

مروری مختصر بر تشخیص و درمان کم خونی فقر آهن

• رسول میرزایی

کاردان علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان خلخال
pezeshkan2016.1395@gmail.com

• حسن بریج

کارشناس مبارزه با بیماری‌های دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

• فاطمه صفرزاده

کارشناس مامایی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

• کاظم محمدحسینی

کارشناس مبارزه با بیماری‌های دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

• مهدی صالح زاده

کارشناس مبارزه با بیماری‌های دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

• نسیم کریم وند خیاوی

کارشناس پرستاری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

چکیده

ارزان و مؤثر است، اما درمان تزریقی نیز ممکن است به علت عدم تحمل، عدم پذیرش یا شکست تیمار با درمان خوراکی، مورد نیاز باشد.

کلمات کلیدی: کم خونی، خونریزی معدی- روده‌ای، کمبود آهن، مکمل آهن، بدخیمی

مقدمه

کم خونی ناشی از فقر آهن (IDA=iron deficiency anemia) شایع‌ترین شکل کم خونی در سرتاسر جهان بوده و حدود ۵۰٪ از موارد کم خونی را دربر می‌گیرد.

در مردان و زنان یائسه شایع‌ترین علت IDA از دست دادن خون از ضایعات مجرای معدی- روده ای (GI)

کم خونی ناشی از فقر آهن (IDA=iron deficiency anemia) شایع‌ترین شکل کم خونی در سرتاسر جهان می‌باشد. در مردان و زنان یائسه شایع‌ترین علت IDA خونریزی از ضایعات موجود در مجرای معدی- روده ای است که از علل شایع مراجعه به متخصص دستگاه گوارش می‌باشد. علت دیگر IDA ناشی از خونریزی و یا سوء جذب آهن می‌باشد. پس از تأیید با آزمون‌های آزمایشگاهی، بررسی معدی- روده ای اغلب برای تشخیص افتراقی آن از بدخیمی معدی- روده ای به کار می‌رود. تیمار درمانی باید شامل جایگزینی فوری آهن به اضافه مراحل تشخیصی براساس علت اساسی IDA باشد. مکمل آهن خوراکی

راسی عبور می‌دهد، سپس آهن از عرض غشای بازولترال عبور داده شده و نهایتاً در پلاسما به ترانسفرین متصل شده یا به صورت فریتین ذخیره می‌شود و سرانجام زمانی که انتروسیت فرسوده می‌شود ترشح می‌گردد.

جذب آهن روده ای به شدت توسط حداقل سه مکانیسم تنظیمی، کنترل می‌شود:

- تنظیم‌کننده غذایی
- تنظیم‌کننده ذخیره ای
- تنظیم‌کننده اریتروپوئتیک

این تنظیم کننده‌ها بیان هپسیدین را کنترل می‌کنند. هپسیدین پپتید کلیدی در مسیر هموستازی آهن است و از طریق کنترل بر روی انتقال دهنده‌هایی مثل DMT1 و فروپورتین عمل می‌کند.

است. بخش قابل توجهی از این ضایعات سرطانی یا پیش سرطانی هستند. در این مطالعه ما اتیولوژی، تشخیص و درمان IDA را مرور می‌کنیم.

متابولیسم و انتقال آهن

متوسط مصرف روزانه آهن در بزرگسالان ۱۰-۱۵ میلی‌گرم در روز است که از آن ۱-۲ میلی‌گرم توسط انتروسیت های دوازدهه جذب می‌شود. آهن موجود در مواد غذایی سپس متحمل احیای آنزیمی توسط فری ردوکتاز حاشیه بررسی روده باریک شده و با کمک pH پایین معده از آهن فریک (Fe^{3+}) به آهن فرس (Fe^{2+}) سهل‌الجذب تبدیل می‌شود. انتقال دهنده فلز دو ظرفیتی (DMT1) در اپیتلیوم دوازدهه آهن را از عرض غشای



شکل ۱- متابولیسم آهن در بدن

IDA می‌شود. در کشورهای پیشرفته تعادل منفی آهن اساساً به علت از دست دادن خون به صورت آشکار یا مخفی و یا سوء جذب معدی- روده ای ایجاد می‌شود (جدول ۱)

زمانی که از دست رفتن آهن از بدن بیشتر از توانایی آن در جذب آهن مواد غذایی باشد تعادل منفی آهن روی داده و سرانجام با اثر گذاشتن روی تولید گلبول قرمز منجر به

پیش‌بینی کننده برای مشاهده ضایعه خونریزی کننده مسئول IDA در آندوسکوپی شامل سن زیاد، نتیجه مثبت آزمون خون مخفی در مدفوع (FOBT)، فقدان علائم مجرای GI تحتانی (درد شکمی غیر اپی گاستری، اسهال، یبوست) و حجم متوسط گلبولی (MCV) کمتر از 60fl می‌باشند. شایع‌ترین ضایعات، ضایعات خوش‌خیم فرسایشی بخش فوقانی مجرای GI است که مسئول ۵۷-۳۹٪ تمام یافته‌های پاتولوژی GI می‌باشد. در میان این ضایعات، زخم‌های پپتیک معده و دوازدهه شایع‌ترین علت خونریزی می‌باشند.

۲- کاهش جذب

سوء جذب GI باید به عنوان علت بالقوه IDA در نظر گرفته شود به ویژه زمانی که هیچ منبع خونریزی GI یافت نشود و یا زمانی که مقاومت به آهن خوراکی وجود دارد. شرایط غیر خونریزی کننده GI که ممکن است سبب جذب غیرطبیعی آهن و متعاقباً IDA شود به طور معمول در حدود ۵۰٪ از بیماران مشاهده شده است اما اغلب نادیده گرفته می‌شود. بیماری سلپاک خاموش در ۶-۵٪ بزرگسالان رخ می‌دهد. کمبود آهن در بیماری سلپاک به علت سوء جذب است زیرا محل اصلی جذب آهن که دوازدهه می‌باشد همیشه در بیماری سلپاک درگیر می‌شود. آزمون سرولوژیکی و بیوپسی های روده کوچک در بیماران با IDA بدون خونریزی به ویژه اگر به درمان آهن خوراکی پاسخ ندهد باید انجام شود. ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و کاهش جذب آهن به خوبی ثابت شده است. متاآنالیز هفت مطالعه اپیدمیولوژیکی نشان داده است که حداقل خطر IDA در میان افراد آلوده به هلیکوباکتر پیلوری در مقایسه با افراد غیر آلوده دو برابر افزایش می‌یابد.

علل غیر معمول کم خونی ناشی از فقر آهن

- از دست دادن خون مخفی می‌تواند خارج از مجرای GI شامل مجاری کلیوی (هماچوری) یا ریه (هموسیدروزریوی) رخ دهد.
- به ندرت همولیز داخل عروقی مزمن یا درمان با اریتروپوئیتین در بیماری مزمن کلیه ممکن است منجر به IDA شود.

جدول ۱. علل کم خونی ناشی از فقر آهن

علل کمبود آهن

- افزایش از دست رفتن آهن (معدی- روده ای)
 - زخم پپتیک (معده، دوازدهه، کولون)
 - سرطان (معده، مری، روده کوچک، کولون)
 - اختلالات عروقی (آنژیودیسیپلازی، HHT، GAVE)
 - بیماری التهابی روده
 - پولیپ های کولون یا معده
 - گاستریت، ازوفازیت
 - عفونت‌های انگلی (کرم قلاب دار)
- افزایش از دست رفتن آهن (غیر معدی- روده ای)
 - منوراژی (ازدیاد خون در قاعدگی)
 - خونریزی عود کننده بینی
 - از دست رفتن ادراری خون
 - همولیز مزمن داخل عروقی
 - اهدای منظم خون، حجامت

سوء جذب آهن

- بیماری سلپاک
 - گاستروستومی قبلی
 - آکلریدی و هیپرگاسترینمی
- ### افزایش نیاز به آهن

- نوجوانی
- حاملگی
- درمان با اریتروپوئیتین
- دریافت ناکافی غذا (گیاه خواران)

GAVE: اکتازی عروق آنترال عروقی
HHT: تلائرکتازی ارثی هموراژیک

علل شایع کم خونی ناشی از فقر آهن

۱- از دست دادن خون

از دست دادن بیش از ۱۰-۵ میلی لیتر خون در هر روز بیشتر از مقدار آهنی است که توسط روده از مواد غذایی طبیعی جذب می‌شود. ظاهر مدفوع بیماران علیرغم از دست دادن روزانه ۱۰۰ میلی لیتر خون از راه معده و دوازدهه ممکن است همچنان طبیعی به نظر برسد. فاکتورهای

- از دست دادن مخفی خون و همچنین علائم بیماری GI مانند درد شکمی، تغییر اجابت مزاج، کاهش وزن و اختلال در بلع، استفاده از داروهای مثل آسپرین یا NSAIDs باید مورد توجه و بررسی قرار بگیرد. سابقه خانوادگی بدخیمی GI، اختلالات هماتولوژیکی و اختلالات خونریزی (مثل تانژکتازی هموراژیک ارثی) مهم است، به عنوان مثال نژاد یا قومیت فرد بیمار زمانی که مشکوک به تالاسمی یا بیماری سلپاک باشد اهمیت دارد.
- در معاینه، بیمار ممکن است رنگ پریدگی (مرتبط با آنمی)، شیلوژیسی یا التهاب زبان آتروفیک داشته باشد. کمبود آهن مزمن شدید به صورت سندرم پلامر-وینسون نمایان می‌شود که در آن بیمار از سوزش زبان و مخاط دهان، اختلال در بلع و دیسفاژی رنج می‌برد.
- قاشقی شدن انگشتان، صلبیه آبی و یرقان سبز بسیار نادر هستند. آزمون ادراری برای هماچوری و معاینه رکتال باید در معاینه فیزیکی گنجانیده شوند.

- کمبود مادرزادی آهن به علت آترانسفرینمی یا نقص ژنتیکی DMT1 و دیگر انتقال‌دهنده‌های آن فوق العاده نادر می‌باشد.

- جهش‌های رده زایای ژن Tmprss6 که سرین پروتئاز گذر غشایی مسئول تنظیم هپسیدین را رمز می‌کند، منجر به کم خونی ناشی از فقر آهن مقاوم به آهن می‌شود.

تشخیص کم خونی ناشی از فقر آهن

سابقه بیماری و معاینه

- علائم بالینی IDA را می‌توان از محدوده کاملاً بدون علامت تا درجات متنوعی از ضعف، خستگی، کج خلقی، سردرد، تحمل کم در تمرینات جسمانی و عدم کارایی در فعالیت‌های روزانه رده بندی کرد.

- در برخی موارد کمبود آهن همراه با پاگوفازی یا اشتهای مقاوم ناپذیر برای خوردن یخ مشاهده می‌شود که برای کمبود آهن کاملاً اختصاصی می‌باشد.

SYMPTOMS OF ANEMIA



شکل ۲- علائم کم خونی فقر آهن

تشخیص آزمایشگاهی

سازمان بهداشت جهانی کم خونی را به صورت مقدار هموگلوبین پایین تر از 13g/dl در مردان در سنین بیش از ۱۵ سال و زیر 12g/dl در زنان غیر حامله در سنین بالاتر از ۱۵ سال تعریف کرده است. افراد دارای کمبود آهن بدون کم خونی در مقایسه با افرادی که کمبود آهن ندارند در معرض خطر بالای بدخیمی GI قرار می‌گیرند، به ویژه اگر سن آن‌ها بیش از ۵۰ سال باشد؛ بنابراین مقدار کم خونی باید در بیماران با کمبود آهن بررسی شود و باید در بیماران دارای مقدار هموگلوبین کمتر از 9g/dl فوراً آهن تجویز شود.

Iron Deficiency Anemia

Lab Profile

Parameter	Finding
HgB	↓
MCV	↓
RDW	↑ / --
Ferritin	↓
TIBC/transferrin	↑
Serum Fe	-- / ↓
"% saturation" / "transferrin index" / "transferrin saturation"	↓

شکل ۳- الگوی آزمایشگاهی کم خونی ناشی از فقر آهن

۱- نشانگرهای کم خونی فقر آهن

• مقدار پایین فریتین سرم

• درصد اشباع پایین ترانسفرین

• افزایش ظرفیت تام اتصالی آهن

در شرایط مبهم فریتین سرمی، آهن سرمی، ترانسفرین، درصد اشباع ترانسفرین و پروتوپورفیرین روی اریتروسیت هر کدام محدودیت‌ها و سودمندی‌های خود را در تشخیص کم خونی فقر آهن دارند.

* اهمیت فریتین سرم در تشخیص کم خونی ناشی

از فقر آهن

• فریتین سرم تاکنون بهترین آزمون بیوشیمیایی برای نشان دادن آهن ذخیره ای و به عنوان روش استاندارد

طلایی تشخیصی کم خونی فقر آهن شناخته شده است.

• فریتین سرم همچنین به عنوان جایگزین آزمون تهاجمی ذخیره آهن مغز استخوان قلمداد می‌شود. کم کاری غده تیروئید و کمبود ویتامین C که با سنتز فریتین تداخل دارند قادر به پایین آوردن مقدار فریتین سرمی می‌باشند.

• فریتین سرمی کمتر از 15ng/ml با حساسیت ۵۹٪ و ویژگی ۹۹٪ مشخص کننده کمبود آهن ضروری می‌باشد.

• به علت اینکه فریتین سرمی واکنشگر فاز حاد است، سودمندی آن در صورت وجود عفونت، بدخیمی‌ها و التهاب مزمن یا حاد محدود می‌شود.

• افزایش فریتین نسبت به ذخایر آهن نیز در بیماری کبدی، الکلیسم و نارسایی مزمن کلیه نیز مشاهده شده است. تعیین حد بالای فریتین سرمی مثلاً کمتر از 60ng/ml ممکن است برای تشخیص کمبود آهن در این جمعیت از بیماران مورد نیاز باشد.

• تلاش برای بهبود ارزش تشخیصی فریتین سرمی با استفاده از نورموگرام بین فریتین و سرعت رسوب اریتروسیت‌ها (E.S.R) یا پروتئین واکنش دهنده C (C.R.P) در برخی مطالعات، موفق نشان داده شده است.

۲- بررسی اسپیره یا بیوپسی مغز استخوان

در گذشته این روش به طور وسیعی به عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص کمبود آهن در نظر گرفته می‌شد. با این وجود به علت هزینه بالای آن، تغییر پذیری بالای بین بررسی‌ها و طبیعت تهاجمی آزمون از اهمیت آن کاسته شده است. بررسی مغز استخوان باید فقط زمانی در نظر گرفته شود که تشخیص کمبود آهن پس از بررسی‌های بیوشیمیایی تأیید نشده باشد.

۳- غلظت گیرنده ترانسفرین سرمی (sTfR)

روش اندازه گیری کمی فعالیت تام اریتروپوئیتیک است که در کمبود آهن افزایش می‌یابد اما به طور قابل توجهی تحت تأثیر التهاب، عفونت، سن، جنس یا حاملگی تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. دقت sTfR در هنگام بروز اختلالات هماتولوژیکی کاهش می‌یابد. گنجاندن sTfR در ایندکس sTfR، فریتین (log₁₀ فریتین سرمی) نشانگر قوی کاهش آهن در بیماری مزمن است. با این حال پذیرش آن در معاینات بالینی معمول با شکست مواجه شده است.

Test	Iron deficiency	Iron deficiency	Thalassemia	Sideroblastic anemia
Serum iron	Micro/low/yes	Normal micro/yes	Micro/low with targetting	Variable
Serum ferritin	< 100	> 100	Normal to high	Normal to high
TIBC	> 600	< 600	Normal	Normal
Percent saturation	< 15	15-45	50-80	50-80
Ferritin (µg/L)	< 100	100-1000	100-1000	100-1000
Hemoglobin pattern on electrophoresis	Normal	Normal	Abnormal with thalassemia trait or normal with thalassemia	Normal

شکل ۴- تشخیص افتراقی کم خونی ناشی از فقر آهن از سایر کم خونی‌ها

درمان کم خونی ناشی از فقر آهن

درمان IDA باید با هدف شناسایی و تصحیح علت زمینه ای جهت جلوگیری از خونریزی و یا سوء جذب صورت بگیرد.

۱- آهن خوراکی

جایگزینی خوراکی اولین خط درمان است زیرا در بازگرداندن مجدد تعادل آهن، ارزان، ایمن، مناسب و مؤثر است که باید به صورت زیر مورد استفاده قرار گیرد:

• قرص‌های آهن نباید همراه با غذا مصرف شوند زیرا فسفات‌ها، فیتات‌ها و تانات‌های موجود در غذا سبب اختلال در جذب آهن می‌شوند.

• مصرف همزمان اسید اسکوربیک (250-500 mg) همراه با آهن احتمالاً با تأمین محیط اسیدی، جذب آهن را افزایش می‌دهد.

• آنتی اسیدها، بلوکرهای H_2 و مهارکننده‌های پمپ پروتون جذب آهن را کاهش می‌دهند و باید از خوردن همزمان اجتناب شود.

• اگرچه دوز توصیه شده برای درمان بزرگسالان مبتلا به IDA مصرف روزانه ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم آهن عنصری است دوزهای پایین احتمالاً همزمان با داشتن عوارض جانبی کمتر، اثر برابری دارند.

• توصیه می‌شود که مصرف آهن خوراکی به مدت ۳-۶

ماه پس از طبیعی شدن هموگلوبین ادامه داشته باشد. تقریباً ۲۰-۱۰٪ بیماران پس از دریافت درمان آهن، علائم GI مثل تهوع، استفراغ و ناراحتی‌های اپی گاستر را تجربه می‌کنند. این عوارض به نظر می‌رسد وابسته به دوز باشد و می‌توان با مصرف آهن خوراکی به صورت دوز کم روزانه پس از غذا تا قبل از افزایش آرام دوز از بروز این عوارض اجتناب کرد.

• ترکیبات آهن enteric coated (پوشش دار) اگرچه با عوارض جانبی کمی همراه می‌باشند اما در مقایسه با ترکیبات استاندارد به خوبی جذب نمی‌شوند زیرا ترکیبات استاندارد آهن بیشتری را در دستگاه گوارش آزاد می‌کنند. بندرت درمان با آهن تزریقی نیز به علت عدم تحمل مورد نیاز است.

• با درمان مناسب رتیکولوسیتوز در طول ۳-۵ روز رخ داده و در ۱۰-۸ روز به اوج می‌رسد و غلظت هموگلوبین پس از یک هفته شروع به افزایش می‌کند.

۲- آهن تزریقی

آهن تزریقی در شرایط زیر مورد استفاده قرار می‌گیرد:

• بیماران دارای کم خونی شدید یعنی دارای هموگلوبین کمتر از 10 g/dl اغلب به آهن تزریقی نیاز دارند زیرا با مکمل‌های خوراکی طبیعی شدن غلظت هموگلوبین حدود ۶ هفته طول می‌کشد.

آهن اکنون با ترکیبات ایمن و جدید شامل پلی مالتوز آهن، سوکروز آهن، گلوکونات فریک و اخیراً کربوکسی مالتوز فریک، ایزومالتاز آهن و فروموکسیتول جایگزین شده‌اند. واکنش‌های جانبی غیر تهدید کننده زندگی مثل کاهش فشار خون، اسهال، تهوع، درد مفاصل ناشی از ترکیبات گلوکونات فروس و سوکروز آهن در مقایسه با دکستران آهن، کمتر رخ می‌دهند. با این حال زمانی که در دوزهای بالاتری مصرف شود این عوارض جانبی بیشتر اتفاق می‌افتد. بدین دلیل از دوز بیشتر از تجویز شده کلوکونات فروس ($> 125 \text{ mg}$) و سوکروز آهن ($> 200 \text{ mg}$) باید اجتناب شود و بیماران ممکن است جهت تجدید منابع آهن نیاز به تزریق مکرر داشته باشند. در مقابل تجویز بسیار سریع و زیاد انفوزیون را می‌توان با ترکیبات پلی مالتوز آهن، ایزومالتوز و کربوکسی مالتوز فریک با حداقل خطر عوارض جانبی به دست آورد.

- در بیماران دارای عدم تحمل یا عدم پذیرش مکمل‌های خوراکی
- جذب ناکافی آهن خوراکی
- زمانی که در بیمار از دست دادن آهن بیشتر از مقدار ماکزیمم جذب آهن در روده باشد (مثل از دست دادن خون غیر کنترل شده).

عوارض ناشی از استعمال آهن تزریقی

تزریق آهن داخل ماهیچه ای جایگزینی ایمن برای آهن داخل وریدی نیست و همراه با تزریق دردناک، تغییر رنگ دائمی پوست و سارکوم گلوئیتال است؛ بنابراین استفاده از آن مایوس کننده است. در ضمن آزاد شدن سریع آهن داخل وریدی به داخل جریان خون جهت تولید اریتروسیت ها به علت خطر جدی ناشی از واکنش‌های جانبی مثل شوک آنافیلاکسی همراه می‌باشد. فرمولاسیون مطلوب دکسترانی

References

1- Liua Ken, J. Kaffes Arthur: Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 24 (2), 2012.