

## تشخیص افتراقی کم خونی همولی تیک و پرنی سی یوز بوسیله آزمایشگاه و ذکر چند داروی جدید برای درمان آنها

نکارش

دکتر آژیر

رئیس بخش دانشکده پزشکی

مقدمتاً برای تسهیل کار متذکر می‌شود که هر جا A.H نوشته می‌شود مقصود کم خونی همولی تیک و هر جا A.P نوشته می‌شود منظور کم خونی پرنی سی یوز می‌باشد. بطوریکه در شماره پنجم سال هشتم مجله دانشکده بدوستان عزیز و همکاران محترم یاد آوری کردم، لازم است هنگام انتقال خون با آنکه دسته‌های خونی هر دو طرف معلوم باشد باز هم برای جلوگیری از پیش آمدهای غیر مترقبه هر دو خون را باید در حرارت کم و زیاد (۳۷° و ۴°) باز هم آزمایش کرد و مطمئن شد که اگلو تیناسیون انجام نمی‌شود و برای اطمینان بیشتر بخصوص در باره پادتن‌های ناشیه از Rh های مختلف بهتر است در مجاورت آلبومین و سرم کومبز (۱) نیز آزمایش نمود. همین آزمایش اخیر است که برای تشخیص AH نوزاد یگانه وسیله در هفته اول تولد است. همین آزمایش و آزمایشهای دیگر که ذکر می‌شود جهت تشخیص A.P و A.H ارزش زیادی دارد.

۱ - آزمایش کومبز - در مورد انتقال خون باشخصی که قبل از ده روز پیش با آنها ترانسفوزیون شده است یا برای تشخیص وجود پادتن‌های وابسته به Rh در مادران و بخصوص برای تعیین وجود پادتن انتی D با آزمایشهای معمولی نمیتوان اکتفا کرد زیرا این پادتن‌ها جزء ساختمان گلبولین سرم است و برای پی بردن بوجود آنها از خونابه خرگوشی که نسبت به گلبولین خون انسانی حساس شده باشد و بنام سرم

کومبز معروف است استفاده میشود. این آزمایش بدو طریق انجام میشود.

اولاً - آزمایش مستقیم - این آزمایش برای دانستن اینکه نوزادی به A.H مبتلا هست خیلی مفید و با چند قطره خون که از گوش، بند ناف یا پاشنه‌های کودک گرفته میشود انجام میگردد بدین طریق:

خون گرفته شده را چندین بار با آب نمک ۹ در هزار میشوئیم و بعد آنرا به نسبت پنج درصد آب نمک رقیق میکنیم و یک قطره از این گویچه رقیق شده را با یک قطره سرم کومبز مخلوط میکنیم. بهتر است برای اطمینان، آزمایش را عیناً با یک خون معمولی هم انجام دهیم اگر پادتن‌هایی که گفته شد موجود باشد در عرض یک دقیقه گویچه‌ها اگلوتینه میشود بهتر است تا پنج دقیقه هم صبر کرد.

ثانیاً - طریقه غیر مستقیم - اساس آزمایش این است که اگر گویچه‌های سرخ شخصی D+ را با سرم خون مشکوک کسی مجاور کنیم در صورتیکه این سرم دارای پادتن‌های مخصوص باشد جذب گویچه‌های سرخ خواهد شد و بعد اگر این گویچه‌های حساس شده را با سرم کومبز مجاور کنیم اگلوتینه خواهد شد.

طرز عمل - چند قطره خون مشخصی که گویچه‌های سرخ او D+ باشند گرفته سه تا پنج بار با آب نمک میشوئیم که تمام گلبولین‌های انسانی خارج شود زیرا اگر کمترین اثری از سرم خون باقی بماند سرم خون خرگوش را که بعداً اضافه میشود خنثی خواهد کرد سپس گلبولهای سرخ را به نسبت پنج درصد آب رقیق میکنیم و در یک لوله کوچک چند قطره از این گویچه را با همان اندازه سرم خون مورد آزمایش مخلوط میکنیم و سر لوله را پوشانیده نیمساعت در گرمخانه میگذاریم بعد لوله‌ها را خارج کرده مجدداً محتوی آنها را سه مرتبه با آب نمک میشوئیم و باندازه آب نمک پس از آخرین شست و شو اضافه میکنیم که تقریباً پنج درصد رقیق شود حال اگر یک قطره سرم خرگوش ضد گلبولین انسانی را که باندازه لازم رقیق شده باشد مخلوط کنیم در صورت وجود پادتن مخصوص پس از یک تا ده دقیقه گویچه‌ها اگلوتینه میشود. اخیراً نیز در بیمار مبتلا به A.P آزمایش کومبز با خونی که در یخچال نگهداشته شده بود مثبت بود ولی در خونی که در حرارت آزمایشگاه مانده بود آزمایش منفی بود و اگر همان خونی که

در یخچال مانده بود ۲۴ ساعت در حرارت آزمایشگاه بگذارند و بعد آنرا ملاحظه کنند دیده میشود که گلبولهای سرخ بخودی خود اگلو تینه میشود.

۲ - تعیین مقاومت گلبولی - معمولاً گویچه‌های سرخ در محلول نمک  $5/4$  در هزار کمی همولیز میشود ولی در محلول  $3/5$  در هزار کاملاً همولیز میشود در A.H این نسبت خیلی بالا میرود و حتی در محلولهای غلیظتر از پنج در هزار میرسد.

۳ - آزمایش واکنش برگ (۱). این آزمایش برای تجسس اوروبیلین است در خون و ادرار و آزمایش غیر مستقیم بیشتر ارزش دارد.

بطوریکه میدانیم بیگمانهای موجود در روده بوسیلهٔ ورید باب به کبد میرود تا در آنجا بیلی روبین گلوبین تبدیل به بیلی روبینات دوسود گردد اما اگر بر اثر بسته شدن مجاری صفراوی صفرا نتواند از کبد خارج شود، در خون خواهد ریخت و تولید یرقان میکند در این صورت آزمایش مزبور چه مستقیم و چه غیر مستقیم مثبت میشود ولی اگر سلول کبدی مؤف گردد یا مقدار هموگلوبینی که در شبانه روز وارد کبد میشود (منظور هموگلوبین آزاد) بیش از ۱۲۵ گرم باشد این تبدیل بیلی روبین گلوبین صورت نخواهد گرفت و این ماده مستقیماً وارد جریان عمومی بدن میشود بنابراین مقدار بیلی روبین در خون از ۱۷ میلی گرم در لیتر زیادتر خواهد شد و چون میدانیم تا موقعیکه مقدار آن در خون از بیست میلی گرم تجاوز نکند در ادرار دیده نمیشود پس هر وقت از این میزان بالاتر رفت در ادرار میتوان آنرا یافت و گاهی میزان آن در خون مبتلایان به A.H تا ۹۰ میلی گرم در لیتر میرسد.

طریقهٔ آزمایش - اگر  $200$  c.c. سرم را با  $200$  c.c. دیاز وراکتیف A و B مخلوط کنیم در صورت وجود صفرا در مدتی کمتر از ۳۰ ثانیه رنگ قرمز ارغوانی تولید میشود در این صورت آزمایش مستقیم مثبت است اما اگر تغییر رنگ ظاهر شد و پس از چند دقیقه کاملاً پررنگ شد آزمایش را بی فازیک (۲) و اگر تا دو دقیقه تغییر رنگ دیده نشد بایستی  $200$  c.c. الکل  $96^\circ$  و یک c.c. محلول اشباع شده سولفات دامونیوم اضافه کنیم و اگر تغییر رنگ دیده شد دلیل بر وجود اوروبیلین که مستقیماً از بیلی روبین در خون تولید میشود

میباشد و این آزمایش غیر مستقیم است .

۴ - وجود هموگلوبین در ادرار هنگامی است که میزان هموگلوبین پلاسما بیش از ۱۳۵ گرم در لیتر شود که فقط در A.H دیده میشود .

۵ - تغییرات لوکوسیت‌ها - در A.P تعداد لب‌هسته در پولی نوکلئرز زیاد میشود و گاهی به ۸ تا ده میرسد و سلول‌های می‌پلوئید بندرت دیده میشود در A.H تغییر فاحشی در گلبول‌های سفید نیست .

۶ - تغییرات گویچه‌های سرخ - بغیر از عدم تشابه (۱) و اشکال غیر عادی (۲) در A.H تغییری دیده نمیشود در صورتیکه در A.P گویچه‌های سرخ هسته دار زیاد میشود و همین که بیمار بستری شود تعداد آنها کم شده از بین میرود و گاهی تعداد آنها تا ۸۰۰۰ در میلیمتر مکعب میرسد . قطر گلبول‌های سرخ زیاد میشود و حجم کلی آنها در خون غلیظ شده از ۴۵٪ کمتر میشود ، حجم متوسط گویچه سرخ در A.H تغییری نمیکند و در A.P از ۹۰ مو به صد تا ۱۴۰ مو میرسد .

سرعت ته‌نشین شدن گویچه سرخ چندان تغییری نمیکند . باید در نظر داشت که هر وقت حجم کلی گویچه‌های سرخ کم شود بایستی سرعت ته‌نشین شدن را بطریقه وینتروب (۳) تصحیح کرد .

در A.H ممکن است اسفروسیت (۴) دیده شود که در A.P نیست .

ارزش گلبولی در A.P غالباً از یک بیشتر شده تا ۱۸۱ میرسد و ممکن است استثنائاً کمتر از یک باشد در صورتیکه در A.H تغییری نمیکند .

۷ - طولانی شدن عمر گویچه‌های سرخ منتقل شده - چون تنها معالجه مسام A.H انتقال خون است و میدانیم که عمر متوسط گویچه سرخ ۱۲۰ روز است اگر سعی کنیم هنگام انتقال خون یکی از فاکتورهای M یا N در خون دهنده باشد یعنی مثلاً از گروه OM یا ON یا OM.N باشد به‌سہولت میتوان فهمید که در A.H گویچه‌های سرخ منتقل شده بیش از این مدت زنده میمانند .

۱ - anisocytose                      ۲ - Poikilocytose

۳ - Wintrob                          ۴ - Spherocyte

در یکی دو بیمار مبتلا به A.H آزمایش کان مثبت بود بدون اینکه سابقه ابتلاء موجود باشد و پس از معالجه کم خونی منفی شد. علت آن وجود پروتئین های غیر عادی در خون بود.

۸ - آزمایش مغز استخوان - این آزمایش خیلی مفید است زیرا در A.P میتوان مگالوبلاست دید در صورتیکه در A.H و سایر کم خونیهها نیست.

۹ - شیره معده - در A.P اسید کلریدریک آزاد از بین میرود و شاید همین موضوع سبب بی اشتهائی بیماران است و خیلی نادر است که بتوان این اسید را در شیره معده این بیماران یافت و در سایر کم خونی ها این علامت نیست.

۱۰ - رتی کولوسیت - این آزمایش برای کنترل مؤثر بودن دارو و هم برای تشخیص خیلی مفید است.

بطوریکه میدانیم رتیکولوسیت ها گویچه های سرخ جوانی هستند که در حال عادی بیش از صفر تا دو درصد در خون دیده نمیشود ولی هر وقت بدن احتیاج بخون داشته باشد و دستگاه مولد خون بدن هم قادر بر رفع آن باشد بهترین علامت وجود این سلولها است و در کم خونیهائی که قبل از شروع درمان تعداد اینها بیش از ۵٪ باشد انتقال خون ضروری نیست، این سلولها در A.H زیاد میشوند بطوریکه گاهی به ده تا ۱۳ درصد گویچه های سرخ میرسند و حتی گاهی تا ۶۰ درصد دیده شده در A.P تعداد آنها پس از شروع معالجه زیاد میشود و سه تا ۴ روز پس از زیاد شدن آنها تعداد گلبولهای سرخ هم رو با افزایش میرود و باینجهت آنرا شاهد مؤثر بودن درمان میدانند.

افزایش رتی کولوسیت ها متناسب با تعداد گویچه های سرخ در ابتدای معالجه است یعنی اگر تعداد گلبول سرخ در شروع معالجه نیم میلیون باشد بایستی روز چهارم معالجه مؤثر و رتی کولوسیت ۵۵٪ شود.

«	«	«	«	يك	«	«	«	«
«	«	«	«	۱/۵	«	«	«	«
«	«	«	«	۲	«	«	«	«
«	«	«	«	۲/۵	«	«	«	«
«	«	«	«	۳	«	«	«	«

حتی در مورد A.P که با سایر علائم مشخص نتوان تشخیص قطعی داد با تغییر رتی کولوسیت خون میتوان مطمئن شد بطوریکه در بارهٔ دو بیماری که شرح خواهیم داد ملاحظه خواهد شد در کم خونی اپلاستیک این سلول‌ها خیلی کم و با معالجه هم زیاد نمیشود.

معمولا موقعی که رتی کولوسیت در خون سطحی زیاد میشود دیگر در مغز استخوان دیده نمیشود و حتی ۶ ساعت پس از شروع درمان میتوان در مغز استخوان تعداد زیادی سلول در حال تقسیم یافت و دیگر از سری بلاست (۱) ها اثری نیست.

برای شمردن رتی کولوسیت طریقه های زیادی هست و آنچه شخصا مطالعه کرده ام گستردن ته نشین سانتریفوز که با بریان بلودو کرزیل (۲) رنگ شده بهتر از طریقه هلبرت گلین (۳) است و اگر لام را پس از خشک شدن مدت پنج دقیقه با محلول لیشمان یاده دقیقه با محلول رقیق گیمسا مجدداً رنگ کنیم خیلی بهتر و واضحتر شمرده میشود و چون رشته‌هایی که در این سلولها دیده میشود بقایای هسته است و رنگ گیمسا برای هسته سلولها رنگ خوبی است بهمین جهت این گویچه‌های جوان با آن بهتر رنگ میگردد.

ناگفته نماند که برای اجتناب از طولانی شدن کلام از انحراف منحنی پرایس ژن (۴) بطرف راست که عبارت از منحنی قطر گلبولهای سرخ است و وجود اجسام ژالی (۵) و حلقه کابو (۶) یا انحراف فرمول ارنست بطرف راست که تعداد تقسیمات هسته گویچه‌های سفید است و نیز کم شدن پلاکتها در A.P یا کم خونی پیرمر خود داری شد و نیز میدانیم که در اشکال سخت همین کم خونی که تعداد گویچه سرخ به ۴۰۰۰۰۰ میرسد رنگ مایعی که از مغز استخوان کشیده شود و در اثر وجود تعداد زیاد مگالوبلاست آبی رنگ میشود.

درمان - میدانیم که مهمترین و قدیمی ترین داروی کم خونی آهن است که از

۱ - Blaste      ۲ - Brillant bleue de cresyl

۳ - Helbertglynn      ۴ - Price Jones      ۵ - Corps de Jolly

۶ - Anneaux de Cabot

زمان بقراط معمول بوده و بیماران را با خوراندن آبی که شمشیر گداخته در آن فرو برده بودند معالجه میکردند و تا امروز هم این فلز مقام مهمی در معالجه دارد و املاح فرو را از راه جهازهاضمه و فریک را از راه سوزن زدن تجویز میکنند زیرا از این راه بهتر جذب میشود.

مس و املاح کلسیم و آرسنیک نیز بنوبه خود مفید است.

ویتامین B بخصوص B<sub>1</sub> و اسید نیکوتینیک (۱) و ریبوفلاوین (۲) و B<sub>11</sub> و B<sub>12</sub> مفید است. در ۱۹۴۵ ماده زرد رنگی از اسفناج جدا کردند که بعداً در تمام سبزیها نیز آنرا یافتند و بنام اسید پتروئیل گلوتامیک یا اسید فولیک معروف است و برای درمان کمخونی بخصوص A.P خیلی مفید است ولی باید آنرا از راه هضم تجویز کرد زیرا تزریق آن علاوه بر آنکه در عوارض عصبی کمخونی بی اثر است غالباً دیده شده که آنهارا شدیدتر میکند. دیگر از خواص این اسید اینکه اگر به محیط کشت اضافه شود آن محیط مساعد رشد لاکتوباسیلوس کازئی (۳) و استرپتوکوکوس فکالیس (۴) میشود، در ۱۹۴۷ موفق شدند ماده شیشه باین اسید از عصاره مائی کبد جدا کنند که آنرا B<sub>C</sub> نامیدند و از عصاره جگر خام ماده دیگری جدا کردند بنام ویتامین M و نیز از خالهای بال پروانه ماده جدا کردند بنام گزانتوپروتئین که عمل خون سازی کبد را تقویت میکند بالاخره در ۱۹۴۸ موفق شدند از کبد گاو ماده جدا کنند که وقتی متبلور شود مانند سوزنهای کوچک قرمزی است که دارای کبالت میباشد و خیلی شیشه به کلروفیل است بنام B<sub>12</sub> یا ویتامین سرخ و مقدار کم آن (چند میکروگرام) برای معالجه کمخونی خیلی مفید است بخصوص برای عوارض عصبی و اخیراً نیز آمپولهای از این ویتامین ساخته اند بنام روبرامین (۵) که هر آمپول آن نیز دارای ۳۰ میلی گرام است و چند آمپول آن برای آزمایش در دو بیماری که شرح خواهم داد مورد استفاده قرار گرفت.

انتقال خون - در A.H خون غلیظ شده را تزریق میکنند و از داروهای دیگر خیلی بهتر اثر میکند. در یک بیمار با تزریق ۱۵ لیتر آن گلوبولهای سرخ از ۱۲ میلیون

۱ - Ac. nicotinique      ۲ - Riboflavine      ۳ - Lactobacillus

Casei      ۴ - Streptococcus faecalis      ۵ - Rubramine

به ۴ میلیون رسید ولی اخیراً در ۱۹۵۰ گاردنر (۱) موفق شد که بیمار مبتلا به A.H را بوسیله هورمون ادرنو کورتیکوتروپین (۲) معالجه کند که شرح آنها در شماره ۴۷۰۸ بریتیش مدیکال جورنال ثبت شده است.

چون از زمان قدیم کبد نیز باشکال مختلف برای درمان کم خونی مصرف میشد درباره این عضو مطالعات زیادی شده و باز در ۱۹۴۹ ماده دیگری از آن جدا کردند بنام اسید فولینیک (۳) که شبیه است به لوکونوستوک سیترووروم (۴) که بوسیله الکترو لیز از B<sup>۱۲</sup> جدا میشود و بطور تزریق تجویز میشود. هر آمپول یک cc از آن دارای ۲۰ میلیون واحد است و ۸۰ میلیون واحد یعنی ۴ آمپول در یک نوبت تزریق میکنند و پس از دو هفته در A.P نتیجه رضایت بخشی با همان یک تزریق گرفته میشود. نیز میتوان از همین اسید بعوض اسید فولیک برای رشد استرپتوکوکوس فکالیس استفاده کرد.

شرح حال دو بیمار - بیمار اولی (خانم H) ۴۶ ساله که آزمایش خون و علائم بالینی او را مبتلا به کم خونی نشان میداد، با اینکه طحال بزرگی داشت و احساس نوسان دیاپازن را در ساق پا میکرد چون مگالوبلاست در مغز استخوان او دیدیم بیشتر بنظر A.P میآمد برای اطمینان معالجه را شروع کردیم و روز چهارم معالجه تعداد رتی کولوسیت به ۲۹۵ رسید با اینکه قاعدتاً میبایستی در حدود ۳۵۰ تا ۴۰۰ شود ولی چون بعداً بتدریج کم شد و مطابق قانون روز بعد یک مرتبه تعداد گلبول سرخ تقریباً ۴۰۰۰۰ اضافه شد و بهمین ترتیب از رتی کولوسیت کم شد و به گویچه سرخ اضافه شد بنابراین تشخیص مسلم شد که A.P است.

اما بیمار دوم که خانم گگ بود، ۴ ساله و باز علائم کم خونی داشت و چون در مغز استخوان مگالوبلاست دیده نشد و بعلاوه تعداد رتی کولوسیت بیش از طبیعی بود مسلماً A.P نبود برای اطمینان همان معالجه را برای او هم شروع کردیم تعداد رتی کولوسیت کمی بالا رفت اما نه بمیزانی که منتظر بودیم، بعلاوه بتدریج هم کم نشد بلکه نوسان داشت گاهی کم و گاهی زیاد میشد، همچنین افزایش محسوس در شماره گویچه سرخ او مشهود نشد. چون آزمایشهای دیگر از او بعمل آمد معلوم شد مبتلا به A.H است

## مدارك و ماخذ

- 1 – Whithy and Britton (Desorders of the blood 1950)
- 2 – Wintrob ( Clinical hematology 1946 )
- 3– Race Blood group in Man 1950
- 4– Coombs, Mauront and Race (the Rh blood goup 1945)
- 5– Dacie (Practical Hoematology 1950)
- 6– Wiener Amer J. clinic patholo. 1942, 1944
- 7– M. Bessis Cytologie sanguine 1948
- 8– Lancet ( March 1951 )
- 9– British Medical Journal ( №4706-4708) 1951
- 10- Vaughan (The anaemia 1936)