
بسم الله الرحمن الرحيم

دعای مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ

اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمتَکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنِ عُلُومِکَ

بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم

پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج های دانشت را به امید رحمت

تو ای مهربان ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله‌ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه‌ی این عمل نادرست، موجب رواج بی‌اعتمادی در جامعه و بروز پی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.

آناهید گستر خلیلی

AGK

Anahid Gostar Khalili

جامع

هماتولوژی

ویژه کلیه گرایش‌های کارشناسی ارشد، دکتری تخصصی و فلوشیپ

خون‌شناسی و بانک خون

مؤلفین:

دکتر قاسم فکوری‌زاد

«فارغ‌التحصیل دانشگاه علوم‌پزشکی تهران»

«دارای مدال طلا و دکتری افتخاری جشنواره اختراعات Silicon Valley امریکا»

«دارای مدال نقره و دیپلم افتخار جشنوار اختراعات Geneva سوئیس ومدال طلای جشنواره Zagreb کرواسی»

دکتر بهمن رازی

«رتبه ۳ دکتری تخصصی هماتولوژی و بانک خون دانشگاه تربیت مدرس»

سرشناسنامه	: فکوری‌زاد، قاسم، ۱۳۷۰-
عنوان و نام پدیدآور	: AGK جامع هماتولوژی ویژه کلیه گرایش‌های کارشناسی ارشد و دکتری تخصصی و فلوشیپ خون‌شناسی و بانک خون/ مولفین قاسم فکوری‌زاد، بهمن رازی.
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری	: ۷۹۳ص. : مصور، جدول، نمودار ؛ ۲۲×۲۹س‌م.
شابک	: 978-622-90520-0-6
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
موضوع	: خون‌شناسی -- راهنمای آموزشی (عالی) Hematology -- Study and teaching (Higher) خون -- بیماری‌ها -- راهنمای آموزشی (عالی) Blood -- Diseases -- Study and teaching (Higher)
شناسه افزوده	: رازی، بهمن، ۱۳۷۰-
رده‌بندی کنگره	: RC۶۳۳
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۶/۱۵۰۷۶
شماره کتابشناسی	: ۹۴۵۶۲۶۴

انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام کتاب: AGK جامع هماتولوژی

مؤلفین: دکتر قاسم فکوری‌زاد . دکتر بهمن رازی

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۴۰۲

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

بهاء: ۵۹۹۰۰۰ تومان

آموزشگاه/ فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب . جنب بانک پارسیان . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مرکز فروش: ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶ مدیر فروش: ۰۹۱۲۵۵۰۸۵۸۹

www.agkins.com **agkpublisher@gmail.com**

ترکیبی از عشق و صبر

تقدیم به روح پاک برادرم

طلیعه سخن مؤلف:

برخی از رازهایی که دنیای پیچیده‌ی خون در خود نهفته دارد، به چشم ما پنهان می‌شوند. خون، یک ارتباط عجیب و غریب از دیگر اعضای بدن است که زندگی ما را حمایت می‌کند. از تولید خون در استخوان‌ها تا حمل اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌ها، خون نقش اساسی در حفظ سلامتی ایفا می‌کند. اما زمانی که این هماهنگی به هر دلیلی دچار اختلال می‌شود، دنیای جادویی و معمولی خون به یک مسیر پیچیده از اختلالات تبدیل می‌شود.

کتاب تالیفی AGK جامع هماتولوژی که به مدت ۹ سال با پژوهش و تجدید نظر مداوم به‌روز شده است و با بهره‌گیری از آخرین منابع برتر جهانی به تمامی دانشجویان، اساتید و افرادی که در حوزه پزشکی، تحصیلات تکمیلی و آزمایشگاهی فعالیت می‌کنند، ارائه می‌شود. این کتاب به‌عنوان یک منبع جامع و حیاتی در زمینه هماتولوژی شناخته می‌شود و برای آزمون‌های پزشکی و تحصیلات تکمیلی ابزاری بی‌نظیر برای آمادگی محسوب می‌شود.

دعوت به مطالعه این کتاب بی‌مرز می‌باشد و برای هر کسی که در تاریخچه افتخارآفرین هماتولوژی پایگاهی تازه فراهم کرده است، به ویژه برای کسانی که به دنبال دستیابی به بهترین دانش هماتولوژیکی هستند، بسیار مفید است.

در دل جریان: این کتاب، به یک سفر جذاب به دل علم هماتولوژی دعوت می‌کند. از پایه‌های ابتدایی ساختار و عملکرد خون گرفته تا تشخیص و درمان اختلالات خونی پیچیده، این کتاب به شما این امکان را می‌دهد که در دنیایی که اکثر ما به ندرت آگاهی داریم، غرق شوید. این‌جا جایی است که سلول‌های خونی، هموگلوبین و مفاهیم پیشرفته هماتولوژی به شیوه‌ای قابل درک و جذاب بررسی می‌شوند.

از تئوری تا عمل: نه تنها این کتاب به توضیح نظری اختلالات خونی می‌پردازد، بلکه با تأکید بر ارائه‌ی مطالب علمی به‌روز و مطابق با پیشرفت‌های اخیر در این حوزه، خواننده را از نظرات تئوریک به دنیای عمل می‌برد. با این راهنما، یک جوانب عظیم علم هماتولوژی را با دیدی جدید بررسی کنید و از اطلاعات به‌روز و جذاب برخوردار شوید.

آماده به سفر؟ پس از خواندن این کتاب، شما آماده‌اید تا به سفری تازه و هیجان‌انگیز در دنیای هماتولوژی بروید؟ جزئیات بیشتر منتظر شماست تا شما را در دل جریان جذاب این دانش راهنمایی کند. اینجا جایی است که علم و هنر هماتولوژی به یکدیگر تلاقی می‌یابند. با ما همراه باشید و جذابیت خون را کشف کنید.

ساختار کتاب: این کتاب به شیوه‌ای منطقی و ساختارمند آماده شده است. از مبانی اساسی علم خون شروع شده و سپس به تشخیص و درمان بیماری‌ها، اختلالات خونی و مسائل پیشرفته در زمینه هماتولوژی پرداخته می‌شود. هر فصل با آخرین تحقیقات و یافته‌های پژوهشی جهانی به‌روز شده است.

هدف این کتاب: هدف اصلی این کتاب، ارتقاء دانش و توانمندی‌های فردی در زمینه هماتولوژی و ارائه یک راهنمای کامل و جامع به افرادی است که در حوزه پزشکی و آزمایشگاهی فعالیت می‌نمایند. این کتاب به دنبال تسلط شما بر مباحث نظری و عملی هماتولوژی است تا بتوانید با اطمینان و مسئولیت بیش‌تری به بیماران خدمت کنید و نیز آمادگی لازم جهت آزمون‌های پزشکی و تحصیلات تکمیلی را داشته باشید.

در آخر از تمام اساتید و همراهان عزیزی که در به ثمر رسیدن این کتاب همراه من بودند، از جمله ویراستارهای متخصص و محترم، صفحه‌آرایی بی‌نظیر این اثر از خانم فرناز قراگزلو و خانم مریم آرده، درنهایت از مدیریت محترم آموزشگاه جناب آقای دکتر احمد خلیلی و مدیریت محترم انتشارات جناب آقای اقبال شرقی تشکر دارم.

لذا از آن‌جایی که این کتاب نمی‌تواند خالی از نقص باشد، از تمام اساتید، متخصصان، دانشجویان و خوانندگان عزیز انتظار داریم با نقدهای سازنده‌ی خود ما را برای هر چه بهتر شدن چاپ‌های بعدی یاری نمایند.

ارادتمند فکوری‌زاد

Email:gh.fakoorizad@gmail.com

فهرست مطالب

فصل و عنوان **صفحه**

فصل اول: آزمون‌های اساسی در هماتولوژی ۷

فصل دوم: آنالیزورهای خون‌شناسی ۴۶

فصل سوم: کنترل کیفی در بخش هماتولوژی ۶۳

فصل چهارم: خون‌سازی یا هماتوپوئز ۷۶

فصل پنجم: گلبول قرمز ۱۰۹

فصل ششم: اختلالات گلبول قرمز ۱۷۴

فصل هفتم: افزایش بار آهن (Iron overload) یا هموکروماتوز ۳۰۵

فصل هشتم: اختلالات هموگلوبین و همولیز ۳۱۴

فصل نهم: ائوزینوفیل ۳۷۹

فصل دهم: نوتروفیل و لنفوسیت ۳۹۸

فصل یازدهم: اتیولوژی و ژنتیک بدخیمی‌های هماتولوژیکی ۴۵۴

فصل دوازدهم: سندرم‌های MDS و نئوپلاسم‌های MPN ۴۷۱

فصل سیزدهم: بدخیمی‌های MPN / MDS ۵۰۹

فصل چهاردهم: لوسمی‌های حاد ۵۱۵

فصل پانزدهم: لوسمی لنفوبلاستیک و لنفوم ۵۴۱

فصل شانزدهم: هموستاز ۶۴۰

فصل هفدهم: هموستاز ثانویه و فیبرینولیز ۶۶۲

فصل هجدهم: اختلالات هموستاز اولیه و بررسی آزمایشگاهی آن ۶۹۲

فصل نوزدهم: ترومبوفیلی ۷۶۵

فصل بیستم: درمان ضدترومبوزی ۷۸۲

منابع ۷۹۳

فصل

۱

آزمون‌های اساسی در هماتولوژی

خون یک بافت پیوندی است که ماده بین سلولی آن را پلاسما می‌نامند

- خون یک بافت پیوندی است که ماده بین سلولی آن را پلاسما می‌نامند.
- حجم کلی خون در سنین متفاوت مرد و زن تفاوت دارد (در فرد بالغ ۵ الی ۶ لیتر است)
- وقتی که ۱۰۰ میکرولیتر (µL) خون سانترفیوژ می‌شود به سه بخش زیر تقسیم می‌شود.

● ۱- پلاسما ← ۵۵ µL از کل ۱۰۰ میکرولیتر می‌باشد ← ۵۵٪ حجم کل است

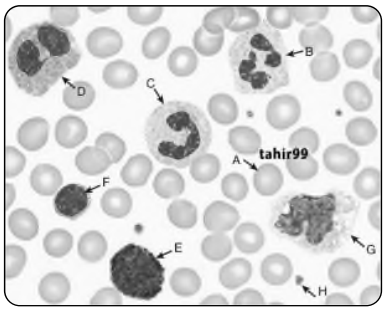
- آب ← ۹۰٪ حجم پلاسما را تشکیل می‌دهد
- پروتئین‌ها: شامل آلبومین (نقش: حفظ فشار اسمزی)، گلوبولین‌ها (α, β,γ) و فیبرینوژن← ۷٪ حجم پلاسما را تشکیل می‌دهد
- املاح معدنی، اسید آمینه‌ها و ویتامین‌ها، چربی‌ها، نمک‌ها، هورمون‌ها و آنزیم‌ها ← ۳٪ حجم پلاسما را تشکیل می‌دهد

● ۲- بافی کوت ← کمتر از ۱٪ حجم کل خون می‌باشد ← شامل گلبول‌های سفید (WBC) و پلاکت (PLT)

	گلبول‌های سفید (WBC)						
	سلول	قطر (µm)	شکل هسته	رنگ گرانول	نیمه عمر	تعداد	عملکرد
گرانولوسیت‌ها	نوتروفیل‌ها	۱۲-۱۵	۳-۵ لوبه	ظریف/صورتی روشن	۶-۱۰ ساعت در خون	۱/۸-۷/۵ ×۱۰^{۹}/L	محافظت در برابر باکتری، قارچ
	مونوسیت‌ها	۱۲-۲۰	دندانه دار یا C شکل	فاقد گرانول	۲۰-۴۰ ساعت	۰-۰/۲ ×۱۰^{۹}/L	پیش ساز ماکروفاژ و محافظت در برابر باکتری، قارچ
	ائوزینوفیل	۱۲-۱۵	دولوبه	قرمز/ صورتی تیره	روزها	۰/۴-۰/۴۴ ×۱۰^{۹}/L	کشتن انگل‌ها و کرم‌ها، تعدیل التهاب موضعی
	بازوفیل	۱۲-۱۵	دولوبه و S شکل	آبی تیره / بنفش	روزها	۰/۰۱-۰/۱ ×۱۰^{۹}/L	تعدیل التهاب، آزاد سازی هیستامین طی آلرژی
لنفوسیت‌ها	B و T	۷-۹ (در حال استراحت) ۱۲-۲۰(فرم فعال)	نسبتا گرد	فاقد گرانول	هفته‌ها یا سال‌ها	۱/۵-۳/۵ ×۱۰^{۹}/L	لنفوسیت B: سنتز ایمنوگلوبین لنفوسیت T: مقابله با ویروس‌ها، عملکردهای ایمنی
	پلاکت						
	پلاکت	۰,۳-۰,۵	فاقد هسته	—	۱۰ روز	۱۴۰-۴۰۰ ×۱۰^{۹}/L	انعقاد خون

● ۳- گلبول‌های قرمز← ۴۵ ٪ از حجم کل خون را تشکیل می‌دهد ← هماتوکریت (HCT) هم می‌گویند.

قطر (µm)	شکل هسته	رنگ گرانول	نیمه عمر در خون	تعداد (مقدار نرمال)	عملکرد
۶-۸	فاقد هسته	فاقد گرانول	۱۲۰ روز	آقایان: ۴/۵-۶ ×۱۰^{۱۲}/L خانم ها: ۵/۶-۳/۹ ×۱۰^{۱۲}/L	انتقال اکسیژن و دی اکسید کربن



شکل ۱-۱- A: اریتروسیت (گلبول قرمز، RBC). فلش B: نوتروفیل (نوتروفیل لوبوله، NEUT، SEG، PMN). فلش C: نوتروفیل باند. فلش D: ائوزینوفیل (EOS)خ. فلشE: بازوفیل(BASO). فلش F: لنفوسیت. فلش G: مونوسیت. فلش H: پلاکت

فصل

۲

آنالیزورهای خون‌شناسی

آنالیزورهای خون شناسی

- اساس کار سل کانترها
  - اصل مقاومت الکتریکی (Elictrical Impedance)
  - پراکنش نور (Light Scatter)
  - رسانایی رادیوفرکانس (Radiofrequency Conductivity)
  - استفاده از آنزیم‌های سیتوشیمیایی یا واکنش سیتوشیمی (Cytochemistry)
- اصول به کار گرفته شده توسط دستگاهای مختلف هماتولوژی

جدول ۲-۱

دستگاه	مقاومت‌الکتریکی	رسانایی	پراکنش نور	سیتوشیمی
Abbott	✓	✓	✓	_
ABx	✓	_	✓	✓
Siemensx	_	_	✓	✓
Coulter	✓	✓	✓	_
Sysmex	✓	✓	✓	_

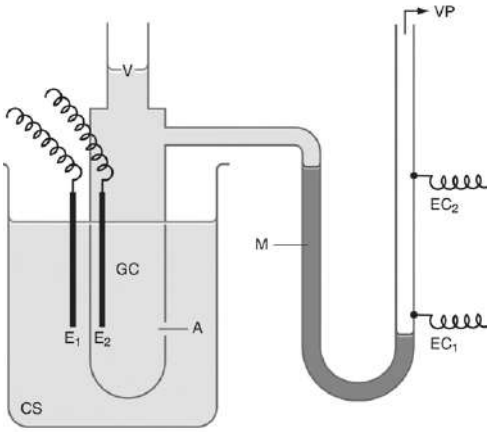
- بخش‌های مختلف آنالیزور

جدول ۲-۲

بخش‌های مختلف آنالیزور	عملکرد
بخش هیدرولیک	مقدار مشخصی از نمونه، برداشتن و اضافه کردن محلول‌های رقیق کننده و لیز کننده نمونه
بخش پنوماتیک	تولید فشار منفی با ایجاد خلاء برای باز و بسته کردن دریچه‌های دستگاه
سیستم‌الکترونیکی	تحلیل و پردازش اطلاعات جهت تبدیل به داده‌های هماتولوژی قابل خوانش و چاپ

۱) امپدانس الکتریکی یا امپدانس روزنه‌ای (Aperture Impedance) یا اساس کولتر

- از روش‌های بسیار رایج در سل کانترها می‌باشد و اساس کار دستگاهای کولتر(Coulter) بوده و به عنوان اصل کولتر شناخته می‌شود
- شمارش و اندازه سلول‌ها بر اساس تغییرات در مقاومت تولید شده توسط سلول‌های نارسانای معلق در محلول‌های الکترولیت می‌باشد
- سلول‌های خونی← عایق بیولوژیک در برابر امواج مستقیم الکتریسیته هستند(جریان الکتریکی را از خود عبور نمی‌دهند)
- **مراحل آنالیز برای شمارش سلول‌های خونی**
  - خون در چامبر شمارش با محلول ایزوتون(حفظ شکل سلول) که انتقال دهنده‌ی جریان الکتریسیته است، رقیق می‌شود
  - لوله‌ای استوانه ای (**استوانه شیشه ای:GC**) شکل در داخل چامبر شمارش قرار دارد که:
    - از طریق یک روزنه (A) با قطر ۱۰۰μm با چامبر شمارش در ارتباط است
    - یک الکترود در خارج (E1) و یک الکترود در داخل (E2) این لوله وجود دارد
    - به یک لوله U شکل که تا اندازه‌ای توسط جیوه پر شده است و در آن دو اتصال الکتریکی وجود دارد (EC1 و EC2) متصل است.



شکل ۲-۱- امپدانس الکتریکی که در آن تغییرات مقاومت الکتریکی به عنوان پالس ولتاژ شمارش می‌شوند (هنری، صفحه ۵۱۹)

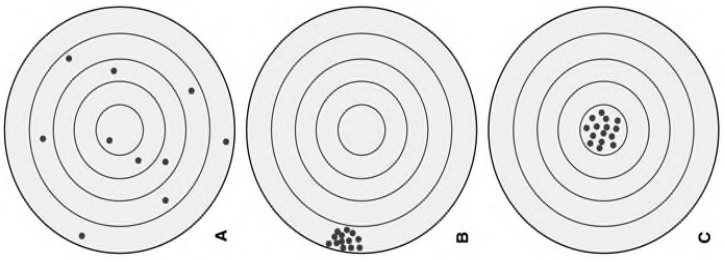
فصل

۳

کنترل کیفـــی در بخش هماتولوژی

کالیبراسیون دستگاه‌های خودکار شمارنده سلولی

- روش‌های مرجع اندازه‌گیری هموگلوبین، هماتوکریت و شمارش گلبول‌های سفید به ترتیب سیانو مت هموگلوبین، میکروهماتوکریت و استفاده از هماسیتومتر (با درجه بندی نئوبار اصلاح شده) هستند.
- کنترل کیفی به دو صورت طبقه بندی می‌شود.
  - **کنترل کیفی خارجی(External Quality Control (EQC)← صحت را بررسی می‌کند**
    - به وسیله آزمایشگاه مرجع کشوری یا آزمایشگاه‌های رفرانس استان انجام می‌شود
    - نتایج آزمایشگاه با نتایج آزمایشگاه‌های دیگری که از همان کنترل استفاده می‌کنند، مقایسه می‌شود
  - **کنترل کیفی داخلی(Internal Quality Control (IQC)← بررسی دقت**
    - تکرارپذیری و دقت آزمایش‌های روزانه را کنترل می‌کند و دارای روش‌های گوناگونی است
- **اصطلاحات پایه**
  - **تضمین کیفیت (Quality Assurance)← مجموعه فعالیت‌های لازم برای اطمینان از برخورداری آزمایش از کیفیت قابل قبول**
    - شامل دو فرآیند
      - **کنترل کیفیت داخلی(Internal Quality Control)← بررسی دقت (Precision) یا تکرارپذیری (Reproducibility)**
        - مفهوم تکرار پذیری (دقت)← ارزیابی با انحراف معیار(SD)
          - نزدیکی نتایج حاصل از تکرار یک نمونه مشخص به شرط ثابت بودن شرایط آزمایشات (عدم تعویض محلول‌ها و معرف‌ها) و پایداری مواد کنترلی
          - بررسی دقت (Precision) در یک دستگاه یا روش آزمایشگاهی است
          - هدف اصلی استفاده از مواد کنترلی، مانند خون کنترل نیز ارزیابی دقت دستگاه‌های آزمایشگاهی است.
        - مفهوم عدم تکرار پذیری (عدم دقت)
          - پراکندگی نتایج مستقل حاصل از تکرار آزمایش بر روی یک نمونه کنترل تحت شرایط مشخص
          - ارزیابی با ضریب انحراف معیار (CV٪)
      - **کنترل کیفیت خارجی (External Quality Control)← بررسی صحت (Accuracy) دستگاه**
        - صحت(Accuracy)← بررسی نزدیک بودن نتایج حاصله از اندازه گیری‌های مکرر یک نمونه با مقدار واقعی آن ماده، که با روش‌های مرجع اندازه‌گیری شده است
        - عدم صحت: (Inaccuracy)
          - تفاوت بین میانگین نتایج حاصله از اندازه گیری‌های مکرر یک نمونه با مقدار واقعی
          - شاخص← (شاخص اندازه‌گیری Trueness (Bias



شکل ۳- ۱- شکل A نشانگر عدم صحت و عدم دقت است B: دارای دقت اما فاقد صحت است C: دارای دقت و صحت است

توجه: مرکز سیبل نشانگر جواب دقیق و صحیح و نقاط آبی رنگ جواب‌های تکراری حاصل از یک نمونه هستند و هرچه جواب‌های تکراری به هم نزدیک تر باشند می‌گویم دقت بیشتری دارند و هرچه این جواب‌ها به مقدار واقعی نزدیک تر باشند(مرکز سیبل) گفته می‌شود صحت بیشتری دارند. ممکن است آنالیزوری تکرار پذیر باشد(دقت خوبی دارد) ولی برای جواب‌های صحیح کالیبر نباشد(صحت نداشته باشد).

فصل

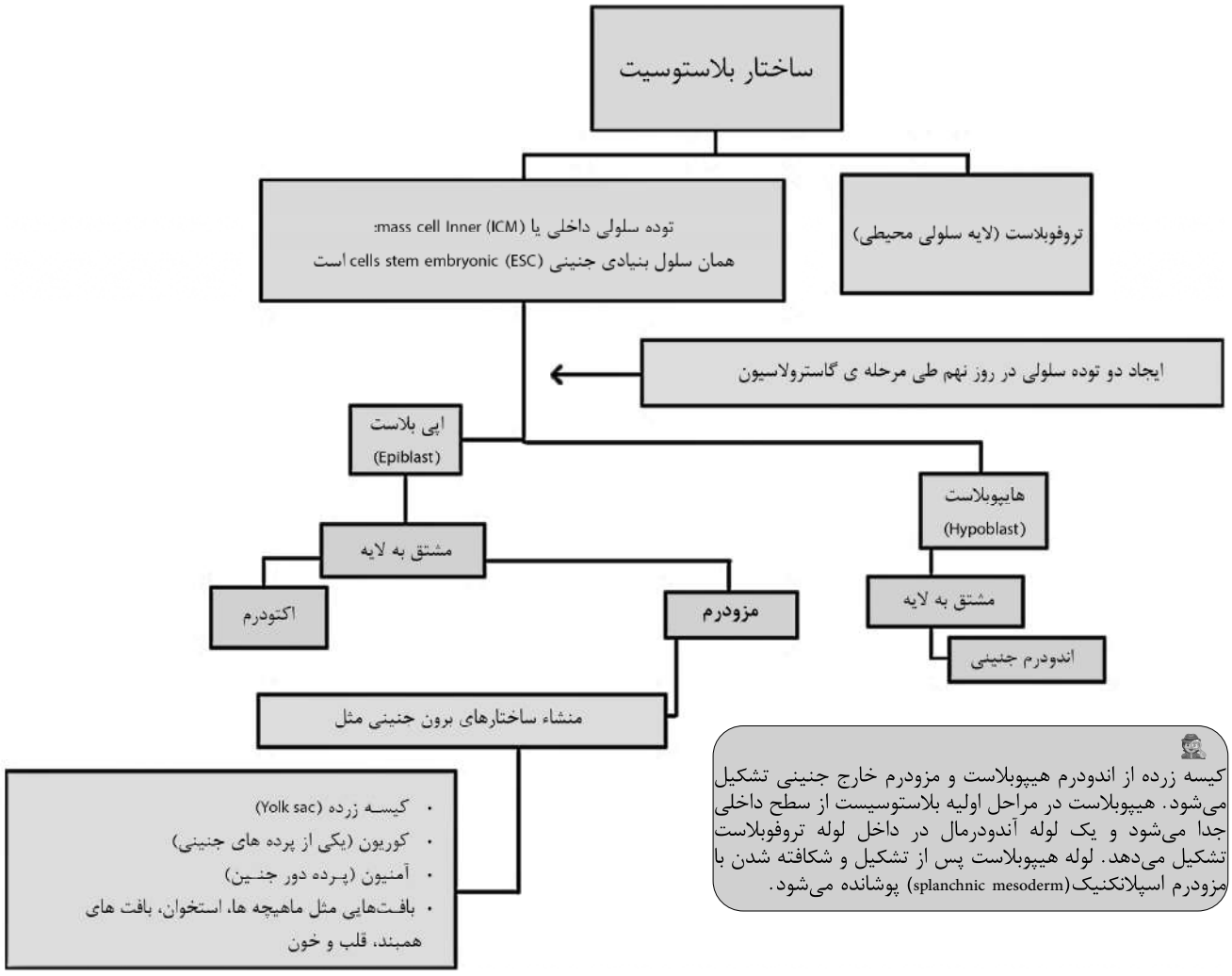
۴

خون‌سازی یا هماتوپوئز

هماتوپوئز

- هماتوپوئز یا خون سازی یک فرآیند پیوسته و تنظیم شده‌ی تولید سلول‌های خونی است. خون یک بافت پیوندی است که منشاء این بافت مانند سایر بافت‌های همبندی از لایه سلولی مزودرم است (اکتودرم و اندودرم نیست). ساخته شدن اولین سلول‌های خونی، در دوران رویانی و از لایه سلولی مزودرم موجود در کیسه زرده جنین آغاز می‌شود. بعد از آن با تکامل جنین، خون سازی به کبد و مغز استخوان منتقل شده و بعد از تولد، تنها مغز استخوان، تیموس، طحال و غدد لنفاوی مسئول ساخت سلول‌های خونی هستند. بنابراین می‌توان خون سازی را در طول تکامل یک انسان به دو مرحله خون‌سازی در دوره رویانی و جنینی و خون‌سازی در دوره بعد از تولد تقسیم نمود.
- خون سازی در مرحله رویانی:

✦ انجام عمل لقاح ← ایجاد زیگوت ← زیگوت ۸ سلولی ← مرولا (توده ۱۶ سلولی در روز چهارم لقاح) ← بلاستوسیت (توده ۳۲ سلولی در روز پنجم لقاح)



✦ نکته:

- Inner Cell Mass (ICM) به ترفوبلاست متصل است.
- سیگنال هال دخیل در ایجاد مزودرم: ۴ (BMP۴) Bone morphogenetic protein، Wnt۳a، Nodal
- BMP۴ گروهی از خانواده TGF-β است که تکثیر(proliferation)، تمایز (differentiation)، آپوپتوز و تعیین سرنوشت سلولی را تنظیم می‌کند
- لایه مزودرمی که (fetal liver kinase۱) flk۱ یا kinase domain-containing Receptor (KDR) را بیان کند در نهایت به سلول مادر خون‌ساز (HSC) تبدیل می‌شود.
- سلول بنیادی خون‌ساز (HSC) از از لایه مزودرمی Splanchnic منشا می‌گیرد (نیاز به سیگنال‌های BMP۴ و Wnt۳a)

فصل

۵

گلبـــول قرمـــز

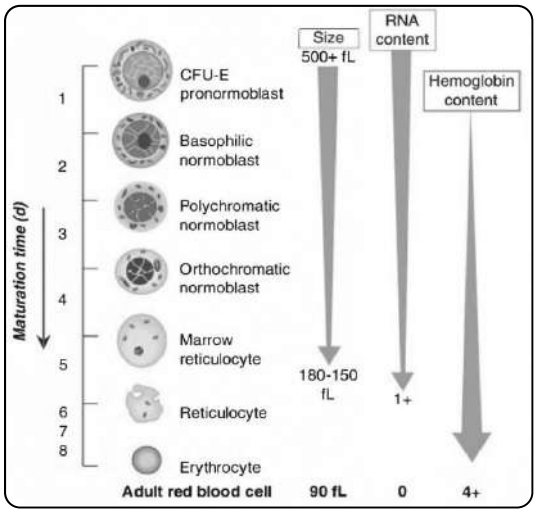
گلبول قرمز = اریتروسیت = گویچه قرمز = RBC

● عملکرد

- اختصاصی و واقعی ← انتقال اکسیژن (O_2) به واسطه‌ی هموگلوبین از ریه به جایی که اکسیژن آزاد می‌شود (بافت‌ها).
- ثانویه ← بازگشت کربن دی اکسید (CO_2) به ریه‌ها

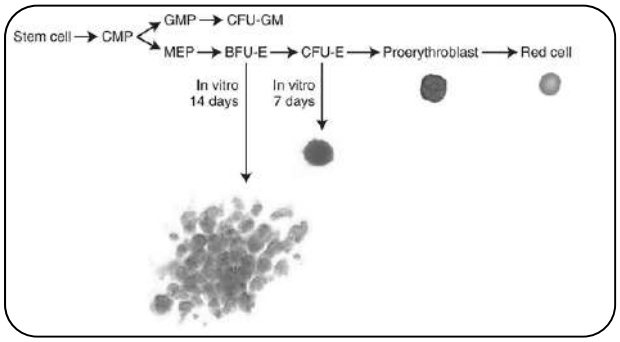
● چرخه و تولید اریتروسیت (Erythropoiesis)

- سلول بنیادی خون ساز، پیش سازهای چند توانه (MPP) را تولید می‌کند که این سلول به سلول مشترک لنفوئیدی (CLP) و سلول مشترک میلوئیدی (CMP) تبدیل می‌شود. CMP را CFU-GEMM هم می‌گویند زیرا قابلیت تولید رده گرانولوسیتی (G)، اریتروئیدی (E)، مگاکاریوسیتی(M) و مونوسیتی (M) را دارد. برای تولید رده اریتروئیدی، CMP یک سلول دو توانه به نام CFU-EM را تولید می‌کند که بسته به شرایط ریز محیط مغز استخوان قادر به ساخت رده‌های اریتروئیدی یا مگاکاریوسیتی است. با تمایز CFU-EM به BFU-E (واحد تشکیل دهنده کلنی انفجاری اریتروئید) که اولین سلول تک توانه‌ی متعهد و محکوم شده‌ی رده گلبول قرمز است، فرآیند اختصاصی تولید گلبول قرمز آغاز می‌شود. BFU-E پس از یک هفته به CFU-E (واحد تشکیل دهنده کلنی اریتروئید) تبدیل می‌شود. CFU-E پس از یک هفته به پرونورموبلاست (پرواریتروبلاست) که از لحاظ مورفولوژی اولین سلول قابل شناسایی با میکروسکوپ نوری است تبدیل می‌شود. پرونورموبلاست با پشت سر گذاشتن مراحل بلوغ طی یک هفته به گلبول قرمز بالغ تبدیل می‌شود (نزدیک ۱۸ تا ۲۱ روز برای تولید RBC بالغ از BFU زمان لازم است).



پرونورموبلاست
↓
بازوفیلیک نورموبلاست
↓
پلی کروماتوفیلیک نورموبلاست
↓
اورتوکروماتیک نورموبلاست
↓
رتیکلوسیت در مغز استخوان
↓
رتیکولوسیت در خون محیطی
↓
RBC (گلبول قرمز بدون هسته)

شکل ۵-۱- مراحل بلوغ گلبول قرمز (به تغییرات اندازه، محتویات RNA و Hb در طی بلوغ توجه کنید) . در هرمرحله اندازه هسته و سلول کوچکتر و کروماتین هسته فشرده تر می‌شود و درنهایت هسته بیرون انداخته می‌شود و رنگ سیتوپلاسم به تدریج از بازوفیلیک به نارنجی - قرمز (صورتی) تغییر می‌کند (HILLMAN۲۰۱۰ صفحه ۲۱).



شکل ۵-۲- مدل سلولی از تمایز (DIFFERENTIATION) رده اریتروئیدی (هافمن، صفحه ۲۹۹). به سلول burst-forming unit-erythroid (BFU-E) به این دلیل burst (انفجاری) می‌گویند که پس از ۱۶-۱۴ روز خوشه‌های (clusters) متعددی از گلبول‌های قرمز را کنار هم تولید می‌کند. Colony-forming unit-erythroid (CFU-E)

فصل

۶

اختلالات گلبول قرمز

آنمی (کم خونی)

- تعریف: کاهش تعداد گلبول‌های قرمز و یا غلظت هموگلوبین (Hb) و یا هماتوکریت (HCT) با توجه به سن، جنس و منطقه جغرافیایی(ارتفاع) محل سکونت، به کمتر از ۹۵٪ محدودهٔ مرجع ← ↓ اکسیژن رسانی به بافت‌ها ← رخ دادن آنمی
- آنمی‌ها براساس معیارهای مختلف دارای طبقه‌بندی‌های متفاوتی هستند که دو مورد از این طبقه‌بندی‌ها در این‌جا شرح داده می‌شود:

- انواع آنمی
  - نسبی: افزایش حجم پلاسما (توده گلبول قرمز ثابت است). مثال ← حاملگی، ماکروگلوبولینمی و فضانوردان پس از سفر فضایی
  - مطلق: کاهش توده گلبول قرمز ← ↓واقعی غلظت Hb و HCT ← ایجاد هیپوکسی

جدول ۶-۱- جدول مقادیر مرجع، پایین تر از این مقادیر در سطح دریا به عنوان کم خونی در نظر گرفته می‌شود (هنری، صفحه ۶۵۰)

جنسیت	سن/سال	Hb, g/dL
هردو جنس	۱-۲	۱۱
	۳-۵	۱۱،۲
	۶-۱۱	۱۱،۸
خانم‌ها	۱۲-۱۵	۱۱،۹
	۱۶-۹۶	۱۲
	≥ ۷۰	۱۱،۸
آقایان	۱۲-۱۵	۱۲،۶
	۱۶-۱۹	۱۳،۶
	۲۰-۴۹	۱۳،۷
	۵۰-۶۹	۱۳،۳
	≥ ۷۰	۱۲،۴

✦ **نکته:**

- فردی که هموگلوبین آن در داخل دامنه‌ی مرجع مربوط به سن و جنس خودش قرار بگیرد، اما این مقدار هموگلوبین به طور قابل ملاحضه‌ای از مقادیر مرجع (قبلی) خودش پایین‌تر باشد باید کم خون در نظر گرفته شود.
- نشانه‌های کم‌خونی در ارتفاعات بالاتر نسبت به سطح دریا در غلظت بالاتری از هموگلوبین ایجاد می‌شود و یا در افراد سیگاری فاصلهٔ مرجع هموگلوبین نسبت به غیرسیگاری‌ها بالاتر است.
- در آنمی‌ها غالباً تعداد گلبول‌های قرمز و یا غلظت هموگلوبین و یا هماتوکریت با توجه به سن، جنس و منطقه جغرافیایی محل سکونت، به کمتر از ۹۵٪ محدودهٔ مرجع کاهش می‌یابد. به طور کلی WHO، هموگلوبین کمتر از ۱۳ g/dl و یا هماتوکریت کمتر از ۳۹٪ را در مردان و هموگلوبین کمتر از ۱۲ g/dl یا هماتوکریت کمتر از ۳۷ g/dl را در زنان به عنوان معیار آنمی معرفی کرده است.
- در مواردی غلظت Hb و HCT می‌تواند گمراه کننده باشد، مثلاً
  - در هیپرولمی (↑حجم پلاسما) ← کاهش کاذب غلظت Hb و HCT
  - هیپوولمی (↓حجم پلاسما) ← افزایش کاذب غلظت Hb و HCT

فصل

۷

افزایش بار آهن (Iron overload) یا هموکروماتوز

افزایش بار آهن (Iron overload) یا هموکروماتوز

● هموکروماتوز واژه‌ای است که جهت توصیف اختلال بالینی ناشی از آسیب بافت پارانشیم در اثر افزایش بار پیشرونده آهن به کار می‌رود.

- در شرایط فیزیولوژیکی بدن، هیچ ساز و کاری جهت حذف آهن اضافی وجود ندارد و برای جلوگیری از تجمع آهن اضافی در بدن، فرآیند جذب آن به دقت تنظیم می‌شود. رسوب آهن اضافی در ماکروفاژها، هپاتوسیت‌ها، سلول‌های قلبی و سایر بافت‌های پارانشیمی باعث تداخل در عملکرد سلول‌ها و درنتیجه عواقب کشنده (به ویژه بافت کبدی و قلبی) را در پی خواهد داشت.
- وقتی برای خانم‌ها قبل از یائسگی میزان فریتین سرم > ۲۰۰ µg/dl، یا زمانی که در آقایان و خانم‌ها قبل بعد از یائسگی > ۳۰۰ µg/dl باشد.
- اشباع پایدار ترانسفرین > ۴۵٪ نشان دهنده این است که ارزیابی‌های بیشتر نیاز است.

● دلایل افزایش شدید (گرانبای) آهن

● ۱- هموکروماتوز ارثی (اولیه)

- هموکروماتوز کلاسیک (هموکرماتوز HFE) ← (type ۱)
- a. اتوزم مغلوب ←
  - هموکروماتوز جوانان ← (type ۲) ←
    - جهش هموجوویلین (Hemojuvelin: HFE۲) ← (type ۲A)
    - جهش هپسیدین(HAMP) ← (type ۲B)
    - هموکروماتوز بسیار شدید است (متوسط جذب آهن ۳/۵ میلی گرم)
    - رخ دادن سیروز کبدی قبل از سی سالگی
  - جهش در گیرنده ۲ ترانسفرین (type ۳) ← Non-HFE-associated
  - هموکروماتوز مرتبط جهش DMT۱ (ژن *SLC11A2*) ← وجود کم خونی، علائم نورولوژیک و گرانباری
  - آترنسفرینمیا ارثی (Atransferrinemia)
  - آسرلوپلاسمین (Aceruloplasminemia)

- b. اتوزم غالب (4B & 4A type)
  - جهش Gain of function ← گرانباری سیستمیک به علت ←
    - کمبود فروپورتین (ژن SLC11A3 =SLc40A1)
    - جهش درفروپورتین(ژن SLc40A1):نقص خروج آهن(type4A)
  - جهش Loss of function ← گرانباری ماکروفاژ به علت ←
    - SLC11A3 (جهش در محل اتصال فروپورتین)
    - مقاوم شدن فروپورتین به هپسیدین (type 4B)

جدول ۷-۱ انواع هموکروماتوز

نوع	ژن	وراثت و فنوتایپ	شدت	بروز
۱	HFE	اتوزم مغلوب، افزایش بار آهن پارانشیم	بسیار متغیر	شایع
۲ (juvenile)	Hemojuvelin (HFE۲) Hepcidin (HAMP)	اتوزم مغلوب، افزایش بار آهن پارانشیم	شدید	نادر
۳	TFR۲	اتوزم مغلوب، افزایش بار آهن پارانشیم	متغیر	نادر
a۴	Ferroportin (SLC۱۱A۳)	اتوزوم غالب، RE	متغیر	نادر
b۴	SLC۱۱A۳ (موتاسیون در محل اتصال برای هپسیدین)	اتوزموم غالب، افزایش بار آهن پارانشیم	شدید	نادر

RE,reticuloendothelial، ژن SLC۱۱A۳ را به نام دیگر SLc۴۰A۱ هم می‌شناسند.

فصل

۸

اختلالات همـــوگلوبین و همـــولیز

همولیز- اختلالات هوگلوبین

- هموگلوبین از زنجیره‌های پلی پپتدی و هم (hem) تشکیل می‌شود. گروه هم در همه‌ی هموگلوبین‌ها یکسان است و بخش پروتئینی هموگلوبین تترامر است و از دو دایمر ساخته شده است. هر دایمر(زوج) حاوی یک گلوبین شبه آلفا (α) و یک شبه بتا (β) می‌باشد. پس از تولد، تنها یک نوع هموگلوبین شبه آلفا(α) وجود دارد که همراه با سه نوع گلوبین شبه بتا (β) موجود منجر به تولید سه نوع تترامر Hb می‌شود. جهش ژن‌های گلوبین، فراوان‌ترین جهش‌های منوژنیک هستند که حدود ۷۰ ٪ جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهند.
- دو گروه از اختلالات ارثی هموگلوبین وجود دارند
  - واریانت‌های ساختاری همراه با نقص‌هایی در ساختار هموگلوبین
  - تالاسمی همراه با نقص‌هایی در سنتز یک زنجیره گلوبینی

✦ بین این دو گروه یک همپوشانی وجود دارد ← شمار اندکی از واریانت‌های ساختاری دارای فنوتیپ تالاسمی بوده و سنتز گلوبین در آن‌ها کاهش یافته است و به همین دلیل دارای سطوحی از هموگلوبین غیرطبیعی هستند(مانند هموگلوبینوپاتی E و لپور).

- تداوم ارثی هموگلوبین جنینی (HPFH[1]) اگر چه فنوتیپ آن به طور مشخص تالاسمیک نمی‌باشد اما در ارتباط با تالاسمی است.
- بیشتر تالاسمی‌ها زنجیره α یا β گلوبین را درگیر می‌سازند. δ (دلتا) و γ- تالاسمی نیز شناخته شده‌اند ولی از لحاظ بالینی اهمیت کمتری دارند.

● تالاسمی (Thalassaemia)

- تالاسمی به معنی بیماری خونی دریا (کلمه Thalassa به معنی دریا می‌باشد) و شایع‌ترین کم‌خونی ارثی می‌باشد. از لحاظ طبقه‌بندی آنمی‌ها جزء آنمی‌های میکروسیتیک هیپوکروم است و در کشورهای اطراف مدیترانه (β-تالاسمی) و همچنین در خاور دور (α-تالاسمی) شیوع زیادی دارد. ویژگی مشترک انواع تالاسمی‌ها، کاهش در تولید یک یا چند زنجیره گلوبین طبیعی بوده که معمولاً با افزایش جبرانی در ساخته شدن سایر زنجیره‌های گلوبین همراه است (عدم تعادل زنجیره‌های گلوبین).
- در یک شخص سالم بین زنجیره‌های هموگلوبین در گلبول‌های قرمز تعادل کامل برقرار است ولی در تلاسمی حذف یک یا چند ژن از گلوبین موجب کاهش یا فقدان یک یا چند زنجیره از گلوبین گردیده و ژن‌های سالم گلوبین هم به روند سنتز معمولی خود ادامه می‌دهند. بنابراین برخلاف هموگلوبینوپاتی‌ها (مانند کم‌خونی داسی شکل) که در آن‌ها موتاسیون ژنی باعث تغییر در اسیدهای آمینه گلوبین و در نتیجه تشکیل زنجیره‌های گلوبینی غیر طبیعی می‌شود، در تالاسمی‌ها زنجیره‌های گلوبین غالبا، عملکرد طبیعی دارند و فقط مقدار آن‌ها کاهش یافته است. به عبارت دیگر تالاسمی اختلالی کمی است در حالی که هموگلوبینوپاتی اختلالی کیفی است. در هموگلوبینوپاتی‌ها هموگلوبین ساخته می‌شود ولی معیوب است در حالی که در تالاسمی سرعت و مقدار تولید گلوبین کاهش یافته است ولی نوع زنجیره گلوبین غیر طبیعی نمی‌باشد و مشکل اصلی که باعث مرگ پیش‌سازهای گلبول قرمز در بیماران تالاسمی می‌شود، رسوب زنجیره‌های اضافی دراین سلول‌ها به دلیل فعالیت ژن‌های سالم است.
- نام گذاری تالاسمی‌ها بر اساس زنجیره ای است که در سنتز آن اختلال وجود دارد به عنوان مثال اختلال در سنتز زنجیره β به عنوان بتا تالاسمی و اختلال در سنتز زنجیره α به عنوان تالاسمی آلفا شناخته می‌شود.

1-Hereditary persistent of fetal hemoglobin=HPFH

فصل

۹

ائــوزینوفیــل

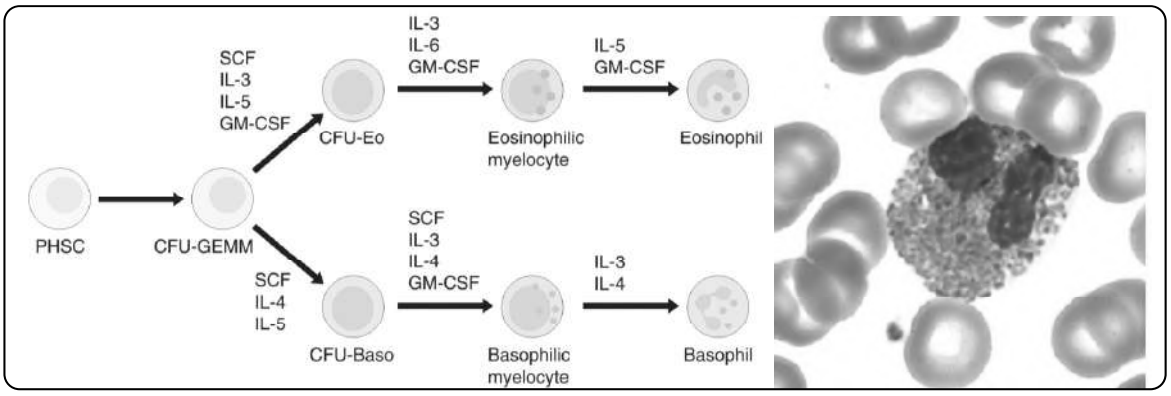
ائوزینوفیل (EOS)

ائوزینوفیل از جمله گلبول‌های سفیدی است که در مغز استخوان تولید می‌شود. مطالعات کشت در محیط آزمایشگاه نشان می‌دهد که در مغز استخوان یک سلول پیش ساز متعهد مجزا برای ائوزینوفیل وجود دارد (CFU-EO) که با CFU-G، CFU-GM و CFU-M متفاوت است.

✦ چند نکته

- زودرس‌ترین سلول قابل تشخیص به وسیله میکروسکوپ نوری در رده ائوزینوفیلی ← میلوسیت
- مهمترین فاکتورهای رشد← اینترلوکین‌های 3، IL-5 و GM-CSF (فاکتور رشد کلونی‌های گرانولوسیتی-مونوسیتی)
- IL-5 بسیار مهم است
  - نام دیگر: هورمون تولید ائوزینوفیل← بلوغ انتهایی، فعالیت عملکردی و ممانعت از آپوپتوز EOS
  - منبع ← سلول‌های T کمکی (TH۲) که در عفونت‌های انگلی تحریک می‌شود.

- فاکتورهای نسخه برداری تولید EOS←CEBP/ε، CEBP/β، CEBP/α
- فاکتورهای کموتاکسی (جذب کننده) EOS به سمت بافت و التهاب← IL-5 و ائوتاکسین (با گیرنده Eotaxin/ CCR3)



شکل ۹-۱- مراحل تولید و سیتوکاین‌های مربوطه برای ائوزینوفیل و بازوفیل

● A. تشخیص ائوزینوفیل‌ها

- قطر متوسط ←۱۳ میکرومتر
- هسته← پلی مورفونوکلئور (شبیه نوتروفیل) که کمتر از هسته نوتروفیل رنگ می‌گیرد و معمولا دو لوب متصل به هم و به ندرت داری ۳ لوب است.
- سیتوپلاسم ← بی رنگ است و حاوی گرانول‌هایی است که با رنگ ائوزین قرمز رنگ درخشان رنگ می‌گیرند.
- گرانول‌ها← بزرگ گرد یا بیضی شکل با تمایل به رنگ‌های اسیدی (برخلاف نوتروفیل‌ها).
- اساس تشخیص با آنالیزورهای خون شناسی← خاصیت پراکسیداز، دپلاریزه کردن نور، سنجش امپدانس و رنگ آمیزی مخصوص

● B. شمارش ائوزینوفیل‌ها

- به طور متوسط ۳٪ لکوسیت‌های بزگسالان هستند
- بالاترین حد شمارش مطلق طبیعی روی گستره خون محیطی ← $۰/۶\times۱۰^{۹}/L$ یا ۶۰۰ در میکرولیتر مکعب
- بالاترین حد شمارش مطلق طبیعی در روش دستی یا دستگاهی← $۰/۳۵\times۱۰^{۹}/L$ یا ۳۵۰ در میکرولیتر مکعب
- ائوزینوفیلی← ↑تعداد ائوزینوفیل‌ها در خون $۰/۴\times۱۰^{۹}/L$
- پایین ترین حد شمارش مطلق طبیعی در افراد سالم← ۴۰ در میکرولیتر مکعب
- ائوزینوپنی←↓ ائوزینوفیل‌ها در خون

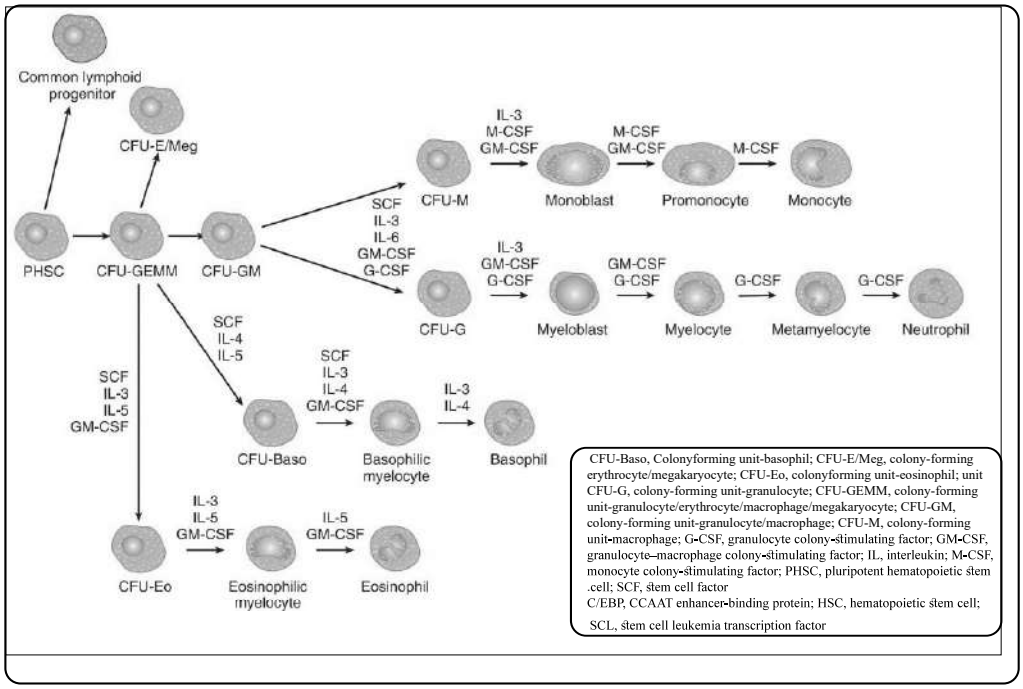
فصل

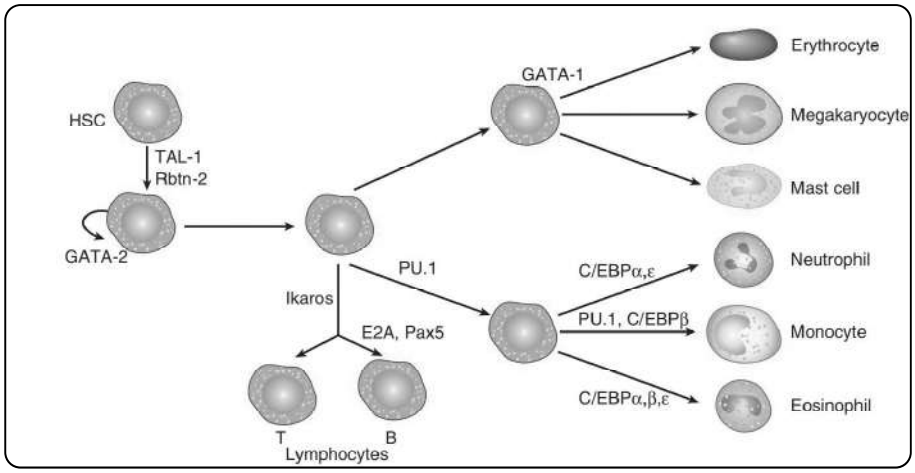
۱۰

نوتـــروفیل و لنفوسیت

نوتروفیل (گرانولوسیت نوتروفیلیک سگمانته)

سلول بنیادی خون ساز (HSC)، پیش سازهای چند توانه (MPP) را تولید می‌کند که این سلول به سلول مشترک لنفوئیدی (CLP) و سلول مشترک میلوئیدی (CMP) تبدیل می‌شود. CMP را CFU-GEMM هم می‌گویند زیرا قابلیت تولید رده گرانولوسیتی (G)، اریتروئیدی (E)، مگاکاریوسیتی (M) و مونوسیتی (M) را دارد. برای تولید رده اریتروئیدی، CMP دارای مارکرهای CD۳۳ و CD۳۴ است که CD۳۳ روی سلول‌های اجدادی مونوسیتی و میلوئیدی وجود دارد و در ارتباط و پیام رسانی بین سلول‌ها نقش دارد. CFU-GEMM به دو سلول CFU-MEP و CFU-GM تقسیم می‌شود. CFU-ME در نهایت گلبول‌های قرمز یا پلاکت‌ها را تولید می‌کند و CFU-GM هم سلول‌های پیش ساز گرانولوسیت (CFU-G) و مونوسیت (CFU-M) را به وجود می‌آورد که به ترتیب با اثر فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت‌ها و مونوسیت (GM-CSF) میلوبلاست و منوبلاست را ایجاد می‌کنند. آنچه سرنوشت سلول را تعیین می‌کند بیان فاکتورهای نسخه برداری، شرایط ریز محیط مغز استخوان و غلظت فاکتورهای رشد است.





شکل ۱۰-۱- انواع فاکتورهای رشد و فاکتورهای رونویسی تاثیرگذار بر سرنوشت سلولی

فصل

۱۱

اتیولوژی و ژنتیک بدخیمی‌های هماتولوژیکی

مرور کلی بدخیمی‌های بافت خون ساز

اختلالات گلبول‌های سفید:
- ۱- کیفی
- ۲- کمی
  - لکوپنی
  - بیماری پرولیفراتیو (افزایش تکثیر)
    - بدخیمی‌ها
    - واکنشی

- گروهی از بیماری‌های کلونال که به طور مشترک از سلول‌های بنیادی خون‌ساز در مغز استخوان (BM) یا ارگان‌های لنفاوی منشاء می‌گیرند.
- همراه با تجمع گلبول‌های سفید بدخیم در مغز استخوان (BM) و خون مشخص می‌شوند.
- به دلیل سرکوب BM (ایجاد آنمی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی) و ارتشاح به ارگان‌ها (کبد، طحال، غدد لنفاوی، مننژ مغز، پوست، بیضه) منجر به بروز علائم می‌شوند.
- ناشی از اشکال ژنتیکی (حداقل ۲ جهش نیاز است) در سطح گیرنده‌های تیروزین کینازی (C-KIT، FLT-3) و فاکتورهای نسخه‌برداری هستند.

- بدخیمی‌های خونی از جهات مختلف با هم متفاوت هستند ←
  - سلول‌های غالب در بدخیمی
  - میزان تمایز
  - میزان تکثیر و آپوپتوز
  - خصوصیات بالینی
  - پاسخ به درمان

● تعریف چند واژه

- لوسمی← منشاء سلول‌های بدخیم از BM است ← سپس خون محیطی را درگیر می‌کند.
- Aleukemic/subleukemic leukemia← تعداد خیلی کم یا نبود بلاست در خون محیطی (PB).
- لنفوم← منشاء سلول‌های بدخیم از غدد لنفاوی است← تجمع لنفوسیت‌های بدخیم در گره‌های لنفاوی و سایر بافت‌های لنفاوی.
  - ✦ علائم بالینی شاخص← لنفادنوپاتی
- کلروما و کلروزیس به رنگ مایل به سبز سلول‌های گرانولوسیتی اشاره دارد.
- هیپرپلازی← افزایش تعداد سلول‌های تشکیل دهنده یک عضو یا بافت.

جدول ۱۱-۱-مقایسه بدخیمی‌های حاد و مزمن

پارامتر	بدخیمی حاد	بدخیمی مزمن
سن درگیر	همه سنین	بزرگسالان
شروع علائم	ناگهانی	آرام و بی سر و صدا
دوره بیماری	هفته‌ها تا ماه ها	ماه‌ها تا سال ها
سلول‌های غالب	بلاست و بعضی فرم‌های بالغ	فرم‌های بالغ
آنمی	خفیف تا شدید	خفیف
ترومبوسیتوپنی	خفیف تا شدید	خفیف
WBC	متغیر	افزایش
ارگانومگالی	خفیف	قابل ملاحضه

● طبقه بندی نئوپلاسم‌های گلبول‌های سفید

- ۱- براساس سیر بیماری
  - حاد (Acute)
  - مزمن (Chronic)
- ۲- براساس منشاء بیماری

● I . بدخیم‌های میلوئیدی

- لوسمی میلوئیدی حاد (AML)
- سندرم‌های میلودیسپلاستیک (MDS)
- بدخیمی‌های میلوپرولیفراتیو (MPN)
- بدخیمی‌ها میلوئیدی و لنفوئیدی با همراه با ائوزینوفیلی و ناهنجاری‌های PDGFRA, PDGFRB و FGFRA
- بدخیمی‌های میلوپرولیفراتیو/ میلودیسپلاستیک (MPN/MDS)

● II . بدخیمی‌های لنفوئیدی

- لوسمی لنفوئیدی/ لنفوبلاستیک
  - لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)
  - لوسمی لنفوبلاستیک مزمن (CLL)
- لنفوما ← طبقه‌بندی (براساس حضور سلول ریداشتنبرگ ← موجود در لنفوم هوچکین)
  - لنفوم هوچکین (HL)
  - لنفوم غیرهوچکین (NHL)

● III . **نئوپلاسم‌های سلول دندرتیک و هیستوسیت** ← هیستوسیتوس سلول‌های لانگرهانس

فصل

۱۲

سندرم‌های MDS و نئوپلاسم‌های MPN

سندرم‌های میلودیسپلازی یا پیش سرطانی← Myelodysplastic syndromes (MDS)

●گروهی از اختلالات کلونال سلول‌های بنیادی خون‌ساز هستند با ویژگی‌های:

- تکثیر و آپوپتوز همزمان ← خون سازی غیرموثر ← مغز استخوان هایپرسلولار با پان سیتوپنی خون محیطی (پارادوکس)

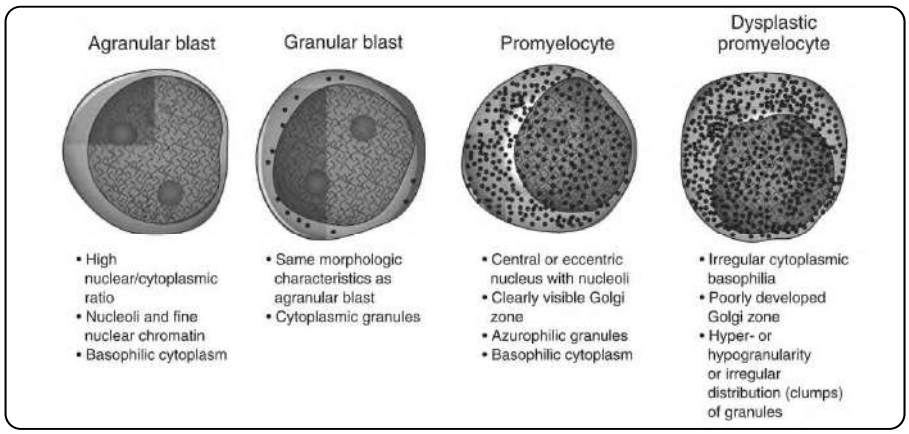
✦ **نکته:** به شکل‌های غیرطبیعی و ناهنجاری در رده‌های سلولی، تغییرات دیسپلاستیک گفته می‌شود.

- تغییرات دیسپلازی/ دیسپوئزیز (اختلال در بلوغ) در BM و سیتوپنی در یک یا چند رده سلولی سه گانه خون‌ساز
- افزایش بلاست ← حداکثر ۱۹٪ ← بلاست ≤ ۲۰٪ در گروه لوسمی حاد میلوئیدی (AML) قرار می‌گیرد ← MDS یا پیش لوسمی
- جدول اختلالات خونی و تغییرات دیسپلازی در MDS (مکنزی + هافبراند)

جدول ۱۲-۱-یافته‌های سندرم‌های دیسپلازی

یافته‌ها	ویژگی رده‌های اریتروئیدی	ویژگی رده‌های میلوئیدی	ویژگی رده‌های مگاکاریوسیتی
▬ خون محیطی	▬ آنمی، آنیزوسیتوز، دیمورفیسم ▬ ماکروسیتوز، اوالوماکروسیتوز ▬ بازوفیلیک استیپلینگ، سیدروبلاستیک، هاول ژولی بادی ▬ NRBC، رتیکولوسیتوپنی ▬ داکروسیت (قطره اشکی) ▬ کومبز مستقیم مثبت (DAT+) ▬ رخ دادن بیماری HbH اکتسابی ▬ تغییرات آنزیمی در سیستم گلیکولیز	▬ نوتروپنی ▬ هیپوگرانولاسیون ▬ گرانول‌های غیر طبیعی (چدیاک- هیگاشی کاذب) ▬ شیفت به چپ ▬ مختل شدن کموتاکسی، فاگوسیتوز و چسبندگی ▬ اختلالات هسته‌ای (پلگر هیوت کاذب، هسته‌های حلقوی)	▬ ترومبوسیتوپنی یا ترومبوسیتوز ▬ پلاکت‌های غول پیکر(جایانت) ▬ هیپوگرانولاسیون ▬ میکرومگاکاریوسیت (به ندرت) ▬ وجود اختلال عملکردی
▬ مغز استخوان	▬ اریتروپوئز مگالوبلاستوئید (۱) ▬ هسته‌ی جوانه زده (budding) ▬ قطعه‌قطعه شدن هسته کاریورکسی (Karyorrhexis) ▬ چند هسته ای(Multiple nuclei) ▬ پل بین هسته‌ای (nuclear bridge) (۲) ▬ نقص تولید HbF↑) Hb) ▬ وجود واکوئل در سیتوپلاسم پیش سازها ▬ سیدروبلاستیک حلقوی (۳) ▬ PAS + ← مانند اریترولوسمی (AML-M۶)	▬ گرانول‌های غیر طبیعی در پرومیلوسیت ▬ افزایش گرانول و بلاست‌های بدون گرانول ▬ عدم گرانول‌های ثانویه ▬ اختلالات هسته‌ای (لوبولاسیون زیاد و نامنظم) ▬ کاهش MPO و و فسفاتاز قلیایی ▬ وجود آئور راد در بلاست ▬ گرانولاسیون ناقص←ممکن است افتراق از مونوسیت مشکل است	▬ میکرومگاکاریوسیتوز ▬ میکرومگاکاریوسیت با چند هسته جدا از هم ▬ مگاکاریوسیت‌های بزرگ تک هسته‌ای ▬ مگاکاریوسیت فاقد گرانول یا گرانول‌های بزرگ غیر طبیعی

- ۱- موروفولوژی پیش سازها مشابه آنمی مگالوبلاستیک است اما برخلاف آن به درمان با B_{12} و اسیدفولیک پاسخ نمی‌دهند.
- ۲- به دلیل اختلال در میتوز ← حذف یا اضافه شدن کروموزمی
- ۳- پیش سازهای هسته‌دار اریتروئیدی پاتولوژیک می‌باشند که در آن ۵ گرانول آبی آهن (رنگ آمیزی پرل) یا بیشتر حداقل یک سوم محیط اطراف هسته را احاطه می‌کند.



شکل ۱۲-۱- بلاست‌ها و پرومیلوسیت‌های تعریف شده در MDS

فصل

۱۳

بدخیمی‌های MPN/MDS

نئوپلاسم‌های MPN/MDS (2008) WHO ← Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms

● ویژگی‌های مهم

- درای خصوصیات MDS و MPD ← متغیر در تعداد سلول‌ها، سیتوپنی و دیسپلازی مورفولوژیک
- ویژگی مغز استخوان← تکثیر در یک رده میلوئیدی یا بیشتر← هیپرسلولار
- درصد بلاست در مغز استخوان و خون محیطی ← کمتر از ۲۰٪
- حضور اسپلنومگالی و هپاتومگالی ارتشاح لوکمیک در ارگان‌های مختلف

● طبقه بندی

- لوسمی میلو مونوسیتی مزمن (CMML)
  - CMML-1
  - CMML-2
- لوسمی میلوئیدی مزمن غیرمعمول (آتیپیک)، BCR-ABL منفی (aCML)
- لوسمی میلومونوسیتی جوانان (JMML)
- MPD/ MDS غیرقابل طبقه‌بندی (MPD/ MDS ,U)
- کم خونی مقاوم به درمان همراه با سیدروبلاست‌های حلقوی و ترمبوز شدید (RARS-T)

جدول ۱۳-۱- نئوپلاسم‌های میلودیسپلاستیک / میلوپرولیفراتیو

طبقه‌بندی	خون محیطی (PB)	مغز استخوان (BM)	ژنتیک	ایمنوفنوتایپ
CMML-۱	مونوسیتوز پایدار > /L ۱×۱۰^۹، <۵ ٪ بلاست (شامل پرومونوسیت)	بلاست (شامل پرومونوسیت) <۱۰ ٪، دیسپلازی ≤ ۱ رده میلوئیدی	BCR/ABL-۱	CD۱۳+, CD۳۳+ و لیزوزیم +، CD۱۴, CD۶۸, CD۶۴ متغیر
CMML-۲	۱۹-۵ ٪ بلاست (شامل پرومونوسیت)	۱۹-۱۰ ٪ بلاست (شامل پرومونوسیت) یا هنگامی که آئور راد وجود دارد، از شمارش بلاست/ پرومونوسیت صرف‌نظر می‌شود.	BCR/ABL-۱	مشابه CMML-۱
aCML	لکوسیتوز (< ۱۰ ٪ مونوسیت)، <۵٪ بلاست، ۲۰-۱۰٪ پرومیلوسیت، میلوست و متامیلوسیت	هیپرسلولار، بلاست <۲۰ ٪، دیس‌گرانولوپوئز، گاهی دیس اریتروپوئز	BCR/ABL-۱	CD۳۳+, CD۱۳+; MPO
JMML	مونوسیتوز پایدار > /L ۱×۱۰^۹، <۲۰ ٪ بلاست	هیپرسلولار، بلاست <۲۰ ٪، دیس‌گرانولوپوئز، گاهی دیس اریتروپوئز	BCR/ABL-۱	مشابه CMML-۱
MPD/ MDS, U	آنمی، لکوسیتوز و/ یا ترومبوسیتوز، بلاست <۲۰ ٪	هیپرسلولار، تکثیر در هر یا همه‌ی رده‌های میلوئیدی	BCR/ABL-۱	تشخیصی ندارد

- وقتی ائوزینوفیل‌ها از /L ۱/۵×۱۰^۹ در لیتر بیشتر می‌شوند، WHO این بیماری را در گروه CMML همراه با ائوزینوفیلی قرار می‌دهد.
- ↑بلاست ← پیش آگهی بدتر← CMML-II نسبت به CMML-۱ پیش آگهی بدتری دارد ← سیر تهاجمی بیشتر و تبدیل سریع‌تر به لوسی حاد

● ۱- لوسمی میلومونوسیتی مزمن← Chronic Myelomonocytic Leukemia(CMML)

● A. معیارهای تشخیصی

- بیماری کلونال استم سل است.
- کروموزم فیلادلفیا منفی و عدم فیوژن BCR-ABL1
- مونوسیتوز پایدار > /L ۱×۱۰^۹ به مدت بیش از سه ماه با رد سایر علل مونوسیتوز
- ↑درصد بلاست و پرومونوسیت در BM یا PB ←کمتر از ۲۰٪
  - ✦ ↑ پرومونوسیت در BM ← رنگ آمیزی با استرازهای غیر اختصاصی و واکنش شدید با آنتی لیزوزیم یا CD۶۸
- وجود دیسپلازی در یک و یا بیش از یک رده میلوئیدی
- وجود سیتوپنی در خون محیطی (آنمی، ترومبوسیتوپنی و یا نوتروپنی)
- نوتروفیلی همراه با اختلالات مورفولوژیکی
- اغلب مونوسیت‌های با ظاهر پلاسماسیتوئید حضور دارند.
- ممکن است افزایش بازوفیل و ائوزینوفیل نیز دیده شود.

فصل

۱۴

لوسمی‌های حاد

لوسمی حاد (Acute leukemia)

● رایج‌ترین سیستم‌های طبقه‌بندی لوسمی

● ۱- FAB (French-American-British)

- اساس← مورفولوژی سلول‌ها در BM و PB، واکنش‌های سیتوشیمیایی بلاست‌ها، سطح آنزیم‌های سرم و ایمنوفنوتایپینگ
- تعریف FAB برای حاد بودن لوسمی‌ها ← مغز استخوان هایپرسلولار با بیش از ۳۰ درصد بلاست

○ A. طبقه‌بندی لوسمی میلوئیدی حاد (AML) ← در ۸ گروه (M0 تا M7) طبقه بندی می‌شود.

جدول ۱۴-۱- طبقه بندی لوسمی میلوئیدی حاد

زیرگروهای AML در طبقه بندی FAB	مورفولوژی مغز استخوان(BM)/ توضیحات
لوسمی میلوبلاستیک حاد با حداقل تمایز← M۰	بلاست‌ها فاقد مارکرهای سیتوشیمی و مورفولوژی میلوبلاست هستند آنتی ژن‌های میلوئیدی و گاهی لنفوئیدی بیان می‌شوند
لوسمی میلوبلاستیک حاد بدون بلوغ ←M۱	بلاست > ۳۰ ٪ و پراکسیداز +، پرومیلوسیت و دیگر فرم‌های بالغ میلوئید <۱۰٪
لوسمی میلوبلاستیک حاد همراه با بلوغ← M۲	بلاست > ۳۰ ٪ و پراکسیداز +، پرومیلوسیت و دیگر فرم‌های بالغ میلوئید >۱۰٪، کمی آئور راد
لوسمی پرومیلوسیتیک حاد← M۳	پرومیلوسیت هیپرگرانولار با تعداد زیادی آئور راد (فاگوت سل)، واریانت M۳v هیپو(میکرو) گرانولار
لوسمی میلومونوسیتیک حاد کلاسیک← M۴	تمایز میلوسیتیک و مونوسیتیک آشکار، M۴ همراه با ائوزینوفیلی (M۴eo)
لوسمی مونوبلاستیک و مونوسیتیک حاد ← M۵	غالب بودن مونوبلاست و پرومونوسیت
اریترولوسمی ← M۶	پیش سازهای دیسپلاستیک اریتروئید همراه با میلوبلاست
لوسمی مگاکاریوسیتی حاد ← M۷	غالب بودن بلاست رده‌های مگاکاریوسیت

○ B. طبقه بندی لوسمی لنفوئیدی حاد ← در سه گروه (L1 تا L3) طبقه بندی می‌شود

جدول ۱۴-۲- طبقه‌بندی لوسمی لنفوئیدی حاد

طبقه بندی FAB		L1	L2	L3
اندازه سلول		کوچک	بزرگ با جمعیت‌های مختلف (هتروژن)	بزرگ با جمعیت یکدست (هموژن)
ویژگی‌های هسته	شکل	منظم	نامنظم، شکاف دار و دندانه دار	منظم، گرد یا بیضی
	کروماتین	فشرده	پراکنده	لکه‌های کوچک
	هستک	کوچک و کم رنگ	۲-۱ عدد دیده می‌شود	معمولا برجسته
ویژگی‌های سیتوپلاسم	مقدار	کم	متغیر، اغلب فراوان	به طور متوسطی فراوان
	بازوفیلی	کم تا متوسط	متغیر	قوی
	واکوئل	وجود ندارد	متغیر	برجسته و رنگ آمیزی oil red O مثبت است

● ۲- سازمان بهداشت جهانی← WHO (World Health organization)

- اساس طبقه بندی← خصوصیات بالینی، مورفولوژی، ایمنوفنوتایپینگ، سیتوژنتیک و ژنتیک مولکولی
- نسبت به FAB اهمیت بیشتری دارد و پذیرفته تر است
- تعریف WHO برای حاد بودن لوسمی ها
  - حضور بیش از ۲۰ ٪ سلول‌های بلاست در خون یا مغز استخوان بیمار هنگام مراجعه بیمار
  - حضور ناهنجاری‌های ژنتیکی مولکولی یا سیتوژنتیک خاص مرتبط با لوسمی (حتی اگر بلاست کمتر از ۲۰٪ باشد)

فصل

۱۵

لوسمی لنفوبلاستیک و لنفوم

لوسمی لنفوبلاستیک و لنفوم

- لنفوم‌ها گروهی از بیماری‌ها هستند که توسط لنفوسیت‌های بدخیم ایجاد شده که غدد لنفاوی را گرفتار کرده و خصوصیات بالینی بارز لنفادنوپاتی‌ها را ایجاد می‌کنند. در برخی اوقات این سلول‌ها به داخل خون پخش شده (فازلوسمیک) یا اینکه به بافت‌های خارج از بافت لنفوئیدی راه پیدا می‌کنند. وقتی که توده توموری در گره‌های لنفاوی یا ارگان‌های توپر خارج گره‌ای غالب‌تر بوده و کمتر از ۲۰٪ بلاست در مغز استخوان (BM) وجود داشته باشد، بیماری تحت عنوان لنفوم لنفوبلاستیک نام گذاری می‌شود اما مشابه ALL درمان می‌شود.

✦ **نکته:** هنگامی که بیماری به صورت لنفوم بروز می‌کند غالبا فنوتیپ بالغ تری را نسبت به لوسمی نشان می‌دهد. این لنفوم‌ها در نوجوانان و بزرگسالان نسبتا شایع هستند و در مراحل بعدی هم برزو می‌کند. این بیماری معمولا در مدیاستن یا غدد لنفاوی محیطی دیده می‌شود و افیوژن پلورال شایع می‌باشد. اختلال در مسیرهای تنفسی و یا سندرم ورید اجوف فوقانی به طور شایع بروز می‌کند، که موجب نیاز فوری به درمان و محدودیت در انجام آزمایش‌های تشخیصی می‌شود.

● طبقه بندی WHO برای لوسمی لنفوبلاستیک و لنفوم

۱- بدخیمی پیش‌سازهای لنفوسیتی

- لوسمی/ لنفوم لنفوبلاستیک B
- لوسمی/ لنفوم لنفوبلاستیک T

۲- بدخیمی‌های سلول B بالغ

- لنفوم مانتل سل
- لوسمی پرولنفوستیک B
- لوسمی لنفوئیدی مزمن (CLL)/ لوسمی لنفوسیت کوچک (SLL)
- لنفوم فولیکولار
- لنفوم بزرگ سلول B منتشر(DLBL)
- لنفوم بورکیت
- لنفوم ناحیه حاشیه‌ای
- لوسمی سلول موئی (HCL)
- لنفوم لنفوپلاسماسیتیک
- میلومای پلاسماسل
- آمیلوئیدوز اولیه

۳- لنفوم هوچکین

- لنفوم هوچکین ندولار با ارجحیت لنفوسیتی (NLPHL)
- لنفوم هوچکین کلاسیک
  - ندولار اسکروزیس (NS)
  - سلولاریته مخلوط (MC)
  - فاقد لنفوسیت (LD)
  - غنی از لنفوسیت

۴- نئوپلاسم‌های T-cell و NK-cell بالغ

- لوسمی پرومیلوستیک سلول T
- لنفوم سلول T محیطی
- لنفوم سلول بزرگ T آناپلاستیک
- لنفوم سلول γδ T پوستی اولیه
- لوسمی/ لنفوم سلول T بزرگسالان
- لوسمی لنفوسیت بزرگ گرانول‌دار NK
- لوسمی NK تهاجمی

فصل

۱۶

هموستاز

هموستاز

● **تعریف**: هموستاز از کلمه یونانی heme به معنی خون و stasis به معنی توقف می‌آید و هموستاز کامل به معنای فقدان خونریزی و فقدان ترومبوز (لخته) است.

● **وظایف هموستاز**
- حفظ سیالیت و مایع بودن خون درون عروق
- جلوگیری از هدر رفتن خون اضافی در زمان آسیب
- فعالیت در زمان و مکان مورد نیاز
- همکاری هماهنگ سلول‌های خونی و پروتئین‌های پلاسما ← جلوگیری از هدر رفتن و آشفتگی جریان خون
- ایجاد تعادل بین مکانیسم‌های پروکوآگولانت (انعقادی) و آنتی کوآگولانت (ضدانعقادی)

● **واکنش‌گرهای هموستاز**
- پلاکت‌ها و دیگر سلول‌های خونی
- دیواره عروق (خصوصا لایه‌های اندوتلیال و ساب اندوتلیال)
- فاکتورهای انعقادی و مهارکننده‌های آن‌ها
- فاکتورهای حل کننده فیبرین (فیبرینولیز) و مهارکننده‌های آن‌ها
- سایر پروتئین‌های پلاسما ← فاکتور ون‌ویلبراند(vWF)، پروتئین‌های چسبنده، پروتئین‌های فاز حاد، ایمنوگلوبین‌ها)
- مواد با وزن مولکولی پایین (فسفولیپید، پروستاگلندین)
- سیتوکاین و هورمون‌ها

● **مراحل هموستاز**

a) اولیه ← برهمکنش پلاکت‌ها با یکدیگر و با عروق آسیب دیده (توده‌ی هموستاتیک اولیه) ← موقت

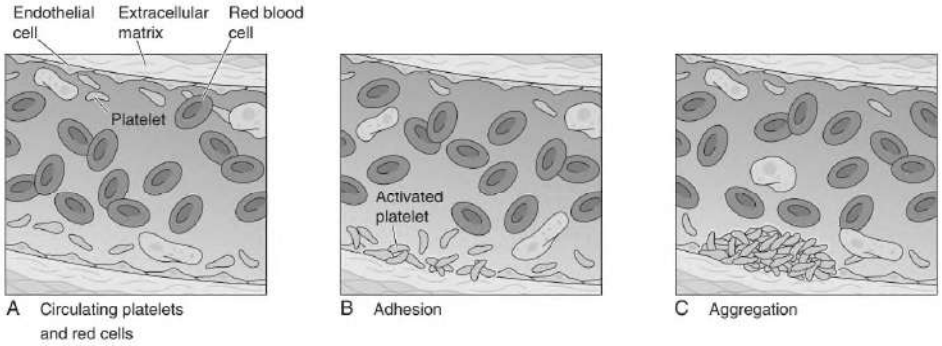
۱) **درگیر بودن اجزا سلولی مانند**
- پلاکت‌ها (در ادامه در مورد پلاکت بحث می‌شود)
- عروق خونی (سلول‌های اندوتلیال)
- نوتروفیل و منوسیت

۲) **وقایع**
- انقباض عروقی ← فوری
- چسبندگی (Adhesion) پلاکت ← در عرض چند ثانیه
- تجمع (aggregate) پلاکتی ← در عرض چند دقیقه

b) ثانویه ← تشکیل رشته‌های فیبرین بر روی توده‌ی اولیه ← پایدار کردن توده و امکان ترمیم جراحت

○ **شامل وقایع**
- فعال شدن فاکتورهای انعقادی
- تولید فیبرین (در عرض چند دقیقه)
- فعال شدن فیبرینولیز (در عرض چند دقیقه) ← حل شدن لخته (در عرض چند ساعت)

✦ در حالت نرمال، خون در سیستم گردشی بسته به نام عروق جریان دارد و عروق در تنظیم فعالیت‌های فیزیولوژیکی این گردش نقش مهمی دارند.



شکل ۱۶-۱- **A** پلاکت‌ها به وسیله گلبول‌های قرمز نزدیک اندوتلیال عروق هل داده می‌شوند. **B** وقتی پلاکت با یک اندوتلیوم آسیب دیده برخورد می‌کند، به ترکیبات ظاهر شده از بافت پیوندی ساب انوتلیال متصل می‌شود (Adhesion) **C** پلاکت‌های فعال شده (platelets aggregate) بر روی لایه‌ی پلاکت‌های چسبیده برای ایجاد یک تشکیل یک لخته محکم تجمع می‌یابند.

فصل

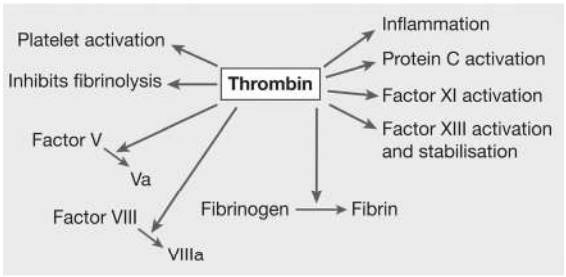
۱۷

هموستاز
ثانویه و فیبرینولیز

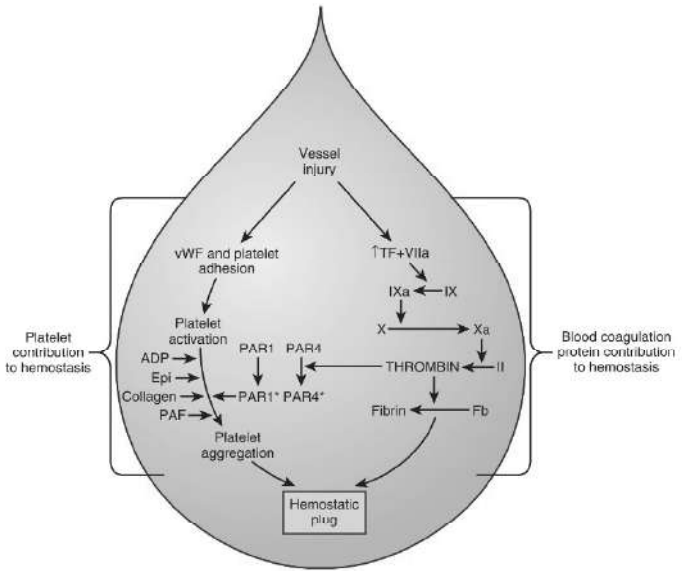
انعقاد خون (هموستاز ثانویه)

- انعقاد خون شامل یک سیستم بیولوژیک تقویتی می‌باشد که پروتئین‌های پیشتاز موجود در گردش خون (فاکتورهای انعقادی) براثر پروتئولیز به‌صورت آبشاری فعال می‌شود و در نهایت منجر به افزایش ترومبین پلاسما می‌شود و این ترومبین تولیدی با اثر بر فیبرینوژن (پل‌های بین پلاکتی) آن را تبدیل به فیبرین می‌کند و فیبرین پلاکت‌های تجمع یافته را در محل آسیب عروقی به‌صورت تورمانندی در برگرفته و باعث پایداری بیش از حد آن‌ها می‌گردد.
- سیزده فاکتور پلاسمایی شناخته شده که تحت عنوان فاکتورهای انعقادی خوانده می‌شوند
  - این فاکتورها را با نمادهای رومی نشان می‌دهند
  - این فاکتورها در حالت عادی غیرفعال بوده و در مواقع لزوم به‌صورت آبشاری فعال می‌شوند
  - حرف a نشان‌دهنده فعال‌شدن فاکتور انعقادی است
- آسیب عروقی ← ظاهرشدن ترکیبات ساب اندوتلیال مثل:

۱- کلاژن ← اتصال به پلاکت با VWF، GPVI، GPIa/IIa ← فعال‌شدن و آزادسازی محتویات پلاکتی (هموستاز اولیه)
فعال‌شدن خودبه‌خودی فاکتور انعقادی ۱۲ (XII) موجود در خون در صورت برخورد با کلاژن ← راه‌اندازی آبشار انعقادی از مسیر داخلی
۲- فاکتور بافتی (TF) ← تشکیل کمپلکس با فاکتور ۷ فعال (VIIa) ← فعال‌کردن فاکتور ۹ (IXa) ← فعال‌کردن فاکتور ۱۰ (Xa←FXa)
در حضور فاکتور ۵ فعال (Va) پروترومبین (FII) را به ترومبین فعال (FIIa) تبدیل می‌کند ← ترومبین با پروتئولیز فیبرینوژن منجر به ایجاد مونومرهای فیبرین می‌شود ← اتصال سست مونومرها با پیوند هیدروژنی به هم دیگر ← تشکیل پلیمر فیبرینی نامحلول و سست ← پایداری پلیمرهای فیبرینی با فاکتور ۱۳(XIII)



شکل ۱۷-۱- نقش ترومبین در مسیر انعقادی، ترومبین همچنین پلاکت‌ها را فعال کرده و باعث التهاب می‌شود .



شکل ۱۷-۲- شکل شماتیکی از هموستاز

Epi, Epinephrine; Fb, fbrinogen; PAF, platelet¬activating factor; PAR, proteaseactivated receptor.

✦ **نکته:** ترومبین با اتصال به گیرنده خود در سطح سلول‌های اندوتلیال باعث فعال‌شدن یک نوع فاکتور سرین پروتئاز وابسته به ویتامین k به نام پروتئین C می‌شود که منجر به تخریب کوفاکتورهای فعال شده V و VIII می‌شود (نقش ضد انعقادی ترومبین)

فصل

۱۸

اختلالات هموستاز اولیه و بررسی آزمایشگاهی آن

اختلالات هموستاز اولیه و بررسی آزمایشگاهی آن

✦ **نقص در هموستاز همراه با خونریزی غیرطبیعی ممکن است به دلیل عوامل زیر رخ دهد:**

● طبقه‌بندی اختلالات هموستاز

۱- اختلالات خونریزی دهنده

○ اختلالات هموستاز اولیه

a. اختلالات عروقی
- ارثی ← سندرم اهلرز دانلوس (Ehlers-Danlos syndrome)
- اکتسابی ← پورپورای هنوخ شوئن لاین (Henoch-Schönlein purpura)

b. اختلالات پلاکتی
- کمی ← ترومبوسیتوپنی (ITP، القاء دارویی، ارثی)
- کیفی ← اختلالات عملکردی پلاکت
  - ارثی← ترومبوستنی گلانزمن، سندرم ویسکوت آلدریچ، سندرم برنارد سولیر
  - اکتسابی ← اورمی، داروها و ...

○ هموستاز ثانویه (اختلالات سیستم انعقادی)
- ارثی ← هموفیلی A و B، بیماری فون ویلبراند (VWF)، دیگر نقص‌های فاکتورهای انعقادی (XI, VII, II, V, X)
- اکتسابی ← کمبود ویتامین K، اختلالات کبدی، انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)

۲- اختلالات ترومبوتیک

a. ارثی
- کمبود فاکتورهای ضد ترومبین ← کمبود آنتی ترومبین III، کمبود پروتئین C و S
- جهش فاکتور V/ فاکتور V لیدن ← مقاومت به پروتئین C فعال شده (APC) ← افزایش فاکتورهای پیش انعقادی
- جهش G20210A ← افزایش پروترومبین

b. اکتسابی ← نقص‌های سیستم فیبرینولیتیک

✦ **نکته:** الگوی خونریزی را بسته به علت بروز بیماری تقریباً می‌توان پیش‌بینی کرد.
- نقص هموستاز اولیه (پلاکتی/ عروقی) ← تمایل به خونریزی از غشاهای مخاطی و جلدی
- نقص هموستاز ثانویه ← تمایل به خونریزی در مفاصل یا بافت‌های نرم

جدول ۱۸-۱- الگوی خونریزی در اختلالات هموستاز

مشخصات	هموستاز اولیه (مشکل پلاکتی/عروقی)	هموستاز ثانویه
آغاز	خودبه‌خودی، بلافاصله پس از تروما	با تأخیر پس از تروما
محل خونریزی	پوست، غشای مخاطی	بافت‌های عمیق
شکل خونریزی	پتشی، اکیموز	هماتوم عمیق (مشخصه)
غشاهای مخاطی	شایع (بینی، گوارش، ادراری- تناسلی)	شیوع کمتر
نواحی دیگر	نادر	مفصل، عضله، سیستم اعصاب مرکزی، فضای خلف صفاقی
خونریزی از بریدگی پوست	دائم	حداقل
رابطه جنس با خونریزی	برابر	مردان > ۸۰ ٪
مثال بالینی	ترومبوسیتوپنی، اختلالات پلاکتی، بیماری فون ویلبراند، اسکوروی	کمبود فاکتور، بیماری کبدی، مهارکننده‌های اکتسابی

● تظاهرات بالینی (تناسب بین شدت خونریزی با شدت و نوع نقص هموستاتیک)

۱) پتشی
- مشخصه‌ی ناهنجاری‌های پلاکتی و عروقی
- لکه‌های قرمز و ارغوانی ← به واسطه نشت خون از دیواره‌ی اندوتلیال مویرگ ← به دلیل بالا بودن فشار وریدی
- اندازه ← کمتر از ۲ میلی متر

۲) اکیموز
- در ناهنجاری‌های پلاکتی و عروقی و فاکتورهای انعقادی رخ می‌دهد
- عامل ایجاد نشت خون از اندوتلیوم به بافت زیر جلدی ← در ابتدا دارای رنگ قرمز و ارغوانی و در زمان بهبودی به رنگ زرد متمایل به سبز به دلیل تجزیه هموگلوبین ← ممکن است دردناک و ملتهب باشند.
- قطر بیشتر از ۱سانتی‌متر

۳) پورپورا
- به معنای ارغوانی ← اشاره به همه‌ی کبودی‌های ناشی از اکیموز و پتشی
- ضایعات بزرگتر از ۱۱سانتی‌متر و کوچکتر از ۳ سانتی‌متر

۴) هماتوم ← جمع‌شدن خون زیرپوست سالم از یک منفذ رگی ← آبی یا ارغوانی رنگ ← برآمدگی جزئی ← درگیرکردن هر ارگان و بافت

۵) کبودی آسان ← پتشی و اکیموز بزرگ بدون دلیل

۶) خونریزی مفرط ← خروج طولانی و بیشتر از حد معمول خون نسبت به فرد طبیعی ← نشت خون از ارگان‌های حیاتی یا غشاهای موکوسی به هر حفره یا هر مدخل بدن ← مشخصه اختلالات پلاکتی و انعقادی

فصل ۱۹

ترومبوفیلی

ترومبوفیلی (ترومبوز)

- ترومبوفیلی اصطلاحی جهت توصیف بروز اختلالات وراثتی یا اکتسابی سیستم هموستاز است که در نهایت منجر به ایجاد ترومبوز می‌شود
- در شرایط طبیعی مکانیسم‌های ضد انعقادی تشکیل لخته اضافی را کنترل می‌کنند و از ترومبوزهای وریدی جلوگیری می‌کنند
- اختلال عملکرد سیستم‌های اصلی تنظیم انعقاد خون منجر به حالت پاتولوژیکی می‌شود ← تشکیل بیش از حد لخته (ترومبوز)

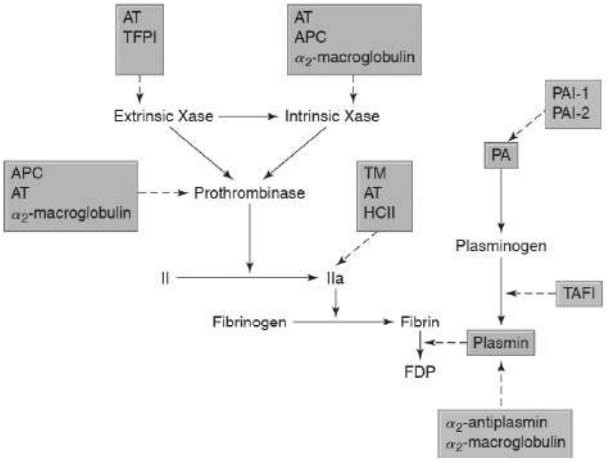
لخته
- متشکل از پلاکت و فیبرین و تا حدی لکوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها
- ساختار اصلی ← پلاکت و فیبرین ← ایجاد توده‌های جامد و پلاگ (Plug)
- پلاک ← متشکل از لیپیدهای خارج سلولی، بافت همبند فیبروزی و سلول‌های کف آلود

● تغییرات فیزیولوژیک شرکت‌کننده در برق‌آساز

۱. تغییرات ترومبوژنیک
- صدمه/ فعال شدن سلول‌های اندوتلیال
- ظاهر شدن ساب اندوتلیال (از دست رفتن سلول‌های اندوتلیال)
- فعال شدن پلاکت (آگونیست‌های در گردش، تعامل با ساب اندوتلیال)
- فعال شدن پروتئین‌های انعقادی پلاسما یا پلی مورفیسم (عوامل ایجاد تغییرات عملکردی)
  - پلی‌مورفیسم فاکتور V (V لیدن: Leiden) ← کاهش تخریب فاکتور v توسط پروتئین C فعال (APC)
  - پلی‌مورفیسم اختصاصی در جفت بار ۲۰۲۱۰ پروترومبین ← افزایش مقادیر پروترومبین
- افزایش فاکتور VIII
- مهار فیبرینولیز، استاز (توقف جریان خون)
- سندرم آنتی فسفولیپید ← اختلالی خود ایمن ← کاهش خونرسانی به جفت (از عوارض بارداری)

۲. ازدست‌رفتن مکانیسم‌های حفاظتی
- رها شدن فاکتورهای آنتی ترومبین از اندوتلیوم سالم (پروستاسیکلین، نیتریک اکسید)
- خنثی‌سازی فاکتورهای انعقادی فعال شده با ترکیبات اندوتلیوم (ترومبومودلین، هپاران سولفات)
- مهار فاکتورهای انعقادی فعال شده با رخدادهای طبیعی مهارکننده‌های پروتئازی پلاسما (آنتی‌ترومبین، TFPI و هپارین کوفاکتور ۲)
- تخریب فاکتورهای انعقادی با پروتئازهای مهارکننده (APC)
- رقیق شدن فاکتورهای فعال شده لخته و جداشدن پلاکت اگریگه شده با جریان خون پیوسته
- شکستن ترومبوز فیبرینی با سیستم فیبرینولیز

● علائم بالینی
- ناشی از ایسکمی و انسداد عروق یا آمبولی لخته است.
- عملکرد بیماری زایی خود را در انفارکتوس‌های قلبی، بیماری عروق مغزی، بیماری شریان‌های محیطی آمبولی ریه (PE) و ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) نشان می‌دهند.



شکل ۱۹-۱- کنترل فیزیولوژیک (نرمال) فرآیند هموستاز . تناز داخلی و خارجی فاکتور X را فعال می‌کنند که همراه با فاکتور V، کلسیم و فسفولیپید کمپلکس پروترومبینار را تشکیل می‌دهد که فاکتور II (پروترومبین) را به ترومبین (IIa) تبدیل می‌کند. ترومبین با شکستن فیبرینوژن آن به فیبرین تبدیل می‌کند. پلاسمین با شکستن فیبرین منجر به ایجاد محصولات تخریبی فیبرین (FDPs) می‌شود. مهار هر کدام از این مسیرها با عواملی که در باکس‌های سبز رنگ نشان داده شده انجام می‌شود و پیکان‌های خط چین نشانگر محل اثر این عوامل است. نقص یا کمبود در هریک از این مهارکننده‌ها در سیستم کنترل هموستاتیک به نفع ترومبوز است.

AT = antithrombin; TFPI = tissue factor pathway inhibitor, APC = activated protein C; TM = thrombomodulin; HCII = heparin cofactor II; TAFI = thrombin-activatable fbrinolysis inhibitor; PA = plasminogen activator; PAI = plasminogen activator inhibitor

فصل

۲۰

درمـــان ضدترومبـــوزی

داروهای ضد انعقاد/ ضد ترومبوز جراحی‌های

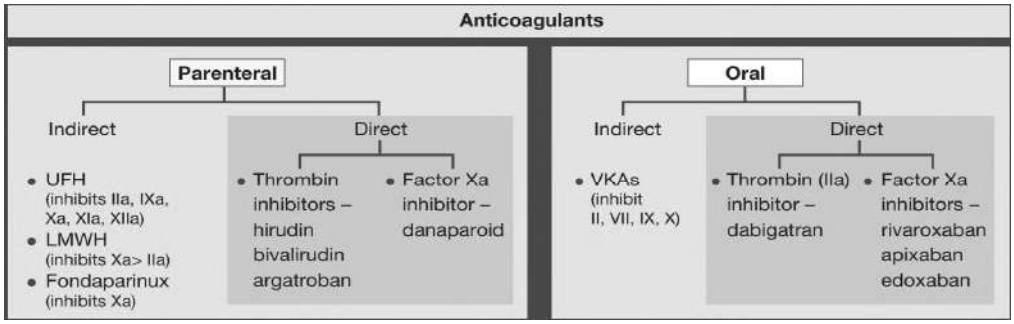
- این داروها به صورت گسترده برای درمان بیماری‌های ترومبوتیک وریدی مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- ارزش این داروها برای ترومبوزهای شریانی کمتر ثابت شده است.

● **۱- عملکرد**

- ○ **a. عوامل ضد پلاکتی** ←
  - پیشگیری در سکته قلبی و سکته مغزی
  - در بیماران مبتلا به آمبولی شریان‌های محیطی
  - پیشگیری در عود ترومبوآمبولی وریدی(VTE)
- ○ **b. عوامل ضد انعقادی** ←
  - پیشگیری و درمان VTE
  - پیشگیری از سکته مغزی و آمبولی شریانی محیطی در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی
  - پیشگیری از عوارض ترومبوآمبولی در بیماران دارای دریچه قلب مصنوعی

● **۲- طبقه‌بندی ضد انعقادی بر اساس نوع استفاده و عملکرد**

- ○ **a. داروهای تزریقی**
  - مهار کننده‌های غیر مستقیم
    - هپارین تفکیک نشده (UHF) ← مهار IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa
    - هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWK) ← مهار Xa < IIa
    - فوندا‌پارینوکس (مهار Xa)
  - مهار کننده مستقیم
    - مهار کننده‌های ترومبیین (فاکتور II a) ← هیرودین (hirudin)، بیوالیرودین (bivalirudin) و آرگاتروبان (argatroban)
    - مهار کننده فاکتور Xa ← داناپاروئید (danaparoid)
- ○ **b. داروهای خوراکی:**
  - مهار کننده‌های غیر مستقیم ← مهار کننده (آنتاگونیست)های ویتامین k (VKAs) مثل وارفارین ← مهار II، VII, IX, X، پروتئین C و S
  - مهار کننده مستقیم
    - مهار ترومبین (IIa) ← دابیگاتران اتکسیلات
    - مهار Xa ← ریواروکسابان (rivaroxaban)، اپیکسابان (apixaban) و اندوکسابان (edoxaban)



شکل ۲۰-۱- طبقه‌بندی ضد انعقادها بر اساس نوع تجویز و عملکرد.
LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin

منابــع

- HENRY'S Clinical Diagnosis AND Management BY Laboratory Methods/ 23RD Edition
- HOFFBRAND'S ESSENTIAL HEMATOLOGY/ A. VICTOR HOFFBRANS | DAVID P. STEENSMA/ Eighth Edition
- Postgraduate Haematology/ Seventh Edition
- Clinical Laboratory HEMATOLOGY/ Fourth Edition/ Shirlyn B. McKenzieN
- Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications/ Sixth Edition
- DACIE AND LEWIS PRACTICAL HAEMATOLOGY/ Eleventh Edition
- BLOOD CELLS/ A Practical Guide/ Fifth Edition
- Atlas of Clinical Hematology/ Initiated by L. Heilmeyer and H. Begemann/ Fifth Revised Edition
- HEMATOLOGY BASIC PRINCIPLES AND PRACTICE/ Ronald Hoffman/ Seventh Edition
- WILLIAMS Hematology/ Ninth Edition
- HEMATOLOGY IN CLINICAL PRACTICE/ ROBERT S. HILLMAN/ Fifth Edition
- Clinical Hematology Theory and Procedures/ Fifth Edition

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkins.com

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

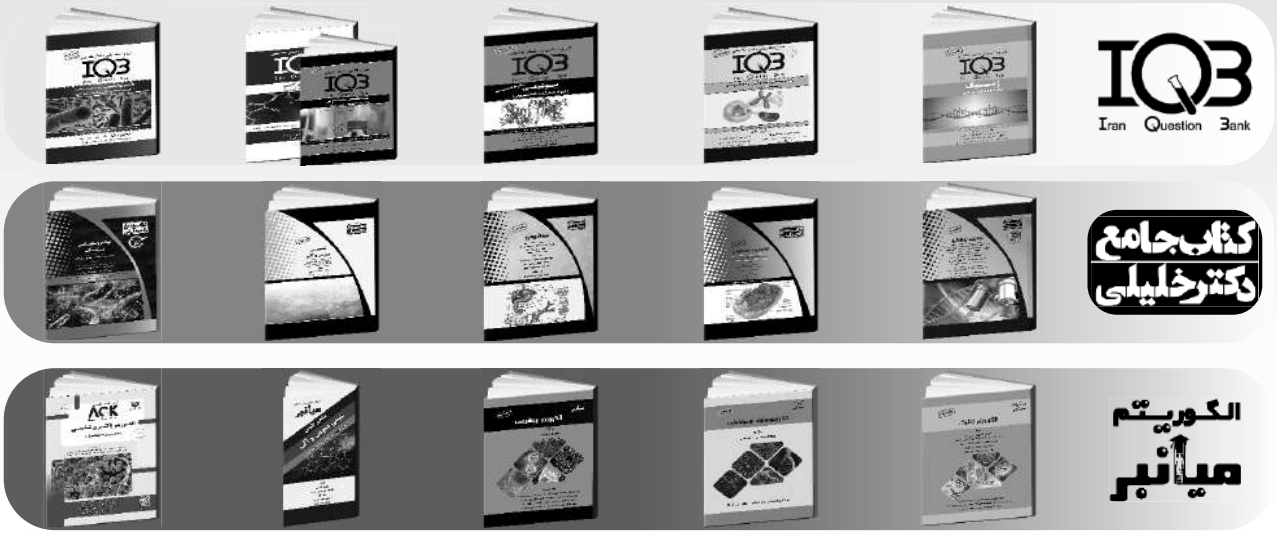
چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور

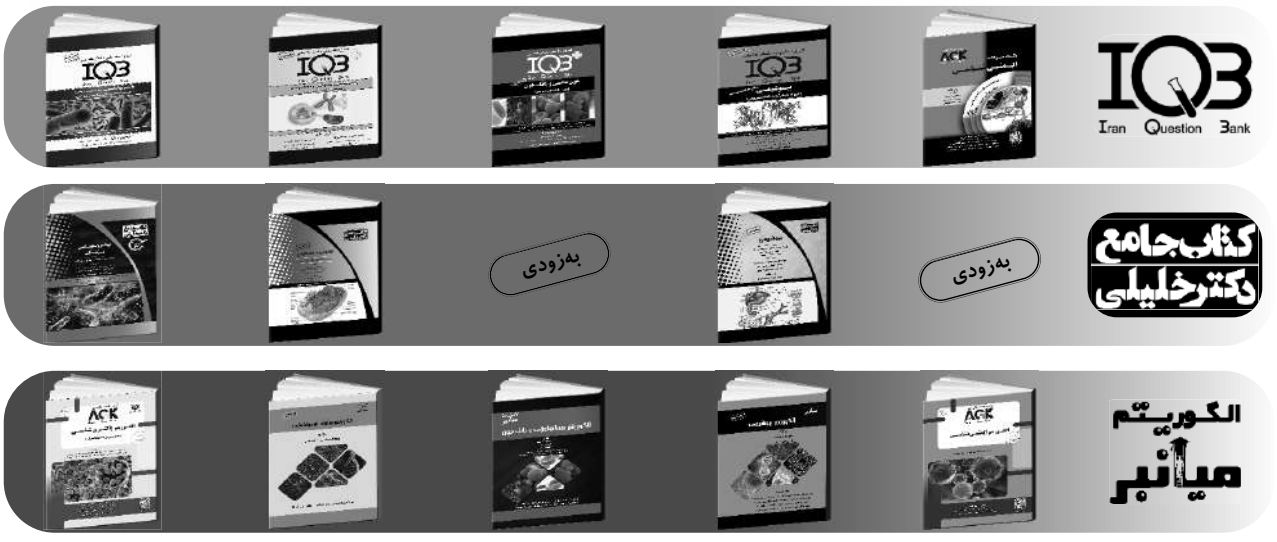
کتاب‌های کارشناسی ارشد مجموعه علوم آزمایشگاهی (۱) گروه تألیفی دکتر خلیلی

ژنتیک | سلولی مولکولی | بیوشیمی | شیمی عمومی آلی | باکتری‌شناسی



کتاب‌های کارشناسی ارشد مجموعه علوم آزمایشگاهی (۲) گروه تألیفی دکتر خلیلی

ایمنی‌شناسی | بیوشیمی | خون‌شناسی | سلولی مولکولی | باکتری‌شناسی



جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور

کتاب‌های کارشناسی ارشد مجموعه علوم آزمایشگاهی (۳) گروه تألیفی دکتر خلیلی

بیوشیمی | ایمنی‌شناسی | انگل‌شناسی | باکتری‌شناسی | قارچ‌شناسی | سلولی مولکولی | ویروس‌شناسی







مجموعه کتاب‌های زبان انگلیسی گروه تألیفی دکتر خلیلی



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان



www.agkins.com

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی
آناهیـد گستـر خـلیـلی

نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس
اراک (آقای حسینی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۵۰	سبزوار (آقای شریفان)	۰۹۱۰۱۷۱۱۸۷۲
اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸	شاهرود (آقای سلمانی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۱
ارومیه (آقای آرمیون)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱	شهرکرد (خانم تقی‌پور)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹
اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)	۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲	شیراز (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲
اصفهان (آقای کیانی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰	فسا (خانم شعبانی)	۰۹۱۹۳۷۱۳۷۴۲
اهواز (آقای دکتر رضازاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	قزوین (خانم چگینی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹
ایلام (آقای دکتر بوچانی)	۰۹۱۹۰۹۸۰۳۱۸	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷
بروجرد (آقای احمدی‌صدر)	۰۹۱۹۶۸۵۳۱۱۶	کرمان (خانم ضمانتی‌یار)	۰۹۱۳۱۹۸۱۲۷۰
بم (خانم سرحدی‌نژاد)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۹	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
بیرجند (آقای دکتر بهروان)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳	کوهدشت (خانم یاریان)	۰۹۱۹۵۳۷۱۸۹۰
تبریز (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷	گرگان (آقای شاه‌علی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۷
جهرم (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶	مراغه (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
جیرفت (خانم دکتر محمدی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۰	مشهد (خانم دکتر شجاعی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۴
خرم‌آباد (خانم میر)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸	میاندوآب (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
رشت (خانم تنها)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳	نیشابور (آقای موسوی)	۰۹۱۹۶۳۵۰۷۶۸
رفسنجان (آقای یوسفی)	۰۹۱۹۶۸۲۹۲۸۰	هرمزگان (آقای زارعی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۲۸۴
زاهدان (آقای مهمان‌دوست)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۵	همدان (آقای سوری)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۵
زنجان (خانم دکتر هوشیار)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱	یاسوج (آقای مرتضوی)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۴
ساری (آقای دکتر اکبری)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴	یزد (خانم آزاد)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳

بانک کتاب ناهید

«هر کتابی، از هر انتشاراتی را از ما بخواهید»



- ✓ جامع‌ترین بانک کتاب
- ✓ تحویل روزانه
- ✓ ارسال به تمامی نقاط کشور
- ✓ سفارش کتاب به‌صورت تلفنی و آنلاین

www.NIBS.ir

کتب دانشگاهی، فنی‌و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی، ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتب نفیس

فروشگاه: تهران – خیابان انقلاب- روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران

پاساژ فروزنده – طبقه همکف – پلاک ۳۳۱

تلفن: ٦٦٤٨٩٣٧٥ – ۰۲۱ – ٦٦٤٨٩٣٤٩ – ۰۲۱