

نامه دانشکده پزشکی تهران

تیرماه ۱۳۴۴

شماره دهم از سال بیست و دوم

جستجوها و گردآوری علمی

دکتر استر 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 تاکنون 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 تاکنون ترقیات شگفت‌انگیزی در

شناسائی این هموگلوبین شده واسیدهای 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 واسیدهای آمینه این پلی پپتیدها را جدا نمود و متد را بنام انگشت نگاری گلوبین یا Finger Printing نام نهاد.

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

Schroeder, Huismann و همکارانشان که با تجسّسات 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 تجسّساتی 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 سؤالات 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 درجه ناهنجاریهای 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 میدهم)

A- فرقه‌های بین HbF و HbA بقرار زیرند:

- کریستال هریک 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 ب حیوان 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 ترپتوفان (Tryptophane) برای HbF و HbA یکسان نیستند .
 - در میدان الکتروфорزی 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 و 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 ۱۰/۱۰۰ اتم های N, O, H, C و گوگرد علاوه ۴ اتم آهن درست شده اند.

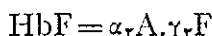
Perutz نشان داده است که هر اتم آهن در مرکز گروه اتمهائی قرار دارد که روی هم رفته ماده رنگی «هم» را تشکیل میدهند. هر گروه «هم» یکی از چهار زنجیره پلی پپتید ملکول گلوبین پیوسته است. مجموع ملکول کره ای شکل Spheroid (۶۴ × ۵۵ × ۶۰) آنگسترم میباشد یک محور ملکول را بدو قسمت قرینه که کاملاً شبیه یکدیگرند تقسیم مینماید بامتهای مختلف خصوصاً انگشت نگاری گلوبین روشن شده است که هر ملکول 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 (Heme) وزنجیره های پلی پپتیدی توسط ریشه ایمی دازول اسید آمینه هیستیدین یکدیگر مرتبطند. این هیستیدین در موضع هشتاد 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 ترمینال Val-leu است در صورتیکه در دو زنجیره دیگر اسیدهای آمینه N ترمینال آن Gly-His-Phe میباشد که باز زنجیره بتا N ترمینال 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 بقرار زیرند .

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 باز زنجیره 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 ملکول 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 ۹ اختلاف در طرز قرار گرفتن ملکولهای اسید آمینه بین این دو زنجیره یافته خواهد شد .

C- باجه متدهائی میتوان HbF را تمیز داد

۱- از ساده ترین متدهای شناسائی هموگلوبین جنینی متدهای دنا تورا سیون قلیائی میباشد که از همه متدها اول 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 اسپکترو فوتومتري Jonxis, Visser است که در آنها با اسپکترو فوتومتر دنا تورا سیون بسیار آهسته هموگلوبین جنینی را تعیین مینمایند .

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

۳- هموگلوبین جنینی و همچنین هموگلوبین بارت Hb Bart's که از چهار زنجیره گاما یعنی ۲۴ درست شده است باند ترپتوفان 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 متهموگلوبین بعالت هموگلوبین های M یکسانند .

۴- در الکتروفورز هموگلوبین روی استات 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 یا تعیین نتیجه عمل آنتی ژن آنتی کرجالب باشد .

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

D- فیزیولوژی هموگلوبین

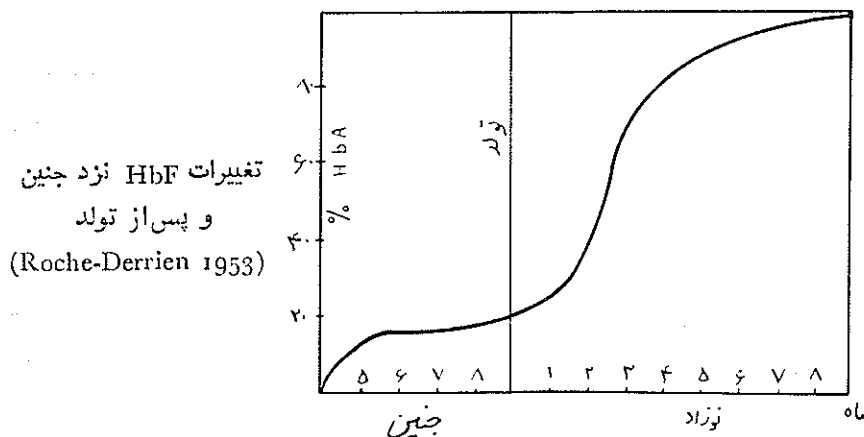
چون خاصیت مهم هموگلوبین جذب اکسیژن میباشد از اینجهت مطالعاتی در این زمینه شده که دیده شود آیا تغییر فرمول شیمیائی اثری در ظرفیت جذب اکسیژن هموگلوبین دارد یا نه و منحنی های دیسوسیاسیون (Dissociation) نشان داده است که در هموگلوبین جنینی منحنی کمی نسبت به هموگلوبین بالغ بطرف راست تمایل دارد . ولی در صورت 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 مختصر بیشتر بعالت محیط زندگی جنینی میباشد چون آنطوریکه مشاهده شد در زنجیره بتا اسید آمینه هیستیدین که ریشه ایمیدازول 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- ناهنجاریهاییکه در آنها HbF نزد شخص بالغ باقی میماند .

اولین دفعه در سال ۱۹۴۸ بود که محققین ایتالیائی که بفتحص درباره هموگلوبین بیماران مبتلا به تالاسمی مشغول بودند متوجه ازدیاد هموگلوبینی که در مقابل مواد قلیائی مقاوست آن بیش از هموگلوبین شخص بالغ است شدند و از آن بعد تجسسات عده بیشماری 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 نژاد 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 آلفا یا بتا جایگزین اسید آمینه دیگری میشود و فیزیولوژی هموگلوبین و بیولوژی گلوبول قرمز را مختل میسازد مانند HbS - HbC - HbD 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 $HbA_2 = \alpha_2\beta_2$ که بمقدار کمی نزد شخص بالغ مشاهده می‌شود).

درست نشدن زنجیره بتا یا بتا تالاسمی همان تالاسمی کلاسیک است که تعداد بیشماری از آن در نقاط مختلف دنیا خصوصاً در ممالک اطراف مدیترانه و همچنین در ایران تعداد بیشماری 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 این حال زنجیره‌های بتا، گاما و دلتا بشکل تترامر در می‌آیند. بتا (β_e) با سم هموگلوبین HbH خوانده می‌شود و بتاسانی دناتوره می‌گردد. گاما (γ_e) با سم هموگلوبین بارت (Bart's) خوانده می‌شود و دلتا (δ_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 ۹۰ درصد آن HbF باشد مقدار کلی این نوع هموگلوبین بیش از ۴/۵ 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 (Hème) نیز در این بیماری نشان می‌دهد که بطور یقین اختلالاتی در درست شدن فروپرفیرین 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 ژن‌هاییکه 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 دینی 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 نزدیک شخص 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 Edington و Lehmann 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 $1/4$ درصد بجای $2/3$ درصد طبیعی است البته باید توجه داشت که اگر مقدار HbA_2 به نسبت HbA حساب شود مقدار $2/3$ 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 بدتالاسمی مشاهده شده اینست که با رنگ آمیزی مخصوص Betke در روی لام گلبولهای قرمزی 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 بدتالاسمی 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 هپیرآندمی 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 $4/5$ درصد HbF مشاهده

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

در تابلو زیر که توسط Huismann ترتیب داده شده موارد مختلفی که در آن HbF وجود دارد بطور خلاصه نگاشته 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
ژن HbF بالا هموزیگوت	بعضی اوقات بالا	—	—
لوسمی ها	۳۴-۴۲	۱/۲-۱/۵	نامنظم
اریترولوسمی	۱۰-۱۵	طبیعی	»
آپلازی فانکونی	۶-۱۲	»	»
آپلازی اکسناسی	۶-۷	»	»
ترانسفوزیون جنین مادر	۴/۵	»	»
HNP	بالا رفته	—	—
پرفیری			