

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْنِيْ بِنُورِ الْفَهْمِ

اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَاَنْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ

بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

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

پروردگارا، بکشی بر مادرهای رحمت را و بکستران کنج 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.



چکیده

خون شناسی

پست گرجویت (Postgraduate)

ویراستار علمی - ادبی:

مریم هلالی

مترجمین:

مریم هلالی

«دانشجوی دکتری تخصصی خون شناسی و ملب انتقال خون دانشگاه تربیت مدرس»

مهسا سوهانی

«دانشجوی دکتری تخصصی خون شناسی و ملب انتقال خون»

مهدی پاکجو

«کارشناسی ارشد خون شناسی و ملب انتقال خون»

الهام قلی پور

«کارشناسی ارشد خون شناسی و ملب انتقال خون»

زهره تقی نژاد

«دانشجوی دکتری تخصصی خون شناسی و ملب انتقال خون»

منیره حبیب پور

«دانشجوی دکتری تخصصی خون شناسی و ملب انتقال خون»

طاهره حجتی پور

«دانشجوی دکتری تخصصی انکولوژی دانشگاه ناتینگهام انگلیس»

کارشناسی ارشد خون شناسی و ملب انتقال خون»

عنوان و نام پدیدآور	: خون شناسی پست گرجویت (Postgraduate) / [آلن ویکتور هافبراند ... [و دیگران]] ؛
مشخصات نشر	: ویراستار علمی- ادبی مریم هلالی؛ مترجمین مریم هلالی ... [و دیگران].
مشخصات ظاهری	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۳.
شابک	: ۵۷۱ ص. مصور.
وضعیت فهرست نویسی	: 978-622-8348-45-2
یادداشت	: فیپا
یادداشت	: عنوان اصلی: Postgraduate haematology, 7th. ed, 2016.
عنوان دیگر	: عنوان دیگر: AGK خون شناسی پست گرجویت (Postgraduate).
موضوع	: عنوان دیگر: AGK خون شناسی پست گرجویت (Postgraduate).
	: خون -- بیماری‌ها / Blood -- Diseases
	: خون شناسی / Hematology
شناسه افزوده	: هوفبرند، ا. وی، ۱۹۳۵ - م / Hoffbrand, A. V. 1935
شناسه افزوده	: هلالی، مریم، ۱۳۶۸ - مترجم، ویراستار
رده بندی کنگره	: RC۶۳۳
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۱۵
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۵۸۷۶۰۷



انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام کتاب: AGK چکیده خون شناسی پست گرجویت (Postgraduate)

مترجمین: مریم هلالی . زهرا تقی نژاد . مهسا سوهانی

مئیزه حبیب پور . مهدی پاکجو . طاهره حجتی پور . الهام قلی پور

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۴۰۳

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه آرایی: بیتا اندوژفر

بهاء: ۵۹۹۰۰۰ تومان

آموزشگاه/ فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

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

مدیر فروش: ۰۹۹۰۲۱۰۵۲۹۲

مرکز فروش: ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶

 agkpublisher@gmail.com

 www.agkins.com

تقدیم بہ :

بانوی بی نشان حضرت فاطمہ الزہرا (س)

طلیحه سخن مؤلف:

منت خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربت است

و به شکر اندرش مزید نعمت

در سال‌های اخیر دانشمندان به پیشرفت‌های چشمگیری در فهم پاتوزن بیماری‌های ارثی و اکتسابی هماتولوژیک نائل شده‌اند. این پیشرفت‌ها به ابداع روش‌های موثر و هدفمند درمانی انجامید. ویراست هفتم از کتاب هماتولوژی پست‌گرویت، ضمن بررسی روش‌های نوین تشخیص و درمان اختلالات هماتولوژیک، از نظر متن، جداول و تصاویر مورد تجدید نظر قرار گرفته است.

با توجه به حجم بسیار بالای متن اصلی کتاب، گروه مترجمین ضمن حفظ مفهوم اصلی، اقدام به خلاصه‌سازی متن کتاب نموده تا مخاطب در زمان کم‌تری از بیش‌ترین بهره‌برخوردار شود. کتاب پیش‌رو با ترجمه‌ای روان و گویا به صورت کاملاً تخصصی به شرح مباحث خون‌سازی، انواع آنمی‌ها، اختلالات خوش‌خیم و بدخیم لکوسیت‌ها، هموستاز و اختلالات انعقادی از نظر سلولی و مولکولی، آزمایشگاهی و بالینی پرداخته است. همچنین هماتولوژی نوزادان، جنبه‌های هماتولوژیک بیماری‌های سیستمیک و بیماری‌های گرمسیری نیز مورد بحث قرار گرفته‌اند.

امید است این اثر بتواند در فهم و درک هرچه بهتر مبانی پایه خون‌شناسی و مفاهیم پیشرفته در تشخیص و درمان بیماری‌های هماتولوژیک سودمند باشد.

با تقدیم احترام

مریم هلالی

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: سلول‌های بنیادی و هماتوپوئز	۹
فصل دوم: اریتروپوئز	۱۷
فصل سوم: متابولیسم آهن، آنمی فقر آهن و اختلالات سنتز هم	۲۵
فصل چهارم: اضافه بار آهن (IOL)	۴۳
فصل پنجم: آنمی مگالوبلاستیک	۵۱
فصل ششم: هموگلوبین و اختلالات ارثی سنتز گلوبین	۶۵
فصل هفتم: بیماری داسی شکل (SCA)	۸۴
فصل هشتم: اختلالات ارثی غشا و متابولیسم گلوبول قرمز	۹۲
فصل نهم: آنمی‌های همولیتیک اکتسابی	۱۰۵
فصل دهم: آنمی آپلاستیک ارثی/ سندرم‌های نارسایی مغز استخوان	۱۱۹
فصل یازدهم: کم‌خونی آپلاستیک اکتسابی و هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)	۱۲۹
فصل دوازدهم: ایمونوهماٹولوژی گلوبول‌های قرمز	۱۳۷
فصل سیزدهم: رویکرد بالینی ترانسفیوژن خون	۱۵۵
فصل چهاردهم: فاگوسیت‌ها	۱۸۱
فصل پانزدهم: بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی	۲۰۵
فصل شانزدهم: لنفوسیت‌های نرمال و اختلالات غیرنئوپلاستیک لنفوسیت‌ها	۲۱۱
فصل هفدهم: طحال	۲۲۷
فصل هجدهم: اساس مولکولی اختلالات هماتولوژیک	۲۳۳
فصل نوزدهم: تشخیص آزمایشگاهی نئوپلاسم‌های خونی	۲۴۳
فصل بیستم: لوسمی حاد میلوئیدی (AML)	۲۶۰
فصل بیست و یکم: لوسمی حاد لنفوبلاستیک (ALL) بالغین	۲۶۷
فصل بیست و دوم: لوسمی حاد لنفوبلاستیک (ALL) کودکان	۲۷۵
فصل بیست و سوم: اقدامات حمایتی در مدیریت لوسمی	۲۸۳
فصل بیست و چهارم: لوسمی میلوئیدی مزمن (CML)	۲۸۸
فصل بیست و پنجم: سندرم‌های میلودیسیپلاستیک (MDS)	۲۹۴
فصل بیست و ششم: نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو	۳۰۸

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

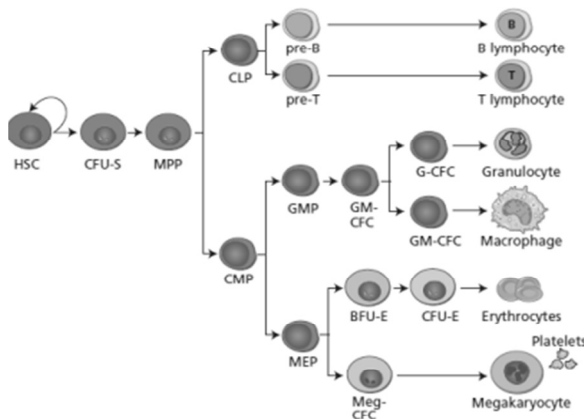
فصل بیست و هفتم: لوسمی لنفوسیتیک مزمن و سایر اختلالات مزمن لنفوسیت B	۳۳۰
فصل بیست و هشتم: اختلالات لنفوپرولیفراتیو T-Cell	۳۴۴
فصل بیست و نهم: مالتیپل میلوما (MM)	۳۵۴
فصل سی‌ام: آمیلوئیدوز	۳۶۴
فصل سی و یکم: طبقه‌بندی لنفوم‌ها بر اساس WHO	۳۶۹
فصل سی و دوم: لنفوم هوچکین	۳۸۹
فصل سی و سوم: لنفوم غیرهوچکین: درجه پایین	۳۹۷
فصل سی و چهارم: لنفوم غیرهوچکین: درجه بالا	۴۰۶
فصل سی و پنجم: پیوند سلول بنیادی (SCT)	۴۱۷
فصل سی و ششم: هموستاز طبیعی	۴۳۵
فصل سی و هفتم: عملکرد عروقی پلاکت‌ها	۴۵۲
فصل سی و هشتم: هموفیلی و بیماری ون ویلبراند	۴۶۱
فصل سی و نهم: اختلالات خونریزی‌دهنده نادر (RBD)	۴۷۰
فصل چهلیم: اختلالات اکتسابی انعقادی	۴۷۶
فصل چهل و یکم: اختلالات مادرزادی پلاکت	۴۸۹
فصل چهل و دوم: ترومبوسیتوپنی ایمیون اولیه (ITP)	۴۹۸
فصل چهل و سوم: پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) و سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)	۵۰۴
فصل چهل و چهارم: ترومبوفیلی ارثی	۵۱۰
فصل چهل و پنجم: ترمبوز وریدی اکتسابی	۵۱۶
فصل چهل و ششم: عوامل ضدانعقادی	۵۲۲
فصل چهل و هفتم: کنترل ترومبوآمبولی وریدی	۵۲۹
فصل چهل و هشتم: رویکردهای هماتولوژیک بیماری‌های سیستمیک	۵۳۵
فصل چهل و نهم: ابعاد هماتولوژیک بیماری‌های گرمسیری	۵۴۸
فصل پنجاهم: هماتولوژی نوزادان	۵۵۹

سلول‌های بنیادی و هماتوپوئز

سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs) پایه و اساس سیستم خونی بزرگسالان بوده و به‌صورت مادام‌العمر همه رده‌های خونی را تولید می‌کنند. این سلول‌ها عموماً با ویژگی خودنوسازی (self renewal) که نتیجه تقسیم سلولی نامتقارن است، شناخته می‌شوند. این تقسیم به تولید سلول بنیادی خون‌ساز و سلول در حال تمایز می‌انجامد. در تروما و استرس فیزیولوژیک، HSCها شروع به جایگزینی سلول‌های خونی آسیب دیده می‌کنند. اختلال در تنظیم و رشد کنترل نشده HSCها و/یا سلول‌های خونی نابالغ منجر به لوسمی می‌شود. این فصل اطلاعاتی در مورد سازماندهی مراحل تمایز سلول‌های خون‌ساز بالغ، تاریخچه رشد HSCها، بستر استرومال حمایت‌کننده این سلول‌ها و مکانیسم‌های مولکولی دخیل در تنظیم HSCها را مورد بحث قرار می‌دهد.

سازماندهی سلسله مراتبی و ارتباطات رده‌ای در سیستم خون‌ساز بالغ

HSCها پروژنی‌تورهای نابالغی تولید می‌کنند که به تدریج با تکثیر و تمایز، قدرت تمایزی شان به رده‌ای خاص محدود شده و در نهایت سلول‌های خونی بالغ و عملکردی را تشکیل می‌دهند (شکل ۱-۱). یک سلول پروژنی‌تور با تعداد کم‌تر و پتانسیل بالاتر به تمایز، از نظر سلسله مراتب خون‌سازی به HSC نزدیک‌تر است. آنالیزهای کلونوژنیک در فاز *in vitro* به بررسی و مطالعه نابالغ‌ترین سلول پروژنی‌تور CFU.GEMM (گرانولوسیت/اریتروئید/ماکروفاژ/مگاکاریوسیت)، پروژنی‌تور دو ظرفیتی CFU.GM (گرانولوسیت/ماکروفاژ) و پروژنی‌تورهای متعدد به رده شامل CFU.M (ماکروفاژ)، CFU.G (گرانولوسیت)، BFU.E (اریتروئید) و CFU.E (اریتروئید) می‌پردازد.



شکل ۱-۱. خون‌سازی در بزرگسالان. سلول‌های بنیادی خون‌ساز در پایه سلسله مراتب قرار دارند. از طریق یک‌سری مراحل تکثیر و تمایز پیش‌رونده، سلول‌های خونی بالغ تولید می‌شوند. سلول‌های بنیادی خون‌ساز بیش‌ترین پتانسیل تکثیر و تمایز چند رده‌ای را دارند. در حالی‌که تعداد زیادی از سلول‌های بالغ در خون یافت می‌شوند و باز گردش سریعی دارند، مغز استخوان حاوی سلول‌های خون‌ساز خاموش با عمر طولانی و فراوانی بسیار پایین می‌باشد.

اریتروپوئز

اریتروپوئز معمولاً حالت ثابت توده گلبول قرمز فرد را حفظ کرده و روزانه 10^{12} - 10^{11} گلبول جدید تولید می‌کند تا جایگزین گلبول‌هایی شود که در اثر پیری یا تخریب زودرس از بین رفته‌اند. علاوه بر این، اریتروپوئز باید بتواند به سرعت به استرس اریتروئید مانند خونریزی و همولیز پاسخ دهد. این سیستم به‌طور قابل ملاحظه‌ای به بیماری‌های سیستمیک حساس است، به‌طوری که کم‌خونی تظاهر رایج طیف وسیعی از اختلالات بالینی ارثی و اکتسابی می‌باشد.

اریتروپوئز در مرحله رویانی، بدوی (Primitive) و در مرحله جنینی و پس از آن قطعی (Definitive) نام دارد. HSCها و سلول‌های اندوتلیال از یک پروژنیاتور مشترک به نام همانژیوبلاست که پتانسیل تشکیل خون و عروق را دارد، تشکیل می‌شوند. اریتروپوئز اولیه برای اولین بار در حدود هفته سوم بارداری و در جزایر خونی کیسه زرده خارج جنینی رخ می‌دهد. سپس در هفته ۴ بارداری فعالیت خون‌سازی از کیسه زرده خارج شده و اریتروپوئز قطعی آغاز می‌شود. در این زمان پروژنیاتورهای اریتروئیدی به گردش خون آزاد شده و به کبد (محل اصلی اریتروپوئز جنین) منتقل می‌شوند. خون‌سازی در AGM جفت و عروق اصلی تقریباً در هفته‌های ۶-۴ بارداری ادامه می‌یابد. در هفته‌های ۱۲-۱۰، خون‌سازی شروع به مهاجرت به مغز استخوان کرده و در آنجا ادامه می‌یابد. سلول‌های اریتروپوئتیک primitive و definitive با فاکتورهایی هم‌چون مورفولوژی، پاسخ‌دهی به سایتوکین، سینتیک رشد، فاکتور رونویسی، اپی‌ژنتیک و الگوهای بیان ژنی از یکدیگر قابل تمایز هستند.

الگوهای خاص بیان گلوبین در دوران رویانی (Gower I: $\zeta 2\epsilon 2$, Gower II: $\alpha 2\epsilon 2$, Portland: $\zeta 2\gamma 2$)، جنینی (F: $\alpha 2\gamma 2$) و بالغین (F: $\alpha 2\gamma 2$ و A2: $\alpha 2\delta 2$) نشانگرهای حیاتی را برای شناسایی مراحل رشد اریتروپوئز ارائه می‌کنند.

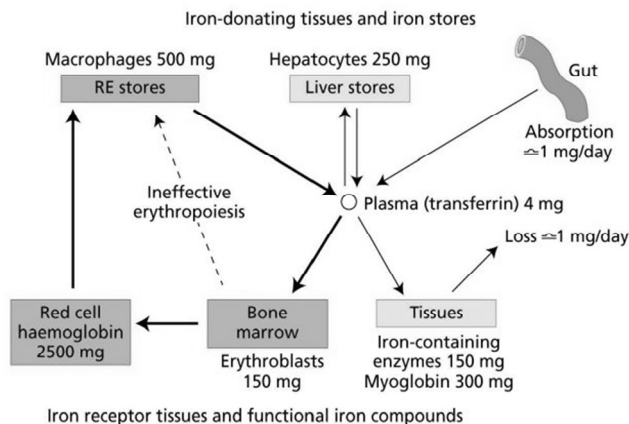
تعهد رده اریتروئیدی

HSC تحت تاثیر فاکتورهای رشد و بیان فاکتورهای رونویسی به پروژنیاتورهای متعهد رده‌ای هم‌چون CFU-GEMM تمایز می‌یابند. این سلول‌ها به نوبه خود به پروژنیاتور دو پتانسیلی با توانایی تشکیل مگاکاریوسیت‌ها یا سلول‌های اریتروئیدی (MEPs) تبدیل می‌شوند. سپس این سلول با اثر فاکتورهای رشد و بیان فاکتورهای رونویسی اختصاصی به BFU-E و CFU-E تمایز می‌یابند (شکل ۱-۲ و ۲-۲). آن‌ها از نظر مورفولوژیکی در مغز استخوان قابل تشخیص نیستند، اما زمانی که توسط نشانگرهای سطح سلولی مورد سنجش قرار می‌گیرند، می‌توانند به‌عنوان جمعیت سلولی مجزا تعریف شوند. CFU-E با پرونورموبلاست‌ها که اولین پیش‌ساز اریتروئیدی قابل تشخیص در مغز استخوان هستند، مطابقت دارند.

متابولیسم آهن، آنمی فقر آهن و اختلالات سنتز هم

علاوه بر ترکیبات فعال فیزیولوژیک آهن که بسیاری از آن‌ها واجد مولکول هم می‌باشد، پروتئین‌های تخصصی انتقال و ذخیره آهن نیز وجود دارند که موجب حلالیت آهن در pH خنثی و کاهش پتانسیل سمیت زای این فلز می‌شوند. نامحلول بودن آهن فریک سه ظرفیتی بدین معنی است که اگر چه پوسته زمین حاوی ۴ درصد آهن بوده و در مواد غذایی نیز آهن به وفور وجود دارد، اما درصد بالایی از این آهن غیرقابل دسترس است. به همین دلیل بدن در جبران فقر آهن شدید که عمدتاً ناشی از خونریزی است، محدود می‌باشد. لذا آنمی فقر آهن شایع‌ترین علت آنمی در جهان شناخته شده است. از آن‌جا که در بدن انسان مکانیسمی فیزیولوژیک جهت دفع آهن وجود ندارد، کنترل تعادل آهن جهت مهار اضافه بار آهن در مرحله جذب آن انجام می‌شود.

غلظت آهن در بدن یک مرد بالغ 50mg/kg و در بدن یک زن بالغ 40mg/kg است. بیش‌ترین مقدار آهن بدن در قالب هموگلوبین می‌باشد، به‌طوری که یک واحد کنسانتره خون کامل (۴۵۰ میلی‌لیتر) حاوی ۲۰۰ میلی گرم آهن است (شکل ۱-۳) بعد از هموگلوبین، فریتین و هموسیدرین بیش‌ترین مقدار آهن را به خود اختصاص می‌دهند. این ترکیبات اغلب در سلول‌های سیستم رتیکولوئندوتلیال کبد و طحال و مغز استخوان (که آهن را از تخریب گلبول‌های قرمز جذب می‌کنند) و در سلول‌های پارانشیم کبدی (که عمده آهن خود را از ترانسفرین دریافت می‌کند) یافت می‌شود.



شکل ۱-۳. توزیع آهن در یک مرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی

اضافه بار آهن (IOL)

IOL در سلول‌های پارانشیمال کبد، ارگان‌های اندوکراین و قلب زمانی بروز می‌یابد که جذب آهن افزایش پیدا کند. اما آهنی که از راه تزریق وارد بدن می‌شود (برای مثال ترانسفیوژن مکرر خون) توسط ماکروفاژها برداشت می‌شود. البته هیچ تمایزی بین دو منبع بارگیری آهن وجود ندارد، زیرا آهن ماکروفاژها به آرامی به ترانسفرین و متاقبا، سلول‌های پارانشیمی تحویل داده می‌شود. علل افزایش بار آهن در جدول ۱-۴ لیست شده است. چنان‌چه ذخیره آهن بدن به بیش از ۵ گرم برسد به آن IOL شدید می‌گویند که به اشکال ارثی هموکروماتوز و آنمی‌های بارگیری آهن طبقه‌بندی می‌شود.

هموکروماتوز ارثی (HH)

این اختلال بر اساس نقص ژنتیکی مسبب گرانباری آهن، طبقه‌بندی می‌شود (جدول ۲-۴). اکثر موارد از نوع ۱ با نقص در ژن HFE هستند. اکثر مبتلایان به HH، برای جهش HFE pCys282TyrC هموزیگوت هستند (pC282Y). انواع دیگر که اغلب HH non-HFE نامیده می‌شوند، بسیار نادر هستند. انواع ۱، ۲ و ۳ HH اتوزوم مغلوب بوده که به دلیل کمبود هپسیدین دارای ویژگی‌های مشترک از جمله اشباع ترانسفرین بالا و تجمع آهن در سلول‌های کبدی هستند. نوع ۴ HH با وراثت اتوزومال غالب، یک بیماری هتروژنوس با فنوتیپ بالینی متغیر می‌باشد.

هموکروماتوز HFE

ژن HFE یک ژن آنتیپیک MHC کلاس I است که در 6p21 قرار دارد. بیماری با توارث HLA A3 همراه است. جایگزینی $A \rightarrow G$ در نوکلئوتید ۸۴۵ از ژن HFE منجر به جایگزینی سیستئین با تیروزین در جایگاه ۲۸۲ (C282Y) می‌شود. حدود ۹۰٪ از مبتلایان به IOL ژنتیکی در شمال اروپا دارای ژنوتیپ C282Y هستند. واریانت دوم ($G \rightarrow 187 C$) منجر به جایگزینی هیسیدین با اسید آسپارتیک در جایگاه ۶۳ (His63Asp یا H63D) می‌شود. این جهش در سراسر جهان با میانگین فراوانی ۱۵٪ وجود دارد. تعداد کمی از مبتلایان برای جهش‌های C282Y و H63D هتروزیگوت هستند. مدل جدیدتر پاتوفیزیولوژی بیماری نشان می‌دهد که HFE با ترانسفرین دی‌فریک برای اتصال به TFR1 رقابت می‌کند و هنگامی که ترانسفرین دی‌فریک به TFR1 متصل می‌شود، HFE به TFR2 متصل شده و کمپلکس محرک سنتز هپسیدین تشکیل می‌شود (فصل ۳). کاهش هپسیدین سرمی عامل بروز علائم هموکروماتوز خواهد بود که عبارت‌اند از افزایش جذب آهن، افزایش آهن سرمی و اشباع ترانسفرین و تجمع آهن در سلول‌های کبدی.

آزمی مگالوبلاستیک

آزمی مگالوبلاستیک دسته‌ای از اختلالات خونی است که با حضور رده اریتروئیدی با مورفولوژی خاص در مغز استخوان شناخته می‌شود. علت آن معمولاً کمبود کوبالامین یا فولات است، اما می‌تواند ناشی از اختلالات ارثی و اکتسابی متابولیسم این ویتامین‌ها یا نقص در سنتز DNA نیز باشد (جدول ۵-۱).

اساس بیوشیمیایی آزمی مگالوبلاستیک (MA)

ویژگی مشترک همه انواع MA، نقص در سنتز DNA است که بر سلول‌های در حال تقسیم سریع مغز استخوان و سایر بافت‌ها تأثیر می‌گذارد. همه شرایطی که باعث ایجاد تغییرات مگالوبلاستیک می‌شود در کاهش سرعت سنتز یا پلیمریزاسیون چهار پیش‌ساز DNA مشترک هستند. در کمبود فولات یا کوبالامین تبدیل دئوکسی‌یوریدین مونوفسفات (dUMP) به دئوکسی‌تیمیدین مونوفسفات (dTTP) مختل می‌شود. کوآنزیم ۵، ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات پلی‌گلوتمات برای این واکنش مورد نیاز است. میزان این کوآنزیم در هر دو کمبود کاهش می‌یابد.

کاهش میزان دی‌اکسی‌تیمیدین تری‌فسفات (dTTP) در MA ناشی از کمبود فولات یا کوبالامین، طولیل شدن و اتصال بخش‌های تازه تکثیر یافته در طی میتوز سلولی را کند می‌کند، بنابراین قطعات کوچک DNA تازه سنتز شده، انباشته می‌شوند و مناطق تک رشته‌ای DNA به نقاط ضعف در جایی که ممکن است شکستگی مکانیکی یا آنزیمی رخ دهد، تبدیل می‌شوند. برخی از سلول‌ها در مرحله ترمیم DNA متوقف و آپاپتوز می‌شوند. یک فرضیه جایگزین در MA، ادغام نادرست باز اوراسیل در DNA به دلیل تجمع dUTP در چنگال همانندسازی در نتیجه عدم تبدیل dUMP به dTMP می‌باشد (شکل ۵-۱).

جدول ۵-۱. علل بروز آزمی مگالوبلاستیک

- فقر کوبالامین و یا اختلالات متابولیسم کوبالامین (جدول ۵-۴)
- فقر فولات و یا اختلالات متابولیسم فولات (جدول ۵-۶)
- درمان با داروهای ضد فولات هم‌چون متوترکسات
- موارد غیروابسته به کوبالامین یا فولات و مقاوم به درمان با کوبالامین و فولات: برخی موارد لوسمی، MDS، AML، درمان با داروهای مداخله‌گر سنتز DNA (هم‌چون سیتارابین، هیدروکسی کاربامید، ۶-مرکاپتوپورین، آزیدوتیمیدین)، اوروتیک اسیدوری (پاسخ درمانی به یوریدین)، سندرم لش نیهان (پاسخ درمانی به آدنین)

ارتباط کوبالامین – فولات

فولات برای بسیاری از واکنش‌های دیگر در بافت‌های پستانداران مورد نیاز است، از جمله دو مورد در سنتز پورین (جدول ۵-۵)، اما اختلال در این موارد از نظر بالینی اهمیت کم‌تری دارند. تنها دو واکنش وابسته به کوبالامین در بدن انسان شناسایی شده است (شکل ۵-۲).

هموگلوبین و اختلالات ارثی سنتز گلوبین

اختلالات ارثی هموگلوبین، شایع‌ترین اختلالات تک ژنی، با نرخ تخمینی ناقل ۷٪ در میان جمعیت جهان است. در جمعیت‌های مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری با فراوانی بالا رخ می‌دهند و عمدتاً شامل تالاسمی‌های α و β و انواع هموگلوبین E، C و S هستند.

ساختار، کنترل ژنتیکی و سنتز هموگلوبین

هموگلوبین‌های مختلف در روایان، جنین و بزرگسالان سنتز می‌شوند (شکل ۱-۶). همه آن‌ها یک ساختار تترامری داشته و از دو جفت زنجیره گلوبین مختلف (شبه آلفا و شبه بتا) تشکیل شده است، هر زنجیره متصل به یک مولکول هم (مسئول اتصال برگشت‌پذیر و انتقال اکسیژن) می‌باشد. هموگلوبین‌های رویانی شامل Hb پورتلند ($\zeta 2\gamma 2$)، ($\zeta 2\epsilon 2$) Hb Gower1 و ($\alpha 2\epsilon 2$) Hb Gower2 است. در جنین، ($\alpha 2\gamma 2$) HbF غالب است؛ در بزرگسالان، ($\alpha 2\beta 2$) HbA بیش از ۹۵٪ از هموگلوبین کل را تشکیل می‌دهد، با یک جزو فرعی ($\alpha 2\delta 2$) HbA2 در گلبول‌های قرمز. دو نوع HbF وجود دارد که از زنجیره‌های γ متفاوت در اسید آمینه ۱۳۶، جایی که آن‌ها گلايسین یا آلانین دارند، تشکیل شده‌اند. انواعی که گلیسین دارند زنجیره‌های γ و آن‌هایی که آلانین دارند، زنجیره‌های $A\gamma$ نامیده می‌شوند. هموگلوبین جنینی (HbF) میل ترکیبی اکسیژن بالاتری نسبت به هموگلوبین‌های بالغ دارد. میل بیش‌تر HbF نسبت به هموگلوبین بالغ، انتقال اکسیژن را از مادر به جنین تسهیل می‌کند.

میوگلوبین از یک زنجیره گلوبین و یک مولکول هم تشکیل شده و دارای منحنی تجزای اکسیژن هذلولی شکل است. تغییر از یک منحنی هذلولی به یک منحنی سیگموئیدی، منعکس‌کننده همکاری بین چهار مولکول هم است. وقتی یک هم اکسیژن می‌گیرد، میل ترکیبی مولکول‌های تترامر هم باقی‌مانده به اکسیژن به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. این به دلیل دو وضعیتی بودن هموگلوبین است، (T) deoxy و (R) oxy. فرم T میل ترکیبی کم‌تری نسبت به فرم R برای لیگندهایی مانند اکسیژن دارد. در طی افزودن متوالی اکسیژن به مولکول هم، انتقال از وضعیت T به R رخ می‌دهد و میل به اکسیژن به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد. میل اکسیژن با افزایش غلظت CO_2 کاهش می‌یابد.

اثر بوهر که ناشی از نقش یون H^+ در رهاسازی اکسیژن از هموگلوبین است، بارگذاری اکسیژن به بافت‌ها را تسهیل می‌کند، جایی که کاهش pH به دلیل ورود CO_2 ، میل به اکسیژن را کاهش می‌دهد. متقابلاً، در ریه‌ها جریان CO_2 و افزایش داخل سلولی pH، میل ترکیبی به اکسیژن و در نتیجه جذب آن را افزایش می‌دهد. میل ترکیبی به اکسیژن نیز با سطح 2,3DPG در گلبول قرمز اصلاح می‌شود. افزایش غلظت 2,3DPG منحنی تجزای اکسیژن را به سمت راست منحرف می‌کند.

بیماری داسی شکل (SCA)

SCD یک کم‌خونی همولیتیک مزمن ارثی است که تظاهرات بالینی آن ناشی از تمایل هموگلوبین S برای پلیمریزاسیون و تشکیل گلبول‌های داسی شکل است. جایگزینی والین به جای گلوتامیک اسید در موقعیت ۶ از زنجیره β -گلوبین ($\beta 6\text{glu} \rightarrow \text{val}$) عامل اصلی بروز این کم‌خونی است. حالت هموزیگوت (HbSS یا کم‌خونی داسی شکل) شایع‌ترین شکل بیماری سلول داسی شکل است، که البته همراهی HbS با تالاسمی و نوع خاصی از هموگلوبین‌ها نیز منجر به داسی شدن می‌شود. عبارت "بیماری سلول داسی شکل" برای نشان دادن همه موارد مرتبط با داسی شدن هموگلوبین در گلبول‌های قرمز استفاده می‌شود (جدول ۷-۱).

صفت داسی مناطق اندمیک مالاریا سبب مقاومت بیماران به آلودگی با این انگل می‌شود. در واقع هموگلوبین داسی از تکثیر پلاسمودیوم فالسیپاروم در گلبول‌های قرمز جلوگیری کرده و همچنین به دلیل تغییر شکل سریعاً از جریان خون حذف می‌شوند. شیوع SCD در بین گروه‌های قومی و قبیله‌ای یک منطقه جغرافیایی بسیار متفاوت است. بیماری گه‌گاه در میان جمعیت سفید پوست مشاهده می‌شود. اغلب بیماران دارای نژاد آفریقایی (سنگال، بنین و بانتو) و گاهی آسیایی (هاپلوتایپ عربی و هندی) هستند.

پاتوفیزیولوژی

اکسیژن‌زدایی از HbS منجر به تغییر ساختاری هموگلوبین شده که یک بخش آبگریز را روی سطح زنجیره β -گلوبین در محل والین ۶ آشکار می‌کند (شکل ۷-۱). اتصال این بخش به یک بخش آبگریز مکمل در یک زیرواحد دیگری از β هموگلوبین تترامر، باعث تشکیل پلیمرهای بزرگ می‌شود. پلیمرها از تترامرهای هموگلوبین متلاشی شده تشکیل شده‌اند که با یک رشته دوتایی داخلی و شش رشته دوتایی محیطی اتصال دارند. پلیمریزاسیون پس از یک تاخیر ادامه می‌یابد که مدت آن به غلظت دئوکسی HbS داخل سلولی بستگی دارد. حتی افزایش اندک غلظت دئوکسی HbS، مانند آنچه که ممکن است در دهیدراتاسیون سلولی رخ دهد، به شدت زمان تاخیر را کاهش و میزان داسی شدن را افزایش می‌دهد. پلیمریزاسیون HbS در گلبول‌های قرمز در گردش خون تحت تاثیر وضعیت اکسیژن، غلظت هموگلوبین داخل سلولی و وجود هموگلوبین‌های غیرداسی قرار می‌گیرد. اسیدوز و افزایش سطح 2,3DPG با کاهش میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن، باعث تشکیل پلیمر می‌شود. وجود HbA در گلبول‌های قرمز، به‌طور مثال در صفت داسی شکل، پلیمریزاسیون را مهار می‌کند. اثر مهار HbF بر پلیمریزاسیون HbS به دلیل تفاوت اسید آمینه‌ها بین زنجیره گاما و زنجیره β است.

اختلالات ارثی غشا و متابولیسم گلبول قرمز

مشخصات عمومی همولیز

افزایش تخریب گلبول‌های قرمز منجر به افزایش بیلی‌روبین غیر کونژوگه ناشی از افزایش بازگردش هموگلوبین می‌شود. یرقان خفیف معمولاً از علائم کم‌خونی‌های همولیتیک ارثی است. در نوزادان به ویژه نوزادان نارس، عملکرد کبد به‌طور کامل توسعه نیافته و یرقان شدیدتر در آن‌ها نیاز به فوریت درمان خواهد داشت. ندرتاً توارث همزمان سندرم ژیلبرت (کمبود مادرزادی آنزیم‌های کبدی و اختلال در کونژوگاسیون بیلی‌روبین) موجب تشدید یرقان در موارد همولیز می‌شود. افزایش بیلی‌روبین ناشی از همولیز خطر ابتلا به سنگ کیسه صفرا را افزایش می‌دهد.

طی همولیز دو زیر واحد $\alpha\beta$ هموگلوبین به هاپتوگلوبین متصل می‌شوند، این مجموعه پس از اتصال به گیرنده کمپلکس هاپتوگلوبین به سرعت وارد سلول‌های کبدی می‌شود. لذا متعاقب همولیز، سطح هاپتوگلوبین سرمی به شدت کاهش می‌یابد. هاپتوگلوبین به عنوان یک پروتئین فاز حاد در التهاب افزایش سطح سرمی خواهد داشت. هموپکسین یکی دیگر از پروتئین‌های اتصالی به هم است که سطح سرمی آن در همولیز کاهش می‌یابد. در کم‌خونی همولیتیک مزمن میزان آهن ذخیره افزایش می‌یابد.

در اکثر کم‌خونی‌های همولیتیک ناشی از نقص غشا، تخریب خارج عروقی گلبول‌های قرمز در سیستم رتیکولاندوتلیال به ویژه طحال صورت گرفته و آهن آن حفظ می‌شود. اما همولیز داخل عروقی باعث هموگلوبینمی، مت هم آلبومینی، هموگلوبینوری و هموسیدرینوری می‌شود. لذا در همولیز داخل عروقی، احتمال فقر آهن بیش‌تر از اضافه بار آهن است. مشخصات اصلی کم‌خونی همولیتیک در (جدول ۸-۱) خلاصه شده است.

طبقه‌بندی آنمی همولیتیک

با توجه به ماهیت تغییر اولیه، اختلالات همولیتیک به دو دسته ارثی یا اکتسابی و با توجه به عامل بروز به انواع داخل سلولی و خارج سلولی طبقه‌بندی می‌شود. این دو طبقه‌بندی تقریباً به‌طور کامل باهم مرتبط هستند، علل خارج سلولی معمولاً اکتسابی، در حالی که علل داخل سلولی معمولاً ارثی هستند. یک استثنای مهم PNH است. که در آن یک نقص داخل سلولی اکتسابی در نتیجه جهش سوماتیک رخ می‌دهد (فصل ۹).

اختلالات همولیتیک ارثی را می‌توان به سه گروه عمده طبقه‌بندی کرد: اختلالات ژنتیکی هموگلوبین (فصل ۶)، اختلالات غشا و اسکلت سلولی و اختلالات متابولیسم (آنزیموپاتی).

کم خونی آپلاستیک اکتسابی و هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)

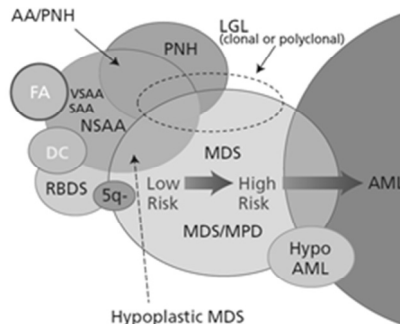
کم خونی آپلاستیک (AA) اکتسابی

AA یک سندرم نارسایی مغز استخوان است که با پانسیتوپنی و مغز استخوان هیپوسلولار بدون وجود اینفیلتراسیون غیرطبیعی و بدون افزایش رتیکولین در مغز استخوان همراه است. این آنمی با اختلالات کلونال مغز استخوان از جمله MDS، AML، PNH و لوسمی لنفوسیت T بزرگ گرانول دار (T- LGL) هم پوشانی و تمایل به پیشروی به MDS/ AML دارد (شکل ۱-۱۱). در AA باید حداقل دو مورد از معیارهای تشخیصی زیر وجود داشته باشد:

هموگلوبین کمتر از 10 gr/ dL، تعداد پلاکت کمتر از $50 \times 10^9 / L$ و تعداد نوتروفیل کمتر از $1.5 \times 10^9 / L$.
شدت بیماری با توجه به پارامترهای شمارش خون و یافته‌های مغز استخوان به خیلی شدید، شدید و غیرشدید طبقه‌بندی می‌شود. ارزیابی شدت بیماری در تصمیم‌گیری‌های درمانی مهم بوده و دارای اهمیت پیش‌آگهی است.

اپیدمیولوژی و اتیولوژی

بروز AA در غرب ۲ میلیون نفر در سال و دو تا سه برابر آسیا است. یک توزیع سنی دو فازی وجود دارد که اوج آن در ۲۵-۱۰ سالگی و بالای ۶۰ سال می‌باشد. تفاوت معنی‌داری در بروز بین زنان و مردان وجود ندارد. شدت آنمی پس از هپاتیت معمولاً شدید و نشان‌دهنده یک پاتوژنز مشترک بین هپاتیت و نارسایی مغز استخوان است. AA به ندرت ممکن است به دنبال عفونت با EBV رخ دهد. این آنمی گاهی به همراه سایر اختلالات سیستم‌های اتوایمیون، به ویژه فاستیت ائوزینوفیلیک، لوپوس، سندرم شوگرن و بیماری سلیاک گزارش می‌شود. در واقع لوپوس می‌تواند با پانسیتوپنی و میلو فیروز همراه باشد. تیموما گاهی با AA و معمولاً با آپلازی خالص گلبول قرمز مرتبط است. بروز AA کشنده متعاقب GVHD ناشی از ترانسفیوژن خون تقریباً قطعی است.



شکل ۱-۱۱. همپوشانی اختلالات نارسایی مغز استخوان.

very severe AA, non-severe AA; VSAA, severe AA; NSAA, aplastic anaemia; SAA, AA

ایمونوهماولوژی گلبول‌های قرمز

سیستم گروه‌بندی خون

انجمن بین‌المللی انتقال خون ۳۴۷ آنتی‌ژن سطح گلبول قرمز را شناسایی کرده‌است که ۳۰۸ عدد از آن‌ها متعلق به یکی از ۳۶ سیستم گروه خونی است. (جدول ۱-۱۲) هر سیستم گروه خونی نشان‌دهنده ۱-۳ ژن همولوگ مرتبط باهم است. اغلب گروه‌ها با الگوی مندلی به ارث می‌رسند، اگر چه فاکتورهای محیطی گاهی در بیان گروه‌های خونی تاثیرگذار هستند. همه ژن‌ها اتوزومال بوده به‌جز Xg و XK که روی کروموزوم X کد می‌شوند. ژن CD99 روی هر ۲ کروموزوم X و Y قرار گرفته است.

جدول ۱-۱۲. سیستم گروه‌بندی آنتی‌ژن‌های خونی انسان

نام	نشانه	تعداد آنتی‌ژن	نام ژن	کروموزوم	شماره CD
ABO	ABO	۴	ABO	۹	
MNS	MNS	۴۶	B,E ,GYPA	۴	CD235a/ b
P	P1	۱	P1	۲۲	-
Rh	RH	۵۰	RHCE ,RHD	۱	CD240D/ CE
Lutheran	LU	۱۹	BCAM	۱۹	CD239
Kell	KEL	۳۱	KEL	۷	CD238
Lewis	LE	۶	FUT3	۱۹	-
Duffy	FY	۶	DARC	۱	CD234
Kidd	JK	۳	SLC14A1	۱۸	-
Diego	DI	۲۱	SLC4A1	۱۷	CD233
Yt	YT	۲	ACHE	۷	-
Xg	XG	۲	CD99 ,XG	X/ Y	CD99
Scianna	SC	۷	ERMAP	۱	-
Dombrock	DO	۶	ART4	۱۲	CD297
Colton	CO	۳	AQP1	۷	
Landsteiner– Wiener	LW	۳	ICAM4	۱۹	CD242
Chido – Rodgers	CH/ RG	۹	C4A,C4B	۶	-

رویکرد بالینی ترانسفیوژن خون

این فصل جنبه‌های کلیدی اهدای خون، جمع‌آوری، آماده‌سازی و ذخیره‌سازی فرآورده‌های خون، تست‌های پیش از انتقال خون اهداگر و گیرنده، عوارض و اثرات نامطلوب انتقال خون، استفاده مناسب از فرآورده‌های خونی و جایگزین‌های انتقال خون را پوشش می‌دهد. همچنین، ویژگی‌های بیماری همولیتیک جنین و نوزاد نیز بحث خواهد شد.

اهدای خون

دستورالعمل‌های خون اتحادیه اروپا استانداردهای کیفیت و ایمنی را برای جمع‌آوری، آزمایش، پردازش، ذخیره‌سازی و توزیع خون و فرآورده تعیین کرده است. اهدای خون در هر شرایطی باید داوطلبانه باشد.

معیارهای انتخاب اهداکننده خون

معیارهای انتخاب اهداکننده با هدف اطمینان از ایمنی اهداگر و به حداقل رساندن خطر برای گیرنده به ویژه خطر انتقال عفونت است. اهداکنندگان خون، باید بزرگسالان سالم، در محدوده سنی مجاز و دارای حداقل الزامات برای وزن، هموگلوبین، حجم اهدا و تعداد اهدا باشند. معیارهای انتخاب اهداگر و شرایط معافیت از اهدا به ترتیب در (جداول ۱-۱۳ و ۲-۱۳) لیست شده‌اند.

جدول ۱-۱۳. معیارهای اهدای خون.

- سن: ۷۰-۱۷ سال (حداکثر ۶۵ سال برای اهداکنندگان بار اول)، بدون هیچ حد بالای سنی برای اهداکنندگان مستمر.
- وزن بالای ۵۰ کیلوگرم
- هموگلوبین بیش‌تر از ۱۳۵ گرم در لیتر برای مردان، ۱۲۵ گرم در لیتر برای زنان
- حداقل فاصله اهدایی ۱۲ هفته (۱۶ هفته برای زنان).
- زنان باردار و شیرده به دلیل نیاز بالا به آهن معاف از اهدا هستند.
- معیارهای خروج: بیماری‌های قلبی عروقی شناخته‌شده مانند بیماری‌های ایسکمیک قلب، اختلالات تنفسی قابل توجه، صرع و سایر اختلالات CNS، بیماری التهابی روده، دیابت وابسته به انسولین، بیماری مزمن کلیوی، کارآزمایی‌های بالینی.
- فعالیت اهداگر تا یک روز پس از اهدا در مشاغل مانند رانندگی اتوبوس، هواپیما یا قطار، ماشین سنگین یا اپراتوری جرثقیل، معدن کاری، داربست و غیره به دلیل خطرات عوارض تاخیری اهدای خون خطرناک خواهد بود.

فاگوسیت‌ها

گلبول‌های سفید خون وظایفی اساسی در دفاع در برابر میکروارگانیسم‌های مهاجم، تشخیص و تخریب سلول‌های سرطانی و واکنش‌های التهابی حاد برعهده دارند. به علاوه به خاطر نقش فاگوسیتیک خود، نقش مؤثری در پاکسازی سلول‌های آپاپتوتیک ایفا کرده و اجازه‌ی ترمیم را به بافت‌ها می‌دهند. عملکرد بیگانه‌خواری گلبول‌های سفید خون سبب آسیب بافت میزبان و پیشبرد التهاب می‌گردد. این اتفاقات هم نتیجه‌ای از تولید محصولات طی فعالیت‌های میکروب‌کشی می‌باشد و هم در اثر حمله‌ی مستقیم به بافت میزبان در اختلالات اتوایمیون روی می‌دهد. سایتوکاین‌های مختلف روی یک نوع سلول واحد اثر مشابهی دارند و هر سایتوکاین می‌تواند چندین عملکرد بیولوژیک متمایز داشته باشد. این پیچیدگی عملکرد به دلیل وجود زیر واحدهای مشابه در گیرنده‌ها و همچنین مسیرهای فرودست مشترکی می‌باشد که رونویسی از ژن‌های مشابه را به حداکثر خود می‌رساند.

در این فصل تولید و عملکرد گلبول‌های سفید خونی دخیل در فاگوسیتوز و اختلالات گوناگونی که منجر به تغییر در تعداد و عملکرد آن‌ها می‌شود، شرح داده خواهد شد.

مکانیسم عمل فاگوسیت‌ها

فاگوسیت‌ها بخش مهمی از سیستم ایمنی ذاتی دفاع میزبان هستند که عملکرد خود را به صورت سلول‌های مستقر در بافت (مانند ماکروفاژ) و یا در گردش (مثل نوتروفیل، ائوزینوفیل و مونوسیت) به نمایش می‌گذارند. فاگوسیت‌های در گردش مانند نوتروفیل‌ها به گرادیان غلظت کموتاکسین‌ها، در غالب دیپدز پاسخ می‌دهند. حرکت نوتروفیل‌ها با انقباض شبکه‌ی رشته‌ای اکترین که در قسمت حاشیه‌ای سطح جلوبرنده قرار گرفته است، انجام می‌شود. ATP انرژی مورد نیاز برای حرکت سلول را فراهم می‌آورد.

گیرنده و لیگاند دخیل در چسبندگی سلول به سلول شامل اعضای اینتگرین‌ها، ابر خانواده‌ی ایمونوگلوبولین‌ها (Ig) و سلکتین‌ها می‌باشد. مهاجرت ماکروفاژ شامل وقایع چسبندگی به سطوح اندوتلیال و نشت به فضای خارج عروقی است. این فرایند، به وسیله بیان مولکول‌های چسبندگی داخل سلولی (ICAM) که در سطح سلول‌های فاگوسیت و اندوتلیال بیان می‌شوند انجام می‌گیرد (جدول ۱-۱۴). ICAMها ساختمان مشابه خانواده‌ی Ig و دیگر مولکول‌های چسبندگی شبه ایمونوگلوبولین مانند VCAM-1 را دارند و به عنوان لیگاند بتا دو اینتگرین عمل می‌کنند. پراکندگی و تنظیم سه عضو خانواده‌ی ICAM متفاوت است.

بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

لیزوزوم‌ها ارگانل‌های داخل سلولی متصل به غشا و مسئول اصلی تخریب داخل سلولی می‌باشند. این اندامک از نظر شکل هتروژن بوده و توسط دامن‌های از آنزیم‌های کاتالیتیک و پروتئین‌های غشایی وابسته به لیزوزوم (LAMPs) از سایر ارگانل‌ها متمایز می‌شود. بیش از ۵۰ هیدرولاز لیزوزومی که در pH اسیدی فعالیت می‌کنند، تخریب ماکرومولکول‌ها (لیپید، پروتئین، نوکلئیک اسید، گلیکوز آمینوگلیکان‌ها و الیگو ساکاریدها) را کاتالیز می‌کنند. این ماکرومولکول‌ها متشکل از محصولات تجزیه غشای سلول‌های خونی، گانگلیوزیدهای نورون‌ها و گلیکوز آمینوگلیکان‌های مشتق از بافت همبند و ماتریکس خارج سلولی هستند. مایع داخل سلولی از طریق اندوسیتوز، پینوسیتوز، فاگوسیتوز، اتوفاگوسیتوز یا از سیتوپلاسم توسط سیستم چاپرون وارد لیزوزوم می‌گردد.

غشای لیزوزومی و LAMPs اجزای سیتوپلاسمی را در برابر هیدرولازهای اسیدی محافظت می‌کنند. LAMPs پروتئین‌های داخل غشایی با دومن‌های داخل لیزوزومی بسیار گلیکوزیله هستند. در واقع بیش‌ترین گلیکوزیلایسیون پروتئینی مربوط به این غشا می‌باشد. غشای لیزوزومی هم‌چنین در حفظ تعادل pH اسیدی داخل لیزوزومی، خروج آمینواسیدها، مونوساکاریدها و الیگوساکاریدهای تولیدشده توسط هیدرولازهای لیزوزومی نقش به سزایی دارد.

آنزیم‌های محلول لیزوزومی بر روی شبکه آندوپلاسمی خشن تولید شده و در دستگاه گلژی واجد الیگوساکاریدهای N-linked می‌شود. در اینجا زیر واحد مانوز متصل به آسپارژین در موقعیت ۶ فسفوریله می‌شود. این اصلاح مختص آنزیم‌های لیزوزومی بوده و جهت ورود آنزیم‌ها به لیزوزوم توسط گیرنده‌های مانوز ۶ فسفات ضروری است. β گلوکوسربروزیداز لیزوزومی، از پروتئین داخل غشایی لیزوزومی LIMP-2 و گیرنده مانوز ۶- فسفات تشکیل شده است.

پاتوفیزیولوژی بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

در بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی نقص ارثی یک آنزیم لیزوزومی خاص، منجر به تجمع سوبسترای تخریب نشده درون لیزوزوم می‌گردد. طبقه‌بندی بیماری‌ها بر اساس سوبسترای تجمع یافته اصلی است برای مثال، موکوپلی ساکاریدوز، اسفنگولیپیدوز و گلیکوپروتئینوز. محصول ذخیره شده در لیزوزوم منجر به اختلال در سازمان سلولی و فعالیت نرمال غشا از قبیل انتقال سیگنال و یون می‌شود. لازم به ذکر است که ارتباط فنوتیپ و ژنوتیپ ناواضح است و حتی برادر و خواهر با جهش‌های مشابه ممکن است تظاهرات بالینی متفاوتی داشته باشند.

واکنش میزبان به سلول‌های غیرطبیعی در بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی عبارت‌اند از ترشح سایتوکاین، تکثیر سلولی، هموستاز مختل کلسیم، التهاب بیش از حد و اختلال در کنترل آپاپتوز.

لنفوسیت‌های نرمال و اختلالات غیر نئوپلاستیک لنفوسیت‌ها

ویژگی‌های فیزیولوژیک و بیولوژیک گیرنده‌های لنفوسیتی

مغز استخوان و تیموس به عنوان جایگاه تکامل لنفوسیت، ارگان‌های لنفاوی اولیه هستند. غدد لنفاوی و طحال به عنوان ارگان‌های لنفاوی ثانویه جایگاه پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن هستند. رسپتورهای آنتی‌ژن در سطح یک لنفوسیت یکسان و از رسپتورها در سطح بقیه لنفوسیت‌های T و B متفاوتند. آنتی‌بادی‌ها ایموگلوبولین‌هایی هستند که توسط لنفوسیت‌های B در پاسخ به یک آنتی‌ژن تولید می‌شوند. پنج کلاس از آنتی‌بادی وجود دارد که عبارتند از IgD, IgE, IgG, IgM, IgA. هر کلاس آنتی‌بادی یک زنجیره سنگین متمایز ایمونولوژیک دارد. گاما برای IgG، مو برای IgM، آلفا برای IgA، دلتا برای IgD و اپسیلون برای IgE. زنجیره سبک کاپا در حدود ۶۵٪ و زنجیره سبک لامبدا در حدود ۳۵٪ آنتی‌بادی‌های نرمال وجود دارند. بررسی‌های زنجیره‌های سبک مختلف از منابع متفاوت نشان می‌دهد که توالی اسید آمینه‌ای در نیمی از زنجیره‌ها متفاوت است (نواحی متغیر). درحالی که نیمه دیگر سکانس آمینواسیدی بین زنجیره کاپا و یا لامبدا ثابت می‌باشد. به طور مشابه در زنجیره سنگین مربوطه یک ناحیه متغیر و یک ناحیه ثابت وجود دارد. چهار زیر کلاس از IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) و ۲ زیر کلاس از IgA (IgA₁ و IgA₂) با زنجیره سنگین α_1 و α_2 وجود دارد.

پایانین می‌تواند یک واحد ایمونوگلوبین را در نزدیکی ناحیه پیوند دی‌سولفیدی که دو زنجیره سنگین را کنار هم نگه می‌دارد شکسته و به ۳ قطعه تبدیل کند. یک قطعه انتهای کربوکسیل زنجیره سنگین است و قطعه FC نامیده می‌شود. ۲ قطعه دیگر Fab نامیده می‌شوند و هر کدام شامل انتهای آمینی زنجیره سنگین (بخش Fd) و کل زنجیره سبک است و ناحیه اتصال به آنتی‌ژن مولکول را هم شامل می‌شود. تکرار توالی‌های آمینواسیدی در نواحی ثابت زنجیره سنگین نشان می‌دهد که ۳ دومن ناحیه ثابت برای IgG و IgA و ۴ دومن برای IgD, IgE وجود دارد که CH₁, CH₂, CH₃ و CH₄ نام گذاری می‌شوند. در مقابل، فقط یک دومن ناحیه ثابت برای زنجیره‌های سبک وجود دارد. زنجیره‌های سبک و سنگین تنها یک دومن ناحیه متغیر دارند. قطعه بین CH₁ و CH₂ ناحیه لولا نامیده می‌شود که عامل انعطاف پذیری آنتی‌بادی است. بنابراین جایگاه اتصال به آنتی‌ژن می‌تواند محدوده وسیعی را پوشش دهد.

بیش‌ترین میزان تفاوت بین آنتی‌بادی‌هایی که اختصاصیت متفاوت دارند در یک سکانس کوچک سه تا چهار آمینواسیدی، در مناطق متغیر زنجیره سبک و سنگین می‌باشد. این سکانس‌های بسیار متغیر اساس اختصاصیت آنتی‌بادی برای اپی‌توپ‌های مختلف هستند.

فصل شانزدهم

زنجیره‌های سبک کاپا و لامبدا به زنجیره سنگین متصل نشده‌اند و به درون سرم ترشح یافته و در خون افراد سالم قابل اندازه‌گیری هستند. مقدار نرمال سطح سرمی زنجیره‌های سبک آزاد برابر با $3.3-19.4 \text{ mg/L}$ برای کاپا و $5.71-26.3 \text{ mg/L}$ برای لامبدا بوده و نسبت کاپا به لامبدا برابر با $1/65-1/26$ است. تولید این اجزا در کلون‌های سلول B بدخیم به خصوص پلاسماسل افزایش می‌یابد. افزایش در هر کدام از زنجیره‌های کاپا یا لامبدا یک تست حساس برای تشخیص پاراپروتئینمی است. سطوح زنجیره‌های سبک آزاد در بسیاری از موارد لوسمی‌های بدخیم و لنفوم‌های غیرهوچکین افزایش می‌یابد. مقدار زیاد این اجزا توسط توپولهای کلیه مجدداً بازجذب شده که به‌طور نرمال در افراد سالم قابل ارزیابی نیست. سطح سرمی بالای زنجیره سبک مثلاً در مبتلایان به مالتیپل میلوما، توسط کلیه قابل بازجذب نبوده و توسط تست پروتئین بنز جونز قابل اندازه‌گیری است. عملکرد موثر انواع ایمونوگلوبولین‌ها در (جدول ۱-۱۶) لیست شده است.

مهم‌ترین عملکردهای آنتی‌بادی عبارت‌اند از:

۱. فیکس کردن کمپلمان ($\text{IgM} > \text{IgG3} > \text{IgG1} > \text{IgG2}$). IgA در مسیر کلاسیک به کمپلمان متصل نمی‌شود.
 ۲. اتصال به گیرنده‌های FC فاگوسیت‌ها به خصوص مونوسیت و ماکروفاژ که مقدمات فاگوسیتوز و یا سایتوتوکسیسیته را فراهم می‌کند.
 ۳. عبور از جفت که انتقال فعال ترجیحی IgG1 نسبت به بقیه زیر کلاس‌های IgG وجود دارد.
- بعضی از عملکردها به دومنهای خاصی نسبت داده می‌شود، برای مثال CH_2 یا $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$ برای اتصال به C1q کمپلمان، ناحیه لولا برای اتصال به گیرنده‌های FC ماکروفاژ و مونوسیت، CH_2 و CH_3 برای اتصال به پروتئین A استافیلوکوک (IgG3 وصل نمی‌شود) و گیرنده‌های FC سطح ترفوبلاست‌های چندهسته‌ای جفت و لنفوسیت.

جدول ۱-۱۶. عملکرد موثر ایزوتایپ‌های ایمونوگلوبولین

IgE	IgM	IgA	IgA2	IgA1	IgG4	IgG3	IgG2	IgG1	
-	++++	-	-	-	-	++	(+)	+	فیکساسیون کمپلمان (مسیر کلاسیک)
-	-	-	++	+	-	-	-	-	فیکساسیون کمپلمان (مسیر آلترناتیو)
-	-	-	-	-	+	+	+	++	انتقال از جفت/ اتصال به لنفوسیت
?	-	-	-	-	-	+++	-	++	اتصال به رسپتور FC مونوسیت و ماکروفاژ
+++	-	-	-	-	?	-	-	-	اتصال به ماست سل
-	-	-	-	-	+	-	+	+	اتصال به پروتئین A استافیلوکوک اورئوس

با توجه به این که فقط IgG از سد جفتی عبور می‌کند، بنابراین فقط آنتی‌بادی‌های IgG اختصاصی گروه‌های خونی می‌تواند سبب HDN شوند. سطح IgG در خون بندناف مشابه سطح آن در خون مادر است. تیتراژ IgG مادری منتقل شده به تدریج در خون نوزاد کاهش یافته و تقریباً ۳ ماه پس از تولد ناپدید خواهد شد. سرم نوزاد متولد شده حاوی مقادیر کمی از IgM با منشا جنینی است و تقریباً فاقد IgA است. تولید IgA و IgG در ۲-۱ ماهگی آغاز می‌گردد.

مولکول‌های ایمونوگلوبولین در همراهی با انواعی از مولکول‌های سیگنالینگ پیچیده‌ای در سطح سلول‌های B قرار دارند. هر کدام از این مولکول‌ها می‌تواند هدف داروهای ضدلنفوم و یا لوسمی قرار بگیرد. برای مثال مهارکننده‌های ضدپروتئین کیناز بروتون (BTK) در درمان CLL و MCL و نیز مهارکننده PI3 کیناز فرم دلتا در چندین اختلال لنفوئیدی مورد هدف درمانی قرار می‌گیرند (شکل ۱-۱۶).

لنفوسیت‌های T پپتیدهای عرضه شده در ارتباط با MHC را تشخیص می‌دهند. (شکل ۲-۱۶) مولکول‌های MHC I توسط تمام سلول‌های هسته‌دار بدن به‌جز سلول‌های زایا و اریتروسیت‌ها بیان می‌شوند. پپتیدهای شناسایی شده توسط لنفوسیت T در بیش‌تر موارد از پروتئین‌های تولید شده از درون سلول مشتق می‌شوند. بنابراین مولکول‌های MHC I شرایطی عالی در عرضه پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های ویروسی به دنبال عفونت داخل سلولی و ویروس را خواهند داشت.

بانک سوالات

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

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور

جامع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

الگوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع



دریافت نمونه‌ی کتاب به صورت رایگان



www.agkins.com

بانک سوالات

جمع آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به صورت فصل بندی شده

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور

جامع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

الگوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع



دریافت نمونه‌ی کتاب به صورت رایگان



www.agkins.com

بانک سوالات

جمع آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به صورت فصل بندی شده

سوالات تألیفی

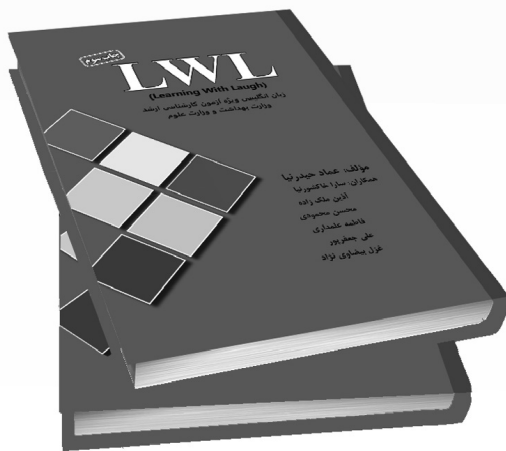
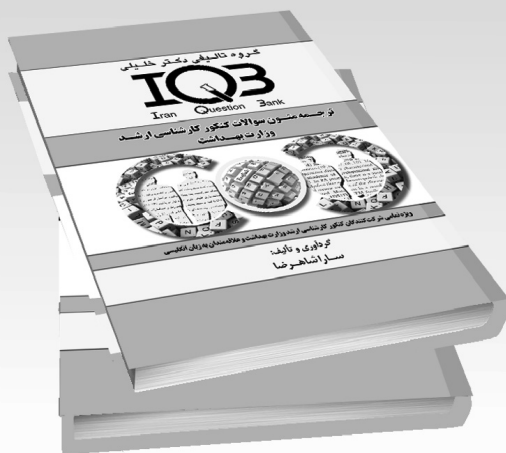
تألیف سوالات مشابه کنکور

جامع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

الگوریتم

چکیده ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع



دریافت نمونه ی کتاب به صورت رایگان



www.agkins.com

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی آناهید گستر خلیلی

نماینده	شماره تماس	نماینده	شماره تماس
اراک (آقای حسینی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۵۰	سیزوار (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 علیرضایی)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷
بروجرد (آقای احمدی‌صدر)	۰۹۱۹۶۸۵۳۱۱۶	کرمان (خانم ضحاتی‌یار)	۰۹۱۳۱۹۸۱۲۷۰
بم (خانم سرحدی‌نژاد)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۹	گرمانشاه (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



کتاب دانشگاهی، فنی و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی،

ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتاب نفیس

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

پاساژ فروزنده - طبقه همکف - پلاک ۳۳۱

تلفن: ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۷۵ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۴۹