تنظیم مولکولی جذب آهن و آنمی فقر آهن مقاوم به درمان (IRIDA)

• دکتر حبیب الله گل افشان
دکترای علوم آزمایشگاهی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
golafshanh@sums.ac.ir

• نگین شکرگزار
کارشناس ارشد هماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

• سارا کهن مظفری
کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی

چکیده

آنمی فقر آهن و آنمی ناشی از بیماری‌های مزمن، از شایع ترین کم خونی‌ها می‌باشند. اختلال در متابولیسم آهن با تصویرهای مختلف بالینی از قبیل کم خونی فقر آهن، گرانباری آهن، گرانباری آهن با آب مروارید و اختلالات نورولوژیک به ویژه کاهش دقت و تمرکز همراه است. تنظیم آهن بدن یک پروسه بسیار پیچیده است که در آن فاکتورهای مختلفی در تنظیم جذب و رها شدن آن از ماکروفاژها برای مصرف بافت خون ساز نقش دارند. جهش در فاکتورهای تنظیم کننده سطح آهن بدن یکی از عوامل مهم آنمی فقر آهن مقاوم به درمان (IRIDA) می‌باشد. در این مقاله سعی شده است که نگاه مولکولی به پروسه تنظیم آهن و آنمی فقر آهن مقاوم به درمان گردد.

کلمات کلیدی: متابولیسم آهن، آنمی فقر آهن مقاوم به درمان، گرانباری آهن، پروسه مولکولی تنظیم آهن

علائم اختصاری

ACD= Anemia of chronic disorders
(آنمی بیماری‌های مزمن)
CP= Ceruloplasmin
(سرولوپلاسمین)
Fnp1= Ferroportin
(فروپورتین یا کانال ورود و خروج آهن به گردش خون)
Ft= Ferritin
(فریتین)
Ft-H= Ferritin heavy chain
(زنجیره سنگین فریتین)
Ft-L= Ferritin light chain
(زنجیره سبک فریتین)
IRE= Iron response element
(جایگاه اتصال پیک سنتز گیرنده ترانسفرین و فریتین به پروتئین تنظیم کننده آهن)
IRP= Iron regulatory protein
(پروتئین تنظیم کننده آهن)
SFt= Serum ferritin
(فریتین سرم)
HJV= Hemojuvelin

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

(هموژوولین)

TFR= Transferin receptor

(گیرنده ترانسفرین)

DMT= Divalent Metal Transporter

(کانال عبور فلزات دو ظرفیتی)

TF Sat= Transferin saturation

(اشباع ترانسفرین)

GDF15= Growth differentiation factor 15

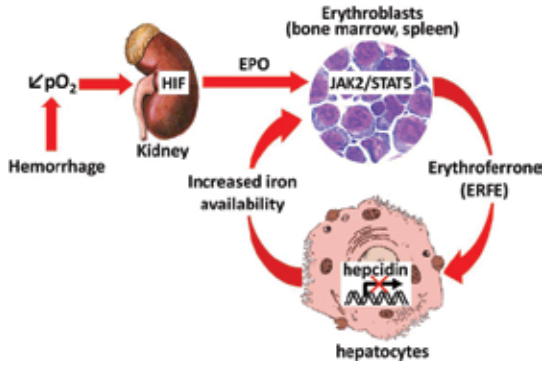
TWSG1= Twisted gastrulation factor 1

BMP 6= Bone morphogenetic protein 6

آهن یک فلز حیاتی نه تنها برای سنتز هموگلوبین، بلکه در ساختار آنزیم‌های مهم سوخت و ساز، رشد و تکثیر سلولی، کارایی سیستم ایمنی و به عنوان عامل انتقال الکترون در فعل و انفعال‌های شیمیایی بدن کاربرد دارد. از مهم ترین علل کمبود آهن، خونریزی‌های گوارشی و خونریزی ماهانه در خانم‌ها است. هر سی سی گلبول قرمز فشرده حاوی یک میلی گرم آهن است. تشخیص آنمی فقر آهن به ویژه در آقایان پایان راه نیست و بایستی مطالعات سیستم گوارش با اندوسکوپی و کلونوسکوپی برای زخم و پلیپ و سرطان صورت گیرد.

بهبود کم خونی ناشی از خونریزی، احتیاج به منبع کافی آهن برای بافت خون ساز دارد. بعد از یک حادثه خونریزی، سرکوب بیان ژن هپسیدین موجب افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش و رها شدن آهن از منابع ذخیره‌ای از طریق کانال فروپورتین که تنها کانال خروجی آهن است می‌گردد.(۱)

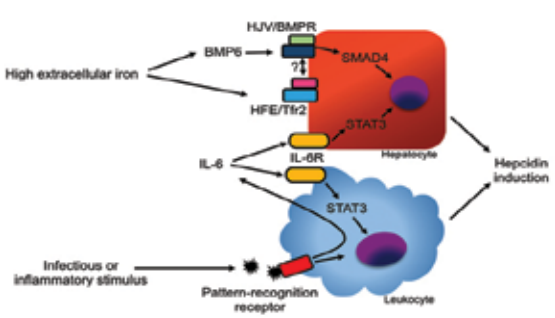
بافت خون ساز در پاسخ به اریتروپویتین (EPO)، هورمون اریتروفرون (erythroferrone) ترشح می‌کند. هورمون اریتروفرون (ERFE) قادر است که به سرعت بیان ژن هپسیدین را برای جذب و رها شدن آهن خاموش کند. اختلال و ناکارآمد شدن بیان ژن اریتروفرون با بهبودی تاخیری در افزایش هموگلوبین در خونریزی‌ها همراه است و از طرفی بیان بیشتر اریتروفرون موجب گرانباری آهن می‌گردد. گمان می‌رود که یک دلیل گرانباری آهن در سندرم‌های تالاسمی، افزایش بیان هورمون اریتروفرون باشد. (۲)



هورمون اریتروفرون از گلبول‌های قرمز هسته دار در پاسخ به هورمون اریتروپویتین ترشح می‌گردد. این هورمون با تنظیم منفی ژن هپسیدین و در نتیجه کاهش سنتز هپسیدین، موجب افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش و خروج آهن از ماکروفاژها از طریق کانال فروپورتین می‌گردد که نتیجه آن فراهم شدن آهن کافی برای بافت خون ساز است.

بیان ژن هپسیدین (HAMP)، با افزایش ذخایر آهن، عفونت‌ها و پدیده‌های التهابی افزایش می‌یابد. هپسیدین با پیوند به کانال‌های فروپورتین (Fpn-1)، اسباب تجزیه و تخریب آنها را فراهم می‌آورد و از این رو از ورود آهن توسط سلول‌های گوارشی به گردش خون و خروج آهن از ماکروفاژها جلوگیری می‌شود.

در آنمی‌های ناشی از بیماری‌های التهابی و روماتیسمی، با وجود افزایش فریتین که در گروه پروتئین‌های فاز حاد است، آنمی فقر آهن مقاوم به درمان مشاهده می‌شود. افزایش IL-6 که در بیماری‌های التهابی دیده می‌شود، با افزایش بیان هپسیدین موجب تخریب کانال‌های خروجی آهن (فروپورتین) گردیده و از این رو جذب آهن صورت نمی‌گیرد.

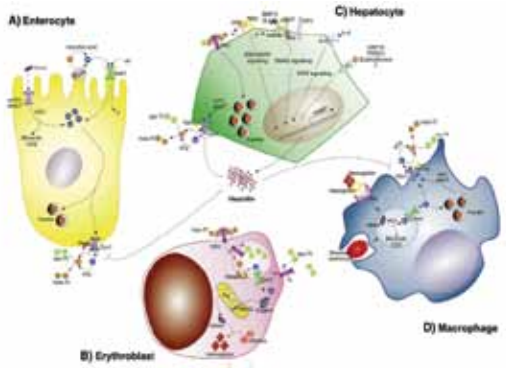


[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

در پدیده‌هـای التهابـی افزایش بیان ژن هپسـیدین موجـب تخریب کانال‌های فروپورتیـن گردیده که در نتیجه جذب آهن و خروج آهن از ماکروفاژها صورت نمی‌گیـرد که فرآیند این پدیده ایجاد آنمی بیماری‌های مزمن است.

تنظیـم سیسـتمیک متابولیسـم آهن در شـکل زیر مشاهده می‌شـود. در تصویر A، پروسه جذب توسط سـلول‌های گـوارش در دوازدهه مشـاهده می‌شـود. آهـن از طریق کانـال DMT1 (Divalent Metal Transporter) وارد و از طریـق کانـال فروپورتین خارج می‌گردد. در تصویر B، انتقال آهن به گلبول‌های قرمز هسته‌دار مشاهده می‌شود. آهن از طریق ترانسفرین حمل و به گیرنده ترانسفرین پیوند داده می‌شود و پس از ورود به سیتوپلاسم، به منظور ساخت هم (Heme) و خوشـه‌های سـولفور- آهن که مورد نیاز آنزیم‌های گوناگون برای رشـد و تکثیر و چرخه متابولیسم است توسط میتوفرین وارد میتوکندری می‌گردد. (۳)

در تصویر C، سـلول کبد مشـاهده می‌شـود که با تنظیـم ترشـح هپسـیدین، ورود آهن از گـوارش و خروج آن از ماکروفاژها (تصویر D) را کنترل می‌کند. کمپلکس پروتئین‌های HFE (پروتئین هماکروماتوز)، هموژوولین (HJV)، گیرنده ترانسفرین ۲ (TFR2) و گیرنده BMP-6 (Bone morphogenetic protein) در سـطح سـلول‌های کبد با فعال کردن مسـیر علائم رسـانی SMAD و ERK-MAPK موجب بیان ژن هپسـیدین می‌گردند. اختلال در هر کدام از اجزای این کمپلکـس با کاهش بیان ژن هپسـیدین همراه بوده که موجب گرانباری آهن (Iron-overload) می‌گردد. گمـان می‌رود که اینترلوکیـن ٦ و اریتروفرون به طور مسـتقیم در افزایش بیان هپسیدین نقش دارند. کاهش هپسـیدین موجب باز بودن کانال‌های فروپورتین برای جذب آهن است. فاکتورهای GDF15 و TWSG1 و اریتروفـرون و ماتریپتـاز ۲ با ارسـال سـیگنال‌های منفـی سـنتز هپسـیدین را کاهـش داده و موجـب افزایـش جذب گوارشـی آهن و خروج بیشـتر آن از ماکروفاژ می‌گردد.



تنظیم سیستماتیک جذب آهن از دستگاه گوارش و خروج آهن از ماکروفاژها (توضیحات تکمیلی در متن آمده است)

میکـرو RNA (Micro RNA) های گوناگونی در بیان پروتئین‌های تنظیم کننده آهن نقش دارند. افزایش یا کاهش بیان میکرو RNAها در پروسه ترجمه پیک پروتئین سازی پروتئین ها، موجب افزایش یـا کاهش ترجمه گردیده و از این رو بیان آنها را افزایش یا کاهش می‌دهد. میکرو RNAها دارای توالـی ۲۰- ۱۸ نوکلئوتیدی بوده که با پیوند به پیک پروتئین سـازی، اسباب تخریب و جلوگیری از ترجمه آنها را فراهـم می‌کنند. بـرای مثـال MicroRNA-130 در کمبود آهـن، افزایش بیان یافته و با هـدف قرار دادن پیک سـنتز گیرنده BMP موجب کاهش بیان هپسیدین می‌گردد و یا برای مثال، کاهش بیان MicroRNA-199a در پاسخ به هایپوکسی، موجب افزایش بیان HIF-1α و HIF-2α می‌گـردد که با افزایش سـنتز اریتروپویتین همراه می‌گردد. فاکتورهـای HIF (Hypoxia Inducible Factor) از فاکتورهای نسـخه برداری برای افزایـش بیان اریتروپویتین می‌باشـند. جدول زیر، به انواع میکـرو RNAها در کنترل تنظیم آهن اشاره می‌کند. (٤)

Iron metabolism genes which expression is regulated by microRNA.

Target	MicroRNA
HFE; HJV	miR-122
TFR1	miR-320, miR-210
ISCU1/2	miR-210
Lactoferrin	miR-214
Lactoferrin receptor	miR-584
DMT1-non IRE	miR-let-7
BACH1	miR-let-7, miR-98, miR-196
FTH	miR-200b
SLC40A1	miR-485-3p
ALK2	miR-130
HIF-1α, HIF-2α	mir-199a
TFR2	miR-221
IRP1	miR-200a, miR-223

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

شـــایع ترین اختـــلالات متابولیســـم آهن بـــه صورت گرانبـــاری آهن از تایپ‌های ۱ تا ٤، افزایش فریتین با آب مروارید، کـــم خونی فقر آهن، آنمـــی بیماری‌های مزمن و کـــم خونی فقر آهن مقاوم بـــه درمان (IRIDA) بروز می‌کند.

جهش‌هـــای ژن هماکروماتوز (HFE) یا هماکروماتوز کلاسیک، با افزایش بار آهن کبد و قلب و غدد برون ریز در ســـن ٤٠ تا ٥٠ ســـالگی در آقایان و در خانم‌ها پس از منوپاز ظهور می‌کند. پوست برنزه، دیابت و سیروز کبدی که ممکن اســـت به سرطان هپاتوســـلولار ختم گردد، از عوارض هماکروماتوز می‌باشد.

هماکروماتوز تایپ ۲ یا نوع جوانی ناشی از جهش‌های ژن هپســـیدین (HAMP) و یـــا هموژوولین (HJV) و جـــذب ۳ تـــا ٤ میلی گرمـــی آهن در روز اســـت. علائم هماکروماتوز ممکن است در سنین جوانی بین ۱۵ تا ۲۰ سالگی یا قبل از ٤٠ سالگی بروز کند.

افزایـــش اشـــباع ترانســـفرین ٪۵۵≥ و افزایش فریتین ۲۰۰ µg/L ≥ از مهـــم تریـــن آزمایش‌هـــای غربالی برای هماکروماتوز می‌باشد. نوشیدن چای پس از غذا از جذب آهن جلوگیری می‌کند.

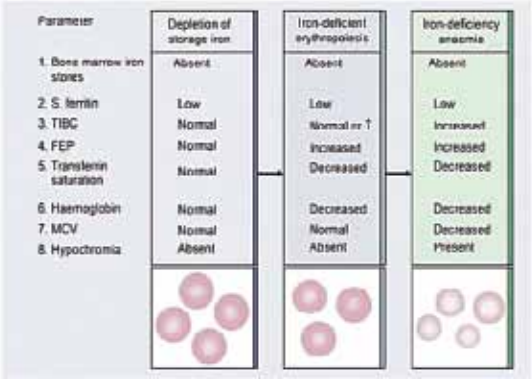
یـــک گونه از هماکروماتوز با افزایش فریتین بیشـــتر از ۱۰۰۰ میکروگرم با آب مروارید همراه اســـت که در این حالت جهـــش در پروتئین تنظیم گر آهن (IRP) قادر به اتصال به پیک سنتز فریتین نوع L نبوده و از این رو مهار سنتز فریتین صورت نمی‌گیرد. (۵)

آنمی فقر آهن در حالت پیشـــرفته با کاهش آهن سرم، افزایـــش TIBC و کاهش فریتین ســـرم جلوه می‌کند. با توجه به ایـــن که فریتین یک پروتئین فاز حاد می‌باشـــد و در پروســـه‌های التهابی و عفونی میزان آن بالا می‌رود، برخی از پزشـــکان اقدام به ارسال آزمایش‌های CRP و ESR همراه با آزمایش فریتین می‌کنند. جواب فریتین در صورت منفی بودن آزمایش‌های CRP و ESR مطمئن‌تر است.

گفته می‌شـــود که اولیـــن پارامترهای آنمـــی فقر آهن، افزایـــش RDW و کاهـــش پارامتـــر CHR (میانگیـــن هموگلوبین رتیکولوسیت) می‌باشد.

مرفولوژی میکروسیت و هایپوکروم و افزایش RDW و گلبول‌های مدادی شکل هایپوکروم زمانی در آنمی فقر آهن ظاهر می‌شـــود که آنمی در مرحله پیشـــرفته بوده و ذخایر آهن تهی شـــده باشـــد. در این حالت هموگلوبین کمتر از ۱۰ و فریتین کمتر از ۱۲ و شـــمارش گلبول قرمز کمتر از ۵ میلیون در میلی متر مکعب است.

آنمی فقر آهن به ســـرعت با شـــروع درمان آهن پاسخ داده و افزایش شـــمارش رتیکولوســـیت بعد از ۵ روز از شروع درمان مشاهده می‌شود. مرفولوژی گلبول‌های قرمز با شروع درمان، مرفولوژی دایمرف (Dimorphism) پیدا کـــرده و جمعیت‌هـــای هایپوکـــروم و نرموکروم در گســـتره محیطی مشـــاهده می‌گردد که پـــس از مدتی به مرفولوژی نرموسیتیک و نرموکروم تبدیل می‌گردد.



تســـت‌های تشـــخیصی آنمی فقر آهن در مراحل تهی شدن آهن ذخیره ای، محدود شدن آهن برای خون‌سازی و آنمی فقر آهن پیشرفته مشـــاهده می‌شود. توجه داشته باشـــید که مورفولوژی میکروســـیتیک هیپوکروم تنها در مرحله پیشرفته فقر آهن مشاهده می‌شود.

گلبول‌های نرموکروم حاصل خون سازی با در دسترس بودن آهن کافی می‌باشـــد. افزایش ۲ گرم هموگلوبین در ۳ هفتـــه از درمان مشـــاهده گردیـــده و هنگامی که میزان فریتیـــن به ۵۰ رســـید می‌تـــوان آهن را قطع کـــرد. برای اندازه‌گیـــری فریتین نیازی به قطع قرص آهن نیســـت و اندازه‌گیری آن در هر ســـاعت از روز بلامانع اســـت. در حالی که اندازه‌گیری آهن ســـرم در صبح ناشـــتا سفارش می‌شـــود و بایســـتی توجه کرد که تغییـــرات روزانه آهن

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

سرم (SFe) حتی تا ۳۰٪ گزارش شده است. میزان آهن سرم در صبح‌ها نرمال تا افزایش و در غروب به طور فیزیولوژیک کاهش می‌یابد. اندازه گیری TIBC کمتر تحت اثر تغییرات روزانه است. برای اندازه گیری SFe و TIBC بایستی دو سه روز قرص آهن را قطع کرد. (٤)

Inadequate dietary iron intake
- Single-food diets in infancy
- Dieting, fasting, malnutrition
- Diet containing inhibitors of iron absorption

Increased iron requirements
- Growth spurts in childhood/adolescence
- Menstruation
- Pregnancy
- Erythropoietin therapy

Increased iron losses
- Menorrhagia
- Bleeding from gastrointestinal, genitourinary tracts
- Hemosiderinuria due to intravascular hemolysis
- Parasitic infestations
- Exercise-related
- Blood donation

Decreased iron absorption
- Celiac disease
- Autoimmune atrophic gastritis
- *Helicobacter pylori* gastritis
- IRIDA (hereditary)

آنمی فقرآهن دارای علل گوناگونی است که در تابلوی فوق به برخی از آنها اشاره شده است.

هرگونه مرفولوژی میکروسیتیک هایپوکروم که به درمان آهن پاسخ ندهد، در گروه سندروم‌های تالاسمی یا بندرت هموگلوبینوپاتی‌ها و یا در گروه آنمی فقر آهن مقاوم به درمان (IRIDA) قرار می‌گیرد.

آنمی فقر آهن مقاوم به درمان اکتسابی یا ژنتیکی است. جهش در ژن TMPRSS6 که موجب اختلال در سنتز پروتئین متریپتاز-۲ (MT2) می‌شود، از مهم ترین علت‌های ژنتیکی است. متریپتاز-۲ در حالت طبیعی با شکستن پروتئین هموژوولین (HJV)، ارتباط آن را با گیرنده BMP-6 که نقش مهمی در افزایش بیان هپسیدین دارد قطع می‌کند و موجب کاهش بیان ژن هپسیدین می‌گردد. کاهش بیان ژن هپسیدین با افزایش جذب آهن از گوارش همراه است. جهش MT2 موجب افزایش بیان هپسیدین و تخریب کانال‌های فروپورتین می‌گردد که در این حالت جذب آهن خوراکی صورت نمی‌گیرد. این بیماری از اوایل کودکی با آنمی میکروسیت و هایپوکروم ظاهر شده و از آنجا که کمبود آهن موجب اختلالات نورولوژیک از قبیل کاهش دقت و تمرکز (Neurocognitive) می‌شود، بایستی هرچه سریع تر بیماری را تشخیص داد. (۱)

برای کودکی که به درمان آهن علیرغم آزمایش‌های تایید کننده فقر آهن جواب نمی‌دهد، ارسال آزمایش‌های Anti TTG برای بیماری سلیاک (Celiac)، عفونت با H.pylori و گاستریت اتوایمیون بسیار سودمند است. گاستریت اتوایمیون ممکن است علاوه بر آنمی فقرآهن با کاهش ترشح فاکتور داخلی (IF) با کم خونی مگالوبلاستیک نیز ظاهر شود.

Main Diagnostic Categories and Coexistent Findings in 300 IDA Patients Referred for Hematologic Evaluation

Diagnosis (n)	Autoimmune atrophic gastritis 26% (77)	*Helicobacter pylori* 19% (57)	Menorrhagia 32% (96)	Gastrointestinal lesions 10% (31)	Celiac 6% (18)	Negative 7% (21)
Age (yr)	41 ± 16	37 ± 19	39 ± 10	60 ± 14	39 ± 14	33 ± 13
Sex (M/F)	14/63	17/40	0/96	13/18	3/15	2/21
Main diagnosis alone	26	57	39	21	15	21
Helicobacter pylori infection	39	—	57	10	2	0
Menorrhagia	11	0	—	0	1	0
GI lesions	1	0	0	—	0	0
Aspirin or NSAID	9	3	1	7	0	1
% refractory to oral iron	69	68	38	47	100	10

Data from Hershko et al.[29]
Abbreviations: IDA, iron deficiency anemia; GI, gastrointestinal; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

در جدول فوق علت آنمی فقرآهن در ۳۰۰ بیمار مشاهده می‌شود. توجه داشته باشید که گاهی آنمی فقرآهن نشانه‌ای بر بیماری سلیاک یا گاستریت اتوایمیون نهفته می‌باشد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

در هـر حاملگـی با توجه بـه افزایش جـرم گلبول‌های قرمز، نیاز جنین، رشـد جفت و زایمان، نیاز به ۵۰۰ تا ۷۰۰ میلی گـرم آهن، معادل آهن لازم برای سـنتز ۵۰۰ تا ۷۰۰ سی‌سـی خون فشرده است و فریتین کمتر از ۵۰ به سرعت خانـم حامله را مبتلا به آنمی فقر آهن می‌کند مگر این‌که با جـذب روزانه ۳/۵ میلی گرم آهـن جبران گردد و مصرف روزانـه ۲۰ تـا ۳۰ میلی گرم آهن به شـکل قابل اسـتفاده (bioavailable)، برای جبـران کمبود کفایت می‌کند. در یک مطالعه، متوسـط خون ریزی سیکل قاعدگی حدود ۳۰ سی سی بوده است که در ۱۰٪ موارد بیشتر از ۸۵ و در ۵٪ موارد بیشتر از ۱۱۸ سی سی می‌باشد که در صورت جبران نشدن، شخص را مستعد آنمی فقرآهن می‌کند.

بیماران مبتلا به نارسـایی کلیه که هورمون اریتروپویتین (Epo) برای درمان کم خونی دریافت می‌کنند، شیوه پاسخ به درمان را می‌توان از روی اشـباع ترانسفرین، گیرنده آزاد ترانسفرین در پلاسما (TFR) و سطح فریتین پایه پیش بینی کرد. اشـباع ترانسفرین کمتر از ۲۰٪ با TFR>8mg/L و سـطح فریتین کمتر از 50µg/L، نشـانه فقر آهن و نیاز به تجویز آهن وریدی برای رسـاندن سطح فریتین به بیشتر از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر برای پاسخ کافی به اریتروپویتین در بیماران غیر دیالیزی اسـت در حالی که سطح کافی فریتین برای بیماران دیالیزی جهت پاسـخ بـه درمان اریتروپویتین بیشتر از 200µg/L می‌باشد.

اسـتفاده روزافزون از داروهـای بازدارنده پمپ پروتون (proton pump inhibitors) بـرای درمـان زخـم معده و اثنی عشـر و گاسـترکتومی، یکـی از عوامل آنمی فقر آهن مقاوم به درمان می‌باشـد. ترشـح اسـید معده در تبدیل آهن سـه ظرفیتـی به دو ظرفیتی بـرای جذب بهتر آن لازم اسـت. ترکیبات تانیک اسید (Tannate)، فسفات (phosphate) و فیتـات (phytate) نیـز از جذب آهن خوراکی جلوگیری می‌کنند. گفتنی است که چای منبع غنی از تانیک اسید و خمیر تازه منبع فیتات است.

کم خونی مگالوبلاسـتیک دارای تصویر اوالوماکروسیت (MCV>100) همراه با افزایش RDW، افزایش MCH و مقـدار نرمال MCHC اسـت. با نرمال بودن MCHC در کم خونی مگالوبلاسـتیک می‌تـوان این کم خونی را از آگلوتیناسـیون سرد که هر سـه پارامتر MCH، MCV و MCHC افزایش می‌یابد افتراق داد.

حضـور نوتروفیل‌هـای هایپرسـگمانته بـا تصویـر اوالوماکروسـیت، تشـخیص کم خونی مگالوبلاسـتیک را قطعی تـر می‌کند. چنانچـه آنمی مگالوبلاسـتیک با آنمی فقرآهن همراه باشـد، بر مرفولوژی ماکروسـیت پوشـش گذاشـته ولـی نوتروفیل‌هـای هایپرسـگمانته در خـون مشـاهده می‌شـود. با درمان ویتامین B12 یا اسیدفولیک، مرفولـوژی میکرو- هایپو مربوط به آنمـی فقرآهن نمایان می‌شود. (۵)

References

1- New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. Camaschella C. Blood Rev. 2017 Feb 13.

2- Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism.Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Nat Genet. 2014 Jul; 46(7):678-84. Epub 2014 Jun 1.

3- Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 22nd Edition by Richard A. McPherson MD MSc Matthew R. Pincus MD PhD. 2017. Elsevier inc.

4- Wintrobe's Clinical Hematology Thirteenth Edition by John P. Greer MD, Daniel A. Arber MD,Bertil Glader MD PhD.2014, Lippincott inc.

5- Williams Hematology, 9th Edition by Kenneth Kaushansky,Marshall A. Lichtman, Josef Prchal, 2017, MC graw hill inc.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]