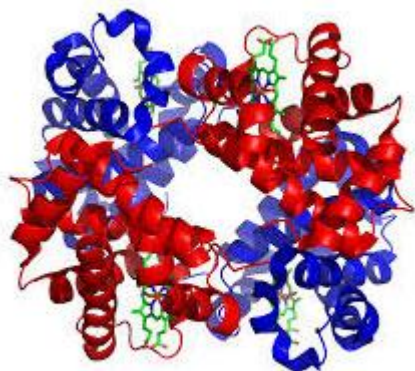


هموگلوبین



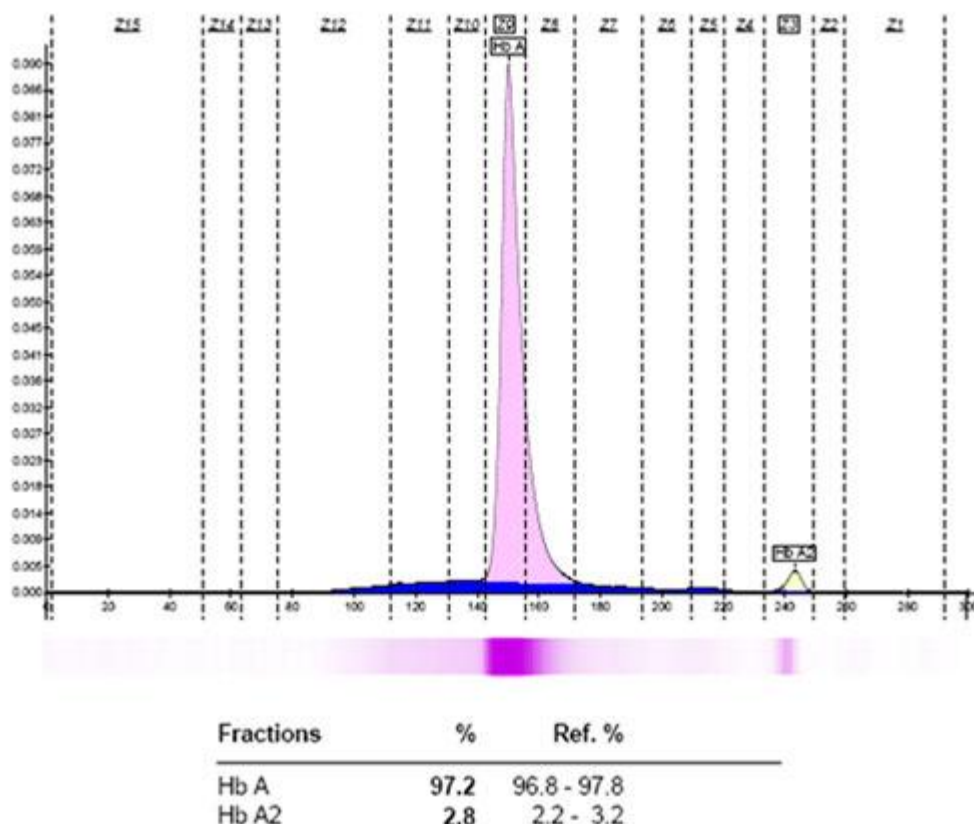
خون ما از بالغ بر میلیاردها سلول ساخته شده است، از این بین گلبول های قرمز خون دارای هموگلوبین هستند. هموگلوبین پروتئینی حاوی آهن است که مسئول حمل اکسیژن به سراسر بدن می باشد. فرم های مختلفی از هموگلوبین وجود دارند که می توانند در خون یافت شوند.

فرمهای طبیعی هموگلوبین شامل موارد زیر است:

معمول ترین شکل هموگلوبین در انسان هموگلوبین A نامیده می شود. هموگلوبین A از زنجیره های پروتئینی تحت عنوان زنجیره آلفا و زنجیره بتا ساخته می شود. هموگلوبین A دو زنجیره آلفا و دو زنجیره بتا دارد.

دیگر فرم رایج هموگلوبین، هموگلوبین A2 می باشد که از دو زنجیره آلفا و دو زنجیره دلتا تشکیل شده است. هموگلوبین A2 در مقایسه با هموگلوبین A نسبت کمتری از هموگلوبین موجود در گلبول های قرمز را به خود اختصاص می دهد و معمولا بین 2.2٪ تا 3.2٪ از هموگلوبین را شامل می شود.

فرم رایج دیگر هموگلوبین F می باشد که مقدار آن حتی از هموگلوبین A2 هم کمتر است و از دو زنجیره آلفا و دو زنجیره گاما تشکیل شده است. هموگلوبین F، هموگلوبین اصلی در طی مرحله رشد جنینی است که پس از تولد میزان آن به مرور کاهش می یابد تا به مقدار آن در بالغین که 1٪ تا 2٪ هموگلوبین کل است برسد. بیشتر افراد تنها همین سه فرم اصلی هموگلوبین را دارند.

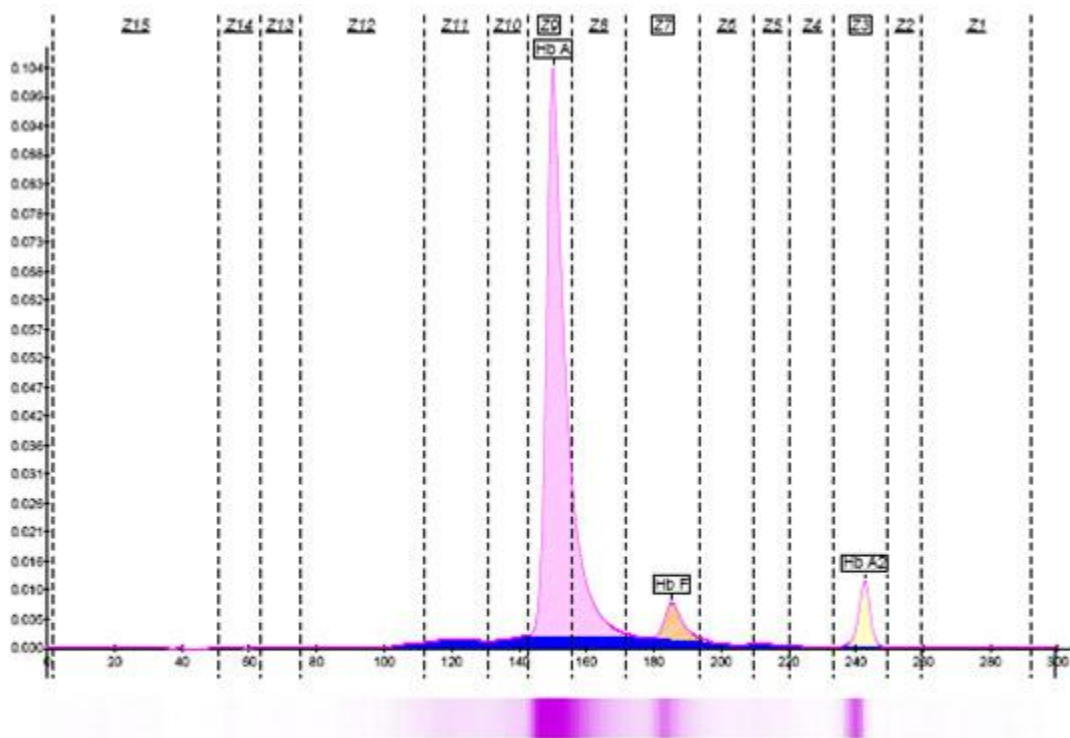


تغییرات ژنتیکی و واریان های هموگلوبین

گاهی اوقات تغییراتی که در زنجیره پروتئین های سازنده هموگلوبین رخ می دهد موجب پیدایش تیپ های دیگر علاوه بر سه فرم اصلی می شود. اگر این تغییرات به نحوی باشد که فرم تشکیل هموگلوبین را تغییر دهد، تحت عنوان واریان های هموگلوبین شناخته می شوند. بیش از 500 واریان مختلف هموگلوبین در سراسر جهان شناسایی شده است. اغلب این واریان ها در اثر جهش های ژنتیکی در ساختار زنجیره بتا ایجاد می شوند، هر چند این تغییرات می توانند هر زنجیره پروتئینی دیگری را که در ساختار هموگلوبین حضور دارد تحت تاثیر قرار دهد. بسیاری از واریان های هموگلوبین در عملکرد هموگلوبین تاثیری ندارند.

گاهی بدن یکی از زنجیره های پروتئینی مورد نیاز برای تولید هموگلوبین را کمتر از میزان نیاز بدن تولید می کند. در این شرایط بدن همچنان قادر است سه فرم معمول هموگلوبین را بسازد ولی گلبول های قرمز خون معمولاً کوچکتر از حالت عادی هستند. به این قبیل تغییرات در ساخت هموگلوبین تالاسمی اطلاق می شود.

تولید کاهش یافته یک زنجیره گلوبین تعادل بین میزان زنجیره آلفا و بتا را بر هم زده و موجب ایجاد فرم غیر طبیعی هموگلوبین (در تالاسمی آلفا) یا افزایش ترکیبات کمتر رایج هموگلوبین از قبیل هموگلوبین A2 یا هموگلوبین F (در تالاسمی بتا) می شوند.



Fractions	%	Ref. %
Hb A	88.4	L
Hb F	5.5	H
Hb A2	6.1	H

جهش های ژنتیکی در ژن هموگلوبین موجب ایجاد تغییر در پروتئین گلوبین می گردند که منجر به ایجاد هموگلوبین هایی با ساختار متفاوت می شود. از میان این تغییرات هموگلوبین S (که موجب بیماری سلول داسی می شود) یا کاهش تولید زنجیره گلوبین (تالاسمی) را می توان نام برد.

چهار ژن زنجیره آلفا را کد می کنند و برای هر کدام از زنجیره های بتا، دلتا و گاما نیز دو ژن وجود دارد. جهش ممکن است در ژن کد کننده هر کدام از زنجیره های آلفا و بتا رخ دهد. شایع ترین حالت مرتبط با اختلال در زنجیره آلفا، تالاسمی آلفا است. شدت این حالت ها با تعداد ژن های معیوب ارتباط دارد.

جهش در ژن بتا عمدتاً به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. این به این معناست که فرد باید دو ژن معیوب (یکی از هر کدام از والدین) به ارث ببرد تا دچار بیماری‌های مرتبط با تغییر هموگلوبین گردد. وقتی که فرد دارای یک ژن طبیعی و یک ژن غیر طبیعی برای زنجیره بتا باشد برای هموگلوبین غیر طبیعی هتروزیگوت است و ناقل نامیده می‌شود. ژن معیوب می‌تواند به فرزندان منتقل گردد ولی معمولاً در سلامت فرد ناقل تأثیری ندارد.

اگر دو ژن غیر طبیعی بتا از یک نوع به ارث برسند، فرد هموزیگوت است. فرد دچار بیماری مربوطه گردیده و علائم آن را بروز می‌دهد. شدت بیماری بسته به جهش ژنتیکی از فردی به فرد دیگر متفاوت است. این فرد یک نسخه از ژن معیوب را به فرزندان منتقل خواهد کرد.

اگر دو ژن معیوب مربوط به دو فرم مختلف زنجیره بتا به ارث برسند، فرد هتروزیگوت دو گانه یا هتروزیگوت مرکب خواهد بود. این فرد علائم مربوط به هر دو واریان هموگلوبین را که دارد نشان داده و یک ژن معیوب به فرزندان منتقل خواهد نمود.

سلول‌های قرمز خون که حاوی هموگلوبین غیر طبیعی هستند ممکن است به خوبی اکسیژن را منتقل نکنند و یا زودتر از موقع تخریب شده و آنمی همولیتیک ایجاد نمایند. چند صد واریان هموگلوبین شناسایی شده است، هرچند فقط تعداد کمی از آنها رایج بوده و اهمیت بالینی دارند.

برخی از انواع رایج هموگلوبین شامل هموگلوبین (داسی شکل) که موجب ایجاد گلبول‌های قرمز با شکل غیر طبیعی (داسی شکل) که عمر کوتاه‌تری نسبت به فرم طبیعی دارند. هموگلوبین C که موجب آنمی همولیتیک خفیف می‌شود و هموگلوبین E که ممکن است هیچ علامتی نداشته باشد یا علائم خفیف ایجاد کند.

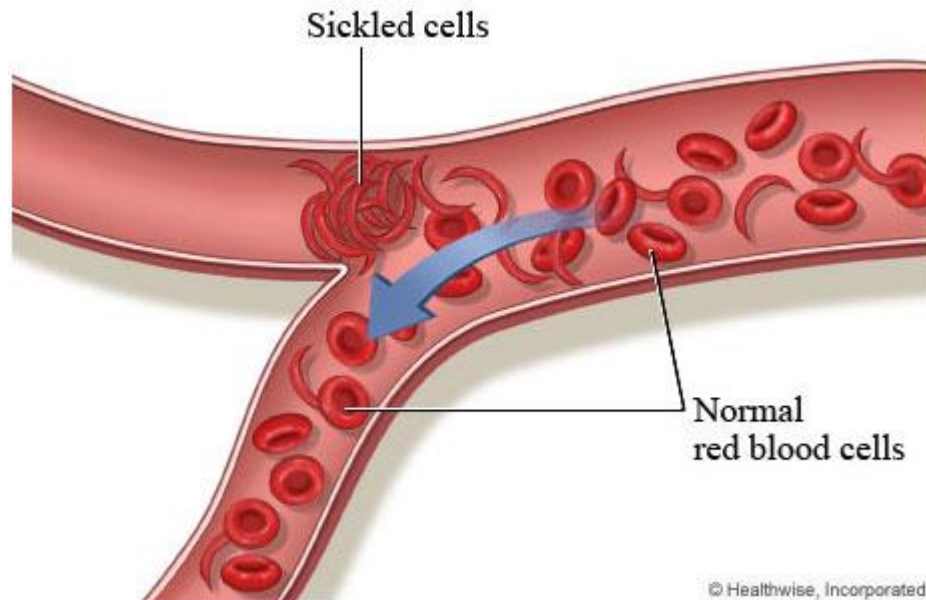
واریان‌های هموگلوبین

چند صد فرم غیر طبیعی هموگلوبین (واریان‌های هموگلوبین) شناسایی شده‌اند ولی تنها برخی شایع هستند و اهمیت بالینی دارند.

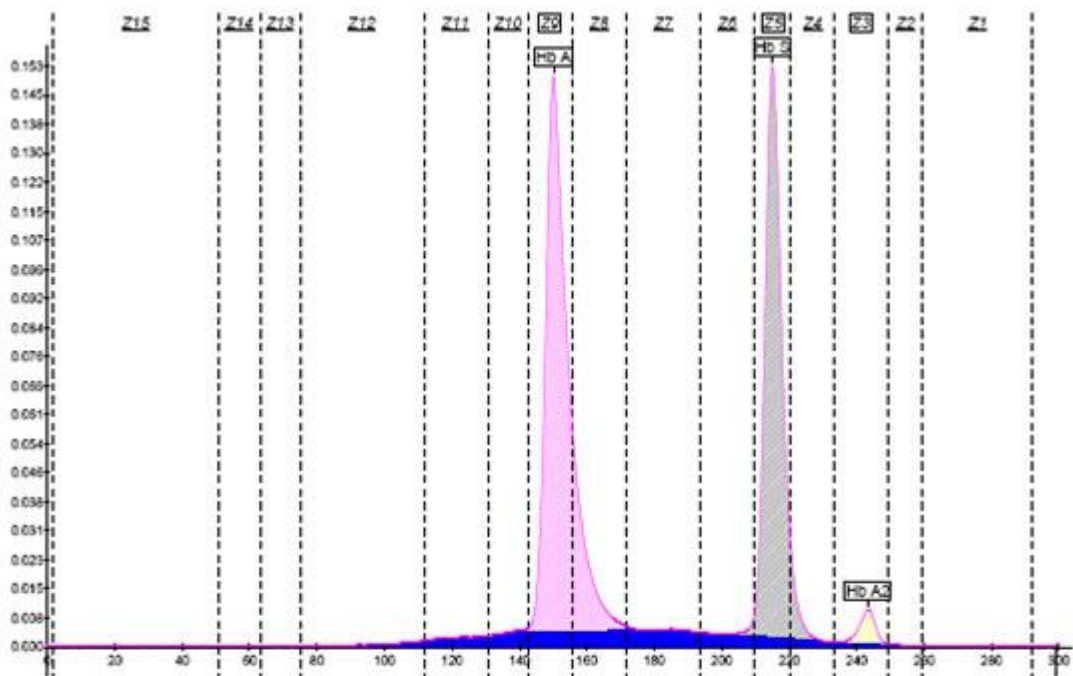
واریان‌های شایع هموگلوبین

هموگلوبین S: هموگلوبین اصلی در افراد مبتلا به بیماری سلول داسی (به عنوان آنمی سلول داسی نیز شناخته می‌شود) است. افراد مبتلا به این بیماری دو زنجیره غیر طبیعی S و دو زنجیره طبیعی آلفا دارند. حضور هموگلوبین S موجب شکل غیر طبیعی (داسی شکل) گلبول‌های قرمز در شرایط کمبود اکسیژن (مانند ورزش و

یا عفونت ریه) می شوند. گلبول داسی سفت است و می تواند موجب انسداد عروق ریز خونی گردد. که این انسداد درد ایجاد کرده و گردش خون معیوب و کاهش اکسیژن رسانی را سبب می شود و نیز عمر گلبول قرمز نسبت به فرم بیعی کوتاه تر است.

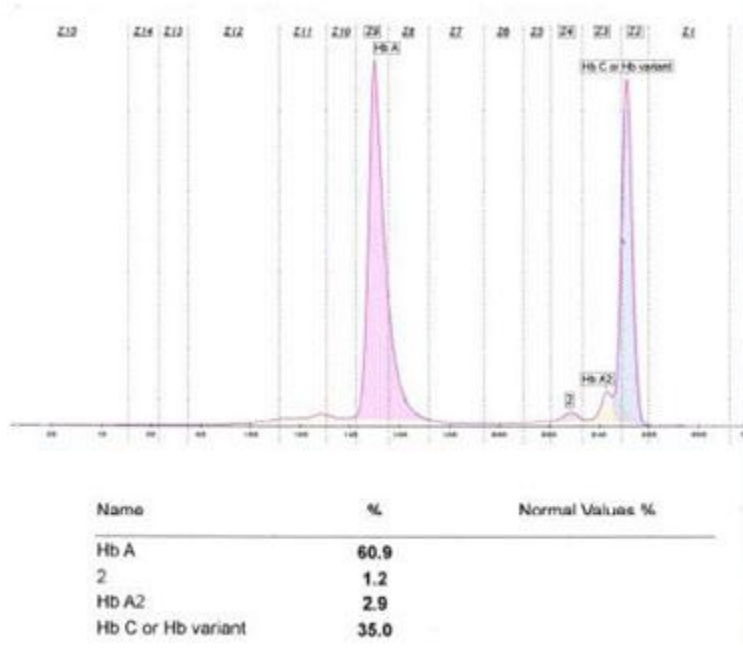


یک زنجیره S که به عنوان صفت S(Trait) شناخته می شود در 8٪ از آمریکایی آفریقایی ها وجود دارد و به ندرت علامت خاصی ایجاد می کند مگر اینکه با سایر جهش های هموگلوبین از قبیل هموگلوبین C یا بتا تالاسمی ترکیب شود.

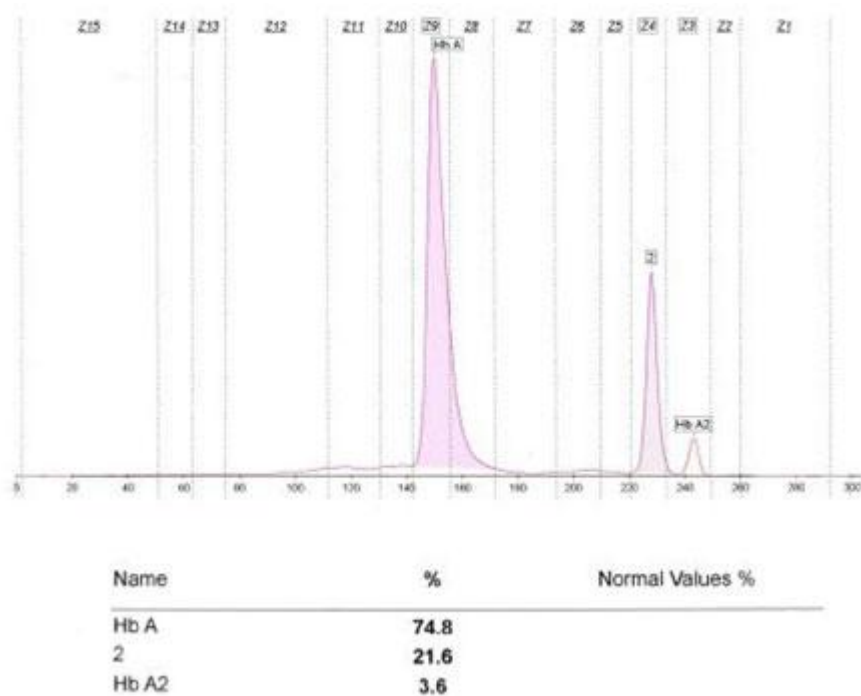


Fractions	%	Ref. %
Hb A	55.2	
Hb S	42.5	
Hb A2	2.3	

هموگلوبین C: افرادی که یک نسخه از هموگلوبین C دارند به عنوان صفت هموگلوبین C شناخته می شوند و معمولاً بدون علامت هستند. بیماری هموگلوبین C که در افراد هموزیگوت مشاهده می شود، یعنی افرادی که دو نسخه از زنجیره C دارند) نادر است و بیماری خفیفی ایجاد می کند. این حالت موجب میزان خفیفی از آنمی همولیتیک می شود و به صورت خفیف تا متوسط موجب بزرگ شدن طحال می گردد.

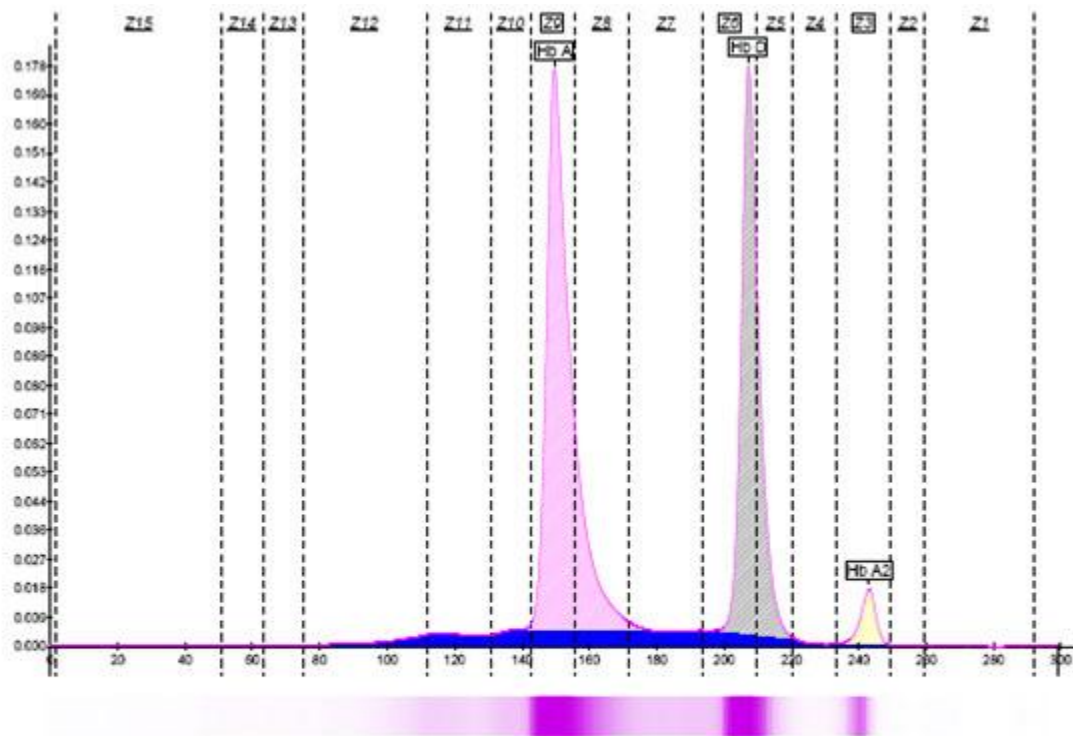


هموگلوبین E: هموگلوبین E از شایع ترین واریان های هموگلوبین بتا در جهان است و شیوع زیادی در جنوب شرق آسیا دارد. افراد هموزیگوت برای هموگلوبین E معمولا آنمی همولیتیک خفیف دارند و گلبول های قرمز کوچک (میکروسیت) در خون آنها یافت می شود و طحال نیز به طور بزرگ شده است. یک ژن هموگلوبین E هیچ علامتی ایجاد نمی کند مگر اینکه با سایر جهش ها از قبیل تالاسمی بتا ترکیب گردد.



واریان های کمتر رایج

تعداد زیادی واریان دیگر نیز وجود دارند که برخی خاموش (هیچ علامتی ایجاد نمی کنند) هستند در حالی که برخی روی عملکرد و پایداری مولکول هموگلوبین تاثیر گذارند. هموگلوبین D، هموگلوبین G، هموگلوبین J، هموگلوبین M، CONSTANT SPRING هموگلوبین (جهش در زنجیره آلفا که فرم غیر طبیعی طویل زنجیره آلفا را ایجاد می کند و موجب ناپایداری هموگلوبین می گردد) مثال هایی از این موارد هستند. سایر موارد شامل موارد زیر است:



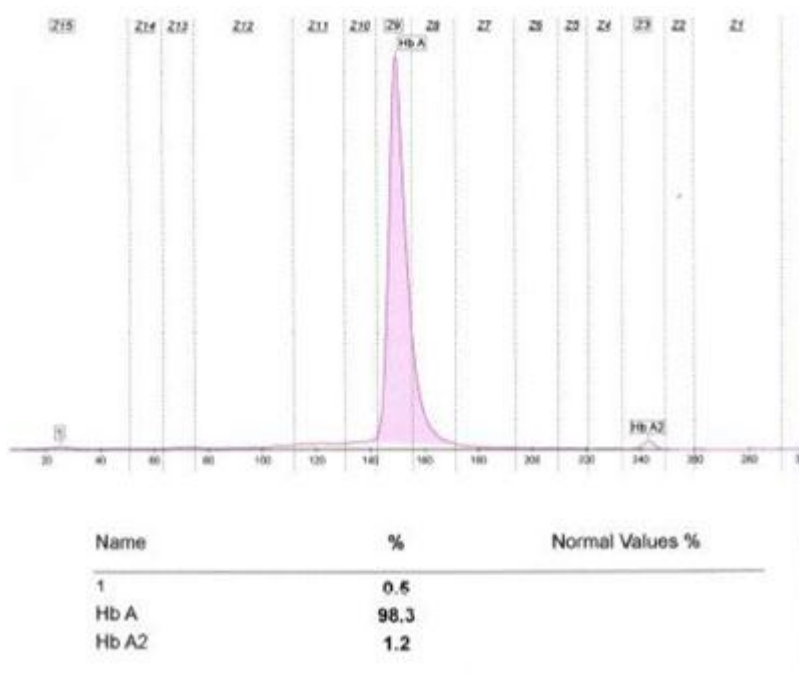
Fractions	%	Ref. %
Hb A	55.7	
Hb D	40.9	
Hb A2	3.4	

هموگلوبین F: هموگلوبین F هموگلوبین اصلی جنین است که مسئول حمل اکسیژن در فشار کم اکسیژن است. تولید هموگلوبین F پس از تولد به شدت کاهش می یابد و در 1 تا 2 سالگی به میزان آن در بزرگسالان

می رسد. در برخی بیماری های مادر زادی و بتا تالاسمی مقدار آن افزایش می یابد. در افراد مبتلا به آنمی سلول داسی و تالاسمی بتا-سلول داسی نیز مقدار آن به بیش از مقادیر طبیعی افزایش می یابد.

اگر در مبتلایان به بیماری سلول داسی میزان هموگلوبین F افزایش یابد فرم خفیف تری از بیماری ایجاد می شود را که هموگلوبین F از داسی شدن گلبول ها جلوگیری می کند. هموگلوبین F در موارد نادری تحت عنوان هموگلوبین جنینی ارثی پایدار (HPFH) افزایش می یابد و در این افراد میزان هموگلوبین F بدون هیچ علامت بالینی بالاست.

هموگلوبین H : این نوع هموگلوبین یک فرم غیر طبیعی هموگلوبین است که در برخی موارد تالاسمی آلفا اتفاق می افتد و از چهار زنجیره بتا تشکیل شده است و در اثر فقدان شدید زنجیره آلفا تولید می شود. هرچند زنجیره بتا طبیعی است ولی هموگلوبین H عملکرد طبیعی ندارد و میل ترکیبی آن به اکسیژن افزایش یافته است و اکسیژن را در بافت ها آزاد نمی کند. این فرم نیز ناپایدار بوده و تمایل به همولیز و ایجاد ساختار جامد در گلبول قرمز دارد.



هموگلوبین Barts: این نوع هموگلوبین در جنین مبتلا به آلفا تالاسمی تشکیل می شود و از چهار زنجیره گاما تشکیل شده است که در اثر فقدان زنجیره آلفا بوجود آمده است. هموگلوبین Barts بعد از تولد با کاهش تولید زنجیره گاما ناپدید می شود.

علاوه بر موارد فوق فرد ممکن است دو ژن غیر طبیعی متفاوت را به ارث ببرد(یکی از هر کدام از والدین) که تحت عنوان هتروزیگوت مرکب یا دو گانه شناخته می شود. هموگلوبین SC ، هموگلوبین SD ، هموگلوبین E-بتا تالاسمی و هموگلوبین S-بتا تالاسمی مثال هایی از این نوع هستند.

بسته به نوع واریان هموگلوبین و نیز اینکه فرد یک واریان دارد یا دارای حالت مرکب است علائم بالینی متفاوتی ایجاد می شود. باید در نظر داشت که برخی از این علائم در اثر کوتاه شدن عمر گلبول قرمز و همولیز ایجاد شده اند که ایجاد آنمی می کند. برخی از علائم شامل موارد زیر است:

ضعف، خستگی

کمبود انرژی

یرقان

رنگ پریدگی

برخی علائم شدید نیز شامل موارد زیر می شود:

درد شدید

تنگی نفس

بزرگ شدن طحال

اختلال در رشد کودکان

درد در بالای شکم(به دلیل تشکیل سنگ در کیسه صفرا)

تست های آزمایشگاهی:

شمارش خون کامل CBC: (CBC) اطلاعاتی از قبیل تعداد سلول های خون، میزان هموگلوبین، و تخمینی از میانگین اندازه گلبول های قرمز (MCV) ارائه می کند MCV. پایین معمولاً اولین نشانه تالاسمی است. اگر MCV پایین باشد و آنمی فقر آهن رد شود احتمالاً فرد مبتلا به تالاسمی یا واریان های هموگلوبین است که موجب کاهش اندازه می شوند(مانند هموگلوبین E)

گسترش خون محیطی (PBS) در بررسی گسترش خون محیطی می توان تعداد و شکل گلبول سفید، گلبول قرمز و پلاکت را مشاهده کرده و طبیعی بودن آن را ارزیابی نمود. در هموگلوبینوپاتی گلبول های قرمز ممکن است به فرم های زیر مشاهده شوند:

کوچکتر از حد طبیعی (میکروسیت)

کم رنگ تر از حالت طبیعی (هیپوکرم)

متنوع در اندازه (آنیزوسیتوز) و شکل (پویکیلوسیتوز، یا داسی شکل)



هسته دار یا کریستالی

دارای توزیع ناهمگون هموگلوبین (که موجب ایجاد Target Cell می شود)

ارزیابی هموگلوبینوپاتی

این تست ها نوع هموگلوبین را مشخص کرده و میزان انواع مختلف هموگلوبین را در گلبول های قرمز فرد اندازه می گیرند.

روش های شناسایی انواع هموگلوبین

در حال حاضر چهار روش برای شناسایی و آنالیز کیفی و کمی هموگلوبین وجود دارد:

1-الکتروفورز اسیدی و قلیایی: این روش از پرکاربردترین روش هاست هرچند به دلیل نیاز به کار زیاد و مراحل دستی آماده سازی نمونه و نیز به کارگیری دنسیتومتری برای تعیین مقدار هر جزء (که دقت آن به قدر کافی نیست) کاربرد آن رو به کاهش است.

2-ایزو الکتريک فوکوسینگ: این تکنیک جداسازی واریان های هموگلوبین را به خوبی ممکن ساخته است ولی مراحل دستی در تهیه ژل و زمان بر بودن کل پروسه از نقاط ضعف آن است. و نیز باید در نظر داشت که تفسیر نتایج آن کیفی است و ممکن است بسته به فرد تفسیر کننده متفاوت باشد.

3-کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC): این روش در ابتدا به منظور تشخیص هموگلوبین A2 و هموگلوبین F طراحی شد ولی به مرور در تشخیص سایر واریان ها نیز کاربرد پیدا کرد. با توجه به پیچیدگی روش تفسیر نتایج نیاز به تجربه بالا دارد.

4-کاپیلاری الکتروفورز: این روش جدیدترین روش معرفی شده توسط FDA به منظور شناسایی کمی هموگلوبین طبیعی و غیر طبیعی است که می تواند برای تشخیص هموگلوبینوپاتی و تالاسمی به کار رود. این روش رزولوشن بالایی برای تفکیک واریان های هموگلوبین دارد و تعیین مقدار هر جز بسیار دقیق انجام می شود.

از مزایای این تکنیک می توان به موارد زیر اشاره کرد:

-سرعت بالای مراحل انجام

-اتوماسیون مراحل

-جداسازی هموگلوبین S از هموگلوبین D و هموگلوبین C از هموگلوبین E و هموگلوبین A2

-سنجش دقیق میزان هموگلوبین F و هموگلوبین

منبع : سایت آزمایشگاه میلاد اصفهان