of Bio., College of Science, University of Tikrit, Tikrit, Iraq
(Received / / 2007, Accepted / / 2008)

Abstract:
This study included (81) cases of patients who have anemia cased by iron deficiency and (30) sample of subjects as a control. The parameters used to diagnosis the disease were: PCV, Hb, RBCs, MCV, MCH, Serum iron, TIBC and Serum copper levels (Ceruloplasmin) in blood.
The results showed a decrease in all the parameters ($P < 0.05$) for both sex of patients except RBCs count which appeared not important variation. Also this study emphasized that a ceruloplasminemia caused iron deficiency anemia disease.