

به نام خدا

مبانی ارزیابی آزمایشگاهی اختلالات خون ریزی و انعقاد

مؤلفان :

سودا سیاری

مریم عزیززاده دروئی

سیده حنا حافظی

سانلی امانی

انتشارات ارسطو

(سازمان چاپ و نشر ایران - ۱۴۰۴)

نسخه الکترونیکی این اثر در سایت سازمان چاپ و نشر ایران و اپلیکیشن کتاب رسان موجود می باشد

Chaponashr.ir

شماره کتابشناسی ملی: ایران ۱۰۳۷۸۴۹۶

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۱۲۹-۱۲۰-۵

سرشناسه: سیاری، سودا، ۱۳۸۴-

عنوان و نام پدیدآور: مبانی ارزیابی آزمایشگاهی اختلالات خون ریزی و انعقاد/ مولفان سودا سیاری، مریم عزیززاده

دروئی، سیده حنا، حافظی، سانلی امانی.

مشخصات نشر: مشهد: ارسطو، ۱۴۰۴.

مشخصات ظاهری: ۱۸۸ص.

وضعیت فهرست نویسی: فیا

یادداشت: کتابنامه: ص. [۱۵۴]

نوع منبع الکترونیکی: فایل متنی (PDF)

یادداشت: دسترسی از طریق وب.

شناسه افزوده: عزیززاده دروئی، مریم، ۱۳۸۱-

شناسه افزوده: حافظی، سیده حنا، ۱۳۸۴-

شناسه افزوده: امانی، سانلی، ۱۳۸۳-

موضوع: ارزیابی آزمایشگاهی - اختلالات خون ریزی - انعقاد

رده بندی کنگره: ۹۵۰RG

رده بندی دیویی: ۲۰۶۹۲۶۱۸/

دسترسی و محل الکترونیکی: آدرس الکترونیکی منبع

نام کتاب: مبانی ارزیابی آزمایشگاهی اختلالات خون ریزی و انعقاد

مولفان: سودا سیاری - مریم عزیززاده دروئی - سیده حنا، حافظی - سانلی امانی

ناشر: انتشارات ارسطو (سازمان چاپ و نشر ایران)

صفحه آرای، تنظیم و طرح جلد: پروانه مهاجر

تیراژ: ۱۰۰۰ جلد

نوبت چاپ: اول - ۱۴۰۴

چاپ: زبرجد

قیمت: ۲۳۰۰۰۰ تومان

فروش نسخه الکترونیکی - کتاب رسان:

<https://chaponashr.ir/ketabresan>

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۱۲۹-۱۲۰-۵

تلفن مرکز پخش: ۰۹۱۲۰۲۳۹۲۵۵

www.chaponashr.ir



فهرست

فصل اول	۵
فصل دوم	۱۱
فصل سوم	۱۷
فصل چهارم	۴۵
فصل پنجم	۶۹
فصل ششم	۷۷
فصل هفتم	۸۱
فصل هشتم	۸۷
فصل نهم	۹۷
فصل دهم	۱۰۳
فصل یازدهم	۱۰۷
فصل دوازدهم	۱۲۵
فصل سیزدهم	۱۴۱
فصل چهاردهم	۱۴۹
فصل پانزدهم	۱۵۱
منابع	۱۵۳

فصل اول

مقدمه: مدیریت مناسب هر گونه اختلال با تشخیص دقیق آغاز می شود. شرح حال بالینی شامل:

- سابقه ی خانوادگی مناسب
- یافته های معاینه فیزیکی
- نتایج بررسی های تشخیصی (تصویربرداری و مطالعات آزمایشگاهی)

برای تشخیص دقیق ضروری است.

ارزیابی آزمایشگاهی اختلالات خون ریزی و انعقاد و ترومبوتیک نیازمند درخواست آزمایش های مناسب در زمان مناسب، جمع آوری نمونه های مناسب در زمان صحیح، نگهداری نمونه در دمای مناسب تا زمان انجام آزمایش ها، انجام به موقع آزمایش ها با استفاده از روش تایید شده و تفسیر به موقع و مناسب نتایج است.

الزامات عمومی نمونه: نمونه مورد نیاز برای اکثر سنجش های انعقاد، خون وریدی است که در یک لوله وکیوم آبی رنگ حاوی ۳,۲٪ (۰,۱۰۹ مول بر لیتر) سیترات سدیم به عنوان یک ماده ضد انعقاد مایع جمع آوری می شود. اگرچه لوله های وکیوم با ظرفیت ۵ میلی لیتر (حجم نمونه گیری ۴,۵ میلی لیتر) در چند دهه گذشته مورد استفاده قرار گرفته اند، اما لوله های وکیوم موجود و مورد استفاده در حال حاضر دارای ظرفیت های ۳,۵ میلی لیتر، ۳ میلی لیتر و ۲ میلی لیتر هستند. مقادیر مربوط به سیترات سدیم موجود در این لوله ها به ترتیب ۰,۳۵ میلی لیتر، ۰,۳ میلی لیتر و ۰,۲ میلی لیتر است. حجم های خون گرفته شده در این لوله ها به ترتیب ۳,۱۵ میلی لیتر، ۲,۷ میلی لیتر و ۱,۸ میلی لیتر است که در مجموع نسبت خون به ماده ضد انعقاد ۹:۱ را به دست می آید؛ که برای دستیابی به نتایج آزمایش بالینی قابل اعتماد ضروری است.

برای خون‌گیری از بیمارانی که در ارتفاعات بالا (≤ 5000 فوت) زندگی می‌کنند، لوله‌های سیتراته با روکش آبی که به طور خاص برای این منظور طراحی شده‌اند (لوله‌های مخصوص ارتفاعات بالا) را می‌توان از برخی فروشندگان تهیه کرد. این لوله‌ها به گونه‌ای طراحی شده‌اند که نسبت خون به ماده ضد انعقاد ۹:۱ را در فشار محیط نسبتاً پایین‌تر در ارتفاعات بالا تضمین کنند. اگر از سیستم جمع‌آوری بالدار (مثلاً سوزن پروانه‌ای) برای خونگیری وریدی استفاده می‌شود، حجم هوای داخل لوله باید با پر کردن یک لوله دور انداختنی در نظر گرفته شود یا از یک لوله بدون ضد انعقاد (برای آزمایش‌هایی غیر از آزمایش‌های انعقادی) قبل از پر کردن لوله‌های سیتراته برای آزمایش‌های انعقادی استفاده شود. انجام این کار به فرد اجازه می‌دهد نسبت خون به ضد انعقاد را ۹:۱ حفظ کند.

برای بیمارانی که هماتوکریت بالای شناخته شده ($HCT < 55\%$) دارند، تنظیم (کاهش) حجم سیترات سدیم در لوله قبل از جمع‌آوری نمونه مهم است. فرمول زیر برای تعیین حجم سیترات سدیم مورد نیاز بر اساس HCT و حجم مورد نظر خونگیری استفاده می‌شود:

$$C = (1.85 \times 10^{-3})(100 - HCT)(V)$$

- C حجم سیترات مورد نیاز در لوله
- HCT هماتوکریت فعلی بیمار
- V حجم مورد نظر خون‌گیری (اگر از لوله ۵ میلی لیتری استفاده شود، V برابر ۴٫۵ میلی لیتر است) و $1.85 \times 10^{-3} - 3$ مقدار ثابت است. جداول تصحیح با مقادیر از پیش محاسبه شده سیترات سدیم که باید از لوله‌های واکویوتینر بر اساس مقادیر HCT حذف شوند، در جدول ۱/۱ ارائه شده‌اند.

در اینجا، C حجم سیترات مورد نیاز در لوله، HCT هماتوکریت فعلی بیمار، V حجم مورد نظر خونگیری (اگر از لوله ۵ میلی لیتری استفاده شود، V برابر با ۴٫۵ میلی لیتر است) و

۱,۸۵ × ۳-۱۰ ثابت است. نمودارهای اصلاحی با مقادیر از پیش محاسبه شده سدیم سیترات که باید از لوله‌های وکیوتینر بر اساس مقادیر HCT خارج شوند، در جدول ۱,۱ ارائه شده‌اند.

پردازش نمونه: نمونه‌ها باید در دمای اتاق نگهداری شوند (نه در یخچال) و در اسرع وقت، در حالت ایده‌آل ظرف یک ساعت، سانتریفیوژ شوند تا پلاسمای کم پلاکت (یعنی تعداد پلاکت کمتر از 10×10^3 /میکرو لیتر یا کمتر از 10×10^9 /لیتر) به دست آید. و آزمایش‌ها باید ظرف ۴ ساعت از زمان جمع‌آوری نمونه انجام شود. در صورت تأخیر در انجام آزمایش(ها)، پلاسمای کم پلاکت اگر در دمای منفی ۲۰ درجه سانتیگراد نگهداری شود، برای بسیاری از آزمایش‌ها تا ۲ هفته مناسب است و اگر در دمای منفی ۷۰ درجه سانتیگراد نگهداری شود، برای چندین ماه یا بیشتر قابل استفاده است. نمونه‌های با غلظت کمتر از حد طبیعی، بیش از حد طبیعی یا همولیز شدید، نامناسب در نظر گرفته می‌شوند. نمونه‌های با زردی شدید (بیلی‌روبین < 2.0 میلی گرم در دسی لیتر) و لیپمیک شدید (< 1000 میلی گرم در دسی لیتر) نیز ممکن است باعث تداخل در سنجش‌های انعقادی مبتنی بر فناوری نوری-نوری شوند، اما اثرات آنها را می‌توان با استفاده از آنالیزورهایی که از طول موج ≤ 650 نانومتر برای خواندن نتایج استفاده می‌کنند، کاهش داد یا دست کم به حداقل رساند. برای نمونه‌های بسیار لیپمیک، یک راه حل جایگزین، حداقل برای برخی از آزمایش‌های انعقادی، پاک کردن نمونه از لیپیدها با استفاده از اولتراسانتریفیوژ است. آزمایش عملکرد پلاکت باید در اسرع وقت، قطعاً ظرف ۳ ساعت پس از جمع‌آوری نمونه و با حداقل دستکاری انجام شود؛ اگر نمونه‌های جمع‌آوری شده در لوله‌های آبی برای آزمایش‌های انعقادی، در طول حمل و نقل نمونه. نمونه‌های ذخیره شده برای آزمایش عملکرد پلاکت مناسب نیستند.

جدول ۱،۱ تنظیم ضد انعقاد مبتنی بر هماتوکریت برای نمونه‌های خون

Table 1.1 Hematocrit-based anticoagulant adjustment for blood specimens collected in blue-top tubes for coagulation tests

Correction chart: 5-mL (4.5-mL draw) tube			Correction chart: 3-mL (2.7-mL draw) tube		
HCT (%)	Citrate volume needed (mL)	Citrate volume to remove (mL)	HCT (%)	Citrate volume needed (mL)	Citrate volume to remove (mL)
56	0.37	0.13	56	0.22	0.08
57	0.36	0.14	57-58	0.21	0.09
58	0.35	0.15	59-60	0.20	0.10
59	0.34	0.16	61-62	0.19	0.11
60	0.33	0.17	63-64	0.18	0.12
61-62	0.32	0.18	65-66	0.17	0.13
63	0.31	0.19	67-68	0.16	0.14
64	0.30	0.20	69-70	0.15	0.15
65	0.29	0.21	71-72	0.14	0.16
66	0.28	0.22	73-74	0.13	0.17
67-68	0.27	0.23	75	0.12	0.18
69	0.26	0.24			
70	0.25	0.25			
71	0.24	0.26			
72	0.23	0.27			
73-74	0.22	0.28			
75	0.21	0.29			

Correction chart: 2-mL (1.8-mL draw) tube			Correction chart: 3.5-mL (3.15-mL draw) tube		
HCT (%)	Citrate volume needed (mL)	Citrate volume to remove (mL)	HCT (%)	Citrate volume needed (mL)	Citrate volume to remove (mL)
56	0.15	0.05	56	0.26	0.09
57-59	0.14	0.06	57	0.25	0.1
60-62	0.13	0.07	58-59	0.24	0.11
63-65	0.12	0.08	60-61	0.23	0.12
66-68	0.11	0.09	62-63	0.22	0.13
69-71	0.10	0.10	64	0.21	0.14
72-74	0.09	0.11	65-66	0.2	0.15
75	0.08	0.12	67-68	0.19	0.16
			69	0.18	0.17
			70-71	0.17	0.18
			72-73	0.16	0.19
			74-75	0.15	0.2

بررسی تشخیصی: در ارزیابی اختلالات انعقادی یا زمینه ترومبوتیک، نمونه‌های خون در حالت ایده‌آل باید قبل از شروع هرگونه درمان ضد انعقادی یا جایگزینی فاکتور برای بیمار جمع‌آوری شوند. اگر هدف از آزمایش، اندازه‌گیری پاسخ به درمان جایگزینی فاکتور یا پایش ضد انعقادی باشد، جمع‌آوری نمونه باید با توجه به زمان تجویز درمان زمان‌بندی مناسبی داشته باشد.

بررسی ترومبوفیلی در صورتی که روی نمونه‌های گرفته شده در زمانی که بیمار از نظر بالینی پایدار است (یعنی نه در طول دوره حاد ترومبوتیک) انجام شود، نتایج قابل اعتمادتری ایجاد می‌کند. تنها استثنا آزمایش‌های مبتنی بر DNA است که نمونه‌های خون را می‌توان در هر زمانی صرف نظر از اینکه بیمار تحت درمان ضد انعقادی است یا خیر یا اینکه بیمار از نظر بالینی پایدار است یا خیر جمع‌آوری کرد.

اگر نمونه خون برای بررسی‌های تشخیصی (اولیه یا تکرار) در حالی گرفته شود که بیمار تحت درمان با داروهای ضد انعقاد یا جایگزینی فاکتور باشد، باید نام دارو، دوز و زمان آخرین دوز دریافتی بیمار به آزمایشگاه ارائه شود و نتایج باید با در نظر گرفتن این اطلاعات تفسیر شوند.

برای آزمایش‌های مولکولی (مانند فاکتور V لیدن و پروترومبین نوع G20210A)، خون باید در لوله‌های در بنفش رنگ حاوی اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (EDTA) جمع‌آوری شود و می‌توان آن را تا ۷۲ ساعت قبل از آزمایش در یخچال نگهداری کرد.

تفسیر نتایج آزمایش: تفسیر صحیح نتایج سنجش‌های انعقادی اغلب با مشورت با یک متخصص خون یا یک پاتولوژیست با تخصص و تجربه حاصل می‌شود. با این حال، چنین خدماتی یا به راحتی در دسترس نیستند یا در همه محیط‌های بالینی قابل دسترسی نیستند. برای کمک به پزشکان (به ویژه کارکنان خانه) در تفسیر مناسب نتایج آزمایش‌ها، این کتابچه راهنما اساساً تمام علل بالقوه نتیجه غیرطبیعی را برای هر آزمایش شرح داده

شده ارائه می‌دهد. شرایط بالینی مرتبط با نتایج طبیعی و نتایج غیرطبیعی کاذب نیز فهرست شده‌اند.

اطلاعات مربوط به انتخاب آزمایش‌های مناسب برای نظارت بر اثرات عوامل درمانی مختلف و همچنین اثرات داروهای ضد انعقاد رایج بر آزمایش‌های انعقادی روتین و ویژه ارائه شده است.

محدوده‌های مرجع مبتنی بر روش خاص مورد استفاده برای تفسیر نتایج آزمایش بیماران، معمولاً حداقل برای بزرگسالان، توسط مؤسسات مختلف تعیین می‌شوند. محدوده‌های مرجع معمول بزرگسالان برای آزمایش‌های فردی ارائه شده در این متن فقط باید به عنوان راهنما باشند.

فصل دوم

ارزیابی آزمایشگاهی اختلالات خونریزی

مقدمه: بررسی‌های تشخیصی اختلالات خونریزی ممکن است نیاز به آزمایش‌های آزمایشگاهی برای شناسایی نقص (یا نقص‌ها) در یک یا چند مورد از سه جزء فرآیند هموستاتیک، هموستاز اولیه یا تشکیل پلاک پلاکتی (شکل ۲،۱)، هموستاز ثانویه یا تشکیل لخته فیبرین (شکل‌های ۲،۲ و ۲،۳) و هموستاز ثالثیه یا فیبرینولیز (شکل ۲،۴) داشته باشد. قبل از شروع بررسی آزمایشگاهی، بررسی داروهای بیمار، از جمله داروهای بدون نسخه و داروهای گیاهی، بسیار مهم است تا مطمئن شویم که این داروها اساس اختلال خونریزی بالقوه نیستند.

هموستاز اولیه در دو مرحله رخ می‌دهد: چسبندگی پلاکت‌ها با کمک فاکتور فون ویلبراند به اندوتلیوم آسیب دیده و تجمع پلاکت‌ها با کمک فیبرینوژن برای تشکیل پلاک پلاکتی (شکل ۲،۱). هموستاز ثانویه از طریق دو مسیر داخلی و خارجی انجام می‌شود. مسیر داخلی شامل پره‌کالیکرئین، کینینوژن با وزن مولکولی بالا و فاکتورهای انعقادی II، VII، VIII، IX، X، XI، XII و I است و با آزمایش زمان ترومبوپلاستین جزئی فعال (APTT) ارزیابی می‌شود. مسیر خارجی فقط شامل فاکتور بافتی و فاکتورهای انعقادی VII، VIII، IX، X، XI، XII و I است و با آزمایش زمان پروترومبین (PT) ارزیابی می‌شود (شکل ۲،۲). فاکتور XIII توسط ترومبین فعال می‌شود و فاکتور XIII فعال شده، مولکول‌های fbrin را به هم متصل می‌کند (شکل ۲،۳).

شکل ۲،۱ نسخه ساده‌شده‌ای از هموستاز اولیه (ارزیابی‌شده توسط سنجش‌های خاص برای اجزای خاص). فاکتور فون ویلبراند (VWF).

شکل ۲,۲ نسخه ساده شده هموستاز ثانویه (آبشار انعقادی). APTT، زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده؛ FVIIa، فاکتور "a" VIIa که بعد از فاکتور می آید، نشان دهنده شکل فعال فاکتور زیموژن است؛ سایر اعداد رومی فاکتورهای دیگر هستند؛ HMWK، کینینوژن با وزن مولکولی بالا؛ PT، زمان پروترومبین؛ فاکتور بافتی TF.

شکل ۲,۳ نقش فاکتور XIII در انعقاد خون (ارزیابی شده توسط سنجش های کیفی و/یا کمی اختصاصی برای فاکتور XIII).

شکل ۲,۴ نسخه ساده شده هموستاز ثالثیه یا مسیر فیبرینولیتیک (ارزیابی شده توسط سنجش های اختصاصی برای اجزای سیستم فیبرینولیتیک).

هموستاز ثالثیه در دو مرحله رخ می دهد: پلاسمینوژن توسط فعال کننده های پلاسمینوژن به پلاسمین فعال می شود، که سپس fbrin را به محصولات تخریب fbrin تجزیه می کند (شکل ۲,۴).

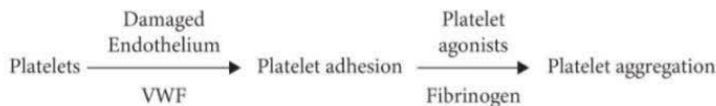


Figure 2.1 Simplified version of primary hemostasis (assessed by specific assays for certain components). VWF, von Willebrand factor.

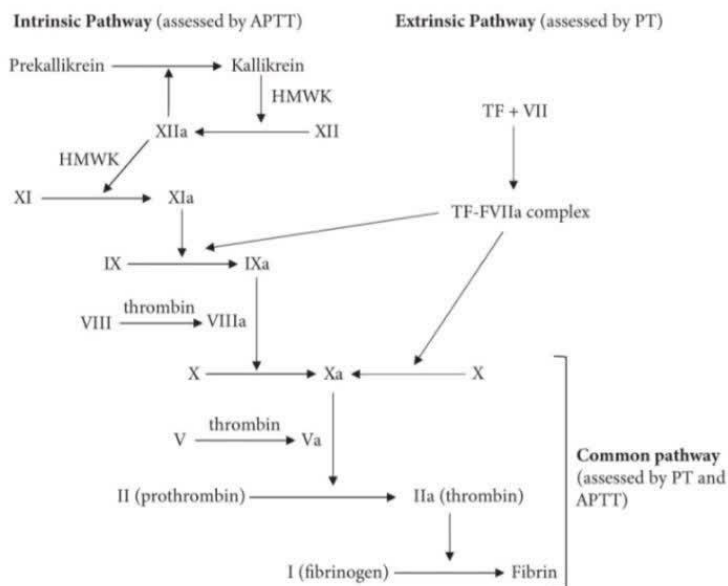


Figure 2.2 Simplified version of secondary hemostasis (coagulation cascade). APTT, activated partial thromboplastin time; FVIIa, factor VIIa ("a" following the factor indicates the activated form of the zymogen factor); HMWK, high-molecular weight kininogen; PT, prothrombin time; TF tissue factor.

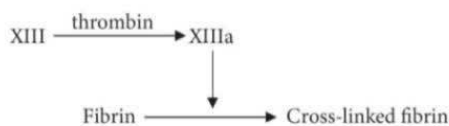


Figure 2.3 Role of factor XIII in coagulation (assessed by specific qualitative and/or quantitative assays for factor XIII).

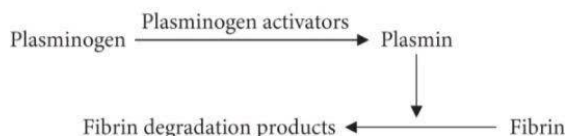


Figure 2.4 Simplified version of tertiary hemostasis or the fibrinolytic pathway (assessed by specific assays for components of the fibrinolytic system).

ارزیابی آزمایشگاهی یک اختلال خونریزی دهنده مشکوک بالینی، بر اساس شرح حال کامل بیمار، سابقه خانوادگی، امتیاز ابزار ارزیابی خونریزی و معاینه فیزیکی، معمولاً با شمارش کامل خون با بررسی افتراقی یا اسمیر خون برای ارزیابی تعداد و مورفولوژی پلاکت‌ها همراه با آزمایش‌های غربالگری اولیه برای ارزیابی هموستاز ثانویه آغاز می‌شود. PT و APTT دو آزمایش پرکاربرد هستند که به ترتیب مسیرهای بیرونی و درونی آبشار انعقادی نشان داده شده در شکل ۲،۲ را ارزیابی می‌کنند.

آزمایش‌های PT و APTT که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده تأیید شده‌اند، ساده و مقرون به صرفه هستند.

آزمایش‌های PT و APTT تقریباً در تمام آزمایشگاه‌های بالینی موجود هستند. ناهنجاری‌های شناسایی‌شده توسط این آزمایش‌های غربالگری (یعنی طولانی شدن PT و/یا APTT) نیاز به بررسی بیشتر با یک آزمایش سطح متوسط دارند که ممکن است با مطالعات مخلوط پلاسما (PT-mix و/یا APTT-mix) برای تمایز بین دو علت اصلی طولانی شدن زمان انعقاد: کمبود(های) فاکتور و/یا یک مهارکننده، آغاز شود. ناهنجاری‌های شناسایی‌شده توسط آزمایش‌های سطح متوسط، بررسی‌های بعدی را با آزمایش‌های اختصاصی‌تر/تخصصی‌تر مانند سنجش فعالیت فاکتور فردی برای ارزیابی کمبود فاکتور، سنجش‌هایی برای تشخیص یک ضدانعقاد لوپوس و سنجش بتسدا برای تعیین مقدار یک مهارکننده فاکتور هدایت می‌کنند. انتخاب یک فاکتور(ها) برای سنجش

توسط یافته‌های بالینی، نتایج PT و APTT و/یا شیوع بالینی و اهمیت کمبودهای فاکتور فردی تعیین می‌شود. مشکوک بالینی شرایط خاص مرتبط با خونریزی غیرطبیعی ممکن است نیاز به یک یا چند آزمایش اضافی داشته باشد که برای ارزیابی نقص در هموستاز اولیه، ثانویه و ثالثیه شرح داده شده است. ارزیابی آزمایشگاهی اختلالات انعقادی مشکوک بالینی و اختلالات خونریزی و انعقادی ترکیبی به طور جداگانه شرح داده شده است. شکل ۲,۴ نسخه ساده شده هموستاز ثالثیه یا مسیر فیبرینولیتیک (ارزیابی شده توسط سنجش‌های خاص برای اجزای سیستم فیبرینولیتیک).