

آیا میدانستید با عضویت در سایت جزوه بان میتوانید به صورت رایگان جزوایات و نمونه

سوالات دانشگاهی را دانلود کنید؟؟

فقط کافه روی لینک زیر ضربه بزنید

ورود به سایت جزوه بان

Jozveban.ir

telegram.me/jozveban

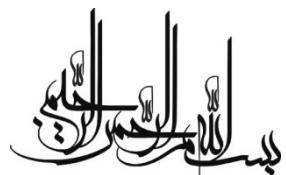
sapp.ir/sopnuu

جزوات و نمونه سوالات پیام نور



@sopnuu

jozveban.ir



خون‌شناسی پزشکی

H E M A T OLOGY

استاد مربوطه: دکتر سید حسن مشتمم

دانشگاه آزاد اسلامی تبریز

دانشکده پزشکی

دانشجویان رشته علوم آزمایشگاهی

ورودی بمن

بخش اول

خون‌شناسی آزمایشگاهی

(روشهای تجزیه خون)

فصل اول : کلیات خون‌شناسی

مقدمه :

خون‌شناسی^۱، خصوصیات اجزای سازنده خون نظیر تعداد، ساختار، و عملکرد گلوبولهای قرمز (یا اریتروسیت‌ها)، گلوبولهای سفید (لکوسیت‌ها)، پلاکت‌ها (ترمبوسیت‌ها)، و مواد شیمیایی موجود در پلاسمما یا سرم را که در ارتباط با سلولهای خونی هستند، مورد بررسی قرار می‌دهد.

روشهای تهیه نمونه : برای انجام آزمایشات مختلف خون‌شناسی می‌توان از نمونه‌های زیر استفاده کرد :

(۱) خون مویرگی :

در خون مویرگی، دقت بررسی‌ها کمتر از خون سیاهرگی است، و در ضمن به دلیل آلودگی با مایع بین سلولی در زمان نمونه برداری، مقادیر سلولهای خونی و هموگلوبین و هماتوکریت کمتر از خون سیاهرگی می‌باشد. در مجموع ترکیب ساختاری خون مویرگی و سیاهرگی شبیه یکدیگر هستند.

(۲) خون سیاهرگی :

قبل از نمونه برداری بایستی ماده ضد انعقاد مناسب با توجه به نوع آزمایش مورد نظر، انتخاب شود. بر این اساس می‌توان از مواد ضد انعقاد زیر استفاده نمود :

الف - **EDTA** (اتیلن دی آمین تتراستیک اسید) :

با خارج کردن کلسیم از محیط عمل، مانع انعقاد می‌شود. املاح سدیم و پتاسیم آن، به عنوان ماده ضد انعقاد به کار می‌رود. برای بررسی هماتوکریت از محلول ۱۰ درصد آن به مقدار ۵۰ میکرولیتر در شیشه مخصوص شمارش سلولی ریخته می‌شود که پس از تبخير، از انعقاد ۵ میلی لیتر خون جلوگیری خواهد کرد.

مقدار بیشتر آن سبب کاهش کاذب هماتوکریت، کاهش حجم گلوبول قرمز (MCV) افزایش MCHC و افزایش کاذب تعداد پلاکتها می‌شود. برای انجام تستهای انعقادی ماده مناسبی نمی‌باشد. غلظت مناسب آن $1/5 \pm 0.25$ میلی گرم برای هر میلی لیتر خون در نظر گرفته می‌شود. نمک دی پتاسیم آن مناسبتر از نمک دی سدیم آن است، چون محلولتر می‌باشد.

ب- سیترات تری سدیم : $(Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O)$

برای آزمایش ESR یا سدیمانتاسیون، انتخابی است، و از محلول ۳۲ گرم در لیتر آن به مقدار یک حجم در برابر چهار حجم خون استفاده می‌شود. برای انجام آزمایش PTT و PT نیز یک حجم ضد انعقاد در برابر ۹ حجم خون لازم است.

ج- هپارین :

ضد انعقاد طبیعی خون است. به مقدار $2/5 \pm 15$ واحد بین المللی (IU) برای هر میلی لیتر خون استفاده می‌شود. اندازه گلوبولهای قرمز را تغییر نمی‌دهد. برای انجام تست شکنندگی گلbul قرمز انتخابی است. مکانیسم اثر آن خنثی کردن ترومبین به وسیله ممانعت از واکنش بین چند فاکتور انعقادی، در حضور کوفاکتور پلاسمایی آنتی ترومبین III می‌باشد. استفاده از هپارین سبب افزایش کاذب سدیمانتاسیون می‌شود.

د- فلوئورسدیم :

با مهار کردن آنزیم انولاز، از واکنشهای گلیکولیز جلوگیری می‌کند، لذا برای اندازه گیری قند خون استفاده می‌شود. غلظت مناسب آن، یک میلی گرم برای هر میلی لیتر خون است.

ه- اگزالات آمونیوم و پتاسیم یا محلول wintrobe :

با خارج کردن یون کلسیم مانع انعقاد می‌شود. به دلیل ایجاد تغییرات بر روی شکل گلوبولهای قرمز و سفید، ارزش چندانی ندارد. برای انجام آزمایش گروه خون و Rh توصیه می‌شود. برای تهیه، اگزالات پتاسیم ۱/۸ گرم و اگزالات آمونیوم ۰.۲٪ و آب قطره ۱۰۰ میلی لیتر برداشت، سپس دو میلی لیتر در هر شیشه ریخته و خشک می‌کنند تا از انعقاد ۲ میلی لیتر خون جلوگیری نماید. لازم به ذکر است که در موارد افزایش هماتوکریت، مقدار کمتری از مواد ضد انعقاد مورد نیاز خواهد بود (در صورت کاهش هماتوکریت مقدار بیشتری از مواد ضد انعقاد باید استفاده شود).

نگهداری نمونه‌های خون قبل از انجام آزمایشات :

در اثر نگهداری در ۱۸-۲۵ درجه سانتی گراد، گلوبولهای قرمز متورم شده، MCV افزایش، شکنندگی گلوبولهای قرمز^۱ و زمان پروترومبین مختصری افزایش، میزان سدیمانتاسیون کاهش، و تعداد گلوبولهای سفید و پلاکتها نیز کاهش نشان می‌دهند. تغییرات ذکر شده در ۴ درجه سانتی گراد بسیار کمتر است. زمان مناسب برای شمارش پلاکت و گلوبولهای سفید تا ۲ ساعت پس از نمونه گیری می‌باشد. البته باید توجه داشت که قبل از انجام آزمایشات لازم است دمای خون را به درجه حرارت آزمایشگاه رسانده و نمونه حداقل ۲ دقیقه با حرکت دورانی مخلوط شود.

^۱ - Osmotic Fragility

فصل دوم : بررسی گلوبولهای قرمز

برای گلوبولهای قرمز ۳ مقدار اصلی مورد اندازه گیری قرار می‌گیرد :

۱) حجم گلوبولهای قرمز فشرده شده^۱ یا هماتوکریت

(Hb)

۲) تعداد گلوبولهای قرمز در واحد حجم یا RBC. همچنین سه اندیس MCH ، MCV و MCHC. برای گلوبولهای قرمز، تعیین می‌شود.
در حال حاضر روش‌های دستگاهی برای بررسی بیشتر به کار می‌روند.

۱) هماتوکریت^۲ یا حجم گلوبولهای قرمز فشرده شده :

هماتوکریت (Hct). نسبت حجم گلوبولهای قرمز به حجم کل نمونه خون است و به صورت درصد بیان می‌شود. واحد آن (L/L) می‌باشد.
هماتوکریت یا حجم گلوبولهای قرمز متراکم به روش دستی ماکرو و میکرو و یا به طور غیر مستقیم در دستگاههای اتوماتیک از حاصل ضرب میانگین حجم سلولی در شمارش گلوبولهای قرمز، محاسبه می‌گردد (Hct= RBC × MCV).

در این روش لوله موئینه حاوی خون با ضد انعقاد هپارین در دور ۱۰ تا ۱۲ هزار سانتریفیوز می‌شود. زمان لازم ۵ دقیقه، و اگر هماتوکریت بیش از ۵۰ باشد، بایستی سانتریفیوز کردن تا ۱۰ دقیقه ادامه یابد.

منابع خطا در این روش عبارتست از :

۱) وجود پلاسمای در لابلای گلوبولهای قرمز^۲ وضعیت بدن، فعالیت عضلانی و بستن تورنیکه^۳ خطاها تکنیکی مثل اضافه بودن مقدار EDTA

پس از سانتریفیوز کردن، برای تعیین هماتوکریت، لایه قرمز متمایل به خاکستری در بین گلوبولهای قرمز و پلاسمای عصبی بافی کوت تشکیل می‌شود که شامل پلاکتها و اکوسیت‌ها می‌باشد.

عوامل تغییر دهنده رنگ پلاسمای :

۱) رنگ نارنجی یا سبز ← افزایش بیلی روبین^۲ صورتی یا قرمز ← هموگلوبینمی

۳) کدورت ← مصرف غذای پرچری و یا هیپرگلوبولینمی

حدوده طبیعی و تفسیر نتایج :

در آقایان ۴۲-۴۸، و در خانمها ۴۵-۳۶ درصد می‌باشد. در زمان بارداری به علت افزایش آب بدن، هماتوکریت کاهش پیدا می‌کند.
کاهش آن در انواع مختلف کم خونی و افزایش آن در پلی سیتیمی و دهیدراتاسیون (از دست دادن آب بدن) مثل شوک و سوختگی دیده می‌شود.

¹ - Volume of packed red cells (VPRC).

² - Hematocrit or packed cell volume

۲) هموگلوبین :

هموگلوبین، ماده اصلی تشکیل دهنده گلبولهای قرمز است. وظیفه اصلی آن انتقال اکسیژن و CO_2 بین ریه‌ها و بافت‌ها می‌باشد. هر گرم هموگلوبین در صورت اشباع کامل، ۱/۳۴ میلی‌لیتر اکسیژن را حمل می‌کند. پس گلبولهای قرمز یک فرد بزرگسال که حدود ۶۰۰ گرم هموگلوبین دارد، قادر به حمل ۸۰۰ میلی لیتر اکسیژن خواهد بود. حدود ۹۰-۹۸ درصد هموگلوبین در ریه‌ها از اکسیژن اشباع شده و برای اکسیژن رسانی، ۷۰ درصد اکسیژن خود را آزاد می‌کند.

محدوده طبیعی هموگلوبین :

Male : ۱۴-۱۸ g/dl (مردان)

Female : ۱۲-۱۶ g/dl (زنان)

Infant : ۱۴-۲۰ g/dl (نوزادان)

یک مولکول هموگلوبین از دو جفت زنجیره پلی پپتیدی گلوبین و چهار گروه پروستتیک هم، که هر کدام دارای یک اتم آهن ۲ ظرفیتی می‌باشد، تشکیل یافته است. (Ferrous)

هموگلوبین احیا شده، هموگلوبینی است که آهن آن با اکسیژن همراه نیست. اگر هر یک از گروههای هم (Heme) با یک مولکول اکسیژن همراه شوند، هموگلوبین را- اکسی هموگلوبین- می‌نامند که در آن آهن دو ظرفیتی است. اگر آهن به حالت سه ظرفیتی (Ferric) اکسیده شود، متهموگلوبین یا همی گلوبین (Hi) تشکیل شده و توان حمل اکسیژن یا دی اکسید کربن را از دست می‌دهد.

اندازه گیری هموگلوبین برای تشخیص کم خونی لازم است.

روشهای اندازه گیری هموگلوبین :

۱) روش هموگلوبین سیانید (HiCN) :

هموگلوبین با استفاده از محلول درابکین اندازه گیری می‌شود که ترکیب اصلی آن فری سیانید پتابسیم $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6]$ و سیانید پتابسیم (KCN) می‌باشد. فری سیانید پتابسیم، هموگلوبین را به همی گلوبین (متهموگلوبین یا Hi) اکسیده می‌کند و با یونهای سیانید، همی گلوبین سیانید را تشکیل می‌دهد که در ۵۴۰ نانومتر دارای حداکثر جذب نوری است.

روش HiCN، اکثر مشتقات هموگلوبین یعنی HbCO_2 , Hi , Hbo_2 , Hb را اندازه گیری می‌کند به جز (سولفو هموگلوبین یا SHb).

۲) روش تالکویست^۱ :

با استفاده از کاغذهای مخصوص که در اثر مقدار مشخص هموگلوبین، رنگ معینی را می‌یابند، انجام می‌گیرد که به دلیل خطای زیاد فقط در موارد اورژانس در آزمایشگاه‌های صحرایی بکار می‌رود.

¹ - Talkwist

۳) روش سالی^۱ :

هموگلوبین در حضور اسید کلریدریک ، به کلریدرات هماتین تبدیل می‌شود، سپس رنگ حاصله را رقیق می‌کنند تا همنگ استاندارد قهقهه ای شده و مقدار هموگلوبین از روی درجات Sahli خوانده می‌شود.

مشتقات هموگلوبین

۱) همی گلوبین یا متهموگلوبین یا Hi :

آهن دو ظرفیتی تحت تاثیر عوامل اکسید کننده به آهن سه ظرفیتی یا فریک تبدیل شده و توان ترکیب با اکسیژن و دی اکسید کربن را از دست می‌دهد. ۱/۵ درصد مقدار هموگلوبین در افراد طبیعی را، همی گلوبین تشکیل می‌دهد. سیانوز در غلاظت ۱/۵ گرم در دسی‌لیتر همی گلوبین، یعنی حدود ۱۰٪ کل هموگلوبین مشخص می‌شود.

مقدار اندک Hi تشکیل شده در بدن توسط سیستم متهموگلوبین ردوکتاز وابسته به NADH-NADH^{b5}-سیتوکرم ردوکتاز) احیا می‌گردد. همچنین اسید اسکوربیک، گلوتاتیون احیا شده و NADPH - متهموگلوبین ردوکتاز، به عنوان سیستم های ذخیره ای عمل می‌نمایند.

متهموگلوبینی (افزايش Hi) ناشی از افزايش توليد Hi یا کاهش فعالیت NADH - سیتوکرم b5 ردوکتاز می‌باشد، و ارثی یا اکتسابی است. نوع ارثی ناشی از کمبود NADH-سیتوکرم b5 ردوکتاز، و یا ساختار غیر طبیعی هموگلوبین است. انواع هموگلوبین های غیرطبیعی که سیانوز ایجاد می‌کنند، HbM نامیده می‌شوند. در اغلب اشکال HbM، تیروزین جایگزین هیستیدین در حفره هم زنجیره پروگسیمال یا دیستال گلوبین، شده است.

در نوع اکتسابی، تماس با داروها و مواد شیمیایی نظیر نیتریت ها، نیترات ها، کلراتها و کینونها، سبب افزایش تشکیل همی گلوبین می‌شود. تجویز عوامل احیا کننده مثل اسید اسکوربیک، گلوتاتیون و سیستئین و آبی متیلن در موارد کمبود ارثی NADH-سیتوکرم b5 ردوکتاز موثر است. در موارد اکتسابی، تجویز آبی متیلن مفید می‌باشد. ترکیب هموگلوبین با سیانید و سولفید سبب ایجاد سیانومتهموگلوبین و سولفوهموگلوبین و در موارد شدید، با تغییر ماهیت هموگلوبین سبب تشکیل هنزوادی^۲ در گلبولهای قرمز خواهد شد.

۲- سولفوهموگلوبین (SHb) :

در جریان همولیز اکسیداتیو هموگلوبین، در اثر ترکیباتی مثل سولفونامید و فناستین و باکتریمی ناشی از کلستریدیوم پرفرنجنس، سولفوهموگلوبین تولید می‌شود. مقدار طبیعی آن در بدن کمتر از یک درصد است. سولفور به درون حلقه های هم وارد شده و ایجاد هموکروم سبزرنگ کرده و اکسیداسیون مجدد آن سبب دناتوراسیون و رسوب هموگلوبین به صورت اجسام هنزا می‌شود. این ترکیب قابلیت انتقال اکسیژن را ندارد ولی می‌تواند با منوکسید کربن، کربوکسی سولفوهموگلوبین تشکیل دهد. افزایش مقدار سولفوهموگلوبین در خون، رنگ ارغوانی روش ایجاد می‌کند.

¹ - Sahli

² - Heinz body

۳- کربوکسی هموگلوبین (HbCo)

منواکسید کربن در جریان تجزیه هم به بیلی رویین تولید می‌شود. میل ترکیبی هموگلوبین به منواکسید کربن، ۲۱۰ برابر اکسیژن می‌باشد. HbCo قادر به اتصال با اکسیژن نبوده و رنگ آن آلبالویی روشن است. بررسی منواکسید کربن خون با استفاده از روش کاتایاماو معرف سولفید آمونیوم انجام می‌شود در آلودگی هوا و استعمال دخانیات مقدار آن افزایش می‌یابد. رنگ HbO_2 قرمز روشن، HbCo آلبالویی روشن، متهموگلوبین (MetHb) قهوه‌ای شکلاتی، سولفوهموگلوبین (SHb) ارغوانی روشن است.

۳) شمارش گلوبولهای قرمز :

شمارش گلوبولهای قرمز، سفید و پلاکتها، به صورت تعداد سلول در واحد حجم خون بیان می‌گردد. در روش دستی، برای شمارش از هماسیتومتر استفاده می‌شود. روش شمارش سلولها شامل ۳ مرحله است : رقیق کردن خون، نمونه برداری از سوسپانسیون رقیق شده و شمارش سلول.

در روش‌های خودکار شمارش سلولی، از اصول زیر استفاده می‌شود :

۱) ممانعت الکتریکی^۱

در این حالت، سلولهای خونی که در مقایسه با محلولهای رقیق کننده (ایزوتون) از نظر هدایت الکتریکی ضعیف‌تر هستند، هنگام عبور از منفذی که در آن جریان الکتریکی وجود دارد، تغییراتی در مقاومت الکتریکی ایجاد، و این تغییرات بصورت پالس های ولتاژی^۲ شمارش می‌گردد.

۲) روش پراکندگی نور^۳

در آنالیزور الکتروپتیکال (چشم الکترونی)، تعداد و اندازه گلوبولهای قرمز براساس پراکندگی نور در زمان عبور از یک جریان هیدرودینامیک اندازه گیری و توسط ثبات^۴ حساس به نور ثبت می‌شود. اندازه پالس ایجاد شده متناسب با اندازه ذره (RBC، WBC و پلاکت) است. دستگاههای سل کاتتر همچنین، سایر اندازه گیریها نظیر مقدار هموگلوبین، اندازه گلوبولهای قرمز و شمارش افتراقی گلوبولهای سفید و در بعضی از انواع دستگاهها، شمارش رتیکولوسیت را نیز انجام می‌دهند.

شاخص‌های اریتروسیتی (RBC indices) :

شاخص‌های اریتروسیتی برای تشخیص و طبقه‌بندی کم خونی‌ها به کار می‌روند و با شمارش گلوبولهای قرمز، اندازه گیری مقدار هموگلوبین و هماتوکریت، محاسبه می‌شوند.

۱) میانگین حجم سلولی^۵ یا MCV :

حجم متوسط گلbul قرمز است و از فرمول زیر محاسبه می‌شود :

¹ - Electric impedance

² - Voltage pulses

³ - Light Scattering

⁴ - detector

⁵ - Mean corpuscular volume

$$MCV = \frac{(\text{Hct}) \times 1000}{(\text{RBC}) \text{ تعداد گلوبولهای قرمز } (\text{برحسب میلیون در میلیون})}$$

(فرمول ۲-۱)

MCV با واحد فمتولیتر L^{-1} (برابر با $10^{-15} L$) بیان می‌شود و محدوده طبیعی آن $80-96 fL$ است و در کم خونی‌های ماکروسیتی افزایش، و در کم خونی‌های میکروسیتی مثل آنمی فقر آهن و تالاسمی، کاهش نشان می‌دهد.

(۲) میانگین هموگلوبین سلولی^۱ یا **MCH** :

میانگین محتوای (وزن) هموگلوبین (Hb) گلوبول قرمز را بر حسب پیکوگرم نشان می‌دهد و از فرمول زیر محاسبه می‌شود :

$$MCH = \frac{\text{Hb(g/l)}}{\text{برحسب میلیون در RBC میکرولیتر}}$$

(فرمول ۲-۲)

یک پیکوگرم برابر با 10^{-12} گرم است. محدوده طبیعی MCH $27-33 \text{ پیکوگرم}$ ، و در کم خونی‌های میکروسیتی کاهش و در نوع ماکروسیتی افزایش می‌یابد.

(۳) میانگین غلظت هموگلوبین سلولی^۲ یا **MCHC** :

میانگین غلظت هموگلوبین در حجم معینی از گلوبولهای قرمز متراکم است و از فرمول زیر محاسبه می‌شود :

$$MCH = \frac{\text{برحسب گرم در دسی لیتر}}{\text{Hb دسی لیتر}}$$

(فرمول ۲-۳)

واحد آن گرم در دسی‌لیتر، و محدوده طبیعی آن $33-36 \text{ گرم}$ در دسی‌لیتر بوده و در کم‌خونی‌های میکروسیتی مقدار آن کاهش، و در کم خونی‌های ماکروسیتی طبیعی بوده، و یا کاهش نشان می‌دهد. مقدار MCHC، در اسپرسیتوز افزایش می‌یابد.

(۴) پنهانی توزیع گلوبولهای قرمز یا **RDW**^۳ :

در حالت طبیعی، گلوبولهای قرمز از نظر شکل و اندازه تا حدودی یکنواخت می‌باشند. RDW بیانگر تنوع اندازه گلوبولهای قرمز یا آنیزوسیتوز است و در دستگاههای کولتر، از ناحیه مرکزی هیستوگرام بدست می‌آید. محدوده طبیعی RDW-CV $11/6-14/6 \%$ RDW-SD است.

RDW-SD، براساس فمتولیتر بیان می‌شود.(مقدار طبیعی $RDW-SD = 42 \pm 5 fL$) در آنمی فقر آهن، RDW افزایش و MCV طبیعی یا کاهش، و در بتا تالاسمی مینور RDW طبیعی و MCV کاهش نشان می‌دهد.

¹ - Mean Corpuscular hemoglobin

² - Mean Corpuscular hemoglobin concentration

³ - Red cell distribution

در تعدادی از بیماریها : MCV و RDW

- (۱) RDW طبیعی، MCV پائین : تالاسمی مینور - آنمی بیماری مزمن
- (۲) RDW بالا، MCV پائین : آنمی فقر آهن ، بیماری HbH
- (۳) RDW طبیعی، MCV طبیعی: فرد طبیعی، اسپروسیتوزارنی،
- (۴) RDW بالا، MCV طبیعی : کمبود آهن یا ویتامین B₁₂ یا فولات در مراحل اولیه، آنمی داسی شکل
- (۵) RDW طبیعی، MCV بالا : آنمی آپلاستیک، سندروم میلودیس پلاستیک
- (۶) RDW بالا، MCV بالا: کمبود B₁₂ یا فولات، آنمی همولیتیک ایمنی، آگلوتینین‌های سرد.

شمارش رتیکولوسیت‌ها^۱

رتیکولوسیت‌ها، گلبولهای قرمز بدون هسته و نارس هستند که دارای RNA بوده و قادر به سنتز هموگلوبین هستند. اگر خون در محلول آبی متیلن یا بریلیان کرزیل بلو، انکوبه شود، RNA برنگ آبی تیره و به صورت یک شبکه توری رسوب می‌کند. در صد رتیکولوسیت از فرمول زیر محاسبه می‌شود :

$$\text{درصد رتیکولوسیت} = \frac{\text{فرمول}}{100}$$

(فرمول ۲-۴)

برای محاسبه درصد رتیکولوسیت‌ها، هزار عدد گلبول قرمز شمرده شده و در بین آنها تعداد رتیکولوسیت‌ها مشخص می‌شود. همچنین می‌توان دیسک میلر^۲ در محل عدسی چشمی قرار داد، در این حالت دو مربع در میدان دید ایجاد می‌شود که مساحت یک مربع نه برابر مربع دیگر است.

در ضمن باقیتی حداقل ۳۰۰ گلبول قرمز شمرده شود تا درصد رتیکولوسیت در بین ۲۷۰۰ گلبول قرمز به دست آید. رتیکولوسیت‌ها در رنگ آمیزی رومانوفسکی، رنگ قرمز متمایل به آبی مشخص داشته، و پلی کروماتوفیل نامیده می‌شوند. افزایش درصد رتیکولوسیت با ماکروسیتوز نسبی و افزایش MCV همراه است. محدوده طبیعی رتیکولوسیت در بزرگسالان ۵/۰ تا ۱/۵ درصد و در نوزادان، ۲/۵ تا ۶/۵ درصد است که پس از ۲ هفته برابر با بزرگسالان خواهد شد. در شمارش دستگاهی، در صورت شمارش RBC آلوده به پلاسمودیوم فالیسیارم، رتیکولوسیتوز شدید کاذب دیده خواهد شد.

در کم خونی‌ها، برای اصلاح شمارش رتیکولوسیت و محاسبه دقیق تر آن از فرمول زیر استفاده می‌شود :

$$\text{شمارش اصلاح شده رتیکولوسیت} = \frac{\text{درصد رتیکولوسیت} \times \text{بیمار}}{\text{بیمار} + \frac{\text{Hct}}{\text{Hct}}}$$

^۱ - Reticulocyte count

^۲ - Miller

موارد افزایش رتیکولوسیت :

- ۱) خونریزی حاد یا مزمن
- ۲) پس از درمان آنمی فقر آهن و آنمی مگالوبلاستیک
- ۳) همولیز حاد یا مزمن

موارد کاهش رتیکولوسیت :

- ۱) کم خونی آپلاستیک
- ۲) کم خونی مگالوبلاستی
- ۳) آپلازی یا هیپوپلازی خالص سلولهای اریتروئید.

تغییرات فیزیولوژیک گلbulهای قرمز

میانگین هماتوکربت خون مویرگی ۶۱٪ (بین ۴۶٪ تا ۷۶٪) و در خون بند ناف ۵۳٪ است. هموگلوبین و هماتوکربت در هنگام تولد بیشترین مقدار را داشته و در دو ماهگی به کمترین میزان خود، کاهش می‌یابند. MCV در هنگام تولد ۱۰۴ تا ۱۱۸ فمتولیتر بوده و در یک سالگی به حداقل میزان کاهش پیدا می‌کند.

در آقایان، مقدار هموگلوبین یک تا ۲ گرم در دسی لیتر بیشتر از خانمها بوده، و با افزایش هماتوکربت و تعداد گلbulهای قرمز متناسب است. علت اختلاف، تاثیر آنдрوزن در تحریک تولید گلbulهای قرمز در مغز استخوان، و تا حدودی اثر استروژن در کاهش تولید گلbulهای قرمز می‌باشد. در افراد مسن‌تر اختلاف مربوط به جنس در مورد Hb کمتر از یک گرم است.

در فعالیت عضلانی، به دلیل از دست دادن آب پلاسمای مقادیر Hb، Hct، RBC افزایش می‌یابند. Hb هنگام صبح حداکثر مقدار، و در هنگام عصر کمترین حد را دارد. در ارتفاعات و افراد سیگاری نیز مقدار Hb، Hct و RBC افزایش نشان می‌دهند.

خصوصیات گلbulهای قرمز :

گلbulهای قرمز دارای ۸ تا ۸ میکرون قطر هستند. مرکز هر سلول تا حدودی کمرنگتر از محیط آن است. در بیماریهای مختلف بسته به نوع بیماری، مقدار هموگلوبین، اندازه سلول و یا شکل، تغییر می‌یابد. درصد سلولهای غیر طبیعی در خون محیطی طبیعی بسیار اندک بوده و کمتر از یک دهم درصد در مورد شیستوسیت و پیکنوسیت می‌باشد.

الف) رنگ :

- ۱) نورموکروم: رنگ پذیری طبیعی
- ۲) هیپو کرومیا: ناحیه کم رنگ مرکزی بزرگتر و کمرنگتر و MCH و MCHC کاهش
- ۳) هیپر کروم: ناحیه کم رنگ مرکزی کاهش نشان می‌دهد. در آنمی مگالوبلاستی، MCH افزایش و MCHC طبیعی، در اسپرسیتوز، MCH طبیعی و MCHC به دلیل کاهش نسبت سطح به حجم افزایش نشان می‌یابد.
- ۴) آنیزو کرومی: یا کم خونی دی مورفیک در آنمی سیدروبلاستی دیده می‌شود در این حالت سلولهای هیپوکرم و نورموکروم با هم دیده می‌شوند.

۵) پلی کروماتوفیلی : در اثر باقی ماندن RNA در داخل اریتروسیت، سلول به رنگ آبی خاکستری و بزرگتر از اندازه معمول دیده می‌شود (این نوع سلول در رنگ آمیزی بریلیان کرزیل بلو، رتیکولوسیت خوانده می‌شود). در این حالت هموگلوبین به رنگ‌های اسیدی ولی بقایای RNA به رنگ‌های قلیایی تمایل دارند. رتیکولوسیتوز سبب افزایش MCV شده و دلالت بر فعالیت موثر خونسازی مغز استخوان دارد.

ب) اندازه :

گلبول قرمز با اندازه طبیعی را نرموسیت ($80\text{--}90\text{ }\mu\text{m}$)، کوچک را میکروسیت fL و بزرگ را ماکروسیت $\text{MCV}<80$ ، آنیزوسیتوز^۱ به معنی تنوع غیر طبیعی در اندازه سلول است.

ج) شکل :

اشکال غیر طبیعی و نامنظم گلبولهای قرمز، پوئی کیلوسیت، و تنوع در شکل سلول را پوئی کیلوسیتوزیس می‌نامند، و انواع اشکال غیرطبیعی گلبولهای قرمز عبارتند از :

الیپتوسیت^۲ : در خون افراد سالم کمتر از ۱۰ درصد هستند. در سرطان، بیماریهای مزمن، میلوفیبروز به همراه متاپلازی میلوبئید، آنمی فقر آهن و مگالوبلاستی و آنمی داسی‌شکل و الیپتوسیتوز ارثی دیده می‌شوند. در این حالت گلبول قرمز بیضی‌شکل می‌باشد (oval cell).

والوسیت پهنهای تر از الیپتوسیت است و مقدار کلسترول غشای آن کاهش دارد. به عبارت دیگر الیپتوسیت شکل میله‌ای یا سیگاری، داشته و والوسیت، تخم مرغی شکل است.

اسفروسیت^۳ :

گلبولهای کروی با قطر کمتر از حد طبیعی و ضخامت بیشتر، و فاقد ناحیه کمرنگ مرکزی است. در اسفروسیتوز ارثی (HS) و کم خونی همولیتیک اتوایمون (AIHA) و تاثیر آنزیمهای باکتریایی مثل لسیتیناز، آسیب فیزیکی یا شیمیایی، سوختگی به دلیل از دست رفتن قسمتی از غشا دیده می‌شود. در اسفروسیت نسبت سطح به حجم کاهش یافته، و در نتیجه MCHC نسبتاً بالا می‌باشد. قطر اسفروسیت حدود ۶/۱ تا ۷ میکرون است.

سلولهای هدف^۴ یا کدوسیت^۵

سلولهای هدف و یا لپتوسیت^۱ نازکتر از اندازه طبیعی بوده، و پس از رنگ آمیزی دارای حلقه نازکی از هموگلوبین در حاشیه، همراه با ناحیه تیره مرکزی حاوی هموگلوبین می‌باشند.

¹ - Anisocytosis

² - Elliptocyte

³ - Spherocyte

⁴ - Target Cell

⁵ - Codocyte

تارگت سل یا سلول هدف در یرقان انسدادی، کم خونی های هیپوکرم به خصوص در تالاسمی، بیماری هموگلوبین C و S و در فقدان طحال دیده می‌شود.

- شیستوسیت^۲ :

در اثر تکه تکه شدن گلبولهای قرمز، ایجاد می‌شود. این سلول در موارد زیر دیده می‌شود :

- بیماریهای ژنتیکی از قبیل تالاسمی، و الپتوسیتوزارشی^۳.

- بیماریهای اکتسابی نظیر آنمی فقر آهن و آنمی مگالوبلاستیک.

- در اثر استرس های مکانیکی مثل آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک.

- آسیب ناشی از حرارت مانند سوختگی شدید.

در تمام موارد سه نوع سلول شیستوسیت دیده می‌شود :

- تکه های کوچک سلولی که دارای زاویه یا خار می‌باشند (spur cell).

- سلولهای بزرگتر کلاه خودی شکل یا هلمت سل^۴.

- مثلثی شکل، که به آنها سلول مثلثی^۵ گفته می‌شود.

اکینوسیت یا Burr cell، و آکانتوسیت :

در بعضی موارد مثل سندروم همولیتیک اورمیک، درجات مختلفی از پدیده Crenation دیده می‌شود.

اکینوسیت^۶ یا سلول کنگره‌دار (Crenated cell)، دارای چروکیدگی منظم بوده ولی آکانتوسیت^۷، دارای خارهای نامنظم است که انتهای خار گرد، و در بیماریهای کبدی و آبتالیپروتئینی^۸ دیده می‌شود. اکینوسیت در اثر افزایش اسماولالیته خون یا کاهش ATP در گلبول های قرمز ظاهر می‌گردد.

سلول های داسی شکل^۹ یا درپانوسیت^{۱۰} :

¹ - Leptocyte

² - Schistocyte

³ - Hereditary elliptocytosis

⁴ - Helmet cell

⁵ - triangularly cell

⁶ - Echinocyte

⁷ - Acantocyte

⁸ - Abetalipo proteinemia

⁹ - Sickle Cells

¹⁰ - Drepanocyte

گلbul قرمز خمیده یا هلالی نوک تیز است که به علت اختلال در حلالیت هموگلوبین ایجاد، و در آنما سیکل سل هموزیگوس، دیده می‌شود. در آتروفیه شدن طحال، با تارگت سل و اجسام هاول ژولی^۱ همراه است. این سلول در هموگلوبینوپاتی^۲ مثل S-، SC، SS مشاهده می‌گردد.

استوماتوسیت^۳ :

در این سلول، ناحیه کم رنگ مرکزی شبیه شکاف می‌باشد. در استوماتوسیتوز ارثی، الکلیسم، سیروز و بیماری‌های کبدی دیده می‌شود.

د- ساختار :

انواع اختلالات ساختاری عبارتند از:

بازوفیلی نقطه نقطه^۴ :

گرانولهای بازوفیلی نامنظم ظریف یا خشن در داخل گلbul های قرمز بوده و به علت ناپایداری RNA و تجمع ذرات ریبوزوم ایجاد می‌گردد. در موارد مسمومیت با سرب، کم خونی مگالوبلاستیک و تالاسمی‌ها آنما سیدروبلاستیک، الکلیسم، نقاط بازوفیلی مشاهده می‌شوند.

اجسام پاپن هایمر^۵ :

گلbul های قرمز دارای گرانولهای حاوی آهن غیرآلی، سیدروسیت^۶ خوانده شده، و با رنگ آمیزی مخصوص آهن قابل تشخیص هستند. این ذرات در رنگ آمیزی با رنگ رایت، اجسام پاپن هایمر نامیده می‌شوند، و به صورت ذرات آبی کمرنگ یا بنفش هستند، و از تجمع فریتین و باقیمانده آهن میتوکندری تشکیل می‌شوند. بر خلاف نقاط بازوفیلی، تعدادشان در یک گلbul قرمز معین، اندک است و در صورت طحال برداری در خون محیطی دیده می‌شوند.

اجسام هاول- ژولی^۷ :

باقیایی کروماتین هسته بوده و در آنما مگالوبلاستیک، در کم خونی همولیتیک و طحال برداری (اسپلنوکتومی)، در تعدادی از گلbul های قرمز به صورت منفرد دیده می‌شوند ولی در استئاتوره^۸ و کمبود فولات تعداد آنها در داخل گلbul قرمز متعدد است.

حلقه‌های کابوت^۹ :

¹ - Howell – Jolly bodies

² - Hemoglobinopathies

³ - Stomatocyte

⁴ - Basophilic stippling

⁵ - papen heimer bodies

⁶ - Siderocytes

⁷ - Howell-Jolly bodies

⁸ - Steatorrhoea

ساختارهای حلقه‌ای شکل به شکل هشت لاتین (8) می‌باشند، و احتمالاً میکروتوبولهای باقیمانده از دوک تقسیم هستند. در کم خونی پرنیسیوز^۲ (وخیم)، مسمومیت با سرب، اختلالات اریتروپوئز دیده می‌شوند.

ذرات شوفنر^۳ :

گرانولهای قرمز ارغوانی ریز در رنگ آمیزی رایت هستند، و در اثر آلودگی گلبول قرمز به پلاسمودیوم ویواکس ایجاد می‌شوند.

هنزبادی^۴ :

ذرات به قطر ۲ تا ۳ میکرون به رنگ ارغوانی تیره، چسبیده به غشای داخلی گلبول قرمز هستند، قابل تشخیص با رنگ‌های رومانوفسکی نیستند و با رنگ‌های حیاتی مثل نیوموتیلن بلو رنگ می‌گیرند. این ذرات در نتیجه دناتوره شدن هموگلوبین در اثر نقایص آنزیمی، مثل کمبود شدید گلوکز^۵ - فسفات دهیدروژناز ایجاد می‌شوند. برداشت آنها توسط طحال سبب ایجاد بایت سل یا دگماتیت^۶ می‌شود.
سایر اختلالات :

پدیده رولو^۷ :

گلبولها به صورت سکه‌هایی بر روی هم قرار می‌گیرند. این حالت در افزایش فیبرینوژن یا گلوبولین‌های پلاسما و در نتیجه افزایش ESR وجود دارد. در گسترش‌های خشک شده در هوا ممکن است پدیده رولو به طور کاذب ایجاد شود (به خصوص در مناطق ضخیم گسترش). آگلوتیناسیون بر خلاف رولو، با تجمع گلبول‌های قرمز به طور نامنظم همراه است.

اریتروبلاستمی^۸ :

اریتروبلاست‌ها در گسترش خون طبیعی بیماران مبتلا به آنمی شدید دیده می‌شوند، ولی در آنمی آپلاستیک بندرت یافت می‌گردد. گلبولهای قرمز هسته دار به طور طبیعی در معز استخوان وجود دارند و مراحل تولید آنها به ترتیب، پرونورموبلاست، بازوفیلیک نورموبلاست، پلی کروماتوفیلیک نرموموبلاست وارتوكروماتیک نورموبلاست می‌باشد، که در فصول بعدی توضیح داده خواهند شد.

¹ - Cabot rings

² - pernicious anemia

³ - Schuffner

⁴ - Heinzbody

⁵ - Bit cell or Degmacyte

اریتروبلاست در خون کودکان بیشتر از بزرگسالان مشاهده می‌شود ولی در نوزادان نارس تعداد آن بیشتر است. در ضمن پس از برداشتن طحال به خصوص در اریتروپوئز خارج از مغز استخوان تعداد بلاست بیشتر است.

واکنش لکواریتروبلاستوتیک^۱ :

وجود گلbul های قرمز هسته‌دار همراه با سلولهای نارس رده میلوئید، واکنش لکواریتروبلاستوتیک نامیده می‌شود. و در ضایعات درگیر کننده مغز استخوان مثل فیبروز، میلوم متعدد، بیماری گوش، همولیز، خونریزی های حاد، مشاهده می گردد.

^۱ - Leuko erythroblastotic reaction

فصل ۳ : بررسی گلوبولهای سفید

گلوبولهای سفید براساس عمل، محل تولید و شکل طبقه بندی می‌شوند، مثل: نوتروفیل، لنفوسیت، منوسیت، اوزینوفیل و بازوفیل. آزمایشات معمول بر روی گلوبولهای سفید عبارتند از :

شمارش لکوسیت‌ها (WBC)

در شمارش کلی گلوبولهای سفید تمامی انواع گلوبولهای سفید و گلوبولهای قرمز هسته دار در حجم معینی شمرده می‌شوند. محدوده طبیعی شمارش گلوبولهای سفید در بزرگسالان $L/ \times 10^9 \times 4/5 - 11 - 14$ و ضد انعقاد مناسب EDTA می‌باشد.

از دو روش دستی با هماسیتومتر و دستگاهی برای شمارش استفاده می‌شود. تعیین درصد یا شمارش افتراقی گلوبولهای سفید و اصلاح شمارش از نظر وجود گلوبول قرمز هسته دار (NRBC) با استفاده از گسترش خون و رنگ آمیزی رومانوفسکی انجام می‌گیرد. در

شمارش افتراقی دو گروه عمدۀ از گلوبولهای سفید مورد بررسی قرار می‌گیرند :

(۱) گرانولوسیت‌ها مثل نوتروفیل، اوزینوفیل، بازوفیل.

(۲) آگرانولوسیت‌ها یا سلولهای فاقد گرانول یا تک هسته‌ای‌ها شامل لنفوسیت و منوسیت.

منابع خطا در شمارش گلوبول‌های سفید به روش دستی عبارتند از :

(۱) انعقاد نسبی در خون سیاهرگی

(۲) خطای انسانی

(۳) خطای دستگاهی

(۴) خطای میدانی: تغییرات در تعداد سلولهای توزیع شده در حجم معین.

برای تصحیح شمارش از نظر گلوبولهای قرمز هسته دار از فرمول زیر استفاده می‌شود :

$$\text{شمارش صحیح لکوسیت‌ها} = \frac{\text{کل شمارش}}{\text{تعداد NRBC}} \times 100$$

(فرمول ۱-۳)

شمارش دستگاهی بر مبنای مقاومت الکتریکی (کولتر کانتر) و پراکندگی نور انجام می‌گیرد. در دستگاه‌های ساده‌تر، شمارش افتراقی سه قسمتی صورت می‌گیرد که در آن MID نشانگر منوسیت‌ها و اوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها است. در دستگاه Sysmex، اوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها با استفاده از اندازه گیری مقدار امپدانس آنها، پس از متلاشی شدن سایر انواع سلولها، در دو کانال مجزا شمارش شده و سپس نوتروفیلها با کسر مجموع اوزینوفیلها و بازوفیلها از کل گرانولوسیت‌ها محاسبه می‌گردند.

افزایش غلظت مطلق لکوسیت را، افزایش مطلق و افزایش فقط در درصد آنها را افزایش نسبی می‌گویند.

نوتروفیل :

میانگین قطر نوتروفیل‌ها، ۱۲ میکرون است. هر نوتروفیل بین ۲ تا ۵ قطعه هسته‌ای دارد (متوسط سه عدد). در بزرگسالان ۵۶ درصد نوتروفیل، و سلول باند یا Stab ۳ درصد از گلوبولهای سفید را تشکیل می‌دهند. افزایش نوتروفیل‌ها، نوتروفیلی نامیده می‌شود.

ائوزینوفیل :

قطر متوسط آن ۱۳ میکرون، گرانولها درشت‌تر، و هسته ۲ تا ۳ قطعه دارد. در شمارش افتراقی سه درصد از گلوبول‌های سفید را تشکیل می‌دهد. گرانولها با ائوزین رنگ قرمز درخشان می‌یابند.

بازوفیل :

گرانولها درشت‌تر و به رنگ‌های قلیائی تمایل داشته و رنگ بنفش ارغوانی می‌گیرند. کمترین تعداد در بین لکوسیت‌ها را بازووفیل‌ها تشکیل می‌دهند که حدود ۰/۵ درصد گزارش شده است.

منوسیت :

بزرگترین سلول خون محیطی است. قطر آن ۱۴ تا ۲۰ میکرون، و هسته منفرد دندانه‌دار یا نعل اسبی دارد. منوسیت در بافت به ماکروفاز تبدیل می‌شود که اندازه بزرگتری دارد. منوسیت‌ها به طور متوسط ۴ درصد از لکوسیت‌ها را شامل هستند.

لنفوسيت :

لنفوسيت‌های کوچک حدود ۶ تا ۱۰ میکرون قطر، و هسته به رنگ آبی تیره داشته و سیتوپلاسم آنها بسیار اندک است. لنفوسيت‌های بزرگتر قطر ۱۲ تا ۱۵ میکرون، هسته کمرنگتر و سیتوپلاسم فراوان داشته و شبیه منوسیت می‌باشند. لنفوسيت‌ها می‌توانند به پلاسما سل تبدیل شوند که دارای واکوئل روشن، هسته کناری و گرد و ناحیه شفاف با حدود مشخص که مربوط به دستگاه گلثی، در کنار هسته می‌باشند. لنفوسيت‌ها ۳۴ درصد از لکوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند.

موارد غیر طبیعی لکوسیت‌ها :

۱) سلولهای شکسته شده یا آسیب دیده
۲) سلولهای سبدی : هسته سلولهای شکسته شده دارای رشته‌هایی به شکل شیکه خشن هستند. سلولهای سبدی در لوسمی لنفوسيتی مزمن (CLL) و لوسمی‌های حاد و لنفوسيتوز آتی‌پیک، مشاهده می‌شوند.

۳) تغییرات دژنراتیو: در اثر نگهداری بیش از حد نمونه، بخصوص در خون اکسالاته دیده می‌شوند.
۴) سلولهای چروکیده : به دلیل خشک شدن آرام نمونه در قسمتهای ضخیم‌تر، گلوبولهای سفید به صورت چروکیده، و اریتروسیت‌ها به فرم رولو دیده می‌شوند. به طور کلی در این مناطق، شناسایی انواع سلولها محدود نیست.

۵) سلولهای اندوتیال : سلولهای پوشاننده رگ های خونی هستند و در اولین قطره خون ممکن است وجود داشته باشد.

تغییرات فیزیولوژیک گلبولهای سفید

در روز اول تولد، نوتروفیل و در هفته اول بعد از تولد لنفوسیت ها و پس از ۷ سالگی نوتروفیل ها، اکثریت سلولها را تشکیل می‌دهند. نوتروفیل ها هنگام صبح حداقل و در هنگام عصر حداقل تعداد را دارا می‌باشند. ورزش سبب افزایش تعداد لکوسیت ها و نوتروفیلها می‌شود، چون در این حالت سلولهای حاشیه ای رگ ها نیز به داخل گردش خون، راه می‌یابند. در افراد سیگاری تعداد لکوسیت ها بیشتر از افراد غیرسیگاری است. در زمان قاعدگی نیز تعداد نوتروفیلها و منوسیت ها کاهش یافته ولی تعداد ائوزینوفیلها افزایش می‌یابد.

فصل چهارم : بررسی پلاکتها

بررسی پلاکتها :

پلاکتها به طور مستقیم از سیتوپلاسم مگاکاریوسیتها تولید می شوند و ۸ تا ۱۰ روز در خون محیطی گردش می یابند. هر مگاکاریوسیت ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ پلاکت ایجاد می کند. $\frac{2}{3}$ پلاکتها در خون در حال گردش و $\frac{1}{3}$ در طحال به صورت ذخیره هستند. تعداد طبیعی پلاکتها، $L = 150 - 400 \times 10^9$ می باشد.

پلاکت‌های نازکی هستند که ۲ تا ۴ میکرون قطر و ۵ تا ۷ فمتولیتر حجم داشته و در پدیده هموستاز و انعقاد خون نقش دارند. حجم متوسط پلاکتی (MPV) در بزرگسالان ۱۲-۱۵/۵ فمتولیتر است. ارتباط معکوس و غیر خطی بین MPV و شمارش پلاکتها در افراد طبیعی وجود دارد.

MPV در پرکاری تیروئید و ITP (پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک) و بیماریهای میلوپرولیفراتیو افزایش، و در ترومبوسیتوز کاهش پیدا می کند.

شمارش پلاکتها :

برای شمارش پلاکت، باید پس از خون گیری هر چه سریعتر نمونه مورد بررسی قرار گیرد. شمارش به روش دستی با هماسیتومتر به کمک محلول رقیق کننده اگزالت آمونیوم و با روش دستگاهی با استفاده از شمارش پالس ولتاژ (امپدانس یا مقاومت الکتریکی) انجام می گیرد. همچنین شمارش به صورت تخمینی از روی گسترش خون رنگ شده با رنگ های رومانوفسکی، میسر است. روش انتخابی، فازکنتراست است که در آن بدون نیاز به رنگ آمیزی، پلاکتها در حالت سوسپانسیون شمرده می شوند.

منابع خطا در شمارش پلاکت عبارتند از :

- ۱) وجود قطعات لکوسیت ها در لوسمی ها که سبب افزایش کاذب تعداد پلاکتها می شوند.
- ۲) چسبندگی پلاکتها به نوتروفیل ها
- ۳) لخته شدن خون در زمان نمونه برداری
- ۴) تجمع پلاکتی
- ۵) کدورت پلاسما.

در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ایمنی، سندرم برنارد سولیه^۱ و سندرم های میلوپرولیفراتیو تعداد پلاکتها بزرگ افزایش می یابد.

¹ - Bernard-Soulier Syndrome

پلاکت‌های مشبک^۱ :

پلاکت‌هایی هستند که به تازگی به گردش خون راه یافته، و دارای بقایای RNA می‌باشند و شمارش آنها برای تخمین ترومبوپوئز مفید است. پلاکت‌های مشبک با روش آنالیز فلوسیتومتریک قابل شمارش هستند، و ۳-۲۰ درصد پلاکتها را تشکیل می‌دهند. افزایش تعداد پلاکت‌های مشبک در هیپرتیروثیدی و کاهش آنها در سیروز کبدی گزارش شده است.

تغییرات فیزیولوژیک پلاکت‌ها :

شمارش پلاکت در موقع تولد مختصراً کمتر از بزرگسالان بوده ولی پس از یک هفته برابر با بزرگسالان می‌شود. در زمان قاعده‌گی، تعداد پلاکت‌ها کاهش دارد. تعداد پلاکت، گلبول‌های سفید و نوتروفیل‌ها در زنان بیشتر از مردان است.

^۱ - Reticulated platelets

فصل ۵ : بررسی گسترش خون محیطی و مغز استخوان

بررسی گسترش خون :

اطلاعات مفیدی در تشخیص انواع بیماریهای خونی فراهم می‌کند. چند روش برای تهیه گسترش وجود دارد:

۱) روش دولامی^۱ :

یک قطره خون را در انتهای یک لام قرار داده و با لام دیگر با زاویه ۳۰ تا ۴۵ درجه گسترش شعله شمعی تهیه می‌کنند.

۲) روش لامل: یک قطره خون روی لام گذاشته و لام دیگر را به صورت متقاطع روی آن قرارداده و سپس لامل‌ها را به سرعت در جهت مخالف هم‌ازیکدیگر جدا می‌کنند. از روش‌های دیگر تهیه گسترش می‌توان روش چرخانده با سانتریفیوژ Spinner را نام برد.

رنگ آمیزی خون :

هسته را رنگ‌های قلیایی مثل متیلن بلو (بازوفیلیک) و سیتوپلاسم را رنگ‌های اسیدی مثل ائوزین (اسیدوفیلیک) رنگ می‌کنند. ساختمانهایی که ترکیبی از دو رنگ مختلف را به خود می‌گیرند نوتروفیلیک نامیده می‌شوند.

در یک گسترش مناسب باقیستی سلولها به صورت یکنواخت توزیع شوند. در رنگ آمیزی رایت، گلبولهای قرمز صورتی رنگ، هسته لکوسیتها ارغوانی، گرانولهای نوتروفیلها قهوه‌ای مایل به زرد، گرانولهای ائوزینوفیلها قرمز مایل به نارنجی، گرانولهای بازویلها ارغوانی تیره، پلاکت‌ها گرانولهای بنفش تیره، باکتریها در صورت وجود آبی رنگ، سیتوپلاسم لنفوцит‌ها آبی روشن، و سیتوپلاسم منوسیت‌ها آبی خاکستری رنگ می‌گیرند.

همه انواع رنگ‌های رومانوفسکی^۲، در آب غیر محلول و در متیل الکل محلول هستند. بندرت ممکن است سلولها در اثر قلیایی شدن بافر و یا ضخیم بودن گسترش خون، رنگ آبی شدید بگیرند. اگر بافر اسیدی شود، سلولها به رنگ صورتی یا قرمز مشاهده می‌شوند.

بررسی گسترش خون

ابتدا برای اطمینان از مناسب بودن رنگ آمیزی و توزیع سلولی، گسترش با بزرگنمایی $10 \times 20 \times$ بررسی می‌شود. استفاده از عدسی $100 \times$ برای مطالعه انکلوزیونهای سلولی و گرانولهای سیتوپلاسمی ضروری است، ولی شمارش افتراکی گلبولهای سفید یا بزرگنمایی کمتر نیز می‌تواند انجام شود.

آزمایش مغز استخوان

تشخیص بسیاری از بیماریهای خونی براساس آزمایش مغز استخوان، استوار است که بر روی دو نوع نمونه انجام می‌شود. نمونه اول به روش آسپیراسیون تهیه شده و از نظر مرغولوژی سلولها و تعداد عناصر سلولی مورد بررسی قرار می‌گیرد. نمونه دوم به روش بیوپسی به دست می‌آید و برای ارزیابی سلولاریته، فیبروز، عفونت مناسب است. همچنین در مواردی نظیر میلوفیبروز و لوسمی هیری سل، مغز استخوان را نمی‌توان آسپیره نمود لذا بیوپسی لازم می‌باشد.

¹ - Wedge method

² - Romanowsky

در موارد زیر، تهیه نمونه مغز استخوان لازم است :

۱) بررسی اختلالات خونی که ابتدا در خون محیطی، مشاهده شده است.

۲) بررسی تومورهای مغز استخوان و درجه بندی آنها

۳) تشخیص وجود عفونت در مواردی مثل تب با منشا نامعلوم و سل و تب مالت برای کشت مغز استخوان

۴) مطالعه بیماریهای ذخیره ای متابولیک

۵) در مواردی مثل نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، و پان سیتوپنی، لوسمی و میلوم مالتیپل

۶) در کم خونی های نورموسیتی که اندرسون تولید رتیکولوسیت افزایش نیافته است.

۷) بررسی چگونگی پاسخ بیمار به درمان.

انتخاب محل برای آسپیراسیون یا بیوپسی، به عواملی مثل سن، وزن، وضعیت بیمار بستگی دارد. اسکلت افراد بزرگسال طبیعی، تقریباً ۱۳۰۰ تا ۱۵۰۰ گرم مغز استخوان دارد که ۴۰٪ آن در لگن قرار گرفته است، لذا خار خلفی خاصره لگن مناسبترین ناحیه برای نمونه گیری می‌باشد. درنوزادان و کودکان خردسال، فمور و تیبیا پروکسیمال محل مناسبی است (جدول ۱-۵).

Site	Age when Practical
Tibia	Birth to 12 mo
Fermur	Birth to 12 mo
Anterior iliac crest	Any age
Posterior iliac crest	Any age
Vertebral spinous process	2yr and older
Sternum	6 mo and older

جدول ۱-۵ نواحی مناسب برای آسپیراسیون مغز استخوان

تهیه و بررسی گسترش مغز استخوان :

بهترین ماده برای تهیه گسترش های مناسب، ذرات خاکستری مغز استخوان است که در زیر میکروسکوپ حاوی حفرات نامنظم چربی می باشد. وجود ذرات نامنظم چربی در گسترش، نشان دهنده مغز استخوان بودن نمونه است. برای بررسی می توان نمونه را با رنگ های رومانوفسکی^۱ رنگ آمیزی نمود.

برای بررسی ذخایر آهن از تست پرل^۲ استفاده می شود. در حضور هموسیدرین یا فریتین، واکنش آبی پروس ایجاد می گردد، که در بزرگسالان ۲+ طبیعی است. آهن ذخیره ای مغز استخوان در ماکروفازها قرار دارد و در موارد زیر افزایش می یابد : عفونتها، هموکروماتوز، هموسیدروز، سیروروز کبدی، اورمی، سرطان و پس از انتقال خون مکرر.

سیدروبلاستها، اریتروblastهای دارای یک یا چند ذره آهن هستند که در زمان اختلال اریتروپوئز تعداد آنها بیشتر می شود.

¹ - Romanowsky's

² - Perl's test

در گزارش مغز استخوان بایستی سلولاریته، تعداد مگاکاریوسیتها (که کمترین تعداد یعنی کمتر از یک درصد سلولها را در حالت طبیعی در مغز استخوان تشکیل می‌دهند) و نسبت میلوبئید به اریتروئید، همچنین نسبت سیدروبلاستها و یافته‌های غیرطبیعی مورد توجه قرار گیرند.

تراکم سلولی^۱ مغز استخوان :

نسبت حجم سلولهای خونساز به کل حجم مغز استخوان، تراکم سلولی در نظر گرفته می‌شود معمولاً سلولاریته برای یک استخوان مشخص مثل ایلیاک، اندازه گیری و اگر نسبت به سن بیماری بیشتر باشد، مغز استخوان پرسلول^۲ یا هیپرپلاستیک^۳ و در صورتی که کمتر از حد طبیعی باشد، مغز استخوان کم سلول^۴ خواهد بود. تراکم سلولی با افزایش سن کاهش می‌یابد.

توزیع سلولها :

برای بررسی توزیع سلولها، حدود ۳۰۰ تا ۱۰۰۰ سلول (متوسط ۵۰۰ سلول) را شمارش افتراقی نموده و درصد هر کدام از انواع سلولی محاسبه می‌گردد. نتایج حاصله براساس سن متفاوت است.

در زمان کودکی لنفوسيتها غالب هستند و تا ۴۰ درصد سلولاریته را تشکیل می‌دهند (در بزرگسالان کمتر از ۲۰٪). نسبت میلوبئید به ارتیروئید (M/E)، نسبت کل گرانولوسیتها به اریتروblastها است و در نوزادان و شیرخواران تا حدودی بیشتر از دوران کودکی و بزرگسالی می‌باشد. در بزرگسالان از ۱/۲ تا ۵ متغیر بوده و در عفونت، لوسومی میلوبئیدی مزمن یا هیپوپلازی ارتیروئید نسبت M/E افزایش دارد. کاهش نسبت در مواردی مثل هیپرپلازی سلولهای ارتیروئید و آگرانولوسیتوز دیده می‌شود.

جدول ۲-۵- شمارش افتراقی آسپیره مغز استخوان

	Birth	1month- 1 Year	1-4 Years	4-12 Years	Adult
Neutrophilic series	۶۰	۳۳	۵۰	۵۲	۵۷
Eosinophilic series	۳	۳	۶	۳	۳
Lymphocytes	۱۴	۴۷	۲۲	۱۸	۱۷
Erythrocytic	۱۴	۸	۱۹	۲۱	۲۰
M: E ratio	۴/۳	۴	۲/۶	۲/۵	۲/۶

^۱ - Cellularity

^۲- Hyper cellular

^۳ -Hyperplastic

^۴ - Hypoplastic

سلولهای غیر طبیعی یا سلولهای کمیاب :

در بررسی مغز استخوان ممکن است سلولهای زیر دیده می‌شوند :

- ماست سل‌های بافتی : در کم خونی آپلاستیک، اختلالات میلوپرولیفراتیو، افزایش می‌یابند.

- استئوبلاستها^۱ که سازنده ماتریکس کلژنی می‌باشند و استئوکلاست‌ها^۲، که استخوان را باز جذب می‌کنند، در هیپرپار اتیروئیدیسم بیماری پاژه، تومور متاستاتیک، شکستگی یا ترمیم استخوانی گزارش شده‌اند، در حالیکه مشاهده این سلولها در بزرگسالان معمول نیست، ولی به مقدار کم در شیرخواران و کودکان وجود دارند.

رنگهای سیتوشیمیائی

این رنگها در تشخیص و طبقه‌بندی لوسمی‌های حاد، به کار می‌روند. از رنگهای سیتوشیمیائی، برای رنگ آمیزی گسترش‌های خونی، آسپیره مغز استخوان، و بیوپسی بافتها استفاده می‌شود.

رنگ میلوپراکسیداز^۳ :

گرانولهای اولیه نوتروفیلها و گرانولهای ثانویه اُوزینوفیلها حاوی میلوپراکسیداز هستند، گرانولهای لیزوژومی منوسيت‌ها نیز به طور ضعیف مثبت هستند. لنفوسيت‌ها و گلیوبولهای قرمز هسته دار قادر آنزیم می‌باشند.

رنگ سودان بلک B^۴ :

فسفولیپیدهای داخل سلولی سایر لیپیدها را رنگ آمیزی می‌نماید، و الگوی رنگ پذیری مثل میلوپراکسیداز است ولی ممکن است گرانولهای آزروفیل لنفوبلاست‌ها را نیز رنگ کند.

استراز اختصاصی (نفتل AS-D کلرواستات)

این رنگ به نام Leder نیز موسوم است. برای شناسایی گرانولوسيتها به کار می‌رود ولی معمولاً قادر به رنگ آمیزی لنفوسيتها نمی‌باشد. استرازهای غیر اختصاصی (α -نفتیل بوتیرات یا α -نفتیل استات) :

برای شناسایی سلولهای منوسيتی استفاده می‌شود. علاوه بر منوسيتها، با ماکروفازها، هیستوسیت‌ها، و مگاکاریوسیتها نیز واکنش نشان می‌دهد.

ترمینال داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز^۵ :

TdT نوعی آنزیم داخل هسته‌ای است، و در تیموسیت‌ها و سلولهای لنفوئیدی نابالغ مغز استخوان یافت می‌شود، ولی در لنفوسيتها بالغ وجود ندارد. این آنزیم، مارکر مناسبی برای تشخیص لوسمی‌های لنفوسيتی حاد^۶ و لنفوم لنفوبلاستیک^۷ می‌باشد.

¹ - Osteoblast

² - Osteoclast

³ - Myleo proxidase stain

⁴ - Sudan Black B

⁵ - Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (TdT)

⁶ - Acute Lymphoblastic Leukemias

⁷ - Lymphoblastic Lymphomas

آلکالن فسفاتاز لکوسیتی^۱ (LAP) :

این آنزیم در سیتوپلاسم نوتروفیلها، استئوبلاستها و سلولهای اندوتیال و بعضی از لنفوسيتها وجود دارد. برای تشخيص لوسمی میلوئید مزمم (CML) از واکنشهای لوکه موئید^۲ گرانولوسیتی و سایر اختلالات میلوپرولیفراتیو^۳ به کار می‌رود. این آنزیم در مرحله متاسیلوسیت قابل ردیابی است و در لوسمی میلوئید مزمم و حاد فعالیت کمتری نشان می‌دهد.

اسیدفسفاتاز :

اسیدفسفاتاز در همه سلولهای هماتوپویتیک وجود دارد، اما بیشترین مقدار آن در ماکروفازها و استئوکلاستها دیده می‌شود. اسید فسفاتاز مقاوم به تارتارات یا TRAP^۴ نوعی ایزوآنزیم اسیدفسفاتاز است که در سلولهای لوسمی هیری سل^۵ به مقدار زیاد یافت می‌شود.

پریودیک اسید شیف (PAS) ^۶ :

PAS. گلیکورژن داخل سلولی که در اغلب سلولهای هماتوپویتیک به مقدار مختلف وجود دارد، رنگ آمیزی می‌نماید. سلولهای لوسمی های لنفوبلاستیک و میلوژن را البته با اختلافات عده رنگ آمیزی می‌نماید. برای تشخیص اریترولوکمی^۷ مناسب است. همچنین برای تشخیص تجمع گلوکوسربروزیداز در بیماری گوشه^۸، مفید می‌باشد.

تولوئیدین بلو^۹ :

این ماده با موکوپلی ساکاریدهای گرانولهای سلولی بازوفیلها و ماست سل ایجاد واکنش می‌کند. ولی بازوفیلها و ماست سلهای بدخیم مقدار کمتری موکوپلی ساکارید داشته و با این رنگ، واکنش نمی‌دهند.

سایر بررسی های آزمایشگاهی :

آنالیز سیتوژنتیک^{۱۰} :

بسیاری از بدخیمی های خونی با تغییرات سیتوژنتیک اختصاصی همراه می‌باشند، نظیر تغییرات تعداد کروموزوم، ترانس لوکاسیون و انیورشن^{۱۱}. بنابراین آنالیز سیتوژنتیک اهمیت زیادی در تشخیص اختلالات هماتولوژیک دارد.

سدیماناتاسیون یا سرعت رسوب گلوبولهای قرمز (ESR) :

¹ - Leukocyte Alkaline phosphatase

² - Leukemoid reaction

³ - Myeloproliferative disorders

⁴ - Tartrate resistant acid phosphatase (TRAP)

⁵ - Hairy cell Leukemia

⁶ - Periodic Acid-Schiff

⁷ - Erythro Leukemia

⁸ - Gaucher disease

⁹ - Toluidine Blue

¹⁰ - Cytogenetic Analysis

¹¹ - Translocation, Inverson

گلوبولهای خون به حالت معلق در پلاسما شناور هستند، اما در خون حاوی ماده ضد انعقاد، تمایل به رسوب دارند. مقدار رسوب گلوبولها، در مدت معین (معمولایک ساعت)، را سدیماتاتاسیون می‌نامند. و واحد آن میلیمتر در ساعت است (میزان سرعت رسوب گلوبولهای قرمز در واحد زمان = ESR).

عوامل موثر بر ESR :

(۱) عوامل مربوط به گلوبولهای قرمز :

کم خونی به دلیل تغییر در نسبت اریتروسیت به پلاسما، سبب تشکیل رولو و افزایش ESR می‌شود. رسوب با وزن توده‌های گلوبولی، نسبت مستقیم و با مساحت سطح گلوبولها نسبت عکس دارد. هر قدر توده عناصر رسوب کننده بزرگتر باشد، با سرعت بیشتری رسوب می‌کنند. اتوآگلوبولیناسیون نیز سبب افزایش سدیماتاتاسیون می‌شود.

اگر شکل گلوبولهای قرمز سبب عدم تشکیل رولو شود، میزان رسوب کم خواهد بود. در بیماری سیکل سل، شکل غیرطبیعی گلوبولی قادر به تشکیل رولو نبوده، و لذا میزان ESR، اندک است. گلوبولهای قرمز با داشتن بار منفی (پتانسیل زتا)^۱ در سطح خود، به صورت مجزا در جریان خون حرکت می‌کنند ولی اگر بی حرکت بمانند، به یکدیگر نزدیک شده و تشکیل رولو می‌دهند. لذا نسبت سطح به حجم کاهش و سرعت رسوب افزایش می‌یابد. ماکروسیت‌ها نسبت به میکروسیت‌ها سریعتر رسوب می‌کنند چون نسبت سطح به حجم در ماکروسیت‌ها کاهش یافته است. اسپرسوسیت‌ها و آکانتوسیت‌ها هم به دلیل عدم توانایی تشکیل رولو سبب کاهش ESR می‌شوند ولی در کم خونی شدید، ESR به علت بیشتر شدن مقدار پلاسما، افزایش نشان می‌دهد.

کاهش تعداد گلوبولهای قرمز در کم خونی شدید، سبب افزایش ESR و افزایش تعداد گلوبولهای قرمز در پلی سیتمی سبب کاهش ESR می‌شود.

(۲) عوامل مربوط به پلاسما

بار منفی گلوبولها یا پتانسیل زتا، به علت بار منفی اسیدسیالیک سطح غشای گلوبول و PH محیط می‌باشد. پروتئین‌ها، پتانسیل زتا را کاهش می‌دهند، لذا هنگامی که فیبرینوژن و تا حد کمتری گلوبولین‌های β , α_2 و γ ، افزایش یابند، پتانسیل زتا کاهش یافته و سبب تشکیل رولو و افزایش ESR می‌گردد.

پس سدیماتاتاسیون در بیماریهایی که با هیپرفیبرینوژنمی و یا افزایش ایمونوگلوبولینها همراه است، مثل عفونت، میلوم مالیتیل و ایمونوگلوبولینوپاتی‌ها و در زمان حاملگی، افزایش می‌یابد. بین مقدار هپتوگلوبولین سرم و میزان ESR نسبت مستقیم وجود دارد.

(۳) عوامل مکانیکی و تکنیکی :

انحراف پی پیت سدیماتاتاسیون به میزان ۳٪ از حالت عمودی سبب ایجاد ۳۰ درصد خطا می‌شود. نگهداری خون در یخچال سبب کاهش ESR به دلیل افزایش غلظت پلاسما می‌شود. در ضمن افزایش دما نیز سبب افزایش ESR می‌گردد. مواد ضد انعقاد مثل اگزالات و هپارین، سبب چروکیدگی گلوبولها و افزایش کاذب ESR می‌شود.

مراحل سرعت سدیماتاتاسیون (ESR) :

سه مرحله وجود دارد :

^۱ - Zeta potential

۱) در ۱۰ دقیقه اول، با تشکیل رولو، رسوب اندکی ایجاد می‌شود.

۲) در حدود ۴۰ دقیقه رسوب با سرعت ثابت

۳) در ۱۰ دقیقه آخر با تراکم سلولها در ته لوله، رسوب کاهش می‌یابد.

روشهای آزمایش:

۱) روش وینتروب - لانسبرگ :

بر روی خون رقیق نشده در لوله ماکروهماتوکریت انجام می‌گیرد.

۲) روش وسترنگرن^۱

طول پی‌پت ۳۰ سانتی‌متر و قطر داخلی آن ۲/۷-۴/۲ میلی‌متر است. در این تست، خون وریدی با ماده ضد انعقاد سیترات تری‌سدیم به نسبت ۴ حجم خون و یک حجم سیترات مخلوط، و سپس بی‌پت و سترگرین تا خط صفر از خون پر شده و در جای بی‌پت تا ۶۰ دقیقه قرار داده می‌شود. و در پایان زمان، سطح پلاسمای صاف شده، تا نزدیکترین خط ستون گلبول قرمز قرائت می‌شود.

نسبت رسوب زتا (ZSR) :

یک دستگاه ساتریفوژ یا Zetafuge لوله‌های موئینه را به صورت عمودی و چهار دور ۴۵ ثانیه ای چرخانده و سبب تشکیل رولو و رسوب در سه دقیقه می‌شود. لوله موئینه مثل روش میکروهماتوکریت قرائت شده و در نتیجه مقدار زتاکریت^۲ محاسبه می‌گردد. هماتوکریت واقعی بر زتاکریت تقسیم و نتیجه حاصل که به صورت درصد بیان می‌شود را، نسبت رسوب زتا (ZSR) می‌نامند. این نسبت تحت تاثیر کم خونی قرار نداشته و تفسیر آن، نتایج بهتری را در بردارد.

تفسیر آزمایش ESR :

این تست غیر اختصاصی بوده و نشان دهنده تغییرات پروتئین‌های پلاسمای می‌باشد. با افزایش سن، به علت کاهش مقدار آلبومین، ESR افزایش می‌یابد. افزایش مقدار ماده ضد انعقاد سبب افزایش ESR می‌شود. طبیعی بودن ESR دلیل حتمی سلامتی، نمی‌باشد. اختلاف مقدار ESR در دو جنس مربوط به هورمونهای جنسی است. تستوسترون سبب کاهش ESR می‌شود. در دوران بارداری مقدار ESR از هفته ۱۰-۱۲ شروع به افزایش و یک ماه پس از زایمان به حد طبیعی کاهش می‌یابد.

الف- سدیماناتاسیون بیش از ۱۰۰ میلی‌متر در ساعت :

۱) میلوم مالتیپل، ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم

۲) لوسمی‌ها، آنمی‌های شدید، سرطان، عفونت‌های شدید باکتریایی، وجود متاستاز در بیماران سرطانی

۳) بیماریهای شدید کلیوی، ریوی

ب- افزایش متوسط ESR :

۱) بارداری، قاعدگی، بیماریهای عفونی

۲) تب رماتیسمی، انفارکتوس میوکارد، اختلالات تیروئید، هپاتیت، مسمومیت با سرب

^۱ - Westergren method

^۲ - Zetacrit

۳) هیپرلیپیدمی

۴) در افراد مسن

ج- طبیعی بودن **ESR** :

۱) تیفوئید

۲) تب مواج

۳) سیاه سرفه

۴) توکسوبلاسموز

د- کاهش **ESR** یا صفر بودن آن :

۱) پلی سیتیمی

۲) کم خونی داسی شکل

۳) اسفلروسیتوز

۴) بیماری **HbC**

محدوده طبیعی : آقایان $2-15 \text{ mm}$

خانمهای $3-20 \text{ mm}$ در ساعت اول

از روش‌های دیگر خون‌شناسی، می‌توان مطالعه با میکروسکوپ الکترونی و ژنتیک ملکولی را نام برد.

بخش دوم

خون‌سازی

فصل ۶ : سلولهای بنیادی خون‌سازی و فاکتورهای رشد خون‌ساز

خون‌سازی به معنی تولید، تکثیر، تمایز و بلوغ سلولهای خونی است. سیستم هماتوپویتیک شامل بافت‌ها و اندامهایی است که در تکثیر، بلوغ و تخریب سلولهای خونی نقش دارند، نظیر طحال، غدد لنفاوی، تیموس، مغز استخوان، کبد و سیستم رتیکولاندوتیال.

تولید و تکامل سلولهای خونی مثل اریتروسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها، منوسیت‌ها و پلاکت‌ها، پس از تولد فقط در مغز استخوان صورت می‌گیرد. لنفوسیت‌ها، علاوه بر مغز استخوان، در تیموس و اعضای لنفاوی ثانویه نیز ساخته می‌شوند.

خون‌سازی مسئول تامین نیازهای بدن است. لنفوسیت‌ها در سیستم ایمنی، منوسیت‌ها در عفونت‌های مختلف، پلاکت‌ها در خونریزی و سیستم انعقادی و التهاب، نقش دارند. همه این سلولها توسط سلولهای بنیادی پرقوه^۱ یا چند قوه^۲، تولید می‌شوند که در مغز استخوان وجود دارند.

رونده تولید سلولهای خونی معمولاً توسط فیدبک منفی تنظیم می‌شود، یعنی در زمان نیاز به تولید بیشتر، سیتوکین‌های تحریکی آزاد شده و سبب ایجاد سلولهای جدید می‌شوند.

سلولهای بنیادی پرقوه و چند قوه

در مغز استخوان سلول بنیادی پرقوه و چند قوه، منشا دو نوع سلول دودمانی اصلی است که عبارتند از: سلول بنیادی لنفوئید^۳، و سلول بنیادی میلوئید یا خونساز^۴ (پیش ساز مشترک گرانولوسیت‌ها، منوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها، مگاکاریوسیت‌ها). سلولهای پیش ساز هماتوپویتیک دارای آنتی $\text{CD}34$ بوده و کمتر از ۱٪ سلول‌های مغز استخوان را تشکیل می‌دهند. شکل ظاهری آنها شبیه بلاست‌ها، و در خون محیطی، به تعداد اندک وجود دارند. این سلولها به دلیل توانایی تشکیل کلونی در طحال، CFU-S ^۵ نیز نامیده می‌شوند.

سلولهای ابتدایی مذکور، قابلیت تقسیم به سلولهای همنوع خود و همچنین سلولهای دودمانی متعهد با توان رده‌ای محدود به نام سلولهای دودمانی متعهد^۶، را دارا می‌باشند.

تکامل هر یک از سلولهای ذکر شده، در پاسخ به فاکتورهای محرک کلی صورت می‌گیرد و هر کدام، انواعی از سلولهای دیگر را ایجاد می‌کنند:

CFU-GEMM در اثر فاکتور تحریک کننده کلونی گرانولوسیت، منوسیت، انترلوکین ۳ (IL-3)، فاکتور سلول بنیادی (SCF)، Flt-3L^۷، CFU-GM^۸ یعنی واحد تشکیل دهنده (گرانولوسیت-ماکروفاز) می‌شود که خود تشکیل CFU-G (پیش ساز نوتروفیل) و CFU-M^۹ (پیش ساز منوسیت و ماکروفاز) را می‌دهد.

¹ - pluripotential stemcell

² - multipotential stemcell

³ - Lymphoid stemcell

⁴ - myeloid or hematopoietic stem cell or CFU-GEMM

⁵ - Colony – Forming units- Spleen

⁶ - Committed stem cells

فاکتورهای رشد دیگر سبب ایجاد CFU-Mast ، CFU-Baso ، CFU-Eo ، CFU-Meg ، BFU-E می‌شوند که به ترتیب تولید اریتروسیت و مگاکاریوسیت و اوزینوفیل و بازویل و ماست سل را می‌نمایند.

برای تشخیص متعهد شدن رده سلولی از بروز آنتی ژنها استفاده می‌شود. سلول بنیادی ابتدایی یا پر قوه دارای آنتی ژن CD34 و فاقد CD38 است. برای تشخیص تعهد می‌توان، بروز CD38 را همراه با سایر آنتی ژنهای زیر را در نظر داشت : CD71 برای تمایز CD38 اریتروئید، CD10 برای میلوئید، CD33 برای لغفه‌ی T- لنفوئید و CD7/CD5 برای B- لنفوئید. شکل ۱-۶- نحوه تکامل سلولهای بنیادی را به سلولهای خونی نشان می‌دهد.

فاکتورهای رشد خونساز یا انترلوکین^۱ :

خصوصیات :

- ۱) این فاکتورها از نظر بیوشیمیابی محلول یا متصل به غشا بوده و در کنترل خونسازی نقش دارند. ۲) تکثیر و تمایز سلولهای پیش‌ساز را تنظیم و سبب تسهیل عملکرد سلولهای خونی می‌شوند.
- ۳) در مقادیر اندک عمل نموده و توسط انواع مختلف سلولها تولید شده و بر بیش از یک رده سلولی تاثیر می‌گذارند.
- ۴) از جنس گلیکوپروتئین هستند. از انواع آنها می‌توان موارد زیر را ذکر کرد :

- اریتروپویتین (EPO)^۲ : تکثیر، رشد و تمایز پیش سازهای اریتروئیدی را بر عهده دارد، و روی بازوی بلند کروموزم ۷، کد بندی می‌شود. توسط کلیه‌ها و به مقدار کمتر از کبد ترشح، و در اثر هیپوکسی تولید آن تحریک می‌گردد. از نوع گلیکوپروتئین است، و سبب کاهش مدت زمان توقف گلوبولهای قرمز در مغز استخوان می‌شود.

- فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت- ماکروفاز (GM-CSF) : اثر اصلی آن بر پیش سازهای گرانولوسیت ماکروفاز و تحریک عملکرد نوتروفیل‌ها و ماکروفازهای بالغ می‌باشد. بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵ رمزبندی می‌شود. بر پیش سازهای مگاکاریوسیت، اوزینوفیل و اریتروئید نیز موثر است.

- فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) : تحریک تولید گرانولوسیت و افزایش تعداد نوتروفیل در بدن را سبب می‌شود.

- فاکتور محرک کلونی منوسیت- ماکروفاز (CSF-1) یا (M-CSF) : تحریک تولید ماکروفاز و منوسیت و تحریک عملکرد و تکثیر سلولی ماکروفازهای بالغ را بر عهده دارد.

- ترومبوپویتین^۳ : لیگاند برای C-mpl، و تنظیم کننده عمدۀ تکثیر مگاکاریوسیت‌ها و تمایز و تولید پلاکتها و افزایش تعداد پلاکتها در بدن می‌باشد مشابه اریتروپویتین است.

- انترلوکین (IL-1) : تعدیل کننده التهاب بوده، و توسط منوسیتها، سلولهای دندرتیک، لنفوسیت‌ها و تقریباً تمام سلولها تولید می‌شود. تنظیم سیستم ایمنی، ایجاد تب، القای تولید پروتئین فاز حاد، را بر عهده دارد.

¹ - Interleukin

² - Erythropoietin

³ - Thrombopoietin

- انترلوکین ۲ (IL-2) : سبب رشد و فعالیت T، لنفوسیت ها و سلولهای کشنده طبیعی (NK) و افزایش تولید اینترفرون گاما و مهار تولید گلبولهای قرمز، می‌شود.
- انترلوکین ۳ (IL-3) یا Multi-CSF : مثل GM-CSF عمل، و سبب افزایش تعداد ائوزینوفیل‌ها، گرانوسمیت‌ها منوسیت‌ها و ماست سل‌ها می‌شود.
- خانواده گیرنده تیروزین کیناز : گیرنده‌های لیگاند ۳، Flt-3، C-Kit، PDGF (عامل رشد مشتق از پلاکت‌ها) و ۱ CSF-1 از اعضای این خانواده هستند. قسمت خارج سلولی این گیرنده‌ها حاوی سیستئین و قسمت سیتوپلاسمی دارای فعالیت تیروزین کینازی است.
- انترلوکین ۴ (IL-4) : توسط سلولهای T فعال، و ماست سل‌ها تولید، و سلولهای B و ماکروفازها و ماست سل‌ها را فعال می‌کند. تولید ایمونوگلبولین و تولید لنفوسیت‌های T سیتوکسیک و کمکی را تحریک می‌کند.
- انترلوکین ۵ (IL-5) : فعال کردن سلولهای T سیتوکسیک و ترشح ایمونوگلبولینها و تحریک ائوزینوفیلها را سبب می‌شود.
- انترلوکین ۶ (IL-6) : تمایز سلول B و ترشح ایمونوگلبولین‌ها را القا می‌کند. اثر سینرژیستی با اینترلوکین ۱، ۲، ۳، ۴ در تحریک و تکثیر سلولهای میلتوئید، دارد.
- انترلوکین ۷ (IL-7) : تولید سلولهای pre-T و pre-B را تحریک و سبب افزایش تولید سیتوکین توسط منوسیت‌ها می‌شود.
- انترلوکین ۸ (IL-8) : فاکتور جذب کننده شیمیایی نوتروفیلها و منوسیت‌ها و سلولهای T است.
- انترلوکین ۹ (IL-9) : عامل رشد سلول T و ماست سل بوده و تحریک تکثیر اریتروئید و میلتوئید را انجام می‌دهد.
- انترلوکین ۱۰ (IL-10) : مهار تولید اینترفرون گاما و فاکتور نکروزدهنده تومور (TNF)، را سبب می‌شود.
- انترلوکین ۱۱ (IL-11) : افزایش تکثیر سلولهای بنیادی و تشکیل سلولهای B را بر عهده دارد.
- انترلوکین ۱۲ (IL-12) : عامل محرك سلولهای NK و سلولهای CD⁺₄ T و سلولهای CD⁺₈ T می‌باشد.
- انترلوکین ۱۳ (IL-13) : اثرات مشابه IL-4 بر سلولهای B و منوسیت‌ها را داشته سبب آثار ضد التهابی در ماکروفازها و تنظیم عملکرد سلولهای B می‌شود.
- انترلوکین ۱۴ (IL-14) : القای تکثیر لنفوسیت B و مهار تولید ایمونوگلبولین را انجام می‌دهد.
- انترلوکین ۱۵ (IL-15) : در فعالیتهای IL-2 شرکت می‌کند.
- انترلوکین ۱۶ (IL-16) : محرك رشد لنفوسيت‌های CD⁺₄ T و فاکتور کمotaکتیک منوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها می‌باشد.
- انترلوکین ۱۷ (IL-17) : تحریک تولید گرانولوسیت، تولید انواع اینترلوکین و تکثیر سلولهای T را سبب می‌شود.
- انترلوکین ۱۸ (IL-18) : سبب تولید اینترفرون گاما و افزایش فعالیت NK سل می‌شود.

ملکولهای چسبندگی در خون سازی :

این عوامل برای تنظیم واکنشهای بین سلولهای خونساز و فاکتورهای رشد لازم بوده و از مهمترین آنها می‌توان خانواده سوپرژن ایمونوگلوبولین، انتگرین و سلکتین، را ذکر کرد. پروتئین‌های چسبندگی علاوه بر تحریک سلولها، نقش تنظیمی دارند که در بعضی موارد شبیه نقش انترلوکین‌ها می‌باشد.

خونسازی جنینی و بعد از تولد

خونسازی را می‌توان به سه مرحله تقسیم نمود :

۱) مزوبلاستیک : خونسازی از روز ۱۹ زندگی جنینی در جزایر خونی کیسه‌زarde آغاز می‌شود. این جزایر تا هفتة ۸ تا ۱۲ فعال باقی می‌مانند. سلولهای اریتروblast اولیه خصوصیات مگالوبلاستیک دارند. هموگلوبین‌های تولید شده شامل پورتلند، Gower-1 و Gower-2 می‌باشند.

۲) کبدی: و در هفته ششم، خونسازی کبدی آغاز (به میزان کمتر در طحال و گره‌های لنفاوی) و تا هفته هیجدهم کبد عضو خونساز اصلی است. همچنین تولید گلوبولهای سفید و مگاکاربوسیت‌ها نیز تا حدودی وجود دارد. هموگلوبین‌های تولید شده شامل F، A، و A2 می‌باشد
۳) میلوبئید : از نیمه دوم زندگی جنینی به بعد، کانونهای خونسازی در مغز استخوان اهمیت یافته و در زمان تولد، تمام فضای استخوان فعال و از مغز استخوان قرمز پر شده، و خونسازی کبدی متوقف می‌شود.

با افزایش سن، بافت چربی یا زرد جایگزین شده و در دوران کودکی، خون فقط در استخوانهای پهن نظیر جمجمه، مهره‌ها، قفسه سینه، شانه و لگن و بخش‌های ابتدائی استخوانهای دراز، ساخته می‌شوند. در بعضی موارد بیماری مثل میلوفیبروز و متاپلازی میلوبئید، کانونهای خونسازی کبد و طحال دوباره فعال می‌شوند .

فصل ۷ : اریتروپوئز

سلولهای رده اریترووئید

همانطور که گفته شد، اریتروپوئز^۱ به معنی تولید گلوبولهای قرمز بالغ از سلولهای پیش ساز اریترووئیدی است. تنظیم کننده اولیه این پروسه، اریتروپویتین می‌باشد. طی روند خونسازی ۳ بار تقسیم در مدت ۷۲ ساعت، رخ می‌دهد. سنتز هموگلوبین تا مرحله رتیکولوسیت ادامه می‌یابد. تولید رتیکولوسیت از پرونورموبلاست ۳ تا ۵ روز طول می‌کشد. رتیکولوسیت قبل از رها شدن، ۱ تا ۲ روز در مغز استخوان باقی مانده و در خون محیطی بلوغ آن، یک روز زمان لازم دارد(در مجموع، ۷ روز از پرونورموبلاست تا ایجاد گلوبول قرمز بالغ).

برای تعیین علت کم خونی باید اریتروپوئز موثر (تولید و ورود اریتروسیت‌ها به خون محیطی) و اریتروپوئز غیر موثر (انهدام گلوبولها قرمز و نرسیدن آنها به گردش خون محیطی) را بررسی کرد.

۱) پرونورموبلاست^۲ :

اولین سلول قابل تشخیص، و بزرگترین سلول رده اریتروسیتی می‌باشد و در طی تقسیم میتوز، بین ۸ تا ۳۲ (متوسط ۱۶ عدد) اریتروسیت بالغ ایجاد می‌کند. کروماتین ظریف، یک تا دو هستک، ۱۲ تا ۲۰ میکرومتر قطر، غشای هسته مشخص، دارد و نام دیگر آن روبری بلاست^۳ است. بیشترین نسبت هسته به سیتوپلاسم (۱:۸) را در رده اریترووئیدی، دارد.

۲) نورموبلاست بازوویلی^۴ یا پروروبی سیت^۵ :

سنتز هموگلوبین در این مرحله آغاز می‌گردد. سلول با ۲ بار تقسیم، ایجاد ۴ نورموبلاست پلی کروماتوفیلی می‌کند. ۱۵-۱۰ میکرومتر قطر، کروماتین فشرده و اندکی خشن‌تر است. سیتوپلاسم به علت وجود RNA بازوویل می‌باشد و هستک ممکن است دیده شود.

۳) نورموبلاست پلی کروماتوفیلی^۶ یا روبری سیت^۷ :

پلی کروماتیزی به معنی، مخلوط رنگ قرمز و هموگلوبین و رنگ آبی RNA است. سنتز هموگلوبین در این مرحله افزایش یافته و از مقدار RNA کاسته می‌گردد. آخرین مرحله در رده اریترووئیدی است که قدرت تقسیم را دارا می‌باشد. ۱۵-۱۰ میکرومتر قطر داشته، و کروماتین از فشردگی متوسطی، برخورد دار است.

¹ - Erythropoiesis

² - Pronormoblast

³ - Rubriblast

⁴ - Basophilic Normoblast

⁵ - Prorubricyte

⁶ - Polychromatic normoblast

⁷ - Rubricyte

۴) نوروموبلاست ارتوکروماتیک^۱ یا متاروبری سیت^۲ :

آخرین مرحله در رده اریتروئید است که هسته در آن وجود دارد، و با انقباضات و نوسانات سیتوپلاسمی هسته، از سلول، بیرون رانده می‌شود. قادر به سنتز DNA و تقسیم سلولی نیست و اغلب با عنوان گلبول قرمز هسته‌دار (NRBC)، در خون محیطی گزارش می‌شود.
۸ تا ۱۰ میکرومتر قطر، کروماتین فشرده و هسته کوچک و پیکتویک است.

۵) رتیکولوسیت^۳ :

اندکی بزرگتر از اریتروسیت بالغ با باقیمانده‌ای از RNA است که بصورت دانه‌های بازویلی رنگ گرفته و وضعیت پلی کرومازی را به سلول می‌بخشد. با رنگ‌های خاص مثل نیومتیلن بلو، قطعات RNA بصورت شبکه قابل مشاهده در میکروسکوپ، رنگ می‌گیرند. پس از یک تا دو روز به اریتروسیت بالغ تبدیل می‌شوند. شمارش رتیکولوسیت، اندیس مناسبی برای ارزیابی فعالیت خونسازی موثر مغز استخوان می‌باشد.

اریتروسیت

۶ تا ۸ میکرومتر قطر، ۱۲۰ روز طول عمر داشته و عمل آن انتقال اکسیژن از ریه‌ها به بافتها و سلولها (بوسیله هموگلوبین) است. ۹۰٪ آنرا هموگلوبین و ۱۰٪ آب، تشکیل می‌دهد. قابلیت انعطاف آن، سبب عبور آن از رگ‌های کوچک می‌شود. آنزیم‌های سنتز پروتئین و چربی را از دست داده و در نتیجه متابولیسم محدودی را دارا می‌باشد. برای انجام عملکرد و زندگاندن، اریتروسیت باید دارای غشای سالم سلولی باشد. پایداری RBC، مستلزم وجود ATP کافی است که از گلیکولیز حاصل می‌شود. برای تامین سلامتی گلبول قرمز، ۴ سیستم عمل می‌کنند. ۱) دوره امبدن میرهوف^۴ ۲) شانت هگروزمنوفسفات^۵ که از ابانته شدن آب اکسیژنه در اریتروسیت جلوگیری می‌کند. آب اکسیژنه هموگلوبین را دناتوره می‌نماید^۳ ۳) آنزیم مت هموگلوبین ردکتاز که آهن را بصورت فریک نگه می‌دارد. ۴) شانت راپاپورت لوبرینگ^۶ که تحويل اکسیژن را به بافتها تنظیم می‌کند.

تخرب اریتروسیت :

اسیدسیالیک غشا در اریتروسیت‌های پیر، کاهش یافته و سیالوگلیکوفورین یا آنتی ژن کهولت^۷، با آنتی بادی‌های میزبان تماس یافته، و در نتیجه گلبول قرمز به علت مقاومت کمتر در زمان عبور از پولپ قرمز طحال، تخریب می‌شود. در هر ثانیه، سه میلیون اریتروسیت به طور طبیعی تخریب می‌شوند. در بعضی حالات بیماری مثل کم خونی همولیتیک خود اینمی با اتصال اتوآنتی بادی‌ها و یا در نقایص ساختمانی یا متابلیک، عمر گلبولهای قرمز کوتاه‌تر شده و بر تخریب اریتروسیت‌ها افزوده می‌شود.

¹ - Orthochromatic normoblast

² -Meta rubricyte

³ -Reticulocyte

⁴ - Embden-meyerhof pathway

⁵ - Hexose monophosphate shunt

⁶ - Luebering Rapaport sunt

⁷ - Sceneseat Ag

پلوغ مگالوبلاستی

در اثر کمبود ویتامین B₁₂ یا اسید فولیک، سلولهای غیر طبیعی مگالوبلاست، به دلیل اختلال در سنتز DNA، ایجاد می‌شوند که در آنها بلوغ هسته ای از بلوغ سیتوپلاسمی عقب‌تر است.

تنظیم تولید اریتروسیت

تعداد اریتروسیت‌ها، توسط تغییر سرعت تولید، تنظیم می‌شود. میزان تولید در اثر کاهش فشار اکسیژن و اختلالات قلبی ریوی بیشتر شده و در نتیجه تعداد رتیکولوسیت‌ها در خون محیطی، افزایش می‌یابد.

میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن توسط ۲ و ۳ دی فسفو گلیسرات (3-DPG) در اریتروسیت، تنظیم می‌شود. فسفاتها با زنجیره β مربوط به هموگلوبین احیا ترکیب و سبب کاهش میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن می‌شوند (مثل شرایط بافت)، در نتیجه اکسیژن از هموگلوبین جدا می‌شود.

هیپوکسی بافتی سبب افزایش هموگلوبین احیا و اتصال آن به DPG-3,2 و کاهش تمایل به اکسیژن شده و در صورت ادامه وضعیت، کاهش مقدار DPG-3,2 ، سبب افزایش گلیکولیز و تولید بیشتر DPG-3,2 می گردد. همچنین هیپوکسی سبب تحریک تولید اریتروپویتین (EPO) و تاثیر آن بر سلولهای بنیادی و تولید پروتئین موبلاست بیشتر می شود. افزایش اریتروپویتین در خون در هیپرپلازی اریتروپویتید و کم خونی آپلاستیک و کاهش آن در پلی سیتمی ورا، و پس از انتقال خون وجود دارد.

سنڌ همو گلوپين

هِم^۱ در سلولهای پیش ساز رده اریتروئید به جز اریتروسیت‌های بالغ و به مقدار کمتر در سایر سلولهای بدن ساخته می‌شود مراحل سنتر به قرار زیر است:

۱) سوکسینیل کوآنزیم A + گلیسین اسید دلتا آمینولولینیک^۲ (ALA) واکنش در میتوکندری به کمک آنزیم ALA سنتتاز صورت می‌گیرد. دفع ALA در مسمومیت با سرب و یا اختلالات آنزیمی در ادرار افزایش، مهربانی دارد.

۲) ملکول ALA پورفوبیلینوژن منوپیرول

آنژیم لازم برای واکنش، ALA- دهیدراز می باشد. دفع پورفوبیلینوژن در پورفیری دوره ای حاد افزایش می یابد.

(۳) ۴ ملکوں پورفویلینوژن ← حلقة تترابیرول اور پورفیرینوژن ۴

۴) اوروپور فیر بیوژن ||| ← کوپر پور فیر بیوژن^۵ ||| ← پرو توپور فیر بیوژن X | ← پرو توپور فیر بیوژن X |

HEME \leftarrow IX پروتوبورفیرین^۶)

در مسمومیت با سرب و کمبود آهن، سطح پروتوبورفیرین آزاد اریتروسیت (FEP) افزایش می‌یابد.

1 - Heme

² - Δ -aminoLevuLinic acid

³-Monopyrrole porphobilinogen

⁴-Uroporphyrinogene III

⁵ - Coproporphyrinogen

⁶ - proto porphyrin

ساخت گلوبین در ریبوزوم سلولهای رده اریتروئید (نرموبلاستها و رتیکولوسیتها) انجام می‌گیرد. کنترل سنتز هم از طریق تنظیم فعالیت ALA سنتتاز صورت می‌باید. ساخت گلوبین تابعی از Heme است.

ساختمان و عمل هموگلوبین :

هموگلوبین A از ۴ گروه Heme و ۲ زنجیره α و ۲ زنجیره β پلی پپتیدی تشکیل یافته است. اتمهای آهن فرو، با شش پیوند با ملکول در ارتباط هستند. ۴ پیوند با نیتروژنهای پیرول Heme، یک پیوند با نیتروژن ایمیدازول مربوط به هیستیدین زنجیره گلوبین و یک پیوند با اکسیژن، وجود دارد. هر گروه Heme به یک ملکول اکسیژن متصل می‌شود.

با توجه به نمودار تفکیک Hb-اکسیژن، (نمودار ۱-۷) نتایج زیر حاصل می‌گردد:

۱) انحراف منحنی به راست : کاهش pH، افزایش دما، افزایش DPG 2,3

۲) انحراف منحنی به چپ : افزایش pH

تخرب گلوبین :

پس از تخریب گلوبولهای قرمز، هموگلوبین آزاد شده و توسط ماکروفازها به پروتوبورفیرین، گلوبین و آهن تجزیه می‌شود. آهن و گلوبین به منابع ذخیره‌ای مربوطه برگشت یافته، و پروتوبورفیرین تجزیه و به بیلی‌روبین تبدیل و دفع می‌شود.

پروتوبورفیرین توسط آنزیم هم اکسیداز با از دست دادن CO₂ به بیلی وردین تبدیل و آنهم به بیلی‌روبین احیا شده و توسط آلبومین به کبد حمل و در آنجا با گلوكورونید، کونزروگه، و در صفراء دفع می‌گردد. در روده‌ها، بیلی‌روبین به اوروبیلینوژن^۱، مزوبیلی روبینوژن^۲، استرکوبیلینوژن^۳ تبدیل می‌شود.

برای تخمین میزان شکسته شدن هموگلوبین از روش‌هایی مثل اندازه گیری CO بازدمی، و اوروبیلینوژن مدفوع استفاده می‌گردد.

بررسی اریتروپوئز مؤثر :

شمارش رتیکولوسیت : وجود رتیکولوسیت، نشانه تولید گلوبول توسط مغز استخوان است، لذا پس از کاهش هماتوکریت باید در صورت موثر بودن اریتروپوئز، تولید رتیکولوسیت بیشتر شده، و در عرض یک هفته تعداد آن به ۲ یا ۳ برابر افزایش پیدا کند (به شرط وجود منابع کافی آهن).

شمارش رتیکولوسیت براساس مقدار هماتوکریت باید اصلاح شود با توجه به جدول ۱-۷، اگر میزان هماتوکریت به ۳۵ کاهش یافته و درصد رتیکولوسیت ۴ درصد و تعداد گلوبولهای قرمز $10^9 \times 10^9 / L \times 10^9 / 75 = 1.33$ باشد، تعداد رتیکولوسیت ها $10^9 \times 150 = 150,000$ خواهد بود، و در مقایسه با شمارش رتیکولوسیت طبیعی که حدود $10^9 \times 50 = 50,000$ است، در نتیجه تعداد رتیکولوسیت‌ها حدود ۳ برابر مقدار طبیعی

می‌باشد، ولی با توجه به جدول زیر باید این مقدار به علت افزایش زمان بلوغ اصلاح شود یعنی : $2 = \frac{1}{1/5}$

بنابراین در این بیمار، تولید گلوبولهای قرمز دو برابر مقدار طبیعی است.

¹ - Urobilinogen

² - Mesobilirubinogen

³ - Stercobilinogen

جدول ۱-۷- مدت بلوغ رتیکولوسیت با توجه به میزان هماتوکریت

هماتوکریت (درصد)	مدت بلوغ رتیکولوسیت (بر حسب روز)
۴۵	۱
۳۵	۱/۵
۲۵	۲
۱۵	۲/۵

برای بررسی اریتروپوئز موثر، می‌توان با استفاده از آهن رادیواکتیو، مصرف آهن در اریتروسیت را نیز محاسبه نمود.

فصل ۸ : لکوپوئز

لکوپوئز^۱، پروسه‌ای است که در طی آن، گلبولهای سفید تمایز و تکثیر می‌یابند. لکوپوئز در مغز استخوان صورت می‌گیرد به جز لنفوسيتها که در تیموس و مغز استخوان و بافت‌های لنفاوی، تکثیر می‌یابند. لکوسیت‌ها براساس عملکرد، منشا، و مرفلوژی، طبقه‌بندی می‌شوند، و شامل نوتروفیل، اوزینوفیل و بازووفیل و لنفوسيت و منوسیت می‌باشدند.

گرانولوسیت‌ها

گرانولوپوئز تولید گرانولوسیت‌های بالع یعنی نوتروفیل، اوزینوفیل و بازووفیل را بر عهده دارد. تبدیل مرحله بلاست به اشکال بالع و ورود به خون محیطی ۴ روز طول می‌کشد. نوتروفیل و بازووفیل و اوزینوفیل دارای ۶ مرحله مرفلوژیک می‌باشند. گرانولوسیت‌ها، سلولهایی هستند که دارای گرانولهای قابل مشاهده بوده و براساس نوع گرانولها تقسیم بندی می‌شوند.

گرانولهای نوتروفیل حاوی اسید فسفاتاز، اسید هیدرولاز، پرکسیداز، مورامیداز، لاكتوفرین می‌باشند که برای عملکرد فاگوسیتی سلول ضروری هستند.

گرانولهای اوزینوفیل شامل پراکسیداز، اسید فسفاتاز و آنزیم‌های پروتئولیتیک بوده، ولی فاقد فسفاتاز فلیائی هستند. عملکرد اوزینوفیل در آرژی، عفونتهای انگلی، مهم می‌باشد. اوزینوفیل در حقیقت یک سلول بافتی اولیه بوده و مدت زمان بسیار کوتاهی را در خون محیطی سپری می‌کند.

گرانولهای بازووفیل حاوی هیستامین، هپارین، کندروتین سولفاتها می‌باشند، که در واکنشهای ازدیاد حساسیت فوری، اهمیت دارند.

جدول ۱-۸- اعمال گرانولوسیتها

نوع سلول	عمل
نوتروفیل	دفاع بدن در برابر باکتریها و اجرام خارجی و برداشت سلولهای مرده
اوزینوفیل	دفاع در برابر انگلها و محدود کردن واکنشهای آرژیک
بازووفیل	شرکت در واکنشهای ازدیاد حساسیت فوری با آزاد کردن هیستامین و هپارین از گرانولهای بازووفیلی

سلول اجدادی مشترک نوتروفیلها و منوسیت (CFU-GM) پس از تقسیم، سلولهای پیش‌ساز گرانولوسیت‌ها (CFU-G) و منوسیت‌ها (CFU-M) را می‌سازند. CFU-G و CFU-M تحت تاثیر عوامل محرک به ترتیب میلوبلاستها و منوبلاستها را ایجاد می‌کنند.

بلغن نوتروفیل، از میلوبلاست تا نوتروفیل بالع حدود ۱۰ تا ۱۴ روز طول می‌کشد. در رده گرانولوسیت‌ها چند مرحله وجود دارد :

۱) مرحله میتوزی^۲ یا مرحله‌ای که در آن، تکثیر صورت می‌گیرد، شامل سلولهایی که قادر به تقسیم میتوزی هستند.

۲) مرحله بعد از میتوز^۳ یا مرحله‌ای که طی آن، تمایز صورت گرفته است، و شامل سلولهایی می‌باشد که میتوز انجام نمی‌دهند.

۳) مرحله ذخیره‌ای^۱ که به دو حوزه حاشیه‌ای^۲ و حوزه در گردش^۳ تقسیم می‌شود. حوزه حاشیه‌ای، نوتروفیل‌هایی را در بر می‌گیرد که به اندوتلیوم رگ‌ها چسبیده، و زمانی که نیاز به وجود نوتروفیل‌ها، افزایش یابد، به حوزه در گردش وارد می‌شوند. حوزه در گردش،

¹ - Leukopoiesis

² - Mitotic pool or proliferation pool

³ - Postmitotic pool

نوتروفیل هایی را شامل است که به عنوان شمارش گلبولهای سفید یا WBC، مطرح هستند. در کمتر از یک روز پس از ورود به خون، نوتروفیل از جریان خون به بافتها وارد شده و اگر در تشکیل اگزودای التهابی مصرف نشود، در عرض چند روز از طریق ترشحات برونش، بzac، دستگاه گوارش و ادرار از بدن خارج، و یا توسط سیستم رتیکولواندو تلیال تخریب می‌شود.

^۴ میلوبلاست

اولین سلول رده گرانولوسیتی در مغز استخوان است. قطر ۱۵ تا ۲۰ میکرومتر، هسته بزرگ و مدور تا بیضی شکل، کروماتین به صورت رشته‌های ظریف، هستک یک تا ۵ عدد به رنگ آبی و گرد، سیتوپلاسم کم رنگ، آبی روشن و فاقد گرانول، نسبت $\frac{N}{C}$ ۵ تا ۷ به یک می‌باشد.

^۵ پرومیلوسیت

اندازه ۱۲-۲۱ میکرومتر، شکل هسته بزرگ و گرد تا بیضی به رنگ آبی تیره، کروماتین ظریف ولی در بعضی قسمتها ضخیم تر است. هستک ۲ تا ۳ عدد، سیتوپلاسم افزایش یافته، گرانولهای غیر اختصاصی یا اولیه یا آزووفیلیک در سیتوپلاسم وجود دارند. نسبت $\frac{N}{C}$ ۲ تا ۵ به یک می‌باشد.

^۶ میلوسیت

اندازه ۱۰ تا ۱۸ میکرومتر، هسته بزرگ، گرد یا بیضی با کروماتین خشن تر به رنگ آبی، فاقد هستک، در سیتوپلاسم، گرانولهای اختصاصی یا ثانویه ظاهر می‌شوند. آخرین سلولهای با قابلیت تقسیم میتوزی می‌باشند. نسبت $\frac{N}{C}$ ۳ تا ۴ به یک است.

^۷ متامیلوسیت

۱۰ تا ۱۶ میکرومتر، هسته کلیوی یا لوبیایی شکل با کروماتین فشرده و خشن به رنگ آبی ارغوانی، سیتوپلاسم افزایش یافته و رنگ آن صورتی و پر از گرانولهای اختصاصی بوده و تعداد گرانولهای اولیه اندک است.

^۸ سلول باند

¹ - Storage pool

² - Marginal pool

³ - Circulating pool

⁴ - Myelocyte

⁵ - Promyelocyte

⁶ - Myelocyte

⁷ - Metamyelocyte

⁸ - Juvenile or Band or stab cell

قطر ۱۰ تا ۱۵ میکرومتر، هسته به شکل S یا C یا رنگ ارغوانی با کروماتین فشرده، سیتوپلاسم صورتی مایل به بنفش و تعداد بیشتری از گرانولهای اختصاصی را دارا می‌باشد.

^۱ نوتروفیل

قطر ۱۰ تا ۱۵ میکرومتر هسته دارای ۲ تا ۵ لوب به رنگ ارغوانی تیره و کروماتین خشن و فشرده، سیتوپلاسم حاوی گرانولهای اختصاصی محتوی آنزیم‌های کلژنаз و مورامیداز و گرانولهای غیراختصاصی یا آزروفیل دارای آنزیم‌های لیزوژومی مثل اسید فسفاتاز، پراکسیداز و مورامیداز، می‌باشد. تعداد گرانولهای اختصاصی دو برابر گرانولهای آزروفیل است. گرانولهای نوع سوم که از نظر اندازه مشابه گرانولهای اختصاصی هستند، حاوی ژلاتیناز می‌باشند. نوتروفیلهای در دفاع علیه بیماری‌های عفونی اهمیت داشته و برای بخش FC از IgG و کمپلمان C₃، گیرنده دارند، و به ذرات پوشیده از این اجزا چسبیده، و آنها را می‌بلعند.

^۲ ائوزینوفیل :

از سلولهای پیش ساز متعهد ائوزینوفیل یعنی CFU-EO در مغز استخوان تولید و تمایز می‌بایند. اولین مرحله قابل تشخیص، میلوسیت ائوزینوفیلی است که از میلوبلاست جداگانه‌ای مشتق شده است. اندازه ائوزینوفیل ۱۰ تا ۱۵ میکرومتر، هسته دارای یک تا سه لوب، به رنگ ارغوانی تیره، سیتوپلاسم حاوی گرانولهای اختصاصی ائوزینوفیل می‌باشد(شکل ۸-۸ و شکل رنگی ۱-۸). گرانولهای اختصاصی دارای MBP^۳ یا پروتئین بازی اصلی است که برای انگلها و سلولها سمی بوده و هپارین را خنثی و آزاد شدن هیستامین از بازوفیلهای را القا می‌کند. در گرانولهای اختصاصی همچنین،

۱) پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل یا ECP^۴ (که سبب کوتاه شدن زمان انعقاد می‌شود)،

۲) نوروتوکسین مشتق از ائوزینوفیل یا EDN و

۳) پروتئین X ائوزینوفیل، وجود دارد.

نیمه عمر ائوزینوفیل در خون ۱۰ تا ۱۸ ساعت و در بافت‌ها ۱۰۰ برابر خون است. اعمال ائوزینوفیل عبارتند از :

۱) نقش فاگوسیتی

۲) تعدیل پاسخهای التهابی

۳) از بین بردن کرمها

۴) شرکت در واکنشهای حساسیت، آسم و بیماریهای میوکاردیال

۵) بیگانه‌خواری کمپلکس‌های آنتی ژن-آنتی بادی

¹ - Neutrophil

² - Eosinophil

³ - Major basic protein

⁴ - Eosinophilic cationic protein

^۱ بازوفیل

از سلولهای پیش ساز CFU-Baso در مغز استخوان تولید و تمایز می‌یابد. اولین مرحله قابل تشخیص میلوسیت بازوفیلی است. گرانولهای بازوفیل حاوی هیستامین، هپارین و پراکسیداز می‌باشد. بازوفیل هیستامین و ECFA^۲ را ذخیره می‌کند. در زمان تحریک، ماده SRSA^۳ یا ماده با واکنش آهسته مربوط به آنافیلاکسی و فاکتور فعال کننده پلاکت یا PAF^۴ را سنتز و آزاد می‌نماید. گرانولهای بازوفیل رنگ آبی بنفش تیره داشته و نامنظم و غیربکنواخت می‌باشند. بازوفیلها در واکنشهای افزایش حساسیت زودرس مثل آسم آلرژیک (به واسطه ایمونوگلوبین E) نقش داشته، و سبب تجمع ائوزینوفیلها (به واسطه آزادسازی ECFA) می‌شوند. بازوفیل ۱۰ تا ۱۵ میکرومتر قطر، هسته یک تا سه لوب به رنگ ارغوانی تیره با کروماتین خشن و فشرده و دارای گرانولهای آبی تیره در سیتوپلاسم می‌باشد (شکل ۸-۹ و شکل رنگی ۱-۸). ماست سل^۵ یا بازوفیل بافتی از سلولهای بافت همبند با منشا مزانشیمی است که در خون دیده نمی‌شود، ولی در تمام بافت‌های بدن مثل مغز استخوان، تیموس و طحال وجود دارد. بزرگتر از بازوفیل بوده و هسته در زیر گرانولهای قرمز ارغوانی فراوان مخفی است گرانولهای ماست سل بر خلاف بازوفیل دارای سروتونین و آنزیمهای پروتولیتیک می‌باشند.

رده منوسیت و ماکروفاز

سلولهای رده منوسیتی مثل نوتروفیل از سلولهای CFU-GM مغز استخوان منشا می‌گیرد. بلوغ منوسیتها در مغز استخوان طی ۲ یا ۳ تقسیم میتوزی حدود ۶۰ ساعت طول کشیده و پس از آن به خون محیطی راه می‌یابند. در مغز استخوان ذخیره منوسیت وجود نداشته و در خون محیطی در دو حوزه حاشیه‌ای و در گردش تقسیم می‌گردند. منوسیت‌ها ۱۲ تا ۱۴ ساعت در خون محیطی حضور داشته و سپس به بافت‌ها وارد و به ماکروفازها تبدیل و ماهها تا سالها زنده باقی می‌مانند. منوسیت‌ها و ماکروفازهای تمایز یافته بخشی از سیستم فاگوسیت‌های تک هسته‌ای^۶ (MPS) می‌باشند. ماکروفازهای کبدی را - سلولهای کوپفر^۷ می‌نامند.

اعمال منوسیت :**منوسیت‌ها دارای چند عملکرد می‌باشند :**

- ۱) با فاگوسیتوز مواد مختلف، از بدن محافظت می‌کنند. منوسیت‌ها سلولهای مرده یا در حال مرگ، باکتریها، قارچها و ویروسها را از بین می‌برند. در زمان عفونت پس از افزایش نوتروفیلها، منوسیتها نیز ازدیاد یافته و به نوتروفیل‌ها کمک می‌کنند.
- ۲) منوسیت‌ها در پردازش آنتی ژنهای اختصاصی برای تشخیص توسط لنفوسیتها و انجام واکنشهای بعدی اینمی نقش دارند.

^۱ - Basophil^۲ - Eosinophil chemotactic Factor of anaphylaxis^۳ - Slow-reacting Substance of anaphylaxis^۴ - Platelet – activating Factor^۶ - Mono nuclear phagocytic system(MPS)^۷ - Kupffer's cells

(۳) منوسيت ها به عنوان عوامل ضد تومور در تشخيص عوامل خودی یا غيرخودی موثرند.

(۴) منوسيت ها تولید و ترشح مواد مختلف نظیر ليزوزوم ها، فاكتورهای محرکه کلني (CSF)، ترومبوپلاستین مواد فعال کننده پلاکتی و کمپلمان را بر عهده دارند.

مراحل بلوغ منوسيتی :

^۱ منوبلاست

در مغز استخوان طبیعی، تشخيص منوبلاست از میلوبلاست امکان پذیر نیست. اندازه سلول ۱۲ تا ۲۰ میکرومتر، هسته گرد تا بیضی به رنگ آبی صورتی یا قرمز ارغوانی و کروماتین ظریف دارای صفر تا سه هستک، سیتوپلاسم بازوویلی و یکنواخت و فاقد گرانول می‌باشد.

^۲ پروممنوسيت

اندازه ۱۴ تا ۱۸ میکرومتر، هسته بیضی شیاردار با کروماتین نسبتاً متراکم به رنگ قرمز صورتی یا ارغوانی و حاوی صفر تا دو هستک، سیتوپلاسم آبی خاکستری و دارای گرانولهای آزروفیل ظریف می‌باشد.

منوسيت :

اندازه ۱۲ تا ۲۰ میکرومتر، هسته نعل اسپی به رنگ ارغوانی و کروماتین با تراکم بیشتر، سیتوپلاسم آبی خاکستری، دارای گرانولهای ظریف و غبارمانند و واکوئل می‌باشد.

گرانولها در پروممنوسيت، منوسيت و ماکروفاژها، حاوی اسیدهیدرولاز، آريل سولفاتاز، واستراز غیر اختصاصی و پراکسیداز هستند.

^۳ ماکروفاژ

اندازه ۲۰ تا ۵۰ میکرومتر، هسته گرد تا بیضی به رنگ آبی ارغوانی و کروماتین مشبك و یک تا دو هستک، سیتوپلاسم دارای واکوئل و به رنگ آبی آسمانی و گرانولهای آزروفیل خشن می‌باشد.

آنی ژن CD4 علاوه بر T - سل های کمکی، بر روی منوسيت ها و ماکروفاژها نیز وجود دارد، لذا ویروس HIV علاوه بر سلولهای T کمکی، منوسيت ها و ماکروفاژها را نیز آلوده می‌کند.

رده لنفوسيتها

لنفوسيتها در تشخيص آنتی ژن و صدور پاسخ ايمني نقش داشته، و به دو گروه لنفوسيت های T، B تقسيم می‌شوند. بلوغ سلولهای T در تيموس و سلولهای B در مغز استخوان و اعضای لنفاوی محیطی صورت می‌گیرد. لنفوسيت های T، ۸۰ تا ۶۰ درصد سلولها را در حوزه لنفوئیدی تشکیل می‌دهند. محل اولیه بلوغ لنفوسيت B در پرندگان، بورسافابریسیوس، و در انسان در هفته ۸ تا ۹ جنینی در کبد، و پس از تولد، تمایز لنفوسيت های B در مغز استخوان صورت گرفته و سپس در غدد لنفاوی، طحال، و سایر بافت های لنفاوی توزيع می‌شوند. تمایز نهائی آنها، تبدیل لنفوسيت B به پلاسمما سل در حضور سلولهای T و ماکروفاژ و آنتی ژن می‌باشد. لنفوسيت های B ۲۰ تا ۱۰ درصد لنفوسيتها را تشکیل می‌دهند.

¹ - Monoblast

² - Promonocyte

³ - Macropage

نوع سوم لنفوسيتها که خصوصيات T و B را ندارند، لنفوسيت های $null$ را تشکيل می‌دهند، و کمتر از ۱۰ درصد جمعیت لنفوسيتها را شامل هستند. اکثر لنفوسيتها عمر طولانی حدود ۴ تا ۱۰ سال دارند اما عمر بعضی از آنها حدود ۳ تا ۴ روز است.

عملکرد لنفوسيتها

لنفوسيتهاي B در سیستم ایمنی همورال مسئول سنتز آنتی بادی و پاسخ به آنتی ژن می‌باشند. لنفوسيت های T در سیستم ایمنی سلولی، نابودی تومور، رد پیوند، دفاع در برابر عوامل درون سلولی و ازدیاد حساسیت تاخیری، نقش دارند. لنفوسيت های T همچنین تنظیم واکنشهای ایمنی همورال را از طریق کمک یا مهار فعالیت لنفوسيت های B ، و تنظیم فعالیت های خونسازی را به وسیله تولید فاکتورهای محرک کلی (CSF) بر عهده دارند.

مراحل بلوغ لنفوسيت ها :

لنفوبلاست^۱

اندازه ۱۰ تا ۲۰ میکرومتر، هسته گرد یا بیضی با غشای هسته مشخص، رنگ هسته آبی ارغوانی، کروماتین خشن‌تر از میلوبلاست می‌باشد

نسبت $\frac{N}{C}$ ۴ تا ۷ به یک می‌باشد. هستک صفر تا سه عدد، سیتوپلاسم بازووفیلی و فاقد گرانول است .

پرولنفوسيت^۲

اندازه ۹ تا ۱۸ میکرومتر، هسته گرد به رنگ آبی تا قرمز ارغوانی ، کروماتین خشن، سیتوپلاسم بازووفیلی و فاقد گرانول است

لنفوسيت کوچک

اندازه ۷ تا ۱۰ میکرون، هسته گرد تا بیضی به رنگ آبی ارغوانی با کروماتین خشن، و سیتوپلاسم اندک بدون گرانول یا بندرت با گرانولهای آزووفیل می‌باشد .

لنفوسيت بزرگ

اندازه ۱۲ تا ۱۶ میکرون، هسته گرد تا بیضی به رنگ آبی ارغوانی با کروماتین خشن، و سیتوپلاسم بیشتر می‌باشد سیوپلاسم ممکن است حاوی چند گرانول آزووفیل باشد

لنفوسيت واکنشی^۳ یا آتی پیک

اندازه ۱۰ تا ۲۰ میکرومتر، هسته گرد، ارغوانی قرمز، کروماتین ظریف تا خشن، سیتوپلاسم آبی رنگ که در قسمتهای حاشیه ای پر رنگ‌تر می‌باشد .

پلاسما سل

اندازه ۱۰ تا ۲۰ میکرون ، هسته گرد یا بیضی و خارج از مرکز به رنگ آبی ارغوانی تیره و کروماتین خشن و متراکم با سیتوپلاسم بازووفیلی و منطقه روشن در دور هسته، و بدون گرانول می‌باشد.

¹ - Lymphoblast

² - Prolymphocyte

³ - Reactive Lymphocyte(Atypical Lymphocyte)

سلولهای کشنده طبیعی^۱ (NK) :

سلولهای NK و T، ارتباط تکاملی نزدیکی داشته و احتمال دارد که هر دو پیش ساز مشترک (T/NK) داشته باشند، ولی به احتمال فراوان مغز استخوان، جایگاه اصلی تمایز سلول NK است، گرچه در تیموس نیز، تمایز سلولهای NK مقدور می‌باشد.

بافت لنفاوی ثانویه

شامل طحال، گره‌های لنفاوی و بافت لنفوئیدی روده است. لنفوسيتها در اواخر زندگی جنینی و بعد از تولد در بافت لنفاوی ثانویه تولید می‌شوند. اعضای لنفاوی ثانویه از سلولهای B، T تشکیل شده‌اند.

^۱ - Natural killer cell

فصل ۹ : تولید پلاکت

رده ترمبوسیت^۱ یا پلاکت :

تولید پلاکت در نتیجه تمایز استم سل پر قوه در مغز استخوان ، انجام می گیرد. اولین سلول قابل تشخیص در رده پلاکت (در اثر فاکتور محرکه کلني و ترمبوپوئيتين) مگاکاریوبلاست^۲ می باشد.

اندومیتوز^۳ (تقسیم هسته بدون تقسیم سیتوپلاسم یا سلول) در مگاکاریوبلاست سبب ایجاد یک سلول غول آسای چند هسته ای با ۸ تا ۱۸ هسته می شود. بلوغ مگاکاریوبلاست حدود ۵ روز طول می کشد.

پلاکتها از سیتوپلاسم مگاکاریوسیت تولید می شوند. پس از ورود پلاکتها به داخل سینوس ها، حدود ۸ تا ۱۰ روز در جریان خون زنده می مانند. هر مگاکاریوسیت حدود دو هزار تا چهارهزار پلاکت تولید می کند. $\frac{2}{3}$ پلاکتهاي بدن در جریان خون و $\frac{1}{3}$ در طحال به صورت ذخیره‌ای، وجود دارند.

نقش اساسی پلاکتها، شرکت در هموستاز اولیه و حفظ یکپارچگی رگها، از طریق تشکیل میخ پلاکتی^۴ در محل آسیب می باشد تا از خروج خون جلوگیری شود. اگر گاسیون پلاکتی عامل تشکیل میخ پلاکتی است.

مراحل بلوغ پلاکتی

مگاکاریوبلاست :

اندازه ۱۵ تا ۳۵ میکرومتر، هسته گرد یا بیضی به رنگ قرمز ارغوانی، دارای صفر تا ۶ هستک، سیتوپلاسم آبی بازوفیلی و معمولاً بدون

$$\text{گرانول، نسبت } \frac{N}{C} \text{، ۳ تا ۵ به یک می باشد .}$$

پرومگاکاریوسیت :

اندازه ۳۰ تا ۶۰ میکرومتر، هسته گرد یا بیضی دارای ۲ تا ۴ لوب به رنگ قرمز ارغوانی و کروماتین خشن با سیتوپلاسم آبی و دارای گرانولهای آزروفیلی می باشد .

مگاکاریوسیت گرانولر :

اندازه ۴۰ تا ۹۰ میکرومتر، گرانولهای قرمز صورتی در سیتوپلاسم و پراکندگی و افزایش لوبهای هسته دیده می شود.

مگاکاریوسیت بالغ :

اندازه ۴۰ تا ۱۰۰ میکرومتر، هسته، لوبهای متعدد و به رنگ قرمز ارغوانی با کروماتین خشن، سیتوپلاسم آبی کمرنگ تا صورتی و گرنولهای مجتمع به صورت توده های کوچک که در نهایت با فرو رفتن غشاهاي سطحي پلاکتها بصورت قطعات سیتوپلاسمی جدا و رها می شوند .

¹ - Thrombocyte

² - Megakaryoblast

³ - Endomitosis

⁴ - Platelet plug

پلاکت :

اندازه آن یک تا ۴ میکرون و دارای گرانولهای قرمز ارغوانی می باشد عمر آن در جریان خون ۷ تا ۱۰ روز است . ممکن است در بعضی اختلالات مثل میلوفیبروز و ترومباستنی ، پلاکت ژیانت^۱ دیده شود . ژیانت پلاکت از گلبولهای قرمز و یا گرانولوسیتها بزرگتر است.

آزمایش مغز استخوان

مطالعه و بررسی سلولهای خونساز و اختلالات آن به دو روش بیوپسی و آسپیراسیون صورت می‌گیرد و قبل از آن حتماً بایستی خون محیطی بدقت آزمایش شود. مغز استخوان در بزرگسالان ۱۳۰۰ تا ۱۵۰۰ گرم وزن دارد و در عرض چند ساعت تا چند روز ممکن است کاملاً تغییر شکل یابد. محل مناسب برای انجام آسپیراسیون مغز استخوان، استخوان جناغ یا خار خلفی خاصره لگن می‌باشد.

گسترش های مغز استخوان :

بهترین ماده برای تهیه گسترش های مناسب، ذرات خاکستری مغز استخوان است که در زیر میکروسکپ حاوی حفرات نامنظم چربی می‌باشد. وجود ذرات نامنظم چربی در گسترش، نشان دهنده مغز استخوان بودن نمونه است. برای بررسی می‌توان نمونه را با رنگ های رومانوفسکی^۲ رنگ آمیزی نمود.

برای بررسی ذخایر آهن از تست پرل^۳ استفاده می‌شود. در حضور هموسیدرین یا فریتین واکنش آبی پروس ایجاد می‌گردد که در بزرگسالان ۲+ طبیعی است. آهن ذخیر ای مغز استخوان در ماکروفاژها قرار دارد و در موارد زیر زیاد می‌شود : عفونتها، هموکروماتوز، هموسیدروروز، سیروز کبدی، اورمی، سرطان و پس از انتقال خون مکرر. سیدروبلاستها، اریتروblastها دارای یک یا چند ذره آهن هستند که در زمان اختلال اریتروپوئز تعداد آنها افزایش می‌یابد.

آزمایش مغز استخوان

در روز بررسی مغز استخوان باید شمارش کامل سلولهای خونی، پلاکت، رتیکولوسیت از خون محیطی به عمل آید.

تراکم سلولی^۴ مغز استخوان :

نسبت حجم سلولهای خونساز به کل حجم مغز استخوان، تراکم سلولی در نظر گرفته می‌شود معمولاً سلولاریته برای یک استخوان مشخص مثل ایلیاک، اندازه‌گیری و اگر نسبت به سن بیمار بیشتر باشد، مغز استخوان پرسلول^۵ یا هیپرپلاستیک^۶ و در صورتی که کمتر از حد طبیعی باشد، مغز استخوان کم سلول^۱ خواهد بود. تراکم سلولی با افزایش سن کاهش می‌یابد.

¹ - Giant Platelet

² - Romanowsky's

³ - Perl's test

⁴ - Cellularity

⁵ - Hyper cellular

⁶ - Hyperplastic

توزیع سلولها

در زمان کودکی لنفوسيتها غالب هستند. نسبت ميلوئيد به اريتروئيد (M/E)، نسبت کل گرانولوسیتها به اريتروبلاستها است و در نوزادان و شیرخواران تا حدودی بيشتر از دوران کودکی و بزرگسالی می‌باشد. در بزرگسان از $1 : 1/2$ تا $1 : 5$ متغير بوده و در عفونت، لوسما ميلوئیدی مزمن یا هيپرپلازی اريتروئيد نسبت M/E افزایش دارد. کاهش نسبت در مواردی مثل هيپرپلازی سلولهای اريتروئيد و آگرانولوسیتوز دیده می‌شود.

برای بررسی توزیع سلولها حدود ۳۰۰ تا ۱۰۰۰ سلول (متوسط ۵۰۰ سلول) را شمارش افتراقی نموده و درصد هر کدم از انواع سلولی محاسبه گردد.

سلولهای غیرطبیعی یا سلولهای کمیاب :

در بررسی مغز استخوان ممکن است سلولهای زیر دیده شوند :

- ماست سل های بافتی : در کم خونی آپلاستیک، اختلالات میلوپرولیفراتیو، افزایش می‌یابند.
- استئوبلاستها^۱ که سازنده ماتریکس کلاژنی می‌باشند و استئوکلاستها^۲، که استخوان را باز جذب می‌کنند، در هيپرپاراتیروئیدیسم بیماری پازه، تومورمتاستاتیک، شکستگی یا ترمیم استخوانی گزارش شده اند در حالیکه مشاهده این سلولها در بزرگسالان معمول نیست، ولی به مقدار کم در شیرخواران و کودکان وجود دارند.

بررسی نمونه بیوپسی :

نمونه های بافتی برای تشخیص لنفهمها و تومورهای متاستاتیک و همچنین برای تشخیص نوع نشوپلاسم مفید است. همچنین در مواردی نظیر میلوفیبروز و لوسما هیری سل^۳، مغز استخوان را نمی‌توان آسپیره نمود لذا انجام بیوپسی لازم می‌باشد.

تفسیر :

در گزارش مغز استخوان باستی سلولاریته، تعداد مگاکاریوسیتها، نسبت ميلوئيد به اريتروئيد مورد نظر قرار گرفته و نسبت سیدروبلاستها و یافته های غیرطبیعی نیز ذکر شوند.

موارد کاربرد بررسی مغز استخوان :

- ۱) در کم خونیهای میکروسیتی با بررسی ذخیره آهن و سیدروبلاستها برای تقسیم بندی کم خونی.
- ۲) در کم خونیهای ماکروسیتی جهت تشخیص مگالوبلاستی بودن مغز استخوان.
- ۳) در کم خونیهای نرموموستی که اندکس تولید رتیکولوسیتها افزایش نیافته باشد.
- ۴) در موارد نوتروپنی، ترومبوسیتوبنی یا پان سیتوبنی یا لوسما و میلوم مالتیپل، لنفوم
- ۵) تومورهای متاستاتیک مغز استخوان

¹ - Hypoplastic

² - Osteoblast

³ - Osteoclast

⁴ - Hairy cell Leukemia

۶) وجود عفونت هایی نظیر سل و تب مالت برای انجام کشت مغز استخوان

۷) در اختلالات ایمونوگلوبولینها^۸ پاسخ بیمار به درمان اختلالات خونی

بخش سوم

اختلالات گلbul قرمز

فصل ۱۰ - کم خونی

مقدمه

اختلالات اریتروسیتی شامل تغییرات کیفی و کمی در توانایی اریتروسیت برای انجام عملکردهای مناسب خود بوده و شامل دو دسته عمدۀ اریتروسیتوز (افزايش تعداد اریتروسیت‌ها) و آنمی (کاهش تعداد اریتروسیت‌ها یا اختلال در حمل اکسیژن توسط اریتروسیت) می‌باشد.

آنمی^۱ :

آنمی یا کم خونی را می‌توان به چند صورت تعریف کرد:

۱) کاهش تعداد اریتروسیت‌ها در گردش خون

۲) کاهش غلظت هموگلوبین

۳) کاهش هماتوکریت نسبت به محدوده طبیعی.

البته بايستی تغییرات این مقادیر در شرایط مختلف فیزیولوژیک نظیر کاهش مقدار هموگلوبین در سطح دریا و یا افزایش آن در ارتفاعات، را نیز در نظر داشت. هماتوکریت در وضعیت اتفاق خون به علت کاهش پلاسمما و توده گلbulهای قرمز به صورت همزمان، ممکن است طبیعی باشد، و یا اینکه در افزایش حجم خون با وجود افزایش توده گلbulهای قرمز، به دلیل افزایش پلاسمما ممکن است هماتوکریت کمتر از مقدار طبیعی اندازه گیری شود. پس برای تعریف صحیح کم خونی، بايستی، توانایی خون در اکسیژن رسانی به بافتها مورد توجه قرار گیرد.

کاهش در توده اریتروسیتها، کم خونی مطلق و اگر با حجم بیشتر پلاسمما همراه باشد، کم خونی نسبی در نظر گرفته می‌شود. کم خونی نسبی در مواردی مثل حاملگی، ماکروگلوبولینمی و اسپلنومگالی وجود دارد. علل کم خونی مطلق، شامل اختلال تولید و یا افزایش تخریب اریتروسیت‌ها (همولیز) می‌باشد. کم خونی‌ها را می‌توان، بر اساس اندازه گلbul قرمز^۲ (به سه گروه ماکرووسیتی، نورموسیتی، میکروسیتی)، و یا فیزیوپاتولوژی آنمی تقسیم بندی نمود. در مجموع هر دو نوع طبقه بندی به صورت همزمان برای تشخیص افتراقی نوع کم خونی به کار می‌روند.

تشخیص کم خونی :

تشخیص اولیه براساس تاریخچه، بررسی‌های فیزیکی و تعدادی تست آزمایشگاهی صورت می‌گیرد. طبقه بندی اولیه می‌تواند براساس CBC و شمارش رتیکولوسیت انجام شود. تقسیم بندی کم خونی براساس نقايسن عملکردهای گلbulهای قرمز در شکل ۸-۲ آمده است.

علایم بالینی کم خونی‌ها:

علایم بالینی به دلیل کاهش اکسیژن رسانی به بافتها ایجاد می‌شوند و شامل خستگی، تنگی نفس، غشن، سرگیجه، تپش قلب، سردرد می‌باشند. از یافته‌های فیزیکی میتوان رنگ پریدگی، کاهش فشار خون، تب خفیف، سوفل های سیستولی و ادم را نام برد. از عوامل تعديل

1- Anemia

2- RBC mass

کننده کم خونی نیز می‌توان تنظیم جبرانی بروند ده قلب، سرعت تنفس و تغییر در میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن را ذکر کرد. در فصول آینده انواع اختلالات گلوبولهای قرمز براساس فیزیوپاتولوژی مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

فصل ۱۱: آنمی‌های ناشی از اختلال تولید

کم خونی فقر آهن
متابولیسم آهن
کمبود آهن
مراحل ایجاد آنمی فقر آهن
کم خونی مگالوبلاستیک
علل ایجاد کم خونی‌های ماکروسیتیک، مگالوبلاستیک
کمبود B_{12}
متابولیسم اسید فولیک
کم خونی ناشی از بیماریهای مزمن
کم خونی ناشی از بیماریهای کلیوی
کم خونی میلوفتیزیک
کم خونی‌های ناشی از عفونت
کم خونی ناشی از بیماریهای کبدی
کم خونی در بیماریهای غدد درون ریز
کم خونی آپلاستیک
کم خونی فانکوونی
آپلазی خالص گلوبولهای قرمز
کم خونی‌های دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی

متابولیسم آهن:

آهن جزء اصلی هموگلوبین، میوگلوبین و بعضی از آنزیمهای دارای هم و متالوفلاووبروتئین‌ها^۱ می‌باشد. دوسوم آهن تمام بدن در اریترون (نورموبلاستها و اریتروسیت‌ها) قرار دارد. هر میلی لیتر از گلوبولهای قرمز خون حاوی حدود یک میلی گرم آهن است. آهن ذخیره در ماکروفازهای سیستم رتیکوآندوتیلیال به دو شکل فریتین و هموسیدرین وجود دارد. فریتین کمپلکس محلول در آب از نمک فریک و پروتئینی به نام آپوفریتین می‌باشد. هموسیدرین در آب غیر محلول است و از تجمع بلورهای هسته ای فریک اکسی هیدروکسید ($FeOOH$) با پوسته پروتئینی تقریباً تخریب شده، تشکیل یافته است.

آهن لازم برای سنتز هموگلوبین اغلب از تخریب هموگلوبین گلوبولهای قرمز فرسوده حاصل می‌شود. آپو ترانسفرین نوعی بتاگلوبولین است و هر ملکول آن به دو اتم آهن پیوند می‌یابد.

ترانسفرین آهن را به باقیها حمل می‌کند. روزانه حدود یک میلی گرم آهن از راه دستگاه گوارش و بندرت پوست و ادرار دفع می‌شود این مقدار در زنان در زمان قاعدگی حدود دو میلی گرم در روز است. جذب آهن، اغلب در دوازده و قسمت فوقانی ژوژنوم صورت می‌گیرد، و توسط اسکوربات و سیترات تسهیل و توسط فیتابت‌ها و زنان‌ها مهار می‌شود.

¹ - Metalloflavoprotein enzymes

کمبود آهن:

کمبود آهن سبب ایجاد آنمی هیپوکروم میکروسیتیک می‌شود. عوامل زیر سبب ایجاد وضعیت کمبود آهن در فرد می‌شوند.

۱) فقر غذایی: این حالت در نوزادان و یا افراد با رژیم غذایی نامناسب و عفونتهای انگلی مشاهده می‌شود. در کودکان و نوزادانی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند، فقر آهن به کم خونی شیر معروف است. کمبود آهن در رژیم غذایی به عنوان تنها عامل فقر آهن در بزرگسالان، معمول نیست، مگر اینکه عوامل مساعد کننده مثل سوء جذب یا خونریزی وجود داشته باشد.

کمبود آهن احتمالاً شایع‌ترین علت کم خونی در جهان است، و کودکان به ویژه در سنین ۶ ماهگی تا دو سالگی مستعد فقر آهن می‌باشند.

۲) سوء جذب : سوء جذب آهن پس از اعمال جراحی مثل گاسترکتومی و سندروم های سوء جذب مزمن مثل اسپرو یا بیماری سلیاک پیش می آید.

۳) انتقال نامناسب آهن به دلیل کمبود ترانسفرین : در شرایط التهابی مثل آرتربیت روماتوئید مزمن دیده می‌شود.

۴) دفع بیش از حد آهن: خونریزی از زخم های مخاطی معده و روده، اختلالات عادت ماهیانه و هموروئید سبب فقر آهن می گردد .

۵) افزایش نیاز: در کودکان در حال رشد و زنان حامله و دوران شیردهی نیاز بیشتری به آهن وجود دارد. در انتهای سه ماهه دوم بارداری، میزان نیاز روزانه آهن تا ۵ الی ۶ میلی گرم افزایش می‌باید.

کمبود آهن سبب افزایش میزان جذب سرب و آهن شده، و در نتیجه ممکن است در کمبود آهن، مسمومیت با سرب نیز وجود داشته باشد.

مراحل ایجاد آنمی فقر آهن:

هنگامی که دفع آهن بیش از جذب آن باشد، تعادل منفی آهن ایجاد و سبب کاهش آهن ذخیره و فریتین پلاسما و همچنین افزایش ظرفیت اتصالی آهن پلاسما می گردد. این مرحله تخلیه آهن^۱ نامیده می‌شود. سپس آهن پلاسما و درصد سیدروبلاست های مغز

استخوان کاهش پیدا کرده و به علت کاهش سنتز Heme ، پروتوبورفیرین گلbulهای قرمز افزایش می‌باید، ولی هنوز عالیم کم خونی وجود ندارد، این مرحله اریتروپوئزیا کمبود آهن^۲ نامیده می‌شود. در مرحله سوم کم خونی فقر آهن پیش می‌آید که در آن، علاوه بر

عالیم شایع کم خونی ممکن است، رخمهای گوشدهان، خاک خواری^۳ و ناخنها فاسقی شکل^۴ دیده شود.

عالیم بالینی :

عالیمی مثل خستگی، تاکسی در رشد، خواب آلودگی، پوست بی رنگ، التهاب زبان ، ناخن فاسقی، خاک خواری وجود دارد.

عالائم آزمایشگاهی:**عالیم خون محیطی :**

۱) ابتدا کم خونی نورموکروم نورموسیتیک و در مرحله بعد، کم خونی میکروسیتیک هیپوکروم و پوئی کیلوسیتوز ایجاد می‌شود

۲) درصد ریکولوسیتها، مقدار هموگلوبین و هماتوکریت و گلbulهای سفید و MCV کاهش پیدا می کند.

۳) پلاکت ها ممکن است ، کمتر یا بیشتر از حد طبیعی باشند.

۴) RDW افزایش می‌باید

¹ - Iron-store depletion

² - Iron – deficient erythropoiesis

³ - Pica

⁴ - Koilonychia

۵) آهن سرم نیز که مقدار طبیعی آن $50-160 \text{ mg/dl}$ است به کمتر از 50 کاهش و **TIBC** افزایش نشان می‌دهد، ولی به دلیل قابل تغییر بودن مقادیر آهن و **TIBC** در شرایط مختلف، برای تشخیص بیماری چندان قابل اعتماد نیستند. در ضمن حاملگی و داروهای ضد خوراکی **TIBC** را افزایش می‌دهند.

۶) درصد اشباع **TIBC** (نسبت آهن سرم به **TIBC**) که در حالت طبیعی $33-55$ درصد است، در کم خونی فقر آهن کاهش یافته و به کمتر از 15 درصد می‌رسد، ولی در کم خونی ناشی از بیماریهای مزمن 20 تا 25 درصد می‌باشد، لذا برای تشخیص از کارایی بهتری برخوردار است. مقدار آهن در شباهنگ روز تغییرات عمدہ ای تا 30% داشته و بیشترین مقدار آن در هنگام صبح و کمترین مقدار آن در بعد از ظهر دیده می‌شود. مقدار فریتین کاهش یافته ولی در بد خیمی‌ها و التهاب افزایش نشان می‌دهد.

۷) پروتپورفیرین آزاد گلبولهای قرمز (FEP) در کم خونی فقر آهن و آنمی سیدروبلاستیک افزایش ولی در تالاسمی مینور طبیعی می‌باشد.

گیرنده‌های سرمی ترانسفرین (TfR) در کم خونی فقر آهن افزایش، ولی در آنمی آپلاستیک کاهش می‌یابند. آنمی فقر آهن را بایستی از سایر کم خونی‌های هیپوکروم میکروسیتیک تشخیص داد. (جدول ۱۱-۱)
علایم مغز استخوان

نورموبلاستها کوچکتر از اندازه طبیعی و مقدار هموگلوبین در سیتوپلاسمشان اندک است. سیدروبلاست‌ها کاهش یافته و هموسیدرین وجود ندارد، ولی در کم خونی ناشی از بیماریهای مزمن ذخایر هموسیدرین افزایش می‌یابد.
درمان:

بررسی علت ایجاد کمبود آهن و رفع آن توصیه می‌شود. پس از درمان، تابلوی علایم خونی بهبود پیدا کرده و هموگلوبین افزایش می‌یابد. بهتر است برای پر شدن ذخایر آهن، درمان تا 2 ماه بعد از رفع علائم، ادامه یابد.

ذخایر مغز استخوان	اشباع آهن	TIBC	آهن	وجود دانه‌های بازووفیلیک	آنیزوسیتو / پویی کیلوسیتوز	علت
↑ یا طبیعی	↑ یا طبیعی	↓ یا طبیعی	↑ یا طبیعی	+	+/-	تالاسمی
↓	↓	↑	↓	-	+	کمبود آهن
↑	↓	↓	↓	-	-	آنمی بیماری مزمن
↑	↑	↓ یا طبیعی	↑	+	+	آنمی سیدروبلاستی ارشی
↑	↑	↓ یا طبیعی	↑	+	+/-	آنمی سیدروبلاستی اکتسابی

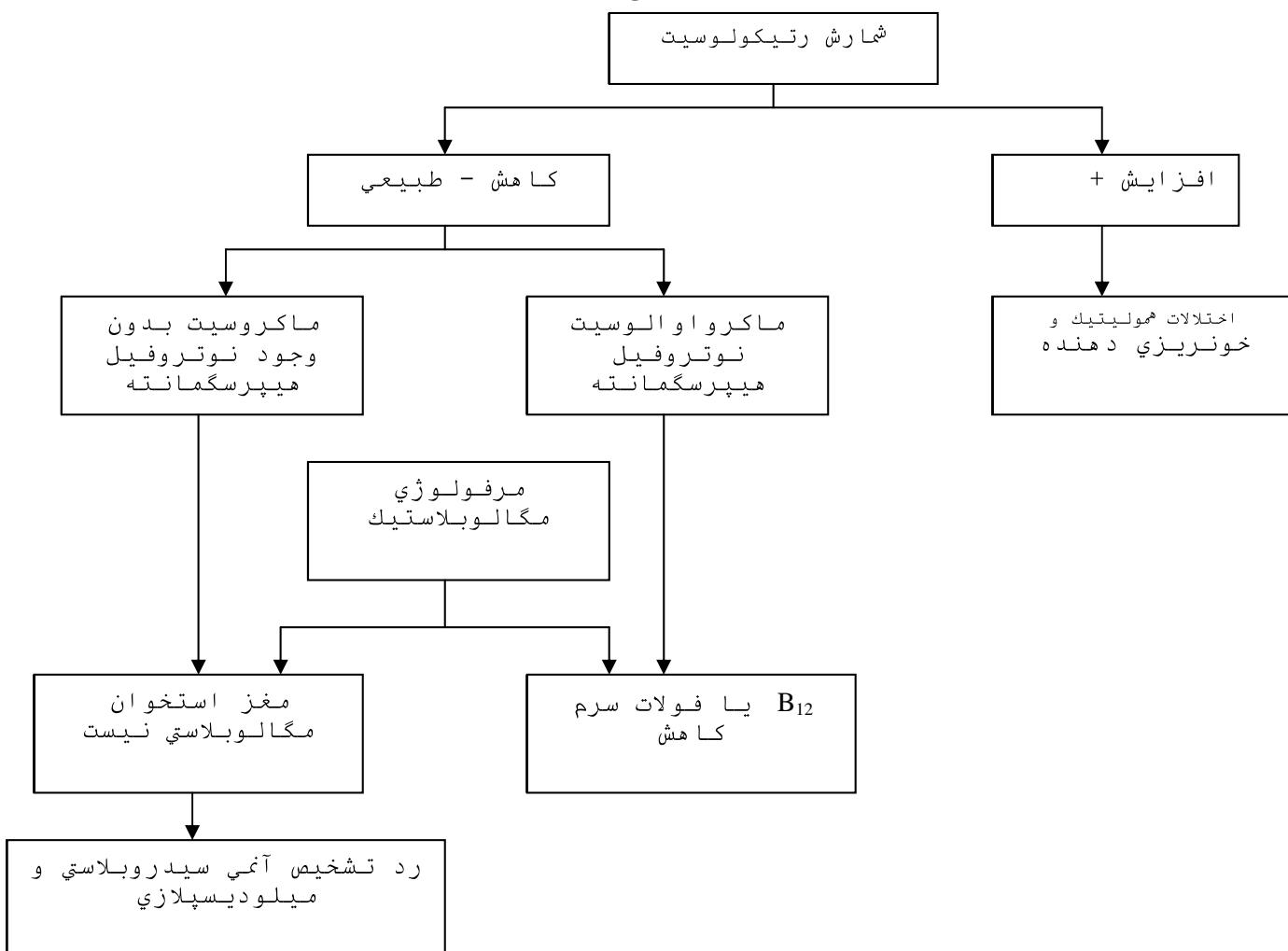
جدول ۱۱-۱ مورفولوژی گلبولهای قرمز و وضعیت آهن در آنمی‌های هیپوکروم میکروسیتیک

آنمی ماکروسیتیک^۲ بر اساس وجود تغییرات مگالوبلاستی در مغز استخوان به دو نوع تقسیم می‌شود: ۱) در آنمی ماکروسیتیک ناشی از الکلیسم و بعضی از انواع آنمی‌های همولیتیک، هیپوتیروئیدی، بیماری کبدی و بیماری‌های نارسایی مغز استخوان مثل کم خونی آپلاستیک، سندروم دیاموند بلک فان و کم خونی مقاوم به درمان ۲) آنمی مگالوبلاستیک. در آنمی ماکروسیتیک برخلاف آنمی مگالوبلاستیک، تغییرات مگالوبلاستی در مغز استخوان بصورت مگالوبلاستی وجود ندارد. MCV بیشتر از ۱۰۰ فمتولیتر است.

کم خونی مگالوبلاستیک اصطلاح آنمی مگالوبلاستیک به تعدادی از اختلالات

خونی اطلاق می‌شود که در آنها تغییراتی در تمایز سلول به دلیل اختلال در سنتز DNA در خون و مغز استخوان ایجاد می‌گردد. آنمی مگالوبلاستیک به چند گروه تقسیم می‌شود: کمبود فولات، کمبود B_{12} و آنمی‌هایی که به درمان پاسخ نمی‌دهند. شکل ۱۱-۱ نحوه تشخیص انواع آنمی‌های مگالوبلاستیک را نشان می‌دهد. فولات و B_{12} برای سنتز DNA لازم می‌باشند.

شکل ۱۱-۱- نحوه تشخیص انواع آنمی‌های مگالوبلاستیک



¹ - Megaloblastic anemia
² - Macrocytic anemia

(۱) کمبود **B₁₂**

الف- کاهش دریافت: رژیم غذایی نامناسب، گیاهخواری، سوء جذب در مواردی مثل: آنمی پرنیسیوز^۱ نارسایی مخاط معدی در ترشح فاکتور داخلی، گاسترکتومی، آنتی بادی بر ضد فاکتور داخلی^۲، غیر طبیعی بودن فاکتور داخلی، سندروم ImersLund، بیماری سلیاک، اسپرو، التهاب ایلئوم، لنفوم، اسکلرودrama، سوء جذب ناشی از دارو، عفونت توسط کرم دیفلوبوتريوم لاتوم، بیماری مزم مان پانکراس، آکلریدری.

ب- افزایش نیاز: حاملگی، بد خیمی ها، هیپرتیروثیدیسم

ج- سایر اختلالات: اختلالات آنزیمی، غیر طبیعی بودن ترانس کوبالامین

(۲) کمبود فولات:

الف- کاهش دریافت: رژیم غذایی نامناسب، الکلیسم، همودیالیز، سوء جذب در مواردی نظیر: بیماریهای روده‌ای، استئاتوره، اسپرو، بیماری سلیاک، مصرف فنی توئین، داروهای ضد بارداری خوراکی.

ب- افزایش نیاز: حاملگی، دوره نوزادی، هیپرتیروثیدیسم، بد خیمی.

ج- سایر اختلالات: مصرف آنتاگونیست‌های اسیدوفولیک مثل تریامترن، تری متوفیرین و اختلالات آنزیمی.

(۳) غیر وابسته به درمان با **B₁₂** و فولات:

نظیر سندروم لیش نایهان^۳، اوروتیک اسیدوری ارشی^۴ کمبود فورمیمینو ترانسفراز^۵ کمبود متیل ترانسفراز^۶ و سندروم دی گولیلمو^۷.

علایم آزمایشگاهی:

علائم خون محیطی: گلbulهای قرمز و سفید و پلاکتها و مقدار هموگلوبین کاهش، MCV نرمال یا کاهش جزئی، نشان می دهنده پوئی کیلوسیت ها مثل شیستوسیت و داکتروسیت و نوتروفیل های هیپر سگماتنه (ماکروبولی سیت)^۸ دیده می شوند. وجود پنج لوب در بیش از ۵ درصد نوتروفیل ها حاکی از هیبرسگماتاسیون است. ماکرواولوسیت، گلbulهای قرمز هسته دار، هاول ژولی بادی، کابوت رینگ وجود دارند. RDW افزایش، شمارش رتیکولوسیت طبیعی بوده و یا کاهش پیدا می کند.

علایم مغز استخوان

بزرگی سلولهای مغز استخوان و کاهش ظرفیت سنتز DNA وجود دارد. علت بزرگ شدن سلولها آن است که سنتز RNA نسبت به سنتز DNA تاخیر کمتری داشته و لذا بلوغ و رشد سیتوپلاسمی ادامه یافته و سبب بزرگ شدن سلولها می شود. کروماتین هسته ظریف تر است. مراحل تمایز سلولی عبارتست از: پرومگالوبلاست، بازوфیلیک مگالوبلاست، پلی کروماتوفیلیک مگالوبلاست Late ، ماکروسیت. به این حالت ایست بلوغ^۹ گفته می شود. نسبت میلورید به اریتروئتید کاهش یافته و متامیلوسیت و باندسل غول آسا وجود دارد در آنمی مگالوبلاستیک طول عمر گلbulهای قرمز ۲۵ تا ۶۰ روز است و همولیز سبب افزایش بیلی روین غیر مستقیم و آهن سرم و منواکسید کربن و LDH می گردد. افزایش مورامیداز سرم نشانه گرانولوپوئز غیر موثر می باشد.

¹- Pernicious anemia

²- Lesh – Nyhan syndrome

³- Hereditary orotic aciduria

⁵- Deficiency of formimino transferase

⁶- Deficiency of methyl transferase

⁷- Diguglielmos syndrome

⁸- Macropolocyte

⁹- Maturation arrest

کوبالامین از یک گروه نوکلئوتید و یک ساختمان حلقوی کورین با اتم مرکزی کبالت تشکیل یافته است. بسته به نوع گروه متصل به اتم کبالت، انواع کوبالامین مثل متیل، آدنوزیل، هیدروکسی و یا سیانید ایجاد می‌شوند. آدنوزیل کوبالامین و متیل کوبالامین به طور طبیعی در بافت‌های انسانی وجود دارند. کوبالامین فقط توسط میکرووارگانیسم‌ها تولید شده و به شکل آدنوزیل کوبالامین در کبد ذخیره می‌شوند. هر گرم از کبد دارای یک میکروگرم کوبالامین می‌باشد. کوبالامین ابتدا به هاپتوکورین بزرگ متصل و سپس به فاکتور داخلی معده که نوعی گلیکوپروتئین است، متصل و در ایلئوم جذب می‌شود (ولی فاکتور داخلی جذب نمی‌گردد).

کوبالامین در پلاسما به صورت متیل کوبالامین و متصل به گروهی از پروتئین‌ها به نام ترانس کوبالامین (TCI) و هاپتوکورین‌ها^۱ (یا R-binder، کوبالوفیلین) و ترانس کوبالامین II (TCII) حمل می‌شود. پروتئین اصلی حامل کوبالامین، TCII است. عالیم بالینی آنمی پرنیسیوز (کم خونی وخیم) :

معمولًا در افراد با بیشتر از ۶۰ سال سن دیده می‌شود. خستگی، ضعف، رنگ پریدگی پوست، یرقان، عالیم گوارشی مثل بیوست و اسهال و عالیم عصبی، (در بعضی از بیماران آنتی بادی ضد سلولهای جداری) وجود دارد. مقدار طبیعی کوبالامین سرم $200-900 \text{ ng/L}$ است.

تشخیص کمبود کوبالامین : با روش‌های زیرانجام می‌شود :

بررسی کوبالامین سرم با ارگانیسم یوگلناگراسیلیس.
افزایش مقدار متیل مالونات در ادرار در کمبود کوبالامین.
سرکوب داکسی یوریدین برای بررسی توان سنتز DNA.

تست شیلینگ برای بررسی توانایی بیمار در جذب خوراکی کوبالامین رادیواکتیو (^{57}CO) صورت می‌گیرد. وجود بیش از ۷٪ رادیواکتیویته در ادرار نشانه وجود مقدار کافی فاکتور داخلی و جذب کوبالامین از دستگاه گوارش است.
متابولیسم اسید فولیک

اسید فولیک یا اسید پتروئیل منوگلوتامیک از اتصال سه ملکول پیریدین، اسید پارامینو بنزوئیک، اسید گلوتامیک تشکیل یافته و در حالت احیاء به اشکال مختلف تتراهیدروفولات وجود دارند. شکل اصلی فولات در سرم، گلولهای فرمز و کبد، ۵-متیل تتراهیدروفولات است. محل اصلی ذخیره کبد، محدوده طبیعی آن ۵ تا ۲۱ میکروگرم در لیتر سرم، و مقدار نیاز روزانه حدود ۴۰۰ میکروگرم فولات یا ۵۰ میکروگرم پتروئیل منوگلوتامات می‌باشد.

تشخیص کمبود فولات

- ۱) بررسی فعالیت اسید فولیک با لاکتوباسیلوس کازئی.
- ۲) اسید فورمیمینوگلوتامیک ادراری : کوانزیم های اسید فولیک برای تبدیل فرمیمینوگلوتامیک به اسید گلوتامیک در کاتابولیسم هسیتیدین ضروری است. پس از تجویز هستیدین خوراکی، در صورتیکه کمبود فولات وجود داشته باشد، مقدار زیادی فورمیمینوگلوتامیک FIGlu به ادرار راه خواهد یافت.
- ۳) سرکوب دی اکسی یوریدین.
- ۴) بررسی هموسیتین پلاسما : در کمبود کوبالامین و اغلب موارد کمبود فولات، مقدار هموسیتین پلاسما افزایش می‌یابد، ولی در کمبود فولات، برخلاف کمبود کوبالامین اسید متیل مالونیک ادرار طبیعی می‌باشد.
درمان آنمی مگالوبلاستیک:
بر اساس علت ایجاد کننده بیماری، درمان صورت می‌گیرد.

کم خونی معمولاً خفیف بوده و متعاقب بیماریهای مثل عفونت‌های مزمن، بیماریهای رماتیسمی (روماتوئید آرتрит، سرطان به خصوص در بیمارانی که مدتی طولانی در بیمارستان بستری بوده‌اند، دیده می‌شود.
علایم آزمایشگاهی :

آنیزوپوئی کیلوبیتوژ وجود دارد. آنمی ممکن است نورموکروم نورموسیتیک باشد. رتیکولوسیت طبیعی یا مختصری افزایش می‌یابد. غلظت آهن سرم و درصد اشباع کاهش دارد. TIBC کاهش یافته یا طبیعی است و پروتوبورفیرین اریتروسیتی و فریتین طبیعی بوده یا افزایش نشان می‌دهند. RDW طبیعی می‌باشد.

کم خونی ناشی از بیماریهای کلیوی^۲

در این بیماری BUN (ازت اوره خون) بیشتر از یکصد میلی گرم در دسی لیتر و کراتی نین بیش از ۳mg/dl است. در خون محیطی بورسل، اکینوسیت دیده می‌شوند. آهن سرم و TIBC هر دو کاهش، ولی درصد اشباع طبیعی می‌باشد. مهمترین علت کم خونی، کاهش تولید اریتروپویتین بوده و هورمونهای پاراتیروئید و اسپرمنین نیز در مهار اریتروپوئز نقش دارند. در این عارضه، همولیز و خونروی نیز وجود دارد. این نوع کم خونی به عنوان مثال در دیابت ملیتوس مشاهده می‌گردد.

کم خونی میلوفتیزیک^۳ یا کم خونی مربوط به متاستاز مغز استخوان :

کم خونی‌های ناشی از اثر مستقیم تومور یا متاستاز مغز استخوان آنمی میلوفتیزیک نامیده می‌شوند. در خون محیطی نورموبلاست‌ها و نوتروفیل‌های نارس وجود دارد و این یافته‌ها، با اصطلاحاتی چون واکنش لکواریتروبلاستیک، کم خونی لکواریتروبلاستیک، ولکواریتروبلاستوز نیز مشخص می‌شوند. مهمترین علت خونروی در سرطانها، کاهش تعداد پلاکت است. به ندرت ژیانت پلاکت نیز دیده می‌شود.

کم خونی‌های ناشی از عفونت

علت آنمی، کاهش اریتروپوئز و اختلال در سنتز Heme می‌باشد. عفونت‌هایی مثل آبسه‌های احشائی، پیلوفریت، سل و اندوکاردیت تحت حاد باکتریال و عفونت‌های کلیوی از عوامل مهم کم خونی محسوب می‌شوند.

کم خونی ناشی از بیماریهای کبدی:

در سیروز و سرطان کبد، کم خونی در اثر خونریزی، سرکوب مغز استخوان توسط ویروس، کمبود فولات در سیروز الكلی و اختلالات چربی ایجاد می‌شود. تارگت سل در یرقان انسدادی وجود دارد. گلبولهای قرمز بصورت ماکروسیت یا نورموسیت یا میکروسیت ممکن است دیده شوند. بندرت همولیز همراه با هیپرلیپیدمی در هپاتیت حاد پس از مصرف زیاد الکل (سندرم Zieve) گزارش شده است.

کم خونی در بیماریهای غدد درون ریز :

در کم کاری تیروئید، کم خونی خفیف ممکن است وجود داشته باشد. گلبولهای قرمز به صورت ماکروسیت یا نورموسیت یا میکروسیت مشاهده می‌گردد. همچین کم کاری قشر غده فوق کلیه و کاهش ترشح تستوسترون در مردان و کمبود هورمون رشد، سبب کم خونی می‌شوند.

کم خونی آپلاستیک^۴ :

نوعی کم خونی ناشی از عدم تولید است. مغز استخوان هیپوسلولار (کمتر از ۳۰٪ سلولاریته) بوده و تمامی رده‌های سلولی کاهش دارند (پان‌سیتوپنی^۵). بیماری ممکن است ارثی و یا اکتسابی ناشی از مواد شیمیایی، اشعه، عوامل عفونی، مصرف داروهای سیتوتوکسیک و یا ساختمانی (کم خونی فانکونی) باشد.

¹ - Anemia of chronic disease

² - Anemia of renal disease

³ - Myelophthisic anemia

⁴ - Aplastic anemia

⁵ - Pancytopenia

علائم بالینی:

علایم وابسته به میزان کمبودها بوده و با کم خونی، عفونت و خونریزی همراه می‌باشند. لکه‌های پراکنده پوستی^۱ خونریزی لشه، و خون دماغ وجود دارد. عوارض دیررس بیماری شامل لوسیمی‌های میلوبئیدی و سندروم میلودیس پلاستیک (MDS) و هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) می‌باشد.

عوامل مرتبط با آنمی آپلاستیک:

۱) از عوامل فیزیکی و شیمیایی ایجاد کننده آنمی آپلاستیک سمی می‌توان اشعه‌های یونیزه کننده و ترکیبات خردل، بنزن، عوامل ضد نشوپلاستیک مثل بوسولفان و اورتان را ذکر کرد.

۲) آنتی بیوتیک‌هایی مثل کلرامفینیکل، سولفونامیدها. کلروتراسیکلین، استرپتومایسین، ضد دردها مثل فنیل بوتاژون، داروی ضد تیروئید (کاربی مازول) حشره‌کش‌ها، و ترکیبات طلا، بیسموت و جیوه سبب کم خونی آپلاستیک حساسیتی می‌شوند.

۳) عفونت با هپاتیت نوع نه A، نه B، و HIV و ویروس اپشتاین بار. ^۴ هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه ^۵ حاملگی ^۶ تیموما ^۷ بیماریهای ایمونولوژیک مثل لوپوس ارسیتماتوس سیستمیک (SLE) و آرتریت روماتوئید. لازم به ذکر است که کم خونی آپلاستیک با MDS و PNH ارتباط نزدیک داشته و بعضی اوقات قابل تشخیص از یکدیگر نمی‌باشند.

علائم آزمایشگاهی:

علائم خون محیطی: کم خونی نورموکروم نورموسیتیک، RDW طبیعی یا افزایش، ماکروسیتوز و آنیزوسیتوز و پوئی کیلوسیتوز ممکن است وجود داشته باشد. لکوپنی شدید با گرانولوسیتوبینی، شمارش لنفوسیت طبیعی و ترومبوسیتوبینی و افزایش آهن سرم دیده می‌شوند. هموگلوبین کمتر از ۷ گرم در دسی لیتر، هماتوکریت کمتر از ۲۰ درصد و گلبولهای سفید کمتر از $10^9 / \text{L}$ ، و پلاکتها $10^9 / \text{L}$ × ۰-۶۰ می‌باشند.

علایم مغز استخوان: مقاطع مغز استخوان، بافت چربی همراه با فیبروز واضح، کاهش سلولاریته و افزایش آهن ذخیره را نشان می‌دهد.
درمان:

۱) رفع نارسایی مغز استخوان

۲) پیوند مغز استخوان

۳) قطع تماس با داروها و مواد شیمیایی

کم خونی فانکونی^۲

در این حالت افزایش هموگلوبین F، هیپویگماتانتاسیون، هیپوگنادیسم و میکروسفالی وجود دارد. نوع توارث، اتوزوممال مغلوب می‌باشد.
آپلازی خالص گلبولهای قرمز^۳

نوع زودگذر و حد این بیماری در کم خونی‌های همولیتیک مثل آنمی داسی شکل و تالاسمی مژوز ممکن است دیده شود و اغلب با عفونت پارووویروس^۴ B19 در ارتباط است. اریتروblastوپنی گذرا کودکان^۵ (TEC) در اکثر عفونت‌های ویروسی غیر از پارووویروس ایجاد می‌گردد. نوع مادرزادی بیماری یا کم خونی دیاموند- بلک فان^۶ با افزایش هموگلوبین جنینی (۵ تا ۲۵ درصد) و بروز آنتی ژن A همراه می‌باشد. فرم مزمن و اکتسابی بیماری متعاقب تیموما و اختلالات ایمنی و بیماریهای کلارن و مسمومیت دارویی (کلرامفنیکل) مشاهده می‌گردد.

کم خونی سیدروبلاستیک^۷

¹ -Petechia

² - Fanconi anemia

³ - Pure red cell aplasia

⁴ - Parvovirus

⁵ - Transient erythroblastopenia of childhood

⁶ - Diamond- Blackfan anemia

⁷ - Sideroblastic anemia

شیوه آنمی ناشی از بیماریهای مزمن است. مجموعه ای از عوامل در دو دسته ارثی و اکتسابی سبب ایجاد این بیماری می‌شوند. گلbulهای قرمز هیپوکروم و نورموکروم ، ظاهر دو شکلی (دیمورفیک) به بیماری می بخشند. اجسام پاین هایمر و نقاط بازووفیلی در داخل گلbulهای قرمز مشاهده می شوند. آهن سرم، فربین و درصد اشباع آهن افزایش یافته و TIBC طبیعی است و یا کاهش نشان می دهد. سیدرو بلاست های حلقوی در مغز استخوان وجود دارند (رسوب هموسیدرین در میتوکندری سلولهای اریتروئیدی صورت می گیرد). الکلیسم، مسمومیت با سرب، تجویز داروهای ضد سل، کلامفینیکل، کمبود مس و گرانباری روی از سایر عوامل بیماری هستند. علت ایجاد بیماری اختلال در سنتز Heme و مصرف آهن می باشد. در نوع ارثی، کاهش فعالیت آنزیم اسید دلتا آمینولوولینیک سنتتاز وجود دارد و اختلال وابسته به X می باشد.

گروهی از بیماران که اغلب سن بیشتر از ۵۰ سال دارند، به درمان با پیریدوکسین ، کوبالامین و فولات مقاوم بوده و به عنوان سندرم میلودیس پلاستیک طبقه بندی می شوند.

کم خونی های دیس اریتروپوئیتیک مادر زادی^۱ (CDA)

این اختلالات، با اریتروپوئز غیر موثر و چند هسته ای شدن سلولهای اریتروئید مشخص می شوند، و سه نوع هستند. نوع II شایعتر است. در این حالت حدود ۱۰ تا ۴۰ درصد از پیش سازهای اریتروئید دو تا چند هسته ای هستند. این بیماری به کم خونی اریتروبلاستیک چند هسته ای ارثی همراه با آزمایش مثبت سرم اسیدی شده معروف است.

^۱ - Congenital dyserythropoietic anemias

فصل ۱۲ - کم خونی های ناشی از اتلاف خون - اختلالات غشای گلوبولهای قرمز

کم خونی ناشی از خونریزی
آنمی همولیتیک
همولیز داخل رگی
همولیز خارج رگی
انواع کم خونی های همولیتیک
اختلالات غشای گلوبول قرمز
اسفروسیتوز ارشی
الیپتوسیتوز ارشی
استوماتوسیتوز ارشی
هموگلوبینوری حمله ای شبانه (PNH)

کم خونی ناشی از اتلاف خون ۲ نوع است :

۱) کم خونی پس از خونریزی

۲) همولیز در اثر نقايسن غشایی ، متابلیک یا اختلالات هموگلوبین

کم خونی ناشی از خونریزی

افراد طبیعی قادر به جبران خونریزی تا بیست درصد حجم خون در گردش می باشند. در ساعات اول پس از خونریزی حاد کاهش پلاکت، لکوسیتوز، هموگلوبین و هماتوکریت طبیعی دیده می شود. از روز سوم به بعد تعداد رتیکولوسیت ها و MCV افزایش می یابد و ممکن است نورموبلاستها نیز در خون محیطی دیده شوند. در صورت مزمن شدن خونریزی، آنمی هیپوکروم میکروسیتیک و افزایش تعداد پلاکتها ملاحظه می گردد. شمارش لکوسیتها طبیعی و یا به دلیل نوتروپنی ، اندکی کاهش می یابد. در صورت کمبود شدید آهن، تعداد پلاکتها کمتر خواهد شد . خونریزی داخلی سبب افزایش بیلی روین غیر مستقیم و کاهش هاپتوگلوبین سرم می شود. جبران خونریزی با تنظیم مکانیسم های قلبی عروقی، و تغییر میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن و افزایش خونسازی در مغز استخوان صورت می گیرد.

آنمی همولیتیک^۱

آنمی همولیتیک شامل گروهی از بیماریهای است که می تواند ارشی ، اکتسابی یا ناشی از دارو باشد. این بیماری با افزایش تخریب و یا کاهش طول عمر اریتروسیتها مشخص می شود. در نوع ارشی ، بیماران دارای نقص در گلوبول قرمز هستند . این نقص می تواند ناشی از اختلال غشائی ، اختلال آنزیمی، ساختار غیر طبیعی هموگلوبین یا اختلال تولید هموگلوبین، باشد.

در نوع اکتسابی، گلوبولهای قرمز طبیعی است ولی در اثر عوامل خارجی سلولها تخریب می شوند و بیماری ممکن است خفیف یا شدید باشد.

در آنمی همولیتیک، افزایش فعالیت مغز استخوان . پلی کرومایزی، وجود گلوبولهای قرمز هسته دار (NRBC) و افزایش شمارش رتیکولوسیتها وجود دارد.

همولیز داخل رگی

در تخریب داخل رگی، هموگلوبین به مت هموگلوبین تبدیل و سبب ایجاد هموگلوبینی می شود. همچنین هموگلوبین آزاد به دیمرهای $\alpha\beta$ تجزیه و با هاپتوگلوبین^۲ ، کمپلکس هموگلوبین- هاپتوگلوبین را می سازد که در کبد متابلیزه می شود . ظرفیت هاپتوگلوبین (که نوعی α_2 گلوبین است) در جذب هموگلوبین حدود ۵۰-۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر است . مازاد هموگلوبین به صورت دیمر به ادرار راه یافته و هموگلوبینوری ایجاد می کند.

¹ - Hemolytic anemia

² - Haptoglobin

هموگلوبین پلاسمایی آزاد، به همی کلوبین اکسید می‌شود. هم اکسید شده یا همین^۱ به هموپیکسین^۲ (نوعی B-کلوبولین) متصل و توسط کبد متابلیزه می‌گردد. در صورت کاهش هموپیکسین، همین به آلبومین متصل و مت هم آلبومین را می‌سازد که وجود آن نشانه همولیز شدید داخل رگی است.

در همولیز، لاکتات دهیدروژناز (LDH) از گلوبولهای قرمز آزاد، و تا 100 IU/L افزایش می‌یابد. افزایش LDH در آنمی مگالوبلاستیک شدید و تا چند هزار واحد، گزارش شده است. در آنمی همولیتیک LDH_1 بیشتر از LDH_2 می‌باشد.

در نمونه خون طبیعی، هموگلوبین آزاد به مقدار $5-5 \text{ mg/dl}$ وجود دارد و اگر مقدار آن از 10 میلی گرم فراتر رود، سبب تغییر رنگ پلاسمای به صورت زرد متمایل به نارنجی یا صورتی می‌شود. در کم خونی همولیتیک، هموگلوبین آزاد پلاسمای حدود $25-30 \text{ mg/dl}$ است و در واکنشهای همولیتیک انتقال خون و هموگلوبینوریهای حمله‌ای شبانه و سرد، افزایش بیشتری نشان می‌دهد.

همولیز خارج رگی

هموگلوبینیمی، هموگلوبینوری و هموسیدرینوری وجود ندارد، بررسی همولیز یکی از محصولات کاتابولیسم هم انجام می‌گیرد:

۱) افزایش بیلی روبین غیر مستقیم خون تا 4 یا 5 میلی گرم در دسی لیتر (۲) افزایش اوروبیلینوژن ادرار و مدفوع: اوروبیلینوژن ادرار 24 ساعته از $4-5 \text{ mg/50 ml}$ به حدود $20-25 \text{ mg}$ افزایش، و در مدفوع 24 ساعته نیز، اوروبیلینوژن از $40-400 \text{ mg}$ ، به $300-400 \text{ میلی گرم}$ افزایش می‌یابد. بررسی اوروبیلینوژن در مدفوع برای تشخیص همولیز حساستر از ادرار است.

۳) افزایش منواکسید کربن بازدمی یا افزایش کربوکسی هموگلوبین خون.

تشخیص آزمایشگاهی:

علایم خون محیطی:

کم خونی نورموسیتیک یا ماکروسیتیک (به دلیل وجود گلوبولهای قرمز نارس) و پلی کرومایز وجود دارد. گلوبولهای قرمز با اشکال غیر طبیعی، هر یک در نوع خاصی از آنمی همولیتیک دیده می‌شوند (جدول ۱۱-۱).

اختلالات	علت	مورفولوژی
اسفروسیتوزارثی - کم خونی همولیتیک اتوایمون (AIHA)	از بین رفتن غشا	اسفروسیت
هموگلوبینوپاتی‌ها، تالاسمی، بیماری Hbs و Hbc کبدی	افزایش نسبت سطح به حجم	تارگت سل
وجود وسائل مصنوعی داخل رگ، کم خونی همولیتیک تروماتیک	آسیب غشا به دنبال ترومما	شیستوسیت
سندرم سلول داسی شکل	Hbs پلیمریزه شدن	سلولهای داسی شکل
بیماری شدید کبد (کم خونی سلول مهمیزی)	چربیهای غیر طبیعی غشا	آکانتوسیت
بیماری آگلوتینین سرد	وجود آنتی بادی IgM	سلولهای آگلوتینه شده
استرس، هموگلوبین ناپایدار	رسوب هموگلوبین	اجسام هنر

جدول ۱۱-۱- اهمیت ساختمان و شکل گلوبول قرمز برای تشخیص نوع کم خونی همولیتیک

¹ -Hemin

² - Hemopexin

معمولا هیپریلازی سلولهای اریتروئیدی و افزایش ذخایر آهن وجود دارد. تعداد سیدروبلاستها طبیعی است، یا اینکه افزایش نشان می‌دهد. آپلازی معز استخوان در مراحل خاصی از کم خونی‌های همولیتیک مزمن مثل عفونت با پاروووپیروس، دیده می‌شود.

انواع کم خونی‌های همولیتیک:

اختلالات غشای گلبول قرمز:

۱) اسپرسوستیوزارثی^۱ (HS):

نقص ملکولی در افراد مبتلا به اسپرسوستیوزارثی، کمبود اسپکترین در تقریباً همه بیماران، و در ۵۰ درصد از افراد، اختلال در ساختمان آنکیرین^۲ می‌باشد. غشای گلبول در تعادل آب و الکترولیتها، نقش مهمی دارد. در حالت اسپرسوستیوز، با تجمع سدیم در داخل سلول، مایعات بین سلولی به داخل گلبول نفوذ و سبب تبدیل شکل دیسکی گلبول قرمز به کروی (اسپرسوستیت) و تخریب سلول و همولیز می‌شود.

علل مختلف اسپرسوستیوزارثی عبارتست از:

۱) کمبود نسبی اسپکترین

۲) کمبود نسبی مرکب اسپکترین و آنکیرین

۳) کمبود نسبی پروتئین باند ۳

۴) کمبود پروتئین ۴/۲. این بیماری اغلب بصورت اتوژومال غالب به ارث می‌رسد. ولی ممکن است به صورت مغلوب نیز باشد.

علایم بالینی:

اسپلنو مگالی، یرقان و آنمی وجود دارد، ولی علایم متغیر می‌باشند. تعداد گلبولهای قرمز اسپرسوستی بر حسب شدت کم خونی، متغیر است. به دلیل وجود یرقان، این بیماری قبل^۳ از گلبول همولیتیک مادرزادی نامیده می‌شد. کم خونی معمولًا خفیف یا متوسط و یا به دلیل جبران کامل معز استخوان، اصلاً وجود ندارد ولی ممکن است هیپریلازی اریتروئید در اثر عفونت، ترومما، جراحی و بارداری روی دهد. یا برداشتن طحال، علایم همولیز کاهش یافته ولی اسپرسوستیوز باقی می‌ماند. افزایش بیلی رویین غیر مستقیم، ممکن است سبب ایجاد سنگ صفراءوی گردد. زخم‌های مزمن پا، شبیه آنمی داسی شکل، دیده می‌شود.

علایم آزمایشگاهی:

توانایی اسپرسوستی‌ها در جذب آب، کمتر است و به همین دلیل در مقایسه با حالت طبیعی، در غلظت‌های بالاتر سالین، لیز می‌شوند (افزایش در شکنندگی اسمزی)، قطر اسپرسوستیها کوچکتر و پررنگتر بوده، MCV طبیعی یا کاهش، و MCHC اغلب افزایش (۳۷-۳۹) دارد که نشان دهنده کاهش سطح سلولی است. همچنین بیلی رویین غیرمستقیم و شمارش رتیکولوسیت افزایش نشان می‌دهد. مقدار هاپتولوگلوبین نیز کاهش پیدا می‌کند.

در HS، اتوهمولیز افزایش، و با اضافه کردن گلوکز، میزان تخریب، کاهش می‌یابد. لازم به ذکر است که اسپرسوستی در شرایط اکتسابی، سوختگی و به دنبال انتقال خون و کمبود گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز، نیز مشاهده می‌شود.

۲) الیپتوستیوزارثی^۳ (HE):

HE، براساس شکل گلبول قرمز به چند گروه تقسیم می‌شود: HPP یا الیپتوستیت‌های استوانه‌ای، HE اسپرسوستیک، و اوالوستیوز آسیابی‌های جنوب شرقی. شایعترین علت، اختلال ساختمان اسپکترین و سایر علل شامل نقص در پروتئین ۴/۱ و کمبود گلیکوفورین C می‌باشد. بیماری معمولًا بصورت اتوژومال غالب به ارث می‌رسد. بر خلاف HS، تغییر شکل سلول به دلیل خروج بیش از حد سدیم می‌باشد و تراکم هموگلوبین در دو قطب سلول بیشتر از حالت طبیعی است.

¹ - Hereditary Spherocytosis

² - Ankyrin

³ - Hereditary elliptocytosis

الف- HE معمول : در افراد مبتلا، حداقل ۲۵ درصد و معمولاً بیش از ۷۵ درصد گلوبولهای قرمز، بیصی شکل هستند (در حالت طبیعی فقط کمتر از ۵ درصد گلوبولها بیصی می باشند). نتیجه آزمایش شکنندگی اسموتیک طبیعی و یا در موارد همولیز واضح، افزایش نشان می دهد. تست اتوهمولیز در این بیماری طبیعی است.

ب- پیروپویی کیلوسیتوژارثی HPP^۱ : شبیه فرم شدید الیپتوسیتوز مادرزادی می باشد. میکروسیت های با اشکال عجیب، اسفوروسیت و تکه تکه شدن گلوبولهای قرمز دیده می شود. گلوبولهای قرمز در حالت طبیعی در دمای ۴۹ درجه سانتی گراد تکه تکه می شوند ولی در HPP در دمای ۴۵ تا ۴۶ این امر صورت می گیرد. MCV حدود ۵۵ فمتولیتر است. اتوهمولیز، شکنندگی اسمزی در این بیماری افزایش نشان می دهنند. نحوه توارث اتوزومال مغلوب می باشد.

ج- HE اسفوروسیتیک : کم خونی همولیتیک ملایم تا متوسط و بزرگی طحال و الیپتوسیت و اسفوروسیت وجود دارد، ولی قطعات سلولی دیده نمی شود.

د- اوالوسیتوز آسیای جنوب شرقی : اریتروسیت ها طول کمتری داشته و شکل اوالوسیتهاست استوماتوسیتی را دارند.

(۳) استوماتوسیتوژارثی^۲ (هیدروسیتوز)^۳ :

استوماتوسیت ها، گلوبولهای قرمز فنجانی شکل هستند که در یک طرف مقعر و در طرف دیگر محدب و ناحیه رنگ پریدگی مرکزی شبیه شکاف دارند. نحوه توارث اتوزومال غالب است. اختلال غشا سبب افزایش نفوذ پذیری به سدیم و پتاسیم شده و سبب ایجاد استوماتوسیت های بسیار پرآب یا هیدروسیت، (در اثر افزایش یونها و آب) می شود. MCV افزایش، MCHC کاهش و شمارش رتیکولوسیت و بیلی روئین افزایش می بابند. گزارشاتی مبنی بر فقدان پروتئین غشایی به نام استوماتین وجود دارد. در خون محیطی ۱۰ تا ۵۰ درصد گلوبولهای قرمز را استوماتوسیت ها تشکیل می دهند. همچنین شکنندگی اسمزی و اتوهمولیز افزایش می بابند.

(۴) هموگلوبینوری حمله ای شبانه (PNH)^۴ :

احتلال اکتسابی استم سل چند قوه می باشد و با تولید اریتروسیتها، گرانولوسیت ها و پلاکتهای غیر طبیعی مشخص می گردد. همچنین سبب تخریب گلوبولها در شرایط اسیدی پلاسمانظیر زمان خواب به دلیل افزایش CO_2 می شود. کم خونی همولیتیک مزمن داخل رگی وجود دارد و در ۲۵٪ موارد با حملات هموگلوبینوری شبانه همراه است.

افزایش همولیز به دلیل کاهش چند پروتئین مدافع در برابر کمپلمان، مثل : عامل تشدید کننده تخریب^۵ (DAF)، مهار کننده غشایی تخریب واکنشی (MIRL)^۶ و پروتئین متصل کننده C8 می باشد. همچنین کمبود استیل کولین استراز نیز وجود دارد. PNH اغلب در جوانان مشاهده می گردد. هموگلوبینوری ممکن است وجود داشته باشد، ولی هموسیدرینوری معمولاً دیده می شود. آزمایش آنتی گلوبولین مستقیم اغلب منفی است. بیماری ممکن است در ابتدا آنمی آپلاستیک تشخیص داده شده و در ادامه علایم PNH را نشان دهد.

نقریبا در ۳ تا ۵ درصد بیماران، عارضه به صورت لوسمی حاد پیشرفت می کند. از ۲ آزمایش زیر می توان برای تشخیص استفاده کرد.
۱) آزمایش همولیز سوکروز : سوکروز با کاهش قدرت یونی محیط سبب تشدید اتصال کمپلمان به گلوبولهای قرمز می شود. در این تست درصد همولیز اندازه گیری و اگر بیش از ۱۰ درصد باشد، مثبت تلقی می گردد. در PNH تست همولیز سوکروز مثبت است. تست آب قند^۷ نیز نتایج مشابه را نشان می دهد.

۲) آزمایش سرم اسیدی شده^۸ یا تست هام^۹ : تشخیص قطعی PNH بستگی به مثبت بودن این تست دارد. در سرم اسیدی شده، کمپلمان از مسیر فرعی فعال و به گلوبولهای قرمز متصل و سبب تخریب سلولهای غیر طبیعی PNH که به کمپلمان حساسیت بیشتری دارند، می شود.

¹ - Hereditary Pyropoikilocytosis

² - Hereditary stomatocytosis

³ - Hydrocytosis

⁴ - Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH)

⁵ - Decay accelerating factor

⁶ - Membrane inhibitor of reactive lysis

⁷ - Sugar water test

⁸ - Acidified serum

⁹ - Ham test

در کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی نوع II (CDA-II)، نیز این نسبت مثبت است، ولی تخریب با سرم خود فرد ایجاد نمی‌شود، و تخریب فقط با ۳۰ درصد از سرمهای طبیعی صورت می‌گیرد. در CDA-II همچنین آزمایش آب قند منفی است. وضعیت خون محیطی شبیه آهن می‌باشد ولی درمان با آهن، سبب افزایش همولیز می‌شود. آلکالن فسفاتاز لکوسیتی^۱ (LAP) افزایش نشان می‌دهد. لازم به ذکر است که تشخیص نهایی بیماری براساس حساسیت گلوبولهای قرمز بیمار در برابر تخریب با کمپلمان انجام می‌گیرد که با اسیدی کردن سرم با عواملی مثل سوکروز و اینولین مقدور می‌باشد.

فصل ۱۳ - کم خوانی‌های ناشی از اتلاف خون - اختلالات هموگلوبین

اختلالات هموگلوبین

هموگلوبین‌های طبیعی

هموگلوبین A

هموگلوبین F

هموگلوبین A₂

هموگلوبین‌های دوره رویانی

هموگلوبین‌های گلیکوزیله

نام‌گذاری انواع هموگلوبین‌ها

طبقه‌بندی اختلالات هموگلوبین

اختلالات ساختمانی هموگلوبین

انواع تالاسمی‌ها

انواع هموگلوبین‌های تالاسمیک

بقای ارشی هموگلوبین جنینی

اختلالات اکتسابی هموگلوبین

روشهای تشخیص انواع هموگلوبین‌های غیر طبیعی

آزمایش دناتوراسیویل قلیاً

کروماتوگرافی ستونی

آزمایش پایداری در ایزوپروپانول

آزمایش ناپایداری حرارتی

آزمایش داسی شدن با متابی سولفیت سدیم

کتروفورز هموگلوبین

اختلالات ساختمانی هموگلوبین

واریانهای ساختاری زنجیره بتا

بیماری سلول داسی شکل

خصوصیه سلول داسی شکل

بیماری هموگلوبین C

خصوصیه هموگلوبین C (HbAC)

¹ - Leukocyte alkaline phosphatase (LAP)

اختلالات هموگلوبین :

هموگلوبین برای انتقال طبیعی اکسیژن به بافتها ضروری است، و اختلالات آن می‌تواند سبب تغییر شکل، عملکرد و ویسکوزیته گلبولهای قرمز شود. اختلالات هموگلوبین، اشکالاتی در ساختمان، عملکرد و یا تولید هموگلوبین است و معمولاً ارثی بوده و با شدت متغیر ظاهر می‌شوند. اختلالات، اغلب به دلیل جانشینی یک اسید آمینه به جای اسید آمینه دیگر در زنجیره‌های α یا β ایجاد می‌شوند.

هموگلوبین های طبیعی

گروه هم در همه انواع هموگلوبین های انسانی یکسان است. سه نوع هموگلوبین طبیعی پس از تولد عبارتند از :

هموگلوبین A : هر مولکول هموگلوبین از یک تترامر زنجیره پلی پیتیدی گلوبین تشکیل یافته است. یک جفت زنجیره α هر کدام با ۱۴۱ اسید آمینه، و یک جفت زنجیره β هر کدام با ۱۴۶ اسید آمینه، در ساختمان آن وجود دارد. هر زنجیره به یک گروه هم متصل می‌شود. هموگلوبین اصلی دوره پس از تولد است.

هموگلوبین F : طی دوره جنینی، هموگلوبین غالب می‌باشد. دو زنجیره α با زنجیره‌های α هموگلوبین A یکسان هستند. همچنین یک جفت زنجیره γ با ۱۴۶ اسید آمینه موجود است که، در افراد طبیعی، ۲ نوع می‌باشد، یعنی در موقعیت ۱۳۶ آلانین و یا گلیسین وجود دارد. نسبت زنجیره گلیسین به آلانین در زمان تولد ۳:۱ و در ۱۲ ماهگی ۲:۳ است. در زمان جنینی مقدار هموگلوبین F از هفته بیستم با شروع سنتز زنجیره β کاهش و در زمان تولد حدود ۹۰ تا ۶۰ درصد هموگلوبین تمام خون را تشکیل می‌دهد. حدود ۱۲ ماهگی به کمتر از ۵٪ و پس از دو سالگی به ۱-۲ درصد هموگلوبین تمام خون کاهش می‌یابد. مقدار HbF در بزرگسالان حدود ۱-۲ درصد است و در حاملگی طبیعی و سندرم‌های نارسایی مزمن مغز استخوان افزایش نشان می‌دهد.

هموگلوبین A₂ : زنجیره α با HbA و HbF یکسان است و دو زنجیره δ آن در ۸ اسید آمینه از ۱۴۶ اسید آمینه با زنجیره β فرق دارد. مقدار هموگلوبین A₂ در β تالاسمی، هیپرتیروئیدیسم و کم خونی مگالوبلاستیک افزایش می‌یابد. کمبود آهن سبب کاهش سنتز HbA₂ می‌شود.

جدول ۱-۱۳- انواع هموگلوبین‌های طبیعی

درصد هموگلوبین	ساختمان	نوع هموگلوبین
		بزرگسالان
>%۹۵	$\alpha_2\beta_2$	A ₁
<%۳/۵%	$\alpha_2\delta_2$	A ₂
<%۱-٪۲	$\alpha_2\gamma_2$	F
		زمان تولد
%۶۰-٪۹۰	$\alpha_2\gamma_2$	F
%۱۰-٪۴۰	$\alpha_2\beta_2$	A

هموگلوبین‌های دوره رویانی

گلوبولهای قرمزی که اولین بار در حدود هفته ششم پس از لقادیر ظاهر می‌شوند، دارای هموگلوبین‌های رویانی می‌باشند :

۱) HbGower-I ، زنجیره زتا (ζ) مشابه رویانی زنجیره α است (\in_2). زنجیره \in همتای رویانی زنجیره‌های γ ، β ، δ می‌باشد.

۲) Hb پورتلند ($\gamma_2\zeta_2$) (۳) Hb Gower-II (۲) ($\alpha_2 \in_2$) .

در هفته‌های ۱۰ تا ۱۱، هموگلوبین جنین به طور عمده از نوع HbF است. باید توجه داشت که پس از تولد تعداد اندکی از دودمانهای گلوبولهای قرمز که سلولهای F نامیده می‌شوند، توانایی تولید HbF را حفظ نموده و در بعضی شرایط مثل کم خونی همولیتیک شدید سبب سنتز HbF بیشتر می‌شوند.

ژنهای ζ , α , δ روی کروموزم ۱۶ و ژنهای γ , β روی کروموزوم ۱۱ قرار دارند .

هموگلوبین‌های گلیکوزیله

گلیکوزیلاسیون، اتصال یک قند به یک پروتئین است. هموگلوبین‌های گلیکوزیله عبارتند از :

۱) کمتر از %۱ = HbA_{1a}

۲) کمتر از %۲ = HbA_{1b}

۳) HbA_{1c} = %۳ . گلیکوزیله شدن در طی ۱۲۰ روز حیات گلوبولهای قرمز به صورت خطی افزایش می‌یابد. در HbA_{1c} یک ملکول گلوکز به گروه آمین انتهائی زنجیره β متصل شده است. HbA_{1c} شاخص مناسبی برای کنترل بیماری دیابت می‌باشد.

نام گذاری انواع هموگلوبین‌ها

۱) HbA = هموگلوبین بزرگسالان^۱

۲) HbS = هموگلوبین کم خونی سلول داسی شکل^۲

۳) HbM = هموگلوبینهای مربوط به مت هموگلوبینمی^۳

۴) HbF = هموگلوبین دوره جنینی^۴ سایر هموگلوبینها معمولاً به صورت حروف الفباوی و یا با اسمی جغرافیایی برای تشخیص انواع هموگلوبین مشخص می‌شوند.

¹ - Adult

² - Sickle cell anemia

³ - Methemoglobinemia

⁴ - Fetal

۱) اختلالات ساختمانی هموگلوبین : در این حالت هموگلوبین های با توالی تغییر یافته اسیدهای آمینه که عملکرد یا خصوصیات فیزیکی یا شیمیایی آنها تغییر کرده است، وجود دارد. انواع اختلالات عبارتند از :

الف- پلیمریزاسیون غیر طبیعی هموگلوبین : HbS ، داسی شدن هموگلوبین

ب- تغییر در میل ترکیبی برای اتصال به اکسیژن :

افزایش میل ترکیبی (پلی سیتیمی) ، کاهش میل ترکیبی (سیانوز، کم خونی کاذب).

ج- هموگلوبین هایی که به آسانی اکسیده می شوند :

هموگلوبین های ناپایدار (کم خونی همولیتیک، یرقان) ، هموگلوبین های M- (مت هموگلوبینی، سیانوز).

۲) تالاسمی ها- اختلال در بیوسنتز زنجیرهای گلوبین :

الف- α تالاسمی ها

ب- β تالاسمی ها

ج- $\alpha\beta, \gamma\delta\beta, \delta\beta$ - تالاسمی ها، در صفحات آینده مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

۳) انواع هموگلوبین های تالاسمیک : هموگلوبین های با ساختمان ناهنجار با فنوتیپ وراثت همزمان ژن تالاسمی :

الف- HbE

ب- Hb ماریچ ژابت

ج- Hb لپور

۴) بقای ارثی هموگلوبین جنینی HbF : بقای HbF به مقدار زیاد پس از تولد

۵) اختلالات اکتسابی هموگلوبین :

الف- ایجاد مت هموگلوبین یا سولفو هموگلوبین به علت تماس با سوموم.

ب- HbH در اریترولوسمی، افزایش HbF در وضعیت های استرس خونسازی و دیسپلазی مغز استخوان.

روشهای تشخیص انواع هموگلوبین های غیر طبیعی:

۱) آزمایش دناتوراسیون قلیائی^۱

این تست درصد HbF را نشان می دهد. اساس این آزمون بر مبنای مقاومت HbF در PH قلیائی است (برخلاف HbA). مقدار طبیعی HbF در بزرگسالان کمتر از دو درصد می باشد، و افزایش آن در بعضی هموگلوبینوپاتی ها، بنا تالاسمی ها، بقای وراثتی هموگلوبین جنینی (HPFH) دیده می شود. در برخی از اختلالات اکتسابی خون سازی نظیر کم خونی مگالوبلاستیک، میلوفیبروز، کم خونی آپلاستیک، لوسمی ها، اریترولوسمی، حاملگی و PNH نیز میزان HbF ممکن است افزایش یابد.

۲) کروماتوگرافی ستونی^۲

کروماتوگرافی تعویض یونی با استفاده از دی اتیل آمینواتیل (DEAE) - سلولز ، درصد HbA₂ را اندازه گیری می کند. مقدار طبیعی ۱/۵-۳/۵ درصد و در β تالاسمی بیشتر از ۳/۵ تا ۸ درصد می باشد. در کم خونی فقر آهن میزان HbA₂ کاهش ولی در هیبرتیروئیدی و کم خونی مگالوبلاستیک ممکن است مقدار آن افزایش نشان دهد.

¹ - Alkali denaturation

² - Column chromatography

۳) آزمایش پایداری در ایزوپروپانول :

خون کامل را به همولیزیت تبدیل و سپس بافر ایزوپروپانول را به آن اضافه کرده و در ۳۷ درجه نگهداری و هر ۵ دقیقه یکبار رسوب هموگلوبین بررسی می‌گردد. ایزوپروپانول با تضعیف پیوندهای داخلی هموگلوبین، سبب کاهش پایداری هموگلوبین و در نتیجه رسوب در حلال ایزوپروپانول می‌شود. هموگلوبین‌های ناپایدار در عرض ۵ تا ۱۰ دقیقه رسوب می‌کنند، ولی همولیزیت طبیعی پس از ۳۰ تا ۴۰ دقیقه رسوب می‌نماید. هموگلوبین‌های F^۱, S^۲ و مت‌هموگلوبین نتایج مثبت کاذب ایجاد می‌کنند.

۴) آزمایش ناپایداری حرارتی :

اکثر هموگلوبین‌های ناپایدار در دمای ۵۰ درجه سریعتر از هموگلوبین‌های طبیعی رسوب می‌کنند. رسوب انواع هموگلوبین‌های طبیعی و ناپایدار در بافر تریس^۳ سریعتر از بافرهای فسفات است. در اختلالات هموگلوبین ناپایدار، ۱۰ تا ۴۰ درصد هموگلوبین رسوب می‌کند.

۵) آزمایش شسته شدن توسط اسید بر روی لام^۴ :

روش اصلاح شده Shepard, Kleihauer توسط Betke, Kleihauer در گلbulهای قرمز به کار می‌رود. این تست در تشخیص گلbulهای قرمز حاوی HbF در جریان خون مادران Rh منفی مفید بوده و اصول آن به قرار زیر است:

گلbulهای قرمز دارای HbF در برابر Acid-elution مقاومت بیشتری داشته و در گسترش گلbulهای قرمز حاوی HbF به رنگ قرمز پر رنگ و بقیه به حالت کم رنگ مشاهده می‌شوند. باید توجه داشت که رتیکولوسیت نیز ممکن است مقاومت نشان دهد.

در بزرگسالان ۱ تا ۵ درصد گلbulهای قرمز حاوی HbF هستند در بیماری HPFH، HbF به صورت یکنواخت بین گلbulهای قرمز توزیع می‌شود ولی در تالاسمی یا هموگلوبینوپاتی توزیع یکنواخت نمی‌باشد.

۶) آزمایش داسی شدن با متا بی سولفیت^۵ سدیم :

اساس آزمایش مربوط به کاهش قابلیت حل هموگلوبین غیرطبیعی (HbS) در فشار کم اکسیژن می‌باشد. داسی شدن در گلbulهای قرمز حاوی HbS سریعتر بوده ولی برای تفکیک آنمی سیکل سل از خصیصه داسی (Trait) مناسب نیست. واکنش مثبت در هموگلوبین‌های غیرطبیعی کمیاب مانند HbC-Harlem, Hb-Barts نیز ممکن است دیده شود. تست تاییدی الکتروفورز هموگلوبین می‌باشد.

۷) آزمایش قابلیت انحلال بادی تیونایت^۶

دی تیونایت (هیدروسولفیت سدیم) گلbulهای قرمز را تخریب و HbS احیا شده در بافرهای غیرآلی تغییط شده نامحلول است. این آزمایش به عنوان یک تست موردیابی^۷ برای وجود HbS مفید می‌باشد.

واکنش مثبت یعنی کدورت محلول (علت کدورت وجود پلیمرهای HbS احیا شده، می‌باشد)، در حضور اجسام هنزا و اختلالات هموگلوبین‌های ناپایدار و طحال برداری و اختلالات پروتئینی، نیز دیده می‌شود. اگر هموگلوبین کمتر از ۷ گرم در دسی لیتر باشد باید نمونه را برای ایجاد کدورت مناسب دو برابر کرد. در ضمن باید توجه داشت که نمونه‌های لیپمیک سبب واکنش مثبت کاذب می‌شوند.

۸) الکتروفورز هموگلوبین :

مولکولهای هموگلوبین در محلول قلیایی دارای بار منفی بوده و در الکتروفورز به سوی آند یا قطب مثبت حرکت می‌کنند. سرعت حرکت هموگلوبین به طرف آند بستگی به مقدار بار منفی آن دارد. در PH اسیدی، هموگلوبین بار مثبت گرفته و حرکت آن در خلاف جهت PH قلیائی صورت می‌گیرد. جانشینی اسیدهای آمینه سبب تغییر مقدار بار الکتریکی ملکول هموگلوبین و تغییر سرعت حرکت آن می‌شود. ۱) هموگلوبین‌های با سرعت حرکت کم O₂, A₂, E, C: ۲) هموگلوبین‌های با سرعت حرکت متوسط D, G, S و لپور^۸ هموگلوبین‌های سریع: Hb Bart, I و سریعترین H.

¹ - Isopropanol stability test² - Heat instability test³ - Tris-Buffer⁴ - Acid elution test⁵ - Sickling test⁶ - Solubility test-Dithionite⁷ - Screening test

ساختار یکی از چهار نوع زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده غیر طبیعی است و معمولاً ناشی از جایگزین شدن یک اسید آمینه واحد می باشد. در انواع مهم، زنجیره β یا α دچار اختلال شده است، ولی ناهنجاری زنجیره γ و δ به دلیل پایین بودن سطح هموگلوبین دچار اختلال، کمتر آشکار شده و اهمیت بالینی چندانی ندارد. بسته به نوع اسید آمینه جایگزین شده و جایگاه آن، عملکرد هموگلوبین غیرطبیعی گشته، و یا خواص شیمیایی یا فیزیکی آن تغییر می یابد (جدول ۲).

واریانهای ساختاری زنجیره بتا

(S/S) بیماری سلول داسی شکل :

HbS به علت بروز جهش در زن β - گلوبولین ایجاد می شود که در جایگاه اسید آمینه ششم والین به جای اسید گلوتامیک می نشیند. $HbS(\alpha_2\beta_2^{6glu \rightarrow Val})$ در صورت از دست دادن اکسیژن به صورت قابل برگشت پلیمریزه شده و ویسکوزیته افزایش می یابد. خروج پتانسیم از سلول و ورود کلسیم به آن سبب کاهش آب سلول می شود. این تغییرات سبب داسی شدن سلول و از دست دادن قابلیت تغییر شکل گلبول که برای عبور از مویرگ های کوچک لازم می باشد، خواهد شد. همولیز نتیجه تخریب گلبولهای قرمز غیرطبیعی توسط طحال می باشد.

علایم بالینی اصلی بیماری شامل تب، حملات دردایسکمیک، انفارکتوس طحال و اختلالات سیستم اعصاب مرکزی و استخوانها، کبد، کلیه ها، ریه ها، و زخم های ساق پا می باشند.

بیماری در اوایل دوران کودکی دیده می شود. تورم درناک دو طرفه پشت دستها یا پاها در اثر رکود خون مویرگی (به علت گلبولهای قرمز داسی شکل) سبب سندروم دست - پا می شود. در این بیماری، شوک کم حجمی خون^۱ به علت اتساع طحال، بی طحالی عملکردی ، و شیوع عفونت های سالمونلایی و پنوموکوکی ، اتواسپلنوکتومی در بزرگسالان (در دوره کودکی طحال بزرگ است)، و نارسایی کلیه در تعدادی از بزرگسالان ممکن است مشاهده گردد. بحرانهای آپلاستیک ممکن است در این بیماری ایجاد و سبب کاهش بیشتر غلظت هموگلوبین شود.

تشخیص آزمایشگاهی :

الکتروفورز هموگلوبین نتایج زیر را نشان می دهد : صفر : A₂, S, متغیر : A, F, A₂ : علایم خون محیطی :

در خون محیطی MCV و MCHC طبیعی است. اجسام هاول ژولی و پاپن هایمر به علت فقدان طحال، در داخل گلبولهای قرمز دیده می شوند. سلولهای داسی شکل، ترومبوسیتوز و نوتروفیلی و گلبولهای قرمز هسته دار، وجود دارند. مغز استخوان هیپرپلازی نوروموبلاستیک و افزایش آهن ذخیره نشان می دهد. تشخیص بیماری با الکتروفورز هموگلوبین و تست داسی شدن صورت می گیرد. شکنندگی اسمزی در این بیماری کاهش می یابد.

(HbAS) یا (S/A) خصیصه سلول داسی شکل :

معمولتاً بدون علامت است، ولی هماتوری ممکن است دیده شود. این اختلال می تواند سبب مقاومت در برابر مalaria می باشد. در الکتروفورز، هموگلوبین A بیشتر از ۵۰ درصد هموگلوبین S کمتر از ۵۰ درصد و هموگلوبین A₂ طبیعی یا مختصری افزایش، و هموگلوبین F طبیعی می باشند. در خون محیطی هموگلوبین، هماتوکریت طبیعی و تست داسی شدن مثبت است.

بیماری هموگلوبین C :

ساختار زنجیرهها بصورت $\alpha_2B^c\beta^c(\alpha_2B_2^{6GLu \rightarrow Lys})$ است بیماری HbC ایجاد می شود. در الکتروفورز می باشد. در خون محیطی کاهش تعداد گلبولهای قرمز و هموگلوبین و هماتوکریت و تعداد زیادی تارگت سل دیده می شود. در الکتروفورز هموگلوبین A صفر، هموگلوبین C بیش از ۹۰ درصد و هموگلوبین F طبیعی است.

^۱ - Sicklecell trait

ساختار زنجیره ها به صورت $\alpha_2 B^A \beta^C$ است. عالیم بالینی وجود ندارد. یافته های خون محیطی طبیعی و بندرت تارگت سل دیده می شود. در الکتروفورز، HbA بیش از ۵۰ درصد و هموگلوبین C کمتر از ۴۰ درصد و هموگلوبین F طبیعی است. هموگلوبین D² ($\alpha_2 B_2^D$) :

بدون علامت بالینی است. مورفولوژی سلولها در خون محیطی طبیعی، ولی ممکن است تعدادی تارگت سل دیده شود. در الکتروفورز هموگلوبین D ۹۵ درصد است ولی در نوع Trait هموگلوبین D، A مقدار مساوی دارند. هموگلوبین E³ ($\alpha_2 B_2^E$) :

در هموگلوبین E، در زنجیره β در موقعیت ۲۶، به جای اسید گلوتامیک، لیزین نشسته است. معمولاً بدون علامت بوده و در خون محیطی MCV و MCHC کاهش، رتیکولوسیت ها طبیعی و تارگت سل، میکروسیت و سلولهای هیپوکروم دیده می شوند. در الکتروفورز هموگلوبین E ۹۰ تا ۹۵ درصد و در نوع Trait هموگلوبین E، A به مقدار مساوی دیده می شوند.

بیماری هموگلوبین SC ($\alpha_2 B^S B^C$) :

عالیم بالینی کم خونی داسی شکل، ولی با شدت خفیف تر، دیده می شوند، ولی برخلاف آن معمولاً بزرگی طحال وجود دارد. در خون محیطی کاهش تعداد گلبولهای قرمز و هموگلوبین و هماتوکریت، MCHC و MCV طبیعی و رتیکولوسیتوز مشاهده می گردد. در الکتروفورز، هموگلوبین A صفر و هموگلوبین S, C مساوی و حدود ۴۷ درصد می باشد، و HbF متغیر است. هموگلوبین M :

جهش سبب می شود که آهن در وضعیت فریک باقی بماند، و یا اینکه آنزیم های احیا کننده مت هموگلوبین را دچار اختلال می کند. در این حالت مت هموگلوبین رنگ آبی - قهوه ای کدر شبیه سیانوز ایجاد می نماید. میل ترکیب مت هموگلوبین به اکسیژن زیاد است. مت هموگلوبینی در حد بیش از ۱۵ درصد، سبب بروز عالیم ایسکمی مغزی، و در سطح بیش از ۶۰ درصد کشنده می باشد. تزریق داخل وریدی متیلن آبی به میزان ۱ mg/kg در درمان موثر است.

هموگلوبین : chesapeake

اختلال زنجیره α مرتبط با پلی سیتمی خفیف است و میل ترکیبی زیادی با اکسیژن دارد.

هموگلوبین کانزاس :

میل ترکیبی اندکی با اکسیژن دارد.

هموگلوبین های ناپایدار :

بعضی اوقات جایگزینی اسیدهای آمینه سبب کاهش حلایت یا افزایش حساسیت هموگلوبین نسبت به اکسیداسیون شده و ملکولهای هموگلوبین پس از رسوب اجسام انکلوزیونی به نام اجسام هنر را ایجاد می کنند که با رنگ آمیزی فوق حیاتی مثل کریستال ویوله قابل تشخیص هستند. انکلوزیونها به غشای گلبولهای قرمز آسیب رسانده و سبب کوتاه شدن طول عمر گلبولها می شوند. جهش های این گروه عبارتند از : ۱) تغییر محل تماس بین α و β مثل Hb philly ۲) تغییر قطعات ماریپیچی مثل Hb Genova ۳) اختلال واکنش متقابل حفره هیدروفوبیک زیر واحدهای گلوبین با حلقه Heme مثل Hb koln .

برداشته شدن انکلوزیونها توسط طحال، سبب ایجاد سلولهای با عمر کمتر و بروز کم خونی همولیتیک می شود. زخم های اندام تحتانی و بیماری کیسه صفراء و یرقان و بزرگی طحال معمول می باشد. ادرار حاوی رنگدانه دی پیرول در برخی موارد بوده، و سیانوز در بعضی از بیماران، وجود دارد.

در خون محیطی سلولهای گاز زده^۱ ممکن است دیده شوند. کم خونی نورموسیتیک و نورموکروم تا هیپوکروم وجود دارد. در بیمارانی که اسپلنوکتومی شده اند، به دلیل تداخل اجسام هنر در تعیین هموگلوبین و شمارش الکترونیکی پلاکتها و گلبولهای سفید، بایستی شمارش با روشهای دستی انجام شود. تشخیص اصلی با تست ناپایداری حرارتی و پایداری در ایزوپروپانول صورت می گیرد.

¹ - Hb c trait
² - Bite cell

جدول ۱۲-۳- انواع مسحص هموگلوبین‌های غیرطبیعی

نام هموگلوبین	جهش	اثرات عمدۀ بالینی
S	$B^{6Glu \rightarrow Val}$	کم خونی- انفارکتوس‌های ایسکمیک
C	$B^{6Glu \rightarrow Lys}$	کم خونی خفیف، انفارکتوس‌های ناشی از HbS
E	$B^{26Glu \rightarrow Lys}$	کم خونی میکروسیتیک، بزرگی طحال، فنوتیپ تالاسمی
کلن	$B^{98Val \rightarrow Met}$	کم خونی همولیتیک، اجسام هنپس از برداشتن طحال
یاکیما	$B^{99ASP \rightarrow His}$	پلی سیتیمی
کانزاس	$B^{102Asn \rightarrow Lys}$	کم خونی خفیف
ایواتا	$\alpha^{87His \rightarrow Tyr}$	مت هموگلوبینیمی

تالاسمی‌ها

سندرم‌های تالاسمی به طور اولیه در افتاده در تبار مدیرانه‌ای، آسیایی و آفریقایی دیده می‌شوند. این سندرم‌ها سبب ایجاد درجات متغیری از اختلال سنتز زنجیره‌های پلی پپتیدی سازنده ملکول هموگلوبین می‌گردند. خصوصیات سندرم‌های تالاسمی عبارتند از:

۱) اختلال سنتز هموگلوبین که سبب ایجاد انواع غیرطبیعی گلوبولهای قرمز نظیر کدوسیت، میکروسیت، اوالوسیت و نقاط بازووفیلی^۱ می‌شوند.

۲) عدم تعادل در تولید زنجیره‌های گلوبین که سبب تشکیل تترامرهایی از یک زنجیره واحد مثل هموگلوبین Bart و هموگلوبین H و یا تترامر α شده و تخریب سریع گلوبولهای قرمز را موجب می‌گردند. همچنین معمولاً افزایش مقدار هموگلوبین A₂ و یا F و یا هر دو در سندرم‌های β تالاسمی وجود دارد.

در تالاسمی‌ها میزان سنتز زنجیره‌ها کاهش یافته است، ولی زنجیره تشکیل شده، اغلب ساختار طبیعی دارد. در β تالاسمی سنتز زنجیره β ، و در نوع α ، ساخت زنجیره α کاهش یافته است. در تالاسمی α° عدم سنتز β ، و در تالاسمی β^+ کاهش سنتز زنجیره β وجود دارد. تالاسمی‌های β ناشی از نقایص ملکولی مختلف هستند. تالاسمی‌های α ناشی از حذف ژنی با طول متفاوت می‌باشند. تالاسمی α° (تالاسمی ۱)، از حذف هر دو ژن زنجیره α ناشی می‌شود. در تالاسمی α^+ (تالاسمی ۲) حذف های با اندازه متفاوت سبب غیبت یکی از دو ژن α گلوبین بر روی کروموزم ۱۶ می‌شوند و یا اینکه اختلالات غیرحذفی با کاهش بروون ده mRNA وجود دارند (ژنهای عامل زنجیره‌های بتا (β) و دلتا (δ) و دو زنجیره گاما ($A\gamma, G\gamma$) بر روی کروموزم ۱۱ قرار دارند).

سندرم‌های β تالاسمی

در تمام انواع β تالاسمی‌ها، خاصیت هیپوکرومی و میکروسیتوز دیده می‌شود. در هتروزیگوتها (صفت تالاسمی بتا) کم خونی به صورت خفیف وجود دارد. در وضعیت هموزیگوت، تولید نامتعادل زنجیره‌های α و β گلوبین، سبب تجمع زنجیره‌های α و ایجاد اجسام انکلوزیونی سمی می‌شود. این اجسام موجب تخریب اریتروblastها در مغز استخوان و کاهش طول عمر گلوبولهای قرمز و کم خونی همولیتیک شدید می‌گردد. کم خونی سبب افزایش اریتروبویتین و هیپرپلازی اریترووئید و خونسازی غیرموثر شده و کانونهای خونسازی خارج مغز استخوان مثل کبد و طحال نیز ایجاد می‌شود. اختلالات رشد و تکامل در کودکان وجود داشته و برجستگی استخوان پیشانی و هیپرپلازی مغز استخوان فک فوقانی، صورت سنجابی شکل را ایجاد می‌کند. زخم‌های اندام تحتانی، بزرگی کبد و طحال، سنگ‌های صفوراوی، نارسایی احتقانی قلب، حساسیت به عفونت، و اختلال عملکرد غدد از عوارض بیماری می‌باشند. انتقال خون سبب بهبود علایم شده، ولی به سبب افزایش بار آهن بدن معمولاً سبب مرگ بیمار به دلیل سیدروز عضله قلبی و نارسایی قلبی می‌شود (قبل از ۳۰ سالگی). اصطلاحات مازور و حد واسطه، و مینور، شدت بالینی بیماری را نشان می‌دهند.

^۱ - Basophilic stippling

الف- بتا تالاسمی هموزیگووس (تالاسمی مازور، آنمی کولی^۱) :

ساختار $\alpha_2 B^\circ \beta^+$ یا $\alpha_2 B^\circ \beta^+$ دارد. تولید زنجیره β زیاد است. و تجمع زنجیره های α وجود دارد.
علایم بالینی :

علایمی نظیر یرقان، آنمی و بزرگی طحال و کبد ظاهر سنجابی شکل یا شبه مغولی^۲ در کودکان دیده می شود. ادامه زندگی بیمار وابسته به انتقال خون است. خونسازی غیر موثر، وجود دارد.

تشخیص آزمایشگاهی :

علایم خون محیطی :

کاهش تعداد گلبولهای قرمز، هموگلوبین و هماتوکریت و کاهش MCV و افزایش MCHC (به دلیل کاهش MCV و طبیعی بودن مقدار MCHC افزایش نشان می دهد). آنیزوسیتوز و پوپی کیلوسیتوز شدید و تارگت سل، شیستوسیت، اوالوسیت، گلبولهای قرمز هسته دار و نقاط بازوفیلی مشاهده می شوند. تعداد رتیکولوسیت ها متغیر است. مقاومت اسمزی گلبولهای قرمز، آهن سرم و بیلی روبین غیر مستقیم افزایش نشان می دهند.

علایم مغز استخوان :

هیپرپلازی اریتروئید وجود دارد. آهن ذخیره افزایش یافته و سیدروبلاستها دیده می شوند.

الکتروفورز هموگلوبین : در نوع تالاسمی B° ، A_2 افزایش می یابند ولی افزایش هموگلوبین F بسیار بیشتر از A_2 است. در نوع B^+ هموگلوبین A نیز در الکتروفورز دیده می شود.

درمان : درمان با انتقال خون تا افزایش هماتوکریت به ۳۰-۴۷% برای مهار خونسازی و برداشت طحال و واکسیناسیون پنماک و پیوند مغز استخوان، انجام می گیرد.

ب- بتا تالاسمی هتروزیگووس (تالاسمی مینور، خصیصه کولی^۳) :

دارای ساختار $\alpha_2 B^\circ \beta^+$ یا $\alpha_2 B^\circ \beta^+$ می باشد. آنمی هیپوکروم و معمولا بدون علامت است. علایم آنمی در زمان بارداری و عفونت تشدید می یابند، ولی اغلب افراد مبتلا، علامت خاصی را نشان نمی دهند.

تشخیص آزمایشگاهی :

علایم خون محیطی :

تعداد گلبولهای قرمز، ورتیکولوسیت ها افزایش یافته، ولی هماتوکریت و هموگلوبین طبیعی یا اندکی کاهش دارند. MCHC و MCV کمتر از حد طبیعی می باشد. در تالاسمی مینور بر خلاف آنمی فقر آهن تعداد اریتروسیت ها افزایش یافته و تغییرات گلبولهای قرمز شدیدتر است.

الکتروفورز هموگلوبین : هموگلوبین A کاهش، هموگلوبین F طبیعی یا افزایش، هموگلوبین A_2 افزایش نشان می دهد. مقدار هموگلوبین F از A_2 بیشتر است (برخلاف نوع مازور).

ج- تالاسمی δB :

به دو زیر گروه اصلی $(\delta B)^+$ و $(\delta B)^-$ تقسیم می شود. هموگلوبین Lepore نمونه ای از تالاسمی $(\delta B)^+$ است که دارای یک زنجیره α طبیعی به همراه ترکیبی از زنجیره δB می باشد. هموگلوبین لپور در الکتروفورز قلیایی مشابه HbS حرکت می کند. تالاسمی هموزیگوت (δB) با فقدان HbA و HbA₂ مشخص می شود.

¹ - Cooley's anemia

² - Mongoloid

³ - Cooley's trait

۱- تالاسمی سلول داسی شکل (HbS / تالاسمی بتا) :

دارای ساختارهای $\alpha_2 B^S B^+$ و یا $\alpha_2 B^S B^+$ [°] می‌باشد. نوع B^+ شدیدتر از نوع B^+ ، علایم شبیه کم خونی داسی شکل می‌باشد، ولی برخلاف آن طحال بزرگ است. MCHC و MCV کاهش یافته و میکروسیت، تارگت سل و درپانوسیت دیده می‌شود.

الکتروفورز هموگلوبین :

$$-\text{ نوع } \alpha_2 B^S B^+ \quad : \quad \alpha_2 B^S B^+$$

$$\text{HbA} = < .\%.50 \quad \text{HbS} = > .\%.50 \quad \text{HbF} = < .\%.40 \quad \text{HbA}_2 = < .\%.30$$

$$-\text{ نوع } \alpha_2 B^S B^+ \quad : \quad \alpha_2 B^S B^+$$

$$\text{HbA} = < .\%.50 \quad \text{HbS} = > .\%.50 \quad \text{HbF}, \text{A}_2 = \text{متغیر}$$

۲- تالاسمی هموگلوبین C (HbC / تالاسمی بتا) :

دارای ساختارهای $\alpha_2 B^C B^+$ و یا $\alpha_2 B^C B^+$ [°] می‌باشد. کم خونی همولیتیک با شدت متوسط وجود دارد. MCH و MCV کاهش، شیستوسیت، میکرواسفروسیت، و تارگت سل دیده می‌شود.

الکتروفورز هموگلوبین :

$$-\text{ در نوع } \alpha_2 B^C B^+ \quad : \quad \alpha_2 B^C B^+$$

$$\text{HbA} = < .\%.30 \quad \text{HbC} = < .\%.10 \quad \text{HbF} = < .\%.80$$

لازم به ذکر است که در حال حاضر روش مناسبی برای جداسازی هموگلوبین های A₂ و C از هم وجود ندارد.

۳- تالاسمی هموگلوبین E (HbE / تالاسمی بتا) :

علایم شبیه تالاسمی ماذور است. در الکتروفورز، HbE ۹۵ تا ۱۵ درصد، و HbF ۵ تا ۸۵ درصد و HbA تقریباً صفر می‌باشد.

۴- بقای ارثی هموگلوبین جنینی (HPFH) :

در این حالت، تولید HbF پس از نوزادی نیز ادامه دارد. در فرد هموژیگوت مقدار HbF، ۱۰۰ درصد و عدم سنتز زنجیره β , δ , γ ، به علت حذف زنهای δB می‌باشد. علامت خاصی از کم خونی دیده نمی‌شود.

تالاسمی آلفا :

احتمالاً شایعترین اختلال تک ژنی است، حاملین بیماری نسبت به عفونت با پلاسمودیوم فالیسپارم مقاوم هستند. اختلالات ژنتیکی در تالاسمی α از نوع حذف ژن^۱ در کروموزم ۱۶ است. دو ژن α گلوبین در برابر یک ژن β قرار دارد (در مجموع چهار ژن). لذا انواع هموژیگوس و هتروژیگوس بیماری به قرار زیر است :

الف- هیدروریس جنینی^۲ (فتالیس) یا بیماری Hb Bart's :

به علت فقدان هر چهار ژن (ژنوتیپ $-/-/-/-$) است. علایم بالینی شبیه اریتروblastoz فتالیس در ناسازگاری Rh می‌باشد. و عدم سنتز زنجیرهای α سبب سقط جنین و یا مرگ در زمان تولد می‌شود. HbA و HbF وجود ندارد. مقدار زیادی (γ_4) و Hb Bart's و HbH موجود می‌باشد. و به این بیماری، α تالاسمی ماذور تیپ ۱ گفته می‌شود. در الکتروفورز، هموگلوبین بارت بیش از ۸۰ درصد مشاهده می‌گردد.

ب- بیماری هموگلوبین H^۳ :

در این حالت سه ژن از چهار ژن α وجود ندارد. (ژنوتیپ $\alpha - / - / -$) آنمی متوسط یا خفیف ایجاد می‌شود که در زمان بارداری و عفونت تشدید می‌یابد.

¹ - Hereditary persistance of fetal Hb² - Deletion³ - Hydrops fetalis⁴ - Hb H disease

تشخیص آزمایشگاهی :

علامیم خون محیطی :

تعداد گلوبولهای قرمز، هموگلوبین و هماتوکریت و MCV و MCHC کاهش یافته و رتیکولوسیت ها افزایش نشان می دهند. سلولهای میکروسیت و هیپوکروم و تارگت سل، دیده می شود.

الکتروفورز هموگلوبین :

در بزرگسالان، ۴۰ تا ۵۰ درصد هموگلوبین H و مقداری Hb Bart's وجود دارد. درصد Hb Bart's در هنگام تولد ۲۰ تا ۴۰ درصد است.

ج- آلفا تالاسمی مینور (تالاسمی α^+ هتروزیگوس یا تالاسمی α^+ هموزیگوس)^۱ دو ژن از چهار ژن α ، در این حالت وجود ندارد. [ژنوتیپ ($\alpha/\alpha\alpha/-\alpha-$) یا ($\alpha/\alpha/-\alpha-$)]. علامیم بالینی شبیه β تالاسمی مینور است.

علامیم خون محیطی :

تعداد گلوبولهای قرمز، مقدار هموگلوبین و هماتوکریت طبیعی یا کاهش، MCV و MCHC کاهش و تعداد رتیکولوسیت ها طبیعی یا افزایش نشان می دهد. آهن و فریتین سرم و پرتوپورفیرین گلوبولهای قرمز طبیعی می باشند. به این بیماری α thalassemia trait- 1 نیز گفته می شود.

د- تالاسمی α^+ هتروزیگوس یا ناقل خاموش:

در این حالت یک ژن از چهار ژن α گلوبولین وجود نداشته و به (α -thalassemia trait-2) موسوم است. علامت بالینی یا آزمایشگاهی خاصی دیده نمی شود در نوزادان Hb Bart's یک تا دو درصد هموگلوبین خون را تشکیل می دهد.

HbCS یا Constant Spring

در این اختلال، زنجیره α دارای ۳۱ اسید آمینه اضافی است. در حالت هموزیگوت تالاسمی خفیف به همراه میکروسیتوز وجود دارد. در الکتروفورز خون ۵ تا ۸ درصد HbCS دیده می شود در حالت هتروزیگوت اختلالی مشاهده نمی گردد و HbCS کمتر از یک درصد است.

تشخیص قبل از تولد اختلالات هموگلوبین :

با روشهای زیر صورت می گیرد :

- ۱) آنالیز خون جنینی^۲ و تعیین نسبت سنتز زنجیره های گلوبین α و β و γ صورت می گیرد. در هفته ۱۸ تا ۲۰ حاملگی نسبت طبیعی γ/β ، $0/1$ تا $1/2$ است.
- ۲) آمنیوستنزو آنالیز DNA جنینی و مشخص کردن حذف و جهش های ژنی.

¹ - α Thalassemia trait

² - Placental aspiration

فصل ۱۴ – کم خونی های ناشی از اختلالات خون

اختلالات متابولیک (نقص در فعالیت آنزیمی)

نقایص مسیر امبون میرهوف

نقایص شنت هگزو زمنوفسفات

سایر نقایص آنزیمی

همولیز اکتسابی وابسته به نقص خارج سلولی

همولیز ناشی از عوامل شیمیایی یا سوم

همولیز ناشی از عوامل فیزیکی

همولیز ناشی از عوامل عفونی

کم خونی های همولیتیک اینمی

کم خونی همولیتیک اتوایمیون

AIHA وابسته به آنتی بادی های گرم

AIHA وابسته به آنتی بادی های سرد

هموگلوبینوری حمله ای ناشی از سرما

کم خونی همولیتیک ایزوایمیون

کم خونی همولیتیک ایزوایمیون ناشی از ناسازگاری Rh

کم خونی همولیتیک ایزوایمیون نوزادان ناشی از ناسازگاری ABO

کم خونی همولیتیک اینمی ناشی از دارو

پلی سیستمی - تشخیص اختلالات گلولهای قرمز

پلی سیتمی

انواع پلی سیتمی

پلی سیتمی واریا اولیه

پلی سیتمی مطلق یا ثانویه

تشخیص اختلالات گلولهای قرمز

کم خونی نورموکروم نورموسیتیک

کم خونی همولیتیک

کم خونی ماکروسیتیک

کم خونی هپیو کروم - میکروسیتیک

کم خونی سیدروبلاستیک

کم خونی بیماری مزمن

کم خونی آپلاستیک

خصیصه آلفا تالاسمی

بنا تالاسمی هتروزیگوس

بنا تالاسمی هموزیگوس

پلی سیتمی ورا

کلبول قرمز در طی بلوغ، هسته، ریبوروم ها و میتوکندری هایش را از دست داده و بنابراین فاقد توانایی تولید پروتئین و فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌باشد. تولید انرژی به طور عمده از راه گلیکولیز صورت می‌گیرد که ۹۰ درصد آن به صورت بی‌هوایی از مسیر امبدن میرهوف و ۱۰ درصد به طور هوایی از شانت هگزوزمونوفسفات (HMP) تامین می‌شود.

گلوکز برای انجام فعالیت‌های متابولیک و نگهداری ساختار طبیعی گلبول، قابلیت تغییر شکل غشا و حفظ شکل مقعر‌الطرفین گلبول، لازم است. در مسیر امبدن میرهوف^۱ ۲ ملکول ATP ایجاد می‌شود. شنت هگزوزمونوفسفات (یا پنتوزفسفات) از نظر تولید NADPH و تامین گلوتاتیون احیا شده (GSH) اهمیت دارد. در مسیر پنتوزفسفات، آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، در واکنش تبدیل گلوکز-۶-فسفات به ۶ فسفوگلوکونات، NADPH تولید می‌کند. تولید NADPH به احیای گلوتاتیون، وابسته می‌باشد. قسمت عمده مت هموگلوبین تولید شده در گلبول قرمز توسط مت هموگلوبین ردکتاز، و بخشی نیز توسط گلوتاتیون (GSH) احیا می‌شود.

اگر سلول در معرض عوامل اکسید کننده قرار گیرد احتمالاً در اثر افزایش تولید NADP، فعالیت شانت HMP بیشتر می‌شود ولی اگر آنزیمی در این مسیر فاقد فعالیت باشد، GSH تولید نشده و هموگلوبین در اثر عوامل اکسیدان، به صورت اجسام هنر رسب، و سبب تخریب گلبول قرمز می‌شود.

همچنین شانت راپاپورت لوبرینگ^۲، با تولید DPG ۳ از ۲، ۳ DPG و ۱ سبب انحراف منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین به سمت راست می‌شود، چون DPG ۳، ۲ با زنجیره β ترکیب و میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن را کاهش می‌دهد. در صورت فعالیت این شنت، تولید ATP برای تامین انرژی سلولی متوقف می‌شود.

مجموعه عوامل فوق تحت تاثیر آنزیم‌های متعددی تنظیم شده، و نقش عمده‌ای در عملکرد طبیعی گلبول قرمز، بر عهده دارند. کاهش فعالیت آنزیمی در اریتروسیت سبب ایجاد اختلالاتی می‌شود که نتیجه آن، تخریب گلبول و ایجاد کم خونی همولیتیک است. کاهش فعالیت آنزیم به طور تدریجی و در اثر پیر شدن سلول ایجاد و سبب مرگ سلول به طور طبیعی می‌گردد. نقص فعالیت آنزیم‌ها به صورت ارثی و از طریق والدین انتقال یافته و سبب همولیز می‌شود.

۱) ناقص مسیر امبدن میرهوف :

اختلالات مختلف آنزیمی در این مسیر از نظر علایم بالینی مشابه هم هستند. در این حالت، اغلب گلبولهای قرمز از نظر ATP دچار کمبود می‌باشند. کمبود پیرووات کیناز و هگزوکیناز محدود به گلبولهای قرمز است و اختلالی در لکوسیت‌ها وجود ندارد. ولی کمبود فسفات ایزومراز و فسفوگلیسرات کیناز، گلبولهای سفید را هم درگیر می‌کند ولی اختلال واضحی در عملکرد گلبولهای سفید مشاهده نمی‌شود. ۹۵ درصد ناقص مربوط به کمبود پیرووات کیناز (PK) و ۴ درصد به دلیل کمبود گلوکز فسفات ایزومراز می‌باشد.

اغلب ناقص آنزیم‌های گلیکولیتیک تورات اتوزومال مغلوب دارند، یعنی والدین فرد بیمار، هتروزیگوت بوده و با وجود کاهش فعالیت آنزیم تا نصف مقدار طبیعی، اختلالی در آنان دیده نمی‌شود، چون حتی این مقدار نیز برای فعالیت طبیعی سلول کفايت می‌کند. در افراد مبتلا به کمبود پیرووات کیناز (PK)، کم خونی همولیتیک خفیف تا شدید و یرقان و بزرگی طحال وجود دارد، ولی به دلیل مقدار زیاد DPG ۳ - ۲ و ۳ دی فسفوگلیسرات) کم خونی تحمل می‌شود.

قبل از برداشتن طحال، اختلال گلبولهای قرمز وجود ندارد. ولی پس از طحال برداری اکینوسیت دیده نمی‌شود در ضمن افزایش شمارش رتیکولوسیت‌ها و درجه‌ای از پوئی کیلوسیتوز و گلبول‌های قرمز هسته دار نیز مشاهده می‌گردد (هنر بادی در گسترش خون محیطی دیده نمی‌شود).

تشخیص آزمایشگاهی :

الف) آزمایش لکه فلورسان :

آنزیم PK، پیرووات و ATP ایجاد می‌کند. پیرووات نیز با تشکیل لاکتات، NADH را به NADH احیا می‌کند. مشاهده کاهش فلورسان NADH در نور فرابنفش، نشانه وجود پیرووات کیناز است. فعالیت پیرووات کیناز در لکوسیت‌ها ۳۰۰ برابر اریتروسیت‌ها می‌باشد لذا جدا کردن لکوسیت‌ها قبل از انجام تست الزامی است.

^۱ - Embden- Meyerhof pathway

^۲ - Rapaport – Luebering shunt

ب) بررسی کمی PK

انجام بررسی با غلظت‌های کم و زیاد فسفوanol پیرووات (PEP) ضروری است تا بتوان فعالیت PK را بررسی نمود.

(۲) نفایص شنت هگزوز منوفسفات :

هنگامی که گلبولهای قرمز طبیعی در معرض مواد اکسید کننده قرار گیرند، گلوتاتیون احیا، سبب حفظ غشای گلبول قرمز در برابر اکسیداسیون می‌شود. ولی اگر میزان گلوتاتیون احیا کافی نباشد، گروههای سولفیدریل هموگلوبین اکسید شده و هموگلوبین در داخل اریتروسیت‌ها رسوب و تشکیل اجسام هنر را می‌دهند. شایعترین نقص مادرزادی کمبود G6PD است و مثل HbS، این عارضه نیز سبب مقاومت در برابر بیماری مalaria می‌شود. آنزیم G6PD طبیعی موسوم به نوع B می‌باشد. حدود ۲۰ درصد از سیاه پوستان دارای نوع A⁺ هستند که دارای فعالیت طبیعی است ولی در یک اسید آمینه با نوع B فرق دارد. در نوع A⁻ جایگزینی در دو باز، صورت گرفته است. نوع A⁻ فقط ۵ تا ۱۵ درصد فعالیت طبیعی آنزیم را دارد و در سیاه پوستان مذکور دیده می‌شود. شایعترین نوع در سفید پوستان، G6PD مدیترانه‌ای است که سطح فعالیت آن اغلب کمتر از یک درصد می‌باشد.

کمبود آنزیم صفت وابسته به جنس مغلوب (کروموزم X) است. مادران معمولاً حامل و پسران مبتلا (همی زیگوت) هستند. افراد هتروزیگوت دارای دو گروه اریتروسیت با مقدار طبیعی G6PD و کمبود G6PD می‌باشند. فعالیت آنزیمی رتیکولوسیت‌ها ۵ برابر بیشتر از گلبولهای پیرواست (فعالیت آنزیم به تدریج در گلبول قرمز کاهش می‌یابد).

داروها یا سمومی که خاصیت اکسیدان دارند، سبب همولیز در افراد مبتلا به کمبود G6PD می‌شوند نظیر داروهای ضدمالاریا (مثل پریماکین) و نیتروفورانتوئین و نفتالین. اسیدوز متابولیک نیز در شرایط کمبود فعالیت آنزیم، سبب همولیز می‌گردد. در بعضی از افراد مبتلا، همولیز شدید ظرف چند ساعت پس از خوردن باقلاء فاویسم^۱ نامیده می‌شود. کمبود G6PD معمولاً بدون علامت است. شمارش رتیکولوسیت، ۴ تا ۵ روز پس از همولیز افزایش می‌یابد. در گسترش خون علایم کم خونی همولیتیک مثل پوئی کیلوسیتوز، اسپرسیت و هنربادی (در رنگ آمیزی فوق حیاتی^۲) دیده می‌شود.

تشخیص آزمایشگاهی :

برای تشخیص میتوان از آزمایشات زیر استفاده کرد :

(۱) بررسی وجود هنربادی

(۲) آزمایش آسکوربات سیانید که اختصاصی نیست و در PNH و کمبود پیرووات کیناز نیز نتیجه مثبت دارد ولی حساس‌ترین تست موردیابی محسوب می‌شود.

برای انجام آزمایش، خون با محلول سیانید سدیم و آسکوربات سدیم انکوبه شده و پراکسید هیدروژن ایجاد می‌شود. سیانید با مهار کاتالاز سبب اکسیده شدن هموگلوبین توسط پراکسید هیدروژن و رنگ قهوه‌ای می‌شود که در سلولهای معیوب سریعتر است.

(۳) آزمایش لکه فلورسان

(۴) اندازه‌گیری فعالیت G6PD

(۵) سایر نفایص آنزیمی :

کم خونی همولیتیک ممکن است بعضی اوقات در اثر اختلالات آنزیم‌های متابولیسم نوکلئوتید ایجاد شود. افرادی که کمبود پیریمیدین-5 - نوکلئوتیداز دارند، دارای نقاط بازوفیلی درشت در گلبولهای قرمز خود هستند چون mRNA در این سلولها به خوبی متابولیزه نمی‌شود. پس از تحریب RNA در رتیکولوسیت، نوکلئوتیدهای پیریمیدین برای عبور از غشای گلبول، بایستی توسط پیریمیدین-5 - نوکلئوتیداز دفسفریله شوند. کمبود اتوزمی مغلوب این آنزیم سبب تجمع پیریمیدین‌ها و ایجاد نقاط بازوفیلی می‌گردد.

¹ - Favism

² - Supravital

همولیز اکتسابی وابسته به نقص خارج سلولی

در بیماران مبتلا به همولیز اکتسابی، گلوبولهای قرمز به صورت طبیعی تولید می‌شوند، ولی به دلیل آسیب در دستگاه گردش خون، تخریب می‌گرددند. آسیب ممکن است در نتیجه آنتی بادی یا سmom و ... باشد. این نوع کم خونی همولیتیک را می‌توان براساس علت ایجاد کننده طبقه‌بندی نمود :

۱) همولیز ناشی از عوامل شیمیایی یا سmom :

عواملی مثل تولوئن، تری نیتروتولوئن، استانیلید و فناستین علاوه بر کم خونی همولیتیک متهموگلوبینمی و سیانوز ایجاد می‌کنند. شایعترین نوع مسمومیت با مواد شیمیایی، مسمومیت با سرب است که با ظهور نقاط بازویلی، رتیکولوسیتوز، حلقه‌های کابوت و همولیز همراه می‌باشد. مس نیز با تاثیر بر گلوبولهای قرمز همولیز ایجاد می‌کند. همولیز در افراد مبتلا به بیماری ویلسون متعاقب همودیالیز مشاهده شده است. آب مقطر نیز سبب همولیز می‌شود.

۲) همولیز ناشی از عوامل فیزیکی :

الف - گرما : سوختگی شدید با حرارت بیشتر از ۴۹ درجه سانتیگراد سبب آسیب گلوبولهای قرمز و کم خونی همولیتیک می‌شود.

ب - همولیز ناشی از ترومادرجریان خون :

گلوبولها در جریان خون، در اثر ضربه قطعه شده و همولیز داخل عروقی ایجاد می‌شود. اختلالات شامل ظهور شیستوسیت و گلوبولهای چروکیده و مثای شکل می‌باشد. ضربات مکانیکی در چند حالت ممکن است منجر به همولیز شود.

ج - ضربات خارجی :

مواردی نظیر هموگلوبینوری رژه و یا دونده‌ها و سایر ورزشکاران به علت ضربات خارجی گزارش شده است.

د - همولیز تروماتیک عروق بزرگ :

همولیز مزمن داخل رگی سبب کاهش هاپتوگلوبین سرمی، هموسیدرینوری و رتیکولوسیتوز و افزایش LDH می‌شود. اختلالات مورفولوژیک گلوبولهای قرمز خون پس از جراحی تعویض دریچه قلبی و یا دریچه مصنوعی مشاهده می‌شود. دریچه آئورت یا میترال مصنوعی نیز می‌تواند ایجاد همولیز کند. دریچه‌های کوچک بیشتر از دریچه‌های بزرگ، همولیز ایجاد می‌کنند.

ه - کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک^۱ :

قطعه قطعه شدن گلوبولهای قرمز، به خصوص در عارضه TTP یا ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا و افزایش فشار خون بدخیم و لخته داخل عروقی منتشر (DIC)، دیده می‌شود. میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TMA) دو دسته است : ۱) سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)، اغلب در کودکان زیر دو سال و به واسطه تولید وروتوکسین توسط اشرشیاکولی ایجاد می‌گردد، و برای ابی تلیوم روده ای و اندوتلیوم رگی، سمی می‌باشد. HUS بزرگسالان ایدیوپاتیک است. ترومبوسیتوپنی و اورمی از مشخصات اصلی HUS بوده و اختلال کلیه نیز ممکن است وجود داشته باشد.

۲) TTP بیشتر در دهه سوم زندگی دیده می‌شود علیم بالینی شامل کم خونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و علایم عصبی، و تب و بیماریهای کلیوی می‌باشد. در این عارضه، کمبود آنزیم پروتئاز تجزیه کننده فاکتور فون ویلبراند، سبب تجمع پلاکتی می‌شود. لازم به ذکر است که پره اکلامپسی و اکلامپسی نیز از اختلالات میکروآنژیوپاتیک هستند که در زمان بارداری ایجاد و شبیه TMA می‌باشند. تعدادی از مبتلایان به اکلامپسی سندرم HELLP^۲ را نشان می‌دهند.

¹ - Microangiopathic Hemolytic Anemia

² - Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low platelet count(HELLP)

(۳) همولیز ناشی از عوامل عفونی^۱ :

عوامل عفونی ممکن است سبب همولیز شدید شوند. پلاسمودیوم فالسیپارم عامل بیماری مالاریا، بارتونولا باسیلی فرمیس عامل تب Oroya یا بارتونلوز^۲، بازیا نوعی تک یاخته عامل بازیوز^۳، کلستریدیوم پرفرنجنس و کلستریدیوم ولشی عامل سپتی سمی، از جمله این عوامل می‌باشد.

(۴) کم خونی‌های همولیتیک ایمنی :

براساس وجود اتوآنتی بادیها، ایزوآنتی بادیها و یا آنتی بادی‌های مربوط به دارو، طبقه بندی می‌شوند.

الف- کم خونی‌های همولیتیک اتوایمیون^۴ (AIHA) :

AIHA به طور اکتسابی، به علت تغییر در پاسخ ایمنی بدن و تولید آنتی بادی بر علیه اریتروسیت‌های فرد، ایجاد می‌گردد. علت تولید اتوآنتی بادی در بیمار مبتلا به AIHA نامعلوم است ولی امکان ایجاد اتوآنتی بادی در عفونت بامیکوپلاسم پنومونیه^۵ (نوع AIHA سرد) Anti-i و در عفونت با منونوکلئوز عفونی Anti-i در سرم بیماران مشاهده می‌شود.

تخرب گلبولهای قرمز در داخل و یا خارج رگ ممکن است رخ دهد. تخریب داخل رگی به علت اپسونیزاسیون، و در خارج رگ به سبب برداشت گلبولها توسط ماکروفازهای بافتی به خصوص در طحال ایجاد می‌شود. از سایر علل میتوان تولید آنتی بادی ضد گلبول قرمز در اختلالات لنفوپرولیفراتیو به واسطه اختلال سلولهای B و T و ماکروفاز و فقدان عملکرد TS (سرکوبگر) را ذکر کرد. مตیل دوپا با مهار فعالیت TS سبب تولید آنتی بادی ضد گلبولهای قرمز می‌شود. سه گروه عمدۀ از آنتی بادی‌ها در ارتباط با کم خونی‌های همولیتیک ایمنی فعالیت دارند :

آنتی بادی‌های گرم^۶، آنتی بادی‌های سرد^۷ و آنتی بادی Donath Landsteiner در بیماری هموگلوبینوری حمله‌ای ناشی از سرما^۸ (PCH).

- AIHA وابسته به آنتی بادی‌های گرم :

آنتی بادی‌هایی که با آنتی ژنهای پروتئینی واکنش می‌دهند، معمولاً از نوع IgG هستند و در گرما (دمای بدن) فعالیت، و بندرت از نوع IgM یا IgA می‌باشدند.

علایم بالینی : در افراد بالاتر از ۴۰ سال به خصوص در زنان دیده می‌شود. این نوع به عنوان عارضه‌ای ناشی از بیماری‌های زمینه‌ای مثل تومور، لنفوم، لوسومی، عفونت‌های ویروسی، SLE، بیماری‌های کلژن، و یا مصرف متیل دوپا و پنی سیلین در تعدادی از بیماران مطرح می‌باشد.

علایم آزمایشگاهی : کم خونی متوسط تا شدید و افزایش نوتروفیل، رتیکولوسیتوز در ۵۰ درصد موارد، کاهش هاپتوگلوبین سرم و افزایش بیلی رویین غیر مستقیم و لاکتات دهیدروژنаз، دیده می‌شود. اتوآنتی بادی اغلب بر علیه آنتی ژنهای سیستم Rh و از نوع IgG₁ و به میزان کمتر از نوع IgG₃ می‌باشد.

- AIHA وابسته به آنتی بادی‌های سرد :

این آنتی بادی‌ها از نوع IgM بوده و با پلی ساکاریدها وارد واکنش می‌شوند. در دمای کمتر از ۳۷ درجه واکنش مناسبی دارند لذا، آنتی بادی‌های سرد نامیده می‌شوند.

¹ - Infectious hemolysis² - Bartonellosis³ - Babesiosis⁴ - Auto immune hemolytic anemia (AIHA)⁵ - Mycoplasma pneumonia⁶ - Warm reacting auto antibodies⁷ - Cold agglutinins⁸ - Paroximal cold hemoglobinuria

بیماری هماگلوبتینین سرد^۱ :

در بین زنانی که سن آنها بیش از ۵۰ است، بیشتر مشاهده می‌گردد. این بیماری به صورت اولیه و یا متعاقب پنمونی، منونوکلئوز عفونی، لوسومی لنفوسیتی مزمن، بیماریهای کلاژن، SLE، عفونت‌های ویروسی، سرطانها و عفونت با میکوپلاسمای پنومونیه (با تولید I (Anti-I) ظاهر می‌شود. آگلوبتینین‌های سرد بر علیه سیستم II فعالیت می‌کنند.

علایم بالینی دو نوع هستند: آکروسیانوز (سیانوز انتهای‌ها) و عالیم همولیز داخل رگی. در خون محیطی، اسفلاتیت، رتیکولوسیتوز خفیف، آگلوبتیناسیون گلبولهای قرمز، دیده می‌شود. هموگلوبینوری و کاهش هاپتوگلوبین وجود دارد.

- هموگلوبینوری حمله‌ای ناشی از سرما (PCH) ^۲ :

PCH از اختلالات نادر همولیتیک است و متعاقب سیفیلیس مرحله سوم، بیشتر دیده می‌شود. در حال حاضر پس از عفونت ویروسی و یا بیماریهای خود اینمی‌ایجاد می‌شود. این عارضه در اثر آنتی‌بادی دونات-لندشتاینر بوجود می‌آید که نوعی IgG بوده و بر علیه آنتی‌ژن P غشای گلبولهای قرمز عمل می‌کند و سبب تخریب سلولی با واسطه کمپلمان می‌شود. این ایمونوگلوبولین ابتدا اجزای اولیه کمپلمان (C₁ تا C₄) را در ۴°C ثابت کرده و در حرارت ۲۵°C تا ۳۵ سایر اجزای کمپلمان را فعال و تخریب ایجاد می‌کند.

قرار گرفتن در معرض سرما سبب حمله بیماری می‌شود که با هموگلوبینوری و هموگلوبینمی، تب و لرز، درد پشت و ساق پا، همراه است. PCH با عفونت‌های ویروسی زمان کودکی مثل آبله مرغان^۳، اوریون^۴، سرخک^۵ نیز مرتبط می‌باشد. تست کومس مستقیم در زمان حمله مثبت است.

AIHA وابسته به آنتی‌بادی گرم و سرد :

در این عارضه IgG و IgM و کمپلمان نقش دارند. این اختلال در تعدادی از بیماران مبتلا به SLE دیده می‌شود.

ب- کم خونی همولیتیک ایزوایمیون :

این بیماری اغلب ناشی از ناسازگاری ABO و یا سیستم Rh⁺ بین مادر و جنین می‌باشد. عبور آنتی‌بادی مادری به جنین از راه جفت، سبب تخریب گلبولهای قرمز جنین یا نوزاد می‌شود.

کم خونی همولیتیک ایزوایمیون ناشی از ناسازگاری Rh⁺ :

ورود گلبولهای قرمز جنینی Rh⁺ از راه جفت به خون مادر سبب تحریک سیستم ایمنی و تولید آنتی‌بادی ضد Rh در مادر می‌گردد که با ورود آن به خون، در حاملگی بعدی می‌تواند سبب عوارض متغیری از یرقان خفیف تا اریتروblastoz فتالیس در جنین شود. افزایش بیلی روپین غیر مستقیم و رسوب آن در گانگلیونهای مغزی سبب عارضه کرنیکتروس^۶ می‌گردد. در موارد بسیار شدید هیدرورپیس فتالیس ایجاد خواهد شد.

علایم آزمایشگاهی :

۱- وجود گلبولهای قرمز هسته دار (NRBC) به مقدار زیاد

۲) کم خونی ماکروسیتی و افزایش رتیکولوسیت ها

۳) افزایش لکوسیت ها

۴) کومس مستقیم (با گلبولهای قرمز جنین) مثبت است، و کومس غیرمستقیم (با سرم مادر) مثبت می‌باشد.

¹ - Cold hemagglutinin disease

² - Paroxysmal cold hemoglobinuria(PCH)

³ - Chicken pox

⁴ - Mumps

⁵ - Measles

⁶ - Kernicterus

- کم خونی همولیتیک ایزوفایمیون توزادان ناشی از ناسازگاری ABO:

از نوع قبلی خفیف تر است و در نوزاد با گروه خونی A یا B (از مادر با گروه خونی O⁺) ، ظاهر می شود. در صورت بروز اختلالات شدید، عدم درمان به عوارض عصبی و مرگ منجر می گردد. معمولاً کم خونی خفیف و رتیکولوسیتوز متوسط وجود دارد.

ج- کم خونی همولیتیک ایمنی ناشی از دارو

پس از مصرف مواد شیمیایی یا داروهای مختلف رخ می دهد و چهار مکانیسم زیر می توانند در بروز همولیز ایمنی نقش داشته باشد :

- جذب سطحی کمپلکس های ایمنی به روی غشای گلبولهای قرمز:

آنتی بادی از نوع IgM ، پس از تشکیل کمپلکس با دارو، جذب غشای گلبول شده و با تثیت کمپلمان سبب تخریب سلول می گردد. داروهایی مثل آنتی هیستامین، فناستین، سولفونامیدها و آمینوپیرین، ریفامپین و مفنامیک اسید می توانند این نوع کم خونی را ایجاد نمایند.

- جذب سطحی دارو روی غشای گلبول قرمز :

داروهایی مثل پنی سیلین و سفالوسپورین ها با پروتئین های غشای گلبول قرمز ترکیب و با ایجاد گروههای هاپتنی، سبب تولید آنتی بادی می شوند. گلبولهای پوشیده از IgG توسط ماکروفازهای طحالی تخریب می گردند.

- ایجاد اتوآنتی بادی بر علیه گلبول قرمز :

در ۱۵ درصد بیمارانی که از داروی ضد فشار خون متیل دوپا استفاده می کنند، واکنش کومس مستقیم مثبت است. آنتی بادی از نوع IgG می باشد. از سایر داروها می توان، ال دوپا، و مفنامیک اسید را نام برد.

- جذب سطحی غیرایمونولوژیک آنتی بادی ها بر روی غشای گلبول قرمز :

سفالوسپورین ها با تغییر غشای اریتروسیت ها سبب جذب غیر اختصاصی پروتئین های پلاسما به سطح گلبول قرمز می شوند، در نتیجه آنتی بادی های از نوع IgG و IgM اتصال سستی به سطح گلبول پیدا کرده و سبب مثبت شدن کومس مستقیم می گرددن، ولی اختلال چندانی در این عارضه گزارش نشده است.

^۱ پلی سیتمی

اصطلاح پلی سیتمی به معنی افزایش در خونسازی است. تعداد گلبولهای قرمز، مقدار هموگلوبین و هماتوکریت افزایش می یابد. پلی سیتمی به سه گروه تقسیم می شود : ۱) پلی سیتمی ورا یا اولیه ^۲ ۲) پلی سیتمی مطلق یا ثانویه ^۳ ۳) پلی سیتمی نسبی.

انواع پلی سیتمی :

۱) پلی سیتمی ورا یا اولیه

نوعی اختلال میلوبولیفرانیو با افزایش هر سه رده سلولی می باشد. اغلب در مردان رده سنی ۴۰ تا ۶۰ سال با علایمی مثل اسپلنومگالی، اختلالات عصبی، رگی و ترومبوتیک ظاهر می شود. تعداد گلبولهای قرمز، و مقدار هموگلوبین (تا بیشتر از ۲۰ گرم در دسی لیتر) و هماتوکریت افزایش ، پلاکتها طبیعی یا افزایش یافته، و MCH و MCV طبیعی می باشند. آکالان فسفاتاز لکوسیتی (LAP) افزایش می یابد. در مغز استخوان هر سه رده سلولی هیپرپلازی نشان می دهند (پان هیپرپلازی). مقدار اریتروپویتین و PO₂ طبیعی می باشند.

میزان اریتروسیتوز به سطح اریتروپویتین بستگی ندارد. بیماران سیانوز قرمزنگ نشان می دهند و در $\frac{2}{3}$ موارد بیماری، بزرگی طحال وجود دارد. بیماری مزمن است ولی در نیمی از بیماران پدیده های ترومبوتیک و هموراژیک ظاهر می شود. انفارکتوس های میوکارد و

طحال و ریه و ترومبوzmغزی و ترومبوفولبیت شایع ترین حملات ترومبوتیک هستند. خونریزی از دستگاه گوارش و خارش پس از حمام شایع می باشند.

¹ - Polycythemia

² - Polycythemia rubravera(primary erythrocytosis)

پاسخ فیزیولوژیک به نیاز بدن به اکسیژن در بیماری ریوی، و یا افزایش نایجای اریتروپویتین می‌باشد. اندازه طحال طبیعی و سیانوز و بیماری قلبی یا ریوی دیده می‌شود. در خون طبیعی هموگلوبین، هماتوکریت و تعداد گلوبولهای قرمز افزایش نشان می‌دهند. MCV و MCH و تعداد گلوبولهای سفید و پلاکتها و آلکالن فسفاتاز نوتروفیلی (LAP) طبیعی می‌باشند. در مغز استخوان هیپرپلازی اریتروئید وجود دارد. PO_2 برخلاف پلی سیتومی ورا کاهش یافته است. تشخیص پلی سیتومی مطلق براساس اندازه گیری حجم اریتروپیتها و پلاسمای به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام می‌شود. در مردان مبتلا حجم گلوبولهای قرمز 36 ml/kg و در زنان بیمار 32 ml/kg می‌باشد. حجم طبیعی گلوبولهای قرمز در مردان 20 تا 30 و در زنان 19 تا 31 میلی لیتر در هر کیلوگرم است. حجم پلاسمای در مردان $25-43$ و در زنان 28 تا 45 میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. حجم پلاسمای طبیعی بوده یا کاهش دارد.

پلی سیتومی مطلق یا اریتروسیتوز ثانویه، وابسته به اریتروپویتین است. در شرایط هیپوکسی، تعداد گلوبولهای قرمز و مقدار هموگلوبین افزایش می‌یابد. در پلی سیتومی مطلق، برخلاف پلی سیتومی حقیقی لکوسیتوز و ترومبوسیتوز وجود ندارد. آلکالن فسفاتاز نوتوفلی طبیعی است بیماریهای نظیر تومورهای مختلف، بیماریهای کلیوی مثل هیدرونفروز^۱ و بیماری کیستیک، و افزایش ترشح غدد فوق کلیه، می‌توانند سبب اریتروسیتوز ثانویه شوند.

۴) پلی سیتومی نسبی :

این حالت در اثر دهیدراسیون (در مواردی مانند اسهال یا سوختگی شدید) و کاهش حجم پلاسمای ایجاد می‌گردد. تعداد گلوبولهای قرمز، مقدار هموگلوبین و هماتوکریت افزایش می‌یابند، و تعداد گلوبولهای سفید و پلاکتها طبیعی است. این حالت اغلب در اثر دهیدراسیون یا غلیظ شدن خون و یا سندروم Gaisböck (پلی سیتومی کاذب^۲) دیده می‌شود. مصرف دخانیات نیز می‌تواند عامل پلی سیتومی کاذب باشد.

تشخیص اختلالات گلوبولهای قرمز :

۱) کم خونی نورموکروم- نورموسیتیک :

مقدار هموگلوبین کاهش، هماتوکریت طبیعی، $\text{MCHC} = 31$ ، $\text{MCV} = 85-100$ ، $\text{RDW} < 14/5\%$ و مرفولوژی خون محیطی طبیعی می‌باشد. علت عارضه، خونریزی حاد است.

۲) کم خونی همولیتیک :

مقدار هموگلوبین، هاپتوگلوبین کاهش، بیلی روین، MCHC افزایش، RDW و MCV طبیعی یا افزایش نشان می‌دهد. اسپرسیت، میکرواسپرسیت و شیستوسمیت در خون محیطی دیده می‌شود. از عوامل خارجی ایجاد آنمی، می‌توان پارازیتمی، واکنش‌های انتقال خون و از عوامل داخلی می‌توان هموگلوبینوباتی‌ها، نقایص غشا و اتوآنتمی بادی را ذکر کرد.

۳) کم خونی ماکروسیتیک :

MCV افزایش می‌یابد. ماکروسیت‌های بیضی شکل و نوتروفیل‌های هیپرسگمانته در خون محیطی دیده می‌شوند. کمبود B_{12} و فولات، از عوامل ایجاد کننده بیماری می‌باشند.

۴) کم خونی هیپوکروم- میکروسیتیک :

MCH و MCV کاهش می‌یابند، ولی MCHC طبیعی است و یا کاهش نشان می‌دهد. گلوبولهای قرمز سیگاری شکل^۳، میکروسیت‌های هیپوکروم و بندرت تارگت سل در خون طبیعی دیده می‌شوند. تالاسمی و کمبود آهن این نوع آنمی را ایجاد می‌کنند. تست‌های تشخیصی عبارتند از : CBC ، اسمرخون محیطی، آهن سرم، TIBC ، رنگ آمیزی آهن مغز استخوان، الکتروفوروز هموگلوبین.

۵) کم خونی سیدروبلاستیک

MCV متغیر است و RDW افزایش نشان می‌دهد. گلوبولهای قرمز طبیعی و یا به صورت هیپوکروم میکروسیتیک در خون محیطی دیده می‌شود. عوامل ارثی، و مصرف دارو از عوامل ایجاد بیماری محسوب می‌شوند.

¹ - Hydronephrosis

² - Pseudopolycythemia or stress erythrocytosis

³ - Cigar shaped cells

مقدار هموگلوبین کاهش دارد. **MCV** طبیعی است. گلوبولهای قرمز طبیعی و یا به صورت هیپوکروم - میکروسیتیک در خون محیطی دیده می‌شوند. بیماریهای کلاژن، التهاب، و روماتوئید آرتریت این عارضه را ایجاد می‌کنند.

۷) کم خونی آپلاستیک :

MCV افزایش دارد، ولی **MCH** و **MCHC** طبیعی می‌باشند. این بیماری در اثر عوامل شیمیایی، اشعه‌های یونیزه کننده، هپاتیت ویروسی و یا با علل ناشناخته، ایجاد می‌شود.

۸) خصیصه آلفا تالاسمی :

MCV کاهش دارد. هموگلوبین طبیعی است و یا کاهش نشان می‌دهد. دو ژن از چهار ژن α وجود ندارد. میکروسیت‌های هیپوکروم در خون محیطی دیده می‌شوند.

۹) بیماری **HbH** یا بیماری آلفا تالاسمی :

مقدار هموگلوبین و **MCV** کاهش می‌یابد. مقدار بیلی روین و **HbH** افزایش نشان می‌دهند سه ژن از چهار ژن α وجود ندارد. در خون محیطی تارگت سل، اوالوسیت، میکروسیت، و انکلوزیونهای **HbH** در داخل گلوبولهای قرمز دیده می‌شوند.

۱۰) بتاتالاسمی هتروزیگوس :

مقدار هموگلوبین و **MCV** کاهش می‌یابد، و تعداد گلوبولهای قرمز و **HbA₂** و **HbF** افزایش نشان می‌دهند در خون محیطی میکروسیت، تارگت سل، ایپتوسیت و نقاط بازوفیلی در داخل گلbul قرمز دیده می‌شوند.

۱۱) بتاتالاسمی هموزیگوس :

مقدار هموگلوبین و **MCV** کاهش یافته، و **HbA₂** و **HbF** و آهن سرم افزایش نشان می‌دهند. در خون محیطی اوالوسیت، تارگت سل و نقاط بازوفیلی در داخل گلوبولهای قرمز، دیده می‌شوند.

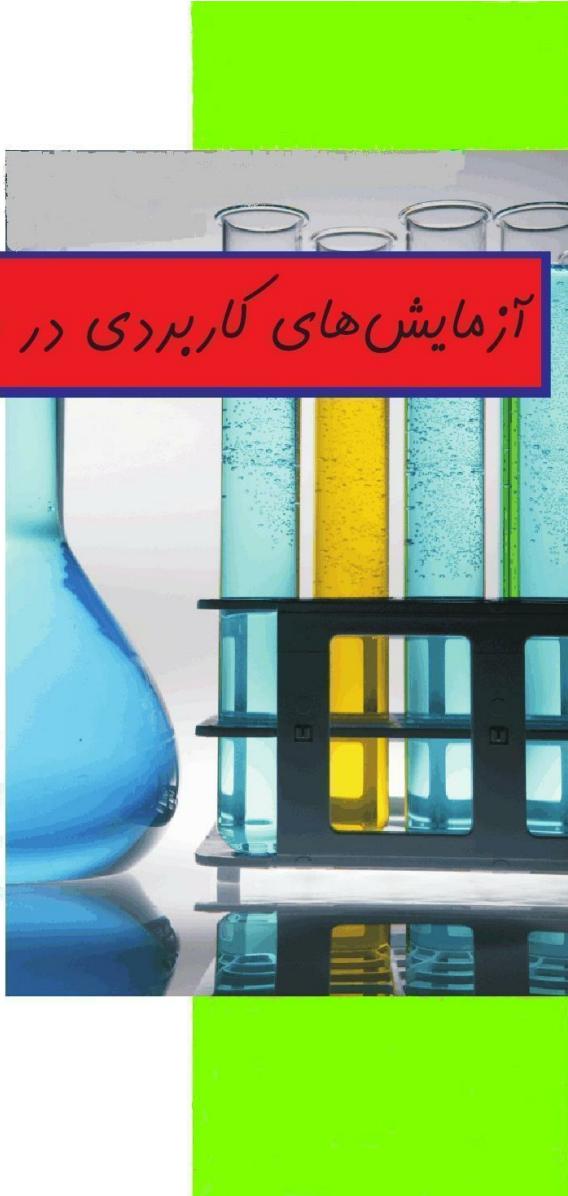
۱۲) پلی سیتمی ورا :

افزایش مقدار هموگلوبین، تعداد گلوبولهای قرمز و سفید و پلاکتها و آکالان فسفاتاز نوتروفیلی (**NAP**) وجود دارد. مورفولوژی خون محیطی و اندیس‌های گلبولی طبیعی هستند.



آزمایش‌های کاربردی در مامایی

مؤلفان:
مراد رستمی
معصومه جرفی
محمد علی محمدی



WWW.LABWORLD.IR

بیوشیمی عملی (با تکیه بر نکات بالینی)

قابل استفاده برای دانشجویان گروه‌های مختلف پزشکی

ویژه دانشجویان علوم آزمایشگاهی



مولفان:

محمد علی محمدی - مراد رستمی

دنیای گستردۀ علوم آزمایشگاهی

وبلاگی جامع و کامل و با محتوای علوم آزمایشگاهی با موضوعاتی از قبیل:

- ۱- دروس علوم آزمایشگاهی
- ۲- فایلها، کلیپها و اسلایدهای آموزشی
- ۳- کتابها و اطلس‌های متعدد پزشکی به خصوص علوم آزمایشگاهی
- ۴- سوالات و مشکلات صنفی
- ۵- مسائل مرتبط با استخدامی و ادامه تحصیل
- ۶- تازه‌های چاپ و نشر علوم آزمایشگاهی
- ۷- بحث و تبادل نظر علمی
- ۸- اخبار مرتبط با کنگره‌ها، همایشها، سمینارها و ...