علم الدمويات

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

السنة: الرابعة

القسم: علم الحياة الحيوانية

الاختصاص: الأحياء الدقيقة

علم الدمويات

لطلاب السنة الرابعة – أحياء دقيقة

الدكتور

جرجس ديب

استاذ في كلية العلوم

جامعة دمشق

1429-1430هـ

2008 -2009م

المدقق اللغوي

الدكتور خليل غريري

حقوق التأليف والطبع والترجمة والنشر لمديرية الكتب والمطبوعات

فهرس المحتويات

الموضوع	الصفحة
المقدمة	19
الباب الأول	
مكونات الدم ، المصورة مكوناتها ووظائفها العامة، تكون لدم	23
أولا:مكونات الدم	23
ثانيا:مفهوم الهيماتوكريت	24
ثالثا:لزوجة الدم وكثافته النوعية ومفهوم سرعة التسفيل	24
رابعا:المصورة الدموية	25
1. التركيب الأيوني للمصورة الدموية	25
2. بروتينات المصورة الدموية	26
3. وظائف بروتينات المصورة	26
خامسا:تكون الدم	29
1. أماكن تكون الدم	29
2. دراسة نقي العظم	33
3. تكون خلايا الدم	34
4. العوامل المحرضة لنمو السلالات الدموية	36
الباب الثاني الكريات الحمرتكونها بنيتها وفيزيولوجيتها العامة	39
الفصل الأول تكون الكريات الحمر	39
أولا:تكون الكريات الحمر	39
ثانيا:ضبط تكون الحمر	43
ثالثا:المتطلبات الغذائية الضرورية لإنتاج الكريات الحمر	44
الفصل الثاني الخصائص البنيوية والوظفية للكريات الحمر	49
أولا:تعداد الكريات الحمر	49

ثانيا:الخواص الشكلية للكريات الحمر.	49
ثالثا:الهيموغلوبين	51
1. بنية الهيموغلوبين	51
2. نماط الهيموغلوبين السوي	53
3. وظائف الهيموغلوبين	54
4. هيموغلوبينات (الخضابات) غير الفعالة فيزيولوجيا	64
5. تركيز الهيموغلوبين وطرائق تمييزه	65
6. اصطناع الهيموغلوبين	67
7. تفكيك الهيموغلوبين خارج الأوعية	68
8. تحطم الهيموغلوبين داخل الأوعية	71
رابعا:استقلاب الكريات الحمر	73
خامسا:الخواص الحلولية للكريات الحمر.	75
سادسا:عمر الكريات الحمر	76
الفصل الثالث الأشكال غير السوية للكريات الحمر	79
أولا:تغيرات قد الكرية	79
ثانيا:تغيرات اللون.	80
ثالثا:تغيرات الشكل	82
رابعا:المتضمنات والأجسام الغريبة	88
خامسا:المناسب الدموية	91
الباب الثالث فقر الدم	93
الفصل الأول أسباب وتصنيف وأعراض فقر الدم	93
أولا:أسباب فقر الدم	93
ثانيا:تصنيف فقر الدم	95
ثالثا:أعراض وعلامات فقر الدم	97
الفصل الثاني فقر الدم بعوز الحديد**Iron deficiency anemia** و فقر الدم الأرومي الحديدي**Sidrblastic Anemia**	99

أولا: فقر الدم بعوز الحديد	99
1. أسباب فقر الدم بعوز الحديد	99
2. أعراض فقر الدم بعوز الحديد	100
3. الموجودات المخبرية	100
4. تحري أسباب فقر الدم بعوز الحديد	102
5. العلاج	102
ثانيا:فقر الدم الأرومي الحديديSidrblastic Anemia	103
1. الأسباب	103
2. الموجودات المخبرية	104
الفصل الثالث فقر الدم كبير(ضخم) الكريات Macrocytic(Megalocytic) Anemia	107
أولا:فقر الدم ضخم الأرومات	107
1. تطور الكريات الضخمة	107
2. فقر الدم ضخم الأرومات المسبب بعوز الفيتامين B12	108
3. استقلاب الفيتامين B12	108
4. أسباب عوز الفيتامين B12	109
5. أعراض وعلامات فقر الدم بعوز الفيتامين B12(فقر الدم الوبيل)	111
6. الموجودات المخبرية	112
7. التشخيص التفريقي	114
8. العلاج	115
9. فقر الدم بعوزحمض الفوليك	116
10. أسباب عوز حمض الفوليك	116
11. أعراض وعلامات فقر الدم بعوز حمض الفوليك	117
12. تشخيص عوز (نقص) حمض الفوليك	118
13. العلاج	119
ثانيا:فقر الدم كبير الخلايا سوي الأرومات(ذو الأرومات غير العرطلة)	119
الفصل الرابع فقر الدم الانحلاليHemolytic Anemia	121

أولا:مؤشرات فقر الدم الانحلالي ودلائله	121
ثانيا:تقصي أسباب فقر الدم الانحلالي (التشخيص التفريقي)	122
1 - التقصي السريري	122
2-الاختبارات التشخيصية	123
الفصل الخامس فقر الدم الانحلالي المرتبط بشذوذ تشكل غشاء الكرية الحمراء	127
أولا:فقر الدم الكروي الخلايا**Spherocytic Anemea** (تكورالكريات الوراثي**Spherocytosis**)	127
1-الأعراض والعلامات	127
2-الفحوصات والموجودات المخبرية	128
3-العلاج	129
ثانيا:مرض الكريات البيضوية**Ovalocytosis(Elliptocytosis)**	129
ثالثا:اعتلال الكريات الفموية**Stomatocytosis**	130
الفصل السادس فقر الدم الانحلالي المرتبط بشذوذ أنزيمات الكرية الحمراء	131
أولا:فقر الدم الانحلالي المرتبط بعوز أنزيمات مسار امدن-ميرهوف	131
ثانيا:فقرلدم الانحلالي المرتبط بعوز انزيم الغلوكوز-6-فسفات ديهيدروجيناز	131
1. عوزالهكسوكيناز**Hexokinase**:	131
2. عوز فسفوهكسوزايزوميراز**Phosphohexose Isomerase**	131
3. عوز الفسفوفركتوكيناز**Phosphpfructoknase**	131
4. عوز الألدولاز**Aldolase**	132
5. عوز التريوز فسفات ايزوميراز**Triosephosphate**	132
6. عوز البيروفات كيناز**Pyruvate Kinase**:	132
ثانيا:فقرلدم الانحلالي المرتبط بعوز انزيم الغلوكوز-6-فسفات ديهيدروجيناز.	132
1. الفيزيولوجيا المرضية	132
2. الأعراض والعلامات السريرية	133
3. التشخيص المخبري	133
الفصل السابع فقر الدم الانحلالي المرتبط باعتلالات الهيموغلوبين	137
أولا- الاضطرابات الكيفية	138

1-فقر الدم المنجلي Sickle cell anemia	138
أ- الفيزيولوجيا المرضية	138
ب - أعراض فقرالدم المنجلي (متماثل اللواقح) وعلاماته	139
ث -الموجودات المخبرية	140
ج- العلاج	140
خ-الصفة المنجلية Sickle cell trait(HbSA)	140
2- الهيموغلوبينC	141
3-الداء المنجلي بالهيموغلوبين C(HbSC)	141
4- الهيموغلوبينE(HbE)	142
5-هيموغلوبين كونستانت سبرينغHbConstant spring	142
6-هيموغلوبين ليبورHbLepore	142
7-الهيموغلوبينات غير المستقرة	142
8-الهيموغلوبينات ذات الألفة العالية للأكسجين	143
9-الهيموغلوبيناتM	144
ثانيا- الاضرابات الكمية	144
1- التلاسيميا بيتا Beta Thlassemia	144
أ- الفيزيولوجيا المرضية	144
ب-التلاسيميا بيتا الكبرى	145
ب-الأعراض والتظاهرات السريرية.	145
ث-الموجودات المخبرية	145
خ -العلاج	146
ج -التلاسيميا بيتا الصغرى	146
2-التلاسيميا ألفاa- Thalassemia	147
أ- الفيزيولوجيا المرضية	147
ب-تظاهرات المرض	147
ثالثا-الاضطرابات المشتركة	149
الفصل الثامن فقر الدم الانحلالي غير المرتبط بخلل تركيب الكريات الحمر	151
أولا:فقر الدم الانحلالي المناعي	151
1-فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي Autoimmune hemolytic	151

anemia	
أ- فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي بالأضداد الساخنة	151
▪ مسببات المرض وتظاهراته	152
▪ الموجودات المخبرية	153
▪ العلاج	153
ب- الانحلال المناعي الذاتي المسبب بالأضداد الباردة	153
2-فقر الدم الانحلالي المناعي بعدم توافق الزمر الدموية	154
أ- انحلال الدم المناعي أثناء نقل الدم:	154
ب- انحلال الدم عند الوليد	155
▪ انحلال الدم عند الوليد بسبب عدم توافق الجملة Rh.	155
▪ انحلال الدم عند الوليد بسبب عدم توافق الجملة ABO.	159
ثانيا:فقر الدم الانحلالي الميكانيكي	160
1. الانحشارات الخارجية	160
2. الانحلال المرتبط بمسببات قلبية	160
3. الاعتلالات الوعائية الدقيقة	161
▪ شذوذ جدران الأوعية المرافق لعدد من الاضطرابات	161
▪ فرفرية نقص الصفيحات الخثارية والمتلازمة الانحلالية اليوريمية	161
▪ التخثر المنتشر داخل الأوعية	162
الفصل التاسع **فقر الدم العرضي(الثانوي)**	163
1- فقر الدم المرافق للقصور الكلوي	163
2- فقر الدم المرافق للأحماج	164
3- فقر الدم المرافق لأمراض الغراء	164
4- فقر الدم المرافق للخباثة	165
5- فقر الدم المرافق لقصور الغدد الصم	165
6- فقر الدم المرافق لأمراض الكبد	166
7- فقر الدم المرافق للرضوف الحادة	166
الفصل العاشر	167

فقر الدم اللاتنسجي (اللاتكوني)A plastic Anemia	
أولا- فقر الدم اللاتنسجي الشامل	167
1. فقر الدم اللاتنسجي الغامض	168
2. فقر الدم اللاتنسجي البنيوي:	168
3. فقر الدم اللاتنسجي المكتسب	168
ثانيا- عدم تنسج الحمر الصرف	169
1. عدم تنسج الحمر الصرف الولادي(نوع بلاكفان – دايموندDaimond-Blakfan type)	169
2. عدم تكون الحمر المكتسب(النوع المزمن الغامض)	170
3. عدم تكون الحمر المكتسب(النوع الحاد والعابر)	171
الفصل الحادي عشر تليف النقي وتصلبه و كثرة الحمر(احمرار الدم) Mylofibrosis. Mylosclerosis and Polycytemia	173
أولا:تليف النقي وتصلبهMylofibrosis and Mylosclerosis	173
1. الفيزيولوجيا المرضية	173
2. الأعراض السريرية	174
3. الموجودات المخبرية	174
4. العلاج	175
ثانيا:كثرة الحمر(احمرار الدم)Polycytemia	175
1. كثرة الحمر الحقيقية Polycytemia Vera	176
أ-الأعراض والتظاهرات السريرية	176
ب- الموجودات المخبرية	176
ث-العلاج	177
2. كثرة الحمر الثانوية	177
3. كثرة الحمر النسبية	178
الباب الرابع الكريات البيض	179
الفصل الأول الخصائص العامة للكريات البيض	179
أولا: خصائص الكريات البيض	179
ثانيا:أنماط الكريات البيض	182
ثالثا:تعداد الكريات البيض	182

الفصل الثاني تطور الكريات البيض وخصائصها البنيوية والوظيفية	183
أولا:تكون الكريات البيض	183
1. تطور المحببات	183
2. العدلات الناضجة Neutrophils	186
أ- المواصفات الشكلية والكيميائيةالحيوية:	192
ب- حركية ووظائف العدلات	187
ت- الدلالات المرضية لتغير نسبة العدلات	188
3. الحمضاتEosinophils	188
أ- المواصفات الشكلية والكيميائيةالحيوية:	188
ب- حركية الحمضات ووظائفها	189
ت- الدلالات المرضية لتغير نسبة الحمضات	190
4. الأسساتBasophils	191
أ- المواصفات الشكلية والكيميائيةالحيوية	191
ب- حركية الحمضات ووظائفها	192
ت- الدلالات المرضية لتغير نسبة الحمضات	192
ثانيا-تطور الوحيدات	193
1. أرومة الوحيدة	193
2. سليفة الوحيدة Promonocyte	193
3. الوحيدة Monocyte:	194
أ- الصفات الشكلية والكيميائية الحيوية	194
ب- حركية الوحيدات ووظائفها	195
ت- الدلالات المرضية لتغيرنسبة الوحيدات	195
ثالثا-تطور اللمفاويات	196
1. الأرومة اللمفاوية Lymphoblast:	196
2. سليفة اللمفاويةProlymphocyte	197
3. اللمفاوية الناضجة Mature Lymphocyte	197
أ- اللمفاوية الكبيرLarge Lymphocyte	198
ب- اللمفاوية الصغيرة Small Lymphocyte:	198
ت- حركية اللمفاويات ووظائفها	198

ث- الدلالات المرضية لتغير نسبة اللمفاويات	200
الفصل الثالث الأشكال غير السوية للكريات البيض الناضجة	201
1. الحبيبات السامة Toxic granules	201
2. أجسام دول Döhle bodies:	201
3. فرط التفصص Hyper segmentation :	202
4. اضطراب Pelger Huët:	202
5. متلازمة Chèdiak-Higashi:	203
6. مشتملات Alder-reilly	204
7. اللمفاويات ذات النواتين Binucleted lymphocytes	205
8. اللمفاويات ذات الفجوات Vacuolated lymphocytes	205
9. Smudge celles	205
10. أجسام أور Auer rods	206
الباب الخامس اعتلالات الكريات البيض	207
الفصل الأول الاعتلالات الكيفية في الكريات البيض	207
أولا: ضرابات الحركة والانجذاب الكيميائي	207
ثانيا: اضطرابات القتل	207
1. الورم الحبيبي المزمن	207
2. عوز انزيمة الميلوبيروكسيداز	208
3. الاعتلالات الوظيفية الأخرى في العدلات	208
4. اعتلال الوحيدات- البلاعم	208
أ- اعتلال Gauche	209
ب- اعتلال Niemann-Pick	210
الفصل الثاني الاعتلالات الكمية في الكريات البيض (أمراض الكريات البيض غير الخبيثة)	211

أولا:التغيرات الكمية في تعداد الكريا البيض	211
ثانيا:أمراض الكريات البيض غير الخبيثة	212
1- ندرة الحبيبات Agranulocytosis وقلة العدلات Neutropenia.	212
2- كثرة الوحيدات الحمحي Infactios Mononucleonis	213
الفصل الثالث الاعتلالات الكمية في الكريات البيض أمراض الكريات البيض الخبيثة (ابيضاضات الدم **Leukemias**)	217
أولا:أسباب ابيضاض الدم	217
ثانيا:الابيضاضات الحادة	219
ثالثا:الأعراض السريرية	219
رابعا:اختبارات التشخيص التفريقي لابيضاضات الدم الحادة	220
1. الدراسات الشكلية للخلايا	220
2. الدراسات الكيميائية الخلوية	220
3. الدراسة المناعية	222
4. الاختبارات الكيميائية الحيوية	223
5. دراسة النمط الصبغي	223
خامسا:التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني(**FAB**) للابيضاضات الحادة	225
1. تصنيف الابيضاضات اللمفاوية الحادة	225
2. تصنيف الابيضاضات النقوية(غير اللمفاوية) الحادة	227
سادسا:ابيضاض الدم المزمن **Chronic leukemia**	233
1. الابيضاض اللمفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukemia	234
2. ابيضاض الدم بالخلايا الشعرية	237
3. ابيضاض المزمن بالوحيدات Chronic monocytic leukemia	239
4. الابيضاض النقوي المزمن Chronic Myelogenous Leukemia	239
الفصل الرابع أمراض الخلايا المصورية	245
أولا: النقيوم المتعدد **Multiple myeloma**	245

1-الأعراض والتظاهرات السريرية	245
2-الموجودات المخبرية	247
ثانيا: فرط الغلوبولينات الكبري البدئي **Primary Macroglobulinemia** .	250
الباب السادس الجهاز اللمفي والأورام اللمفاوية	253
الفصل الأول الجهاز اللمفاوي	253
أولا:معطيات تشريحية	253
ثانيا:اللمف	254
ثالثا:النسج اللمفاوية	256
1-العقيدات البلغمية	256
2-العقد اللمفاوية	257
رابعا: تشكل اللمف	259
الفصل الثاني الأورام اللمفاوية	261
أولا:لمفوما هودجكن**Hodgkin Lymphoma**	261
1. الأعراض السريرية	261
2. الموجودات المخبرية	262
ثانيا:لمفومات لاهودجكن **non Hodgkin lymphomas**	264
1. الأعراض السريرية	264
2. الموجودات المخبرية	265
الباب السابع الصفيحات الدموية وتخثر الدم	267
الفصل الأول تطور وبنية ووظائف الصفيحات	267
أولا:تطور الصفيحات	267
ثانيا:بنية الصفيحات	270
ثالثا:استقلاب الصفيحات	272

الفصل الثاني الإرقاء وتخثر الدم	275
أولا:التخثر الأولي	275
ثانيا: عوامل التخثر والتخثر الثانوي	276
1-عوامل التخثر	276
2-آلية التخثر	279
ثالثا:مضادات التخثر	285
الباب الثامن أمراض الأرقاء**Disorders of Hemostasis**	289
الفصل الأول الأمراض النزفية المسببة باعتلال الأوعية الدموية	291
أولا: الفرفرية المرتبطة باعتلالات النسج الضامة الوراثية	291
1. توسع الشعريات الوراثي Hereditary talangiectasia:	291
2. متلازمة اهلر –دانلوس :Ehler-Danlos Syndrome:	291
ثانيا: الفرفرية المرتبطة بإصابة الخلايا البطانية	291
ثالثا: الفرفرية المرتبطة بانخفاض القوة الميكانيكية للأوعية الشعرية	292
رابعا: الفرفرية الكهلية (الشيخية)**Senile Purpura**	292
خامسا:الفرفرية المرتبطة بتمزق الوريدات الصغيرة	293
الفصل الثاني الأمراض النزفية الناجمة عن اعتلالات الصفيحات	295
أولا: الشذوذات الشكلية	295
ثانيا:شذوذات الصفيحات الكمية	295
1- قلة الصفيحاتthrombocytopenia	295
2-كثرة الصفيحاتthrombocytosis	299
ثالثا:شذوذات الصفيحات الكيفية	300
1- خلل وظائف الصفيحات المكتسب	300
2-خلل وظائف الصفيحات المعرض بالدواء	301
3- خلل وظائف الصفيحات الوراثي	301
الفصل الثالث	305

الأمراض النزفية المرتبطة باعتلال عوامل تخثر الدم	
أولا- الأمراض النزفية المرتبطة بخلل اصطناع عوامل التخثر	305
1-الأمراض المكتسبة	305
أ- عوز الفيتامين K	305
ب - أمراض الكبد الوخيمة	306
2- الأمراض الوراثية	306
أ -الناعور Hemophilia	306
ب- داء فون ويليبراند von Willebrand,s disease v (vWD)	309
ج-اضطرابات وراثية أخرى	312
ثانيا : الاضطرابات النزفية ذات العلاقة بتحطم و/أو استهلاك عوامل التخثر	313
1- انحلال الليفين الأولي	314
2- انحلال الليفين الثانوي	314
الباب التاسع نقل الدم	317
الفصل لأول الزمر الدموية ونقل الدم ومشتقاته	319
أولا: الزمر الدموية	319
1. المجموعة A.B.O	319
2. المجموعة Rh	321
ثانيا:تحديد الزمر الدموية	321
ثالثا: نقل الدم والمشتقات الدموية	323
1. التبرع بالدم	323
2. حفظ الدم	324
3. نقل كامل الدم	324
4. نقل الكريات الحمر المحفوظة	325
5. نقل الصفيحات	325
6. نقل ركائز الخثيات	326
7. نقل المصورة الطازجة والمصورة الطازجة المجمدة	326
8. نقل بروتينات المصورة والألبومين المخفف	327

9. نقل الرسابة القربة	327
10. نقل ركائز عوامل التخثر	327
الفصل الثاني **مضاعفات نقل الدم**	329
1- التفاعلات الانحلالية Hemolytic Reaction	329
2- التفاعلات التحسسية(الأرجية) Allergic Reaction	330
3-نقص الصفيحات التالي لنقل الدم	331
4- التفاعلات الحرورية Febrile Reaction	331
5- التفاعلات الدورانية Circulatory Reaction	331
6- الصمة الهوائية	332
7- التهاب الوريد الخثاري	332
8- مضاعفات نقل لدم الجسيم	332
9- تراكم الحديد في الجسم	333
10-نقل الأمراض	333
المصطلحات العلمية	335
المراجع العربية	359
المراجع الأجنبية	361

Damascus University

المقدمة

يعد علم الدمويات أحد فروع المعرفة الطبية(وبشكل أكثر تحديدا الأمراض الباطنية) والذي يهتم بدراسة أمراض الدم من حيث السببية والامراضية والأعراض السريرية، إلى جانب طرائق التشخيص والوقاية والعلاج .

ولقد آثرت بعد عدة سنوات من الجمع والإعداد كما ،ومن خلال ممارستي التدريس منهجاً، أن أضع بين يدي طلابي الأعزاء هذا المؤلف الذي يهدف إلى تزويدهم بمعلومات شاملة في مختلف موضوعات علم الدمويات وبأسلوب يجمع بين التبسيط وعمق المحتوى ، والتأكيد على المبادئ العامة .

ولقدعمدت إلى تضمين الكتاب المعلومات الضرورية فيما يتعلق بالخصائص البنيوية والوظيفية السوية لمختلف مكونات الدم، وبالقدر الذي يمكن الطالب من استيعاب مختلف النواحي المرضية، و اكتساب المعرفة الضرورية في المجال المهني والتعليمي.

يتضمن الكتاب مختلف مفردات مقرر علم الدمويات ،الموزعة في تسعة أبواب .خصص الباب الأول للتعريف بالدم ومكوناته وتكونه ، إضافة للتعرف بالمصورة الدموية من الناحيتين البنيوية والوظيفية .

أما الباب الثاني فقد حرصت أن أبدأه بعرض الصفات العامة للكريات الحمر من الناحيتين البنيوية والوظيفية ، ضمن تبويب فصلي، أفرد أولها للتعريف بتطور الكريات الحمر ومتطلبات تكونها ، ثم خصص الفصل التالي لدراسة بنية الكريات ووظيفتها، ابتداء من بنية الهيموغلوبين وتكونه ووظائفه، وانتهاء بالعمليات الاستقلابية ضمن الكريات . ومن ثم أهيت موضوعات هذا الباب باستعراض مختلف الأشكال الشاذة للكريات الحمر ومدلولاتها التشخيصية.

وكرس الباب الثالث لعرض مختلف أنماط فقر الدم، ضمن إحد عشر فصلا، خصص أولها لدراسة أسباب فقر الدم وتصنيفه ،ثم خصص فصلان لتوصيف فقر الدم

بعوز الحديد وفقر الدم ضخم الكريات تباعا. أما فقر الدم الانحلالي فقد عرض ضمن خمسة فصول، كرس أولها لدراسة دلائل فقر الدم الانحلالي ومؤشراته ، فيما خصصت الفصول الأربعة لدراسة مختلف أنماط فقر الدم الانحلالي، ابتداء من تلك المرتبطة بخلل بنية الغشاء ،مرورا بفقر الدم المسبب بعوز الأنزيمات وانحلال الدم في مختلف اعتلالات الهيموغلوبين ،وانتهاء بانحلال الدم غير المرتبط بخلل تركيب الكرية. وبهدف اكتمال الصورة خصصت الفصول الثلاثة الأخيرة لدراسة فقر الدم الثانوي، وفقر الدم اللاتنسجي ،وتليف النقي وتصلبه تباعا.

أما الباب الرابع فقد كرس لدراسة الخصائص البنيوية والوظيفية للكريات البيض ضمن ثلاثة فصول ، أفرد أوله لدراسة الخصائص العامة للكريات البيض ، فيما خصص الفصل الثاني لدراسة تطور مختلف أنماط الكريات البيض ووظائفها ، أما الفصل الثالث فقد توقفنا فيه عند مختلف الأشكال الشاذة للكريات البيض.

وأفرد الباب الخامس لدراسة اعتلالات الكريات البيض في أربعة فصول خصص الأول لدراسة الأمراض الكيفية التي لاتترافق بتغير تعداد الكريات البيض ،و خصص الثاني لدراسة الاعتلالات الكمية غير الخبيثة ، فيما عرضت الأمراض الكمية الخبيثة(الابيضاضات) في الفصل الثالث ،وخصص الفصل الرابع لأمراض الخلايا المصورية (النقيوم المتعدد).

أما الباب السادس، فقد كرسته لدراسة الجهاز اللمفاوي والأمراض اللمفاوية ضمن فصلين يعرف أولهما ببنية الجهاز اللمفاوي ووظيفتة ،ويعرض الثاني أهم أمراض هذا الجهاز.

ولقد خصص الباب السابع لدراسة الصفيحات وتخثر الدم في فصلين ، تناول الأول تطور الصفيحات وبنيتها ووظائفها ، فيما أفرد الثاني لدراسة مختلف جوانب عملية تخثر الدم.

أما الباب الثامن، فقد كرس لدراسة مختلف أمراض واعتلالات عملية الأرقاء والتي عرضت في ثلاثة فصول متتالية ،تناولت الأمراض الترفية المسببة باعتلال الأوعية الدموية, وتلك المرتبطة باعتلال الصفيحا الدموية إضافة إلى الأضطرابات الترفية المرتبطة باعتلال عوامل تخثر الدم على التوالي .

و توقفت في الباب التاسع عند موضوع نقل الدم ضمن فصلين ،يعرف الأول بالزمر الدموية ومشتقات الدم ومستطبات استخدامها، فيما يعرض الفصل الثاني مضاعفات نقل الدم .

ولكي يسهل على الطالب استيعاب مختلف مفردات المقرر وفهمها ، فقد حرصت على تضمين مختلف فصوله بالمخططات والرسوم التوضيحية المناسبة ،مع الحرص على عدم الإفراط في حمولتها .

وبتقديم هذا المؤلف ، آمل أن أكون قد وفقت في اختيار موضاعاته وطريقة عرضها بما يلبي طموح طلابنا الأعزاء في تحصيل المعرفة والارتقاء بها.

المؤلف

Damascus University

Damascus University

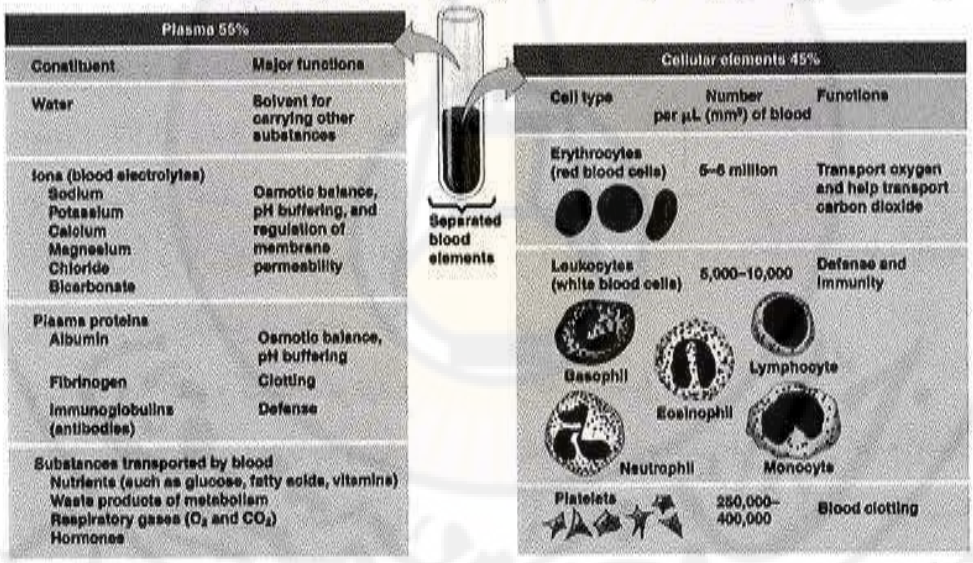
الباب الأول

مكونات الدم ، المصورة مكوناتها ووظائفها العامة، تكون الدم

أولا:مكونات الدم

الدم عبارة عن سائل أحمر غير شفاف، يتألف من بلاسما (مصورة) صفراء شاحبة ومن عناصر شكلية معلقة بها، هي الكريات الحمر والكريات البيض والصفيحات الدموية(الشكل1-1).

يشكل الدم عند الإنسان البالغ ما نسبته 7 ٪وسطيا من كتلة الجسم، أي ما يقارب 5 ألتار لدى شخص يزن 70 كغ.ويؤدي الدم عددا من الوظائف المهمة (تنفسية، وناقلة، ودفاعية، ومغذية، وموقية..الخ)، تسهم بشكل مباشر في المحافظة على استقرار الوسط الداخلي الذي يعد شرطا أساسيا من شروط الحياة واستمرارها.



الشكل1-1: مكونات الدم

ثانيا:مفهوم الهيماتوكريت

يدعى الحجم الكلي للكريات الحمر في حجم معين من الدم بالكسر الحجمي للكريات أو الهيماتوكريتHematocrit،ويعرف أيضا بحجم الكريات المكدسة ،وهو في الواقع قياس نسبة الكريات الحمر إلى المصورة بعد إهمال الحجم القليل الذي تشغله الكريات البيض والصفيحات الدموية.وتتراوح القيمة السوية للهيماتوكريت بين40 ٪50 ٪لدى الرجال وبين37 ٪ و43٪لدى الإناث. ويحسب الهيماتوكريت عن طريق تنبيذ عينة الدم في أنبوب شعري يحتوي على مضاد تخثر وقراءة عمود الدم المترسب في أسفل الأنبوب. وتجدر الإشارة إلى أن القيمة المقاسة تشكل 96٪ من القيمة الفعلية للهيماتوكريت، الأمر المرتبط باحتجاز نحو8-3٪ من المصورة فيما بين الكريات المتكدسة.أضف إلى ذلك تختلف قيمة الهيماتوكريت في الدم المحيطي عنها في الدم المركزي ،وكذلك في الدم الشرياني والدم الوريدي . ولحساب هيماتوكريت الجسم يجري ضرب قيمته المقاسة في عينة دم مأخوذة من الشريان الكعبري بثابت مقداره 0.91. وتنخفض قيمة الهيماتوكريت في مختلف فاقات فقر الدم، فيما تزداد هذه القيمة في مختلف حالات فقدان السوائل من الجسم (مثل الحروق الشديدة، والتحفاف، والإسهال) ،وبعض الحالات النادرة مثل كثرة الحمر(احمرار الدم)، إضافة إلى السكن في المناطق المرتفعة، والأطفال حديثي الولادة.

ثالثا:لزوجة الدم وكثافته النوعية ومفهوم سرعة التسفيل

ترتبط لزوجة الدم بوجود البروتينات والكريات الدموية، وبفرض أن لزوجة الماء تساوي الواحد، فإن لزوجة الدم تتراوح بين 3.5و5.4، فيما تتراوح الكثافة النوعية للدم بين1.050و1.060.ونظرا لكون الكثافة النوعية للكريات الحمر(1.096) أعلى من الكثافة النوعية للمصورة(1.030)، فإن الكريات الحمر لدم موجود في أنبوب يحوي مضاد تخثر سوف تترسب في قعر الأنبوب تاركة فوقها طبقة من المصورة. وتعرف هذه الخاصة بسرعة التسفل(الترسب)، ويعبر عنها بعدد المليمترات التي تقطعها

الكريات في الساعة. وتتراوح قيم السواء بين 3 و10 ملم/سا في الساعة الأولى لدى الرجال، ولدى النساء بين 8و14ملم/سا. وتزداد سرعة التسفل لدى انخفاض التركيز العددي للكريات الحمر فيما تنخفض في الحال المعاكسة وعموما تكون القيمة التشخيصية لسرعة التسفل قليلة الأهمية لدى الأشخاص الذين تنخفض عندهم قيمة الهيماتوكريت عن30 ٪ ،وكذلك الأمر لدى الأشخاص المصابين بالنحفاف.وتزداد سرعة التسفل في جميع الأمراض التي تسبب تبدلا في بروتينات المصورة ،وبخاصة ارتفاع الغلوبولينات المناعية ومولد الليفين، كما هو في الأخماج المزمنة والسل، وداء المثقبيات، والأمراض الخبيثة.

رابعا:المصورة الدموية

تشكل المصورة الدموية وسطيا ما نسبته 55٪ من حجم الدم، وتتألف من نحو90-92٪ من الماء ونحو8-10٪ من المواد العضوية وغير العضوية التي تعود بشكل أساسي إلى البروتينات والأيونات كأهم المكونات المحددة لخواص المصورة ووظائفها المختلفة.

1-التركيب الأيوني للمصورة الدموية

يماثل التركيب الأيوني للمصورة الدموية التركيب الأيوني لبقية السوائل خارج الخلوية من حيث تواجد أيونات الصوديوم والكلور والبيكربونات بتراكيز مرتفعة . وتعد هذه الأيونات وبخاصة أيونات الصوديوم مسؤولة عن الضغط الحلولي للمصورة كأحد أهم مؤشرات استقرار الوسط الداخلي للجسم (الشكل1-1) .فانزياح هذا المؤشر عن القيمة السوية التي تبلغ نحو 5400 ملم زئبق سوف يؤدي إلى إعادة توزيع الماء بين المصورة وسوائل البدن الأخرى. وتعرف المحاليل التي يكون ضغطها الحلولي مساويا للضغط الحلولي للمصورة بالمحاليل أسوية التوتر، وهي لا تسبب عادة إي خلل في التوازن الحلولي بين السوائل الخلوية والسوائل خارج الخلوية. وينتمي إلى هذه المحاليل محلول كلور الصوديوم بتركي0.9 ٪ وكذلك محلول الغلوكوز بتركيز5٪ والتي تستخدم للحفاظ على التوازن الحلولي في النسج والخلايا المعزولة دون أن تصاب بظاهرة

الانكماش أو الانتباج. أما المحاليل التي يفوق ضغطها الحلولي الضغط الحلولي للمصورة فتعرف بالمحاليل مفرطة التوتر، وتسبب عادة انكماش الخلايا ، فيما تعرف المحاليل التي يقل ضغطها الحلولي عن الضغط الحلولي للمصورة بالمحاليل ناقصة التوتر وتسبب عادة انتباج الخلايا.

2-بروتينات المصورة الدموية

تشكل البروتينات ما نسبته6.5-8٪من حجم المصورة ، والتي تعود إليها لزوجتها المرتفعة(1.7-2.2) . وباستخدام طريقة الرحلان الكهربائي تم عزل البروتينات المصورية التالية:

أ- الألبومينات: تشكل هذه البروتينات نحو 60٪ من مجمل بروتينات المصورة التي يبلغ تركيزها نحو 4.5غ / 100مل . ونظرا لتركيزها الكبير ووزنها الجزيئي القليل(69000دالتون) فإنها تعد مسؤولة عما نسبته 75٪ من الضغط الجرمي للمصورة . وتتصف هذه البروتينات بكبر مساحة سطحها، الأمر الذي يؤهلها لنقل عدد كبير من المواد في المصورة مثل البيليروبين والحموض الدسمة وأملاح الحموض الصفراوية وأيونات الكالسيوم، وبعض المواد خارجية المنشأ مثل البنسلين. ويؤدي انخفاض تركيزها في المصورة إلى ظهور الوزمات نتيجة تسرب الماء إلى السوائل الخلالية.

ب-الغلوبولينات: يتم اصطناع هذه البروتينات التي يبلغ تركيزها نحو2.5غ /100مل ، في الكبد وخلايا الجمل الشبكية البطانية والكريات البيض اللمفاوية. وتتضمن الغلوبولينات عدة زمر من البروتينات تم فصلها بطريقة الرحلان الكهربائي وهي

- **الغلوبولينات α1** : وتعرف بالبروتينات السكرية (الغليكوبروتينات) نظرا لارتباط معظمها بالسكريات، وخاصة الهكسوز والهكسوز أمين، حيث ينقل نحو ثلثي غلوكوز المصورة مرتبطا بهذه البروتينات. وينتمي إلى هذه المجموعة البروتينات المخاطية ،وكذلك مضاد التربسين-α1 ، الذي يسبب غيابه الولادي النفاخ الرئوي.

– **الغلوبولينات α2**: وينتمي إليها الهبتوغلوبين الذي يربط الهيموغلوبين ويمنع طرحه في البول وكذلك البروتينات الرابطة للنحاس والبروتينات الرابطة للتيروكسن ، إضافة للبروتينات الرابطة للفيتامينB12.

– **الغلوبولينات β**: وينتمي إليها النواقل البروتينية للمواد الدسمة، والتي تعرف بصمائم البروتين الشحمي. ولقد تم تمييز عدة أنواع منها أشير إليها بالرموز A,B,C,D,E والتي تمتلك وظائف عدة يأتي على رأسها التعرف على مختلف خلايا الجسم، وعلى البروتينات الشحمية والتقاطها والاستفادة من مكوناتها من خلال هذه البروتينات . وينتمي إلى هذه البروتينات بعض الغلوبولينات الحاوية على المعادن مثل الترانسفيرين الذي ينقل الحديد في المصورة.

– **الغلوبولينات γ**: وينتمي إليها معظم الأجسام الدفاعية في الجسم (الأضداد) وتعرف بالغلوبولينات المناعية. وتشكل هذه الغلوبولينات ما نسبته 20٪ تقريبا من مجمل بروتينات المصورة . ولقد أمكن تمييز عدة صفوف من الغلوبولينات المناعية أشير إليها بالرموز IgA,IgG,IgM,IgE والتي تمتلك وظائف مناعية مختلفة وتوجد في الجسم بنسب متباينة. ويرتفع تركيز هذه الغلوبولينات بشكل عام في مختلف الحالات الالتهابية والخمجية.

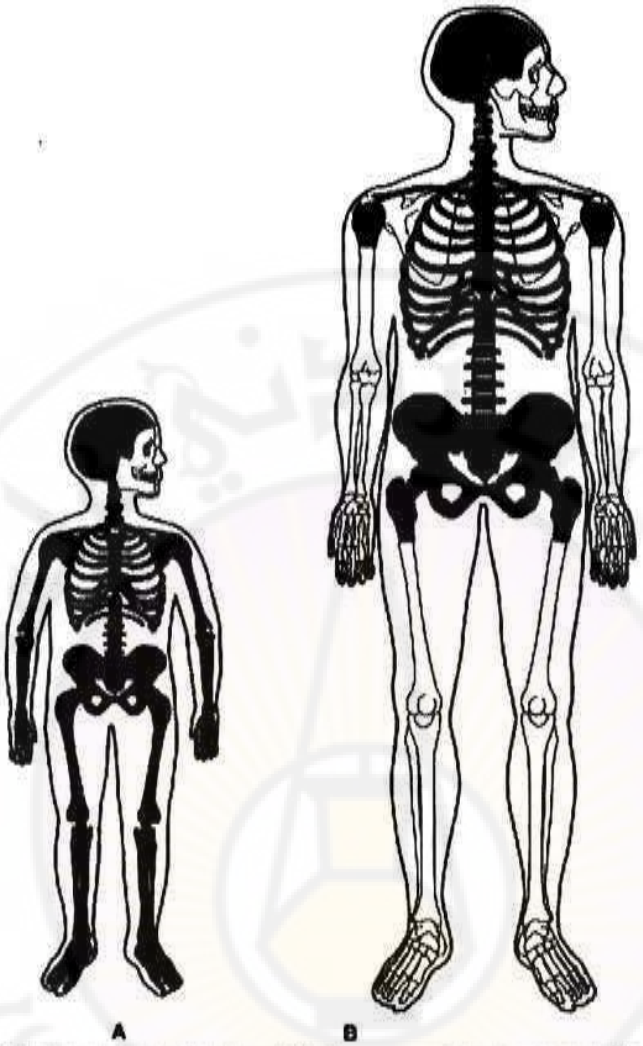
ث– مولد الليفين: يصطنع هذا البروتين في الكبد، ويشارك في عملية التخثر الثانوي بتحوله إلى ليفين غير منحل كما أسلفنا في بحث تخثر الدم.

3–وظائف بروتينات المصورة

تؤدي بروتينات المصورة العديد من الوظائف المهمة، يمكن إيجازها بما يلي:

الوظيفة المغذية: يعد محتوى المصورة من البروتينات، والذي يقارب 200 غ، بمثابة احتياطي غذائي يمكن لخلايا الجسم الاستفادة منه عند الضرورة. وبخاصة في حالة عوز البروتينات الغذائية الشديد. ويتم ذلك بعد التقاط هذه البروتينات

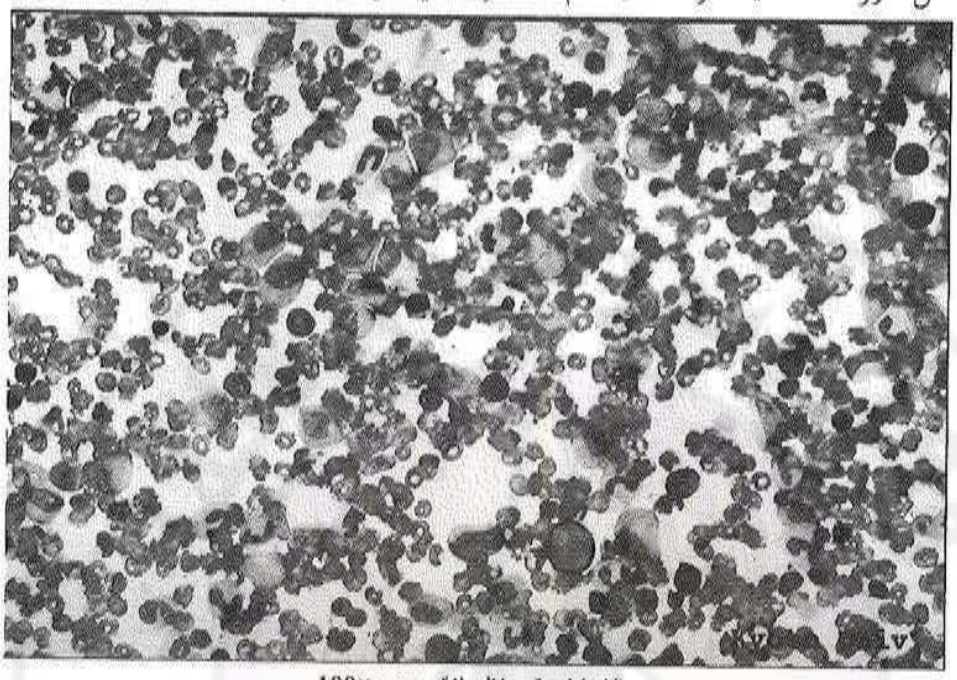
ويصبح نقي العظم بدءا من الشهر السابع للحياة الرحمية حتى الولادة وبعدها العضو الوحيد المسؤول عن تكون الدم .ويملأ نقي العظم الأحمر جميع تجـــاويف العظـــام في مرحلة الطفولة ،إلا أنه يبد أ بالتراجع تدريجيا وبخاصة في العظام الطويلـــة، باتجـــاه المشاشتين حيث يستبدل بنقي أصفر دهني (الشكل3-1) .أما تجاويف العظام المسطحة مثل القحف والعظام الحرقفية والقص والأضلاع والكتفين إضافة للفقرات فتبقـــى مشغولة بالنقي الأحمر خلال مراحل الحياة.



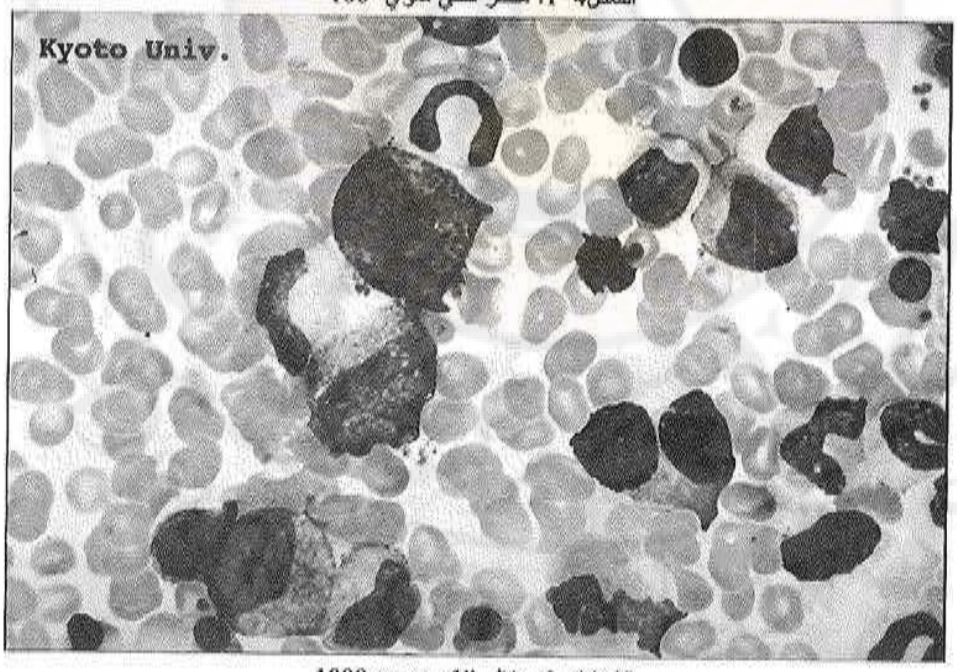
الشكل3-1: نقي العظم الأحمر لدى الأطفال(A) ولدى البالغين (B)

يحتل نقي العظم القناة المركزية للعظام الطويلة والفراغات بين الحجب العظمية في العظام الأسفنجية. ويتكون النقي من خلايا شبكية أولية وألياف شبكية وطلائع الخلايا الدموية بأطوارها المختلفة ، إضافة إلى الخلايا الدهنية والأوعية الدموية والألياف العصبية. وتشكل طلائع الكريات الحمر نحو 25٪ من خلايا النقي الأحمر ، فيما تشكل طلائع الكريات البيض نحو 75٪ منه(الشكل4-1). وقد يستعيد الكبد والطحال خواصهما الجنينية ويستأنفان وظيفتهما المكونة للدم في بعض الحالات المرضية

مثل النزوف الشديدة أو انحلال الدم ،الأمر الذي يعرف بتكون الحؤول النقوي.



الشكل4-1: منظر لنقي سوي×100



الشكل4-1: منظر لنقي سوي×1000

2-دراسة نقي العظم

تعد دراسة النقي المتمثلة بفحص المحتويات الخلوية لبزالة النقي أو لخزعة النقي من الناحيتين الكمية والكيفية،من أهم الاختبارات التشخيصية لعدد من أمراض الدم(مثل فقر الدم العرطل ، وفقر الدم اللاتنسجي ،وفاقات الدم الانحلالية، وابيضاضات الدم وورم النقي المتعدد، وداء هودجكن، والانتقالات الورمية)، وتقدير الاستجابة للعلاج.

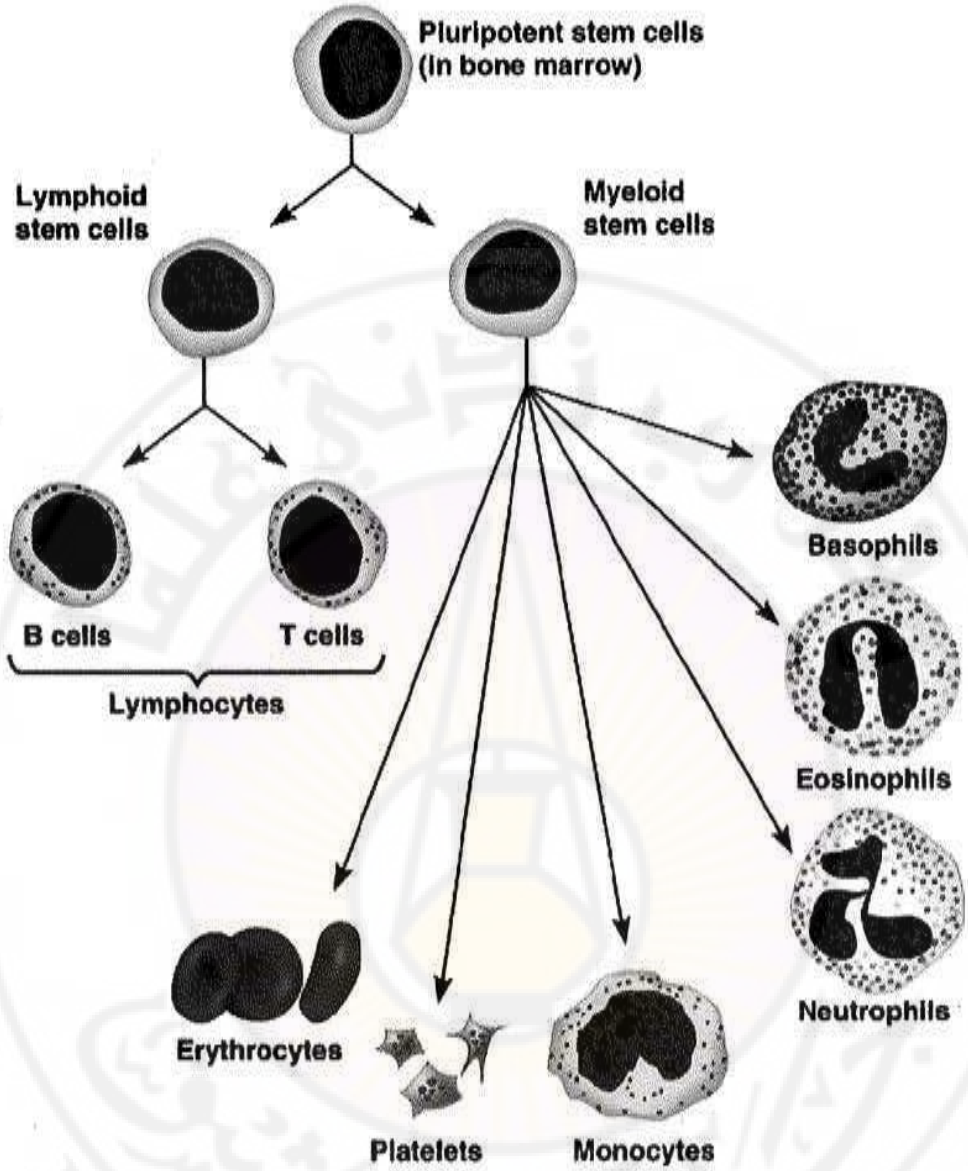
وتؤخذ بزالة النقي من عظم القص(لدى الكهول) أوالقترعة الحرقفية(لدى الأطفال)، أوالنتوءات الشوكية أو حدبة الظنوب (لدى الرضع) بوساطة إبرة خاصة واسعة القطر تحتوي ثقوب متعددة(إبرة صلاحSalah ، أو إبرة كليما Klima، أو إبرة جامشيديJamshidi).وتجري عملية البزل بعد تعقيم المنطقة المحددة وتخديرها موضعيا بدفع الإبرة إلى داخل النقي، وأخذ عينة منه بوساطة محقنة زجاجية أو بلاستيكية توضع مكان القضيب المعدني من إبرة البزل. وتوزع كمية من البزالة على عدة صفائح زجاجية نظيفة، وتفرش بسرعة بالطريقة نفسها المستخدمة في تحضير اللطاخات الدموية. ثم تترك حتى تجف وتثبت بالميتانول أو الكحول المطلق ومن ثم تلون بالملون المناسب تمهيدا لدراستها . ويقدم فحص اللطاخة معلومات عن خلوية النقي (طبيعية ناقصة أم زائدة) وفعالية تصنيع كل من السلالة الحمراء والسلالة البيضاء, إضافة إلى نسبة خلايا السلالة البيضاء إلى خلايا السلالة الحمراء M/E .كما يجري التأكد من عدد النواءات وأشكالها ،إضافة لوجود خلايا غريبة مثل خلايا Reed Sternbergالتي تشاهد في داء هودجكن أوخلايا سرطانية . و تستخدم اللطاخة لدى تلوينها بملونات خاصة(ملونPerls) من أجل تقدير الحديد داخل أرومات السلالة الحمراء.

أما خزعة النقي فيلجأ أليها عندما تفشل بزالة النقي في تقديم معلومات كافية عن الحالة المرضية ،كما هو الحال في تليف النقي وتصلبه وفقر الدم اللاتنسجي ،إضافة للبزالة

الجافة التي غالبا ماتصادف عند وجود انتقالات سرطانية. وتؤخذ خزعة العظم بـإبرة تشبه إبرة البزل ولكنها ذات رأس مسنن ولمعة أكبر .

3-تكون خلايا الدم

تتكون خلايا الدم عند الإنسان البالغ في نقي العظم انطلاقا من خلية غـير متمـايزة تعرف بالخلية الجذعية متعددة القدرات Pluripotent Stem cell والتي تشتق منها جميع الخلايا الدموية الجائلة في الدوران. فيؤدي نمو هذه الخلايـا وتوالـدها إلى تشكيل سلالتين من الخلايا الجذعية متعددة القـدرات: الخلايـا الجذعيـة النقويـة Myloid stem cells والخلايا الجذعية اللمفاويـة Lymphoid Stem cells(الشكل5-1). ويؤدي نمو الخلايا الجذعية إلى إنتاج مستعمرات من أنمـاط خلوية معينة تعرف بالخلايا الجذعيـة الملتزمـة Committed stem cells . وهكذا يشتق من الخلايا الجذعية النقوية التجمع الخلوي(الوحدة) المولد للمحببـات والحمـر والوحيـدات وأم الـصفيحات Colony forming unit-granulocyte-erythrocyte-monocytemegakaryocyte(CFu-GEMM) والتي تعطي بـدورها التجمـع الخلـوي المولـد للكريـات الحمـر Colony Forming unit-Erythrocytes(CFu-E)، و التجمـع الخلـوي المولـد للمحببـات والوحيدات(CFu-GM)، والتجمع الخلوي المولـد للحامـضيات(CFu-Eo)، والتجمع الخلوي المولد للأساسيات(CFu-Bs) ،إضافة للتجمع الخلوي المولـد لأم الصفيحات(CFu-Meg).



الشكل5 -1:مخطط إجمالي لتكون العناصر الدموية

أما الخلايا الجذعية اللمفاوية فيغادر قسم منها إلى التيموس حيث تتمـــايز إلى خلايـــا لمفاوية تائية T-cell،فيما يتمايز القسم الأخر في نقي العظم إلى خلايـــا بائيـــة B-cell. وتتوزع اللمفاويات المتمايزة في الأعضاء المكونة للمـــف (العقـــد اللمفاويـــة

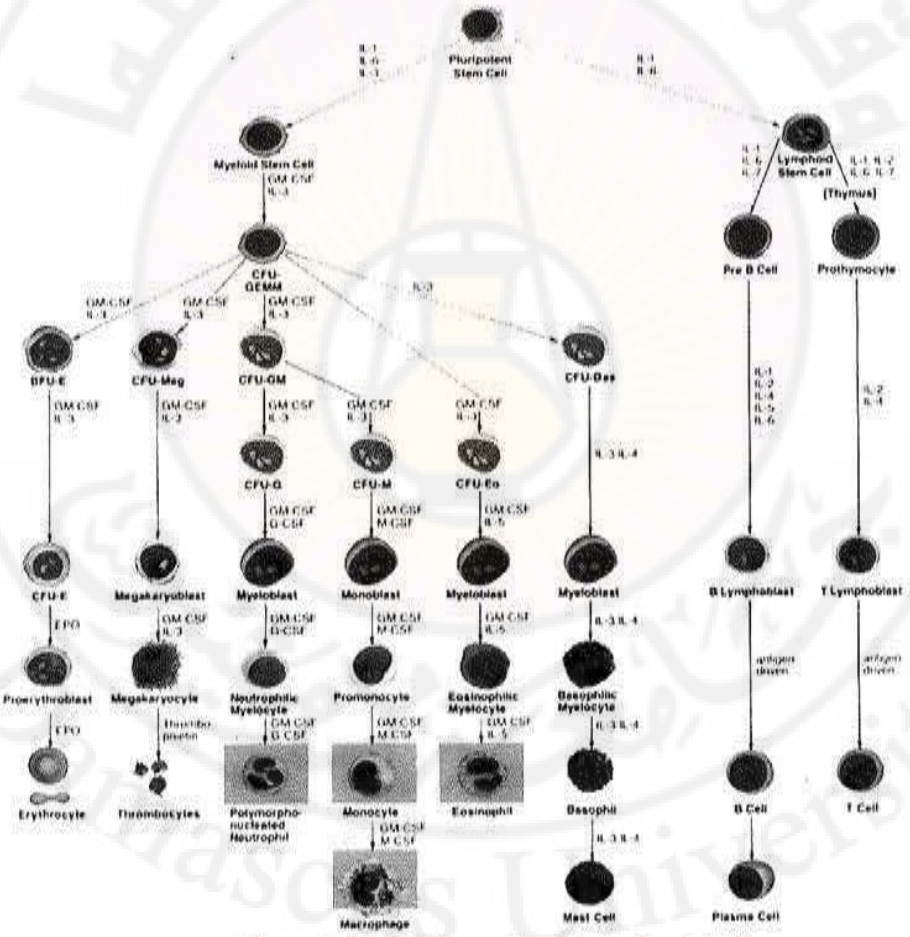
والطحال والتوتة واللوزتين ومختلف التشكلات اللمفاوية في المعي والجهاز التنفسي ونقي العظم وأماكن أخرى) ويعبر قسم منها نحو الدم المحيطي.

4-العوامل المحرضة لنمو السلالات الدموية.

يتم التحكم بتوالد السلالات وتمايزها الدموية وكذلك وظائف الكريات الناضجة بوساطة بروتينات تعرف بالعوامل المحرضة للسلالات Colony –stimulating factors(CSFs) . ويعد كل من الأريتروبيوتين Erythropoietin ، والعامل المحرض لنمو المحببات والوحيدات (GM-CSF)، والعامل المحرض لنمو الوحيدات(M-CSF) ،والعامل المحرض لنمو المحببات(G-CSF)، والأنترلوكين-3(IL3)،من أكثر هذه العوامل أهمية .

تتوضع المورثة المسؤولة عن إنتاج الأريتروبيوتين على الصبغي السابع، ويتم إنتاجه من قبل الخلايا حول النبيبية في الكلى وخلايا كوبر في الكبد . ويؤثرهذا العامل في السلالة المولدة للكريات الحمر (CFu-E)، والسلالة المولدة لأم الصفيحات(CFu-Meg) ،دون أن يكون له تأثير في الكريات الناضجة.أما مورثة الأنترلوكين-3 فتتوضع على الذراع الطويلة من الصبغي الخامس، ويتم إنتاجه من قبل اللمفاويات T المفعلة ويؤثر في التجمعات الخلوية المولدة لعدة سلالات دموية (CFu-B,CFu-GEMM,CFu-GM,CFu-G,CFu-M,CFu-Eo,CFu-Meg,CFu-Bas,)، إضافة لتأثيره في كل من الوحيدات والحامضيات الناضجة. وتوجد أيضا مورثة العامل المحرض للوحيدات على الذراع الطويلة للصبغي الخامس، فيماتحمل مورثة العامل المحرض للمحببات على الصبغي السابع عشر. ويتم إنتاج هذين العاملين في كل من الوحيدات والخلايا المصورة لليفfibroblasts والخلايا البطانية .وفيما يحرض العامل المحرض للمحببات تطورالسلالة المولدة للمحببات ويؤثر في وظيفة المحببات الناضجة، يعمل العامل المحرض للوحيدات على تطور السلالة المولدة للوحيدات ويؤثر في وظيفة الوحيدات الناضجة.وتوجد مورثة العامل المحرض للمحببات

والوحيدات في الذراع الطويلة للصبغي الخامس. ويصطنع هـذا العامـل في الخلايـا المصورة لليف والوحيدات والخلايا البطانية، إضافة إلى اللمفاويات T . وهو يحرض نمو السلالات نفسها التي يحرضها الأنترلـوكين-3،ويـؤثر في وظيفـة الحامـضيات والوحيدات إضافة للمحببات الناضجة(الشكل6-1).وإلى جانب العوامـل المحرضـة تسهم الانترلوكينات الأخرى (IL1-IL7) في حث توالد وتمايز أنماط خلوية معينة إما مباشرة أو من خلال تأثيرها في نمو الخلايا الناضجة وتطورها ،وخاصـة للمفاويـات التائية (الشكل6-1) .



الشكل 6- 1: ضبط تكون الدم بوساطة العوامل المحرضة للسلالات.

ويتحقق الفعل البيولوجي للعوامل المحرضة من خلال ارتباطها بمستقبلات نوعية على سطح الخلايا الهدفية . ولقد أمكن اصطناع العديد منها بطرائق الهندسة الوراثية حيث يتم استخدامها في تطبيقات علاجية متعددة مثل تحريض إنتاج الكريات الحمر في حالة القصور الكلوي المزمن، وكذلك تحريض إنتاج اللمفاويات والحبيبات عند الأشخاص الذين يتناولون أدوية سامة للخلايا، و في فقر الدم اللاتنسجي .

الباب الثاني

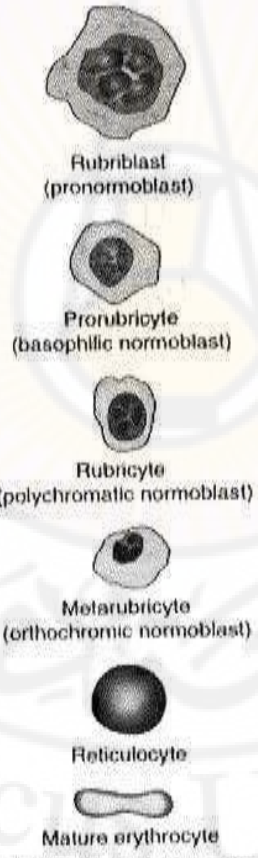
الكريات الحمر
تكونها بنيتها وفيزيولوجيتها العامة

الفصل الأول

تكون الكريات الحمر

أولا:تكون الكريات الحمر

يتم تكون الكريات الحمر في نقي العظم انطلاقا من السلالة المولدة للحمر(CFu-E) التي تتطور إلى كريات ناضجة على عدة مراحل(الشكل1-2) .



الشكل1-2: مراحل تطور الكريات الحمر

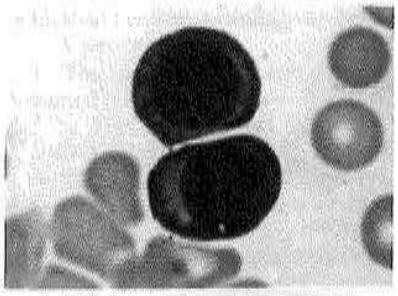
فتتحول الخلية المولدة للحمر إلى سليفة الأرومة الحمراء ومن ثم إلى أرومة سوية وكرية ناضجة، يترافق بتوالد هذه الخلية في المراحل المبكرة يتبعه نضج تتطور فيه الخواص الوظيفية والبنيوية للخلية. وتتضمن حدثيات تطور الكريات الحمر ونضجها اختزالا لقد الخلية وانكماشها ثم اختفاء نواها واكتسابها صباغ أحمر كبير الأهمية ، هو الهيموغلوبين (خضاب الدم).

1سليفة الأرومة السوية Rubriblast

(Pronormoblast,Proerythroblast). وتعد الخلية الأولى المتمايزة من السلالة المولدة للحمر. يتراوح قطرالخلية بين 14و18 مكرون، وتمتلك نواة دائرية كبيرة الحجم ذات كروماتين ناعم بلون أحمر أرجواني وتحتوي نوية واحدة أونويتين. وتشكل الهيولى حلقة حول النواة بلون أزرق غامق وتبدي أحيانا بعض الفجوات.(الشكل2-2)

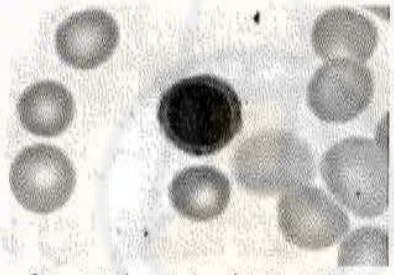
الشكل2-2:سليفة الأرومة الحمراء السوية

2-الأرومةالسوية الباكرةProrubricyte(Early Normoblast) ، وتعرف أيضا الأرومة الحمراء الأساسيةErythroblast basophile .يبلغ قطرالخلية10-15مكرون وتمتلك نواة دائرية ومركزية عديمة النويات عادة وذات كروماتين أكثر خشونة مما هوعليه في الخلية السابقة .أما الهيولى فتتلون بالأزرق الغامق وتكون أغزر من هيولى سليفتها السابقة(الشكل3-2).



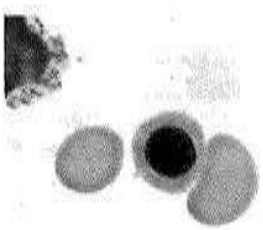
الشكل3- 2: الأرومة السوية الباكرة

3-الأرومة السوية المتوسطةRubricyte (Intermediate Normoblast) ، وتعرف أيضا بالأرومة السوية متعددة الألوان Polychromatophile Erythrocyte . يبلغ قطر الخلية 8-14 مكرون، وهي تمتلك نواة بلون أزرق أرجواني غامق وأصغر حجما من نواة الخلية السابقة مع كروماتين خشن ومتكتل.أما الهيولى فتكون بلون أزرق رمادي أو رمادي قرنفلي ، وتكون كميتها أغزر من هيولى الخلية السابقة(الشكل4-2).



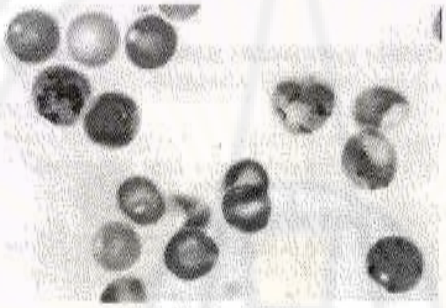
الشكل4-2: الأرومة السوية المتوسطة

4-الأرومة السوية المتأخرةMetarubricyte(Late Normoblast, Erythrobast acidophile). ويبلغ قطرها 7-10 مكرون وهي ذات نواة صغيرة الحجم دائرية ومركزية وتتلون بالأزرق البنفسجي الغامق، أما الهيولى فتشبه هيولى الكرية الناضجة، وتكون بلون زهري أو وردي(الشكل5-2).



الشكل5-2: الأرومة السوية المتأخرة

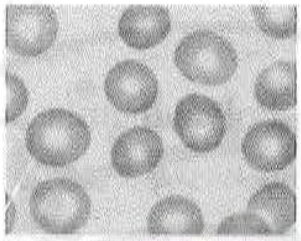
5- الشبكيةReticulocyte. يعادل حجم الشبكية حجم الخلية السابقة ،وهي لاتمتلك نواة. وتكون الهيولى بلون وردي ،و تحتوي شبكة رقيقة من الخيوط تمثل بقايا RNAالتي تتلون بزرقة الكريزل اللماعة أو زرقة الميتيلين الجديدة (الشكل6-2).



الشكل6-2: الشبكية

تبقى الشبكيات لمدة يومين في النقي، ومن ثم تمر إلى الشعريات الدموية بخاصية الانسلال ، وفي الدم المحيطي تختفي البقايا التي تتلون بزرقة الكريزل خلال يوم أو يومين.وتشكل هذه الكريات مانسبته2،0-2٪ لدى الكهول و2-6٪ لدى الرضع من مجمل عدد الكريات الحمر في الحالة السوية. ويقدم عدد الشبكيات في الدم المحيطي معلومات قيمة عن درجة توالد الكريات الحمر، حيث تنخفض نسبتها لدى تباطؤ إنتاج الكريات ،فيمايلاحظ ارتفاع هذه النسبة لدى ازدياد نشاط نقي العظم لتصل في بعض الحالات إلى 50٪ من مجمل عدد الكريات الحمر كما هو الحال في بعض أنماط فقر الدم.

6-الكريةالحمراء الناضجةErythrocyte. يبلغ قطر الكرية في الحالة السوية 7.2 مكرون ، وحجمها 83 مكرومترمكعب . و تبدو الكرية الحمراء دائرية الشكل مع شيء من عدم الانتظام ،يتلون محيطها بالقرنفلي العاتم ومركزها بالوردي الشاحب(الشكل7-2).



الشكل7-2 : الكريات الحمر السوية

ثانيا:ضبط تكون الحمر

يعد الأريتروبيوتين Erythropoitin(مكون الحمر) من أكثر العوامل الناظمة تأثيرا في إنتاج الكريات الحمر . ومكون الحمر بروتين سكري بوزن جزيئي يقارب 35000 دالتون تشكل الكربوهيدرات 24٪ من كتلته فيما يشكل البروتين الذي يتكون من سلسلة مفردة تضم 340 حمضا أمينيا 76٪ من كتلته. ويفرز مكون الحمر بشكل رئيس من قبل الخلايا حول النبيبية في القشر الكلوي إضافة لأنتاج كمية منه(15٪) في الكبد.ويزداد إنتاج مكون الحمر في جميع حالات الحرمان من الأكسجين و العوز الأكسجيني (إنخفاض توتر الأكسجين في الدم الشرياني، النزيف الدموي ، ازدياد تخرب الكريات المرضي وغيرها) ،فيما ينخفض إنتاجه لدى ارتفاع توتر الأكسجين في الدم الشرياني.ويعمل مكون الحمر على حث توالد الخلايا المولدة للحمر(CFu-E) وتمايزها إلى أرومة حمراء ،كما يسرع نضج الأرومات ويحفز حدثيات اصطناع الهيموغلوبين فيها ،إلى جانب تحفيز تمايز خلايا جذعية أكثر بدائية. وتظهر الدراسات الكيميائية الحيوية أن تأثير مكون الحمر يترافق بازدياد اصطناع عدة أنماط من RNA وارتفاع فعاليةDNAوإنتاج البروتين بما يضمن تأمين عدد كاف من الكريات الحمر لتزويد النسج بحاجتها من الأكسجين. ويسهم مكون الحمر إلى

جانب العامل المحرض لسلالة الوحيدات(GM-CSF) والانترلوكين -3 والانترلوكين -1 والعامل المحرض لإنتاج الصفيحات في زيادة إنتاج أم الصفيحات.ويترافق فقر الدم (باستثناء فقر الدم الناتج عن القصور الكلوي) بظهور مستويات عالية من مكون الحمر في المصورة والبول. وكذلك أيضا العوز الأكسجيني الناجم عن السكن في الأماكن الجبلية المرتفعة أو نتيجة للأمراض القلبية والرئوية، الأمر الذي يسبب مايعرف بكثرة الحمرPolycythemia.

وإلى جانب مكون الحمر يتطلب تكون الكريات الحمر السوي توفر الهرمونات الدرقية والأندروجينات والكورتيزول إضافة لهرمون النمو.فقد يؤدي فقدان أي من الهرمونات المشار إليها إلى فقر دم ، غالبا ما يكون سوي الصباغ، ويمكن أن يصحح بإعطاء الهرمون المفقود.

ثالثا:المتطلبات الغذائية الضرورية لإنتاج الكريات الحمر.

يتطلب التكون السوي للكريات الحمر توفر مجموعة من المواد في الغذاء اليومي للإنسان بحيث يؤدي نقص أي منها إلى اضطرا بات في إنتاج الكريات الحمر . وتتضمن هذه المتطلبات المواد التالية:

1-**الحموض الأمينية:** تعد البروتينات الغذائية المصدر الرئيس للحموض الأمينية اللازمة لاصطناع الهيموغلوبين. ويعد فقر الدم اللاتنسجي الذي يتحلى بنقص خلوية النقي والمرافق للعوز البروتيني (كما هو في داء كواشركورKwashiorkor) الذي يختفي بالتغذية البروتينية الجيدة ، مثالا مشهودا عن أهمية البروتينات الغذائية في تكون الدم.وتجدر الإشارة إلى أن العوز البروتيني لدى البشر يؤدي إلى اضطرا بات شديدة في اصطناع البروتينات المتاحة قبل أن ينال تأثيره المؤذي عملية اصطناع الهيموغلوبين الذي يتمتع بأولوية عن غيره من البروتينات الأخرى.

2-الحديد: تعود أهمية الحديد إلى كونه يدخل في تركيب الهيموغلوبين ويشكل أحد أهم مكوناته الوظيفية. ويؤدي عوز الحديد إلى عدم كفاية الهيموغلوبين وانخفاض تركيزه في الكرية ،الأمر الذي يتجلى بفقر دم ناقص الصباغ صغير الكريات.

توزع الحديد وأشكال نقله وخزنه في الجسم

تقدر كمية الحديد الموجودة في جسم الكهل السوي بنحو 3-5 غرامات ، يوجد مايقارب 73٪ منها في هيموغلوبين خلايا الدم الحمراء(يحتوي الغرام الواحد من الهيموغلوبين على3.4ملغ من الحديد)، بينما يتوزع الحديد المتبقي على شكل مخزون متاح وغير متاح وحيد بلاسمي. يشكل الحديد المتاح مانسبته 12-17٪ ويوجد على شكل مخزون في بروتين الفيريتين Ferritin والهيموسيديرين Haemosiderinفي الخلايا الشبكية البطانية لكل من الكبد والطحال ونقي العظم . ويتكون الفيريتين من 24 وحيدة متماثلة ومرتبةعلى شكل صدفة يتضمن جوفها المركزي كمية متبدلة من الحديد ثلاثي التكافؤ(يمكن أن يربط جزيء الفيريتين4500ذرة حديد).أما الهيموسيدرين فيعتقد أنه كداسة من جزيئات الفيريتين تبلغ نسبة جزيئاته في الأعضاء التي تختزن الحديد نحو 35٪ مقابل 65٪لجزيئات الفيريتين. ويشكل الحديد غير المتاح 10٪، ويوجد في خلايا الجسم حيث يدخل في تركيب الميوغلوبين و في الجمل الأنزيمة المؤكسدة مثل السيتوكرومات والكتلاز والبيروكسداز وغيرها . أما الحديد البلاسمي فلايشكل سوى0،2٪ من مجمل كمية الحديد في الجسم ،ويوجد مرتبطا ببروتين كروي وزنه الجزيئي 86000دالتون يعرف بالترانسفيرين Transferrin. ويقدر تركيز الحديد البلاسمي بنحو100-130مكروغرام/100مل ، الأمر الذي يوافق إشباع الترنسفيرين بالحديد بنسبة 30-40٪ أما الإشباع التام للترانسفيرين

بالحديد فيرفع مستوى حديد البلاسما إلى نحو 300مكروغرام/100مـل ،وهـو مايعرف بسعة الربط الكلي للحديد في البلاسما.

الاحتياجات اليومية من الحديد وطرق الامتصاص والإطراح

تقدر الحاجة اليومية من الحديد بنحو1-2ملغ ،الأمر الذي يتطلب مدخولا يوميا يبلغ نحو10-20ملغ وذلك على افتراض أنه يتم امتصاص ما متوسطه 10٪ من المدخول اليومي. ويوجد الحديد في الطعام بشكلين : بورفيرين عضوي (هيمي) يتوفر في البروتينات الحيوانية ،كاللحوم والأسماك ومح البيض ، وحديد لاعضوي يتوفر في الأغذية نباتية المصدر. ويكون امتصاص الحديد الحيواني المصدر أفضل من امتصاص الحديد النباتي . فالسبانخ يتم امتصاص 1،4٪ من حديدها بينما يمتص نحو20٪ من حديد اللحم الأحمر. ويتحسن امتصاص الحديد غير العضوي عندما يكون بشكله المرجع(الثنائي) ، الأمر الذي يحصل بفضل حموضة المعدة والعوامل المرجعة الأخرى الموجودة في الغذاء مثل الفيتامين C والبروتينات الحاملة لزمر سلفهدريلية. ويحصل الامتصاص الأعظمي للحديد في المعي الأثنى عشري حيث ينقل إلى داخل الخلايا المخاطية بشكله المرجع بوساطة النقل الفعال . وفي داخل الخلايا ينقل الحديد بوساطة بروتين غير فيريتيني ويعبر الغشاء القاعدي حيث يلتقط من قبل الترانسفيرن الذي ينقله إلى مواقع شتى في الجسم بشكله المؤكسد. ويمكن لقسم من الحديد الارتباط مع بروتين الأبوفيريتين ويتحول إلى فيريتين يختزن داخل الخلايا المخاطية. أما امتصاص الحديد العضوي فيتم عن طريق عبور البورفرين إلى داخل الخلايا الظهارية، وتفككه أنزيميا بوساطة الهيمواكسيداز ،وتحرر الحديد داخلها.

ويعتمد امتصاص الحديد على عاملين مهمين ،وهما: كمية الحديد المختزنة ومعدل تكون الكريات الحمر.ويزداد معدل الامتصاص لدى انخفاض مخزون الحديد وازدياد معدل تكون الحمر. ويمكن للعديد من العوامل أن تخفض معدل امتصاص

الحديد مثل وجود الفسفات أو الأوكسالات في الطعام التي تعمل على ترسيب الحديد في المعي،وكذلك نقص إفراز حمض كلور الماء في المعدة متعدد الأسباب وانخفاض إرجاع الحديد،إضافة إلى اضطرا بات سوء الامتصاص المختلفة.

ويتم اطراح نحو 0.5-1ملغ من الحديد مع البراز يوميا، في حين لا تتجاوز الكمية المطروحةعن طريق البول 0.1ملغ، وكمية الحديد المفقودة مع الجلد المتوسف والأشعار والأظافر 0.2ملغ .وتحدث لدى النساء خسارة شهرية حيضية إضافية تقدر بنحو15-28ملغ بالمقارنة مع الرجال،إضافة إلى خسارة نحو400 - 900 ملغ أثناء فترة الحمل والولادة.ولذلك فأن احتياجات النساء من الحديد تكون عادة أكبر من احتياجات الرجال. وتزداد الحاجة للحديد خلال سن الرضاعة والطفولة والمراهقة بما يتوافق وازدياد حجم الدم اللازم لترويه النسج الجديدة.

3-**الفيتامينات**:يتطلب الإنتاج السوي للكريات الحمر توفر الفيتامينات التالية في القوت اليومي:

أ- **الفيتامين B12 وحمض الفوليك**: يعد كل من الفيتامين B12 (السيانوكوبال أمين) وحمض الفوليك من الفيتامينات الضرورية لاصطناع البروتينات النووية. ويؤدي عوز أي من هذين الفيتامينين إلى حدوث اضطرا بات في استقلاب DNA طلائع الكريات الحمر المنواة والمتنامية وينتج عن ذلك فقر دم ضخم الأرومات ، أو مايعرف بفقر الدم الوبيل.

ب- **الفيتامينC** : يسهل الفيتامين C امتصاص الحديد في المعي من خلال المحافظة على الحديد بحالته المرجعة إضافةلإسهامه في الأستقلاب السوي لكل من السيانوكوبالامين وحمض الفوليك. ويعد عوز الفيتامينC وحمض الفوليك معا أمرا شائعا، فالأغذية الفقيرة بالفيتامينC تكون فقيرة أيضا بحمض

الفوليك. وينتج عن عوزهذين الفيتامينين فقر دم ضخم أوصغير الخلايا مع كريات حمر سوية الصباغ.

ت- **البيريدوكسين(الفيتامين B6)** :يعد البيريدوكسين مادة ضرورية لإنتاج الهيم والبروتينات النووية، ويؤدي عوزه عند الأطفال إلى فقر دم صغير الخلايا ناقص الصباغ لايستجيب للعلاج بالحديد ,ولكنه يستجيب للبيريدوكسين.

ث- **الريبوفلافين(الفيتامينB2) والتيامين(الفيتامينB1) وحمض النيكوتينيك(الفيتامينPP) والبيوتين**: تشكل هذه الفيتامينات تمائم أنزيمية في العديد من التفاعلات الأستقلابية . وغالبا مايلاحظ عوز متعدد لهذه الفيتامينات بدلا من حدوث عوز لإحداها فقط، ويتحلى بفقر دم سوي الكريات سوي الصباغ يستجيب للعلاج بتعويض الفيتامين المفقود.

ج- **الفيتامينE**:يدخل الفيتامين Eفي تركيب الأغشية الخلوية ويعمل كمضاد أكسدة ،ويمنع تشكل الجذور الحرة . ويبدو أن هذا الفيتامين ضروري من أجل الاصطناع السوي لغشاء الكريات الحمر لدى الأطفال ،إذ أن عوزه يمكن أن يتسبب بفقر دم انحلالي شديد.

4-عناصر الندرة: وهي العناصر التي يحتاجها الجسم بمقادير ضئيلة مثل النحاس والكوبالت والزنك والنيكل ،وهي توجد في الكريات الحمر إلى جانب عناصر أخرى. وبالرغم من عدم وجود أدلة كافية على أن عوز بعض هذه العناصر يفضي إلى فقر دم، نشير إلى أن الكوبالت يدخل في تركيب السيانوكوبلامين ويحفز تشكل مكون الحمر(إعطاءه بكميات زائدة تفوق الاحتياجات السوية يسبب كثرة الحمر). ويعد النحاس ضروريا لاصطناع الترانسفيرين ،ويؤدي عوزه إلى فقر دم صغير الكريات ناقص الصباغ.

الفصل الثاني

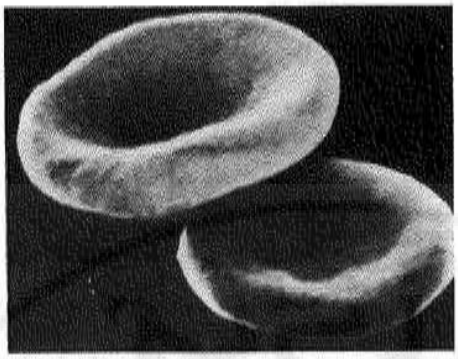
الخصائص البنيوية والوظيفية للكريات الحمر

أولا:تعداد الكريات الحمر

يدعى عدد الكريات الحمر في ليتر واحد من الدم بالتركيز العددي للكريات الحمر،و يعبر عنه أيضا بعدد الكريات الحمر في الميليمتر المكعب الواحد من الدم.ويعد هذا التعداد الذي يتم حاليا باستخدام تقانات متطورة (بدلا من الطريقة المجهرية التي تعتمد صفيحة التعداد)، تعتمد قياس شدة تبدد الضوء المسلط على محلول هذه الكريات أو تغير الناقلية الكهربائية لدى مرور الكريات في انبوب شعري، من أهم الاختبارات التشخيصية لفقر الدم. وتتراوح القيم السوية لدى الرجال بين4.5و5 مليون كرية/ملم^3 وبين 4و5 مليون كرية/ملم^3 لدى الإناث.ويلاحظ انخفاض عدد الكريات لدى الأشخاص المصابين بفقر الدم الناجم عن فقدان الكريات أو انحلالها.وباستثناء كثرة الحمر الفيزيولوجية لدى سكان المناطق المرتفعة، وكذلك لدى الأطفال حديثي الولادة ،فلا يسجل ارتفاع الحمر إلا في حالات نادرة مثل القصور القلبي وكثرة الحمر والتجفاف.

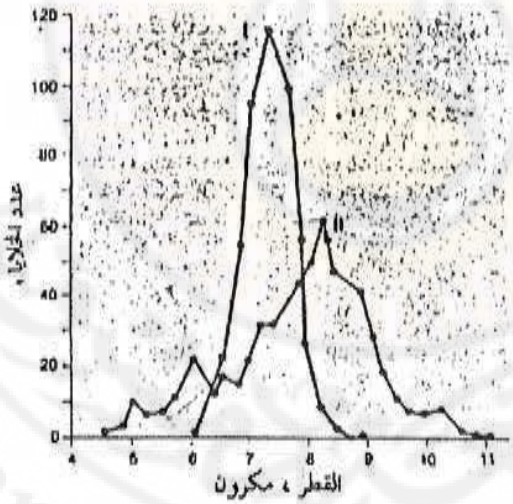
ثانيا:الخواص الشكلية للكريات الحمر.

الكرية الحمراء لدى الإنسان عديمة النواة ذات شكل عدسي مقعر الوجهين(الشكل8-2) ،متناسب والوظيفة التي تقوم بها الكريات الحمر في نقل الغازات التنفسية. حيث يؤمن هذا الشكل زيادة مهمة في سطح الكرية بالمقارنة مع سطحها فيما لوكانت كروية الشكل، بحيث يصل مجموع مساحة سطوح الكريات الحمرعند الأنسان (25 ترليون كرية) إلى 3800م^2 .أضف إلى ذلك فإن الشكل العدسي مقعر الوجهين يقلل من المسافة الانتشارية للغازات بسبب كون سماكة الكرية في المركز لاتزيد عن 1 مكرون .



الشكل8-2: الكريات الحمر كما تبدو بالمجهر الماسح

وتتكون الكرية من هيكل بروتيني(ستروماتين) يحتوي على محلول مركز من الهيموغلوبين ومحاط بغشاء نصف نفوذ تبلغ سماكته 75 انغستروم، يدخل في تركيبه البروتينات والشحوم الفوسفورية والكولسترول . ويسمح غشاء الكرية الذي يتمتع بالمرونة وقابلية الانفتال والانثناء، بعبورها من خلال الأوعية الشعرية الضيقة التي يقل قطرها عن قطر الكرية.



الشكل8-2:منحنى برايس- جونس لتوزع الكريات الحمر بحسب قطرها لدى الشخص السوي(I)وشخص مصاب بفقر دم خبيث(II)

ويلاحظ تغير شكلها وحجمها في الكثير من فاقات فقر الدم . ويظهر منحنى بـرايس –جونس(الشكل8-2) توزع الكريات الحمر حسب قطرها لدى الإنسان السوي ولدى شخص مصاب بفقر دم خبيث، كريات حمر كبرية (قطرها أكبر من 8مكرون) وكريات حمر صغرية (قطرها أقل من 6مكرون). وتلاحظ الكريات الصغرية عموما في فقر الدم بعوز الحيد ، فيما تتوافر الكريات الكبرية في فقر الدم بعوز الفيتامين KB12 وفقر الدم بعوز حمض الفوليك.

ثالثا:الهيموغلوبين

1- بنية الهيموغلوبين

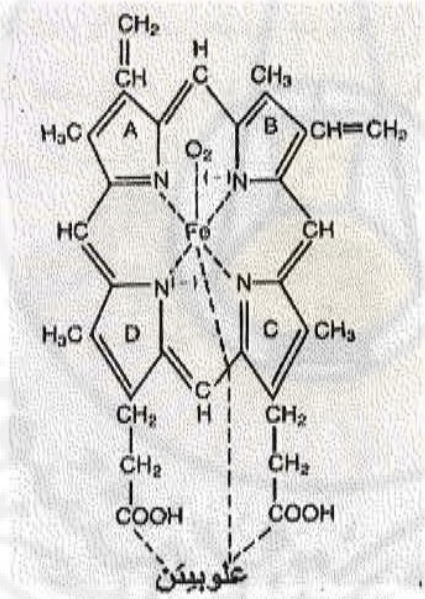
يعد الهيموغلوبين الذي يشكل مانسبته 34٪ من كتلة الكرية الحمراء الناضجة أهم المكونات الموجودة ضمن هيكلها البروتيني . وهو عبارة عن بروتين كروي صباغي يبلغ وزنه الجزيئي 64500دالتون، ويتألف من جزيء غلوبولين وأربع جزيئات من الهيم (الشكل9-2). ويتكون الغلوبولين من أربع سلاسل بروتينية: سلسلتاα تتألف كل منهما من 141 حمض أميني ،وسلسلتا β تتألف كل منهما من 146 حمض أميني .

الشكل9-2: نموذ لجزيئ الهيموغلوبين

وتقع المورثات التي تشرف على اصطناع السلاسلα في الصبغي 16 فيما' توجد المورثات المسؤولة عن اصطناع السلال β على الصبغي 11. ويكون تسلسل الحموض الأمينية في السلاسل وفق نظام محدد ، بحيث يمكن للطفرات التي تصيب هذه

المورثات أن تنتج سلاسل غير نظامية من الناحيتين الكمية والنوعية ومن ثم خضابات شاذة.

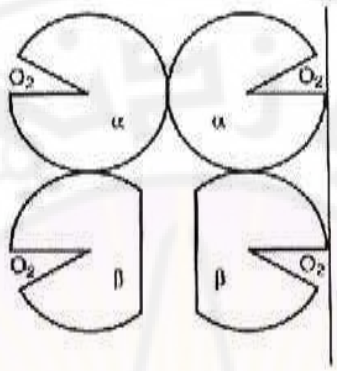
ترتبط كل سلسلة من سلاسل الغلوبين بجزيء واحد من صباغ الهيمم، الذي يتألف من أربع حلقات بيرولية ترتبط مع بعضها بروابط ميثينية ويحتل الحديد ثنائي التكافؤ مركزها. وتحمل الحلقات البيرولية جذورا ميثيلية وجذورا فينيلية إضافة إلى جذور البروبيل . ويمتلك الحديد ستة روابط ، تتشكل أربع منها بين الحديد وذرات الأزوت في الحلقة البيرولية، فيما تتشكل رابطتان مع جذور الهستيدين في موقعين مختلفين من سلسلة الغلوبين،إضافة لإمكانية تشكل روابط إضافية بين جذور البروبيل والزمر الأمينية الحرة في سلسة الغلوبين(الشكل10-2).



الشكل10-2:البنية الكيميائية للهيموغلوبين

ويرتبط جزيء الهيموغلوبين بأربعة جزيئات من الأكسجين نظرا لارتباط الحديد في كل زمرة من زمر الهيم بجزيء واحد من الأكسجين. ويكون هذا الارتباط ضعيفا

وعكوسا ،ولا يؤدي إلى تغيير القيمة الاتحادية للحديد ،ويعرف الهيموغلوبين في هـذه الحالة بالأوكسي هيموغلوبينOxyhemoglobin . وتأخذ سلاسل الغلـوبين في جزيء الهيموغلوبين شكلا كرويا تتضمن فجوة محيطية يقع داخلـها جـزيء الهـيم المسطح(الشكل11-2)



الشكل11- 2: مخطط ترسيمي لجزيء الهيموغلوبين

2-أنماط الهيموغلوبين السوي

يجري التمييز بين ثلاثة أنماط من الهيموغلوبين السوية التي تشترك جميعا في احتوائهـا على سلسلتين α يتألف كل منها من 141 حمض أميني،فيما تختلـف عـن بعـضها بمكونات السلسلتينβ من الحموض الأمينية.

أ- هيموغلوبين الكهل(A أوA1) : يتألف هذا الخـضاب مـن سلـستي إلفا(141 حمض أميني) وسلسلتي بيتا(146حمض أميني)، ويشكل 98٪ من مجموع هيموغلوبين الكهل السوي.

ب- الهيموغلوبينA2: يماثل هذا الخضاب الهيموغلوبينA ،إلا أنه يختلف عنه في كون السلاسل بيتا تحتوي عشرة أحماض أمينيـة مختلفـة ،وتـسمى

بالسلاسل δ(دلتا). ويشكل الهيموغلوبين A2 نحو2٪ من الخضاب الكلي للكهل.

ت- الهيموغلوبينF: وهو الخضاب التنفسي الرئيسي أثناء الحياة الرحمية، ويختلف عن الهيموغلوبينA في كون السلسلة بيتا تحتوي على 37 حمضا أمينيا مختلفا عما هو عليه في الهيموغلوبين A ،وتعرف بالسلسلة γ (غما).ويشكل هذا الخضاب مانسبته 80-90٪ من مجموع الهيموغلوبين عند الولادة ،إلا أن هذه النسبة تنخفض إلى نحو50٪ خلال ستة شهور وإلى 1٪ في سن البلوغ والكهولة .

وتجدر الإشارة إلى تشكل هيموغلوبينات جنينية أخر في الحياة داخل الرحمية مثل هيموغلوبين Gower-1(ζ2ε2) ،Gower-2(α2ε2) وكذلك هيموغلوبين Portland-1 (ζ2γ2) وخاصة في الكيس المحي. أما الهيموغلوبين F فيتكون في الكبد والطحال بشكل خاص ويستمر بعد ذلك تكونه في نقي العظم إلى جانب الهيموغلوبينA2(الشكل).

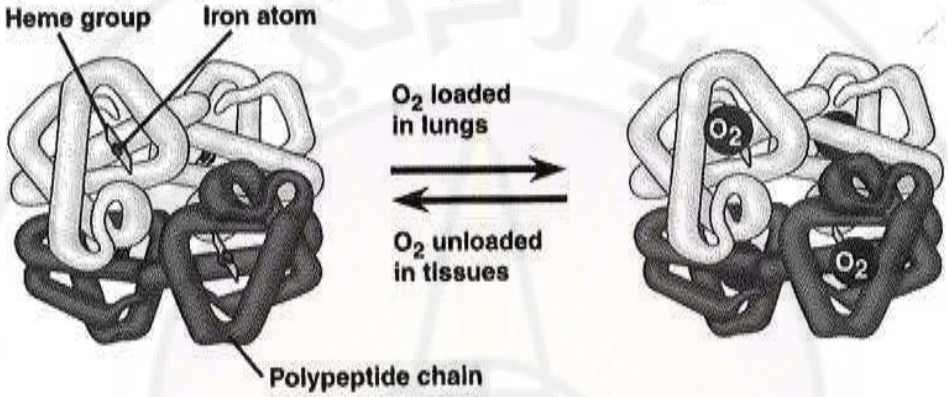
3-وظائف الهيموغلوبين

ينحصردور الهيموغلوبين في نقل الغازات التنفسية كأحد أهم الوظائف الحيوية للدم إلى جانب دوره في صيانة درجة حموضة الدم كأحد أهم المؤشرات الأستتبابية للوسط الداخلي.

أ- نقل الأكسجين

ينقل معظم الأكسجين في الدم (97٪) على شكل اتحادات كيميائية عكوسة مع الهيموغلوبين، فيما لاتتجاوز كمية الأكسجين المنقولة على شكل محلول فيزيائي في المصورة مانسبته3٪ من مجمل كمية الأكسجين المنقولة في الدم.وهكذا يرفع الهيموغلوبين كفاءة الدم على نقل الأكسجين بمقدار 60مرة .ويستطيع الجزيء الواحد من الهيموغلوبين الأتحاد مع أربعة جزيئات من الأكسجين ، على فرض أن جزيء

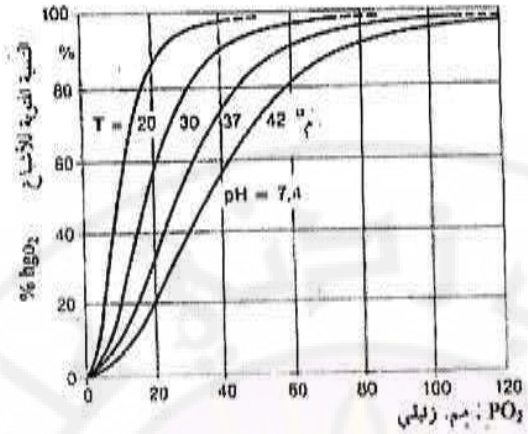
الهيموغلوبين يحتوي على أربع زمر هيمية، ترتبط كل منها مع جزيء أكسجين بروابط عكوسةعندما يكون توتر الأكسجين مرتفعا ،كما هوالحال في الشعريات الرئوية .وتعرف عملية اتحاد الأكسجين مع الهيموغلوبين بالأكسجة Oxygenation ،ويدعى الهيموغلوبين بالأكسي هيموغلوبين (الهيموغلوبين المؤكسج) .و لدى انخفاض توتر الأكسجين كما هو الحال في النسج، يتخلى الهيموغلوبين عن الأكسجين ويتحول إلى هيموغلوبين منزوع الأكسجين Desoxy-hemoglobin (الشكل12- 2).



الشكل12-2: تفاعل أكسجة الهيموغلوبين

ويتعلق اتحاد الأكسجين مع الهيموغلوبين ، وتشكل الهيموغلوبين المؤكسج بتركيز الغاز المنحل ،الذي يرتبط بدوره بتوتر الأكسجين في الدم. وتعرف نسبة الهيموغلوبين المؤكسج إلى مجمل كمية الهيموغلوبين(المؤكسج ومنزوع الأكسجين) بدرجة إشباع الهيموغلوبين. ويعكس منحني تفكك الأكسي هيموغلوبين العلاقة بين توتر الغاز في الدم ودرجة إشباع الهيموغلوبين(الشكل13-2) . وتكون نسبة الإشباع مساوية الصفر عندما يكون الهيموغلوبين منزوع الأكسجين بشكل كامل،بينما تبلغ نسبةالأشباع 100٪ عندما يكون الهيموغلوبين مؤكسجا بالكامل . ويعرف توتر الأكسجين الذي تكون عنده نسبة الأشباع 50٪ بتوتر نصف الإشباع ويبلغ توتر نسبة الإشباع في الحالة السوية 26 ملم.زئبق. وكما هو موضح في الشكل يأخذ منحني تفكك

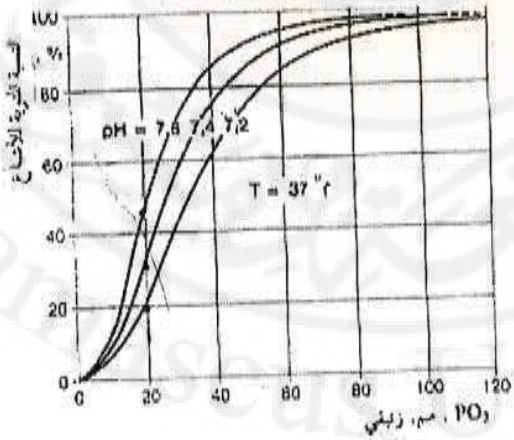
حرارة العضلات أثناء التمرين أن يسهم في تيسير إمدادها بالأكسجين من خلال تأثير الحرارة في تخفيض ألفة الهيموغلوبين للأكسجين.



الشكل14-2: ـ تأثير درجة الحرارة على منحنى تفكك الأكسي هيموغلوبين

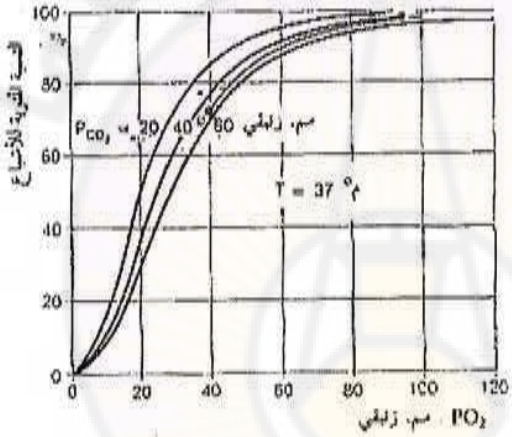
تأثير درجة الحموضة(PH) وتوتر ثاني أكسيد الكربون.

كما هو موضح في الشكل (15-2) يترافق ارتفاع درجة حموضة الدم(انخفاض تركيز أيونات الهيدروجين وارتفاع الرقم الهيدروجيني) بازدياد ألفة الهيموغلوبين للأكسجين،بينما تخفض هذه الألفة لدى انخفاض درجة الحموضة(ارتفاع تركيز أيونات الهيدروجين في الدم وانخفاض الرقم الهيدروجيني). ويعرف تأثير درجة الحموضة على ألفة الهيموغلوبين للأكسجين بفعل بورBoher effect.



الشكل15-2 : تأثير درجة الحموضة على منحنى تفكك الأكسي هيموغلوبين

ويمتلك توتر ثاني أكسيد الكربون تأثيرا مشابها لدرجة الحموضة في ألفة الهيموغلوبين للأكسجين. فارتفاع توتر ثاني أكسيد الكربون في الدم (الذي يترافق بارتفاع تركيز أيونات الهيدروجين) يعمل على تخفيض الألفة بين الهيموغلوبين والأكسجين ،بينما يترافق انخفاض توتر هذا الغاز (الذي يترافق بانخفاض تركيز أيونات الهيدروجين)، بازدياد الألفة(الشكل16-2) . ويعرف أيضا تأثير توتر ثاني أكسيد الكربون على ألفة الهيموغلوبين للأكسجين بفعل بور .ولكن من الواضح أن تأثير ثاني أكسيد الكربون في شكل المنحنى لايعود فقط إلى مايرافق ذلك من تغير في تركيز أيونات الهيدروجين،بل أيضا لتأثيره الخاص والنوعي في ألفة الهيموغلوبين للأكسجين.



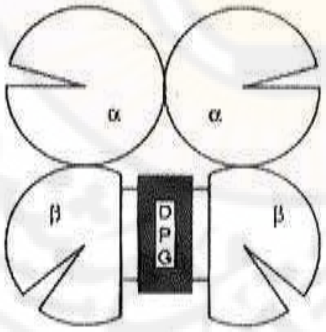
الشكل16-2: تأثير توترثاني أكسيد الكربون على منحنى تفكك الأكسي هيموغلبين

ويمتلك أثر بور أهمية محددة في تيسير ارتباط الأكسجين في الرئتين من جهة ،وتسهيل تقديمه للنسج من جهة أخرى. ففي الرئتين تتزامن عملية اتحاد الأكسجين مع الهيموغلوبين بتحررثاني أكسيد الكربوننم من الدم إلى الأسناخ ،الأمر الذي يترافق بانخفاض توتر ثاني أكسييد الكربون في الدم ازدياد إلفة الهيموغلوبين للأكسجين ومن ثم تسريع انتشار الأكسجين للدم الوريدي وتحوله إلى دم شرياني.وفي النسج يسهل أيضا أثر بور تخلي الهيموغلوبين عن الأكسجين نظرا لكون عملية تحرر الأكسجين

سوف تكون مترافقة بانتشار ثاني أكسيد الكربون إلى الدم ، الأمر الذي يخفض إلفة الهيموغلوبين للأكسجين وتحرره بسهولة إلى النسج.

- **تأثير 2،3-ثنائي فوسفوغليسيرات(2,3-DPG)**

يتشكل 2،3-ثنائي فوسفو غليسيرات (2,3-DPG) في الكريات الحمر انطلاقا منه1،3-ثنائي فوسفوغليسيرات بتوسط أنزيم ثنائي فسفوغليسيرات موتاز . ويرتبط هذا المركب بروابط ملحية مع السلاسل بيتا في جزيء الهيموغلوبين منزوع الأكسجين(الشكل17-2) ويسبب في الحالة السوية انزياح منحنى تفكك الأكسي هيموغلوبين لليمين بشكل قليل.إلا أن تشكل 2,3-DPG بكميات كبيرة في الكريات الحمر لدى نقص الأكسجين يسبب انزياح أكبر في منحنى تفكك الأكسي هيموغلوبين وازدياد تحرر الهيموغلوبين للنسج. وفي الرئتين يؤدي قبط الأكسجين إلى تحطم الروابط الملحية بين سلاسل بيتا ويتم التخلي عن 2,3, DPG وتزداد الألفة للأكسجين. وبدون شك يشكل ذلك آلية مهمة للتلاؤم مع نقص الأكسجين، إلا أن انخفاض الألفة لدى ازدياد تشكل 2,3DPG يمكن أن يعيق ارتباط الأكسجين في الرئتين ، الأمر الذي يدعو للتساؤل عن أهمية انزياح المنحني لدى انخفاض توتر الأكسجين في الرئتين.



الشكل17-2: ارتباط 2،3 – ثنائي فوسفو غليسيرات مع الهيموغلوبين منزوع الأكسجين

وتجدر الإشارة إلى امتلاك انزياح منحنى تفكك الأكسي هيموغلوبين نحو اليمين أهمية كبيرة أثناء التمرين الذي يترافق بتشكل كميات كبيرة نسبيا من ثاني أكسيد الكربون وأيونات الهيدروجين، إضافة إلى ازدياد حرارة العضلات نفسها،الأمر الـذي يـسمح بتيسير تحرر الأكسجين إلى العضلات عند ضغوط مساوية 40 ملم.زئبق. ويلاحـظ تغير شكل منحنى تفكك الأكسي هيموغلوبين في العديد من الفاقات الدموية المرتبطـة بتشكل خضابات شاذة، وكذلك في حالات الحماض والقلاء المرضـيين،إلى جانـب استنشاق الغازات السامة مثل أول أكسيد الكربون.

نقل ثاني أكسيد الكربون.

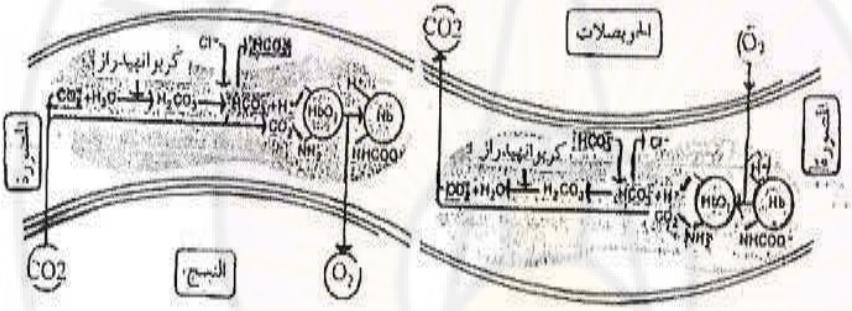
ينقل ثاني أكسيد الكربون في الدم على شكل محلول فيزيائي وعلى شـكل اتحـادات كيميائية تكون أكثر تعقيدا من مثيلتها بالنسبة للأكسجين، نظرا لكونها تؤمن في الوقت نفسه ثبات التوازن الحمضي- الأساسي .

تترافق عمليات التبادل الغازي في مستوى النسج بارتفاع توتر ثاني أكسيد الكربون من 40ملم.زئبق في الدم الشرياني إلى46ملم.زئبق في الدم الوريدي. ولاتتجاوز كمية غاز ثاني أكسيد الكربون المنقول على شكل محلول فيزيائي مانسبته 10٪،فيما ينقل القسم الأكبر منها على شكل اتحادات كيميائية ، يمكن إيجاز هاعلى النحو التالي:

ينتشر ثاني أكسيد الكربون في البداية إلى داخل الكرية الحمراء حيث تجري عملية ربطه بالماء وتحوله إلى حمض الكربون بتواسط أنزيم الكربوالهيدراز. ويتشرد حمض الكربـون إلى أيونات الهيدروجين وأيونات البيكربونات، حيث يتم انتشار قسم مـن أيونـات البيكربونات إلى المصورة بالتبادل مع أيونات الكلور ، وتعرف هذه العملية بانزيـاح الكلورChloride shift (الشكل18-2). وهكذا يجري نقل مانسبته80٪ مـن غاز ثاني أكسيد الكربون على شكل بيكربونات 35٪ منها داخل الكريات الحمـر، و45٪ في المصورة الدموية.وبالرغم من ترافق هذه العملية بارتفاع تركيـز أيونـات الهيدروجين في الكريات الحمر، فإن درجة حموضـة الكريـات (ph) لاتتعـرض

لتقلبات ملحوظة ،على فرض أن قسما كبيرا من هذه الأيونات يرتبط مع الهيموغلوبين الذي يمتلك سعة دارئة(موقية) كبيرة.أضف إلى ذلك يمتلك الهيموغلوبين المتروع الأكسجين خواصا حمضية ضعيفة تفوق مثيلتها لدى الهيموغلوبين المؤكسج، الأمر الذي يسهم أيضا في إزاحة كمية إضافية من أيونات الهيدروجين.

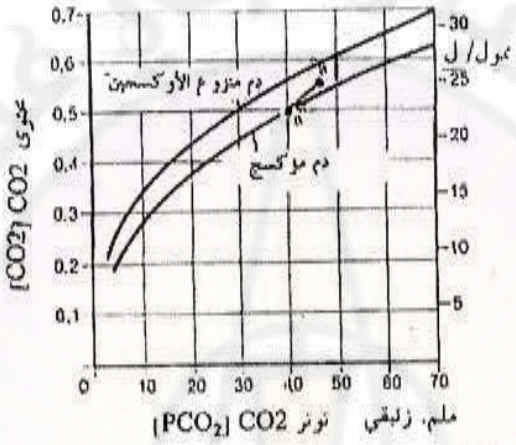
أما ما تبقى من ثاني أكسيد الكربون والتي تبلغ نسبته نحو 10٪، فينقل داخل الكريات الحمر مرتبطا مع الزمر الأمينية لبروتينات الهيموغلوبين على شكل روابط كاربامينية ويدعى عند ذلك بالكاربامينوهيموغلوبينCarbaminohemoglobin أو كارباهيموغلوبين.



الشكل18-2: نقل الغازات التنفسية ومبادلاتها في الحويصلات الرؤية والنسج

ويتعلق مقدار ثاني أكسيد الكربون المنقول على شكل محلول فيزيائي واتحادات كيميائية بتوتر هذا الغاز في الدم. ويمكن تمثيل العلاقة بين محتوى ثاني أكسيد الكربون المنقول بمختلف أشكاله وتوتر هذا الغاز في الدم، بمنحنى مشابه لمنحنى تفكك الأكسي هيموغلوبين، ويعرف بمنحنى ارتباط ثاني أكسيد الكربون. وكما هو موضح في الشكل (19-2)،فإن مقدرة الدم غير المؤكسج على نقل ثاني أكسيد الكربون تفوق مثيلتها للدم المؤكسج عند نفس التوتر. ويرتبط ذلك بمقدرة الهيموغلوبين متروع الأكسجين على ربط كميات إضافية من أيونات الهيدروجين ،إضافة إلى كونه أكثر ميلا لتشكيل روابط كاربامينية من الهيموغلوبين المؤكسج.

وتدعى العلاقة بين محتوى غاز ثاني أكسيد الكربون ونسبة أكسجة الهيموغلوبين والذي يسهل عملية تبادل ثاني أكسيد الربون في النسج والرئتين بفعل هالدانHaldane effect.ففي النسج تترافق عملية تحرر الأكسجين بانخفاض نسبة الهيموغلوبين المؤكسج وازدياد مقدرة الدم على ربط ثاني أكسيد الكربون.أما في الرئتين فتتزامن عملية أكسجة الهيموغلوبين بانخفاض مقدرة الدم على ربط ثاني أكسيد الكربون مما يسهل انتشاره إلى الأسناخ.



الشكل19-2: علاقة محتوى الدم من ثاني أكسيد الكربون بدرجة أكسجة الهيموغلوبين

الوظيفة الموقية (الدارئة)

ترتبط الخواص الدارئة للبروتينات بما فيها الهيموغلوبين بمقدرة الحموض الأمينية على التأين وخاصة الجانبية منها، مثل حلقة الأميدازول في الحمض الأميني الهستيدين. ويعد الهيموغلوبين مسؤولا عما نسبته 75٪ من القوة الدارئة للدم نظرا لتركيزه الكبير ضمن الكريات الحمرمن جهة، وتضمنه نسبة مرتفعة من الحمض الأميني الهستيدين من جهة أخرى.وعلاوة على ذلك تنجم الأهمية الدارئة للهيموغلوبين من حقيقة كون تبادل الأكسجين في النسج والرئة يعزز بشكل ملحوظ التأثير الدارء للهيموغلوبين.فالخواص الحمضية للهيموغلوبين تتعلق بدرجة أكسجته ،فالهيموغلوبين منزوع الأكسجين يمتلك خواص حمضية ضعيفة أعلى من

الهيموغلوبين المؤكسج ،وهو الأمر المتعلق بتأثير الأكسجين المرتبط مع الحديد في ألفة حلقة الأميدازول لأيونات الهيدروجين. وبفضل ذلك فإن تخلي الهيموغلوبين عن الأكسجين في النسج يكسبه مقدرة أكبر على ربط أيونات الهيدروجين ودرء انخفاض باهاء الدم نتيجة انتشار ثاني أكسيد الكربون. أما في الرئتين فيلعب الهيموغلوبين المؤكسج دور الحمض الذي يمنع ارتفاع باهاء الدم إثر طرح ثاني أكسيد الكربون.

4-الهيموغلوبينات (الخضابات) غير الفعالة فيزيولوجيا

تشبه الهيموغلوبينات غير الفعالة فيزيولوجيا الهيموغلوبينات السوية من حيث البنية إلا أنها تختلف عنهابعدم مقدرتها على نقل الغازات التنفسية ،إما بسبب تأكسد ذرة الحديد في جزيء الهيم أو ارتباط جزيء الهيم بأحد الغازات السامة،وهي تتضمن الخضابات التالية:

أ- **الكربوكسي هيموغلوبينCarboxyhemoglubin**. وينجم هذا الخضاب عن اتحاد أول أكسيد الكربون مع الهيموغلوبين المتروع الأكسجين حتى في التراكيز الضئيلة جدا لهذا الغازبسبب إلفته الكبيرة للهيموغلوبين والتي تفوق إلفة الأكسجين بنحو200مرة.وفي الحالة السوية يشكل الكربوكسي هيموغلوبين مانسبته 1٪ من مجمل هيموغلوبين الدم، وترتفع هذه النسبة لتصل نحو3٪ لدى المدخنين و20٪ لدى سائقي التكسي.ولاترتبط سمية أول أكسيد الكربون بألفته الكبيرة للهيموغلوبين فقط، بل أيضا بانزياح منحني تفكك الأكسي هيموغلوبين نحو اليسار، الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض أكبر في توتر أكسجين الشعريات النسيجية،وتفاقم الأثر السمي لهذا الغاز.

ب- **الهيموغلوبين المؤكسدMethemoglobin**. يتشكل هذا الخضاب بنتيجة أكسدة الحديد وتحوله من حديد ثنائي إلى حديد ثلاثي القيمة الأتحاديةغير قادر على ربط الأكسجين. ويمكن لهذا الخضاب أن يوجد في

الحالات السوية بتراكيز ضئيلة تقدر بنحو 0.01-0.3٪ إلا أن تركيزه يرتفع بشكل ملحوظ في بعض الاضطرابات الأنزيمية داخل الكريات الحمر وخاصة عدم إنتاج كميات كافية من تمائم الغلوتاتيون ريدوكتاز أو الميتـــهيموغلوبين ريدوكتاز(NADH2,NADPH2) ، أو غياب هذه الأنزيمات، أوتناقص فعاليته إضافة لتناول بعض المركبات المؤكسدة.

ت- **السيانهيموغلوبين Syanhemoglobin**.(الخضاب السيانوحيني) لايوجد هذا الخضاب في الحالة السوية' ويتشكل نتيجة اتحاد الهيموغلـــوبين مـــتروع الأكسجين مع حمض سيان الماء K HCN كمافي حالات التسمم بالسيانيد.

ث- **السفهيموغلبين Sulfhemoglobin** (الخضاب الكبريتي). يتشكل هذا الخضاب من اتحاد الهيموغلوبين مـــتروع الأكـــسجين مـــع غـــاز كبريـــت الهيدروجين(كماهو في المناجم)، أو بسبب تناول بعض الأدويـــة المؤكـــسدة ،،ولايوجد أيضا في الحالات السوية.

5-تركيز الهيموغلوبين وطرائق تمييزه

يتراوح تركيز الهيموغلوبين عند الرجل السليم بـــين 130و 180 غ/ل(13-18 غ/100مـــل)، ولـــدى الإنـــاث بـــين 115 و165 غ/ل(11.5-16.5 غ/100مل).ويشير انخفاض تركيز الهيموغلوبين عـــن 130 غ/ل لـــدى الذكور وعن 115 غ/ل لدى الإناث إلى انخفاض مقدرة الدم على نقل الأكسجين ،الأمر الذي يصطلح على تسميته بفقر الدم.

ويستخدم في قياس تركيز الهيموغلوبين العديد من الطرائق التي تختلف في درجـــة تعقيدها ودقتها.ونذكر من الطرائق غير المباشرة تحديـــد تركيـــز الهيموغلـــوبين بالاعتماد على تقدير كمية الأكسجين المرتبطة في الدم ، ومن ثم حساب تركيـــز الهيموغلوبين أنطلاقا من عدد هيوفنر(كل 1 غ من الهيموغلـــوبين يـــرتبط مـــع 1,34 مل من الأكسجين).كما ويمكن حساب تركيز الهيموغلوبين من خـــلال

قياس مقدار الحديد في الدم، والذي يشكل 34٪ من الهيموغلوبين(الغرام الواحد من الهيموغلوبين يربط 3,4 ملغ من الحديد).وتعد طريقة القياس الضوئي الطيفي Spectrophotometry من أكثر الطرائق المستخدمة دقةفي تحديد تركيز الهيموغلوبين . ويتلخص مبدأ هذه الطريقة في تحويل الهيموغلوبين إلى سيان ميتهيموغلوبين بوساطة محلول مخفف (محلول درابكن مثلا) ومن ثم قياس امتصاصية هذا المحلول التي تكون متناسبة مع تركيز الهيموغلوبين وفقا لقانون بيير –لامبرت:

$$E=\log(I^{\circ}/I)=\Sigma cd$$

حيث: I°وI شدة الضوء المسلط والنافذ تباعا،Σ :معامل الأمتصاصية،c: تركيز المحلول،d:سماكة المحلول.

ويستخدم أيضا مقياس الطيف الضوئي Spectroscope في تمييز مختلف انماط وأشكال الهيموغلوبينات ومعايرتها والتي تبدي طيوف امتصاص متباينة في المرئي، ومافوق البنفسجي وماتحت الأحمر.فالهيموغلوبين المؤكسج يمتلك طيف أمتصاص أعظمي في الموجة 540نانومتر، بينما يبدي الهيموغلوبين منزوع الأكسجين طيف امتصاص أعظمي في الموجة556.وكذلك يكون طيف الأمتصاص الأعظمي للهيموغلوبين المؤكسد في الموجة630 والكربوكسي هيموغلوبين في الموجة535 والسلفوهيموغلوبين في الموجة618 والسيان ميتهيموغلوبين في الموجات480 و541.

ومن الطرائق المستخدمة أيضا في التمييزبين مختلف أنماط الهيموغلوبينات الطبيعية والشاذة نذكر طريقة الرحلان الكهربائيElectrophoresis والمسخ القلوي Alkali denaturation، والذوبان في الأملاح المعتدلة ،إضافة إلى طرائق التفريق اللونيChromatography، والطرق المناعية وتقنيات البيولوجيا الجزيئية.

6-اصطناع الهيموغلوبين

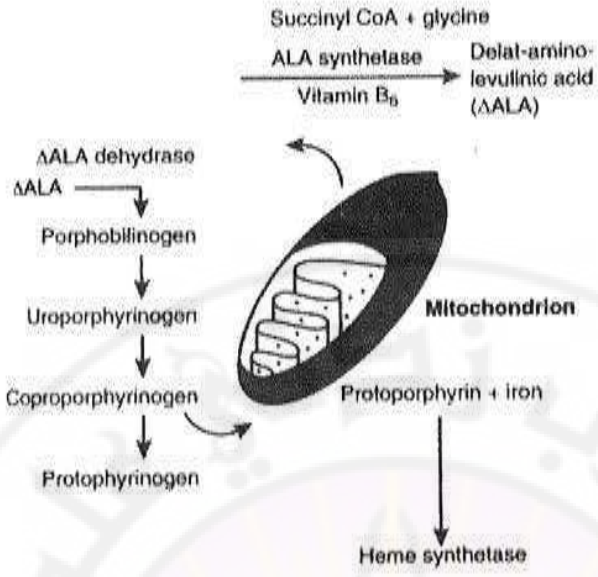
يتم تركيب الهيموغلوبين في مختلف مراحل تكون الكريات الحمر ابتداء من الأرومة الحمراء وانتهاء بالشبكية حيث توجد المعلومات الوراثية اللازمة لاصطناع سلاسل الغلوبين، وكذلك العضيات الخلوية الضرورية لتركيب زمر الهيم.

يتم اصطناع سلاسل الغلوبين وفق الشيفرة الوراثية التي تحملها المورثات في صبغيات النواة وبشكل مماثل لآلية اصطناع البروتينات الخلوية الأخرى. أما الحموض الأمينية اللازمة لتركيب السلاسل فيتم تأمين قسم منها عن طريق الغذاء، والقسم الآخر يصطنع داخل الجسم .

أما الهيم فيتم اصطناعه ضمن الجسيمات الكوندرية للخلايا نفسها التي تتم فيها عملية اصطناع سلاسل الغلوبولين.

وتبدأ عملية اصطناع الهيم باتحاد 8 جزيئات من السوكسينيل تميم-آ SuccinylCoA ،الذي يشتق من حمض الخليك في حلقة كريبس مع 8 جزيئات من الغليسين Glycine ليتشكل 8 جزيئات من دلتا -حمض الليفولينيئيكAmino-levulinic acid. ويتوسط هذا التفاعل أنزيمة صانع حمض الأمينولينيئيك التي تتطلب توفر الفيتامين B6.(الشكل20-2) وبوجود انزيمة ديهدراتاز يتشكل حلقة على شكل بورفوبيلينوجينPorphobilinogen من كل جزيئين من حمض الأمينو ليفولينيئيك ، ثم تتحد الحلقات الأربع مع بعضها مشكلة جزيء بروتوبورفيرينProtoporphyrin يرتبط مع الحديد مشكلا جزيء هيم بتوسط أنزيمة الهيم سنتيتاز.

وفي المرحلة الأخيرة يتم ارتباط جزيء الهيم مع إحدى سلاسل الغلوبين ،ثم تتحد السلاسل الأربع لتشكل جزيء الهيموغلوبين.



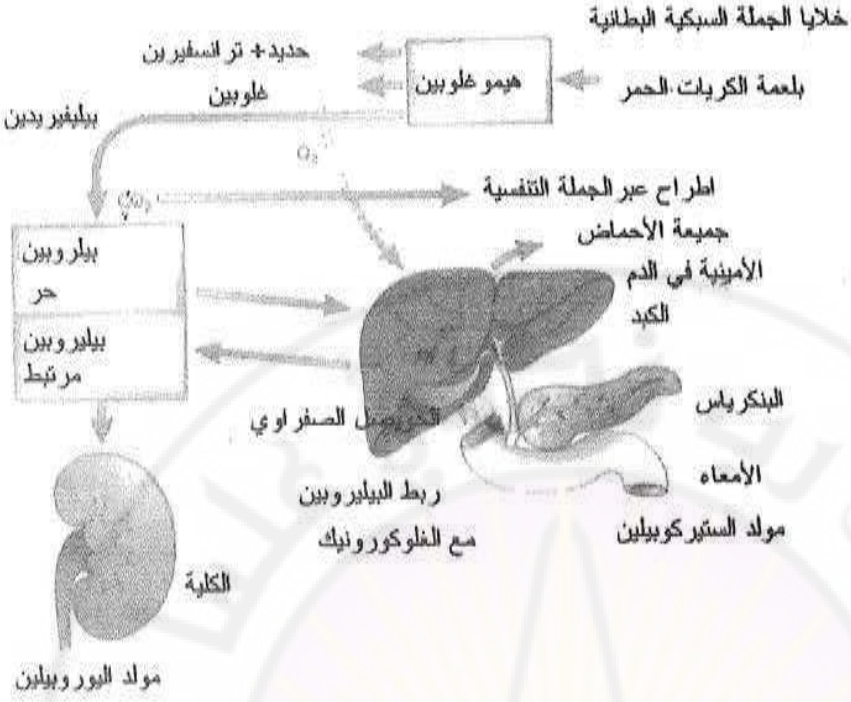
الشكل20-2: مخطط اصطناع الهيم

و يلاحظ اضطراب اصطناع الهيم في الإنسمام بالمعادن الثقيلة مثل الرصاص والزئبق والكادميوم والزرنيخ .فمعظم هذه العناصر تعمل على تثبيط الأنزيمات التي تتواسط اصطناع الهيم ،كما تتنافس وشاردة الحديد على الارتباط مع البروتوبورفيرين، مما يرفع من تركيزالكوبروبورفيرينCoproporphyrin في الدم ،ويزداد إطراحه في البول.وتعد معايرة الكوبربورفيرين في البول من أهم الاختبارات التشخيصية للإنسمام بالمعادن الثقيلة ، ففي الإنسمام الرصاصي يزداد معدل إطراحه عن 280مكروغرام/يوم ،وقد يصل في بعض الحالات إلى 10000مكروغرام/يوم

7-تفكيك الهيموغلوبين خارج الأوعية

يتم تحطم الهيموغلوبين وتقويضه بعد اكتمال حياة الكرية الحمراء وتخرها في خلايا الجملة الشبكية البطانية لكل من الكبد والطحال ونقي العظم . ففي البداية يتأكسد الهيموغلوبين ويتحول إلى فيردوغلوبين، يتفكك بدوره ذاتيا إلى بيليفيريدين بعد

تخليه عن الحديد الذي ينقل بوساطة الترانسفيرين، ويختزن على شكل فيريتين.أما الغلوبين فيتفكك إلى أحماض أمينية يمكن الاستفادة منها . ويتحول البيليفيريدين إلى صباغ صفراوي يعرف بالبليروبين بعملية إرجاع،ويتحرر من خلايا النسيج الشبكي البطاني إلى المصورة الدموية ، حيث يرتبط بالألبومين، ويعرف في هذه الحالة بالبيليروبين الحر Free bilirubin ،أو البليروبين غير المباشر Indirect bilirubin ،وهو مركب غير منحل في الماء ويبلغ تركيزه السوي في المصورة نحو0,2-0,7 ملغ/100مل. ويعاد التقاط البيليروبين الحر من قبل الخلايا الكبدية، ويتم تحوله إلى بيليروبين مرتبط Conjugated bilirubin ،أو مايعرف بالبيليروبين المباشر عن طريق ربطه بحمض الغلوكورونيك Glucoronic acid. والبيليروبين المرتبط مركب منحل في الماءوغير سام يبلغ تركيزه السوي في المصورة الدموية نحو0,2ملغ/100مل. ويتم إفراز البيليروبين المرتبط بآلية نقل فعالة من الخلايا الكبدية ،وينقل إلى المعي مع مكونات العصارة الصفراوية، حيث يتحول بفعل البكتريا المعوية إلى مولد الستركوبيلين Stercobilinogen. وفيمايطرح معظم الستيركوبيلين مع البراز الذي يتحول إلى ستيركوبيلين ويعطي البراز لونه المميز،يعادامتصاص نحو20٪ منه عبر ظهارة الأمعاء لتعود إلى الكبد عبر وريد الباب.ويعاد طرح معظم الكمية الممتصةمن حديد مع مكونات الصفراء، فيما تطرح الكمية المتبقية مع البول على شكل مولد اليوروبيلينUrobilinogen الذي يتأكسد حال تعرض البول للهواء ،ويتحول إلى يوروبيلين(الشكل21-2).



الشكل21-2: تقويض الهيموغلوبين

وتعرف الحالة السريرية التي تترافق بارتفاع تركيز البيليروبين في المصورة وتراكمه في أنسجة الجسم(الجلد والنسج البطانية والصلبة) باليرقانJaundic K الذي يصنف في ثلاثة أشكال:

-ا **اليرقان الانحلالي(قبل الكبدي)**: ينجم عن انحلال الكريات الحمر المرضي الذي يصادف في فقر الدم الانحلالي متعدد الأسباب. ويتميز هذا النمط من اليرقان بارتفاع تركيز البيليروبين الحر في المصورة وكذلك ارتفاع تركيز مولد اليوروبيلين في البول، ،دون أن يترافق ذلك بارتفاع تركيز البيليروبين المرتبط في المصورة وغيابه التام من البول.

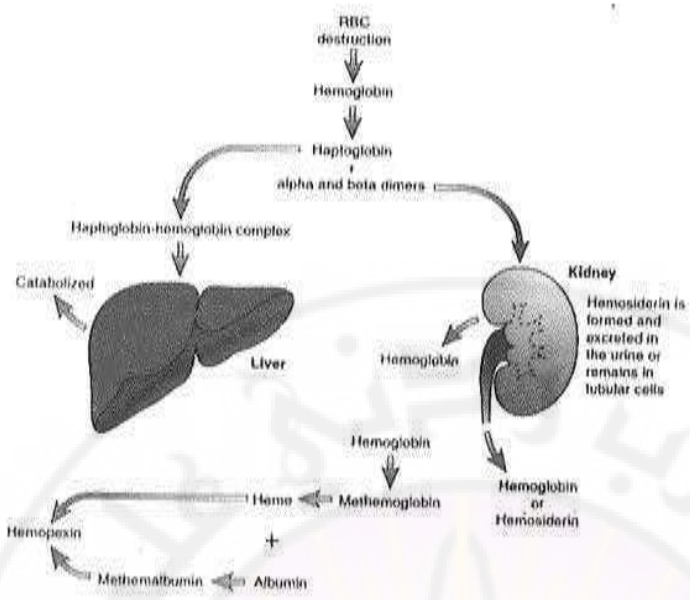
- **اليرقان الانسدادي(بعد الكبدي)**: ينجم عن انسداد اقناة الصفراوية بحصاة أوبنتيجة ورم ضاغط مما يسبب ارتفاع تركيز البيليروبين المرتبط في المصورة وانفراغه عن طريق

البول. ونظرا لعدم مرور البيليروبين إلى الأمعاء فلا يتشكل مولد الستيركوبيلين ومن ثم يخلو البول من مولد اليوروبيلين،فيما يكون البراز حواريا أوغضاريا لغياب الأصبغة الصفراوية.

-اليرقان الخمجي(الإنتاني الكبدي): ويحدث بنتيجة إصابة الكبد بحمات أو عوامل ممرضة تسبب التهاب الكبد وتأذي الخلايا الكبدية.

8-تحطم الهيموغلوبين داخل الأوعية

إضافة لتخرب الكريات الحمر في خلايا النسيج الشبكي البطاني ، ينحل نحو 10٪ من الكريات في الحالة السوية داخل الأوعية الدموية ويتحرر الهيموغلوبين في الدم مباشرة. وفي هذه الحالة يرتبط الهيموغلوبين مع بروتين مصوري يعرف بالهبتوغلوبين Haptoglobin الذي يشكل معه معقد يعيق ارتشاحه عبر الكبب الكلوية ويمنع طرحه مع البول. ويجري التقاط معقد الهيموغلبين-هبتوغلوبين من قبل الخلايا الكبدية حيث تجري عملية تقويض الهيموغلوبين وفق الآلية خارج الوعائية المبينة أعلاه.ومع أزدياد الأنحلال يرتفع تركيز الهيموغلوبين إلى مستوى أعلى من سعة الربط القصوى للهبتوغلوبين الأمر الذي يسمح للفائض من الهيموغلبين بالأرتشاح عبر الكبب الكلوية.وتسطيع الخلايا الظهارية في النبيبات الكلوية إعادة امتصاص الهيموغلوبين المرتشح وتحويل قسم منه إلى هيموسيدرينHemosiderin يختزن في حبيباتها.



الشكل22-2: تفكيك الهيموغلوبين داخل الأوعية.

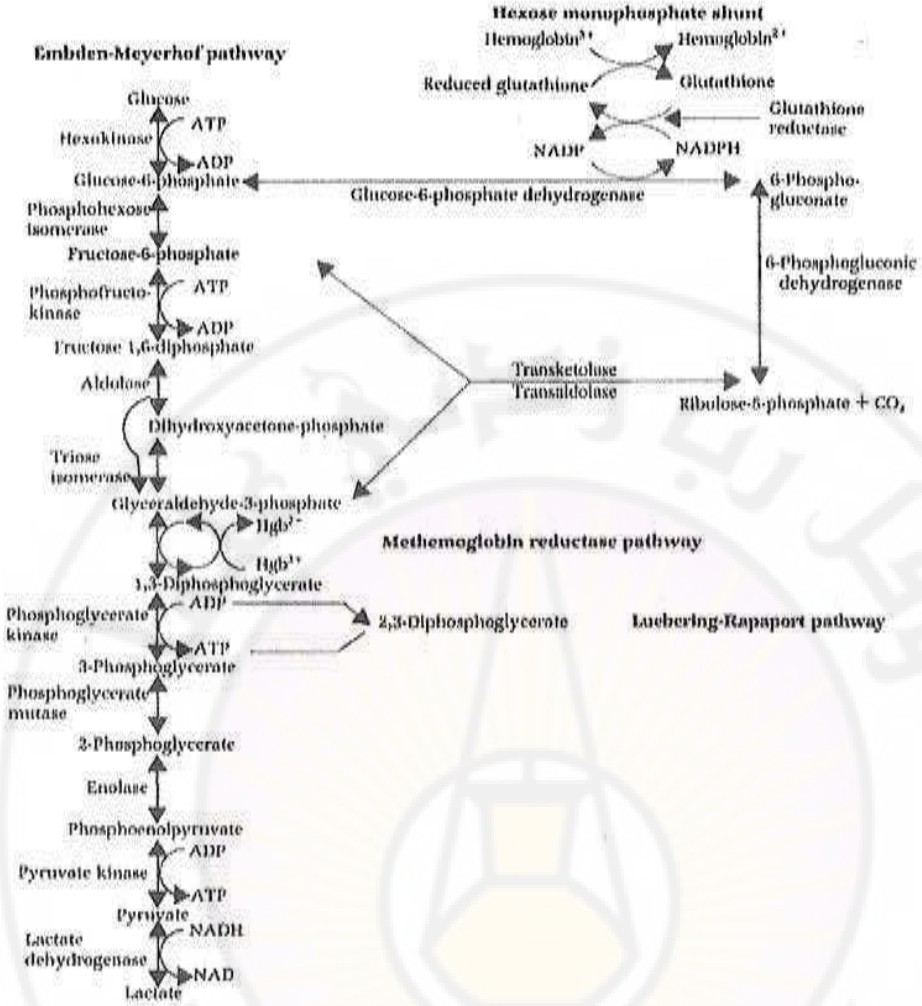
ويمكن للهيموغلوبين أو الهيموسيدرين أوكلاهما العبور إلى البول لدى ارتفاع تركيز الهيموغلوبين في الرشاحة الكبية إلى حدود تفوق المقدرة القصوى لعودة امتصاصه في النبيبات الكلوية وهو مايعرف بالبيلة الهيموغلوبينية Hemoglobinuria والبيلة الهيموسيدرينيةHemosidreinuria.أما الهيموغلوبن غير المرتبط مع الهبتوغلوبين فيتأكسد في الدم متحولا إلى ميتهيموغلوبينMethemoglbinو تنفصل زمرته الهيمية لترتبط مع بروتين يعرف بالهيموبكسينHemopexin. ويزاح الهيموبكسين من الدوران ويجري تقويضه بوساطة الخلايا الكبدية،فيماترتبط زمرة الهيم الفائضة عن سعة الربط الكلية للهيموبكسين مع ألبومين المصورة ،ويتشكل معقد يعرف بالميتهيم ألبومينMethemalbumin يمكن أن يزاح لدى توفر الهيموبكسين(الشكل22-2) .ويعد نفاذ الهبتوغلوبين والهيموبكسين مع ظهور البيلة الهيموسدرينية وارتفاع تركيز الميتهيم البومين من أهم مؤشرات فقر الدم الانحلالي الوعائي وتخرب الكريات الحمر النقوي .أما ارتفاع تركيز الميتهيم البومين المترافق بنفاذ الهيموبكسين وعدم ظهور

البيلة الهيموسدرينية ، فيشير إلى نزيف داخل النسج، كما هو في النزيف داخل البطن لدى الحمل خارج الرحم.

رابعا:استقلاب الكريات الحمر

بالرغم من كون الكرية الحمراء الناضجة لاتحتوي نواة ولاجسيمات كوندرية،فهي تمتلك مجموعة من الأنزيمات السيتوبلاسمية التي تتوسط استقلاب الغلوكوز واختزان طاقته المتحررة على شكل مركبات عالية الطاقة تتمثل بالأدينوزين ثلاثي الفسفات(ATP)، والنيكوتين أميد ثنائي النكليوتيد (NADH2) Kوالنيكوتين أميد ثنائي النيكليوتيد فسفات(NADPH2) . وتستخدم هذه المركبات في تأمين قيام الكريات الحمر بوظيفتهاKوهي نقل الغازات التنفسيةن و تبادل الأيونات والمواد من خلال أغشيتها،إلى جانب المحافظة على خصائص الغشاء والشكل السوي الكرية. ويجري استقلاب الغلوكوز في الكرية الحمراء وتحرير طاقته وفق المسالك الثلاثة التالية:

1-مسلك امبدن-ميرهوفEmbden-Meyrehof، ويجري وفق هذا المسلك تحطم الغلوكوز إلى حمض اللبن عبر سلسلة من التفاعلات اللاهوائية التي يتوسطها نحو12 أنزيمة توجد جميعا في السيتوبلاسما(الشكل23-2). وينتج عن هذا المسلك 4جزيئات ATP يستهلك منها أثنان في التفاعلان1و3 ،إضافة إلى جزيئين NADH2يتشكلان في التفاعل(6) .وتستخدم جزيئات ATPفي تأمين الطاقة اللازمة لعمل مضخة الصوديوم-البوتاسيوم ،وتبادل الشحوم الغشائية مع المصورة ،إضافة لدورها في المحافظة على لدونة الغشاء والشكل القرصي للكرية. أما جزيئات NADH2 فتعد تميما رئيسا لأنزيمة الميتهيموغلوبين ريدوكتازMethemoglobib reductas ،التي تتوسط إرجاع الهيموغلوبين المؤكسد بتحويل الحديد الثلاثي إلى ثنائي القيمة الاتحادية كما هو موضح في الشكل .



الشكل23-2: مسارات استقلاب الغلوكوز في الكريات الحمر

2-مسلك الأكسدة **Oxidative pathway** أوحلقة الهكسوز أحادي الفوسفات**Hexose monophosphate shunt**. ويعرف هذا المسلك أيضا بحلقة السكاكر الخماسية أو مسلك البنتوزفسفات أو مسلك Warberg Dicken. و يتم وفق هذا المسلك تحطم نحو 10٪ من الغلوكوز وتحوله إلى حمض اللبن وثاني أكسيد الكربون. وكما هو موضح في الشكل تكون نقطة الانطلاق في هذا المسلك أكسدة الغلوكوز -6-فسفات وتحوله إلى 6-فوسفوغاوكونات بتوسط أنزيمة

الغلوكوز -6-فسفات ديهيدروجيناز.ويتعرض المركب الناتج لعملية نزع كربوكسيل تأكسدي ويتحول إلى ريبولوز-5-فسفات بتوسط أنزيمة 6-فوسفوغلوكونات ديهيدروجيناز.وينجم عن هذين التفاعلين تشكل NADPH2 الذي يعد مميما رئيسا لأنزيمة الغلوتاتيون ريدوكتازGlutathion reductase. وتعمل الأنزيمة الأخيرة على ارجاع الزمر السفهيدريلة(SH) في الغلوتاتيون الذي يرجع بدوره الهيموغلوبين المؤكسد(الميتهيموغلوبين) ، ويحوله إلى هيموغلوبين ثنائي القيمة الاتحادية . ويجري التفاعل الأخير بتوسط أنزيمة الغلوتاتيون بيروكسيداز، والتي تتوسط أيضا الدور المهم للغلوتاتيون في تخليص الكريات من الحموض الدسمة المؤكسدة (البيروكسيدات)والناتجة عن تراكم الجذور الحرة ،والتي تؤدي إلى تأكسد الغلوبين وتشكل أجسام هيتزHeinz.أما الريبولوز-5-فسفات فيدخل مجددا مسلك امبدين –ميرهوف عن طريق تحوله إلى فركتوز -6-فسفات أو/وغليسرالدهيد-3-فسفات(الشكل23-2).

3- مسلك Luebering-Rapaportk ويجري وفق هذاالمسلك تشكل مركب 2،3-ثنائي فسفو غليسرات (2,3DPG)انطلاقا من 1،3- ثنائي فوسفوغليسيرات وبتوسيط انزيمة الموتازMutase. ويمتلك هذا المركب أهمية كبيرة في تنظيم ألفة الهيموغلوبين للأكسجين كما أشرنا أعلاه. ويمكن لهذا المركب أن يدخل مجددا في مسلك امبدن- ميرهوف بتحوله إلى 3-فوسفوغليسيرات بتوسط أنزيمة الفسفتازPhosphatase (الشكل23-2).

خامسا:الخواص الحلولية للكريات الحمر.

يقارب الضغط الحلولي للكريات الحمر الضغط الحلولي للمصورة الدموية . فهي تمتلك ضغطا غروانيا مرتفعا مرتبطا بمحتواها من البروتينات مقارنة بمثيله في المصورة الدموية . وتجري معادلة هذا الضغط مع الضغط الحلولي للمصورة بالحفاظ على تركيزمنخفض لأيونات الصوديم داخل الكرية. وتتولى هذه العملية مضخة الصوديوم التي تعمل على إزاحة أيونات الصوديوم التي تدخل الكرية بظاهرة الانتشار بالتبادل مع أيونات

البوتاسيوم. ويؤدي تثبيط عمل هذه المضخة إلى ارتفاع تركيز هذه الأيونات داخل الكرية وتوقف عملية التعويض عن الضغط الحلولي المرتفع للبروتينات ، الأمر الذي يسبب عبور الماء وانتباج الكرية ومن ثم تخرب الغشاء، وهو مايعرف بالانحلال الدموي الحلولي(الحلولي- الغرواني).

ويعادل الضغط الحلولي للمصورة الدموية الضغط الحلولي لمحلول كلور الصوديوم بتركيز0.9٪ ويدعى هذا المحلول أسوي التوتر ، تحافظ فيه الكريات الحمر على شكلها وحجمها الطبيعي. ولدى وضع الكريات في محلول منخفض التوتر فإنها تبدأ بالإنتباج نتيجة لدخول الماء، ومن ثم تخرب الغشاء وتحرر الهيموغلوبين .ويمكن دراسة مقاومة الكريات للانحلال من خلال وضع الدم في محاليل منخفضة التوتر ، ففي الحالة السوية ينحل 50 ٪ من الكريات في محلول كلور الصوديوم بتركيز0،43 ٪.ويلاحظ تغير المقاومة الحلولية للكريات الحمر في العديد من أمراض فقر الدم. ويمكن أن يحصل الانحلال الدموي في محاليل أسوية التوتر للمواد النفوذة عبر أغشية الكريات مثل البولة. أما الانحلال الكيميائي فيحصل بنتيجة تأثير المواد الحالة للشحوم في غشاء الكرية مثل المنظفات والأيتر والكلوروفورم ، فيما يحصل الانحلال البيولوجي في حالات نقل الدم غير الموافق.

سادسا:عمر الكريات الحمر

يبلغ عمر الكرية الحمراء لدى الأشخاص البالغين والأصحاء نحو100-120 يوما، وهو الزمن الذي ينقضي منذ مغادرتها النقي حتى اختفائها من الدوران وتخربها في النسج الشبكي لكل من الكبد والطحال. ويقدر معدل تخرب الكريات يوميا بنحو0.8٪ من مجمل عددها الكلي في الدوران،أي مايقارب 160 مليون كرية في الدقيقة الواحدة، وهو مايعرف بالانحلال الفيزيولوجي للكريات الحمر. وبهدف المحافظة على ثبات التركيز العددي للكريات في الدوران يتم إنتاج الكريات بنفس معدل تخربها، الأمر الذي يعني تجدد العدد الكلي للكريات كل ثلاثة إلى أربعة اشهر.

ويعود تخرب الكريات إلى هرمها المترقي بسبب عوز وانخفاض فعالية الأنزيمات المشاركة في استفلاب الغلوكوز ونقص أمدادها بالطاقة(المتمثلة بجزيئاتِATP,NADH2,NADPH2) اللازمة لاستمرار حياتها والتغلب على الأخطار التي تتهددها . وترافق هذه الحدثيات بتغيرات حيوية تشمل ارتفاع تركيز أيونات الصوديوم وانخفاض تركيز أيونات البوتاسيوم ونقص الشحوم ،إلى جانب تغيرات كيميائية حيوية تطرأ على غشاء الكرية ،وتجعل بروتيناته تمتلك خصائص مولدة للضد يتم التعرف عليها من قبل أضداد نوعية خاصة تسبب انحلالا مناعيا للكريات.

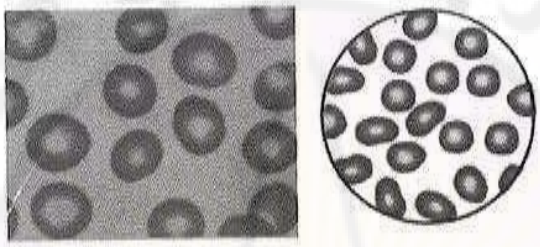
ويمكن قياس عمر الكريات الحمر والتعرف على أماكن تخربها بعد وسمها بالكروم المشع. وتتلخص هذه الطريقة بحضن حجم معين من الدم مع محلول أملاح الكروم المشع (59)في درجة حرارة 37م، ومن ثم إعادتها للدوران عن طريق الحقن بالوريد ومن ثم مراقبة الفعالية الإشعاعية يوميا باستخدام أجهزة خاصة. ويتم التعرف على مكان تخرب الكريات في الكبد والطحال من خلال قياس كمية الإشعاع من سطح الجسم .أما قياس عمر الكرية فيتم بمقارنة مقدار الإشعاع في عينات الدم المأخوذة يوميا مع كمية الإشعاع المتبقية في الدوران. ويمكن تقديرالزمن اللازم لتخرب نصف العدد الكلي للكريات ، وهو مايعرف بالعمر النصفي للكريات الحمر ،من خلال قياس الزمن الذي يوافق انخفاض نسبة الإشعاع بمقدار 50٪ من قيمته المقاسة في عينة الدم اليومية.ويبلغ العمر النصفي للكريات الحمرنحو25-35يوما،ويعد انخفاضه إلى مادون 20 يوما مؤشرا هاما لفقر الدم الانحلالي.

Damascus University

الفصل الثالث

الأشكال غير السوية للكريات الحمر

يبلغ قطر الكرية الحمراء في الحالة السوية 7،2 مكرون وحجمها 83 مكرومترمكعب . و تبدو الكرية الحمراء لدى فحص لطاخة دموية ملونة ،دائرية الشكل مع شيء من عدم الانتظام ،يتلون محيطها بالقرنفلي العاتم ومركزها بالوردي الشاحب(الشكل24- 2).

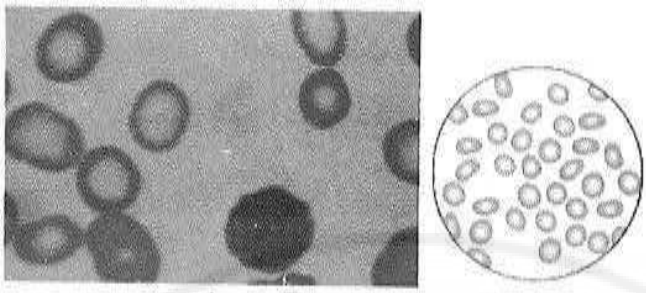


الشكل24-2: الكريات الحمر السوية

ويلاحظ تغير شكل الكرية في الكثير من الحالات المرضية،إما بسبب اضطراب في تكون الدم أونقص في اصطناع الهيموغلوبين، أو تخرب الكريات، أو محاولة النقي زيادة إنتاجه لتعويض فقر الدم. ولذلك يعد فحص لطاخة دموية ملونة بملون رايت أو ملون غيمزا من الاختبارات الهامة التي تفيد في تشخيص العديد من الفاقات الدموية.وتشمل الأشكال غير السوية للكريات الحمرالتغيرات في قد الكرية وتلونها وشكلهاإلى جانب ظهور بعض المتضمنات فيها.

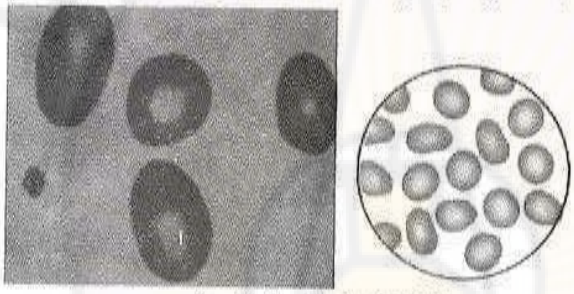
أولا:تغيرات قد الكرية: وتشمل الأشكال التالية:

1- الكريات الصغريةMicrocytes:تبدو الكريات بحجم صغير لايزيد قطرها عن 5مكرون (الشكل25 -2) ،وتشاهد في فقر الدم بعوز الحديد وفاقات الدم المرتبطة بتشكل هيموغلوبينات شاذة مثل التلاسيميا.



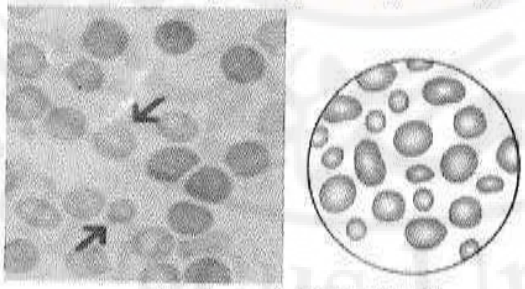
الشكل25- 2: الكريات الصغرية

2-الكريات الكبرية Macrocytes:تبدو الكريات كبيرة الحجم وبقطر يبلغ نحو9-10مكرون(الشكل26-2) ، وتشاهد في فقر الدم بعوز الفيتامينB12(فقر الدم ضخم الأرومات وفقر الدم الوبيل) وفقر الدم بعوز حمض الفوليك،إلى جانب بعض أمراض الكبد المزمنة وبعض أمراض الدم الانحلالية.



الشكل26-2: الكريات الكبرية

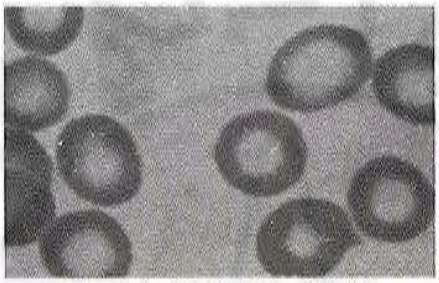
3-تفاوت حجم الكرياتAnisocytosis :وهي صفة غير نوعية يبدوفيها قسم من الكريات بحجم صغير(كريات صغرية)،÷ وقسم آخر بحجم كبير(كريات كبرية)، إلى جانب كريات سوية الحجم(الشكل27-2).



الشكل28-2: تفاوت حجم الكريات

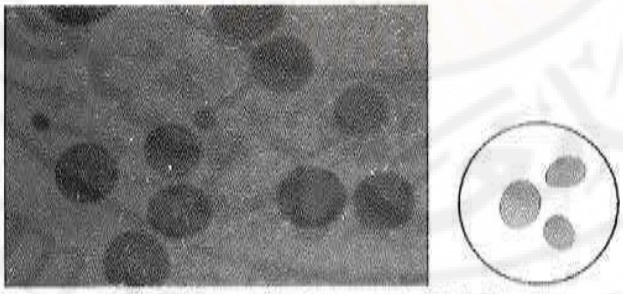
ثانيا:تغيرات اللون. وتشمل الأشكال التالية:

1- نقص الصباغHypochromia:تبدو الكرية بشحوب مركزي قطره يفوق ثلث قطر الكرية نتيجة لنقص تركيز الهموغلوبين أواضطراب اصطناعه في الخلية(الشكل29-2). ويشاهد نقص الصباغ في فقر الدم بعوز الحديد(كريات صغيرة الحجم ناقصة الصباغ) وفي التلاسيميا(نتيجة خلل اصطناع الغلوبين) ،إلى جانب بعض الإصابات الجرثومية.



الشكل29-2: كريات ناقصة الصباغ

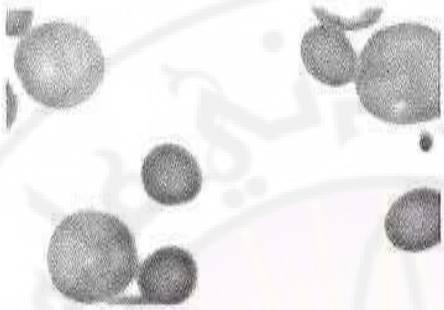
2-فرط الصباغHyperchromia: تبدو الكرية شديدة الصبغةبشحوب مركزي قطره أقل من ثلث قطر الكرية وقد يزول الشحوب المركزي فتبدو الكرية وكأنها ممتلئة بالخضاب(الشكل30_2). وتشاهد هذه الكريات في تكور الكريات الوراثي وفقر الدم العرطل إلى جانب كريات الوليد مفرطة الصبغة.



الشكل30-2 : كريات مفرطة الصباغ(كروية)

3-تفاوت الصباغ Polychromasia: ويعني ظهور كريات متفاوتة اللون بحسب درجة التطور والنضج(الشكل 31-2). وتشاهد في فقر الدم بعوز

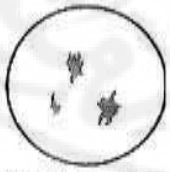
الحديد أثناء الاستحابة للعلاج وفي حالات فرط نشاط النقي (كما في النزوف الحادة وانحلال الدم) ،وكذلك بعد نقل كمية من الدم إلى شخص مصاب بفقر دم ناقص الصباغ.



الشكل31-2-: تفاوت الصباغ

ثالثا:تغيرات الشكل، وتتضمن الأشكال التالية:

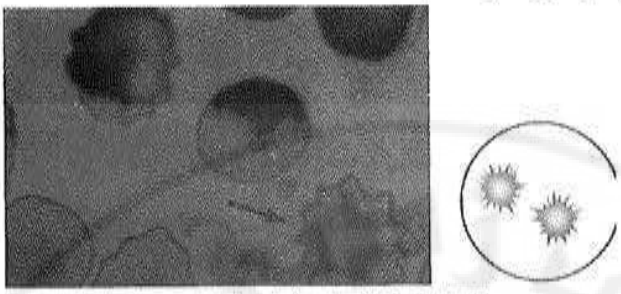
1-الكريات الشائكة Acanthocytes ،وهي كريات منكمشة تصدر منها بروزات شائكة مؤنفة (الشكل32-2)،تشاهد في حالة فقد البروتين الشحمي بيتا من الدمAbetalipoproteinemia ،وفي تشمع الكبد المرافق لفقر دم انحلالي، وكذلك فقر الدم الوليدي وفقر الدم المهمازي وإثر استئصال الطحال.



الشكل32-2: الكريات الشائكة

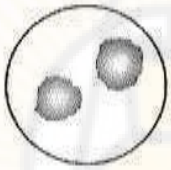
أما الكريات المشوكة Burr cells فهي كريات حمر تملك نتوءا شوكيا أو أكثر يخرج من غشاء الكرية(الشكل33-2) .وتشاهد في السرطانات المعوية

والقرحات الهضمية والقصور الكلوي وكذلك في عوز أنزيمة البيروفات كيناز وارتفاع تركيز البولة في الدم.



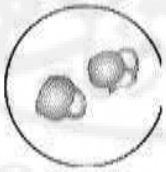
الشكل33-2:الكريات المشوكة

ومن الكريات الشائكة نذكر أيضا الكريات المفرضـــةCrenated cells والتي تمتلك استطالات غشائية غيرحادة ، ولا تدلل على حالة مرضية، بـــل تظهر في المحاليل مرتفعة التوتر ولدى ارتفاع تركيز البولة في الدم(الشكل34-2).



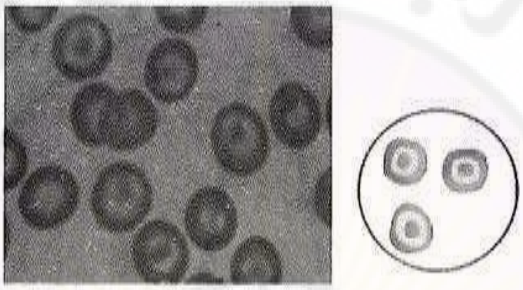
الشكل34-2: الكريات المفرضة

2-الكريات النفطة Blister cells. وتبدو الكرية وقد برز من جـــسمها فقاعة أو أكثر بشكل مشابه لفقاعات الجلد(الشكل35-2) ،وتشاهد في فقر الدم المنحلي المترافق مع صمات رئوية، وفي فقر الدم الانحلالي الوعائي.



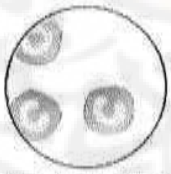
الشكل35-2: الكريات النفطة

3-الكريات الهدفية Target cells: تتصف الكريات بوجود الهيموغلوبين في مركزها الشاحب على شكل دائرة يحيط بها منطقة خالية من الخضاب بحيث تبدو الكريات وكأنها درئية الهدف (الشكل36 -2) .وتشاهد هذه الكريات بنسبة ضئيلة في الحالة السوية،إلا أن نسبتها تزداد في فقر الدم الانحلالي وفقر الدم المنجلي والتلاسيميا، وبعض اعتلالات الخضاب الأخرى، وكذلك في عوز الحديد وأمراض الكبد المترافقة مع يرقان أو بدونه، إضافة إلى التحفاف والحروق لدى الأطفال وبعد استئصال الطحال.



الشكل36-2: الكريات الهدفية

4-الكريات الرخيفة Leptocytes:وتشبه الكرية الهدفية من حيث التلون الجيد للكرية في المركز والمحيط ،بينما تتميز عن الكريات الهدفية بكون الهيموغلوبين المركزي محاطا بحلقة شاحبة غير مكتملة(الشكل37-2). وتشاهد هذه الكريات في فقر الدم بعوز الحديد والتلاسيميا وأمراض الكبد.



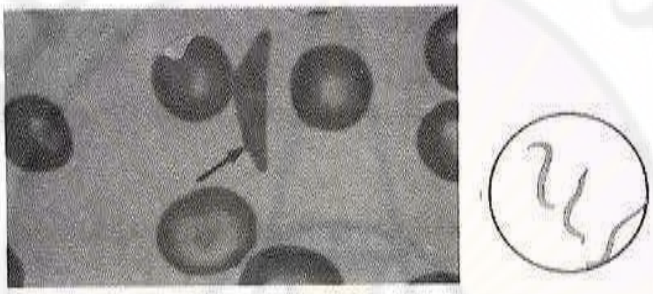
الشكل37-2: الكريات الرخيفة

5-الكريات الفمويةStomatocytes: تتصف الكرية بوجود شق في مركزها يشبه الثغر(الشكل38 -2) . وتشاهد في كثرة الفمويات الولادي ولدى الكحوليين، والتلاسيميا الصغرى وعوز الغلوتاتيون، ووجود الحمر

الكروية الوراثي والتسمم الرصاصي ،وكثرة الوحيدات الخمحية، إضافة للخباثات وبعض أمراض الكبد.

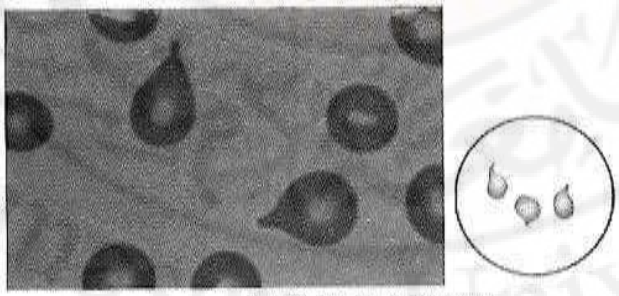
الشكل38-2: الكريات الفموية

6-الكريات المنحليةSickle cells:وتبدو الكريات متطاولة وضيقة ذات نهاية مؤنفة تشبه الزورق (الشكل39-2) وتشاهد في فقر الدم المنحلي.



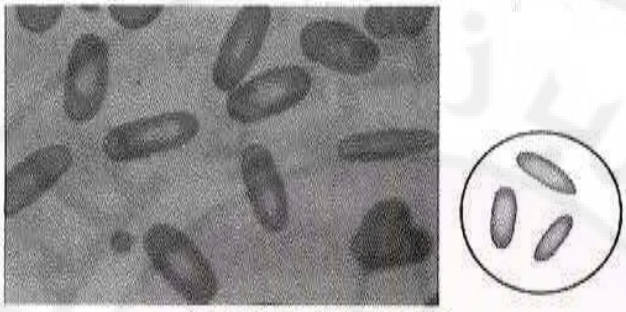
الشكل40-2: الكريات المنجلية

7-الكريات الدمعية Teardrop cells:وهي كريات أصغر عادة من الكريات السوية وسميت بالدمعية لكونها تشبه الدمعة(الشكل 41-2). وتشاهد في التلاسيميا بيتا، وفقر الدم العرطل، وتليف النقي، وفقر الدم المزمن.



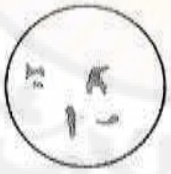
الشكل41-2 الكريات الدمعية

8- الكريات البيضوية Elliptocytes (Ovalocytes): وهي كريات ذات شكل بيضوي أو اهليلجي(الشكل42-2) . وتشاهد في فقر الدم بفرط الكريات البيضوية الوراثي، وفقر الدم الانحلالي، وفقر الدم المنحلي والتلاسيميا ،واعتلال الهيموغلوبينC وفقر الدم المرتبط بالخباثة ،إلى جانب فقر الدم بعوز الحديد وفقر الدم العرطل.



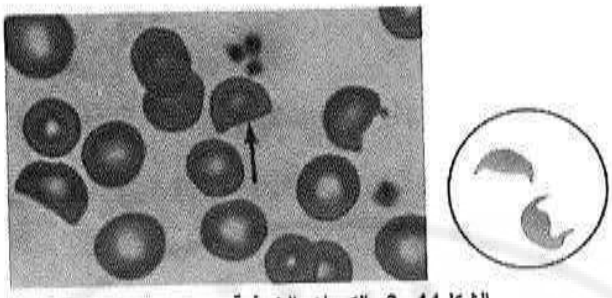
الشكل42-2:الكريات البيضوية

9- الكريات المنشقة schizocytes :عبارة عن أشلاء للكريات تأخذ أشكالا مختلفة (الشكل43-2) ، وتلاحظ في في فاقات الدم الانحلالية المرتبطة بالحروق والصمامات البديلة وفي حالات رفض الزرع الكلوي.



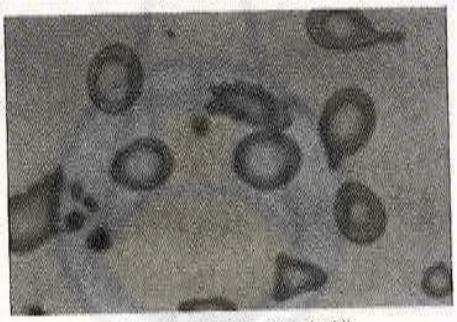
الشكل43-2: الكريات المنشقة

أما الكريات المنشقة الخوذيةHelmet cells فهي شدف أكبر حجما للكريات الممزقة والتي تاخذ شكل الخوذة(الشكل44-2). وهي تتشكل في الطحال وفي الجلطات الوعائية الليفية.



الشكل44-2: الكريات الخوذية

10- الكريات البكليةPoikilocytes : يطلق مصطلح تبكل الكريات أوعدم انتظام الشكل Poikilocytosis على وجود الكريات بأشكال مختلفة كمثرية وإجاصية ومتطاولة ومثلثية ومسننة(الشكل45-2) . وتشاهد في فقر الدم الانحلالي، وتليف النقي وفقر الدم الوبيل والتلاسيميا .

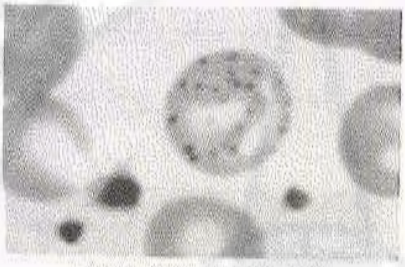


الشكل 45-2: تبكل الكريات

11- الكريات الغليظة Pyknocytes:تبدو الكريات صغيرة منكمشة غير منتظمة وذات صباغ شديد. وتشاهد في فقر الدم الانحلالي الحاد والمزمن وفي عوز أنزيمة الغلوكوز -6-فسفات ديهيدروجيناز، وكذلك في انحلال الدم العابر والمجهول الآلية خلال الأسابيع الأولى بعد الولادة، والذي يعرف بكثرة الحمر الغليظة الطفلي.

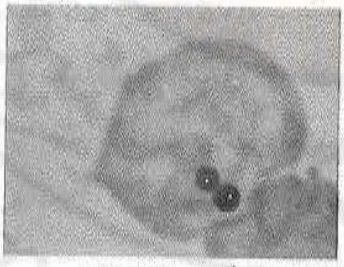
رابعا:المتضمنات والأجسام الغريبة:قد تشاهد في الكريات الحمر بعض المتضمنات والأجسام الغريبة، وهي:

1- التنقيط القاعدي Basophilic stippling: وهي عبارة عن بقايا الحمض الريبي النووي RNA تظهر في هيولى الكريات على شكل حبيبات مختلفة الحجم بلون أزرق أو رمادي أوبني (الشكل46-2) . وتشاهد في أمراض الدم الناجمة عن شذوذ اصطناع الهيموغلوبين والتسمم بالمعادن الثقيلة، وخاصة التسمم الرصاصي إلى جانب فقر الدم بالأرومات الحديدية.



الشكل46 -2: التنقيط القاعدي

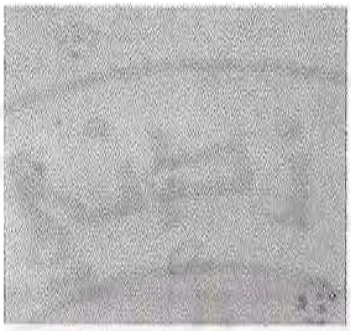
2- أجسام هول-جولي Howel-Jolly: وهي عبارة عن أنقاض نووية تأخذ شكل جسيم وحيد صغير دائري أوجسيمين بلون بنفسجي غامق(الشكل47-2). وتصادف هذه الأجسام في بعض أمراض الدم الانحلالية ، واستئصال الطحال والداء الزلاقي.



الشكل47-2: أجسام هول-جولي

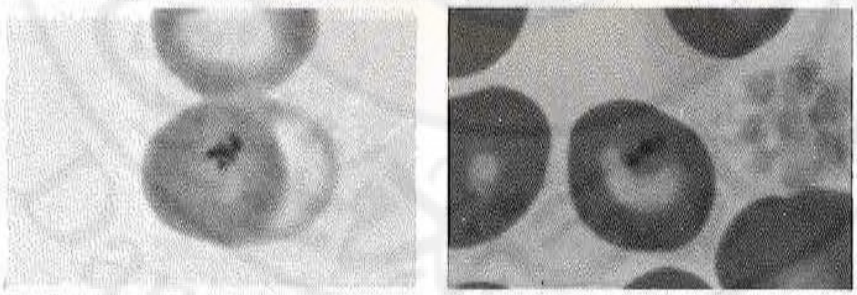
3- أجسام هينز Heinz:وهي عبارة عن أجسام يبلغ قدها نحو0.2-2 مكرون تتلون بزرقة الكريزل اللامعة (الشكل48-2)، وتصادف في

أمراض الدم الانحلالية وعوز أنزيمة الغلوكوز-6-فسفات ديهيدروجينازو كذلك في انحلال الدم المرتبط بتناول الأدوية مثلPhenacetinوبعض اعتلالات الهيموغلوبين.



الشكل48-2: أجسام هينز

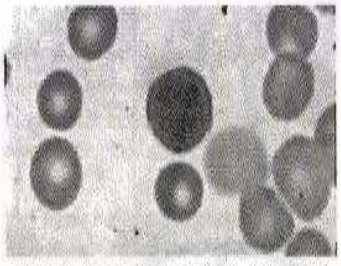
4-أجسام بابنهايمرPappenheimer : ,هي عبارة عن تجمع للجسيمات الكوندرية والريبوسومات وذرات الحديد في كريات الدم المحيطي والتي يمكن إظهارها بملون رايت (الشكل49-2).ويمكن إظهار الحبيبات الحديدية Siderotic granules في الكريات الحمر أيضا بملونات الحديد مثل ملون بروسيان والتي تعد بين مشابهة لأجسام بابنهيمر. وتعرف عموما الكريات التي تحتوي حبيبات الحديد بالكريات الحيديةSiderocyteوتشاهد في فقر الدم بعوز الحديد، وفقر الدم الانحلالي وإثر استئصال الطحال.



الشكل 49-2:أجسام بابنهيمر(ملون الحديد في الأعلى وملون رايت في الأسفل)

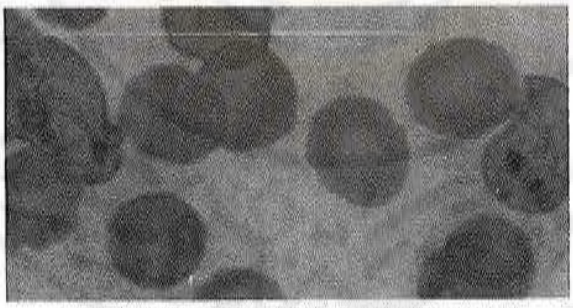
5-حلقة كابوت Cabot rings:وهي عبارة عن بقايا نووية تأخذ شكل حلقة حمراء اللون أوالرقم8 ،وتصادف في فقر الدم الوبيل والتسمم الرصاصي.

6-الكريات الحمر المنواة (الأرومات السوية Normoblast) :وهي كريات مدورة غير منتظمة يبلغ قطرها نحو 8-10،مكرون وتتضمن نواة صغيرة بنفسجية قاتمة غالبا ما تكون بعيدة عن مركز الهيولى وردية اللون(الشكل50 -2) ،وتشاهد هذه الكريات في الأنواع الشديدة من فقر الدم الانحلالي ، وفي التريف الدموي الشديد وفرط نشاط النقي المرضي.



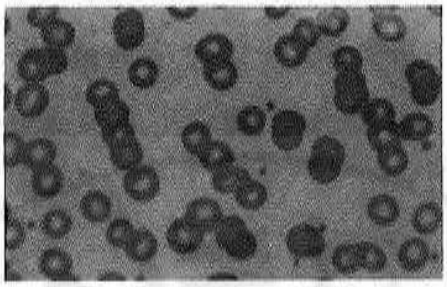
الشكل50-2: الكرية الحمراء المنواة

9- الطفيليات: تشاهد في كريات الدم المحيطي بعض الطفيليات التي تسبب انحلال دم شديد مثل البلاسموديوم المسبب لداء الملاريا(الشكل51-2)



الشكل51-2: الملاريا المسببة بالبلاسموديوم فيفاكس

ويمكن للكريات الحمر أن ترتص بشكل نضائد(الشكل52-2) كما هـو الحـال في النقيوم المتعدد أو بشكل غير منتظم لدى وجود أضاد في المصورة الدموية.



الشكل52-2: تشكل النضائد

خامسا:المناسب الدموية

يفيد تحديد تركيز الهيموغلوبين والهيماتوكريت إضافة إلى التركيز العددي للكريـات الحمر في حساب ثلاثة مناسب مهمة في دراسة مختلف أمراض فقر الدم وتفريقا وهي:

1-تركيز خضاب الكرية الوسـطيM.C.H.C. : ويحـسب بتقـسيم تركيـز الهيموغلوبين مقدرا ب غ/ل على الهيماتوكريت ، ويمثـل المقـدار الوسـطي مـن الهيموغلوبين الذي تحتويه الكريات مقدراب غ/ل.ويبلغ الحد الأدنى لخضاب الكريـة الوسطي 322غ/ل والحد الأعلى 370غ/ل وتدعى الكريات في هذه الحال بـسوية الصباغ . وتدعى الكريات بناقصة الصباغ إذا انخفض هذا الرقم عن الحد الأدنى مثلماا هوالحال في فقر الدم ناقص الصباغ، فيما تدعى الكريات بمفرطة الصباغ(أكثر تلونـا من الطبيعي) إذا تجاوز هذا المنسب الحد الأعلى كما هو الحال في كثرة الحمر الوراثية.

2-متوسط محتوى الهيموغلوبين في الكر ية M.C.H. :ويمثل هذا المنسب متوسـط كمية الهيموغلوبين في الكرية الواحدة ،ويحسب بتقسيم كمية الهيموغلوبين في حجـم محدد من الدم على عدد الكريات في نفس الحجم.وتدعى الكريات بسوية الـصباغ إذا تراوحت قيمة المنسب بين 26و36 بيكوغرام، فيما تدعى بناقـصة الـصباغ لـدى انخفاض القيمة عن الحد الأدنى كما هو الحال في فقر الدم بعوز الحديد وبمفرطة الصباغ لدى تجاوز المنسب الحد الأعلى كما هوالحال في فقر الدم الخبيث.

3-حجم الكرية الوسطي .M.C.V : يحسب هذا المنسب بتقسيم الهيماتوكريت على عدد الكريات الحمر،وتتراوح قيمته في الحالة السوية بين 76 و96 مكرومترمكعب،وينخفض حجم الكرية الوسطي عن الحد الأدنى في فقر الدم صغير الكريات، فيما يفوق الحد الأعلى في فقر الدم كبير الكريات .

Damascus University

الباب الثالث

فقر الدم

الفصل الأول

أسباب فقر الدم وتصنيفه وأعراضه

يعرف انخفاض هيموغلوبين الدم إلى مادون مستوياته السوية بالنسبة للعمر نفسه والجنس نفسه بفقر الدم Anemia، ويشير هذا المصطلح إلى نقص إمداد النسج بالأكسجين الذي يحدد عمليا بانخفاض تركيز الهيموغلوبين إلى مادون 12 غ/100مل لدى الإناث ،وأقل من 13 غ/100مل لدى الذكور، وأقل من 14 غ/100مل لدى الوليد.

أولا:أسباب فقر الدم

يمكن إجمال أسباب فقر الدم في ثلاث مجموعات رئيسة:

1- فقد الدم: ينتج فقر الدم في هذه الحالة عن نقص الكريات الحمر إما بسبب النزوف الحادة كما في حوادث السير أو بسبب النزوف المزمنة، كما في النزوف الهضمية المرافقة للبواسير والقرحات ،أو الإصابة بالديدان المعوية.

2- نقص إنتاج الكريات الحمر: يحدث تناقص إنتاج الكريات الحمر في نقي العظم نتيجة للأسباب التالية:

أ- عوز بعض المركبات والعناصر الغذائية الضرورية لأنتاج الكريات الحمر وهي الحديد والفيتامين B12،والفيتامينCوحمض الفوليك والبروتينات.

ب- فقر الدم اللاتنسجي:ويحدث تناقص إنتاج الكريات الحمر بسبب الخلل الولادي أو المكتسب، الذي يصيب الخلايا الجذعية وسلالاتهاالمولدة للدم في النقي.

ت- ارتشاح النقي: ويحصل تناقص إنتاج الكريات الحمر نتيجة لاحتياح الخلايا السرطانية للحيز الذي يشغله نقي العظم كما في الانتقالات السرطانية وابيضاض الدم وورم النقي (النقيوم) والليمفومات.أو نتيجة لشغل هذا الحيز من قبل أنسجة ليفية كما في التصلب النقوي.

ث- فقر الدم العرضي: ويحدث نقص إنتاج الكريات بسبب القصور الكلوي، أو قصور الدرق أو قصور النخامة، إضافة لأمراض الكبد المزمنة وأمراض الغراء (الذئبة الحمامية)،وكذلك نتيجة الإصابة بالأمراض الخبيثة.

3-انحلال(تخرب) الكريات: ويحدث فقر الدم نتيجة التخرب الزائد للكريات الحمر والعائد للأسباب التالية:

أ- خلل في تركيب الكريات الحمر:ويحدث تخرب الكريات نتيجة خطأ في تركيب الكرية، غالبا مايكون وراثي المنشأ كما هو الحال في نقص أو عوز الأنزيمات وبخاصة الغلوكوز-6-فسفات ديهيدروجيناز، واعتلالات الهيموغلوبين(التلاسيميا وفقر الدم المنجلي وغيرها)، وتكون غشاء غير سوي للكريات (تكور الكريات الوراثي).

ب- أسباب لاتتعلق بتركيب الكريات الحمر: ويرتبط انحلال الكريات بمسببات خارج الكريات الحمر غالبا ما تكون مكتسبة المنشأ وتشمل:

- انحلال الكريات الحمر لأسباب مناعية مثل الانحلال المناعي الذاتي (الأضداد الحارة والباردة) ،والانحلال المناعي الدوائي(البنسلين ،الكلروبرومازين ،الفا ميتيل دوبا، ايزونيازيد ،الكوينين،باراأمينوساليسيليك)، والانحلال بعدم توافق الزمر الدموية .
- انحلال الدم لأسباب فيزيائية: كما هو في داء الأوعية الدقيقة والدسامات القلبية الاصطناعية ،و البيلة الدموية للمسير الطويل والإشعاعات والحروق.

- فرط نشاط الطحال: يحدث انحلال الدم في معظم الحالات المرضية المرافقة لتضخم الطحال، والذي يترفق بنقص الكريات البيض والصفيحات إلى جانب الكريات الحمر.
- الأحماج: يحدث فقر الدم بسبب التأثير الحال للذيفانات الجرثومية مثل التيفوئيد والتهاب السحايا بالمستديمة النزلية، وتجرثم الدم أو تطور العامل الممرض ضمن الكريات الحمر مثل الملاريا.
- انحلال الدم لأسباب كلوية : ويحصل انحلال الدم نتيجة القصور الكلوي المزمن ومتلازمة الانحلال اليوريمائي في الأطفال، وارتفاع الضغط الخبيث لدى البالغين وفرفرية قلة الصفيحات.
- الأورام والأمراض الجهازية :كما في اللمفوم الخبيث وبعض أورام المبيض والتهاب القولون التقرحي ،وبعض أمراض الغراء وفقر الدم الخبيث .
- السموم: ويحدث الانحلال بسبب لدغات بعض أنواع العقارب والأفاعي والنحل بسبب احتواء السموم على أنزيمة الفسفولياز التي تحل الشحوم في غشاء الكرية الحمراء.

ثانيا:تصنيف فقر الدم

تصنف أمراض فقر الدم بحسب الآلية الفيزيولوجية المرضية إلى مجموعتين رئيسيتين :

1-فقر دم محيطي: ويعرف بفقر الدم المعوض حيث ترتفع نسبة الشبكيات في الدم المحيطي، ويشمل فقر الدم الناجم عن فقد الدم (النزوف) ،وفقر الدم الانحلالي المرتبط بأسباب داخل الكرية الحمراء، وبمسببات خارج الكرية الحمراء.

2-فقر دم مركزي: ويعرف بفقر الدم غير المعوض، ويرتبط بقصور النقي الكمي(أذية الخلايا المولدة لعناصر الدم) والكيفي (تكون خلايا شاذة).ويتصف فقر الدم المركزي بانخفاض الشبكيات في الدم المحيطي، ويضم:

أ- فقر الدم المرتبط بشذوذ تركيب الخضاب، ويشمل عوز الحديد،التلاسيميا، فقر الدم بالأرومات الحديدية، فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة.

ب- فقر الدم المرتبط بشذوذ تركيب DNA ويشمل فقر الدم ذو الأرومات الضخمة.

ث- فقر الدم المرتبط بقصور الخلية الجذعية: ويضم فقر الدم اللاتنسجي، ابيضاضات الدم ، ارتشاح النقي ، تليف النقي ، اللمفومات ، الورم النقوي المتعدد.

ح- فقر الدم المرتبط بعوز هرموني: ويشمل فقر الدم المرافق للقصور الدرقي، وفقر الدم المرافق للقصور النخامي وقصور مكون الحمر.

خ- فقر الدم المعند :ويضم فقر الدم المعند الولادي وفقر الدم المعند المكتسب.

ويصنف فقر الدم بحسب المشعرات الدموية إلى ثلاث مجموعات رئيسية:

1-فقردم صغير الكريات: ويترافق عادة مع نقص الصباغ ويشاهد في عوز الحديد والتلاسيميا وفقر الدم الأرومي الحديدي. أما في كثرة الحمر الكروي الوراثي، فيكون فقر الدم صغير الكريات مع فرط الصباغ.

2-فقر الدم سوي الكريات: وتكون الكريات سوية الحجم سوية الصباغ ويصادف بعد النزوف والحمل، وفي انحلال الدم وفقر الدم اللاتنسجي ،وتليف النقي وارتشاح النقي وابيضاض الدم ، وسوء تكون الحمر السمي والاستقلابي والقصور الكلوي والأمراض الغدية ،إلى جانب الأمراض الخبيثة وأمراض الكبد .

3- فقر الدم كبير الكريات: ويشاهد في فقر الدم العرطل(ذو الأرومات العرطلة) بسبب نقص الفيتامين B12 وعوز حمض الفوليك ،وفي فقر الدم سوي

الأرومات(الأرومات غير العرطلة) كما في فقر الدم اللاتنسجي وقصور الدرقية وأمراض الكبد والكحولية .

ثالثا:أعراض وعلامات فقر الدم

تنجم أعراض فقر الدم عن نقص إمداد النسج بالأكسجين بسبب نقص مقدرة الدم على نقل الأكسجين وأثر ذلك على مختلف أجهزة الجسم . وتكون شدة الأعراض على علاقة بمستوى الهيموغلوبين من جهة وسرعة تطور فقر الدم من جهة أخرى

وتشمل الأعراض العصبية لفقر الدم الوهن والصداع والدوار والطنين وعدم المقدرة على التركيز وضعف الذاكرة ،إضافة على الشعور ببرودة الأطراف مع الأحساس بوخز والتنمل والخدر في الأطراف السفلية.أما الأعراض الدورانية فتتمثل بآلام في الصدر وخلف عظم القص أثناء الإرهاق والذي يزول عند الراحة بسبب قلة كمية الأكسجين التي تصل إلى القلب. وينتج عن القصور الوظيفي لعضلة القلب ظهور الوذمات في القدمين مساء مع آلام في عضلات إحدى الساقين (العرج المتقطع) .وغالبا مايشكو المريض من تعب وضعف عام وخفقان .وتتمثل الأعراض الهضمية بفقدان الشهية وصعوبة في البلع أو أحساس بوجود كتلة في البلعوم ، أو حرقة في اللسان بعد تعاطي المشروبات الساخنة وقد يتضخم الكبد ويصبح مؤلما أحيانا.أما الأعراض البولية والتناسلية فتتمثل بعدم مقدرة الكلية على تكثيف البول و البيلة البروتينية (الأحينية). وقد ينعدم الطمث في فقر الدم الشديد أويصبح غزيرا ويكون سببا لفقر الدم لاسيما في حالة نقص الصفيحات ويسبب فقر الدم عند الذكور عدم المقدرة على الانتصاب. ونادرا ما يلاحظ اضطرابات في الجهاز التنفسي إلا إذا كان فقر الدم شديدا حيث يزداد تواتر الحركات التنفسية مع احتقان في قاعدتي الرئتين نتيجة لقصور القلب.

وتتمثل علامات فقر الدم بشحوب الجلد والأغشية المخاطية ولون الأظافر وتتصبغ الملتحمة والصلبة باللون اليرقاني في انحلال الدم . ويبدو اللسان أملس ناعما وزوايا الفم مشققة والأظافر معلقية الشكل مقعرة في عوز الحديد الشديد. وقد ترتفع حرارة المريض مع آلام في اللسان تتناوب مع فترات خالية من الألم لدى نقص الفيتامين B12. وفي الحالات المتقدمة يترافق ذلك باعتلال الأعصاب الطرفية واضطراب الإحساس والحركة.

ويستطيع المريض التلاؤم مع فقر الدم إذا ماتطور تدريجيا ولايشكو من الأعراض إلا حين يكون فقر الدم شديدا. وبهدف التعويض عن نقص الأكسجين والاستفادة الكاملة من الهيموغلوبين المتبقي ،يتحرر الأكسجين من الهيموغلوبين إلى النسج بسرعة، و تزداد سرعة دوران الدم في الجسم بسبب زيادة تواتر ضربات القلب ونتاجه ، ويترافق ذلك بتوسع الأوعية الدموية وارتفاع حرارة الأطراف ،الأمر الذي يفضي إلى ارتخاء القلب بسبب ازدياد جهد القلب ونقص الأكسجين.

الفصل الثاني

فقر الدم بعوز الحديدIron deficiency anemia و فقر الدم الأرومي الحديديSidrblastic Anemia

أولا: فقر الدم بعوز الحديد

يعد فقر الدم بعوز الحديد من أكثر أنواع فقر الدم انتشارا واكثرها مصادفة، وينجم عن النقص المترقي لمخزون الجسم من الحديد المتاح والمرتبط بمسببات متعددة

ا- أسباب فقر الدم بعوز الحديد

أ- النزوف المزمنة على أنواعها وأسبابها المتعددة: وتشمل النزوف الهضمية المرتبطة بالقرحات النازفة المعدية والعفجية أو ورم خبيث أو وجود حليمات نازفة ،أو التهاب الكولون، أو دوالي المري أو فتق الحجاب الحاجز أو التهاب معدي نزفي مرتبط بتناول الاسبرين. والنزوف الرحمية الشديدة وغزارة الطمث لدى الإناث، وكذلك نتيجة لنزوف الجهاز البولي مع بيلة دموية، أو بيلة انحلالية خضابية ،إضافة للنزوف الناجمة عن الإصابة بالديدان مثل البلهارسيا.

ب- سوء الامتصاص متعدد الأسباب: ويشمل سوء الامتصاص لأسباب معدية، وعلى رأسها اللاكلورية والتهاب المعدة الضموري واستئصال المعدة، وسوء الامتصاص المعوي كما في الداء الزلاقي.

ت- زيادة الطلب على الحديد نقص الوارد الغذائي:يعد نقص الحديد أمرا شائعا لدى الأطفال وخاصة المتأخرين في الفطام (بسبب افتقار الحليب لعنصر الحديد)، وفي سن البلوغ وكذلك في سن الطمث والحمل لدى الإناث

حيث تزداد متطلبات الجسم للحديد لتعويض ما تفقدها الأم من الحديد لتغطية حاجات الجنين والمشيمة والنزف أثناء الولادة. ويرتبط نقص الحديد في جميع هذه الحالات بعدم تناول كمية كافية من الأغذية الغنية بالحديد.

ث- انحلال الدم داخل الأوعية ومايرافقه من ضياع للحديد على شكل بيلة هيموغلوبينية أو بيلة هيموسيدرينية كما في البيلة الهيموغلوبينية الإنتيابية الليلية وصمامات القلب البديلة أو التهاب الأوعية الرئوية التي تسبب تمزق الكريات بسبب خشونة سطحها.

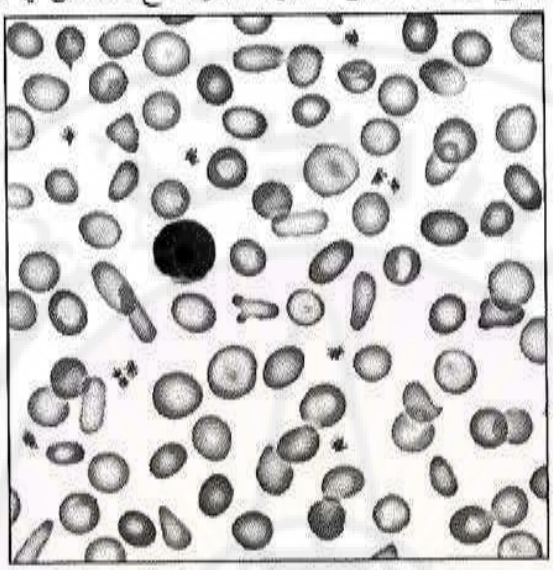
2- أعراض فقر الدم بعوز الحديد

يتطور فقر الدم بشكل خفي ومترقي خلال عدة شهور وأحيانا سنوات وتختلف الأعراض السريرية حسب شدة فقر الدم وسرعة حدوثه. ففي فقر الدم الحاد والشديد تبدو على المريض علائم فقر الدم كافة بشكل عام، وهي الشحوب وسرعة التعب والدوار والصداع والطنين ونقص القدرة على التركيز إلخ ،إلى جانب الأعراض والعلامات الخاصة بفقر الدم بعوز الحديد ،والتي تتجلى بالتهاب اللسان وضمور حليماته وتشقق زوايا الفم والأظافر المعلاقية ذات التشققات الطولانية وجفاف الشعر وسقوطه . وقد يصاب المريض بعسر البلع مع ظهور غشاء غير حقيقي وبخاصة لدى الإناث فيما بين سن الأربعين والسبعين، وهذا مايعرف بمتلازمة بلمر فنسون Plummer Vinson. وقد تشكو الإناث من حكة فرجية شديدة ، وقد يرافق المرض ضخامة طحالية وأحيانا الوحم وخاصة لدى الأطفال حيث يأكل المريض موادا كالتراب أو الفحم وغير ذلك.

3-الموجودات المخبرية

أ- تبدو الكريات الحمر في اللطاخة الدموية المحيطية في البداية سوية الشكل ناقصة الصبغة ثم تصبح صغرية ناقصة الصبغة(الشكل1- 3)، وتظهر في اللطاخة كريات هدفية وكريات قلمية Pencil cells ، تأخذ شكل الأجاص

.ويكون عدد الكريات البيض في الحدود السوية مع ازدياد عدد فصوص نوى الكريات البيض وصغر حجمهافي بعض الحالات، فيما يلاحظ ازدياد عـــدد الكريات البيض والصفيحات في حالة النزف المسبب لنقص الحديـــد . أمـــا الشبكيات فيبقى عددها ضمن الحدود السوية مع انخفاض في بعض الحالات.



الشكل1-3: فقر الدم بعوز الحديد

ب- يتناقص هيموغلبين الدم، وقد يصل إلى 3غ/ل، وتنخفض المناسب الدمويـــة المتمثلة بحجم الكرية الوسطي وهيموغلوبين الكرية الوســـطي ونـــسبةتركيز الهيموغلوبين في الكرية.

ت- ينخفض حديد المصل إلى نحو10-30ميكروغرام/100مـــل(الـــسوي70-180 ميكروغرام/100مل) ، وترتفع السعة الكلية لرابطة للحديد إلى نحـــو 360-450ميكروغرام/100مل(السوي300-360 ميكروغـــرام/100 مل) ويتناقص محتوى الفيريتين في المصل إلى مادون 70ميكروغرام/ل عنـــد الذكور ،ومادون 35 ميكروغرام /ل عند الإناث.

ث- يبدي فحص لطاخة النقي غياب الحديد من خلايا النقي وخلايا السلسلة الحمراء المتطورة،وفرط نشاط السلسلة المولدة للحمر مع غياب ذرات الحديد (الهيموسيدرين) بعد تلوينها بملون بيرل.

ج- يسبب عوز الحديد المزمن لدى الأطفال تغيرات شعاعية شبيهة بالتلاسيميا وسحنة شبيهة بالمنغولية ، كما يمكن إظهار الغشاء خلف الحلقي بالتصوير الشعاعي بعد أعطاء لقمة بارتينية، و يمكن إظهار التهاب المعدة الضموري وتسطح غشاءها بعد الوجبة البارتينية.

4-تحري أسباب فقر الدم بعوز الحديد

إذا كان من السهل تشخيص فقر الدم بعوز الحديد، فإن الصعوبة تكمن في معرفة سبب المرض والذي يعتمد على تحري القصة السريرية للمريض، ونتائج الفحص الشعاعي والتشخيص التفريقي.وتتضمن القصة السريرية مساءلة المريض عما إذا كان يتناول أدوية الساليسيلات ،ومعرفة فيما إذا كان يقطن في منطقة موبوءة بالطفيليات مثل البلهارسيا واللملقوات . ومعرفة فيما إذا كان المريض مصابا بالبواسير أوالحليمات النازفة أو إذا كان دم الحيض غزيرا، أو كان هناك نزيف رحمي بعد انقطاع الحيض بعد سن اليأس . ويجب تحري وجود تقرحات في المري أو قرحة معدية أو عفجية أو ورم خبيث في الجهاز الهضمي. ويجب التحري عن الدم الخفي في البراز وتنظير القسم الأخير من الأمعاء. ويفيد الفحص الشعاعي في تحري أماكن الترف في القناة الهضمية. ونظرا لتشابه الصورة الدموية مع التلاسيميا أو فقر الدم الأرومي الحديدي أو فقد الترانسفيرين الولادي، فإن فحص حديد المصل والسعة الإجمالية الرابطة للحديد ومخزون النقي من الحديد ومعايرة الترانسفيرين قد تساعد في التشخيص الصحيح.

5-العلاج

يعتمد العلاج على معرفة السبب وعلاجه مثل إيقاف تناول السلسيسيلات أو التدخل الجراحي لاستئصال القرحات الهضمية أو الورم الخبيث من جهة ، والمعالجة الدوائية

لتعويض النقص والمخزون من جهةأخرى. وتعتمد المعالجة على تعويض الحديد المفقود بإعطاء أملاح الحديد عن طريق الفم مثل أقراص Ferrous sulphate ، ويمكن إعطاء الحديد عن طريق العضل مثل مركب Iron dextran ،أو وريديا مثل مركب Iron dextrin مع الانتباه إلى المضاعفات التي يمكن أن تحدث نتيجة تراكم الحديد. ويعمد في مراقبة مدى فعالية المعالجة على تعداد الشبكيات الذي يرتفع بعد أسبوع من بدء المعالجة ،وعلى قياس تركيز الهيموغلوبين الذي يجب أن يزداد بعد ثلاثة أسابيع بمقدار 2غ/100 على الأقل.

ثانيا:فقر الدم الأرومي الحديديSidrblastic Anemia

يتميز فقر الدم الأرومي الحديدي بوجود كريات حمراء ناقصة الصباغ إلى جانب الكريات السوية في الدم المحيطي،وكذلك وجود الأرومات الحديدية المرضية التي تحتوي على كميات زائدة من الحديد في النقي. وتتمثل الفيزيولوجيا المرضية لفقر الدم الأرومي الحديدي في خلل اصطناع الهيم، وفشل اتحاده مع الحديد الذي يساء استخدامه، ممايؤدي إلى ترسب الحديد في أرومات الكريات الحمر ضمن النقي وتشكل الأرومات الحديدية المرضية التي تتصف بتجمع ذرات الفيريتين ضمن الجسيمات الكوندرية وحول النواة بشكل حلقة. ولاتستطيع الكريات الحديدية أن تنتج كمية كافية من الهيموغلوبين لتركم الحديد فيها ، وهي إما أن تموت في النقي أو تتطور إلى كرية ناقصة الصباغ , ويزداد امتصاص الحديد ويرتفع حديد المصل والحديد المدخر بسبب تكون الكريات الحمر غير الفعال.

1- الأسباب

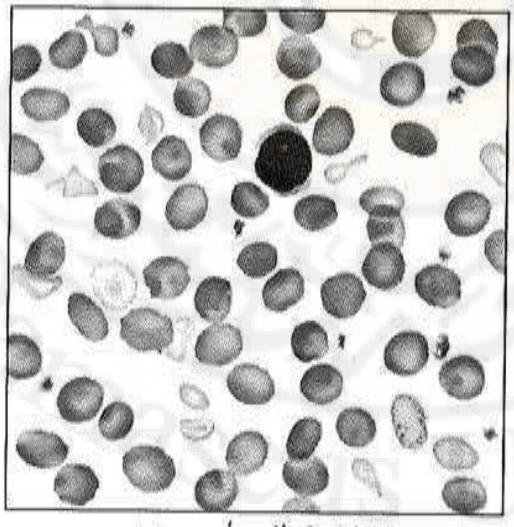
أ- انسمام النقي : ويشمل الانسمام الرصاصي وماينجم عنه من تثبيط للأنزيمات التي تتواسط اصطناع الهيم وكذلك الإنسمام بالأدوية، وخاصة تلك التي تثبط عمل الفيتامين B6 ،مثل Isoniazide، إضافة إلى الانسمام الكحولي.

ب- فقر الدم الأرومي الحديدي الولادي، وهو مرض عائلي يصيب الذكور وينتقل بوساطة الإناث ، وينجم عن نقص أو عدم فعالية أنزيمة فوسفتاز البيريدوكسال ،التي تتوسط اصطناع حمض دلتا أمينو ليفولينيك . ولذلك فإن هذا المرض يستجيب للعلاج بالفيتامينB6. أما فقر الدم الأرومي الحديدي الوراثي فينتقل بنفس الطريقة ،ولايستجيب للعلاج بالفيتامينB6.

ت- فقر الدم الأرومي الحديدي المكتسب أو الثانوي ، ويحدث في الأعمار المتوسطة والمتأخرة والذي يتلو أو يرافق العديد من الأمراض مثل تليف النقي ،وابيضاض الدم النقوي المزمن، ونقص نشاط الدرق ومتلازمات سوء الامتصاص والتهاب المفاصل الرثياني.

2-الموجودات المخبرية

- انخفاض هيموغلوبين الدم مع ارتفاع حيد المصل، وارتفاع محتوى الفيريتين
- تبدي اللطاخة الدموية كريات حمر صغيرة الحجم ناقصة الصباغ ،أو كريات ناقصة الصباغ إلى جانب الكريات سوية الصباغ مع وجود كريات كبرية ودمعية ومنشقة (الشكل2-3)



الشكل2-3: فقر م أرومي حديدي

- تبدي لطاخة النقي الملونة بملون بيرل وجود نسبة مرتفعة من الأرومات الحديدية المرضية التي تتميز بوجود الفيريتين على شكل حلقة أو تاج حول النواة.

وتعتمد المعالجة على تشخيص السبب وإزالته (الرصاص ، الكحول ، الأدوية)، ويمكن أن يعطى الفيتامين B6 بكميات كبيرة(100-200ملغ/يوم)، وكذلك طارحات الحديد لمنع تراكم الحديد في الجسم.

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثالث

ثالثا:فقر الدم كبير(ضخم) الكريات

Macrocytic(Megalocytic) Anemia

يتصف فقر الدم كبير الكريات بوجود كريات حمر كبرية في الدم المحيطي، ويقسم إلى مجموعتين : فقر الدم ضخم الأرومات Megalobastic Anemia، وفقر الدم سوي الأرومات Normoblastic Anemia.

أولا:فقر الدم ضخم الأرومات

يتميز فقر الدم ضخم الأرومات بتغيرات وصفية في طلائع الكريات الحمر تنتج عن التطور غير السوي للأرومات الحمر في نقي العظم. ويرتبط تكون الأرومات الضخمة بخلل تركيب واستقلاب DNA المسبب بعوز الفيتامين B12أو عوز حمض الفوليك الضروريان لتركيب DNAوأثر ذلك في عمليتي الانقسام والنضج الخلوي. ويتجلى خلل تركيب DNA في تأخر نضج نواة الأرومة الحمراء وتباطؤ الانقسام الخلوي في حين يكون تطور الهيولى طبيعيا ، الأمر الذي يفضي إلى تبدلات شكلية في الأرومات التي تعرف بالأرومات الضخمة أو العرطلة. وتتصف الأرومات العرطلة بكبر حجم الخلية و بنواة فتية غير ناضجة تحتوي كروماتين غير متكتل على شكل خيوط مبعثرة ،فيما يكون تطور الهيولى وتشكل الهيموغلوبين سويا .

1- تطور الكريات الضخمة

يمر تتطور الأرومة الحمراء غير السوية أو العرطلة إلى كريات ضخمة في الدم المحيطي بالمراحل التالية:

أ- سليفة الأرومة العرطلةPromegaloblast: يبلغ قطر الخلية نحو19-28 ميكرونا، وتحتوي على نواة ذات كروماتين ناعم أقل كثافة مما هو

عليه في سليفة الأرومة السوية وتتضمن نحو 3-5نويات. أما الهيولى فتكون بلون أزرق وهي أغزر مما هي عليه في سليفة الأرومة السوية.

ب- ب-الأرومة العرطلة الأساسية Basophilic megaloblast :
يبلغ قطر الخلية نحو17-24 ميكرونا وتتلون الهيولى بالأزرق الغامق ولاتحتوى النواة على نويات وهي ذات كروماتين ناعم وأقل كثافة من الأرومة السوية الأساسية.

ت- الأرومة العرطلة متعددة الألوان Polychrmatophilic megaloblast: وهي خلية بقطر يبلغ نحو 15-20 ميكرونا تتميز عن الأرومة السوية المتوسطة بأحتمال وجود أجسام هول-جولي في الهيولى ويكون كروماتين النواة أقل كثافة.

ث- الأرومة العرطلة سوية اللون Orthochromic megaloblast :
يبلغ قطر الخلية نحو10-15 ميكرونا، وتتميز عن الأرومة السوية الحامضية بهيولى وردية اللون أكثر غزارة وكروماتين النواة الأقل تكتلا.

ج- الشبكية Reticulocyte: وهي تماثل شبكية السلسلة السوية إلا أنها أكبر حجما.

ح- الكرية الحمراء العرطلة أو الكبيرة Macrocyte: يبلغ قطر الكرية نحو 9-12 ميكرونا ويمكن أن تأخذ شكلا بيضويا في اللطاخة الدموية.

2-فقر الدم ضخم الأرومات المسبب بعوز الفيتامين B12

ينتج فقر الدم ضخم الأرومات بسبب نقص(عوز) الفيتامين B12 الضروري لتطور أرومات الحمر السوي في نقي العظم.

3-استقلاب الفيتامين B12

الفيتامينB12 عبارة عن نواة رباعية البيرول تتوسطها ذرة الكوبالت، و يلعب دور تميم أنزيمي في اصطناع DNA . ويوجد الفيتامين B12 في الغذاء البروتيني الحيواني ،كاللحوم والكبد والسمك .

يتحرر الفيتامين B12 من البروتينات الغذائية في المعدة بفعل العصارة الهاضمة الحامضية ثم يتحد مع بروتين سكري تفرزه الخلايا الجدارية يعرف بالعامل الداخلي، وهو ضروري لامتصاص الفيتامين وحمايته من التخرب.ويتم امتصاص الفيتامين B12 في القسم الأخير من المعي الدقيق (الصائم) بعد ارتباطه بمستقبلات على سطح الخلايا الظهاريةخاصة ونوعية بالعامل الداخلي . وينقل الفيتامين B12 في المصورة الدموية إلى مختلف الخلايا وبخاصة خلايا النقي مرتبطا مع بروتين ناقل يصطنع في الكبد ونسج أخرى ويعرف بالترانس كوبالامين transcobalamin 11 . وينقل الكوبالامين داخلي المنشأ (الشكل المدخر) بوساطة بروتين ناقل يصطنع في العدلات أو المحببات ويعرف بالترانس كوبالامين transcobalamin1 1 .

تبلغ الحاجة اليومية من الفيتامين B12 نحو2-3ميكروغرام وهويختزن في الكبد بكميات تفوق ذلك بكثير (2-5ملغ)و يمكن أن تغطي احتياجات الجسم من هذا الفيتامين لمدة 2-5سنوات بعد الانقطاع التام عن تناوله في الغذاء.أما محتوى الفيتامين في مصل الإنسان السوي فيبلغ نحو160-925 بيكوغرام . ويلاحظ ارتفاع محتواه في أمراض الكبد والكليتين وتليف النقي ، فيما ينخفض هذا المحتوى لدى ثلث المرضى المصابين بنقص حمض الفوليك.

4-أسباب عوز الفيتامين B12

يرتبط عوز الفيتامين B12 بالعديد من المسببات أهمها:

أ- سوء امتصاص الفيتامين B12المرتبط بأسباب معدية: ويرتبط سوء الامتصاص بغياب العامل الداخلي الضروري لامتصاص الفيتامينB12 في الأمعاء. ويعرف فقر الدم المرتبط بغياب العامل الداخلي بفقر الدم الخبيث

أو الوبيلPernicious Anemia، وهو من أمراض المناعة الذاتية التي تتصف بضمور دائم لغشاء مخاطية المعدة وخاصة الخلايا الجدارية، يفضي إلى نقص إفراز العامل الداخلي. ويرتبط فقر الدم الوبيل بوجود أضداد في مصل المرضى موجهه نحو العامل الداخلي وتمنع اتحاده بالعامل الخارجي ومن ثم تعمل على تخريبه وهضمه،وتعرف بالأضداد الحاصرة. ويمكن لنوع أخر من الأضداد إعاقة ارتباط معقد الفيتامين والعامل الداخلي مع مستقبلات الخلايا المعوية ومن ثم عدم امتصاص الفيتامين.ومن أسباب غياب العامل الداخلي نذكر أيضا الاستئصال الكلي أو الجزئي للمعدة ,كذلك ظهور الأورام في هذا العضو . أما في حالة نقص العامل الداخلي الولادي (الخلقي) فتكون معدة المرضى سليمة، وتفرز حمض كلور الماء بصورة سوية،إلا أن العصارة لاتحتوي العامل الداخلي.

ب- سوء امتصاص الفيتامين B12 المرتبط بمسببات معوية: وتشمل متلازمات سوء الأمتصاص المعوية وعلى رأسها سوء الامتصاص المعوي المرتبط بالتهاب الأمعاء وضمور الزغابات المعوية، وعدم مقدرة الأمعاء على امتصاص كافة المواد الغذائية بما فيها الفيتامين B12 ،والتي تعرف بالذرب Sprue . ويوجد نوعان شائعان من الذرب: الذرب المداري الناجم عن التهاب و ضمور ظهارة الأمعاء والمسبب بالبكتريا ،والذرب اللامداري المرتبط بضمور ظهارة الأمعاء لأسباب مناعية على علاقة باحتواء الأطعمة على مادة الغلوتين(القمح والشعير) وتعرف هذه الحالة بالداء الزلاقي.ومن مسببات سوء الامتصاص نذكر أيضا قطع جزء من المعي اللفائفي والورم الحبيبي المعوي، إضافة لالتهاب القولون التقرحي وتناول المواد الخالبة Phytate.

ت- استنزاف الفيتامين B12 بوساطة البكتريا أو الطفيليات:يرتبط استنزاف الفيتامين ببعض الاضطرابات المعوية مثل متلازمة العروة العمياء Blind loop syndrome التي تتمثل بوجود انسداد أو مفاغرة في الأمعاء تسبب تراكم كمية كبيرة من البكتريا تقوم بامتصاص الفيتامين. وكذلك الإصابة ببعض الطفيليات مثل الدودة الشريطية السمكيةDiphyllobothrium Latum (العوساء العريضة)، والتي تنتقل إلى الإنسان لدى تناول بعض الأسماك غير المطهية جيدا.

ث- نقص الوارد الغذائي : ويحصل في حالات نادرة قليلة ، كما في المجاعات وسوء التغذية الشديد .

ج- ازدياد الطلب عن الوارد الغذائي:يلاحظ ازدياد الطلب عن الحاجة اليومية في بعض الحالات الفيزيولوجية ،مثل الحمل والإرضاع والطفولة ،إلى جانب بعض الحالات المرضية المترافقة بازدياد تحطم الخلايا مثل اللمفومات والسرطانات ،وانحلال الدم المزمن والأمراض الرثيانية.

ح- تناول بعض الأدوية مثل البارا أمينو ساليسيليك والكولشيسين والنيوميسين والميتفورمين.

5-أعراض فقر الدم بعوز الفيتامين B12 وعلاماته، (فقر الدم الوبيل):

تظهر الأعراض تدريجيا وبشكل متأخر بسبب المخزون الذي يكفي لعدة سنوات . ويكون فقر الدم معتدل الشدة عند وضع التشخيص . يشكو المريض من أعراض فقر الدم العامة، وهي التعب والصداع والدوار والطنين . و يعاني بعض المرضى من اضطرابات عقلية كالخرف وضعف الذاكرة والأوهام والهوس . أما الأعراض المميزة لفقر الدم بعوز الفيتامين B12 فتتمثل بألم في اللسان يظهر ويختفي على التناوب مع فقد الشهية وتناوب الأسهال والإمساك . ويكون الجلد ناعم الملمس مع شحوب يرقاني خفيف ، وقد ترتفع درجة حرارة المريض بدون إصابة حمجية مع ضخامة

بسيطة في الكبد والطحال. وتتمثل الاضطرابات الدورانية في تسرع القلب مع زلة وخفقان والشعور بخوارج الانقباض مع ميل الضغط نحو الانخفاض. وقد يبدي المريض علامات انتان رئوي متكرر .وتظهر علامات الاعتلال العصبي نتيجة إصابة الحبال الخلفية والجانبية والقشرة المخية، والتي تتجلى بحس الوخز والخدر في إبهام القدمين الذي يمتد إلى باقي الأطراف على شكل القفازات أو الجوارب،وينجم عن إصابة الحبال الخلفية عدم اتساق حركي يتمثل باضطراب في الحس العميق وفقدان الحس المميز وحس الموضع وحس الإهتزاز(الهزع) . أما إصابة العصبونات الحركية العلوية فتتجلى في فرط المنعكسات الوترية وشذوذ المنعكس الأخمصي(انبساط) مع فقدان المنعكس الرضفي(منعكس نفضة الركبة). وقد يصاب المريض في حالات نادرة بفقد البصر نتيجة ضمور العصب البصري.

6-الموجودات المخبرية

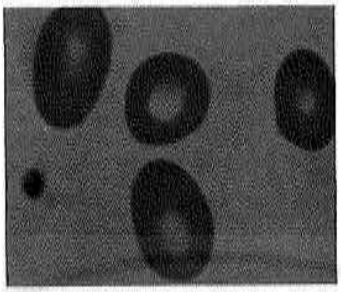
تختلف الموجودات المخبرية باختلاف مراحل المرض وشدته وهي تتمثل بما يلي:

أ- تناقص في عدد الكريات الحمر وعدد الكريات البيض وعدد الصفيحات

ب- انخفاض معتدل في تركيز الهيموغلوبين لايتناسب والانخفاض الشديد في عدد الكريات الحمر

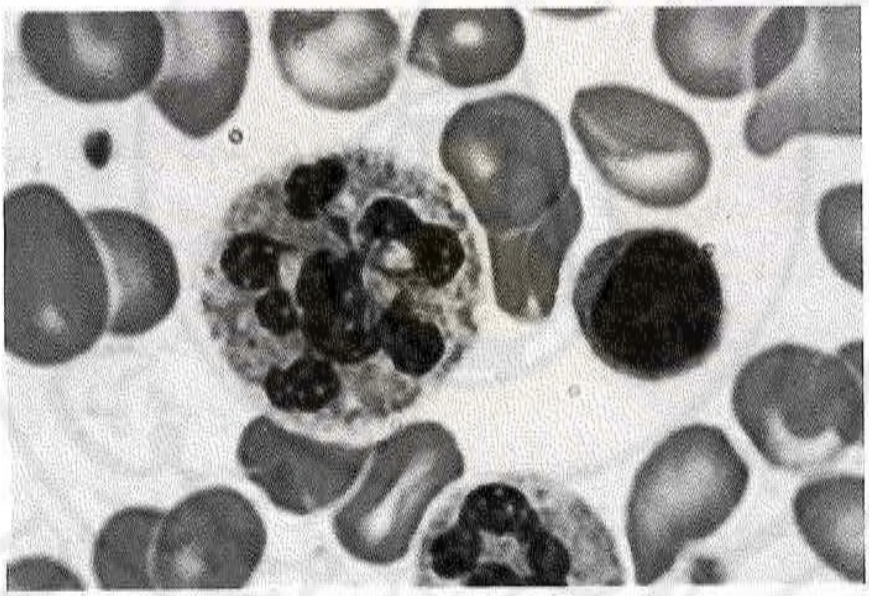
ت- ترتفع المناسب الدموية المتمثلة بحجم الكرية الوسطي وهيموغلوبين الكرية الوسطي ونسبةتركيز الهيموغلوبين في الكرية.

ث- يبدى فحص اللطاخة الدموية كريات حمر كبيرة يزيد حجمه عن 96 ميكرومترمكعب(الشكل3-3) مع وجود كريات بيضوية إضافة إلى وجود كريات بأحجام مختلفة(اختلاف الحجمAnisocytosis) وأشكال مختلفةPoikilocytosis.



الشكل3-3: كريات حمر كبرية

ج- و يشاهد كريات هدفية يمتد غشاء بعض منها على شكل ذيل ، وقد تلاحظ أيضا أجسام هول جولي. ويلاحظ انخفاض في عدد الشبكيات مع ميلها نحو الارتفاع بعد الاستجابة للعلاج بأسبوع. وتزداد نسبة المحببات شديدة التفصص (خمسة فصوص أو أكثر) في الدم المحيطي مع بقاء حجمها ضمن الحدود السوية(الشكل4-3).



الشكل4-3: فرط تفصص العدلات في فقر الدم العرطل

ح- يبدي فحص لطاخة النقي فرط تنسج في سلالة الكريات الحمر مع خلل الأنقسام الطبيعي. وتبدو خلايا السلالة الحمراء كبيرة الحجم من النوع العرطل والتي تتميز نواها بكروماتين ناعم ومبعثر. وقد تلاحظ أجسام هول جولي في

بعض الأورمات العرطلة المتأخرة أضافة لخلايا بيضاء كبيرة الحجم كالنقوية وسليفة النقوية. كما ينخفض نسبة النواءات وكذلك نسبة نقيائي حمرائيM/E.

خ- تظهر الفحوصات المصلية انخفاض تركيز الفيتامينB12في المصل عن الحدود السوية التي تبلغ نحو 300-400ميكروغرام/مل. وتتم معايرة الفيتامين في المصل بواسطة النظائر المشعة أو باستخدام الجراثيم التي لاتنمو إلا في وسط يتوفر فيه الفيتامين B12،حيث تقارن درجة نمو الجراثيم في مصل المريض مع درجة نموها في مصول مشابهة تحتوي مقدارا معينا من الفيتامين. ويسجل ارتفاع حديد المصل وزيادة طفيفة في نسبة البيليروبين إضافة لارتفاع عيار أنزيمة اللاكتات ديهيدروجيناز LDH . ويلاحظ انخفاض عيار الهبتوغلوبين والكولسترول وأنزيمة الفسفتاز القلوية.

7-التشخيص التفريقي

يعتمد التشخيص التفريقي على دراسة حالة المريض السريرية والمخبرية، والتي يجب أن تفرق بين فقر الدم الوبيل، وأنواع فقر الدم الأخرى كبيرة الكريات كتلك المرتبطة بعوز حمض الفوليك، أو سوء امتصاص الفيتامين الولادي أو استتراف الفيتامين، أو انحلال الدم وغيرها.

أ- اختبار امتصاص الفيتامين B12

يجرى هذا الاختبار لمعرفة فيماإذا كان الجسم يستطيع امتصاص الفيتامين B12أم لا. ويتمثل هذا الاختبار باعطاء المريض صباحا قبل تناول أي نوع من الطعام جرعة فيزيولوجية فموية من الفيتامين B12 الموسوم بالكوبالت المشع مقدارها (1) ميكروغرام . وفي الوقت نفسه يحقن المريض عضليا بجرعة كبيرة من الفيتامين غير الموسوم مقدارها 1000 ميكروغرام ،بهدف إشباع نواقل الفيتامين المتمثلة بالترانس كوبالامين1.11. وبينما يطرح الشخص السوي عن طريق البول

مالايقل عن 10٪ من الجرعة الموسومة تنخفض هذه الكمية إلى مادون 5٪ عند الأشخاص المصابون بفقر الدم الوبيل . أما الأشخاص الذين يعانون من التهاب المعدة الضموري أو متلازمات سوء الامتصاص فتبلغ نسبة الفيتامين المشع المطروحة في البول نحو5-10٪. وهدف التمييز بين نقص العامل الداخلي وسوء الامتصاص تعاد نفس التجربة مع إعطاء العامل الداخلي.

ب- معايرة إطراح حمض ميثيل المالونيك في البول

يزداد معدل اطراح حمض الميثيل مالونيك في البول لدى نقص الفيتامين B12 من 2ملغ وسطيا في الأربع والعشرين ساعة في الحالة السوية ليصل إلى أكثر من 15 ملغ . فيما يبقى معدل إطراح هذا الحمض طبيعيا في حالة نقص حمض الفوليك.

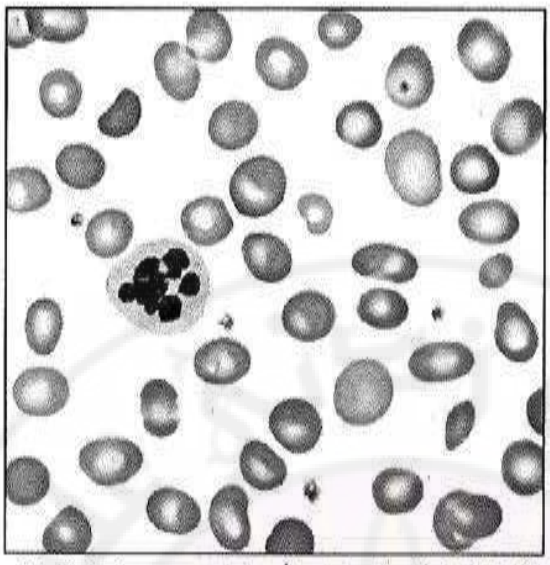
ت- تحري نسبة الشبكيات إثر إعطاء جرعة فيزيولوجيية من الفيتامين B12 مقدارها1-2ملغ، وحذف المواد الغذائية التي تحتوي كمية كبيرة من الفيتامين وحمض الفوليك . حيث يلاحظ ارتفاع نسبة الشبكيات بعد ثلاثة أيام، وتصبح أعلى مايمكن بعد سبعة أيام ، ويظهر فحص النقي عودة إنتاج الكريات السوية بعد أربعة أيام.

ث- تحري تركيز حمض الفوليك وتركيز الفيتامين B12 في المصل.

ج- معايرة العامل الداخلي بالطرق المناعية الذي يكون منخفضا، وكذلك معايرة حجم العصارة المعدية الذي ينقص مع انخفاض نسبة حمض كلور الماء(اللاكلورية) وارتفاع الرقم الهيدروجين (الباهاء أكثر من 6 عادة)، والذي لايرتفع بعد إعطاء حقنة من الهستامين.

8-العلاج

تعتمد معالجة فقر الدم بعوز الفيتامين B12 على حقن الفيتامين عضليا التي تستمر مدى الحياة في فقر ا لدم الوبيل. وهدف تعويض مخزون الفيتامين يعطى المريض 6



الشكل5-3: فقر الدم ضخم الأروما ت مسبب بعوز ت الفولات

12-تشخيص عوز (نقص) حمض الفوليك

أ- الاختبار العلاجي : ويجري بإعطاء جرعة فيزيولوجية من حمض الفوليك عن طريق الفم أو زرقا تبلغ نحو100-200 ميكروغرام ، ومتابعة عدد الشبكيات والتغيرات الأخرى في الدم المحيطي والنقي.

ب- معايرة تركيز حمض الفوليك في المصل والكريات الحمر بوساطة المقايسة المناعية الشعاعية أو بوساطة عصيات Lactobcillus Casei،حيث تكون النسبة مرتفعة أو طبيعية في فقر الدم بعوز الفيتامين B12.

ت- اختبار طرح مركب Formaminoglutamic Acid(Figlu) : يعتمد هذا الاختبار على حاجة مركبات حمض الفوليك التي تتوسط تحول مركب Figlu إلى حمض الغلوتاميك . وهو اختبار حساس لنقص حمض الفوليك والذي يترافق بازدياد طرح مركب Figlu،إلا أنه يمكن الحصول على نتائج خاطئة في حالة الحمل، وكذلك في حالة العوز الشديد بالفيتامين B12، وأمراض الكبد والسرطانات.

13-العلاج

تعتمد المعالجة على إعطاء حمض الفوليك (5 ملغ/يوم) إلى جانب معالجة الأسباب حتى تزول كافة الأعراض ،وتستقر الصورة الدموية ضمن الحدود السوية حيث يمكن الاعتماد حينها على المصدر الغذائي.

ثانيا:فقر الدم كبير الخلايا سوي الأرومات(ذو الأرومات غير العرطلة)

ويشمل مجموعة من الاعتلالات التي تتميز بوجود كريات كبيرة في الدم المحيطي دون أن يترافق ذلك بظهور الأرومات العرطلة في نقي العظم، ودون مظاهر عوز الفيتامين B12 ،وحمض الفوليك والتي تكون تراكيزهما في المصل ضمن الحدود السوية . وأهم هذه الحالات المرضية الكحولية وأمراض الكبد المزمنة وفقر الدم اللاتنسجي وقصور الدرقية ،إضافة إلى تناول الأدوية السامة، للخلايا ،وخاصة تلك التي تخل باستقلاب DNA مثل مضادات البورين والتيميدين.

Damascus University

الفصل الرابع

فقر الدم الانحلالي Hemolytic Anemia

يرتبط فقر الدم الانحلالي كما أشرنا بمجموعتين رئيسيتين من المسببات،تتميز المجموعة الأولى منها بخلل تركيب الكرية الحمراء، فيما تكون المجموعة الثانية على علاقة بمسببات خارج الكريات الحمر . ويتميز فقر الدم الانحلالي على اختلاف مسبباته بعدد من الصفات العامة والمتمثلة بنقص تركيز الهيموغلوبين ،وقصر عمر الكريات الحمر وازدياد نشاط السلالة المولدة للحمر في النقي لتعويض الكريات المخربة.

أولا:مؤشرات فقر الدم الانحلالي ودلائله

يتصف فقر الدم الانحلالي بعدد من الدلائل الصريحة التي تشير إلى ازدياد انحلال الدم وهي:

1. ارتفاع تركيز البليروبين غير المباشر(غير المرتبط) في مصل المريض وازدياد نسبة مولد اليوروبيلين في البول مع ظهور اللون اليرقاني على المريض عندما يصل تركيز البليروبين في المصل إلى 3ملغ/100مل.
2. غياب الهبتوغلوبين الحر من المصل بعد إشباعه التام بالهيموغلوبين وظهور الميتهيم البومين Methemalbuminنتيجة اتحاد الهيم الفائض مع الألبومين، وكذلك طرح الهيموغلوبين الحر مع البول(بيلة هيموغلوبينية) في الانحلال الوعائي الشديد.
3. يبدي فحص الدم وجود خلايامكورة في تكور الدم الوراثي وانحلال الدم المناعي، أو كريات محطمة (شدفية) ،كما في فقر الدم المرتبط بالصمامات البديلة، أو خلايا هدفية كما في اعتلالات الهيموغلوبين والحروق وأمراض الكبد ،أو تراص الكريات بسبب وجود راصات باردة.
4. ازدياد انتاج الكريات الحمر.يتجلى ازدياد توالد وإنتاج الكريات الحمر بازدياد نسبة الشبكيات في الدم المحيطي التي تتراوح نسبتها مابين 3-4٪ في حالة الانحلال البسيط، و20-60٪ في حالات الانحلال الشديدة ،ويترافق ذلك بازدياد حجم

الكرية الوسطي. ويكون النقي زائد الخلوية الذي يمكن أن يزداد إنتاجه ثمانية أضعاف قبل ظهور علائم فقر الدم.

5. انخفاض العمر النصفي للكريات الحمر إلى مادون20يوما،والذي يوافق الزمن اللازم لانخفاض نسبة الإشعاع بمقدار 50٪ بعد وسم الكريات بالكروم المشع وإعادتها إلى المريض.

ثانياً:تقصي أسباب فقر الدم الانحلالي (التشخيص التفريقي)

يعتمد تقصي أسباب فقر الدم الانحلالي ووضع التشخيص الصحيح على القصة السريرية للمريض، والفحوص المخبرية التي يمكن من خلالها مقاربة سبب فقر الدم الانحلالي، وتمييز نوعه ودرجته.

1 – التقصي السريري

يهدف التقصي السريري إلى التعرف فيما إذا كان للمرض قصة عائلية، أو له علاقة بالتوزع الجغرافي، أوتناول الأدوية.

فتقصي وجود حالات مشابهة في العائلة الواحدة إلى جانب صلة قرابة تربط بين الوالدين يمتلك أهمية كبرى في التمييز بين فقر الدم الانحلالي والمكتسب.

أما التوزع الجغرافي والعرق، فيمكن أن يعطي فكرة عن نوع فقر الدم المرتبط باعتلال الهيموغلوبين الذي مازالت بعض أنواعه شائعة في منطقة ما أكثر من أخرى. فعلى سبيل المثال تنتشر التلاسيميات بين سكان البحر الأبيض المتوسط والهنود والصينين أو أي بقعة في العالم يعود أصل سكانها إلى هذه المناطق. أمااعتلالات الهيموغلبين S وC ،فهي شائعة بين سكان غرب أفريقيا ،فيما ينتشر اعتلال الهيموغلوبين E بين سكان الصين وتايلاند.

كما أن تقصي نوع الأدوية التي يتناولها المريض قد يفيد في تشخيص سبب انحلال الدم، مثل الأدوية المؤكسدة ومركبات السلفا التي قد تسبب انحلال الدم لدى نقص انزيمة الغلوكوز-6- فسفات ديهيدروجيناز.

ومن الفحوصات السريرية الهامة نذكر الضخامة الطحالية التي إذا ترافقت مع ضخامة الغدد اللمفاوية فتشير إلى أن الانحلال مرافق لابيضاض لمفاوي مزمن. أما البلية البروتينية والإصابة الجلدية، فتدل على انحلال الدم المرافق لداءالذئبة الحمامية المنتشر.

2-الاختبارات التشخيصية

وتشمل عددا من الاختبارت والفحوصات التشخيصية أهمها:

أ- فحص لطاخة الدم المحيطي لتقصي وجود كريات شاذة وتحديد نسبة الشبكيات كما أسلفنا.

ب- اختبار الهشاشة الكروية(المقاومة الحلولية للكريات الحمر): حيث تزداد الهشاشة الكروية(انخفاض المقاومة الحلولية) في تكور الكريات الوراثي وكذلك في فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي(تكور الحمر المناعي)، إضافة إلى التسممات والحروق. ويبدأ الانحلال في حالات زيادة الهشاشة في محلول كلور الصوديوم بتركيز 0.48٪ ويصبح تاما في محلول بتركيز0.40٪.

أما نقص الهشاشة الكروية(ارتفاع المقاومة الحلولية)، فيلاحظ في التلاسيميا الكبرى وفقر الدم المنحلي واحمرار الدم، إضافة للحالات الشديدة من عوز الحديد والهيموغلوبين C. وفي هذه الحالات يبدأ الانحلال في المحلول بتركيز0.38٪ ،ويصبح تاما في محلول يبلغ تركيزه0.30٪.

ت- الكشف عن الأجسام الضدية على سطح الكريات الحمر(اختبار كومب): يستخدم اختبار كومب Combs test للكشف عن الأضداد الذاتية على سطح الكريات الحمر ،والتي يتم التعرف عليها وبلعمتها من قبل خلايا الجملة الشبكية البطانية لكل من الكبد والطحال ونقي العظم . ويتمثل اختبار كومب بإحداث تراص للكريات التي تحتوي مثل هذه الأضداد على سطوحها لدى حضنها في مصول تحتوي على أضداد للأجسام الضدية (أضداد الغلوبولينAntiglobulin). ويمكن التمييز بين نوعين من الأضداد الذاتية:

ث- -الأضداد الدافئة: وهي غلوبولينات مناعية من النمط G(IgG) ،وزنها الجزيئي نحو 150000،تعطي تفاعلا ايجابيا في اختبار كومب لدى حضنها بدرجة حرارة 37مئوية، وتصادف الأضداد الدافئة في التهاب الكبد المزمن والورم المسخي المبيضي والتهاب القولون التقرحي، وابيضاض الدم اللمفاوي المزمن.

ج- -الأضداد الباردة: وهي غلوبولينات مناعية من النمط M(IgM)، يبلغ وزنها الجزيئي نحو900000، وتعطي تفاعلا ايجاباي في اختبار كومب في درجة حرارة منخفضة (4-22 درجة مئوية) . وتصادف هذه الأضداد في كثرة الوحيدات الخمجي، وذات الرئة بالمفطورة Mycoplasma.

ح- كما ويمكن للأضداد التواجد في المصل، ويكشف عنها باختبار كومب غيرالمباشر الذي يتمثل بإضافة كريات تتوافق مع مصل المريض ثم حضنها في درجة حرارة 37مئوية، وبعد غسلها فإنها تحدث تراصا في مصل كومب .

خ- اختبارات الكشف عن نقص فعالية الأنزيمات الكمي والكيفي .يؤدي نقص الأنزيمات التي تتوسط المسارات الاستقلابية داخل الكريات الحمر(مسلك امبدن-ميرهوف ومسلك البنتوز فسفات) إلى انحلال دموي وراثي يكشف عنه بمعايرة الأنزيمات في الكريات الحمر.

د- الكشف عن أجسام هايتز:تتشكل أجسام هايتز نتيجة ترسب سلاسل الغلوبين إما بسبب عوز أنزيمة الغلوكوز-6-فسفات ديهيدروجيناز أو أي اضطراب في مسلك إرجاع الكرية الحمراء ،وخاصة لدى تناول بعض الأدوية مثل البريماكين أو السلفا أوالمواد المؤكسدة . وتتشكل هذه الأجسام عندما يكون هناكهيموغلوبين غير مستقر ولاسيما بعد استئصال الطحال. ويمكن أظهار أجسام هايتز بعد تلوينها بزرقة الكريزل اللماعة أو زرقة المتيلين.

ذ- اختبار هام Hams test: يستخدم اختبار هام من أجل التمييز بين انحلال الدم المرافق لعوز الأنزيمات وانحلال الدم المرافق لاعتلال البيلة الهيموغلوبينية الانتيابية الليلية، الذي يتميز بوجود كريات حمر ذات حساسية زائدة للانحلال بالمتممة. ويتمثل اختبار هام بوضع معلق الكريات مع مصل حامضي وملاحظة انحلال نسبة من الكريات. ويتميز هذا الانحلال بكونه يثبط لدى تسخين المصل إلى درجة 56مئوية لتخرب المتممة.

ر- يحتاج تقصي أسباب انحلال الدم اختبارات أخرى ، مثل اختبار الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين ،واختبار ثبات الهيموغلوبين في درجات الحرارة العالية ،وكذلك قياس نسبة السلاسل ألفا إلى السلاسل بيتا ودراسة منحنى تفكك الأكسي هيموغلوبين، والتي تفيد في تشخيص الانحلالات المرتبطة بشذوذ الهيموغلوبين. و يفيد تحري مكان انحلال الكريات بعد وسمها في تشخيص انحلال الدم المرتبط بفرط نشاط الطحال .أما اختبار الانحلال الذاتي للكريات الحمر في درجة حرارة 37 مئوية فيفيد في تشخيص فقر الدم كروي الخلايا الذي يترافق بازدياد نسبة الكريات المنحلة مقارنة مع الكريات السوية ، ويمكن إنقاص هذا الانحلال بإضافة الغلوكوز إلى المحلول.

ز- الفحوص الشعاعية:يكشف الفحص الشعاعي لعظام الجمجمة وبعض العظام الإسفحية الأخرى عن تغيرات وصفية مختلفة ذات أهمية في التعرف على ازدياد نشاط النقي لتعويض الكريات المنحلة. فتبدو المسافة التي يحتلها نقي العظم بين طبقتي عظم الجمجمةمتسعة وتظهر خطوط عمودية على سطح العظم. وتبدو عظام العمود الفقري أقل كثافة، أما العظام الطولانية فتبدو أكثر سماكة وتصلبا. وتكون هذه الصورة واضحة في التلاسيميات، وفقر الدم المنحلي، وفقر الدم الكروي الو راثي

Damascus University

الفصل الخامس

فقر الدم الانحلالي المرتبط بشذوذ تشكل غشاء الكرية الحمراء

أولا:فقر الدم الكروي الخلايا Spherocytic Anemea (تكورالكريات الوراثي Spherocytosis)

تكور الكريات الوراثي مرض عائلي يعرف بانحلال الدم اليرقاني الوراثي أو داء شوفار ويورث كصفة جسدية قاهرة، ويكشف عادة في سن مبكرة (5-10 سنوات)، كما يكشف في السنين المتأخرة في الحالات البسيطة. ويتصف المرض بفرط انحلال مختلف الشدة ،ويعتبر من أكثر أمراض الكريات الحمر الوراثية انتشارا في شمال أوروبا.

تتمثل الآلية الفيزيولوجية للمرض بخلل مستوى الشحوم الفسفورية والكلسترول والبروتينات الغشائية. فتفقد الكرية شكلها القرصي المميز ،وتصبح مكورة و تعجز عن تغيير شكلها، وتصبح عرضة للتخرب في الطحال. وتضرب نفوذية الكرية للإيونات، وخاصة الصوديوم التي تزداد نفوذيتها إلى داخل الكرية، ويترافق ذلك بازدياد فعالية الأتيبازATPase، وانخفاض سريع في مستوى 2-3 ثنائي فوسفوغليسرات.

1-الأعراض والعلامات

تختلف شدة الأعراض باختلاف درجة الإصابة، فبينما لا تترافق الحالات البسيطة بفقر الدم ، تظهر على المريض في الحالات الأشد أعراض فقر الدم العامة مع لون يرقاني تختلف شدته حسب شدة الانحلال، وضخامة طحالية غير مؤلمة. وقد يصبح الطحال مؤلما أثناء النوبة الانحلالية مع آلام بطنية وصداع وغثيان، إلى جانب ارتفاع درجة الحرارة الخمجي بسبب توقف النقي عن إنتاج الكريات البيض في الحالات الشديدة أويصاب المريض بالرعاف والنزوف نتيجة توقف تشكل الصفيحات ،وغالبا ماتزول الأعراض الأخيرة أثر عودة النقي لنشاطه بعد عدة أيام. وتترافق الحالات الشديدة

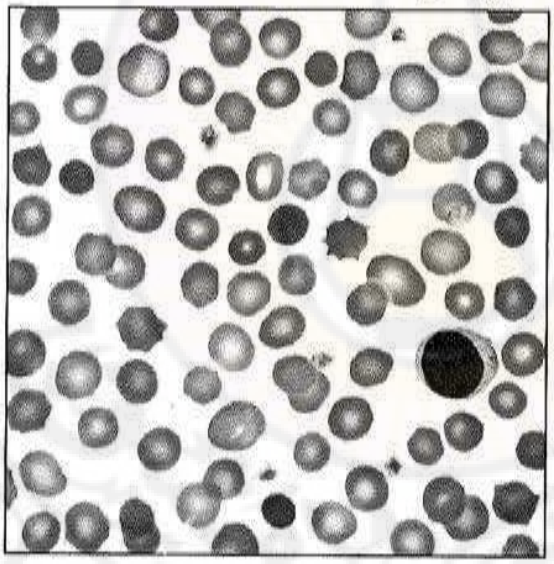
بتقرحات في الساقين ،وتشكل حصيات صفراوية قد تكون سببا ليرقان انسدادي(انسداد القناة الجامعة).

2-الفحوصات والموجودات المخبرية

أ- يبدي الفحص الشعاعي التبدلات الوصفية في العظام المسطحة نتيجة ازدياد نشاط النقي . وتبدو الجمجمة برجية الشكل مع سماكة في عظامها الجبهية والجدارية، ويمكن للفحص الشعاعي إظهار وجود الحصيات المرارية.

ب- يسجل تناقص تركيز الهيموغلوبين بشكل معتدل وتناقص حجم الكرية الوسطي MCV،وازدياد هيموغلوبين الكرية الوسطيMCHC.

ت- يظهر فحص لطاخة الدم المحيطي كريات مكورة بقطر 6-7 ميكرون دون شحوب مركزي(الشكل6-3)



الشكل6-3: كريات حمر كروية(تكور الحمر الوراثي)

ث- يظهر اختبار الهشاشة الكروية نقص مقاومة الكريات الحمر للانحلال.ويتميز عن فقر الدم الانحلالي المناعي الذي يعطي صورة مشابهة لدى فحص اللطاخة الدموية واختبار الهشاشة الكروية باختبار كومب الذي يكون سلبيا.

ج- ينخفض العمر النصفي للكريات الحمر.

ح- تزداد نسبة الشبكيات حيث تتراوح بين 3و15٪.

خ- يرتفع تركيز البيليروبين غير المباشر.

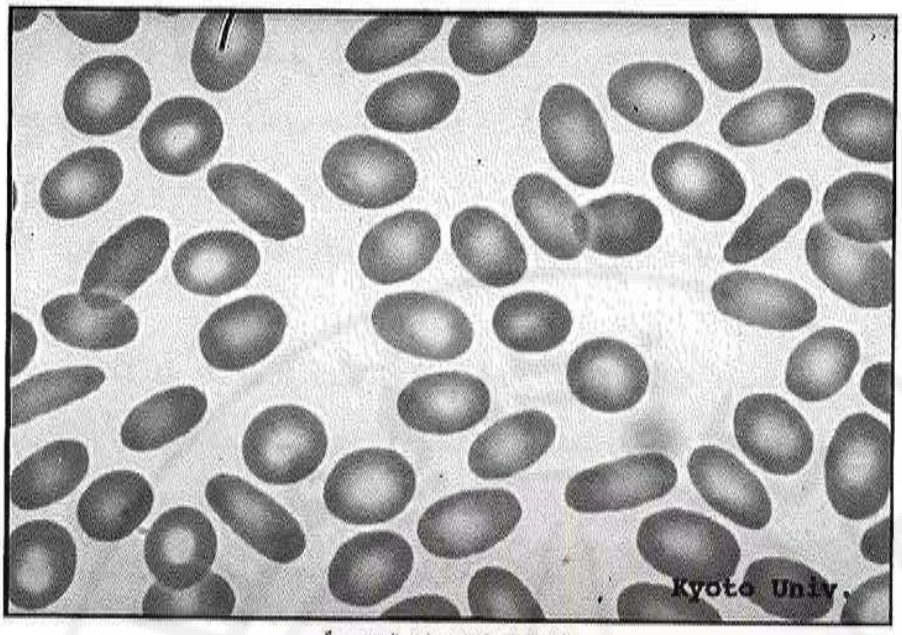
د- ينخفض تركيز حمض الفوليك في المصل بسبب زيادة استهلاكه.

3-العلاج

تعتمد المعالجة على استئصال الطحال الذي يكون عادة شافيا' ويؤدي إلى زوال النوبات الانحلالية وشفاء التقرحات في الساقين، ويخفض فرص تشكل الحصيات. ويمكن استئصال الحصى الصفراوية . و قد يحتاج المريض إلى معالجة الأحماج وتعويض حمض الفوليك بجرعات علاجية مقدارها 5ملغ /يوم.

ثانيا:مرض الكريات البيضويةOvalocytosis(Elliptocytosis)

يعد وجود الكريات البيضوية من الأمراض الوراثية المرتبطة بشذوذ غشاء الكرية والذي يتصف بوجود الكريات البيضوية في الدم المحيطي بنسبة 50-90 ٪(الشكل7-3)، وقديعود سبب المرض إلى خلل في البروتينات الغشائية . ويكون المرض لاعرضيا عند متخالفي اللواقح فيما تكون علائم الانحلال شديدة لدى متماثلي اللواقح.



الشكل7-3:الكريات البيضوية

وبخلاف تكور الكريات الوراثي فإن اختبار الهشاشة الكروية يكون طبيعيا وكذلك فعالية أنزيمة الأتيباز . وتجدر الإشارة إلى أن الكريات البيضوية في عدد من أمـــراض الدم الأخرى ،مثل فقر الدم بعوز الحديد والتلاسيميات وفقر الدم ضخم الأرومـــات، وفقر الدم العرضي أو الثانوي،أما علاج المرض فيكون باستئصال الطحال.

ثالثا:اعتلال الكريات الفموية Stomatocytosis

يتميز فقر الدم بالكريات الفموية بوجود الكريات الفموية في الدم المحيطي ، وتعد هذه الحالة من الأمراض النادرة ،والتي ترتبط بشذوذ في غشاء الكرية، وتتصف بانخفـــاض المقاومة الحلولية . ويكون العلاج باستئصال الطحال الذي يخفف من شدة الانحلال . وقد توجد الكريات الفموية في التلاسيميات، والتسمم الرصاصي والتسمم الكحولي، وبعض الأدوية إضافة لشذوذات بعض الأنزيمات وأمراض الكبد.

الفصل السادس

فقر الدم الانحلالي المرتبط بشذوذ أنزيمات الكرية الحمراء

تؤدي الاضطرابات الكمية أو النوعية(الكيفية) في الأنزيمات التي تتوسط المسارات الاستقلابية للغلوكوز ضمن الكريات الحمر إلى فقر دم انحلالي وراثي يصنف في مجموعتين رئيسيتين: فقر الدم الانحلالي المرتبط بشذوذ أنزيمات مسلك امبدن – ميرهوف، وفقر الدم الانحلالي المرتبط بشذوذ أنزيمات الأكسدة والإرجاع.

أولا:فقر الدم الانحلالي المرتبط بعوز أنزيمات مسار امدن–ميرهوف

1- **عوزالهكسوكيناز Hexokinase**:تعد الهكسوكيناز(غلوكوكيناز) الأنزيمة المفتاحية في مسلك تحطم الغلوكوز والتي تتوسط فسفرة الغلوكوز وتحويله إلى غلوكوز-6 – فسفات. ويؤدي عوز هذه الأنزيمة إلى فقر دم متوسط الشدة يتميز بانخفاض محتوى الغلوكوز-6-فسفات و2-3 ثنائي فسفوغليسيرات في الكرية. ويتصف منحني تفكك الأكسي هيموغلوبين بانزياح شديد نحو اليسار، ويمكن أن يرتفع تركيز الهيموغلوبين وتتحسن حالة المريض باستئصال الطحال.

2- **عوز فسفوهكسوزايزوميراز Phosphohexose Isomerase** : يتوسط هذا الأنزيم قلب الغلوكوز-6-فسفات إلى فركتوز-6- فسفات. ويؤدي عوز هذه الأنزيمة إلى فقر دم انحلالي يورث كصفة جسمية متنحية ، وقد يفيد استئصال الطحال في تحسين نسبة الهيموغلوبين.

3- **عوز الفسفوفركتوكيناز Phosphpfructoknase**. يتوسط هذا الأنزيم تحول الفركتوز-6-فسفات إلى فركتوز-1,6-ثنائي الفسفات.و يسبب عوز الأنزيم نوعان من فقر الدم يورثان كصفة جنسية متنحية ,قد يترافق أحدهما باعتلال عضلي.

4- **عوز الألدولاز Aldolase**: يتوسط الأنزيم تحول الفركتوز-1،6-ثنائي الفسفات إلى ثنائي هيدروكسي الأسيتون وغليسر الدهيد فسفات. ويكون عوز الأنزيم قليل الأهمية ويرافق هذا العوز تكور الكريات الوراثي أحيانا .

5- **عوز التريوز فسفات ايزوميراز Triosephosphate Isomerase**:
يتوسط الأنزيم تحول ثنائي هيدروكسي الأسيتون إلى غليسر الدهيد فسفات: ويؤدي عوزه إلى فقر دم انحلالي مترافق مع اعتلالات عصبية، يورث كصفة جسمية متنحية، ولايقتصر هذا العوز على الكريات الحمر بل يشمل الكريات البيض والعضلات الهيكلية والسائل الدماغي الشوكي.

6- **عوز البيروفات كيناز Pyruvate Kinase**: يتوسط الأنزيم تحول الفسفو اينول بيروفات إلى حمض البيروفيك، ويؤدي عوزه إلى فقر دم انحلالي يورث كصفة جسمية متنحية .ويترافق عوز الأنزيم بنقص ATP الكريات الحمر وارتفاع تركيز 2-3 ثنائي فسفوغليسرات وانحراف منحني تفكك الأكسي هيموغلوبين إلى اليمين .

ثانيا:فقرالدم الانحلالي المرتبط بعوز أنزيم الغلوكوز-6-فسفات ديهيدروجيناز.

1- الفيزيولوجيا لمرضية

يعد الغلوكوز-6-فسفات ديهيدروجيناز أنزيم مفتاحي في تحطم الغلوكوز وفق مسلك السكاكر الخماسية، والذي يؤدي إلى إنتاج مركب NADPH الذي ي يلعب دور تميم لأنزيمة الغلوتايون ريدوكتاز. ويتوسط الأنزيم الأخير إرجاع الغلوتاتيون الذي يقي بدوره أكسدة الهيموغلوبين بفعل المواد الدوائية والغذائية والإنتانية ،والتي تعمل على تخرب الهيموغلوبين وترسبه في الكرية الحمراء على شكل أجسام هايتز .

يسبب عوز الأنزيم فقر دم انحلالي يورث كصفة قاهرة غير كاملة النفوذية على الصبغي الجنسيX. يصيب المرض الذكور بشكل خاص، ويكثر انتشاره بين

الزنوج ويشاهد أيضا لدى سكان حوض المتوسط (سوريا واليونـــان وإيطاليـــا). وينتشر المرض بوتيرة عالية لدى الأشخاص المـــصابين بـــنقص اللـــونين الأحمـــر والأخضر، الأمر الذي قد يكون على علاقة بتقارب موقع هذه المورثـــات علـــى الصبغي الجنسي X.

2-الأعراض والعلامات السريرية

لايبدي معظم المصابين بعوز أنزيم G6PD أية أعراض في الحالة الـــسوية لأن كمية ضئيلة من الأنزيم تكفي عادة للحفاظ على سلامة الكرية ووظيفتها. وتظهر النوبات الانحلالية بعد التعرض للعوامل المؤكسدة على اختلاف أنواعها كالأدوية (البريماكين ومركبات الساليسيلات والسلفاميدات والفيتامينK)،أو تناول بعض الأطعمة مثل الفول الأخضر أو المطبوخ ،أوحتى استنشاق غبار الطلع لهذا النبات، ويعرف انحلال الدم في هذه الحالة بالفوالFavism. وتلاحظ نوبات الإنحـــلال بعد عدة أيام من الإصابة الإنتانيةولدى بعض الأشخاص الذين يتناولون النفتـــالين (كرات العث). وقد لوحظ ارتباطا شديدا بين نقص G6PD وفقر الدم المنجلي لدى مختلف الشعوب .وتبين أن فقر الدم الانحلالي الخلقي غير المكـــور وبعـــض يرقانات الوليد غير المرتبطة بعدم توافق الزمر الدموية أو اعتلالات الهيموغلـــوبين تكون على علاقة بنقصG6PD .أضف إلى ذلك فإن الأشخاص المصابين بعوز G6PD يقاومون الإصابة بداء الملاريا. وتختلف شدة النوبة الانحلالية من مريض إلى آخر ،والتي تتجلى عموما بآلام بطنية وظهرية وغثيان وصداع وترفع حروري، وظهوراللون اليرقاني، إضافة إلى تغير لون البول الذي يصبح غامقا.

3-التشخيص المخبري

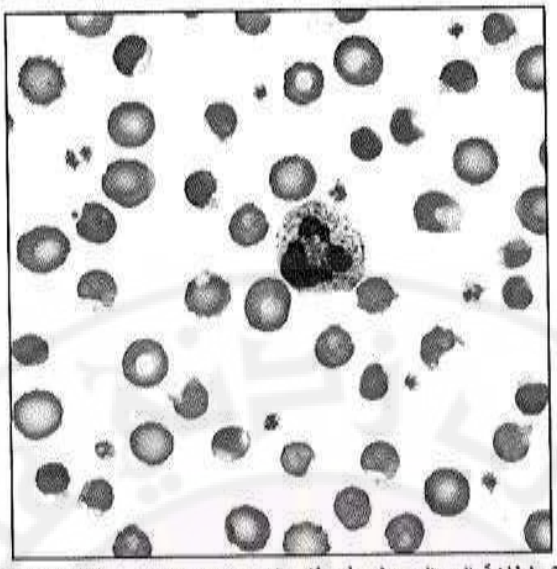
يعتمد التشخيص المخبري على كشف نقص G6PD، وتحري أجسام هايتز.

أ- كشف نقصG6PD : يمكن الكشف عن فعالية G6PD بصورة مباشرة عن طريق قياس تغير الامتصاصية المحدث بإرجاع مركب NADP.

ويمكن التحري عن فعالية G6PD بطرق بسيطة غير مباشرة ، وخاصة لدى عدم توفر الأجهزة الدقيقة ،وحيث الحصول على نتائج دقيقة جدا غير مطلوب كما في المناطق النائية .ومن هذه الطرائق نذكر اختبار زمن إزالة اللون باستعمال زرقة الكريزل اللماعة لموتولسكي Motulsky,s brilliant cresyl blue حيث يكون زمن إزالة اللون طويلا لدى الأشخاص المصابين بعوز G6PD .وكذلك اختبار إرجاع الميتهيموغلوبين بوجود زرقة الميتيلين ثم قياس نسبة الإرجاع بالنظر المباشر أو باستخدام الأجهزة، حيث تكون درجة الإرجاع أقل في حالة نقص G6PD.

ب- تحري أجسام هايتز داخل الكريات بعد إضافة مادة مؤكسدة مثل الفينيل هيدرازين Phenyl hydrazine، وحضن الدم مع حجم مماثل من ملون زرقة كريزيل اللماعة، وفحص اللطاخة الدموية. ويعد الاختبار إيجابيا عندما تكون نسبة الكريات التي تتشكل فيها أجسام هايتز أكثر من 40٪.

ت- يظهر فحص اللطاخة الدموية كريات حمر سوية الصباغ إلى جانب كريات متعددة الصباغ وكريا ت كروية وشدفية وشائكة. وتتضمن الكريات البيض العدلة الحبيبات السامة(الشكل8-3).



الشكل8-3: لطاخة الدم المحيطي في فقر الدم بعوز الغلوكوز 6 فسفات ديهيدروجيناز

ويعتمد العلاج على شدة النوبة الانحلالية فالنوبات الخفيفة لا تحتاج إلى معالجة لأن الأعراض تزول تلقائيا، أما النوبات الشديدة فتعالج بنقل الدم الطازج، وتنبيه المريض إلى لزوم الابتعاد عن العوامل المؤكسدة.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل السابع

فقر الدم الانحلالي المرتبط باعتلالات الهيموغلوبين

تصنف اضطرابات الهيموغلوبين المؤدية إلى فاقات دموية في ثلاث مجموعات:

- الاضطرابات الكيفية في واحدة أو أكثر من سلاسل الغلوبين، حيث يرتبط الاعتلال بخلل بنية السلاسل الببتيدية نتيجة استبدال أحد الحموض الأمينية السوية لأحدى سلاسل الغلوبين بحمض أميني آخر، كما في الهيموغلوبينات S, C, D ,E .
- الاضطرابات الكمية في واحدة أو أكثر من سلاسل الغلوبين، وينجم الاعتلال عن نقص اصطناع سلسلة ببتيدية واحدة أو أكثر في جزيء الهيموغلوبين كما في التلاسيميا Thalassemia.
- الاضطرابات المشتركة في سلاسل الغلوبين، وينجم الاعتلال عن اشتراك الاضطرابات الكمية والكيفية معا في السلاسل الببتيدية لجزيء الهيموغلوبين ، كما في التلاسيميا المنحلية بيتاSickle-Beta Thlassemia.

وتجدر الإشارة إلى أن الاضطرابات الكمية أو الكيفية في السلاسل الببتيدية تغير الكثير من خصائص الهيموغلوبين وتكسبه صفات جديدة من أهمها التغير في الشحنة الكهربائية التي تتجلى بحركية غير نظامية أثناء الرحلان الكهربائي، وتغير الطيف الامتصاصي الضوئي ، وكذلك ازدياد أو نقص الألفة للأكسجين، إلى جانب تغيرات أخرى مثل عدم استقرار جزيء الهيموغلوبين الذي يترسب بعد التسخين وانخفاض نسبة الانحلال وارتفاع تركيز الميتهيموغلوبين.

أولا- الاضطرابات الكيفية

يصنف ضمن هذه المجموعة اعتلالات الهيموغلوبين S(HbS) والهيموغلوبين C(HbC) والهيموغلوبينE(HbE) إلى جانب عدد من الاضطرابات الأخرى في بنية الهيموغلوبين.

1-فقر الدم المنجلي Sickle cell anemia

أ- الفيزيولوجيا المرضية

فقر الدم المنجلي مرض وراثي ينقل كصفة وراثية قاهرة ،ينتشر بكثرة في المناطق الاستوائية الأفريقية، ويكون أقل انتشارا في دول الحوض المتوسط(سوريا، قبرص، ،اليونان). ويتصف المرض بوجود هيموغلوبين شاذ يعرف بالهيموغلوبين S ،ينجم عن استبدال الحمض الأميني الغلوتاميك بالحمض الأميني الفالين في الموقع السادس من السلسلة بيتا (الشكل6-3).

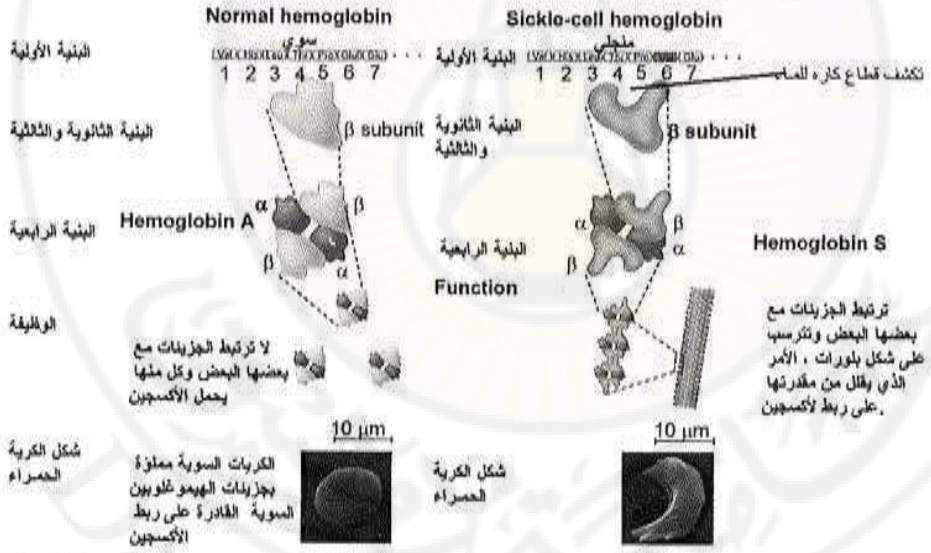


Figure 5.21

الشكل6-3: مقارنة بين الهيموغلوبين المنجلي والهيموغلوبين السوي

ويتصف الهيموغلوبين S بأنه يأخذ شكلا هلاميا لزج لدى عوز الأكسجين (انخفاض الضغط الجزئي للأكسجين) ، ممايفقد الكرية شكلها الكروي مقعر الوجهين، ويأخذ الشكل الهلالي (المنجلي) .وإلى جانب قصر عمر الكريات المنجلية وتخربها في النسيج الشبكي البطاني، فإنها تصبح قاسية وتلتصق إلى بعضها مشكلة خثرات تعمل على سد الأوعية الشعرية وإحداث نقص تأكسج موضعي، يحدث بدوره زيادة في نزع الأكسجين وازدياد تمنجل الكريات . وتؤدي هذه الحلقة المميتة إلى توسع الأحتشاء المسبب بانسداد الأوعية ،وهو السبب المباشر الأول للمرضية والوفاة في فقر الدم المنجلي.

ينتج الهيموغلوبين S عن طفرة تصيب المورثة المسؤولة عن اصطناع السلسة بيتا ويمتلك كل فرد مورثتي مسئولتين عن اصطناع السلسلة بيتا، أحداهما من الأب والأخرى من الأم. ويتم توريث شذوذات الهيموغلوبين بمافيها الهيموغلوبين S بحسب قانون مندل ، وهذا الشكل يمكن تمييز شكلين من فقر الدم المنجلي : متماثلي اللواقح HbSS ،وهو مايعرف بفقر الدم المنجليSickle cell anemia ، ومتخالفي اللواقح HbSAالذي يعرف بالصفة المنجليةSickle cell trait.

ب – أعراض فقرالدم المنجلي (متماثل اللواقح) وعلاماته

تظهر الأعراض بعد الشهر السادس من العمر عندما يحل الهيموغلوبين المنجلي(HbS) مكان الهيموغلوبين الجنيني(HbF)، حيث تظهر أعرض فقر دم مزمن مع لون يرقاني مرافق لفرط انحلال الكريات إلى جانب أعراض سوء النمو التي تتجلى بتبدلات عظمية ونقص تكلس في العمود الفقري تكون سببا في القزامة . وبسبب انسداد الشرايين الصغيرة احتشاءات في مختلف أعضاء الجسم ،كعظام اليد ورؤوس العظام الطويلة والرئة والعينين والكبد والكلى والدماغ، والتي ترافق بنوبات ألمية ، ويتضخم الطحال الذي يصاب بالإنتان والضمور بسبب الاحتشاءات المتكررة مع ميل للإصابة بالأخماج الخطيرة. وتتشكل تقرحات جلدية في ناحية الطرفين السفليين إلى جانب

تشكل الحصيات الصفراوية بسبب فرط الانحلال. وتزداد شدة المرض إثر تثبيط تكون الحمر بسبب الخمج وعوز حمض الفوليك.

ث -الموجودات المخبرية

- انخفاض تركيز الهيموغلوبين الذي يصل لحدود 3ملغ/100مل أثناء النوبات الانحلالية إلى جانب انخفاض الهيماتوكريت (18-30٪).
- يرتفع تركيز كل من حديد وفيريتين المصل إلى جانب ارتفاع تركيز البيليروبين غير المباشر.
- يسجل انخفاض سرعة التثفل بسبب ازدياد لزوجة الدم.
- يظهر فحص اللطاخة الدموية كريات منجلية إلى جانب كريات هدفية وكريات حديدية وأجسام هول-جولي وطلائع الكريات الحمر، وترتفع نسبة الشبكيات.
- يظهر اختبار الرحلان الكهربائي وجود الهيموغلوبين S بنسبة 75-95٪ والهيموغلوبين F بنسبة5-15٪ والهيموغلوبين A2 بنسبة 2-3٪ مع غياب تام للهيموغلوبين A.
- ايجابية اختبار التمنجل.

ح- العلاج

تعتمد المعالجة على الوقاية من النوبات الانحلالية والألمية ومعالجة مضاعفاتها من خلال أعطاء اللقاحات والمضادات الحيوية عند حدوث الخمج، وتجنب الركودة الدموية المسببة بالبرد والألبسة الضيقة، ومعالجة حالات القيء والاسهال والتحفاف لتجنب ازدياد لزوجة الدم . و يعطى المريض مانعات التخثر والمسكنات لتخفيف الألم إلى جانب حمض الفوليك لتجنب فقر الدم العرطل ، ويعمد إلى تبديل الدم الجزئي، أو نقل الدم الطازج في الحالات الاضطرارية. وتتم الوقاية من المرض بتجنب تزاوج حاملي مورثة الهيموغلوبينS.

خ-الصفة المنجلية Sickle cell trait(HbSA)

تنتشر الصفة المنحلية بكثرة في أفريقيا الوسطى حيث تصل نسبة الإصابة إلى زهاء 30٪ ، ولايعاني الأشخاص حاملو الصفة المنحلية من أي أعراض عادة، ويظهر الدم طبيعيا، ولكنهم يتعرضون للخطورة لدى انخفاض توتر الأكسجين بشدة كما هو لدى ركوب الطائرات غير مكيفة الضغط، أو أثناء التخدير بمزيج غازي قليل الأكسجين،وقد يعاني حملة الصفة المنحلية من نوبات ألمية واحتشاء في الطحال مع انخفاض المقدرة على تركيز البول. وتظهر الفحوصات المخبرية ايجابية اختبار التمنجل (ظهور الكريات المنحلية لدى إضافة كاشف مرجع يستهلك الأكسجين مثل Sodium metabisulfite. ويتأكد التشخيص بالرحلان الكهربائي للهيموغلوبين الذي يظهر وجود الهيموغلوبين S بنسبة أقل من 50٪.

2- الهيموغلوبينC

ينجم الهيموغلوبينC عن طفرة وراثية يتم بموجبها استبدال الحمض الأميني الغلوتاميك بالحمض الأميني الليزين في الموقع السادس من السلسلة بيتا. ويكون المرض لاعرضيا عند متخالفي اللواقح(HbAC)، أما الشكل متماثل اللواقح(HbCC) فيحدث فقر دم انحلالي خفيف مترافق مع ضخامة طحالية. ويظهر فحص اللطاخة كريات هدفية وميل الهيموغلوبين لتشكيل البلورات داخل الكريات ولاسيما في وسط مفرط التركيز. ويتم تأكيد التشخيص بالرحلان الكهربائي حيث يكون للهيموغلوبينC حركية خاصة. ولايوجد لهذا المرض أي علاج.

3-الداء المنجلي بالهيموغلوبين C(HbSC)

ينجم فقر الدم المنحلي بالهيموغلوبينC عن إصابة أحدى السلاسل بيتا بالطفرة S وإصابة السلسة الأخرىبالطفرةC، وينتج عن التقاء المورثتين فقر دم خفيف أو متوسط الشدة يترافق عادة بضخامة طحالية مع نوبات ألمية واحتشاءات واحتمال حصول مضاعفات عينية بما فيها خثارات الشبكية وانفصالها، إضافة إلى خطر البيلة الدموية

الناجمة عن احتشاء اللب الكلوي. ويظهر فحص اللطاخة الدموية كريات هدفية إلى جانب بعض الأشكال المنحلية المدورة.

4- الهيموغلوبين E (HbE)

ينجم الهيموغلوبين E عن طفرة وراثية يتم بموجبها استبدال الحمض الأميني الغلوتاميك بالحمض الأميني الليزين في الموقع 26 من السلسلة بيتا. ويصادف الهيموغلوبين E في جنوب شرق اسيا ، وقد يكون لاعرضيا حتى في الحالات متماثلة اللواقح ،ويتم تشخيصه بالرحلان الكهربائي حيث يمتلك حركية خاصة.

5- هيموغلوبين كونستانت سبرينغ HbConstant spring، ينجم هذا الهيموغلوبين عن إضافة 31 حمض أميني إلى نهاية السلسلة ألفا. ومن الناحية السريرية تشبه الصورة الدموية مثيلتها في اعتلال الهيموغلوبين H.

6- هيموغلوبين ليبور HbLepore: ينجم هيموغلوبين ليبور من تشارك في السلسلة حيث يكون نصف السلسلة دلتا ونصفها الآخر بيتا نتيجة التصالب في الصبغيات. وتشبه الصورة الدموية الصفة التلاسيميةبينما يظهر الرحلان الكهربائي أن هيموغلوبين ليبور الذي تبلغ نسبته نحو6-15 ٪ ،يرحل على مكان مماثل لمكان الهيموغلوبين S وA2.

7- الهيموغلوبينات غير المستقرة

لقد ثبت وجود 65 نوعا من الهيموغلوبينات غير المستقرة أو غير الثابتة التي تتصف ترسبها لدى تسخين محلول الدم بلطف(50 درجة مئوية) . وتنجم هذه الهيموغلوبينات الشاذة إما عن استبدال حمض أميني واحد في السلسلة بيتا ،أو فقدان حمض أميني واحد أو أكثر من السلسلة بيتا. وتسبب الهيموغلوبينات غير المستقرة فقر دم انحلالي خلقي مختلف الشدة، ويترافق عموما بمشتملات من الهيموغلوبين المترسب (أجسام هايتز) . وتتعرف خلايا النسيج الشبكي على الكريات المحتوية على هذه المشتملات، فتقوم بتخليصها من الحطام داخل الخلوي (التوهد) أو تخريبها. ونظرا

لتفاوت عدم ثبات هذه الهيموغلوبينات يحصل تفاوت أيضا في درجة الانحلال ،فبينما لاتسبب بعض الهيموغلوبينات انحلالا إلا لدى توفر عامل مؤكسد(تناول الأدوية) كما في هيموغلوبين زيورخ، يسبب هيموغلوبين هامرسميث انحلالا مستمرا وتخربا تلقائيا للكريات. وتكتشف الحالات الشديدة من الإصابة في سن الرضاعة المتأخرة أو في سن الطفولة الباكرة ،حيث يترافق المرض بلون يرقاني وضخامة طحالية وبول داكن بسبب تحطم الهيموغلوبين.

يظهر فحص اللطاخة الدموية كريات حمر سوية الشكل مع نقص صباغ خفيف وترقط أساسي. وفي بعض الحالات تبدو الكريات وكأنها قضمت من طرفها وأفرغت منها أجسام هايتز. ويزداد عدد أجسام هايتز وحجمها بعد استئصال الطحال. ويتم تأكيد فقر الدم باختبار التمسخ الحراري الذي يظهر ترسب الهيموغلوبين في درجة حرارة 50مئوية، وكذلك باختبار الرحلان الذي يظهرحركية غير نظامية لما نسبته 30٪ من الهيموغلوبين، إلى جانب شذوذ منحنى تفكك الأكسي هيموغلوبين.

تكون معالجة المرض داعمة بالدرجة الأولى ، وتتمثل بنقل الدم في الانحلال الشديد وتجنب الأدوية المؤكسدة وإعطاء حمض الفوليك واستئصال الطحال .

8-الهيموغلوبينات ذات الألفة العالية للأكسجين

يوجد أكثر من 20 نوعا من الهيموغلوبينات شديدة الألفة للأكسجين، منها هيموغلوبينات شيزابك ،باكيما، كمبسي،مالمو...إلخ. ويكون الأشخاص المصابون لاعرضيين، ولايبدون موجودات فيزيائية مزعجة باستثناء حمرة الوجه. ويرتبط ذلك بكثرة الحمر نتيجة صعوبة تخلي الهيموغلوبين عن الأكسجين وأثر ذلك في ازدياد انتاج مكون الحمر. ويمكن تأكيد التشخيص باظهار ألفة الدم الزائدة للأكسجين، وكذلك وجود هيموغلوبينات ذات حركية شاذة بالرحلان الكهربائي.

9-الهيموغلوبينات M

تنجم الهيموغلوبينات M عن استبدال الحمض الأميني الهستيدين في السلسلة ألفا أو السلسلة بيتا بالحمض الأميني التيروزين وينتج عن ذلك خمسة أنواع من الهيموغلوبينات(هايدبارك،بوسطن، أيويت،ميلواكي، ساسكاتون) ذات أطياف أمتصاص شاذة نتيجة أكسدة الحديد في زمرة الهيم المرتبطة بالسلسلة الشاذة. وتسبب هذه الهيموغلوبينات شكلا نادرا من الزراق الخلقي العائلي، ويكون المرضى لاعرضيين ولايحتاجون للمعالجة.

ثانيا- الاضطرابات الكمية

تشمل الاضطرابات الكمية مجموعة من الاعتلالات الدموية الخلقية(الوراثية)التي تنقل كصفة جسمية متنحية ، وتتميز بقصور إنتاج واحدة أو أكثر من سلاسل الهيموغلوبين، وتفضي إلى فقر دم صغير الكريات ناقص الصباغ، و تعرف بالتلاسيميا. ويميز للتلاسيميا نوعان : التلاسيميا بيتا(β) والتلاسيميا ألفا(α).

1-التلاسيميا بيتا Beta Thlassemia

أ- الفيزيولوجيا المرضية

تنجم التلاسيميا بيتا عن نقص أوغياب إنتاج السلاسل بيتا ، وما ينتج عن ذلك من تناقص أوغياب للهيموغلوبين$A(HbA=\alpha2\beta2)$، الذي يحل محله الهيموغلوبين الجنيني $HbF(\alpha2\gamma2)$ الذي يتميز بألفته العالية للأكسجين وإحداثه نقص أكسجة نسيجية. وتترافق التلاسيميا بيتا بازدياد تشكل السلاسل ألفا التي تترسب وتشكل مشتملات ضمن الكريات الحمر وأرومانها ، مما يؤدي إلى تخربها ضمن النقي أو الطحال. وتورث التلاسيميا بيتا كصفة جسمية متنحية ،وهي شائعة الانتشار في حوض البحر الأبيض المتوسط، ويميز منها شكلان : التلاسيميا الكبرى والتلاسيميا الصغرى.

ب-التلاسيميا بيتا الكبرى

تعرف التلاسيميا بيتا الكبرى بفقر دم كولي Cooley وهو من أشد أنواع فقر الدم الانحلالي الخلقي، حيث يرث الوليد(متماثل اللواقح) الصفة بيتا من كلا الأبوين (متخالفي اللواقح). ونتيجةاختلال التوازن في تكوين سلاسل الهيموغلوبين تسبب التلاسيميا درجات متفاوتة من انحلال الدم و تكون الحمر غير المجدي .

ت-الأعراض والتظاهرات السريرية.

تظهر الأعراض السريرية بعد الأشهر الأربعة الأولى من الولادة عندما يحدث التحول من إنتاج الهيموغلوبين الجنينيF إلى إنتاج الهيموغلوبين A، واستبدال السلاسل γبالسلاسل β. وقد يتأخر ظهور الأعراض عدة أشهر وحتى عمر السنتين. وتشمل التظاهرات السريرية بالإضافة للشحوب واللون اليرقاني ، وتأخر التطور الجسمي والجنسي، تبدلات عظمية مختلفة أهمها ضخامة الوجنتين التي تعطيه سحنة السنجاب الأمريكي(السحنة المنغولية). وتظهر الصور الشعاعية اتساع المسافة التي يشغلها نقي العظم بين الصفائح العظمية للجمجمة بسبب فرط نشاط النقي. وتظهر أعراض انضغاطية بسبب تضخم الطحال والكبد إلى جانب ضخامة قلبية بسبب الفاقة الدموية المزمنة، وتتشكل الحصيات الصفراوية نتيجة ارتفاع تركيز البليروبين، ويعاني المريض من مضاعفات مختلفة بسبب تراكم الحديد في الأنسجة.

ث-الموجودات المخبرية

- ينخفض تركيز الهيموغلوبين الذي قد يصل لحدود2-3 غ/100مل
- ينخفض مستوى الهيماتوكريت عن 20٪ ، وتنخفض المشعرات الدموية المتمثلة بحجم الكرية الوسطي MCV ،و ومحتوى الكرية الوسطي من الهيموغلوبينM.C.H ،وتركيز الهيموغلوبين الوسطيMCHC.
- تظهر لطاخة الدم المحيطي كريات حمر صغيرة الحجم ناقصة الصباغ مع وجود بعض الكريات الهدفية والكريات الحمر المنواة وأشلاء متناثرة للكريات احمر.

- زيادة معتدلة في نسبة الشبكيات(4-10٪) ، مما يشير إلى قصور استجابة النقي.
- يرتفع تركيز البيليروبين غير المباشر ، ويظهر مولد اليوروبيلين في البول
- يرتفع حيد المصل والفيريتين بشكل تدريجي.
- يظهر اختبار الهشاشة الكروية ازدياد المقاومة الحلولية للكريات الحمر.
- يظهر الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين أن نسبة الهيموغلوبين الجنيني(HbF) تبلغ نحو95-99٪ في حال الغياب التام للسلاسل بيتا،ونحو20-80٪ في حال نقص هذه السلاسل. أما نسبة الهيموغلوبينA2 فتكون أقل من 6٪ ونسبة الهيموغلوبين A تتراوح بين الصفر و1٪ لدى الغياب التام للسلاسل بيتا ومتغيرة بحسب نسبة الهيموغلوبين F لدى نقص إنتاج هذه السلاسل.

خ-العلاج

تعتمد المعالجة على نقل الدم كل أربعة أسابيع للتغلب على أعراض فقر الدم ونقص النمو وتأخر البلوغ، ولوضع النقي في حالة راحة، لتجنب التشوهات العظمية وفرط نشاط الطحال ، وتضخم الكبد المرتبطة بفرط النقي غير المجدي. كما تتطلب المعالجة التخلص من الحديد والوقاية من تراكمه في النسج ، والذي يمكن أن يسبب أذية الكبد والقلب وأعضاء هامة أخرى ، والتسبب بالوفاة في سن العشرين. وتستخدم مركبات الديسفيرال(Desferioxamin) في استخلاب الحديد وطرحه من الجسم. ويلجأ إلى استئصال الطحال بهدف التقليل من نقل الدم وإنقاص ترسب الحديد إلى جانب زرع نقي العظم لدى وجود متبرع متوافق.و يعطى المريض حمض الفوليك والفيتامين C كعلاج داعم.

ح -التلاسيميا بيتا الصغرى

يعد الأشخاص المصابون بالتلاسيميا الصغرى متخالفي اللواقح من الناحية الوراثية . فهم يمتلكون مورثة شاذة ومورثة طبيعية,أما من الناحية السريرية فهم صامتون وغير

عرضيين ،ولايحتاجون لمعالجة.لكن يجب أن يخضعوا لدراسة وراثية قبل الزواج للحيلولة دون تزاوج حاملي الصفة.وتظهر الفحوصات المخبرية لحاملي الصفة انخفاضا بسيطا في تركيز الهيموغلوبين(11-12 غ/100مل)وارتفاع عدد الكريات الحمر(5.5 مليون كرية /ملم^3) إلى جانب انخفاض حجم الكرية الوسطي وهيموغلوبين الكرية الوسطي وتفاوتا في حجم الكريات وشكلها في الدم المحيطي . أما حديد المصل فيبقى ضمن الحدود الطبيعية مع ميل للارتفاع بشكل بسيط. ويظهر فحص الرحلان وجود الهيموغلوبين A2 بنسة 3.5-7٪ ويمكن للهيموغلوبين الجنيني التواجد بنسبة 1-3٪ في 50٪ من الحالات.

2-التلاسيميا ألفا a- Thalassemia

أ- الفيزيولوجيا المرضية

التلاسيميا ألفا نادرة نسبيا وتنتشر بالدرجة الأولى في اسيا الجنوبية والوسطى، .وتنجم التلاسيميا ألفا عن نقص أو غياب في اصطناع السلاسل ألفا لجزيء الهيموغلوبين ومن ثم يحدث نقص أو غياب للهيموغلوبينات الطبيعية التي يدخل في تركيبها السلاسل ألفا، وتتشكل هيموغلوبينات شاذة يدخل في تركيبها سلاسل أخرى لتعويض النقص . ويعتقد بأن اصطناع السلسلة ألفا يخضع لإشراف مورثتين محمولتين على نفس الصبغي الجسمي، وبالتالي يمتلك الشخص أربع مورثات في الخلية ،اثنتان من الأب واثنتان من الأم.ووفقا لدرجة الخلل في اصطناع السلاسل ألفا(غياب مورثة أو أكثر)يمكن للتلاسيما ألفا أن تأخذ أشكالا مختلفة تمتد بين حاملي الصفة الصامتين الذين يمتلكون مورثة سوية واحدة على الأقل، والمولود الميت الذي يتصف بغياب تام لاصطناع السلاسل ألفا بسبب فقدان المورثات الأربع.

ب-تظاهرات المرض

يمكن للمرض أن يتظاهر بالاشكال التالية:

- **استسقاء الجنين (الموه الجنيني)Hydrops fetalis** : وهي من أشكال التلاسيميا الشديدة التي لاتتوافق مع الحياة، وتنجم عن خلل المورثات الأربع كليا أوجزئيا وغياب تام لتشكل السلاسل ألفا. ويتميز هذا الاعتلال بفقر دم شديد يكون فيه الهيموغلوبين مكونا من أربع سلاسل غما ويعرف هيموغلوبين بارت(BartsHb(γ4،إلى جانب كمية ضئيلة من الهيموغلوبين (HbH(β4. وتورث هذه الحالة من أبوين متخالفي اللواقح(حاملي الصفة)، حيث يصاب المولود بالوذمة، وإذا لم يولد ميتا فإنه سيموت خلال الساعة الأولى من الولادة.
- **الهيموغلوبين H**: وهو فقر دم انحلالي يلاحظ لدى اليونانيين والصينين، وينجم عن نقص ثلاث من المورثات الأربع الخاصة بالسلسلة ألفا، ويورث المرض من أبوين متخالفي اللواقح.ويتميز الاعتلال بتشكل الهيموغلوبينH المكون من أربع سلاسل بيتا(HbH(β4 ،والذي يكون مستواه غير ثابت . وتميل السلاسل بيتا للترسب خارج الكريات، أو تشكل مشتملات داخل الكريات يمكن اظهارها بصبغة الكريزيل اللماعة. ويبدي المريض ضخامة طحالية أو كبدية . ويظهر فحص لطاخة الدم المحيطي كريات صغيرة، ونقص الصباغ إلى جانب كريات هدفية وكريات متفاوتة الحجم. ويتميز الهيموغلوبينH بحركية مميزة في اختبار الرحلان الكهربائي.
- **الصفة التلاسيمية ألفا**:تنجم الصفة التلاسيمية ألفا عن اضطراب مورثتين على الأرجح من المورثات الأربع ،وهي صامتة سريريا ،ويبدي فلم الدم صورة مشابهة للتلاسيميا بيتا الصغرى، أما تأكيد التشخيص فيتم بإظهار نقص السلاسل ألفا، وانخفاض النسبةα/β عن الواحد.

- **الصفة التلاسيمية ألفا الخفيفة**:وهي شكل خفيف من التلاسيميا ألفا شائع الانتشار لدى الهنود وشبه الجزيرة العربية وغرب أفريقيا. ويرجح أن تنتج هذه الحالة عن نقص إحدى المورثات الأربع .
- **التلاسيميا $\beta\delta$**: يتصف هذا الاعتلال بنقص إنتاج السلاسل بتا ودلتا. وتترافق هذه الحالة بفقر دم غير حاد عند متماثلي اللواقح ،حيث يتراوح مستوى الهيموغلوبين بين 9و12 غ/100مل ، ويظهر فلم الدم كريات صغرية، ويتألف هيموغلوبين المريض من الهيموغلوبين الجنيني مع غياب تام للهيموغلوبين A والهيموغلوبينA2.
- **اشتراك التلاسيميا ألفا والتلاسيميا بيتا**:تظهر هذه الحالة عندما يكون أحد الأبوين مصابا بالتلاسيميا ألفا والأخر مصابا بالتلاسيميا بيتا.ونظرا لكون تركيب نمطي السلاسل مثبطا بشكل متساو، فإن النسبةα/β تكون مساوية للواحد ،ولايوجد فائض في أي من نمطي السلاسل، وتترافق هذه الحالة عموما بفقر دم خفيف نسبيا.

ثالثا–الاضطرابات المشتركة

تشمل الاضطرابات المشتركة الاعتلالات الناجمة عن تشارك الاضطرابات الكمية والاضطرابات الكيفية في سلاسل الهيموغلوبين. وتعد التلاسيميا بيتا المنحلية من أهم هذه الاعتلالات سريريا.ينجم هذا المرض عن وراثة الصفة المنحلية من أحد الأبوين والصفة بيتا من الأب الآخر. وهو يفضي إلى فقر دم انحلالي خلقي مختلف الشدة يصادف عادة عند سكان البحر الأبيض المتوسط وسكان افريقيا الوسطى.و يترافق المرض بضخامة طحالية في70٪ من الحالات، ويمكن مشاهدة كافة مظاهر انسداد الأوعية الملاحظة لدى المنحليين إلا أن النوبات الألمية أقل حدوثا وأقل شدة. ويظهر فحص لطاخة الدم المحيطي كريات صغرية ناقصة

الصبغة مع تعدد اللون إلى جانب كريات هدفية وكريات مرقطة وأحيانا كريات منحلية. تتراوح نسبة الهيموغلوبين S بين60و90٪ والهيموغلوبين F بين10و30٪ ،فيما تبلغ نسبة الهيموغلوبينA نحو10-30٪ عندما تكون المورثة بيتا قادرة على إنتاج بعض سلاسل الهيموغلوبينA. أما لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى المنحلية فيغيب تماما الهيموغلوبين A ، وبالتالي يصعب تمييز هذه الحالة عن فقر الدم المنحلي متماثل اللواقحHbSS.ولايحتاج أغلب المرضى لعناية طبية دقيقة أو معالجة نوعية ، وقد يكون استئصال الطحال مفيدا إذا كان يحتجز كميات هامة من الكريات الحمر.

القصل الثامن

فقر الدم الانحلالي غير المرتبط بخلل تركيب الكريات الحمر

يرتبط انحلال الكريات بعوامل خارجية غالبا ماتكون مكتسبة ومرتبطة بمسببات مختلفة،مناعية ، فيزيائية ، حمجية ،فرط نشاط الطحال ،الأورام والأمراض الجهازية.

أولا:فقر الدم الانحلالي المناعي

يصنف فقر الدم الانحلالي المناعي في مجموعتين رئيسيتين: الانحلال المناعي الذاتي، والانحلال المناعي بعدم توافق الزمر الدموية.

1-فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي Autoimmune hemolytic anemia

يتصف فقر الدم الانحلالي الذاتي بوجود أضداد ذاتية موجهة ضد الكريات الحمر صنفت في مجموعتين :الأضداد الساخنة والأضداد الباردة والتي تثبت على سطح الكريات الحمر ،مما يؤدي إلى تعرفها من قبل خلايا النسيج الشبكي البطاني لكل من الكبد والطحال وحدوث فرط انحلال دموي.

أ- فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي بالأضداد الساخنة

يتصف هذا المرض بوجود الأضداد الساخنة من نوع IgG ،والتي تكون فعالة في درجة حرارة الجسم(37 درجة مئوية) .ويحصل الانحلال بسبب تعرف خلايا النسيج الشبكي البطاني للطحال على الكريات المغلفة بهذه الأضداد. ويكون الانحلال أكثر شدة عندما يترافق وجود الغلوبولينات المناعية G(IgG) إلى جانب أحد بروتينات المتممة(C3) على سطح الكريات الحمر.

مسببات المرض وتظاهراته

إن وجود الأضداد الساخنة وانحلال الدم يكون بدئيا مجهول السبب في 50٪ من الحالات أو ثانويا مرافقا لبعض الأمراض التي تؤثر على الجملة الناعية،مثل الابيضاض اللمفاوي المزمن، والذئبة الحمامية المنتشرة والأورام اللمفاوية، وأورام المبيض والتيموس. ويمكن للانحلال المناعي أن يحدث لدى تناول ثلاثة أنواع من الأدوية لكل منها آلية عمله الخاصة وتشمل:

- تناول ألفا ميتيل دوبا الذي يحدث فقر دم انحلالي مناعي مشابه لذلك المحدث بالأضداد الساخنة .
- تناول البنسيلين والصادات الحيوية المشابهة والتي تتحد مع سطح الكريات الحمر محرضة تشكل أضدادا نحو معقد الكرية –الدواء.
- تناول الأدوية التي تشكل معقدات مع بروتينات المصورة محرضة تشكل أضداد ومن ثم يتم تثبيت معقد الدواء-البروتين- الضد على سطح الكريات الحمر أو الصفيحات مورطا إياها في حدثيات تخريبية بتثبيت المتممة على أساس المتفرج البريء. ويكون هذا النوع من الانحلال قليل المشاهدة رغم أن الأدوية المسببة له شائعة الاستعمال مثل الكينين والفيناستين والسلفوناميدات، ومختلف قاتلات الحشرات.

يحدث فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي بالأضداد الساخنة في كل الأعمار وتكون نسبة الإصابة لدى الإناث أعلى من الذكور وهي أكثر شيوعا لدى الكهول من الشباب. وتتباين سيرورة المرض وشدته من فقر دم انحلالي خفيف مع كمية قليلة من الأضداد إلى فقر دم انحلالي صاعق قد يكون مميتا يتميز بوجود كمية كبيرة من الأضداد . ويترافق المرض بأعراض سريرية تشتمل علىضخامة الكبد أحيانا وترفع حروري مع آلام بطنية لدى بعض المرضى , ويحدث عادة خثار في الأوردة وبخاصة أوردة الساق العميقة .

الموجودات المخبرية

- إيجابية اختبار كومب المباشر في الأشكال الخفيفة ،أما في الأشكال الشديدة فيكون كل من اختبار كومب المباشر وغير المباشر إيجابيا لل IGg ،وكذلك لC3 .
- ينخفض مستوى الهيموغلوبين إلى مستوى 7ملغ/100مل، و يرتفع تركيز البليروبين، وينخفض مستوى الهبتوغلوبين. وتترافق الحالات الشديدة بظهور الميتهيموالبومين وبيلة هيموغلوبينية.
- يظهر فحص اللطاخة الدموية كريات صغرية مكورة ، وترتفع نسبة الشبكيات إلى حدود 30٪، وقد يشاهد نقص في الصفيحات.

العلاج

يعتمد العلاج على انقاص الأضداد وتخفيض تخرب الكريات من خلال إعطاء الستيروئيدات القشرية بتراكيز كبيرة(البردنيزولون 1ملغ/كغ/يوم)، والتي تثبط تشكل الأضداد وتعرفها من قبل خلايا الجملة الشبكية البطانية. و يجب استبعاد الأدوية المعروفة بإحداثها للانحلال المناعي. وفي الحالات الشديدة يعمد إلى نقل الدم. أما استئصال الطحال فيلجأ إليه عندما لايتحمل المرضى المعالجة بالستيروئيدات، وذلك لتجنب حدوث خثرات مميتة بسبب ارتفاع عدد الصفيحات بعد العملية.

ب- الانحلال المناعي الذاتي المسبب بالأضداد الباردة

توجد الأضداد الباردة التي تكون فعالة في درجة حرارةمنخفضة تتراوح بين 4و24 درجة مئوية في مصول معظم الأشخاص الأسوياء بتراكيز بسيطة . إلا أن هذه الأضداد يمكن أن تسبب انحلالا دمويا لدى ارتفاع تركيزها في درجات الحرارة المنخفضة يكون على علاقة بتراص الكريات إلى جانب انحلالها بتثبيت المتممة C3في حالتين اثنتين:

- الانحلال بالأضداد الباردة من نمط الغلوبولينات المناعية M(IgM) والموجهة نحو المستضد _I على سطح الكريات الحمر . وتحدث هذه الحالة تلقائيا في

درجات الحرارة شديدة الانخفاض من جراء تراص الكريات وانحلالها وسد الأوعية الدموية في أجزاء الجسم المعرضة للحرارة المنخفضة مثل أصابع اليدين والقدمين والأنف والأذنين التي تصاب بالزراق مع حس النمل والخدر. وتعالج تظاهرات هذا المرض باتخاذ الإجراءات التي تمنع التعرض للبرد وتدفئة المريض. وغالبا مايرافق الانحلال المزمن الأمراض اللمفية التكاثرية (اللمفومات) ، وهناك أنواع انتقالية ترافق الإصابة بالمفطورة الرئوية وفرط الوحيدات الخمجي والتي تعالج بمكافحة السبب وإعطاء الستروئيدات.

- الانحلال بالأضداد من نمط الغلوبولينات المناعية G(IgG) والموجهة نحو المستضد Pعلى سطح الكريات الحمر. وتعرف هذه الحالة بالبيلة الهيموغلوبينية البردية الإنتيابية.وتثار الهجمات بالتعرض للبرد وتترافق ببيلة هيموغلوبينية إلى جانب ألم في الظهر والساقين والبطن ،ويكون المرضى لاعرضيين في الفترات بين الهجمات. وبينما لاتوجد علاجات نوعية للحالات الأولية، فإن الحالات الثانوية المرافقة للحصبة والنكاف تشفى بشفاء المرض.

2-فقر الدم الانحلالي المناعي بعدم توافق الزمر الدموية

يحدث انحلال الدم إما بسبب عدم توافق الزمر الدموية أثناء نقل الدم بين المعطي والأخذ، أوعدم توافق الزمر الدموية بين الأم والجنين(انحلال الدم عند الوليد).

أ- انحلال الدم المناعي أثناء نقل الدم: تنجم الفاقة الانحلالية بسبب عدم توافق بين زمرة المعطي وزمرة المتلقي بالنسبة للمجموعة ABO أو المجموعةRh.

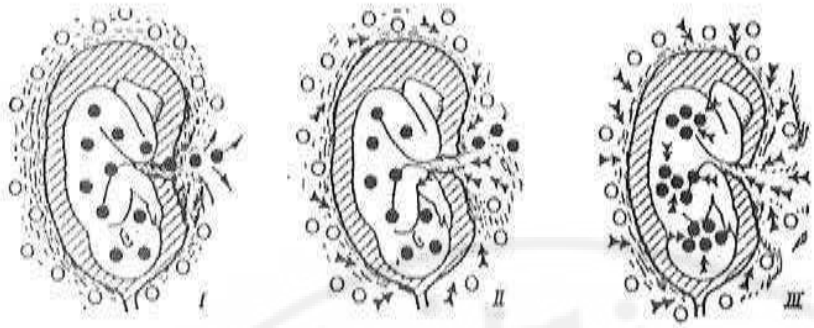
يؤدي عدم توافق زمرة المعطي والمتلقي بالنسب للمجموعةABO إلى انحلال دموي حاد داخل الأوعية يترافق مع بيلة هيموغلوبينية ونقص حاد في الهبتوغلوبين والهيموبكسين وترفع حروري مع آلام و قلق وضجر وتبيغ الوجه ،إلى جانب تسرع التنفس وتسرع القلب والغثيان ثم تظهر موجودات القصور الكلوي.

أما عدم توافق زمرة المعطي والمتلقي بالنسبة للمجموعة Rh(معطي إيجابي ومتلقي سلبي) فيسبب انحلالا دمويا خارج الأوعية يبدي تظاهرات سريرية أقل شدة من تلك الملاحظة في الانحلال داخل الأوعية، حيث يصاب الشخص بالحمى والفتور والصدمةو نادرا مايترافق الانحلال ببيلة هيموغلوبينية أوقصور كلوي، وتتمثل الموجودات المخبرية بارتفاع تركيز البيليروبين غير المباشر.

ب- **انحلال الدم عند الوليد** . يحدث انحلال الدم عند الوليد بسبب عبور الأضداد من دم الأم إلى دم الجنين وتحريض حدثيات تراص كريات الجنين وانحلالها ،حيث يولد الطفل مصابا بفقر دم انحلالي مختلف الشدة ،يمتد من اليرقان الخفيف ، مرورا باليرقان الوخيم الذي يترافق بخلل عقلي، و حتى الموه الجنيني حيث يولد الطفل ميتا . وتنجم هذه الحالة إما عن عدم توافق الجملة Rh أو عن عدم توافق الجملةABO بين الأم وجنينها.

- **انحلال الدم عند الوليد بسبب عدم توافق الجملة Rh.**

تضم المجموعة Rh عددا من المستضدات (الأجسام المولدة للضد) على سطح الكريات الحمر، يعد المستضدDأكثرها شدة وأهمية. ويوصف الأشخاص لذين يملكون هذا المستضد بأنهم إيجابيو الريزوس، بخلاف الأشخاص الذين لايملكون هذا المستضد ويوصفون بأنهم سالبو الريزوس. ولايحتوي دم الأشخاص أيجابيو الريزوس أضدادا(راصات) موجهة نحو المستضد D ،إلا أن هذه الأضداد يمكن أن تتشكل بعد التماس الأول لدم إيجابي الريزوس مع دم سالب الريزوس. وتعمل هذه الأضداد على التفاعل مع المستضدات الموافقة على سطح الكريات الحمر مغيرة خواص غشائها، بحيث يمكن لخلايا النسيج الشبكي البطاني التعرف عليها في الطحال وتخريبها.



الشكل7-3:انحلال الدم المناعي لجنين إيجابي الريزوس لدى أم سلبية الريزوس

يحدث انحلال الدم عند الوليد بالتوصيف المذكور أعلاه عند حصول حمل لأم سلبية الريزوس بجنين إيجابي الريزوس، وعبور كريات الجنين إيجابية الريزوس إلى دم الأمم التي تحرض خلايا الجمل المناعية لديها على إنتاج الأضداد الموافقة(الشكل7-3). وتستطيع الأضداد المتشكلة في دم الأم العبور إلى دم الجنين محرضة حدثيات تراص، وتخرب كرياته الحمر.

وفي الحال السوية لايمكن لكريات الجنين العبور إلى دم الأم بسبب انفصال الدوران في المشيمة. لكن يمكن لهذه الكريات العبور إلى دم الأم وتحسيسه لدى تخرب أو إصابة الحاجز بين الدورانين ،و يحصل غالبا أثناء الولادة أو قبلها بسبب المرض أو التهديد بالإسقاط.

وعادة لايتأثر الحمل الأول لأم سلبية بجنين إيجابي الريزوس نظرا لقلة كمية الأضداد المتشكلة في دم الأم والقادرة على العبور إلى دم الجنين. فتحسيس الجهاز المناعي للأم يتطلب نحو40-120 يوما قبل أن يتم إنتاج الأضداد بشكل ملحوظ، ، كما أن الأضداد الأولى المتشكلة تكون من نمط الغلوبولين المناعي M (IgM)،وهي كبيرة الجزيء وغير قادرة على عبورالمشيمة. إلا أنه بمرور الوقت ينخفض معدل إنتاج الغلوبولين المناعي M ليحل محله الغلوبولين المناعيG(IgG) صغير الجزيء والقادر على عبور المشيمة. ولدى تكرار حمل الأم الممنعة

بجنين إيجابي الريزوس ،فإن الأضداد من نمط الغلوبولين G سوف تعبر إلى دم الجنين وتعمل على إثارة حدثيات التقاط الكريات وتخربها في الطحال، حيث يولد الطفل مصابا بفقر دم شديد يؤدي إلى الموت أحيانا.

- **تظاهرات المرض وتشخيصه.**

يولد الطفل شاحبا مصابا بفقر دم مع ضخامة كبدية وطحالية، و قد يحدث تضخم القلب والوذمات، أما إذا ولد الطفل ميتا فيكون متوزما وذا رأس كبير، وهو مايعرف بموه الوليد.

ولايصاب الوليد في الرحم باليرقان، إنما يظهر ذلك بعد يوم تقريبا من الولادة . فالجنين يتخلص من البليروبين الناتج عن تحطم الكريات الحمر بوساطة المشيمة، أما بعد الولادة فلايستطيع كبد الوليد ربط البيليروبين وطرحه بشكله المرتبط بسبب عدم قدرته على إنتاج الأنزيم الذي يتوسط هذه العملية. ويؤدي تراكم البيليروبين الحر (غير المرتبط) إلى ترسبه في مختلف أنسجة الجسم بما فيها خلايا الدماغ مسببا اضطرابات عصبية غير قابلة للتراجع، تتجلى بتخلف عقلي واضطرابات حركية. وتعرف هذه الحالة باليرقان النووي التي يمكن أن تكون مميتة في الحالات الشديدة . وإلى جانب انخفاض مستوى الهيموغلوبين وارتفاع مستوى البيليروبين يبدي فحص اللطاخة الدموية أرومات الكريات الحمر السوية بأعداد كبيرة ولذلك يعرف هذا المرض بداء أرومات الحمر الجنيني Fetalis Erythroblstosis.

- **تقييم شدة الإصابة والوقاية من المرض.**

يتم تقدير شدة المرض لدى الأم الحامل قبل الولادة من خلال معايرة الأضداد لدى الأم وتقدير كميتها، حيث يشير ارتفاع معدل الأضداد إلى إصابة الوليد وترتبط شدة الانحلال بمستوى الأضداد، و يمكن تحري إمكانية إصابة الطفل بالمرض من خلال بزل السائل الأمنيوسي ومعايرة مستوى البليروبين الذي يشير ارتفاعه عن المستوى الطبيعي إلى أن الوليد سوف يصاب بالمرض.

وللوقاية من المرض تعطى الأم التي تبدي اختبارا إيجابيا لوجود الأضداد، خلال 48-72 ساعة الأولى التالية للولادة أضدادا موجهة نحو المستضد D تعمل على تغليفه ،وتمنع تحسيس الجهاز المناعي لدى الأم.و يمكن لعدم توافق الزمرة الدموية الخاصة بالمجموعة ABO بين الأم وجنينها أن يلعب دور وقاية طبيعية إلى حد ما. فمثلا يمكن للراصات لدى أم زمرتها(-O) أن تتفاعل مع المستضدات الموافقة في كريات جنين زمرته(+A) أو(+B)، وتعمل على تخريبها قبل أن تتاح لها الفرصة الكاملة لتحسيس جهاز المناعة لدى الأم، وبخلاف ذلك فإن التوافق التام في الزمرة ABO بين الأم وجنينها سوف يزيد من احتمال التحسس وشدته.

- **العلاج**

تختلف الوسائل العلاجية باختلاف شدة الإصابة، فإذا كان الوليد يعاني من فقر دم فقط فكل مايحتاجه هونقل كريات دم مركزة خلال الأيام الأربعة الأولى من عمره. أما إذا كان الوليد مصابا باليرقان نتيجة ارتفاع مستوى البليروبين غير المرتبط، فيعمد إلى العلاج الضوئي المتمثل بتعريض الطفل لضوء الشمس أو وضعه في حاضنة مجهزة بضوء مفلور ،حيث يعمل الضوء عل تحطيم البليروبين في الأوعية الشعرية للجلد . وقد تمتد فترة المعالجة إلى أسابيع أو أشهر حتى ينضج الكبد ويصبح قادرا على التخلص من البليروبين بنفسه. وقد يعمد إلى تبديل دم الوليد عندما يكون مستوى البليروبين مرتفعا لدرجة تمكنه من تشكيل خطر على حياة الوليد وذلك بهدف التخلص من البليروبين الموجود في الدم. وتتم عملية تبديل الدم في شروط معينة وبتقنية خاصة يتم بموجبها نقل كمية من الدم تعادل ضعف حجم دم الوليد من نفس زمرة الوليد سلبية الريزوس. وتجري عملية التبديل عن طريق الحبل السري أو أوردة فروة الرأس على دفعات، حيث يسحب كمية من الدم مقدارها 25 مل ، ثم تحقن كمية مماثلة لها حتى يتم نقل كامل كمية الدم المقررة. ويمكن تحريض المخاض وتوليد الجنين في فترة متأخرة من الحمل عندما تشير كل

الدلائل على أن الجنين مصاب بشدة، ومن ثم يعالج الطفل الخديج.أما إذا تعـذر تحريض المخاض، فيعمد إلى نقل الدم إلى الجنين وهو داخل الرحم بهدف التغلـب على فقر الدم، ويمكن من خلال تطبيق الطريقة الأخيرة إنقاذ نحو25-50٪ من الأطفال الذين لم يكن لهم أمل بالحياة.

- **انحلال الدم عند الوليد بسبب عدم توافق الجملة ABO.**

تحدث أمراض الدم الانحلالية لدى الوليد بسبب تنافر زمرة دم الجـنين الخاصـة بالمجموعةABO مع زمرة الأم للمجموعة نفسها.وبالرغم من كون الانحلال بهذه الطريقة أكثر شيوعا مقارنة بالانحلال الناجم عن تنافر الجملة Rh إلا أنه نادرا ما يكون شديدا ويمكن أن تهمل بأشكالها الخفيفة. ومن أكثر أشكال الانحلال شيوعا تلك التي تحدث عندما تكون زمرة الأم (O) وزمرة جنينها(A)أو(B) حيـث يكون احتمال إصابة الجنين في هذه الحالة هو حالة من بين خمسة حالات.

وفي الحالات النموذجية يكون الانحلال خفيفا و يصاب الوليد باليرقـان خـلال اليوم الأول من عمره ،حيث يظهر فحص الـدم انخفاضـا خفيفـا في مـستوى الهيموغلوبين وارتفاعا بسيطا في الشبكيات إلى جانب بعض الخلايا المكورة.ونادرا ما يعاني الوليد من فقر الدم ،ولم يحدث إطلاقا أن مات الجنين داخل الرحم نتيجة ذلك.وقد لايصاب الجنين الأول إلا أن إصابة الأجنة التالية تكون متزايدة.ونـادرا مايحتاج الوليد إلى علاج ويعد نقل الدم العلاج الرئيسي عندما تكـون الإصـابة شديدة. ويجب أن لايحتوي الدم المنقول على المستضد AأوB،حيث يأخـذ دم تم التبرع به حديثا زمرته (O) ،وتزال منه المصورة وتغـسل الكريـات بمحلـول فيزيولوجي ملحي ثم يضاف إليه مصورة دم زمرته(AB)، وينقل الدم إلى الوليـد بعد إجراء اختبار التصالب مع دم الأم.

ثانيا:فقر الدم الانحلالي الميكانيكي

يحدث فقرالدم الانحلالي الميكانيكي نتيجة تعرض الكريات الحمر للرض والتمزق داخل الأوعية في ظروف رئيسية ثلاثة: الانحشارات الخارجية كما في البيلة الهيموغلوبينية الرضية، مرور الكريات من خلال فتحات ضيقة أوتلاطمها بأجسام غريبة في القلب واعتلالات الأوعية الدقيقة.

1-**الانحشارات الخارجية** : وتعرف هذه الحالة بالبيلة الهيموغلوبينية الرضية، وتنجم عن تعرض الكريات الحمر للرض والتمزق أثناء عبورها في الأوعية الصغيرة التي تمر فوق بوارز عظمية أثناء مختلف الفعاليات الفيزيائية مثل المسير الطويل وممارسة الكارتيه ودق الطبول. ويتظاهر المرض بعلامات الانحلال داخل الأوعية والمترافقة بانخفاض الهيموغلوبين وبيلة هيموغلوبينية ،دون أن يظهر فحص اللطاخة الدموية شذوذا في شكل الكريات أو حطام الكريات المنشقة. ولاتتطلب هذه الحالات علاجا نوعيا.

2-**الانحلال المرتبط بمسببات قلبية**: يحدث الانحلال بسبب تفتت الكريات وتخرها أثناء مرورها في القلب وتلاطمها بألياف الليفين المترسبة على الصمامات البديلة مثل الصمام اللأبهري البديل، والصمام التاجي البديل. ويلاحظ كذلك نقص نصف عمر الكريات في تضيق الأبهر المتكلس والجراحات الترقيعية للقلب.

ويتظاهر المرض بانخفاض مستوى الهيموغلوبين إلى نحو5-7 غ/100، وانخفاض مستوى الهبتوغلوبين ، وارتفاع مستوى أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز(LDH)،و يترافق المرض ببيلة هيموغلوبينية، ويمكن أن يؤدي فقدان الهيموغلوبين في البول إلى عوزالحديد. ويظهر فحص اللطاخة الدموية فتات الكريات المخربة (المنشقة) ، وترتفع نسبة الشبكيات. وتعتمد المعالجة على تعويض عوز الحديد بإعطاء مركبات الحديد فمويا، وتخفيض سرعة

الانحلال من خلال تخفيض الجهد المطبق على القلب بالحد من الإجهاد الفيزيائي، وفي حال فشل هذه الأجراءات يعمد إلى ترميم التسرب حول الصممات البديلة، أو استبدالها بصمامات خنزيرية.

3-**الاعتلالات الوعائية الدقيقة:** يحدث الانحلال نتيجة ترسب الليفين في الأوعية الدقيقة، الأمر الذي يعرض الكريات لعائق فيزيائي يعمل على تقطيع أغشيتها وتخربها داخل الأوعية. ويحصل ترسب الليفين في جدران الأوعية في ثلاث حالات رئيسية:

- **شذوذ جدران الأوعية المرافق لعدد من الاضطرابات:** مثل فرط الضغط الشرياني الخبيث ورفض الغرس الكلي من ذات الجنس والسرطانات المنتشرة ،وخاصة السرطانات الغدية المفرزة للمخاط. وتكون درجة الانحلال في هذه الاضطرابات خفيفة للغاية رغم ارتفاع عدد الفتات والكريات المحطمة في الدم المحيطي والنقص الشديد للصفيحات عند بعض المرضى. وتتم معالجة الانحلال من خلال السيطرة على المرض الأساسي .
- **فرفرية نقص الصفيحات الخثارية والمتلازمة الانحلالية اليوريمية.** وهما متلازمتان خطرتان ومجهولتا السبب ويعد انحلال الدم من أهم ملامحهما البارزة.

-تصيب فرفرية نقص الصفيحات الخثارية مختلف الأعمار وهي شائعة في المقام الأول لدى الشباب، وخاصة النساء. يؤدي تخرب الكريات إلى فقر دم انحلالي مترافق بانخفاض عمر الصفيحات وعددهوبظهور الكريات المنواة وارتفاع نسبة الشبكيات في الدم المحيطي. ويظهر فحص النقي فرط تكون الحمر وازدياد في عدد النواءات . وقد يعاني بعض المرضى من نزوف خطيرة (رحمية أوهضمية وغيرها) ويصاب معظمهم بالحمى ويعانون من آلام في البطن

والمفاصل والغثيان ،وقد يكون الطحال والكبد محسوسين. وبترقي المرض يصاب الدماغ والكليتان حيث يعد خللهما الوظيفي السبب الرئيس للوفاة لدى معظم المرضى. ويتجلى هذا الخلل ببيلة بروتينية دموية مع نقص كمية البول وبإعراض عصبية متنوعة كالتخليط والحبسة ونقص الساحة البصرية، وفقدان الوعي حيث تنتهي بالسبات والموت.

-أما المتلازمة الانحلالية اليوريمية فتشاهد لدى الصغار عادة ،وتشبه مظاهرها السريرية والمخبرية تلك المشاهدة في فرفرية نقص الصفيحات الخثارية، باستثناء كون التظاهرات العصبية قليلة الحدوث. ويفيد في علاج هاتين المتلازمتين تبديل الدم والتحال إلى جانب تطبيق العلاج بالستيروئيدات القشرية والهيبارين واستئصال الطحال.

- **-التخثر المنتشر داخل الأوعية**.تتميز هذه الحالة بازدياد فعالية آلية التخثر في الدم وتشكل خثرات متعددة في أوعية الجسم. ويؤدي احتجاز الكريات الحمر في شبكة الليفن للخثرات المتشكلة في الدوران المجهري إلى تأذي الكريات وتخرها وأحداث فقر دم انحلالي يتميز بوجود كريات مجزأة عند نحو30٪ من المرضى.

الفصل التاسع

فقر الدم العرضي(الثانوي)

يحدث فقر الدم العرضي كاختلاط مرافق للعديد من الأمراض المزمنة والالتهابات المديدة ،مثل القصور الكلوي ، وأمراض الغدد الصم ، وأمراض الكبد المزمنة، وأمراض الغراء، وكذلك بنتيجة الإصابة بالأمراض الخبيثة.وتختلف شدة فقر الدم الذي يكون عادة سوي الصباغ سوي الكريات حسب نوع المرض وشدته . وتعالج هذه الفاقات بمعالجة أسباب المرض بصورة رئيسية .

1- فقر الدم المرافق للقصور الكلوي: تترافق أمراض الكلية المزمنة بفقر دم مرتبط بقصور استحابة النقي أوبقصر عمر الكريات الحمر.

يرتبط نقص إنتاج الكريات الحمر بحالات القصور الكلوي المترافقة بتأذي وظيفة الكلية المنتجة لمكون الحمر(الأريتروبويتين). ويمكن أن يثبط إنتاج النقي أيضا بتراكم المواد السامة التي تطرح عادة عن طريق الكليتين. وهناك علاقة بين شدة فقر الدم ونسبة البولة في الدم حيث يعد فقر الدم في اليوريميا Uremia عرضا ملازما للقصور الكلوي. ويكون فقر الدم عادة من النمط سوي الكريات سوي الصباغ وقد تلاحظ كريات مشوكة لدى ثلث المرضى . أما نقص عمر الكريات فيشكل المكون الانحلالي لفقر الدم في المرض الكلوي ،كما هو الحالفي فقر الدم الانحلالي المرافق لفرفرية نقص الصفيحات الخثارية والمتلازمة الانحلالية اليوريمية، والتي تترافق بتغيرات وصفية في شكل الكريات الحمر إلى جانب ارتفاع نسبة الشبكيات. ومن الأسباب التي تزيد فقر الدم شدة في أمراض الكلية المزمنة نقص الحديد بسبب فقدان الدم وغسيل الكلية المتكرر، وكذلك الأدوية التي يتناولها المريض، ويعالج فقر الدم بعلاج المرض الكلوي.

2- فقر الدم المرافق للأخماج: تترافق الأخماج المزمنة أو الحادة، ولاسيما تلك التي تترافق باضطرابات جهازية بفقر دم خفيف أو معتدل الشدة ينتج عن عجز النقي في

تعويض قصر عمر الكريات إمابسبب نقص إنتاج مكون الحمر أو عدم استجابة النقي بشكل مناسب . ويتصف فقر الدم باضطراب استقلاب الحديد، حيث ينخفض حديد المصل ومستوى الترانسفيرين وسعتة الرابطة الإجمالية ،فيما يلاحظ زيادة ترسبه في خلايا الجملةالشبكية البطانية ونقص مستواه في الأرومات الحديدية التي يقل عددها في النقي. كما يزداد نحاس المصل ويزداد تركيز البروتوبورفيرين الحر في الكريات الحمر نتيجة اضطراب استقلاب الحديد فيها.أما مستوى الهيموغلوبين فينخفض بشكل بسيط ونادرا مايهبط إلى أقل من 9غ/100مل عندما يكون هناك عامل آخر مرافق للأحماج، مثل النزوف أو القصور الكلوي. ويظهر فحص اللطاخة الدموية كريات حمر سوية الحجم ناقصة الصباغ،ونادرا ماتكون صغيرة الحجم ناقصة الصباغ مع تغيرات طفيفة في الشكل والحجم. و لاتلاحظ عادة تغيرات ذات شأن في نسبة الشبكيات، وكذلك في مستوى بيليروبين المصل. أما فحص النقي فيظهر زيادة طفيفة في خلويته على علاقة بنقص إنتاج السلالة الحمراء وزيادة إنتاج السلالة البيضاء. وبينما ينخفض عدد الأرومات الحديدية ، يزداد ترسب الحديد في خلايا الجملة الشبكية البطانية للنقي. ولعلاج فقر الدم يجب أن توجه الإجراءات العلاجية نحو المرض الخمجي ومسبباته باستخدام المضادات الحيوية.

3- فقر الدم المرافق لأمراض الغراء: تترافق مختلف أمراض الغراء كالداء الرثياني وتصلب الجلد ، والذئبة الحمامية، والتهاب الشرايين المتعدد العقدي، بفقر دم سوي الصباغ متوسط الشدة يمتلك جميع مواصفات فقر الدم الخمجي. وقد تترافق بعض أمراض الغراء مثل الداء الرثياني بفقر دم بنقص الحديد ينجم عن نزوف هضمية مرتبطة بتعاطي الأدوية مثل الأسبرين والكورتيزون. وفي حالات أخرى يصادف فقر دم انحلالي منيع للذات،كما في الذئبة الحمامية أو ناجم عن عامل خارجي طبيعته غير معروفة كما في الداء الرثياني. ويترافق الداء الرثياني في حالات نادرة بفقر دم كبري الخلايا(عرطل) مرتبط بوجود أضداد موجهة نحو الخلايا الجدارية للمعدة .ويشاهد لدى بعض مرضى

الداء الرثياني ضخامة طحالية مع ضخامة عقد لمفاوية متعممة ، أما في الذئبة الحمامية فتترافق ضخامة الطحال لدى بعض المرضى بنقص الكريات البيض أو نقص الصفيحات الدموية.

4- فقر الدم المرافق للخباثة. تترافق معظم الأورام الخبيثة بفقر دم مسبب بآليات مختلفة. فقد يكون فقر الدم من النمط السوي الصباغ سوي الكريات ومرتبط بالإصابة الخمجية للورم نفسه أو إصابة خمجية ثانوية ويمتلك جميع مواصفات فقر الدم الخمجي. وقد يكون فقر الدم ناتجا عن فقدان الدم المرافق لخباثات الجهاز الهضمي ويكون من النمط سوي الكريات سوي الصباغ ،إذا كان النزيف حادا ومن النمط ناقص الصباغ صغير الكريات إذا كان النزف مزمنا. وتترافق الأورام في حالات نادرة بفقر دم انحلالي ذاتي غير مرتبط بوجود الغلوبولينات المناعية أو فقر دم انحلالي مرتبط باعتلال الأوعية الدقيقة عندما يكون الورم واسع الانتشار. ويعد انتشار الورم إلى النقي من الأسباب الشائعة لفقر الدم الذي يكون عادة من النمط سوي الصباغ سوي الكريات ويمكن أن يكون كبري الخلايا مع زيادة متوسطة في نسبة الشبكيات . ولدى بعض المرضى يشاهد في الدم المحيطي أرومات الحمر وكريات ذات أشكال شاذة وخاصة عندما تتشارك مع تصلب النقي الناجم عن الانتقالات الورمية .

5- فقر الدم المرافق لقصور الغدد الصم: تترافق بعض حالات قصور الغدد الصم مثل قصور الدرق وقصور الأقناد وداء أديسون وقصور النخامى بفقر دم متوسط الشدة يكون عادة من النمط سوي الكريات سوي الصباغ. ومن المحتمل أن يكون فقر الدم المرافق لقصور الدرق وقصور النخامى علاقة بنقص الحاجة للأكسجين بسبب انخفاض معدل الاستقلاب. وقد تترافق بعض حالات قصور الدرق بفقر دم وبيل (كبير الكريات) بسبب وجود أضداد موجهة نحو الخلايا الجدارية إلى جانب الأضداد المضادة للدرق. وفي حالات أخرى قد يترافق قصور الدرق بفقر دم بنقص الحديد على علاقة

بالنزوف وبخاصة الطمثية والرحمية. وتصحح فاقات الدم المرافقة للقصور الصماوي بإعطاء الهرمون الملائم.

6- فقر الدم المرافق لأمراض الكبد: تترافق الآفات الكبدية المزمنة، وخاصة تلك الناجمة عن تعاطي الكحول بفقر دم مختلف الشدة، يكون على علاقة بالتأثيرالمثبط المباشر للكحول على تكون الدم وباضطراب الاستقلاب المرافق للإصابة الكبدية. ويمكن أن يكون فقر الدم من النمط صغير الكريات ناقص الصباغ بسبب النزوف الشديدة من دوالي المري أو المعدة أو القرحة الأثنى عشرية لدى الكحوليين بسبب قلة الصفيحات وعوز عوامل التخثر. وقد يحصل أحيانا فقر دم عرطل ناجم عن عوز حمض الفوليك بسبب نقص الوارد الغذائي.وفي بعض حالات تشمع الكبد تظهر علائم فرط الطحالية وفقر دم انحلالي لايتأثر باستئصال الطحال ويترافق نقص عمر الكريات الحمر بوجود بعض الكريات الهدفية والكريات الفموية وزيادة متوسطة في نسبة الشبكيات .ويصحح فقر الدم الكبدي عادة لدى استعادة الكبد لوظيفته السوية.

7-فقر الدم المرافق للنزوف الحادة: ينجم فقر الدم عن فقدان كمية كبيرة من الدم نتيجة لجرح أو آفة نزفية حادة. يكون فقر الدم من النمط سوي الحجم سوي الصباغ مع نسبة هيموغلوبين وهيماتوكريت طبيعية بادىء الأمر .ويبدأ مستوى الهيموغلوبين والهيماتوكريت بالانخفاض بعد الساعات الثلاث الأولى ويكون على أشده بعد 48 - 72 ساعة. وإلى جانب ظهور الشبكيات وبعض الأرومات الحمر في الدم المحيطي يرتفع تعداد الكريات البيض وتعداد الصفيحات. ويعالج فقر الدم بإيقاف النزيف وإعادة حجم الدم إلى ماكان عليه بنقل الدم. وتعطى مركبات الحديد لتعويض المخزون وتسريع تكون الدم.

الفصل العاشر

فقر الدم اللاتنسجي (اللاتكوني)

A plastic Anemia

يعرف فقر الدم الناجم عن عدم قدرة النقي على إنتاج الكريات الحمر أو نضجها والمرتبط بأذية الخلايا الجذعيةالمولدة لسلالة الكريات الحمر بفقر الدم اللاتنسجي(عدم تنسج الحمر الصرف) . وفي معظم الحالات يعد فقر الدم اللاتنسجي أحد مكونات فقر الدم اللاتنسجي الشامل الناجم عن أذية الخلايا الجذعية متعددة القدرات ، واضطراب كافة السلالات الدموية المولدة لكل من النقويات والنواءات إلى جانب السلالة الحمراء ،وما ينجم عنها من قلة شاملة في مجموع العناصر المكونة للدم (الحمر والبيض والصفيحات) .

أولا- فقر الدم اللاتنسجي الشامل

يعد باول أرليخ Paul Ehrlich (1888) أول من وصف فقر الدم اللاتنسجي لدى مريض مصاب بفقر دم شديد ومترافق مع حمى وقلة الكريات العدلات ونزف في دلالة على كل حالة يكون فيها المريض مصابا بقلة كريات شاملة. ويعرف اليوم أن قلة الكريات الشاملة ذات معنى أشمل وأسباب أكثر تعددا من فقر الدم اللاتنسجي ،حيث يمكن أن تصادف مع نقي سوي أو زائد الخلوية، وتعرف اليوم بفقر الدم المعند. وعليه فإن فقر الدم اللاتنسجي يقصد به تلك الحالات التي يكون فيها النقي فاقد أو ناقص الخلوية(النقي الدهني أوالفارغ)، بحيث ينجم عن ذلك قلة شاملة في عدد الكريات الحمر والبيض والصفيحات .

يمكن تصنيف فقر الدم اللاتنسجي وفقا للمسببات على النحو التالي:

1- فقر الدم اللاتنسجي الغامض :معظم أشكال فقر الدم اللاتنسجي غامضة Idiopatic مجهولة السبب(70٪ من الحالات في الولايات المتحدة وأوروبا) حيث

لاوجود لقصة التعرض للمواد الكيميائية أو تعاطي الأدوية أو الإصابة بالحمات لـدى المرضى.

2-فقر الدم اللاتنسجي البنيـوي: يمكـن لفقـر الـدم اللاتنـسجي أن يكـون بنيويا Constitutional ولاديا أو جينيا في بعض أشكاله (متلازمة فانكوني).

3- فقر الدم اللاتنسجي المكتسب : ويصنف في مجموعتين حيث ينجم المـرض في المجموعة الأولى عن التأثير السمي المباشر لعدد من العوامل:

أ-تعرض المريض لمواد كيميائية قد تكون معدنية مثل الزئبق والرصاص والذهب، أو عضوية مثل البنزين ومشتقاته التي تستخدم في حـل الـدهانات وتنظيـف الآلات الميكانيكية(مذيب سـتودارد Stodard,s Solvent) ،ومبيـدات الحـشرات والمركبات الفينولية.

ب-أسباب علاجية Iatrogenic فيزيائية كالأشـعة التشخيـصية والعلاجيـة والنظائر المشعة.

ث-أسباب علاجية دوائية ،وتشكل 11-20٪ من الحـالات ،وتـرتبط بتنـاول وتعاطي طائفة واسعة من الأدوية من أهمها:

-الأدوية المضادة للأورام مثل مضادات الاستقلاب(مضادات حمض الفوليك والبورين وميتيلات البريميدين)
والموادالألكيلية(السكلوفوسفاميد)ومضادات الأنشطار(القلوانيات النباتية مثل الفانكريستين).

-المضادات الجرثومية مثل الكلورامفينيكول والستربتومايسن والأكتينومايـسن-D ولأيزونيازيد والتتراسكلين

-مضادات الروماتزم مثل الكولشيسين وأملاح الذهب والفينيل بوتازون

-مضادات الصرع وبخاصة التريديون والباراديون والميسانتوئين

-المهدئات مثل الكلوربرومازين والميبروبامات

-مضادات السكري مثل الكلوربروباميد والتولبوتاميد إضافة لأدوية أخرى مثل الهيدرالازين وحمض الساليساليك.

ويعتمد تثبيط النقي في هذه الحالات على جرعة الدواء ومدة تناوله وأهلية الشخص للإصابة بالمرض .

أما المجموعة الثانية فتضم عددا من المسببات التي يتم بموجبها تثبيط النقي بآليات مناعية من أهمها:

- التفاعلات المناعية المسببة بتناول الأدوية وبخاصة لدى تناول المريض للدواء على فترات متقطعة.
- التفاعلات المناعية المرافقة للأحماج، وخاصة التهاب الكبد الخمجي B وC والحمى مضخمة الخلايا Cytomegalovirus، والحصبة والتهاب البنكرياس.

ثانيا- عدم تنسج الحمر الصرف

ينجم فقر الدم في عدم تنسج الحمر الصرف عن قصور انتقائي في إنتاج ونضج السلالة الحمراء في النقي ،بينما يكون تصنيع الكريات البيض والصفيحات طبيعيا.ويعد عدم تنسج الحمر الصرف من الأمراض النادرة ويوجد في عدة أشكال، أهمها:

1- عدم تنسج الحمر الصرف الولادي(نوع بلاكفان -دايموند-Daimond Blakfan type)

يعرف هذا المرض بمتلازمة بلاكفان -دايموند، وهو فقر دم شديد يصيب الأطفال منذ ولادتهم وحتى عمر السنتين، وينجم عن عدم تنسج نوعي غير معروف السبب مرتبط بتأذي الخلايا الجذعية المولدة لسلالة الحمر .

تبدأ الأعراض السريرية بالظهورتدريجيا خلال الشهرين الثاني والثالث بعد الولادة وتتجلى بشحوب مع نقص شهية وخمول وعدم استقرار. وقد تظهر شذوذات ولادية خلقية صغرى لدى 25٪ من المرضى. ويترافق المرض لدى بعض الأطفال بارتفاع

نسبة حمض الأنترانيليكAnthranilic acidفي البول ممايشير إلى خلل استقلاب الحمض الأميني التربتوفان.

وقد تهبط نسبةالهيموغلوبين حتى مستوى 3غ/100مل وتتراوح نسبة الهيموغلوبين الجنيني بين 5و25٪.، ولاتشاهد على المريض أعراض يرقانية أو ضخامة في الطحال أو العقد اللمفاوية إلا إذا حصل تركم للحديد في الجسم، حيث تحصل ضخامة كبدية.

يظهر فحص اللطاخة الدموية فقر دم سوي الصباغ سوي الكريات مع انخفاض نسبة الشبكيات ،بينما تبقى نسبة الكريات البيض والصفيحات ضمن الحدود السوية.أما فحص النقي فيظهر انخفاض ملحوظ في السلالات المولدة للحمر بكافة أطوارها وغالبا مايتوقف نمو الكريات في مرحلة الأرومة السوية الأسسة.

يعتمد علاج المرضى على نقل الدم بشكل متكرر للحفاظ على الهيموغلوبين في مستوى ملائم وإعطاء الكورتيزون الذي يحدث تحسن سريري في بعض الحالات.

2- عدم تكون الحمر المكتسب(النوع المزمن الغامض)

وهي متلازمة نادرة من عدم تنسج الحمر الصرف غالبا ماتصيب البالغين في منتصف العمر. ويترافق هذا المرض في50 ٪ من الحالات بورم التيموس وأحيانا بالوهن العضلي الوبيل. ويتصف المرضى عموما بوجود مثبطات من نمط الغلوبولينات G (IgG)التي تمتلك قدرة انتقائية سامة على أرومات الكريات الحمر.

يعتمد علاج المرضى كليا على نقل الكريات الحمر ، ويحدث هوادة في المرض وتحسن لدى 50٪ من المصابون بورم التيموس بعد استئصاله .أما المرضى الذين لايحملون أورام أو لم يستفيدوا من استئصالها فيمكن إطالة مدة هوادة المرض لديهم بإعطاء الستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة مثل السكلوفوسفاميد.

3- عدم تكون الحمر المكتسب(النوع الحاد والعابر)

يرتبط هذا النوع من عدم تكون الحمر بمسببات مختلفة منها تناول بعض الأدوية مثل الكلورامفينيكول والدي فينيل هيدانتوئين والأيزونيازيد وغيرها. وبخلاف فقر الدم اللاتنسجي المرتبط بتناول الأدوية فإن عدم تكون الحمرالمرتبط بتناول الأدوية يزول بتوقف تناول الدواء. كما قد يحصل قصورفي إنتاج الكريات الحمر نتيجة نقص الفيتامينB2 والمرافق لاضطراب استقلاب الحمض الأميني التربتوفان ، ويعالج أيضا بإعطاء الفيتامين B2. أما في قلة الأرومات الحمر العابر لدى الأطفال فتنجم التثبيط الخلطي لتكون الحمر أو نقص الخلايا الجذعية. وترافق بعض الأنواع الأخرى العابرة الاصابة بالحمات أو انحلال الدم. أما في النوع الكلوي فيرتبط عدم تكون الحمر بنقص مكون الحمر أو تثبيط النقي بمواد سامة متراكمة نتيجة القصور الكلوي ويعالج هذا النوع بتصحيح الوظيفة الكلوية.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الحادي عشر
تليف النقي وتصلبه
Mylofibrosis and Mylosclerosis
و كثرة الحمر(احمرار الدم)
Polycytemia

أولا:تليف النقي وتصلبهMylofibrosis and Mylosclerosis

1-الفيزيولوجيا المرضية

يعد تليف النقي أحد متلازمات تكاثر النقي والتي تضم إلى جانب تليف النقي كل من الأبيضاض النقوي المزمن وفرط الكريات الحقيقي وقلة الصفيحات الأولي الـــترفي. وتشترك جميع هذه الاضطرابات بدرجات مختلفة من التكاثر غـــير قابـــل للـــضبط في سلالات الحمر والبيض والصفيحات والأرومات الليفية ،إضافة لأمكانية تحول إحداها إلى الأخر وترافقها بالحؤول النقواني ، وكذلك إمكانية تحولها جميعا إلى ابيضاض نقوي حاد غير متمايز الخلايا.

يعرف المرض بتليف النقي والحؤول النقواني بمجهول السبب في إشارة إلى تلازم حدثيات التليف والحؤول النقواني لدى المريض ،وكذلك للإشارة إلى مدى الالتباس و الغموض في سببية المرض.

يكون النقي في المراحل الأولية من المرض مفرط الخلوية في أغلب الحـــالات ، حيـــث تزداد فعالية النقويات والصفيحات مع زيادة نسبية في التليف. ومع تقدم المرض يزداد ارتشاح النقي بنسيج شبكي ومغرائي ليحتل مختلف أحيازه. ويتوضع التليف بدليـــة في عظام الجذع ،في حين يكون نقي العظام الطويلة مفرط الخلوية ، ثم يمتد التليف ليشمل كامل النقي. وكلما تقدم المرض يزداد إنتاج الدم من خارج النقـــي ،وخاصـــة مـــن الطحال والكبد . وفي المراحل المتأخرة يترسب الكالسيوم في النقي الأمر الذي يعـــرف بتصلب النقي.

2-الأعراض السريرية

يصيب المرض مختلف الأعمار، ويظهر عادة خلسة في السنين المتوسطة والكهولة. ويترافق المرض في شكله الحاد بتطور سريع لأعراض فقر الدم مع ضخامة طحالية بسيطة،وحمى بدون مسببات حمجية وألم عظمي شديد. أما في شكله المزمن فيشكو المريض إضافة لأعراض فقر الدم من أعراض تضخم الطحال واحتشائه، والتي تتمثل بحس امتلاء البطن المزعج، وخاصة بعد تناول الطعام، إضافة إلى ألم بسبب الاحتشاء والحكة التي تبدو كعرض واضح. ويمكن أن يصاب بعض المرضى باختلاطات تخثرية (تخثر أوردة الساق) ،وتلاحظ ضخامة كبدية لدى بعض المرضى دون تضخم في العقد اللمفاوية وبدون عوارض الفرفرية.

3-الموجودات المخبرية

تظهر الفحوصات المخبرية الموجودات التالية:

- انخفاض في مستوى الهيموغلوبين وارتفاع مستوى حمض البول والفيتامين B12 (بسبب زيادة الترانس كوبالامين-1) وانخفاض مستوى حمض الفوليك في المصل.
- يظهر فحص لطاخة الدم المحيطي فقر دم معتدل الشدة من النمط سوي الكريات سوي الصباغ إلى جانب تغيرات بالغة في شكل الكريات الحمر وحجمها ،إلى جانب كريات دمعية وأرومات الحمر وطلائع الخلايا النقوية.
- يظهر فحص النقي ازدياد خلوية واضح في بداية المرض إلى جانب زيادة تليفه مع تقدم المرض. وغالبا مايكون النقي جافا لذلك يتم تأكيد التشخيص ودرجة التليف بخزع العظم .
- يرتفع عادة تعداد الكريات البيض (15-30ألف) وتشكل الأرومات النقوية مانسبته10٪، منها ونادرا ماتلاحظ قلة الكريات البيض. وبخلاف الابيضاض النقوي المزمن يرتفع عيار الفسفتاز القلوية في الكريات البيض. ويمكن ملاحظة

ارتفاع الصفيحات مع بدية المرض(أوتبقى ضمن الحدود السوية) ، ولكن مع تقدم المرض تصبح شاذة ويقل تعدادها.

4-العلاج

يهدف العلاج إلى اتخاذ عدد من التدابير التي تمنع الاختلاطات الخثرية أولا ومعالجة نقص حمض الفوليك وزيادة حمض البول إلى جانب إنقاص حجم الطحال ثانيا.

يتم تخفيض حجم الطحال بالمعالجة الدوائية(Busulphan 4مغ/يوم) أو بالمعالجة الشعاعية أوالإستئصال الجراحي. وتفيد هذه الإجراءات في منع تجمع الدم في الطحال وحدوث فقر الدم إلى جانب التخلص من آلام الاحتشاء وآلام انضغاط الأعصاب الحوضية وعوارض الانزعاج الأخرى .ولا يلجأ إلى استئصال الطحال عندما يكون العضو الرئيس المنتج للدم خارج النقي. كما أن استئصال الطحال يرفع تعداد الصفيحات،وتزداد خطورة التعرض لحوادث التخثر بما فيها احتشاء العضلة القلبية والصمة الرئوية، والتي تكون سبب الوفاة إلى جانب الابيضاض النقوي المزمن.

ثانيا: كثرة الحمر(احمرار الدم)Polycytemia

يعرف الازدياد المستمر في الحجم الكلي للكريات الحمر عن الحدود العليا السوية بالنسبة للعمروالجنس نفسه(5±30 مل/كغ للرجل و5±27 مل/كغ للأنثى) بكثرة الحمر. ويعرف كثرة الحمر أيضا بارتفاع تركيز الهيموغلوبين عن الحدود العليا السوية بالنسبة للعمر والجنس نفسه(أعلى من 18 غ/100 مل لدى الذكور وأعلى من 16 غ /100مل لدى الإناث). وتصنف كثرة الحمر في ثلاث مجموعات رئيسة، هي: كثرة الحمر الحقيقية أو البدئية،وكثرة الحمر الثانوية، وكثرة الحمر النسبية.

1- كثرة الحمر الحقيقية Polycytemia Vera

تعرف كثرة الحمر الحقيقية بفرط الكريات الحقيقي الذي يتميز بزيادة إنتاج الكريات الحمر والبيض والصفيحات مجهول السبب ، مع أن الصفة السائدة في المرض هي ارتفاع تركيز الهيموغلوبين.

أ-الأعراض والتظاهرات السريرية

يكون المريض وافر الدم داكن اللون ،وتظهر عليه الأعراض بشكل متدرج بما يتناسب وازدياد حجم الدم وتقدم المرض.

وترتبط مختلف الأعراض عموما بالاضطرابات الخثرية وبطء الجريان الدموي وارتفاع لزوجة الدم واحتقان الأعضاء. حيث تظهر على المريض اضطرابات عصبية تتمثل بالصداع والطنين وامتلاء الرأس والدوخة وضعف التركيز . وقد يشكو المريض من ضعف إحدى الساقين وعدم القدرة على النطق وفقدان الوعي نتيجة حدوث نزف أوخثرة في أحد الأوعية الدماغية. ويلاحظ لدى المريض اضطرابات دورانية تتجلى بارتفاع الضغط الشرياني لدى نصف المرضى إلى جانب الزلة التنفسية وخناق الصدر عند الإجهاد.ويتسبب بطء الجريان الدموي في اضطرابات وعائية محيطية كالخثرات الدموية في الأوردة العميقة والسطحية وآلام في الأطراف والعرج المتقطع والدوالي. ويصاب نحو10٪ من المرضى بقرحة عفجية إلى جانب آلام هضمية متنوعة. ويلاحظ تضخم الطحال لدى بعض المرضى. وقد يتسبب امتلاء الأوعية الشبكية باضطرابات بصرية وحدوث الخثرات والنزوف، ويعاني المرضى من الحكة التي تزداد بعد الاستحمام بالمياه الساخنة إلى جانب آلام مفصلية نتيجة ارتفاع مستوى حمض البول الذي يمكن أن يترسب في الكلى على شكل حصى.

ب- الموجودات المخبرية

تظهر الفحوصات المخبرية الموجودات التالية:

-ارتفاع تركيز الهيموغلوبين إلى مستوى يتراوح بين 18و25 غ/100مل .
ويرتفع حجم الكريات المكدسة(الهيماتوكريت) إلى نحو55-75 ٪ إلى جانب زيادة الحجم الكلي للكريات الحمر وتعدادها(6-9 مليون/ملم^3).

-يرتفع تعداد الكريات البيض(12-25 ألف/ ملم^3)، وتعداد الصفيحات (450ألف/ ملم^3) لدى نحو نصف المرضى.

تنخفض سرعة تثفل الدم بسبب ارتفاع اللزوجة.

يرتفع تركيز حمض البول في الدم وكذلك مستوى الفيتامين B12 ،ويزداد عيار انزيم الفسفتاز القلوية في الكريات البيض.

يظهر فحص النقي زيادة مطلقة في الخلوية ونقص محتواه من الحديد.

ث-العلاج .

تهدف المعالجة إلى تخفيض حجم الكريات الحمر ،وذلك بإجراء الفصادة التي تكون مفيدة أيضا في التخلص من الصداع والاختلاطات الدماغية. وتستخدم المعالجة الدوائية بهدف تثبيط النقي بمضادات الإنقسام الخلوي(السكلوفسفاميد) والعلاج الشعاعي بالفسفور المشع. وتطبق كذلك الوقاية من الحوادث الخثرية بإعطاء مضادات تجمع الصفيحات،ويعالج فرط حمض البول بإعطاء مركب Allupurinol ،وتتم السيطرة على الحكة بإعطاء مضادات الهستامين.

2- كثرة الحمر الثانوية

تعد كثرة الحمر الثانوية أحد أشكال احمرار الدم الذي يتصف بازدياد نشاط السلالة المولدة للحمر مع بقاء نشاط السلالة المولدة للبيض والسلالة المولدة للصفيحات ضمن الحدود السوية.

يحدث احمرار الدم الثانوي نتيجة نقص الأكسجة النسيجية أونتيجة لأزدياد إفراز مكون الحمر erythropoitin .

تلاحظ كثرة الحمرالثانوية الفيزيولوجية في حالات نقص الأكسجة لدى العيش في المناطق المرتفعة (داء المرتفعات). أما كثرة الحمر الثانوية المرضية فتلاحظ في آفات الرئة المزمنة وأمراض القلب الولادية، وكذلك لدى وجود هيموغلوبينات شاذة ذات إلفة مرتفعة للأكسجين إلى جانب نقص 2-3DPG ووجد الهيموغلوبينات غير الفعالة وظيفيا(الهيموغلوبين الكبريتي، الهيموغلوبين المؤكسد، الكربوكسي هيموغلوبين).

أما أزدياد إفراز مكون الحمر فيلاحظ في أمراض الكلية مثل تضيق الشريان الكلوي وأورام الكلية إلى جانب بعض أورام الكبد والرحم والمبيض ، وكذلك بعض الاضطرابات الغدية مثل داء كوشينغ.

يبدي المريض كافة أعراض وعلامات كثرة الحمر الحقيقية باستثناء ضخامة الطحال مضافا إليها أعراض المرض المسبب لأحمرار الدم.

أما الموجودات المخبرية فتتمثل بارتفاع مستوى الهيموغلوبين والهيماتوكريت وتعداد الكريات الحمر مع بقاء تعداد الكريات البيض والصفيحات ضمن الحدود السوية. ويتميز هذا النمط من أمراض الدم بارتفاع مستوى مكون الحمر في المصل والبول. أما العلاج فيجب أن يتوجه إلى المرض المسبب ويلجأ أحيانا إلى الفصادة كعلاج ملطف.

3- كثرة الحمر النسبية

تعرف كثرة الحمر النسبية بالحالة التي تترافق بارتفاع تركيز الهيموغلوبين والهيماتوكريت وتعداد الكريات الحمر بنتيجة ضياع السوائل من الجسم(كما في الحروق والإقياءات والإسهالات المعندة والعلاج بالمدرات البولية)ن أو عدم تناول السوائل (كما في حالات الإغماء وآفات البلعوم)، وتحدث كثرة الحمر النسبية بسبب الكرب ،حيث وصفت هذه الحالة لدى العديد من الأشخاص المصابين بأمراض عصبية ونفسية ،مترافقة مع توتر وقلق وفرط ضغط الدم.

الباب الرابع

الكريات البيض

الفصل الأول

الخصائص العامة للكريات البيض

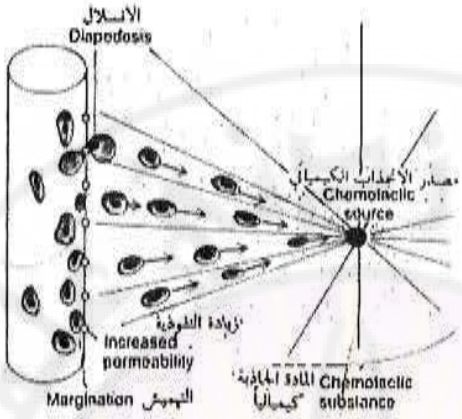
أولا: خصائص الكريات البيض

الكريات البيض خلايا منواة ، عديمة اللون تنقل في الدم من أماكن تكونها في نقي العظم والأعضاء المكونة للمف إلى مختلف مناطق الجسم التي تكون بحاجة لها، حيث تقوم بوظيفتها في حماية الجسم من مختلف العوامل الممرضة والغازية .

وبخلاف الكريات الحمرتعد الكريات البيض خلايا كاملة مزودة بكافة العضيات الخلوية والأنزيمات التي تمد الكرية بالطاقة اللازمة لأداء وظائفها الدفاعية. فهي تمتلك جميع الأنزيمات التي تتوسط إنتاج وتحويل الطاقة وفق المسارات الإستقلابية الرئيسية الثلاث: التحلل السكري(Embden Meyerhof) والأكسدة الهوائية غير المباشرة (حلقة كريبس)، والأكسدة المباشرة(مسلك السكاكر الخماسية- Warberg Dicken) ، إضافة إلى مسالك ادخار الغليكوجين والتحلل الغليكوجيني.

وتمتلك الكريات البيض كافة المقدرة على الحركة الأميبية Amiboid motion،حيث تستطيع بعض الكريات التحرك بسرعة40 ميكرومتر في الدقيقة . وبفضل ذلك تستطيع العبور من خلال ثقوب الأوعية الدموية والتحرك عبر النسج،بالرغم من كون الثقب أصغر من حجم الخلية بفضل تضيق الجزء المتزلق عبرالثقب وتعرف هذه الظاهرة بالإنسلال Diapedesis .وتتحرك معظم الكريات باتجاه النسج الملتهبة أو المصابة بخاصية الانجذاب الكيميائيchemotaxis(الشكل1-4).وهي حركة موجهة للكريات البيض تحرضها حوالي أثني عشرة مادة من ضمنها وجود الجراثيم والذيفانات وبعض منتجات النسج الملتهبة، ومنتجات معقد المتممة K

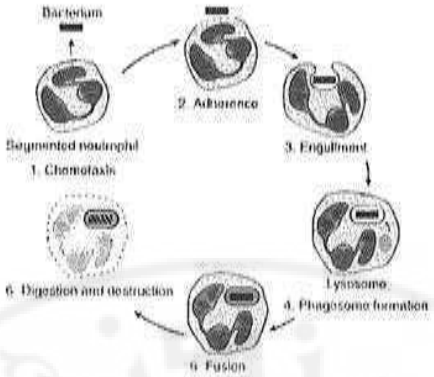
complement complex والكثير من منتجات تحلط المصورة في المنطقة الملتهبة والعديد من المواد الأخرى.



الشكل 1-4: الانجذاب الكيميائي

و يعتمد الانجذاب الكيميائي على مدروج تركيز المادة المحرضة مما يسبب حركة موجهة للكريات نحو المصدر . ويكون الانجذاب فعالا حتى مسافة 100 ميكرو متر من المنطقة المصابة ، مع العلم أن النسج لاتبعد أكثر من 30-50ميكرون عن الشعيرات، مما يمنح الإشارات الكيميائية القدرة على تحريك مجموعة كبيرة من الكريات إلى تلك المنطقة.

وتقوم الكريات البيض ببلعمة الجراثيم والحمات والاجسام الغريبة بشكل انتقائي بعد التعرف عليها من خلال أغشيتها الخشنة ،أونتيجة غياب الغلالة البروتينية الصائنة التي تميز البنى والخلايا السوية في الجسم(الشكل2-4)، ويمكن أن تتم هذه العملية عن طريق الأضداد الملتصقة بسطوح الأجسام الغريبة ،التي تنتجها الخلايا اللمفية(المناعية)، ويتم ذلك بتوسط جملة المتممة، وهو مايعرف بالطهاية Apsonization.



الشكل2-4: البلعمة

وإثر بلعمة الأجسام الغريبة تجري عملية تفكيكها وتخريبها تحت تأثير العديد من الأنزيمات الحالة والمواد المبيدة للجراثيم التي تحتويها الجسيمات الحالة والجسيمات فوق المؤكسدة والحبيبات الستوبلاسمية للكريات البيض.فالجسيمات الحالة تحتوي على العديد من الأنزيمات المتخصصة بهضم البروتينات الغريبة والبروتينات الجرثومية(بروتيأز)، والمواد الشحمية المغلفة لها(الليباز والموراميلاز أو الليزو زيم). وتحتوي الجسيمات فوق المؤكسدة على عوامل مؤكسدة قاتلة للجراثيم مثل فوق أكسيدالأكسجين superoxide o2 والماء الأكسجيني وأيونات الهيدروكسيل والهيبو كلوريت ،والتي تستطيع إتلاف قائمة كبيرة من الجراثيم.

وهكذا تشكل الكريات البيض الجهاز الدفاعي الذي يمنح الجسم القدرة على مقاومة جميع أنماط الكائنات الحية والذيفانات، التي تميل لأحداث أذية النسج والأعضاء، وهو ما يعرف بالمناعةimmunity . ويتم تأمين مناعة الجسم إما من خلال إجراءات عامة غير نوعية تتمثل في بلعمة الجراثيم والكائنات الغازية ،وكذلك تدمير الخلايا الغريبة والسرطانية والمخموجة وهو مايعرف بالمناعة المتأصلة Innate immunity ، أو من خلال إنشاء مناعة قوية نوعية ضد عوامل غازية خاصة مثل الجراثيم الميتة والحمات والذيفانات والنسج الغريبة مرتبطة بتشكيل الأضداد (مناعة الخلايا البائية)، أو تفعيل عدد كبير من الخلايا اللمفاوية (مناعة الخلايا التائية) وهو مايعرف بالمناعة المكتسبة Acquired immunity.

ثانيا:أنماط الكريات البيض

يوجد في الدم خمسة أنواع من الكريات البيض ، صنفت بحسب المواصفات الشكلية في مجموعتين. تعرف المجموعة الأولى بالكريات البيض المحببة Granulocytes التي تتصف بوجود الحبيبات في السيتوبلاسما ، وتصنف بدورها في ثلاثة أنواع بحسب تلونها بصبغة رومانوفسكي(زرقة الميتيلين ولإيوزين) وهي: العدلاتNeutrophils ،والحمضات Eosinophils ،والأسساتBasophils.أما المجموعة الثانية فتعرف باللامحببات K Agranucytes وهي خالية من الحبيبات السيتوبلاسمية وتضم الوحيدات Monocytes ،واللمفاويات Lymphocytes.وفيما تنحصر الوظيفة الرئيسية للكريات البيض المحببة والوحيدات في بلعمة الجراثيم والكائنات الغازية الأخرى، تؤمن الكريات البيض اللمفاوية مناعة الجسم النوعية ضد مختلف العوامل الممرضة عبر إنتاجها الأضداد (مناعة خلطية) أو عن طريق تنشيط الخلايا اللمفاوية التي تدمر العوامل الغريبة (مناعة الخلايا التائية).

ثالثا:تعداد الكريات البيض

يتعرض العدد الكلي للكريات البيض في دم الأشخاص الأسوياء وبخلاف الكريات الحمر إلى تقلبات على علاقة بالسن والتوقيت اليومي والحالة الوظيفية للجسم. فعدد الكريات يكون مرتفع عادة لدى حديثي الولادة(10-17 ألف/ملم^3) ويتناقص تدريجيا لدى الرضع(7-17 ألف/ملم^3)، والأطفال(5-15ألف/ملم^3) ليستقر لدى الكهول في حدود(4-10 آلاف/ملم^3). و يخضع عدد الكريات البيض لتغيرات يومية طفيفة حيث ينخفض في الصباح ويبلغ قيمة أعظمية في فترة بعد الظهيرة . أما التغيرات الفيزيولوجية فتتمثل بزيادة عدد الكريات بعد التمارين الرياضية والجهد العضلي والكروب (الانفعال) وتناول الطعام ،وخاصة الوجبات البروتينية ، ويزداد أثناء الحمل ، وأثناء الولادة، وفقدان الماء الشديد .

الفصل الثاني

تطور الكريات البيض وخصائصها البنيوية والوظيفية

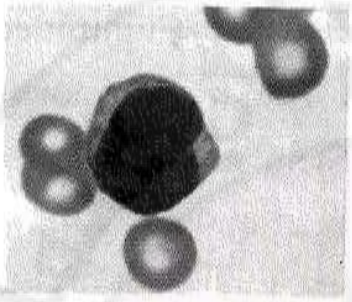
أولا:تكون الكريات البيض

يتم تكون الكريات البيض انطلاقا من سلالتين من الخلايا الجذعية الملتزمة Committed stem cells المشتقة بدورها من الخلية الجذعية متعددة القدرات Pluripotent Stem cell وهما :الخلايا الجذعية النقوية Myloid stem cells والخلايا الجذعية اللمفاوية Lymphoid Stem cells .ويشتق من الخلايا الجذعية النقوية التجمع الخلوي المولد لسلالة المحببات والوحيدات(CFu-GM) ،إلى جانب التجمع الخلوي المولد لسلالة الحمر(CFu-E) والتجمع الخلوي المولد للنواءات (CFu-Meg)) والتجمع الخلوي المولد للأساسيات(CFu-Bs) والتجمع الخلوي المولد للحامضيات(CFu-Eo. أماالخلايا الجذعية اللمفاوية فتشتق منها الكريات البيض اللمفاوية. ويتم تطور الكريات البيض النقوية وتتمايزها إلى خلايا ناضجة في نقي العظم. أما الخلايا الجذعية اللمفاوية فيغادر قسم منها إلى التيموس حيث تتمايز إلى خلايا لمفاوية تائية T-cell،فيما يتمايز القسم الآخر في نقي العظم إلى خلايا بائية B-cell. وتتوزع اللمفاويات المتمايزة في الأعضاء المكونة للمف (العقد اللمفاوية والطحال والتوتة واللوزتين ومختلف التشكلات اللمفاوية في المعي والجهاز التنفسي ونقي العظم وأماكن أخرى)، ويعبر قسم منها نحو الدم المحيطي.

1-تطور المحببات

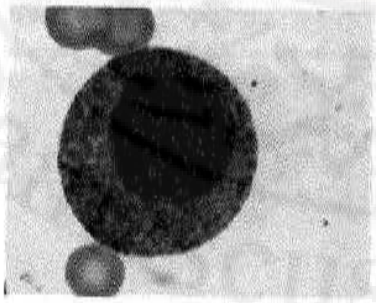
يتم تطور سلالة الكريات البيض المحببة في نقي العظم حيث يحصل انقسام ونضج مترقي للخلايا الجذعية المولدة للمحببات متحولة إلى خلايا ناضجة (معتدلة ، حمضة وأسسة) مرورا بالمراحل التالية:

أ- **الأرومة النقويةMyloblast** : يبلغ قطر الكرية نحو15-20 ميكرونا ، تتصف بسيتوبلاسما عديمة الحبيبات النوعية قليلة الحجم وذات لون أزرق قاتم مع وجود بعض الحبيبات اللازوردية. أما النواة فهي دائرية أو بيضوية كبيرة الحجم تتضمن كروماتين ناعم بلون أحمر أرجواني وتحتوي على نويتين أو ثلاث نويات(الشكل3-4).



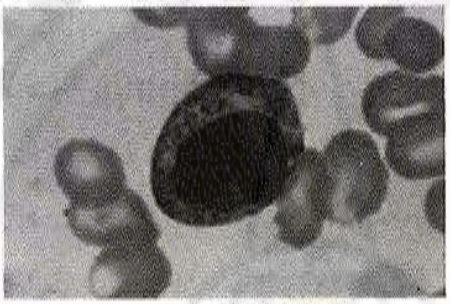
الشكل3-4:الأرومة النقوية

ب- **سليفة النقوية Promylocyte** : يبلغ قطر الكرية نحو15-22 ميكرونا ، تمتلك ستوبلاسما زرقاء شاحبة أكثر غزارة من سابقتها، وتتميز بوجود ثلاثة أنواع من الحبيبات : حبيبات غزيرة كبيرة الحجم بلون أزرق قاتم وعدد قليل من الحبيبات اللازوردية إلى جانب حبيبات نوعية في بداية تشكلها. أما النواة فهي دائرية أو بيضوية تشغل نحو نصف حجم الكرية أو أكثر ، وهي ذات كروماتين ناعم ،ولكن أكثر كثافة مقارنة مع الخلية السابقة، ويمكن أن تحتوي نويتين أو ثلاث، غير أنها لاتكون واضحة في أغلب الأحيان(الشكل4-4).



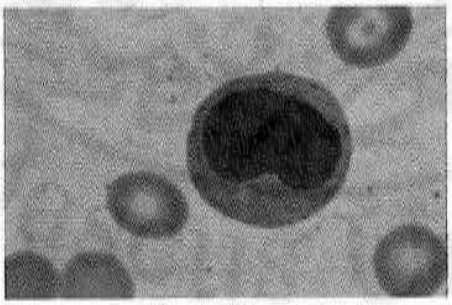
الشكل4-3: السليفة النقوية

ب- **النقوية Mylocyte**: يبلغ قطر الكرية نحو21-18 ميكرونا ، تكون الستوبلاسما بلون زهري(محبة للحمض) مع بعض المساحات بلون أزرق(محبة للأسس) وتحتوي الستوبلاسما على بعض الحبيبات غير النوعية إضافة إلى الحبيبات النوعية الخاصة بكل نوع من أنواع المحببات. فالخلية التي ستتحول إلى معتدلة تظهر فيها حبيبات غزيرة بلون كستنائي أو بيج والخلية التي ستتحول إلى حمضة تظهر فيها حبيبات كبيرة الحجم بلون برتقالي، أما الخلية التي ستتحول إلى أسسة فتظهر في ستوبلاسماها حبيبات متفاوتة الحجم بلون أزرق ضارب إلى السواد. أما النواة فهي عديمة النويات بيضوية الشكل وذات كروماتين كثيف(الشكل5-4).



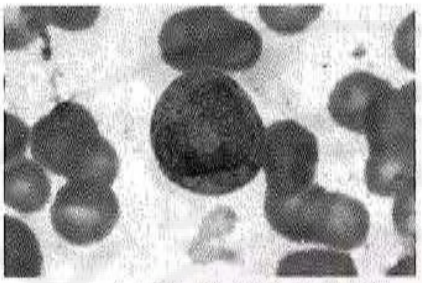
الشكل5-4:النقوية

ت- **خليفة النقوية Metamylocyte**: يبلغ قطر الكرية نحو10-15 ميكرونا،تكون السيتوبلاسما محبة للحمض بشكل مشابه لسيتوبلاسما الخليةالناضجة وتحتوي الستوبلاسما على الحبيبات النوعية الخاصة بكل نوع من أنواع الكريات المحببة بشكل واضح . أما النواة فهي عديمة النويات وذات كروماتين متكتل و شكل متطاول أو معقوف يشبه الكلية بدون ظهور الفصوص(الشكل6-4).



الشكل6-4: خلفة النقوية

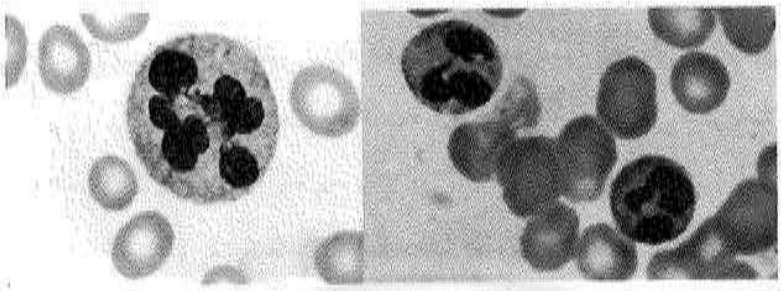
ث- **الخلية على شكل نعل الفرس Band cell** : يبلغ قطر الكرية 9-15 ميكرونا ، تمتلك نواة بشكل نعل الفرس وكروماتين متكتل ومتجمع بشدة.أما الستوبلاسما فتشبه مثيلتها في الكريات الناضجة، وتظهر فيها الحبيبات النوعية بوضوح كبير(الشكل7-4).



الشكل7-4: الخلية (نعل الفرس)

2.العدلات الناضجة Neutrophils

أ- **المواصفات الشكلية والكيميائيةالحيوية:** يبلغ قطر الكرية نحو10-14ميكرونا، تكون الستوبلاسما بلون زهري فاتح،وتحتوي حبيبات معتدلة نوعية قطرها0.1 ميكرون، متوزعة بشكل متجانس وذات لون كستنائي فاتح أو وردي ،إضافة لحبيبات غير نوعية(لازوردية) بلون أحمر. تحتوي الحبيبات النوعية وغير النوعية على أنزيمة الفسفتاز القلوية والشحوم الفسفورية التي تتلون بالأسود بصبغة أسود السودان، وتتضمن الحبيبات النوعية عددا من الأنزيمات مثل الليزوزيم واللاكتوفيرين .أماالحبيبات اللانوعية فتحتوي أنزيمات عديدة أيضا مثل البيروكسيداز والفسفتاز الحمضية والاستيراز النوعية. وتحتوي السيتوبلاسما حبيبات الغليكوجين. وتكون النواة مفصصة حيث يتراوح عدد الفصوص بين2-5 فصوص في الكرية الناضجة، و 5-10 فصوص في الكريات الكهلة مفرطة التفصص،وهي ذات كروماتين متكتل بلون بنفسجي(الشكل8-4).وفي بعض الحالات المميزة للنمط الوراثي الأنثوي تحتوي الكريات(سبعا من كل خمسمائة كرية) على بروزات دائرية بقطر1.5-2 ميكرون مرتبطة بأحد فصوص النواة بوساطة جسور كروماتينية وتعرف بالعصى الطبلية.



الشكل8-4: العدلات الناضجة

ب- **حركية ووظائف العدلات** تغادر المعتدلات النقي إلى الدم بعملية الانسلال من خلال الأوعية الشعرية بعد مضي 14 يوما من دخولها في عملية الانقسام والنضج. ويكون زمن وجود هذه الكريات في الدم قصيرا نسبيا(8-10ساعات)، وتهاجر بعد ذلك إلى النسج لتتخرب بعد نحو4-5أيام.

وتعد العدلات من أهم عناصر المناعة الخلوية غير النوعية ، فهي تشكل خط الدفاع الأول الذي يحمي الجسم من العناصر الغريبة معتمدة بذلك على خاصية الجذب الكيميائي والطهاية والبلعمة والقتل. فهي تجذب إلى مكان الإصابة بوساطة عامل الجذب الكيميائي للعدلات ،وتسهل عمليات الطهاية البلعمة من خلال ارتباط أحد نواتج شلال المتممة(C3b) ،والقسم الثابت من الضد على مع مستقبلات نوعية في غشاء الكرية . وبعد إحاطة الجرثوم بفجوة بلعمية تحتوي مكونات الحبيبات النوعية وغير النوعية، يجري قتل الجرثوم إما بفعل عمل الأنزيمات الهاضمة(البروتياز والليزوزيمات) أو بفعل تأثير المواد المؤكسدة(فوق أكسيد الأكسجين، الماء الأكسجيني، الهيبوكلوريت،) أو بفعل ربط الاكتوفيرين لعنصر الحديد الضروري لنموه.

وبعد قيام هذه الكريات بعملها فإنها تتخرب وتسبب الأنزيمات الناجمة عن تخرب هذه الكريات استرخاء النسج، وتشكل الخراجات القيحية المكونة بشكل أساسي من الكريات العدلة وبقاياها.

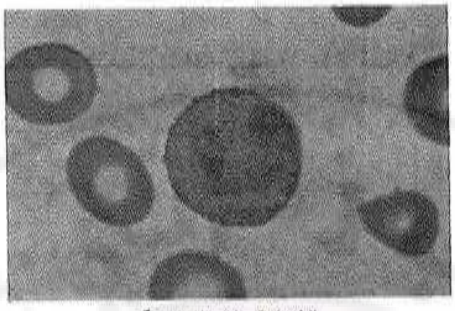
ت- **الدلالات المرضية لتغير نسبة العدلات** :تبلغ نسبة العدلات في الدم المحيطي نحو 56٪ من مجمل الكريات البيض ومانسبته 93-97 ٪ من مجمل الكريات المحببة. ترتفع نسبة العدلات في مختلف الأحماج والالتهابات الحادة، وفي الأمراض الدموية مثل انحلالات الدم والنزوف الشديدة والإبيضاضات النقوية ،ولآفات الناتجة عن تخرب النسج مثل الحروق واحتشاء العضلة القلبية والأورام الخبيثة. ويزداد عدد العدلات في الأمراض الاستقلابية مثل السبات السكري والقصور الكلوي ،وكذلك لدى تناول بعض الأدوية مثل الأدرينالين والستيروئيدات القشرية .

أما انخفاض العدلات فيلاحظ في بعض الأمراض الخمجية الفيروسية ،مثل الحمى التيفية ،والحمى المالطية، والحصبة والنكاف، والتهاب الكبد، وكذلك بعض انتانات الطفيليات مثل الملاريا واللايشمانيا. وينخفض عدد العدلات في بعض أمراض الدم، مثل ندرة العدلات، وتليف النقي ،وفقر الدم اللاتنسجي ، وفرط نشاط الطحال، وابيضاض الدم الحاد.وتلاحظ كذلك قلة العدلات في بعض الأمراض الغدية، مثل داء أديسون ، وفرط الدرق ،إضافة للتعرض للإشعاعات والكحولية وتناول الأدوية المضادة للأورام، والبنزين ،وقلة العدلات الأساسية مجهولة السبب.

3- الحمضات Eosinophils

أ- **المواصفات الشكلية والكيميائية الحيوية**:يبلغ قطر الكرية نحو 12-13 ميكرونا، تكون الستوبلاسما بلون زهري، وتحتوي حبيبات كبيرة منتظمة الحجم قطرها 1ميكرون، وذات لون برتقالي ضارب إلى السواد . وتحتوي هذه الحبيبات على بروتين أساسي(قلوي) غني بالأرجينين ،يجتذب الأصبغة الحمراء الحمضية مثل الأيوزين إضافة ،إلى عدد من الأنزيمات أهمها البيروكسيداز والفسفتاز الحمضية. وتختلف هذه الحبيبات عن حبيبات العدلة بعدم وجود أنزيم الليزوزيم وأنزيم الفسفتاز القلوية. و تحتوي الستوبلاسما إضافة إلى الغليكوجين على الهستامين والبراديكينين

والسيروتونين(5-هيدروكسي تربتامين) وعامل جذب كيميائي أيوزيني. أما النـــواة فهي ثنائية الفصوص وذات كروماتين متكتل(الشكل9-4).



الشكل9-4: الحمضة

ب- **حركية ووظيفة الحمضات** تجول الحمضات الناضجة في الدم لمدة 3-6 ساعات بعد مغادرتها النقي ، ثم تنسل إلى النسج ،وخاصة الرئات والجلد والأنبوب الهـــضمي والرحم، حيث تعيش فترة أطول من العدلات. وخلافا للعدلات فإن الحمضات أكثر انجذابا إلى النسج المصابة بالتهابات مزمنة مقارنة مع المناطق الالتهابية الحادة. وتتحرك الحمضات نحو مكان الإصابة بتأثير عوامل جذب كيميائية للحمضات حيث تقـــوم ببلعمة عدد كبير من الجراثيم بحسب الحوادث السابقة التي أشرنا إليها عند الحـــديث عن وظيفة العدلات. وبالرغم من أن فعاليتها المضادة للجراثيم أقل بكثير من فعاليـــة العدلات إلا أنها تستطيع الارتباط بالطفيليات(المنشقات والشعرينيات أو دودةلحـــم الخنزير) أو يرقاتها، وتعمل على قتلها من خلال تحرير المركبـــات فـــوق المؤكـــسدة والأنزيمات الحالة وعديد ببتيد مبيد لليرقات بشدة يعرف بالبروتين الأساسي الـــرئيس Major basic protein(MBP).

وتمتلك الحمضات مقدرة كبيرة على محاصرة الحوادث التحسسية والحد من حدوثها. فالاستجابات التحسسية الناجمة عن تفاعل الأضداد المحسسة (IgE) مع الكريـــات البيض الأسسة والخلايا البدينةMast cells ،تترافق بتحرر عدد مـــن المركبـــات والوسائط الكيميائية مثل الهستامينHistamine والهيبارين Heparin ومادة

التـــأق بطيئـــة التفاعـــل Slow- reaction subatance of anaphylaxis(SRSA) والعوامـــل المفعلـــة للـــصفيحات Platelet activating factors(PAF) إضافة لعامل الجذب الكيميـــائي للحمـــضات (ECFA) وعامل الجذب الكيميائي للعدلات (NCFA) . وتحدث هذه المواد إضافة إلى جذب الحمضات والعدلات إلى موضع التفاعل، الظواهر المرافقة لمختلـــف أنماط الاستجابات التحسسية في مختلف النسج (التأق ، الربو، الشرى، حمى الكلأ)، مثل توسع الأوعية الدموية الموضعية وزيادة نفوذية الشعريات وضـــياع الـــسوائل إلى النسج وأذية النسج بفعل البروتيأز ، وتقلص العضلات الملساء . وتقوم الحمـــضات المنجذبة إلى منطقة التفاعل التحسسي بتعديل فعل الهيبارين من خـــلال ربطـــه مـــع البروتين القلوي المتحرر من حبيباتها. وتقوم الحمضات ببلعمة حبيبات الخلايا البدينـــة وتعيق عملية تركيبها وتحررها من هذه الخلايا. وتقوم بتفكيك الهستامين بوســـاطة أنزيمـــة الهـــستاميناز ،وكـــذلك تثبـــيط تحـــرره مـــن خـــلال تحريـــر البروستاغلانديات(PGE1,PGE2) مساهمة في ذلك في الحد من الاســـتجابات المؤذية لهذه المواد.

ت- **الدلالات المرضية لتغير نسبة الحمضات:**

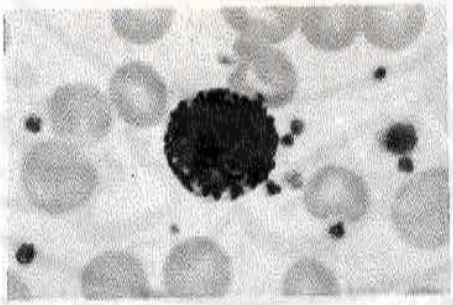
تبلغ نسبة الحمضات في الدم المحيطي نحو2-3٪ وتحرض مختلف الاســـتجابات التحسسية ونقص الأكسجين زيادة إنتاجها في النقي وتحررها إلى الدم في طريقها إلى النسج ، حيث يكون عددها أكبر بكثير من عددها في الدم. وتحفز كـــذلك بعـــض الهرمونات مثل الأدرينالين والستيروئيدات هجرة هذه الكريات من الدم إلى النـــسج مسببة نقص عددها في الدم المحيطي.

ويلاحظ زيادة نسبة الحمضات في الإصابات الطفيليـــة(المنـــشقات والـــشعرينيات) والأمراض التحسسية (الربو والشرى وحمى الكلأوتعاطي الأنـــسولين) وكـــذلك في الأمراض الجلدية(الجرب ، الأكزما)، والأمراض الخبيثة(داء هـــودجكن ، ابيـــضاض

نقوي مزمن، السرطانات الحشوية)، إضافة إلى التعرض المزمن للإشعاعات والتدخين وبعض المركبات الكيميائية، وكثرة الحمضات العائلية مجهولة السبب.أما نقص الحمضات فيلاحظ في فرط نشاط الكظر(داء كوشينغ) ،أو لدى تناول الستيروئيدات لأسباب علاجية، وإثر العمليات الجراحية، وأثناء الصدمات والكروب Stress والحروق والانتانات الشديدة.

4- الأسساتBasophils:

أ -الصفات الشكلية والكيميائية الحيوية: يبلغ قطر الكرية نحو10-14 ميكرونا، تحتوي الستوبلاسما على حبيبات بلون بنفسجي غامق ضارب إلى السواد غير منتظمة الحجم بعضها صغير وبعضها كبير تغطي الستوبلاسما والنواة . وتحتوي هذه الحبيبات على سكاكر مخاطية متعددة حمضية التفاعل من ضمنها الهيبارين وهو ما يفسر إلفتها الشديدة للملونات الأساسية(أزرق الميتيلين) . وتحتوي الحبيبات على الهستامين والسروتونين وعوامل جذب الحمضات(ECFA) والعدلات(NCFA) ومادة التأق بطيئة التفاعل(SRSA) والعوامل المنشطة للصفيحات(PAF). وبينما تكون الستوبلاسما غنية بالمدخرات الغليكوجينية ،تغيب فعالية الفسفتاز القلوية والحامضية في الحبيبات. وتكون النواة غير واضحة وذات فصين غالبا ،أو متعددة الفصوص وذات كروماتين كثيف ومتكتل(الشكل10-4).



الشكل10-4: الأسسة

يقدرزمن وجود الكريات الأسسة الناضجة في الدم إثر مغادرتها نقي العظم بحوالي 12 ساعة، ومن ثم تنتقل إلى النسج، وهي تشبه من النواحي الوظيفية الخلايا البدينة

المتوضعة في النسج إلا أنها تختلف عنها من حيث المنشأ والصفات المجهرية. فالخلية البدينة ذات قد أكبر (يبلغ قطرها نحو15-20 ميكرون)، وتمتلك نواة دائرية غير مفصصة، وتحتوي ستوبلاسماها على عدد كبير من الحبيبات التي تتلون بالأحمر أو البنفسجي بوساطة أزرق التولوئيدين.

ب-حركية ووظيفة الأسسات

تسهم الكريات البيض الأسسة إلى جانب الخلايا البدينة في إحداث الاستجابات التحسسية المسببة بالتفاعل بين المستضدات(المستأرجات) المختلفة مع الأضداد (الرواجن) من نمط الغلوبولينات المناعية (IgE) المثبتة على سطوح هذه الخلايا . ويحرض التفاعل بين الضد والمستضد تفاعل المتممة الذي يعمل على إطلاق الحبيبات بمكوناتها المختلفة المسؤولة عن الظواهر المختلفة المرافقة للاستجابات التحسسية .

ت -الدلالات المرضية لتغير نسبة الأسسات

تبلغ نسبة الأسسات في لطاخة الدم المحيطي نحو0.5٪(50 كرية /ملم^3)، ويلاحظ ازدياد هذه النسبة إثر تناول الوجبات الغنية بالدهون. وتسهم المواد المتحررة من حبيباتها، وخاصة الهيبارين في تفككك الدهون في المصورة بحيث تصبح الأخيرة أكثر شفافية، ويزداد فيها تركيز الحموض الدسمة. وترتفع نسبة الأسسات في الأمراض التحسسية وبعض الأمراض الغدية(الداء السكري وقصور الغدة الدرقية) وإثر تناول الأستروجينات وعوز الحديد، إضافة للابيضاض النقوي المزمن والابيضاض بالأسسات. أما انخفاض نسبة الأسسات فيصادف في فرط نشاط الدرق وإثر تناول الستيروئيدات.

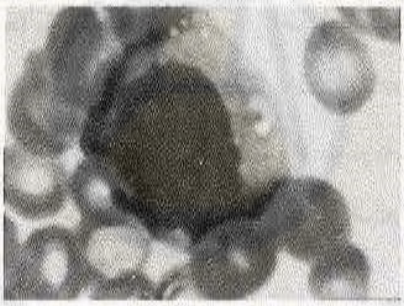
تستطيع كل من الأرومات والسليفات والنقويات الإنقسام والتكاثر والنمو تحت تأثير العوامل المحرضة لنمو الوحيدات والمحببات(GM-CSF) ،والعامل المحرض لنمو المحببات(G-CSF) ، والأنترلوكينات ،وتسمى بجميعة المحببات

التكاثرية proliferating granulocyte pool. ويتوقف الإنقسام الخلـوي بدءا من طور خليفة النقوية ومايليها، حيث تنطلق حدثيات نضج الكريـات علـى شكل تبدلات كيميائية حيوية وشكلية تطاول كلا من السيتوبلاسما والنواة تحت تأثير عدد من عوامل النمو ،وتعرف الكريات الخليفة والخلايا على شكل نعـل الفـرس والكريات الناضجة بجميعة النضجMaturation pool.

ثانيا–تطور الوحيدات

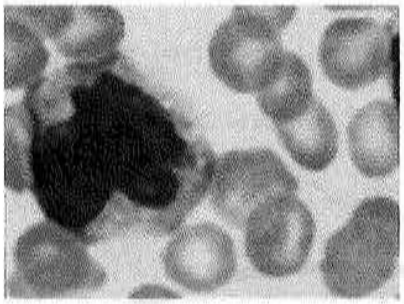
تنمو الوحيدات وتطور في نقي العظم انطلاقا من السلالة المولدة للوحيدات (CFU-M) مرورا بالمراحل التالية:

1. **أرومة الوحيدة Monoblast** : يبلغ قطر الكرية نحو14–20 ميكرونا، تكون السيتوبلاسما قليلة خالية عادة من الحبيبات وبلـون أزرق شـاحب، أو أزرق رمادي .تبدو النواة دائرية أوبيضوية وقد يشاهد فيها الخماص بـسيط ،وهـي ذات كروماتين ناعم ومبعثر ، وتحتوي نوية أو نويتين كبيرتا الحجم عادة(الشكل11–4).



الشكل11–4:أرومة الوحيدة

2. **سـليفة الوحيـدة Promonocyte**: يبلـغ قطـر الكريـةنحو14–18ميكرونا، وهي ذات سيتوبلاسما متوسطة الكمية بلون أزرق رمادي، وقد تحتـوي حبيبات لازوردية ناعمة.تبدو النواة غير منتظمة الـشكل ملتفـة أو مطويـة وذات كروماتين أكثر تكتلا من الخلية السابقة، وقد يشاهد فيها نوية واحدة(الشكل12–4).



الشكل12-4:سليفة الوحيدة

3. الوحيدة Monocyte:

أ-الصفات الشكلية والكيميائية الحيوية

يبلغ قطر الكرية نحو15-25 ميكرونا، وهي ذات ستوبلاسما بلون رمادي شاحب(ليلكي)، وتحتوي حبيبات لازوردية ناعمة جدا تتوزع بشكل غيرمنتظم وتشبه الغبار. تحتوي الحبيبات على أنزيمات الأستيراز غير النوعية والفسفتاز الحامضية والبيروكسيداز مع غياب لفعالية الفسفتاز القلوية . أما المدخرات الغليكوجينية والشحوم الفسفورية فتوجد بكميات قليلة. وتتضمن الستوبلاسما كتلا سمراء أو بنية لدى الأشخاص المصابين بالملاريا (البرداء). تكون النواة بيضوية أو شريطية، أو بشكل حرف S ،أو بشكل الكلية أو حبة الفاصولياء ،أو بشكل الكف، وذات كروماتين غير متكتل يظهر عادة بلون وردي(الشكل13-4).

الشكل13-4: الوحيدة

ب–حركية ووظائف الوحيدات

تغادر الوحيدات الناضجة النقي إلى الدم حيث تبقى لفترات زمنية مختلفة تتراوح بين بضع ساعات وستة أيام ، ثم تغادر الدم إلى النسج حيث تتحول إلى خلايا بلعمية كبيرةMacrophages ،تمتلك مقدرة بلعمية كبيرة كابتلاع عدد كبير من الجراثيم (100جرثومة) أو كريات حمر كاملة، أو طفيليات الملاريا.وهي تشكل أهم مكونات الجملة الشبكية البطانية وتتواجد في كل من الكبد (خلايا كوبفرKuppfer cells) ،والرئات والطحال ، ونقي العظم، والعقد اللمفاوية. أما البلاعم المتوضعة في الجلد والنسج الضامة فتعرف بالخلايا الناسجةHistocytes ، وتستطيع الخلايا الناسجة الانقسام والتكاثر في موضعها لدى حدوث إصابة التهابية وتحيط بالعوامل الغريبة وتعمل على تفكيكها، وخاصة بعد تفعيلها من قبل اللمفاويات التائية المنشطة. و تلعب الوحيدات إلى جانب وظيفتها البلعمية المتمثلة بابتلاع الجراثيم والحمات والفطور وأشلاء الخلايا المتموتة (كريات بيض وحمر) بدور مناعي مهم من خلال عرض المكونات الضدية للأجسام الغريبة التي تدخل إلى الجسم وتقديمه للخلايا اللمفاوية التائية والبائية. و تقوم البلاعم النسيجية بإفراز العامل المحرض لنمو سلالة المحببات والوحيدات (GM-CSF) والعامل المحرض لنمو المحببات(G-CSF) والأنترلوكين(IL1) الذي ينشط تكاثر اللمفاويات وعاملنخر الورم(TNF) . وتحرض جميع هذه العوامل إنتاج المحببات والوحيدات من نقي العظم أثناء الإصابات الالتهابية. كما تسهم الوحيدات في تركيب بعض أجزاء المتممة والأنترفيرون وإفرازها.

ت–الدلالات المرضية لتغيرنسبة الوحيدات

تبلغ نسبة الوحيدات نحو4–8٪ من مجمل الكريات البيض في الحالة السوية، وترتفع نسبة الوحيدات في الدم المحيط في الأحماج المزمنة، مثل التدرن والتهاب الشغاف، والحمى التيفية والحمى المالطية ،والملاريا واللايشمانيا الحشوية ،والتشمع وأمراض

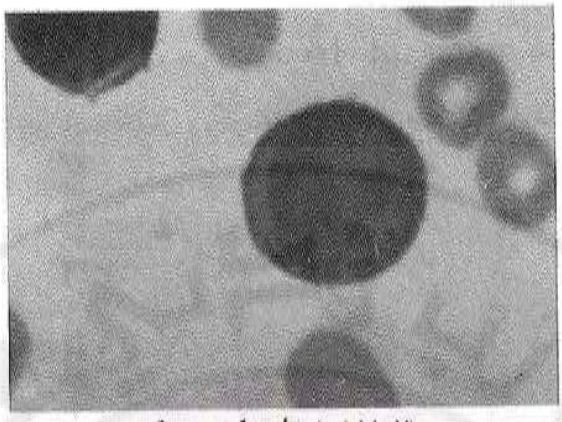
الغراء. كما يصادف ارتفاع نسبتها في الأمراض الخبيثة، مثـــل داء هـــودجكن وورم النقي المتعدد، وتليف النقي والسرطانات الحشوية ،إضافة لابيضاض الدم بالوحيدات وقلة العدلات الحادة والمزمنة.أما نقص الوحيدات فيلاحظ في فقر الدم اللاتنـــسجي، وبعض أمراض المناعة الذاتية وبعض أنواع ابيضاضات الدم وكـــذلك إثـــر المعالجـــة بالأشعة والستيروئيدات .

ثالثا–تطور اللمفاويات

يتم إنتاج الخلايا اللمفاوية و تطورها في مختلف الأعضاء المكونة للمـــف(العقـــد اللمفاوية والتيموس والطحال واللوزتين، ومختلف التوضعات اللمفية في نقـــي العظـــم والمعي وأماكن أخرى) ،انطلاقا من الخلايا الجذعية اللمفاوية(LSC).فالخلايا الجذعية اللمفاويةالتي تشتق من الخلية الجذعية متعددة القدرات(PSC) تهاجر نقي العظـــم إلى الأعضاء المكونة للمف حيث تتطـــور في التيمـــوس إلى خلايـــا لمفاويـــة تائيـــة-T Lymphocytes تكون مسؤولة بشكل أساسي عن المناعة بتوسط الخلايا(مناعـــة الخلايا التائية) . أما اللمفاويات البائية B- Lymphocytes المسؤولة عن إنتـــاج الأضداد(المناعة الخلطية) فتتطور من الخلايا الجذعية اللمفية بعد معالجتها في نقي العظم .وتتصف اللمفاويات البائية واللمفاويات التائية بالقدرة على التحـــول إلى أرومـــات مناعية Immunoblast لدى تعرضها للتحريض بالأضداد أو بعـــض منـــشطات الانقسام. وتمتلك الخلايا الأخيرة القدرة على الانقسام والتطور إلى خلايا ناضجة منتجة للأضداد تعرف بالخلايا المصورية Plasma cells أو خلايا تائية مفعلة. ويتم نمـــو الخلايا اللمفاوية وتطورها عبر خط نضج معلوم يمر بالمراحل التالية:

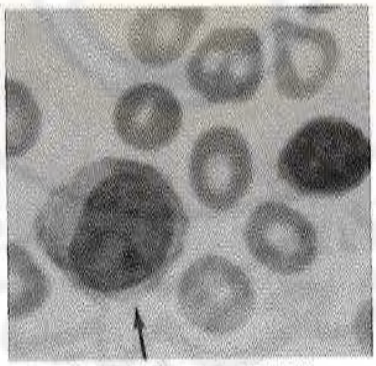
1. **الأرومة اللمفاوية Lymphoblast**: يبلغ قطر الكريـــة نحـــو15-20 مكيرونا، السيتوبلاسما عديمة الحبيبات بلون أزرق قاتم مع تناقص شـــدة اللـــون في المنطقة المحيطةبالنواة. تأخذ النواة شكلا دائريا أو بيضويا، وهي ذات كروماتين مبعثر، وتحتوي نوية واحدة أو نويتين(الشكل14-)4. وتكون نـــسبة حجـــم النـــواة إلى

الستوبلاسما 4:1،وتشاهد الأرومات فقط في الأعضاء المكونة للمف ولاتشاهد في الدم المحيطي.



الشكل14-4:الأرومة اللمفاوية

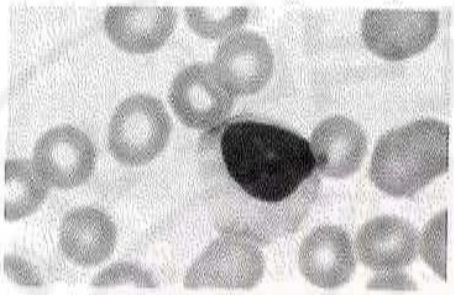
2. سليفة اللمفاوية**Prolymphocyte**:يبلغ قطر الكرية نحو15-18 ميكرونا، تكون السيتوبلاسما بلون أزرق قاتم أو أزرق متوسط الشدة، ويمكن أن تحتوي حبيبات لازوردية قليلة وصغيرة. تكون النواة بيضوية ، وقد تحتوي على نوية واحدة أحيانا وهي ذات كروماتين متكتل قليلا(لشكل15-4).وتكون نسبة حجم النواة إلى حجم الستوبلاسما بين4:1و3:1.



الشكل15-4:سليفة اللمفاوية

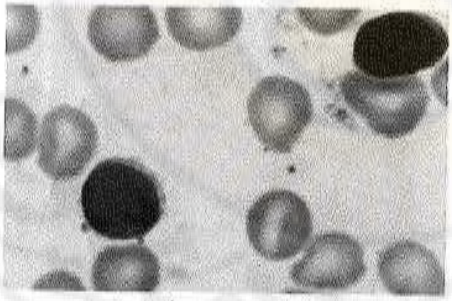
3. اللمفاوية الناضجة **Mature Lymphocyte** : توجد اللمفاوية الناضجة بشكلين:

أ- **اللمفاوية الكبيرة Large Lymphocyte** : يبلغ قطر الخلية نحو 9-17 ميكرونا،تكون الستوبلاسما بلون أزرق سماوي،و قد تحتوي أحيانا بعض الحبيبات اللازوردية بلون أرجواني أو بنفسجي(الشكل16-4). النواة دائرية أو بيضوية الشكل تنحسر على أحد جوانب الخلية ويكون الكروماتين متكتلا وبلون بنفسجي غامق ، وتكون نسبة النواة إلى الستوبلاسما نحو2:1



الشكل16-4: اللمفاوية الكبيرة

ب- **اللمفاوية الصغيرة Small Lymphocyte**: يبلغ قطر الكرية نحو6-9 ميكرونا، تبدو الستوبلاسما بشكل حلقة رقيقة حول النواة وبلون أزرق سماوي فاتح(الشكل17-4). تكون النواة دائرية مركزية والكروماتين فيها متكتل بشدة وبلون بنفسجي غامق ،وتكون نسبة النواة إلى السيتوبلاسما مابين4:1 و3:1.



الشكل17-4: اللمفاوية الصغيرة

لاتحتوي اللمفاويات أنزيمات البيروكسيداز والفسفتاز القلوية والأستيراز النوعية، بينما توجد الفسفتاز القلوية والأستيراز غير النوعية بكميات قليلة. و لاتتضمن اللمفاويات مدخرات غليكوجينية ،أو شحوم فسفورية في الحالة السوية.

ث- **حركية ووظائف للمفاويات**

تمتاز اللمفاويات بقدرتها على الانتقال من الدم إلى اللمف والنسج ،ومن ثم العودة ثانية إلى الدم عن طريق القناة اللمفية الصدرية، وتمتاز بمقدرتها على التحول مجددا إلى خلايا أرومة بوجود مكونات ضدية أو منشطات مناسبة. وبخلاف الكريات البيض الأخرى تعيش هذه الكريات لفترة طويلة(أكثر من 20 سنة) ويمكن لبعضها أن يستمر طوال حياة الأنسان.

أن حدثيات نضج اللمفاويات التائية وتمايزها في التيموس تجري في وقت مبكر قبل الولادة ، وتستمر عدة أشهر بعدها .ويعتقد أن عملية التمايز تتم بتوسط عوامل هرمونية تعرف بالهرمون التوتي Tymic hormone . ويعتقد بأن هذا الهرمون يتوسط عمليات المعالجة البدئية للخلايا اللمفاوية الجذعية في التيموس وتحولها إلى خلايا ناضجة. كما ويعتقد أنه يشارك أيضا في عملية تفعيل اللمفاويات التائية بعد مغادرتها التيموس إلى النسج اللمفاوية، وكذلك تحريض تكاثر هذه الخلايا.

أماتمايز الخلايا البائية ونضجها فيتم من خلال معاملتها البدئية في الكبد في منتصف الحياة الجنينية وفي النقي في نهاية الحياة الجنينية ومابعد الولادة.

تشكل اللمفاويات التائية المسؤولة عن المناعة الخلوية مانسبته 75٪ من مجمل الكريات اللمفاوية فيما تشكل الخلايا البائية المسؤولة عن المناعة الخلطية مانسبته 25٪ من مجمل عدد هذه الكريات. وتمتلك الخلايا التائية واسمات عديدة تسمح بتمييزها عن الخلايا البائية ، يعد وجود مستقبلات خاصة لكريات دم الخروف وتعرف بCD2 من أهمها. وتقسم اللمفاويات التائية باستخدام أضداد وحيدة النسيلة(Anti CD8، Anti CD4) إلى ثلاث مجموعات كبيرة: اللمفاويات التائية المساعدة helpercellوالخلايا القاتلةأو السامةcytoxic cells ،و الخلايا الكابتة)suppressor cells.أما اللمفاويات البائية فيتم تميزها عن اللمفاويات التائية بوجود واسمات خاصة، أهما وجود الغلوبولينات المناعية من النمط s(IgS) سطحها والتي تعمل كمستقبل للعديد ن المكونات الضدية.

وتقوم معظم المستضدات بتفعيل كل من اللمفاويات البائية واللمفاويات التائية ،و تستطيع بعض أنواع اللمفاويات التائية المفعلة(الخلايا التائية المساعدة) إثارة الجهاز المناعي من خلال إنتاج سلسلة من البروتينات الوسيطية ،والتي تعرف باللمفومكينات(الإنترلوكينات) ،والتي تؤثر بدورها على تكاثر ونمو وتمايز الخلايا الجذعية اللمفاوية والأرومات اللمفاوية وكذلك تحريض الخلايا البائية لتشكيل الخلايا المصورية ، وتفعيل جملة البلاعم وغيرها من الاستجابات المناعية.

تبلغ نسبة اللمفاويات في لطاخة الدم المحيطي نحو20-40٪ لدى الكهول فيما ترتفع لدى الولدان والأطفال حتى سن الثانية عشرة إلى نحو40-60٪ في الحالة السوية.

ث-الدلالات المرضية لتغير نسبة اللمفاويات

يلاحظ ارتفاع نسبة اللمفاويات في الانتانات الحادة بالحمات(النكاف ، الحصبة التهاب الكبد) ، والانتانات الجرثومية الحادة(السعال الديكي) والمزمنة(التدرن، الحمى المالطية) . ويصادف ارتفاع نسبة اللمفاويات في الأمراض الدموية الخبيثة(الابيضاض اللمفاوي المزمن،واللمفومات الخبيثة ،إلى جانب أمراض المناعة الذاتية، وفرط نشاط الدرق،والتدخين، وتعاطي البنسيلين وداء وحيدات النوى الخمجي ،وداء المقوسات.

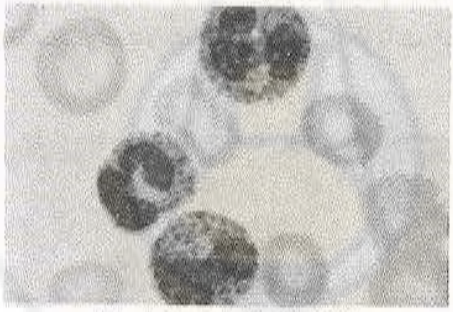
أما انخفاض نسبة هذه الكريات فيلاحظ في أمراض نقص المناعة الخلقي أو المكتسب(الايدز)، وبعض الأمراض الدموية (هودجكن، فقر الدم اللاتنسجي) . وكذلك بعد التعرض للأشعة، والمعالجة بالستيروئيدات ،والأدوية السامة للخلايا،إضافة للقصور الكلوي المزمن وإثر الحروق والرضوض.

الفصل الثالث

الأشكال غير السوية للكريات البيض الناضجة

تتضمن الأشكال غير السوية للكريات الناضجة وبخاصة المحببة ،والتي يمكن مشاهدتها في لطاخات الدم المحيطي الملونة بملونات رامانوفسكي(غميزا،رايت) الشذوذات الشكلية التالية:

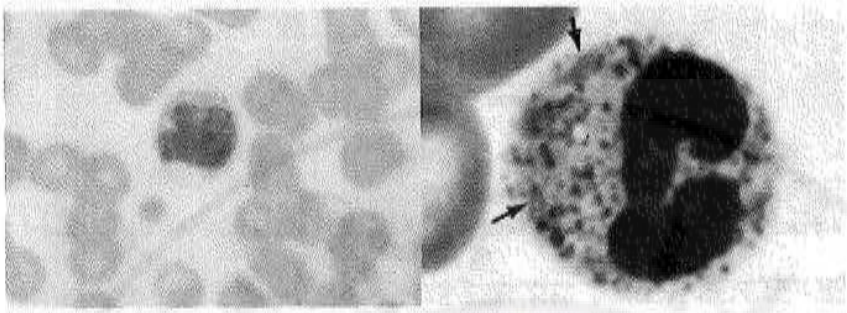
1- **الحبيبات السامة Toxic granules** : وهي حبيبات لازوردية كبيرة الحجم غير منتظمة بلون أزرق غامق أو أسود(الشكل18-4) .و هي ذات فعالية بيروكسيدازية واضحة وتترافق بترسب بروتين الجسيمات الريبية المسبب بالمسقلبات السامة . يمكن أن تشاهد الحبيبات السامة في الخلايا على شكل نعل الفرس و الكريات العدلة المفصصة ،أو وحيدات النوى في الأخماج الشديدة، والحروق والأمراض الخبيثة (الابيضاضات)، و في التسممات الدوائية.



الشكل18-4: الحبيبات السامة

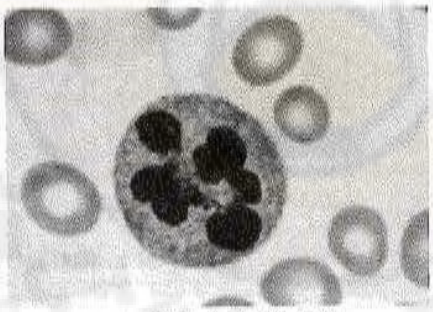
2- **أجسام دول Döhle bodies**: وهي مناطق بلون أزرق أليفة للأسس ومجردة من الحبيبات تتوضع عادة في محيط الستوبلاسما(الشكل19-4). تترافق هذه المشتملات مع وجود بقايا RNAفي الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية. تشاهد هذه الأجسام عادة في العدلات ، ويمكن مشاهدتها في الوحيدات أو اللمفاويات في الأخماج الفيروسية والحروق والتسممات الدوائية. و يمكن أن تشاهد هذه الأجسام أثناء

الإصـــابة باضـــطراب May- Hegglin الـــوراثي في العـــدلات والحمـــضات والوحيدات.الذي يترافق مع صفيحات ضخمة(عرطلة) وقلة الصفيحات



الشكل19-4:أجسام دول

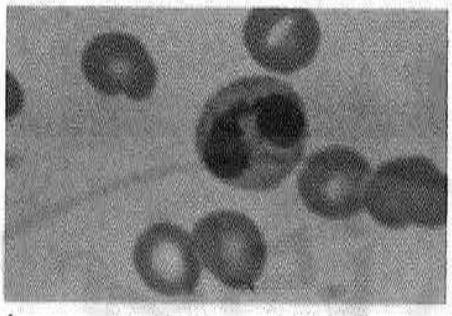
3- **فرط التفصص** Hyper segmentation : وهي الحالة التي تتمثل بوجود خمسة فصوص أوأكثر في نواة الكريات البيض العدلة(الشكل20-4)،وتصادف هذه الحالة بشكل خاص في عوز الفيتامينB12 المترافق مع وجود كريات حمـــر كـــبيرة الحجم. ويشاهد فرط تفصص العدلات الكاذب في الكريات الكهلة.



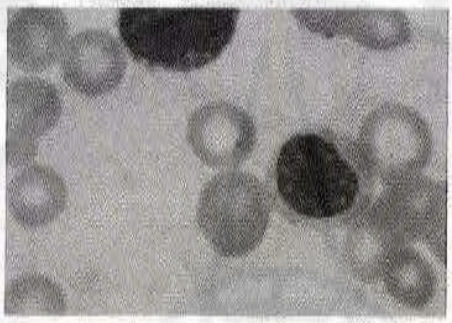
الشكل20-4: فرط التفصص

4- **اضطراب Pelger Huët**: وهومرض وراثي يترافق بوجود كريات عدلة غير مفصصة لدى متماثلي اللواقح ،أو قليلة التفصص(فصين فقط)لـــدى متخـــالفي

اللواقح(الشكل21-4)، وقد يلاحظ مثل هذا الشذوذ في بعض ابيـــضاضات الـــدم والإنتانات.



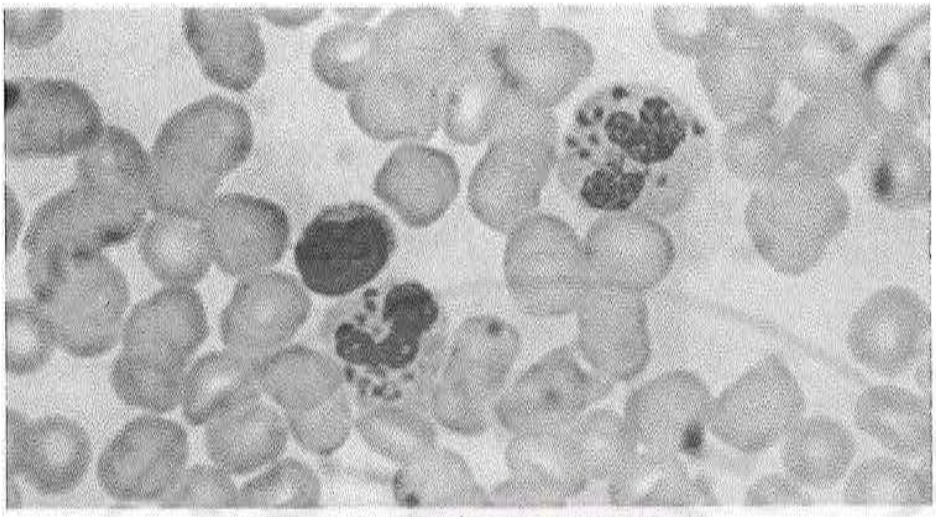
A



B

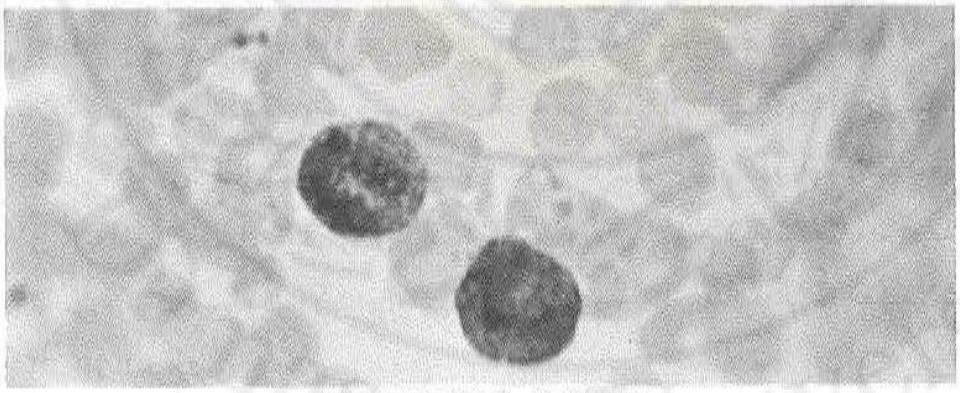
الشكل 21-4: عدلات قليلة التفصص A وعديمة التفصصB

5- متلازمة **Chèdiak-Higashi**:وهي متلازمة وراثية نادرة ،تصادف لدى الأطفال والبالغين في مقتبل العمر. وتتميز هذه المتلازمة بوجود حبيبات كبيرة إيجابية البيروكسيداز مترافقة مع وجود جسيمات حالة غير سوية في العـــدلات والكريـــات البيض الأخرى، مثل الوحيدات واللمفاويات(الشكل22-4).وتظهر العدلات ضعفا في الانجذاب الكيميائي وتأخرا في إبادة الجراثيم. ويعاني الأشخاص المـــصابون بهـــذا المرض من كثرة حدوث الأخماج،والتي يعتقد أنها على علاقة بعدم فعاليـــة العـــدلات المضادة للجراثيم.



الشكل22-4: حبيبات إيجابية البيروكسيداز في العدلات

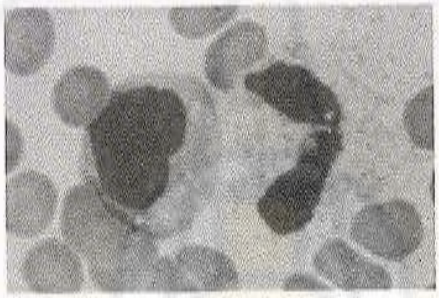
6- مشتملات **Alder-reilly**: وهي عبارة عن حبيبات بلون أحمر أرجواني تشبه الحبيبات السامة كبيرة الحجم ،ويحيط بكل منها هالة نيرة(الشكل23-4) . وهي تنجم عن ترسب السكاكر المتعددة المخاطية، وتشاهد في الكريات البيض العدلة والحمضة والأسسة، و يمكن مشاهدتها أحيانا في الوحيدات واللمفاويات.و تصادف هذه المشتملات في بعض الأنماط الوراثية لداء عديدات السكاريد المخاطية Mucopolysaccaridosis.



الشكل23-4: مشتملات Alder-reilly

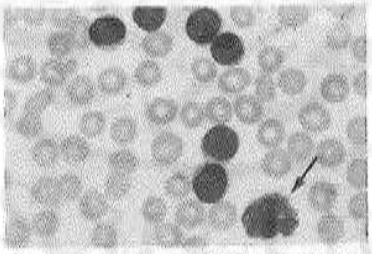
7- **اللمفاويات ذات النواتين Binucleted lymphocytes**: تشاهد اللمفاويات ذات النواتين في الأحماج الفيروسية. ويعد ارتفاع نسبة هذه الكريات عن5٪ من مؤشرات الابيضاض اللمفاوي أو الغرن اللمفي Lymphosarcoma.

8- **اللمفاويات ذات الفجوات Vacuolated lymphocytes**: يعد وجود الفجوات في الكريات البيض اللمفاوية من علامات تنكس الخلية(الشكل25-4). وتصادف اللمفاويات الفجوية بكثرة في بعض الأمراض مثل ورم بوركيت اللمفاوي، وداء Niemann-Pik ،ومتلازمة هورلر Hurler syndrome. وتصادف الفجوات ضمن الكريات اللمفاوية في الأحماج الفيروسية والإشعاعات والمعالجة الكيميائية.



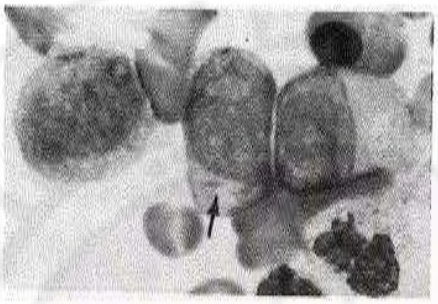
الشكل25-4:اللمفاويات الفجوية

9-Smudge celles : عبارة عن بقايا نووية للكريات البي المخربة (الشكل26-4)، تصادف عادة بنسبة قليلة في اللطاخات السوية نتيجة خطأ في تحضير اللطاخات الدموية مرتبط بتطبق ضغط زائد على القطرة الدموية. كما ويمكن أن تصادف بنسبة كبيرة في كثرة اللمفاويات، وخاصة الابيضاض اللمفاوي المزمن.



الشكل26-4: البقايا النووية للكريات البيض

10-أجسام أور Auer rods: تظهر أجسام أور في سيتوبلاسما الأرومة النقوية Meloblast والسليفةالنقوية Promelocyte على شكل عصيات متطاولة دقيقة تشبه حزمة الحطب وبلون أحمر(الشك27-4)،وهي تشاهد في الابيضاضات النقوية الحادة.



الشكل27-4:أجسام أور

الباب الخامس

اعتلالات الكريات البيض

الفصل الأول

الاعتلالات الكيفية في الكريات البيض

تشمل الاعتلالات الكيفية عددا من الاضطرابات في وظائف الكريات البيض، مثل الحركة والانجذاب الكيميائي والقتل .

أولا:اضطرابات الحركة والانجذاب الكيميائي

تصنف اضطرابات الحركة والانجذاب ضمن الشذوذات النوعية، فيمكن لخلل حركة الكريات البيض أن يصادف في بعض الأمراض ،مثل التهاب الشريان الرثياني، وتشمع الكبد، والأورام الحبيبية المزمنة(CGD) ،إضافة للمرضى الذين يتناولون الستيروئيدات. ويصادف اختلال الحركة والانجذاب الكيميائي في اعتلال شدياق-هيغاشي، والانتانات ، والمرضى الذين يتميزون بوجود نسبة مرتفعة من الغلوبولينات المناعية E(IgE).

ثانيا:اضطرابات القتل

ترتبط اضطرابات القتل بعدم قدرة العدلات والوحيدات على قتل الجراثيم المبتلعة بسبب خلل في منظومات إنتاج المركبات شديدة الأكسدة ذات التأثير المبيد للجراثيم. ويشمل هذا الاضطراب الورم الحبيبي المزمن وعوز الميلوبيروكسيداز، واعتلالات وظيفية أخرى في الكريات العدلة.

1- الورم الحبيبي المزمن: يعد هذا المرض من أكثر الاعتلالات التي تتميز بمقدرة العدلات والوحيدات على ابتلاع الجراثيم ،ولكن لاتستطيع حلها وقتلها. ويعد هذا المرض من الأمراض الوراثية النادرة ،والذي لاتستطيع فيه الكريات قتل بعض

الميكروبات المبتلعة ،مثل الميكروبات إيجابية الكتلاز، والجراثيم سلبية غرام ،ومختلف الفطريات وخاصة الفطريات الرشاشية Aspergili . ففي هذه الحالة لايتم إنتاج وتحرر كميات كافية من فوق أكسيد الهيدروجين والماء الأكسجيني والجذور الحرة في الحويصلات البلعمية .

يرتبط الورم الحبيبي المزمن لدى معظم المرضى بخلل مورثي محمول على الصبغي الجنسيX .ولكن يمكن للمرض أن ينتقل في عائلة واحدة من بين كل أربع عائلات بوساطة مورثات جسمية. ولكن بخلاف الخلل المورثي الجنسي يحمل الأبوان في الحالة الأخيرة كريات سوية وظيفيا . ويمكن لبعض حالات الورم الحبيبي المزمن أن تترافق بعوز حاد في أنزيمة الغلوكوز -6-فسفات ديهيدروجيناز.

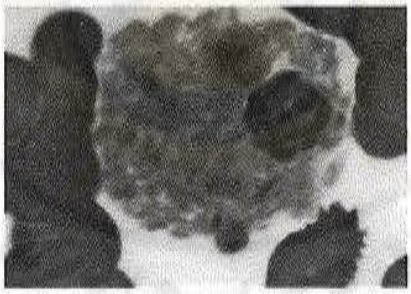
2- عوز أنزيمة الميلوبيروكسيداز: عوز الميلو بيروكسيداز مرض وراثي ينقل بوساطة مورثات جسمية، ويتصف بغياب أنزيمة الميلوبيروكسيداز في الكريات البيض العدلة والوحيدات وتواجدها في الحمضات. وتتوسط هذه الأنزيمة في الحالة السوية تدمير الجراثيم بوساطة الماء الأكسجيني والهيبوكلوريت. ولاتكون هذه الاضطرابات الوظيفية شديدة ، ولاتترافق عادة بأخماج خطيرة. ويصادف عوز الأنزيمة الولادي لدى مرضى الابيضاض الحاد والمزمن، ومتلازمات عدم تنسج النقي، إضافة إلى داء هودجكن والسرطانات.

3- الاعتلالات الوظيفية الأخرى في العدلات:لقد تم إظهار أكثر من 15 خللا وراثيا و30 اعتلالا في وظيفة العدلات ، من بينها عوز اللاكتوفيرين . وهو من الأمراض النادرة التي تتصف بقلة الحبيبات النوعية في العدلات ، وخلو الحبيبات المتبقية من بروتين اللاكتوفيرين . ويلاحظ هذا الخلل في الالتهابات القيحية، وخاصة الخراجات الجلدية العميقة.

4-اعتلال الوحيدات- البلاعم: ترافق الأعتلالات النوعية في الوحيدات- البلاعم أمراض اختزان الشحوم . وهي أمراض وراثية نادرة تميل فيها البلاعم إلى تكديس

بعض المركبات الشحمية والاحتشاد في النسج الشبكية البطانية، وهي تشمل اعتلال Gaucher ،واعتلالNiemann-Pick.

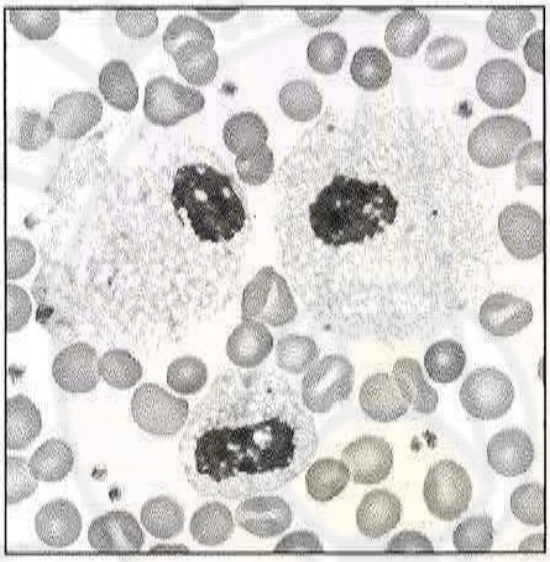
أ-اعتلال Gaucher: وهو مرض وراثي كثير المصادفة لدى الأطفال، وتختلف تظاهراته من شخص إلى أخر. ففي الحالات الخفيفة يمكن للمرض أن يعيشوا حياة عادية،أما في الإصابات الشديدة فيموت المرضى مبكرا. يتصف المرض بعوز أنزيمة بيتا غلوكوسيريبروزيداز Beta-glucocerebrosidas ،التي تتوسط في الحالة السوية شطر الغلوكوز من الشحم السفينغوميليني الغلوكوزيل سيراميدGlucosylseramide. ونتيجة عوز هذه الأنزيمة يتراكم هذا السيريبروزيد في البلاعم والتي تعرف في هذه الحالة بخلايا Gaucher . وتتميز هذه الخلايا بكبر حجمها وبوجود نواة إلى ثلاث نوى وسيتوبلاسما متجعدة(الشكل1-5). وتتجمع هذه الخلايا في نقي العظم والطحال ,وأعضاء الجملة الشبكية البطانية الأخرى. ويسبب ارتشاح النقي بهذه الكريات هبوطا في إنتاج الكريات الحمر والكريات البيض.



الشكل1-5: خليةGaucher

ب- اعتلال**Niemann-Pick**: وهو يشبه مرض Gaucher من حيث كونه مرضا وراثيا مرتبطا بخلل استقلاب الشحوم،وهو مرض مميت يصيب الرضع والأطفال الذين يتوفون في عمر الخمس سنوات تقريبا.

يتصف هذا المرض بعوز الأنزيمة التي تتوسط نزع فسفوريل الكولين من الشحوم الفسفورية السفينغوميلينية. وبسبب غياب الأنزيمة يتراكم السفينغوميلين في البلاعمالنسيجية والتي تعرف بخلاياPick والتي تشبه خلية Gaucher مع سيتوبلاسما رغوية المظهر(الشكل2-5).



الشكل2-5: خليةPick

الفصل الثاني

الاعتلالات الكمية في الكريات البيض

(أمراض الكريات البيض غير الخبيثة)

أولا:التغيرات الكمية في تعداد الكريا البيض

تتضمن الاضطرابات الكمية للكريات البيض ازدياد أو تناقص عددها الكلي عن المعدل السوي.

يعرف ازدياد عدد الكريات البيض إلى مافوق المعدل السوي بكثـــرة البـــيض Leucocytosis ، ويمكن لكثرة البيض أن تكون فيزيولوجيـــة(تبـــدلات نهارية، وجبة بروتينية، التمارين، الحمل، الكرب، الطفولة، الولادة)، أو مرضـــية. ومن أكثر الأسباب الشائعة لكثرة البيض الأحماج والنزوف، والحروق والرضوض، واحتشاء عضلة القلب، والأورام الخبيثة وانحلال الدم، إضافة إلى الأمراض الغرائية الوعائية ،وبعض أمرض الاستقلاب (النقرس، السبات السكري)، وكذلك تعاطي بعض المواد الدوائية(الديجيتال ، الأدرينالين، الـــستيروئيدات)، وبعـــض المـــواد الكيميائية والسموم.وقد ترتبط كثرة البيض بارتفاع عدد نمط أو أكثر من أنماط الكريات البيض وتعرف هذه الحالات بكثرة العدلاتNeutrophilia،أوكثرة الحمضاتEosinophilia،أو كثرة الأســـساتBasophilia،أو كثـــرة الوحيداتMonocytosis ،والتي تعرضنا لأهم مسبباتها.

أما تناقص عدد الكريات البيض إلى مادون المعدل السوي، فيعرف بقلة الكريات البيضLeucopinia ،وغالبا مايظهر ذلك نتيجة لسوء التغذية أونتيجة لتـــأثير العقاقير التي تكبت نقي العظم .ويتجلى هذا النقص بـــصورة خاصـــة في عـــدد الحبيبات وعلى رأسها العـــدلات Neutropenia ،وكـــذلك الحمـــضات Eosinopenia،أو الأسساتBasopenia ،وبـــدرجات أقـــل في عـــدد

الوحيداتMonocytopenia ولقد أشرنا أيضا إلى أهم مسببات قلة كل نمط من أنماط هذه الكريات.

وتصنف الاضطرابات الكمية في عدد الكريات البيض من الناحية المرضية في مجموعتين: أمراض الكريات البيض غير الخبيثة وأمراض الكريات البيض الخبيثة .

ثانيا:أمراض الكريات البيض غير الخبيثة

تتضمن أمراض الكريات البيض غير الخبيثة الاعتلالات التالية:

1- ندرة المحبباتAgranulocytosis وقلة العدلاتNeutropenia.

يقصد بندرة المحبيات النقص الشديد في عدد المعتدلات أو غيابها الكلي من الدم المحيطي، أما قلة العدلات فيشير إلى نقص عددها عن الحد الأدنى السوي(2000/ملم^3)

ويعد ندرة المحبيات من الأمراض النادرة ،والتي تتصف بآفات حمحية في الفم و البلعوم والشرج والجلد.

وترتبط آلية ندرة المحبيات أو قلة العدلات، إما بشذوذ في إنتاج المحبيات على علاقة بغياب العناصر النقوية، أو اضطراب في النضج(تطاول زمن النضج وتناقص انقسام الخلايا)، ويمكن أن ترتبط ندرة المحبيات بآلية محيطية تنجم عن فرط تخرب المحبيات بآلية مناعية .

أ-الأسباب

- تناول الأدوية السامة للنقي: مثل مضادات الغدة الدرقية والمدرات والفينيل بوتازون ومضادات الانقسام الخلوي، والمضادات الحيوية، ومركبات السلفا ،ومضادات الهستامين، والتدرن والصرع والملاريا والداء السكري،والبنزين، والأميدروبيرين.
- التعرض للإشعاعات العلاجية أو التشخيصية.

- الإصابة بالأحماج الفيروسية والجرثومية والطفيلية، مثل الحمى التيفية، والتهاب الكبد الخمجي، والأنفلونزا ، والملاريا، وداء البروسيلا .
- فرط نشاط الطحال أو ارتشاح النقي بالأورام
- عدم القدرة على إنتاج الكريات البيض المحببة كما في فقر الدم اللاتنسجي وفقر الدم العرطل وندرة المحببات الوراثي وقلة العدلات مجهول السبب وقلة العدلات الدوري(كل 3أسابيع)
- نقص المحببات بسبب تشكل أضداد منيعة للذات تعمل على تخريب الكريات المحببة.

ب- الأعراض

تتناسب شدة الأعراض مع درجة نقص العدلات فهي شديدة وخطيرة عندما يكون عدد العدلات دون 500/ملم^3، ومتوسطة معتدلة الشدة إذا كان عدد الكريات بين500-1000/ملم^3، ونادرة لدى كون عدد العدلات أكثر من 1000/ملم^3.

تبدأ الأعراض فجأة بشكل تقرحات مؤلمة في الفم والبلعوم مع ضخامة العقد اللمفاوية الناحية ،والتي تترافق بترفع حروري وصداع وآلام بطنية. ويمكن أن تصيب هذه الالتهابات نسجا أخرى ،وأكثرها خطورة خمج الدم. وتكون الجراثيم المحدثة لهذه الالتهابات سلبية الغرام في ندرة المحببات الحاد وإيجابية الغرام في ندرة المحببات المزمن.

وتعتمد المعالجة على معرفة السبب واستبعاده ومكافحة الأحماج بالمضادات الحيوية التي لاتؤثر على الكريات المحببة، وتفادي الجراثيم المقاومة للمضادات الحيوية.

2- كثرة الوحيدات الخمجي Infactios Mononucleonis

كثرة الوحيدات الخمجية (داء وحيدات النوى الخمجي)مرض حاد تسببه حمى Epistein-Barr Virus(EBV)، ويعرف أيضا بالحمى

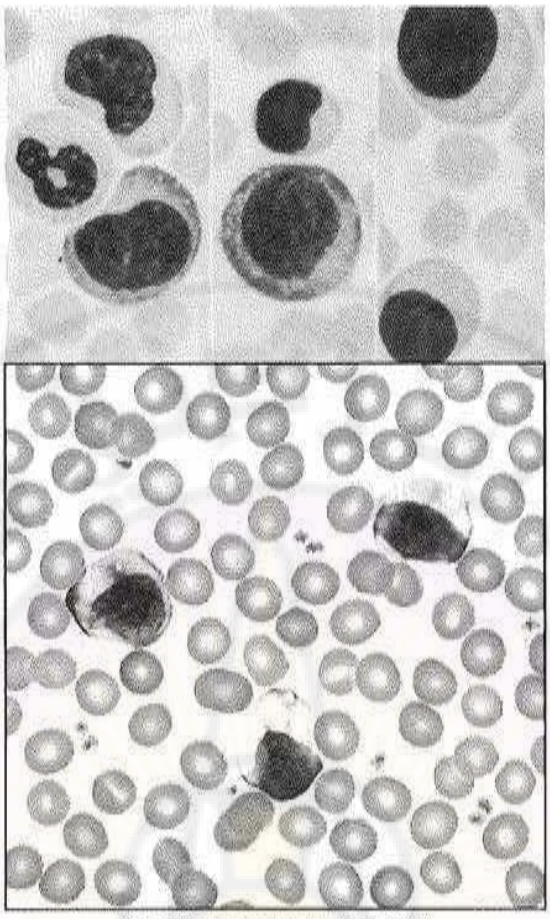
الغدية Glandular Fever. وتصيب الحمى اللمفاويات البائية التي تحرض بدورها تفاعل مناعي شديد تتوسطه اللمفاويات التائية ،والتي تفعل وتهاجم الكريات اللمفاوية المصابة بالحمة وتمنع التكاثر الخبيث للمفاويات البائية.

أ- الأعراض

يحدث المرض في كافة الأعمار وخاصة الشباب ويصيب الذكور أكثر من الإناث. وتظهر الأعراض بعد فترة حضانة تتراوبين 5-7 أسابيع ،حيث يشكو المريض من ترفع حروري مع التهاب البلعوم و وجود غشاء كاذب في 50٪ من الحالات. ويترافق المرض بتضخم العقد اللمفاوية في المنطقة الرقبية مع ضخامة كبدية وطحالية في بعض الحالات. ومع تقدم الإصابة تظهر أعراض الإصابة العصبية المتمثلة بصداع وتصلب الرقبة مع آلام شديدة ، وقد يحدث التهاب التامور أو عضلة القلب أو العصب البصري أو النسيج الرئوي .ومن مظاهر المرض الأخرى الرعاف والألم المفصلي والطفح الجلدي وانحلال الدم نتيجة وجود أضداد مناعية باردة .

ب- الموجودات المخبرية

- قد تنقص الكريات البيض في بداية المرض، أما بعد ذلك فيرتفع تعداد الكريات البيض (10000-30000) مع زيادة نسبة اللمفاويات التي قد تصل إلى 90٪ مع نقص في نسبة العدلات.
- تظهر اللطاخة الدموية وجود لمفاويات غير نموذجية وتشكل 50-90٪ من الكريات البيض ، وتتصف اللمفاويات الشاذة بكبر حجمها وبوجود نواة ذات كروماتين ناعم، وستوبلاسما بلون أزرق غامق شديدة الكثافة في محيط الخلية، وتشبه هذه اللمفاويات الوحيدات(الشكل3-5).



الشكل3-5: كثرة الوحيدات الخمجية

- يظهر مصل المريض تفاعل بول –بونيـــل إيجـــابي Paul-Bunnel (وجود أضداد(نمطIgM) قادرة على رص الكريات الحمر لدم الخروف خلال الأسبوع الأول من المرض وحتى ستة أسابيع.ويظهر المصل كذلك إيجابية اختبارMNI(امتزاز الأضداد بالكريات الحمر للحصان المعالجـــة بالفورمول).

ولاتستدعي الإصابة بهذا المرض معالجة نوعية حيث يمكن للمريض الشفاء بشكل عفوي واكتساب مناعة دائمة ،ويكتفى في هـــذه الحالـــة بإعطـــاء المـــسكنات

والمطهرات. أما في الحالات الشديدة التي تترافق بإصابات الكبـــد والأعـــراض العصبية فيعطى المريض الستيروئيدات

Damascus University

الفصل الثالث

الاعتلالات الكمية في الكريات البيض

أمراض الكريات البيض الخبيثة

(ابيضاضات الدم**Leukemias**)

ابيضاض الدم leukemia مرض مجهول السبب يتصف بزيادة مطلقة في الكريات البيض أو أرومالها بنتيجة التكاثر غير المنتظم. وعادة ماتحتشد هذه الكريات في الدم، وتحصل الوفيات بابيضاض الدم والتي تبلغ نسبتها نحو 4٪ من مجموع الوفيات بالأمراض الخبيثة، بسبب المضاعفات الناتجة عن ارتشاح النقي والنسج.

أولا:أسباب ابيضاض الدم

بالرغم من كون إمراضية ابيضاضات الدم لاتزال مجهولة السبب والآلية، إلا أنه تتوفر بعض الدلائل على تورط عدد من العوامل التي تزيد خطر الإصابة أو تؤهب لحدوثها ،والتي سيقت في إطار العديد من النظريات التي حاولت تعليل المرض ،من أهمها:

1- النظرية الخمجية Infective Theory : ترجح النظرية الخمجية دور الخمج بأحد الحمات إلى جانب تركيب مورثي مؤهب للإصابة، إضافة إلى شروط مهيئة أخرى كالحالة الغذائية وفعالية الغدد الصم . فلقد تبين أن الحمة HTLV متورطة في حدوث ابيضاض حاد باللمفاويات T ، كما ويمكن للحمة EBV أن تتسبب في إحداث لمفوما بوركيت Burkitt .

2- النظرية التنشئية Neoplastic Theory : تنطلق هذه النظرية من الإجماع في الرأي على أن ابيضاض الدم مرض خبيث ناتج عن تكاثر غير منتظم للكريات البيض، ويشبه في السيرورة والإنذار الأورام الخبيثة، وهو غير قابل للهدأة بشكل تلقائي.

3- نظرية التشعيع Irradiation Theory : يعد التعرض للأشعة وفقا لهذه النظرية عاملا مؤهبا للمرض من خلال التغيرات التي تحدثها في صبغيات الخلايا وتثبيط الجهاز المناعي. وتنطلق هذه النظرية من حقيقة كون ابيضاضات الدم أكثر مصادفة لدى الأشخاص الذين يتعرضون للإشعاع لفترة طويلة، كأطباء الأشعة، ،والمرضى الذين يتعرضون للأشعة بهدف التشخيص أو العلاج ، إضافة إلى الناجين من الكارثة النووية في هيروشيما وتشرنوبل.

4- النظرية الوراثية ومتلازمات نقص المناعة: تؤسس هذه النظرية على ارتفاع نسبة الإصابة بالمرض بين أفراد العائلة الواحدة ،ولدى التوائم المتشابهة. وترتفع نسبة الإصابة في بعض الشذوات الصبغية مثل المنغولية، وصبغي فيلادلفيا ، إضافة إلى ذلك غالبا مايكون النمط الوراثي شاذا في الابيضاضات الحادة ،ولكن لم تسجيل تغيرات صبغية ثابتة. وترتفع نسبة الإصابة في متلازمات نقص المناعة، كمتلازمة داون وفانكوني.

5-التعرض للمواد الكيميائية: قد يسبب التعرض لبعض المواد الكيميائية ابيضاض الدم ، فلقد لوحظ ارتفاع نسبة الإصابة لدى عمال المطابع المعرضين لمادة البنزين وهي المادة الواسعة الاستخدام أيضا في صناعة الأحذية والكاوتشوك ، وسجلت نسبة مرتفعة للمرض لدى صانعي ومستخدمي المبيدات الحشرية الكلورية والفسفورية.

5- الأدوية والعوامل الهرمونية: هناك العديد من الدلائل التي تشير إلى تورط بعض الأدوية، وخاصة الأدوية المؤلكلة والمضادة للانقسام، والتي تؤهب للابيضاض ،من خلال التغيرات الصبغية التي تحدثها ونقص المناعة المرتبط بذلك. وأظهرت التجارب على الحيوانات المخبرية تورط الهرمونات الستيروئيدية ،بما فيها الأستروجينات والأندروجينات في رفع نسبة الإصابة ، ولكن لم يؤكد دور هذه الهرمونات في إحداث ابيضاض الدم عند الإنسان.

وتصنف ابيضاضات الدم عموما في مجموعتين كبيرتين، هما: الابيضاضات الحادة والابيضاضات المزمنة.

ثانيا:الابيضاضات الحادة

تتميز الابيضاضات الحادة بتكاثر خبيث لطلائع خلايا دموية غير متمايزة أو قليلة التمايز ، وعاجزة عن متابعة نضجها، وتأخذ هذه الخلايا شكل أرومات لمفاوية أو نقوية أو أرومات حمر، تغزو النقي والدم في أغلب الأحيان وتترافق بنقص إنتاج العناصر الدموية السوية.

ولقد صنفت الابيضاضات الحادة في مجموعتين كبيرتين هما : الابيضاض الحاد بالأرومة اللمفاوية Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL)، والابيضاضات الحادة بالأرومات النقوية Acute Myloplastic Leukemia (AML)

ثالثا:الأعراض السريرية

تتشابه الابيضاضات الحادة من الناحية السريرية، حيث يتطور المرض بصورة تدريجية أو بشكل تحت حاد، وغالبا مايكون المرض قد وصل إلى حالة عاصفة لدى مراجعة المريض لطبيبه. وتتصف الحالة السريرية بالتعب والنزوف، وفقر الدم وارتفاع حرارة الجسم(38-5،38م)، والتهاب الفم والبلعوم والمفاصل والطرق التنفسية . ويترافق المرض بأعراض أقل مصادفة كالإسهال والأقياء، والآلام البطنية الحادة، والطفح الجلدي ، إضافة إلى تظاهرات عديدة مرتبطة بارتشاح الجهاز العصبي كالصداع، وشلل بعض الأعصاب القحفية. وتختلف شدة الأعراض باختلاف درجة ارتشاح النقي بالأرومات ، حيث تكون واضحة عندما تتراوح نسبة الأرومات في النقي بين 10و40٪.

يصادف المرض في مختلف الأعمار ، ولكن غالبا مايحدث النوع اللمفاوي في السن المبكرة(4-6 سنوات) في حين يغلب في سن الأربعين النمط النقوي. أما الابيضاض

بالوحيدات فيحدث في السن المتوسطة ،ولايشكل سوى 10٪ من الحالات، ويترافق بتقرحات الأغشية المخاطية للفم والجهاز الهضمي، والمهبل وضخامة اللثة،أما الابيضاض اللمفاوي فيتميز بضخامة العقد اللمفاوية.

رابعا:اختبارات التشخيص التفريقي لابيضاضات الدم الحادة

يعتمد في تشخيص وتمييز ابيضاضات الدم الحادة على عدة دراسات واختبارات من أهمها:

1. **الدراسات الشكلية للخلايا:** تعد الدراسة الشكلية لخلايا اللطاخة الدموية المحيطية واللطاخة النقوية ذات أهمية بالغة في توجيه التشخيص ، فهي تفيد في تحديد نسبة الأرومات الابيضاضية وصفاتها الشكلية المختلفة(حجم وشكل النواة والكروماتين والنويات وصفات الهيولى وتلونها والحبيبات الموجودة فيها) . وبحسب هذه الدراسة يتم التمييز بين الأرومات اللمفاوية والأرومات النقوية بالصفات المجهرية التالية:

الأرومة اللمفاوية	الأرومة النقوية
الهيولى قليلة بلون أزرق غامق	الهيولى بلون أزرق ,اكثر غزارة
كروماتين النواة كثيف نسبيا	الكروماتين أقل كثافة
تحتوي النواة نوية أو نوويتين	تحتوي النواة 2-5 نويات
لاتحتوي الهيولى أجسامAure	تحتوي الهيولى أجسامAure
لاتحتوي الهيولى حبيبات	تحتوي الهيولى حبيبات لانوعية

2. **الدراسات الكيميائية الخلوية:** وتهدف لتأكيد التشخيص المقترح بالدراسة الشكلية . وهي ذات أهمية كبيرة في وضع التشخيص الصحيح للحالات التي يصعب فيها التمييز بين الأرومات اللمفاوية والأرومات النقوية من خلال الصفات الشكلية. وتتضمن هذه الدراسة مجموعة من الاختبارات أهمها:

أ- **اختبار أنزيم الميلوبيروكسيداز** الذي يكون إيجابيا في الابيضاضات النقوية ، وسلبيا في الابيضاضات اللمفاوية.

ب- **اختبار الشحوم الفسفورية** بواسطة أسود السودان ، حيث يكون التفاعل إيجابيا في الابيضاض النقوي الحاد(الأرومة النقوية والسليفة النقوية وخليفة النقوية والخلية على شكل نعل الفرس، إضافة إلى الحمضات والعدلات والوحيدات) وسلبيا في الابيضاض اللمفاوي الحاد(مختلف سلالة اللمفاويات) ، إضافة للنواءات و الصفيحات والكريات الحمر.

ت- **اختبار الاستيراز** : يظهر اختبار الاستيراز النوعية التي تعرف بالكلوراسيتات استيراز(NASDCA) تفاعلا إيجابيا في بعض الابيضاضات النقوية(النقوية، سليفة النقوية وخليفة النقوية، الخلايا على شكل نعل الفرس والعدلات المفصصة)وسلبيا في أرومة الوحيدة. أما الاستيراز غير النوعية المعروفة بألفا-نفتيل استيراز فتظهر تفاعلا إيجابيا في الوحيدات والناسجات وأرومة النواءات وأرومة الحمر وتفاعلا سلبيا في الوحيدات لدى حضنها في محلول فلوريد الصوديوم.

ث- **- اختبار ملون شيف الحمضي الدوري Periodic Acid Schiff Stain(PAS)** : يعد تفاعل PAS من أهم الاختبارت الكيميائية النسيجية للكشف عن الكربوهيدرات، حيث تدلل إيجابية التفاعل على وجود الغليكوجين ودكسترينات الغلوكوز والبروتينات السكرية والبروتينات المخاطية.ويكون التفاعل شديد الإيجابية في العدلات(باستثناء الإشكال الأرومة) والنوءات(في الأمراض الخبيثة) ، إضافة للكريات الحمر في الابيضاض الإحمراري(M6). ، وتظهر الأرومات اللمفاوية في نحو 30-40٪ من الابيضاضات تفاعلا إيجابيا، فيما يكون التفاعل سلبيا في الأرومات النقوية وأرومة الوحيدة.

3. **الدراسة المناعية:** وتعتمد استخدام الأضداد وحيدة النسيلة كواسمات مناعية لسطح أغشية الخلايا الابيضاضية، فهي تفيد بشكل خاص في تصنيف الابيضاضات اللمفاوية إلى ابيضاضات على حساب اللمفاويات T وأخرى على حساب اللمفاويات B (الجدول 1-5). فواسمات الخلايا B (CD10,CD19-CD22) تميز مختلف حالات الابيضاض اللمفاوي الحاد و50٪ من مرضى الابيضاض النقوي المزمن.أما الواسمة CD21 فتتفاعل مع خلايا مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن بالخلايا B ولمفومات الخلايا B وابيضاضات الخلايا B، باستثناء الابيضاض اللمفاوي الحاد والابيضاض اللمفاوي المزمن بالخلايا T والابيضاض النقوي الحاد. وتستخدم واسمات سطح الغشاء أيضا في تمييز الخلايا المصورية وبعض خلايا نقي العظم وبعض الخلايا B الخبيثة، إضافة إلى أن بعض الواسمات الأخرى مثل CD11b,CD11c,CD13,CD14 تميز المحببات والوحيدات.

مستقبل	الأسم الشائع	نمط الخلايا
CD1a	T6, Leu 6	T
CD2	T11, Leu 5	T
CD3	T3, Leu 4	T
CD4	T4, Leu 3	T
CD5	T1, Leu 1	T
CD7	Leu 9	T
CD8	T8, Leu 2	T
CD10	CALLA	B
CD11b	Leu 15	M/G
CD11c	Leu M5	M/G precursors
CD13	MY 7	G/M (most G, some M)
CD14	MY 4, Leu M3	M, some G
CD19	B4, Leu 12	B
CD20	B1, Leu 16	B
CD21	B2	B
CD22	Leu 14	B
CD25	IL-2R1, IL-2R	T
CD33	MY 9	G
CD41	J15	Megakaryocytes and platelets
CD42b	AN51	Megakaryocytes and platelets
CD45	HLE, LCA, T200	Various cells
	Ia, HLA-DR	Various cells

الجدول1-5: تمييز الخلايا الابيضاضية بواسطة واسمات السطح

4. **الاختبارات الكيميائية الحيوية**: ومن أهمها معايرة أنزيم الليزوزيم في المصل والبول، إذ يشير ارتفاع تركيزه إلى ابيضاض نقوي حاد بالوحيدات. أما أنزيم الترمينيل دي أوكسي نوكليوتيديل ترانس فيراز (TDT) فيرتفع تركيزه في الابيضاضات اللمفاوية، وخاصة من النوع T والمجهولة ،وينخفض في الابيضاضات النقوية.

5. **دراسة النمط الصبغي**: تتضمن هذه الدراسة التعرف على بعض الشذوذات النوعية في صبغيات الخلايا الابيضاضية بما فيها تلك التي تتمثل بنقل المادة الصبغية من صبغي إلى آخر،وهو مايعرف بالإزفاءTranslocation،حيث تعد هذه

الدراسة ذات أهمية بالغة في تشخيص مختلف أنماط الخباثات بما فيها ابيـــضاضات الدم.فالنمط الصبغي karyotype الشاذ سجل لدى نحو50٪ مـــن مـــرض ابيضاض الدم. ويبين الجدول(2-5) بعض الأمثلة عن إزفاء الصبغيات والتبدلات الجينية النوعية في بعض الخباثات الدموية.

الإزفاء	المرض
t(9,22)	CML,ALL,AML
t(8,21)	AML(FAB M2)
t(15.17)	AML(FAB M3)
t (8,14) t(8,22) t(2,8)	ALL(FAB لمفوما بوركيـــت، M3)
t(11,14)	النقيوم المتعدد،CLL
t (14,18)	اللمفوما
t (8,14) t (10,14)	الابيضاض باللمفاويات T

الجدول2-5:العلاقةبين بعض اشكال الأزفاء وبعض أنماط الابيضاضات

فعلى سبيل المثال سجل إزفاء بين الصبغي 8 والصبغي 21 لدى نحو 10٪ من مرض الابيضاض النقوي الحاد(M2). ويلاحظ الإزفاء بين الصبغي 15و17 في خلايا نقي العظم لدى نحو 40٪ من مرض الابيضاض النقوي الحاد(M3).ولقد سجلت أنماط صبغية شاذة لدى نحو 50٪ من مرضى الابيـــضاض اللمفـــاوي منـــها(t(9,22 في الابيضاض المفاوي الحاد و(t(11,14 في الابيضاض اللمفاوي المزمن والنقيوم المتعدد و(t(8,14 في الابيضاض بالخلايا T .

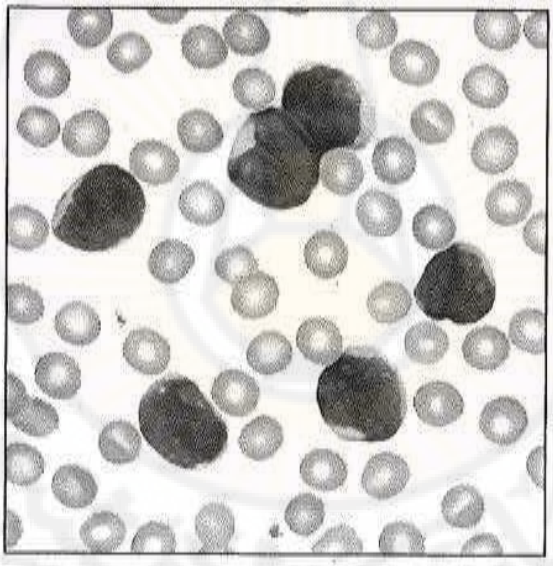
خامسا:التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني(FAB) للابيضاضات الحادة

يعتمد التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني الصفات الشكلية للخلايا في تصنيف الابيضاضات الحادة اللمفاوية والنقوية .

1. تصنيف الابيضاضات اللمفاوية الحادة

تصنف الابيضاضات اللمفاوية الحادة في ثلاث مجموعات هي:

أ- L1 : يتصف هذا النمط من الابيضاض اللمفاوي الحاد بكون أكثر من 90٪ من الأرومات اللمفاوية صغيرة الحجم(10-15مكرون)، وذات هيولى زرقاء قليلة بشكل حلقة حول النواة التي تتميز بكونها كبيرة الحجم ومنتظمة الشكل وذات كروماتين متجانس وتحتوي نويات قليلة الوضوح(الشكل4-5). ويصادف هذا النمط عادة لدى الأطفال بشكل خاص.



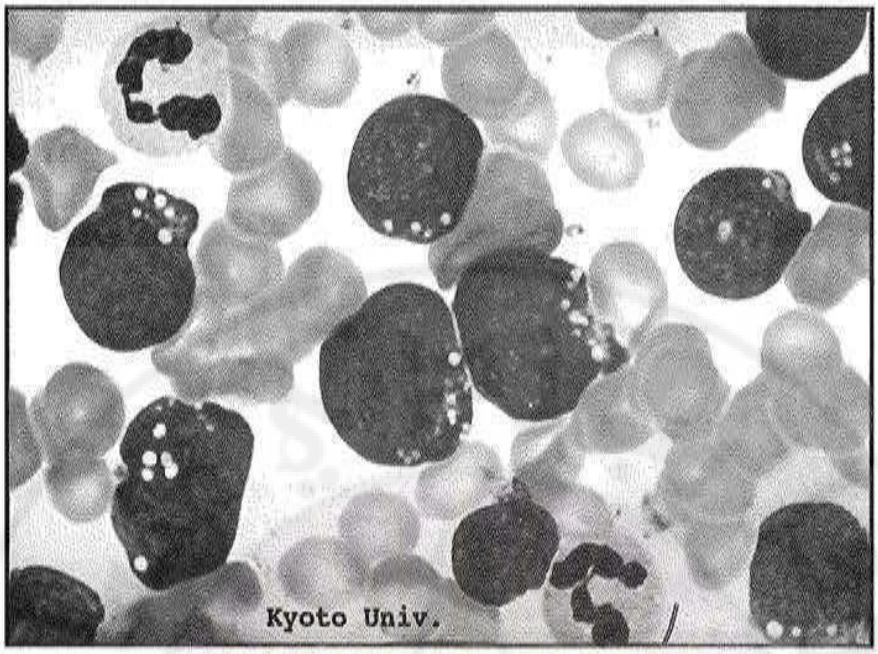
الشكل4-5:ابيضاض لمفاوي حاد L1

ب- L2 :يتصف هذا النمط بكون الخلايا أكبر ومتفاوتة الحجم وذات نواة بيضوية أو دائرية غير منتظمة، وتتضمن نويات واضحة. أما الهيولى فهي غزيرة

بلون أزرق، وقد تحتوي بعض الفجوات (الشكل5-5). ويصادف هذا النمط لدى الكهول بشكل خاص.

الشكل5-5: ابيضاض لمفاوي حاد L2 (لطاخة النقي)

ت- L3: يتميز هذا النمط بأرومات كبيرة الحجم(15-20مكرون) ذات نوى دائرية أو بيضوية محيطها منتظم ومرقطة بشكل ناعم مع نويات واضحة . أما الهيولى فهي زرقاء غامضة وتحتوي عدة فجوات (الشكل6-5).



الشكل6-5: ابيضاض لمفاوي حاد L3 (لطاخة النقي)

2. تصنيف الابيضاضات النقوية(غير اللمفاوية) الحادة

صنفت الابيضاضات الحادة غير اللمفاوية في ست مجموعات(M1-M6)

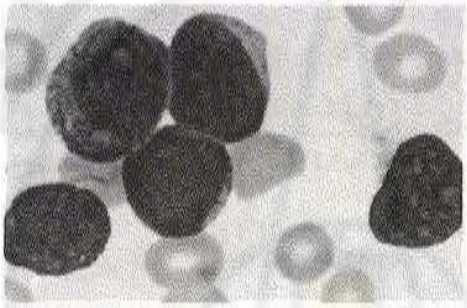
أ- **الابيضاض النقوي الحاد (FAB M1)**: يحدث هذا النمط من الابيضاض في الأشهر الأولى من الحياة، ويظهر بحالته النمطية في متوسط العمر(46سنة) .

وتكون نسبة الإصابة لدى الذكور والإناث متساوية ،ويتراوح زمن البقاء على قيد الحياة بعد تشخيص المرض بين 1/2 -3 أشهر.

يعاني المريض من الحمى والتعب وتظاهرات نزفية مع نمشات وفرفرية وتقرح الأغشية المخاطية ،إضافة إلى آلام في العظام وبخاصة في القص والأضلاع. ويعاني المرضى أحيانا من ضخامة طحالية وضخامة كبدية،واعتلال في العقد اللمفاوية. ويترافق المرض بكتل ورمية في العظام أو النسج اللينة تتضمن أرومات نقوية . وتتميز هذه الأورام بارتفاع محتوى الميلوبيروكسيداز التي تضفي اللون الأخضر على النسج المقطوعة ، الأمر الذي دعا إلى تسمية هذا النمط من الأورام بالخضروم Chloroma.

أما الموجودات المخبرية فتتمثل بقلة الصفيحات وفقر دم في 85٪ من الحالات ، وبارتفاع تعداد الكريات البيض لدى أكثر من ثلث المرضى ، حيث يصل عادة إلى نحو 100ألف كرية/ملم^3.

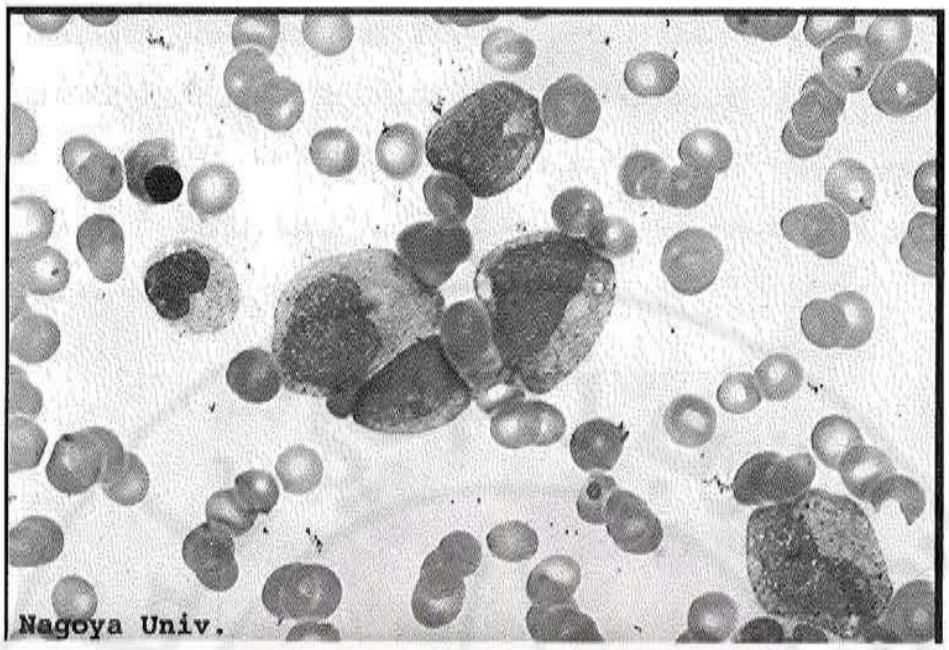
أمالطاخة الدم المحيطي وكذلك لطاخة النقي فتظهران سيادة الأرومات النقوية التي تتصف بنواة دائرية أوبيضوية وكروماتين ناعم ومبعثر وتتضمن عدة نويات(3-5). وتكون الهيولى غزيرة بلون أزرق تتضمن حبيبات غير نوعية وأجسام أور(الشكل7-5) ولايلاحظ كريات أكثر نضجا من الأرومة النقوية ولذلك يعرف هذا النمط بالابيضاض النقوي الحاد غير المتمايز.



الشكل7-5 : الابيضاض النقوي الحاد (FAB M1)

ب- **الابيضاض النقوي الحاد(FAB M2)** :يحدث هذا النمط من الابيضاض في متوسط العمر(48سنة) وسن الكهولة ، حيث يسجل نحو 40٪ من الإصابات في سن الستين أو بعد ذلك. وتبلغ نسبة إصابة الذكور والإناث1:6،1 أما زمن البقاء على قيد الحياة بعد تشخيص المرض فيبلغ 2/8-1شهرا.

تعد التظاهرات الترفية إثر الكدمات الخفيفة والرعاف ونزيف اللثة والنمشات من أعراض المرض المميزة،أما الضخامة الكبدية والطحالية واعتلال العقد اللمفاوية فهي نادرة.



الشكل8-5: ابيضاض نقوي حاد M2 (لطاخة النقي)

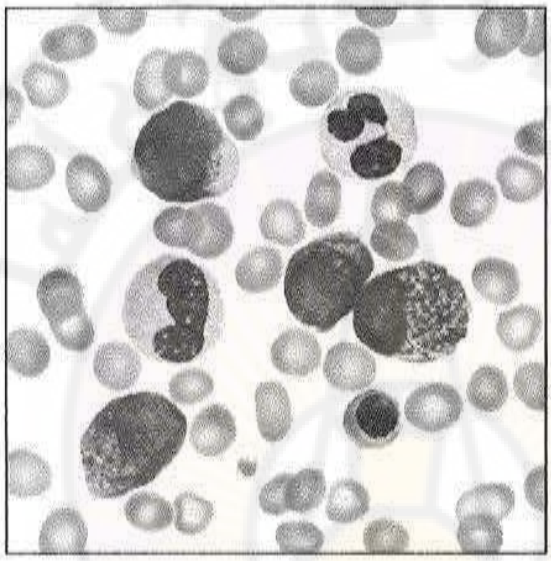
وتتمثل الموجودات المخبرية بفقر الدم وقلة الصفيحات في معظم الحالات. وتكون كثرة البيض شائعة حيث يصل تعداد الكريات البيض لدى بعض المرضى إلى نحو 300 ألف /ملم^3.

تشكل الأرومات النقوية وسليفة النقوية نحو 50٪ في لطاخة الدم (الشكل8-5)، ويلاحظ نحو 10-20٪ من الكريات في مرحلة مابعد السليفة. وتكون الهيولى أساسية تتضمن عدة حبيبات غير نوعية ،أما جسيمات أور فهي كثيرة المصادفة وتكون غالبا مفردة.

ت- **الابيضاض النقوي الحاد بسليفة النقوية(FAB M3)**: يحدث هذا النمط من الابيضاض عادة في عمر 38 سنة وتكون نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 1:2، أما زمن البقاء على قيد الحياة بعد التشخيص فيبلغ نحو 16 شهرا.

تتمثل أعراض المرض بالتعب والتظاهرات النزفية والكدمات والنمشات، والبيلة الدموية ، أما الضخامة الكبدية والطحالية واعتلال العقد اللمفاوية فهي نادرة.

أما الموجودات المخبرية فتتمثل بفقر دم وقلة صفيحات في معظم الحالات ،ويتـــراوح تعداد الكريات البيض بين كثرة البيض وقلة البيض الأكثر مصادفة . ويظهر فحـــص اللطاخة الدموية أن الخلايا النمط الخلوي السائد هو سليفة النقوية غـــير الـــسوية (الشكل9-5) ،والتي تتضمن أجسام أور على شكل حزمة الحطب. ويترافق المرض أيضا مع التخثر المنتشر ضمن الأوعية(DIC)



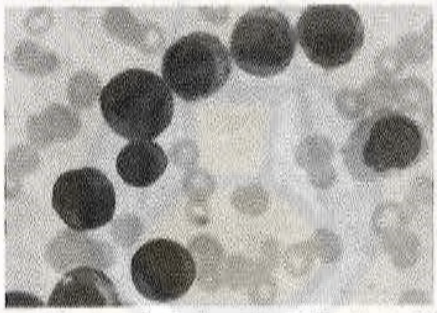
الشكل9-5 : الابيضاض النقوي الحاد بسليفة النقوية(FAB M3)

ث- **الابيضاض النقوي الوحيد الحاد(FAB M4)** : يعرف هذا لنمط مـــن الابيضاض بالابيضاض بالوحيدات نمط نيجيليNaegeli Typ. وتكون نسبة الإصابة بهذا المرض مرتفعة لدى الكهول فوق سن الخمسين ونادرة لدى الأطفال والشباب.ويبلغ معدل إصابة الذكور إلىالإناث 1:1،4 ، أما متوسط البقاء على قيد الحياة فيبلغ نحو 8 أشهر.

تكون أعراض المرض أقل شدة بالمقارنة مع أعراض الأنماط الأخرى. فالتعب والحمـــى والتظاهرات النزفية والتهاب البلعوم شائعة الحدوث، أما الضخامة الكبدية والطحاليـــة

فتلاحظ لدى ثلث المرضى. ويعاني المرضى من كثرة البيض المفرطة وخطر ركود الكريات leucostasis ، وخاصة في الدماغ والرئات ومايرافق ذلك من صداع مبرح وأذيات بصرية وقصور تنفسي.

أما الموجودات المخبرية فتتمثل بفقر دم وقلة صفيحات وتباين عدد الكريات البيض بين قلة البيض وكثرتها(100 ألف/ملم^3)، ويقارب عدد الوحيدات في الدم المحيطي 5آلاف/ملم^3 . أما لطاخة الدم المحيطي فتظهر سيادة النقويات المبكرة فيما تشكل الوحيدات مانسبته 20٪ من الكريات . وتتميز الأرومة بنواة مشرشرة ومنخمصة كما في الوحيدات،وتتضمن نحو 3-5 نويات،ويمكن أحيانا ملاحظة أجسام أور في الهيولى (الشكل10-5). ويلاحظ زيادة في نسبة السليفة النقوية، وتشاهد عدلات قليلة أو عديمة الحبيباتوقلة واضحة في عدد الصفيحات. و يمكن للمرض أن يترفق بالتخثر المنتشر ضمن الأوعية.

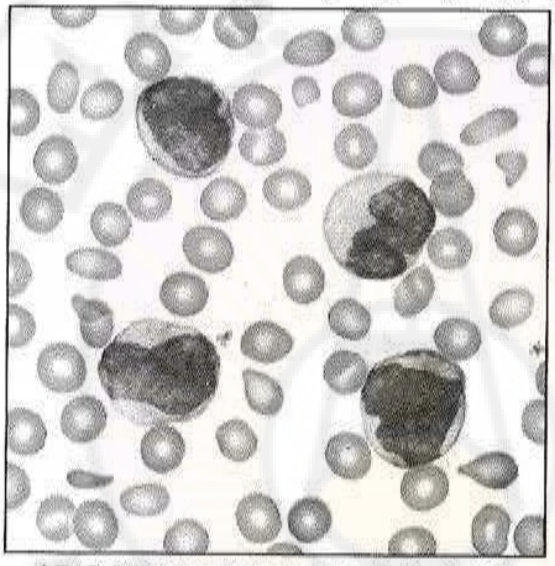


الشكل10-5: الابيضاض النقوي الحاد بالوحيدات(FAB M4)

ج- **الابيضاض الحاد بالوحيدات(FAB M5)**: الابيضاض الحاد بالوحيدات مرض نادر لاتزيد نسبة عن 15٪ من مجمل الابيضاضات. ويعرف نمطان من الابيضاض الحاد بالوحيدات : النمطM5A الأكثر شيوعا لدى الشباب (16 سنة) ، والنمطM5B شائع الانتشار في متوسط العمر(49سنة). وتبلغ نسبة إصابة الذكور إلىالإناث في النمط الأول1 :0.7 وفي النمط الثاني 1.8:1،أما فترة الحياة بعد تشخيص المرض فتتراوح بين 5و8 أشهر.

يعاني المرض من التعب والصداع وانخفاض الوزن ونزيف من الفم أو الأنف. ويظهر الفحص السريري فرط تنسج لثوي كما هوالحال في الابيضاض بالوحيدات النقوية ،إضافة إلى شحوب وطفح جلدي ، أما الضخامة الكبدية والطحالية فهي نادرة .

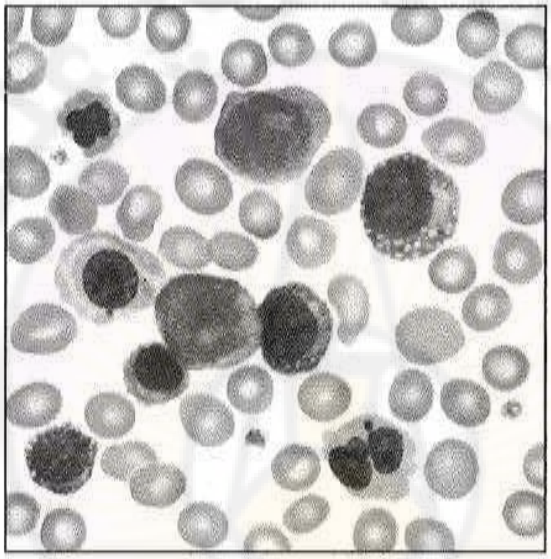
تتمثل الموجودات المخبرية بفقر دم وقلة صفيحات كما في الابيضاضات الأخرى. ويتروواح تعداد الكريات البيض بين 15و100ألف/ملم^3.أمافحص لطاخة الدم المحيطي فيظهر نسبة مرتفعة من الأشكال الأرومة ، فيما تشكل الوحيدات وسليفة الوحيدات مانسبته25-75٪ من مجمل الكريات(الشكل11-5).



الشكل11-5: الابيضاض الحاد بالوحيدات(FAB M5)

ح- **الابيضاض الإحمراري(FAB M6)**: يتميز هذا النمط من الابيضاض بتكاثر كل من المحببات والكريات الحمر . تحدث الإصابة عادة في سن 54 حيث يكون أكثر من نصف المرض فوق سن الخمسين. أما معدل نسبة إصابة الذكور – الأناث فيبلغ 1:4،1 وتحدث الوفاة عادة بعد 11 شهرا من تشخيص المرض.

يعاني المرضى من عوارض نزفية وضخامة طحالية وكبدية ،إلى جانب شيوع اعتلال العقد اللمفاوية. ويظهر فحص اللطاخة الدموية المحيطية والنقوية تواجد الأرومات الحمر والأرومات النقوية . وتتميز الأرومات الحمر بمحيط غير منتظم وبارتفاع نسبة حجم النواة إلى حجم الهيولى. (الشكل12-5). وتظهر بعض الأرومات بقعا زرقاء اللون مميزة للأرومات الحمر. أما الأرومات النقوية فتحتوي أجسام أور، و تظهر اللطاخة وجود السليفة النقوية وسليفة الوحيدة وكذلك الوحيدة.



الشكل12-5: الابيضاض الأحمراري(FAB M6)

سادسا:ابيضاض الدم المزمن Chronic leukemia

ابيضاضات الدم المزمنة أمراض خبيثة بطيئة السير والتطور وتتصف بازدياد عدد الكريات البيض مع تمايز أكثر وضوحا نحو خلايا نقوية أولمفاوية . ويعد الابيضاض اللمفاوي المزمن والابيضاض النقوي المزمن وابيضاض الوحيدات المزمن أكثر هذه الأمراض شيوعا.

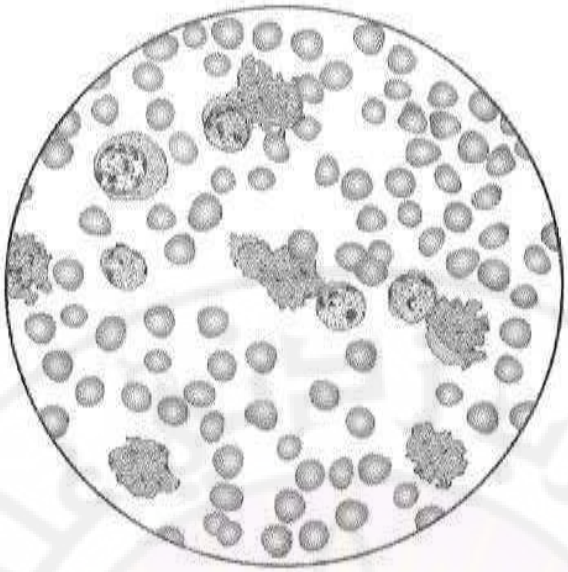
1-الابيـــضاض اللمفـــاوي المـــزمن Chronic lymphocytic leukemia

الابيضاض اللمفاوي المزمن مرض خبيث مجهول الـــسبب بطـــيء الـــسير والتطور، ويعد أحد الأمراض التكاثرية اللمفاوية التي تتصف بتكاثر وتراكم خلايا لمفاوية ناضجة تغزو النقي والدم المحيطي ومختلف الأعضاء اللمفاوية.

يندر هذا النمط من الابيضاض قبل سن العشرين وهو شائع بعد سن الخمـــسين. يصيب المرض الذكور والإناث ويتراوح زمن البقاء على قيد الحياة بـــين 4و10 سنوات بعد تشخيص المرض .

تعد الإصابة بالأخماج المترافقة بنقص المناعة ، وخاصة نقص غاما غلوبولين الـــدم السبب الرئيس للوفاة . ويشاهد اعتلال مناعي ذاتي يودي إلى فقر دم انحلالي ذاتي لدى نحو ثلث المرضى .

يتصف نحو 90٪ من الابيضاض اللمفاوي المزمن بتكاثر مفرط للخلايا البائيـــة ، ويمكن أن يحدث تكاثر خبيث للمفاويات التائية. وتنشأ كافة المظـــاهر الـــسريرية نتيجة ارتشاح النقي الطحال والكبد والعقد اللمفاوية وكذلك الدم المحيطي بهـــذه الخلايا غير الوظيفية(الشكل13-5).



الشكل13-5: الابيضاض اللمفاوي المزمن

أ- أطوار الابيضاض اللمفاوي المزمن

يمر المرض بخمسة أطوار، هي:

-**الطور صفر**: يتصف هذا الطور بكثرة اللمفاويات في النقي(30-40 ٪) والدم المحيطي(10 آلاف/ملم^3) مع غياب الأعراض السريرية. ويعيش المرضى عادة نحو 150 شهرا.

-**الطور 1**: يتصف هذا الطور بكثرة اللمفاويات مع ضخامة العقد اللمفاوية في أكثر من مكان ، ويكون زمن البقاء على قيد الحياة نحو 101 شهرا.

-**الطور2**: يتصف هذا الطور بكثرة اللمفاويات مع ضخامة طحالية أو كبدية أو كلاهما ، ويعيش المرضى عادة نحو71 شهرا.

-**الطور3**: يتميزهذا الطور بكثرة اللمفاويات مع فقر دم (الخضاب أقل من 10 غ/100مل) ويبلغ متوسط البقاء على قيد الحياة 19 شهرا.

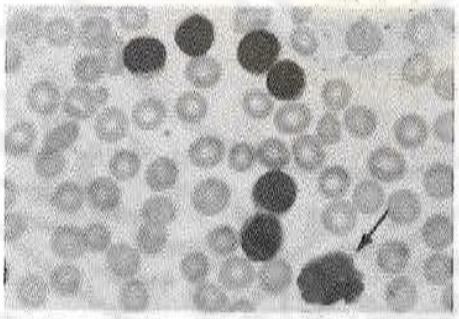
-**الطور4**: تتميز هذه المرحلة بكثرة اللمفاويات مع قلة الصفيحات(أقل من 100ألف/ملم^3) ويعيش المرضى عادة نحو 19 شهرا.

ب- الأعراض والتظاهرات السريرية

قد يكون المرض صامتا يسير بشكل خفي دون أعراض واضحة لدى نحو 25 ٪ من المرضى ويكتشف عادة بالصدفة أثناء تعداد الكريات البيض.تتمثل أعراض المرض الشائعة بالفتور والترفع الحروري والتعرق الليلي، إضافة إلى التعب وانخفاض الوزن.أما التظاهرات السريرية فتتمثل بضخامة العقد اللمفاوية السطحية والعميقة ،والضخامة الطحالية (50٪ من الحالات)والكبدية(10٪ من الحالات) والحكة الناجمة عن ارتشاح الجلد بالخلايا الابيضاضية .

ت- الموجودات المخبرية

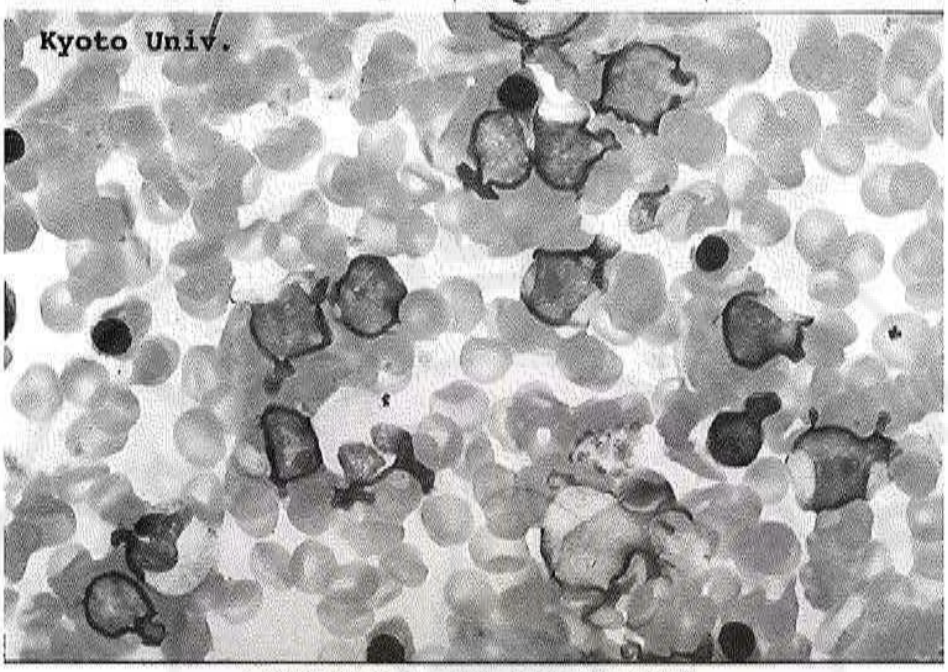
- يرتفع تعداد الكريات البيض(30-200 ألف/ملم^3) غير أن كثرة البيض تكون أقل مما هي عليه في الابيضاض النقوي المزمن.
- يظهر فحص اللطاخة الدموية زيادة مطلقة في اللمفاويات الناضجة ، حيث تشكل اللمفاويات الصغيرة مانسبته 80-90 ٪ من الكريات البيض. ويمكن أن تظهر بعض الأرومات اللمفاوية الكبيرة وكذلك Smudg cells (الشكل14-5). ويشاهد نقص في صباغ الكريات الحمر وانخفاض الصفيحات مع تقدم المرض .



الشكل14-5: الابيضاض اللمفاوي المزمن

- تظهر لطاخة النقي ارتشاحا بخلايا لمفاوية ناضجة (الشكل15-5) ويكون الارتشاح باللمفاويات الصغيرة ذا إنذار أفضل من الارتشاح باللمفاويات

الكبيرة. أما النواءات وسلالات الكريات الحمر والمحببة، فتكون عادة طبيعية في بداية المرض ثم تبدأ بالتناقص مع تقدم المرض.



الشكل15-5: ابيضاض لمفاوي مزمن (لطاخة النقي)

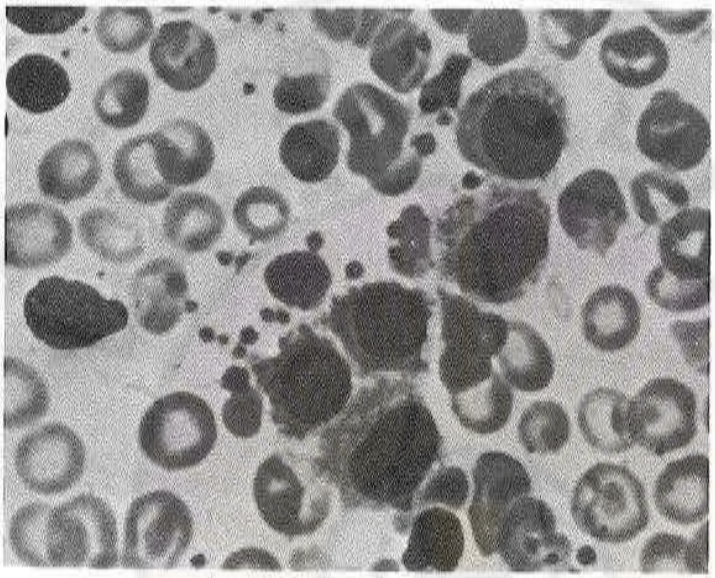
- يظهر الرحلان الكهربائي للمصل انخفاض غاما غلوبولين الدم . ويكون اختبار كومب إيجابيا لدى حدوث فقر دم انحلالي منيع للذات.

2-يضاض الدم بالخلايا الشعرية

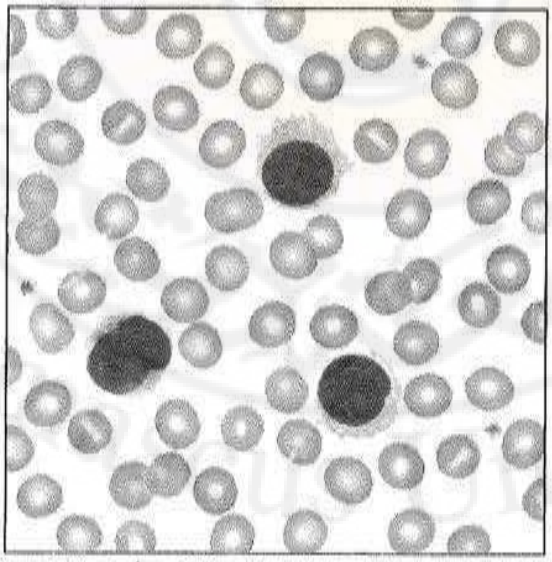
يعد الابيضاض بالخلايا الشعرية أحد أنواع الابيضاض اللمفاوي المزمن ، يتصف بازدياد اللمفاويات التي تتميز بوجود استطالات شعرية على محيطها ونويات كبيرة واضحة. تبدي الخلايا الشعرية ،وهي من نوع الخلايا التائية تفاعلا إيجابيا شديدا للفوسفتاز الحامضية، ويمكن تمييزها بالواسمات المناعية CD19-CD20-CD22-CD24-CD25.

حدث المرض في متوسط العمر ،وهو أكثر مصادفة لدى الذكور منه لدى الإناث. وتتمثل أعراض المرض بضعف عام، ونقص الوزن، والإصابات الخمجية، إلى جانب

الضخامة الطحالية والضخامة الكبدية في 50٪ من الحالات ، فيما تكون ضخامة العقد اللمفاوية نادرة. ويظهر فحص لطاخة الدم المحيطي خلايا لمفاوية شعرية(الشكل116-5، الشكل17-5)، وفقر دم كبري ،ونقص في العدلات والوحيدات.



الشكل16-5: ابيضاض بالخلايا الشعرية



الشكل17-5: ابيضاض بالخلايا الشعرية(ملون أزرق التولودين)

3- ابيضاض المزمن بالوحيدات Chronic monocytic leukemia

يعد الابيضاض الوحيدي المزمن الأقل شيوعا بين الابيضاضات المزمنة ، حيث يشكل مانسبته 10-15٪ من مجمل هذه الابيضاضات. يكون المرض نادرا لدى الشباب ويحدث عادة بعد منتصف العمر.ويتراوح زمن البقاء على قيد الحياة بين 6 شهور وخمس سنوات بعد تشخيص المرض.

تكون أعراض المرض متدرجة ومخادعة ، ويتم اكتشاف معظم الحالات لدى استقصاء فقر الدم. وتتمثل الأعراض السريرية عادة بتضخم العقد اللمفاوية وتضخم الطحال. يظهر العديد من المرضى قلة الكريات البيض. ويتراوح عدد الكريات البيض بين3و70 ألف /ملم^3. وتظهر لطاخة الدم المحيطي وحيدات شاذة كبيرة الحجم ذات نواة بيضوية منتظمة أو غير منتظمة وتتضمن أجساما هيولية كاذبة. ا ويمكن ملاحظة انخفاض عدد الصفيحات.

4.لابيضاض النقوي المزمنChronic Myelogenous Leukemia

الابيضاض النقوي المزمن مرض خبيث مجهول السبب ،ويعد أحد الأمراض التكاثرية النقوية والتي تضم إلى جانب الابيضاض النقوي المزمن كلا من كثرة الحمر الحقيقية، وتليف النقي الغامض ،وكثرة الصفيحات الأساسية.

يتضمن الابيضاض النقوي المزمن خمسة أنماط، هي:

- الابيضاض النقوي المزمن _ النمط الشائع CML - common type
- الابيضاض النقوي المزمن _ النمط الشبابي Juvenile CML
- الابيضاض المزمن بالعدلاتChronic neutropilic Leukemia
- الابيضاض المزمن بالوحيدات النقوية Chronic myelomonocytic Leukemia
- الابيضاض النقوي المزمن اللانمطي Atypical CML

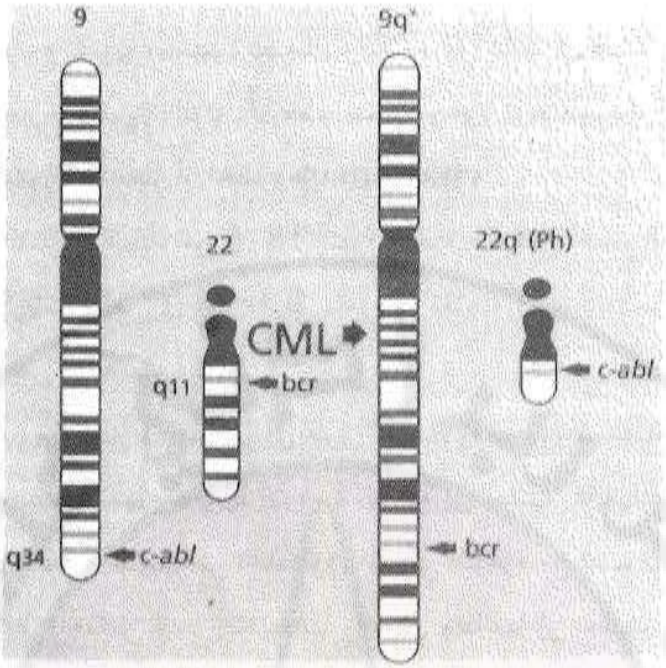
يشكل الابيضاض النقوي المزمن مانسبته 20-25٪ من ابيضاضات الدم ويعود 95٪ من الإصابات إلى النمط الشائع فيما لا تتجاوز نسبة الأنماط الأخرى 5٪ .

تحدث الإصابة بالنمط الشائع في سن 30-50 سنة وتكون نسبة الإصابة لدى الذكور أعلى منها لدى الإناث.

أ- الإمراضية

يعد الابيضاض النقوي المزمن من الأمراض التكاثرية النقوية التي تتصف عموما بتكاثر مرضي لكل من سلسلة الخلايا الحمر والنقويات والوحيدات إضافة لأم النواءات. ويتصف نحو 90٪ من مرضى الابيضاض النقوي المزمن بوجود صبغي فيلادلفيا في سلالات الخلايا النقوية والحمر والنواءات . ويعد صبغي فيلادلفيا عيبا في الصبغي 22 بنتيجة الإزفاء بين الصبغي 22 والصبغي 9(9:22)T في نحو 92٪ من الحالات(الشكل18-5).

ولايعد الأزفاء (9:22) صفة نوعية للابيضاض النقوي المزمن ،فهو يتواجد لدى نحو 3-5٪ من الأطفال والكهول المصابين بالابيضاض النقوي الحاد(FBM1) ولدى 5٪ من الأطفال ونحو10-25٪ من الكهول المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد من النمط L1 وL2.



الشكل18-5 :صبغي فيلادلفيا في الابيضاض النقوي المزمن ، يتمثل الإزفاء T(9:22) بنقل جزء من الذراع الطويلة للصبغي 22 إلى الذراع الطويلة في الصبغي 9 وانتقال طليعة المورثة الورميةc-abl من نهاية الصبغي 9 واندماجها في نهاية الصبغي22.

ب- التظاهرات السريرية والأعراض

يمكن توصيف الحالة السريرية للابيضاض النقوي المزمن في ثلاثة أطوار متتالية ،هي الطور المزمن chronic ،والطور العابر(المتسارع)accelerated ، وطور النوبة الأرومية blast crisis.

يمتد الطور المزمن نحو2-5 سنوات ، ويتجلى بعدد من الأعراض التي تتضمن التعب المتزايد والفتور، والحمى والقهم، مع انخفاض في الوزن وألم عظمي وتعرق ليلي. ويظهر الفحص السريري عادة ضخامة طحالية ، ويكون احتشاء الطحال شائعا بسبب احتشاد الكريات البيض في الطحال إلى جانب الدم ونقي العظم، ويسبب احتشاء الطحال ألم ناحي.

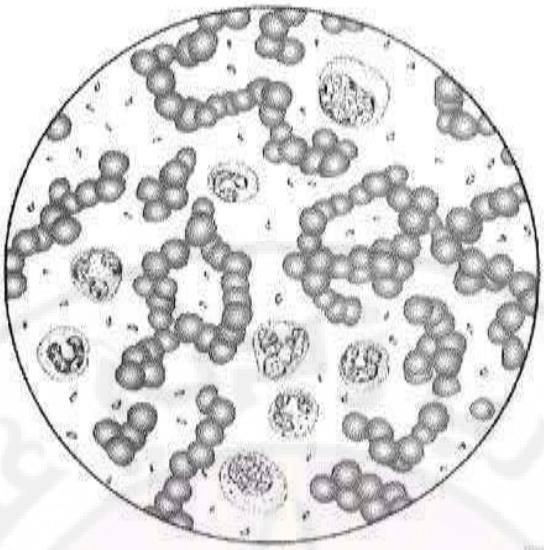
وتكون الأورام خارج النقوية (باستثناء الطحال والكبد) غير شائعة في هـــذا الطـــور. وتتصف الأورم خارج النقوية باللون الأخضر بسبب وجود انزيم الميلوبيروكـــسيداز النقوي، وتعرف بالورم الأخضر أو الخضروم chloromas .

أما الطور العابر المتسارع فيمتد نحو 6-18 شهرا ويتصف بازدياد حجم الطحـــال، وازدياد تعداد الكريات البيض في الدم المحيطي، وزيادة مفاجئة في عدد الأسسات، إلى جانب فقر دم غامض وقلة الصفيحات.

ويتحول المرض لدى ثلاثة أرباع المرضى إلى طور النوبة الأرومية .ويمتد هـــذا الطـــور نحو3-4 أشهر ويتصف بظهور الخلايا الأرومية البدائية إلى جانب كافة التظـــاهرات السريرية والدموية المميزة للابيضاض الحاد. وفي المراحل المتأخرة من المـــرض يظهـــر النزيف الحاد المرتبط بانخفاض عدد الصفيحات واعتلال وظائفها إلى جانب انخفـــاض البتا ترمبوغلوبولين beta thromboglobulin داخـــل الـــصفيحات والعامـــل الصفيحي الرابع(PF4).

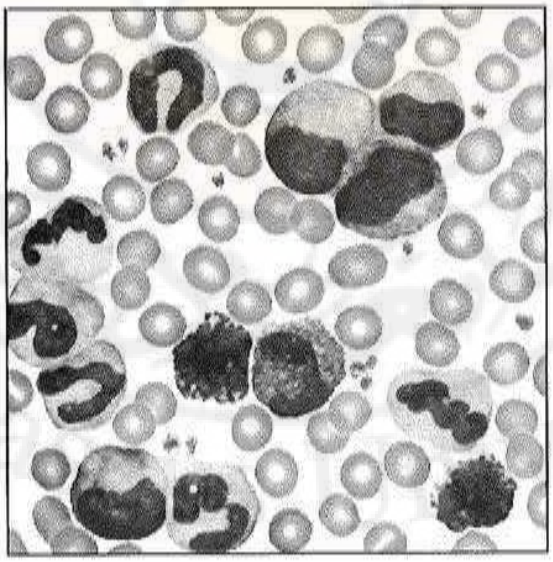
ت- الموجودت المخبرية

- كثرة الكريات البيض حيث يتراوح عدد الكريات البـــيض بـــين 50,300 ألف/ملم^3.
- فقر دم معتدل الشدة حيث ينخفض الخضاب إلى نحو 8-9 غ/100مـــل أو أقل.
- يزداد عدد الصفيحات لدى نحو 40٪ مـــن المرضـــى، ويكـــون انخفـــاض الصفيحات أمرا نادرا
- يظهر فحص لطاخة الدم المحيطي ارتفاع نسبة المحببات الناضجة وظهور المحببات بمختلف مراحل تطورها(الشكل19-5 ، الشكل20-5))، حيث تبلغ نسبة



الشكل19-5:الابيضاض النقوي المزمن

الأرومة النقوية 5٪ وسليفة النقوية 10٪ والنقوية15٪ والنقوية المتـــأخرة 20٪، ويمكن أن ترتفع نسبة الحمضات والأسسسات وتشاهد الكريات الحمر المنـــوات وتظهر الكريات الحمر تفاوتا في الشكل والتنقيط القاعدي.ولدى دخول المرض في طور النوبة الأرومية تتشابه الصورة الدموية مع الابيضاض النقوي الحـــاد وبخاصـــة المرحلة FABM2.



الشكل20-5 : الابيضاض النقوي المزمن، معظ الكريات البيض ناضجة (شكل نعل الفرس وعدلات مفصصة) ويلاحظ ازدياد عدد الصفيحات

- يظهر فحص لطاخة النقي فرط خلوية مع سيادة فرط تنسج المحببات، وارتفاع نسبة النقويات في المراحل المتوسطة وترتفع نسبة نقيائي/حمراني إلى نحو25:1، ويمكن للنقي أن يصبح متليفا في المراحل المتأخرة من المرض.

يعتمد العلاج التقليدي للابيضاض المزمن على استخدام الأدوية السامة للخلايا، وهي الهيدروكسي يوريا hydroxyurea أوالبوسولفانbusulfan و الانترفيرون إلفا Interferon alpha إضافة إلى التشعيع.وبعد غرس النقي من متبرع متماثل ال HLA العلاج الشافي الوحيد للمرضى دون سن الأربعين.

الفصل الرابع
أمراض الخلايا المصورية

أولا: النقيوم المتعدد Multiple myeloma

النقيوم المتعدد (الورم النقوي المتعدد) بنقيوم الخلايا المصورية plasma cell myeloma أو داء كهلر Kahler,s deisease، وهو مرض خبيث مجهول السبب يتصف بتكاثر خبيث للخلايا المصورية بيتا، التي تجتاح النقي أوالمناطق الأخرى من الجسم بما في ذلك الدم المحيطي(ابيضاض الدم بالخلايا المصورية) . وتقوم الخلايا المصورية الخبيثة بإفراز غلوبولينات مناعية وحيدة النسيلة شاذة إلى جانب بعض العوامل الهرمونية التي يأتي على رأسها العامل المنشط لناقضات(كاسرات)العظم .وينجم عن فرط إفراز الغلوبولينات المناعية الشاذة فرط في لزوجة الدم وتناقص في الغلوبولينات السوية، وحدوث بيلة بروتينية خاصة تتكون من السلاسل الخفيفة للغلوبولينات الشاذة وتعرف ببيلة بنس-جونز Pence Jones . وينجم عن اجتياح النقي بالخلايا المرضية تناقص في الكريات البيض والحمر والصفيحات وإعاقة وظائفها.

1-الأعراض والتظاهرات السريرية

يشكل النقيوم المتعدد مانسبته 1٪ من كافة الأمراض الخبيثة، ونحو 10٪ من مجموع الأمراض الدموية الخبيثة. يحدث المرض مابين سن الأربعين والسبعين ، وتبلغ نسبة الإصابة لدى الذكور 61٪، ويتوفى المرضى عادة بعد1-3 سنوات من تشخيص المرض، ويكون سبب الوفاة في معظم الحالات الإصابات الخمجية والقصور الكلوي.

أما أعراض المرض التي تختلف حسب درجة انتشار المرض ومضاعفاته فيمكن توصيفها بالتظاهرات السريرية التالية:

- آلام عظمية لدى نحو ثلثي المرضى بسبب وجود مناطق انحلالية في عدد من العظام تؤهب لكسور عفوية (الشكل21-5) وارتفاع تركيز كالسيوم الدم،

ويؤدي هدم الفقرات إلى انضغاط النخاع الشوكي، ويترافق ذلك بشلل نصفي، أما شلل الأعصاب القحفية فيحصل نتيجة الارتشاح بالخلايا الورمية.

الشكل21-5: صور شعاعية تظهر الآفات الانحلالية لدى مريض النقيوم المتعدد

- قصور كلوي مزمن: يحدث القصور الكلوي بسبب ترسب بروتينات بنس – جونز في النبيبات الكلوية وتلفها ، إضافة إلى تأذي الكلية بسبب ارتفاع تركيز البولة الدموية وتركيز الكالسيوم إلى جانب الدور الهام للأحماج الكلوية في إحداث القصور الكلوي.
- فقر الدم والنزوف والإنتانات: يؤهب قصور النقي المرتشح بالخلايا الخبيثة لفقر دم يتجلى بشحوب المريض .أما التظاهرات النزفية فتكون على علاقة بقلة الصفيحات وخلل عوامل التخثر المسبب بالأضداد وحيدة النسيلة الشاذة، و تظهر على شكل فرفريات في الجلد والأغشية المخاطية، ونزوف هضمية أو بولية، يكون أخطرها نزف الجهاز العصبي.أما الأحماج التي تصيب بالدرجة الأولى القصبات والرئة، فتكون على علاقة بنقص الغلوبولينات المناعية السوية ، وقلة الكريات البيض المحببة .
- ركودة الجريان الدموي بسبب ارتفاع اللزوجة المسبب بالغلوبولينات المناعية، وخاصة النمطM . وتتسبب للزوجة المرتفعة في استرخاء القلب نتيجة

مضاعفة الجهد المطبق على العضلة القلبية ، وقد يحدث فقدان البصر نتيجة ركودة الجريان في الأوعية الدقيقة وانسدادها.

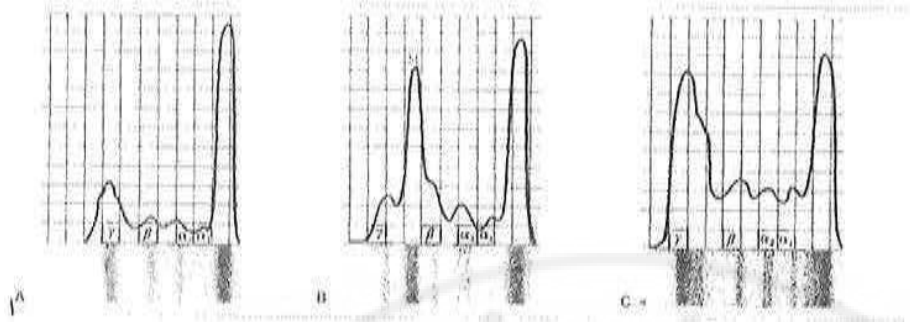
- يترافق المرض بأعراض هضمية، كالغثيان والاقياء والإمساك إلى جانب آلام بطنية والوسن والإغماء أحيانا ، نتيجة فرط تركيز الكالسيوم .

2-الموجودات المخبرية

يعتمد في تشخيص المرض عامة على اثنين من التغيرات الثلاثة الرئيسة المتمثلة بارتشاح النقي بخلايا مصورية غير طبيعية ،ووجود بروتينات شاذة في المصل أو البول ،إضافة إلى التغيرات الشعاعية على شكل مناطق عظمية منحلة في العظام المسطحة خاصة. ويلعب تحديد مستوى البولة في الدم ،وكذلك مستوى الهيموغلوبين الدور الأهم في تقدير مرحلة المرض ومستوى الإنذار. ويكون الإنذار جيدا عندما يكون مستوى البولة أقل منة 40 مغ/100مل ومستوى الهيموغلوبين أعلى من 10 غ/100 مل، أما إذا تجاوز مستوى البولة 80مغ/100مل ،و انخفض مستوى الهيموغلوبين عن 7.5غ/100مل فيكون الإنذار سيئا.

ويمكن إجمال نتائج الاختبارات التشخيصية بالموجودات المخبرية التالية:

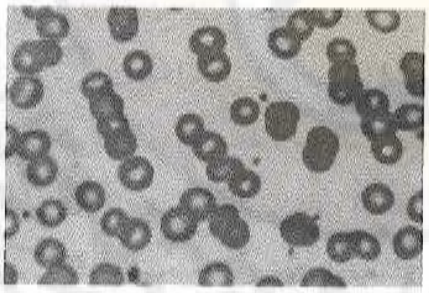
- ارتفاع كبير في سرعة التثفل يصل حدود 100 أو أكثر في الساعة الأولى.
- ارتفاع تركيز البروتينات الكلية إلى حدود 100 غ/ أو أكثر.
- يظهر الرحلان الكهربائي ذروة حادة من البروتينات تتوضع في المنطقة غاما(الشكل21-5)أما معايرة الغلوبولينات المناعية(الرحلان الكهربائي المناعي) ،فتظهر ارتفاعا ملحوظا في نمط الغلوبولين المصاب ونوع السلسلة الخفيفة التي تدخل في تركيبه(λ , κ), والذي يكون لدى معظم المرضى من النمط IgG ،وبنسبة أقل من النمط IgA ، فيما تكون نسبة النمط IgD نادرة.
-



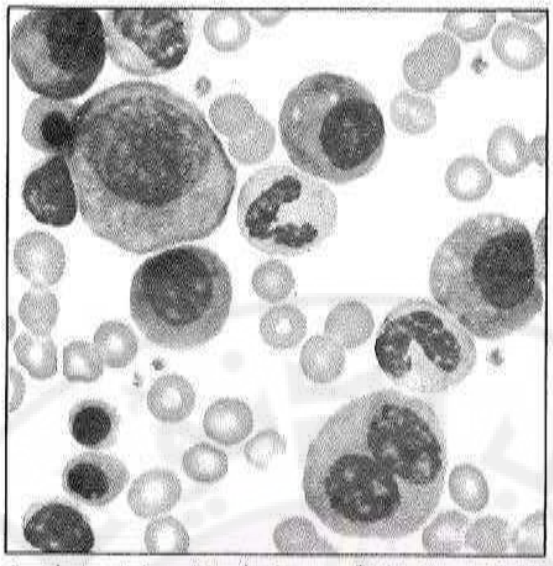
لشكل21-5: الرحلان الكهربائي لبروتينات مصل الشخص السوي A والشخص المصاب بالنقيوم المتعدد B والمصاب بداء ولنستروم C.

- يظهر فحص البول بيلة بروتينية مؤلفة من السلاسل الخفيفة للغلوبولينات المناعية.

- يظهر فحص اللطاخة الدموية كريات حمر سوية الحجم سوية الصباغ،والتي تكون متراصة على شكل النضائد(الشكل23-5) وفي حالات نادرة تشاهد الخلايا المصورية في لطاخة الدم المحيطي(الشكل24-5).

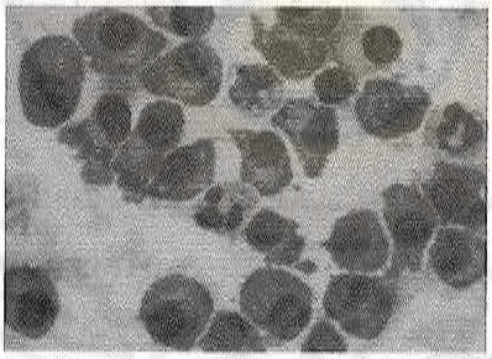


الشكل23-5: تراص الكريا على شكل نضائد

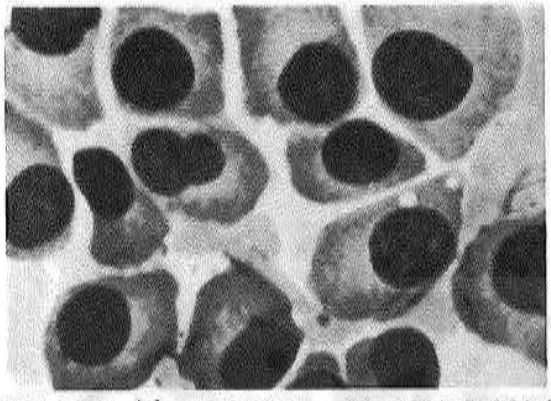


الشكل24 – 5: لطاخة دم محيطي في النقيوم المتعدد نمطIgA

- يتم تأكيد التشخيص بفحص لطاخة النقي التي تظهر ارتشاحا بخلايا مصورية مرضية بنسب متفاوتة. وتبدو الخلايا المصورية بحجوم مختلفة وهيولى وافرة بلون أزرق غامق . تكون النواة محيطية ذات كروماتين ناعم غير متكتل، وتتضمن عدة نويات(الشكل25- 5 ، الشكل26-5)

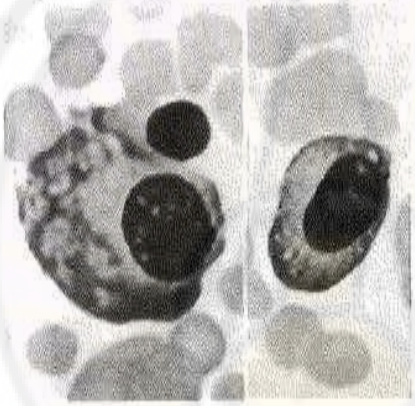


الشكل 25-5:ارتشاح النقي بالخلايا المصورية في النقيوم المتعدد



الشكل26-5: ارتشاح النقي بالخلايا المصورية في النقيوم المتعدد

وفي حالة النقيوم من النمط IgA تكون أطراف هيولى الخلية حمراء وغير محددة وتعرف الخلية المصورية بالخلية اللهيبة(الشكل 27-5)



الشكل27-5:الخلايا اللهيبة

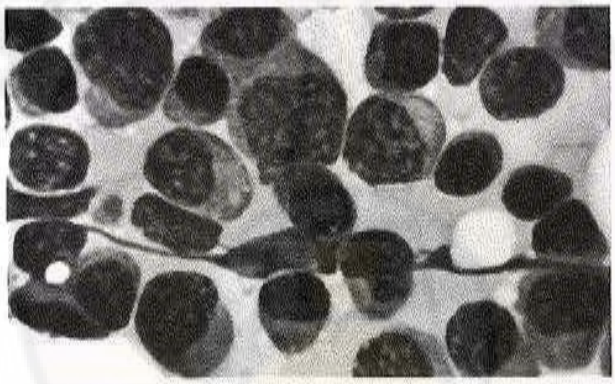
ثانيا: فرط الغلوبولينات الكبري البدئي Primary Macroglobulinemia .

يعرف فرط الغلوبولينات الكبري البدئي بداء ولدنستروم Waldenstrom,s disease. وهو أحد الأمراض التكاثرية المصورية –اللمفية، والتي تتصف بارتفاع تركيز الغلوبولينات الكبرية من النمطIgM ،ذات الوزن الجزيئي المرتفع(أكثر من 900000).

يحدث المرض لدى الكهول قرابة سن الستين عادة، وتكون نسبة إصابة الذكور أعلى من الإناث، ويبلغ متوسط البقاء على قيد الحياة نحو 3سنوات بعد تشخيص المرض.

تتضمن أعراض المرض الوهن والتعب والنزف مع غياب الآلام العظمية عادة والتغيرات العظمية المشاهدة في النقيوم المتعدد. يشكو المريض من ضخامة عقد لمفاوية إلى جانب الكبد والطحال كما ويعاني من النزوف المتكررة، وخاصة من اللثة والأنف، إلى جانب فقر دم قد يكون انحلالي. وقد يعاني ثلث المرضى من اضطرابات عصبية ، وقد يحدث قصور قلب نتيجة فرط اللزوجة الدموية مع تغيرات في الشبكية وضعف الرؤية.

ويظهر فحص النقي والغدد اللمفاوية ارتشاحا بخلايا مصورية ولمفية(الشكل28-5)



الشكل28-5رتشاح النقي بخلايا مصورية ولمفية في داء ولدنستروم

أما فحص الدم الذي يتصف بلزوجة مرتفعة فيبين كريات حمر متراصة على شكل نضائد مع تفاعل كومب إيجابي وانخفاض في تركيز الهيموغلوبين ، وارتفاع في تركيز البليروبين بينما يكون تعداد الكريات البيض طبيعيا مع زيادة مطلقة في نسبة اللمفاويات. أما تعداد الصفيحات فيبقى ضمن الحدود السوية مع ميل نزفي على علاقة باضطراب تلازن الصفيحات ،وتطاول زمن البروترومبين وانخفاض تركيز العامل الثامن.

ويظهر الرحلان الكهربائي للمصل ارتفاع تركيز الغلوبولينات المناعية من النمط IgM (19S) (الشكل21-5). ويمكن إظهار الغلوبولينات القرية cryoglobulins في مصل المرضى والتي تكون في معظم الحالات من النمطIgM أوIgG.

الباب السادس

الجهاز اللمفي والأورام اللمفاوية

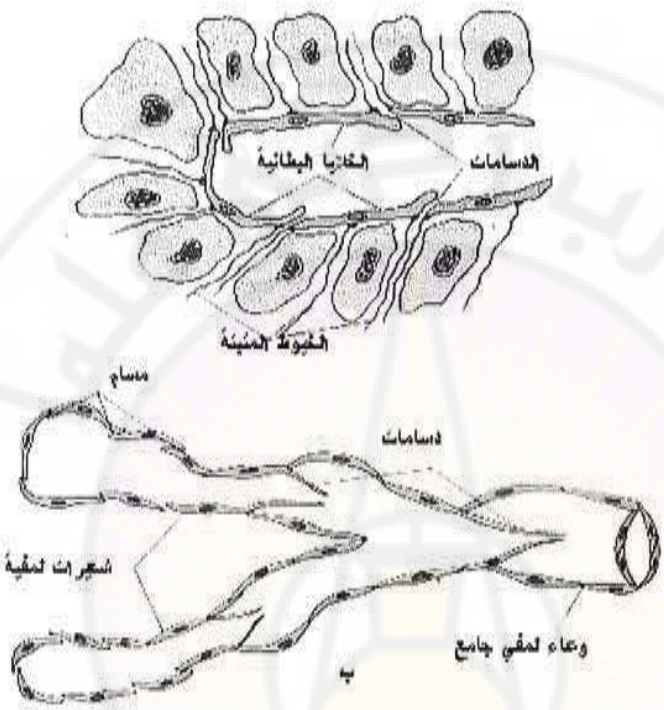
الفصل الأول

الجهاز اللمفاوي

أولا:معطيات تشريحية

يشكل الجهاز اللمفي جملة تصريفية إضافية، يتم من خلالها نزوح السائل الخلالي إلى الأوعية الدموية.فبينما يتم إعادة امتصاص معظم السائل الراشح من الشعريات الشريانية من قبل الشعريات الوريدية، يدخل نحو عشر هذا السائل الشعيرات اللمفية ويعود إلى الدم عبر الجهاز اللمفي بدلا من الجهاز الوريدي. فجميع الأنسجة في الجسم باستثناء القليل منها(مثل الطبقات السطحية من الجلد والجملة العصبية المركزية) تمتلك شبكة دقيقة من الشعريات اللمفية ذات النهاية المغلقة . وتتألف جدران الشعريات اللمفية من طبقة ظهارية وحيدة مرتبطة بخلايا النسج الضامة بوساطة خيوط إرساء(الشكل1-6) . وتسمح الثقوب ،بين الخلايا البطانية، بعبور السائل الخلالي إلى داخل الشعريات اللمفية مع البروتينات والمركبات الأخرى ذات الوزن الجزيئي الكبير والتي لايمكن إعادة امتصاصها، إلى الشعريات الوريدية . ويعيق انغلاق الثقوب بوساطة الدسامات الدقيقة التي تشكلها الحواف الحرة للخلايا البطانية المتراكبة الحركة المعاكسة للسائل . ويتحرك اللمف باتجاه واحد ليصب في الأوعية اللمفية الجامعة التي تصب بدورها في الأوعية اللمفية المحيطية، لتنتهي في الأوعية اللمفيةالرئيسية المتمثلة في القناة اللمفية الصدرية ،والقناة اللمفية اليمنى. و تقوم القناة اللمفية الصدرية بجمع اللمف من القسم السفلي للجسم، ولاسيما الساقين والقسم الأيسر من الصدر والرأس والذراع اليسرى،فيما يصب في القناة اليمنى لمف الجانب الأيمن من الرأس والرقبة والصدر إضافة للذراع اليمنى(الشكل2-6). وبينما تصب القناة الصدرية في الجهاز الوريدي عند

موصل الوريد الوداجي الباطن الأيسر مع الوريد تحت الترقوة ، تصب قناة اللمف اليمنى في الجهاز الوريدي عند موصل الوريد تحت الترقوة الأيمن مع الوريد الوداجي الباطن.



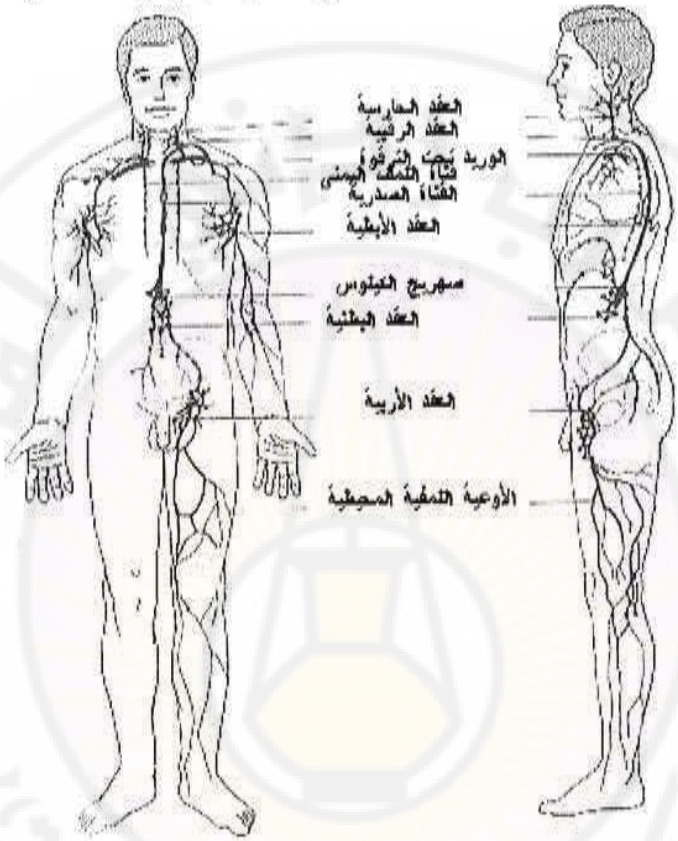
الشكل1-6: بنية الشعيرات اللمفية(أ) والوعاء اللمفي الجامع(ب)

ويساعد في حركة اللمف باتجاه واحد، إلى جانب النهاية المغلقة للشعيرات اللمفية ، وجود الدسامات في جدران الأوعية اللمفية. ويساعد في حركة اللمف تقلص العضلات (غالبا ماتعرف العضلات بالقلوب اللمفية) ، إضافة إلى تقلص العضلات الملساء في جدران الأوعية اللمفية الكبيرة التي تعمل كمضخة لمفية تلقائية.

ثانيا:اللمف

يشكل اللمف ذلك الجزء من السوائل الخلالية الذي يتم تصريفه إلى الأوعية الدموية عن طريق الأوعية اللمفية. واللمف سائل شفاف لزج يمتلك تفاعلا قلويا،

ويكون محتواه من الكهارل مشابها لمحتوى السوائل الخلالية من حيث الكم والنوع. أما محتوى اللمف من المواد العضوية وبخاصة البروتينات والشحوم فيختلف وفقا لخصوصية العمليات الاستقلابية للأعضاء التي يصدر منها ودرجة نشاطها.



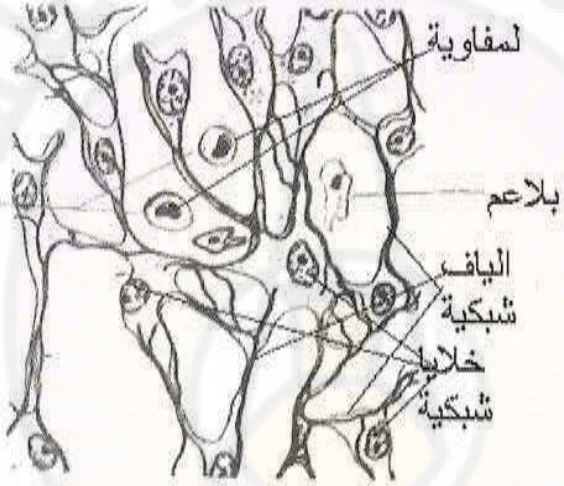
الشكل2-6: الجهاز اللمفي

فاللمف الذي يجمع من الأمعاء عن طريق الأوعية اللمفية المعوية يكون غنيا بالمواد الدسمة، في حين يكون اللمف الذي يجمع من الكبد غنيا بالبروتينات. ويحتوي اللمف على العديد من الأنزيمات ذات المصدر النسيجي أو المصوري ، إضافة إلى مولد الليفين وجميع عوامل تخثر الدم ،التي تسمح بتشكل جلطات صفراء رخوة. ويتميز اللمف بوجود كثيف للكريات البيض اللمفاوية ،التي يعود مصدرها إلى النسج والتشكلات اللمفاوية التي تقع في مسارات الأوعية اللمفية(الشكل2-6).

ثالثا:النسج اللمفاوية

تصنف النسج اللمفاوية في مجموعتين: مركزية أو أولية ينتمي إليها التشكلات اللمفاوية في كل من نقي العظم والتيموس(الغدة الصعترية) ،ومحيطية أوثانوية تتضمن العقد اللمفاوية والطحال ولوحات peyer في المعي الدقيق .

وتحمل النسج اللمفاوية حبكة النسيج الضام الشبكي (الشكل3-6)، الذي يضم في عيون شبكته عدة أنماط خلوية حرة الحركة، مثل البلاعم و الخلايا اللمفاوية البائية والتائية إلى جانب الخلايا المصورية والخلايا الدهنية.



الشكل3-6: النسيج الضام الشبكي

ويمكن للنسيج اللمفاوي أن يكون مبعثرا في الأعضاء أو يأخذ شكل جزر مختلفة الحجم ،كما هو في نقي العظم ولوحاتpeyer في مخاطبة الأمعاء واللوزات والغدة الصعترية، أو يتوضع على شكل أعضاء متميزة مستقلة كما في العقد اللمفاوية والطحال.

1-العقيدات البلغمية

تعرف العقيدات البلغمية بالجريبات البلغمية أو الجريبات المغلقة ، وهي عقيدات صغيرة مستديرة الشكل تتواجد معزولة مفردة أو مجتمعة، يتراوح قطرها بين 1-2 ملم . تحاط المنطقة المحيطية للعقيدات بمحفظة قليلة الشحن والكثافة مدعمة بألياف شبكية،

يتناقص عددها تدريجيا من المحيط إلى الوسط بحيث تصبح نادرة في المركز المنتش(المولد) . ويحيط بالعقيدات جيب بلغمي صغير يكون على صلة بالأوعية اللمفية الصادرة . ولاتشاهدفي العقيدات أوعية لمفية وادرة وترويها شبكة وعائية صغيرة

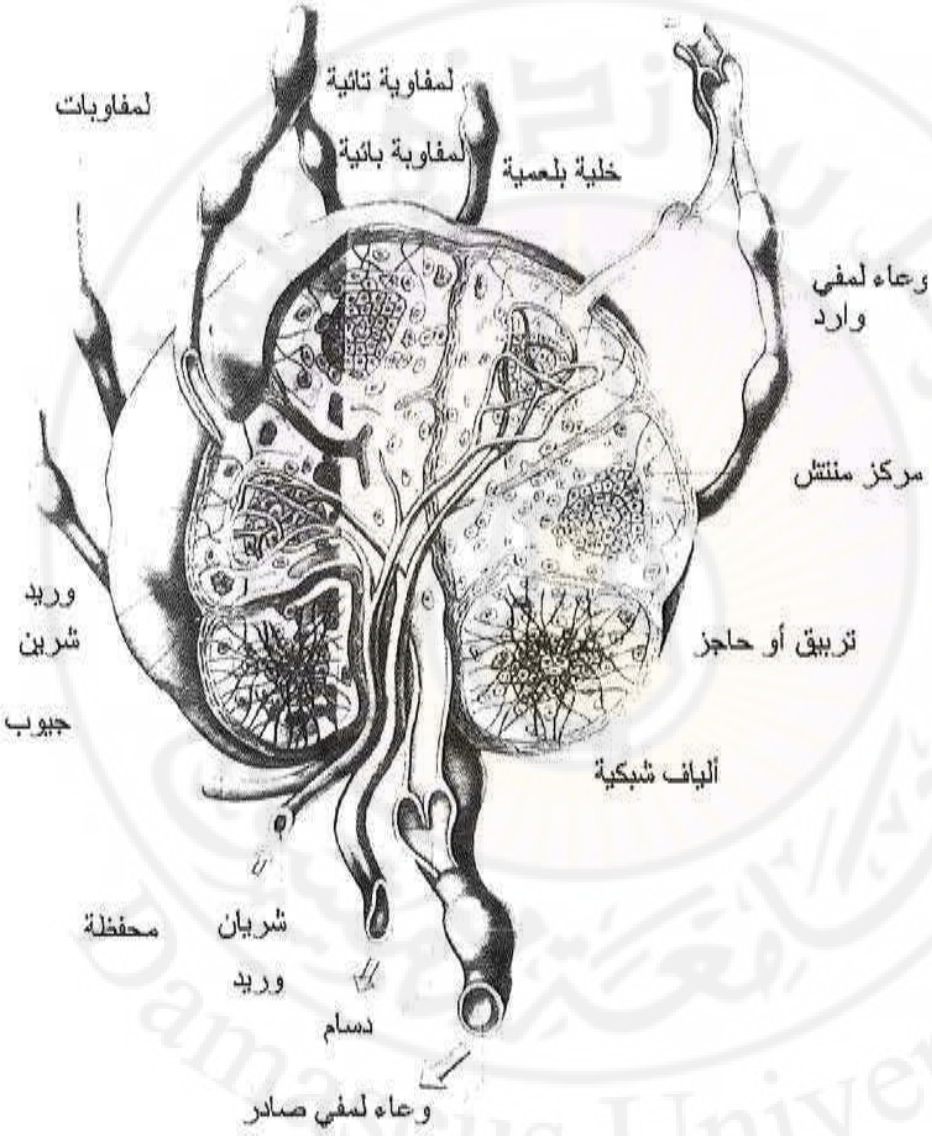
يتضمن المركز المنتش خلايا شبكية وأرومات لمفاوية ويحيط بالمركز خلاياالمفاوية وسليفاتها. وتنتقل الخلايا اللمفاوية إلى الشبكة اللمفية وتترك عيون المحفظة الرقيقة لتصل إلى النسج الضامة المجاورة. وتشاهد هذه التشكلات اللمفاوية في مختلف أنحاء الجسم، وخاصة في مخاطية المعي ،وتعرف باسم لوحات باير peyer .

2-العقد اللمفاوية

العقد اللمفاوية أعضاء صغيرة يتراوح عددها بين 500 و1000 عقدة تتوضع في مسار الأوعية اللمفاوية ،وتأخذ أشكالا كروية أوبيضوية وحجوم مختلفة تتراوح بين بضع مليمترات وأكثر من سنتمتر. وتتوضع هذه العقد في مناطق محددة من الجسم أكثرها شهرة العقد الرقبية والأبطية والبطنية والأربية .

ويبين الشكل(4-6) البنية العامة للعقدة اللمفية، حيث تحاط العقدة بمحفظة ضامة، تنقطع في مستوى السرة وترسل نحو الداخل حجبا دعامية . ويلاحظ شبكة واسعة من الألياف الشبكية التي ترتبط بالمحفظة وامتداداتها ، وتخترق الجيب الهامشي الواقع تحت المحفظة فتقسمه إلى حجرات متعددة. وتتضمن العقدة على منطقة قشرية وأخرى لبية. تتصف المنطقة القشرية بوجود العقيدات (الجريبات) اللمفية ،التي تشبه العقيدات اللمفية إلى حدكبير. فهي تشكلات دائرية تتضمن مركزا مولدا وهالة محيطية تشتمل على الخلايا اللمفية وطلائعها إلى جانب الخلايا البلعمية. وتتداخل الهالات المحيطية للعقيدات ،وتمتد نحو مركز العقدة لتشكل الحبال اللبية. أما بقية اللب الذي يتوضع مركزه قرب السرة ، فيكون أقل كثافة من القشر حيث النسيج الشبكي أكثر وضوحا، والخلايا اللمفية قليلة العدد.

يدخل اللمف إلى العقدة عبر عدد من الأوعية اللمفية الواردة المزودة بدسامات، ويفرغ محتواه في الجيب اللمفي الهامشي ، حيث تخترق أمتداداته الدقيقة المنطقة القشرية ويصل إلى المنطقة اللبية ،و يجري عبر جيوبها المبطنة بعدد كبير من البلاعم،



الشكل4-6: بنية العقدة اللمفية

التي يمكن أن تهاجم أي جسم غريب وتفككه بعملية البلعمة.ويغادر اللمف العقد اللمفاوية عبر الأوعية اللمفية الصادرة المزودة أيضا بدسامات في منطقة السرة.

وتلعب العقد اللمفاوية دورا هاما في في إمداد اللمف ومن ثم الجسم بالخلايا اللمفاوية من خلال تكاثرها في المركز المولد ،وتعوض بذلك الخلايا اللمفية التالفة. كما تعمل أيضاالعقد اللمفاوية على تخليص اللمف من المواد والأجسام الغريبة والخلايا السرطانية التي يحملها أثناء مروره بالقرب من الخلايا الشبكية،ويتعزز هذا الدور الدفاعي بإنتاج الأضداد .

رابعا: تشكل اللمف

يرتبط تشكل اللمف بحركة السوائل بين الشعريات الدموية و الفضوات الخلالية ،التي تتم وفق آليتين اثنتين، هما الارتشاح وعودة الامتصاص.وتتمثل عملية الارتشاح بحركة السوائل النهائية إلى خارج الشعريات عند النهاية الشريانية ، بينما تتمثل عملية عودة الامتصاص بحركة السوائل نحو الشعريات الدموية عند النهاية الوريدية. وتتعلق عمليات الارتشاح وعودة الامتصاص بعدد من العوامل التي تعرف بقوى ستارلينغ وهي:

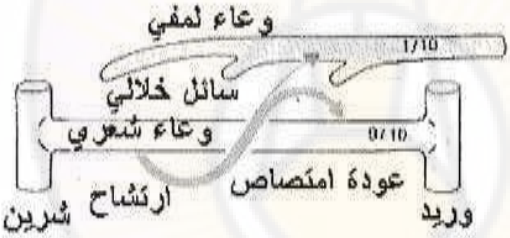
1- **الضغط الهيدروستاتيكي للشعريات** : وهو يسبب حركة السوائل إلى خارج الشعريات.

2- **الضغط الجرمي (الغرواني) للمصورة الدموية**: ويسبب حركة السوائل إلى داخل الشعريات.

3- **الضغط الجرمي للسائل الخلالي**: ويعمل على تناضح السوائل إلى خارج الشعريات.

4- **الضغط الهيدروستاتيكي للسائل الخلالي**: وهو يؤمن دفع السوائل إلى داخل الشعريات عندما يكون إيجابيا ونحو الخارج عندما يكون سلبيا.

ويظهر تحليل دور مختلف قوى ستارلينغ ،حدوث عدم توازن ضئيل بين عمليات الارتشاح وعودة الامتصاص. فمحصلة القوى التي تدفع السوائل إلى خارج النهاية الشريانية التي تعرف بضغط الارتشاح الصافي ،تعادل ضعف محصلة القوى المحركة للسوائل إلى داخل النهاية الوريدية، والتي تعرف بضغط عودة الامتصاص.وبالرغم من ذلك يعمل ضغط عودة الامتصاص على امتصاص مانسبته 90٪ من السوائل المرتشحة في النهاية الشريانية ،وهو الأمر المرتبط بكون الشعريات الوريدية أكثر عددا ونفوذية من الشعريات الشريانية. أما فائض السوائل المرتشحة فيتم تصريفها وإعادتها مجددا إلى الدم عن طريق الأوعية اللمفية (الشكل5-6). وعلى هذا النحو يتم ارتشاح نحو 20 لترا من السوائل باتجاه الأفضية الخلالية من كافة شعريات الجسم، وبمعدل14مل/د، وفي الوقت نفسه يعاد امتصاص نحو 18لترا في اليوم وبمعدل 12.5مل/د ، في حين تبلغ سرعة تشكل اللمف نحو 2لتر في اليوم وبمعدل 1.4مل/د.



الشكل5-6: تمثيل تخطيطي لعملية جريان السوائل عبر الأفضية الخلالية وتشكل اللمف

الفصل الثاني

الأورام اللمفاوية

تنشأ الأورام اللمفاوية على حساب تكاثر نمط أو أكثر من العناصر الخلوية للنسج اللمفاوية المكونة من الخلايا اللمفاوية البائية والتائية إلى جانب خلايا النسيج الشبكي البطاني (الخلايا الشبكية والخلايا الناسجة والبلاعم).

تصيب الأورام الخبيثة مختلف مكونات الجهاز اللمفاوي المتمثلة بالعقد اللمفاوية والتيموس والطحال والتشكلات اللمفاوية المنتشرة في الأحشاء كافة. وتقسم الأمراض الخبيثة للجهاز اللمفاوي في مجموعتين كبيرتين يختلفان بالخصائص التشريحية والمرضية والأعراض السريرية إضافة إلى طريقة التطور والعلاج ،وهما لمفوما هودجكن Hodgkin Lymphoma، ولمفومات لا هودجكن non Hodgkin Lymphomas .

أولا:لمفوما هودجكن

لمفوما هودجكن مرض خبيث مجهول السبب وصف لأول مرة من قبل توماس هودجكن في عام 1832 . يتصف المرض بتكاثر الخلايا اللمفاوية والناسجة في مجموعة من العقد اللمفاوية ومن ثم ينتشر إلى مجموعات مجاورة، وقد يمتد إلى أعضاء غير لمفاوية. ويتميز المرض بوجود خلايا شبكية غير نموذجية تعرف بخلايا ريد-سترنبرغ Reed -Sternberg . وهي خلايا كبيرة الحجم ذات هيولى غزيرة ومحيط غير منتظم . النواة مضاعفة أو متعددة الفصوص وذات كروماتين ناعم، يتضمن كل من فصوصها نوية زرقاء واضحة(الشكل6-6).

1. الأعراض السريرية

يصيب المرض كافة الأعمار إلا أن معظم الإصابات تلاحظ في سن الشباب (25-35) وفي بداية سن الكهولة.

يشكو المريض من ضخامة عقد لمفاوية سطحية وغير مؤلمة في منطقة أو أكثر من الجسم، وتكون العقد مرنة أو مطاطية القوام، وغير ملتصقة إلى بعضها أو إلى الجلد . ويشكو المرضى من ألم في العقد إثر تناول المشروبات الكحولية وأعراض الانضغاط على الأجهزة . ويترافق المرض مع ترفع حروري غير منتظم وحكة معممة مزعجة إلى جانب تصبغ في الجلد والأغشية المخاطية وتعرق ونقص الوزن أحيانا.ومع تقدم لمرض تظهر أعراض فقر الدم والنزوف ،بالإضافة إلى الإصابات الإنتانية الفطرية والجرثومية بسبب النقص في المناعة، ويترافق المرض في أغلب الحالات بإصابة درنية.

ويمر المرض من الناحية السريرية في أربع مراحل وفق آن آربر:

المرحلة الأولى: يتوضع المرض في العقد اللمفاوية لمنطقة تشريحية واحدة أو منطقتين متجاورتين على جانب واحد من الحجاب الحاجز.

المرحلة الثانية: يمتد المرض إلى أكثر من عقدة لمفاوية في منطقتين تشريحيتين متجاورتين أو غير متجاورتين وعلى طرف واحد من الحجاب الحاجز.و يمكن أن يشمل المرض عضوا غير لمفاوي في منطقة تشريحية واحدة على نفس الجانب من الحجاب الحاجز.

المرحلة الثالثة: يمتد المرض على جانبي الحجاب الحاج،ويبقى محصورا في العقد اللمفاوية والطحال.

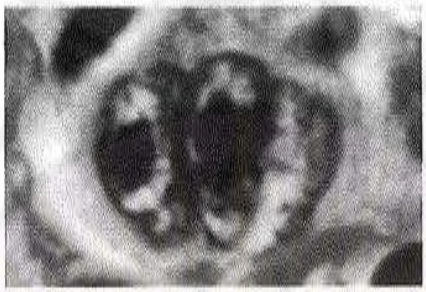
المرحلة الرابعة: يمتد المرض إلى جانب العقد اللمفاوية والكبد والطحال إلى نسج وأعضاء أخرى، مثل الرئة وغشاء الجنب والجلد والكليتين والجهاز الهضمي .

وتتضمن هذه المراحل الأربعة طورين أثنين هما الطور A والطور B في دلالة إلى غياب أو وجود عدد من الأعراض خلال الشهور الستة الأخيرة من المرض ،وهي الترفع الحروري المديد، والتعرق الليلي، ونقص وزن الجسم، إلى جانب الحكة والوهن العام.

2. الموجودات المخبرية

تظهر الاختبارات التشخيصية الموجودات المخبرية التالية:

- ارتفاع سرعة تثفل الدم
- ارتفاع تعداد الكريات البيض مع ارتفاع في نسبة الحمضات في 50٪ من الحالات.
- ارتفاع عيار الفسفتاز القلوية ومستوى كلس المصل
- يتم تأكيد التشخيص بدراسة نسيجية لخزعة العقد اللمفاوية التي تظهر خلايا Reed –Sternberg المميزة للمرض.



الشكل6- 6: خليةReed –Sternberg

وتفيد دراسة الخزعة في تحديد أربعة أنماط نسيجية تختلف فيما بينها بالمواصفات التشريحية المرضية ودرجة الإنذار، وهي:

- السيطرة اللمفاوية: يرتشح النسيج اللمفاوي بالخلايا اللمفاوية والتي يمكن أن تغطي خلايا Reed –Sternberg
- التصلب العقيدي: يلاحظ وجود حزم من نسيج مغرائي تقسم نسيج العقدة إلى عقد ، ويلاحظ ارتشاح النسج بالخلايا اللمفاوية والنسيجية والمصورية والحمضة إلى جانب خلايا Reed –Sternberg.
- الخلوية المختلطة: يلاحظ خلايا لمفاوية وعدلة وحمضة ومصورية بنسب متفاوتة إلى جانب خلاياReed –Sternberg .
- ندرة اللمفاويات: تندر اللمفاويات بشكل ملحوظ وترتفع نسبة خلايا Reed –Sternberg وبخاصة في المراحل المتأخرة من المرض,. ويتقدم

المرض لدى نفس المريض من نمط السيطرة اللمفاوية ذي الإنذار الأفضل إلى نمط ندرة اللمفاويات ذي الإنذار الأكثر سوءا.

ثانيا:لمفومات لاهودجكن non Hodgkin lymphomas

لمفومات لاهودجكن مجموعة من الأورام الخبيثة تصيب الأعضاء اللمفاوية وكذلك الأعضاء غير اللمفاوية، وتعرف عندئذ باللمفومات خارج العقدية. تنشأ هذه الأورام الخبيثة على حساب الخلايا اللمفاوية، وفي بعض الحالات الاستثنائية على حساب البالعات. تتشكل لمفومات لاهودجكن مجموعة من الأمراض التي تشبه من الناحية السريرية داء هودجكن باستثناء كون المرض غالبا ما يتوضع في منطقة واحدة عند ظهوره الأول ولاتشاهد خلايا Reed –Sternberg لدى فحص النسيج الورمي.

تتضمن لمفومات لاهودجكن عدة أمراض تختلف فيما بينها بالحدوث والتطور وخطة العلاج،ولم يعثر على عامل مسبب لهذه الأمراض بشكل قاطع، ولكن تتهم عدة عوامل في كونها تؤهب لحدوث المرض يأتي على رأسها اضطرابات نقص المناعة، مثل نقص المناعة الأولي وتثبيط المناعة بعد غرس الكلية والذئبة الحمامية الجهازية والداء الرثياني. ويمكن لبعضها أن يرافق الإصابات الفيروسية(الحموية) مثل لمفوما بوركت ذات الصلة الوثيقة بالحمى الغديةEPV . ويمكن للعوامل العرقية أن تشكل دور مؤهب كما في لمفوما البحر الأبيض المتوسط. وكما هوفي لمفوما هودجكن يلاحظ في لمفوما لاهودجكن تغيرات صبغية تتمثل بعدد صبغي ضعفاني، ويمكن ملاحظة إزفاء الصبغي 14 لدى نحو 50٪ من الخلايا البائية.

1. الأعراض السريرية

يصادف المرض قبل سن البلوغ ، وترتفع نصبة الإصابة مع تقدم السن، وتتمثل الأعراض السريرية بضخامة عقد لمفاوية عشوائية التوزع وكبيرة الحجم ،وتتسبب عادة بإعراض انضغاطية. ويلاحظ انتشارات واسعة للمرض يمكن أن تشمل الرئة والكبد

والجهاز الهضمي والجنب والتامور, وتكون إصابة الجملة العصبية المركزية شـــائعة. وفي درجات المرض الشديدة يترافق المرض بترفع حروري وتعرق ليلي ووهن، إلى جانـــب نقص الوزن. وعموما تصنف لمفومات لاهودجكن بحسب درجتها إلى درجة بسيطة ، ومتوسطة، وعالية.

2. الموجودات المخبرية

تتمثل نتائج الفحوصات المخبيرة بالموجودات التالية:

- ارتفاع في سرعة التثفل وارتفاع تركيز مولد الليفين وقلة الألبومين .
- ارتفاع تركيز الغلوبولينات $\alpha 2$ ،وانخفاض الغلوبولينات γ علـــى الـــرحلان الكهربائي.
- ينخفض تركيز الخضاب بسبب النزف المسبب بقلة الصفيحات أو نتيجة فرط الطحال أو الانحلال المناعي الذاتي، أو ارتشاح النقي.
- فحص لطاخة الدم المحيطي قد تبدي نقصا في العناصر الخلوية مع وجود خلايا غير ناضجة الأمر الذي يشير إلى توضع نقوي للمرض .
- تؤكد خزعة العقد اللمفاوي التشخيص ،وتحدد النمط النسيجي الذي يحـــدد درجة الإنذار. وتفيد دراسة خزعة الأعضاء في تشخيص اللمفومات خـــارج العقدية.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الباب السابع
الصفيحات الدموية وتخثر الدم

الفصل الأول
تطور الصفيحات وبنيتها ووظائفها

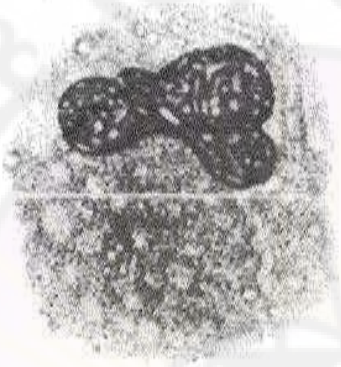
أولا:تطور الصفيحات

تتكون الصفيحات في نقي العظم انطلاقا من الخلية التي تعرف بالنواء(أم الصفيحات)، وتتطور النواءات انطلاقا من السلالة المولدة للنقويات مرورا بالمراحل التالية:

1- أرومة النواءات megakaryoblast : وهي خلايا ذات شكل غير منتظم يبلغ قطرها نحو20-35 مكرونا(الشكل1-7) . تتلون الهيولى بلون أزرق غامق ،وهي عديمة المكتنفات وتمتلك عدة استطالات تشبه الأرجل الكاذبة. أما النواة فهي كبيرة الحجم دائرية أو بيضوية أو غير منتظمة ذات كروماتين ناعم أملس ومتجانس بلون أحمر , وهي تتضمن نحو 2-10 نويات بلون أزرق.

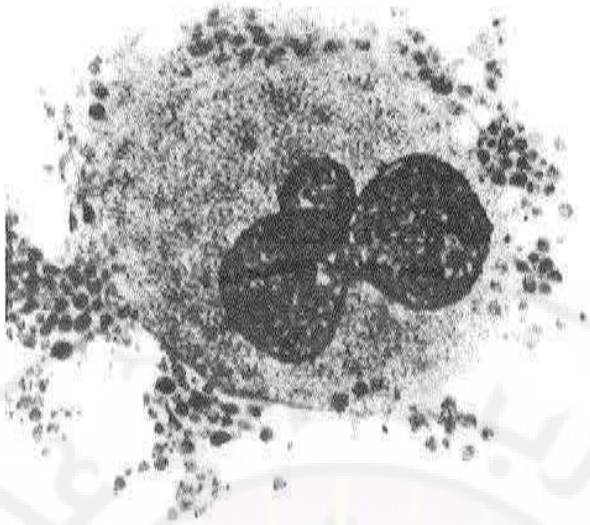
الشكل1-7: أرومة النواء

2- سليفة النواءات **promegakaryocyte** : وهي خلايا ذات شكل غير منتظم بقطر 20-40 مكرون(الشكل2-7). تكون الهيولى غزيرة وأقل زرقة مما هي عليه في الأرومة ،وتكون المناطق الحيطة بالنواة غير ملونة ، وتتضمن الهيولى بعض الحبيبات. أما النواة فهي مركزية غير منتظمة الشكل، تبدي تفصصا واضحا وكروماتين في بداية التكتل ،وتتضمن عدة نويات.



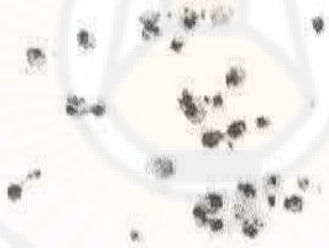
الشكل2-7:سليفة النواء

3- النواءات megakaryocyte :خلايا ضخمة يبلغ قطرها نحو 60-150 مكرون(الشكل3-7). تكون الهيولى غزيرة وذات شكل غير منتظم وبلون أزرق زهري،وتتضن عددا كبيرا من الحبيبات التي تأخذ بالتحمع في كتل صغيرة تنفصل عن الخلية لتكون الصفيحات. أما النواة فهي كبيرة الحجم غير منتظمة الشكل ومفصصة وذات كروماتين أكثر تكتلا وعديمة النويات.



الشكل3-7:النواء

4-الصفيحات platelet : الصفيحات أجسام دموية ذات أشكال غير منتظمة بيضوية أو دائرية يقدر قطرها بنحو2-4 مكرون ،وسمكتها بنحو0.5-0.75 مكرون. وهي أجسام غير منواة تتضمن هيولى زرقاء فاتحة تكون شفافة في المحيط، وحبيبية في المركز(الشكل4-7).



الشكل4-7:

يترواح تعداد الصفيحات بين 250-450 ألف/ملم^3 من الدم. و تتحرر الصفيحات إلى الدم إثر تحطم النواءات حيث تبقى نحو7-10 أيام قبل أن تتخرب من قبل الخلايا الشبكية البطانية في الطحال والكبد والرئات. ويرتبط ثبات تعدادها بالتوازن القائم بين العوامل المحرضة لتكوها والمتمثلة بكل من العامل المحرض لنمو

النواءات Meg-CSF والعامل المحرض لنمو المحببات والوحيدات GM-CSF والأنترلوكين -3 IL3 إلى جانب الستيروئيدات وتحررها من قبل الخلايا الشبكية البطانية في الطحال الأولى بالدرجة إلى جانب الكبد والرئات.

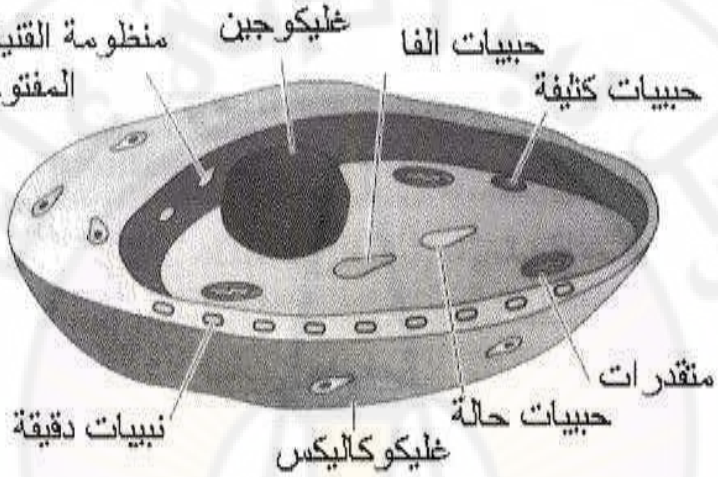
ويرتبط انخفاض عدد الصفيحات الدموية بعدة مسببات، أهمها نقص إنتاجها في نقي العظم ونقص عمرها وفرط نشاط الطحال، وكذلك النزوف الشديدة ونقل الدم المتكرر.أما ازدياد عددها عن 500ألف فيلاحظ إثر الرضوض والعمليات الجراحية والنزوف الحادة وبعض الأحماج، كالدرن ،والاختناق، وبعض الحالات السرطانية إضافة إلى ابيضاض الدم النقوي المزمن.

ثانيا:بنية الصفيحات

تبدو الصفيحات تحت المجهر الإلكتروني على شكل خلايا محاطة بغشاء مضاعف، وهيولى شفافة في المحيط، وحبيبية في الوسط(الشكل5-7).. ويتكون الغشاء الخلوي كما لأغشية الخلوية عامة من طبقتين شحميتين مرصعتين بالبروتينات التي ترتبط من الجهة الخارجية مع جزيئات كربوهيدراتية(سكرية) ،مشكلة ما يعرف بالكنان السكري glycocalyx وتعد هذه الطبقة التي تتوضع على السطح الخارجي لغشاءالصفيحات بنية فريدة في مكوناتها الوظيفية، فهي تتضمن حمض السياليك الذي يعطي الشحنة السالبة للغشاء. وتتضن هذه الطبقة الغشائية العديد من المستقبلات النوعية ،مثل البروتين السكري Ib (وهومستقبل عامل ويلبراندVWF الذي يشكل جسرا بين الصفيحات ،وألياف الكولاجين) والبروتين السكريIIb-IIIa (الذي يقوم بدورمهم في عملية التجمع الصفيحي)،إضافة إلى المستقبلات النوعية لعدد من المركبات المهمة ، مثل الخثرين ،والكولاجين، والأدربنالين والسيروتونين ،ومولد الليفين وADP .

ويمتد من غشاء الصفيحات نحو الداخل جملة من النبيبات التي تؤمن بالإضافة إلى طرح منتجات الحبيبات والعضيات الهيولية المتوضعة في أعماق الصفيحات، اتساعا

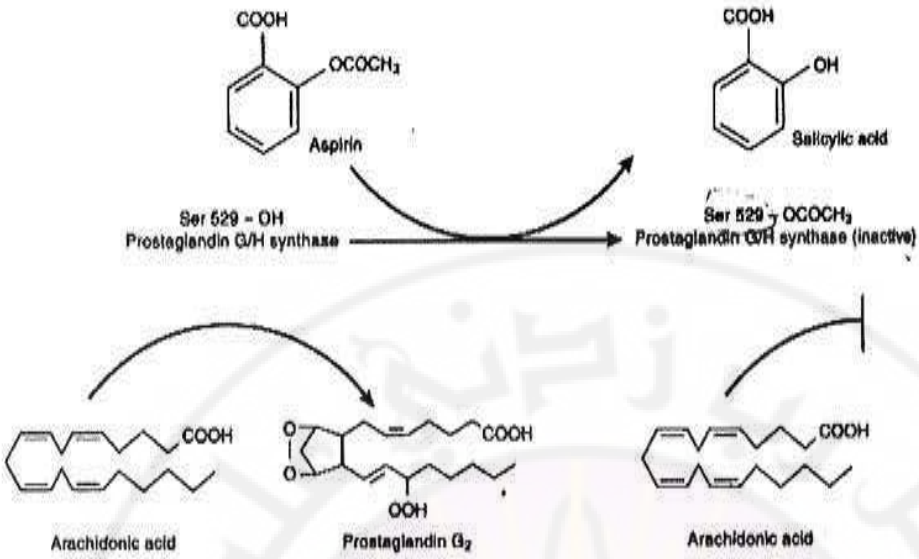
كبيرا في السطح الضروري لتفعيل عوامل التخثر المدمصة على سطح الصفيحات وتنشيطها بشكل نوعي. وتعرف هذه الجملة الفريدة من القنيات بجهاز القنيات المفتوحة (منظومة قنيات الاتصال بالسطح surface-connected canalicular system) ،التي يمكن أن تقوم أيضا بنقل جسيمات مبتلعة.



الشكل5-7:بنية الصفيحة

ويتوضع تحت الغشاء الخلوي مباشرة شبكة من الخيوط والنبيبات الدقيقة التي تشكل هيكلا دعاميا يعطي الصفيحات شكلها الدائري أو البيضوي، وتعد هذه البنى ضرورية من أجل تثبيت الأجسام والعضيات ضمن الصفيحات إضافة لإفرازها بعض العوامل الضرورية لعملية التخثر ،مثل مولد الليفين. وتشكل هذه النبيبات والخيوط الدقيقة جهاز تقلص وانكماش الصفيحات(الترمبوستينين).

وتحتوي المنطقة الحبيبية ثلاثة أنماط من الحبيبات تعرف بالحبيبات ألفا(α)، والحبيبات الكثيفة (δ)، والجسيمات الحالة(β) ،إضافة إلى حبيبات الغليكوجين



الشكل6-7:آلية تأثير الاسبيرين كمضاد لتكدس الصفيحات

وإلى جانب الدور الهام في الأرقاء(التخثر) الأولي، وتشكيل السدادة الصفيحية، ،تلعب الصفيحات دورا هاما في عملية تخثر الدم ،وتشكيل الخثرات الشريانية والوريدية، و في الحوادث الالتهابية والمناعية ،إضافة إلى دورها المحتمل في الانتقالات الورمية وإحداث الأورام .

الفصل الثاني

الإرقاء وتخثر الدم

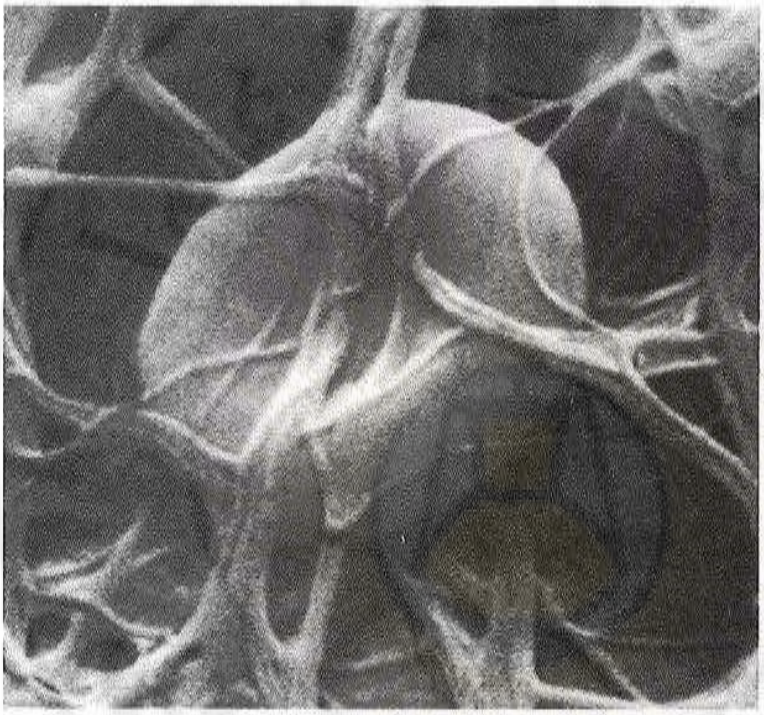
الإرقاء هو مجموع الآليات التي تؤمن الوقاية من ضياع الدم وتدفقه السوي في الأوعية الدموية بفضل التوازن الدقيق بين العوامل المحرضة لتشكل الخثرات الدموية التي توقف النزف في الأوعية الدموية المعطوبة من جهة،وبين العوامل المضادة للتخثر التي تمنع تخثر الدم في الحالة السوية، وتحافظ على سيولته الدائمة من جهة ثانية.

وتتضمن عملية الإرقاء إلى جانب آلية تخثر الدم(التخثر الثانوي) ، مجموعة الحدثيات التي تسبق هذه الآلية ،والتي تعرف بالتخثر الأولي(البدئي)، ومجموع الحوادث التي تلي تشكل الخثرة، وهي انكماش الخثرة وانحلالها.

أولا:التخثر الأولي

تعد آلية التخثر الأولي مسؤولة عن إيقاف النزيف الدموي في الأوعية الشعرية المعرضة بشكل مستمر للتمزق. و تبدأ هذه الآلية التي تتم على عدة مراحل بتضيق وعائي موضعي، وانخفاض التدفق الدموي بفعل العديد من المواد المضيقة الوعائية المتحررة من الوعاء المعطوب، مثل النورادرينالين والسيروتونين . وفي المرحلة التالية يحدث التصاق الصفيحات الدموية المشحونة سلبيا بألياف الكولاجين للوعاء الممزق المشحونة إيجابيا بفعل التجاذب الكهربائي ،وبفضل وجود البروتين السكريIb الذي يتثبت عليه عامل ويلبراند ويقيم جسرا بين ألياف الكولاجين والغشاء الصفيحي . ويسبب التصاق الصفيحات بألياف الكولاجين تنشيط الصفيحات التي تقوم بإفراز العديد من المكونات الموجودة في حبيباتها وخاصة عامل التنشيط الصفيحي والترمبوكسان A2 والسيروتونين وADP وATP ، والتي تسبب جذب صفيحات جديدة وتنشيطها . ويحتاج تجمع الصفيحات أيضا أيونات الكالسيوم والبروتين السكريIIb-IIIa (وهو المستقبل النوعي لمولد الليفين). ويؤدي تجمع الصفيحات

في المنطقة المعطوبة إلى تشكل سدادة صفيحية رخوة خلال 3-10ثوان ، وتستطيع هذه السدادة عادة إغلاق الثقوب الصغيرة وإيقاف النزيف الدموي في الأوعية الشعرية .أما في الأوعية الدموية الكبيرة فيمكن، لارتفاع قيمة الضغط الشرياني أو انخفاض درجة تقلص الوعاء أن يتسبب في انجراف السدادة الصفيحية ، وهو الأمر الذي لايحدث عادة في الحالة السوية بفضل آلية التخثر الثانوي التي تؤمن تشكل خثرة قوية ومتماسكة نتيجة ارتباط الصفيحات والكريات الحمر بخيوط الليفين (الشكل7-7).



الشكل7-7: الآلية العامة لتخثر الدم وتشكل الخثرة الدموية

ثانيا: عوامل التخثر والتخثر الثانوي

1-عوامل التخثر

تتضمن عملية التخثر الثانوي شلالا من التفاعلات الكيميائية الحيوية وفق آلية مكونة ثلاثة أطوار يشارك فيها قرابة 13 عاملا، أعطيت دلالات رقمية رومانية تتفق

مع تسلسل اكتشافها، وتعرف بعوامل التخثر .وتصنف عوامل التخثر في ثلاث مجموعات رئيسة هي:مجموعة مولد الليفين ومجموعة طليعة الخثرين ومجموعة التماس.

أ-مجموعة مولد الليفين: و تتضمن هذه المجموعة العوامل التالية:

- -العامل الأول(Fibrinogen I) ويعرف بمولد الليفين وهوعبارة عن غلوبولين كبري بوزن جزيئي مقداره 341 الف دالتون يصطنع في الكبد وينقل منحلا في المصورة الدموية ،ويتراوح تركيزه فيه بين 100و700مغ/100مل. ويتحول مولد الليفين المنحل تحت تأثير الخثرين إلى ليفين غير منحل قادر على تشكيل شبكة الجلطة الدموية.
- -العامل الخامس(Proaccelerin V) وهوعبارة عن غلوبولين غير مستقر ويمتلك نصف عمر يقارب 16 ساعة وهو ضروري للمراحل النهائية من عمليات تشكل الترمبوكيناز(الترمبوبلاستين). ويعرف هذا العامل الذي يستنفذ خلال عملية التخثر بالغلوبولين المسرع حيث ينشط عملية تحول طليعة الخثرين إلى خثرين بآلية التلقيم الراجع الإيجابي.
- -العامل الثامن (Antihemophilic Factor A VIII) ويعرف بالعامل المضاد للناعور A. يستنفذ هذا العامل غير المستقر خلال عملية التخثر ولايوجد في المصل ،وهو يتكون من عدة أجزاء وظيفية إحداها ذو وزن جزيئي مرتفع (عدة ملايين) ويعرف بعامل ويلبراند ويؤدي غيابه الولادي إلى مرض نزفي يعرف بداء ويلبراند ، وآخر ذو وزن جزيئي صغير(230 ألف)، وهو المهم في عملية التخثر(لترمبو كينازأو الترمبوبلاستين الداخلية) حيث يؤدي غيابه إلى الناعور المدرسي .
- -العامل الثالث عشر(XIII) ويعرف بعامل استقرار الليفين والذي يعمل بوجود أيونات الكالسيوم على استقرار شبكة خيوط الليفين وثباتها.

- وتتصف عوامل هذه المجموعة باستنفاذها أثناء عملية التخثر وهي ذات وزن جزيئي مرتفع ، توجد في المصورة وتغيب عن المصل . ويعرف عن هذه العوامل ارتفاع تركيزها في حالات الحمل والإصابات الالتهابية، وفي حالات الكرب (الشدة) وكذلك لدى تناول مانعات الحمل الفموية . ويلاحظ أن تراكيز العاملين الخامس والثامن تنخفض بشكل ملحوظ أثناء نقل الدم.

ب-مجموعة طليعة الخثرين: وتضم هذه المجموعة العوامل التالية:

-العامل الثاني(prothrombin , II): وهو بروتين مصوري من نمط الغلوبولين إلفا-2 بوزن جزيئي 68700 ، ويبلغ تركيزه في المصورة قرابة 15ملغ/100مل. يصطنع هذا العامل في الكبد ويتطلب توفر الفيتامين K، وهوبروتين غير مستقر يمكن أن ينشطر تحت تأثير الترمبوكيناز الخارجية و/أو الداخلية ويتحول إلى الخثرين ذي الفعالية الأنزيمية الحالة للبروتين، والذي يحول مولد الليفين إلى ليفين .

-العامل السابع(Proconvertin VII) : يعرف بطليعة الكنفرتين وهوغلوبولين بيتا يصطنع في الكبد ،ويتطلب توفر الفيتامين K ،ويوجد في كل من المصورة والمصل. ويعد هذا العامل ضروريا لعملية تشكل الترمبوكيناز الخارجية ، حيث يتم تفعيله بفضل الترمبوبلاستين النسيجي.

-العامل التاسع(Christmas Factor IX) : يعرف بعامل كريسماس أو بمضاد الناعور B، ويعرف أيضا بالمكون المصوري للترمبوبلاستين، وهو بروتين مصوري مستقر وضروي في عملية تشكل الترمبوكيناز الداخلية.

-العامل العاشر(Stuart Factor X): يعرف بعامل ستيوارت هوبروتين مصوري من نمط الغلوبولينا ألفا يتطلب تكونه في الكبد توفر الفيتامينk . ويتم تنشيط هذ العامل وفقا للمسلكين الداخلي و/أو الخارجي.

-وتتصف عوامل هذه المجموعة عموما بكونها ذات وزن جزيئي قليل ويتطلب اصطناعها في الكبد توفر الفيتامين K ولذلك يتم تثبيط اصطناعها باستخدام مضادات الفيتامين K الصنعية مثل الوارفرين. وباستثناء العامل الثاني فإن هذه العوامل توفر في المصورة والمصل على السواء. وفيما يؤدي تناول مضادات التخثر الفموية إلى انخفاض تركيزها ، يلاحظ ارتفاع تراكيزها في حالات الحمل، ولدى تناول مضادات الحمل الفموية.

ث-مجموعة التماس: وتضم العوامل التالية:

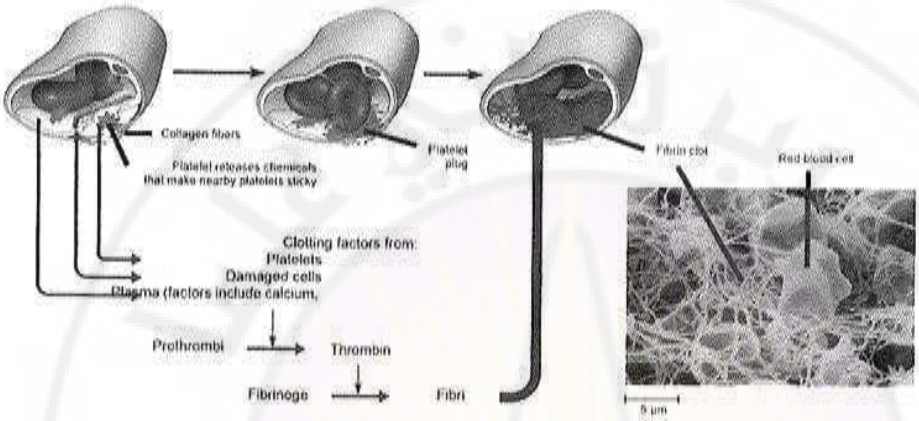
- العامل الحادي عشر(XI) ويعرف بالعامل المضاد للناعورC، أوسابقة الترمبوبلاستين المصوري(PTA) ، وهوغلوبولين مصوري من النمط بيتا يمكن أن يوجد في المصل ويستنفذ خلال عملية تشكل الترمبوكيناز الداخلية.
- العامل الثاني عشر(XII) ويعرف بعامل هايغمان Hageman factor أو عامل التماس ، وهوعامل ثابت لايستنفذ أثناء عملية التخثر. يتم تنشيط العامل الثاني عشر وتحويله إلى الشكل الفعال ذي الفعالية الأنزيمية بفعل تماسه مع ألياف الكولاجين للوعاء المعطوب .ويسرع عملية التفعيل طليعة الكاليكرين prekallikrein والذي يعرف بعامل فليتشرFletcher factor وكذلك مولد الكينين ذي الوزن الجزيئي المرتفع HMW kininogen ،والذي يعرف بعامل فيتزغيرالد Fitzgerald factor.

وتتدخل جميع عوامل المجموعة في عملية تشكل الترمبوكيناز الداخلية وهي تتواجد في كل من المصل والمصورة ولايتم استنفاذها خلال عملية التخثر.

2-آلية التخثر

تتم عملية تخثر الدم وفق آلية أنزيمية مكونة من ثلاثة أطوار.يتمثل الطور الأول بتشكل منشط طليعة الخثرين والذي يعمل على قلب طليعة الخثرين إلى خثرين في

الطور الثاني، ومن ثم يعمل الخثرين على قلب مولد الليفين إلى ليفين في الطور الثالث (الشكل8-7).



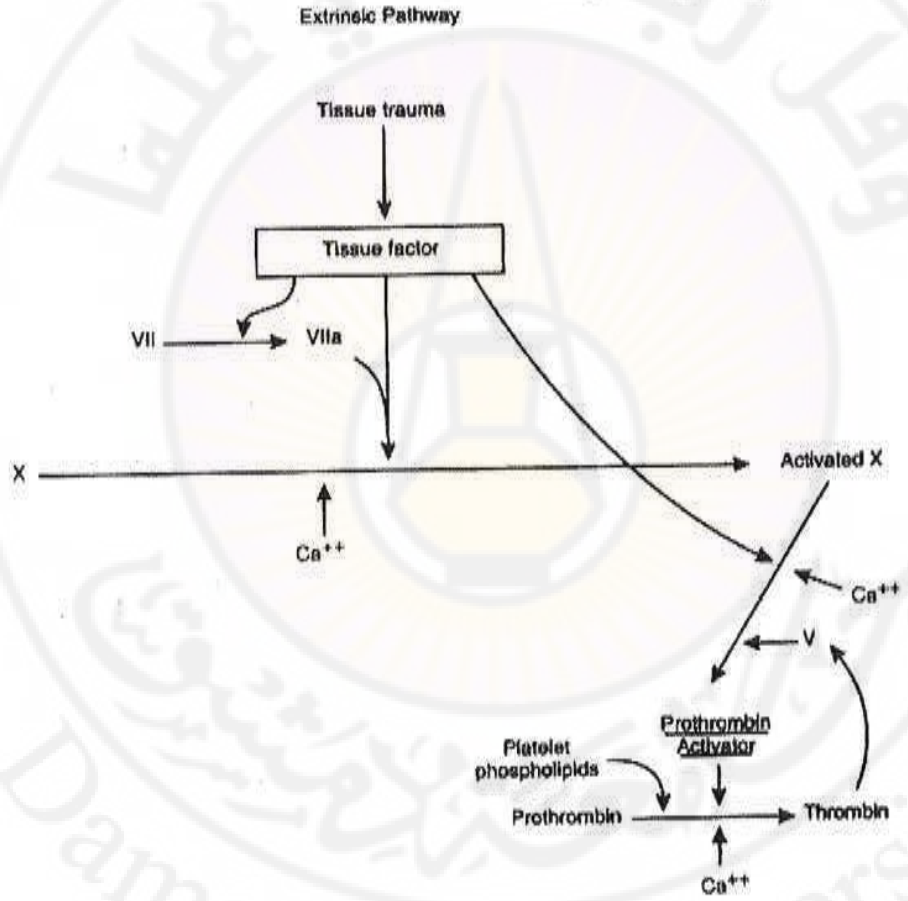
الشكل8-7: أطوار تخثر الدم وتشكل الخثرة الدموية

أ-الطور الأول: يتضمن هذا الطور تشكيل المعقد المنشط لطليعة الخثرين(الترمبوبلاستين أو الترمبوكيناز) وفق سبيلين/اثنين هما السبيل الخارجي و /أوالسبيل الداخلي.

يستهل السبيل الخارجي بوساطة الترمبوبلاستين النسيجي التي تتحرر من الأنسجة المعطوبة أو المصابة بالرضح. ويعد الترمبو بلاستين النسيجي معقدا من شحوم فسفورية وبروتين شحمي وبروتين سكري . وتشكل البروتينات الشحمية معقدا مع العامل السابع الذي ينشط بحضور أيونات الكالسيوم والشحوم الفسفورية العامل العاشر. ويعمل العامل العاشر المنشط على قلب قسم ضئيل من طليعة الخثرين، إلى خثرين(الشكل9-7).ويقوم الخثرين إلى جانب إطلاقه الطور الثاني من آلية التخثر، بتنشيط العامل الخامس الذي يحفز بدوره تحول المزيد من طليعة الخثرين إلى خثرين بآلية

التلقيم الراجع، إضافة لتحفيزه تكدس الصفيحات وتحرر العامل الصفيحي الثالث الضروري لتفعيل العامل الثامن في السبيل الداخلي.

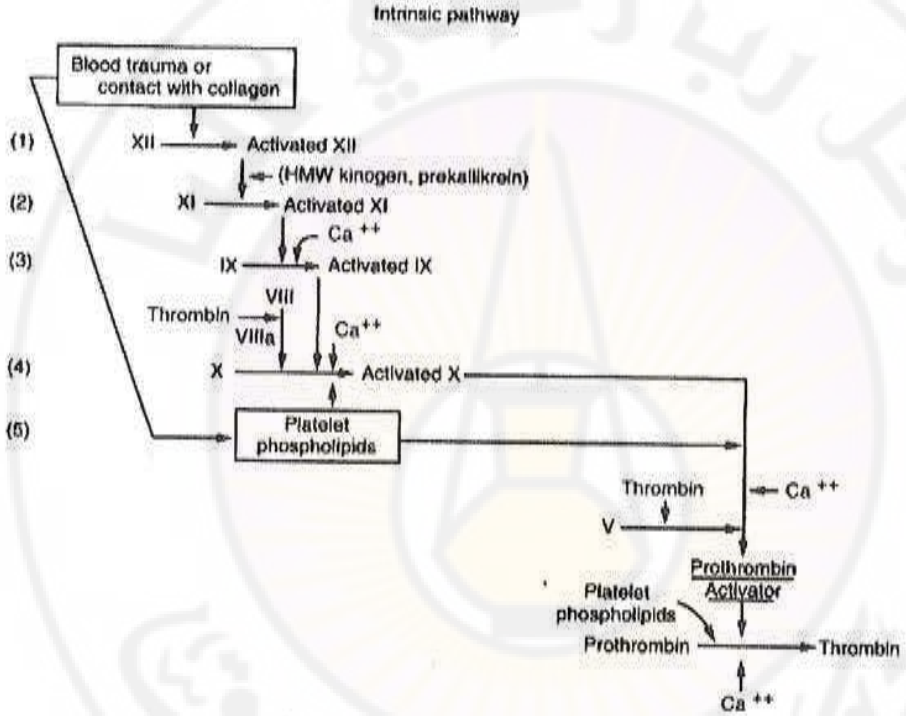
أما السبيل الداخلي فيستهل بتنشيط العامل الثاني عشر إثر تماسه مع أي عامل غريب وخاصة ألياف الكولاجين للوعاء الدموي الممزق. ويتم تنشيط هذا التفاعل بواسطة مولد الكينين ذي الوزن الجزيئي المرتفع وطليعة الكاليكرين ويقوم العامل الثاني عشر المنشط بتفعيل العامل الحادي عشر . ويحتاج هذا التفاعل أيضا إلى مولد الكينين ذي الوزن الجزيئي المرتفع ويسرع



الشكل9-7: تشكل الترمبوكيناز (الترمبوبلاستين وفق المسلك الخارجي)

أيضا بوساطة طليعة الكاليكرين . ويقوم العامل الحادي عشر المفعل بقلب العامل التاسع إلى الشكل الفعال. وبعدها يقوم العامل التاسع المنشط، وبحضور العامل الصفيحي الثالث والعامل الثامن وأيونات الكالسيوم ،بتنشيط العامل العاشر ليشترك مع السبيل الخارجي في قلب طليعة الخثرين على خثرين(الشكل10-7).

وتجدر الإشارة إلى أن تشكل الترمبوكيناز الداخلية يتطلب وقتا أطول (4 - 10دقائق) بالمقارنة مع تشكل الترمبوكيناز الخارجية(5-10ثوان)..

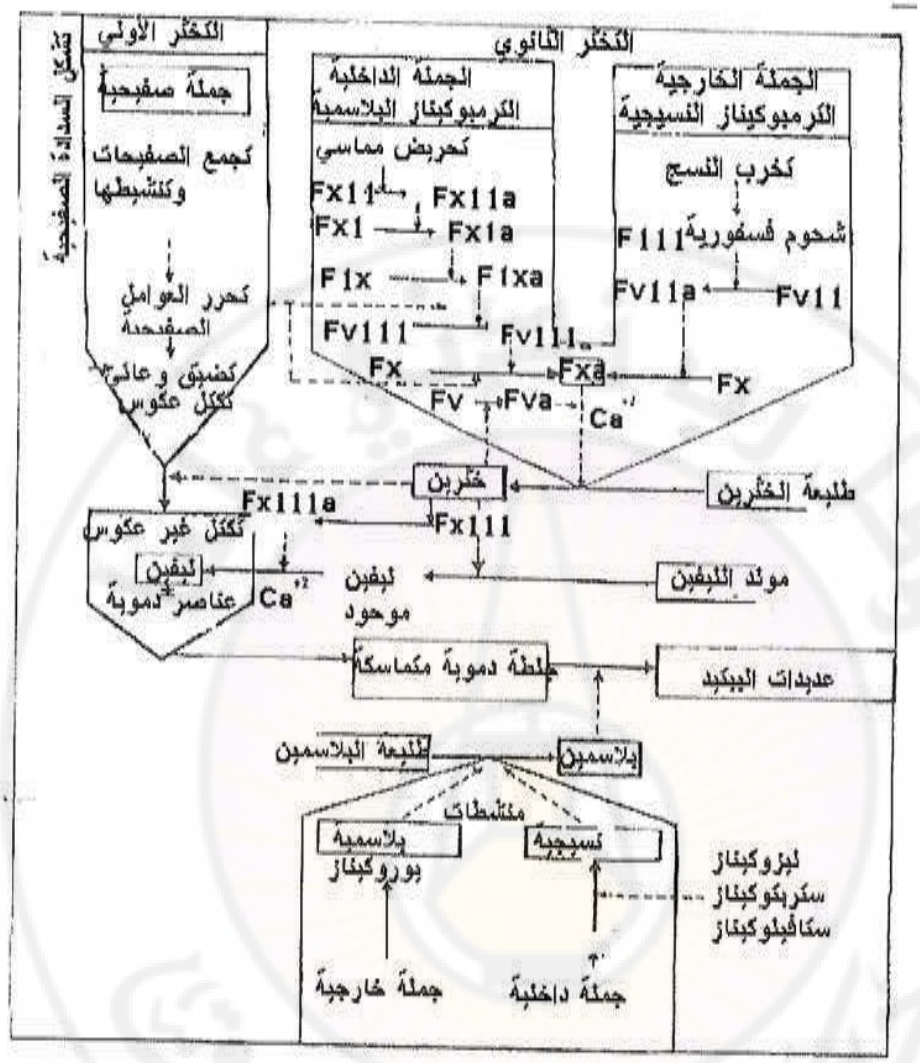


الشكل10- 7: تشكل الترمبوكيناز (الترمبوبلاستين) وفق المسلك الداخلي

وتعد أيونات الكالسيوم التي تعرف بالعامل الرابع ضرورية من أجل تحفيز جميع تفاعلات السبيلين الداخلي (عدا الخطوتين الأوليتين)، والخارجي(عدا الخطوة الأولى)، ولذلك لايحدث تخثر الدم بغياب هذه الأيونات.

ب–الطور الثاني: يتم في هذا الطور تحول طليعة الخثرين إلى خثرين تحت تأثير الترمبوكيناز عن طريق شطر بروتين يبلغ وزنه الجزيئي (33700) نحو نصف الوزن الجزيئي لطليعة الخثرين (68700).

ث–الطور الثالث: يتم في هذا الطور تحول مولد الليفين المنحل إلى ليفين غير منحل تحت تأثير الخثرين الذي يمتلك فعالية أنزيمية حالة للبروتين. وتتضمن حدثيات تشكل الليفين شطر مولد الليفين إلى جزيئين، يتألف كل منهما من ثلاث سلاسل ببتيدية (α،β،γ)، ثم يتبع ذلك فصل أربع روابط ببتيدية على أساس رابطة من كل سلسلة α ورابطة من كل سلسلةβ ،ويتحول بذلك مولد الليفين إلى ليفين موحود. ويتم ارتباط مواحيد الليفين بعضها بنهاية بعض مشكلة خيوطا ترتبط بدورها مع بعضها بروابط هيدروجينية ضعيفة. ويسبب تفعيل العامل الثالث عشر (عامل استقرار الليفين)، ولاسيما في الصفيحات الدموية بوساطة الخثرين وبوجود أيونات الكالسيوم يتم تشكيل روابط مشتركة قوية بين خيوط الليفين المتكدسة مما يزيد من تماسكها واقترابها من شكلها الثلاثي الأبعاد.



الشكل11-7:تمثيل تخطيطي لعملية تخثر الدم وانحلال الجلطة الدموية

ج-انكماش الجلطة

تحرر الصفيحات الدموية المحتجزة ضمن خيوط الليفين المزيد من عامل استقرار الليفين، مما يزيد من تماسك الجلطة الدموية. ويؤدي تنشيط الصفيحات إلى حث تقلص الصفيحات المرتبطة بخيوط الليفين تحت تأثير الترمبوستينين والبروتينات التقلصية(الأكتين والميوزين) وانكماش الجلطة، الذي يؤدي بدوره إلى جذب الحواف المقطوعة للوعاء وانسداده بشبكة الليفين القوية والعناصر الدموية المحتجزة بداخلها.

ح-انحلال الجلطة الدموية

يؤدي تشكل الجلطات الدموية على هذا النحو إلى بروزها على شكل ندبات، وقد تتسبب في انسداد الأوعية الدموية في أغلب الأحيان. وهنا تتدخل آلية انحلال الجلطة بعد تشكلها بهدف فتح الوعاء وإعادته إلى وضعه السوي. ويحدث انحلال الجلطة بفعل أنزيم البلاسمين plasminالذي يوجد في المصورة الدموية بشكل غير فعال وهو طليعة البلاسمينplasmingen. ويتم تحول طليعة البلاسمين على بلاسمين تحت تأثير عوامل منشطة تتحرر من النسج المتأذية والبطانة الوعائية وتتواجد في الدم والبول وتقسم إلى منشطات داخلية مثل اليوروكيناز ومنشط طليعة البلاسمين النسيجي(TPA)، ومنشطات خارجية مثل الستافيلوكيناز والستربتوكيناز(الشكل11-7).ويقوم البلاسمين بتفكيك خيوط الليفين غير المرغوب بها والمتوضعة ضمن الأوعية أو خارجها، ويحولها على ببتيدات متعددة وحموض أمينية بفضل طبيعته الأنزيمية الشبيهة بالتربسين. وتعد فعالية البلاسمين الحالة للبروتين غير نوعية ، فهو يستطيع مهاجمة بعض عوامل التخثر وتفكيكها مثل مولد الليفين والعامل الخامس، وطليعة الخثرين إلى جانب العامل الثاني عشر. ويكون جهاز البلاسمين الحال لليفين مثبطا في الظروف السوية بواسطة بروتين ينتجه الكبد يعرف بمضاد البلاسمين ألفا-2 Alpha-2 plasmin inhibitor ،ومثبطات منشط طليعة البلاسمين النسيجي (TPAI).

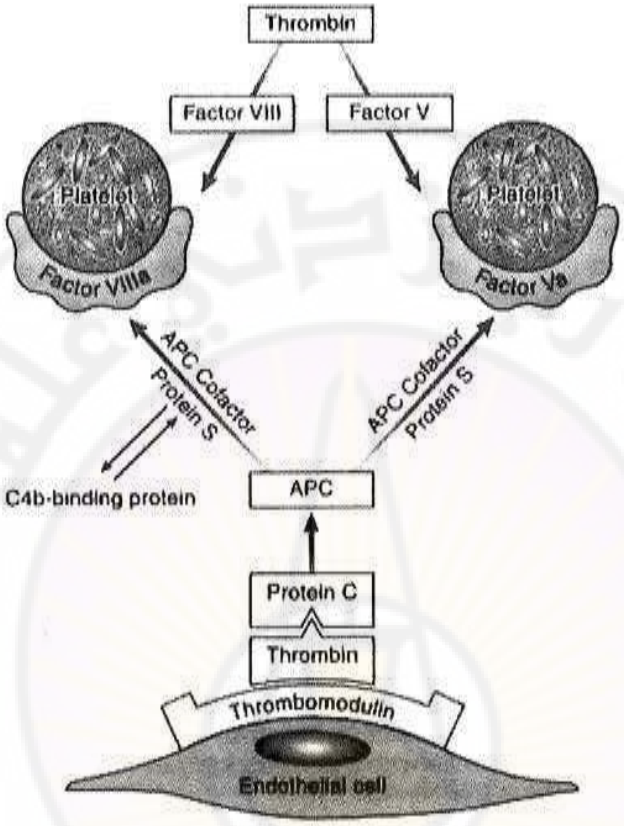
ثالثا:مضادات التخثر

تؤمن مضادات التخثر الوقاية من تخثر الدم والحفاظ على تدفقه السوي في الأوعية الدموية بالرغم من وجود جميع عوامل التخثر. وتعد سلامة البطانة الوعائية بسطحها الأملس من أهم الآليات التي تحول دون تخثر الدم بالتماس من جهة، وتمنع تكدس الصفيحات، بالتنافر الكهربائي ،من جهة ثانية. وترتبط البروتينات الممتزة على سطح البطانة وخاصة الترمبوموديولينthrombomodulin على ربط الخثرين ويزيل فعاليته . ويؤدي ارتباط الخثرين بالترمبوموديولين أيضا إلى تنشيط البروتين proteinC

C. ويعد الأخير بروتين مصوري يصطنع في الكبد ويتطلب ذلك توفر الفيتـــامينk . وبقوم البروتين C الفعال بإزالة العوامل الخامس والثامن المنشطة. كما يقـــوم الكبـــد باصطناع بروتينا مصوريا آخر يعرف بالبروتين protein S S ،والـــذي يـــسرع عملية إبطال مفعول العاملين الخامس والثامن من خلال لعبه دور تميم مساعد ومحفـــز للبروتينC (الشكل12-7).

و يعد مضاد الخثرين III، antithrombin III الذي يربط الخثرين مـــن أبـــرز مـــضادات التخثـــر الطبيعيـــة الموجـــودة في الـــدم ،وهـــو بـــروتين ســـكري مصوري(غلوبولين-α2) ،يصطنع من قبل الخلايا الكبدية وخلايا البطانة الوعائيـــة، وكذلك أم الصفيحات(النواءات) . وتعود خصائص مضاد الخثرين III إلى كونـــه يستطيع ربط الخثرين، ويمنع تأثيره على مولد الليفين .أما الهيبارينheparin الـــذي يتشكل بوفرة من قبل الخلايا البدينة في كل من الكبد والرئات و كذلك الكريـــات البيض الأسسة، فيمنع تخثر الدم من خلال تعزيز قدرة مضاد الخثرين III على ربـــط الخثرين بمقدار 100- 1000ضعف ،وإلى جانب الخثرين يزيل معقد الهيبارين مـــع مضاد الخثرين III عدة عوامل تخثر منشطة منها الثاني عشر والتاسع والعاشر ، الأمـــر الذي يعزز تأثيره المضاد للتخثر.ويقـــوم الغلوبـــولين الكـــبري ألفـــا2 -alpha2 macroglbulin الذي يشبه معقد مضاد الخثرين –هيبارين ،ويعـــرف بمـــضاد الخثرين IV(ولكن لايحفزعمله بالهيبارين) بدور هام في منع تخثر الدم من خلال ربطه عدد من عوامل التخثر وحصر تأثيرها الحال للبروتين إلى أن يتم تحطيمها بطرق أخرى. وتعرف العوامل المضادة للتخثر التي تتواجد بشكل دائم في المصورة الأولية والتي أشرنا إليها أعلاه بمضادات التخثر الأولية، في حين يطلق على العوامل المضادة للتخثر الـــتي تتشكل أثناء عملية التخثر وانحلال الجلطة الدموية بمضادات التخثر الثانوية. وينتمي إلى العوامل الأخيرة الليفين الذي يقوم بربط قرابة 90٪ من الخثرين ولذلك دعي بمـــضاد

الخثرين I ، ويقوم العامل الحادي عشر بعد تفعيله العامل التاسع بتثبيط العامل الثاني عشر.

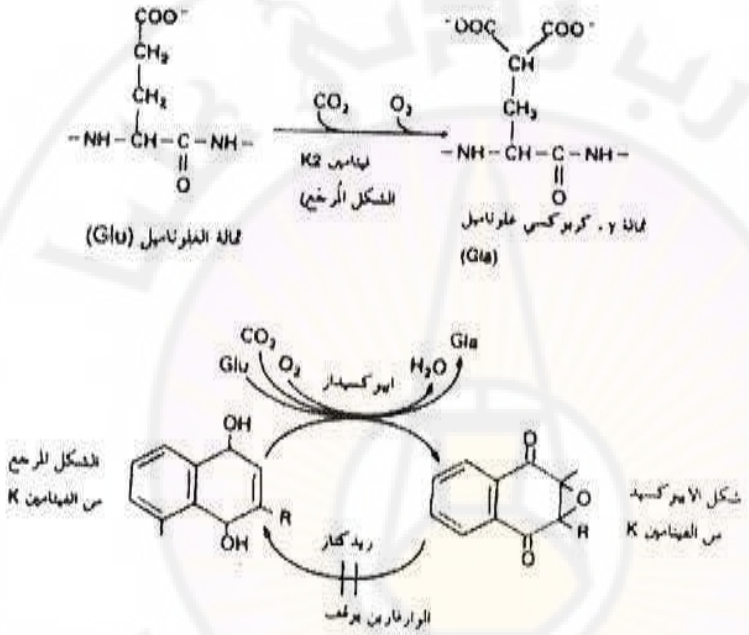


الشكل12-7: مسلك البروتين C المضاد للتخثر

إضافة إلى ذلك تمتلك الشدف الببتيدية الناتجة عن تحول مولد الليفين إلى ليفين بفعل الخثرين ،وكذلك الشدف الببتيدية المتشكلة لدى انحلال شبكة الليفين خصائص مضادة للتخثر، وتسهم في منع تشكل خثرات جديدة.

و يعد الهيبارين إلى جانب الهيرودينherodin الموجود في لعاب العلق الطبي من مضادات التخثر الطبيعية التي تستخدم في الوقاية من تخثر الدم. وتستخدم مضادات الفيتامينk مثل الوارفارينWarfarin في التطبيقات العلاجية للوقاية من تخثر الدم. فالفيتامين k عامل ضروري لاصطناع العديد من عوامل التخثر في الكبد وبخاصة

عوامل مجموعة طليعة الخثرين (الثاني والسابع والعاشر والتاسع)، فهو يقوم بشكله المرجع بدور تميم في مرحلة مابعد الترجمة لتشكيل جذور γ-كربوكسي غلوتاميل الضرورية لربط أيونات الكلسيوم في بروتينات التخثر المشار إليها. أما مضادات الفيتامين K مثل الوارفارين فهي تثبط أنزيم الريدكتاز الذي يتوسط تحول الفيتامين k من شكل الأيبوكسيد إلى الشكل المرجع(الشكل13-7) .



الشكل13-7: دور الفيتامين K في تشكيل زمرة γ-كربوكسي غلوتاميل وآلية تأثير الوارفارين المضاد للتخثر

أما منع تخثر الدم خارج الجسم أثناء جمع الدم، فيتم باستخدام العديد من المواد المزيلة لأيونات الكالسيوم ،مثل سيترات الصوديوم وأوكزالات الصوديوم ،والأيتيلين ثنائي الأمين رباعي الأسيتات(EDTA).

الباب الثامن

أمراض الأرقاء

Disorders of Hemostasis

يمكن تصنيف مختلف أمراض الأرقاء التي تتجلى بتظاهرات نزفية أو خثارية من حيث المسببات في ثلاث مجموعات رئيسية هي: الاضطرابات المسببة باعتلال الأوعية الدموية، والاضطرابات المرتبطة باعتلال الصفيحات الدموية، وتلك المسببة باعتلال عوامل التخثر،أو مضادات التخثر.

Damascus University

Damascus University

الفصل الأول

الأمراض النزفية المسببة باعتلال الأوعية الدموية

تشمل الأمراض النزفية المسببة باعتلال الأوعية الدموية مجموعة من الاضطرابات النزفية التي تتظاهر ببؤر نزفية على شكل نمشات في الجلد أوالأغشية المخاطية أوالأعضاء الداخلية ، وهو مايعرف بالفرفريةpurpura . وتكون الفرفرية على علاقة بخلل بنية الأوعية الدموية أو البنى الداعمة لها (بدون نقص في تعداد الصفيحات). ومن أكثر هذه الاعتلالات مصادفة نذكر:

أولا: الفرفرية المرتبطة باعتلالات النسج الضامة الوراثية ،نذكر منها:

1- توسع الشعريات الوراثي Hereditary talangiectasia: يتصف هذا المرض العائلي بتوسع الشرينات والشعريات والأوردة الصغيرة في الجلد والأغشية المخاطية ، نتيجة فقدانها لغلافها العضلي والليفي بحيث تبقى مكونة من طبقة الخلايا البطانية فقط.يكتشف المرض في الطفولة ويتطور مع تقدم العمر، ويتظاهر بحدوث النزف في منطقة الأوعية المصابة وأكثرها مصادفة الأنف والجهاز الهضمي والرئات .

2- متلازمة اهلر –دانلوس Ehler-Danlos Syndrome: وهي مرض وراثي نادر يتصف بكون الأوعية الدموية سوية، إلا أن الأذى يصيب النسج الضامة عامة بما فيها تلك المحيطة بالأوعية الدموية. ويتظاهر المرض بالنزف داخل العضلات، والنزوف الهضمية ، والرعاف ،إلى جانب ظهور كدمات واسعة في الجلد والبيلة الدموية.

ثانيا: الفرفرية المرتبطة بإصابة الخلايا البطانية

يرتبط اعتلال خلايا البطانة الوعائية إما بأذية نسيجية كيميائية أو فيزيائية مسببة بعوامل جرثومية ،أو أذية مناعية على علاقة بتناول الأدوية أومادة غذائية و تفعيل جملة

المتممة. ففي متلازمة هيونخ –شونلن Henoch-Schonlein syndrome تظهر الفرفرية في المناطق المتناظرة من الأليتين والأطراف بسبب التهاب الأوعية الدموية غير النوعي واسع الإنتشار. ويتظاهر المرض بوذمات موضعية في الجلد مع تورم مؤلم حول المفاصل، وألم بطني يترافق بالتغوط الأسود والبيلة الدموية. وتحدث هذه الأعراض نتيجة تفاعل مناعي تحسسي على علاقة بإنتان جرثومي(المكورات السبحية A)، أو تناول مادة غذائية.

ثالثا: الفرفرية المرتبطة بانخفاض القوة الميكانيكية للأوعية الشعرية

يعد البثع من الأمثلة المشهودة على الفرفرية المرتبطة بنقص متانة الأوعية الدموية ، حيث يحدث النزف نتيجة خلل جدار الأوعية الشعرية والأنسجة الداعمة لها(عدم كفاية ألياف الكولاجين). ويتظاهر البثع في البداية ببقع نزفية على الوجه الخلفي للساق والفخذ والأليتين، ومع تقدم المرض يشمل جميع أنحاء الجسم بما فيها البطن والوجه والمفاصل.

رابعا: الفرفرية الكهلية (الشيخية)Senile Purpura

تتجلى الفرفرية الكهلية ببقع نزفية في مناطق الجلد الرقيقة والضامرة لدى المسنين، وخاصة خلف اليدين والذراعين وحول العينين. ويعتقد أن هذه البقع النزفية التي تزول بعد بضعة أسابيع مخلفة تصبغات جلدية طفيفة تكون على علاقة بهشاشة الأوعية الدموية، وضعف الأنسجة الداعمة لها. وتشبه الفرفرية الكهلية فرفرية الستيروئيدات التي تشاهد لدى مرضى داء كوشينغ أو المرضى الذين يتعاطون الستيروئيدات لفترة طويلة ، والتي قد تكون على علاقة برقة الجلد.

أما الفرفرية البسيطة التي تحدث بسبب هشاشة وعائية موضعية ،فهي شائعة جدا لدى الإناث وتظهر عادة في الأطراف على شكل كدمات نزفية تلقائية، أو إثر رض بسيط، وتكون مسبوقة بآلام حادة في مكان ظهورها ،وهي غير مؤذية عادة.

خامسا:الفرفرية المرتبطة بتمزق الوريدات الصغيرة

تكون الفرفرية المرتبطة بتمزق الوريدات الصغيرة والتي تلاحظ غالبا حول الكاحل على علاقة بارتفاع الضغط اللمعي. ويمكن أن تشاهد هذه الفرفرية لدى مرض فرط التروية وفي فرط الغلوبولينات الكبرية في الدم.

وتجدر الإشارة إلى أن الفرفرية المسببة باضطراب التخثر داخل الأوعية، وخاصة تشكل الخثرات الصغيرة، وكذلك الفرفرية المرتبطة بالأورام والسرطانات الوعائية، مثل داء كابوسي Kaposis Sarcoma ،والأورام الوعائية،تنتمي أيضا إلى الاضطرابات النزفية المرتبطة باعتلال الأوعية الدموية.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثاني

الأمراض النزفية الناجمة عن اعتلالات الصفيحات

تتضمن اعتلالات الصفيحات المؤدية إلى اضطرابات نزفية كلا من الشذوذات الكمية، والشذوذات الكيفية، إلى جانب الشذوذات الشكلية .

أولا: الشذوذات الشكلية

تعرف الشذوذات الشكلية بتخطي قد الصفيحات حد السواء الذي يترواح بين6 و10 فيمتولتر، وتتمثل هذه العيوب التي يمكن ملاحظتها أثناء فحص اللطاخة الدموية بمتلازمة ويسكوت-الدريخ Wiscot-Aldrich syndrome التي تتصف بصفيحات صغرية قدها أقل من 6 فمتولتر ومتلازمة البورت Alport,S syndrome التي تتميز بصفيحات ضخمة إلى جانب انخفاض تعدادها . أما اضطراب ماي-هيغلين May- Hegglin Anomaly، فيظهر صفيحات ضخمة إلى جانب أجسامDohle في الكريات البيض المحببة.

ثانيا:شذوذات الصفيحات الكمية

تتضمن شذوذات الصفيحات الكمية المؤدية إلى اضطرابات نزفية كل من قلة الصفيحات thrombocytopenia التي تعرف بانخفاض تعداد الصفيحات في الدوران إلى مادون الحد الأدن(150 ألف/ملم^3)، وكثرة الصفيحات thrompocytosis ، التي تعرف بتجاوز تعداد الصفيحات في الدوران الحد الأعلى(450الف/ملم^3).

1- قلة الصفيحاتthrombocytopenia

يشير مصطلح قلة الصفيحات إلى وجود كمية ضئيلة من الصفيحات(دون100الف/ملم^3) في الدوران. ويتظاهر هذا العيب ببقع نزفية في الجلد أو الأغشية المخاطية تعرف بفرفرية قلة الصفيحات. وتحدث الاضطرابات النزفية عادة

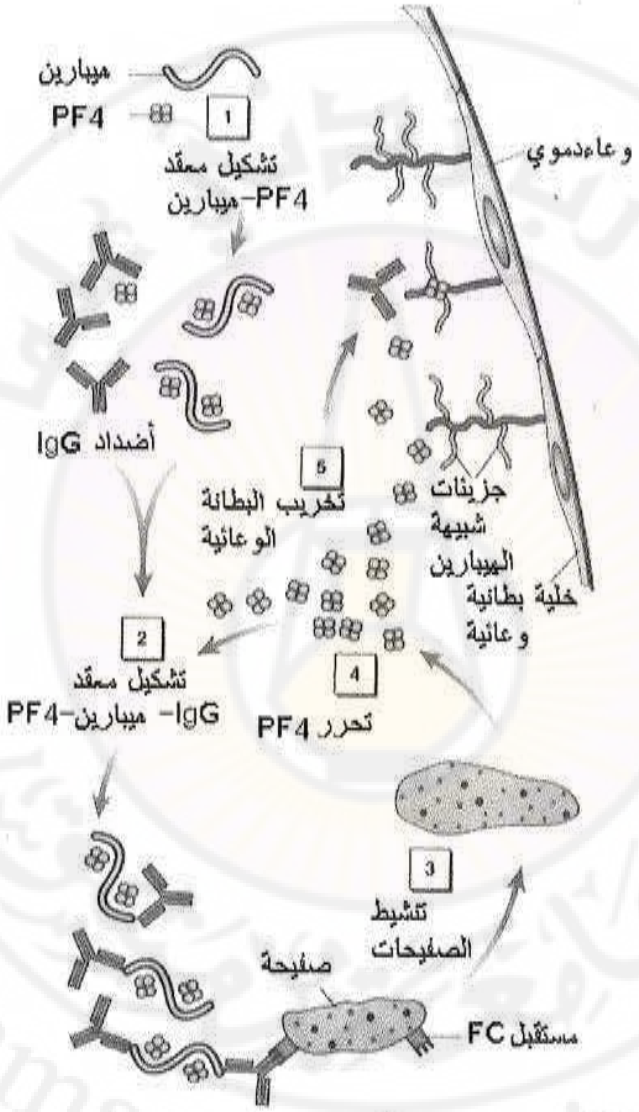
إثر الرضوض لدى هبوط تعداد الصفيحات إلى مستوى 60 ألف فما دون، وتصبح النزوف العفوية متوقعة عندما يقارب تعداد الصفيحات حدود 30الف ، أما النزوف العفوية فتصبح شائعة وأحيانا مميتة عندما ينخفض تعداد الصفيحات إلى مستوى 10 آلاف فما دون . وترتبط قلة الصفيحات بالمسببات التالية:

- **نقص إنتاج الصفيحات في النقي** : يعزى نقص إنتاج الصفيحات في النقي سواء أكان مرتبطا بتثبيط تكون الصفيحات أو بتثبيط السلالة الدموية المولدة للنواءات ، إلى مسببات مكتسبة وأخرى وراثية. ويلاحظ نقص إنتاج الصفيحات المكتسب في عدد من الحالات المرضية التي يتقدمها فقر الدم اللاتنسجي ، وفقر الدم الخبيث(الوبيل أو العرطل) و فقر الدم بعوز الحديد، وكذلك في ارتشاح النقي بالخلايا السرطانية وفي ابيضاض الدم ، وداء هودجكن، والسرطانات الانتقالية ،إلى جانب أسباب دوائية(العلاج الكيميائي والكلورامفينيكول)) والتشعيع ، والكحول، والتعرض لبعض المواد الكيميائية (مبيدات الحشرات). وتلاحظ قلة الصفيحات المكتسبة في التسمم اليوريمائي، والذئبة الحمامية، والأمراض الحبيبية ، مثل الساركوئيد sarcoidosis(الغرناوية) ، إضافة إلى مسببات غامضة.

أما قلة الصفيحات الوراثية فتصادف في بعض الأمراض الوراثية النادرة مثل متلازمة فانكونيFanconi,s syndrome ،وفقر الدم اللاتنسجي البنيوي ومتلازمة ويسكوت –الدريخ ،واضطراب ماي-هيغلين، إضافة إلى قلة الصفيحات الضخمة الوراثي macrothrombocytopenia كما في متلازمة ألبورت.

- **قصر عمر الصفيحات وتخرها** : يرتبط نقص عمر الصفيحات بتخرها بواسطة آليات مناعية مسببة بتفاعل الضد- المستضد أو تفعيل جملة المتممة. ويلاحظ تخرب الصفيحات المناعي إلى جانب الفرفرية بقلة الصفيحات الغامضة Idiopathic thrombocytopenia purpura إثر تناول الأدوية (مثل , heparin , qunidine, sulfonamide, heroin, morphine) إضافة إلى سم

الأفاعي . وفي حين تسبب بعض الأدوية تخرب الصفيحات بتوسط تفاعل ضدي-مستضدي، كما هو الحال لدى تناول مشتقات السلفوناميد والمرضى الذين يمتلكون حساسية نحو الهيبارين(الشكل1-8) ، تحرض أدوية أخرى مثل المورفين تخرب مناعي للصفيحات بتوسط جملة المتممة .



الشكل1- 8: توضيح لآلية تخرب الصفيحات و قلة الصفيحات وكذلك تحريض الخثرات المسبب بالهيبارين لدى الأشخاص المؤهبين(الحساسين نحو الهيبارين)

ويلاحظ تخرب الصفيحات المناعي في الإنتانات الجرثومية بنتيجة ارتباط الصفيحات بالمعقد الضدي- المستضدي الجرثومي، وكذلك في بعض الإصابات الطفيلية مثل الملاريا المسببة بواسطة plasmodium flaciparum. ويمكن لقلة الصفيحات المناعية أن تلاحظ لدى مواليد لأمهات مصابات بقلة صفيحات مناعي مزمن بنتيجة عبور الأضداد الذاتية IgG من خلال المشيمة. وتعرف هذه الحالة بقلة الصفيحات المناعية الذاتية الولادية neonatal autoimmune thrombocytopenia . وكذلك تصادف قلة الصفيحات المناعية في بعض الأمراض المناعية مثل الذئبة الحمامية الجهازية(SLE).

أما الفرفرية التالية لنقل الدم فتعد مثالا عن قلة الصفيحات سوية المناعة Isoimmune .

وقد يرتبط نقص عمر الصفيحات باستنزاف الصفيحات، كما في التخثر الوعائي المنتشر وفرفرية قلة الصفيحات الخثارية، وبعض الإصابات الخمجية، مثل التيفوس والتجرثم الدموي بالسحائيات.

ومن المسببات الأخرى لقلة الصفيحات نذكر أيضا فرط نشاط الطحال وكذلك النزوف الشديدة ،ونقل الدم المتكرر.

فرفرية قلة الصفيحات الغامضة Idiopathic thrombocytopenia (ITP purpura)

تعرف قلة الصفيحات الغامضة بانخفاض تعداد الصفيحات مجهول السبب وكذلك بقلة الصفيحات المناعي. فقد بات معروفا اليوم أن فرفرية قلة الصفيحات الغامضة مرتبطة بازدياد تخرب الصفيحات بواسطة أضداد ذاتية موجهة نحو البروتينات السكرية الرئيسية لغشاء الصفيحات، وخاصة النمط IIb/IIIa لدى نحو 80٪ من المرضى .

يصادف الشكل الحاد من فرفرية قلة الصفيحات الغامضة لدى الأطفال من كلا الجنسين،حيث تبلغ نسبة الإصابة نحو 25٪ لدى مرضى لاتتجاوز أعمارهم 10

سنوات، وعادة مايشفى هؤلاء المرض بشكل عفوي خلال عدة أيام إلى عدة شهور. أما الكهول فتصادف لديهم الإصابة بالنمط المزمن المرتبط بوجود أضداد ذاتية، ويسجل شفاء نحو 80٪ من هؤلاء المرضى بتطبيق الستيروئيدات أو استئصال الطحال. يتظاهر المرض بالفرفرية التي تتجلى على شكل نزوف نمشية في بعض مناطق الجلد وخاصة الآليتين والساقين والصدر والرقبة. وتحدث نزوف من الأغشية المخاطية للأنف والفم ،إضافة للترف الطمثي الغزير والبيلة الدموية .و فيما يكون الترف الهضمي أقل شيوعا يحدث في حالات نادرة نزيف دماغي قد يكون السبب في الوفاة. وقد تظهر على المريض أعراض فقر الدم عندما يكون الترف شديدا .

أما مخبريا فيسجل إلى جانب انخفاض تعداد الصفيحات وجود الأضداد الذاتية الموجهة نحو البروتينات السكرية في أغشية الصفيحات . ويرتفع تعداد الكريات البيض أحيانا، وينخفض تركيز الهيموغلوبين عندما يكون الترف شديدا.أما النقي فغالبا مايبدو سويا مع زيادة في تعداد النواءات ونقص الصفيحات أو غيابها.

2-كثرة الصفيحات thrombocytosis

تعرف كثرة الصفيحات بارتفاع تعداد الصفيحات عن الحد الأعلى للمعدل الطبيعي إي أكثر من 450 ألف/ملم^3 . ويمكن التمييز بين كثرة الصفيحات المرتبطة باضطرابات تكاثرية نقوية مبهمة، وكثرة الصفيحات الثانوية.تتضمن الاضطرابات النقوية كثرة الصفيحات البدئية وكثرة الحمر الحقيقية وتليف النقي وابيضاض الدم النقوي المزمن. أما كثرة الصفيحات الثانوية فتلاحظ إثر النزوف الحادة والكسور العظمية ، والعمليات الجراحية، واستئصال الطحال . وتصادف أيضا في بعض الأمراض الخبيثة، مثل سرطانات الأمعاء وداء هودجكن واللمفومات اللاهودجكينية، وفي الأحماج، مثل الدرن وأحماج الأمعاء المزمنة ، إلى جانب ضمور الطحال وفقر الدم المنحلي، وانحلال الدم المناعي الذاتي، وكذلك إثر تناول بعض الأدوية .

وإلى جانب اضطرابات الأرقاء المتمثلة بالنزف أو زيادة التخثر تترافق كثرة الصفيحات عادة باضطرابات وظيفية كيفية، تتمثل بشذوذات في الشكل وخلل التكدس(التجمع) المحرض بالأدرينالين بسبب غياب مستقبلات الأدرينالين عن سطحها.

وتعالج كثرة الصفيحات الثانوية بمعالجة السبب . وتهدف معالجة كثرة الصفيحات إلى منع حدوث الخثرات بتطبيق الهيبارين أو مضادات التكدس .

ثالثا:شذوذات الصفيحات الكيفية

يشير مصطلح اعتلال الصفيحات إلى خلل وظائفها مع بقاء تعدادها ضمن الحدود السوية. وتصنف اعتلالات وظائف الصفيحات بحسب المسببات في ثلاث مجموعات وهي:

1- خلل وظائف الصفيحات المكتسب

يعد اعتلال الصفيحات المكتسب من أكثر أنماط اعتلال الصفيحات شيوعا . ويرتبط اضطراب وظائف الصفيحات بتواجد مواد حاصرة في المصورة الدموية تعمل على تثبيط وظائف الصفيحات كما هوالحال في تبلون الدم uremia وفقر الدم الخبيث وأمراض الكبد. ويلاحظ اعتلال الصفيحات المكتسب في العديد من متلازمات التكاثر النقوي مثل كثرة الصفيحات الأساسي Essential thrombocythemia والابيضاض النقوي المزمن وكثرة الحمر الحقيقية وتليف النقي وفقر الدم الأرومي الحديدي. ويصادف اعتلال وظائف الصفيحات المكتسب في أمراض البروتينات الشاذة ،مثل النقيوم المتعدد وداء ولدنستروم واعتلال الأضداد وحيدة النسيلة الأساسي. كما وتعد بعض أمراض المناعة الذاتية(اعتلالات الكولاجين الوعائي، الأضداد الموجهة نحو الصفيحات، وقلة الصفيحات المناعي ، الذئبة الحمامية الجهازية، الروماتزم) إلى جانب بعض أنماط فقر الدم(نقص الحديد ، عوز الفيتامينB12 وعوز حمض الفوليك) ،من بين الحالات التي تترافق باعتلال وظائف الصفيحات المكتسب. ويسجل اعتلال وظائف الصفيحات في عدد من الحالات

المرضية التي تترافق بازدياد تحطم مولد الليفين(التخثر الوعائي المنتشر ، أمراض الكبد، متلازمات انحلال الليفين البدئية) ،حيث تمتلك منتجات تحطم الليفين (DFPs) وخاصة الشدف D و E ،التي تمتلك إألفة عالية نحو غشاء الصفيحات مسببة بذلك خلل وظائفها.

2-خلل وظائف الصفيحات المحرض بالدواء

يسبب تناول عدد كبير من الأدوية أعرض نزفية محرضة بتأثير الدواء على وظيفة الصفيحات. ويعد الأسبرين مثالا نموذجيا على تأثير الدواء في وظيفة الصفيحات ،حيث يؤدي تناول قرص أو قرصين من الأسبرين إلى زيادة زمن النزف بمقدار الضعف مقارنة بالقيمة السوية . وترتبط معظم آليات تأثير الأدوية في وظيفة الصفيحات إما بارتباط الدواء بغشاء الصفيحات أو المستقبلات الغشائية ،أو تدخل الدواء في آلية تركيب البروستاغلاندين أوبنتيجة تأثيره في فعالية الفسفودي استيراز.

ومن الأدوية التي تستطيع تغيير غشاء الصفيحات نذكر الكلوربرومازين ،الكوكائين ،كسيلو كائين، كسيلوكائين ،البنسلين ، امبيسيلين،سيفالوتين(كفلين) والكحول. وبالمقابل يتم تثبيط مسلك اصطناع البروستاغلاندين بوساطة عدد من الأدوية التي تضم إلى جانب الأسبرين كلا من الايبوبروفين والهيدروكورتيزون والسيكلوسبورين(السيكلوسبورينA) .

3- خلل وظائف الصفيحات الوراثي

يمكن للشذوذات الوراثية في وظائف الصفيحات أن تكون على علاقة بشذوذات بنيوية وكيميائية حيوية في الصفيحات، ويمكن أن تكون على علاقة باعتلالات النسج الضامة أو عوامل التخثر كما في اعتلال فون وليبراند von Willebrand,s disease.

ينتمي إلى الاضطرابات الوراثية ذات الصلة بالشذوذات البنيوية والكيميائية الحيوية للصفيحات كل من متلازمة برنارد-سولير Bernard-Soulier syndrome ووهن الصفيحات في داء كلانزمان Glanzmann,s thrombasthenia .

- وهن الصفيحات الوراثي Hereditary thrombastenia

يعرف هذا المرض أيضا بداء كلانزمان ، وهو اعتلال نزفي وراثي ينتقل كصفة جسمية مقهورة. تتمثل أعراض المرض بنزوف سطحية شديدة أو رعاف أو حتى نزوف من الجهاز الهضمي، وقد تأخذ هذه النزوف شكل أورام دموية تحت الجلد أو مفاصل مدماة لدى بعض المرضى. وتكون أعراض المرض شديدةفي سن الطفولة وتميل للاعتدال مع تقدم العمر. ويتظاهر اضطراب وظائف الصفيحات بتطاول زمن النزف وخلل في انكماش الجلطة إلى جانب فشل الصفيحات بالتكدس بوجود ADP والخثرين والكولاجين والأدرينالين ، ويكون العامل الصفيحي الثالث شاذا.ويبدو أن المرض مرتبط بخلل البروتينات السكرية لسطح الغشاء الصفيحي (البروتينات السكريةمن النمط II b/IIIa).

- متلازمة برنارد-سولير Bernard-Soulier syndrome: وهو مرض نزفي وراثي شديد ينتقل كصفة جسدية مقهورة يتصف بخلل تكدس الصفيحات بسبب غياب المستقبلات الغشائية من النمط IX، V، Ib ، والتي يحل مكانها بروتين سكري غشائي شاذ. وتتميز هذه المتلازمة بوجود صفيحات ضخمة إلى جانب انخفاض معتدل في تعداد الصفيحات . ولاتستطيع هذه الصفيحات الارتباط مع عامل ويلبراند الذي يربط بدوره الصفيحات بجدار الأوعية الدموية . ويتظاهر المرض سريريا ببقع نزفية كدمية، والرعاف، والنمشات، إلى جانب غزارة الطمث. أما الموجودات المخبرية فتتمثل بتطاول ملحوظ في زمن النزف، ويكون تكدس الصفيحات سويا بوجود ADP وكذلك بوجود الخثرين، بينما يكون شاذا بوجود الريستوسين ومولد الليفين البقري .

وينتمي إلى اضطراب وظائف الصفيحات الوراثي اعتلالات الحبيبات المختزنة ،مثل ندرة الحبيبات ألفا ومتلازمة الصفيحات السنجابية Gray platelet syndrome . وينتمي إلى هذه المجموعة اعتلالات الحبيبات الكثيفة ،وهي اعتلالات وظيفية وراثية ثانوية أكثر شيوعا عادة من الشذوذات الوراثية الأولية، وتشاهد مرافقة لأمراض أخرى مثل متلازمة ويسكوت-الدريخ. Wiscot-Aldrich syndrome، ومتلازمة هرمانسكي-بودلاك Hermansky-Pudlak syndrome ،ومتلازمة شدياق-هيغاشي. Chediak-Higashi syndrome .وتتمثل الموجودات المخبرية في اعتلالات الحبيبات الكثيفة بتطاول زمن النزف وانخفاض التجمع الأولي والثانوي بوجود ADP . ويكون حمض الآراشيدونيك سويا أو منخفضا إلى جانب انخفاض الكولاجين.

وينتمي إلى اضطرابات التكدس الثانوية مرض نادر يعرف باعتلال شبيه -الإسبيرين الوراثي hereditary aspirin-like defects. ويعرف هذا المرض بعوز مثبط الأكسيجيناز الحلقي cyclo-oxygenase inhibitor أوعوز الترمبوكسان،. وتشبه أعراضه السريرية مثيلاتها المشاهدة في اعتلالات وظائف الصفيحات الأخرى ولكن بصورة ملطفة. أما الموجودات المخبرية فتتمثل بتطاول زمن النزف وانخفاض التجمع الأولي والثانوي المحرض بالأبينيفرين و ADP ، إلى جانب انخفاض الكولاجين.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل الثالث

الأمراض النزفية المرتبطة باعتلال عوامل تخثر الدم

تكون مختلف الأمرض النزفية المرتبطة باعتلال عوامل تخثر الدم علـــى علاقـــة بأحـــد المسببات التالية:

- شذوذ الاصطناع
- التحطم و/أو الاستهلاك المفرط
- التثبيط المرضي

أولا- الأمراض النزفية المرتبطة بخلل اصطناع عوامل التخثر

وتصنف إلى أمراض مكتسبة، وأخرى خلقية (وراثية).

1-الأمراض المكتسبة

ويأتي على رأسها نقص عوامل التخثر المسبب بعوز الفيتامينK' وأمراض الكبد الوخيم

أ-عوز الفيتامينK

يعد عوز الفيتامين K من أكثر مسببات خلل اصطناع عوامل تخثر الدم والأمـــرض النزفية المكتسبة شيوعا.

فالفيتامين k عامل ضروري لاصطناع العديد من عوامل التخثر في الكبد، وخاصـــة عوامل مجموعة طليعة الخثرين (الثاني والسابع والعاشر والتاسع)، فهويقـــوم بـــشكله المرجع بدور تميم في مرحلة مابعد الترجمة لتشكيل جذور γ-كربوكـــسي غلوتاميـــل الضرورية لربط أيونات الكلسيوم في بروتينات التخثر المشار إليها. ولذلك فإن مختلف مسببات عوز الفيتامينk (العوز الغذائي، ومتلازمات سوء الامتـــصاص، وغيـــاب البكتريا المعوية وتناول مضادات الفيتامين K) ، سوف تفضي إلى أمراض نزفية على علاقة بنقص العوامل المذكورة أعلاه، تعالج مثل هذه الاضطرابات باعطاء الفيتامين k.

ب – أمراض الكبد الوخيمة

نظرا لكون الكبد عضو رئيس في اصطناع عوامل تخثر الدم فيمكن لأمراض الكبد الوخيمة أن تتسبب في أمراض نزفية مكتسبة على علاقة بنقص واحد أو أكثر من عوامل التخثر . ويعد نقص مستوى مولد الليفين في المصل من أكثر الاضطرابات المرافقة لأمراض الكبد الوخيمة شيوعا . وتترافق هذه الأمراض بتطاول ملحوظ في زمن البروترومبين ، فيما يكون زمن تفعيل الترمبوبلاستين الجزئي(APTTs) متبدلا.

2– الأمراض الوراثية

بخلاف الأمراض المكتسبة التي تشمل الاضطرابات فيها عدة عوامل تخثر،يقتصر الخلل في الأمراض الوراثية على عامل واحد فقط. ويعد كلا من الناعور Hemophilia وداء فون ويلبراند von Willebrand,s disease من أكثر الأمراض النزفية الوراثية شيوعا.

أ –الناعور Hemophilia

يعد الناعور من أكثر الأمراض النزفية الوراثية التي تصيب الذكور خطورة . و هو ينجم في 85٪ من الحالات عن عوز العامل الثامن(VIII) ويعرف بالناعور المدرسي أوHemophiliaA ،ويحدث بمعدل إصابة واحدة من بين 10000 ذكر في الولايات المتحدة. وفي 15٪ من الحالات يحدث النزف بنتيجة عوز العامل التاسع، وهو ما يعرف بالناعور B ،أو داء كريسماس Christmas Disease ويحدث بمعدل إصابة واحدة من بين 30000 ذكر.

وفي كلا الحالتين ينتقل المرض وراثيا كصفة متنحية (صاغرة) تحملها الجينات المتمركزة على الصبغي الجنسي ، (X) لذلك يصاب الذكور فقط دون الإناث بالمرض ، الأمر المرتبط بكون واحدا من الصبغيات الانثوية المتماثلة (XX) يحمل على الأقل المورثات السليمة والتي يمكن أن تعوض الخلل في المورثات المصابة . وبناء عليه فإن بنات المصاب بالناعور كافة حاملات للمرض،ولاينقل المصاب بالناعور

المرض إلى أبنائه الذكور . أما لدى الإناث الحاملات للمرض فإن احتمال إصابة الجنين الذكر هو 50٪، وكذلك الأمر فاحتمال كون الجنين الأنثى حاملا للمرض هو أيضا50٪ .

ترتبط الامراضية في الناعور المدرسي بعوز المكون ذي الوزن الجزيئي الصغير من العامل الثامن(23000 دالتون) ، وقد أثبتت الدراسات المناعية أن هذا البروتين يتم اصطناعه لدى المرضى ، لكنه غير فعال وظيفيا.

وتتعلق شدة الأعراض النزفية بدرجة النقص في العامل الثامن ، والتي تحدد بمستواه في المصورة الدموية . فلايمكن ملاحظة الأعراض النزفية إلا إذا هبط مستوى العامل الثامن إلى مادون 50-25٪ من مستواه السوي في المصورة، حيث يمكن عندها ملاحظة الميل للنزف إثر العمليات الجراحية الكبرى والحوادث الخطرة. أما النزف الشديد بعد العمليات الجراحية الصغيرة مثل قلع الأسنان واستئصال اللوزتين، فيترافق بهبوط مستوى العامل الثامن إلى نحو 25-5٪ من مستواه السوي .وعندما يكون مستوى العامل الثامن نحو5-1٪ ، تلاحظ النزوف الشديدة إثر الإصابات الخفيفة ، فيما تلاحظ النزوف الشديدة إثر الرضوض الخفيفة، وكذلك النزوف العفوية والمفصلية، وداخل العضلات عندما يختفي العامل الثامن من المصورة أو يكاد(0-1٪ من مستواه الطبيعي) .

يكتشف الناعور صدفة بعد عدة أشهر من الولادة عندما يخضع الطفل للختان مثلا، أو عندما يبدأ الطفل بالمشي، ويتعلق مكان حدوث النزف بحركة الطفل ونشاطه . وفي الحالات الشديدة يحدث نزف عفوي مؤلم داخل المفاصل التي يأتي في مقدمتها مفصل الركبة. ويؤدي النزف إلى تشوه المفاصل إذ لم تعالج بشكل فوري. ويطال النزف العضلات وخاصة عضلات الظهر والأرداف ،الأمر الذي يتجلى بعوارض انضغاط الأعصاب والأوعية الدموية. ولا يعد النزف من الأنف والجهاز الهضمي شائعا ، فيما يمكن للنزف داخل القحف الحدوث إثر رضوض الرأس. أما النزوف التالية

للعمليات الجراحية فلا تلاحظ فقط لدى مرضى الإصابات الشديدة بل وأيضا لـــدى المصابين بدرجات خفيفة منه.

ويعتمد تشخيص المرض على القصة العائلية ،وتحديد مستوى العامـــل الثـــامن في المصورة الدموية . فلدى وجود القصة العائلية يتوجب إجراء الفحوصـــات الدمويـــة للطفل الوليد في غضون 4-8 أسابيع بعد الولادة.أما الأشكال الخفيـــة فتحتـــاج إلى فحوص دقيقة لتشخيصها ، منها زمن تخثر الترمبوبلاستين الجزئي المنشط بلكـــاؤلين ومعايرة العامل الثامن.

وحالما يشخص المرض يوضع المريض أو والديـــه في صـــورة المـــشاكلات الـــتي سيواجهها، وخاصة الانصباب المفصلي والعضلي ، ووجوب تلقي العـــلاج لتفـــادي التشوهات . ويزود المريض ببطاقة تعرف ببطاقة الناعور تـــدون فيهـــا المعلومـــات الضرورية كافة للتعرف على حالته المرضية وتسهل تقديم العلاج الإسعافي للمريض.

أما التدابير المتبعة للسيطرة على النزف عند المرضى فتتمثل بإعطاء المصورة الطازجة المجمدة والمـــصورة الغنيـــة بالعامـــل الثـــامن وتعـــرف أيـــضا بالمـــصورة القريـــة Cryoprecipitate وهي الجزء المبرد وغير المنحل من بروتينات المصورة الـــذي يتم الحصول عليه بتذويب المصورة المجمدة ببطئ في درجة 4 مئوية.

أما المعالجة الوحيدة الفعالة لإيقاف النزف الشديد والمديد لدى مرضـــى النـــاعور المدرسي، فهو حقن العامل الثامن البشري المجفف والمجمد والمركز.أما العوامل المضادة للناعور المستخلصة من دم الحيوانات كالخنازير والجواميس فلا يمكن اســـتخدامها في حال عدم توفر العامل البشري وعند الضرورة القصوى ولمرة واحدة فقط نظرا لكونها مولدة للضد .

أما داء كريسماس فلايمكن تمييزه سريريا عن الناعور المدرسي ، وخاصة أن المـــصابين بنقص شديد في العامل الثامن يعانون أيضا من انصبابات دموية مفصلية وعضلية كمـــا هوالحال لدى مرضى الناعور المدرسي. وتتبع في علاج المرض تدابير مـــشابهة لتلـــك

المطبقة في علاج الناعور المدرسي، وخاصة لجهة نقل المصورة الطازجة والبروتينات المركزة الغنية بالعامل التاسع.

ب- داء فون ويليبراندvon Willebrand,s diseasev (vWD)

داء فون ويلبراند تم وصفه لأول مرة من قبل Erik von Willebrand في عام 1926 كمرض نزفي وراثي يتصف بتطاول زمن النزف ، ويترافق بانخفاض مستوى العامل الثامن. وفي مطلع الخمسينات من القرن العشرين تم التعرف على مختلف مكونات معقد العامل الثامن- فون ويلبراند(الجدول)، وتم تمييز هذ الداء عن الناعور المدرسي المسبب بعوز العامل الثامنVIIIc، وتبين أنه مرتبط بخلل يصيب المورثة المسؤولة عن تركيب عامل وبلبراند في الصبغي 12.

المصطلح	الوصف
VIII:c	**طليعة العامل الثامن**
VIII:cAg	**مضاد العامل الثامن**
VwF: Ag	**مضاد عامل فون ويلبراند**
Ristocetin cofactor (تميم الريستوسيتين)	**يؤمن لعامل فون ويلبراند تحفيز تكدس الصفيحات بوجود المضاد الحيوي الريستوسين**
معقد العاملVIII -VwF	**الشكل الذي يتواجد فيه معقد العامل الثامن مع عامل ويلبراند في المصورة**

الجدول1-8: مصطلحات مكونات معقد العامل الثامن وعامل فون ويلبراند

يتصف داء فون ويلبراند بتطاول زمن النزف الـــذي يترافـــق باضـــطراب وظيفـــة الصفيحات وخلل في تركيب عامل فون ويلبراند وانخفاض في مستوى العامل لثامن أحيانا. مع الإشارة إلى أن عامل فون ويلبراند يكون طبيعيا لدى الأشخاص الأســـوياء وكذلك لدى مرضى الناعور.

ويتم اصطناع معظم عامل ويلبراند الجائل في المصورة الدموية ضمن الخلايا البطانيـــة الوعائية بالإضافة إلىصطناع قسم ضئيل يقارب مانسبته 15٪ من قبـــل النـــواءات. ويتواجد عامل فون ويلبراند في كل من المصورة والصفيحات وأسفل البطانة الوعائية.

يختزن عامل ويلبراند ضمن الحبيبات ألفا في الصفيحات الدموية، ويتحرر مـــن هـــذه الحبيبات لدى ارتباط عدد من المركبا ت مع الروتينات السكرية IIb-IIIa .

وترتبط الأمراضية في هذا الداء بالشذوذات الكمية والكيفية التي تطال عامـــل فـــون ويلبراند ،الأمر الذي يتحلى بانخفاض فعالية العامل الثامن وانخفاض مستوى عامل فون ويلبراند.

ويعد عامل فون ويلبراند ضروريا من أجل تكون الخثرات ، حيث يتوســـط عمليـــة التصاق الصفيحات بجدر الأوعية الدموية من خلال ارتباطه بالمستقبلات النوعية علـــى سطحها والمتمثلة بالبروتين السكري I b والبروتين والسكريIIb-IIIa .

ولقد تم حاليا تمييز أكثر من 20 حالة مختلفة من الناحيتين السرية والمخبرية صـــنفت جميعا في ثلاثة أنماط وراثية رئيسية ،وهي :الـــنمط I ،الـــنمط II والـــنمط III ، بالإضافة إلى داء فون ويلبراند المكتسب وداء فون ويلبراند الكاذب أو الصفيحي .ويبين (الجدول2-8) العلامات السريرية لمختلف أنماط داء فون ويلبراند فيما يظهر (الجدول 3-8)أهم خصائص الأنماط الرئيسية لهذا الداء .

النمط	زمن النزف	غزارة النزف	النمشات	النزف المفصلي
I	طبيعي أو متطاول	معتدلة	غائبة	نادر
II	متطاول	متوسطة	غائبة عادة	نادر
III	متطاول	شديدة	أحيانا	ظاهر

الجدول2-8:العلامات السريرية لمختلف أنماط داء فون ويلبران

المؤشر	النمط I	النمط IIA	النمط IIB	النمط الصفيحي	النمط IIc	النمط III
عدد الصفيحات	طبيعي	طبيعي	طبيعي أو منخفض	منخفض	طبيعي	طبيعي
زمن النزف	متطاول أو طبيعي	متطاول	متطاول	متطاول	متطاول	متطاول
العامل VIII:c	طبيعي أو منخفض	طبيعي أو منخفض	طبيعي أو منخفض	طبيعي أو منخفض	طبيعي	طبيعي
VwF: Ag	منخفض	طبيعي أو منخفض	طبيعي أو منخفض	طبيعي أو منخفض	طبيعي	
تميم الريستوسين	منخفض	منخفض	طبيعي أو منخفض	طبيعي أو منخفض		
تكدس الصفيحات المحرض بالريستوسين	طبيعي أو منخفض	منخفض أو مفقود	مرتفع	مرتفع	منخفض	مفقود

الجدول2-7: خصائص مختلف أنماط داء فون ويلبراند

وتجدر الإشارة إلى أن النمط I يعد من أكثر أنماط داء فون ويلبراند المرتبطة بشذوذات كمية انتشارا .كما ويشبه النمط III النمطI في كونه مرتبطا أيضا بشذوذ كمي إلا أنه أشد خطورة من النمط III نظرا لكونه متماثل اللواقح . أما النمط II Kفينتمي إلى الاعتلالات الكيفية المتمثلة بخلل في بنية عامل فون ويلبراند بينما يكون تركيزه في المصورة طبيعي أو منخفض قليلا.

أما داء فون ويلبراند المكتسب فيظهر كعرض مرافق لعدد من الأمراض التكاثرية اللمفاوية وأمراض المناعة الذاتية(مثل الذئبة الحمامية) ،ويمكن لانحلال عامل ويلبراند أن يرافق الأمراض التكاثرية النقوية . وقد يحدث أيضا داء فون ويليبراند المكتسب بسبب أدمصاص مكونات التخثر على سطوح الخلايا الشاذة.

وعادة ما تكون الأعراض النزفية أكثر شدة في النمط المكتسب ، و يعتبرنزف الأغشية المخاطية العرض الأكثر شيوعا.

ويعد داء فون ويلبراند الكاذب من الأمراض النادرة التي تتصف ب بغياب أو انخفاض مستوى المكون الكبير من عامل فون ويلبراند في المصورة الدموية. ويتميز مرضى هذا الداء بوجود صفيحات شاذة ترتص بشكل عفوي . ويرتبط انخفاض مستوى المكون الكبير من عامل فون ويلبراند بازدياد استهلاكه(نفاذه) أثناء عملية التجمع الصفيحي.

ج-اضطرابات وراثية أخرى

يمكن أن تحدث الاضرابات النزفية بنتيجة النقص الوراثي لعدة عوامل أخرى ، وهي :

- **نقص مولد الليفين:** وهو مرض وراثي نادر يصيب الجنسين ويرتبط بوجود أشكال شاذة من مولد الليفين . ويترافق هذا المرض بالنزف لدى بعض المرضى ، ويتصف بتطاول زمن الكالسيوم الخثربن ، وزمن البرونرمبين والPTTK .
- **نقص العامل الثالث عشر:** وهو مرض وراثي يورث كصفة جسمية متنحية. وبسبب عوز هذا العامل فإن الجلطة الدموية لاتنكمش وتبقى خيوط الليفين

فيها هشة سريعة التحطم . ويتظاهر المرض بنزوف شديدة تالية للرض وتأخر التئام الجروح ، كما ويعد النزف داخل القحف أمرا شائعا في هذا المرض.

- **نقص العامل الحادي عشر:** مرض ولادي يصيب الجنسين ويورث كصفة جسمية متنحية. يتظاهر المرض بالنزف الذي نادرا مايكون شديدا وخاصة عقب العمليات الجراحية. ويشخص المرض بتحري تركيز العامل الحادي عشر في المصورة.
- **العامل الثاني عشر(عامل هايغمان):** مرض وراثي يصيب كلا الجنسين، وينقل كصفة جسمية متنحية ، ويتصف المرض بتطاول زمن تشكل الجلطة(1-2 ساعة) . ونادرا مايعاني المرضى من نزوف شديدة .
- **نقص العامل الخامس:** وهو من الأمراض الوراثية النادرة التي تصيب كلا الجنسين وتورث كصفة جسمية متنحية. يتجلى المرض بنزف بسيط على شكل رعاف، وكدمات، ونزوف طمثية. ويتصف المرض بتطاول زمن البروترمبين وزمن PTTK، فيما يبقى زمن الكالسيوم ترومبين سويا، ويعالج المرض بنقل المصورة الطازجة.
- **نقص العوامل الثاني والسابع والعاشر:** أن النقص الوراثي لأي من هذه العوامل التي تصيب الجنسين وتنتقل كصفة جسمية متنحية نادر عموما. ويتظاهر عوز هذه العوامل بالنزوف الخفيفة . وبخلاف الأمراض المكتسبة فإن علاج هذه الأمراض لايستجيب للفيتامينK ، بل بنقل المصورة الطازجة أو المشتقات الغنية بهذه العوامل.

ثانيا : الاضطرابات النزفية ذات العلاقة بتحطم و/أو استهلاك عوامل التخثر

يمكن لعوامل التخثر أن تتحطم في الزجاجin vivo بواسطة أزيمات الهيدرولاز وهي الآلية التي تؤثر من خلالها سموم الأفاعي ، أو بواسطة التنشيط المرضي لعملية

التخثر مع تحلل متزايد لعوامل التخثر، كما هو لدى تنشيط عملية التخثر بواسطة مواد شبيهة بالترمبوبلاستين النسيجية .

وفي الجسم الحي يلاحظ انحلال واستهلاك عوامل التخثر في الكثير من الحالات المرضية مثل مضاعفات عمليات التوليد والرضح والحروق ، إضافة إلى جراحات البروستات والكبد والخباثات المتقدمة ،وكذلك إنتانات الدم والانحلال داخل الأوعية. ويعد انحلال الليفينfibrinolysis من أكثر هذه الاضطرابات شيوعا ، وقد تم توصيفه في مجموعتين اثنتين هما: انحلال الليفين الأولي primary fibrinolysis وانحلال مولد الليفين الثانويsecondary fibrinolysis.

1- انحلال الليفين الأولي

حالة نادرة من انحلال الليفين التي تحدث دون تنشيط آلية التخثر ، ولدى ارتفاع تركيز منشطات مولد البلاسمين الداخلية كنتيجة للرضح أو الجراحة أوالخباثات. ويعد عدم حصول ترسب الليفين إحدى أهم خصائص انحلال مولداليفين الأولي.

2- انحلال الليفين الثانوي

يحدث انحلال الليفين كنتيجة لتنشيط آلية تخثر الدم ، وتشكل خثرات متعددة تودي إلى استهلاك عوامل التخثر ، وتحلل ثانوي لليفين. وتعرف الحالة النمطية لانحلال الليفين الثانوي بالتخثر المنتشر داخل الأوعية Disseminated intravascular coagulation(DIC) . وتنجم هذه الحالة عادة عن عوامل محرضة للتخثر بشكل مباشر(صمات ، سائل أمينوسي، سم الأفعى) أو بشكل غير مباشر (وجود كميات كبيرة من النسج الميتة أو المصابة بالرضح والتي تطلق الترمبوبلاستين النسيجي إلى الدم) ، الأمر الذي يتسبب بتكون خثرات متعددة تغلق قسما كبيرا من الأوعية الدموية المحيطية الصغيرة. وبترافق إطلاق آلية التخثر بتحول مولد الليفين ، الذي ينخفض تركيزه في المصورة ،إلى ليفين موجود

يترسب في الأوعية الدموية الصغيرة محرضا تحلل الليفين الثانوي. ويؤدي تحلل الليفين الثانوي إلى زيادة تركيز منتجات تفكك الليفين (FDPS) والتي ترتبط مع الليفين مما يعزز الآليات المضادة للتخثر.

ويعد النزف صفة مميزة لمرضى التخثر المنتشر داخل الأوعية، وذلك بسبب نضوب عوامل التخثر ، ونقص الصفيحات التي تتكدس وتترسب في الأوعية الصغيرة، إضافة إلى تأثير نواتج تفكك الليفين.

تتمثل الموجودات المخبرية التي تفيد في تشخيص التخثر المنتشر داخل الأوعية لدى المريض النازف بتطاول زمن البروترومبين وزمن الترومبين-كلسيوم وزمن PTTK إلى جانب ارتفاع تركيز منتجات تحطم الليفين ونقص عدد الصفيحات.وقد يترافق المرض بفقر دم انحلالي في بعض الحالات التي تحتجز فيها الكريات في شبكة الليفين ،ممايؤدي إلى تأذيها وتجزؤها .

وبهدف الكشف عن الاضطرابات النزفية والعوز الشديد في عوامل التخثر يجرى العديد من الاختبارات، منها تحديد زمن النزف الذي يتراوح بين دقيقة واحدة و 6دقائق في الحالة السوية. ويزداد زمن النزف لدى نقص الصفيحات الدموية وفي أمراض الكبد الشديدة والقصور الكلوي ،والذئبة الحمامية، إضافة إلى بعض الحالات المترافقة بخلل بروتينات الدم.

أما زمن التخثر (التجلط) فيتراوح بين 9و10 دقائق ، ويرتفع بشكل ملحوظ في الناعور ولدى عوز أي من العوامل المساهمة في تشكل منشط الخثرين وفق السبيل الداخلي .وتفيد دراسة انكماش الجلطة ووصف حالتها في التعرف على بعض الاضطرابات ، فالانكماش المرضي يلاحظ لدى عوز مولد الليفين وقلة الصفيحات و كذلك الناعور وخلل بروتينات المصورة.

Damascus University

الباب التاسع

نقل الدم

يعد نقل الدم ومشتقاته إجراء شائعا في كافة مشافي العالم وقد يحتاجه أي منـــا في أي وقت من الأوقات. فالإصابة بمرض أو التعرض لحادث عرضي، قد يترافق بفقدان كمية كبيرة من الدم ، وهو أمر يمكن توقعه في مجرى الحياة العادي أو أثناء السفر . وفي مثل هذه الحالات يعد نقل الدم المأمون بالرغم من بعض المضاعفات ، أهـــم العلاجـــات الداعمة والضرورية لإنقاذ حياة الشخص.

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الفصل لأول

الزمر الدموية ونقل الدم ومشتقاته

أولا: الزمر الدموية

يمتلك الدم خواصا مستضدية ومناعية تختلف من شخص لأخر. ويرتبط ذلك بوجود المستضدات على أغشية الكريات الحمر والأضداد في المصورة ،الأمر الذي يسبب تفاعلا مناعيا لدى نقل الدم العشوائي يفضي إلى انحلال الكريات الحمر.ولقد تبين أن غشاء الكرية الحمراء لدى الإنسان يتضمن قرابة 400 مستضد (محدد مستضدي) . ويطلق اصطلاح الزمرة الدموية على النمط الظاهري لأية مجموعة محددة جيدا من المستضدات والتي تخضع لسيطرة عدد من المورثات . ويعرف لدى الإنسان قرابة 20 مجموعة من الزمرة الدموية تضم إضافة إلى المجموعتينA.B.O وRh مجموعات لويس Le وP وI و MSN ،ومجموعات كيد، وكيل، ودافي، ولوثران . ولحسن الحظ لاتمتلك معظم هذه المستضدات المحددة لزمر هذه المجموعات (باستثناء المجموعتين A.B.Oو Rh) قدرة كبيرة على توليد الراصات وبالتالي إحداث تراص للكريات وانحلالاها في الحالات السوية. ويبقى لدى الإنسان مجموعتان من المستضدات، تمتلكان خواصا مولدة للضد يؤخذ بها خلال عمليات نقل الدم ،وهما مجموعة .A.B.O ومجموعة عامل الريزوس Rh .

1- المجموعةA.B.O

لقد قسمت لكريات الحمر في المجموعة.A.B.O بحسب طبيعة مولدة الارتصاص (المستضد) الموجودة في أغشية هذه الكريات إلى أربعة زمر وهي: AوBوABوO. وتتصف الزمرAوBوAB بوجود المستضدات AوBوAB في أغشية الكريات وعدم وجود الراصات (الأضداد) aوb على التوالي في المصورة،فيما تتصف الزمرةO باحتواء المصورة على الراصات aوb وخلو أغشية الكريات الحمر من المستضدات

AوB(الجدول1-9) .

الزمرة الدموية	مولدة الارتصاص على سطح الكرية	الراصات في المصورة	النمط المورثي
A	A	b	AA.AO
B	B	a	BB.BO
AB	AB	لايوجد	AB
O	لايوجد	a.b	O

الجدول1-9: مولدات الارتصاص والراصات والنمط المورثي لزمر المجموعةABO

وهكذا تحدد الزمر الدموية بالنمط المورثي للشخص ، حيث توجد ستة تراكيب محتملة للمورثات ينتج عنها أربعة أنماط من الزمر الدموية. وتعتبر معرفة الأنماط المورثية أمرا مفيل في استنباط الزمرة الدموية المحتملة للذرية انطلاقا من معرفة النمط المورثي لدى الأب ولدى الأم .وتستخدم هذه المعرفة لحسم الجدل الذي يمكن أن يتعلق بأبوة الطفل.

ويختلف تواتر وانتشار زمر المجموعة ABO لدى سكان الكرة الأرضية باختلاف المجموعات العرقية(الجدول2-9).

العرق	A	B	AB	O
الأوربيين	40	8	2	50
العرب	27	20	4	49
الآسيويين	21	28	7	44
الأفارقة الشرقيين	26	19	4	51

الجدول2-9: توزع الزمر الدموية لدى مختلف القوميات٪

وتجدر الإشارة إلى أن الراصات الدموية لاتكون موجودة بعد الولادة ،ويتم تشكلها من قبل الخلايا المولدة للضد مابين الشهر الثاني والشهر الثامن بعد الولادة.

2-المجموعة Rh

تتصف المجموعة Rh بوجود عدة مستضدات في أغشية الكريات الحمر أكثرها أهمية المستضد D ، ويوصف الأشخاص الذين تتضمن أغشية كرياتهم الحمر المستضدD بايجابية الريزوس، فيما لا يمتلك الأشخاص سلبيو الريزوس هذا المستضد. وتبلغ نسبة إيجابيي الريزوس من العرق البشري الأبيض 85٪ و92٪ من العرق البشري الأسود فيما تبلغ 100٪ لدى البشر من العرق الأصفر.

ويرتبط وجود مولدات الارتصاص بمورثة سائدة يرمز لها بالحرفR ويرمز للمورثة المتنحية ب r . ولذلك يكون النمط المورثي للأفراد سلبيي الريزوس متماثل اللواقح للمورثة المتنحيةrr ، في حين يكون النمط المورثي لموجبي الريزوس إما Rr لمتخالفي اللواقح أوRR لمتماثلي اللواقح.

ويعود الاختلاف بين المجموعتين A.B.O وRh إلى أن الراصات الخاصة بالمجموعة A.B.O تتشكل بعد الولادة ،أما الراصات الخاصة بالمجموعةRh فلا تتشكل إلا بعد التماس الأول لدم شخص سالب الريزوس مع كريات دم موجبة الريزوس.

ثانيا:تحديد الزمر الدموية

بهدف نقل الدم إلى المريض بأمان، يعمد إلى تحديد زمرته الدموية، والتحقق من توافقها مع الزمرة الدموية للشخص المعطي .

ويتم تحديد الزمر الدموية للشخص بمزج قطرة من دمه بمصول تحوي الراصات aأو b أومضادات الريزوس وتعيين المصل الذي يحدث فيه الارتصاص من عدمه.

وتجدر الإشارة إلى أن صعوبة تحديد الزمرة A أحيانا مرتبط بوجود أنماط فرعية لهذه الزمرة(A1.A2.A3.AX.AM) .وتكون مولدات الارتصاص A3.AX.AM ضعيفة

وبطيئة التفاعل مع الراصة a، الأمر الذي يفضي إلى تقييم كاذب للزمـــرة الدمويـــة، كأن تعتبر زمرة الشخص من النمطB وهي في الواقع من النمط A3BأوAXB.

ويلخص(الجدول3-9) مختلف احتمالات نقل الدم ،حيث يعـــد الأشـــخاص ذوي الزمرة O بمثابة معطين عامين لكون كرياتهم لا تحتوي على مولدات ارتصاص ، ولكون المصورة التي تحتوي الراصاتaوb يتم تمديدها بمصورة المتلقي دون أن تسبب خطـــرا كبيرا على كرياته لدى نقل كميات معتدلة من الدم. كما ويعتبر حاملي الزمـــرةAB متلقين عامين بسبب غياب الراصاتaوb من المصورة لديهم .ولفرض الإقـــلال مـــن أخطاء نقل الدم الناجمة عن عدم اختيار المصل المناسب أو التقيـــيم الكـــاذب للزمـــر الدموية، أو في حالات نادرة من عدم التوافق في مجموعات دموية أخرى فانه يعمد إلى إجراء الاختبار البيولوجي التصالبي. ويتمثل هذا الاختبار بمزج كريات المعطي مع مصل المتلقي ،وفي حال عدم حصول ارتصاص ،تمزج كريات المتلقي مع مصل المعطي،حيث يتم نقل الدم في حال كون نتائج الاختبار الثاني سلبية.

الزمرة الدموية للمعطي والمتلقي	AB	A	B	O
AB	−	−	−	−
A	+	−	+	−
B	+	+	−	−
O	+	+	+	−

الجدول3-3: إمكانية تراص الكريات لدى نقل الدم

ثالثا: نقل الدم والمشتقات الدموية

1- التبرع بالدم

يجمع الدم من الأشخاص الأصحاء واللذين تتراوح أعمارهم بين 18 و65 سنة ولايقل وزنهم عن 50كغ.

وقبل جمع الدم يجب أن يخضع المتبرعين إلى كشف طبي وفحوص مخبرية للتأكد من سلامتهم وقدرتهم على التبرع وبما يكفل استبعاد كافة المتبرعين الخطرين. وتضم قائمة المتبرعين الخطرين الأشخاص ذوي السلوكيات المحفوفة بخطر مرتفع مثل تعاطي المخدرات وتعدد القرناء الجنسيين والشاذين جنسا،إضافة إلى الأشخاص المصابون بأمراض تناسلية تقرحية والمعرضين للوشم أو الختان بأدوات غير معقمة.

ويصنف المتبرعين بالدم في مختلف الأنظمة السائدة في العالم ضمن أربع مجموعات رئيسة لكل منها محاسنها ومساوئها . تضم المجموعة الأولى المتبرعين لأحد أفراد العائلة ، فيما تضم المجموعة الثانية المتبرعين مقابل أجر مادي وتتألف المجموعة الثالثة من المتبرعون بمحض إرادتهم بدافع الواجب الإنساني أما المجموعة الرابعة فتضم ا لمتبرعون من أجل نقل الدم الذاتي.

وعموما يعرف المتبرع المثالي بأنه الشخص الذي يتبرع بدمه مرتين في السنة دون أن يتقاضى مقابل وبدافع التكافل الاجتماعي ومساعدة الآخرين ،وأن يكون مستعدا للتوقف عن التبرع بالدم لدى وجود إي خطر على الشخص المتلقي.

ويستطيع الفرد التبرع بوحدة دم واحدة ، مرة واحدة كل ثلاثة أشهر. و لا يشكل ذلك أي خطر على صحة المتبرعين نظرا لمقدرة الجسم تعويض هذا الحجم خلال يوم واحد.

تتضمن وحدة الدم قرابة 450 مل من الدم المجموع في كيس من البلاستيك يحتوي على 68 مل من محلول مضاد للتخثر. ويتكون المحلول المضاد للتخثر من الحمض

والستيرات والدكستروز(ACD) أو من السيترات –الفسفات–الدكستروز(CPD) أو من الهيبارين

2–حفظ الدم

يخزن الدم في البراد ويجب أن يستخدم ضمن مدة لاتزيد عن ثلاثة أسابيع عندما يكون مجموع مع ACD و CPD ، أما الدم المجموع مع الهيبارين وبدون مادة حافظة فيجب أن ينقل خلال 24 ساعة.

ويؤدي خزن الدم إلى تخرب الكريات الحمر بنسبة تصل إلى 1٪ في اليوم ، وهذا يعني أن نسبة الكريات الحمر المتبقية على قيد الحياة بعد ثلاثة أسابيع من الحفظ تقارب70٪.أما الكريات البيض والصفيحات فتتخرب تماما بعد هذه الفترة من الخزن. فالكريات المحببة تتخرب في الدم المحفوظ وتنخفض مقدرتها البلعمية إلى الثلث بعد يوما واحدا من الحفظ.أما اللمفاويات فتعيش لفترة أطول ويمكن الكشف عن بعضها بعد ثلاثة أسابيع، فيما تصل نسبة الصفيحات إلى 45٪ بعد ثلاثة أيام من الحفظ.

كما وتتعرض مكونات المصورة أثناء حفظ الدم لتبدلات ملحوظة، فإلى جانب ارتفاع تركيز الأمونيا ، يرتفع تركيز البوتاسيوم ، الأمر الذي قد يفضي إلى متلازمة فرط البوتاسيوم عند نقل الدم بشكل سريع وبكميات كبيرة.أما فعالية عوامل التخثر فتهبط بشكل ملحوظ ، حيث يتعرض مولد الليفين إلى التمسخ بشكل متدرج أثناء التخزين ، وتهبط فعالية العاملين الخامس والثامن إلى مستوى منخفض جدا وتفقد كل فعالية علاجية بعد 48 ساعة.

3– نقل كامل الدم

يستطب نقل الدم الكامل في الحالات التالية:

- نقص حجم الدم بنتيجة النزف الحاد عقب العمليات الجراحية الكبرى أو إثر الحوادث أو أثناء تحضير مريض مصاب بفقر دم شديد لعمل جراحي إسعافي،

إضافة لحالات نقص حجم الدم غير المترافق بانخفاض السعة الأكسجينية (المراحل الأولى من الحروق).

- تبديل الدم عند الوليد المصاب بفقر دم انحلالي بعدم توافق الزمر الدموية أو عوزانزيم الغلوكوز-6- فسفات ديهيدروجيناز.
- بعض الفاقات الدموية الانحلالية مثل فقر الدم المنجلي بهدف رفع مستوى الهيموغلوبين وتثبيط تكون الحمر والإقلال من النوبات الانحلالية، وكذلك في فقر الدم اللاتنسجي وتليف النقي وبعض الابيضاضات.

4-نقل الكريات الحمر المحفوظة

يمكن حفظ الكريات الحمر المفصولة عن الدم بعملية التنبيذ لمدة ثلاثة أسابيع . ويقي فصل المصورة المريض من زيادة حمل الدوران ويجنبه الأعباء المضرة لكل من الصوديوم والبوتاسيوم والسيترات والأمونيوم وكذلك الراصات وبخاصة الراصة a .

ويفضل نقل الكريات المحفوظة على نقل كامل الدم في الحالات التي تتطلب تعويض السعة الأكسجينة ،حيث لافائدة من نقل المصورة، بل قد يكون نقلها مؤذيا إلى الأشخاص ص اللذين لديهم زيادة في حجم الدم.

ويستطب نقل الكريات المحفوظة في فقر الدم اللاتنسجي وفقر الم الانحلالي الوراثي الشديد مثل التلاسيميا وفقر الدم المنجلي وفقر الدم بعوز الغلكوز-6-فسفات ديهيدروجيناز.

الكريات المحفوظة والمجمدة فيمكن أن تخزن لفترة غير محدودة وتنقل إلى أشخاص يمتلكون كريات من نمط وراثي نادر . كذلك يمكن نقل هذه الكريات أثناء زرع الأعضاء للتقليل لتخفيض التحسس للهلا(HLA).

5- نقل الصفيحات

تحضر كائز الصفيحات بتثفيل المصورة الغنية بالصفيحات . وتتضمن وحدة الصفيحات 50 مل من المصورة التي تحتوي قرابة50مليار صفيحة . ويمكن للصفيحات المحضرة

بهذه الطريقة أن تحفظ حية لمدة ثلاثة أيام ،ويقدر نصف عمرها في دم المتلقي قرابة خمسة أيام.

تستخدم الصفيحات للسيطرة على حالات النزف في قلة الصفيحات المرافقة للنزوف الشديدة . وكذلك في حالات نقص إنتاج الصفيحات المسبب بتثبيط إنتاج النقي كما في ابيضاض الدم أو الورم اللمفي أو المعالجة بالأشعة والمواد الكيميائية، إضافة إلى النزف الشديد المهدد للحياة في قلة الصفيحات المناعي والنزوف المرافقة لاعتلالات الصفيحات الكيفية.

6- نقل ركائز المحببات

يستطب نقل المحببات في الإصابات الخمجية لمرضى قلة الكريات البيض (مرضى زراعة النقي) .كما وتستخدم كإجراء وقائي لدى مرضى قلة العدلات المسبب بالأدوية أو الأشعة . إلا أن نقل الكريات البيض يترافق بمشاكل مناعية ومجموعة من الأعراض الجدية مثل ضيق التنفس والزراق والسعال والحمى.

7-نقل المصورة الطازجة والمصورة الطازجة المجمدة

يقصد بالمصورة الطازجة تلك التي يتم الحصول عليها خلال ستة ساعات من التبرع بالدم. أما المصورة الطازجة المجمدة فهي التي يتم الحصول عليها أيضا خلال ستة ساعات من التبرع بالدم والمحفوظة في درجة حرارة-30 م . وتتضمن المصورة الطازجة المجمدة مانسبته 60٪ و90٪ و80٪ من العوامل الثامن والتاسع والحادي عشر على التوالي. ويستطب نقل هذه المصورة في الحالات التالية:

- لدى نقل كمية كبيرة من الدم المحفوظ الذي تنقصه عوامل التخثر وبخاصة الخامس والثامن.
- مختلف اعتلالات التخثر المكتسبة والمرتبطة بأمراض الكبد واستخدام مضادات التخثر الفموية (الوارفارين)

- بعض اعتلالات التخثر الوراثية ،مثل داء فون ويلبراند ونقص العامل الحادي عشر.

8- نقل بروتينات المصورة والألبومين المجفف

ينقل الجزء البروتيني من المصورة على شكل محلول يقدر حجمه بنحو 400مل له نفس حلولية المصورة ويحوي مانسبته 4-5٪ من البروتين الخالي من عوامل التخثر ويرحل كهربائيا إلى منطقة الألبومين . ويستخدم من أجل تعويض المصورة أثناء الفصادة المصورية ،وكذلك لزيادة حجم المصورة عندما لا يكون هناك حاجة لنقل الكريات الحمر .أما الألبومين المجفف فيختلف عن المشتق السابق بكونه يتضمن كمية أقل من أملاح الصوديوم والبوتاسيوم ، ويستخدم على شكل محلول في الماء المقطر والمعقم في الصدمات المرافقة لفقد الدم وقبل الحصول على الدم والحروق ، وكذلك لتعويض السوائل في الفصادة المصورية.

9- نقل الرسابة القرية

أن مايميز الرسابة الباردة (القرية) غناها بالعامل الثامن (50٪ من مستواه الأصلي)، واحتوائها على تركيز مرتفع من عامل فون ويلبراند ومولد الليفين،إضافة لإمكانية حفظها لمدة عامين في درجة حرارة-20م . وتستخدم الرسابة القرية في معالجة نزوف الناعور، وداء فون ويلبراند ،والتخثر المنتشر داخل الأوعية.

10- نقل ركائز عوامل التخثر

ركائز عوامل التخثر أقل حجما من الرسابة القرية ، وتتضمن كمية قليلة من مولد الليفين ،كما ويمكن حفظها في درجة حرارة 4 م. ومن أهمها ركيزة العامل الثامن الإنساني والحيواني(البقر والخنزير) التي تستخدم في تدبير الناعور المدرسي. أما ركيز العامل التاسع فتتضمن إلى جانب العامل التاسع ، ركيزة العوامل الثاني والخامس والعاشر أيضا . وتستخدم هذه الركيزة في داء كريسماس وأمراض الكبد وتصحيح العو الولادي للعامل الثاني وعوز العامل السابع .

أما مولد الليفين المخفف فهو عبارة عن محلول يتكون من 1.5-2 غرام من مولد الليفين المنحل في 200 مل من الماء المقطر والمعقم . ويستخدم مولد الليفين في حالات عـــوز مولد الليفين الولادي وسوء تكوينه وانخفاض مستواه في الدم .

Damascus University

الفصل الثاني

مضاعفات نقل الدم

يعد نقل الدم عنصرا حيويا يدخل في إطار البنية الأساسية لعلاج النزوف الشديدة وحالات فقر الدم الشديد كأجراء ضروري لرفع نسبة الخضاب بما يمكن المريض من متابعة العلاج دون ظهور أعراض فقر الدم.

إلا أن عملية نقل الدم يجب أن ينظر أليها على أنها نقل نسيج من إنسان إلى آخر، وأن كانت أسهل فنيا من نقل النسج الأخرى. و عادة ما تمر هذه العملية المحضرة بعناية ووفق الشروط السليمة والاستطبابات الدقيقة لنقل الدم دون مخاطر جدية . وبالرغم من ذلك لا يخلو نقل الدم من بعض المضاعفات التي تكون في غالبيتها العظمى بسيطة . إلا أنها تكون خطرة في بعض الأحيان وقد تنتهي بموت المريض.ويمكن عموما إجمال مضاعفات نقل الدم من حيث المنشأ بتفاعلات مناعية وأخرى لامناعية. تنجم التفاعلات المناعية عن الأضداد الموجهة نحو الكريات الحمر أو الصفيحات أوالكريات البيض أو أحد الغلوبولينا المناعية، ويعد انحلال الدم ضمن الأوعية أو خارج الأوعية ،إلى جانب التفاعلات التحسسية ونقص الصفيحات من أهم تظاهراتها .أما المضاعفات اللامناعية فتشمل التفاعلات الدورانية والتفاعلات الناجمة عن نقل الدم الجسيم والأخماج وترسب الحديد، إلى جانب الصمات الهوائية والتهاب الوريد الخثري.

1- التفاعلات الانحلالية Hemolytic Reaction

تعد التفاعلات الانحلالية إلى جانب التفاعلات الذورانية من أهم أسباب الوفاة بعد نقل الدم .وتنجم هذه الحالة عن تخرب الكريات المنقولة إلى المريض إما بسبب نقل الزمرة غير الموافقة بالنسبة للمجموعتين ABO وRh ، أو بسبب نقل دم منحل نتيجة حفظه في حرارة منخفضة جدا، أو نقل دم مخزن لفترة طويلة .

ويمر التفاعل الانحلالي بأربعة أطوار سريرية تختلف شدتها من مريض لآخر وهب

- **طور الصدمة:** يتميز هذا الطور ،الذي تختلف شدته بحسب سرعة الانحلال، بانخفاض الضغط الشديد والقصور الدوراني المحيطي وقابلية النزف بسبب استهلاك الليفين . ويشكو المريض عادة من آلام في المنطقة القطنية وغثيان وقشعريرة وشعور بحرارة في الوريد الذي نقل منه الدم.
- **طور بعد الصدمة:** يتصف هذا الطور بانخفاض مستوى الهيموغلوبين وظهور البيلة الهيموغلوبينية والعوارض اليرقانية مع ارتفاع تعداد الكريات البيض.
- **طور شح البول:** يحدث شح البول نتيجة الأذية الكلوية كعرض مبكر للقصور الكلوي. وفي هذا الطور تظهر على المريض علامات التعب مع الشعور بالغثيان وحدوث الأقياء إلى جانب الهذيان والإغماء والاختلاجات وقد تحث الوفاة في هذا الطور نتيجة لقصور القلب الاحتقاني أو فرط البوتاسيوم .
- **طور إدرار البول:** يحدث إدرار البول تدريجيا وقد يكون مفاجئا، ويترافق ذلك بفقدان كميات كبيرة من الصوديوم والبوتاسيوم وطرح كميات كبيرة من الماء قد تكون سببا للوفاة إذ لم تعالج.

وتتمثل تدابير العلاج بإيقاف نقل الدم فورا لدى الشك بحدوث التفاعل الانحلالي من خلال تطبيق علاجات انخفاض الضغط والنزف والقصور الكلوي الحاد ، إلى جانب اجراء الاختبارات الضرورية لتشخيص الحالة (إعادة تعيين الزمرة بالتصالب، ، معايرة الخضاب والبيلروبين في البول والدم).

2- التفاعلات التحسسية(الأرجية) Allergic Reaction

تحدث التفاعلات التحسسية بنسبة ضئيلة لدى الأشخاص اللذين لديهم سوابق تحسسية مرتبطة بتفاعلات ضدية -مستضدية أثناء نقل الدم بين المعطي والمتلقي.

تتظاهر التفاعلات التحسسية ببقع شروية محاطة باحمرارية حاكة ، ويترافق ذلك بصداع وغثيان ووذمة في الوجه والأغشية المخاطية.

تعالج تفاعلات التحسس الشديد بإيقاف نقل لدم وإعطاء الكورتيزون وريديا ، أما الحالات البسيطة فتعالج بإعطاء الأدرينالين . ويعد نقل الكريات الحمر بعد غسلها بمحلول ملحي أو إعطاء الستيروئيدات مع مضادات الهستامين قبل ساعة من نقل الدم من الإجراءات الوقائية لدى الأشخاص أصحاب السوابق .

3- نقص الصفيحات التالي لنقل الدم

تحدث قلة الصفيحات التالية لعملية نقل الدم بنتيجة وجود أضداد موجهة نحو الصفيحات سواء في دم المعطي أو دم المتلقي . وقد يحدث ذلك نتيجة خزن الدم والتصاق عدد كبير منها في أكياس الدم.

4- التفاعلات الحرورية Febrile Reaction

يترافق نقل الدم في بعض الحالات بترفع حروري عادة ما يكون بسيط(دون 38 م) ، إلا أنه قد يكون شديدا ويترافق بقشعريرة وغثيان واقياء واحمرار الجلد في بعضها الآخر. وتكون هذه الاستجابة عادة على علاقة بوجود المحمات التي تنتجها الجراثيم في أدوات نقل الدم أو مضادادت التخثر المستخدمة، إلا أنها قدتون ناتجة عن تكون أضداد للكريات البيض أو الصفيحات بعد نقل الدم المتكرر.

5- التفاعلات الدورانية Circulatory Reaction

قد تتسبب المضاعفات الدورانية بوفاة المريض وبخاصة المصابين بفقر دم مزمن والمصابون بقصور الكلية أو القلب . ويحدث ذلك بسبب العبء الإضافي على الدوران واحتقان الرئة وقصور القلب .

يشكو المريض من زلة تنفسية وزرقة مع سعال جاف قد يترافق مع قشع مدمى ، إلى جانب تسرع النبض وانخفاض الضغط. ويتمثل العلاج إلى جانب الإيقاف الفوري لنقل لدم بإعطاء المدرات البولية والأكسجين .

6- الصمة الهوائية

تحدث الصمة الهوائية عادة إما نتيجة تسرب الهواء من الأنابيب إلى الوريد بعد انتهاء نقل الدم ، أونتيجة نقل الدم تحت ضغط هائي ، أو وجود كمية كبيرة من الهواء في جهاز النقل قبل البدء بالعملية . ويؤدي دخول تسرب الهواء إلى الدم بكمية تتراوح بين 10-40مل إلىضطرابات شديدة وخطيرة قد تنتهي بالوفاة وبخاصة لدى مرضى آفات القلب الولادية.

تتمثل عوارض وعلامات الصمة الهوائية بصعوبة التنفس المفاجئة والزرقة إلى جانب تسرع القلب وانخفاض الضغط الذي يمكن أن يؤدي إلى غيبوبة نقص التروية الدماغية. وتعالج الصمة الرئوية بوضع المريض على طرفه الأيسر وتخفيض مستوى الرأس ورفع القدمين للأعلى.

7- التهاب الوريد الخثاري

التهاب الوريد الخثري اختلاط شائع عند طول الفترة الزمنية لبقاء أداة نقل الدم في الوريد (أكثر من 8ساعات عادة). وتحدث هذه الحالة في الوريد الصافن أكثر منها في أوردة الأطراف العلوية.

8- مضاعفات نقل لدم الجسيم

يعد عدم انتظام القلب وتوقفه إلى جانب النزف المرتبط بتمديد عوامل التخثر من أهم مضاعفات نقل كميات كبيرة من الدم المخزن والتي تفوق حجم دم المتلقي السوي. وترتبط هذه الحالة بالتسمم الناجم عن فرط بوتاسيوم الدم وارتفاع تركيز السيتيرات والأمونيا وانخفاض الكالسيوم وهبوط درجة حموضة الدم. ويمكن تجنب هذا الاختلاط بتدفئة الدم قبل نقله وإعطاء كربونات الصوديوم وكلوريد الكالسيوم، إضافة إلى ج نقل الدم الطازج بنسبة تقارب 20٪ .

9- تراكم الحديد في الجسم

يؤدي نقل الدم المتكرر لمرضى فقر الدم المزمن غير المترافق بفقدان الدم (التلاسيميا وفقر الدم اللاتنسجي) إلى تراكم الحديد في نسج الجسم وبخاصة الكبد والطحال ،إضافة إلى العقحد اللمفاوية والقلب والكلى والغدة الكظرية . وتعرف هذه الحالة أيضا بالداء الهيموسيدريني الناجم عن نقل الدمTransfusion siderosis .ويتظاهر هذا الداء سريريا بتضخم الكبد وخلل وظائفه ،إضافة إلى قصور القلب وضمور المناسل والبيلة السكرية. ويزاح الحديد من الجسم ويتم التخلص من الأعراض بإعطاء مشتقات الديسفيرال بالحقن العضللي أو الوريدي على شكل محلول ممدد .

10-نقل الأمراض

قد يتسبب نقل الدم بانتشار العديد من الأمراض الفيروسية والجرثومية والطفيلية الخطرة. وتتضمن الأمراض الفيروسية الأكثر انتشارا بواسطة الدم المنقول كل من التهاب الكبد البائي والتهاب الكبد من النوع سي ومتلازمة العوز المناعي البشري المكتسب (الأيدز) إضافة إلى فيروس الورم اللمفي(اللمفوما) وابيضاض الدم HTLY. وكذلك يمكن ألأن ينتقل الفيروس المضخم للخلاياCMV ويسبب خطرا شديدا على حياة الأشخاص ضعفي المناعة .

أما انتقال الملاريا عن طريق الدم وبالرغم من ندرتها(بسبب تجنب المصابين كمتبرعين للدم) فهي لاتزال تشكل مشكلة تزداد أهميتها في ضوء انتشار أشكال الملاريا المقاومة للأدوية.

وبالرغم أيضا من ندر ة انتقال السفلس(الأفرنجي) في وقتنا الحالي فلابد من إجراء الفحوص المصلية ذات الصلة على دم المعطي .

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

المصطلحات العلمية

باللغتين العربية والإنكليزية

A

كثرة اللمفاويات المطلقة	Absolute lymphocytosis
كثرة الحمر المطلقة	Absolute polycytemia
الامتصاصية	Absorbance
امتصاص	Absorbtion
حمضة	Acidocyte
حماض	Acidosis
تنشيط	Activation
تضخم العقد	Adenopathy
لصوقية	Adhesiveness
أدينوزين أحادي الفسفات	Adenosine monophosphate
أدينوزين ثلاثي الفسفات	Adenosine triphosphate
الأدينيل سيكلاز	Adenyle cyclase
أدرينالين	Adrenaline
مستقبل أدرينالين	Adrenergic receptor
تراص	Agglutination
راصة	Agglutinin
تكدس	Aggregation
ألبومين	Albumin
متضمنات الدر-ريلي	Alder-Reily inclusions
ابيضاض الدم الاابياضي	Aleukemic leukemia

Alimentation	تغذية
Alkaline phosphatse	فسفتاز قلوية
Alkalisi	قلاء
Amyloidosis	الداء النشواني
Anaphylaxis	تأق
Anaplasia	كشم
Anemia	فقر الدم
Addison,s a.	فقر الدم الوبيل
Aplastic a.	فقر الدم اللاتنسجي
Cooley,s a.	فقردم كولي
Deficiency a.	فقر الدم العوزي
Hemolytic a	فقر الدم الانحلالي
Hemorrhagic a	فقر الدم النزفي
Hypochromic a	فقر الدم ناقص الصبلغ
Idiopatic a	فقر الدم الغامض
Iron deficiency a	فقر الدم بعوز الحديد
Macrocytic a	فقر الدم كبير الكريات
Mediterranean a	التلاسيمية بيتا
Megaloblastic a	فقر الدم ضخم ارومات
Microcytic a	فقر الدم صغير الكريات
Normochromic a	فقر الدم سوي لصباغ
Normoocytic a	فقر الدم السوي الكريات
Pernicious a	فقر الدم الوبيل
Posthemorrhagic a	فقر الدم النزفي

فقر الدم الأولي	Primary a
فقر الدم الثانوي	Secondary a
فقر الدم المنجلي	Sickle cell a
فقر الدم كروي الخلايا	Spherocytic a
فقير الدم	Anemic
تضيق وعائي	Angiostenosis
تفاوت اللون	Anisochromia
تفاوت الكريات	Anisocytosis
عوز الأكسجين	Anoxia
الضد	Antibody
مضاد تخثر	Anticoagulant
مستضد	Antigen
العامل المضاد للناعور	Antihemophilic factor
مضاد الخثرين III	AntithrombinIII
صميم الفريتين	Apoferritin
	APTT
شريان كعبري	Arteria radialis
شعيرات شريانية	Arterial capillary's
الضغط الشرياني	Arterial pressure
تصلب شرياني	Arterial sclerosis
شرين	Arteriole
شريان تاجي(إكليلي)	Arterria coronary
مفصلي	Arthral
أجسام رود	Auer rodies

Autoantibody	أضداد ذاتية
Azurophilic granules	حبيبات أليفة الأزورد
Basophil	أسسة(اساسية)
Basophilic granules	حبيبات اساسية
Bense Jones protein	بروتين بنس –جونس
Bernard_Soulier syndrome	متلازمة برنار – سولير
Bita- thalassemia	التلاسيمية –بيتا
Bile	صفراء
Bilirubin	بيليروبين
Biliverdin	بيليفيردبن
Biochemistry	كيمياء حيوية
Blast	الأرومة
Blast crisis	النوبة الأرومية
Boone marrow	نقي العظم
Blood group	زمرة دموية
Blood plasma	مصورة دموية
Blood pressure	الضغط الدموي
Blood serum	مصل الدم
Blood volume	حجم الدم

C

Cabot rings	حلقة كابوت
Calibration	معايرة
Capillary blood	الدم الشعري
Carbon dioxide	ثاني أكسيد الكربون

Carbonate	كربونات
Cell	خلية
Cellular immunity	مناعة خلوية
Chediak-Higashi anomaly	اضطراب شدياق-هيغاشي
Chemotaxis	الانجذاب الكيميائي
Chloroma	الخضروم
Cholestrol	كولسترول
Cholic acid	حمض الكوليك
Colony- forming-units erythroid	الوحدة المكونة للحمر
Chronic	مزمن
Chronic granulomatous	الورم الحبيبي المزمن
Chronic lymphocytic leukemia	ابيضاض لمفاوي مزمن
Circulation	دوران
Circulating anticoagulants	مضادات التخثر لدوارة
Circulation rate	سرعة الدوران
Clot	جلطة
Clot retraction	انكماش الجلطة
Coagulation	تخثر
Cold agglutinins	الاضداد (الراصات)الباردة
Clony-stimulating-factor	العامل المحرض لنمو السلالات
Concavoconcave	مقعرة الوجهين
Coombs test	اختبار كومب
Coproporphyrin	كوبروبورفرين
Corpus	جسم

corpuscle	كرية
Cortisol	كورتيزول
Cranium	قحف
Cytoplasm	الهيولى

D

Deoxyhemogkobin	الخضاب منزوع الأكسجين
Diabetes	الداء السكري
Disseminated intravascular coagulation	التخثر المنتشر ضمن الأوعية
Digestion	هضم
Digestive canal	القناة الهضمية
Digestive system	جهاز الهضم
Diuresis	إبالة
Dohle bodies	أجسام دول
Dyserythropoiesis	سوء تكون الحمر
Dysplasia	خلل تنسج
Dyspnea	زلة تنفسية

E

Edema	وذمة
EDTA	ايتيلين دي أمين تترا اسيتات
Elasticity	مرونة
Embryonic hemoglobin	الخضاب الجنيني
Endocarditis	التهاب الشغاف
Endothelial cells	خلاياالبطانة الوعائية
Environment	بيئة

Enzyme	أنزيم
Enzymopathy	عوز الأنزيمات
Eosinophilia	كثرة الحمضات
Erythroblast	أرومة الحمراء
Erythrocyte	كرية حمراء
Erythrocytogenesis	تكون الحمر
Erythrocytolysis	انحلال الحمر
Erythropoietin	مكونة الحمر
ESR	سرعة تثفل الكريات
Esterase	استراز
Evolution	تطور
Extravascular destruction	التخرب خارج الوعائي

F

FABclassification	التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني
Factor	عامل
Fat	دسم
Ferritin	فريتين
Fibrinogen	مولد الليفين
Fibrinolysis	انحلال الليفين
Fibrin-stabilizing factor	عامل استقرار الليفين
Fitzgerald factor	عامل فيتسغرالد
Flat bone	عظم مسطح
Fluid	سائل
Folic acid	حمض الفوليك

Function	وظيفة

G

Gall	الصفراء
Gammaglobulin	غاما غلوبلين
Gastric	معدي
Gastric juice	عصارة معدية
Gastro-intestinal	معدي – معوي
Gaucher,s deisease	داء غوشر
Gene	مورثة
Genotype	النمط المورثي
Giemsa stain	ملون غيمزا
Globulin	غلوبولين
Glucose	غلوكوز
Glucosidae	غلوكوزيداز
Glycerol	غليسرول
Glycocalyx	غليكوكاليكس(الكنان السكري)
Glycogen	غليكوجين
Glycoprotein	بروتين سكري
Glycosuria	بيلة سكرية
Granular	حبيبي
Granular cell	خلية حبيبية
Granulocyte	المحببة
Granulocytopenia	قلة المحببات
Granulocytosis	كثرة المحببات

حبيبومي	Granulomaous
زمرة	Group
نمو	Growth

H

هيم	Haem
نزف	Haemorrhagia
عامل هايغمان	Hageman factor
هبتوغلوبين	Haptoglobin
القلب	Heart
سرعة القلب	Heart rate
صمامات القلب	Heart valves
أجسام هيز	Heinz bodies
تراص دموي	Hemagglutination
راصة دموية	Hemagglutinin
توسع الأوعية الدموية	Hemangiectasis
الكسر الحجمي للكريات الحمر	Hematocrit
تكون الدم	Hematopoiesis
علم الدمويات	Hematology
بيلة دموية	Hematouria
هيم	Heme
هيمين	Hemin
صباغ دموي	Hemochromatosis
أرومة الكريات	Hemocytoblast
خضاب الدم، هيموغلوبين	Hemoglobin

Hemoglobinemia	هيموغلوبينيمية
Hemoglobinopathy	اعتلال خضابي
Hemoglobinuria	بيلة خضابية
Hemogram	صيغة الدم
Hemolysis	انحلال الدم
Hemolytic	حال الدم
Hemolytic jaundice	يرقان انحلالي
Hemophilia	الناعور
Hemorrhage	نزف
Hemosiderin	هيموسيدرين
Hemosiderinuria	بيلة هيمو سيدرينية
Hemostasis	إرقاء
Hemotherapy	مداواة بالدم
Hepar	كبد
Heparin	هيبارين
Histamine	هيستامين
Hodgkin,s disease	داء هودجكن
Homeostasis	الاستتباب
Homogenous	متجانس
Hormone	هرمون
Howel-Jolly boodies	أجسام هول-جولي
Human T cell leukemia virus	فيروس ابيضاض الخلايا التائية البشري
Humor	خلط
Humoral immunity	مناعة خلطية

Hydration	إماهة
Hypersegmentation	فرط التفصص
Hypertonic	مفرط التوتر
Hypertonic sol.	محلول مفرط التوتر
Hypochromia	نقص الصباغ
Hypochronic anemia	فقر الدم الناقص الصباغ
Hypoproliferative disorders	أمراض نقص التكاثر
Hypoproteinemia	نقص بروتين الدم
Hypotonic	ناقص التوتر
Hypotonic sol.	محلول ناقص التوتر
Hypoxia	نقص التأكسد، عوز الأكسجين

I

Idiopathic	غامض
Immune deficiency disease	اعتلال نقص المناعة
Immunity	مناعة
Immunodeficiency	نقص المناعة
Immunoglobulin	غلوبلين مناعي
Infection	خمج
Infectious momnonucleosis	كثرة الوحيدات الخمجي
Infilitration	ارتشاح
Inflammation	التهاب
Inhibition	تثبيط
Insufficiency	قصور
Interstitial	خلالي

Intestinal juice	عصارة معوية
Intestine	معي
Intoxication	انسمام
Intracellular	داخل خلوي
Intravascular destruction	تخرب داخل وعائي
Isotonic	أسوي التوتر
Isotonic sol.	محلول أسوي التوتر

J

Jaundice	يرقان
Hemolytic j	يرقان انحلالي
Joint	مفصل
Juice	عصارة

K

Kallikrein	كاليكرين
Kidney	كلية
Kinetic	حركي

L

Latent	كامن
Lateral	جانبي
Leucocyte	الكرية البيضاء
Leukemia	ابيضاض الدم
Leukocytopenia	قلة الكريات البيض
Leukocytosis	كثرة الكريات البيض
Lipase	ليباز

Lipids	الليبيدات
Lung	رئة
Lymph	لمف
Lymph capillary	شعيرات لمفية
Lymphaden	عقدة لمفية
Lymphadenopathy	اعتلال العقد اللمفاوية
Lymphoblastic Leukemia	الابيضاض بالأرومات اللمفاوية
lymphocytoma	ورم لمفي
Lymphocytopenia	قلة اللمفاويات
Lymphocytosis	كثرة اللمفاويات
Lymphogenesis	تكون اللمف
Lymphogranulomatosis	ورم حبيبي لمفي
Lymphoprliferative disorders	الأمراض التكاثرية اللمفاوية
Lymphosarcoma	غرن لمفي

M

Macroglobulin	غلوبولين كبري
Macrophage	بلعم
Macrocytic anemia	فقر الدم الكبير الكريات
Malignant	سرطان
Malnutrotion	سوء التغذية
Mast cell	خلية بدينة
May-Hegglin anomaly	اضراب ماي –هغلين
Mechanism	آلية
MCH	متوسط هيموغلوبين الكرية

MCHC	تركيز خضاب الكرية الوسطي
MCV	حجم الكرية الوسطي
Medium	وسط
Megacaryocyte	النواء
Megalocyte	الخلية العرطلة (الضخمة)
Membrane	غشاء
Menstrual	حيضي
Menstrual cycle	دورة حيضية
Metabolism	استقلاب
Method	طريقة
Methylene blue	زرقة الميتلين
Microcirculation	الدوران الصغري
Milieu	وسط
Mineralocorticoids	القشرانيات المعدنية
Monoclonal antibodies	الأضداد وحيدة النسيلة
Monocyte	الوحيدة
Mnocytopenia	قلة الوحيدات
Monocytosis	كثرة الوحيدات
Monunuclesis	كثرة الوحيدات
Mucopolysaccharide	عديد السكاريد المخاطي
Mucoprotein	بروتين مخاطي
Mucus	مخاط
Muscle	عضلة
Muscle rigidity	صمل عضلي

Myloblast	أرومة النقوية
Myelocyte	النقوية
Myelogenous	نقوي المنشأ
Myelomatosis	ورم نقوي
Myocaridum	عضلة القلب
Mysthenia	وهن عضلي

N

Negative	سلبي
Nephron	نفرون
Nervus	عصب
Neutropenia	قلة العدلات
Neutrophil	العدلة
Neutrophilia	كثرة العدلات
Niemann- Pick disease	اعتلال نيمان- بيك
Noradrenaline	نور أدرينالين
Normal	سوي
Nucles	نواة

O

Oncotic pressure	الضغط الجرمي
Oorganism	متعضية
Organ	عضو
Organic	عضوي
Organization	تنظيم
Osmosis	حلول، تناضح

Output	نتاج
Ovulatio	
Oxyhemoglobin	خضاب مؤكسج
Oxygenation	أكسجة

P

Packed cell volum	حجم الخلايا المكدسة
Pancytopenia	قلة الكريات
Paralysis	شلل
Parasympathetic	نظير الودي
Parathormone	هرمون الدريقات
Parietal	جداري
Parietal cell	خلية جدارية
Partial thromboplastin time	زمن الترمبوبلاستين الجزئي
Passive	منفعل
Pathological	مرضي
Paul-Bunnel test	اختبار بول-بونيل
Pepsinogen	مولد البيسين
Period	دور
Phagocytosis	بلعمة
Phosphatase	فسفتاز
Phospholipase	فسفوليباز
Phosphorylase	فسفوريلاز
Pigment	صباغ
Plain muscle	عضلة ملساء

Plasma	مصورة
Plasma cell	خلية مصمورية
Plasmin	بلاسمين
Plasminogen	مولد البلاسمين
Plasticity	لدونة
Platelets	صفيحات
Poikilocytosis	تبكل الكريات
Polychromasia	تعدد الصباغ
Polycytemia vera	كثرة الحمر الحقيقية
Polypeptide	عديد الببتيد
Porphyrin	بورفرين
Pressure	ضغط
Product	ناتج
Proertythrocyte	سليفة الحمراء
Proerythroblaste	سليفة الأرومة الحمراء
Promegakaryocyte	سليفة النواء
Promonocyte	سليفة الوحيدة
Prostagladin	بروستاغلاندين
Protease	بروتياز
Protein	بروتين
Proteolytic	حال البروتين
Prothrombin	طليعة الخثرين
Pseudoliukemia	ابيضاض كاذب
Pulse	لنبض

Purpura	الفرفرية

Q

Qualitative	كيفي
Quantitative	كمي

R

Rate	سرعة، معدل
Reaction	رد فعل، استجابة
Reactivation	تنشيط
Receptor	مستقبل
Red Blood corpuscle	الكرية الحمراء
Reflex action	فعل منعكس
Regulation	تنظيم
Resistance	مقاومة
Respiration	تنفس
Respone	استجابة
Reticulocyte	الشبكية
Reticuloendothelial system	الجهاز الشبكي البطاني
Retraction	انكماش
Rh. Factor	العامل الريزوسي
Rhythm	نظم
Rhythmicity	النظمية
Rigidity	صمل
RNA	الحمض الريبي النووي

S

S.nervosum autonomicum	الجهاز العصبي المستقل
S.nervosum centrale	الجهاز العصبي المركزي
Sal (Salt)	ملح
Salive	لعاب
Sap	عصارة
Sclerosis	تصلب
Secondary polycytemia	كثرة الحمر الثانوية
Secretion	إفراز
Sedimentation	ترسب
Sedimentation rate	سرعة الترسيب
Sense	حس
Serotonin	سيروتونين
Serum	مصل
Sexual cycle	دورة جنسية
Sialaden	غدة لعابية
Sickle cell	خلية منجلية
Sidroblastic anemia	فقر الدم الأرومي الحديدي
Siderotic granules	الحبيبات الحديدية(أجسام بابنهايمر
Skin	جلد
Small intestine	معي دقيق
Solution	محلول
Somatic	جسدي
Specificity	نوعية
Sphincter	مصرة

Spongy bone	عظم إسفنجي
Stage	دور، مرحلة، طور
Stem cell	خلية جذعية
Stenosis	تضيق
Stercobilinogen	مول الستيركوبيلين
Stimulation	تنبيه
Stomach	معدة
Striated muscle	عضل مخططة
Stuart factor	عامل ستوارت
Substance	مادة
Swallowing	بلع
Sweat	عرق
Sympathic	ودي
Synthesis	اصطناع، تركيب
System	جملة، جهاز (منظومة)
Systemic lupus erythematosus	الذئبة الحمامية الجهازية

T

Tachycardia	تسرع القلب
Technology	تقانة
Temperature	درجة الحرارة
Tension	توتر
Test	اختبار
Tetany	تكزز
Theory	نظرية

Thirst	عطش
Threshold	عتبة
Thrombin	الخثرين
Thrombocyte	صفيحة
thrombocytopenia	قلة الصفيحات
Thrombocytosis	كثرة الصفيحات
Thrombokinase	ترمبو كيناز
Thrombolysis	انحلال الخثرة
Thromboplastin	ترمبو بلاستين
Thrombopoiesis	تكون الصفيحات
thrombosthenin	ترمبو ستينين(أكتوميوزين)
Thromboxane	ترمبو كسان
Thrombus	خثرة
Tissue	نسيج
Titanic contraction	تقلص تكززي
Tonic	مقوي
Topical	موضعي
Toxic granulation	الحبيبات السامة
Toxicosis	تسمم
Tract	مسلك،سبيل
Transcobalamin	ترانس كوبالامين
transferrin	ترانسفيرين
Transfer	نقل
Transfusion	نقل الدم

Translocation	إزفاء
Tripeptide	ثلاثي الببتيد
Tube	أنبوب
Tubuli renales	أنيبيات كلوية

U

Ultrastructure	البنية الدقيقة
Under-nutrition	نقص التغذية
Unit	وحدة
Unconhugated bilirubin	بيليروبين حر(غير مرتبط)
Uresis	تبول
Uric acid	حمض البول
Urina	بول
Urination	تبول

V

Vacuolated lymphocytes	اللمفاويات الفجوية
Valve	صمام ، دسام
Vas	وعاء
Vas cappila	وعاء شعري
Vasoconstriction	تضيق الأوعية
Vasodilation	توسع الأوعية
Vasomotor centers	مراكز محركة وعائية
Vasomotorium	الجملة المحركة الوعائية
Vasopressin	فازوبريسين(الموتر الوعائي)
Vena	وريد

Volume	حجم
Von Willebrand,s disease	داء فون ويلبران

W

Warfarin	وارفرين
Waldenstrm,s disease	داء ولدنستروم
Wave	موجة
Weight	وزن
white Blood corpuscle	الكرية البيضاء
Wiscott-Aldrich syndrom	متلازمة ويسكوت-الدريخ
Wright stain	ملون رايت

Damascus University

Damascus University

المراجع العربية

1- أبو حامد حسين. مختصر الفيزيولوجيا البشرية باللغتين العربية والانكليزية، المركز العربي المعاصر، 2000.

2- القطب زياد وديب جرجس . الفيزيولوجيا الحيوانية (وظائف التغذية) ، جامعة دمشق، 2000.

3-الحديدي سيد، أمراض الدم ، سلسلة التقويم الذاتي، دمشق 1992.

4- بازرباشي محمد بديع . الوجيز في أمراض الدم ، جامعة حلب 1994.

5- بيطار منير والطيان هشام والصياح قطان . الفيزيولوجيا البشرية،جامعة دمشق , 1982.

6- ديب جرجس. علم وظائف الأعضاء، جامعة البعث، 2007.

7- ديب جرجس والعجلاني ريما والقطان علي. تطبيقات عملية في الفيزيولوجيا الحيوانية (وظائف التغذية) ، جامعة دمشق، 2004.

8- زيتون محمد سعيد وقره كوزيان مارال . الدمويات(القسم الخلوي) ، جامعة دمشق ،1998.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

المراجع الأجنبية

1- BabskyE.B;GlebovskyV.D;..et.Humanphysiology.Moscow, 1985.

2- Bod A.p.,Pattidon A.,Ridgway. Evaluation of platelet function, Beaumont,TX:Helena Laboratories, 1993.

3-Brown, B. A. Hematology: Principles and Procedures (5th ed.). Philadelphia: Lea & Febiger. 1992.

4- CarpenterR.Neurophysiology,2nd edn.Edward Arnold, sevenoaks, Kent.1990

5- Carr, J.H. & Rodak, B.F. Clinical Hematology Atlas, Philadelphia: W.B. Saunders,1999.

6- Ganong W.F. Review of medical physiology, 15 th edn. Appleton and Lange; San Mateo, California, 1991

7-Guyton C, Holl E. Textbook of medical physiology. London 1996.

8- Harmening, D. M. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis, 4th ed. Philadelphia: F. A. Davis. 2002.

9-Hillman R.s.and C.A.Red cell manual (7th ed). Philadelphia: F.A.Davis,1996.

10- Hillman, R. S. , Kenneth, A. A,.RINDER, M. Hematology In Clinical Practice.
McGraw Hill:2005

11-Jandl,J.H.Blood.Boston:Little,Brown and Co,. 1996.

12-Lewis, S.M. Practical Haematology, 9th ed., London: Harcourt Health Sciences: Churchill Livingstone, 2001.

13- Lichtman, M. A. Williams, W. J, Lichtman, M. Williams Hematology McGraw Hill:2005.

14- Mckensie, S.B. Textbook of Hematology, 2nd ed., Baltimore: Williams & Williams,1996.

15-Patton H.D;Fuchs A.F;Hille B;Scher A.M and Steiner R. Textbook of physiology, Philadelphia, 1989.

16 -Rodak B.F: Hematology Clinical Principles and Applications W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2002.

17-Russell, A.P.) Hematology, Delmar's Clinical Laboratory Series, New York: Delmar,1997.

18-Sapen R.M; Belesh L.G.Human anatomy,Vishea Shkola, Moscow,1989.

19-Stiene-Martin, E.A. Clinical Hematology Principles, Procedures, Correlations: Philadelphia: Lippincott,1998.

20- Schmiot F.R, Thews G. Human physiology . Vol.1,2,3,4,New York 1983.

21-Turgeon M.L. Clinical hematology(3th ed).New York 1999 .

22-Urmoleev M.B. Biological chemistry.Moscow 1989.

Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

المدقق اللغوي

الدكتور خليل غريري

حقوق والطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University