فهرست مطالب

بخش دهم تغییرات خونی ۱۱

۷۷ کم‌خونی و پلی‌سیتمی ۱۲
خونسازی و اساس فیزیولوژیک تولید ۱۲
گویچه‌های قرمز ۱۲
کم‌خونی ۱۴
پلی‌سیتمی ۲۵
۷۸ خونریزی و ترومبوز ۲۷
مراحل هموستاز عادی ۲۸
مکانیسم‌های ضدترومبوز ۳۰
۷۹ بزرگی گره‌های لنفاوی و طحال ۴۱
لنفادنوپاتی ۴۱
بزرگی طحال (اسپلنومگالی) ۴۶
۸۰ اختلالات گرانولوسیت‌ها و منوسیت‌ها ۵۳
نوتروفیل‌ها ۵۴
فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای ۶۸
ائوزینوفیل‌ها ۷۰
سندرم افزایش ایمونوگلبولین E- عفونت عودکننده ۷۲
تشخیص آزمایشگاهی و درمان ۷۲
۸۱e اطلس هماتولوژی و آنالیز نمونه خون محیطی ۷۴

۱۲۶ کم‌خونی فقر آهن و سایر موارد کم‌خونی ناشی از کاهش تولید ۷۶
متابولیسم آهن ۷۶
کم‌خونی فقر آهن ۷۹
سایر کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تولید ۸۵
گویچه‌های قرمز ۸۵
۱۲۷ اختلالات هموگلوبین ۸۹
ویژگی‌های هموگلوبین‌های انسانی ۸۹
طبقه‌بندی اختلالات هموگلوبین ۹۲
شناسایی و تعیین ویژگی‌های اختلالات هموگلوبین ـ روش‌های عمومی ۹۴
هموگلوبین‌های با ساختمان ناهنجار ۹۴
سندرم‌های تالاسمی ۱۰۲
انواع ساختمانی تالاسمی‌ها ۱۰۵
روش‌های درمانی آزمایشی ۱۰۷
بحران آپلاستیک و هیپوپلاستیک در بیماران مبتلا به اختلالات هموگلوبین ۱۰۷
۱۲۸ کم‌خونی مگالوبلاستیک ۱۰۸
کوبالامین ۱۰۸
فولات ۱۰۹
اساس زیست شیمیایی کم‌خونی مگالوبلاستیک ۱۱۱
مشخصات بالینی ۱۱۳
یافته‌های خون‌شناسی ۱۱۵
علل کمبود کوبالامین ۱۱۶
علل کمبود فولات ۱۲۰
تشخیص کمبود فولات و کوبالامین ۱۲۲
کم‌خونی مگالوبلاستیک بدون ارتباط با کمبود کوبالامین یا فولات یا
تغییر متابولیسم ۱۲۶
۱۲۹ کم‌خونی‌های همولیتیک و کم‌خونی در اثر خونریزی حاد ۱۲۶
کم‌خونی‌های همولیتیک ۱۲۷
پاتوفیزیولوژی عمومی ۱۲۸

کم‌خونی به علت خونریزی حاد ۱۵۱
۱۳۰ سندرم‌های نارسایی مغز استخوان شامل آنمی آپلاستیک و میلودیسپلازی ۱۵۲
کم‌خونی آپلاستیک ۱۵۲
آپلازی خالص گویچهٔ قرمز ۱۶۳
میلودیسپلازی ۱۶۵
کم‌خونی‌های میلوفتیزیک ۱۷۱
۱۳۱ پلی‌سیتمی حقیقی و سایر بیماری‌های میلوپرولیفراتیو ۱۷۲
پلی‌سیتمی حقیقی ۱۷۲
میلوفیبروز اولیه ۱۷۷
ترومبوسیتوز اساسی ۱۸۰
۱۳۲ لوسمی میلوئید حاد ۱۸۴
۱۳۳ لوسمی میلوئید مزمن ۲۰۱
۱۳۴ بدخیمی‌های سلول‌های لنفوئیدی ۲۱۶
بیولوژی بدخیمی‌های لنفوئیدی: مفاهیم طبقه‌بندی بدخیمی‌های لنفوئیدی توسط WHO ۲۱۶
نکات کلی مربوط به بدخیمی‌های لنفوئیدی ۲۱۷
ویژگی‌های بالینی، درمانی و پیش‌آگهی بدخیمی‌های لنفوئیدی خاص ۲۲۶
بدخیمی‌های مربوط به پیش‌ساز سلول T ۲۳۷
اختلالات مشابه لنفوم ۲۴۳
۱۳۶ اختلالات مربوط به پلاسما سل‌ها ۲۴۴
میلوم مولتیپل ۲۴۷
ماکروگلبولینمی والدنشتروم ۲۵۷
سندرم POEMS ۲۵۹
بیماری‌های زنجیرهٔ سنگین ۲۵۹
۱۳۷ آمیلوئیدوز ۲۶۱
اصول کلی ۲۶۱
۱۳۸e بیولوژی انتقال خون و درمان به‌وسیله انتقال خون ۲۷۱
آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های گروه‌های خونی ۲۷۱
۱۳۹e پیوند سلول خونساز ۲۷۲

بخش سوم اختلالات هموستاز ۲۷۳

۱۴۰ اختلالات پلاکت‌ها و دیوارهٔ رگ ۲۷۴
پلاکت ۲۷۴
دیوارهٔ رگ ۲۷۴
اختلالات پلاکت‌ها ۲۷۵
۱۴۱ اختلالات انعقادی ۲۸۸
هموفیلی ۲۹۰
سایر اختلالات خونریزی‌دهندهٔ نادر ۲۹۷
۱۴۲ ترومبوز شریانی و وریدی ۳۰۶
مروری بر ترومبوز ۳۰۶
ترومبوز شریانی ۳۰۶
ترومبوز وریدی ۳۱۱
تمایز بین ترومبوز شریانی و وریدی ۳۱۳
۱۴۳ داروهای ضد پلاکت، ضد انعقاد، و فیبرینولیتیک ۳۱۴
داروهای ضدپلاکت ۳۱۵
ضدّانعقادها ۳۲۴
داروهای فیبرینولیتیک ۳۴۱
نتایج و جهت‌گیری‌های آتی ۳۴۵

نمایه ۳۴۷

مقدمه

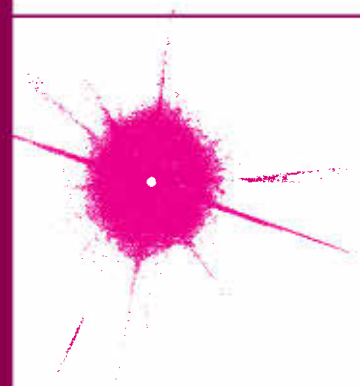
ترجمهٔ ویرایش ۱۹ فصل هماتولوژی هاریسون ۲۰۱۵ اینک به همت انتشارات کتاب ارجمند در اختیار دستیاران و دانشجویان پزشکی و پزشکان و متخصصان فارغ‌التحصیل می‌باشد. از خصوصیات ارزشمند این ترجمه در درجه اول می‌توان از روان بودن متن فارسی و جمله‌بندی‌های کوتاه تا متوسط مناسب نام برد که مترجم محترم جناب آقای دکتر محمدحسین عصاره بخوبی از عهده ترجمه مناسب برآمده‌اند و در عین‌حال حجم متن فارسی چندان از حجم متن اصلی انگلیسی بیشتر و افزون‌تر نمی‌باشد که این مطلب از خصوصیات فنی یک ترجمه خوب محسوب می‌شود. در درجه دوم متن ترجمه شده توسط ویراستار مستقل سرکار خانم دکتر عاطفه عباس‌زاده عضو هیئت علمی محترم دانشگاه علوم پزشکی کردستان ویراستاری شده است. در ویراستاری مستقل متون ترجمه‌ای از اصول حتمی و ضروری ضمن ترجمه می‌باشد و سرکار خانم دکتر عباس‌زاده با توجه به تخصص و تسلط علمی خودبخودی متن را بازنگری و ویراستاری فرموده‌اند. جهت ترجمه و جهت انتقال صحیح مفهوم به این ترتیب بیش از پیش ضمانت شده است. تمام اصطلاحات تخصص در پانویس متن موجود می‌باشند و توجه به این اصطلاحات از ضروریات مطالعهٔ متن می‌باشد و سبب تقویت فرهنگ لغات تخصصی پزشکان و دانشجویان و دستیاران می‌شود. مطالعه این ترجمه برای بنده بسیار لذت‌بخش و سهل و روان بود و مطالعه آن را بر تمام دستیاران رشته داخلی و دستیاران فوق تخصصی خون انکولوژی و دانشجویان و انترنها توصیه می‌کنم.

دکتر بابک بهار

فوق تخصص خون و انکولوژی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مهر ۱۳۹۴



بخش دهم

تغییرات خونی

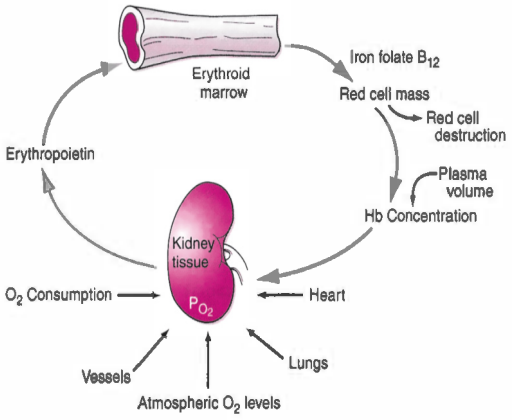
۷۷ کم‌خونی و پلی‌سیتمی

John W. Adamson, Dan L. Longo

خونسازی و اساس فیزیولوژیک تولید گویچه‌های قرمز

خونسازی، روند تولید سلول‌های خون می‌باشد. این روند از سلول‌های بنیادی خونساز[1] آغاز شده و عوامل مختلفی در تنظیم آن نقش دارند. سلول‌های ریشه‌ای قادرند گویچه‌های قرمز، تمام انواع گرانولوسیت‌ها، منوسیت‌ها، پلاکت‌ها و سلول‌های سیستم ایمنی را تولید کنند. مکانیسم مولکولی دقیقی که از طریق آن، سلول بنیادی متعهد به تولید یک ردهٔ سلولی خاص می‌شود، و اینکه آیا آن مکانیسم درونی و مربوط به خود سلول بنیادی است و یا در اثر عملکرد عوامل بیرونی است، کاملاً مشخص نشده است. با این حال، تجربیات به دست آمده از آزمایشات انجام گرفته روی موش‌ها این طور نشان می‌دهد که سلول‌های اریتروئید از یک پیش‌ساز مشترک اریتروئید/ مگاکاریوسیت منشأ می‌گیرند که بدون بیان عوامل نسخه‌برداری GATA-1 و (friend of FOG-1 (GATA-1 تکامل نمی‌یابند (فصل ۸۹e). پس از تعهد سلول بنیادی به یک رده سلولی، سلول‌های پیش‌ساز به طور فزاینده‌ای تحت تأثیر تنظیم‌کنندگی عوامل رشد و هورمون‌ها در می‌آیند. در تولید گویچه‌های قرمز، اریتروپویتین (EPO) هورمون تنظیم‌کننده اصلی است. اریتروپویتین برای حفظ سلول‌های پیش‌ساز اریتروئیدی متعهّد ضروری است و در نبود این هورمون، این سلول‌ها دچار مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) می‌شوند. روند منظم تولید گویچه‌های قرمز، خونسازی[2] نامیده می‌شود و اجزای کلیدی این روند در شکل ۱-۷۷ نشان داده شده است.

در مغز استخوان، اولین سلول پیش‌ساز اریتروئید که از نظر ریخت‌شناسی قابل شناسایی است، پرونورموبلاست[3] می‌باشد. این سلول می‌تواند چهار تا پنج بار تقسیم شود و در نتیجه آن ۱۶ تا ۳۲ گویچهٔ قرمز بالغ را به وجود آورد. با افزایش تولید EPO یا تجویز EPO به عنوان دارو، تعداد سلول‌های پیش‌ساز اولیه افزایش یافته و در نتیجه تعداد



شکل ۱-۷۷. تنظیم فیزیولوژیک تولید گویچه قرمز براساس میزان فشار اکسیژن بافتی. Hb= هموگلوبین.

بیشتری گویچهٔ قرمز تولید می‌شود. تنظیم تولید EPO به میزان اکسیژن‌رسانی بافتی وابسته است.

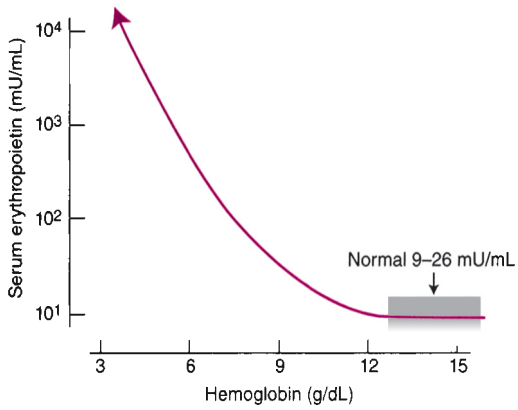
در بدن پستانداران، اکسیژن به صورت متصل به هموگلوبین موجود در گویچه‌های قرمز خون به بافتها منتقل می‌شود. گویچه قرمز بالغ قطری معادل ۸μm داشته، بدون هسته، با شکل صفحه مانند و بسیار انعطاف‌پذیر است تا بتواند به راحتی از عروق ریز میکروسکوپی عبور کند؛ این سلول با تولید ATP، یکپارچگی غشای خود را حفظ می‌کند. از آنجائی که گویچهٔ قرمز به طور متوسط ۱۰۰ الی ۱۲۰ روز عمر می‌کند، تولید طبیعی گویچه‌های قرمز باعث جایگزینی روزانه ۱٪-۰/۸ کل گویچه‌های قرمز در گردش می‌شود. اندام مسئول تولید گویچه‌های قرمز را ***erythron*** می‌نامند که یک عضو پویا شامل سلول‌های سریعاً تقسیم شوندهٔ پیش‌ساز اریتروئید در مغز استخوان و تعداد زیادی گویچهٔ قرمز بالغ در گردش خون می‌باشد. حجم تودهٔ گویچه‌های قرمز، تعادل میان تولید و تخریب گویچه‌های قرمز را نشان می‌دهد. آگاهی از اساس فیزیولوژیک تولید و تخریب گویچه‌های قرمز به درک مکانیسم‌های ایجاد کم خونی کمک می‌کند.

تنظیم فیزیولوژیک تولید گویچه‌های قرمز، به عهدهٔ هورمون گلیکوپروتئینی EPO است که به وسیله سلول‌های پوشاننده مویرگ‌های اطراف توبول‌های کلیوی تولید و رها می‌شود. این سلول‌های بسیار تخصص‌یافته، سلول‌های

1- hematopoietic stem cell
2- erythropoiesis
3- pronormoblast

شبه‌اپی‌تلیالی هستند. مقدار اندکی EPO نیز توسط سلول‌های کبدی تولید می‌شود. محرک اصلی برای تولید EPO، میزان اکسیژن قابل دسترس برای رفع نیازهای متابولیک بافت‌های بدن است. کلید تنظیم ژنی EPO، فاکتور تحریک‌شونده با هیپوکسی[1] (HIF)-۱α نام دارد. در صورتی که O_2 حضور داشته باشد، HIF-1α در ناحیهٔ کلید پرولین هیدروکسیله می‌شود، که متعاقباً HIF-1α به دلیل حضور فراگیر، توسط مسیر پروتئازوم[2] تجزیه می‌گردد. چنانچه میزان O_2 محدود باشد، این مرحلهٔ مهم هیدروکسیله‌شدن صورت نمی‌گیرد و در نتیجه HIF-1α به کمک سایر پروتئین‌ها به هسته منتقل شده و از میان ژن‌ها، ژن EPO را تنظیم مثبت[3] می‌نماید.

اختلال در انتقال اکسیژن به کلیه می‌تواند به علت کاهش توده گویچه‌های قرمز (کم‌خونی)، اختلال اکسیژن‌گیری مولکول هموگلوبین یا هموگلوبین جهش یافته با میل ترکیبی بالا به اکسیژن (هیپوکسمی) و یا به ندرت در اثر اختلال جریان خون کلیوی (تنگی شریان کلیوی) روی دهد. EPO به‌طور روزانه، میزان تولید گویچه‌های قرمز را کنترل می‌کند و سطوح محیطی این هورمون را می‌توان به وسیله روش‌های حساس ایمونولوژیک در پلاسما اندازه‌گیری نمود (سطح طبیعی این هورمون ۲۵U/L–۱۰ می‌باشد). هنگامی که غلظت هموگلوبین به زیر ۱۰۰g/L تا ۱۲۰g/L (۱۲g/dL–۱۰) می‌رسد، سطح EPO متناسب با شدت کم‌خونی افزایش می‌یابد **(شکل ۲-۷۷)**. نیمه عمر پاکسازی EPO در جریان خون بین ۶ الی ۹ ساعت می‌باشد. EPO به گیرنده‌های خاص خود بر سطح سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید در مغز استخوان متصل می‌شود و باعث تکثیر و تمایز این سلول‌ها می‌گردد. میزان تولید گویچه‌های قرمز با تحریک EPO، در صورتی که میزان کافی مواد مغذی بخصوص آهن در دسترس باشند، طی ۱ تا ۲ هفته چهار تا پنج برابر افزایش می‌یابد. بنابراین، ظرفیت عملکردی اریترون برای تکثیر به‌موقع به تولید کافی EPO توسط کلیه، عملکرد طبیعی سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان، و کفایت سوبسترای لازم برای تولید هموگلوبین نیازمند است. نقص در هر یک از این اجزای کلیدی به کم‌خونی منتهی می‌شود. به‌طور کلی کم‌خونی هنگامی از نظر آزمایشگاهی تشخیص داده می‌شود که سطح هموگلوبین یا هماتوکریت بیمار زیر میزان مورد انتظار برود (محدودهٔ طبیعی). احتمال وجود کم‌خونی و شدت آن براساس میزان انحراف هموگلوبین /



شکل ۲-۷۷. سطوح اریتروپوئتین در پاسخ به آنمی.
هنگامی که سطح هموگلوبین به کمتر از ۱۲۰ (۱۲g/dL) سقوط می‌کند، سطح اریتروپوئتین پلاسما به طور لگاریتمی، افزایش می‌یابد. امّا در افراد مبتلا به بیماری کلیوی مزمن یا التهاب مزمن، افزایش اریتروپوئتین کمتر از حد انتظار برای یک سطح خاص کم‌خونی است. به نظر می‌رسد در سن بالا، سطح اریتروپوئتین لازم برای حفظ سطح طبیعی هموگلوبین افزایش می‌یابد (برگرفته از *Hillman* و همکاران).

هماتوکریت بیمار از مقدار موردانتظار برای سن و جنس افراد سالم تعریف می‌شود. غلظت هموگلوبین در بالغین دارای منحنی توزیع گاوسی[4] می‌باشد. مقدار میانگین هماتوکریت برای مردان بالغ ۴۷٪ (انحراف معیار، ۷ ±٪) و برای زنان بالغ ۴۲٪ (۵ ±) است. در هر سطحی از هموگلوبین یا هماتوکریت، احتمال همراهی با کم‌خونی وجود دارد. بنابراین، هماتوکریت کمتر یا مساوی ۳۹٪ در مردان بالغ یا کمتر از ۳۵٪ در زنان بالغ، تنها ۲۵٪ احتمال دارد طبیعی باشد. سطوح هماتوکریت کمتر از سطوح هموگلوبین در ارزیابی کم‌خونی مفید هستند زیرا به جای اندازه‌گیری مستقیم، محاسبه می‌شوند. در صورتی که مقادیر قبلی هموگلوبین یا هماتوکریت بیمار جهت مقایسه در دسترس باشند، راحت‌تر می‌توان مقادیر مشکوک را تفسیر نمود. سازمان بهداشت جهانی (WHO) هموگلوبین کمتر از ۱۳۰g/L (۱۳g/dL) را برای مردان و هموگلوبین کمتر از ۱۲۰g/L (۱۲g/dL) را برای زنان کم خونی تعریف می‌کند.

اجزای اصلی سیستم خونساز شامل تولید EPO، در

1- hypoxia-induced factor
2- proteasome pathway
3- upregulate
4- Gaussian distribution

دسترس بودن آهن، توانایی تکثیر مغز استخوان، و تمایز مؤثر پیش‌سازهای گویچه قرمز، برای طبقه‌بندی اولیه کم‌خونی به کار می‌روند. (به بخش ذیل مراجعه شود).

کم‌خونی

تظاهرات بالینی کم‌خونی

علائم و نشانه‌ها کم‌خونی اغلب براساس غیرطبیعی بودن نتایج آزمایشات غربالگری تشخیص داده می‌شود. کمتر پیش می‌آید که بیماران با کم‌خونی شدید و علائم و نشانه‌های مربوط به آن مراجعه کنند. کم‌خونی حاد به علت ازدست‌دادن خون یا همولیز رخ می‌دهد. در موارد ازدست‌رفتن مقادیر اندک خون، تغییرات حاصل در منحنی جداشدن اکسیژن ـ هموگلوبین، از طریق کاهش pH و یا افزایش CO_2، باعث افزایش تحویل اکسیژن به بافت‌ها می‌گردند (اثر بور[1]). در خونریزی حاد، تابلوی بالینی کاهش حجم غلبه داشته و سطح هموگلوبین و هماتوکریت، میزان خون از دست‌رفته را نشان نمی‌دهد. نشانه‌های ناپایداری عروقی، با از دست‌دادن حاد مقادیر ۱۰ تا ۱۵ درصد از حجم کل خون پدید می‌آیند. در این بیماران، مشکل اصلی کم‌خونی نیست بلکه افت فشارخون و کاهش جریان خون ارگان‌ها، می‌باشد. هنگامی که بیش از ۳۰٪ از حجم خون به‌طور ناگهانی از دست برود، بیمار قادر نیست که از طریق مکانیسم‌های معمول انقباض عروقی و تغییرات جریان خون ناحیه‌ای کاهش حاصله را جبران نماید. بیمار ترجیح می‌دهد که در وضعیت درازکش بماند و افت فشارخون و تاکی‌کاردی وضعیتی دارد. در صورتی که بیش از ۴۰٪ از حجم خون از دست برود (یعنی بیش از 2L در یک فرد بالغ با جثهٔ متوسط)، نشانه‌های شوک هیپوولمیک شامل گیجی، تنگی نفس، تعریق، افت فشارخون و تاکیکاردی ظاهر می‌شوند **(فصل ۱۲۹)**. این بیماران دچار کمبود شدید جریان خون اعضای حیاتی بوده، به جایگزینی فوری حجم نیاز دارند.

در مورد همولیز حاد، علایم و نشانه‌ها به مکانیسمی بستگی دارد که به تخریب گویچه‌های قرمز منجر شده است. همولیز داخل عروقی با رهاشدن هموگلوبین آزاد می‌تواند با کمردرد حاد، وجود هموگلوبین آزاد در ادرار و پلاسما و نارسایی کلیوی همراه باشد. علایم همراه با موارد کم‌خونی پیشرونده یا مزمن، به سن بیمار و میزان کفایت خونرسانی به اعضای حیاتی بستگی دارند. علائم همراه با موارد کم‌خونی متوسط عبارت‌اند از: خستگی، ازدست‌دادن توان، تنگی‌نفس[2] و تاکی‌کاردی (بویژه در هنگام فعالیت بدنی). با این حال، به علت وجود مکانیسم‌های جبرانی داخلی که بر منحنی جداشدن اکسیژن ـ هموگلوبین تأثیر می‌گذارند، بروز تدریجی کم‌خونی ـ بخصوص در افراد جوان ـ تا هنگامی که کم‌خونی شدید نشده است، ممکن است با هیچ علامت یا نشانه‌ای همراه نباشد [هموگلوبین کمتر از 70–80g/L (7–8g/dL)]. هنگامی که کم‌خونی طی یک دورهٔ چند روزه تا چند هفته‌ای رخ می‌دهد، حجم کل خون طبیعی بوده یا اندکی افزایش می‌یابد و تغییرات برون‌ده قلبی و جریان خون ناحیه‌ای به جبران کاهش ظرفیت حمل اکسیژن، کمک می‌کند. تغییر محل منحنی جداشدن اکسیژن ـ هموگلوبین، بخشی از واکنش‌های جبرانی نسبت به کم‌خونی محسوب می‌شود. در کم‌خونی مزمن، میزان ۲و۳– بیس‌فسفوگلیسرات داخل سلولی افزایش‌یافته، منحنی جداشدن اکسیژن ـ هموگلوبین به‌سمت راست جابجا می‌شود و تحویل اکسیژن به بافت‌ها تسهیل می‌گردد. این مکانیسم جبرانی تنها می‌تواند در هنگام کاهش 30–20g/L (3–2g/dL) در غلظت هموگلوبین، تحویل اکسیژن به بافت‌ها را درحد طبیعی نگه دارد. درنهایت، محافظت بیشتر تحویل اکسیژن به اعضای حیاتی، ازطریق تغییر مسیر خون از اعضایی که جریان خون نسبتاً زیادی دارند (بخصوص کلیه، روده و پوست) انجام می‌شود.

اختلالات مشخصی به‌طور شایع با کم‌خونی همراه هستند. بیماری‌های التهابی مزمن (مانند عفونت‌ها، آرتریت روماتوئید، سرطان) با کم‌خونی خفیف تا متوسط همراه هستند، درحالی که اختلالات لنفوپرولیفراتیو، مانند لوسمی لنفوسیتی مزمن و برخی دیگر نئوپلاسم‌های سلول B با همولیز خودایمنی همراه هستند.

رویکرد به بیمار: کم‌خونی

بررسی بیمار مبتلا به کم‌خونی، به گرفتن شرح حال کامل و معاینهٔ فیزیکی دقیق نیاز دارد. تاریخچهٔ تغذیه‌ای، با توجه به مصرف داروها یا الکل و سابقهٔ خانوادگی کم‌خونی باید همیشه مورد بررسی قرار گیرد. در بعضی نواحی جغرافیایی و نژادها، احتمال بروز بعضی اختلالات

1- Bohr effect
2- breathlessness

ارثیِ مولکول هموگلوبین یا اختلالات متابولیسم بینابینی[1] بیشتر می‌باشد. کمبود گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) و بعضی اختلالات هموگلوبین در بین اهالی کشورهای خاورمیانه یا آفریقایی، شایع‌تر می‌باشد. نقص G6PD در آمریکائیان آفریقایی‌تبار از بروز بالاتری برخودار است. سایر اطلاعاتی که در تاریخچهٔ بیمار ممکن است مفید باشند، عبارت‌اند از: تماس با بعضی عوامل سمی و داروها و وجود علایم مرتبط با سایر اختلالاتی که معمولاً با کم‌خونی همراه هستند. این علائم و نشانه‌ها عبارت‌اند از: خونریزی، خستگی، احساس کسالت، تب، کاهش‌وزن، تعریق شبانه و سایر علائم سیستمیک. با یافتن علائمی از عفونت، وجود خون در مدفوع، بزرگی گره‌های لنفاوی، بزرگی طحال یا پتشی در معاینهٔ فیزیکی، ممکن است سرنخی از مکانیسم‌های ایجاد کم‌خونی به دست آید. بزرگی طحال و گره‌های لنفاوی، یک بیماری لنفوپرولیفراتیو زمینه‌ای را مطرح می‌کند در حالی‌که وجود پتشی نشان‌دهندهٔ اختلال عملکرد پلاکتی است. اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی قبلی ممکن است در تعیین زمان شروع کم‌خونی کمک‌کننده باشد.

در معاینهٔ فیزیکی بیماران مبتلا به کم‌خونی، ممکن است ضربان قلب پرقدرت، نبض‌های محیطی قوی و یک سوفل «جریانی» سیستولیک دیده شود. هنگامی که میزان هموگلوبین کمتر از ۸۰ تا ۱۰۰g/L (۸ تا ۱۰g/dL) است، پوست و غشاهای مخاطی ممکن است رنگ‌پریده باشند. در این قسمت از معاینهٔ فیزیکی باید به مناطقی که در آنجا رگ‌های خونی به سطح نزدیک هستند، مانند غشاهای مخاطی، بستر ناخن‌ها و خطوط کف دست، توجه داشت. هنگامی که خطوط کف دست نسبت به پوست اطراف، در وضعیت کاملاً بازشدهٔ دست رنگ‌پریده‌تر هستند، سطح هموگلوبین معمولاً از ۸۰g/L (۸g/dL) کمتر می‌باشد.

بررسی آزمایشگاهی

فهرستی از آزمون‌های مورد استفاده در بررسی اولیهٔ کم‌خونی، در **جدول ۱-۷۷** ارایه شده است. شمارش کامل تعداد سلول‌های خونی (CBC) به عنوان قسمتی از بررسی بیمار الزامی است و شامل اندازه‌گیری هموگلوبین، هماتوکریت و شاخص‌های گویچهٔ قرمز از قبیل حجم متوسط سلول (MCV) برحسب فمتولیتر[2]، مقدار متوسط هموگلوبین (MCH) برحسب پیکوگرم در هر سلول و غلظت متوسط هموگلوبین در واحد حجم گویچه‌های قرمز (MCHC) برحسب گرم در لیتر (در سیستم غیر SI، برحسب گرم در دسی‌لیتر) می‌باشد. شاخص‌های گویچهٔ قرمز چنان‌که در **جدول ۲-۷۷** نشان داده شده‌اند، محاسبه می‌شوند. مقادیر طبیعی برای هموگلوبین و هماتوکریت در سنین مختلف در **جدول ۳-۷۷** مشاهده می‌شوند. تعدادی از عوامل فیزیولوژیک که بر مقادیر طبیعی CBC اثر می‌گذارند، عبارت‌اند از: سن، جنس، حاملگی، کشیدن سیگار و ارتفاع محل سکونت. در مردان و زنانی که در ارتفاع بالا زندگی می‌کنند یا به مقدار زیادی سیگار می‌کشند، ممکن است حداکثر مقادیر طبیعی هموگلوبین دیده شود. افزایش میزان هموگلوبین در افراد سیگاری، یک مکانیسم جبرانی را نشان می‌دهد که در اثر جایگزینی CO بجای O_2 در اتصال به هموگلوبین روی می‌دهد. سایر اطلاعات مهم از طریق تعیین تعداد رتیکولوسیت‌ها و اندازه‌گیری‌های مربوط به تأمین آهن بدن، شامل اندازه‌گیری آهن سرم، ظرفیت تام اتصال به آهن[3] (TIBC)، اندازه‌گیری غیرمستقیم سطح ترانسفرین) و فریتین سرم به دست می‌آید. تغییرات واضح در شاخص‌های گویچهٔ قرمز، معمولاً اختلالات تکامل گویچه‌های قرمز یا کمبود آهن را منعکس می‌سازند. بررسی دقیق گسترهٔ خون محیطی ضروری است و آزمایشگاه‌های بالینی اغلب توصیفی از وضعیت گویچه‌های قرمز و سفید، تعداد هریک از انواع گویچه‌های سفید و تعداد پلاکت‌ها را نیز ارائه می‌کنند. در بیماران مبتلا به کم‌خونی شدید که گویچه‌های قرمز با شکل غیرطبیعی و/ یا شمارش رتیکولوسیت پائین دارند، انجام آسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان در دستیابی به تشخیص کمک می‌کند. سایر آزمون‌های باارزش در تشخیص موارد خاص کم‌خونی، در فصول مربوط به هریک از بیماری‌های خاص مورد بحث قرار گرفته‌اند.

اجزای آزمون CBC نیز در طبقه‌بندی انواع کم‌خونی مفید واقع می‌شوند. میکروسیتوز[4] با MCV کمتر از مقادیر طبیعی (۸۰>) و ماکروسیتوز[5] با مقادیر بالا (۱۰۰ <) مشخص می‌گردد. MCH و MCHC اختلالات

1- intermediary
2- Femtoliter
3- total iron binding capacity
4- microcytosis
5- macrocytosis

جدول ۱-۷۷ آزمون‌های آزمایشگاهی مورد استفاده در تشخیص کم‌خونی

I. شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC)
A. شمارش گویچه‌های قرمز خون
۱. هموگلوبین
۲. هماتوکریت
۳. تعداد رتیکولوسیت‌ها
B. شاخص‌های گویچه قرمز خون
۱. حجم متوسط گویچه قرمز (MCV)
۲. مقدار متوسط هموگلوبین گویچهٔ قرمز (MCH)
۳. غلظت متوسط هموگلوبین در گویچهٔ قرمز (MCHC)
۴. دامنهٔ توزیع گویچه‌های قرمز (RDW)
C. شمارش گویچه‌های سفیدخون
۱. درصد هریک از انواع گویچه‌های سفید (cell differential)
۲. تعداد قطعات هستهٔ نوتروفیل‌ها (nuclear segmentation)
D. شمارش پلاکت‌ها
E. شکل سلول‌ها
۱. اندازهٔ سلول‌ها
۲. محتوای هموگلوبین
۳. آنیزوسیتوز
۴. پوئی‌کیلوسیتوز
۵. پلی‌کرومازی
II. بررسی میزان آهن بدن
A. سطح سرمی آهن
B. ظرفیت تام اتصال به آهن
C. سطح سرمی فریتین
III. بررسی مغز استخوان
A. آسپیراسیون
۱. نسبت سلول‌های پیش‌ساز میلوئید به سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید (M/E ratio)
۲. شکل سلول‌ها
۳. رنگ‌آمیزی آهن
B. بیوپسی
۱. نوع سلول‌ها
۲. شکل سلول‌ها

جدول ۲-۷۷ شاخص‌های گویچه‌های قرمز خون

شاخص	مقادیر طبیعی
حجم متوسط گویچهٔ قرمز (MCV) = (تعداد گویچه‌های قرمز× 10^6)/ (هماتوکریت×۱۰)	۹۰ ± ۸ fL
مقدار متوسط هموگلوبین گویچهٔ قرمز (MCH) = (تعداد گویچه‌های قرمز × 10^6) / (مقدار هموگلوبین × ۱۰)	۳۰± ۳ pg
غلظت متوسط هموگلوبین گویچهٔقرمز (MCHC)= مقدار هماتوکریت / (مقدار هموگلوبین × ۱۰)، یا MCH/MCV	۳۳± ۲٪

جدول ۳-۷۷ تغییرات مقادیر هموگلوبین و هماتوکریت براساس سن و بارداری

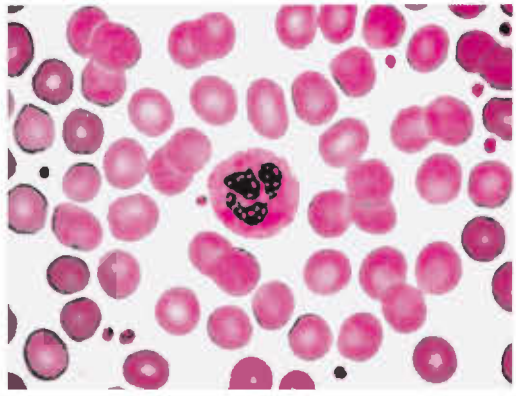
سن / جنس	هموگلوبین (g/dL)	هماتوکریت (٪)
در زمان تولد	۱۷	۵۲
کودکی	۱۲	۳۶
نوجوانی	۱۳	۴۰
مردان بالغ	۱۶ (±۲)	۴۷ (±۶)
زنان بالغ (غیر یائسه)	۱۳ (±۲)	۴۰ (±۶)
زنان بالغ (یائسه)	۱۴ (±۲)	۴۲ (±۶)
طی بارداری	۱۲ (±۲)	۳۷ (±۶)

تولید هموگلوبین (هیپوکرومی[1]) را نشان می‌دهند. دستگاه‌های خودکار شمارش سلول‌ها، دامنهٔ توزیع حجمی گویچه‌های قرمز (RDW) را نیز تعیین می‌کنند. MCV (نمایانگر قلهٔ منحنی توزیع مزبور)، در آشکارساختن جمعیت کوچکی از سلول‌های ماکروسیت یا میکروسیت حساس نیست. یک کارشناس مجرب آزمایشگاه قبل از تغییر شاخص‌های گویچهٔ قرمز، می‌تواند جمعیت‌های اندک سلول‌های بزرگ یا کوچک یا هیپوکروم را تشخیص دهد.

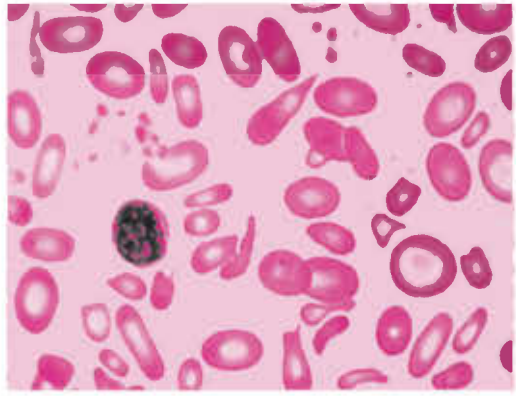
گسترهٔ خون محیطی گسترهٔ خون محیطی، اطلاعات باارزشی دربارهٔ اختلالات تولید گویچه‌های قرمز فراهم می‌آورد (فصل ۸۱e). گسترهٔ خون محیطی، به عنوان مکمل اطلاعات حاصل از تعیین شاخص‌های گویچهٔ قرمز، تنوع در اندازه سلول‌ها (آنیزوسیتوز[2]) و شکل سلول‌ها (پوئی‌کیلوسیتوز[3]) را نیز آشکار می‌سازد. میزان آنیزوسیتوز معمولاً با افزایش RDW یا طیف اندازهٔ سلول‌ها مطابقت دارد. پوئی‌کیلوسیتوز، اختلال در تکامل پیش‌سازهای گویچهٔ قرمز در مغز استخوان یا قطعه‌قطعه‌شدن گویچه‌های قرمز موجود در گردش خون را منعکس می‌کند. گسترهٔ خون ممکن است پلی‌کرومازی[4] را نشان دهد ـ گویچه‌های قرمزی که کمی بزرگتر از طبیعی بوده و در رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا، به صورت آبی مایل به خاکستری دیده می‌شوند. سلول‌های مذکور رتیکولوسیت‌هایی هستند که به طور زودرس از

1- hypochromia
2- anisocytosis
3- poikilocytosis
4- polychromasia

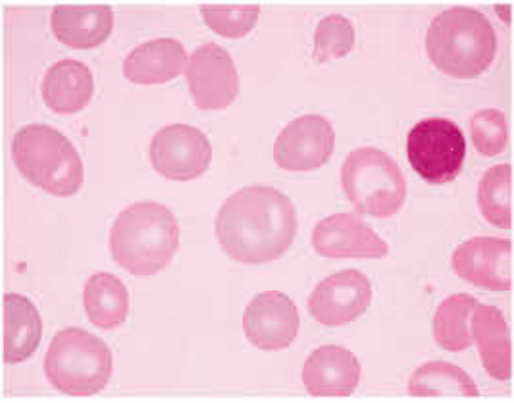
مغز استخوان رها شده‌اند و رنگ آنها، مقادیر باقیماندهٔ RNA ریبوزومی را منعکس می‌کند. این سلول‌ها در پاسخ به تحریک EPO یا آسیب ساختاری مغز استخوان (فیبروز، ارتشاح مغز استخوان بوسیلهٔ سلول‌های بدخیم، و غیره) در گردش خون ظاهر می‌شوند؛ شرایط مزبور باعث رهاشدن این سلول‌ها از مغز استخوان می‌شوند. ظهور گویچه‌های قرمز هسته‌دار، اجسام هاول ـ ژولی[1]، سلول‌های هدف، سلول‌های داسی‌شکل و سایر آشکال خاص، می‌تواند سرنخ‌هایی برای تشخیص بعضی اختلالات خاص فراهم آورد (شکل‌های ۳-۷۷ تا ۱۱-۷۷).



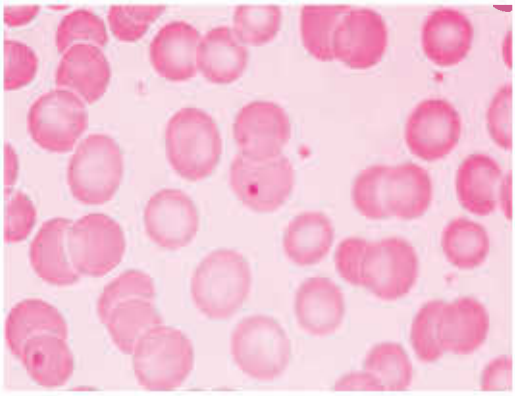
شکل ۳-۷۷. گستره طبیعی خون (رنگ‌آمیزی رایت). در بزرگنمایی زیاد، گویچه‌های قرمز طبیعی، یک نوتروفیل و چند پلاکت دیده می‌شوند.



شکل ۴-۷۷. کم‌خونی فقر آهن شدید. گویچه‌های قرمز میکروسیتیک و هیپوکروم کوچکتر از هسته یک لنفوسیت هستند و تنوع زیادی از نظر اندازه (آنیزوسیتوز) و شکل (پوئی کیلوسیتوز) دارند.



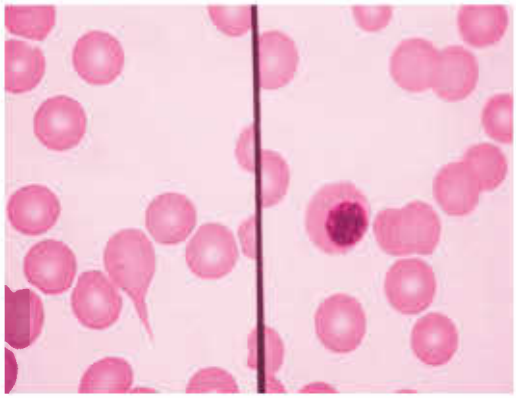
شکل ۵-۷۷. ماکروسیتوز، گویچه‌های قرمز بزرگتر از یک لنفوسیت کوچک بوده، کاملاً پر از هموگلوبین هستند. غالباً ماکروسیت‌ها بیضوی شکل هستند (ماکرواوالوسیت).



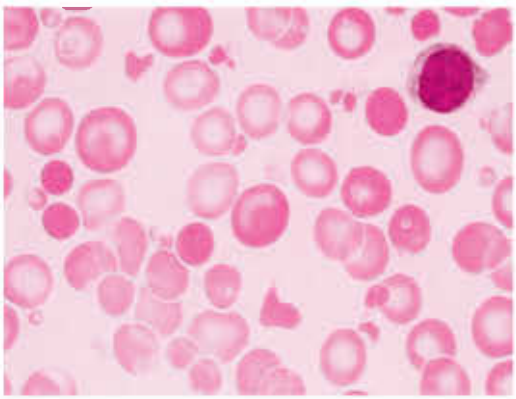
شکل ۶-۷۷. اجسام هاول – ژولی. در نبود طحال دارای عملکرد، باقیمانده هسته از گویچه‌های قرمز جدا نمی‌شود و به صورت انکلوزیون‌های کوچک آبی رنگ با رنگ‌پذیری یکنواخت در رنگ‌آمیزی رایت مشاهده می‌شوند.

تعداد رتیکولوسیت‌ها تعیین تعداد دقیق رتیکولوسیت‌ها، کلید طبقه‌بندی اولیهٔ انواع کم‌خونی می‌باشد. رتیکولوسیت‌ها گویچه‌های قرمزی هستند که به تازگی از مغز استخوان رها شده‌اند. این سلول‌ها در رنگ‌آمیزی با رنگ فوق حیاتی[2] که RNA ریبوزومی باقیمانده را تهنشین می‌کند، مشخص می‌شوند (شکل ۱۲-۷۷). این رسوبات داخل سلولی، به صورت نقاط آبی

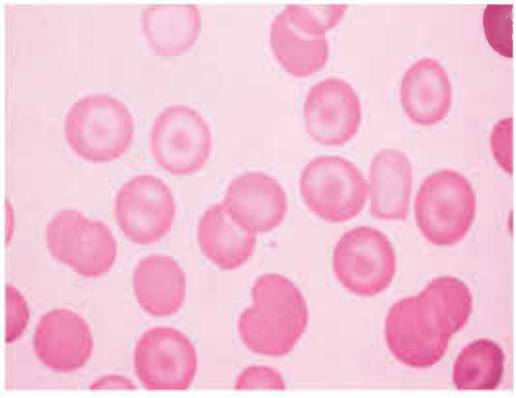
1- Howell-Jolly bodies 2- supravital dye



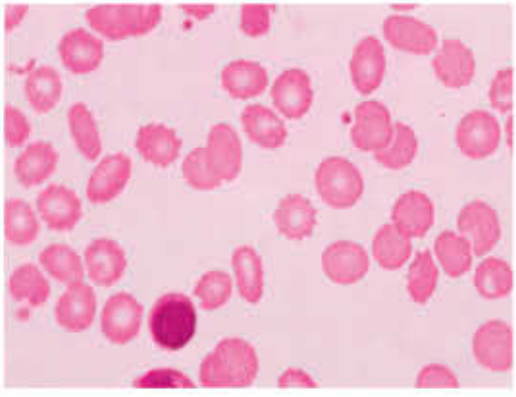
شکل ۷-۷۷. تغییرات گویچه‌های قرمز در میلوفیبروز. در نمای سمت چپ یک سلول قطره اشکی دیده می‌شود. در نمای سمت راست یک گویچه قرمز هسته دار دیده می‌شود. این سلول‌ها در میلوفیبروز دیده می‌شوند.



شکل ۹-۷۷. قطعه‌قطعه شدن گویچه‌های قرمز. در مواردی که اجسام خارجی در گردش خون وجود دارند مانند دریچه‌های مصنوعی قلب و یا در شرایط آسیب حرارتی، گویچه‌های قرمز ممکن است قطعه قطعه شوند.



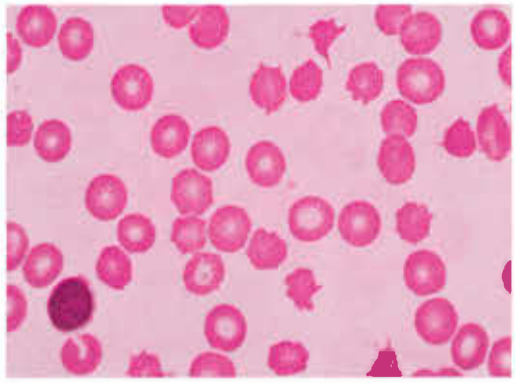
شکل ۸-۷۷. سلول‌های هدف. سلول‌های هدف ظاهری شبیه چشم گاو دارند و در تالاسمی و بیماری‌های کبدی دیده می‌شوند.



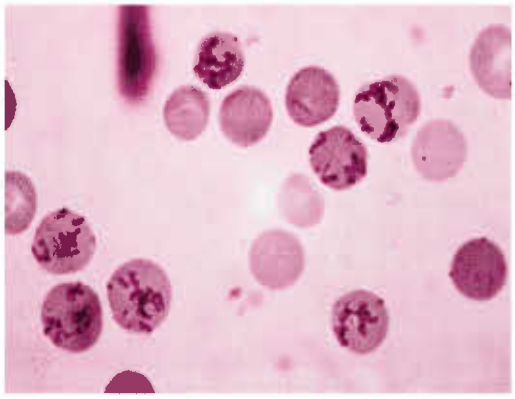
شکل ۱۰-۷۷. اورمی. در اورمی گویچه‌های قرمز ممکن است تعداد زیادی زوائد کوچک خار مانند با فواصل منظم در سطح پیدا کنند. این سلول‌ها را اکینوسیت (echinocytes) یا سلول‌های خاردار (burr cells) می‌نامند و به راحتی می‌توان آنها را از آکانتوسیت‌ها (دارای زوائد خاری نامنظم) که در شکل ۱۱-۷۷ دیده می‌شوند، افتراق داد.

یا سیاه ظاهر می‌شوند و می‌توانند به صورت دستی یا اخیراً با انتشار فلورسنت رنگ که به RNA متصل است شمارش شوند. این RNA باقیمانده طی ۲۴ تا ۳۶ ساعت ابتدایی حضور رتیکولوسیت در گردش خون، متابولیزه می‌شود. تعداد رتیکولوسیت‌ها به‌طور طبیعی ۱ تا ۲ درصد است و جایگزینی ۰/۸ تا ۱ درصد از جمعیت گویچه‌های قرمز در گردش خون را بطور روزانه، منعکس می‌سازد. شمارش تصحیح شدهٔ رتیکولوسیت‌ها، معیاری قابل اعتماد برای بررسی تولید گویچه‌های قرمز فراهم می‌آورد.

در طبقه‌بندی ابتدائی کم‌خونی، تعداد رتیکولوسیت بیمار با پاسخ رتیکولوسیتی مورد انتظار مقایسه می‌شود. به‌طور کلی، در صورتی که پاسخ‌های EPO و مغز استخوان اریتروئید نسبت به کم‌خونی متوسط [هموگلوبین کمتر از ۱۰۰g/L (۱۰g/dL)] بی‌نقص باشند، میزان تولید گویچه‌های قرمز طی ۱۰ روز از آغاز کم‌خونی، به میزان ۲ تا ۳ برابر حد طبیعی افزایش می‌یابد. در موارد کم‌خونی



شکل ۱۱-۷۷. سلول‌های مهمیزی (spur cells). این سلول‌ها گویچه‌های قرمز تغییر یافته‌ای هستند که چندین زائده نامنظم خار مانند بر سطحشان وجود دارد. این سلول‌ها را آکانتوسیت (acanthocyte) نیز می‌نامند.



شکل ۱۲-۷۷. رتیکولوسیت‌ها. رنگ‌آمیزی متیلن‌بلو، RNA باقیمانده در گویچه‌های قرمز تازه ساخته شده را نشان می‌دهد.

استقراریافته، واکنش رتیکولوسیتی کمتر از ۲ تا ۳ برابر حد طبیعی، پاسخ ناکافی مغز استخوان را نشان می‌دهد.

به منظور استفاده از شمارش رتیکولوسیت‌ها برای تخمین پاسخ مغز استخوان، اجرای دو تصحیح ضروری می‌باشد. اولین تصحیح، تعداد رتیکولوسیت‌ها را براساس کاهش تعداد گویچه‌های قرمز در گردش تعدیل می‌کند. با بروز کم‌خونی، درصد رتیکولوسیت‌ها ممکن است افزایش یابد در حالی که تعداد مطلق آنها بدون تغییر باقی می‌ماند. برای تصحیح این امر، درصد رتیکولوسیت بیمار در نسبت هموگلوبین یا هماتوکریت بیمار به هموگلوبین یا هماتوکریت مورد انتظار برای سن و جنس وی ضرب می‌شود (جدول ۴-۷۷). با این تصحیح، برآوردی از شمارش تصحیح شدهٔ رتیکولوسیت‌ها در کم‌خونی به دست می‌آید. به منظور بدست‌آوردن شاخصی از تولید گویچه‌های قرمز توسط مغز استخوان از تعداد تصحیح شدهٔ رتیکولوسیت‌ها، انجام یک تصحیح دیگر ضروری است. این تصحیح باتوجه به این امر صورت می‌گیرد که رتیکولوسیت‌های در گردش، تا چه حد به‌طور زودهنگام از مغز استخوان رها شده‌اند. برای انجام این تصحیح دوم، بررسی گسترهٔ خون محیطی از نظر وجود سلول‌های ماکروسیت پلی‌کروماتوفیلیک باید به عمل آید.

این سلول‌ها، رتیکولوسیت‌های رهاشده از مغز استخوان به صورت زودهنگام هستند و به عنوان سلول‌های «انتقالی[1]» شناخته می‌شوند. رابطهٔ میان درجهٔ انتقال و ضریب تصحیح انتقالی موردنیاز در شکل ۱۳-۷۷ نشان داده شده است. انجام این تصحیح بدین جهت الزامی است که سلول‌هایی که زودهنگام از مغز استخوان رها شده‌اند، در گردش خون به صورت رتیکولوسیت بیش از ۱ روز باقی مانده و بنابراین میزان تقریبی تولید روزانهٔ گویچه‌های قرمز را به صورت کاذب،

جدول ۴-۷۷ محاسبهٔ شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها

تصحیح اول در موارد کم‌خونی:

با انجام این تصحیح، تعداد صحیح رتیکولوسیت‌ها به دست می‌آید.

در بیماری که تعداد رتیکولوسیت‌ها، ۹٪، هموگلوبین ۷/۵g/dL، و هماتوکریت ۲۳٪ می‌باشد، تعداد مطلق رتیکولوسیت‌ها برابر است با:

۹ × (۷/۵/ ۱۵) [یا (۲۳/۴۵)] = ۴/۵٪

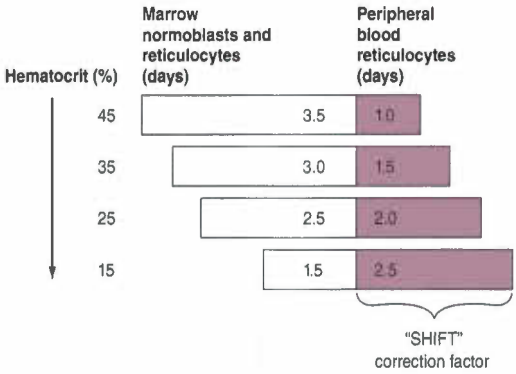
توجه: این تصحیح در صورتی که شمارش رتیکولوسیت در تعداد مطلق گزارش می‌شود انجام نمی‌گردد (مثلاً ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر خون)

تصحیح دوم به دلیل عمر طولانی‌تر رتیکولوسیت‌هایی که به طور زودرس از مغز استخوان به خون وارد شده‌اند:

با انجام این تصحیح، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها به دست می‌آید. در بیماری که تعداد رتیکولوسیت‌ها ۹٪، هموگلوبین ۷/۵g/dL، هماتوکریت ۲۳٪ می‌باشد، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها برابر است با:

$$\frac{(\text{تصحیح هموگلوبین})\ (۷/۵/۱۵)}{(\text{تصحیح زمان تکامل})\ ۲} \times ۹ = ۲/۲۵$$

1- shift cells



شکل ۱۳-۷۷. تصحیح تعداد رتیکولوسیت‌ها. برای استفاده از شمارش رتیکولوسیت به عنوان شاخص تولید مؤثر گویچه قرمز. درصد رتیکولوسیت‌ها باید براساس شدت کم‌خونی و طول عمر رتیکولوسیت‌های رها شده از مغز استخوان به صورت زودهنگام، تصحیح شود در گردش خون. سلول‌های اریتروئید حدوداً طی ۴/۵ روز تکامل می‌یابند. هنگامی که هموگلوبین طبیعی است، این سلول‌ها حدوداً ۱ روز بصورت رتیکولوسیت در گردش باقی می‌مانند. با این حال، درسطوح مختلف کم‌خونی، رتیکولوسیت‌ها (و حتی سلول‌های اریتروئید اولیه) ممکن است بصورت زودهنگام از مغز استخوان رها شوند. در اکثر بیمارانی که تحت بررسی بالینی قرار می‌گیرند، مقدار هماتوکریت در میانهٔ دهک ۲۰ قرار دارد و بنابراین، ضریب تصحیح ۲، اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا رتیکولوسیت‌های مشاهده شده، قبل از اینکه RNA خود را از دست بدهند، ۲ روز را در گردش خون سپری می‌کنند.

بالاتر نشان می‌دهند. در صورتی که پلی‌کرومازی افزایش یابد، تعداد رتیکولوسیت‌ها که قبلاً برای کم‌خونی تصحیح شده بود، بایستی به علت طولانی شدن زمان تکامل رتیکولوسیت‌ها، بر عدد ۲ تقسیم شود. عدد تصحیح دوم براساس شدت کم‌خونی، بین ۱ تا ۳ متغیر است. به‌طور کلی، تصحیح ازطریق تقسیم بر عدد ۲ به‌طور شایع مورد استفاده قرار می‌گیرد. روش تصحیح مناسب در جدول ۴-۷۷ نشان داده شده است. در صورتی که در گسترهٔ خون، سلول‌های پلی‌کروماتوفیلیک دیده نشوند، انجام تصحیح دوم ضروری نمی‌باشد. پس از دوبار تصحیح تعداد رتیکولوسیت‌ها، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها[1] به دست می‌آید که برآوردی از تولید گویچه‌های قرمز نسبت به حالت طبیعی را فراهم می‌آورد. در بسیاری آزمایشگاه‌های بیمارستانی، تعداد رتیکولوسیت نه تنها به صورت درصد بلکه به صورت

جدول ۵-۷۷ پاسخ طبیعی مغز استخوان به کم‌خونی

هموگلوبین	شاخص تولید	تعداد رتیکولوسیت
۱۵g/dL	۱	۵۰۰۰۰ در میکرولیتر
۱۱g/dL	۲-۲/۵	۱۰۰-۱۵۰۰۰۰ در میکرولیتر
۸g/dL	۳-۴	۳۰۰-۴۰۰۰۰۰ در میکرولیتر

تعداد مطلق گزارش می‌شود که در این حالت، تصحیح برای ترقیق لازم نمی‌باشد. خلاصه‌ای از پاسخ مناسب مغز استخوان به درجات مختلف کم‌خونی در جدول ۵-۷۷ آورده شده است.

رهاشدن زودهنگام رتیکولوسیت‌ها از مغز استخوان، به‌طور طبیعی به علت افزایش تحریک EPO رخ می‌دهد. با این وجود، در صورتی که به علت ارتشاح توموری، فیبروز یا سایر اختلالات، یکپارچگی روند رهاسازی سلول‌ها از مغز استخوان دچار اشکال شود، به علت ظهور گویچه‌های قرمز هسته‌دار یا سلول‌های ماکروسیت پلی‌کروماتوفیلیک در گردش خون، باید تصحیح ثانویهٔ تعداد رتیکولوسیت‌ها نیز اعمال شود. در بیماران دچار کم‌خونی با تعداد بسیار بالای رتیکولوسیت‌ها، برای بدست آوردن میزان صحیح شاخص تولید مؤثر گویچه‌های قرمز، می‌بایست تصحیح مربوط به "انتقال" را همیشه انجام داد. تولید گویچه‌های قرمز در بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیتیک مزمن شدید ممکن است ۶ تا ۷ برابر افزایش یابد. بنابراین نتایج این بررسی به تنهایی این واقعیت را اثبات می‌کند که پاسخ EPO مناسب، عملکرد طبیعی مغز استخوان و ذخیرهٔ کافی آهن برای تولید گویچه‌های قرمز جدید وجود دارد. اگر شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها در حضور کم‌خونی استقرار یافته کمتر از ۲ باشد، باید نقصی در تکثیر یا تمایز بخش اریتروئید مغز استخوان وجود داشته باشد.

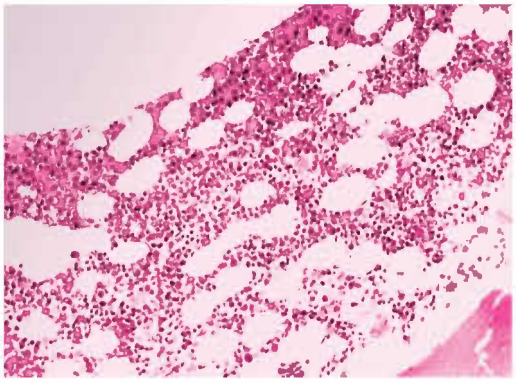
آزمون‌های بررسی میزان ذخیرهٔ آهن

آزمایشاتی که موجودی آهن قابل استفاده برای تولید هموگلوبین را منعکس می‌سازند، عبارتند از: میزان آهن سرم، TIBC و درصد اشباع ترانسفرین. درصد اشباع ترانسفرین از تقسیم‌کردن مقدار آهن سرم (ضرب در ۱۰۰) بر TIBC به دست می‌آید. مقدار طبیعی

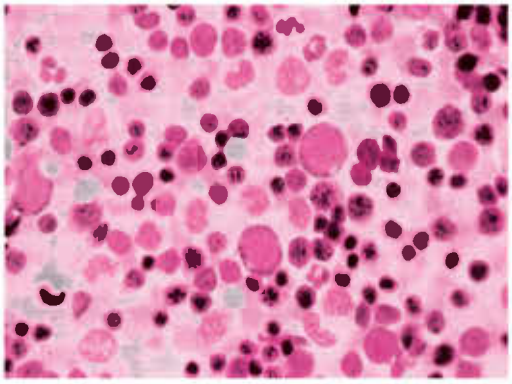
1- reticulocyte production index

آهن سرم بین ۹ تا ۲۷μmol/L (۵۰–۱۵۰μg/dL) می‌باشد، درحالی‌که مقدار طبیعی TIBC بین ۵۴–۶۴μmol/L (۳۰۰–۳۶۰μg/dL) است؛ مقدار طبیعی اشباع ترانسفرین بین ۵۰–۲۵٪ می‌باشد. تنوع روزانه در سطح سرمی آهن به تنوع در درصد اشباع ترانسفرین منجر می‌گردد. فریتین سرم برای ارزیابی ذخایر تام آهن بدن مورد استفاده قرار می‌گیرد. میزان فریتین سرم در مردان بالغ به‌طور متوسط حدود ۱۰۰μg/L می‌باشد که ذخیرهٔ آهن حدود ۱g را در بدن نشان می‌دهد. میزان فریتین سرم در زنان بالغ به‌طور متوسط ۳۰μg/L می‌باشد و ذخیرهٔ آهن پایین‌تر (حدود ۳۰۰mg) را منعکس می‌سازد. سطح سرمی فریتین بین ۱۵μg/L–۱۰، تخلیهٔ ذخایر آهن بدن را نشان می‌دهد. با این حال، فریتین یک واکنش‌دهندهٔ فاز حاد[1] است و در موارد التهاب حاد یا مزمن، ممکن است تا چند برابر میزان پایه افزایش یابد. به عنوان یک اصل، فریتین سرم بیشتر از ۲۰۰μg/L به معنی وجود حداقل مقداری آهن در ذخایر بافتی می‌باشد.

بررسی مغز استخوان آسپیراسیون مغز استخوان و تهیهٔ گستره یا انجام بیوپسی سوزنی ممکن است در بررسی بعضی بیماران مبتلا به کم خونی مفید باشد. در بیماران مبتلا به کم خونی به علت کاهش تکثیر در مغز استخوان علیرغم ذخایر آهن طبیعی، انجام آزمایش مغز استخوان ضروری است. با آزمایش مغز استخوان می‌توان اختلالات اولیهٔ مغز استخوان مثل میلوفیبروز، نقص تکامل گویچهٔ قرمز، یا بیماری ارتشاحی مغز استخوان را تشخیص داد **(شکل‌های ۱۴–۷۷ تا ۱۶–۷۷)**. افزایش یا کاهش یک دودمان سلولی (میلوئید در برابر اریتروئید) نسبت به دیگری، با شمارش سلول‌های هسته‌دار در یک گستره مغز استخوان مشخص می‌شود [نسبت میلوئید به اریتروئید (M/E ratio)]. در یک بیمار مبتلا به کم‌خونی از نوع کاهش تکثیر[2] (به ادامه نگاه کنید)، با داشتن شاخص تولید رتیکولوسیت کمتر از ۲، نسبت M/E، معادل ۲ یا ۳ به ۱ خواهد بود. در مقابل، در بیماران دچار بیماری همولیتیک و شاخص تولید بیش از ۳، نسبت M/E حداقل ۱ به ۱ خواهد بود. اختلالات تکامل گویچه‌های قرمز، با عدم‌وجود تناسب بین نسبت M/E و شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها مشخص می‌شوند (به مطالب بعدی مراجعه شود). گستره یا بیوپسی مغز



شکل ۱۴–۷۷. مغز استخوان طبیعی. نمای مقطعی از بیوپسی استخوان طبیعی در بزرگنمایی پایین که با هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شده، است. توجه نمایید که سلول‌های هسته‌دار تقریباً ۵۰–۴۰٪ و چربی (مناطق روشن) تقریباً ۶۰–۵۰٪ از نواحی را به خود اختصاص داده‌اند.



شکل ۱۵–۷۷. هیپرپلازی اریتروئید. در این مغز استخوان، افزایش نسبت سلول‌های دودمان اریتروئید دیده می‌شود. این وضعیت به‌طور طبیعی پس از خونریزی حاد یا همولیز برای جبران گویچه‌های قرمز از دست رفته دیده می‌شود. نسبت M/E تقریباً ۱ به ۱ می‌باشد.

استخوان را می‌توان برای بررسی ذخایر آهن یا آهن موجود در گویچه‌های قرمز درحال تکامل رنگ‌آمیزی نمود. آهن ذخیره‌ای به شکل فریتین یا هموسیدرین[3] می‌باشد. در گستره‌های مغز استخوان که با دقت تهیه شده‌اند، گرانول‌های کوچک فریتین را به‌طور طبیعی

1- acute-phase reactant
2- hypoproliferative anemia
3- hemosiderin