



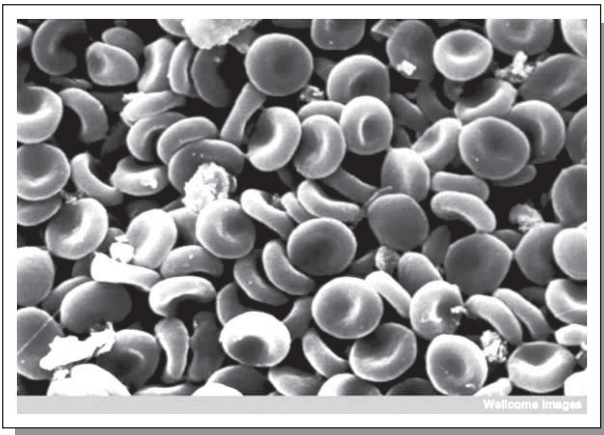
เล่าเรื่องเลือด ตอนที่ 2

เลือดข้นกว่าน้ำ

(ก็มันไม่ใช่ น้ำ นี้)

นพ. จักรกฤษณ์ เอื้อสุนทรวัฒนา, รศ. นพ. ชันยชัย สุระ

ตอนที่แล้วเราพูดถึงส่วนประกอบต่างๆ ของเลือดไปอย่างคร่าวๆ แล้ว ฉบับนี้จะเป็นเรื่องเม็ดเลือดแดง ซึ่งอาจเรียกได้ว่าเป็นตัวเอกในเรื่องเลือด ใครๆ ก็ต้องเคยได้ยินชื่อ โดยเฉพาะชาวชมรมธาลัสซีเมีย หน้าที่ของเม็ดเลือดแดงชาวชมรมธาลัสซีเมียอาจจะเคยเห็นรูปถ่ายของเม็ดเลือดแดงกันมาบ้างแล้ว และอาจจะพอจำได้ว่ามันมีลักษณะกลมๆ สีแดงๆ อันที่จริงแล้ว เม็ดเลือดแดงปกติที่ยังอยู่ในกระแสเลือดจะมีลักษณะเป็นรูปร่างกลมแบนๆ ตรงกลางคอดเขากันคล้ายๆ กระจุก หรือขนมโดนัท (แต่ตรงกลางไม่ได้ทะลุถึงกันอย่างในขนม) ซึ่งรูปร่างดังกล่าวนี้ ช่วยให้เม็ดเลือดแดงมีพื้นที่ผิวมากเมื่อเทียบกับปริมาตร ทำให้สามารถแลกเปลี่ยนออกซิเจนได้ดี และยังช่วยให้เม็ดเลือดแดงสามารถเปลี่ยนรูปร่างเมื่อต้องผ่านหลอดเลือดฝอยที่มีขนาดเล็กได้ง่ายอีกด้วย แต่สำหรับผู้ที่ เป็นโรคโลหิตจาง เช่นในโรคธาลัสซีเมียอาจพบว่าเม็ดเลือดแดงมีรูปร่างผิดปกติไปจากนี้ได้ เช่น อาจเป็นรูปทรงกลม รูปรี รูปคล้ายถ้วย รูประฆัง หรือรูปหยดน้ำ เป็นต้น

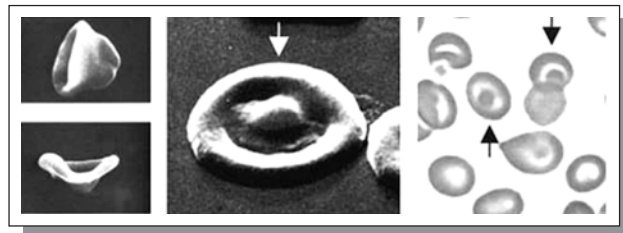


ภาพที่ 1 เม็ดเลือดแดงปกติ ถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (ภาพจาก Wellcome Image Library)

เม็ดเลือดแดงที่มีรูปร่างผิดปกติชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อยๆ ในผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียมีรูปร่างคล้ายระฆังซึ่งเกิดจากการที่มีปริมาตรของเม็ดเลือดแดงต่ำกว่าปกติเนื่องจากสร้างสารฮีโมโกลบินได้น้อยกว่าปกติในขณะที่เยื่อหุ้มเซลล์ยังคงมีพื้นที่ใกล้เคียงกับของเดิม ทำให้เกิดการ "ยุบ" ลงมาตรงกลางเซลล์ ซึ่งเมื่อเซลล์เม็ดเลือดดังกล่าวอยู่บนสไลด์สำหรับกล้องจุลทรรศน์ ส่วนที่ยวบลงมาตรงหัวระฆังจะถูกดันกลับไปด้านบนเมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา จึงเป็นเป็นรูปคล้ายเป้าดำตัว (อย่างที่ฝึกยิงธนู หรือ ยิงปืน) ซึ่งทางการแพทย์เราเรียกว่า **target cell** ("เซลล์รูปเป้า") หรือ **codocyte** (จากคำกรีก **kodea** = หมวก หรือรูปร่างที่คล้ายถ้วย กับ **kytos** = เซลล์)

เม็ดเลือดแดงปกติจะมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณประมาณ 7-9 ไมโครเมตร (ถ้าเอาไมโครเมตรมาแบ่งเป็น 1 ล้านท่อนเท่าๆ กัน แต่ละท่อนจะมีความยาว 1 ไมโครเมตร) หรือประมาณ 1 ใน 10 ของความกว้างของเส้นผม แต่มีความหนาไม่ถึง 2 ไมโครเมตร และแม้จะมีเส้นผ่านศูนย์กลางขนาดนี้ เม็ดเลือดแดงก็มีความยืดหยุ่นมากพอที่จะเคลื่อนผ่านหลอดเลือดฝอยที่มีขนาดไม่ถึง 3 ไมโครเมตรได้

ผิวของเม็ดเลือดแดงมีพื้นที่ประมาณ 136 ตารางไมโครเมตร ห่อหุ้มปริมาตรขนาดประมาณ 90 เฟมโตลิตร (1 ซีซี มีปริมาตรเท่ากับ 1 ล้านล้าน (มีเลขศูนย์ 12 ตัวอยู่หลังเลขหนึ่ง) เฟมโตลิตร) ซึ่งปริมาตรของเม็ดเลือดแดงนี้ ในห้องปฏิบัติการที่ใช้เครื่องตรวจนับเม็ดเลือดอัตโนมัติจะวัดออกมาเป็นค่าที่เรียกว่า MCV (mean corpuscular volume = ปริมาตรเฉลี่ยของเม็ดเลือดแดง) ในผู้ที่ เป็นโรคบางชนิด เม็ดเลือดแดงอาจจะมีปริมาตรมากหรือน้อยกว่านี้ได้ สำหรับผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย รวมทั้งผู้ที่ เป็นพาหะมักจะมีเม็ดเลือดแดงที่มีขนาดเล็กกว่าปกติ คือเล็กกว่า 80 เฟมโตลิตร เนื่องจากมีปริมาณของฮีโมโกลบินอยู่ในเม็ดเลือดน้อยกว่าคนปกติ



ภาพที่ 2 เม็ดเลือดแดงผิดปกติชนิดรูปร่างคล้ายระฆัง ขณะอยู่ในกระแสเลือด (ภาพซ้าย) ซึ่งเมื่ออยู่บนกระจกสไลด์ จะมีลักษณะแบนขึ้นตรงกลาง (ภาพกลางตรงลูกศรชี้) ทำให้เห็นเป็นรูปคล้ายเป้าดำตัวเมื่อดูด้วยกล้อง (ภาพขวา ตรงลูกศรชี้) (ที่มา: Bull, 200 (ภาพซ้าย); Bessis, 1997 (อ้างใน Boutoureira et al. (ภาพกลาง); และ Boutoureira et al. (ภาพขวา))

มีเม็ดเลือดแดงมากแค่ไหนในร่างกาย

ในเลือดหนึ่งซีซีของผู้ชายจะมีเม็ดเลือดแดงโดยเฉลี่ย 5,200,000 เซลล์ ส่วนของผู้หญิงจะมีประมาณ 4,700,000 เซลล์ ดังนั้น จำนวนเม็ดเลือดแดงในทั่วร่างกายจึงมีประมาณสองหมื่นล้านเซลล์ หรือประมาณ 3 เท่าของจำนวนประชากรทั่วโลก

ในทางปฏิบัติ เราไม่ได้ตรวจวัดปริมาณเม็ดเลือดแดงทั่วร่างกายโดยตรงแต่จะอาศัยการวัดจำนวนของเม็ดเลือดแดงต่อปริมาตรที่กำหนดเพื่อประเมินว่ามีเม็ดเลือดแดงอยู่มากหรือน้อยเกินไปหรือไม่ ซึ่งค่าที่ใช้กันโดยทั่วไปก็คือ "**ฮีมาโตคริต**" (haematocrit จากคำกรีก haimat ซึ่งเป็นรูปหนึ่งของ haima = เลือด และ krites ซึ่งเป็นรูปหนึ่งของกรีก krinein = แยก, จำแนก, ตัดสิน) และโดยทั่วไปแล้วเมื่อแพทย์พูดถึงค่า "**ความเข้มข้นของเลือด**" ก็มักจะหมายถึงค่าฮีมาโตคริตนี้เอง แต่เดิมค่าฮีมาโตคริตจะวัดได้จากการนำเลือดมาปั่นให้เม็ดเลือดแดงตกตะกอนในหลอดแก้ว แล้ววัดสัดส่วนของตะกอนเม็ดเลือดแดง เทียบกับปริมาตรทั้งหมด ส่วนในปัจจุบันในห้องปฏิบัติการที่ใช้เครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติค่านี้จะได้มาจากการคูณความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงด้วยปริมาตรของเม็ดเลือดแดง โดยทั่วไปแล้วค่านี้จะใกล้เคียงกับ 40% แต่ก็อาจมีความแตกต่างกันไปในแต่ละคน



ขึ้นอยู่กับเพศ อายุ ถิ่นที่อยู่ และกิจกรรมที่ทำ โดยผู้ชายจะมีค่าฮีมาโตคริตสูงกว่าผู้หญิง และจะถือว่ามีความโลหิตจางถ้าค่านี้ต่ำกว่าประมาณ 39% ในผู้ชาย หรือ 36% ในผู้หญิงที่ไม่ได้กำลังตั้งครรภ์อยู่

เมื่อค่าฮีมาโตคริต ลดต่ำกว่าปกติ เลือดก็จะมีความสามารถที่จะลำเลียงออกซิเจนได้ลดลง จนถึงระดับหนึ่ง ก็จะเริ่มทำให้เกิดอาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่ายขึ้น อย่างไรก็ตาม ในผู้ที่มีความโลหิตจางอยู่เป็นประจำ เช่นผู้ที่ป่วยด้วยโรคธาลัสซีเมียร่างกายอาจมีการปรับตัวให้มีความเคยชินกับความเข้มข้นของเลือดที่ต่ำกว่าคนทั่วไปได้ จึงมักพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ที่มีความเข้มข้นของเลือดต่ำซึ่งในคนทั่วๆ ไปควรจะมีอาการแล้ว อย่างไรก็ตามหากความเข้มข้นลดลงไปอีกจากระดับที่เคยเป็นระดับ "ปกติ" ก็จะมีอาการได้

มีอะไรอยู่ในเม็ดเลือดแดง

เม็ดเลือดแดงมีน้ำเป็นส่วนประกอบประมาณร้อยละ 72 และโปรตีนประมาณร้อยละ 37 ประมาณร้อยละ 95 ของโปรตีนในเม็ดเลือดแดงเป็นฮีโมโกลบิน ส่วนที่เหลือเป็นพวกเอ็นไซม์ต่างๆ และโปรตีนที่เป็นโครงสร้างของเซลล์เช่นเดียวกันกับเซลล์อื่นๆ ในร่างกายเม็ดเลือดแดงที่ยังเป็นตัวอ่อนอยู่จะประกอบไปด้วยสองส่วนหลักๆ คือ นิวเคลียส (จากคำละติน nucleus = ถั่วเปลือกแข็ง, เมล็ดใน จากคำเดิม nuculeus ซึ่งแผลงมาจาก nux = ถั่วเปลือกแข็ง) ซึ่งเป็นส่วนที่มีเยื่อหุ้มเฉพาะเป็นสัดส่วนอยู่ในเซลล์ เป็นบริเวณที่เก็บสารพันธุกรรมของเซลล์ กับ ไซโทพลาซึม (cytoplasm: จากคำกรีก kytos = เซลล์ และ plasma = สิ่งที่ถูกหล่อให้เป็นรูปร่างต่างๆ มาจากกรีก plassein = ทำให้เป็นรูปร่าง กริยาคำนี้ยังเป็นต้นศัพท์ของคำว่า "พลาสติก" ซึ่งเราใช้กันในปัจจุบัน) ซึ่งเป็นส่วนที่เหลือทั้งหมดซึ่งอยู่นอกนิวเคลียส

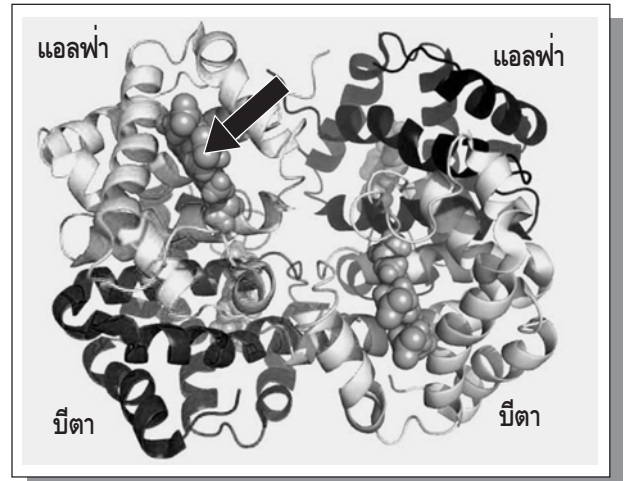
นิวเคลียสของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนที่เพิ่งเริ่มสร้างใหม่ๆ จะมีขนาดใหญ่ และจะลดขนาดลงเรื่อยๆ และในที่สุดก็จะถูกกำจัดออกไปก่อนที่เม็ดเลือดแดงจะออกจากไขกระดูก ดังนั้นเมื่อโตเต็มที่แล้วเม็ดเลือดแดงของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมส่วนใหญ่รวมถึงมนุษย์ก็จะกลายเป็นเซลล์ที่มีลักษณะพิเศษคือไม่มีนิวเคลียส (ผู้ที่เคร่งครัดกับคำนิยามอาจจะแย้งว่าจริงๆ แล้วเม็ดเลือดแดงที่โตเต็มที่แล้วไม่ได้เป็นเซลล์เสียด้วยซ้ำ ด้วยความที่มันไม่มีนิวเคลียสนั่นเอง บางคนจึงยืนยันว่าควรเรียกเม็ดเลือดแดงว่า "red blood corpuscle" (อนุภาคเลือดสีแดง) แทนที่จะเป็น "red blood cell" (เซลล์เม็ดเลือดแดง) ตามที่นักวิทยาศาสตร์ส่วนใหญ่นิยม)

ในไซโทพลาซึมของเม็ดเลือดแดงที่โตเต็มที่ จะมีโปรตีนที่เรียกว่าฮีโมโกลบินอยู่เป็นจำนวนมากช่วยในการลำเลียงออกซิเจนไปตามร่างกาย ซึ่งปริมาณของฮีโมโกลบินในเลือดก็เป็นดัชนีที่ดีอีกตัวหนึ่งที่จะบอกว่ามีภาวะโลหิตจางหรือไม่ในทางปฏิบัติจะใช้ค่าความ

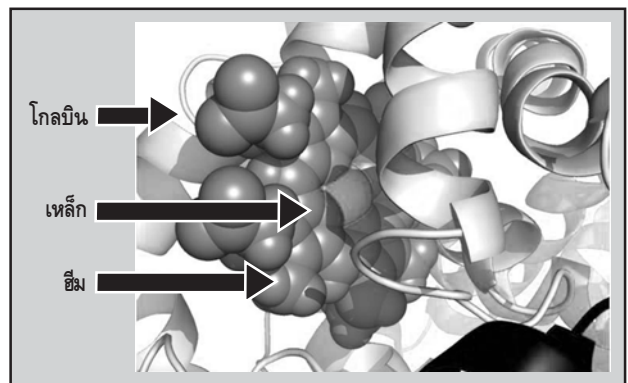
เข้มข้นของฮีโมโกลบินในเลือด (haemoglobin concentration) ซึ่งสามารถวัดได้จากตัวอย่างเลือดโดยตรง ปกติจะมีค่าประมาณ 12 กรัมต่อเดซิลิตร

บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดแดง มีสารเคมีอยู่หลายชนิดซึ่งมีหน้าที่ต่างๆ กันไป แต่ที่อาจจะเคยได้ยินกันบ่อยๆ ก็คือสารที่กำหนดหมู่เลือดซึ่งจะได้กล่าวถึงในโอกาสต่อไป

ฮีโมโกลบิน (haemoglobin)



ฮีโมโกลบิน (จากคำกรีก haima หมายถึงเลือด และคำละติน globus หมายถึงก้อนทรงกลม รวมกันแล้วจึงหมายถึงอนุภาคของเลือด) เป็นโปรตีนที่มีอยู่มากที่สุดในเม็ดเลือดแดง มีหน้าที่หลักคือจับกับออกซิเจนจากที่ปอดเพื่อนำไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย ฮีโมโกลบินแต่ละโมเลกุล เกิดจากหน่วยย่อยที่มีลักษณะคล้ายกัน 4 หน่วยมาประกอบกัน แต่ละหน่วยย่อยประกอบไปด้วยสองส่วน คือ ฮีม (haeme) กับ โกลบิน (globin) ฮีม (จากต้นศัพท์กรีก haima = เลือด) เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่มีธาตุเหล็กเป็นองค์ประกอบการสร้างฮีมขึ้นมาใช้ในเม็ดเลือดจึงต้องมีธาตุเหล็กเป็นวัตถุดิบ ซึ่งธาตุเหล็กในฮีมนี้เองที่เป็นจุดที่ฮีโมโกลบินไปจับกับออกซิเจน เมื่อเม็ดเลือดแดงถูกทำลายและมีการย่อยสลายฮีม ก็จะได้ธาตุเหล็กกลับออกมา



โกลบิน (จากคำละติน globus = ก้อนกลม) เป็นชื่อเรียกโปรตีนกลุ่มหนึ่งซึ่งมีรูปร่างเป็นก้อนกลม ในเม็ดเลือดแดงของมนุษย์มีโปรตีนโกลบินที่สำคัญอยู่สองชนิดคือ "แอลฟา" (alpha เป็นชื่อของอักษร



กรีกตัวแรก) และ "บีตา" (beta อักษรกรีกตัวที่สอง ชื่อของอักษรตัวนี้คนกรีกและคนอังกฤษจะอ่านว่า "บีต้า" ส่วนคนอเมริกันมักอ่านว่า "เบต้า") ซึ่งเมื่อรวมกับฮีโมโกลบินแล้วจะได้หน่วยย่อยของฮีโมโกลบินแบบแอลฟาและบีตาตามลำดับ หน่วยย่อยที่มาประกอบกันเป็นฮีโมโกลบินแต่ละชนิดจะแตกต่างกันไปตามชนิดของฮีโมโกลบิน เช่น ในฮีโมโกลบินชนิดเอ ซึ่งเป็นชนิดที่มีปริมาณมากที่สุดใหญ่ จะเกิดจากหน่วยย่อยชนิด "แอลฟา" 2 หน่วย และชนิด "บีตา" อีก 2 หน่วย ส่วนในฮีโมโกลบินชนิดเอฟ ซึ่งพบได้มากในทารกในครรภ์ รวมถึงในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดบีตาบางแบบ จะเกิดจากหน่วยย่อยชนิด แอลฟา 2 หน่วย ส่วนอีก 2 หน่วย เป็นหน่วยย่อยชนิด "แกมมา" ซึ่งเกิดจากโปรตีนโกลบินชนิดแกมมา ซึ่งมีลักษณะใกล้เคียงกับโกลบินชนิดบีตา หรือในฮีโมโกลบินชนิดเอช ซึ่งพบในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอชก็เกิดจากหน่วยย่อยชนิดบีตา 4 หน่วยมาจับตัวกัน เป็นต้น

เส้นทางชีวิตของเม็ดเลือดแดง

ชีวิตของเม็ดเลือดแดงส่วนใหญ่เริ่มต้นมาจากไขกระดูก โดยเริ่มต้นจากเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell : สเต็มเซลล์) ในไขกระดูก ซึ่งเมื่อได้รับการกระตุ้นที่เหมาะสม ก็จะแบ่งตัวและพัฒนามาเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดง และเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน ก่อนจะกลายมาเป็นเม็ดเลือดแดงในที่สุด ในระหว่างนี้ เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจะสร้างโปรตีนที่จำเป็นโดยเฉพาะฮีโมโกลบินมาสะสมไว้อย่างรวดเร็ว กระบวนการทั้งหมดนี้กินเวลาโดยเฉลี่ยประมาณ 20 วัน

เม็ดเลือดแดงเมื่อออกจากไขกระดูก จะต้องใช้เวลาอีก 24-48 ชั่วโมงกว่าจะโตเต็มที่ ในระหว่างนั้นเม็ดเลือดแดงใหม่เหล่านี้จะยังมีลักษณะบางอย่างของตัวอ่อนอยู่ซึ่งสามารถมองเห็นได้จากกล้องจุลทรรศน์ ในคนทั่วไปจะพบเม็ดเลือดแดงแบบนี้ประมาณร้อยละ 0.5 ถึงร้อยละ 2 แต่เมื่อร่างกายอยู่ในภาวะโลหิตจางซึ่งเกิดจากการทำลายหรือการสูญเสียเม็ดเลือด (ซึ่งรวมถึงโรครธาลัสซีเมียด้วย) และไขกระดูกยังสามารถสร้างเม็ดเลือดใหม่มาชดเชยได้ ก็จะพบว่ามีส่วนของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติได้

การที่ไขกระดูกพยายามสร้างเม็ดเลือดเพิ่มขึ้นเพื่อมาชดเชยกับภาวะโลหิตจางนี้ ส่งผลให้มีการขยายตัวของไขกระดูกมากขึ้นกว่าปกติ ซึ่งอาจจะสังเกตเห็นได้จากรูปใบหน้าของผู้ป่วยโรครธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรง จะเห็นว่ามีโหนกแก้ม ขากรรไกร และหน้าผากกว้างกว่าคนทั่วไป นอกจากรูปร่างที่เปลี่ยนไปแล้ว การที่ไขกระดูกขยายตัวมากขึ้นยังไปกดเบียดเนื้อกระดูกทำให้กระดูกมีลักษณะบางลงเปราะ และหักง่ายขึ้นกว่าปกติอีกด้วย (ความจริงแล้ว ปัญหากระดูกของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ยังเป็นผลมาจากการที่ฮอร์โมนทำงานได้น้อยกว่าปกติอีกส่วนหนึ่งด้วย)

นอกจากไขกระดูกจะพยายามสร้างเม็ดเลือดเพิ่มขึ้นแล้ว อวัยวะอื่นๆ ที่พอจะช่วยสร้างเม็ดเลือดได้ ก็จะพยายามสร้างเม็ดเลือดเพิ่ม

มากขึ้นอีกด้วย อวัยวะที่มีบทบาทในลักษณะนี้ ก็ได้แก่ตับและม้ามซึ่งในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะโลหิตจางมากก็จะพบว่าโตขึ้นได้เช่นกัน เม็ดเลือดที่สร้างออกมาแล้วจะมีชีวิตอยู่ได้อีกประมาณ 120 วัน ในระหว่างนี้ เม็ดเลือดแดงจะเดินทางไปตามเส้นเลือดทั่วร่างกาย เป็นระยะทางประมาณ 250 กิโลเมตร

เมื่อเม็ดเลือดแดงมีอายุมากขึ้นก็อาจจะเริ่มมีความเสียหายเกิดขึ้น เม็ดเลือดที่มีอายุมากขึ้น บางส่วนอาจแตกไปในระหว่างอยู่ในกระแสเลือด แต่ส่วนใหญ่แล้ว จะไปถูกเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่งทำลายในม้าม ตับ และไขกระดูก และเมื่อถูกทำลายไปแล้ววัตถุที่ใช้ในการสร้างเม็ดเลือดนั้นก็จะถูกนำมามาหมุนเวียนใช้สร้างเม็ดเลือดใหม่ในร่างกายต่อไป

ฉบับนี้ขอจบเท่านี้ก่อนคราวหน้าเรามาคูกันเรื่องเม็ดเลือดขาวบ้างนะครับ

เอกสารอ้างอิง

1. Beutler E (2006) Composition of the erythrocyte, in Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, (eds). Williams hematology, 7th ed. New York: McGraw-Hill. pp 387-91.
2. Beutler E (2006) Destruction of erythrocytes, in Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, (eds). Williams hematology, 7th ed. New York: McGraw-Hill. pp 405-10.
3. Boutureira J, Latimer KS, Bain PJ, Krimer PM e.d.) The target cell: an overview, [Online], Available: <http://www.vet.uga.edu/VPP/clerk/Boutureira/index.php> [2 Jul 2008].
4. Bull BS (2006) Morphology of the erythron, in Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, (eds). Williams hematology, 7th ed. New York: McGraw-Hill. pp 369-385.
5. Jain NC (1993) Essentials of veterinary hematology. Wiley-Blackwell. p 147.
6. Nechamkin H (2006) Some interesting etymological derivations of chemical terminology. Science Education, 42(5): 463-474.
7. Olivieri NF, Weatherall DJ (2001) Clinical aspects of β thalassemia, in Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, (eds). Disorders of haemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge: Cambridge University Press. pp. 277-341.
8. Prchal JT (2006) Production of erythrocytes, in Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, (eds). Williams hematology, 7th ed. New York: McGraw-Hill. pp 393-403.
9. Ryan DH (2006) Examination of the blood, in Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, (eds). Williams hematology, 7th ed. New York: McGraw-Hill. pp 11-9.