

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْ نِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَ انْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بکشای 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 ساله ی 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، نتیجه ی این عمل نادرست، موجب رواج بی اعتمادی در جامعه و بروز پی آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می گردد.



جامع هماتولوژی

ویژه کلیه گرایش‌های کارشناسی ارشد، دکتری تخصصی و فلوشیپ

خون‌شناسی و بانک خون

مؤلفین:

دکتر قاسم فکوری‌زاد

«فارغ‌التحصیل دانشگاه علوم پزشکی تهران»

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

«دارای مدال نقره و دیپلم افتخار جشنواره اختراعات Geneva سونیس و مدال ملای جشنواره Zagreb کرواسی»

دکتر بهمن رازی

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

سرشناسنامه	: فکوری زاد، 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 فکوری زاد، بهمن رازی.
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری	: ۷۹۳ ص. : مصور، جدول، نمودار ؛ ۲۹×۲۲ س.م.
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 فکوری زاد . 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

مدیر فروش: ۰۹۱۲۵۵۰۸۵۸۹

مرکز فروش: ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶

ترکیبی از عشق و صبر

تقدیم به روح پاک برادرم

طلیحه 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 افتخار آفرین 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. این 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 عزیز 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، در نهایت 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

صفحه

فصل و عنوان

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

آزمون‌های اساسی در هماتولوژی

فصل

۱

آزمون‌های اساسی در هماتولوژی

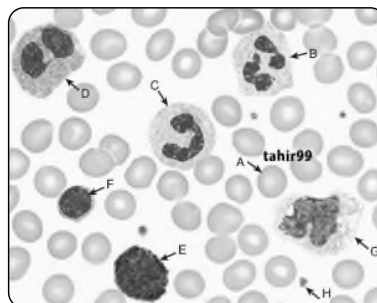
خون یک بافت پیوندی است که ماده بین سلولی آن را پلاسما می‌نامند

- 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 سانتریفیوژ 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
نوتروفیل‌ها	۱۲-۱۵	۳-۵ لوبه	ظریف/صورتی روشن	۶-۱۰ ساعت در خون	$1/8-7/5 \times 10^9/L$	محافظت در برابر باکتری، قارچ
مونوسیت‌ها	۱۲-۲۰	دندانه دار یا C شکل	فاقد گرانول	۲۰-۴۰ ساعت	$0-2 \times 10^9/L$	پیش ساز ماکروفاژ و محافظت در برابر باکتری، قارچ
ئوزینوفیل	۱۲-۱۵	دولوبه	قرمز/ صورتی تیره	روزها	$0/4-0/44 \times 10^9/L$	کشتن انگل‌ها و کرم‌ها، تعدیل التهاب موضعی
بازوفیل	۱۲-۱۵	دولوبه و S شکل	آبی تیره / بنفش	روزها	$0/01-0/1 \times 10^9/L$	تعدیل التهاب، آزاد سازی هیستامین طی آلرژی
T و B	۷-۹	نسبتاً گرد	فاقد گرانول	هفته‌ها یا سال‌ها	$1/5-3/5 \times 10^9/L$	لنفوسیت B: سنتز ایمنوگلوبین
	(در حال استراحت) ۱۲-۲۰ (فرم فعال)					لنفوسیت T: مقابله با ویروس‌ها، عملکردهای ایمنی
پلاکت						
پلاکت	۰,۳-۰,۵	فاقد هسته	—	۱۰ روز	$140-400 \times 10^9/L$	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: $4-6 \times 10^{12}/L$ خانم‌ها: $3/9-5/6 \times 10^{12}/L$	انتقال اکسیژن و دی اکسید کربن



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

آنالیزورهای خون شناسی

فصل

۲

- اصل مقاومت الکتریکی (Electrical Impedance)
 - پراکنش نور (Light Scatter)
 - رسانایی رادیوفرکانس (Radiofrequency Conductivity)
 - استفاده از آنزیم‌های سیتوشیمیایی یا واکنش سیتوشیمی (Cytochemistry)
- اساس کار سل کانترها

— اصول به کار گرفته شده توسط دستگاه‌های مختلف هماتولوژی

جدول ۱-۲

دستگاه	مقاومت الکتریکی	رسانایی	پراکنش نور	سیتوشیمی
Abbott	✓	✓	✓	-
ABx	✓	-	✓	✓
Siemensx	-	-	✓	✓
Coulter	✓	✓	✓	-
Sysmex	✓	✓	✓	-

— بخش‌های مختلف آنالیزور

جدول ۲-۲

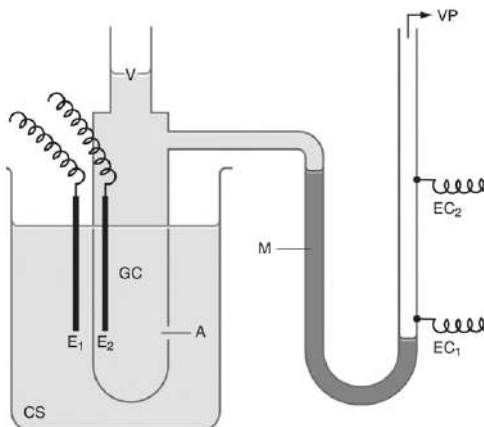
بخش‌های مختلف آنالیزور	عملکرد
بخش هیدرولیک	مقدار مشخصی از نمونه، برداشتن و اضافه کردن محلول‌های رقیق کننده و لیز کننده نمونه
بخش پنوماتیک	تولید فشار منفی با ایجاد خلاء برای باز و بسته کردن دریچه‌های دستگاه
سیستم الکترونیکی	تحلیل و پردازش اطلاعات جهت تبدیل به داده‌های هماتولوژی قابل خوانش و چاپ

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

- از روش‌های بسیار رایج در سل کانترها می‌باشد و اساس کار دستگاه‌های کولتر (Coulter) بوده و به عنوان اصل کولتر شناخته می‌شود
- شمارش و اندازه سلول‌ها بر اساس تغییرات در مقاومت تولید شده توسط سلول‌های نارسای 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 شیشه‌ای: GC) شکل در داخل چامبر شمارش قرار دارد که:

- از طریق یک روزنه (A) با قطر $100\mu m$ 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 ۱-۲- امپدانس الکتریکی که در آن تغییرات مقاومت الکتریکی به عنوان پالس ولتاژ شمارش می‌شوند (هنری، صفحه ۵۱۹)

کنترل کیفی در بخش هماتولوژی

فصل

۳

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 نتوبار اصلاح شده) هستند.
- کنترل کیفی به دو صورت طبقه بندی می‌شود.

- کنترل کیفی خارجی (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 (IQC) ← بررسی دقت
 - تکرارپذیری و دقت آزمایش‌های روزانه را کنترل می‌کند و دارای روش‌های گوناگونی است

اصطلاحات پایه

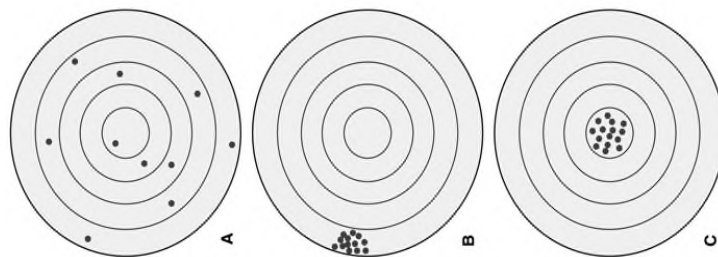
- تضمین کیفیت (Quality Assurance) ← مجموعه فعالیت‌های لازم برای اطمینان از برخورداری آزمایش از کیفیت قابل قبول
- شامل دو فرآیند

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 اندازه‌گیری‌های مکرر یک نمونه با مقدار واقعی آن ماده، که با روش‌های مرجع اندازه‌گیری شده است
- عدم صحت: (Inaccuracy)
 - تفاوت بین میانگین نتایج حاصله از اندازه‌گیری‌های مکرر یک نمونه با مقدار واقعی
 - شاخص ← (شاخص اندازه‌گیری Trueness (Bias)



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

توجه: مرکز سیل 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 سیل) گفته می‌شود صحت بیشتری دارند. ممکن است آنالیزوری تکرار پذیر باشد (دقت خوبی دارد) ولی برای جواب‌های صحیح کالیبر نباشد (صحت نداشته باشد).

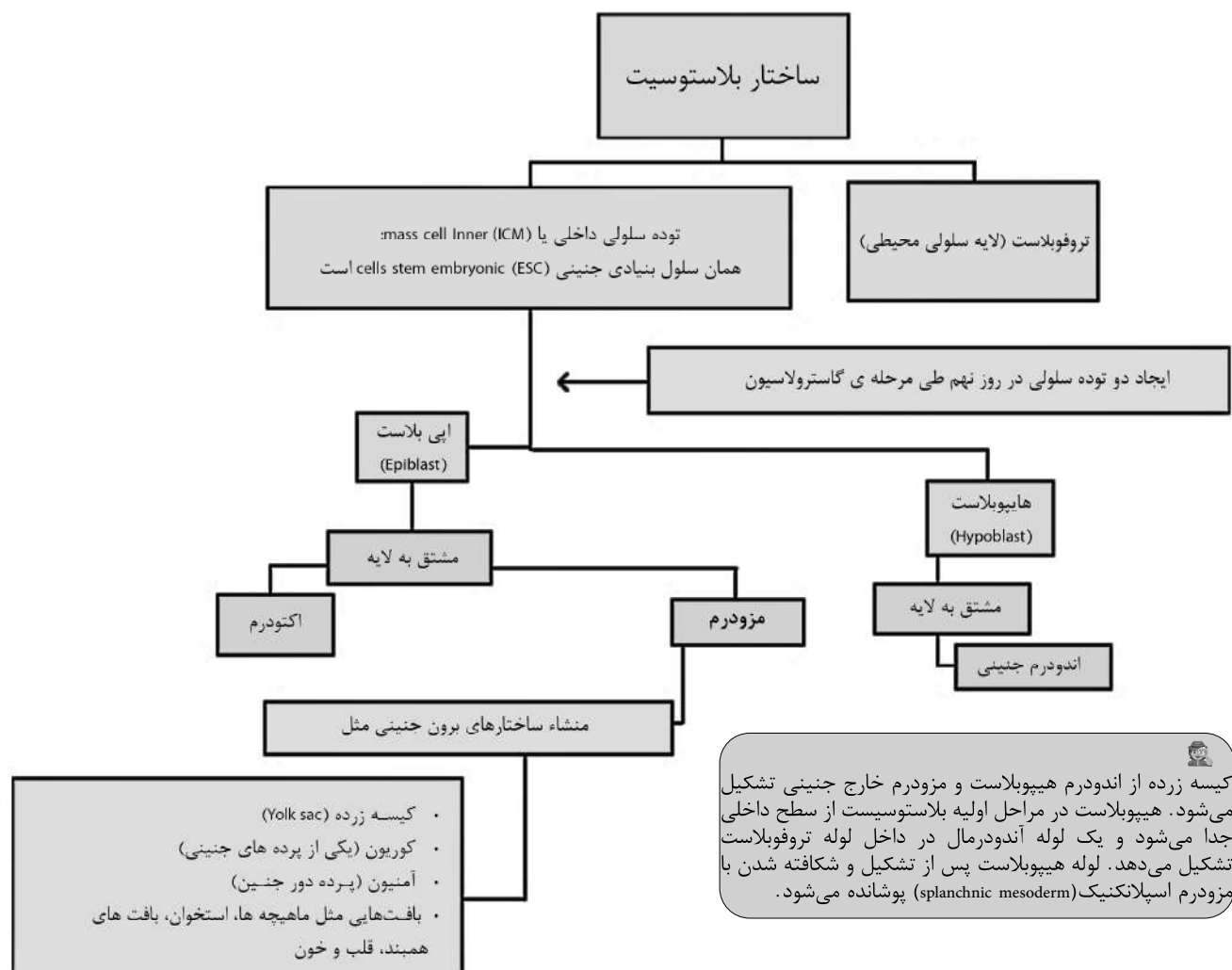
خون سازی یا هماتوپوئز

فصل

۴

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 تروفوبلاست متصل است.
- سیگنال‌ها در ایجاد مزودرم: ۴ BMP4 , Wnt3a , Nodal , $\text{Bone morphogenetic protein}$
- BMP4 گروهی از خانواده $\text{TGF-}\beta$ است که تکثیر (proliferation)، تمایز (differentiation)، آپوپتوز و تعیین سرنوشت سلولی را تنظیم می‌کند
- لایه مزودرمی که flk1 (fetal liver kinase) یا $\text{kinase domain-containing Receptor}$ (KDR) را بیان کند در نهایت به سلول مادر خون‌ساز (HSC) تبدیل می‌شود.
- سلول بنیادی خون‌ساز (HSC) از لایه مزودرمی Splanchnic منشا می‌گیرد (نیاز به سیگنال‌های BMP4 و Wnt3a)

فصل

گلوبل قرمز

۵

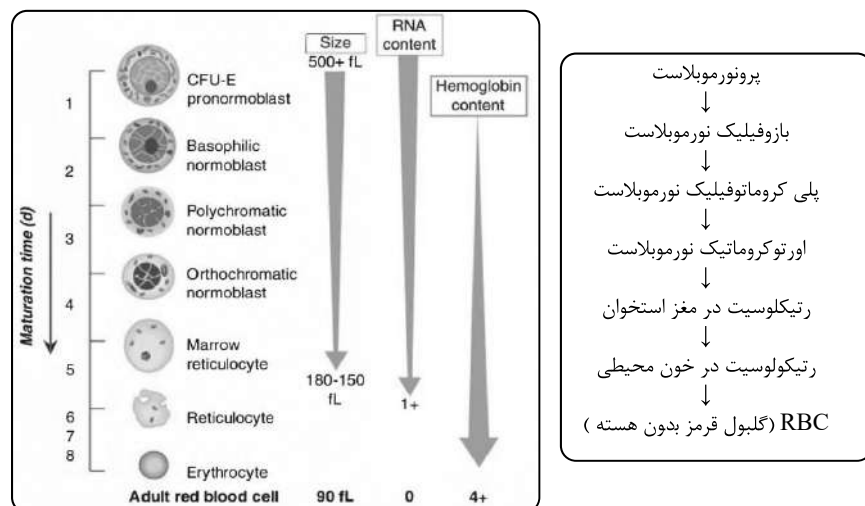
گلبول قرمز = اریتروسیت = گویچه قرمز = RBC

عملکرد

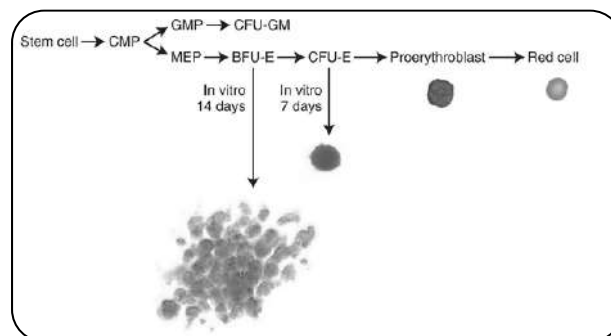
- اختصاصی و واقعی ← انتقال اکسیژن (O_2) به واسطه‌ی هموگلوبین از ریه به جایی که اکسیژن آزاد می‌شود (بافت‌ها).
- ثانویه ← بازگشت کربن دی اکسید (CO_2) به ریه‌ها

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 (پرواریتروبلست) 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-E زمان لازم است).



شکل ۵-۱- مراحل بلوغ گلبول قرمز (به تغییرات اندازه، محتویات RNA و Hb در طی بلوغ توجه کنید). در هر مرحله اندازه هسته و سلول کوچکتر و کروماتین هسته فشرده تر می‌شود و در نهایت هسته بیرون انداخته می‌شود و رنگ سیتوپلاسم به تدریج از بازوفیلیک به نارنجی - قرمز (صورتی) تغییر می‌کند (HILLMAN ۲۰۱۰ 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 ۱۴-۱۶ روز خوشه‌های (clusters) متعددی از گلبول‌های قرمز را کنار هم تولید می‌کند. Colony-forming unit-erythroid (CFU-E)

اختلالات گلوبول قرمز

فصل

۶

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٪ محدوده مرجع ← اکسیژن رسانی به بافت‌ها ← رخ دادن آنمی
- آنمی‌ها براساس معیارهای مختلف دارای طبقه‌بندی‌های متفاوتی هستند که دو مورد از این طبقه‌بندی‌ها در این جا شرح داده می‌شود:
- انواع آنمی }
 - نسبی: افزایش حجم پلاسما (توده گلبول قرمز ثابت است). مثال ← حاملگی، ماکروگلوبولینمی و فسانوردان پس از سفر فضایی
 - مطلق: کاهش توده گلبول قرمز ← واقعی غلظت Hb و HCT ← ایجاد هیپوکسی

جدول ۱-۶- 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
هر دو 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 ملاحظه‌ای 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 فاصله 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٪ محدوده 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 همراه کننده باشد، مثلاً
 - در هیپرولمی (↑حجم پلاسما) ← کاهش کاذب غلظت Hb و HCT
 - در هیپوولمی (↓حجم پلاسما) ← افزایش کاذب غلظت Hb و HCT

افزایش بار آهن
(Iron overload)
یا هموکروماتوز

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 در نتیجه عواقب کشنده (به ویژه بافت کبدی و قلبی) را در پی خواهد داشت.
- وقتی برای خانم‌ها قبل از یائسگی میزان فریتین سرم $< 200 \mu\text{g/dl}$ ، یا زمانی که در آقایان و خانم‌ها قبل بعد از یائسگی $< 300 \mu\text{g/dl}$ باشد.
- اشباع پایدار ترانسفرین $< 45\%$ نشان دهنده این است که ارزیابی‌های بیشتر نیاز است.

● دلایل افزایش شدید (گرانبای) آهن

● ۱- هموکروماتوز ارثی (اولیه)

- هموکروماتوز کلاسیک (هموکروماتوز HFE) $\leftarrow$ (type ۱)
- جهش هموژولین (HFE۲: Hemojuvelin) $\leftarrow$ (type ۲A)
- جهش هپسیدین (HAMP) $\leftarrow$ (type ۲B)
- هموکروماتوز بسیار شدید است (متوسط جذب آهن ۳/۵ میلی گرم)
- رخ دادن سیروز کبدی قبل از سی سالگی
- هموکروماتوز جوانان $\leftarrow$ (type ۲)
- a. اتوزم مغلوب $\leftarrow$
- جهش در گیرنده ۲ ترانسفرین (type ۳) $\leftarrow$ Non-HFE-associated
- هموکروماتوز مرتبط جهش ۱ DMT۱ (ژن SLC۱۱A۲) $\leftarrow$ وجود کم خونی، علائم نورولوژیک و گرانباری
- آترانسفرینمیا ارثی (Atransferrinemia)
- آسرولوپلاسمین (Aceruloplasminemia)

○ b. اتوزم غالب (type ۴A & ۴B)

- جهش Gain of function $\leftarrow$ گرانباری سیستمیک به علت $\leftarrow$
 - کمبود فروپورتین (ژن SLC۱۱A۳=SLC۴۰A۱)
 - جهش در فروپورتین (ژن SLC۴۰A۱): نقص خروج آهن (type ۴A)
- جهش Loss of function $\leftarrow$ گرانباری ماکروفاژ به علت $\leftarrow$
 - SLC۱۱A۳ (جهش در محل اتصال فروپورتین)
 - مقاوم شدن فروپورتین به هپسیدین (type ۴B)

جدول ۱-۷ 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)	اتوزم غالب، RE	متغیر	نادر
b۴	SLC۱۱A۳ (موتاسیون در محل اتصال برای هپسیدین)	اتوزم غالب، افزایش بار آهن پارانشیم	شدید	نادر

RE, reticuloendothelial, ژن SLC۱۱A۳ را به نام دیگر SLC۴۰A۱ هم می‌شناسند.

فصل

۸

اختلالات

هموگلوبین و همولیز

همولیز - اختلالات هوگلوبین

هموگلوبین از زنجیره‌های پلی پپتیدی 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 لیور).

تداوم ارثی هموگلوبین جنینی (HPFH) 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 تالاسمی 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 غیرطبیعی می‌شود، در تالاسمی‌ها زنجیره‌های گلوبین غالباً، 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 غیرطبیعی نمی‌باشد و مشکل اصلی که باعث مرگ پیش‌سازهای گلبول قرمز در بیماران تالاسمی می‌شود، رسوب زنجیره‌های اضافی در این 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.

فصل

٩

اٲوزينو فيل

اُئوزینوفیل (EOS)

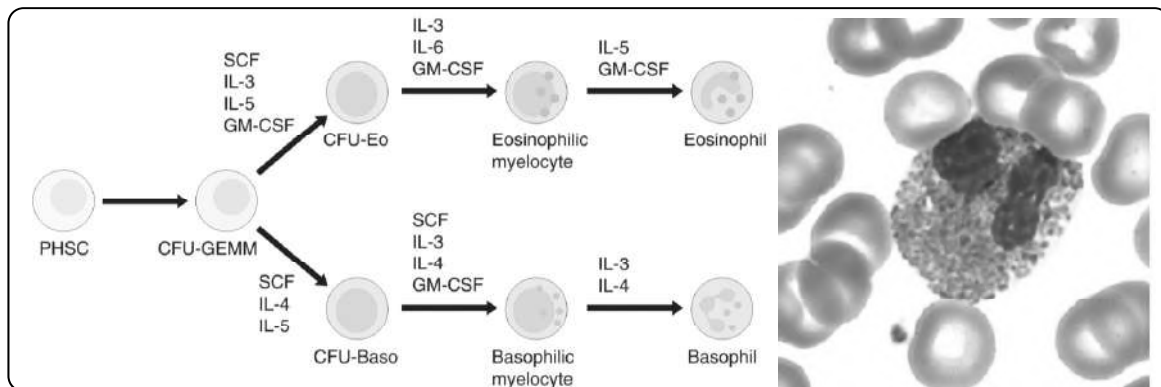
اُئوزینوفیل از جمله گلبول‌های سفیدی است که در مغز استخوان تولید می‌شود. مطالعات کشت در محیط آزمایشگاه نشان می‌دهد که در مغز استخوان یک سلول پیش ساز متعدد مجزا برای اُئوزینوفیل وجود دارد (CFU-EO) که با CFU-GM، CFU-G و CFU-M متفاوت است.

چند نکته

- زودرس‌ترین سلول قابل تشخیص به وسیله میکروسکوپ نوری در رده اُئوزینوفیلی ← میلوپیت
- مهمترین فاکتورهای رشد ← اینترلوکین‌های 3، 5 و IL-3، GM-CSF (فاکتور رشد کلونی‌های گرانولوسیتی-مونوسیتی)
- نام دیگر: هورمون تولید اُئوزینوفیل ← بلوغ انتهایی، فعالیت عملکردی و ممانعت از آپوپتوز EOS
- IL-5 بسیار مهم است
- منبع ← سلول‌های T کمکی (TH2) که در عفونت‌های انگلی تحریک می‌شود.

فاکتورهای نسخه برداری تولید EOS ← CEBP/α، CEBP/β، CEBP/ε

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 اُئوزینوفیل و بازوفیل

۳۸۰

A. تشخیص اُئوزینوفیل‌ها

- قطر متوسط ← ۱۳ میکرومتر
- هسته ← پلی مورفونوکلئور (شبیه نوتروفیل) که کمتر از هسته نوتروفیل رنگ می‌گیرد و معمولاً 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 اُئوزینوفیل‌ها

- به طور متوسط ۳٪ لکوسیت‌های بزرگسالان هستند
- بالاترین حد شمارش مطلق طبیعی روی گستره خون محیطی ← $0.6 \times 10^9/L$ یا ۶۰۰ در میکرولیتر مکعب
- بالاترین حد شمارش مطلق طبیعی در روش دستی یا دستگاهی ← $0.35 \times 10^9/L$ یا ۳۵۰ در میکرولیتر مکعب
- اُئوزینوفیلی ← ↑ تعداد اُئوزینوفیل‌ها در خون $0.4 \times 10^9/L$
- پایین‌ترین حد شمارش مطلق طبیعی در افراد سالم ← ۴۰ در میکرولیتر مکعب
- اُئوزینوپنی ← ↓ اُئوزینوفیل‌ها در خون

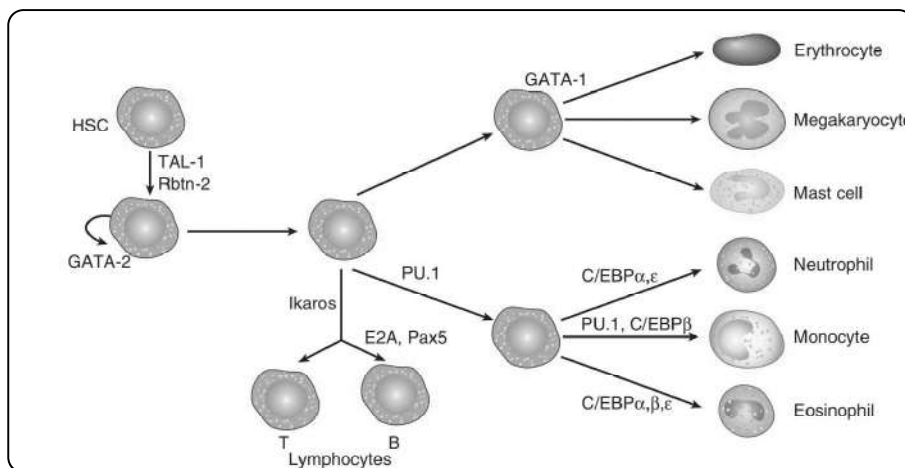
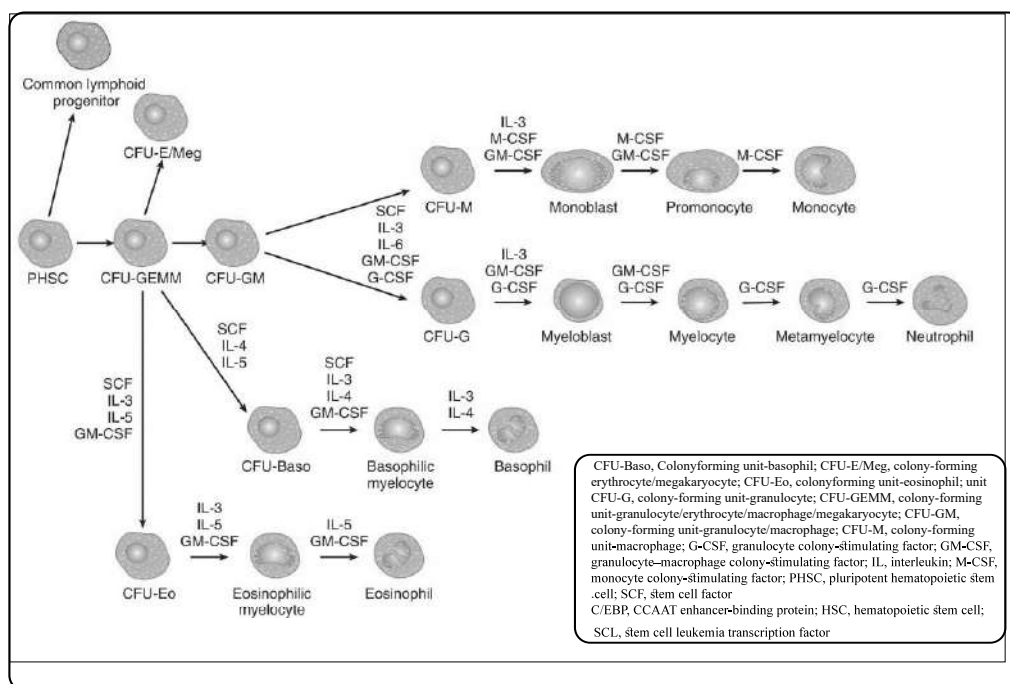
فصل

۱۰

نوتروپیل و لنفوسیت

نوترفیل (گرانولوسیت نوترفیلیک سگمانته)

سلول بنیادی خون ساز (HSC)، پیش سازهای چند توانه (MPP) را تولید می کند که این سلول به سلول مشترک لنفوئیدی (CLP) و سلول مشترک میلوئیدی (CMP) تبدیل می شود. CMP را CFU-GEMM می گویند زیرا قابلیت تولید رده گرانولوسیتی (G)، اریتروئیدی (E)، مگاکاریوسیتی (M) و مونوسیتی (M) را دارد. برای تولید رده اریتروئیدی، CMP دارای مارکرهای CD33 و CD34 است که CD33 روی سلول های اجدادی مونوسیتی و میلوئیدی وجود دارد و در ارتباط و پیام رسانی بین سلول ها نقش دارد. CFU-GEMM به دو سلول CFU-MEP و CFU-GM تقسیم می شود. CFU-ME در نهایت گلبول های قرمز یا پلاکت ها را تولید می کند و CFU-GM هم سلول های پیش ساز گرانولوسیت (CFU-G) و مونوسیت (CFU-M) را به وجود می آورد که به ترتیب با اثر فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت ها و مونوسیت (GM-CSF) میلو بلاست و مونوبلاست را ایجاد می کنند. آنچه سرنوشت سلول را تعیین می کند 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 }
 - 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 منشأ 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 (FLT-3, C-KIT) و فاکتورهای نسخه‌برداری هستند.

- سلول‌های غالب در بدخیمی
 - میزان تمایز
 - میزان تکثیر و آپوپتوز
 - خصوصیات بالینی
 - پاسخ به درمان

بدخیمی‌های خونی از جهات مختلف با هم متفاوت هستند ←

تعریف چند واژه

- لوسمی ← منشأ 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 ← منشأ 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 بی‌سر و صدا
دوره بیماری	هفته‌ها تا ماه‌ها	ماه‌ها تا سال‌ها
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 ملاحظه

طبقه‌بندی نئوپلاسم‌های گلبول‌های سفید

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

I. بدخیم‌های میلوئیدی

- لوسمی میلوئیدی حاد (AML)
- سندرم‌های میلودیسه‌پلاستیک (MDS)
- بدخیمی‌های میلوپرولیفراتیو (MPN)
- بدخیمی‌ها میلوئیدی و لنفوئیدی با همراه با انوزینوفیلی و ناهنجاری‌های PDGFRA, PDGFRB و FGFR3
- بدخیمی‌های میلوپرولیفراتیو/میلودیسه‌پلاستیک (MPN/MDS)

II. بدخیمی‌های لنفوئیدی

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

III. نئوپلاسم‌های سلول دندر تیک و هیستوسیت

← هیستوسیتوس سلول‌های لانگرهانس

فصل

۱۲

سندرم‌های MDS و
نئوپلاسم‌های MPN

سندرم‌های میلودیسلازی یا پیش سرطانی (Myelodysplastic syndromes (MDS))

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

– تکثیر و آپوپتوز همزمان ← خون‌سازی غیرموثر ← مغز استخوان هابیرسلولار با پان سیتوپنی خون محیطی (پارادوکس)

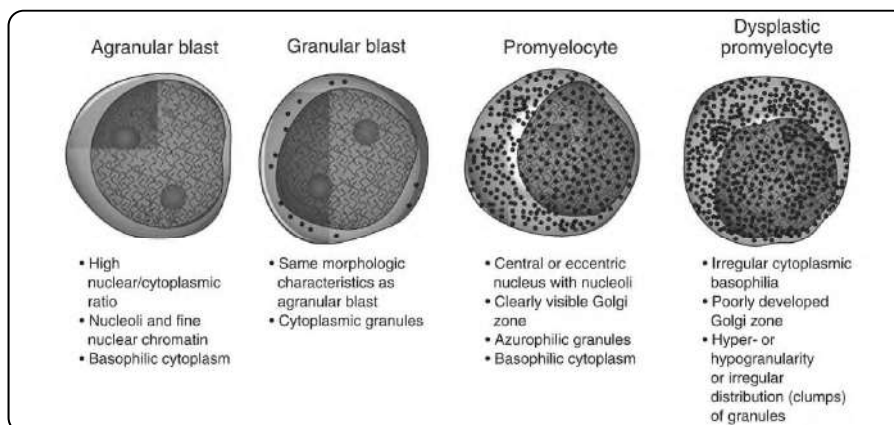
◆ نکته: به شکل‌های غیرطبیعی و ناهنجاری در رده‌های سلولی، تغییرات دیسپلاستیک گفته می‌شود.

- تغییرات دیسپلازی/ دیسپوئیز (اختلال در بلوغ) در BM و سیتوپنی در یک یا چند رده سلولی سه گانه خون‌ساز
- افزایش بلاست ← حداکثر ۱۹٪ ← بلاست $\leq 20\%$ در گروه لوسمی حاد میلوئیدی (AML) قرار می‌گیرد ← MDS یا پیش لوسمی
- جدول اختلالات خونی و تغییرات دیسپلازی در MDS (مکنزی + هافراند)

جدول ۱۲-۱ یافته‌های سندرم‌های دیسپلازی

یافته‌ها	ویژگی رده‌های اریتروئیدی	ویژگی رده‌های میلوئیدی	ویژگی رده‌های مگاکاریوسیتی
– خون محیطی	– آنمی، آنیزوسیتوز، دیمورفیسم – ماکروسیتوز، اوالوماکروسیتوز – بازوفیلیک استپلینگ، 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 کارپورکسی (Karyorrhexis) – چند هسته‌ای (Multiple nuclei) – پل بین هسته‌ای (nuclear bridge) (۲) – نقص تولید Hb (↑HbF) – وجود واکوئل در سیتوپلاسم پیش‌سازها – سیدروبلاستیک حلقوی (۳) – PAS + ← مانند اریترولوسمی (AML-M۶)	– گرانول‌های غیر طبیعی در پرومیلویت – افزایش گرانول و بلاست‌های بدون گرانول – عدم گرانول‌های ثانویه – اختلالات هسته‌ای (لوبولاسیون زیاد و نامنظم) – کاهش MPO و و فسفاتاز قلیایی – وجود آنور 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- مورفولوژی پیش‌سازها 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- پیش‌سازهای 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 پرومیلویت‌های تعریف شده در MDS

بدخیمی‌های
MPN/MDS

فصل

۱۳

نئوپلاسم‌های WHO MPN/MDS (2008) ← 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 اسپنومگالی و هیپاتومگالی 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 میلو مونوسیتی جوانان (JMML)
 - MPD/MDS غیرقابل طبقه‌بندی (MPD/MDS, U)
 - کم خونی مقاوم به درمان همراه با سیدروبلاست‌های حلقوی و ترموبوز شدید (RARS-T)
- جدول ۱-۱۳- نئوپلاسم‌های میلودیسیپلاستیک / میلوپرولیفراتیو

طبقه بندی	خون محیطی (PB)	مغز استخوان (BM)	ژنتیک	ایمنوفنوتایپ
CMML-۱	مونوسیتوز پایدار < $1 \times 10^9/L$ ، > ۵٪ بلاست (شامل پرومونوسیت)	بلاست (شامل پرومونوسیت) > ۱۰٪، دیسپلازی ۱ رده میلوئیدی	BCR/ABL-۱	CD۳۳ ⁺ , CD۱۳ ⁺ و لیزوزیم +، CD۶۴ ⁺ , CD۶۸ ⁺ , CD۱۴ ⁺ متغیر
CMML-۲	۵-۱۹٪ بلاست (شامل پرومونوسیت)	۱۰-۱۹٪ بلاست (شامل پرومونوسیت) یا هنگامی که آنور راد وجود دارد، از شمارش بلاست/ پرومونوسیت صرف‌نظر می‌شود.	BCR/ABL-۱	مشابه CMML-۱
aCML	لکوسیتوز (> ۱۰٪ مونوسیت)، > ۵٪ بلاست، ۲۰-۱۰٪ پرومیلویت، میلویت و متمایلویت	هیپرسلولار، بلاست > ۲۰٪، دیس گرانولوپوئز، گاهی دیس اریتروپوئز	BCR/ABL-۱	CD۳۳ ⁺ , CD۱۳ ⁺ ; MPO
JMML	مونوسیتوز پایدار < $1 \times 10^9/L$ ، > ۲۰٪ بلاست	هیپرسلولار، بلاست > ۲۰٪، دیس گرانولوپوئز، گاهی دیس اریتروپوئز	BCR/ABL-۱	مشابه CMML-۱
MPD/MDS, U	آنمی، لکوسیتوز و/ یا ترموبوسیتوز، بلاست > ۲۰٪	هیپرسلولار، تکثیر در هر یا همه رده‌های میلوئیدی	BCR/ABL-۱	تشخیصی ندارد

وقتی ائوزینوفیل‌ها از $1/5 \times 10^9/L$ 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-I پیش آگهی بدتری دارد ← سیر تهاجمی بیشتر و تبدیل سریع‌تر به لوسی حاد

۱- لوسمی میلو مونوسیتی مزمن (CMML) Chronic Myelomonocytic Leukemia

A. معیارهای تشخیصی

- بیماری کلونال استم سل است.
- کروموزم فیلادلفیا منفی و عدم فیوژن BCR-ABL1
- مونوسیتوز پایدار < $1 \times 10^9/L$ 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 استرا‌های غیر اختصاصی و واکنش شدید با آنتی لیزوزیم CD۶۸
- وجود دیسپلازی در یک و یا بیش از یک رده میلوئیدی
- وجود سیتوپنی در خون محیطی (آنمی، ترموبوسیتوپنی و یا نوتروپنی)
- نوتروفیلی همراه با اختلالات مورفولوژیکی
- اغلب مونوسیت‌های با ظاهر پلاسما سیتوئید حضور دارند.
- ممکن است افزایش بازوفیل و ائوزینوفیل نیز دیده شود.

فصل

۱۴

لوسمی‌های حاد

● رایج ترین سیستم های طبقه بندی لوسمی

● ۱- FAB (French-American-British)

- اساس ← مورفولوژی سلول ها در BM و PB، واکنش های سیتوشیمیایی بلاست ها، سطح آنزیم های سرم و ایمونوفنوتایپینگ
- تعریف FAB برای حاد بودن لوسمی ها ← مغز استخوان هایپرسلولار با بیش از ۳۰ درصد بلاست
- A. طبقه بندی لوسمی میلوئیدی حاد (AML) ← در ۸ گروه (M0 تا M7) طبقه بندی می شود.

جدول ۱-۱۴ طبقه بندی لوسمی میلوئیدی حاد

مورفولوژی مغز استخوان (BM) توضیحات	زیرگروه های AML در طبقه بندی FAB
■ بلاست ها فاقد مارکرهای سیتوشیمی و مورفولوژی میلوبلاست هستند ■ آنتی ژن های میلوئیدی و گاهی لنفوئیدی بیان می شوند	■ لوسمی میلوبلاستیک حاد با حداقل تمایز ← M۰
■ بلاست < ۳۰٪ و پراکسیداز +، پرومیلوسیت و دیگر فرم های بالغ میلوئید > ۱۰٪،	■ لوسمی میلوبلاستیک حاد بدون بلوغ ← M۱
■ بلاست < ۳۰٪ و پراکسیداز +، پرومیلوسیت و دیگر فرم های بالغ میلوئید < ۱۰٪، کمی آنور راد	■ لوسمی میلوبلاستیک حاد همراه با بلوغ ← M۲
■ پرومیلوسیت هیپرگرانولار با تعداد زیادی آنور راد (فاگوت سل)، واریانت M۳۷ هیپو (میکرو) گرانولار	■ لوسمی پرومیلوسیتیک حاد ← M۳
■ تمایز میلوئیتیک و مونوسیتیک آشکار، M۴ همراه با آنوزینوفیلی (M۴eo)	■ لوسمی میلو مونوسیتیک حاد کلاسیک ← M۴
■ غالب بودن مونوبلاست و پرومونوسیت	■ لوسمی مونوبلاستیک و مونوسیتیک حاد ← M۵
■ پیش سازهای دیسپلاستیک اریترئوئید همراه با میلوبلاست	■ اریترولوسمی ← M۶
■ غالب بودن بلاست رده های مگاکاریوسیت	■ لوسمی مگاکاریوسیتی حاد ← M۷

● B. طبقه بندی لوسمی لنفوئیدی حاد ← در سه گروه (L۱ تا L۳) طبقه بندی می شود

جدول ۲-۱۴ طبقه بندی لوسمی لنفوئیدی حاد

L3	L2	L1	طبقه بندی FAB
بزرگ با جمعیت یکدست (هموزن)	بزرگ با جمعیت های مختلف (هتروژن)	کوچک	اندازه سلول
منظم، گرد یا بیضی	نامنظم، شکاف دار و دندان دار	منظم	شکل
لکه های کوچک	پراکنده	فشرده	کروماتین
معمولا برجسته	۱-۲ عدد دیده می شود	کوچک و کم رنگ	هستک
به طور متوسطی فراوان	متغیر، اغلب فراوان	کم	مقدار
قوی	متغیر	کم تا متوسط	بازوفیلی
برجسته و رنگ آمیزی oil red مثبت است	متغیر	وجود ندارد	واکول

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

- اساس طبقه بندی ← خصوصیات بالینی، مورفولوژی، ایمونوفنوتایپینگ، 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٪ سلول های بلاست در خون یا مغز استخوان بیمار هنگام مراجعه بیمار
 } حضور ناهنجاری های 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 (فاز لوسمیک) 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 غالباً فنوتیپ بالغ تری را نسبت به لوسمی نشان می‌دهد. این لنفوم‌ها در نوجوانان و بزرگسالان نسبتاً شایع هستند و در مراحل بعدی هم بروز می‌کند. این بیماری معمولاً 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 پرومیلوسیتیک سلول T

لنفوم سلول T محیطی

لنفوم سلول بزرگ T آناپلاستیک

لنفوم سلول T ۷۵ 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.

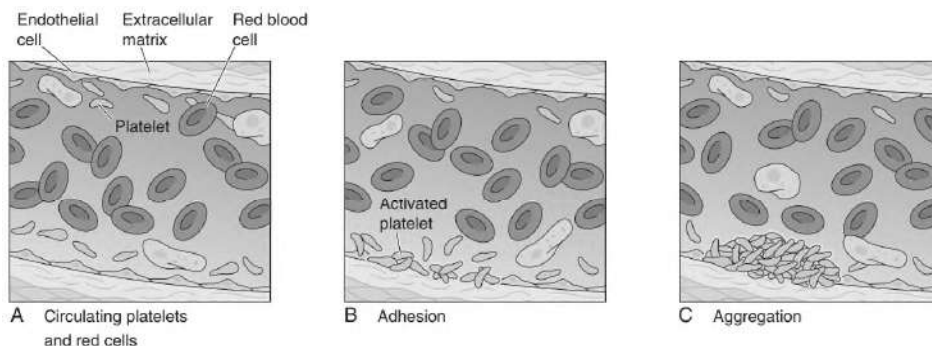
- **وظایف هموستاز**
- حفظ سیالیت و مایع بودن خون درون عروق
 - جلوگیری از هدر رفتن خون اضافی در زمان آسیب
 - فعالیت در زمان و مکان مورد نیاز
 - همکاری هماهنگ سلول‌های خونی و پروتئین‌های پلاسما ← جلوگیری از هدر رفتن و آشفتگی جریان خون
 - ایجاد تعادل بین مکانیسم‌های پروکواگولانت (انعقادی) و آنتی کواگولانت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

- **واکنش گره‌های هموستاز**
- پلاکت‌ها و دیگر سلول‌های خونی
 - دیواره عروق (خصوصاً لایه‌های اندوتلیال و ساب اندوتلیال)
 - فاکتورهای انعقادی و مهارکننده‌های آن‌ها
 - فاکتورهای حل کننده فیبرین (فیبرینولیز) و مهارکننده‌های آن‌ها
 - سایر پروتئین‌های پلاسما ← فاکتور ون ویلبراند (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
- پلاکت‌ها (در ادامه در مورد پلاکت بحث می‌شود)
 - (۱) درگیر بودن اجزا سلولی مانند:
 - 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 جراحات

- **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 گردش بسته به نام عروق جریان دارد و عروق در تنظیم فعالیت‌های فیزیولوژیکی این گردش نقش مهمی دارند.



شکل ۱۶-۱: 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 فیرینولیز

انعقاد خون (هموستاز ثانویه)

انعقاد خون شامل یک سیستم بیولوژیک تقویتی می‌باشد که پروتئین‌های پیش‌تاز موجود در گردش خون (فاکتورهای انعقادی) بر اثر پروتئولیز به‌صورت آبشاری فعال می‌شود و در نهایت منجر به افزایش ترومبین پلازما 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 بر گرفته و باعث پایداری بیش از حد آن‌ها می‌گردد.

سبزه فاکتور پلاسمایی شناخته شده که تحت عنوان فاکتورهای انعقادی خوانده می‌شوند

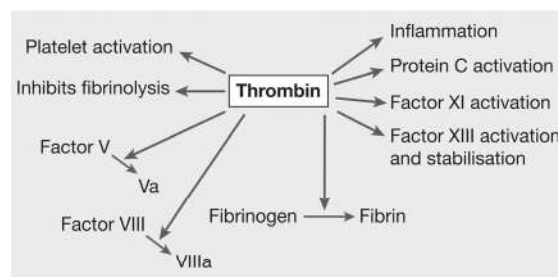
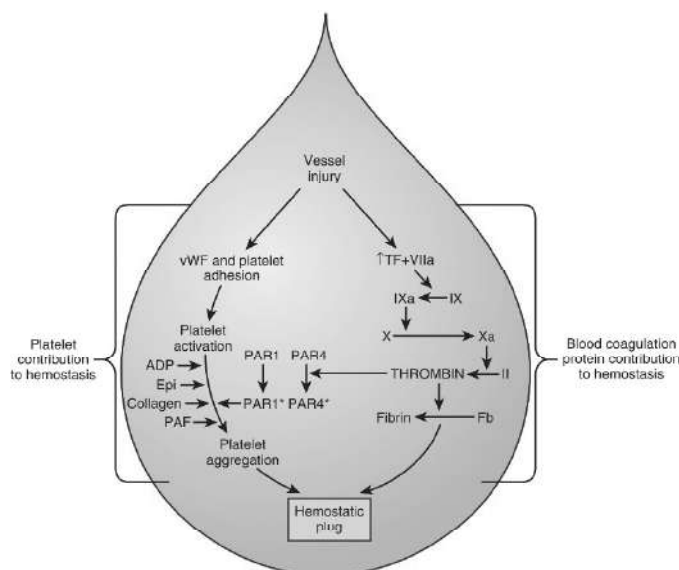
این فاکتورها را با نمادهای رومی نشان می‌دهند

این فاکتورها در حالت عادی غیرفعال بوده و در مواقع لزوم به‌صورت آبشاری فعال می‌شوند

حرف a نشان‌دهنده فعال شدن فاکتور انعقادی است

آسیب عروقی ← ظاهر شدن ترکیبات ساب اندوتلیال مثل:

- ۱- کلاژن ← اتصال به پلاکت با VWF، GPIIb/IIIa، GPVI، VWF ← فعال شدن و آزادسازی محتویات پلاکتی (هموستاز اولیه)
- ۲- فاکتور بافتی (TF) ← تشکیل کمپلکس با فاکتور VIIa فعال (VIIa) ← فعال کردن فاکتور IXa (IXa) ← فعال کردن فاکتور Xa (Xa) (FXa ← Xa) 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 XIII (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, fibrinogen; PAF, platelet-activating factor; PAR, protease-activated receptor.

♦ نکته: ترومبین با اتصال به گیرنده خود در سطح سلول‌های اندوتلیال باعث فعال شدن 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 گلانژمن، 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 ۱-۱۸- 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، اسکروزی	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 میلی‌متر
- 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 ۱ سانتی‌متر
- ۳) پورپورا
 - به معنای ارغوانی ← اشاره به همه‌ی کبودی‌های ناشی از اکیموز و پتشی
 - ضایعات بزرگتر از ۱۱ سانتی‌متر و کوچکتر از ۳ سانتی‌متر
- ۴) همتوم
 - جمع‌شدن خون زیرپوست سالم از یک منفذ رگی ← آبی یا ارغوانی رنگ ← برآمدگی جزئی ← درگیر کردن 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

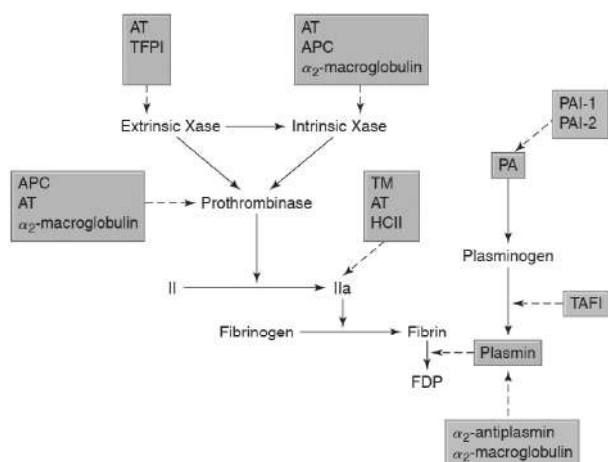
ترومبوفیلی (ترومبوز)

- ترومبوفیلی اصطلاحی جهت توصیف بروز اختلالات وراثتی یا اکتسابی سیستم هموستاز است که در نهایت منجر به ایجاد ترومبوز می شود
- در شرایط طبیعی مکانیسم های ضد انعقادی تشکیل لخته اضافی را کنترل می کنند و از ترومبوزهای وریدی جلوگیری می کنند
- اختلال عملکرد سیستم های اصلی تنظیم انعقاد خون منجر به حالت پاتولوژیکی می شود ← تشکیل بیش از حد لخته (ترومبوز)
- متشکل از پلاکت و فیبرین و تا حدی لکوسیت ها و اریتروسیت ها
- لخته
- ساختار اصلی ← پلاکت و فیبرین ← ایجاد توده های جامد و پلاگ (Plug)
- پلاک ← متشکل از لیپیدهای خارج سلولی، بافت همبند فیبروزی و سلول های کف آلود

تغییرات فیزیولوژیک شرکت کننده در برق آساز

- تغییرات ترومبوژنیک
 - صدمه / فعال شدن سلول های اندوتلیال
 - ظاهر شدن ساب اندوتلیال (از دست رفتن سلول های اندوتلیال)
 - فعال شدن پلاکت (آگونیست های در گردش، تعامل با ساب اندوتلیال)
 - فعال شدن پروتئین های انعقادی پلازما یا پلی مورفیسم (عوامل ایجاد تغییرات عملکردی)
 - پلی مورفیسم فاکتور V (V لیدن: Leiden) ← کاهش تخریب فاکتور v توسط پروتئین C فعال (APC)
 - پلی مورفیسم 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 خونسازی به جفت (از عوارض بارداری)
- از دست رفتن مکانیسم های حفاظتی
 - رها شدن فاکتورهای آنتی ترومبین از اندوتلیوم سالم (پروستاسیکلین، نیتریک اکسید)
 - خنثی سازی فاکتورهای انعقادی فعال شده با ترکیبات اندوتلیوم (ترومبومودلین، هپارین سولفات)
 - مهار فاکتورهای انعقادی فعال شده با رخدادهای طبیعی مهارکنندهای پروتئازی پلازما (آنتی ترومبین، TFPI و هپارین کوفاکتور ۲)
 - تخریب فاکتورهای انعقادی با پروتئازهای مهارکننده (APC)
 - رقیق شدن فاکتورهای فعال شده لخته و جدا شدن پلاکت اگر بگه شده با جریان خون پیوسته
 - شکستن ترومبوز فیبرینی با سیستم فیبرینولیز

- ناشی از ایسکمی و انسداد عروق یا آمبولی لخته است.
- علائم بالینی
- عملکرد بیماری زایی خود را در انفارکتوس های قلبی، بیماری عروق مغزی، بیماری شریان های محیطی آمبولی ریه (PE) و ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) نشان می دهند.



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

فصل

۲۰

درمان ضد ترومبوزی

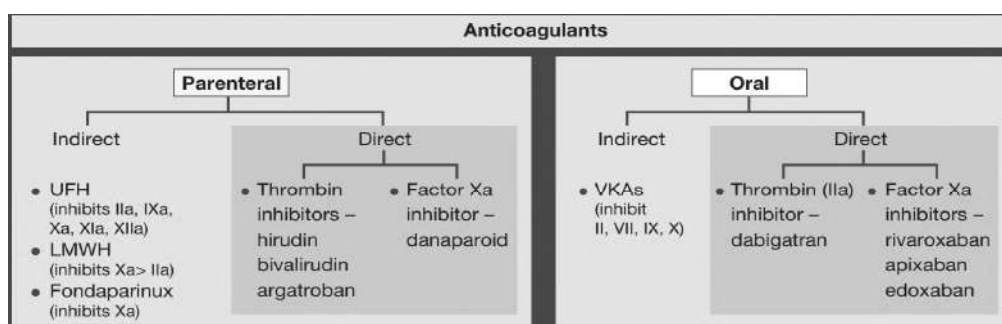
داروهای ضد انعقاد / ضد ترومبوز جراحی‌های

- 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 سکنه قلبی و سکنه مغزی
 - در بیماران مبتلا به آمبولی شریانی‌های محیطی
 - پیشگیری در عود ترومبوآمبولی وریدی (VTE)
 - b. عوامل ضد انعقادی ←
 - پیشگیری و درمان VTE
 - پیشگیری از سکنه مغزی و آمبولی شریانی محیطی در بیماران مبتلا به فیبریلسیون 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 کننده‌های مستقیم
 - مهار کننده‌های ترومبین (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

منابع

- **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. McKenzie**
- **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**

جامع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

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

الگوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



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

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

باکتری‌شناسی



شیمی عمومی آلی



بیوشیمی



سلولی مولکولی



ژنتیک



IQB
Iran Question Bank



کتاب جامع
دکتر خلیلی



الگوریتم
میانبر

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

باکتری‌شناسی



سلولی مولکولی



خون‌شناسی



بیوشیمی



ایمنی‌شناسی



IQB
Iran Question Bank



به‌زودی



به‌زودی

کتاب جامع
دکتر خلیلی



الگوریتم
میانبر

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

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

ویروس‌شناسی

سلولی مولکولی

قارچ‌شناسی

باکتری‌شناسی

انگل‌شناسی

ایمنی‌شناسی

بیوشیمی



IQB
Iran Question Bank



به زودی



**کتاب جامع
دکتر خلیلی**



**الگوریتم
میانبر**

مجموعه کتاب‌های زبان انگلیسی گروه تألیفی دکتر خلیلی



دریافت نمونه‌ی کتاب به صورت رایگان



www.agkins.com

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی آناهید گستر خلیلی

شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی
۰۹۱۰۱۷۱۱۸۷۲	سبزوار (آقای شریفان)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۵۰	اراک (آقای حسینی)
۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۱	شاهرود (آقای سلمانی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸	اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)
۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹	شهرکرد (خانم تقی‌پور)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱	ارومیه (آقای آرمیون)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲	شیراز (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲	اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)
۰۹۱۹۳۷۱۳۷۴۲	فسا (خانم شعبانی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰	اصفهان (آقای کیانی)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹	قزوین (خانم چگینی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	اهواز (آقای دکتر رضازاده)
۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷۱	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	۰۹۱۹۰۹۸۰۳۱۸	ایلام (آقای دکتر بوچانی)
۰۹۱۳۱۹۸۱۲۷۰	کرمان (خانم ضمانتی‌یار)	۰۹۱۹۶۸۵۳۱۱۶	بروجرد (آقای احمدی‌صدر)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۹	بم (خانم سرحدی‌نژاد)
۰۹۱۹۵۳۷۱۸۹۰	کوهدشت (خانم یاریان)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳	بیرجند (آقای دکتر بهروان)
۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۷	گرگان (آقای شاه‌علی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷	تبریز (خانم عاصمی‌زاده)
۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹	مراغه (آقای صمدی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶	جهرم (آقای یاعلی جهرمی)
۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۴	مشهد (خانم دکتر شجاعی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۰	جیرفت (خانم دکتر محمدی)
۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹	میاندوآب (آقای صمدی)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸	خرم‌آباد (خانم میر)
۰۹۱۹۶۳۵۰۷۶۸	نیشابور (آقای موسوی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳	رشت (خانم تنها)
۰۹۱۹۵۷۳۳۲۸۴	هرمزگان (آقای زارعی)	۰۹۱۹۶۸۲۹۲۸۰	رفسنجان (آقای یوسفی)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۵	همدان (آقای سوری)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۵	زاهدان (آقای مهمان‌دوست)
۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۴	یاسوج (آقای مرتضوی)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱	زنجان (خانم دکتر هوشیار)
۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳	یزد (خانم آزاد)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴	ساری (آقای دکتر اکبری)

بانک کتاب ناهید



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

✓ جامع‌ترین بانک کتاب

✓ تحویل روزانه

✓ ارسال به تمامی نقاط کشور

✓ سفارش کتاب به صورت 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: ۶۶۴۸۹۳۷۵ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۴۹ - ۰۲۱