

## چرخه بلوغ و مرفولوژی‌های گوناگون گلبول قرمز و طریقه استاندارد گزارش آن

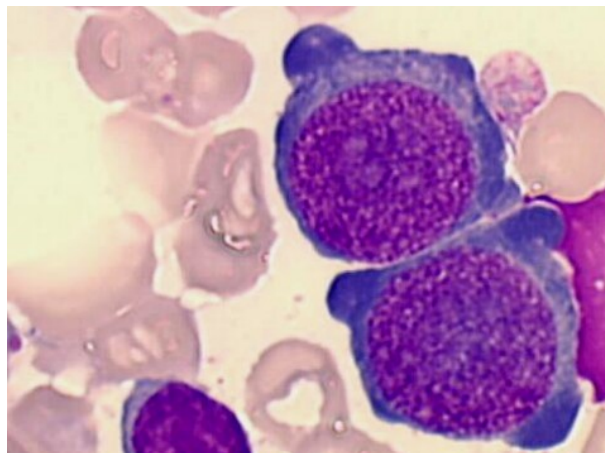
دکتر حبیب‌ا... گل‌افشان

چرخه بلوغ گلبول‌های قرمز هسته‌دار در مغز استخوان به شرح زیر است:

Pronormoblast → Basophilic normoblast → Polychromatophilic normoblast → Orthochromatophilic normoblast → Reticulocyte → RBC

### پرو نر موبلاست:

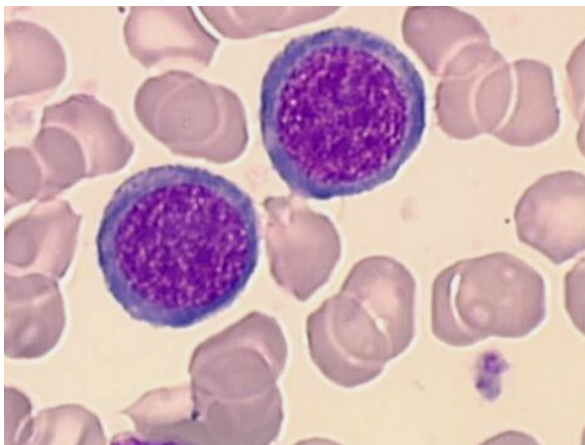
پرو نر موبلاست اولین سلول قابل تشخیص گلبول‌های قرمز با میکروسکوپ نوری است. این سلول حدود 20 میکرومتر قطر و دارای هسته‌ای با کروماتین نقطه‌ای ( Stippled Chromatin ) است؛ بدین مفهوم که شبیه نقطه‌های به هم چسبیده است. دارای یک یا چند هستک است. سیتوپلاسم آن بدون گرانول بوده و هاله‌ای روشن اطراف یا بخشی از اطراف هسته را احاطه می‌کند. سیتوپلاسم ممکن است در مواردی دارای جوانه باشد.



پرو نر موبلاست

### بازوفیلیک نر موبلاست

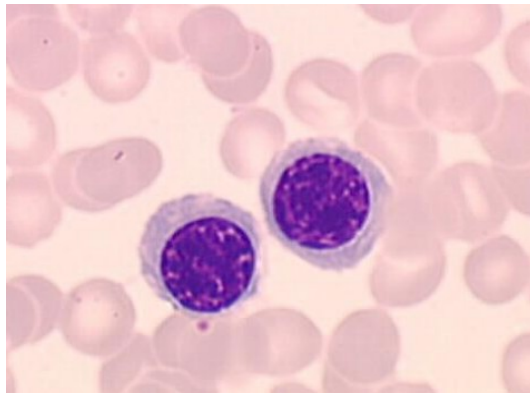
پرو نر موبلاست در طی فرآیند میتوز به دو عدد بازوفیلیک نر موبلاست تبدیل می شود. هسته بازوفیلیک نر موبلاست دارای کروماتین غیر یکدست و در قسمت هایی از هسته دارای فشردگی و کروماتین توده ای است؛ به نحوی که به هسته نمایی شبیه به چرخ گاری با میله های پهن می دهد. فضای پاراکروماتینی به رنگ صورتی بوده و هستک ممکن است مشاهده شود. سیتوپلاسم آبی شدید است و غالباً دارای کناره های نامنظم می باشد.



بازوفیلیک نر موبلاست

## پلی کروماتوفیلیک نرموبلاست

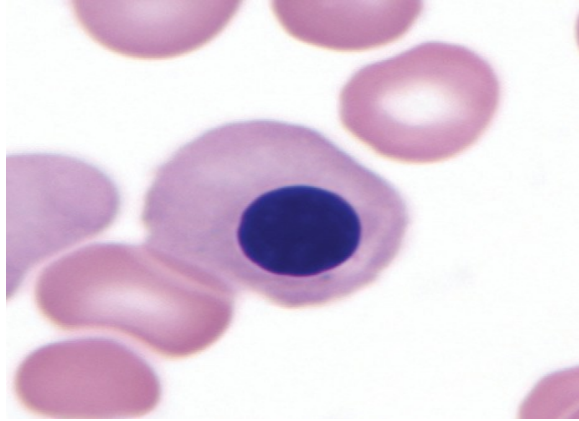
این سلول از تقسیم میتوز بازوفیلیک نرموبلاست شکل می‌گیرد. سیتوپلاسم چرک‌تاب و پلی کروم آن که مخلوط رنگ آبی و قرمز است حضور هموگلوبین را با میکروسکوپ نوری اعلام می‌دارد. هسته، فشرده و دارای توده‌های فشرده کروماتینی است. این سلول بین 1 تا 3 بار میتوز انجام داده و هر بار بر شدت قرمزی سیتوپلاسم افزوده می‌شود.



پلی کروماتوفیلیک نرموبلاست

## ارتوکروماتوفیلیک نرموبلاست

هسته سلول پلی کروماتوفیلیک نرموبلاست در آخرین مرحله میتوز، غیرمرکزی و بسیار فشرده و پیکنوتیک می‌شود که به آن سلول ارتوکروم می‌گویند. رنگ سیتوپلاسم آن تقریباً شبیه گلبول قرمز است. ارتوکروم با بیرون انداختن هسته به رتیکولوسیت تبدیل می‌شود. رتیکولوسیت فاقد هسته بوده ولی به علت دارا بودن پلی ریبوزوم و mRNA هنوز قادر به سنتز اندک هموگلوبین بوده و در رنگ‌آمیزی رایت به صورت پلی کروماژی دیده می‌شود.

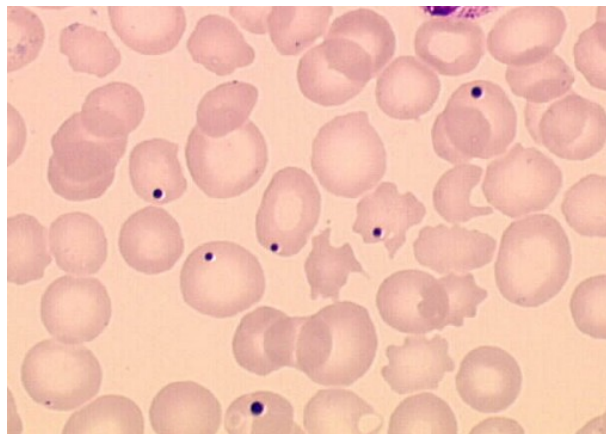


ارتوکروماتوفیلیک نرموبلاست

## انکلوزیون های گلبول قرمز

### 1. اجسام هاول ژولی (Howell – jolly)

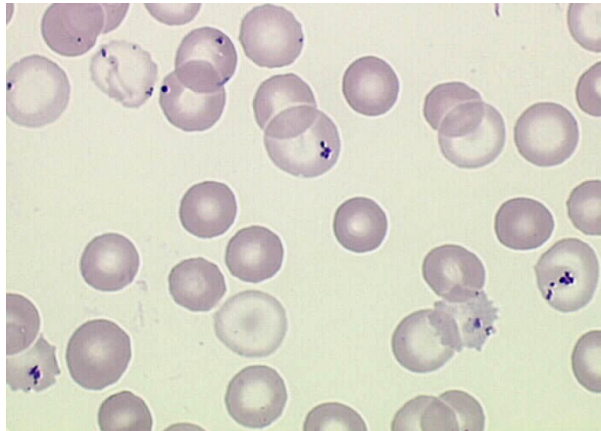
اجسام هاول ژولی به صورت اجسام گرد تکی یا چندتایی بوده که ریشه در بقایای DNA دارند و از شکسته شدن هسته گلبول قرمز هسته دار به وجود می آیند. مشاهده آنها در خون محیطی بیانگر طحال بزرگ یا اسپلنکتومی و یا خون سازی غیرمؤثر مثل کم خونی مگالوبلاستیک است.



اجسام هاول ژولی

## 2. اجسام پاپن هایمر

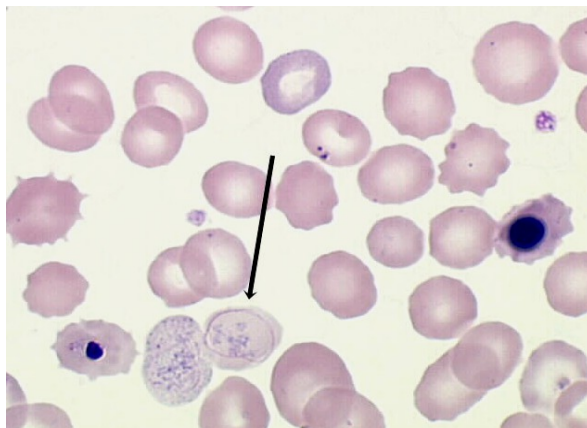
اجسام پاپن هایمر از رسوب آهن و میتوکندری شکل گرفته و به صورت ذرات تکی یا چندتایی ریز، مثل میکروب کوکسی در گلبول‌های قرمز به‌ویژه بعد از بیرون آوردن طحال مشاهده می‌شود.



اجسام پاپن هایمر

## 3. حلقه کابوت

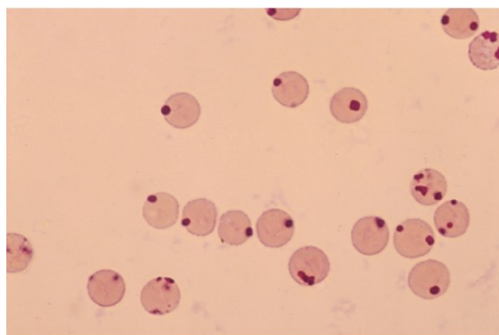
حلقه کابوت به صورت تار موی حلقوی یا پیچ‌خورده یا لوپ شکل یا عدد 8 در گلبول‌های پلی کروماژی مشاهده شده و از بقایای رشته دوک در تقسیم میتوز است.



حلقه کابوت

#### 4. اجسام هاینز

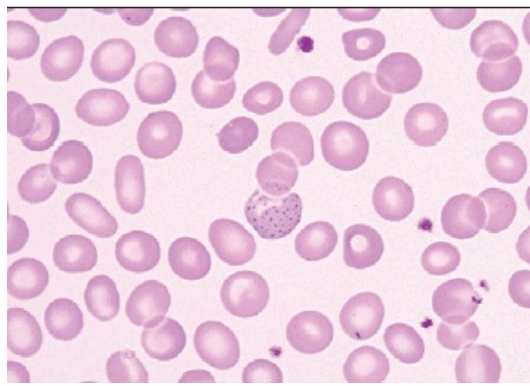
اجسام هاینز به رسوب دی‌ناتوره شده هموگلوبین گفته می‌شود که به صورت اجسام گرد تکی یا چندتایی به غشای گلبول می‌چسبند. برای مشاهده اجسام هاینز باید از رنگ‌های حیاتی (مانند رنگ آمیزی رتیلولوسیت) بهره برد. در همولیز حاد ناشی از کمبود آنزیم G6PD و هموگلوبین‌های ناپایدار امکان مشاهده آنها وجود دارد.



اجسام هاینز با رنگ آمیزی حیاتی

## 5. بازوفیلیک استیپلینگ

این انکلوژیون‌ها به صورت نقاط ریز یا درشت آبی رنگ گلبول‌های قرمز را می‌پوشانند و گمان می‌رود که از رسوب RNA و ریبوزوم شکل گرفته باشند. در تالاسمی مینور بتا، مسمومیت با سرب و کمبود آنزیم P5'N در خون محیطی مشاهده می‌شود.



حضور گرانول‌های بازوفیلی در گلبول‌های قرمز که به طور معمول در موارد افزایش تولید گلبول‌های قرمز و مسمومیت با سرب و کم‌خونی مگالوبلاستیک دیده می‌شود.

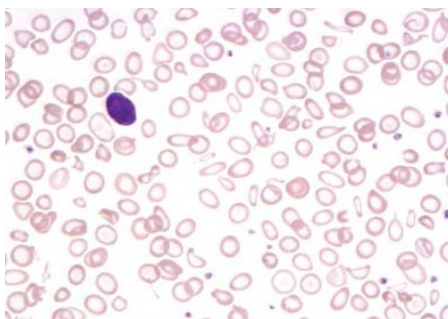
## تغییرات رنگ

### گلبول قرمز هیپوکروم

هنگامی که هاله مرکزی گلبول قرمز بیشتر از یک سوم قطر RBC یا میزان MCH کمتر از 27

پیکوگرم گردد اصطلاح هیپوکرومیک به کار می‌رود. هیپوکروم شدن گلبول‌ها در آنمی فقر آهن و

سندرم‌های تالاسمی شایع است.



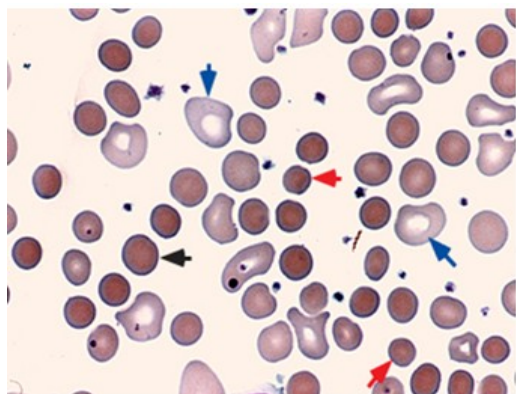
گلبول‌های قرمز هیپوکروم

### گلبول‌های قرمز پلی کروماژی

گلبول پلی کروماژی گلبولی است که به تازگی هسته خود را از دست داده و از مغز استخوان وارد خون شده است. حضور بقایای RNA و ریبوزوم به این گلبول‌ها نمای قرمز و آبی یا پلی کروم می‌دهد. در کم‌خونی‌های همولیتیک حضور این گلبول‌ها حاکی از خون‌سازی تحت استرس و جبران مغز استخوان است.

### گلبول قرمز هیپرکروم

به گلبول قرمزی گفته می‌شود که هاله مرکزی نداشته و آکنده از هموگلوبین باشد. گلبول‌های اسفروسیت و گلبول‌های ماکرو اوالسیت در کم‌خونی مگالوبلاستیک هیپرکروم می‌باشند

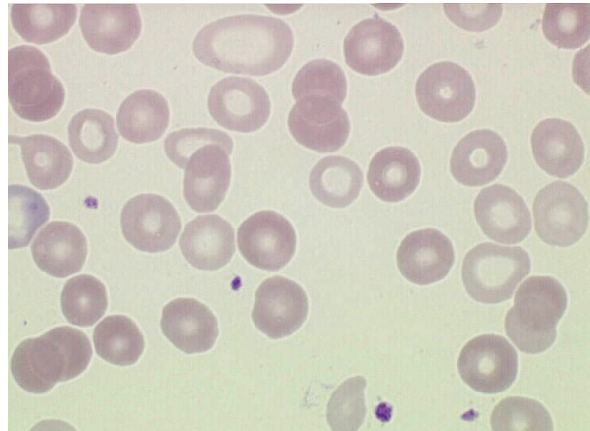




فلش‌های آبی گلبول‌های پلی کروماژی و فلش‌های قرمز گلبول‌های اسفروسیت هیپروکروم را نشان می‌دهند

## دای مرفیسم

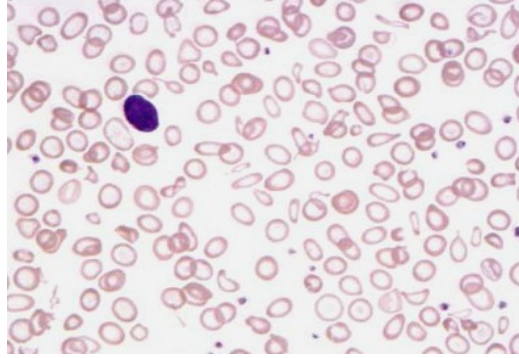
به حالتی اشاره دارد که خون بیمار دربردارنده دو نوع گلبول باشد. برای مثال گلبول نرمال و گلبول‌های هیپوکروم و یا مخلوط هیپوکروم و ماکروسیت نرموکروم. مشاهده مرفولوژی دای مرفیسم در کم‌خونی سیدروبلاستیک و رفاکتوری شایع است.



## دای مرفیسم

## لپتوسیت و آنولوسیت

به گلبول‌های قرمز هیپوکرومی اطلاق می‌شود که تنها حاشیه سیتوپلاسم به صورت حلقه باقی مانده و گلبول کاملاً خالی از هموگلوبین است. لپتوسیت گلبول قرمز حلقه‌ای شکل با اندازه طبیعی و آنولوسیت گلبول حلقه‌ای میکروسیت است که در آنمی فقر آهن شدید مشاهده می‌شود.



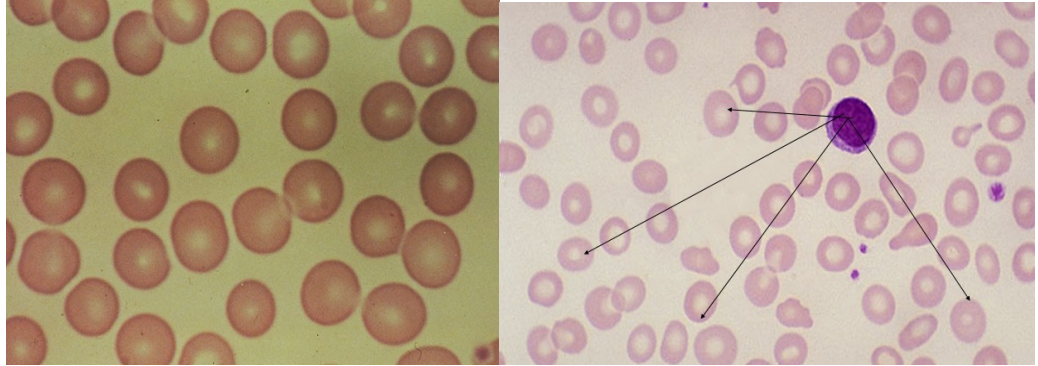
لپتوسیت و آنولوسیت

## تغییرات اندازه گلبول قرمز

تغییرات اندازه گلبول قرمز با پارامتر RDW ارزیابی می‌شود که مقدار نرمال آن 11-14/5٪ است. مقادیر بیش از 14/5٪ بیانگر پراکندگی حجم گلبول‌های قرمز و یکدست نبودن اندازه آنهاست.

## گلبول‌های میکروسیت

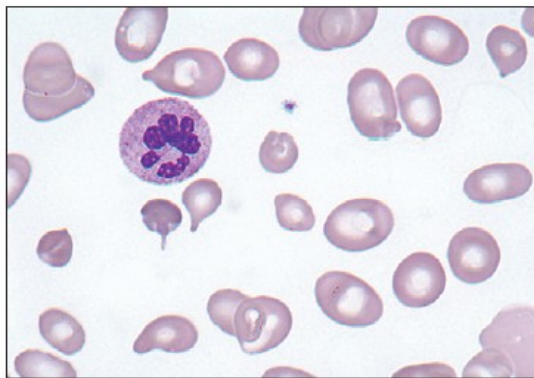
گلبول قرمز نرمال دارای قطر 6 تا 8 میکرون، درست معادل هسته یک لنفوسیت کوچک است. کاهش قطر و کاهش MCV از پارامترهای بیانگر اندازه و حجم سلول هستند. مقدار طبیعی حجم متوسط سلولی (MCV) بین 80 تا 96 فمتولیتراست. مقادیر کمتر از 80، میکروسیتیک را مطرح می‌کند. گلبول‌های میکروسیت در آنمی فقر آهن و سندرم‌های تالاسمی شایع است.



هسته لنفوسیت کوچک راهنمای اندازه طبیعی گلبول‌های قرمز است.

### گلبول‌های ماکروسیت

گلبول‌های ماکروسیت دارای افزایش قطر و افزایش حجم می‌باشند. به گلبول‌های ماکروسیت تخم‌مرغی، ماکرواوالوسیت گفته می‌شود که در آنمی مگالوبلاستیک همراه با هیپرسگمانته شدن نوتروفیل‌ها از شاخص مهم مرفولوژی است. بیماری‌های کبد، خونریزی، کم‌کاری تیروئید و کم‌خونی آپلاستیک از عوامل مهم ماکروسیت شدن گلبول‌ها هستند.



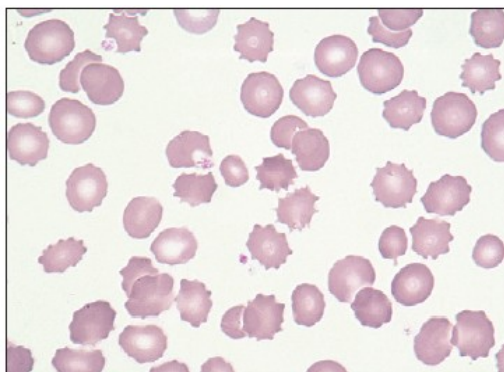
گلبول‌های قرمز ماکرواوالوسیت

## تغییرات شکل

تغییرات شکل گلبول‌های قرمز با اصطلاح پوئی کیلوسیتوز (Poikilocytosis) بیان می‌گردد و چنانچه همراهی تغییرات شکل و اندازه مشاهده شود اصطلاح Anisopoikilocytosis گزارش می‌شود.

## اکینوسیت (Echinocyte)

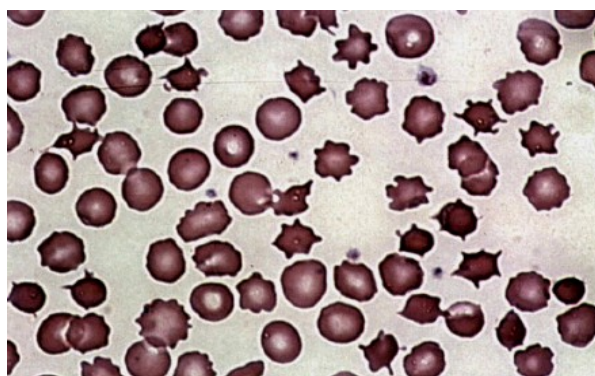
اکینوسیت گلبول قرمزی است که دارای زواید منظم خاری شکل در سرتاسر سطح (گاهی تا 30 عدد) می‌باشد. بور سل (Burr cell) گاهی معادل اکینوسیت گرفته می‌شود. مرفولوژی اکینوسیت بر اثر مانده شدن خون و مقدار نامتناسب ضد انعقاد مشاهده می‌گردد. از موارد حقیقی مشاهده این مرفولوژی اورمی، کاهش پیرووات کیناز و هیپارین درمانی است.



اکنوسیت، گلبول‌های قرمز با زوائد منظم که ممکن است به دلیل آرتیفکت ناشی از تهیه گستره باشد و یا در نتیجه هایپراسمولاریتی و یا کاهش ATP به دلایل مختلف شکل بگیرد.

### آکانتوسیت (Acanthocyte)

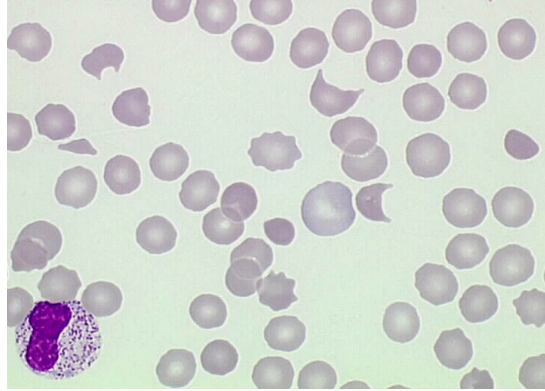
آکانتوسیت گلبول قرمز است که دارای زوائد نامنظم بین 2 تا 10 عدد در سطح خود می‌باشد. این زوائد طولانی‌تر از زوائد اکنوسیت بوده و غالباً دارای انتهای چماقی شکل یا گرد می‌باشند. این مرفولوژی در بیماری‌های کبدی، سوء تغذیه، کم‌کاری تیروئید و اختلالات متابولیسم چربی مشاهده می‌شود.



آکانتوسیت، گلبول‌های قرمز با زائده‌های نامنظم که به طور متداول در آبتالیوپروتئینمی و برخی از بیماری‌های کبدی دیده می‌شود.

### کراتوسیت (Keratocyte)

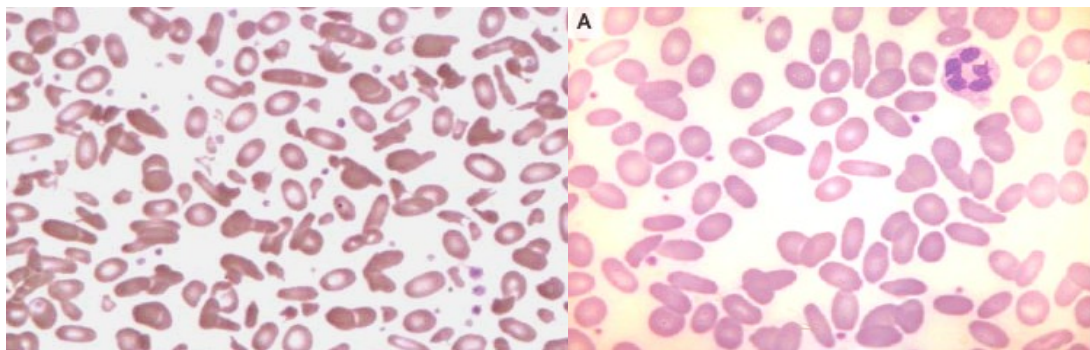
کراتوسیت به گلبول قرمز گفته می‌شود که دارای دو زائده خاری شکل است. این گلبول ممکن است با گلبول‌های شکسته به همراه مرفولوژی‌های دیگر مشاهده شود.



کراتوسیت همراه با گلبول‌های شکسته

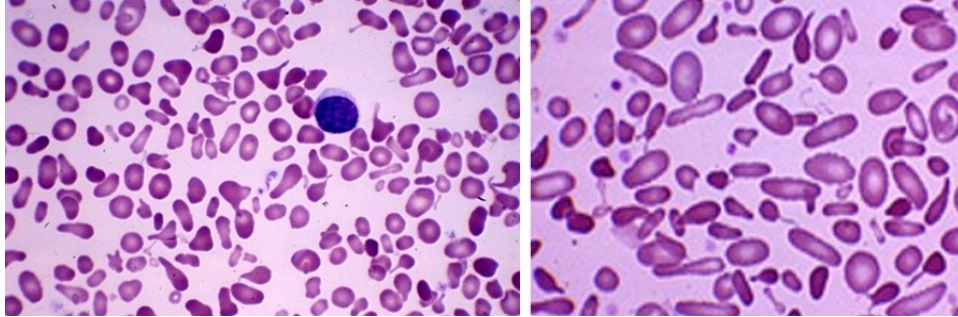
### الپتوسیت (Elliptocyte)

گلبول‌های قرمز کشیده‌ای هستند که محور طولی آنها بیشتر از 2 برابر محور عرضی آنهاست. مشاهده 5٪ الپتوسیت در خون، یک یافته نرمال است ولی بیش از 20 تا 25٪ بیانگر الپتوسیتوز ارثی است. الپتوسیتوز ارثی چنانچه با مرفولوژی یکدست الپتوسیت همراه باشد در گروه غیر همولیتیک و چنانچه با گلبول‌های اسفروسیت و الپتوسیت‌های شکسته همراه باشد تحت عنوان الپتوسیتوز همولیتیک شناخته می‌شوند.



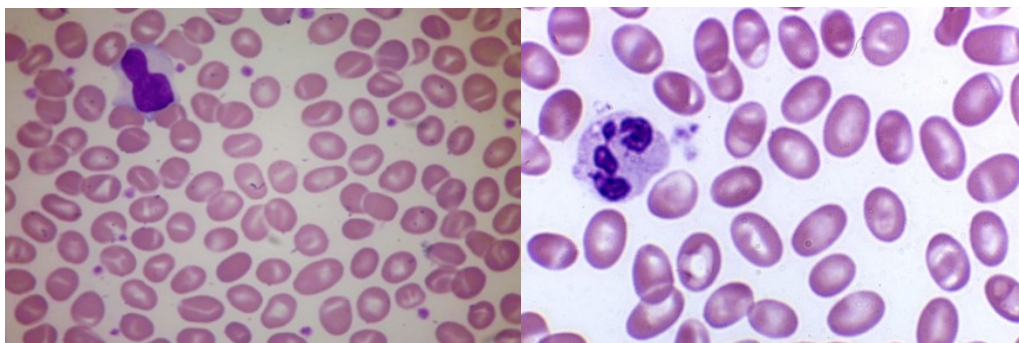
الپتوسیتوز غیر همولیتیک در سمت راست و الپتوسیتوز همولیتیک در سمت چپ مشاهده می‌شود.

چنانچه مرفولوژی الیپتوسیت همراه با گلبول‌های جوانه زده و تکه‌های سلولی با کاهش شدید MCV باشد در گروه پیرو پوئی کیلوسیتوز ارثی قرار می‌گیرد.



پیرو پوئی کیلوسیتوز ارثی، گلبول‌های قرمز با جوانه‌های در حال ریزش، الیپتوسیت، تعداد زیادی گلبول‌های شکسته و میکرو اسفروسیت در گستره محیطی مشاهده می‌شود.

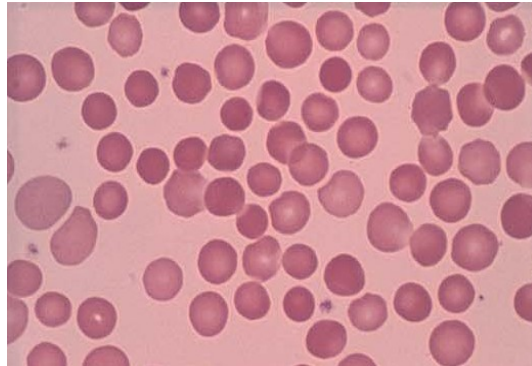
چنانچه گلبول‌های اوالوسیت با مرفولوژی استوماتوسیت و نیزوسیت (Knizocyte) با هاله‌های مرکزی به شکل V و Y مشاهده گردند، تحت عنوان استوماتوسیتوز جنوب شرقی آسیا یا اوالو استوماتوسیتوز (Ovalostomatocytosis) نام می‌گیرد.



اوالوسیت‌های قاشقی شکل که در برخی از آنها هاله مرکزی به شکل شکاف طولی و یا به شکل حروف V و Y و یا به شکل هلالی در آمده است در اوالوسیتوز جنوب شرقی آسیا دیده می‌شود.

## اسفروسیت (Spherocyte)

گلبول قرمز ضخیمی است که فاقد هاله مرکزی بوده یا هاله بسیار کوچک غیرمرکزی دارد. مرفولوژی اسفروسیت در اسفروسیتوز ارثی و کم‌خونی همولیتیک اتوایمیون که کومبز مستقیم مثبت دارد مشاهده می‌شود. تعداد اسفروسیت‌ها در هر دو حالت بسته به شدت بیماری متفاوت است.

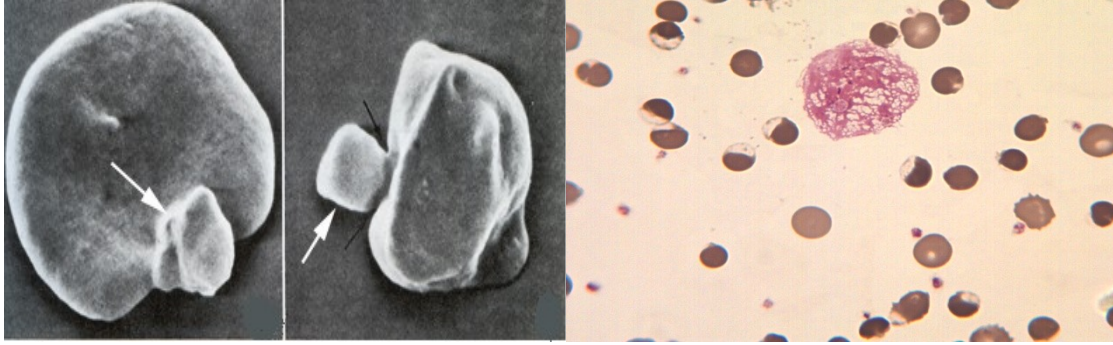


اسفروسیت

## بایت سل (Bite cell)

بایت سل گلبول قرمزی است که هلالی خالی از هموگلوبین دارد و به نظر می‌رسد که جای خالی اجسام هاینز در نتیجه دناتورده شدن هموگلوبین باشد که توسط طحال برداشته شده است. بایت سل در همولیز حاد ناشی از کمبود آنزیم G6PD و هموگلوبین‌های ناپایدار دیده می‌شود.



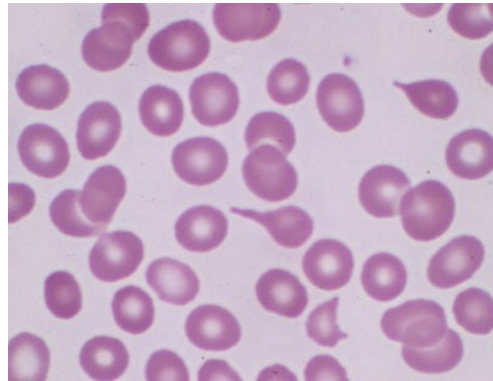


با برداشتن طحال اجسام هاینز ( فلش سفید) گلبول‌های قرمز را به شکل بایت سل در می‌آورد.

### گلبول قطره اشکی (Tear drop RBC or Dacrocyte)

گلبول قطره اشکی شبیه به قطره اشک بوده و گمان می‌رود ناشی از خون‌سازی خارج از مغز استخوان

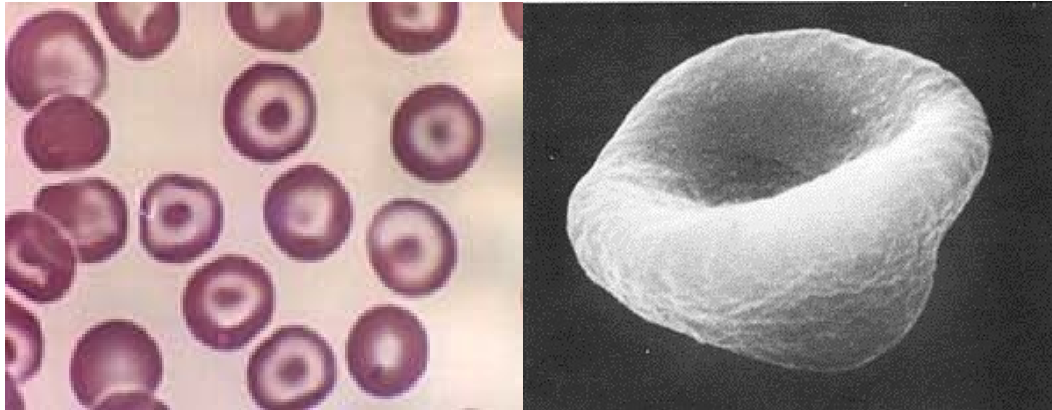
باشد. تعداد این گلبول‌ها در کم‌خونی مگالوبلاستیک، تالاسمی و مایلو فیبروز افزایش می‌یابد.



گلبول‌های قرمز قطره اشکی

### تارگت سل (Target cell)

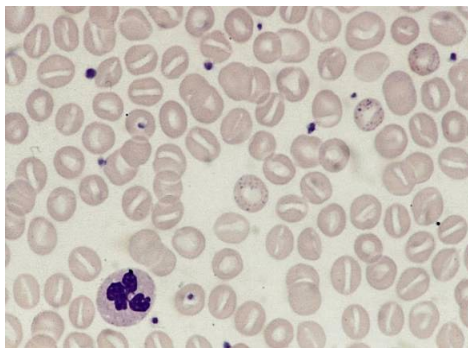
گلبول قرمزی است که هموگلوبین در جدار و مرکز آن تجمع یافته است. تارگت سل در شکل سه بعدی شبیه زنگ کلیسا یا کلاه مکزیکی بوده و افزایش سطح، گلبول را به این شکل در می آورد. مرفولوژی تارگت سل در اختلالات کبدی و هموگلوبینوپاتی ها شایع است.



تارگت سل یا سلول هدف، گلبول های قرمز با تجمع هموگلوبین در مرکز و جدار که بطور متداول در اختلالات هموگلوبین و بیماری های کبدی دیده می شود.

### استوماتوسیت (Stomatocyte)

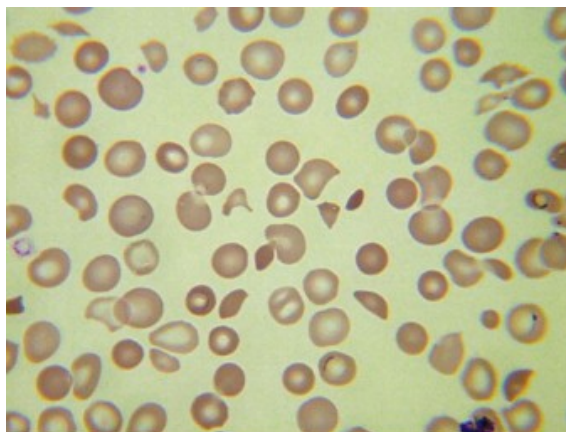
گلبول قرمزی که انحنای یک طرف را از دست داده و به جای مقعرالطرفین بودن به شکل جام در آمده است. در گستره محیطی این گلبول های جام شکل به صورت گلبول هایی با هاله مرکزی شکافدار، شبیه دهان ماهی دیده می شود. استوماتوسیت به صورت اکتسابی در بیماری کبدی و به صورت ارثی بر اثر اختلال در پمپ سدیم پتاسیم دیده می شود.



استوماتوسیت، گلبول‌های قرمزی که در آن هاله مرکزی به صورت شکاف در آمده است. این مرفولوژی به صورت ارثی در بیماری استوماتوسیتوز ارثی و به صورت اکتسابی در الکلیسم و بیماری‌های کبدی و صفرای و قلب و عروقی دیده می‌شود.

### شیستوسیت (Shistocyte)

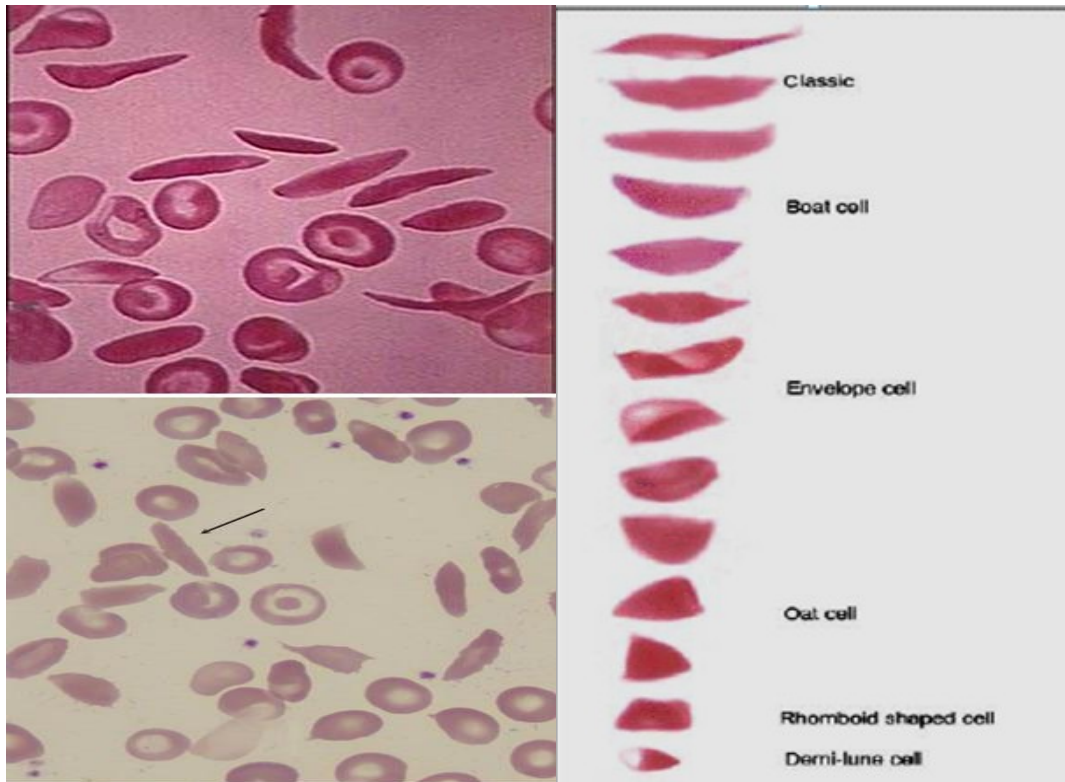
شیستوسیت یا گلبول‌های شکسته به اشکال کلاه‌خودی (Helmet)، مثلثی و زاویه‌دار (Triangular) و میکرو اسفروسیت و کراتوسیت در خون نمایان می‌شوند. رسوب فیبرین در عروق در انعقاد داخل عروقی منتشره از مهم‌ترین علت‌های تولید گلبول‌های شکسته است که با کاهش پلاکت‌های خون محیطی همراه می‌باشد. توجه داشته باشید که گلبول‌های شکسته در آنالیزورهای خون شناسی به جای پلاکت شمرده می‌شوند.



اشکال مختلف گلبول‌های شکسته

## گلبول داسی (Sickle cell)

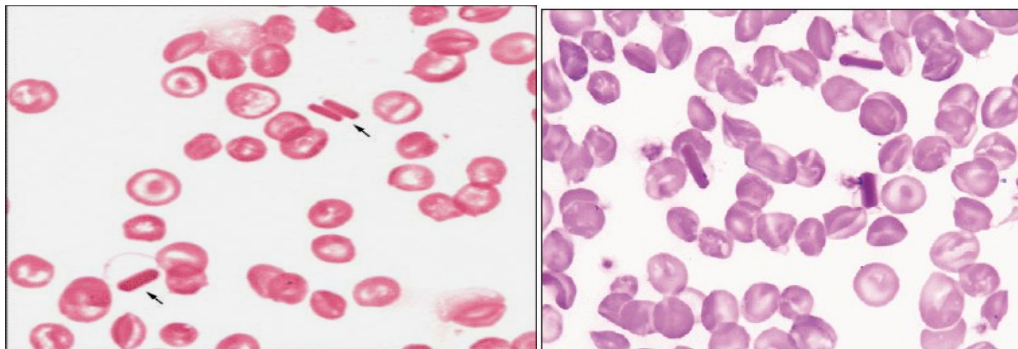
هموگلوبین S در حالت داکسیژنه پلیمری شده و به گلبول قیافه داسی شکل می‌دهد. بسته به تراکم هموگلوبین S و درجه هیپوکسمی و همراهی هموگلوبین S با هموگلوبین‌های دیگر، اشکال مختلف داسی شکل می‌گیرد.



اشکال مختلف سلول‌های داسی در بیماران مختلف

## کریستال هموگلوبین C

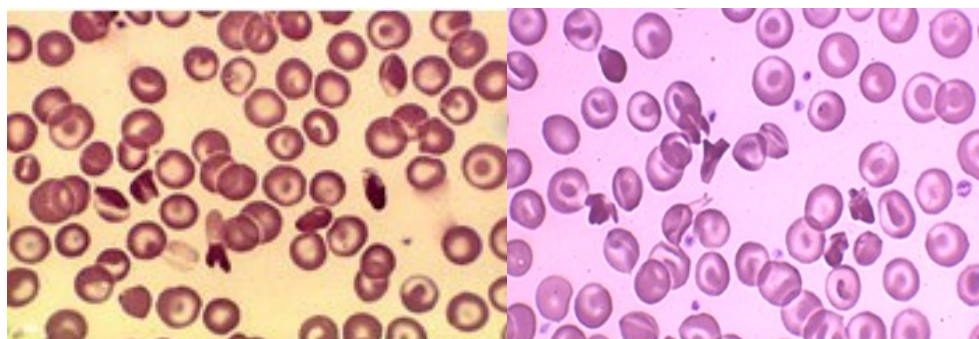
هموگلوبین C ناشی از جایگزینی لیزین به جای گلوتامیک اسید در اسیدآمین شماره 6 زنجیره بتای هموگلوبین است. کریستال هموگلوبین C به صورت میله‌ای و یا اجسام شش ضلعی به صورت داخل و خارج سلولی مشاهده می‌شود.



کریستال‌های هموگلوبین C در بیمار مبتلا به بیماری هموگلوبین C پس از طحال برداری

## پوئی کیلوسیت SC

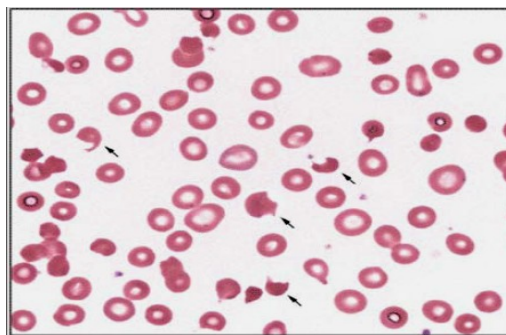
همراهی هموگلوبین‌های S<sub>2</sub>C گلبول قرمز را به شکل داسی زاویه‌دار و بال پرنده در می‌آورد که به آن پوئی کیلوسیت SC گویند.



پوئی کیلوسیت SC

### گلبول قرمز فشرده شده با لبه‌های نامنظم (Irregularly contracted RBC)

این گلبول‌ها دارای هموگلوبین فشرده مانند اسفروسیت ولی با حاشیه‌های زاویه‌دار است. این گلبول‌ها متعاقب برداشتن اجسام هاینز از کناره‌های مختلف سلول شکل می‌گیرند. در هموگلوبینوپاتی‌های S و C نیز گزارش شده‌اند.



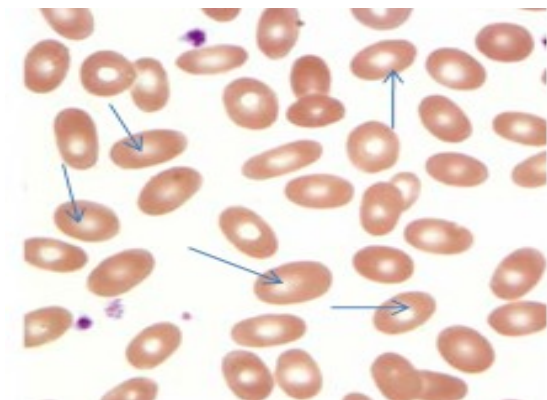
گلبول‌های قرمز با لبه‌های نامنظم

### اوالوسیت (Ovalocyte)

به گلبول‌های قرمزی گفته می‌شود که محور طولی آن از عرضش بیشتر است و به شکل تخم‌مرغ است.

اوالوسیتوز از واریان‌های الیپتوسیتوز است. نوع تخم‌مرغی آن به نام ماکرواوالوسیت در کم‌خونی

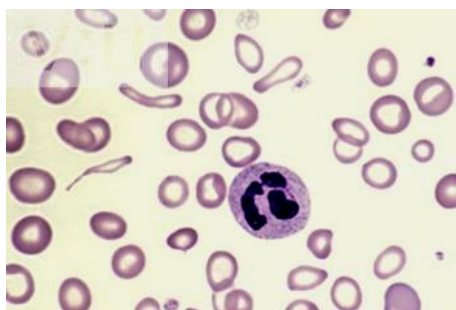
مگالوبلاستیک دیده می‌شود.



گلبول‌های قرمز اوالوسیت با فلش نشان داده شده است.

### گلبول مدادی شکل (Pencil shape RBC)

به الیپتوسیت‌های کشیده شده بسیار هیپوکروم گویند که حاشیه‌های آن به هم نزدیک شده‌اند. این مرفولوژی در آنمی فقر آهن پیشرفته شایع است.



گستره محیطی در آنمی فقر آهن مورفولوژی میکروسیت و هیپوکروم با تغییرات اندازه و گلبول‌های کشیده شده مدادی شکل را نشان می‌دهد.

طریقه گزارش مرفولوژی

تغییرات شکل و اندازه با پیشوندهای خفیف ( Mild )، متوسط ( Moderate ) و شدید ( Marked ) گزارش می‌شود. مثلاً در تالاسمی ماژور Marked Anisopoikilocytosis وجود دارد و یا در اوایل کم‌خونی فقر آهن Mild Anisocytosis وجود دارد.

تغییرات رنگ با پیشوندهای Slight و Moderate و Marked آورده می‌شوند. برای مثال MCH کمتر از 19 پیکوگرم با هیپوکرومیای شدید و بین 23-26 با هیپوکرومیای خفیف همراه است. گلبول‌های پلی کروماژی بدون توجه به MCH گزارش می‌شوند.

تغییرات اندازه بر اساس میزان MCV است. کمترین مقدار MCV حدود 50 و MCH حدود 14 گزارش شده است. مثلاً در پیرو پوئی کیلوسیتوز ارثی با MCV حدود 50، بیمار دارای Marked microcytosis است. حجم متوسط سلولی بین 75-80 گلبول را در گروه Mild microcyte قرار داده و بین این دو را با لغت متوسط گزارش می‌کنیم.

انکلوژیون‌های گلبول‌های قرمز با دیدن یک عدد هم گزارش می‌شوند، ولی چنانچه تعداد چشمگیری باشد با لغات Few و Moderate و Many گزارش می‌شوند. مثلاً در مسمومیت با سرب ممکن است Many Basophilic stippling گزارش شود.

تغییرات شکل گلبول قرمز بر اساس اهمیت مرفولوژی گزارش می‌شود. مثلاً اگر گستره محیطی دارای اسفروسیت و اکینوسیت است اول اسفروسیت گزارش می‌شود.

چنانچه یک شکل غیرطبیعی بیشتر از 20 عدد در هر میدان میکروسکوپی (HPF) باشد با پسوند Osis یا پیشوند Many گزارش می‌گردد. مثلاً Spherocytosis یا Many Spherocyte و یا برای مثال Many Target cell چون در این حالت لغت Target پسوند Osis را نمی‌پذیرد.



مشاهده 11-20 عدد از یک مرفولوژی در تمام میدان‌های میکروسکوپی (HPF) به صورت

Moderate و بین 7-10 عدد با پیشوند a few کمتر از آن با پیشوند Few آورده می‌شود. برای

مثال Many Acanthocyte و Few target cell.

1(+)	2(++)	3(+++)	4(++++)
1-6 per oil imm. field	7-10 per OIF	11-20 per OIF	> 20 per OIF

شیوه استاندارد گزارش مرفولوژی در جدول مشاهده می‌شود. برای مثال چنانچه یک شکل غیرطبیعی مانند گلبول قطره اشکی در هر میدان با درشت‌نمایی 100 بین 1 تا 6 عدد باشد با درجه +1 یا Few و چنانچه در هر میدان بین 7 تا 10 عدد باشد با درجه +2 یا a few و چنانچه بین 11 تا 20 عدد باشد با درجه +3 یا moderate و بیشتر از 20 عدد با درجه +4 یا many گزارش می‌شود. آوردن پسوند osis مانند spherocytosis بیانگر درجه +4 است.