



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية
كلية علوم الحاسوب والرياضيات
قسم الرياضيات الطبية

تحديد مستوى الحديد المصلي الكلبي وسعة ارتباط الحديد والبروتين
الخازن للحديد لدى المرضى المصابين بفقرط كريات الدم الحمراء من
المدخنين وغير المدخنين

محمد مفرح

درجتي ماجستير في علوم الحاسوب والبراهيميات / قسم الرياضيات الطبية / جزء من متطلبات نيل درجة
البيكالوريوس في علوم الرياضيات الطبية

من قبل الطالبين

حسين مسافر علي

حسام محمد جاسم

إشراف

أ.م. جبران عبد الأمير خنار

2017 1438

الإهداء

إلى من جرع الكأس فارغاً ليستقيني قطرة حب
إلى من كَلَّتْ أنامله ليقدّم لنا لحظة سعادة
إلى من حصّد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم
والذي العزّزني إلى القلب الكبير



إلى من أَرْضَعْتَنِي الحب والحنان
إلى مرمر الحب وبلسم الشفاء
إلى القلب الناصع بالبياض والدتي الحبيبة



إلى القلوب الطاهرة الرقيقة والنفوس البريئة إلى مرّاحين حياتي إخوتي



إلى الأرواح التي سكنت تحت تراب الوطن الحبيب الشهداء العظام



الآن تفتح الأشعة وترفع المرساة لتتطلق السفينة في عرض بحر واسع مظلم هو بحر الحياة وفي هذه الظلمة لا يضيء إلا قنديل
الذكريات ذكريات الأخوة البعيدة إلى الذين أحببتهم وأحبوني أصدقائي



إلى الذين بذلوا كل جهدٍ وعطاء لكي أصل إلى هذه اللحظة أسأتني الكرام ولا سيما الدكتور الفاضل جبران اللبان



إليك جميعاً أهدي هذا العمل



جدول الاختصارات Table of Abbreviations

المختصر	المعنى
HB	الهيموغلوبين
PVC	حجم الخلايا المضغوطة
PO ₂	الضغط الجزئي لغاز الاوكسجين
RCM	كتلة خلايا الدم الحمر (Red cells mass)
JAK12	جين في كريات الدم الحمراء الأولية (The Janus kinases)
TIBC	سعة ارتباط الحديد الكلية (Total iron binding capacity)

قائمة الأشكال List of Figures

رقم الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
1	نسبة حدوث مرض فرط الكريات الحمر مع الجنس من المدخنين وغير المدخنين	9
2	توزيع الفئات العمرية للذكور المدخنين وغير المدخنين المصابين بفرط كريات الدم الحمر	10
3	توزيع الفئات العمرية للإناث المدخنات وغير المدخنات المصابات بفرط كريات الدم الحمر	10

قائمة الجداول

List of Tables

الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
10	معدل تركيز الهيموغلوبين (Hb g/dL) وحجم الخلايا المضغوطة (%PCV) في الذكور المدخنين وغير المدخنين المصابين بفرط كريات الدم الحمر	(1-أ)
11	الأوساط الحسابية لتركيز الهيموغلوبين (Hb g/dL) وحجم الخلايا المضغوطة (%PCV) الإناث المدخنات وغير المدخنات المصابات بكثرة كريات الدم الحمر	(1-ب)
12	الأوساط الحسابية للحديد المصلي الكلي Total serum iron (μmol/L) والبروتين الخازن للحديد (ng/ml Ferritin) وسعة ارتباط الحديد الكلية (Total binding capacity μmol/L) في الذكور المدخنين وغير المدخنين المصابين بكثرة كريات الدم الحمر	(2-أ)
12	الأوساط الحسابية لتركيز الحديد المصلي الكلي (Total serum iron μmol/L) والبروتين الخازن للحديد (ng/ml Ferritin) وسعة ارتباط الحديد الكلية (Total iron binding capacity μmol/L) في الإناث المدخنات وغير المدخنات المصابات بكثرة كريات الدم الحمر	(2-ب)

الخلاصة

يعد مرض زيادة عدد (فرط) كريات الدم الحمر (Polycythemia) بصورة عامة على أنه اضطراب يصيب الخلايا الجذعية الموجودة في نخاع العظم ويتميز بالإنتاج العالي والمفرط لكريات الدم الحمر. يصنف هذا المرض بصورة رئيسية اعتماداً على العامل المسبب إلى ثلاثة أصناف : كثرة كريات الدم الحمر الأولية والثانوية والنسبية. صممت الدراسة الحالية لبحث وتقصي حالة الحديد لدى المرضى المصابين بزيادة عدد الكريات الحمر من كلا الجنسين (ذكور وإناث)، مدخنين وغير مدخنين واشتملت الدراسة على 150 شخص (140 ذكراً و10 إناث) تراوحت أعمارهم بين 20-60 سنة.

بينت نتائج الدراسة الحالية حصول ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في قيم البروتين الخازن للحديد (Serum Ferritin) وفي قيم سعة ارتباط الحديد الكلية (Total iron binding capacity) لدى الذكور والإناث (المدخنين وغير المدخنين) المصابين بفرط الكريات الحمر عند مقارنتهم مع الأشخاص الأصحاء. بينت قيم الحديد المصلي الكلي (Total serum iron) انخفاضاً معنوياً ($P < 0.05$) لدى الذكور والإناث (مدخنين وغير مدخنين) عند مقارنتهم مع الأشخاص الأصحاء.

يستنتج من النتائج المستحصلة من الدراسة الحالية حصول اضطراب في أيض الحديد لدى الأشخاص (ذكور وإناث) المصابين بفرط الكريات الحمر إذ يزداد استهلاك نخاع العظم للحديد يرافقه ارتفاع قابلية الدم على نقل الحديد على الرغم من ارتفاع كتلة كريات الدم الحمر.

الفصل الأول المقدمة

يعد المصطلح اليوناني كثرة الحمر (Polycythemia) مرادف لكلمة فرط الكريات الحمر (Erythrocytosis) ويترجم حرفياً إلى ما معناها العديد من الخلايا في الدم⁽¹⁰⁾. تعد كثرة الكريات الحمر من الاكتشافات السريرية للأمراض غير المألوفة ومميزاته هي زيادة عدد كريات الدم الحمر (Red blood cells) تركيز الهيموغلوبين (Hb) حجم الخلايا المضغوط (PCV) ⁽¹²⁾ ⁽⁸⁾. تصنف كثرة الكريات الحمر إلى كثرة الحمر النسبية (Relative polycythemia) وكثرة الحمر المطلقة (Absolute polycythemia)⁽¹⁸⁾ وأن كثرة الحمر النسبية (Relative polycythemia) هي الحالة التي تحدث فيها زيادة في حجم الخلايا المضغوط (PCV) مع بقاء الكتلة الكلية لخلايا الدم الحمراء (Red cell mass RCM) ضمن الحدود الطبيعية وهذا يحدث نتيجة لقلة حجم البلازما كما في حالة الجفاف (Dehydration) والإسهال والقيء و استعمال الأدوية المدررة و متلازمة الارتشاح الشعيري (Capillary leak Syndrome) والحروق الشديدة⁽⁹⁾.

وكثرة الكريات الحمر المطلقة (Absolute polycythemia) والتي تعني حدوث زيادة أولية أو ثانوية في نسبة حجم الخلايا المضغوط (PCV) بسبب كثرة الكريات الحمر الأولية (Primary polycythemia) وكثرة الكريات الحمر الثانوية (Secondary polycythemia) إذ تكون هناك زيادة حقيقية في كتلة خلايا الدم الحمر (RCM)⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁸⁾. ولقد وجد بأن هناك طفرة تسبب مرض كثرة كريات الدم الحقيقية أو الأولية والتي تحدث في جين يدعى [The Janus kinases (JAK2)] في exon 14 من الكروموسوم 9 ولقد تم اكتشاف هذه الطفرة في ما يقارب 95% من المرضى المصابين بكثرة كريات الدم الحقيقية (Polycythemia Vera) وما يقارب 50% من الأشخاص بمرض كثرة الصفائح الدموية الأساسية (Essential thrombocytosis) ومرض التليف النخاعي (Primary myelofibrosis)⁽¹³⁾ ⁽²⁾.

يلعب هرمون معزز الكريات الحمر (Erythropoietin) دور أساسي في السيطرة على إنتاج الكريات الحمر ويقع تحت تأثير الضغط الجزئي لغاز الأوكسجين (PO2) أن لهذا الهرمون الدور الأساسي في الإنتاج المفرط من كريات الدم الحمر (Polycythemia) من خلال زيادة حساسية نخاع العظم لهذا الهرمون أو ارتفاع إنتاجه من قبل الخلايا الموجودة في الكليتين بسبب زيادة فعالية هذه الخلايا بغض النظر عن الضغط الجزئي للأوكسجين⁽¹⁹⁾.

يعد الحديد من المعادن الأساسية التي يحتاجها الجسم لاتخاذ عملية تكوين كريات الدم الحمر والأبيض التأكسدي والاستجابة المناعية الخلوية ويلعب دوراً أساسياً في العديد من وظائف الجسم ويعد الحديد موقع ارتباط الأوكسجين في البروتينات الحاوية على الهيم (Hem) مثل الهيموغلوبين والمايوغلوبيين (Myoglobin)⁽³⁾. يخزن الحديد على شكل بروتين يدعى (Ferritin) وهو بروتين خازن للحديد ويتركز بشكل أساسي في الكبد والطحال ونخاع العظم وأيضاً يوجد في كل خلايا الجسم بما فيها كريات الدم الحمر والبيض والصفائح الدموية ويزداد تركيز الـ (Ferritin) في القناة التنفسية السفلى عند المدخنين وعند المصابين بأمراض الرئة المزمنة⁽²⁴⁾. يمتص الحديد من قبل القناة الهضمية وينقل إلى الدم بواسطة بروتين خاص يدعى (Transferrin) إذ تتواجد مستقبلات هذا البروتين الناقل على خلايا نخاع العظم وبعض الخلايا الأخرى من الجسم وتزداد سعة قابلية هذا البروتين على ربط الحديد في حالة حصول ارتفاع استهلاك الحديد من قبل الجسم⁽¹⁹⁾.

الفصل الثاني الجانب النظري

1- عينة الدراسة:

نفذت الدراسة الحالية في مصرف الدم الرئيسي في مستشفى بابل للنسائية والأطفال في محافظة بابل وكلية العلوم للبنات – جامعة بابل خلال شهر شباط لسنة 2013 . شملت الدراسة الحالية اختبار 150 مريضاً (140 ذكراً و 10 أنثى) مصابين بفرط كريات الدم الحمر (Polycythemia) مشخصين من قبل أطباء استشاريون بالأمراض الباطنية والدم . صنف أشخاص الدراسة الى مجموعتين : المجموعة الأولى شملت مجموعة المدخنين المصابين بفرط الكريات الحمر (96 ذكراً و 5 أنثى) والمجموعة الثانية شملت أشخاص غير مدخنين مصابين بفرط كريات الدم الحمر (44 ذكراً و 5 أنثى) . كان جميع المرضى خالين من الأمراض المزمنة الأخرى كالسكري والربو وأمراض جهاز الدوران والغدة الدرقية وغيرها وتم معرفة ذلك من خلال الأسئلة. كذلك تم اختبار 40 شخصاً (30 ذكراً و 10 أنثى) أصحاء كمجموعة سيطرة تراوحت أعمار جميع أشخاص الدراسة بين 20-60 سنة. وقد تم أخذ عينات دم من المرضى أثناء حضورهم الى مصرف الدم الرئيسي لغرض سحب الدم الفائض عن الحدود الطبيعية وقبل أخذ العلاجات اللازمة .

2- تقدير الحديد المصلي الكلي في مصل الدم: Determination of Total serum iron

استعملت عدة الفحص الخاصة بتقدير تركيز الحديد المصلي الكلي المجهزة من قبل شركة Biolabo الفرنسية وتعتمد هذه الطريقة على فصل الحديد المرتبط ببروتين Transferrin في الوسط الحامضي حيث يعمل حامض Ascorbic acid على اختزال الحديد ثلاثي التكافؤ Fe^{+3} الى حديد ثنائي التكافؤ Fe^{+2} والذي بدوره يكون معقد ملون مع 3-(2-pyridyl)-5-6-difuryl-1-2-4-triazine-disulfonate .

3- قياس مستوى البروتين الخازن للحديد في مصل الدم: Measurement of serum ferritin

تعتمد طريقة التقدير الكمي للبروتين الخازن للحديد (Ferritin) بالاعتماد على استخدام طريقة المقايسة المناعية (immunoassay) إذ يستخدم الجسم المضاد لنوع معين من الفئران ويحاط بطبقة من الذرات المغناطيسية والتي تمثل الطور الصلب (Solid phase) وجسم مضاد آخر لنوع من الفئران يرتبط بمشتقات Isoluminol وأجريت خطوات العمل حسب تعليمات شركة DiaSorin الإيطالية والمجهزة للعدة اللازمة لقياس تركيز البروتين الخازن للحديد (Ferritin).

4- تقدير سعة ارتباط الحديد الكلية: Determination of total iron binding capacity

استعملت عدة الفحص الخاصة بتقدير سعة ارتباط الحديد الكلية والمصنعة من قبل شركة Bio Maghreb التونسية. تعتمد هذه الطريقة على إضافة كمية زائدة من الحديد الى المصل لإشباع بروتين Transferrin وأن الحديد غير المرتبط سوف يترسب مع كاربونات المغنسيوم القاعدية (Basic magnesium carbonate) .

الفصل الثالث الجانب العملي

شملت القيم المستحصلة من الدراسة الحالية على الأوساط الحسابية (Means) $\pm$ الخطأ القياسي (Standard error) وقد تم تحليل النتائج باستخدام نظام الحاسوب SPSS وأستخدم الاختبار الإحصائي Students t- Test لغرض فحص الاختلافات بين المجاميع وقد أعتمد مستوى $P < 0.05$ كأدنى مستوى للمعنوية بين المجاميع المدروسة (6) ، حيث يمكن حساب الوسط الحسابي والخطأ المعياري للعينة بالشكل الآتي:

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

حيث

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = \sqrt{S^2}$$

ويتم استخدام اختبار t الإحصائي للمقارنة بين المجموعات المستقلة حسب الفرضية الإحصائية الآتية:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$$

حيث تم استخدام الإحصاء المناسبة للاختبار وهي:

$$t_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}$$

من جدول t توجد قيمة t عند مستوى المعنوية المطلوب في الاختبار ∞ ودرجات الحرية المشتركة d f(p) والتي تساوي $(n_1 + n_2 - 2)$.

حساب إحصاءه t:

$$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}$$

حيث $\bar{X}_1$ هي متوسط العينة الأولى: $\bar{X}_1 = \frac{\sum X_{1i}}{n_1}$

و $\bar{X}_2$ هي متوسط العينة الثانية: $\bar{X}_2 = \frac{\sum X_{2i}}{n_2}$

و n_1, n_2 هما عدد أفراد العينة الأولى وعدد أفراد العينة الثانية على الترتيب.

الانحراف القياسي للفرق بين المتوسطين ويحسب كالآتي: $S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$

$$S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}^2} = \sqrt{\text{متوسطين بين الفرق}}$$

$$S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}^2 = \frac{S_p^2}{n_1} + \frac{S_p^2}{n_2}$$

حيث

$$S_p^2 = \frac{\text{مجموع مربع الانحرافات المشتركة}}{\text{درجات الحرية المشتركة}} = \frac{S.S_p}{df_p}$$

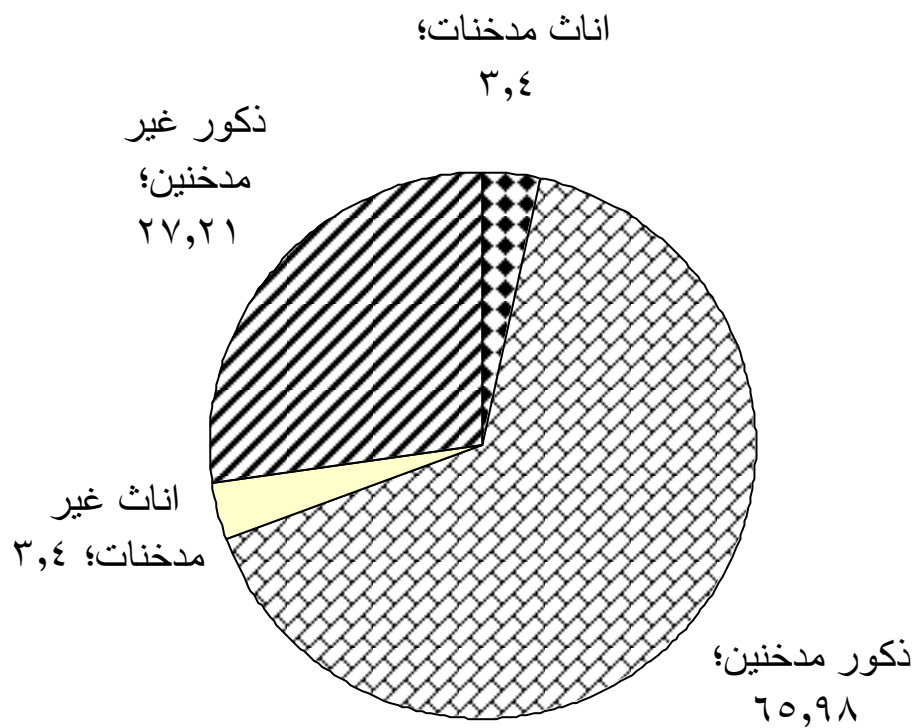
حيث أن

$$S.S_p = S.S_1 + S.S_2$$

أو

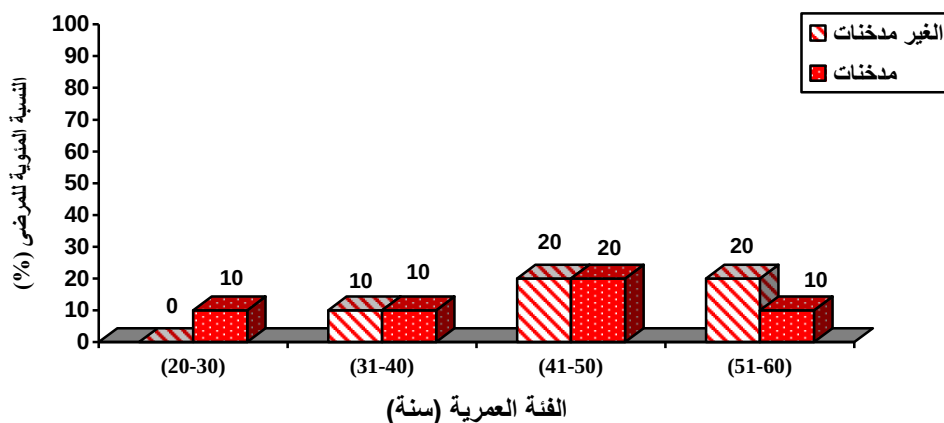
$$S.S_p = \left[\sum X_1^2 - \frac{(\sum X_1)^2}{n_1} \right] + \left[\sum X_2^2 - \frac{(\sum X_2)^2}{n_2} \right]$$

$$df_p = \text{درجات حرية للعينة الأولى} + \text{درجات الحرية للعينة الثانية} = (n_2 - 1) + (n_1 - 1) = n_1 + n_2 - 2$$

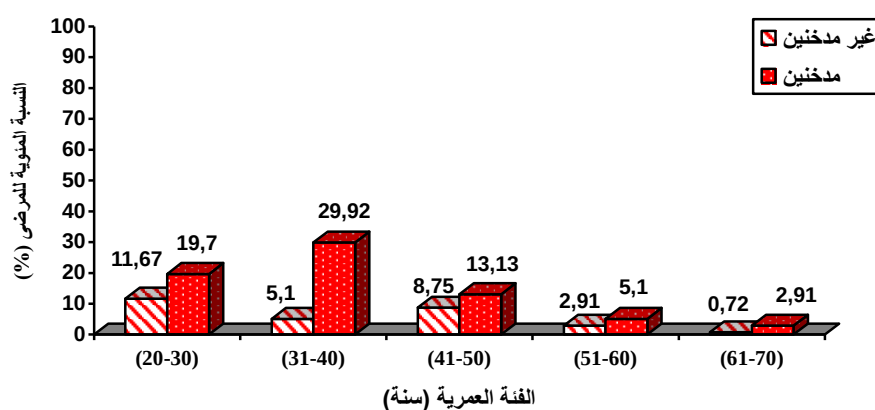


الشكل (1) : نسبة حدوث مرض فرط الكريات الحمر مع الجنس من المدخنين وغير المدخنين .

1- علاقة فرط كريات الدم الحمر مع العمر Relationship between polycythemia and age



الشكل (2): توزيع الفئات العمرية للذكور المدخنين وغير المدخنين المصابين بفرط كريات الدم الحمر



الشكل (3): توزيع الفئات العمرية للإناث المدخنات وغير المدخنات المصابات بفرط كريات الدم الحمر

الجدول (1- أ): معدل تركيز الهيموغلوبين (Hb g/dL) وحجم الخلايا المضغوطة (PCV%) في الذكور المدخنين وغير المدخنين المصابين بفرط كريات الدم الحمر.

المعايير المدروسة	Hb (g/dL)	PCV (%)
المجاميع		
الذكور الاصحاء	0.16±13.78	0.23±42.43
ذكور مدخنين	0.13±18.06*	0.33±50.74*
ذكور غير مدخنين	0.11±18.14*	0.22±51.55*

- القيم تمثل الاوساط الحسابية±الخطأ القياسي

- القيم التي تحتوي * تكون معنوية بمستوى P<0.05

الجدول (1-ب): الاوساط الحسابية لتركيز الهيموغلوبين (Hb g/dL) وحجم الخلايا المضغوطة (PCV%) الإناث المدخنات وغير المدخنات المصابات بكثرة كريات الدم الحمر.

المعايير المدروسة	Hb (g/dL)	PCV (%)
المجاميع		
الإناث الأصحاء	0.27±12.62	0.63±39.70
أناث مدخنات	0.58±18.20*	1.72±50.80*
أناث غير مدخنات	0.32±17.26*	0.43±48.14*

- القيم تمثل الاوساط الحسابية ± الخطأ القياسي
- القيم التي تحتوي * تكون معنوية بمستوى $P < 0.05$

2- مستوى الحديد المصلي الكلي: Level of Total Serum Iron

بينت قيم الحديد المصلي الكلي (الموضحة في الجدول (2-أ)) انخفاضاً معنوياً ($P < 0.05$) في مستوى الحديد الكلي عند المرضى المصابين بكثرة كريات الدم الحمر من الذكور المدخنين وغير المدخنين (1.22 ± 12.76 ، 0.49 ± 11.98 $\mu\text{mol/L}$ ، على التوالي) عند مقارنتهم مع الأشخاص الأصحاء (0.92 ± 26.05 $\mu\text{mol/L}$) وكذلك لوحظ حصول انخفاض معنوي ($P < 0.05$) عند الإناث المصابات بكثرة كريات الدم الحمر من المدخنات وغير المدخنات (1.55 ± 9.76 ، 0.62 ± 17.10 $\mu\text{mol/L}$ ، على التوالي) عند مقارنتهم مع الإناث الأصحاء (0.98 ± 21.35 $\mu\text{mol/L}$) (كما مبين في الجدول (2-ب)).

3- مستوى البروتين الخازن للحديد: Level of Ferritin

لوحظ حصول ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في قيم البروتين الخازن للحديد (الموضحة في الجدول (2-أ)) عند المرضى المصابين بكثرة كريات الدم الحمر من الذكور المدخنين وغير المدخنين (3.30 ± 98.87 ، 5.62 ± 130.03 ng/ml، على التوالي) عند مقارنتهم مع الأشخاص الأصحاء (4.62 ± 55.26 ng/ml). وكذلك تبين من خلال النتائج (جدول (2-ب)) حصول ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى البروتين الخازن للحديد عند المرضى المصابين بكثرة كريات الدم الحمر من الإناث المدخنات وغير المدخنات (7.11 ± 100.22 ، 5.49 ± 102.67 ng/ml، على التوالي) عند مقارنتهم مع الأشخاص الأصحاء (3.90 ± 49.29 ng/ml).

4- مستوى سعة ارتباط الحديد الكلية: Level of total iron binding capacity (TIBC)

بينت النتائج الموضحة (في الجدول (2-أ)) حصول ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في قيم سعة ارتباط الحديد الكلية عند المرضى المصابين بكثرة كريات الدم الحمر من الذكور المدخنين وغير المدخنين (1.21 ± 65.97 ، 1.20 ± 77.93 $\mu\text{mol/L}$ ، على التوالي) عند مقارنتهم مع الأشخاص الأصحاء (1.81 ± 49.82 $\mu\text{mol/L}$) وكذلك لوحظ حصول ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في قيم سعة ارتباط الحديد في مرضى كثرة كريات الدم الحمر من الإناث المدخنات وغير المدخنات (2.38 ± 71.21 ، 3.68 ± 69.51 $\mu\text{mol/L}$ ، على التوالي) عند مقارنتهم مع الأشخاص الأصحاء (1.77 ± 49.89 $\mu\text{mol/L}$) (كما مبين في الجدول (2-ب)).

الجدول (2- أ): الاوساط الحسابية للحديد المصلي الكلي (Total serum iron $\mu\text{mol/L}$) والبروتين الخازن للحديد (Ferritin ng/ml) وسعة ارتباط الحديد الكلية (Total binding capacity $\mu\text{mol/L}$) في الذكور المدخنين وغير المدخنين المصابين بكثرة كريات الدم الحمر.

المعايير المدروسة المجاميع	Total serum iron $\mu\text{mol/L}$	Ferritin ng/ml	Total iron binding capacity $\mu\text{mol/L}$
الذكور الاصحاء	0.92±26.05	4.62±55.26	1.81±49.82
ذكور مدخنين	1.22±12.76*	3.30±98.87*	1.21±65.97*
ذكور غير مدخنين	0.49±11.98*	5.62±130.03*	1.20±77.93*

- القيم تمثل الاوساط الحسابية±الخطأ القياسي

- القيم التي تحتوي * تكون معنوية بمستوى $P<0.05$

الجدول (2- ب): الاوساط الحسابية لتركيز الحديد المصلي الكلي (Total serum iron $\mu\text{mol/L}$) والبروتين الخازن للحديد (Ferritin ng/ml) وسعة ارتباط الحديد الكلية (Total iron binding capacity $\mu\text{mol/L}$) في الإناث المدخنات وغير المدخنات المصابات بكثرة كريات الدم الحمر.

المعايير المدروسة المجاميع	Total serum iron $\mu\text{mol/L}$	Ferritin ng/ml	Total iron binding capacity $\mu\text{mol/L}$
الإناث الاصحاء	0.98±21.35	3.90±49.29	1.77±49.89
إناث مدخنات	1.55±9.76*	7.11±100.22*	2.38±71.21*
إناث غير مدخنات	0.62±17.10*	5.49±102.67*	3.68±69.51*

- القيم تمثل الاوساط الحسابية±الخطأ القياسي

- القيم التي تحتوي * تكون معنوية بمستوى $P<0.05$

5- تحليل النتائج والمناقشة:

بينت النتائج المستحصلة من الدراسة الحالية حصول انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في قيم الحديد المصلي الكلي (Total serum iron) لدى الذكور والإناث المدخنين وغير المدخنين المصابين بفرط الكريات الحمر عند مقارنة مع مجاميع السيطرة. وبينت حصول ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في قيم كل من البروتين الخازن للحديد (Serum ferritin) وسعة ارتباط الحديد الكلية (TIBC) لدى كل من الذكور والإناث (المدخنين وغير المدخنين) المصابين بفرط الكريات الحمر عند مقارنة مع الأشخاص الأصحاء.

أوضح (21) في دراسة تجريبية أجريت لاستبيان حالة العوز الأوكسجيني التي تحدث في الأماكن المرتفعة وتضمنت الدراسة حالة الحديد إذ يعتبر الحديد عنصر أساسي لنقل الأوكسجين ويعد الحديد جزءاً من جزيئة hem التي تدخل في تركيب جزيئة الهيموغلوبين، إذ أظهرت هذه الدراسة أن الاستجابة الأساسية لحالة العوز الأوكسجيني هي حدوث انخفاض في مستوى الحديد في العضلات الهيكلية وحدث انخفاض أيضاً في مستوى البروتين الخازن للحديد (Ferritin) وتحتوي العضلات بحدود 10-15% من نسبة الحديد الكلي في الجسم والعضلات الهيكلية تلعب دوراً أساسياً في تخزين ونقل واستخدام الأوكسجين والحديد هو المركب الأساسي للكلوبين العضلي (Myoglobin) ومجموعة hem في الصبغات الخلوية (Cytochromes) والتغيرات التي تحدث في توازن الحديد الموجود في العضلات ناتجة عن حالة العوز الأوكسجيني الناتجة عن المرتفعات العالية (High altitudes).

بينت الدراسات إلى أن تنظيم توازن الحديد وامتصاصه في الجسم يتم تحت سيطرة هرمون بيتيدي صغير يدعى Hepcidin يتم إنتاجه من قبل الكبد في اللبائن ويزداد إنتاج هذا الهرمون في حالة مرض تراكم الحديد (Iron overload) ويقل في حالة العوز الأوكسجيني لكن الميكانيكية الدقيقة لسيطرة هذا الهرمون على هذه العملية غير معروفة (20) أشار (11) في دراسة أجراها في الأماكن المرتفعة إذ أظهرت حدوث زيادة في سعة ارتباط الحديد الكلية (TIBC) خلال التعرض لظروف قليلة الأوكسجين وذلك لتحفيز الجسم لإنتاج كريات دم حمراء جديدة من خلال عملية تكوين كريات الدم الحمر (Erythropoiesis) وحدثت الزيادة المعنوية في سعة ارتباط الحديد الكلية (TIBC) لدى الرياضيين الذين يتم تدريبهم في الأماكن المرتفعة دليل على حاجة الجسم إلى الحديد لتكوين كريات دم حمراء جديدة.

في دراسة أجريت على مجموعة من رجال الإطفاء المدخنين وغير المدخنين إذ أظهرت النتائج الخاصة بهذه الدراسة إلى حصول ارتفاع في مستوى مركب Carboxyhemoglobin ومستوى البروتين الخازن للحديد (Ferritin) أما قيمة سعة ارتباط الحديد الكلية وقيمة الحديد المصلي لم تظهر أي تغيرات معنوية (1). كما أشارت الدراسات السابقة الخاصة بالبروتين الخازن للحديد (Ferritin) إذ يتواجد هذا البروتين في كل خلايا الجسم مثل كريات الدم الحمر والبيض والصفائح الدموية ولكن يتركز وبنسبة عالية في الجهاز البطني الشبكي والذي يشمل (الكبد والطحال ونخاع العظم) ويزداد تركيز البروتين الخازن للحديد المتواجد في القناة التنفسية السفلى في حالة المدخنين وأمراض الرئة الأنسدادية المزمنة والتراكيز العالية لهذا البروتين ربما تعتبر كاستجابة لحدوث زيادة في نسبة الحديد في الجسم في الحالات المذكورة سابقاً وتكوين البروتين الخازن للحديد في الخلايا قد ينظم تحت تحفيز حالة العوز الأوكسجيني أو التعرض لبعض المركبات مثل Nitric oxide وأحياناً كمية الحديد الموجود داخل الخلايا أو بالاعتماد على كمية الحديد الموجود داخل الخلايا ففي العديد من الأمراض التي تصيب الجهاز التنفسي فالخلايا السنخية (Alveolar cells) سوف تتعرض لحالة العوز الأوكسجيني التي من الممكن أن تؤدي إلى زيادة الحساسية للحديد نتيجة لحدوث ضرر تأكسدي في هذه الخلايا (23). وفي دراسة تجريبية أجريت على 40 شخص بالغون يعانون من أمراض القلب الولادية الأزرقاقية (Cyanotic congenital heart disease) إذ كان 11 شخص من المرضى يعانون من مرض كثرة كريات الدم الحمر وظهر لديهم حالة نقص الحديد نتيجة لتكرار حالة فصد الدم (Phlebotomy) كعلاج لهذه الحالة المرضية (22).

أشارت الدراسات التي تضمنت حالة التعرض لظروف قليلة الأوكسجين عند السكن في الأماكن المرتفعة إذ تؤدي إلى حدوث تغيرات فسلجية في الجسم مشابهة لتلك التغيرات التي تحدث في الجسم عند ممارسة التمارين الرياضية مثل الركض إذ تزداد حاجة الجسم إلى الأوكسجين من أجل استمرار عمل الأنسجة (7) كذلك تبين حصول تكيفات في المعايير الدموية عند السكن في المرتفعات منها تخزين الحديد بكميات كافية لتكوين جزيئات هيموغلوبين جديدة وإنتاج كريات دم حمراء جديدة ولذلك لوحظ في حالة انخفاض الضغط الجزئي (PO_2) يرافقه انخفاض في مستويات الحديد المخزون سببه زيادة إنتاج الهيموغلوبين وكريات الدم الحمر لنقل أكبر كمية من الأوكسجين لتعويض النقص الحاصل في الأنسجة (14).

وأشارت دراسة صممت لملاحظة تأثير عملية فصد الدم (Phlebotomy) على مستوى الحديد في الجسم في المرضى المصابين بالأمراض الرئوية الأنسدادية المزمنة ولديهم مرض كثرة كريات الدم الحمر من النوع الثانوي (Secondary polycythemia) حيث أجريت عملية فصد الدم وكان مقدار الدم المفقود في هذه العملية 300-400ml وبعد ذلك تم سحب عينات الدم للمرضى بعد إجراء عملية فصد الدم حيث ظهر انخفاض في مستوى الحديد والبروتين الخازن للحديد في الجسم وكان الهدف من استخدام عملية فصد الدم في المرضى المصابين بالأمراض الرئوية الأنسدادية المزمنة هو لتقليل خطر الإصابة بالأمراض القلبية الناتجة عن زيادة لزوجة الدم المرافقة لمرض كثرة كريات الدم الحمر⁽¹⁵⁾. أجريت دراسة لتوضيح العلاقة ما بين لزوجة الدم وحالة الحديد لدى أشخاص مصابين بكثرة كريات الدم الحمر من النوع الأولي ويتم علاجهم باستخدام عملية فصد الدم (Venesection) إذ لوحظ حصول نقص الحديد لدى مجموعة من الأشخاص المرضى أما البقية فكانت حالة الحديد لديهم طبيعية⁽⁵⁾. كذلك بينت دراسة أجريت على مجموعة من الأشخاص المصابين بمرض كثرة كريات الدم الحمر من النوع الأولي ويخضعون للعلاج باستخدام عملية فصد الدم (Venesection) إذ حدث لديهم انخفاض في مستوى الحديد الكلي في الجسم أما مستوى البروتين الخازن للحديد (Ferritin) قد اظهر انخفاض قليل في التركيز⁽⁴⁾.

ومن الممكن أن نستنتج بأن حصول انخفاض في مستوى الحديد المصلي الكلي قد يعود الى الاستهلاك العالي بسبب عملية تكوين كريات الدم بفعالية عالية وهذا ربما يسبب ارتفاع قابلية أو سعة ربط الحديد في البلازما . وقد يعود سبب ارتفاع مستوى البروتين الخازن للحديد الى حصول تراكم وتكسر كريات الدم الحمر من الأنسجة الشبكية البطانية (Reticule-endothelial system) متمثلة بالكبد والطحال ونخاع العظم وازدياد فعالية الابتلاع الخلوي (Phagocytosis) من قبل الخلايا البلعمية الموجودة في الكبد والطحال ونخاع العظم.

References

- (1) Al-Malki,A.L. (2009) . Serum heavy metals and hemoglobin related compounds in Saudi Arabia firefighters . *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* ., 4:18 .
- (2) Baxter,E.J. ; Scott,L.M. and Compbell,P.J. (2005) . Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders . *Lancet.*, 365:1054-1061.
- (3) Baynes,R.D. and Stipanuk,M.H. (2000) . Iron .In: *Biochemical and Physiological aspect of human nutrition* . Stipanuk,M.H. editor . 1ST. ed. Philadephia : Saunders., P: 711.
- (4) Birgegard,G. ; Carl-Henricdeverdier and Hogman,C. (1987) . Acomparision between concentration of free erythrocyte protoporphrin and serum ferritin during development of iron deficiency by phlebotomy in polycythemia vera patients. *Scandinavian Journal of Clinical and laboratory investigation.*, 47(6) : 593-597 .
- (5) Birgegard,G. ; Carlsson,M. ; Sandhagen,B. and Mannting,F. (1984). Dose iron deficiency in treated polycythemia vera affect whole blood viscosity ? *Acta.Med.Scand* ., 216(2) : 165-9 .
- (6) Daniel,W.W.(1999). *Probability and t Distribution Biostatistics: A.Foundation for Analysis in Health Science*. 7th
- (7) Eckardt, K.U. ; Boutellier, U. ; Kurtz, A. ; Schopen, M. ; Koller, E. and Bauer, C. (1989) . Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 66 (4): 1785-1788, 1989.
- (8) Fox,L.E. ; D.V.M. ; M.S. ; Heard,D.J. ; B.V.M.S. and Garner,M.M. (1994) . Glomerulonephritis – associated secondary polycythemia in abrown lemus (*Petterus Fulvus*) . *Journal of zoo and wildife Medicine* ., 25(4) : 585-589 .
- (9) Goldman. (2008) . *Ausiello. Cecil Medicine* . 23th Sunders : Elsevier . P.1248.
- (10) Gordeuk,V.R. ; Stockton,D.W. and Prchal,J.T. (2005) . Congenital polycythemia / erythrocytosis . *Haematological* ., 90 : 109 – 116 .
- (11) Haymes, E. ; Puhl, J. and Temples, T. (1986) .Training for cross-country skiing and iron status. *Med. Sci. Sports. Exer.*, 18 (2): 162-167.
- (12) Hollowell,J.G. ; Van Assendelft,O.W. ; Gunter,E.W. ; Lewis,B.G. ; Najjar,M. and Pfeiffer,C. (2005) . Hematological and iron – related analytes – reference data for persons aged 1 year and over : United States . 1988-1994 . *Vital . Health . Stat.* 11., 247: 1-156 .
- (13) Kilpivaara,O. and Levine,R.L. (2008) . JAK2 and MPL mutations inmyeloproliferative neoplasm's : discovery and science . *Leukemia* ., 22: 1813-1817 .

- (14) Levine, B. and Stray-Gunderson, J. (1997) . “Living high-training low”: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J. Appl. Physiol.*, 83: 102-112 .
- (15) Martinez,J.A.B. ; Guerra,C.C.C. and Nery,L.E.(1997). Iron stores and coagulation parameters in patients with hypoxemic polycythemia secondary to chronic obstructive pulmonary disease : the effect of phlebotomies. *Sao. Paulo. Medical. Journal.*, 115(2): 1395-1402.
- (16) McMullin,M.F. (2009). Idiopathic erythrocytosis : a disappearing entity. *Hematology.*, 629-635 .
- (17) Munoz,M. ; Villar,I. and Garcia-Erce,J.A.(2009). An update on iron Physiology . *World J.Gastroenterol .*, 15(37):4617-4626 .
- (18) Murphy,S.(1992) . Polycythemia . In : Bone,R.C.(ed) . *Disease-A-Month*. Mosby year book ,Linn.Missouri ., pp: 155-212 .
- (19) Najean,Y. ; Rain.T.D. and Billotey,C.(1998). Epidemiology data in polycythemia vera. *Hematol. Cell. Ther.*, 40 : 159-165.
- (20) Peyssoonnaux,C. ; Zinkernagel,A.S. ; Schuepbach,R.A. ; Rankin,E. ; Vaulont,S. ; Haase,V.H. ; Nizet,V. and Johnson,R.S. (2007) . Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J.Clin.Invest.*, 117: 1926-1932 .
- (21) Robach,P. ; Cario,G. ; Gelfi,C. ; Bernuzzi,F. ; Pilegaard,H. ; Vigano,A. Santambrogio,P. ; Cerretelli,P. ; Calbet.J.A.L. ; Moutereau,S. and Lundby,C. (2007) . Strong iron demand during hypoxia-induced regulation of iron-related proteins and myoglobin in human skeletal muscle . *Blood .*, 109:4724-4731.
- (22) Rosove,M.H. ; Perloff,J.K. ; Hocking,W.G. ; Child,J.S. ; Canobbio,M.M. and Skorton,D.J. (1986) . Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease . *Lancet .*, 2(8502) : 313-5 .
- (23) Smith, J.J. ; O’Brien Ladner, A.R. ; Kaiser, C.R. and Wesselius, L.J.(2003) . Effects of hypoxia and nitric oxide on ferritin content of alveolar cells. *J. Lab. Clin. Med.*, 141: 309-317.
- (24) Visser,M. ; Bouter,L.M. ; McQuillan,G.M. ; Wener,M.H. and Harris,T.B. (1999) . Elevated c-reactive protein levels in overweight and obese adults . *J.A.M.A.*, 282: 2131-5 .