

## مروری بر اریتروپویتین

محمد علی محمدی - کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک  
علیرضا طبیبزاده - دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک  
مراد رستمی - کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

### خلاصه

اریتروپویتین یک هورمون گلیکوپروتئینی است که در شرایط کمبود اکسیژن (هیپوکسی) بافتی ترشح شده و با اثر بر مغز استخوان، باعث افزایش روند تولید گلبولهای قرمز می‌شود. این هورمون اولین بار در یک آزمایش تحقیقاتی که روی خرگوش‌ها انجام می‌گرفت، شناخته شد و هموپویتین نام گرفت. این هورمون بیشتر از کلیه‌ها ترشح شده، اما محل دقیق ترشح آن هنوز مشخص نیست. ترشح اریتروپویتین تا برطرف نمودن کمبود اکسیژن ادامه می‌یابد. مکانیسم کنترل تعداد گلبولهای قرمز، یک مکانیسم بسیار قدرتمند است که تعداد گلبولهای قرمز را در محدوده‌ای باریک تنظیم می‌کند و هرگونه نقص در آن، باعث ایجاد بیماری‌های مهمی می‌شود. این هورمون با اثر خود بر پیش‌سازهای گلبولهای قرمز در مغز استخوان، باعث تسریع در روند بلوغ و افزایش تعداد گلبولهای قرمز می‌شود. تولید گلبولهای قرمز، علاوه بر اریتروپویتین، به شرایط تغذیه فرد و به ویژه میزان آهن وابسته است. در صورت فقدان این هورمون، پیش‌سازهای گلبول قرمز در مغز استخوان دچار خودکشی (آپوپتوزیس) می‌شوند.

### تاریخچه

اولین بار هورمون اریتروپویتین توسط کارنوت و دفلاندره شناسایی شد و هموپویتین نام گرفت. در این آزمایش، از عده‌ای از خرگوش‌ها پس از تحریک آن‌ها به خون‌سازی، نمونه خون گرفته می‌شد و به حیوانات گیرنده تزریق می‌شد. نکته‌ی کلیدی این آزمایش که باعث شناخت اریتروپویتین شد این بود که در خرگوش‌ها تعداد رتیکولوسیت‌ها افزایش می‌یافت.

## تولید گلبولهای قرمز

گلبولهای قرمز خون از سلولهای بنیادی چند ظرفیتی که دارای توانایی تکثیر و تمایز هستند، ساخته می‌شوند. برای ساخت گلبولهای قرمز، سلول بنیادی چند ظرفیتی ابتدا به واحد کلنی‌ساز بلاست تمایز پیدا کرده و در مرحله بعد به پرواریتروبللاست و سپس به اریتروبللاست بازوفیلی تبدیل می‌شوند که توانایی جذب رنگهای بازی را دارند و مقدار ناچیزی هموگلوبین در آنها ذخیره شده است. از تمایز اریتروبللاست بازوفیلی، اریتروبللاست پروکروماتوفیلی ایجاد می‌شود که هسته آن کوچک بوده و حاوی 34٪ هموگلوبین است. در مرحله بعدی تمایز، اریتروبللاست اورتوکروماتیک تولید شده که ویژگی اصلی آن، از بین رفتن هسته می‌باشد. آخرین مرحله قبل از تولید اریتروسیت‌های بالغ، رتیکولوسیت‌ها هستند که حاوی مقدار کمی ماده بازی بوده که در طی 1 تا 2 روز از بین می‌رود. رتیکولوسیت‌ها از طریق دی‌پدز از مغز استخوان به خون محیطی رفته و کمتر از 1٪ از گلبولهای قرمز خون محیطی را تشکیل می‌دهند.

## تنظیم تولید گلبولهای قرمز

مقدار کل گلبولهای قرمز خون در محدوده باریکی تنظیم می‌شود به طوری که:

1) همواره تعداد کافی از آنها برای اکسیژناسیون بافتها وجود دارد.

2) غلظت آنها در حدی نیست که مانع از جریان خون شود.

اکسیژناسیون بافتی، مهمترین عامل در تنظیم گلبولهای قرمز بوده؛ به طوری که بر اثر کاهش اکسیژن در بافتها، تعداد گلبولهای قرمز افزایش می‌یابد. لذا زمانی که فرد بر اثر خون‌ریزی یا سایر مشکلات، دچار کم‌خونی می‌شود، مغز استخوان به سرعت شروع به تولید گلبولهای قرمز نموده و یا در شرایطی که بخشی از مغز استخوان بر اثر درمان با اشعه ایکس و یا هر عامل دیگری آسیب دیده باشد، بخش سالم باقی مانده آن، برای برطرف کردن نیاز بدن به گلبولهای قرمز دچار هیپرپلازی می‌شود. در افرادی که در مکان‌های مرتفع زندگی می‌کنند، تعداد گلبولهای قرمز بیشتر است. به طور کلی، برای ساخته شدن گلبولهای قرمز، غلظت گلبولهای قرمز در خون مهم نیست؛ بلکه توانایی آنها در رساندن اکسیژن کافی به بافتها مهم می‌باشد.

## اریتروپویتین

این هورمون عامل اصلی تحریک تولید گلبولهای قرمز است. اریتروپویتین یک هورمون گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی 34000 دالتون بوده و ژن مربوط به این هورمون در کروموزوم شماره 7 قرار دارد. این هورمون مانند سایر هورمون‌های گلیکوپروتئینی به صورت مخلوطی از ایزوفرم‌های مختلف وجود داشته که تفاوت اصلی آن‌ها در نحوه گلیکوزیلاسیون آن‌ها می‌باشد.

در فقدان اریتروپویتین، هیپوکسی اثر زیادی بر تولید گلبولهای قرمز ندارد، اما در صورت فعال بودن بافت تولید کننده اریتروپویتین، هیپوکسی باعث ترشح اریتروپویتین و افزایش شدید تعداد گلبولهای قرمز شده و این عمل تا رفع هیپوکسی بافتی ادامه می‌یابد.

برای اندازه‌گیری اریتروپویتین، کیت‌های مخصوصی وجود دارد و از پلاسمای خون حاوی EDTA استفاده می‌شود. در شرایط طبیعی، مقدار این هورمون حدود 10 mU/mL است ولی در شرایط هیپوکسی تا هزار برابر نیز می‌تواند افزایش یابد.

اریتروپویتین در بدن اعمال ثانویه‌ای نیز دارد که از این اعمال می‌توان به تقویت آنژیوژنز، افزایش فشار خون، تنگ شدن عروق و همچنین کمک به بهبود خود به خودی زخم‌ها اشاره نمود.

## محل ترشح اریتروپویتین

در افراد سالم، حدود 90٪ اریتروپویتین در کلیه‌ها ترشح می‌شود و مابقی آن از سایر بافت‌ها، به ویژه از کبد ترشح می‌شود. به همین دلیل اگر کلیه فردی برداشته شود دچار کم‌خونی شدید خواهد شد زیرا تنها 10٪ از اریتروپویتین مورد نیاز ترشح می‌شود که برای تولید تنها یک سوم از گلبولهای قرمز مورد نیاز کافی است. کم‌خونی ناشی از نارسایی کلیه تا زمانی که پاک‌سازی کراتینین سرم به کمتر از 40 میلی‌لیتر در دقیقه نرسد، مشاهده نمی‌گردد. در هنگامی که پاک‌سازی کراتینین سرم به کمتر از 40 میلی‌لیتر در دقیقه می‌رسد، به علت انباشته شدن کراتینین و اثر سمی آن در مغز استخوان، تولید گلبولهای قرمز نیز کاهش می‌یابد. به طور کلی، شدت کم‌خونی ارتباط مستقیم با افزایش کراتینین سرم دارد.

هنوز محل دقیق ترشح اریتروپویتین در کلیه‌ها مشخص نیست، اما به احتمال زیاد توسط سلول‌های اپیتلیال توبول کلیه ساخته می‌شود؛ زیرا کم‌خونی باعث می‌شود اکسیژن موجود در مویرگ‌های دور توبولی به سلول‌های توبول که اکسیژن زیادی مصرف می‌کنند نرسد و در نتیجه آنها را به ترشح اریتروپویتین وادار می‌کند.

## اثر اریتروپویتین بر ساخت گلبولهای قرمز

اگر انسان یا حیوانی را در مکانی کم اکسیژن قرار دهیم تولید اریتروپویتین پس از دقایقی شروع شده و تا 24 ساعت به اوج خود می‌رسد. با این حال، تا 5 روز هیچ گلبول قرمز تازه‌ای در خون محیطی مشاهده نمی‌شود. این واقعیت و نتایج سایر مطالعات مشخص می‌کند که اثر مهم اریتروپویتین، تحریک تولید پرواریتروبلاست‌ها از سلولهای بنیادی مغز استخوان بوده و نیز همچنین باعث می‌شود که این سلولها زودتر از حد معمول، مراحل بلوغ را طی نموده و لذا سرعت تولید گلبولهای قرمز را تا حد زیادی افزایش می‌دهند. این روند تا زمانی که فرد در محیط کم اکسیژن باقی بماند و یا به حدی گلبول قرمز تولید شود که هنوز پاسخگوی نیاز فرد نباشد، ادامه می‌یابد. تولید گلبولهای قرمز در مغز استخوان، در عدم حضور اریتروپویتین، بسیار کم بوده، اما در صورت وجود اریتروپویتین و نیز همچنین وجود سایر عناصر غذایی و وجود آهن به مقدار کافی، سرعت روند تولید گلبولهای قرمز تا 10 برابر و یا حتی بیشتر نیز افزایش می‌یابد که این امر، نشان دهنده مکانیسمی قدرتمند در کنترل تعداد گلبولهای قرمز می‌باشد.

آهن یکی از عوامل مهم در تولید گلبول های قرمز است که باید به مقدار کافی در بدن وجود داشته باشد. محققان ثابت کرده‌اند که در بیمارانی که کمبود آهن دارند، آهن خوراکی توانایی نگهداری سطح مورد نیاز آهن برای پاسخ به اریتروپویتین را ندارد. همچنین نشان داده شده است که وجود آهن با غلظت بالا در بدن در طولانی مدت، موجب افزایش خطر بروز عفونت، بیماری های قلبی- عروقی و یا حتی سرطان می‌شود. در موارد درمان با اریتروپویتین، بررسی دقیق وضعیت آهن بیمار قبل از درمان و یا حتی در طول درمان، بسیار با اهمیت می‌باشد.

سلولهای بنیادی مغز استخوان، به علت نیاز دائمی فرد به گلبولهای قرمز، پیوسته در حال تقسیم و تولید هستند. برای همین، روند تولید گلبولهای قرمز تا حد زیادی تحت تاثیر شرایط تغذیه فرد می‌باشد. به عنوان مثال، ویتامین B<sub>12</sub> و اسید فولیک نقش مهمی در بلوغ گلبولهای قرمز دارند. بر اثر عدم جذب ویتامین B<sub>12</sub> توسط دستگاه گوارش، کم‌خونی مهلک پرنیسیوز ایجاد شده که سبب تولید گلبولهای قرمز نابالغ (موسوم به سلولهای ماکروسیت) می‌شود. ماکروسیتها توانایی حمل اکسیژن را دارند، اما به علت شکننده بودن غشاء، نصف گلبولهای قرمز طبیعی عمر می‌کنند.

به تازگی داروی بتاپویتین (اریتروپویتین نوع بتا) برای درمان کم‌خونی در بیماران نارسایی مزمن کلیوی که تحت دیالیز خونی منظم قرار دارند، استفاده می‌شود. اریتروپویتین از دسته سیتوکین‌ها بوده و جزو داروهای ضد کم‌خونی می‌باشد. این دارو متشکل از ۱۶۵ اسید آمینه با وزن مولکولی حدود ۳۰ کیلو دالتون می‌باشد.

### افزایش و کاهش اریتروپویتین

از آنجا که مکانیسم تنظیم تولید گلبولهای قرمز بسیار حساس می‌باشد، پس هرگونه تغییر کوچکی در آن باعث ایجاد بیماری می‌شود. چنانچه تولید گلبولهای قرمز افزایش یابد، ایجاد پلی‌سایتمی نموده که به آن، پلی‌سایتمی حقیقی می‌گویند. این پلی‌سایتمی، متفاوت از پلی‌سایتمی فیزیولوژیک (پلی‌سایتمی ثانویه) بوده که در آن، افزایش تولید گلبولهای قرمز، ناشی از کمبود اکسیژن (مانند زندگی در ارتفاعات و افراد سیگاری) می‌باشد.

در برخی موارد، به علت ترشح کم اریتروپویتین، مشکلاتی از قبیل کم‌خونی ایجاد می‌شود. در برخی موارد بسیار نادر، کم‌خونی آپلاستیک هم مشاهده می‌شود. تحقیقات نشان داده است که کم‌خونی، به ویژه زمانی که مقدار هموگلوبین به کمتر از 10 گرم در دسی‌لیتر می‌رسد، باعث کم شدن امید به زندگی می‌شود.

### منابع

- 1- Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *European journal of haematology*, 2007; 78 (3): 183–205
- 2- Hoke A. *Erythropoietin and the Nervous System*. 2005; Berlin: Springer.
- 3- Guyton AC. and Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 2006; 11<sup>th</sup> Edition. Elsevier: Pennsylvania.
- 4- Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney int suppl*. 1999; 69: 61-6.
- 5- Polka VE. Lorch JA, Means RT. Unanticipated favorable effects of correcting iron deficiency in chronic hemodialysis patient, *J investing med*. 2001; 49(2); 173-183.
- 6- Silverberg DS. Blum M. Agbaria Z. Interavenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney int suppl*. 1999; 69: 79-85.
- 7- scheafer RM . Scheafer L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? *Nphrol dial transplant*. 1998; 13(2): 9-12.

- 8-Tarng DC. huang TP. Chen TW. Yang WC. Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload, kidney int suppl. 1999; 69: 107-118.
- 9- Jacobson LO. Goldwasser E. Fried W. Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*. 1957; 179 (4560): 633–634.
- 10- Fisher JW. Koury S. Ducey T. Mendel S. Erythropoietin production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys. *British journal of haematology*. 1996; 95 (1): 27–32.
- 11- Haroon ZA. Amin K, Jiang X, Arcasoy MO. A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response. *Am. J. Pathol*. 2003; 163 (3): 993–1000.
- 12- Ashby DR. Gale DP. Busbridge M. Murphy KG. Duncan ND. Cairns TD. Taube DH. Bloom SR. Tam FW. Chapman R. Maxwell PH. Choi P. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica*. 2010; 95 (3): 505–508.