

# نامه دانشکده پزشکی تهران

تیرماه ۱۳۴۴

شماره دهم از سال بیست و دوم

## جستجوها و گردآوری علمی

دکتر امیر آقا نوری

### هموگلوبین جنینی و تغییرات آن

هموگلوبین جنینی و تغییرات آن یکی از مباحث بسیار جالب خون‌شناسی است و بموازات مطالعه درناهنجاریهای دیگر هموگلوبین در آن تجسس شده است. از چندین سال پیش تا کنون عده‌ای بیشمار از مصنفین بهموگلوبین و ساختمان ملکولی و ناهنجاریهای آن اهمیت فوق‌العاده‌ای داده و مقالات مفصلی درباره آن نوشته‌اند.

گرچه ناهنجاریهای هموگلوبین کم و بیش از لحاظ توارث روشن شده‌اند هنوز درباره بیماریهایی که در آنها هموگلوبین جنینی بمقدار کم یا زیاد وجود دارد یا درباره وجود این هموگلوبین نزد افرادی که سن آنها بیش از ۶ ماه است و هیچگونه علائم بیماری خونی و یا بیماری دیگری ندارند اتحاد نظر نیست.

برای اولین بار Van Körber و Van Kruger بسال ۱۸۶۸ نشان دادند که بین هموگلوبین نوزاد انسان و هموگلوبین شخص بالغ از لحاظ مقاومت آنها برای دنا توره شدن در مقابل محلولهای قلیائی تفاوت بسیار است. از آنموقع تا کنون ترقیات شگفت‌انگیزی در

شناسائی این هموگلوبین شده و اسیدهای آمینه متشکل آنرا دقیقاً تعیین نموده‌اند. در این زمینه باید تفحصات علماء زیر را نام برد:

Pauling و همکارانش که الکتروفورز هموگلوبین را پایه گذاری کرده‌اند.

Ingram که با متدهیدرولیز مخصوص گلوبین توسط تریپسین بجدا نمودن پلی پپتیدهای آن همت گماشت و اسیدهای آمینه این پلی پپتیدها را جدا نمود و متدرا بنام انگشت نگاری گلوبین یا Finger Printing نام نهاد.

Perutz و همکارانش که شکل دقیقی ساکول هموگلوبین و نسبت بین گلوبین و هم را در این شکل مشخص نمودند.

Schroeder, Huisman و همکارانشان که با تجسسات بسیار جالبی بشناسائی هموگلوبین جنینی و ناهنجاریهایش کمک شایانی نمودند.

بالاخره ترقیاتی که در بیوشیمی توارث روی داده توارث این بیماریها را که Pauling بنام بیماریهای ملکولراسم گذاری کرده بود روشن تر نمود.

همچنین با تجسساتی که Ager و Lehmann درباره گسترش جغرافیائی ناهنجاریهای هموگلوبین نموده‌اند سعی کردند که مبدء ناهنجاریها را پیدا کرده و چگونگی سیر آنها را در نقاط و ممالک مختلف دنیا تعیین نمایند. البته در هر بحثی که روی هموگلوبین و ناهنجاریهایش بشود اقتباس کلی از نوشته‌های آنها خواهد شد.

برای تعریف مبحثی که در نظر گرفته ایم باید برای سئوالات زیر حتی المقدور پاسخی پیدا نمائیم:

۱- فرق بین هموگلوبین بالغ و هموگلوبین جنینی در چیست و ساختمان ملکولی هموگلوبین جنینی چگونه است؟

۲- باچه وسائل میتوان هموگلوبین جنینی را از هموگلوبین بالغ تمیز داد؟

۳- خواص فیزیولوژیکی هموگلوبین جنینی کدامند؟

۴- مقدار هموگلوبین از بدو تولد بعد چگونه تغییر میکند و در چه ناهنجاریهایی مقدار

آن زیاد میگردد؟

۵- ناهنجاریهای خود هموگلوبین جنینی چیستند؟

۶- توارث ناهنجاریهای مختلف در صورت ارثی بودن چگونه است؟

(از این بعد هموگلوبین بالغ به HbA و هموگلوبین جنینی را با HbF نمایش میدهیم)

A- فرقه‌های بین HbF و HbA بقرار زیرند:

- کریستال هر یک از آنها شکل مخصوص بخود را دارد.

- HbF در محلولهای نمکی غلیظ بیشتر قابل حل است.
  - هر کدام از آنها آنتی کر مخصوص بخود را پس از تزریق بحیوان ایجاد میکنند .
  - سرعت تشکیل فیلم مولکولر HbF کمتر است .
  - سرعت تشکیل متهمو گلوبین توسط داروهای متهمو گلوبین زا یا HbF بیش از HbA است.
  - طیف جذب باند ماوراء بنفش و باند تریپتوفان ( Tryptophane ) برای HbF و HbA یکسان نیستند .
  - در میدان الکتروفورزی حرکت HbF در محیط قلیائی کمتر از HbA است .
  - مقاومت HbF در مقابل محلولهای قلیائی بیش از HbA است .
  - بالاخره بین اسیدهای آمینه ای که زنجیره گاما را در همو گلوبین جنینی درست میکنند با اسیدهای آمینه ای که زنجیره بتا را در همو گلوبین بالغ درست میکنند فرق بسیاری است .
- B- ساختمان ملکولر همو گلوبین و فرق بین HbF, HbA از لحاظ فورمول**

### شیمیائی :

میدانیم که در یک گلوبول قرمز ۲۸۰ هزار ملکول همو گلوبین وجود دارد. وزن هر کدام در حدود ۶۵۰۰۰ است و تقریباً از ۱۰٪ اتم های N, O, H, C و گوگرد علاوه ۴ اتم آهن درست شده اند.

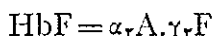
Perutz نشان داده است که هر اتم آهن در مرکز گروه اتمهائی قرار دارد که روی هم رفته ماده رنگی «هم» را تشکیل میدهند. هر گروه «هم» یکی از چهار زنجیره پلی پپتید ملکول گلوبین پیوسته است. مجموع ملکول کره ای شکل Spheroid ( ۶۴ × ۵۰ × ۶۰ ) آنگسترم میباشد یک محور ملکول را بدو قسمت قرینه که کاملاً شبیه یکدیگرند تقسیم مینماید بامتهای مختلف خصوصاً انگشت نگاری گلوبین روشن شده است که هر ساکول گلوبین از چهار زنجیره پلی پپتیدی درست شده که روی هم رفته ۵۷۴ اسید آمینه در ساختن آن دخالت دارند در HbA دو زنجیره آلفا هر کدام ۱۴۱ اسید آمینه و دو زنجیره بتا هر کدام ۱۴۶ اسید-

آمینه وجود دارد  $HbA = \alpha_2\beta_2$

باید دانست که اسم گذاری آلفا و بتا برای این پلی پپتیدها قرارداد است و بطرز قرار گرفتن اسیدهای آمینه آنها بستگی دارد. این زنجیره ها هر کدام بشکل کلاف نخی در سه بعد فضا پیچیده شده اند که در هر یک از آنها آنطور که دیدیم یک گروه «هم» وجود دارد .

هم (Héme) و زنجیره های پلی پپتیدی توسط ریشه ایمی دازول اسید آمینه هیستیدین یکدیگر مرتبطند. این هیستیدین در موضع هشتم و ششمین اسید آمینه در زنجیره آلفا و در موضع نود و دومین اسید آمینه در زنجیره بتا است. Schroeder و همکارانش نشان دادند که گلوبین

هموگلوبین جنینی نیز از چهار زنجیره پلی پپتیدی تشکیل یافته که دوزنجیره آن کاملاً شبیه زنجیره آلفا با N ترسینال Val-leu است در صورتیکه در دو زنجیره دیگر اسیدهای آمینه N ترسینال آن Gly-His-Phe میباشد که بازنجیره بتا N ترسینال آن Val-His-leu میباشد فرق دارد این دو زنجیره را زنجیره های گاما اسم گذاری کرده اند همین محققین اسیدهای آمینه این زنجیره را بدقت تعیین نموده اند .



فورمولهای خام زنجیره آلفا و زنجیره گاما بترا زینند .  
زنجیره آلفا با ۱۴ اسیدهای آمینه زیر .

Lip 11, His 10, Arg 3, Asp 12, His 9, Ser 11, Glu 5, Pro 7, Gly 7, Ala 21,  
Cys 1, Val 13, Met 2, Leu 18, Tyr 3, Phe 7, Try 1,

زنجیره گاما با ۱۴ اسیدهای آمینه زیر :

Lys 12, His 17, Arg 3, Asp 13, Thr 10, Ser 11, Glu 12, Pro 4, Gly 13,  
Ala 11, Cys 1, Val 13, Met 2, Leu 17, Tleu 4, Tyr 2, Phe 8, Try 3,

ولی با مقایسه بازنجیره بتا نشان داده شده است که اسیدهای آمینه زیر در زنجیره گاما بیش از زنجیره بتا است .

Lys 1, Thr 3, Ser 6, Glu 1, Met 1, Try 1,

در صورتیکه اسیدهای آمینه زیر در زنجیره گاما کمتر از زنجیره بتا است .

Lys 1, Val 2, Leu 1, Tyr 1,

و خصوصاً وجود چهار سلکول اسید آمینه ایزولوسین در زنجیره گاما که در زنجیره بتا وجود ندارند یکی از مهم ترین فرق بین این دو زنجیره میباشد و علت اصلی مقاومت HbF در مقابل محلولهای قلیائی است . اگر در جزئیات فرقه های بین دو زنجیره گاما و بتا بررسی شود و با اختلاف در طرز قرار گرفتن سلکولهای اسید آمینه بین این دو زنجیره یافته خواهد شد .

### C- با چه متدهائی میتوان HbF را تمیز داد

۱- از ساده ترین متدهای شناسائی هموگلوبین جنینی متدهای دنا تورا سیون قلیائی میباشد که از همه متداول تر متد یک دقیقه ای Singer و متد رسوبی Betke که هموگلوبین جنینی را بعد از دنا تورا سیون هموگلوبین بالغ اندازه میگیرند و متدهای اسپکتروفوتومتری Jonxis, Visser است که در آنها با اسپکتروفوتومتر دنا تورا سیون بسیار آهسته هموگلوبین جنینی را تعیین مینمایند .

۲- جذب طیف اشعه ماوراء بنفش (اسپکتروسکپی اولترا ویوله) .

۳- هموگلوبین جنینی و همچنین هموگلوبین بارت Hb Bart's که از چهار زنجیره گاما یعنی ۴ درست شده است باند تریپتوفان را منحرف می نمایند و طیف جذبی در HbA ۲۹۱۰ میلی میکرون است و در HbF یا هموگلوبین هائیکه زنجیره گاما دارند در ۲۸۹۸ میلی میکرون انجام میگیرد .

جذب طیف قابل رویت در HbF همچنین کایه هموگلوبین های غیر طبیعی بجز متموگلوبین بعلمت هموگلوبین های M یکسانند .

۴- در الکتروفورز هموگلوبین روی اسنات ساولزیا در روی نشاسته و PH قلیائی یا در روی آگارژل با PH اسید بخوبی از HbA تمیز داده میشود .  
۵- متدهای کروماتوگرافی .

۶- متدهای دقیقی تر انگشت نگاری و هیبرید Hybridisation برای شناسائی فرمول دقیق هموگلوبین جنینی بسیار قابل توجه است .

۷- متدهای ایمنی - در صورتیکه بتوان حیوانات را باسانی توسط هموگلوبین های مختلف مصون نمود . البته ممکن است در آینده این متد برای تشخیص آسان انواع هموگلوبین ها و یاتعیین نتیجه عمل آنتی ژن آنتی کرجالب باشد .

۸- متد Betke روی لام خون که وجود مقدار هموگلوبین جنینی را در هر گلبول قمرز تعیین میکند و آنطور که خواهیم دید بسیار جالب است .

### D. فیزیولوژی هموگلوبین

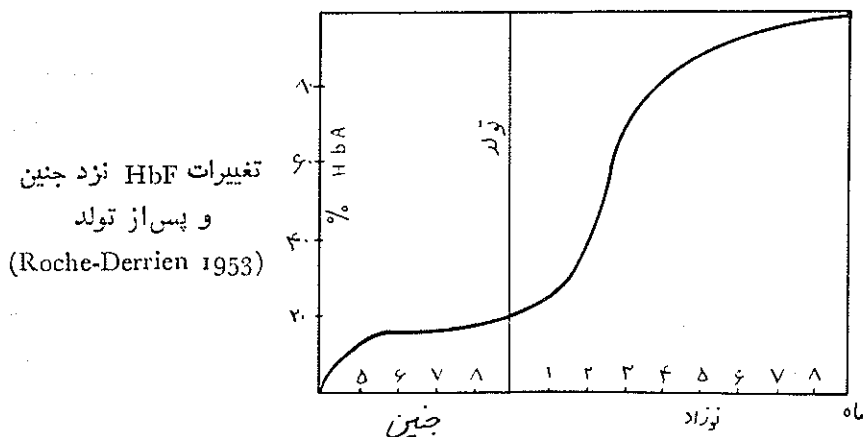
چون خاصیت مهم هموگلوبین جذب اکسیژن میباشد از اینجهت مطالعاتی در این زمینه شده که دیده شود آیا تغییر فورمول شیمیائی اثری در ظرفیت جذب اکسیژن هموگلوبین دارد یا نه و منحنی های دیسوسیاسیون (Dissociation) نشان داده است که در هموگلوبین جنینی منحنی کمی نسبت به هموگلوبین بالغ بطرف راست تمایل دارد . ولی در صورت دیالیز هموگلوبین این فرق از بین میرود و خصوصاً در اشخاصیکه نزد آنها مقدار زیادی هموگلوبین جنینی دیده شده فرقی بین HbA و HbF از این لحاظ نیست و این انحراف و مختصر بیشتر بعلمت محیط زندگی جنینی میباشد چون آنطوریکه مشاهده شد در زنجیره بتا اسید آمینه هیستیدین که ریشه امیدازول آن زنجیره پلی پپتید را بملکول «هم» مرتبط میسازد در وضع نود و دومین اسید آمینه قرار دارد و همین اسید آمینه در زنجیره گامانیز در همین موضع است .

### E- مقدار هموگلوبین جنینی نزد شخص بالغ

منحنی صفحه مقابل که تغییرات HbF را در نزد جنین و پس از تولد نشان میدهد ما را تا اندازه ای از بحث درباره آن بی نیاز میکند .

## بطور خلاصه.

کودک نوزاد ۸۰ درصد هموگلوبین جنینی دارد .  
کودک شش ماهه ۴ درصد و پس از یکسال مقدار آن به کمتر از ۱٪ درصد میرسد .



## F- ناهنجاریهایی که در آنها HbF نزد شخص بالغ باقی میماند .

اولین دفعه در سال ۱۹۴۸ بود که محققین ایتالیائی که بقیه دربارہ هموگلوبین بیمارستان مبتلا به تالاسمی مشغول بودند متوجه ازدیاد هموگلوبینی که در مقابل مواد قلیائی مقاومت آن بیش از هموگلوبین شخص بالغ است شدند و از آن بعد تجسّسات عدّه بیشتری از دانشمندان محقق نمود که این هموگلوبین تمام خواص HbF را دارد و خصوصاً فرمول شیمیائی آن کاملاً همان HbF است .

در سال ۱۹۵۵ Lehmann, Edington متوجه شدند که نزد اشخاص بالغی بدون هیچگونه عارضه خونی مقدار زیادی HbF دیده میشود .

و بالاخره در بعضی از بیماریهای ارثی یا اکتسابی هماتوپوئیز وجود HbF بمقدار کم و بیش مشاهده شده است . در این بحث پس سه قسمت را در نظر میگیریم .

- HbF در تالاسمی ها و ناهنجاریهای دیگر ارثی گلوبین :

- HbF در نزد اشخاصی که وجود ژن بخصوصی باعث شدن مقدار زیادی هموگلوبین جنینی میشود و این عارضه بنام باقی ماندن هموگلوبین جنینی بمقدار زیاد است .  
- بالاخره HbF در بیماریهای ارثی یا اکتسابی هماتوپوئیز .

برای روشن شدن این قسمت شرح مختصری درباره ناهنجاریهای گلوبین و توارث آنها

می پردازیم :

بطور کلی ناهنجاریهای هموگلوبین یا هموگلوبین پاتیهای حقیقی هستند که در آنها یک اسید آمینه در یکی از زنجیره های آلفایا بتا جایگزین اسید آمینه دیگری میشود و فیزیولوژی هموگلوبین و بیولوژی گلوبول قرمز را مختل میسازد مانند HbD - HbC - HbS و غیره .

نوع دیگر تالاسمی‌ها هستند که در آنها یکی از زنجیره‌های آلفا - بتا - گاما یا دلتا درست نمی‌شود ( زنجیره دلتا متعلق به  $HbA_2$  است  $HbA_2 = \alpha_2A_2\delta A_2$  که بمقدار کمی نزد شخص بالغ مشاهده می‌شود) .

درست نشدن زنجیره بتا یا بتا تالاسمی همان تالاسمی کلاسیک است که تعداد پیشماری از آن در نقاط مختلف دنیا خصوصاً در ممالک اطراف مدیترانه و همچنین در ایران تعداد پیشماری در اطراف دریای خلیج فارس دیده می‌شوند. چون زنجیره بتا فقط در هموگلوبین بالغ وجود دارد این هموگلوبین است که یخوری ساخته نخواهد شد و مقدار  $HbF$  در نزد اشخاص هموزیگوت و مقدار  $HbA_2$  در نزد اشخاص هتروزیگوت بالا می‌روند. درست نشدن زنجیره آلفا یا آلفا تالاسمی باعث اختلال در ساخته شدن هر سه نوع هموگلوبین طبیعی که دارای زنجیره آلفا هستند می‌شود و در اینحال زنجیره‌های بتا ، گاما و دلتا بشکل تترامر در می‌آیند. بتا  $(\beta_e)$  با سم هموگلوبین  $HbH$  خوانده می‌شود و بآسانی دنا توره می‌گردد. گاما  $(\gamma_e)$  با سم هموگلوبین بارت (Bart's) خوانده می‌شود و دلتا  $(\delta_e)$  نیز توسط Huisman شناخته شده است.

پس در تالاسمی‌ها در نوع بتا تالاسمی و خصوصاً در نوع هموزیگوت است که مقدار  $HbF$  زیاد می‌شود و بین ۱ تا ۹۷ درصد هموگلوبین را تشکیل می‌دهد. البته نباید اشتباه نمود که وجود  $HbF$  نیست که باعث ناراحتی این بیماران می‌گردد چون در نوزاد که بیش از ۸ درصد  $HbF$  وجود دارد یا نزد اشخاص بالغی که خواهیم دید و بدون هیچگونه عارضه‌ای حتی تا صد درصد  $HbF$  وجود دارد کم خونی و عوارض دیگر تالاسمی‌ها مشاهده نمی‌گردد. این بعلت آنستکه در دومورد اخیر مقدار این هموگلوبین بین ۸ تا ۱ گرم از کلیه هموگلوبین را تشکیل می‌دهد در صورتیکه نزد یک تالاسمی که بیش از ۶ گرم مثلاً مقدار کلیه هموگلوبین او نیست در صورتیکه حتی ۹ درصد آن  $HbF$  باشد مقدار کلی این نوع هموگلوبین بیش از ۰/۴ گرم در ۱ سانتی‌متر مکعب خون نخواهد بود.

از طرف دیگر در تالاسمی‌ها عوارض بجز بدساخته شدن زنجیره‌های پلی‌پپتید است و White و Beaven عقیده دارند که مقدار  $HbF$  نزد تالاسمی‌ها هیچ ارتباط مستقیمی با شدت بیماری ندارد و این ناخوشی بغرنج تراز آنست که فقط اختلال سنتز گلوبین باشد و عوامل دیگری که ساختمان کلی و اعمال گلوبول قرمز را کنترل می‌نمایند در علت وجود این بیماری دخالت دارند و بد درست شدن قسمت هم (Heme) نیز در این بیماری نشان می‌دهد که بطور یقین اختلالاتی در درست شدن فرورفریرین وجود دارد .

بجز در تالاسمی‌ها  $HbF$  می‌تواند در ناخن‌جاری‌های دیگر ارثی گلوبین یعنی در هموگلوبینو- پاتیهای حقیقی بالا رود و این سه علت دارد. علت اول اینکه هتروزیگوت مضاعف وجود

داشته باشد یکی حامل ژن هموگلوبین غیر طبیعی و دیگری حامل ژن تالاسمی . علت دوم اینستکه در هموگلوبینوپاتی‌های غیر طبیعی حتی اگر با ژن تالاسمی همراه نباشند مانند بیماریهای دیگر خونسازی که از کودکی شروع میشوند و یا بعضی بیماریهای اکتسابی خونسازی که بعداً خواهیم دید ممکن است مقداری کم و بیش HbF وجود داشته باشد و علت سوم وجود ژنی برای هموگلوبین غیر طبیعی و ژنی که باعث باقی ماندن HbF میشود وجود داشته باشد . علت وجود HbF را در این موارد مباحث توارث تجزیه و تحلیل نموده‌اند و برای فهم آن سه نوع ژن در نظر گرفته شده است :

اولاً قانون یک ژن و یک زنجیره پلی پپتیدی حکم میکند که عمل یک ژن در نظر گرفتن ساختمان داخلی و ترتیب زنجیر بندی اسید آمینه‌های مختلف باشد این ژن بنام ژن ساختمانی Gene Structural نامیده شده در صورت وجود تغییراتی در بازهای پورین یا پیریمیدین DNA ژن مزبور باعث جایگزینی یک اسید آمینه در یکی از زنجیره‌ها توسط اسید آمینه دیگری میشود پس ژن‌ها ئیکه هموگلوبینهای غیر طبیعی D, C, S ... را میسازند از ژن ساختمانی محسوب می‌شوند .

دانشمندان مختلف دیگر متوجه شدند که ژن دیگری که بنام ژن تنظیم کننده Gene de Debit یا Gene Regulateur نامگذاری کرده‌اند وجود دارد که در ساختمان داخلی زنجیره‌ها دخالتی نمیکند ولی دبی و مقدار زنجیره درست شده را تحت نظر دارد . آلل این ژن بشکل یک ژن کم و بیش متوقف کننده است که باعث بروز تالاسمی‌ها میگردد .

آنطور که در پائین خواهیم دید اشخاصی پیدا شده‌اند که با وجود سلامتی کامل مقداری تا حدود صد درصد نزد آنها HbF وجود دارد و بعلاوه برای اینکه بتوان چگونگی تغییر جهت درست شدن HbF را نزد جنین و نوزاد به HbA نزدیک‌شخص بالغ فهمید ژن سومی بنام ژن عامل Operon, Gene operateur وجود دارد که رابطه بین زنجیره‌های پلی پپتیدی را در نظر میگیرد پس آلل این ژن در صورتیکه کار خود را انجام ندهد باعث باقی ماندن زنجیره گاما در نزد شخص بالغ و وجود مقدار زیادی HbF میشود .

امکان وجود این ژن عامل از آنجا محقق شده که در سال ۱۹۵۵ Lehmann و Edington وجود HbF بمقدار زیاد را نزد شخص بالغی که کاملاً سالم بود تذکر دادند از آن بعد چندین مورد از این گونه اشخاص که در نزد آنها HbF بالا است مورد بحث قرار گرفته‌اند . اکثر تحقیقات نزد افراد هتروزیگوت انجام یافته و نشان داده‌اند که از لحاظ فرمول خون کاملاً طبیعی میباشند خصوصاً مقدار هموگلوبین و هماتوکریت و تعداد گلبولهای قرمز طبیعی است مقاومت گلبولی در مقابل محلولهای نمکی افزایش یافته ولی طول عمر گلبولهای قرمز طبیعی



است. نزد این اشخاص بین ۲۰ تا ۴ درصد هموگلوبین جنینی وجود دارد ولی  $HbA_2$  نزد آنها کمتر از طبیعی یعنی متوسط ۵/۶۰ درصد بجای ۲/۳ درصد طبیعی است البته باید توجه داشت که اگر مقدار  $HbA_2$  به نسبت  $HbA$  حساب شود مقدار ۲/۳ درصد پیدا خواهد شد که طبیعی است فرمول شیمیائی این هموگلوبین کاملاً شبیه هموگلوبین جنینی میباشد.

مهمترین فرق بین وجود این هموگلوبین در نزد اینگونه اشخاص با آنچه نزد افراد مبتلا به تالاسمی مشاهده شده اینست که با رنگ آمیزی مخصوص Betke در روی لام گلبولهای قرمز که حاوی  $HbF$  هستند فقط غشاء گلبول قرمز مانند سایه ای مشاهده میشود در صورتیکه در گلبولهای قرمز کودکان نوزاد و همچنین در گلبولهای قرمز بیماران مبتلا به تالاسمی  $HbF$  فقط در عده بخصوص از آنها وجود دارد در صورتیکه در بیماران هتروزیگوت با ژن  $HbF$  بالا این هموگلوبین در تمام گلبولهای قرمز بمقدار کم و بیش مخلوط با  $HbA$  است و در نزد اشخاصیکه به بیماریهای خونسازی مبتلا هستند و  $HbF$  نزد آنها زیاد است مانند آپلازیها که در پائین خواهیم دید رنگ آمیزی Betke بما نشان داده است که  $HbF$  در عده بخصوص و محدودی از گلبولهای قرمز مشاهده میشود.

فقط یک مورد از شکل هموزیگوت نزد کودک ۲ ماهه ای که کاملاً سالم بوده مشاهده شده نزد او صد درصد هموگلوبین از نوع جنینی بوده و هیچ  $HbA$  یا  $HbA_2$  وجود نداشته. از لحاظ فرمول خون بدون وجود کم خونی گلبولهای قرمز آنیزوسیت و پوئیکیلوسیت با تعدادی گلبولهای نشانه ای شکل Cellules encible بوده اند. مقاومت گلبولی نیز بالا بوده است.

بعلاوه این دونوع، اشکالی دیده میشود که این ژن با ژنی که هموگلوبینهای غیر طبیعی را بوجود میآورد بطور مضاعف وجود دارند و در مواردی که با  $HbS$  و یا  $HbC$  دیده شده مانند اشخاص هموزیگوت هموگلوبینهای  $HbA_2$  و  $HbA$  بکلی از بین رفته اند. ولی موضوع جالب اینست که نزد عده ای اشخاص هتروزیگوتی مضاعف برای ژن  $HbF$  بالا و ژن تالاسمی دیده شده و از لحاظ تجسسات علمی و چگونگی توارث ممکن است بسیار جالب باشد.

وجود ژن با هموگلوبین جنینی بالا که در نواحی هیرآندی مالاریا بیشتر دیده شده مبحث تازه ای را برای مطالعه تشکیل میدهد که قابل تجسس است.

دسته سوم اشخاصیکه به ناهنجاریهای خونسازی مبتلا هستند و نزد آنها  $HbF$  بمقدار کم و بیش مشاهده شده است. عده ای از آنها به بیماریهای مادرزائی یا ارثی خونسازی دچارند مانند بیماری Fanconi و یا کم خونی سگالوبلاستیک Biermer ولی در بعضی بیماریهای اکتسابی خونسازی خصوصاً آپلازیهای حاد و لوسمیها نیز بالا بودن  $HbF$  مشاهده شده است ما در یک مورد هموگلوبین اوری شبانه پاروکسی متیک  $HNP$  مقدار ۵/۴ درصد  $HbF$  مشاهده

نمودیم و Dreyfus و همکارانش دریکن مورد پورفیری هماتوپوئیتیک نیز بالا بودن HbF را تذکر داده اند .

در تابلو زیر که توسط Huisman ترتیب داده شده موارد مختلفی که در آن HbF وجود دارد بطور خلاصه نگاهشته شده است .

نام بیماری	درصد	درصد	وجود در گلبولهای سرخ
طبیعی	۰/۵	۲-۲/۵	نامنظم
تالاسمی مینور	۰/۵-۱۰	۴-۵/۵	نامنظم
تالاسمی ماژور	۱۰-۹۵	بالا رفته	»
تالاسمی-HbS	۱۰-۴۰	»	»
تالاسمی - HbC	۱۰-۴۰	»	»
تالاسمی - HbE	۱۰-۴۰	»	»
تالاسمی - HbJ	۲-۳	۳/۸-۵	امتحان نشده
هموزیگوت - HbS	۰/۵-۱۶	۱/۷-۳	نامنظم
هموزیگوت - HbC	۰/۵-۱۰	امتحان نشده	امتحان نشده
HbC - HbS	۰/۵-۱۰	»	»
ژن Hbf بالا بشکل هتروزیگوت یا با-HbC HbS	۲۰-۳۵	پائین آمده	منظم
	۱۰۰	- . -	منظم
لوسمی ها	بعضی اوقات بالا	—	—
اریترولوسمی	۳۴-۴۲	۱/۲-۱/۵	نامنظم
آپلازی فانکونی	۱۰-۱۵	طبیعی	»
آپلازی اکتسابی	۶-۱۲	»	»
ترانسفوزیون جنین مادر	۶-۷	»	»
HNP	۴/۵	»	»
پورفیری	بالا رفته	—	—