فارماکولوژی آهن و کلاتور های آن

دکتر مرتضی ثمینی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

یکی از معمول‌ترین مشکلات سلامتی در دنیا کمخونی فقر آهن است بطوریکه در سرتاسر جهان صدها میلیون نفر مبتلا به این نوع کمخونی می‌باشند. آهن یکی از میکرومینرالها (microminerals = trace metal group) است که نیاز روزانه بدن به این نوع مواد معدنی از چند میکروگرم تا چند میلی‌گرم است. زینک، مس، سلنیوم، منیزیم، ید و فلور نیز از این نوع مواد معدنی هستند. بدن مردها روزانه به یک میلی‌گرم و بدن زنها به دو میلی‌گرم آهن جذب شده نیاز دارد که برای سنتز هموگلوبین،

میوگلوبین، فعالیت سیتوکرمها و سایر آنزیمها لازم است و این مقدار از ۱۰ تا ۱۵ میلی‌گرم آهن موجود در غذا تامین می‌شود. کمبود آهن ایجاد کمخونی و زیادی آن ایجاد هموکروماتوز می‌کند.

تاریخچه

آهن یکی از چهار عنصر فراوان روی زمین است و تقریباً ۵ درصد قشر زمین را تشکیل می‌دهد. برای اولین بار در قرن ۱۷، سیدنهام اظهار داشت که کلروز (chlorosis) یا رنگ پریدگی دختران نوجوان (green palor) مربوط به کمبود آهن است و نشان داد که درمان اختصاصی آن آهن می‌باشد. در سال ۱۸۵۲ هموگلوبین بصورت کریستال تهیه و نشان داده شد که حاوی آهن است و معلوم شد که کودکان بعلت کم بودن غلظت آهن در شیر، مستعد کمخونی فقر آهن هستند.

شیمی

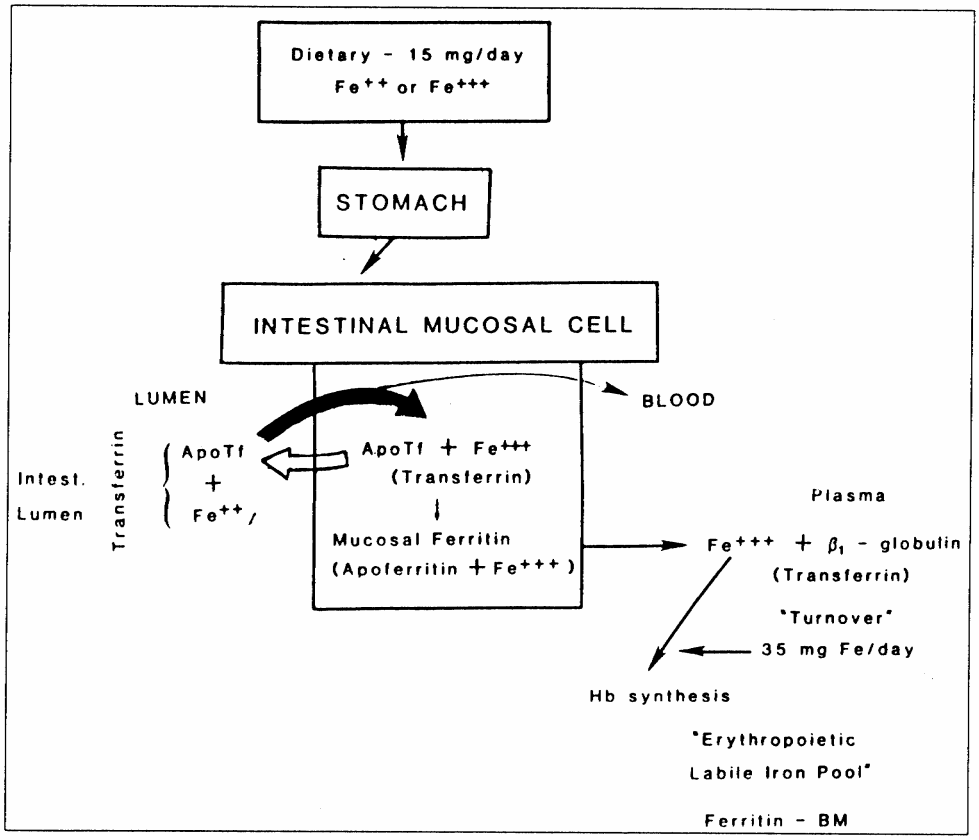
آهن از عناصر واسطه است که در تناوب چهارم جدول پریودیک قرار دارد. عدد اتمی آن ۲۶ و جرم اتمی آن ۵۵/۸۵ می‌باشد. آهن پانزده ایزوتوپ (سه ایزوتوپ طبیعی و دوازده ایزوتوپ رادیواکتیو) دارد. آهن به دو صورت فرو (Fe^{2+}) و فریک (Fe^{3+}) وجود دارد. املاح فرو در محلول اسیدی پایدار بوده ولی در محلولهای قلیائی در معرض هوا، اکسیده شده و به حالت فریک تبدیل می‌شوند. آهن در هر دو صورت، تمایل به ساختن یونهای کمپلکس دارد. یون فریک با یون تیوسیانات تولید $FeCNS^{2+}$ می‌کند که رنگ شرابی تیره دارد. هر دو یون فرو و فریک با یون CN^-، کمپلکس‌های فروسیایند $Fe(CN)_6^{4-}$ و فری‌سیانید $Fe(CN)_6^{3-}$ تشکیل می‌دهند. در ساختمان هِم نیز چهار حلقه پیرول پورفیرین با آهن فرو ترکیب می‌شوند. هِم در هموگلوبین، میوگلوبین و آنزیم‌های سیتوکرم وجود دارد. هر واحد پلی‌پپتید دارای یک اتم آهن است. در غذا، علاوه بر آهن هِم، املاح فرو و فریک نیز وجود دارند ولی فقط آهن هِم و املاح فرو از دستگاه گوارش خوب جذب می‌شوند.

فیزیولوژی و سرنوشت آهن در بدن

در بدن مردها بطور متوسط ۴ گرم و در بدن خانمها ۲/۶ گرم آهن وجود دارد. آهن موجود در بدن به دو صورت آهن ضروری (هموگلوبین، میوگلوبین و سیتوکرمها و سایر آنزیمها) و آهن ذخیره‌ای و انتقالی (فریتین، هموسیدرین و ترانس فرین) می‌باشند. آهن نقش اساسی در انتقال اکسیژن (در هموگلوبین) و متابولیسم اکسیداتیو و سایر اعمال متابولیکی ایفا می‌کند. آهن در شیره معده از حالت کمپلکس جدا شده و اسید معده آنرا به صورت محلول نگه می‌دارد. اسید اسکوربیک و عوامل SH- اسیدهای امینه، عوامل احیا کننده هستند که آهن را از فرم فریک کم جذب شونده به فرم فروی بهتر جذب شونده تبدیل می‌کنند. آهن فرو از دوازدهه و جاجنوم جذب می‌شود ولی برعکس در سگ، آهن فریک فرم ارجح برای عبور از سلولهای مخاط دستگاه گوارش است. فریتین یک پروتئین ذخیره‌ای آهن (iron storage protein) است

که در روده، کبد، سلولهای رتیکولوآندوتلیال و مغز استخوان وجود دارد. هموسیدرین حالت دناتوره فریتین است. سیتوکرمها آنزیم‌های دخیل در انتقال الکترون هستند که عمدتاً در میتوکندریها قرار دارند. سیتوکرم P450 نوع ویژه‌ای از سیتوکرم است که ترکیبات آلی را هیدروکسیله می‌کند و در شبکه آندوپلاسمیک قرار دارد. ترانسفرین یک α- گلیکوپروتئین است که ملکول آن به دو اتم آهن فریک متصل است. آهن از مخاط روده به ترانسفرین منتقل و در خون حمل شده و به بافتهای محیطی حاوی گیرنده‌های ترانسفرین منتقل می‌شود. ترانسفرین در کبد، مغز، بیضه‌ها و بافتهای دیگر سنتز می‌گردد.

تنظیم جذب آهن در سلولهای مخاطی روده کوچک انجام می‌شود و مکانیسم این تنظیم مورد بحث است. اگر ذخیره آهن در بدن کم باشد (مثل اکثر خانمها و بچه‌ها) مخاط روده آهن را به آسانی برداشت می‌کند در حالیکه اگر ذخایر آهن بدن زیاد باشد (مثل مردها و خانمهای یائسه) درصد جذب آهن کم می‌شود و لذا از زیاد پرشدن (overload) آهن جلوگیری می‌کند. وجود مقدار زیاد لاکتوفرین (پروتئین متصل شونده به آهن در شیر انسان) و وجود گیرنده‌های لاکتوفرین روی سلولهای مخاط روده در دوران بچگی باعث می‌شود که آهن از شیر انسان بسیار خوب جذب شود. مقدار آهن جذب شده از غذا (بهره‌دهی بیولوژیک) بسیار متغییر است و به طبیعت غذا و مکانیسم‌های تنظیمی در مخاط روده که انعکاس نیاز فیزیولوژیک بدن به آهن هستند، بستگی دارد. دو نوع آهن در غذا وجود دارد. آهن هِم و آهن غیرهِم، آهن هِم بیشتر در محصولات حیوانی وجود دارد و آهن غیر هِم، آهن معدنی متصل به پروتئینهای مختلف در گیاهان می‌باشد و بیش از ۸۵ درصد آهن موجود در غذا را تشکیل می‌دهد. جذب آهن غیر هِم شدیداً تحت تاثیر حلالیت آن در قسمت‌های فوقانی روده، و نیز افزایش دهنده‌های جذب (enhancers of absorption) مثل پروتئین حیوانی و ویتامین C می‌باشد. در حالیکه آهن هِم بمراتب بهتر جذب می‌شود و تحت تاثیر این افزایش دهنده‌های جذب قرار نمی‌گیرد. با اینکه آهن هِم قسمت کمی از آهن موجود در غذا را تشکیل می‌دهد ولی از لحاظ کمّی، نقش مهم‌تری در تحویل آهن به بدن دارد. آهن برای جذب شدن باید در معده به حالت فرو در آید. جذب آهن معدنی توسط سلولهای مخاطی، ظاهراً یک عمل فعال است. وقتی آهن وارد سلولهای مخاطی شد با آپوترانسفرین ترکیب و به صورت ترانسفرین به سطح زیر مخاطی (submucosal surface) منتقل شده (شکل ۱) و از غشاء سلول مخاطی گذشته و وارد جریان خون می‌شود. در خون مجدداً توسط ترانسفرین پلاسما برداشت شده و به سلولهای اریتروئید که سنتز کننده هموگلوبین هستند، منتقل می‌شود. ترانسفرین یک گلیکوپروتئین مرکب از ۶۷۸ اسید امینه است. ترانسفرین در اعضاء محیطی توسط سلولهائی که گیرنده ترانسفرین دارند، شناسائی می‌شود. تعداد گیرنده‌های ترانسفرین بسته به نوع بافت و شرایط، متغییر است. بافتهائی مثل پیش سازهای اریتروئید، جفت و کبد که تعداد زیادی گیرنده ترانسفرین دارند به تناسب قدرت



شکل ۱ ـ جذب، انتقال، ذخیره شدن و متابولیسم آهن در یک انسان نرمال

برداشت بیشتری از آهن دارند. وقتی این سلولها در یک محیط غنی از آهن قرار گیرند تعداد گیرنده‌ها کاهش می‌یابد ولی برعکس وقتی این سلولها در یک محیط غنی از آهن قرار گیرد تعداد گیرنده‌ها افزایش می‌یابد.

یک فرضیه برای مکانیسم جذب آهن، دخالت آپوترانسفرین است که در غشاء سلولهای مخاطی با آهن ترکیب شده و ایجاد ترانسفرین در سلولهای مخاطی میکند. آپوترانسفرین یک سیستم ترانسپورت فعال است که در مقادیر کم آهن عمل می‌کند. در موقع کمبود آهن، افزایش در مقدار آپوترانسفرین در سلولهای مخاطی، نشانه افزایش نیاز به جذب بیشتر آهن است. آهن بصورت فریک در سلولهای مخاطی تاحدودی بصورت فریتین ذخیره می‌شود. وقتی مقدار فریتین در سلولهای مخاطی زیاد باشد، جذب آهن کم می‌شود. وقتی مقدار فریتین کم و مقدار آپوترانسفرین در سلولهای مخاطی زیاد باشد نشانه‌ای برای افزایش جذب آهن است. وقتی آهن به صورت فریک وارد جریان خون شد در پلاسما به β_1-گلوبولین منتقل شده و ایجاد ترانسفرین پلاسمائی می‌کند که فرم انتقالی آهن

در جریان خون است. در ناحیه پروموتور ژن فریتین یک قسمت حساس به آهن وجود دارد. وقتی مقدار آهن زیاد باشد سنتز mRNA ترانسفرین را مهار می‌کند و لذا افزایش در سنتز فریتین و کاهش در سنتز گیرنده‌های ترانسفرین ایجاد می‌کند و این منجر به کم شدن برداشت آهن توسط سلولها می‌شود. وقتی آهن به سلولهای پیش‌ساز اریتروئید در مغز استخوان تحویل شد برای شرکت در گروه پروستتیک هِم، آهن فریک به آهن فرو احیاء میشود. پس از دخول آهن فرو به ساختمان هِم (همراه با زیرواحدهای α و β) چهار زیر گروه پلی‌مریزه شده و تشکیل هموگلوبین را می‌دهند. مقداری آهن در کبد و مغز استخوان به صورت فریتین ذخیره می‌شود. وقتی ترانسفرین اشباع شود، آهن جذب شده در کبد رسوب می‌کند. در بعضی از ناهنجاریهای ارثی، وقتی ترانسفرین وجود نداشته باشد، جذب آهن توسط سلولهای مخاط روده افزایش یافته و در اعضاء مختلف تجمع می‌یابد.

وقتی ذخایر آهن بدن پر باشد همان طوری که اشاره شد مکانیسم فیزیولوژیک در سلولهای مخاط روده برای بدام اندازی آهن وجود دارد ولی وقتی ذخایر آهن بدن کم باشد بدام اندازی آهن خیلی کم بوده و آهن از محوطه روده و از طریق سلولهای مخاطی، سریع عبور کرده و با آپوترانسفرین ترکیب شده و به صورت ترانسفرین در آمده و در نهایت به جریان خون راه می‌یابد و مقداری نیز در سلولهای مخاطی روده باقی می‌ماند. وقتی که Overload آهن وجود داشته باشد مقادیر خیلی کمی آهن توسط سلولهای مخاطی گرفته می‌شود. در مواردی که کمبود آهن وجود داشته باشد، مقادیر بیشتری آهن از مخاط روده عبور و وارد جریان خون می‌شود در حالیکه مقدار خیلی کمی آهن در سلولهای مخاطی روده بدام می‌افتد. وقتی مقدار آهن در روده خیلی زیاد باشد (مثل مواردی که بیمار از فرآورده‌های آهن می‌خورد یا در موارد مسمومیت با آهن) مکانیسم دیگر ی برای جذب آهن عمل می‌کند (گلایسین و سرین وارد عمل شده و از طریق انتقال غیر فعال باعث جذب آهن می‌شوند).

در خون انسان، گلبولهای قرمز بطور طبیعی ۱۲۰ روز عمر دارند و بعداً توسط سیستم رتیکولوآندوتلیال برداشت شده و به رنگ دانه صفراوی و آهن فریک تجزیه می‌شوند که آهن مجدداً وارد ذخیره آهن بدن (ترانسفرین) می‌شود. مقدار کمی آهن (یک میلی‌گرم در روز) با ریزش سلولهای مخاطی دستگاه گوارش و سلولهای پوست دفع می‌شود. دفع کلیوی آهن عملاً صفر است.

مقدار نیاز به آهن و بیماری ناشی از کمبود آن

کمبود آهن یکی از عادی‌ترین کمبودهای تغذیه‌ای در جهان است. آهن بویژه از غذای خورده شده توسط مردم جهان سوم خیلی کم جذب می‌شود زیرا غذای آنها عمدتاً شامل غلات و حبوبات است که حاوی آهن غیر هِم بوده و همچنین فیتات و سایر مهارکننده‌های جذب آهن (inhibitors of iron absorption) می‌باشد. علاوه بر این خانمها و بچه‌ها در خطر مداوم کمبود آهن هستند. خانمها با هر خونریزی پریودیک مقدار قابل توجهی آهن از بدن خود دفع می‌کنند. بطور

متوسط ۵۰ میلی‌لیتر خون هر ماه با خونریزی پریودیک دفع شده و باعث بوجود آمدن یک تعادل منفی آهن می‌گردد که معمولاً با افزایش جذب آهن از روده، اصلاح می‌شود. کمخونی فقر آهن می‌تواند نتیجه خونریزی باشد که این اساس کلروز در دختران جوان است که اولین بار در قرن هفدهم علت آن کمبود آهن شناسائی شد. خانمها باید آهنی را که در دوران حاملگی یا همراه خون قاعدگی از دست می‌دهند جایگزین کنند. نیاز خانمهای حامله به آهن بیشتر است زیرا بطور کلی یک گرم آهن برای تأمین نیازهای جنین و مادر در طول حاملگی و زایمان لازم می‌باشد که این مقدار آهن از طریق غذا قابل تأمین نیست. تخمین زده می‌شود که روزانه تقریباً ۳۰ میلی‌گرم آهن عنصری باید در غذا وجود داشته باشد تا ۴ میلی‌گرم آهن جذب شود. در دوران کودکی و بچگی حدود ۴۰ میلی گرم آهن برای ایجاد ترکیبات ضروری آهن (essential iron compounds) لازم است تا یک کیلوگرم افزایش وزن بافت جدید ایجاد شود.

برای گروههای مختلف RDA* برای آهن بین ۱۰ تا ۱۵ میلی‌گرم در روز است بجز دوران حاملگی که ۳۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد. که این مقدار آهن توسط غذا قابل تأمین نیست و باید به صورت دارو (فرآورده‌های حاوی آهن) مصرف شود. اگر آهن در دوران حاملگی مصرف نشود ذخایر آهن بدن کم می‌شود که باید بعد از زایمان مجدداً پر شوند. از علل دیگر ایجاد کمخونی فقر آهن می‌توان به آلودگی با کرمهای قلاب‌دار (hookworms)، کمبودهای تغذیه‌ای، سیندرم بدجذبی و خونریزی اشاره کرد.

ظهور کمخونی فقر آهن شامل سه مرحله است. ابتدا ذخایر آهن بدن تخلیه می‌شود که با کم شدن فریتین سرم مشخص می‌شود. مرحله دوم با تغییرات بیوشیمیائی مشخص می‌شود که انعکاس فقدان آهن کافی برای تولید هموگلوبین و سایر ترکیبات آهن‌دار می‌باشد. این مرحله بنام کمبود آهن بدون کمخونی (iron deficiency without anemia) نامیده می‌شود. در مرحله آخر کمخونی فقر آهن با کم شدن تولید هموگلوبین اتفاق می‌افتد که با کم شدن هماتوکریت و تغییر در حجم متوسط RBC و ایجاد آنمی هیپوکرومیک و میکروسیتیک می‌باشد. کمخونی فقر آهن از لحاظ بالینی به صورت رنگ پریدگی، قاشقی شدن ناخن‌ها و ضعف مشخص می‌شود. در کمخونی شدید فقر آهن، کارآئی عضلانی آسیب می‌بیند که احتمالاً علتش کم شدن آنزیم‌های هِم در میتوکندریها است. در بعضی‌ها، کمبود آهن، بعلت اینکه باعث تخلیه آهن در CNS می‌شود، تغییرات رفتاری و هوشمندی نیز ایجاد می‌کند که این نوع ناهنجاری نیز پس از درمان کمخونی، اصلاح می‌گردد. گاهی در کمخونی شدید فقر آهن، ظرفیت بدن بیمار برای ابقاء دمای خود در محیط سرد آسیب می‌بیند که بنظر می‌رسد مربوط به کم شدن ترشح هورمون محرک تیروئید (TSH) در بیمار مبتلا به کمبود آهن باشد. در بیماران مبتلا به پارکینسون مقدار آهن در جسم سیاه افزایش یافته و غلظت فریتین در مغز کم و غلظت گلوتاتیون در جسم سیاه کاهش می‌یابد.

منابع آهن

غذاهای غنی از آهن شامل کبد، قلب، جوانه گندم، زرده تخم‌مرغ و دانه‌های خشک شده می‌باشند.

فرآورده‌های آهن و موارد مصرف درمانی آن

تعداد زیادی فرآورده‌های خوراکی آهن برای درمان کمخونی فقر آهن در دسترس هستند که مهمترین آنها سلفات فرو، گلوکونات فرو و فومارات فرو هستند. سیترات فرو کلسیم بیشتر برای بیماران در دوره حاملگی تجویز می‌شود که آهن به علاوه کلسیم را همزمان برای بیمار فراهم می‌کند. سلفات فروی متبلور ۲۰ درصد آهن و سلفات فروی بدون آب ۳۰ درصد آهن دارد. فومارات فرو ۳۳ درصد و گلوکونات فرو ۱۲ درصد آهن دارند. دوز موثر همه این املاح بر اساس مقدار آهن عنصری آنها تنظیم می‌شود. دوز متوسط برای درمان کم‌خونی فقر آهن روزانه ۲ تا ۳ میلی‌گرم برای کیلوگرم وزن یا ۲۰۰ میلی‌گرم آهن است که در سه دوز تقریباً مساوی ۶۵ میلی‌گرمی خورده می‌شود. بچه‌های ۱۵ تا ۳۰ کیلوگرمی می‌توانند نصف دوز بزرگسالان را دریافت کنند ولی بچه‌های کوچک و اطفال دوزهای بزرگتر (مثل ۵ میلی‌گرم برای هر کیلو گرم) را می‌توانند تحمل کنند. پیشگیری و درمان کمبود متوسط آهن در غذا را می‌تواند با مصرف دوزهای متوسط املاح آهن انجام داد. در خانمهای حامله روزانه ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم آهن برای رساندن ۳ تا ۶ میلی‌گرم آهن مورد نیاز در سه ماهه دوم و سوم کافی می‌باشد. آهن معمولاً همراه غذا خورده می‌شود تا عوارض گوارشی آن کاهش یابد. هرچه شدت کمخونی زیاد باشد درصد جذب آهن بیشتر خواهد بود و لذا لازم نیست که حداکثر بیش از ۱۲۰ میلی‌گرم آهن عنصری در روز تجویز شود. فرآورده‌های تزریقی آهن شامل آهن دکستران (هیدروکسید فریک و دکستران با وزن ملکولی زیاد) برای تزریق داخل عضلانی یا وریدی و dextriferron (کمپلکسی از هیدروکسید فریک و دکستران نسبتاً هیدرولیز شده) و saccharated iron oxide (کمپلکسی از هیدروکسید فریک و سوکروز) برای تزریق داخل وریدی مناسب هستند. آهن سوربیتول برای تزریق عضلانی می‌باشد. این فرآورده‌ها برای مواردی رزرو می‌شوند که فرآورده‌های خوراکی تحمل نشده و یا جذب نشوند و یا نیاز به آغاز اثر سریع بوده و بالاخره بیمار از مصرف مرتب فرآورده‌های خوراکی تبعیت نکند (noncompliant patient).

تنها مورد مصرف آهن، تخلیه آهن بدن یا کمبود آن است که می‌تواند بوسیله کمبودهای تغذیه‌ای، حاملگی، خونریزی (مثلاً در اثر مصرف طولانی مدت سالیسیلات خوراکی)، سیندرم بد جذبی آهن، بیماران دیالیزی، آلودگی با کرمهای قلابدار، عدم تبعیت بیمار از خوردن آهن خوراکی و غیره ایجاد می‌شود. گزارش شده که مصرف مقادیر زیاد قهوه (۴ تا ۶ فنجان در روز) می‌تواند به مقدار کافی آهن را کلاته کرده موجب ایجاد کمبود آهن در افرادی شود که ذخایر آهن بدن آنها کم است. چائی زیاد نیز اثر مشابهی دارد.

عوارض جانبی و موارد منع مصرف آهن

عوارض جانبی آهن شامل اختلالات گوارشی است و یون فرو مخاط دستگاه گوارش

را تحریک و ایجاد تهوع و استفراغ می‌کند. برای مقابله با این عارضه می‌توان نوع فرآورده آهن را عوض کرد یا دوز را کاهش داد و یا آهن را همراه غذا مصرف کرد. آهن تزریقی که فقط در بیمارانی که قادر به دریافت آهن خوراکی نباشند تجویز می‌شود، می‌تواند ایجاد تب، سردرد درد مفاصل و آنافیلاکسی بکند. اگر آهن در مواردی مثل کمخونی همولیتیک، هیپوپلاستیک، سیدروبلاستیک، نارسائی کلیوی یا تالاسمی مصرف شود خطر iron overload و سیدروزیز وجود دارد. بنابراین در این موارد، مصرف آهن ممنوع می‌باشد.

محاسبه دوز آهن تزریقی و روش تزریق آهن

اگر بهر دلیلی آهن خوراکی نتواند مصرف شود (جذب ناکافی، عدم تحمل، ناکافی بودن جلوگیری از کم شدن آهن بعلت ادامه خونروی) آهن تزریقی مثل آهن دکستران که هر میلی‌لیتر آن ۵۰ میلی گرم آهن دارد تزریق می‌شود. تزریق عضلانی آهن باید به صورت z - shape یا deep zigzag در ربع بالایی و خارجی کفل (buttock) تزریق شود. از آنجائیکه نیاز به تزریقات مکرر بوده و احتمال رنگی شدن پوست و گاهی خطر ایجاد تومور در ناحیه تزریق وجود دارد، بهتر است که دوز کل آهن دکستران را پس از محاسبه به داخل ۵۰۰ میلی لیتر نرمال سالین افزوده و در عرض ۴ تا ۶ ساعت به صورت اینفیوژن داخل وریدی تجویز نمود. برای کم کردن خطر آنافیلاکسی، باید یک دوز تست ۰/۵ میلی لیتری تزریق شود. دوز مورد نیاز آهن تزریقی جهت رفع کمبود موجود، می‌تواند از فرمولهای تجربی مختلف محاسبه شود:

آهن مورد نیاز mg = (۱۰۰۰ + وزن بیمار برحسب پاوند (هموگلوبین بیمار - هموگلوبین نرمال**)) ❶

فرآورده حاوی ۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر (دوز بر حسب میلی لیتر) = ۰/۰۴۷۶ × وزن بدن (kg) × (۱ml /5kg + (هموگلوبین بیمار بر حسب گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر - ۱۴/۸)) (حداکثر ۱۴ میلی لیتر) ❷

برای بچه‌های تا ۱۵ کیلوگرم (دوز بر حسب میلی لیتر) = ۰/۰۴۷۶ × وزن بدن (kg) × (۱ml/5kg + (هموگلوبین بیمار بر حسب گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر - ۱۲)) ❸

میلی گرم آهن کل مورد نیاز = ۰/۶۶ × وزن بدن (kg) × (۱۰۰ - (۱۰۰ × هموگلوبین بیمار (g/dl) / ۱۴/۸)) ❹

سم‌شناسی آهن

آهن زیادی سمّی است. آهن با دوزهای کوچک (۱ تا ۲ گرم آهن عنصری که معادل ۱۲ گرم فرآوردهٔ آهن است) می‌تواند کشنده باشد. در آمریکا، سالانه تقریباً ۵۰۰ مورد مسمومیت با آهن اتفاق می‌افتد که حداکثر موارد مسمومیت بدنبال خوردن تصادفی قرصهای حاوی آهن توسط بچه‌ها رخ می‌دهد. علائم مسمومیت حاد شامل تهوع و استفراغ، آسیب روده و ایجاد اسهال خونی، اسیدوز و گاهی آسیب کبدی است. درمان مسمومیت با آهن شامل شستشوی معده با یک محلول فسفات است که آهن جذب نشده را خارج می‌کند. آنتی‌دوت‌های اختصاصی یا کلاتورهای آهن مثل دفروکسامین یا دفری اوکسامین (deferoxamine or desferrioxamine) و دفریپرون (deferiprone) در درمان مسمومیت با آهن بکار می‌روند و باعث شده‌اند که میزان مرگ و میر از ۵۰ درصد در سال ۱۹۵۰ به درصد بسیار کم در سالهای اخیر کاهش پیدا کند. BAL (British antilewisite) نباید هرگز بعنوان

کلاتور برای درمان مسمومیت با آهن بکار رود زیرا با آهن کمپلکس خیلی سمی ایجاد می‌کند در حالیکه دفروکسامین تزریقی با آهن کمپلکس کمتر سمی و آسانتر دفع شونده ایجاد می‌کند. Overload مزمن آهن بعلل مختلف ممکن است ایجاد شود. به عنوان مثال، دریافت فرآورده‌های دارویی آهن، آلکلیسم مزمن با بیماری مزمن کبدی و ختم شونده به سیروز، انتقال خون بطور مکرر برای درمان کمخونی و هموکروماتوزیز ارثی (HH)***. هموکروماتوزیز بیماری ارثی است که با یک ژن مغلوب روی کروموزوم ۶ ایجاد می‌شود و باعث خنثی شدن مکانیسم جذب آهن شده و جذب آهن را افزایش می‌دهد. در این بیماری پروتئین‌های متصل شونده به آهن در روده و کبد زیاد می‌شوند. هوموزیگوتهای HH، پوست پیگمانته، سیروز، دیابت، کاردیومیوپاتی و تظاهرات سیستم عصبی مرکزی و تظاهرات عصبی دارند. آهن سرم و درصد اشباع ترانسفرین هر دو زیاد می‌شوند. از علایم بالینی اصلی دیگر HH، خستگی، آریتمی قلبی، هپاتوم، هیپوتیروئیدیسم و نقص گونادی هستند که همگی از رسوب آهن در بافتهای مربوطه ایجاد می‌شوند. بیماران مبتلا به HH، حساس به عفونت و بیماری کرونری هستند. درمان HH با فصدمکرر (repeated phlebotomy) است. در هتروزیگوت HH، جذب آهن زیاد و درجه اشباع ترانسفرین بیشتر از حد نرمال است و حتی این بیماران نیز مستعدتر از افراد نرمال برای سکته قلبی هستند.

فارماکولوژی کلاتورهای آهن

دفروکسامین یک عامل کلاته کننده است که در درمان مسمومیت حاد با آهن و Overload مزمن با آهن یا آلومینیم بکار می‌رود. این دارو میل ترکیبی بالایی با آهن فریک دارد. گاهی به محلول شستشوی معدی اضافه می‌شود تا با آهن جذب نشده ایجاد کلات کند. کمپلکس دفروکسامین ـ آهن، از دستگاه گوارش جذب نمی‌شود. اگر غلظت آهن در پلاسما زیاد باشد می‌تواند ایجاد کولاپس قلب و عروق کند که در این صورت، دفروکسامین از راه تزریق داخل وریدی یا داخل عضلانی تزریق می‌شود که ایجاد کمپلکس محلول در آب و پایدار آهن (فری اوکسامین) می‌کند که به آسانی از ادرار و صفرا دفع می‌گردد. ظاهراً دفروکسامین هم آهن آزاد و هم متصل از هموسیدرین و فریتین را از بدن خارج می‌کند ولی قادر به گرفتن آهن از هموگلوبین، ترانسفرین یا سیتوکرمها نمی‌باشد. تخمین زده شده که ۱۰۰ میلی گرم دفروکسامین مزیلات می‌تواند با ۸/۵ میلی‌گرم آهن متصل شود ولی بعید بنظر می‌رسد که در عمل به چنین عددی رسید. دفروکسامین همچنین میل ترکیبی به سایر یونهای سه ظرفیتی از جمله آلومینیم دارد و از لحاظ تئوریک ۱۰۰ میلی گرم مزیلات با ۴/۱ میلی گرم آلومینیم متصل می‌شود. دفروکسامین به صورت مزیلات برای دفع آهن از بدن در شرایطی که ذخیره آهن در بافتها زیاد است (مثل هموکروماتوزیز و همو سیدروزیز) و یا بدنبال انتقالهای مکرر خون (مثلاً در تالاسمی) ایجاد iron overload شده باشد و نیز در مسمومیت حاد با آهن بکار می‌رود. دفروکسامین همچنین برای کم کردن Overload آلومینیم در بیمارانی که تحت همودیالیز مداوم باشند بکار می‌رود. آلومینیم را در

تعدادی از بیماریها از جمله دمانس دیالیز (dialysis dementia)، اوستئودیستروفی کلیوی و بیماری آلزهیمر دخیل میدانند. بیمارانی که نارسائی مزمن کلیوی دارند با مصرف phosphate binder حاوی آلومینیم، یا آلومینیمی که گاهی با غلظت زیاد در آب آشامیدنی وجود دارد و برای تهیه محلول دیالیز استفاده می‌شود، در معرض این فلز قرار می‌گیرند. منابع دیگر آلومینیم ممکن است آنتاسیدهای حاوی آلومینیم و منابع محیطی و صنعتی باشند.

در درمان overload مزمن آهن (هموکروماتوز، هموسیدروز یا انتقال خون‌های مکرر در بیماران مبتلا به تالاسمی)، دوز و راه مصرف دفروکسامین باید برای هر بیماری بر اساس میزان دفع آهن از ادرار تعیین شود. یک دوز اولیه ۵۰۰ میلی گرمی از دفروکسامین مزیلات از طریق اینفیوژن زیر جلدی یا داخل وریدی انجام می‌شود و سرعت اینفیوژن زیاد می‌شود تا بیک پلاتوی دفع آهن رسید. دوز موثر معمولاً در محدوده ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم وزن بدن بیمار در روز است. اینفیوژن مداوم زیرجلدی یا داخل وریدی (ترجیحاً توسط یک پمپ اینفیوژن کوچک سیّار) معمولاً موثرتر از تزریق داخل عضلانی است. برحسب درجه iron overload اینفیوژن می‌تواند روزانه ۸ تا ۱۲ ساعت یا گاهی ۲۴ ساعت ، ۳ تا ۷ بار در هفته انجام شود. در صورت تزریق عضلانی، دوز اولیه ۰/۵ تا ۱ گرم در روز است که یک یا دو بار تزریق می‌شود و سپس دوز نگهدارنده براساس پاسخ بیمار تنظیم می‌شود. در بیمارانی که خون دریافت می‌کنند، علاوه بر تزریق عضلانی، تا ۲ گرم دفروکسامین مزیلات را باید بازاء هر واحد خون از طریق اینفیوژن داخل وریدی دریافت کنند و سرعت اینفیوژن نباید بیشتر از ۱۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار در ساعت در زمان انتقال خون باشد. دفروکسامین باید بطور جدا از خون تزریق شود. مصرف همزمان اسیداسکوربیک می‌تواند دفع آهن را افزایش دهد. اسیداسکوربیک می‌تواند ۱ تا ۲ هفته پس از آغاز درمان با دفروکسامین با دوز ۲۰۰ میلی گرم در روز برای بزرگسالان و ۱۰۰ میلی گرم در روز برای اطفال مصرف شود. مصرف اسیداسکوربیک در بیمارانی که آهن زیادی در بافتهای خود دارند باید بسیار با احتیاط صورت گیرد.

در درمان مسمومیت حاد با آهن، ۵ تا ۱۰ گرم دفروکسامین مزیلات را در ۵۰ تا ۱۰۰ میلی لیتر آب حل کرده به بیمار خورانده می‌شود و یا از طریق یک لوله معدی وارد معده می‌شود تا با آهنی که در معده باقی مانده ایجاد کلات کند و از جذب بیشتر آن جلوگیری کند. برای دفع آهنی که جذب بدن شده، دفروکسامین مزیلات می‌تواند داخل عضلانی (یا اگر بیمار هیپوتانسیو و یا در حالت شوک باشد) از راه داخل وریدی با اینفیوژن آهسته تزریق شود. دوز و راه مصرف دفروکسامین تزریقی باید برحسب شدت مسمومیت تعیین شود و بهتر است که با اندازه‌گیری غلظت آهن سرم تصمیم گیری شود. گرچه در صورتیکه علایم مسمومیت ظاهر شده باشد بدون انتظار برای معلوم شدن نتایج غلظت خونی، کلاسیون تراپی باید شروع شود. در بریتانیا، دوز معمول دفروکسامین مزیلات برای بزرگسالان ۲ گرم و برای بچه‌ها ۱ گرم از راه داخل عضلانی است که می‌تواند هر ۳ تا ۱۲

ساعت تا حد دوز حداکثر ۶ گرم در روز تکرار شود. بجای این روش، می‌توان از اینفیوژن آهسته داخل وریدی با سرعت تا ۱۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار استفاده کرد و بعد از ۴ تا ۶ ساعت دوز را کم کرد تا دوز کل در ۲۴ ساعت از ۸۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم اضافه نشود. در امریکا، دوز آغازی ۱ گرم از راه عضلانی و بدنبال آن ۰/۵ گرم هر ۴ ساعت بوده و سپس هر ۴ تا ۱۲ ساعت ۰/۵ گرم تزریق می‌شود تا حداکثر به ۶ گرم در ۲۴ ساعت برسد. همین دوز می‌تواند از طریق اینفیوژن آهسته داخل وریدی با سرعت ۱۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن مسموم، تجویز شود ولی این راه فقط برای بیمارانی توصیه می‌شود که در حالت کولاپس قلبی عروقی هستند.

محلولهای تزریقی این دارو باید ابتدا توسط آب مقطر تهیه و سپس با نرمال سالین یا گلوکز ۵ درصد یا محلول رینگرلاکتات دار رقیق شود. دفروکسامین به عنوان تست تشخیص برای iron storage desease در بیماران با کلیه سالم بکار می‌رود. برای این منظور، ۰/۵ گرم مزیلات دفروکسامین را داخل عضله تزریق کرده و ۶ ساعت ادرار بیمار را جمع‌آوری و سپس آهن دفع شده را اندازه‌گیری می‌کنند. اگر مقدار آهن دفع شده بیشتر از یک میلی گرم باشد نشان دهنده بیماری iron storage بوده و اگر بیشتر از ۱/۵ میلی گرم باشد می‌تواند حالت پاتولوژیک تلقی شود. قطره‌های چشمی ۱۰ درصد دفروکسامین مزیلات را می‌توان برای درمان سیدروز چشمی و corneal rust stains بکار برد.

در درمان overload با شدت متوسط آلومینیم در بیماران تحت همودیالیز یا همو فیلتراسیون مداوم، ۱ گرم مزیلات دفروکسامین را می‌توان از طریق اینفیوژن داخل وریدی، در ساعت آخر دیالیز سوم بکار برد. در overload شدید آلومینیم، دوز برحسب غلظت آلومینیم پلاسما تنظیم می‌شود. در بیماران تحت دیالیز صفاقی، یک گرم دفروکسامین مزیلات داخل وریدی تزریق می‌شود و افزایش مداوم غلظت آلومینیم سرم در ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعدی، نشان دهنده overload آلومینیم است.

از آنجائیکه آهن برای بسیاری از میکرواورگانیسم‌ها نیز یک عنصر ضروری است پیشنهاد شده که افرادی که ذخایر آهن پر داشته یا overload آهن دارند شرایط اپتیمم را برای نمو میکرواورگانیسم‌ها داشته و لذا حساس به عفونت بوده و شدت عفونت در آنها بیشتر است. برعکس، کمخونی فقر آهن ممکن است در برابر عفونتها تا حدودی ایجاد حفاظت نماید. براین اساس دفروکسامین در بعضی از بیماران مبتلا به مالاریا بکار رفته و گزارش شده که زمان بازیافت هوشیاری را در بچه‌های مبتلا به مالاریای مغزی که تحت درمان استاندارد با کینین داخل وریدی و پیریمتامین - سولفادوکسین خوراکی باشند، کوتاه می‌کند. گزارشات اخیر پیشنهاد می‌کنند که اثر ضدمالاریای دفروکسامین نتیجه کلاسیون آهن مربوط به انگل است تا کم شدن آهن بدن بیمار.

عوارض جانبی دفروکسامین

تزریق سریع دفروکسامین از راه داخل وریدی ممکن است ایجاد برافروختگی، کهیر، افت فشارخون و شوک بکند. درد موضعی پس از تزریق زیر جلدی یا داخل عضلانی، خارش، اریتم

و تورم پس از مصرف طولانی مدت از راه زیر جلدی ایجاد می‌شود. اختلالات گوارشی، دردناک شدن ادرار کردن، تب، بثورات آلرژیک پوستی، تاکیکاردی، آریتمی قلبی، تشنجات و کرمپهای ساق پا گزارش شده‌اند. اختلالات بینائی و شنوائی ممکن است ایجاد شوند ولی با قطع مصرف دفروکسامین ممکن است برگشت‌پذیر باشند. ایجاد آب مروارید (cataract) نیز گزارش شده است. درمان با دفروکسامین ممکن است رشد را در بچه‌های خیلی کوچک بتاخیر اندازد.

دفروکسامین در بیماران مبتلا به بیماری شدید کلیوی یا آنوری (به استثنای بیمارانی که دیالیز می‌شوند) ممنوع است و در بیماران با عملکرد کلیوی آسیب دیده باید با احتیاط مصرف شود. دفروکسامین در بچه‌های زیر سه سال کارائی کمی داشته و ممکن است رشد بچه را بتاخیر اندازد. کمپلکس دفروکسامین ـ آهن که از ادرار دفع می‌شود ممکن است ادرار را برنگ قرمز مایل به قهوه‌ای در آورد. دفع ادراری آهن باید بطور منظم در حین درمان با دفروکسامین زیرنظر باشد و بیماران تحت درمان طولانی، از لحاظ شنوائی و بینائی زیر نظر باشند. وقتی بیمار تحت درمان با دوز زیاد دفروکسامین همراه با اسیداسکوربیک باشد زیرنظر داشتن عملکرد قلبی نیز توصیه شده است. دفروکسامین ممکن است با اندازه‌گیری آهن بروش کولوریمتریک دخالت کند.

دفریپرون (deferiprone) کلاتور آهن است که از راه خوراکی برای ایجاد اثر سیستمیک موثر است و در اختلالات iron overload مثل تالاسمی تحت بررسی است. با توجه باینکه تزریق منظم دفروکسامین باعث محدود شدن تبعیت بیمار از دستور مصرف (compliance) می‌شود کلاتور خوراکی با هدف غلبه بر این مشکل ساخته شده است. با توجه به اثرات جانبی مختلفی که بر مبنای مطالعات حیوانی و نیز بالینی توسط این دارو ایجاد می‌شود، در حال حاضر سودمندی این دارو فقط در بیماران ویژه‌ای مطرح است.

زیرنویس:

* RDA: Requirement Daily Allowance

** مقدار هموگلوبین در مردهای نرمال حدود ۱۵/۵ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر و در زنهای نرمال حدود ۱۴/۵ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر است و بطور متوسط ۱۴/۸ یا ۱۵ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر در نظر گرفته می‌شود.

*** HH = Hereditary Hemochromatosis

منابع:

1. Ebadi, M. A review with questions and explanations, pharmacology, second edition, Little Brown and company, 1993; 277 - 281.
2. Fisher J.W. Drugs that act on blood and blood - forming organs. in: Munson, P.L. et al. principales of pharmacolgy, chapman & Hall, 1995; 1113 - 1115.
3. Gordeuk V. et al. Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma, in children with cerebral malaria. N Engl J Med 1992; 327: 1473 - 1477.
4. Hillman, R.S. Iron and Iron salts in: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, McGraw Hill. 1996; 1317 - 1325.
5. Larson E.B. and Ramsey P.G, Medical therapeutics, 1989; 84 and 262 - 263.
6. Olson R.E and Berdanier C.D. Microminerals. in: Munson, P.L. et al. Principales of pharmacology. chapman & Hann, 1995; 997 - 1002.
7. Parfitt K. et al. Martindale, the extra pharmacopoeia 1996; 976 - 979 & 1368 - 1369.
8. Rees J. et al. Aids to clinical pharmacology and therapeutics, 1993; 179 - 180.