

## ۱. آنمی های میکروسیتیک (MCV پایین)

رویکرد: اندازه گیری آهن، TIBC، فریتین، الکتروفورز پروتئین های خون، مورفولوژی خون محیطی و در صورت لزوم اسپیراسیون مغز استخوان جهت بررسی sideroblast های حلقوی.

در آنمی میکروسیتیک، MCV پایین (کمتر از ۸۰ یا در بعضی منابع ۷۶-۷۴) و هموگلوبین پایین داریم، اما RBC ممکن است پایین یا بالا باشد.

چهار بیماری مهم در گروه آنمی های میکروسیتیک (هیپوکروم میکروسیتر) قرار می گیرند که یافته های آزمایشگاهی آن ها در جدول آمده است:

(۱) آنمی فقر آهن (۲) تالاسمی مینور (trait) (۳) آنمی بیماری های مزمن (۴) آنمی سیدروبلاستیک

آنمی فقر آهن	$\beta$ -تالاسمی (مینور)	آنمی بیماری های مزمن	آنمی سیدروبلاستیک
آهن سرم ↓	آهن سرم ↑ یا نرمال	آهن سرم ↓	آهن سرم ↑
TIBC ↑	TIBC نرمال	TIBC نرمال یا ↓	TIBC ↓
Ferritin سرم (ذخایر آهن استخوان) ↓	Ferritin سرم (ذخایر آهن مغز استخوان) ↑ یا نرمال	Ferritin سرم (ذخایر آهن مغز استخوان) ↑ یا نرمال	Ferritin سرم (ذخایر آهن مغز استخوان) ↑
الکتروفورز Hb های خون نرمال	الکتروفورز Hb های خون (HbA <sub>2</sub> ↑ و HbF نرمال یا کمی بالا)	الکتروفورز Hb های خون نرمال	الکتروفورز Hb های خون نرمال

## ☑ آنمی فقر آهن:

تعداد گلبول های قرمز (RBC)، همتوکریت (Hct)، هموگلوبین (Hb)، MCHC و MCV پایین است (برخلاف آن، در تالاسمی مینور MCHC نرمال است). RDW بالاست (۱۴.۵). اگر مغز استخوان را اسپیره کنیم (که معمولا انجام نمی شود)، نرمال بلاست ها خیلی کوچک شده اند، هموگلوبین آن ها کم شده است و حاشیه ی پرنگشان کاهش یافته است. ذخایر آهن کاهش یافته و سیدروبلاست ها کم تر از ۲۰٪ است. در خون محیطی هم RBC های میکروسیتیک می بینیم و هم تعدادی گلبول های طبیعی (آنیزوسیتوز). دلیل این مسئله این است که بعضی RBC ها آهن دریافت می کنند و سایز نرمال دارند، اما بقیه که آهن بهشان نمی رسد کوچک می مانند. گلبول های قرمز سیگاری شکل و افزایش هاله ی روشن مرکزی گلبول های قرمز (که هرچه فقر آهن شدیدتر باشد این هاله ی کم رنگ، بزرگ تر می شود) سایر یافته های این بیماری هستند. (پویکیلویتوز)

در آنمی فقر آهن همه ی علائم از اول مشخص نمی شود و چند گروه داریم:

- کمزود آهن بدون این که آنمی ایجاد شود: تنها راه تشخیص این موارد، این است که فریتین سرم را اندازه گیری کنیم و به کم تر از ۴۰ کاهش یافته باشد (در حالت نرمال ۴۰-۲۰۰ ng/L). TIBC یا خیلی خفیف بالا می رود یا نرمال است و آهن سرم نرمال است. بنا بر این، وقتی آنمی ایجاد می شود ابتدا ذخایر مغز استخوان کم می شود و سپس آهن سرم (اول سقوط فریتین و سپس TIBC).
- فقر آهن متوسط و آنمی خفیف: آنمی تظاهر می یابد و آهن سرم پایین می آید و کم تر از ۶۰ می شود. TIBC بالاست و فریتین سرم کمتر از ۲۰ است.
- کمزود آهن شدید و آنمی شدید و بارز: آهن سرم کم تر از ۴۰، TIBC بیش از ۴۱۰، سلول های خونی هیپوکروم میکروسیتر و فریتین سرم کم تر از ۱۰ است.



**نکته:**

وقتی شکل های مختلف RBC (هیپوکروم، میکروسیت، نورموسیت، RBC سیگاری و ...) را در خون محیطی می بینیم اصطلاح **poikilocytosis** را به کار می بریم. در آنمی فقر آهن، در مغز استخوان هم حدود رده های اریترئیدی نامنظم است و سیتوپلاسم واکوئلیزه می شود.

**تالاسمی مینور:**

هموگلوبین سازی مختل است و به طور مادرزادی یک زنجیره (به عنوان مثال  $\beta$ ) ساخته نمی شود و هیچ یک از RBC های ساخته شده آن زنجیره را ندارند و هموگلوبین آن ها کم است. در نتیجه همه ی گلبول های قرمز ایجاد شده میکروسیت هستند. بدن به شکل جبرانی تعداد RBC ها را تا 7.6 میلیون بالا می برد تا اکسیژن رسانی به اعضای محیطی مختل نشود، اما Hb و Hct پایین است. MCV و MCH پایین است و برخلاف آنمی فقر آهن، MCHC و RDW نرمال است. در خون محیطی سلول های **target** و گلبول هایی با **basophilic stippling** دیده می شوند اما **anisocytosis** و **poikilocytosis** نداریم. در مغز استخوان هیپرپلازی رده اریترئید و افزایش ذخایر آهن داریم. تشخیص تالاسمی بر اساس الکتروفورز هموگلوبین های سرم است که در آن **HbA<sub>2</sub> بالاست** (در تالاسمی  $\alpha$  حتما باید از روش های ملکولی و مطالعه ژن ها برای **detect** کردن ژن های  $\alpha$  معیوب استفاده کرد ولی در  $\beta$  امکان آن وجود ندارد).

**آنمی سیدروبلاستیک:**

**سیدروبلاست های حلقوی (ring sideroblast)** در مغز استخوان، شاخصه این آنمی هستند. در حالت طبیعی در مغز استخوان سیدروبلاست داریم یعنی پیگمان هموسیدرین در داخل لیزوزوم در سلول های رده اریترئیدی وجود دارد. اما هر گاه اختلالی در چسبیدن آهن به هموگلوبین وجود داشته باشد، این آهن در میتوکندری ها جمع می شود و چون میتوکندری ها دور هسته هستند، اگر رنگ آمیزی **pearl** یا **Prussian blue** انجام دهیم دانه های آبی به شکل حلقه در اطراف هسته دیده می شوند. در خون محیطی **dimorphism** دیده می شود، یعنی هم گلبول های قرمز هیپوکروم داریم و هم نورموکروم. هم چنین **Pappenheimer bodies** (گلبول هایی با دانه های آهن که در رنگ آمیزی رایت یا گیمسا دیده می شود) و **سیدروسیت** (RBC هایی که داخلشان آهن وجود دارد ولی بایستی رنگ آمیزی **pearl** انجام گیرد تا دیده شود و با رنگ آمیزی گیمسا دیده نمی شود) در خون محیطی یافت می شود. در مغز استخوان حداقل ۴۰٪ سلول ها را سیدروبلاست های حلقوی تشکیل می دهد. آنمی های سیدروبلاستیک می توانند مادرزادی یا اکتسابی باشند که نوع اکتسابی در جریان سندروم میلودیسپلاستیک (MDS)، دیده می شود. در آنمی سیدروبلاستیک، تمامی رده های سلولی اریترئیدی دارای این دانه های آبی هستند، از پرواریتروبلاست تا late اریتروبلاست.

**نکته:**

تنها در حالتی به سیدروبلاست، «حلقوی» گفته می شود که یا بیش از ۶ دانه آبی در اطراف هسته دیده شود یا با هرتعدای، دانه های آبی کاملاً دور هسته را بگیرند و حلقه تشکیل دهند.

**مسمویت با سرب:**

مشابه با آنمی سیدروبلاستیک است با این تفاوت که در خون محیطی **basophilic stippling** زیاد دیده می شود.



(توجه: استاد محترم قید کردند که مکانیسم این بیماری ها از کتاب مطالعه شود چون ایشان وارد مکانیسم ها نمی شود)



### ☑️ آنمی بیماری های مزمن:

در هر بیماری مزمنی (چه بدخیمی ها و چه بیماری های التهابی)، آنمی ایجاد می شود که معمولاً نورموکروم و نورموسیتتر است ولی می تواند هیپوکروم و میکروسیتتر هم باشد. مغز استخوان نورموسلولار است اما ممکن است هیپو یا هایپر سلولار باشد. سیدروبلاست ها کاهش پیدا کرده اند و ذخایر آهن مغز استخوان افزایش پیدا کرده اند. مولکولی به نام hepcidin در التهاب ها تحت تاثیر IL-6 از هپاتوسیت ها ترشح می شود و فروپروتئین را که در انتقال آهن از روده به خون نقش دارد مهار می کند و نمی گذارد آهن جذب شود. اثر دیگر آن روی ماکروفاژهای مغز استخوان است که نمی گذارد آهن از ماکروفاژهای مادر آزاد شود و رشد گلبول های قرمز را کاهش می دهد. بنابراین تعداد ماکروفاژ ها و مقدار آهن آن ها به طور جبرانی زیاد می شود (پیگمان های آهن شان زیاد می شود).

### II. آنمی های با MCV بالا (ماکروسیتیک):

(۱) **مگالوبلاستیک:** به دلیل کمبود B<sub>12</sub> و folic acid است. سطح B<sub>12</sub> و فولات را اندازه گیری می کنیم و آسپیراسیون مغز استخوان انجام می دهیم که در آن تغییرات دیسپلاستیک و مگالوبلاستیک دیده می شود. در خون محیطی pancytopenia، آنیزوسیتوز، پویکیلوسیتوز، بازوفیلی منقوط (basophilic stippling)، Howell-Jolly bodies، (هایرسون: انکلوزین های بازوفیل سیتوپلاسمی که بازمانده ی هسته اند و معمولاً منفرد هستند)، NRBC (nucleated)، macro ovalocyte، (گلبول های قرمز بزرگ و بیضی شکل) و Dacrocyte (Teardrop cells) داریم. در مغز استخوان هیپر سلولاریتی داریم که به علت ineffective hematopoiesis است. چون در مغز استخوان خون سازی غیر موثر است و RBC ها خراب می شوند، LDH، بیلی روبین غیر مستقیم، آهن، مونواکسید کربن (CO) و نورامینیداز (نشان گر تخریب سلول های میلوئیدی) در سرم بالا می رود. چون B<sub>12</sub> و فولیک اسید در بلوغ هسته نقش دارند، در نبود آن ها هسته نمی تواند بالغ شود و تاخیر در میتوز صورت می گیرد، در حالی که در بلوغ سیتوپلاسم مشکلی ایجاد نمی شود. (عدم همزمانی بین بلوغ هسته و سیتوپلاسم که در رده اریتروئید خیلی واضح دیده می شود) یعنی در مراحل انتهایی (مثل late erythroblast) که RBC باید هسته های پیکنوتیک داشته باشد و بسیار فشرده باشد، هسته ای شل دارد که کروماتین و پاراکروماتین آن از هم قابل تمایز هستند و رنگ کروماتین روشن است (سلول نارس است). در این نوع آنمی، آنقدر سلول های نارس در مغز استخوان زیاد می شوند که نمایی شبیه به لوسمی در خون محیطی ایجاد می کند و ممکن است ما را به اشتباه بیندازد. هسته های سلول های رده اریتروئیدی، تکه تکه و سگمانته می شود (نمایی شبیه به هسته ی نوتروفیل). در رده میلوئید، نوتروفیل های هیپرسگمانته و متامیلوسیت ژانت داریم. این نوتروفیل های هیپرسگمانته ممکن است اندازه طبیعی داشته باشند و یا اندازه شان هم بزرگ شده باشد که در این صورت به آن ها ماکرو پلی سیت گفته می شود.

(۲) **غیر مگالوبلاستیک:** به دلیل بیماری هایی مثل هایپوتیروئیدی و یا الکلیسم ایجاد می شوند. برای تشخیص باید از تست های کبدی کمک گرفت.

### III. آنمی با MCV نرمال (نورموسیتیک)

MCV بین ۸۲ تا ۹۹ یا ۷۰ تا ۱۰۰ باشد (تعاریف مختلف است). به علت Acute blood loss، فقر آهن در مراحل اولیه، bone marrow suppression که در آنمی های آپلاستیک دیده می شود و در برخی از موارد آنمی بیماری های مزمن ایجاد می شود.

#### تشخیص های افتراقی Pancytopenia:

آنمی آپلاستیک، paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)  
آنمی مگالوبلاستیک (کمبود B<sub>12</sub>)، لوسمی و MDS (سندروم میلودیسپلاستیک).



### ☑ آنمی آپلاستیک:

Stem cell هایی که در مغز استخوان وجود دارند در اثر ویروس یا دارو، آنتی ژن های سطحشان تغییر می کند و توسط سلول های ایمنی شناخته و تخریب می شوند (Autoimmune). علاوه بر این، اشکال در آنزیم تلومراز این Stem cell ها باعث می شود زود پیر شوند و نتوانند تکثیر پیدا کنند. در این آنمی نه لنفادنوپاتی داریم نه هیپاتواسپلنومگالی. در خون محیطی پانسیتوپنی داریم. معمولاً آنمی نورموکروم و نورموسیتز است اما می تواند ماکروسیتز نیز باشد. مغز استخوان هیپوسلولار است و در آن سلول های چربی بیش تر از سلول های هماتوپوتیک است و تجمع لنفوسیت ها و پلاسماوسیت ها را در مغز استخوان هیپوسلولار داریم.

**تشخیص های افتراقی: MDS** (بر اساس وجود دیسپلازی از آنمی آپلاستیک افتراق داده می شود)، PNH، لوسمی حاد (مغز استخوان هیپوسلولار است اما سلول ها به شکل بلاست وجود دارند) و hairy cell leukemia (نمای هیپوسلولار ولی با سلول های Hairy).

معمولاً در آنمی آپلاستیک هر سه رده پایین می آید، اما گاهی ممکن است فقط در یک رده مشکل داشته باشیم، مثلاً pure red cell aplasia که در عفونت های ویروسی و تیموما ایجاد می شود یا pure white cell aplasia که فقط گلبول های سفید کم می شوند. نوع ثانویه ی آنمی آپلاستیک در جریان حاملگی یا به علت مصرف داروها و یا عفونت ها ایجاد می شود.

### ۱۷. آنمی هایی با MCV بالا و RDW بالا (با افزایش reticulocyte)

- از دست دادن حاد خون (اگر در روز سوم از بیمار نمونه خون بگیریم می بینیم که کم کم رتیکولوسیت ها دارند بالا می روند که در روز دهم به اوج خود می رسد).
- Sequestration طحالی (هیپراسپلنسیسم و لیز سلول های خونی در طحال که باعث فعالیت جبرانی مغز استخوان و افزایش رتیکولوسیت های خون محیطی می شود).
- آنمی میلوپتیزیک (مغز استخوان توسط آماس گرانولوماتوز یا بیماری های ذخیره ای مثل گوشه و نیمن پیک یا متاستاز، جایگزین می شود. در خون محیطی واکنش لوکواریتروبلاستیک، teardrop cells و رتیکولوسیتوز دیده می شود و باید بیوپسی مغز استخوان انجام شود).

### ۱۷. آنمی های همولیتیک (MCV بالا و RDW بالا)

**داخل عروقی:** تزریق گروه های خونی ناسازگار و PNH ← هموگلوبینمی، هموگلوبینوری، هموسیدرینوری (سلول اپی تلیال توبول های کلیه، Hb را فاژ می کنند و سپس تفسس پیدا می کنند و به داخل ادرار می ریزند)، کاهش هاپتوگلوبین، مت همالومینمی، LDH بالا و کاهش هموپکسین (پروتئینی است که به Hb وصل می شود) داریم.

### همولیز

**خارج عروقی:** اسفروسیتوز ارثی، اختلال غشای RBC، اختلال هموگلوبین و تروما ← هموگلوبینمی، هموگلوبینوری و هموسیدرینوری نداریم. افزایش بیلی روبین غیر مستقیم و اوروبیلینوژن مدفوع و ادرار داریم. افزایش CO بازدمی داریم. کاهش هاپتوگلوبین و هموپکسین داریم و سنگ صفراوی پیگمانته نیز در این ها شایع است.

☼ همولیز خارج عروقی: دو علت ذاتی و ثانویه دارد.

✓ **علل ذاتی:** اختلال غشای RBC (اسفروسیتوز ارثی)، نقص در آنزیم های RBC (کمبود G6PD) و نقص در Hb (تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ها).



☼ همولیز داخل عروقی: دو علت immune و non-immune دارد:

✓ **Non-immune**: آب مقطر، حرارت، تروما، آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، عوامل عفونی (مالاریا، بابزیا و ...)، گزش مار و PNH.

✓ **Immune**:

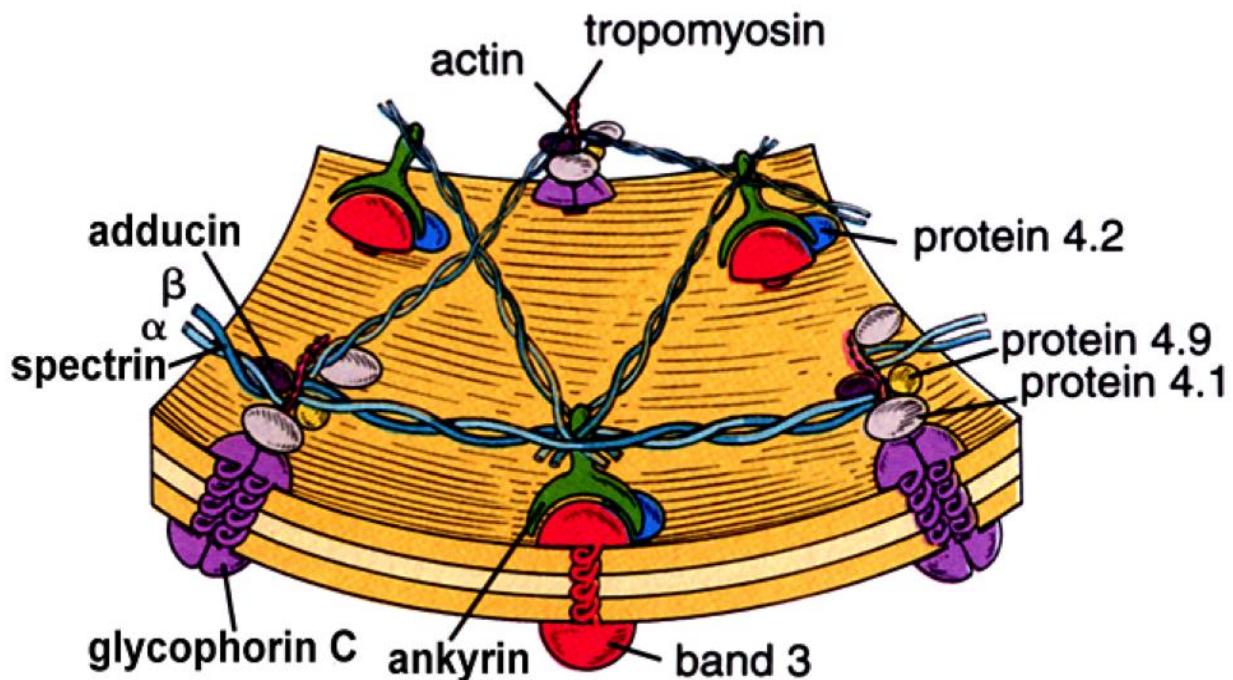
(۱) **Autoimmune**: آنمی های همولیتیک ناشی از مصرف دارو (آنتی بادی علیه گلبول های قرمز).

(۲) **Isoimmune**: تزریق گروه های خونی ناسازگار.

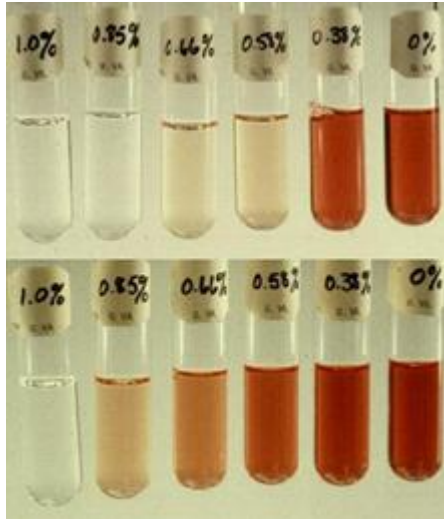
آنمی همولیتیک یا نورموسیتیک یا ماکروسیتیک است و به واسطه ی وجود رتیکولوسیت های فراوان در خون محیطی، پلی کرومازی داریم. NRBC، اسفروسیت، شیسیتوسیت (تکه های سلولی با سایز های مختلف)، سلول های دو هسته ای و target cell نیز دیده می شود. در مغز استخوان بلا استثنا، هیپرپلازی اریتروئید داریم.

### ☑ اسفروسیتوز

گلبول قرمز مثل همه ی سلول ها یک غشای پلاسمایی، یک سیتوزول و یک cytoskeleton دارد که در واقع spectrin را به غشای گلبول قرمز وصل می کند. اگر هر یک از این اجزا دچار مشکل شود، تمامیت غشا از بین می رود و ممکن است پاره شود. در حالت طبیعی سطح RBC از حجم آن بیش تر است و این قابلیت را به گویچه های قرمز می دهد که در عبور از مویرگ های کوچک طحالی، تا شده و تغییر شکل دهند تا غشای شان پاره نشود. در اسفروسیتوز ارثی، به دلیل کمبود در spectrin، band 3، ankyrin و پروتئین ۴.۲، اسکلت سلولی به خوبی به غشا وصل نشده است و غشا به صورت bleb هایی از RBC کنده می شود. به این ترتیب، نسبت سطح به حجم رو به کاهش می گذارد، تا جایی که آن قدر سطح کم می شود که RBC تبدیل به یک کره ی پر از هموگلوبین می شود. بنابراین، گلبول قرمز دیگر قابلیت تغییر شکل ندارد و در سینوزوئید های باریک طحال گیر می کند و به واسطه ی متابولیسم خود، محیطی اسیدی ایجاد می کند. سپس این گلبول ها تخریب می شوند و ماکروفاژها آن ها را می خورند که به تدریج موجب بزرگی طحال می شود (همولیز خارج عروقی، زردی، اسپلنومگالی و اسفروسیتوز خون محیطی). در خون محیطی بیمار مبتلا به اسفروسیتوز، گلبول های قرمز هاله کم رنگ مرکزی ندارند.



تست تشخیصی: تست فراژیلیتهی اسمتیک (شکنندگی اسمتیک): در این تست گلبول های قرمز را در محلول هایی با غلظت های متفاوت NaCl قرار می دهند. در حالت طبیعی RBC ها در غلظت حدود ۵۸ تا ۶۰% به دلیل فشار اسمزی بالا، بیش از گنجایش شان آب جذب می کنند و می ترکند (همولیز). اسفروسیت ها چون جای اضافی ندارند و کاملا کروی هستند، در غلظت های بالاتر (حدود ۸۵%) پر از آب می شوند و می ترکند (افزایش فراژیلیته ی اسمتیک).  
تست تاییدی: اتو همولیزین



### Elliptocytosis

همه ی گلبول های قرمز در این بیماری ارثی به شکل oval (بیضی) هستند. اختلال در اسپکتترین مشکل اصلی است.

### Stomatocytosis (hydrocytosis)

بیماری ارثی است که به علت موتاسیون و کمبود در پروتئین band 3 غشای گلبول قرمز و افزایش نفوذپذیری غشا به سدیم و پتاسیم ایجاد می شود (سدیم سلولی بالا و پتاسیم آن پایین می آید). هاله مرکزی RBC ها به شکل دهان (خطی) می شود.

### فاویسم

اشکال اصلی کمبود آنزیم glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) است. این آنزیم چند ایزوآنزیم دارد:

فرم A: نوع آفریقای.

فرم A<sup>-</sup>: به دنبال عفونت، داروها یا جراحی لیز می شود. فعالیت آنزیمی آن 5-15% است.

فرم B: فراوان ترین.

فرم B<sup>-</sup>: فرم مدیترانه ای. با خوردن باقلا، دارو، عفونت یا جراحی لیز می شود. فعالیت آنزیمی آن کم تر از 1% است.

عمل آنزیم G6PD: وقتی ماده ی اکسیدان روی هموگلوبین اثر کند، آن ماده را به یک ماده ی غیر اکسیدان (H<sub>2</sub>O)

تبدیل می کند (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $\xrightarrow{G6PD}$  H<sub>2</sub>O). اگر G6PD کم باشد، مواد اکسیدان هموگلوبین را اکسیده می کنند و این هموگلوبین اکسید شده روی غشای گلبول قرمز رسوب می کند (اجسام Heinz) و سنگینی غشا ایجاد می کند و منجر به پارگی غشا می شود (هولیز داخل عروقی). گلبول های قرمزی که در داخل عروق پاره نشده اند، وارد طحال می شوند. در طحال، اجسام Heinz توسط ماکروفاژ های طحالی گاز زده می شوند (همولیز خارج عروقی). سلول های حاصل چند سرنوشت خواهند داشت: ۱- هم غشای خود را ترمیم می کنند و هم هموگلوبین از دست رفته شان را جایگزین می کنند و به صورت اسفروسیت وارد خون محیطی می شوند. ۲- موفق می شوند غشای خود را ترمیم کنند ولی هموگلوبین ندارند و در خون محیطی به شکل blister cell (سلول تاولی) ظاهر می شوند. ۳- به همان شکل گاز زده (bite cell) با غشای پاره وارد خون محیطی می شوند. بنابراین، در خون محیطی poikilocytosis داریم.



تست های غربال گری: تست اسکوربات سیانید (حساس ترین تست) و تست لکه ی فلورسانس  
تست تاییدی: اندازه گیری کمی G6PD

### آنمی های همولیتیک خود ایمن

آنتی بادی علیه RBC های خودی ایجاد شده و آن ها را لیز می کند. در آنمی های همولیتیک به دلیل همولیز، اسفروسیت داریم. این آنتی بادی ها انواع مختلفی دارند:

✓ **warm Ab** ها که معمولا از نوع IgG هستند و در دمای ۳۷ درجه فعال می شوند و باعث warm autoimmune hemolytic anemia (نوع کلاسیک) می شوند.

✓ **cold agglutinin** ها که معمولا از نوع IgM هستند در دمای زیر ۳۷ درجه فعال می شوند و لیز ایجاد می کنند و cold agglutinin disease ایجاد می کنند.

✓ **cold hemolysin** ها که از جنس IgG هستند و منجر به paroxysmal cold hemoglobinuria می شوند.

به عنوان مثال کسی که عفونت مایکوپلاسمایی می گیرد، cold agglutinin در بدنش ایجاد می شود و نمونه ی خون تا به آزمایشگاه برسد، لخته می شود. بنابراین در آزمایشگاه باید خون را در ۳۷ درجه نگه داشت تا لخته ها از بین بروند.

### Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

یک اختلال اکتسابی در Stem Cell های مغز استخوان است. یک سری پروتئین وابسته به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI- linked proteins) که تنظیم کننده ی سیستم کمپلمان هستند، در این بیماری دچار کمبود می شوند. از مهم ترین آن ها، فاکتور تسریع کننده ی تخریب DAF (CD55)، مهارکننده ی غشایی لیز فعال MRL (CD59) و C3 convertase را می توان نام برد که از RBC در برابر اثرات کمپلمان محافظت می کنند. وقتی اختلالی در ژنوم وجود داشته باشد و این پروتئین ها ساخته نشوند، PNH ایجاد می شود. شب ها که تنفس خوب صورت نمی گیرد و محیط اسیدی می شود، سیستم کمپلمان تحت اثر این عوامل مهار کننده قرار نمی گیرد و راحت تر گلبول های قرمز را تخریب می کند. صبح بعد، ادرار این افراد به دلیل هموگلوبینوری قرمز رنگ خواهد بود.

تست تشخیصی: sucrose lysis و تست سرم اسیدی شده (Ham test)

### VI. اختلالات هموگلوبین:

چهار نوع زنجیره گلوبین داریم:  $\alpha$ ،  $\beta$ ،  $\delta$  و  $\gamma$  داریم. اگر دو زنجیره ی  $\alpha$  و دو زنجیره ی  $\beta$  کنار هم قرار گیرند ( $\alpha_2\beta_2$ )، هموگلوبین حاصل را HbA می نامیم. به همین منوال،  $\alpha_2\delta_2$  را HbA<sub>2</sub> و  $\alpha_2\gamma_2$  را HbF می نامیم.

زنجیره  $\alpha$  در همه ی Hb ها مشترک است. در بچه ها که HbF بالاست نواقص زنجیره ی  $\gamma$  می تواند مشکل زا باشد. اما در بالغین اگر نقص در زنجیره  $\beta$  باشد مشکل ایجاد می شود چون HbA بیش ترین میزان را تشکیل می دهد.

اختلالات Hb به دو گروه تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ها تقسیم می شود:

در تالاسمی زنجیره ها و ساختارشان طبیعی هستند و فقط تعداد آن ها کم است، در صورتی که در هموگلوبینوپاتی ها تعداد نرمال است و فقط ساختار Hb مشکل دارد (مثلا یک آمینواسید اشتباه در زنجیره قرار گرفته است). ممکن است هر دو بیماری با هم در فردی رخ دهد.

### $\beta$ هموگلوبینوپاتی ها

در انواع هموزیگوت، هموگلوبین S، C، E و D قرار می گیرند. در انواع هتروزیگوت چند گروه داریم: در یک عده، مقداری هموگلوبین A و مقداری هموگلوبین S دارند (AS) و به همین شکل AE و ... گروه دیگر، هتروزیگوت دوگانه است، مثل

هموگلوبین SC. برخی انواع هموزیگوت ها، هم تالاسمی و هم هموگلوبینوپاتی دارند.



**Sickle cell anemia (HbS)** 

از هموگلوبینوپاتی های مهم است و آنمی ایجاد شده در آن نورموکروم نورموسیتز است. در خون محیطی NRBC, target cell, Howell-Jolly body, پلی کرومازی و سلول های داسی شکل (5-15% مواقع) داریم.

در آنمی داسی شکل، والین به جای گلوتامیک اسید نشسته است و در نتیجه وقتی که گلبول قرمز در محیط هیپوکسیک قرار می گیرد، RBC ها به شکل داسی در می آیند و روی هم رسوب می کنند. بنابراین، پشت منطقه ای که خون رسانی می شود انفارکتوس ایجاد می شود (درد کلیه و هماچوری، درد استخوان و درد عضله به خاطر نکروز از علایم آن هستند). وقتی فرد دوباره وارد محیط اکسیژنیزه می شود، گلبول های قرمز به حالت طبیعی بر می گردند. اما پس از یکی دو بار که این تغییر محیط و داسی شدن و برگشتن به حالت عادی اتفاق افتاد، RBC ها لیز می شوند (همولیز داخل عروقی). در داخل طحال هم سلول های داسی شکل موجب انسداد رگ و انفارکتوس می شوند و به تدریج به دلیل نکروز و فیبروز مکرر، طحال این افراد کوچک می شود (auto Splenectomy). مغز استخوان این بیماران هم نکروز می شود.

تست های تشخیصی: آزمون داسی شدن، آزمون حلالیت دی تیونیت و الکتروفورز Hb ها که HbS را به ما نشان می دهد.

**HbC** : هموگلوبین به شکل کریستال های شش وجهی یا میله ای شکل در داخل RBC دیده می شوند و مشخصه بارز و

افتراق دهنده ی این نوع هموگلوبینوپاتی است. از دیگر یافته های آن می توان اسفروسیت، Target cell و اسپلنومگالی را نام برد.

**HbSC** : هم هموگلوبین S (داسی شکل) و هم HbC در RBC های بیمار مشاهده می شود.

**تالاسمی ها**

طبقه بندی بالینی تالاسمی ها بر اساس شدت آنمی در این بیماران است. غالب افرادی که تالاسمی مینور دارند مشکل خاصی ندارند اما افرادی که تالاسمی ماژور دارند باید هر هفته خون دریافت کنند. از آن جا که مغز استخوان این افراد فعال است و ineffective hematopoiesis دارند، شکل استخوان ها تغییر می کند و قیافه ای شبیه به موش خرما پیدا می کنند. رنگ چهره ی این بیماران هم به خاطر over load آهن خاص است. تالاسمی اینترمدیا هم باید با تزریق خون درمان شود اما فواصل تزریق خون بیشتر است و هر ماه یا هر دو ماه یک بار است.

بتا تالاسمی اکثرا به علت point mutation است و دو لکوس روی دو کروموزوم همتا دارد. اما آلفا تالاسمی اکثرا به دلیل gene deletion (حذف ژنی) است و چهار لکوس روی دو کروموزوم همتا دارد.

در فردی که بتا تالاسمی دارد، زنجیره بتا کم ساخته می شود. بنابراین زنجیره های آلفای اضافی با هم تترامر تشکیل می دهند و این تترامرهای  $\alpha_4$  که غیر طبیعی هستند رسوب می کنند و RBC تخریب می شود. بنابراین در مغز استخوان به دلیل تخریب RBC ها، ineffective erythropoiesis داریم. از طرفی مغز استخوان فعال است، پس احتیاج به آهن زیاد است و جذب آن بالا می رود. از طرف دیگر ما به بیمار خون تزریق می کنیم و مقادیر زیادی آهن وارد بدنش می کنیم. بنابراین، در این بیماران iron overload ایجاد می شود و این آهن اضافی در قلب، کلیه و ... رسوب می کند و بیماری هایی مثل دیابت و نارسایی قلب ایجاد می شود و منجر به فوت فرد می شود. (هموکروماتوز)

**بتا تالاسمی مینور** 

آنمی هیپوکروم میکروسیتز، basophilic stippling و Target cell داریم ولی آنیزوسیتوز نداریم.

**بتا تالاسمی ماژور (cooley's anemia)** 

آنیزوسیتوز، پویکیلویتوز، target cells, Howell-Jolly bodies و NRBC داریم. رسوبات  $\alpha_4$  را هم می توانیم با رنگ آمیزی مخصوص ببینیم.





### آلفا تالاسمی

در نوزادان که HbF زیاد است، به دلیل کمبود زنجیره ی آلفا، چهار زنجیره ی  $\gamma_4$  (هموگلوبین Bart) را ایجاد می کنند. اما در بالغین تترامر های  $\beta_4$  (هموگلوبین H) رسوب می کند که به صورت انکلوزیون های داخل سلولی آبی رنگ دیده می شوند.

انواع تالاسمی های آلفا	
Silent carrier	$\alpha\alpha/\alpha-$
Trait $\alpha$ thalassemia	$\alpha-/\alpha-$ یا $\alpha\alpha/--$
HbH (نمای تالاسمی اینترمدیا)	$\alpha-/--$
Hydrops fetalis	$--/--$

### Rouleaux formation

گاهی گلبول های قرمز به صورت سکه هایی روی هم قرار می گیرند که به مجموعه ی آن ها **رولو** می گویند. در شرایطی که ESR مریض بالاست (مثل عفونت یا میلوما)، این پدیده در خون محیطی دیده می شود. در این حالت گلبول ها به هم نمی چسبند و لخته ایجاد نمی شود.

(استاد فرمودند به دلیل کمبود وقت بقیه بیماری های خون را خودتان مطالعه کنید!)

به دلیل تون پایین صدای استاد و کیفیت پایین voice، بعضی کلمات اصلا شنیده نمی شد که نگارنده حقیر تا حد امکان، با جست و جو در کتاب و مقالات آنلاین، آن قسمت ها را پیدا کرده ام. لذا، خواهشمندم خطاهای احتمالی را بر این جانب ببخشاید و در صورت یافتن موارد صحیح یا جا افتاده، موارد تصحیح شده را از طریق وبلاگ در اختیار سایر دانشجویان قرار دهید. با وجود تحویل دیر هنگام و با تاخیر voice، تاخیر در آماده سازی جزوه قابل توجیه نبوده و مسئولیت آن متوجه نگارنده می باشد. در هر حال، بابت این موضوع از همه ی شما همکلاسی های محترم پوزش می طلبم.

نگارش و ویرایش نهایی: احمد رضا ظریفیان

تایپ: ناصر مقدم

