



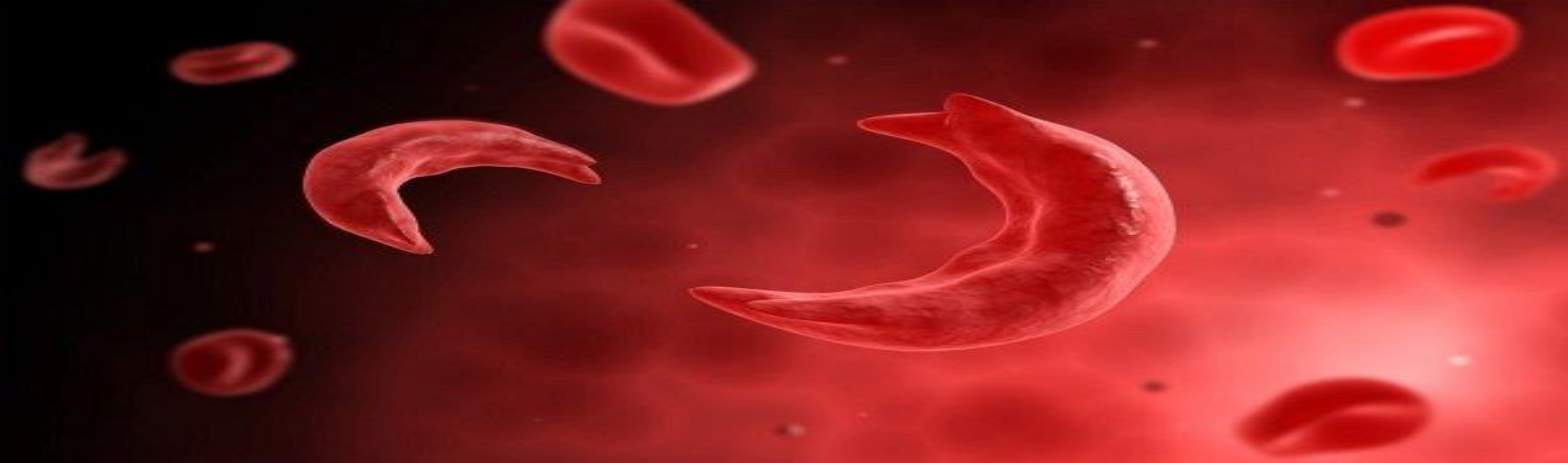
درس هماتولوژی ۱ نظری

مدرس:

نگین شکرگذار

کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون

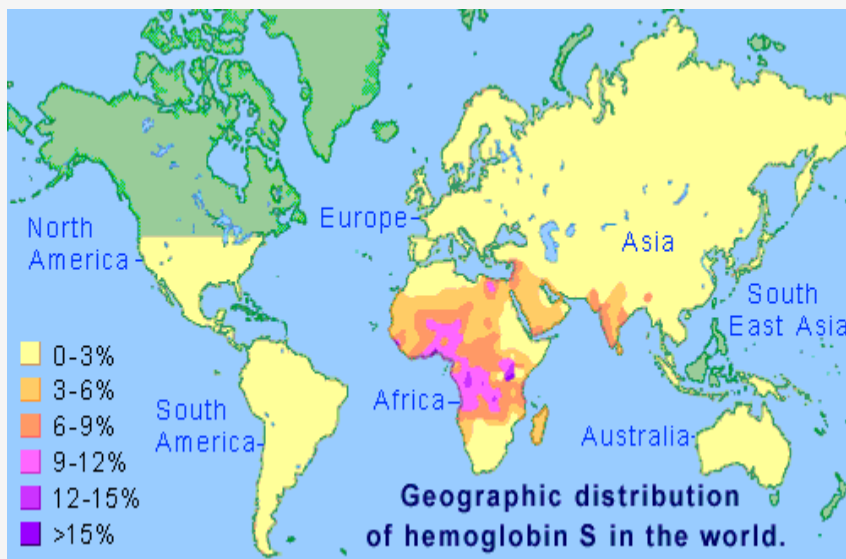
۱۴۰۰ - ۱۴۰۱



هموگلوبین S و کم خونی داسی شکل

هموگلوبین S و کم خونی داسی شکل

- کم خونی داسی شکل از دسته اختلالات هموگلوبین است که به علت جهش نقطه ای در ژن بتا گلوبین ایجاد میشود
- به نظر میرسد گسترش این بیماری در جهان ارتباط مستقیمی با شیوع بیماری مالاریا دارد زیرا این بیماری باعث افزایش مقاومت در برابر مالاریا خصوصا پلاسمودیوم فالسی پاروم میشود
- دلایل قطعی برای علت مقاومت سلول داسی در مقابل مالاریا در دسترس نیست ولی دلایلی برای آن مطرح میشود:
 - I. افزایش فاگوسیتوز گلبول های قرمز آلوده
 - II. عدم توانایی رشد پارازیت در گلبول های داسی به علت از دست دادن موادی مانند پتاسیم که برای رشد پارازیت نیاز است
 - III. کاهش ورود پارازیت به دلیل سختی گلبول های داسی شده
- هموگلوبین S شایع ترین هموگلوبین غیرطبیعی در کشور آمریکا است و نزدیک به ۸ درصد از جمعیت آفریقایی - آمریکایی ناقل کم خونی داسی شکل هستند
- در ایران نیز بیشترین شیوع بیماری در نواحی شمالی و جنوبی نزدیک به دریا دیده میشود



هموگلوبین S (HbS)

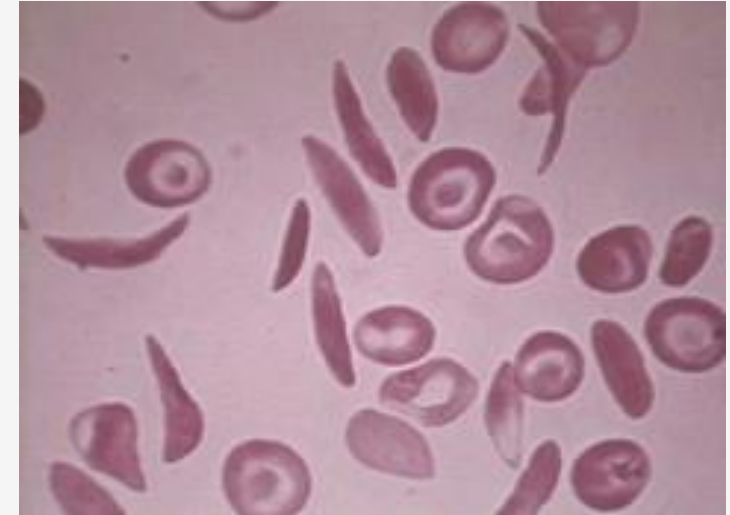
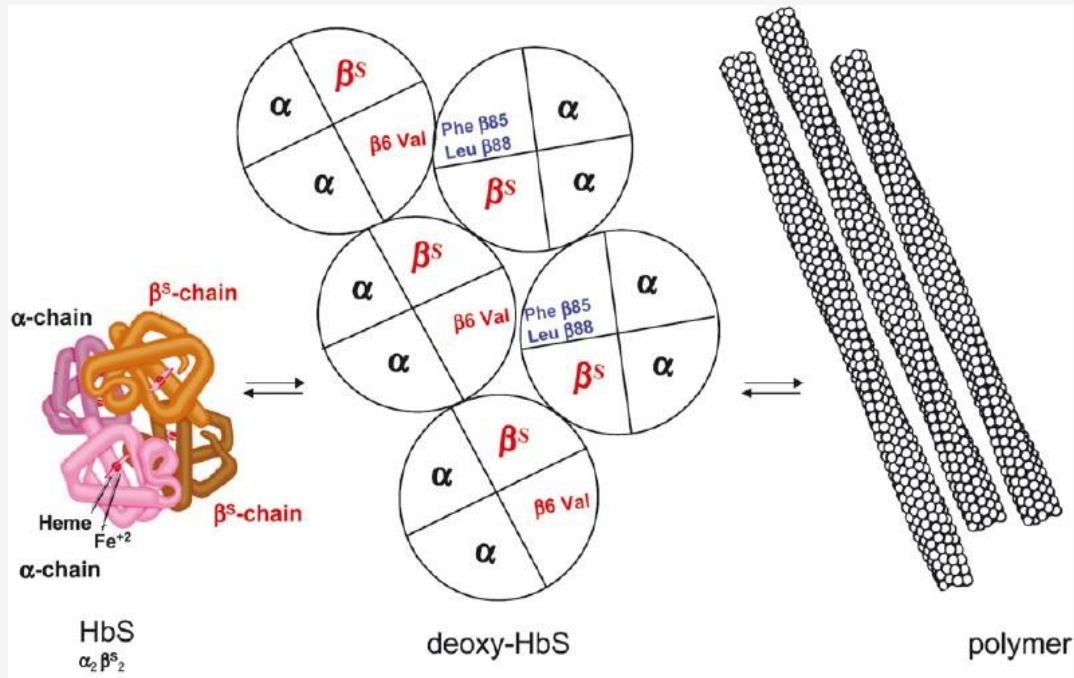
- این بیماری به دنبال یک جهش نقطه‌ای در کدون ۶ ژن زنجیره β گلوبین و جابجایی نوکلئوتید تیمین (T) با آدنین (A) ایجاد می‌شود
 - جابجایی کدون GTG (مربوط به اسید آمینه والین) با کدون GAG (مربوط به اسید آمینه گلوتامیک اسید)
 - در نتیجه این جایگزینی در موقعیت ۶ زنجیره β اسید آمینه‌ی والین (Val) جایگزین گلوتامیک اسید (Glu) می‌شود
- (HbS: $\beta^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$)

β globin gene and protein sequence							
Sequence in Normal Adult Hemoglobin (Hb A):							
Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser
	3			6			9
Sequence in Mutant Adult Hemoglobin (Hb S):							
Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

HbS

- در شرایط کاهش اکسیژن، حلالیت هموگلوبین S کم تر از حلالیت هموگلوبین A است
- هموگلوبین S در شرایط فشار پایین اکسیژن (اشباع اکسیژن شریانی زیر ۸۵٪) در کنار بافت ها شروع به پلیمریزه شدن میکند. در این حالت زنجیره های HbS شروع به بهم تابیدن میکنند و سبب ایجاد ساختمان های میله ای شکل (Tactoid) و جامد میشوند که در گلبول قرمز رسوب کرده و در نتیجه آن، گلبول های قرمز به صورت داسی شکل تغییر شکل میدهند
- در مراحل ابتدایی، با اکسیژناسیون دوباره هموگلوبین از حالت پلیمریزاسیون خارج میشود ولی با داکسیژناسیون دوباره این حالت پدیدار میشود. با چند بار تکرار این فرآیند (sickling and unsickling) گلبول های قرمز در حالت پلیمریزاسیون و داسی شکل پایدار میشوند
- علاوه بر میزان اکسیژن، عوامل دیگری از جمله افزایش دمای بدن، اسیدوز، کاهش آب بدن (دهیدراسیون)، هیپوکسی، افزایش فشار اسمزی، افزایش سطح 2,3 DPG و هم چنین مونواکسید کربن در افزایش فرآیند پلیمریزاسیون و داسی شدن نقش دارند
- در سلول های داسی سطح کلسیم داخل سلولی افزایش یافته و سطح پتاسیم کاهش یافته است

HbS



مشکل اصلی در بیماری HbS پلیمریزاسیون زنجیره های HbS و از بین رفتن خاصیت مهم محلول بودن هموگلوبین است

- HbS ممکن است به صورت هموزیگوت و یا هتروزیگوت به ارث برسد

- وقتی زن بتا معیوب است به صورت β^s و در افراد سالم به صورت β^A می باشد

توارث HbS

- زمانی که HbS به صورت هموزیگوت (Hb SS) و یا (β^s/β^s) به ارث برسد باعث ایجاد کم خونی داسی شکل (Sickle cell anemia) میشود

- زمانی که HbS به صورت هتروزیگوت (Hb AS) و یا (β^A/β^s) به ارث برسد باعث ایجاد صفت سلول داسی میشود

• پاتوفیزیولوژی و علائم بالینی بیماری در کم خونی داسی شکل :

پاتوفیزیولوژی و علائم بالینی در کم خونی داسی شکل (β^S/β^S)

۱. همولیز گلبول های قرمز و کم خونی همولیتیک ناشی از آن :

✓ منجر به بروز علائم عمومی کم خونی مانند رنگ

پریدگی، خستگی و بیحالی، ضعف و تپش قلب،

سردرد و سرگیجه میشود

۲. انسداد عروقی ناشی از سلول های داسی شکل :

✓ منجر به بروز حملات دردناک ناشی از آن میشود

۳. افزایش استعداد ابتلا به عفونت

۴. از کار افتادن طحال

✓ در اوایل دوره بیماری معمولاً بزرگی طحال وجود دارد ولی در

ادامه سیر بیماری به علت انسداد عروق ریز در طحال و ایسکمی

بافتی طحال نکروزه شده و از کار می افتد

(Autosplenectomy)

همولیز در کم خونی داسی شکل

- همولیز گلبول های قرمز در کم خونی داسی شکل عمدتاً از نوع خارج عروقی است که سختی غشاء گلبول قرمز و تولید آنتی بادی ضد غشاء در آن نقش دارند
- در کم خونی داسی شکل، انعطاف پذیری غشای گلبول قرمز به دلیل داسی شدن و سختی غشا کاهش می یابد و از سوی دیگر، هموگلوبین S ناپایدار بوده و دنا توره شدن آن سبب ایجاد تجمعات کوچکی از اجسام هاینز در غشای گلبول قرمز می شود
- این اجسام به بخش سیتوپلاسمی پروتئین باند ۳ می چسبند. این چسبندگی سبب بروز تغییراتی در سطح خارجی گلبول قرمز و تشکیل آنتی ژن های غشایی و اتصال آنتی بادی از کلاس IgG به آن میشود. فاگوسیتوز و تخریب این سلول ها توسط ماکروفاژها سبب ایجاد کم خونی همولیتیک می شود
- نیمه عمر گلبول های قرمز در کم خونی داسی شکل معمولاً کاهش می یابد
- HbS باعث کاهش میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن میشود و در نتیجه منحنی تجزیه ای هموگلوبین را به سمت راست منحرف میکند

انسداد عروقی در کم خونی داسی شکل

- به هم چسبیدن سلول های داسی و انسداد عروق ریز خونی عامل بسیاری از عوارض بالینی در کم خونی داسی شکل است



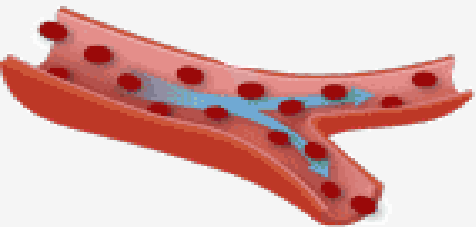
سالم

سلول قرمز نرمال

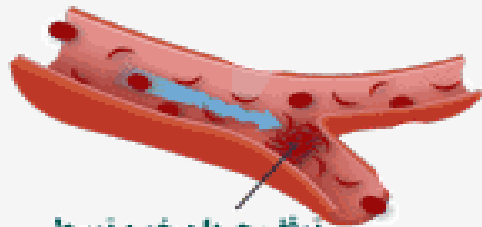
آتمی سلول های داسی شکل



سلول های قرمز داسی شکل



جریان بدون محدودیت خون



توقف جریان خون توسط
سلول های داسی شکل

- سلول های داسی شده سبب افزایش ویسکوزیته خون و در نتیجه، اختلال در گردش خون و استعداد به لخته (ترومبوز) می شوند

علائم بالینی در کم خونی داسی شکل (β^S/β^S)

- کم خونی همولیتیک
- انسداد عروقی و بحران های دردناک ناشی از آن
- تغییرات استخوانی
- انفارکتوس طحالی و اتواسپلنکتومی
- انفارکتوس کلیوی و ناهنجاری های کلیوی
- افزایش استعداد ابتلا به عفونت ها خصوصا عفونت سالمونلایی و پنوموکوک
- سنگ های صفراوی
- پریاپیسم: درگیری اندام جنسی مردانه و نعوظ دردناک
- سندروم دست پا (Hand foot syndrome)

– انسداد عروق ریز و انسداد مویرگی باعث تورم دردناک پشت دست ها و پاها میشود. این حملات از اولین علائم بالینی کم خونی داسی شکل بوده و در بچه ها دیده میشود

- سندروم قفسه سینه حاد (Acute chest syndrome)

– سندروم قفسه سینه حاد حالتی شبیه به پنومونیا ایجاد میکند و یکی از شایعترین علل مرگ و میر در کودکان است. علت دقیقی برای آن شناخته نشده است

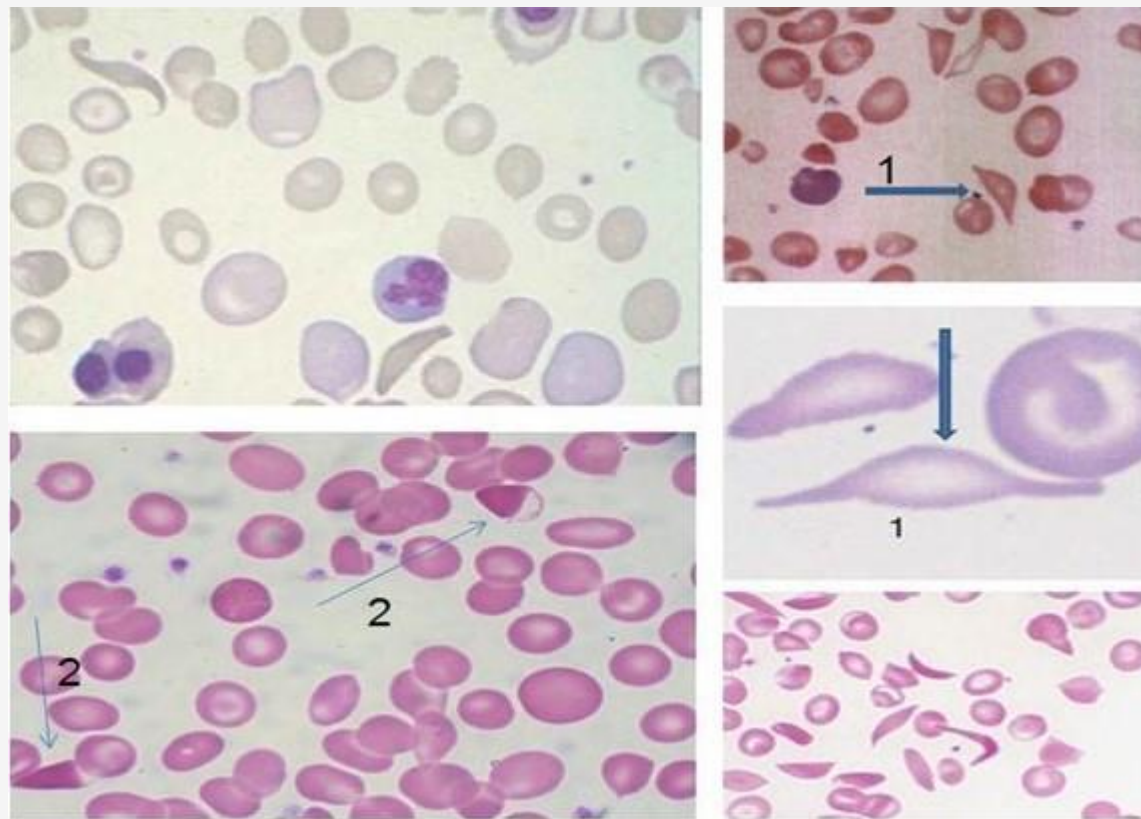
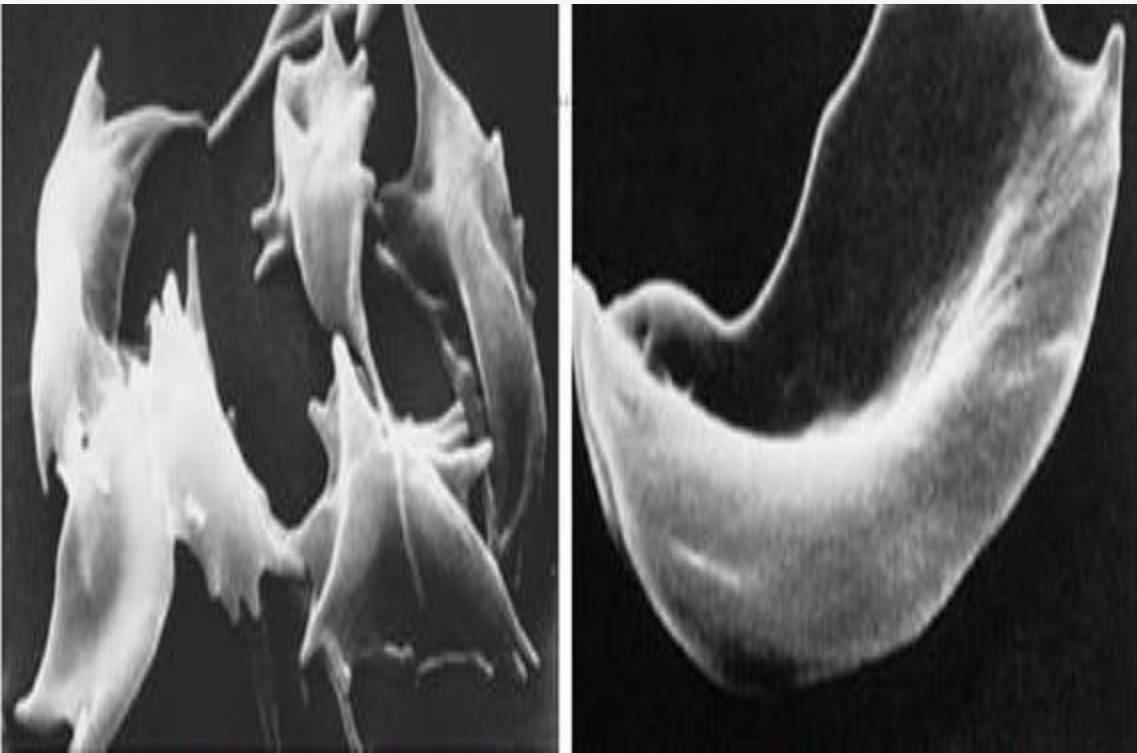
• خون محیطی :

- کم خونی از نوع نرموسیتیک-نرموکروم (MCV نرمال)
- سطح هموگلوبین بین ۱۰ - ۶ گرم در دسی لیتر معمولاً متغیر است
- رتیکلوسیتوز بین ۲۰ - ۱۰٪
- در تصویر خون محیطی سلول های داسی شکل، تارگت سل، پلی کروماژی، NRBC و در مواردی که طحال از کار افتاده باشد و یا برداشته شده باشد هاول-ژولی بادی ممکن است مشاهده شود
- افزایش مونوسیت، لنفوسیت و پلاکت ها به علت کم کاری طحال
- لکوسیتوز و افزایش نوتروفیل در بحران بیماری و فاصله بین بحران ها

• مغز استخوان

- هیپرپلازی مغز استخوان

تشخیص آزمایشگاهی کم خونی داسی شکل (β^S/β^S)



نگین شکرگذار - 1401

- الکتروفورز هموگلوبین و سطح هموگلوبین ها در کم خونی داسی شکل:

HbA: 0 –

HbS > 80% –

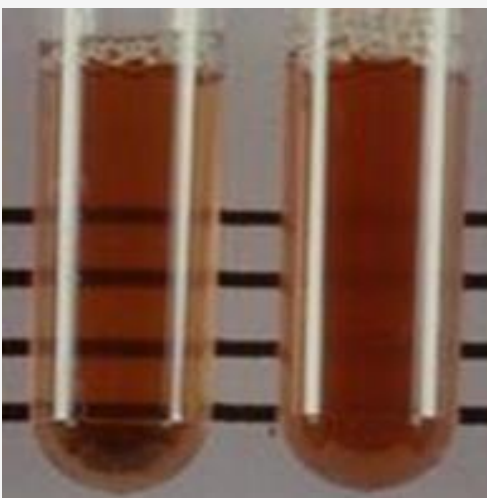
HbF: 1-20% –

HbA2: 2-4.5% –

تشخیص آزمایشگاهی کم خونی داسی شکل (β^S/β^S)

- نکته: در HbS والین به جای گلوتامیک اسید نشسته است. از آنجا که اسید آمینه والین نسبت به گلوتامیک اسید بار منفی کمتری دارد بنابراین HbS نسبت به HbA بار منفی کمتری دارد و در الکتروفورز با سرعت کمتری به سمت قطب مثبت حرکت میکند و عقب تر از HbA قرار میگیرد

تشخیص آزمایشگاهی کم خونی داسی شکل (β^S/β^S)



• تست های تاییدی

I. آزمون تهیه سلول داسی (Sickle preparation test)

- ✓ در این روش از سدیم متابی سولفیت ۲٪ به عنوان یک جاذب اکسیژن در داسی کردن گلبول های قرمز استفاده میشود
- ✓ این تست هم در کم خونی داسی شکل و هم در ناقلین سلول داسی مثبت میشود

II. تست حلالیت (Solubility Test)

- ✓ در این روش از موادی مانند بافر فسفات سدین دار با مولاریته ۲/۳ استفاده میشود
- ✓ HbS در بافرهای غیر آلی نامحلول است و محلول کدر باقی می ماند

درمان کم خونی داسی شکل

- استراتژی درمان در کم خونی داسی به دو دسته تقسیم می شود:
 - درمان پیشگیرانه شامل شناخت و پیشگیری از حملات همولیتیک و دردناک و همچنین پیشگیری و درمان عفونت است
 - ✓ درمان حملات شامل مصرف به موقع و مناسب مسکن ها، افزایش حجم مایعات مصرفی، درمان صحیح حملات به صورت سرپایی و یا بستری، تزریق خون در صورت افت شدید هموگلوبین، تجویز اسید فولیک و همچنین تجویز داروی هیدروکسی اوره است
 - هیدروکسی اوره
 - ❖ داروی هیدروکسی اوره با بالا بردن سطح HbF مانع از پلیمریزاسیون HbS و کاهش عوارض ناشی از بیماری میشود
 - ✓ پیشگیری و درمان عفونت شامل واکسیناسیون بر علیه ارگانیسم های کپسول دار (پنوموکوک و مننگوکوک) و مصرف آنتی بیوتیک به صورت پروفیلاکسی است
- پیوند مغز استخوان در صورت داشتن دهنده مناسب میتواند باعث درمان بیماری گردد

صفت سلول داسی (Sickle cell trait)

- توارث هتروزیگوت HbS همراه با هموگلوبین نرمال (β^A/β^S) میتواند منجر به صفت سلول داسی شود
- از نظر بالینی معمولاً بدون علامت است و تنها در شرایط فشار خیلی پایین اکسیژن و یا تب بالا ممکن است تا حدودی فرایند داسی شدن رخ دهد که میتواند باعث هماچوری خفیف و عدم توانایی در تغلیظ ادرار گردد
- تشخیص قبل از ازدواج آن برای پیشگیری از تولد بیمار مبتلا به کم خونی داسی شکل حائز اهمیت است
- تشخیص آزمایشگاهی:
 - CBC معمولاً طبیعی است و تصویر خون محیطی ممکن است تعداد کمی تارگت سل را نشان دهد. در این حالت سلول داسی شکل در خون محیطی دیده نمی شود و تنها ممکن است در برخی موارد سلول هایی شبیه به سلول داسی دیده شوند
 - الکتروفورز هموگلوبین:
 - HbA: ۵۵-۶۰ درصد
 - HbS: ۳۵-۴۰ درصد
 - HbF و HbA2: نرمال تا اندکی افزایش یافته
- تست های تاییدی:
 - آزمون داسی شدن در این حالت مثبت است و این تست نمیتواند بین کم خونی داسی شکل و صفت سلول داسی افتراق بگذارد. تست حلالیت نیز در این حالت مثبت است

هتروزایگوت های دوگانه
(Double heterozygotes)
HbS و تالاسمی

- هتروزیگوت ترکیبی داسی و تالاسمی ($\beta^0 \beta^s$ و $\beta^+ \beta^s$):
- وراثت همزمان یک ژن تالاسمی بتا و یک ژن داسی موجب شکل گیری هتروزیگوت ترکیبی داسی و تالاسمی می شود
- در این حالت:
- شدت کم خونی کمتر از آنمی داسی شکل و کاهش اندکس های RBC برخلاف هموزیگوت داسی
- حضور بیشتر تارگت سل در گستره خون محیطی

- الکتروفورز در حالت $\beta^0 \beta^s$:

- میزان HbA: صفر تا درصد کمی
- HbS: 75-90%
- HbF: 5-20%
- HbA2: 4-6%

-- الکتروفورز در حالت $\beta^+ \beta^s$:

• HbS : 60 – 70%

• HbA : 5 – 30%

• HbF : 5 – 15%

• HbA2 : 3.5 – 5.5%

-- **Hb S/ α ^{Thal}**

• آنمی داسی شکل با سندروم های تالاسمی آلفا با مرفولوژی میکروسیتیک هیپوکروم و حضور سلول های داسی در خون محیطی همراه است

• الکتروفورز الگوی SF دارد و افزایش هموگلوبین A2 مشاهده می شود اما درجه افزایش آن کمتر از ترکیب داسی و تالاسمی بتاست

**تو نمی تونی امروز یک دانه بکاری
و توقع داشته باشی فردا درخت بشه
و بهت میوه بده .**

**با مداومت و در طول زمان
به هر چیزی میتوان دست یافت.**