

مشکلات تشخیصی سندرم‌های تالاسمی ماینور در مشاوره ازدواج و راه حل‌های پیشنهادی

• دکتر حبیب‌الله گل افشان

دکترای علوم آزمایشگاهی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
golafshanh@sums.ac.ir

• رضا رنجبران

دانشجوی دکتری تخصصی هماتولوژی و بانک خون سازمان انتقال خون ایران، مرکز تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

• سعیده حاجی زمانی

کارشناسی ارشد هماتولوژی و بانک خون دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

به منظور ارائه اطلاعات بهتر به زوجین در مشاوره قبل از ازدواج می‌باشد.

کلمات کلیدی: تالاسمی، هموگلوبینوپاتی، نسبت سنتز زنجیره $\alpha:\beta$ ، هموگلوبین A_2

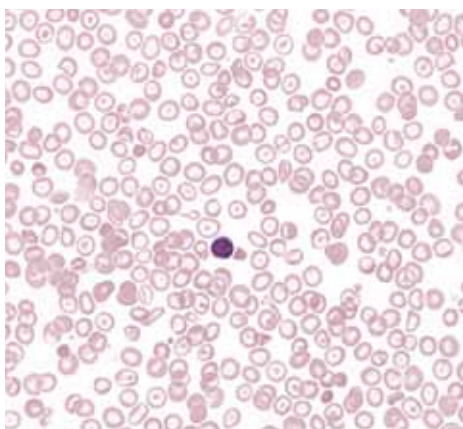
تالاسمی‌های آلفا و بتا

تالاسمی‌ها گروه بزرگی از کم‌خونی‌های ارثی هستند که فصل مشترک همه کاهش یا فقدان سنتز یک یا چند زنجیره از رشته‌های گلوبین است. کاهش یا فقدان سنتز زنجیره موجب فیدبک منفی برای ژن‌های سالم زنجیره‌ها نگشته و بیان طبیعی آن‌ها موجب عدم بالانس زنجیره‌ها و رسوب زنجیره‌های طبیعی می‌گردد. ساخته نشدن زنجیره موجب هایپوکروم شدن گلبول‌ها و رسوب زنجیره‌های اضافی موجب نابودی پیش‌سازهای اریتروئیدی و خون‌سازی غیر موثر (Ineffective erythropoiesis) در مغز استخوان و همولیز آن‌ها در گردش خون می‌گردد. گرچه تالاسمی به عنوان اختلال کمی در سنتز زنجیره‌ها قلمداد می‌گردد ولی جهش‌هایی که موجب سرعت کند در سنتز زنجیره و در نتیجه عدم تعادل زنجیره‌ها می‌شود فنوتایپی شبیه تالاسمی به وجود می‌آورد که در این میان می‌توان به هموگلوبینوپاتی‌های E و پور اشاره کرد. تالاسمی به نام زنجیره‌ای که در سنتز آن اختلال است

با وجودی که چندین سال است که طرفین ازدواج از نظر ناقل بودن تالاسمی مورد آزمایش قرار می‌گیرند ولی هنوز مشکلات تشخیصی به علت گستردگی وسیع ژنتیکی پیراجاست. گفتنی است که بیش از ۲۰۰ جهش گوناگون منجر به بروز تالاسمی ماینور بتا می‌شود و در پاره‌ای موارد جهش آنقدر ظریف است که آزمایش‌های روزمره هیچ‌گونه اختلالی را کشف نمی‌کند و زمانی به جهش ظریف پی برده می‌شود که نوزادی مبتلا به تالاسمی اینترمدیا (تالاسمی حد واسط) یا مبتلا به بیماری هموگلوبین H به دنیا آمده است. نکته‌ها و ایده‌هایی که از نظر شما می‌گذرد جمع‌آوری مشکلات سر راه تشخیص و ارائه ایده‌های برای تشخیص بهتر ناقلین است. مشاهده مواردی از سندرم‌های تالاسمی ماینور بتا با اندکس‌های نرمال و مقدار نرمال HbA_2 و نیز مواردی با اندکس‌های تالاسمیک و مقدار نرمال HbA_2 و نیز مواردی با اندکس‌های نرمال و افزایش HbA_2 بازتابی از گستردگی و ناهمگونی ژنتیکی آن است. به نظر می‌رسد که در کنار CBC و اندازه‌گیری HbA_2 ، تعیین نسبت سنتز زنجیره‌ها نیز برای اطمینان تشخیص لازم باشد. هدف این مقاله ارائه راه حل‌ها جهت تشخیص بهتر ناقلین تالاسمی



آهن مقدار HbA_2 آن دسته از تالاسمی‌های ماینور بتا را که با افزایش ملایم HbA_2 همراه بوده است در طیف طبیعی قرار می‌دهد. گستره خون محیطی در سندرم‌های تالاسمی ماینور زمینه شلوع گلبول‌های قرمز میکروسیتیک هایپوکروم همراه با مقداری تارگت سل و انکلوزیون بازوفیلیک استیپلینگ را نشان می‌دهد (۲).



نمای گستره خون محیطی در سندرم‌های تالاسمی ماینور میکروسیتیک هایپوکروم یک دست با مقداری تارگت سل را نشان می‌دهد.

✓ افزایش HbA_2 (۳/۵٪) دارای ارزش بالینی است. گونه‌هایی از تالاسمی ماینور بتا با اندکس‌های نرمال همراه با افزایش HbA_2 است که برای مثال می‌توان به همراهی تالاسمی ماینور آلفا (کمبود ۲ ژن آلفا) با تالاسمی ماینور بتا اشاره کرد. چنانچه سندرم‌های تالاسمی ماینور کنار گذاشته شود، افزایش HbA_2 ممکن است ناشی از کم‌خونی مگالوبلاستیک، کم‌خونی‌های دیس‌اریتروپوئیک، پرکاری تیروئید، هموگلوبین‌های ناپایدار، بیماری ویلسون و مصرف داروهای ضد ویروسی باشد. گفتنی است که همراه شدن سندرم‌های تالاسمی ماینور با کم‌خونی مگالوبلاستیک و یا بیماری‌های کبدی ممکن است اندکس‌ها را نرمال کند (۳). با مشاهده مقدار نرمال یا کاهش یافته HbA_2 در حضور اندکس‌های تالاسمیک، سندرم‌های تالاسمی ماینور بتا را کنار نمی‌گذارد زیرا جهش‌هایی از ژن بتا با مقدار HbA_2 نرمال همراه است. همراه شدن تالاسمی ماینور بتا با تالاسمی دلتا به صورت δ^+ یا δ^0 در وضعیت سیس یا ترانس مقدار

نامگذاری می‌شود. برای مثال تالاسمی β^0 که بیانگر آن است که ژن جهش یافته β دارای هیچ فرآورده‌ای نیست و یا ژن β^+ که در این حالت ژن بتا دارای ۵ تا ۳۰٪ فعالیت نرمال است. ژن بتا روی کروموزوم ۱۱ بوده و ژنوتایپ سالم هر شخصی به صورت $\beta\beta$ است بدین مفهوم که از پدر و مادر یک ژن سالم بتا به ارث می‌برد. تالاسمی دلتا بتا اشاره به اختلال سنتز در زنجیره‌های دلتا و بتا دارد. چنانچه تنها یکی از هاپلوتایپ‌های کروموزوم ۱۱ حامل ژن معیوب بتا باشد تحت عنوان تالاسمی ماینور بتا و چنانچه هر دو ژن معیوب باشد تالاسمی ماژور گویند. تا کنون بیش از ۲۰۰ جهش نقطه‌ای و حذفی در ژن بتا شناخته شده است ولی ۱۵ تا ۲۰ جهش عامل بیشترین موارد تالاسمی است و در هر منطقه جغرافیایی تنها ۵ تا ۶ جهش عامل بیشتر از ۹۰٪ تالاسمی در آن منطقه است. تالاسمی آلفا اشاره به فقدان زنجیره آلفا دارد. هر شخصی دارای ۴ ژن آلفا به صورت $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ است. ژن آلفا روی کروموزوم ۱۶ بوده و هر هاپلوتایپ آن‌ها حاوی دو ژن آلفا است. دو ژن آلفا از پدر و دو ژن از مادر به ارث می‌رسد. حذف ژن آلفا موجب کاهش سنتز زنجیره آلفا می‌گردد و شدت بیماری بسته به حذف‌های آلفا دارد به طوری که حذف یک ژن آلفا فاقد علائم بوده و در حذف ۴ ژن آلفا امکان زندگی خارج از رحمی وجود ندارد زیرا انواع گوناگون هموگلوبین‌های رویانی، جنینی و بزرگسالی نیاز به زنجیره آلفا دارند (۱).

مشکلات تشخیصی سندرم‌های تالاسمی ماینور

✓ اصطلاح میکروسیت و هایپوکروم به $MCV \leq 80$ و $MCH < 27$ اطلاق می‌شود. مرز مشخصی از کاهش MCV برای جداسازی سندرم‌های تالاسمی ماینور از آنمی فقر آهن وجود ندارد ولی بیشتر مطالعات MCV کمتر از ۷۲ را برای سندرم‌های تالاسمی ارزشمند می‌داند و از این رو برای شخصی که MCV کمتر از ۷۲ دارد بهتر است که برای تشخیص سریع تر روش‌های مولکولی از قبیل تعیین نسبت سنتز زنجیره آلفا به بتا را مد نظر داشت تا این که نخست آهن درمانی گردد (۱).

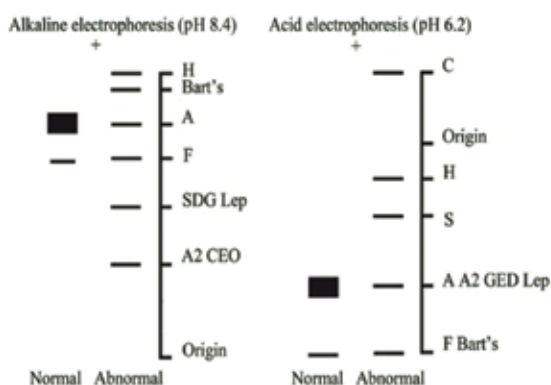
✓ هر گونه میکروسیت و هایپوکروم مقاوم به درمان آهن را بایستی جهت سندرم‌های تالاسمی ماینور و یا هموگلوبینوپاتی‌های دیگر مورد آزمایش قرار داد. کمبود

جهش دار با دلتا یک نوع دیگر A_2 می‌دهد که در الکتروفورز در یک مکان قرار نمی‌گیرند و HbA_2 بیمار مجموع دو بخشی است (۴).

✓ هموگلوبین A'_2 (HbB_2) یک نوع هموگلوبین A_2 با زنجیره جهش دار دلتا است که در الکتروفورز روی استات سلولز کندتر از A_2 حرکت کرده و باند دو بخشی در حضور دلتای سالم می‌دهد. روش ستونی اندازه گیری HbA_2 هر دو را اندازه گیری می‌کند ولی در الکتروفورز در جایگاه‌های مختلف قرار می‌گیرند (۱).

✓ مقدار HbA_2 در سندرم‌های تالاسمی ماینور بتا معمولاً بین ۷-۳/۵٪ است و مقدار بیشتر حداکثر ۸ تا ۹٪ در حذف پروموت‌های ژن بتا مشاهده شده است که علاوه بر افزایش A_2 ممکن است با F بالا همراهی داشته باشد. ولی به هر حال با افزایش بیشتر از ۷ درصدی HbA_2 بایستی به فکر هموگلوبینوپاتی‌های دیگر مانند هموگلوبین داسی و یا هموگلوبین‌های هم شارژ با A_2 بود (۵).

✓ الکتروفورز کامل در حضور اندکس‌های تالاسمیک ممکن است هموگلوبین لپور را نشان دهد. هموگلوبین لپور در جایگاه S یا کمی جلوتر از آن قرار می‌گیرد و پهنای باند کمتر از ۱۵ درصد است و آزمایش حلالیت منفی دارد. مقدار هموگلوبین F بین ۱ تا ۳٪ متغیر است. افزایش ۵ تا ۲۰ درصدی هموگلوبین F در حضور اندکس‌های تالاسمیک و مقدار نرمال یا کاهش یافته HbA_2 ممکن است تالاسمی دلتا-بتا را مطرح کند (۵).

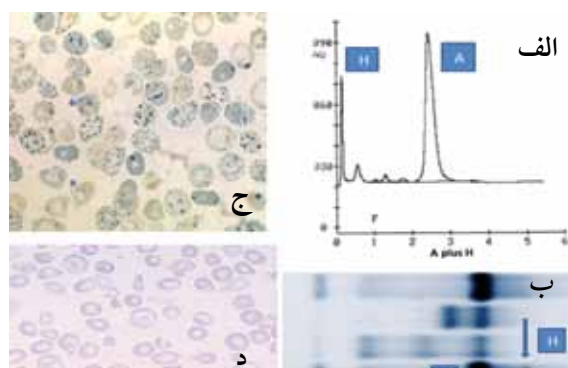


جایگاه‌های قرار هموگلوبین‌های مختلف در PH قلیایی و اسیدی

HbA_2 را کاهش یا حتی صفر می‌کند. مقدار HbA_2 در تالاسمی‌های هتروزایگوت دلتا-بتا، گاما دلتا بتا، هتروزایگوت لپور و سندرم‌های تالاسمی آلفا نیز کاهش می‌یابد. بنابراین انجام الکتروفورز کامل برای جداسازی هموگلوبین‌های F و لپور و هموگلوبینوپاتی‌های دیگر سفارش می‌شود و چنانچه نتیجه قطعی به دست نداد روش‌های مولکولی توصیه می‌شود (۳، ۱).

✓ تالاسمی ماینور بتا با اندکس‌های طبیعی و مقدار طبیعی HbA_2 تحت عنوان حامل خاموش است. جهش‌های شایع این موارد $T \rightarrow C-101$ و $T \rightarrow C-92$ می‌باشند. تالاسمی اینترمدیا ممکن است حاصل ازدواج این موارد با تالاسمی ماینور بتا باشد. آزمایش نسبت سنتز زنجیره‌ها عدم بالانس ظریفی را نشان می‌دهد (۳).

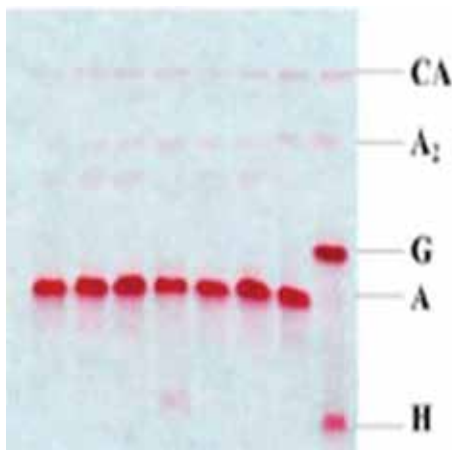
✓ با مشاهده اندکس‌های تالاسمیک و HbA_2 کمتر از ۲ درصد امکان سندرم‌های تالاسمی آلفا به شرطی که کمبود آهن کنار رود مطرح است. آزمایش اچ بادی یا مرفولوژی توپ گلف در بیماری هموگلوبین اچ (-- α) مثبت بوده و نیز در تالاسمی α^0 ($-\alpha/\alpha$) امکان دارد مثبت گردد (۱).



شاخص‌های مختلف هموگلوبین H در الکتروفورز با HPLC (الف)، استات سلولز (ب) و مرفولوژی اجسام H (ج) و نیز نمای گستره محیطی (د)

✓ توجه داشته باشید که HbA_2 در یک فرد به علت واریان‌های زنجیره آلفا یا دلتا ممکن است دو بخشی باشد. برای مثال هموگلوبین‌های G و آریا که واریان آلفا هستند چنانچه در کنار آلفای سالم قرار گیرند ایجاد هموگلوبین دو بخشی A_2 می‌کند. آلفای سالم و دلتا یک نوع A_2 و آلفای



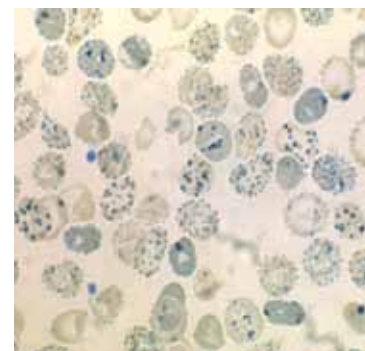
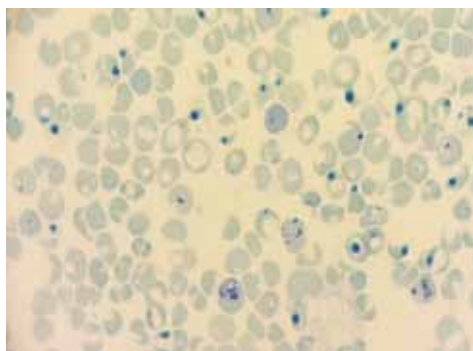


الگوی هموگلوبین های G/H

✓ حضور اندکس های تالاسمیک با HbA_2 کمتر از ۲ درصد ممکن است هموگلوبین اچ (β_4) را مطرح کند. رنگ های اکسید کننده حیاتی، هموگلوبین H را به صورت ذراتی در سرتاسر گلبول قرمز رسوب می دهند. توجه داشته باشید که برای شناسایی هموگلوبین اچ بایستی از همولیزات تازه استفاده کرد. زیرا هموگلوبین H ناپایدار بوده و در همولیزات رسوب می کند. باند اچ سریع ترین باند روی استات سلولز است، آلودگی همولیزات با آلبومین ممکن است بانندی شبیه اچ ایجاد کند. گفتنی است که تترامر β_4 با زنجیره سالم β درست می شود و β_E و β_S قادر به تشکیل تترامر اچ نمی باشند. برای مثال همراهی ژنوتایپ $-\alpha/-$ با $\beta^S\beta^S$ هموگلوبین اچ β_4 نمی دهد (۳).

✓ مشاهده باند هموگلوبین بارت در الکتروفورز بیانگر

سندرم های تالاسمی آلفا در دوران نوزادی تا ۶ ماهگی است. چنانچه باند بارت در بزرگسالی مشاهده شود ممکن است بیماری هموگلوبین اچ، هموزیگوت کنستانت اسپیرینگ و همراهی ژنوتایپ $-\alpha/-$ با HPFH (تداوم ارثی سنتز هموگلوبین



F) مطرح گردد. هموگلوبین بارت کندتر از H روی استات سلولز در PH قلیایی حرکت کرده و مانند HbF مقاوم به قلیاست (۵).

✓ امکان دارد ژن تالاسمی ماینور بتا یا آلفا با الپتوسیتوز ارثی همراه گردد. در این حالت الپتوسیتوز میکروهاپوکروم با افزایش HbA_2 در ماینور بتا و کاهش A_2 در ماینور آلفا مشاهده می گردد (۳).

✓ امکان دارد روی ژن تالاسمی ماینور بتا (β^+) اختلال داسی هم سوار شود در این حالت علاوه بر افزایش HbA_2 ممکن است تا حدود ۱۰٪ هموگلوبین داسی هم مشاهده شود و نبایستی با هموگلوبین لپور اشتباه شود (۳).

✓ واریان آلفا مانند هموگلوبین آریا ($\alpha_{47}Asp \rightarrow Asn$) ممکن است باند کمتر از ۱۵ درصدی و باند دو بخشی A_2 ایجاد کند و تشخیص افتراقی از لپور لازم است (۲).

اجسام H در رنگ آمیزی حیاتی به صورت نقطه نقطه ای قبل از برداشتن طحال (سمت راست) و به صورت جسم های بزرگ (سمت چپ) بعد از بیرون آوردن طحال

✓ در همراه شدن ژنوتایپ $-\alpha/-$ با تالاسمی ماینور بتا $\beta^0\beta$ به علت محدود شدن زنجیره های β ممکن است هموگلوبین اچ مشاهده نشود. در این حالت الگوی الکتروفورز AA_2 بوده و کم خونی هایپوکروم شدید با تغییرات شدید شکل و اندازه مشاهده می شود (۱).

✓ به ارث بردن واریانت های آلفا از قبیل α^G (Hemoglobin Philadelphia) مانند α^G --/ - ایجاد G/H (هموگلوبین های G و H و G_2) و یا واریانت α^Q --/ - ایجاد هموگلوبین H/Q می کند (۱).

A و H و CS و اندکی بارت را ممکن است در الکتروفورز نشان دهد (۲).

✓ امکان دارد تالاسمی هتروزیگوت بتا با فنوتایپ شدید شبیه به تالاسمی اینترمدیا بروز کند. جهش‌های آگزون ۳ از ژن بتا گاهی تولید زنجیره بسیار ناپایدار کوتاه یا طولانی کرده که همراه با زنجیره‌های اضافی آلفا ایجاد انکلوژیون می‌کند و به آن تالاسمی غالب β (Dominant β) گفته می‌شود. گفتنی است که انکلوژیون‌های تالاسمی ماژور از جنس آلفا است ولی در این حالت از آلفا و بتا است. الکتروفورز افزایش HbA_2 و مقدار متغیر F و بقیه از نوع A را نشان می‌دهد. همراه شدن هاپلوتایپ‌های سه تایی یا چهار تایی آلفا aaa/aa ، aaa/aaa با تالاسمی ماینور بتا آن را شبیه اینترمدیا در می‌آورد. در این حالت رسوب زنجیره‌های اضافی آلفا خارج از ظرفیت آنزیمی پروتئازها برای حذف اجسام فسوس (α_4) است (۱).

✓ بندرت مواردی از تالاسمی ناشی از جهش در فاکتورهای خارج از ژنی از قبیل جهش‌های فاکتور نسخه برداری و عوامل کنترل کننده است. در این حالت در حضور ژن‌های سالم فنوتایپ تالاسمی دیده می‌شود. برای مثال جهش GATA1 با تالاسمی شدید و ترمبوسیتوپنی همراهی دارد (۳).

✓ تصویر میکروسیت و هایپوکروم مقاوم به درمان آهن نه تنها در سندرم‌های تالاسمی بلکه در هموگلوبینوپاتی‌هایی مانند هموزیگوت EE یافت می‌شود. از این رو الکتروفورز کامل خون ممکن است در علت یابی میکروسیتوز کمک کننده باشد (۲).

✓ کم خونی مگالوبلاستیک (کمبود ویتامین B12 و اسیدفولیک) موجب افزایش HbA_2 در افراد سالمی که به کم خونی مبتلا شده اند می‌گردد در حالی که در فرد مبتلا به تالاسمی ماینور موجب کاهش HbA_2 می‌گردد (۱).

✓ حاملگی در خانم‌های بدون کم خونی موجب افزایش ۴ فمتولیتتر در MCV و در تالاسمی ماینور با افزایش ۲ فمتولیتتر در MCV همراه است. ماندن خون در محیط آزمایشگاه موجب تورم و افزایش تا سطح ۶ فمتولیتتر در حجم گلبول‌های قرمز پس از ۲۴ ساعت می‌شود. نگهداری خون در یخچال ۴ درجه سانتی گراد از تورم گلبول‌ها جلوگیری می‌کند (۱).

✓ هنگامی که یک طرف ازدواج تالاسمی ماینور آلفا

✓ برای مشاهده کردن اچ بادی در موارد مشکوک با تالاسمی α^0 ($--/\alpha\alpha$) بایستی نخست نمونه خون را سانتری فیوز کرد و از زیر لایه بافی کوت که سرشار از رتیکولوسیت است یک قطره برداشت و با رنگ‌های حیاتی جهت دیدن اچ بادی رنگ آمیزی کرد. در رتیکولوسیت‌ها زنجیره‌های β_4 هضم نشده و امکان مشاهده آن‌ها وجود دارد (۲).

✓ تالاسمی هتروزیگوت $\gamma\delta\beta$ (گاما دلتا بتا) در دوران نوزادی با کم خونی همولیتیک شدید جلوه کرده و پس از یک سالگی با نمای غیرهمولیتیک به صورت ماینور بتا با کاهش A_2 و F و اندکس‌های تالاسمیک بروز می‌کند (۵).

✓ امکان دارد بیماری‌های کبد با انباشت غشای گلبول قرمز از چربی موجب توسعه حجم سلول و افزایش MCV در سندرم‌های تالاسمی ماینور گردد. علاوه بر این دیابت (قند بیشتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر)، هایپرناترمی، اورمی و پدیده‌های هایپراسمولاریتی با افزایش MCV ممکن است بر اندکس‌های تالاسمی پوشش بگذارند ولی به هر حال افزایش HbA_2 ممکن است کمک کننده باشد (۲).

✓ بیماری هموگلوبین اچ با میکروسیتوز شدید و خطای کاذب پلاکت دستگاه همراه است. سفارش می‌شود چنانچه مرفولوژی میکروسیت و هایپوکروم همراه با تغییرات شدید شکل، اندازه و افزایش کاذب شمارش پلاکتی حتی در سطح میلیون مشاهده گردید رنگ آمیزی حیاتی برای مشاهده اچ بادی فراموش نشود (۳).

✓ یکی از جهش‌های شایع آلفا طولانی شدن زنجیره آلفا ناشی از جهش در رمز پایانی است. هموگلوبین کنستانت اسپیرینگ (HbCS) با ۳۱ اسید آمینه اضافی در زنجیره آلفا (۱۴۱+۳۱) دارای پیک پروتئین سازی ناپایدار بوده و از اینرو کاهش سنتر آن شبیه تالاسمی می‌شود. هموزیگوت HbCS ممکن است با کم خونی، بزرگی طحال و ژاندریس بروز کند و دارای اندکس‌های غیر معمول تالاسمی است، بدین مفهوم که MCV طبیعی و کاهش شمارش RBC (۳/۹ میلیون در میکرولیتر) مشاهده می‌شود. هموگلوبین CS بین ۵ تا ۸ درصد، اندکی بارت و مقدار نرمال A_2 مشاهده می‌شود. بقیه هموگلوبین از نوع A است. حرکت HbCS در PH قلیایی کندتر از A_2 است. حالت هتروزیگوت CS ($\alpha\alpha/\alpha\alpha^{CS}$) مشکلی ایجاد نمی‌کند. ژنوتایپ ($\alpha^{CS}\alpha/--$) با نمای هموگلوبین H بروز می‌کند. هموگلوبین‌های



نرمال MCV در بچه‌ها استفاده می‌کنند. مثلا برای بچه ۵ ساله تا ۷۵ ممکن است نرمال باشد. گفتنی است که اندکس MCV ممکن است تا پانزده سالگی نوسان داشته باشد و در نظر داشته باشید که MCV در بچه‌های سالم زیر ۱۵ سال نبایستی از ۷۰ کمتر شود. افت هموگلوبین F در نوزادان مبتلا به تالاسمی ماینور و آنمی داسی شکل کندتر از نوزادان سالم است. مقدار HbA₂ در پایان یک سالگی به حد بالغین می‌رسد (۱).

✓ ژن معیوب تالاسمی ماینور بتا ممکن است با ژن‌های جهش یافته دیگر همراه باشد. برای مثال $\beta^0\beta^D$ (هتروزیگوت ترکیبی تالاسمی بتا با هموگلوبین D) که در این حالت اندکس‌های خون شبیه تالاسمی ماینور بتاست و الکتروفورز الگوی DA₂ دارد بدین مفهوم که حدود ۹۵٪ هموگلوبین D و حدود ۵-۴٪ هموگلوبین A₂ یافت می‌شود. الکتروفورز هموگلوبین در همراهی ژن β^+ با β^D الگوی DAA₂ دارد بدین مفهوم که هموگلوبین‌های D و A و افزایش A₂ مشاهده می‌شود. مقدار هموگلوبین D بیشتر از A است (۲).

✓ همراهی ژن تالاسمی بتا با ژن داسی را هتروزیگوت ترکیبی تالاسمی و داسی گویند. این همراهی اشکال گوناگون دارد که شایع‌ترین آن‌ها $\beta^0\beta^S$ و $\beta^+\beta^S$ است. در هر دو مورد افزایش HbA₂ و اندکس‌های تالاسمیک مشاهده می‌شود. الگوی الکتروفورز در حالت اول SFA₂ و در حالت دوم SAA₂F است (۲).

✓ هنگامی که یک طرف از دواج تالاسمی ماینور بتا و طرف دیگر اندکس‌های نرمال و HbA₂ طبیعی دارد بایستی الکتروفورز کامل برای شخص انجام شود زیرا ناقل داسی دارای پارامترهای نرمال هماتولوژی بوده و در ازدواج با شخص ماینور بتا امکان تولد نوزادی با کم خونی سیکل - تالاسمی است (۴).

✓ توجه داشته باشید که گاهی ژنوتایپ آلفا به صورت سه‌تایی و چهارتایی است. مثلا aaa/aa و aaa/aaa و ... موجب بروز مشکلاتی می‌شود که با آزمایش‌های روزمره قابل پیش‌بینی نیست. برای مثال ژنوتایپ $---/aaa$ که ممکن است اندکس‌های کاملا نرمال داشته باشد در ازدواج با ناقل خاموش آلفا $-a/aa$ سبب بیماری هموگلوبین اچ و در ازدواج با تالاسمی ماینور آلفا $---/aa$ موجب هیدروپس فتالیس

به صورت حذف Cis($---/aa$) دارد و طرف دیگر دارای اندکس‌های نرمال و HbA₂ نرمال است امکان تولد نوزادی با هموگلوبین اچ وجود دارد زیرا ناقل خاموش تالاسمی آلفا $-a/aa$ دارای اندکس و HbA₂ نرمال است. گفتنی است که بیماری هموگلوبین اچ و تالاسمی ایترمدیا غالبا زمانی کشف می‌شوند که فرزند مبتلا به دنیا آمده و متوجه ناقل خاموش آلفا و یا بتا در یکی از طرفین ازدواج می‌شویم (۳).

✓ فرمول‌های جدا کننده سندرم‌های تالاسمی از آنمی فقر آهن که هر دو تصویری میکروسیت و هایپوکروم دارند بر مبنای شمارش RBC بیشتر از ۵/۵ میلیون و RDW نرمال در تالاسمی ماینور است. در حالی که در آنمی فقر آهن در غالب موارد شمارش RBC کمتر از ۵ میلیون و افزایش RDW مشاهده می‌شود. به سه فرمول مشهور توجه کنید.

$DF = MCV - RBC - 5 \times Hb - 3.4$ (DF کمتر از صفر تالاسمی ماینور و بیشتر از صفر آنمی فقر آهن)

$Mentzner\ index = MCV : RBC$ (اندکی کمتر از ۱۲ به نفع تالاسمی و بیشتر از آن آنمی فقر آهن)

$Green\ and\ King = (MCV)^2 \times RDW : 100 \times Hb$ (اندکی کمتر از ۶۵ تالاسمی و بیشتر از آن آنمی فقر آهن را مطرح می‌کند)

در اندکس‌های فوق RBC بر حسب میلیون قرار می‌گیرد. برای مثال برای $MCV=60$ و شمارش RBC برابر ۶۲۰۰۰۰۰ عدد ۶/۲ قرار می‌گیرد. اندکی منتزرن در این حالت $9/6 = 6/2 : 60$ می‌شود که به نفع تالاسمی ماینور است. فرمول‌های فوق در حاملگی و در دوران کودکی کاربردی ندارد و شرط استفاده، میکروسیت هایپوکروم بودن گلبول‌ها است (۲، ۳).

✓ میزان MCV در بدو تولد در نوزاد سالم بین ۱۲۰-۱۰۴ فمتولتر و هموگلوبین F بین ۸۵-۶۰٪ و هموگلوبین A بین ۴۰-۱۵ درصد و HbA₂ کمتر از نیم درصد می‌باشد و گاهی امکان دارد تا ۰/۵٪ هموگلوبین بارت مشاهده شود. MCV کمتر از ۹۴ به عنوان میکروسیتیک بدو تولد قلمداد شده و مهم‌ترین علت آن سندرم‌های تالاسمی آلفا است. از این رو اندازه‌گیری هموگلوبین بارت کمک‌کننده است (۵).

کمترین مقدار MCV در یک سالگی (حدود ۷۰) مشاهده می‌شود. برخی از پزشکان از فرمول $70+age$ برای حداقل

	AS	AC	AE
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	41.0±1.8	43.8±1.5	30.0±1.5
$\alpha\alpha/\alpha-$	35.4±1.6	37.5±1.4	27.0±2.0
$\alpha-/α- \text{ or } \alpha\alpha/--$	28.1±1.4	32.2±0.8	22.0±2.0

هموگلوبین های داسی و C و E و واریان های دیگر بتا در حالت هتروزیگوت تحت اثر تعداد ژن های آلفا قرار میگیرند، برای مثال مقدار هموگلوبین S در حضور ۴ ژن آلفا حدود ۴۰ درصد، وجود ۳ ژن آلفا حدود ۲۵٪ و در حضور ۲ ژن آلفا حدود ۲۸٪ و در حضور یک ژن آلفا حدود ۲۰٪ میشود. افزایش میل ترکیبی زنجیره آلفا برای زنجیره سگم بتا موجب کاهش واریان های هموگلوبین می شود

(---/--). گردد. حضور آلفای زیادی در همراهی با تالاسمی ماینور بتا موجب علائم دار شدن کم خونی ماینور بتا گشته زیرا آلفاهای زیادی میل به راسب شدن در گلبول دارند (۱).

مشاهده می شود (۴).

نتیجه گیری

به نظر می رسد که در کنار CBC و اندازه گیری HbA_2 ، تعیین نسبت سنتز زنجیره ها در مواردی که افزایش HbA_2 مشاهده نشود، برای اطمینان تشخیص لازم باشد. برای جلوگیری از تولد نوزاد مبتلا به هتروزیگوت های ترکیبی تالاسمی و هموگلوبینوپاتی های دیگر مانند ترکیب تالاسمی و هموگلوبین داسی و ترکیب تالاسمی و هموگلوبین D آزمایش کامل الکتروفورز در مواردی که یک طرف ازدواج تالاسمی مینور و طرف دیگر آزمایش CBC به ظاهر نرمال دارد لازم می باشد.

✓ در هتروزیگوت داسی $\beta^A\beta^S$ به شرطی که هر ۴ ژن آلفا وجود داشته باشند مقدار هموگلوبین A حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد و هموگلوبین S حدود ۴۰ درصد است. اندکس های خون در هتروزیگوت داسی نرمال است. چنانچه هموگلوبین S به کمتر از ۳۵٪ و یا به کمتر از ۲۸٪ و یا به کمتر از ۲۰٪ افت کند احتمال همراهی هتروزیگوت داسی به ترتیب با حذف یک ژن، دو ژن و سه ژن آلفا خواهد بود و در این حالت کاهش اندکس ها

References

- 1- Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2008.
- 2- McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22nd ed. Elsevier Health Sciences; 2011.
- 3- Wintrobe MM, Greer JP. Wintrobe's clinical hematology. 13th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- 4- Lewis SM, Bain BJ, Bates I, Dacie JV. Dacie and Lewis practical haematology. 11th ed. Elsevier Health Sciences; 2013.
- 5- Kawthalkar SM. Essentials of haematology. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2012.

