علم الدمويات
hematology

المحاضرة الأولى والثانية
د. سوسن الخاني

مقدمة عامة

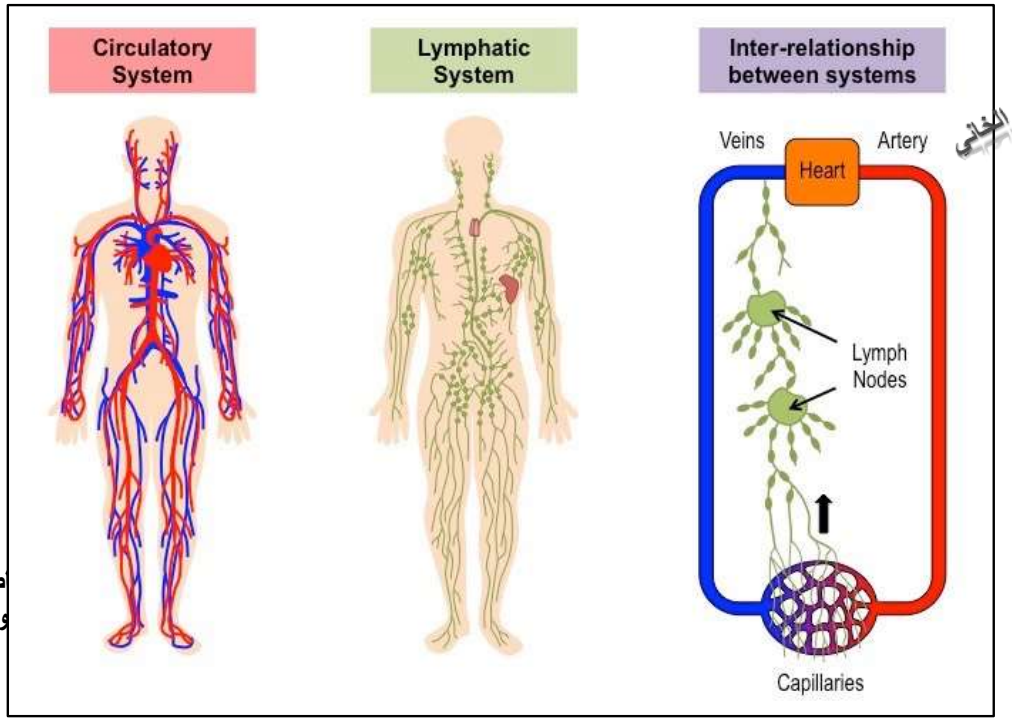
يوجد في جسم الإنسان ثلاثة أنواع من السوائل :

- الدم : يتألف من البلازما 55% (ماء + مواد عضوية) والعديد من الخلايا الدموية 45% ، يجول بين القلب (الذي يلعب دور المضخة) والاوعية الدموية (الاوردة والشرايين والاوعية الشعرية) ، وظيفته نقل الغذاء الى الانسجة والغازات المنحلة المرتبطة بالهيموغلوبين بالإضافة الى نقل الفضلات من الانسجة ليتم التخلص منها عن طريق البول ، البراز ، الزفير ، او التعرق .
- السائل اللمفاوي Lymph:

د. سوسن الخاني

- اللمف: سائل يحوي فقط خلايا لمفاوية.
- يتكون الدوران اللمفي من : عقد لمفاوية و طحال و كبد و أوعية لمفاوية موازية للأوعية الدموية
- هناك تبادل بين الدوران الدموي واللمفاوي، حيث يدور السائل اللمفاوي من خلال أوعية خاصة مفصولة عن الأوعية الدموية ويمر بالعقد اللمفاوية Lymph nodes ومن ثم يعود إلى الدم، بحيث يكون موازٍ للدم لكنه أقل كثافة منه
- السائل الخلالي Interstitial fluid

- سائل يملأ الفراغات بين الخلايا، يزيد أو ينقص حسب التوازن الحلولي.
- يلعب دور وسيط بين السائل داخل الخلية وخارجها: حيث ينتشر الأوكسجين والمواد الغذائية من الدم إلى السائل الخلالي ومن ثم إلى الخلايا، بينما الفضلات و غاز ثاني أوكسيد الكربون تنتقل بالاتجاه المعاكس.



❑المكونات الخلوية للدم :

	الكريات الحمراء	الكريات البيضاء	الصفيحات
البنية	خلية (مجازا) لانها لا تحتوي نواة او عضيات لها غشاء خلوي مليء بالخضاب المنحل بالماء	خلايا كاملة لانها تمتلك نواة بالإضافة للعضيات الخلوية (جهاز كولجي ،ريباسات ....)	خلية (مجازا) هي قطع صغيرة من سيتوبلازما (خلية تدعى الخلية النواء megakaryocyte) محاطة بغشاء
العمر	4 اشهر (120 يوم)	بضعة أيام عدا بعض انواع اللمفاويات التي قد يتجاوز عمرها عشرات السنين	10 ايام

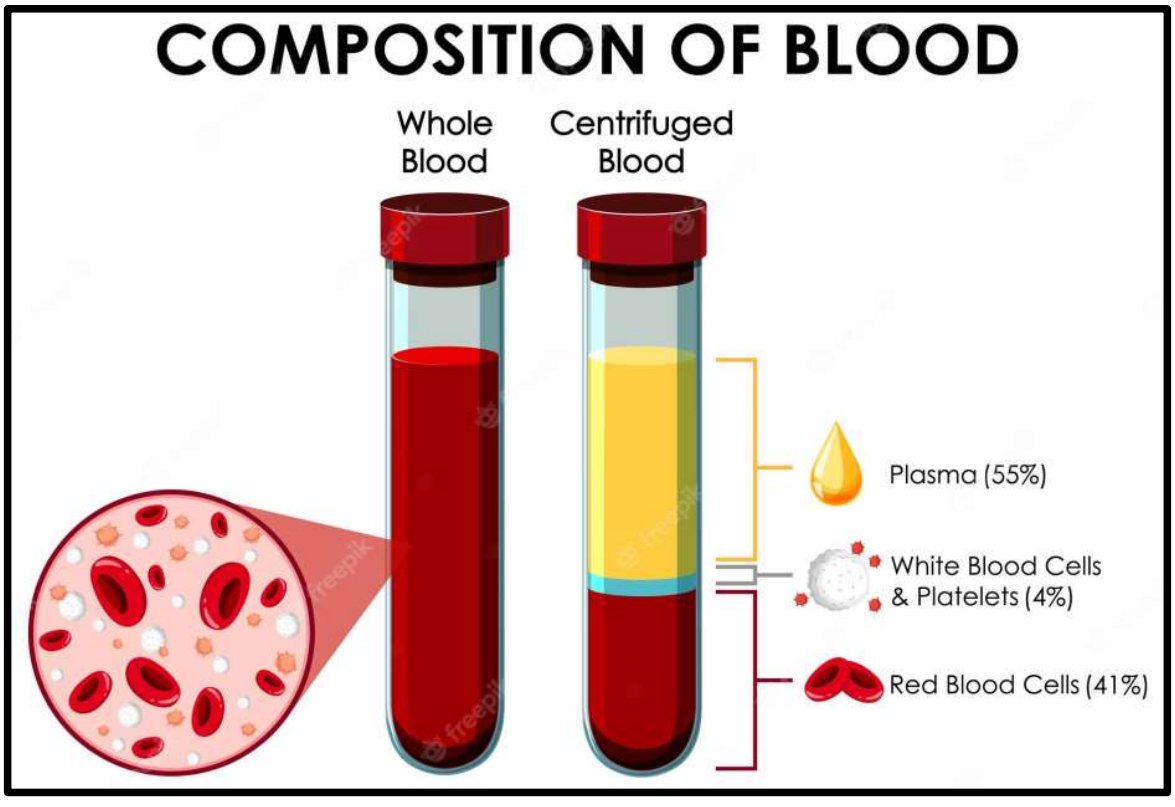
❑ **الصفات الفيزيائية للدم :**

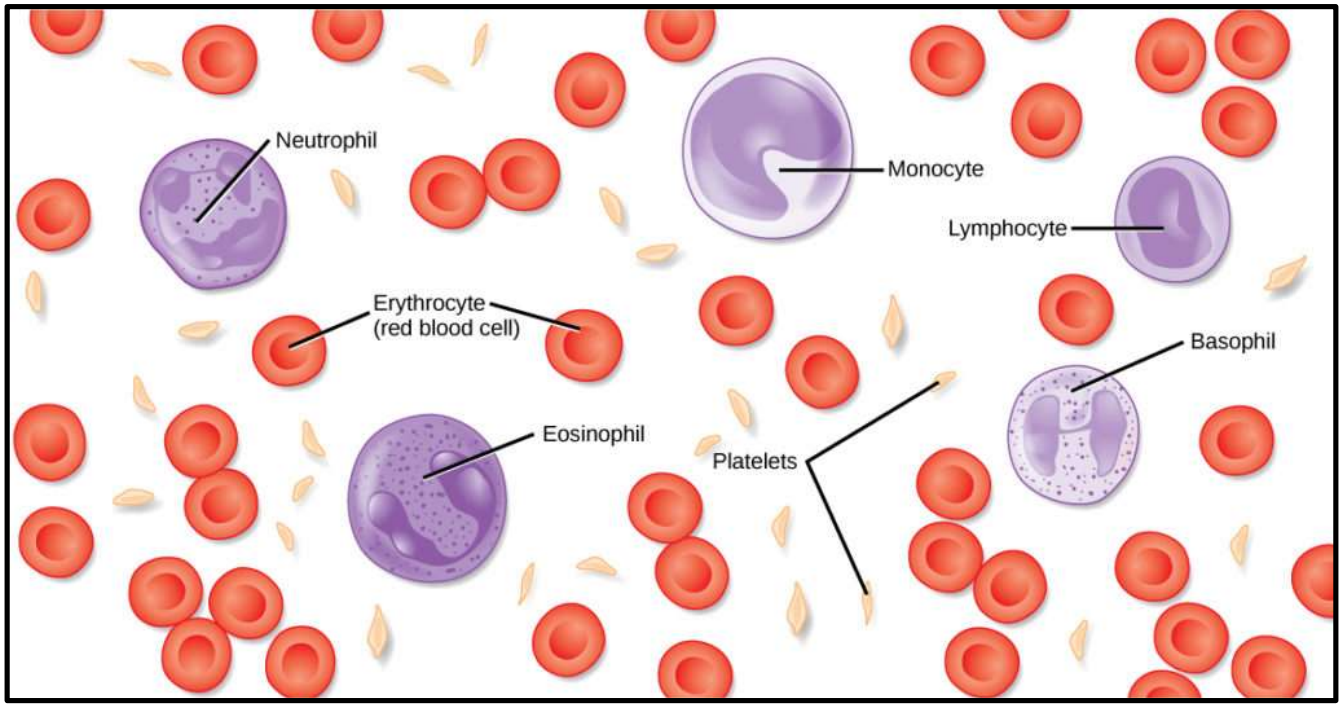
- الدم سائل لزج غير شفاف Opaque fluid
- اللون أحمر وأحمر غامق أحياناً، يختلف حسب درجة إشباع الهيموغلوبين بالأكسجين
- درجة PH تتراوح بين 7.35 – 7.45 وهي مائلة للقلوية، يحدث خلل في ال PH نتيجة أمراض تنفسيّة أو استقلابيّة
- الطعم ملحي أو معدني، فهو غني بالأملاح والمعادن
- الحجم عند الإناث 4- 5 لتر، عند الذكور 5- 6 لتر

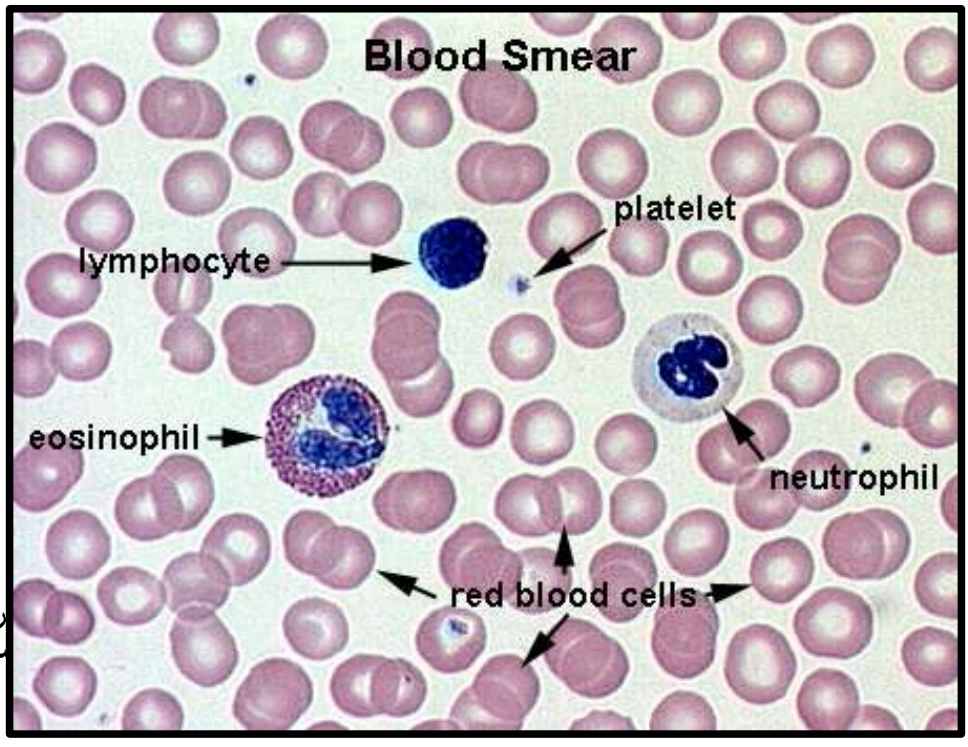
❑ **البلازما الدموية :** هي سائل أصفر لوجود البيلروبين. تتألف من :

- 92% ماء
- بروتينات : البومين ، غلوبولينات ، بروتينات التخثر ..... الخ
- مواد نتروجينية غير بروتينية مثل حمض البول ، اليوريا ، الكرياتينين
- مواد عضوية مغذية : مثل الغلوكوز والكربوهيدرات والحموض الأمينية
- كهرليات Electrolytes: كالصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والكلور والبيكربونات
- غازات التنفس كالأوكسجين و CO2

د سوسن الخاني

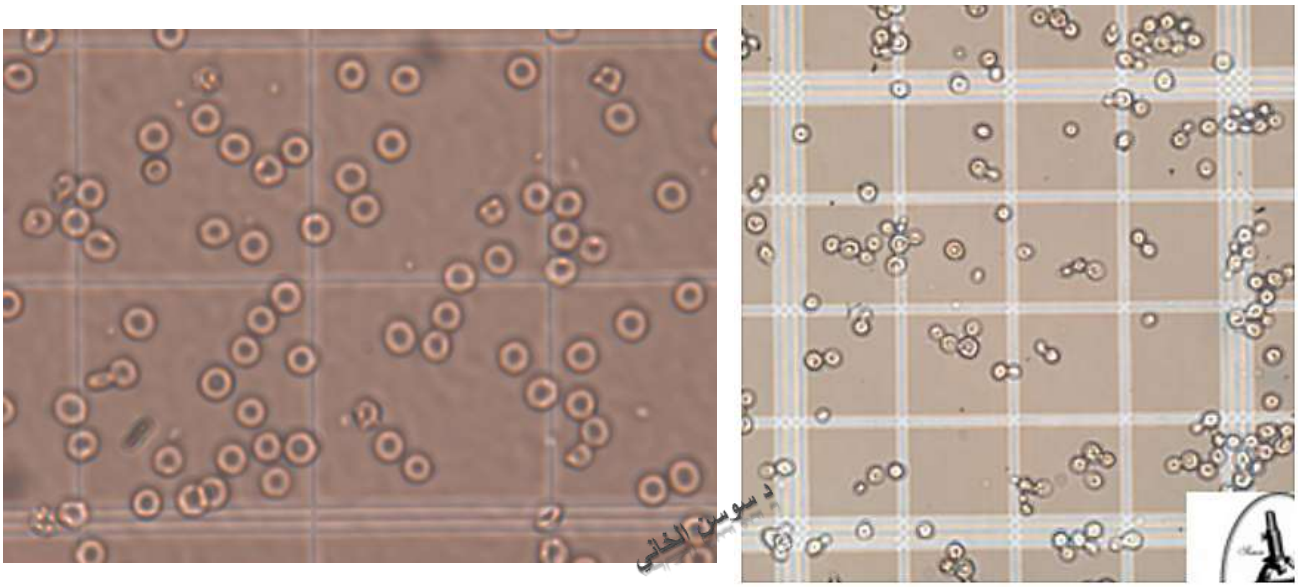




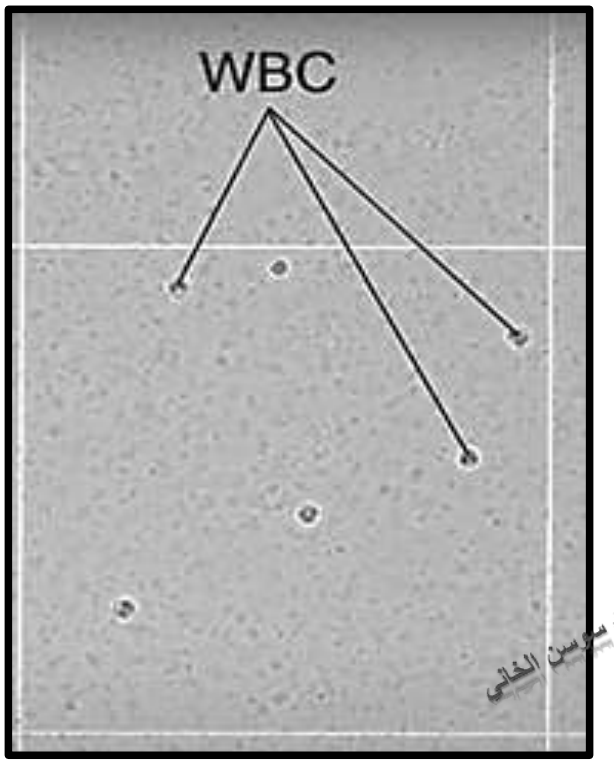


رة الاولى
ن الخاني

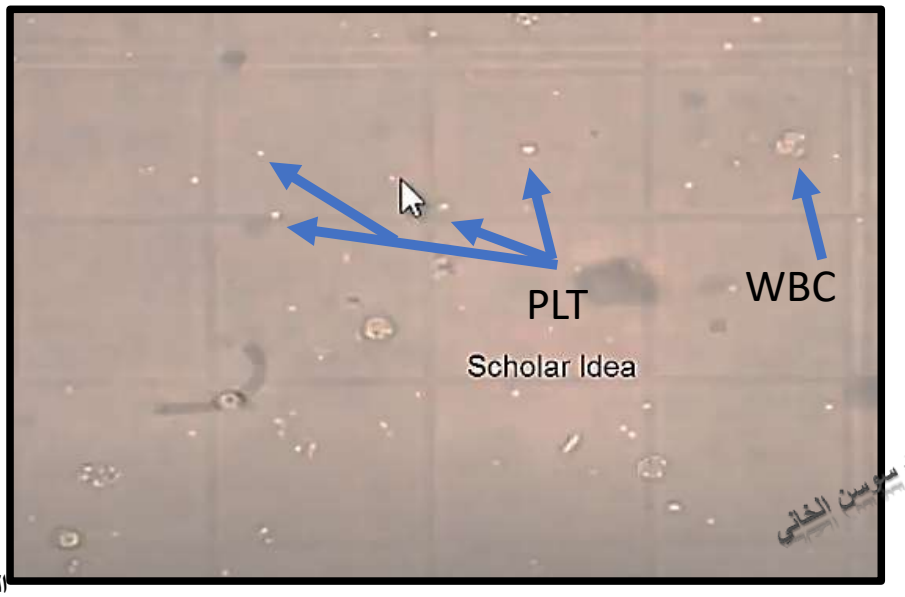
ملاحظة : في جلسات عملي الدمويات سيتم استخدام عدادة نيوباور لعد الخلايا الدموية (كريات الدم الحمراء : السائل الممدد صل فيزيولوجي ، كريات الدم البيضاء : السائل الممدد حمض الخل ، الصفيحات : السائل الممدد اوكزالات الامونيوم) في حال استخدام سائل ممدد غير ملون ستظهر الخلايا الدموية شفافة تحت المجهر بشكل مماثل للصور التالية :



كريات الدم الحمراء (مقعرة الوجهين ذات شحوب مركزي)

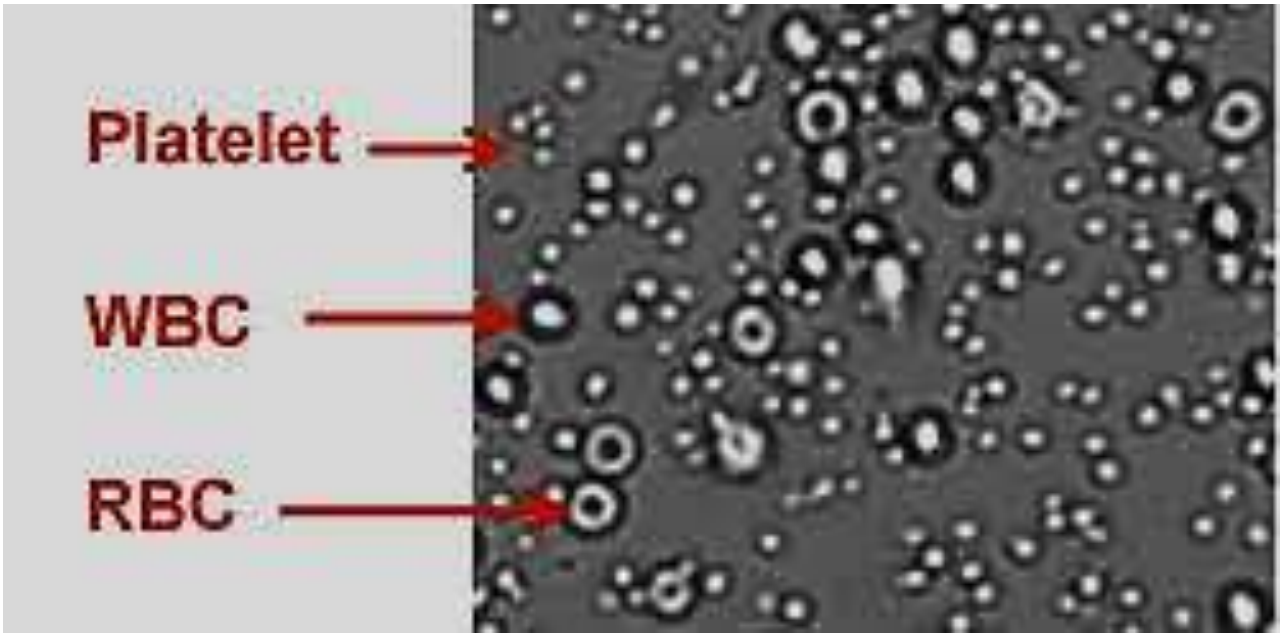


كريات الدم البيضاء (خلايا ذات نواة واضحة اما مفصصة او غير مفصصة)



المحاضرة الاولى
د. سوسن الخاني

الصفيحات (أجزاء صغيرة اوشدف)



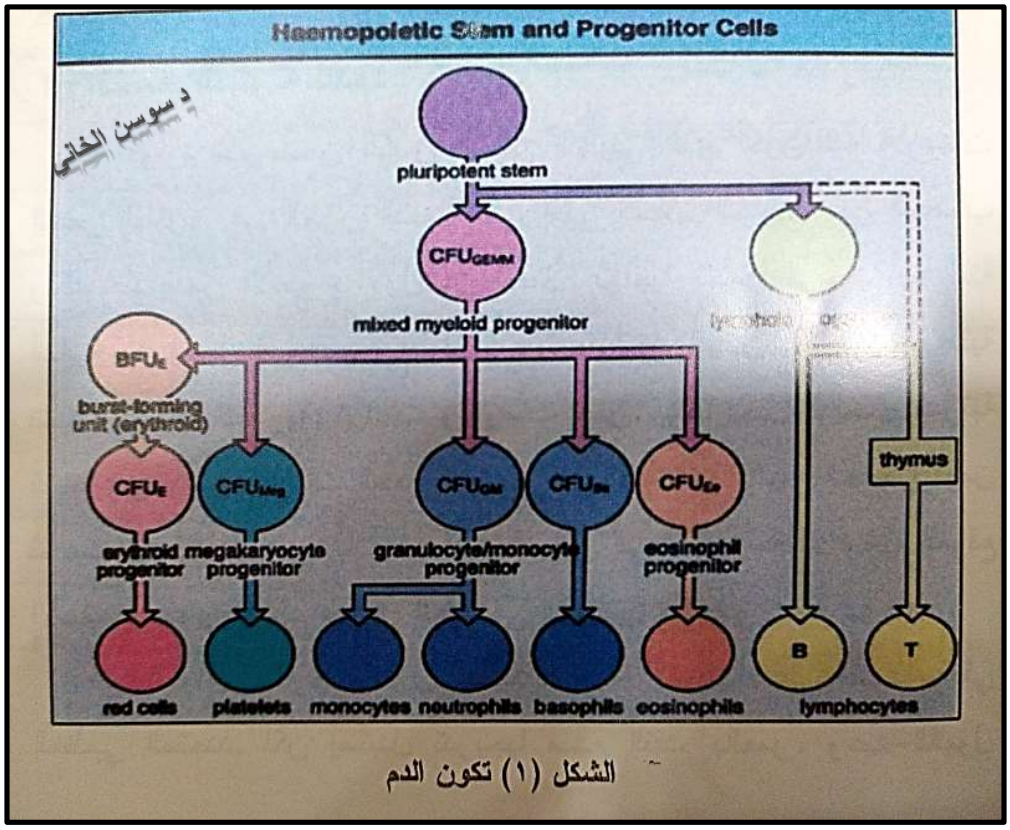
تكون الدم Hemopoiesis

1- لمحة فيزلوجية عن تكون الدم :

- تكون الدم هو العملية التي تحدد تطور مجموعة واسعة من المكونات الخلوية للدم .
- تنتج العناصر المكونة للدم المحيطي عن عملية تطورية معقدة ومنظمة بعناية .
- تقوم الخلية الجذعية متعددة الكمون (Stem cell Pluripotent) المكونة للدم بالحفاظ على ذاتها بعملية التجدد الذاتي , وفي الوقت نفسه تبدأ بالانخراط في عملية تمايز متعددة السلاسل لتكوين الأعداد والأنواع المناسبة من الخلايا ضمن الحيز الدموي الجوال

د سوسن الخاني

- يتميز الجهاز المكون للدم بخاصة فريدة , حيث يخضع باستمرار لهذه الحلقة الكاملة من النضج التي تتحول من خلالها الخلية البدئية إلى أنواع من الخلايا عالية التخصص في المرحلة النهائية, وكل من هذه الخلايا يملك مدة حياة مختلفة ويتواجد بكميات متفاوتة.
- ويجب أن يملك النقي القدرة على إنتاج الخلايا لمعارضة التقلب السريع للخلايا المكونة للدم و الناتج عن الشيخوخة الخلوية والاستهلاك والهجرة إلى الأحياز النسيجية . وأكثر من ذلك يجب أن يملك قدرة احتياطية على إنتاج كميات متزايدة من المتطلبات غير الاعتيادية من نزف وخمج وغيرها من الشدات . وإن اضطرابات الخلية الجذعية المكونة للدم تؤدي لقطع حلقة التطور الطبيعي للخلية الجذعية مما ينتج عنه نقصا في إنتاج الذراري أو في تمايز مع إنتاج كميات كبيرة من أشكال غير ناضجة.



الشكل (١) تكون الدم

مصطلحات هامة :

- ✓ CFUs colony forming units الوحدة المشكلة للمستعمرة
- ✓ LP lymphoid progenitor السلف اللمفاوي او CLP common lymphoid progenitor
- ✓ MP myeloid progenitor السلف النخاعي (النقوي) او CMP common myeloid progenitor
- ✓ BFU-E burst forming units- erythrocyte (erythroid) الوحدة المشكلة لسلسلة الكريات الحمراء
- ✓ HSC hematopoietic stem cells الخلايا الجذعية المكونة للدم
- ✓ CFU-GM colony forming units granulocyte- monocyte الوحدة المشكلة لمستعمرات الكريات البيض المحببة ومستعمرات الوحيدات
- ✓ GM-CSF Granulocyte-macrophage colony stimulating factor العامل المحرض لتشكيل مستعمرات الماكروفاج –الكريات البيض المحببة
- ✓ EPO erythropoietin اريثروبيوتين (عامل النمو المحرض لتشكيل الكريات الحمراء)
- ✓ TPO thrombopoietin ترومبوبيوتين (عامل النمو المحرض لتشكيل الصفيحات)

ملاحظة : الخلايا الجذعية :

- يوجد في الجسم خلايا تستطيع ان تولد خلايا الدم تدعى الاورمات blasts وتتواجد في نقي العظم ويبدأ تشكلها من الخلايا الجذعية (الاورمات الدموية الأولية)
- يوجد مصدرين للخلايا الجذعية :

- الخلايا الجذعية من البالغين : وهي تتواجد في مناطق متعددة : نقي العظم ، الطحال ، الكبد، الغدد اللمفاوية ، الاوعية الدموية ، البشرة تنقسم هذه الخلايا الجذعية بإنتظام لانتاج انسجة جديدة للجسم من اجل الحفاظ عليها وتجديدها او إصلاحها

- الخلايا الجذعية الجنينية : يمكن الحصول عليها من الجنين عندما يكون عمره 4-5 أيام وهي يمكن ان تتمايز لتكوين أنواع خلايا جسم مختلفة ، يجري الحديث حاليا عن بنوك خاصة للخلايا الجذعية حيث يتم اخذ عينة من الحبل السري حاوية على خلايا جذعية وتحفظ بالحرارة 180- م (بالازوت السائل)

- مثال على أهمية الخلايا الجذعية : شخص مصاب بسرطان نقي العظم حيث نقوم بقتل كافة خلاياه القابلة للانقسام المتواجدة في نقي العظم بالمعالجة ثم نزرع نقي عظم مأخوذ من شخص اخر او نزرع خلايا جذعية . كما يمكن الاستفادة من الخلايا الجذعية بإصطناع الكبد او خلايا عصبية (لحل المشاكل العصبية المختلفة)

- أنواع الخلايا الجذعية :

1- خلايا البيضة الملقحة oocyte: تكون هذه الخلايا كاملة القدرة omnipotent cells قادرة على إعطاء أي نوع من الخلايا وتشكيل كائن كامل

2- خلايا totipotent: أي شاملة القدرة تتشكل في اليوم الثالث بعد الالقاح (بيضة +نطفة) حيث تدعى التوتية morula

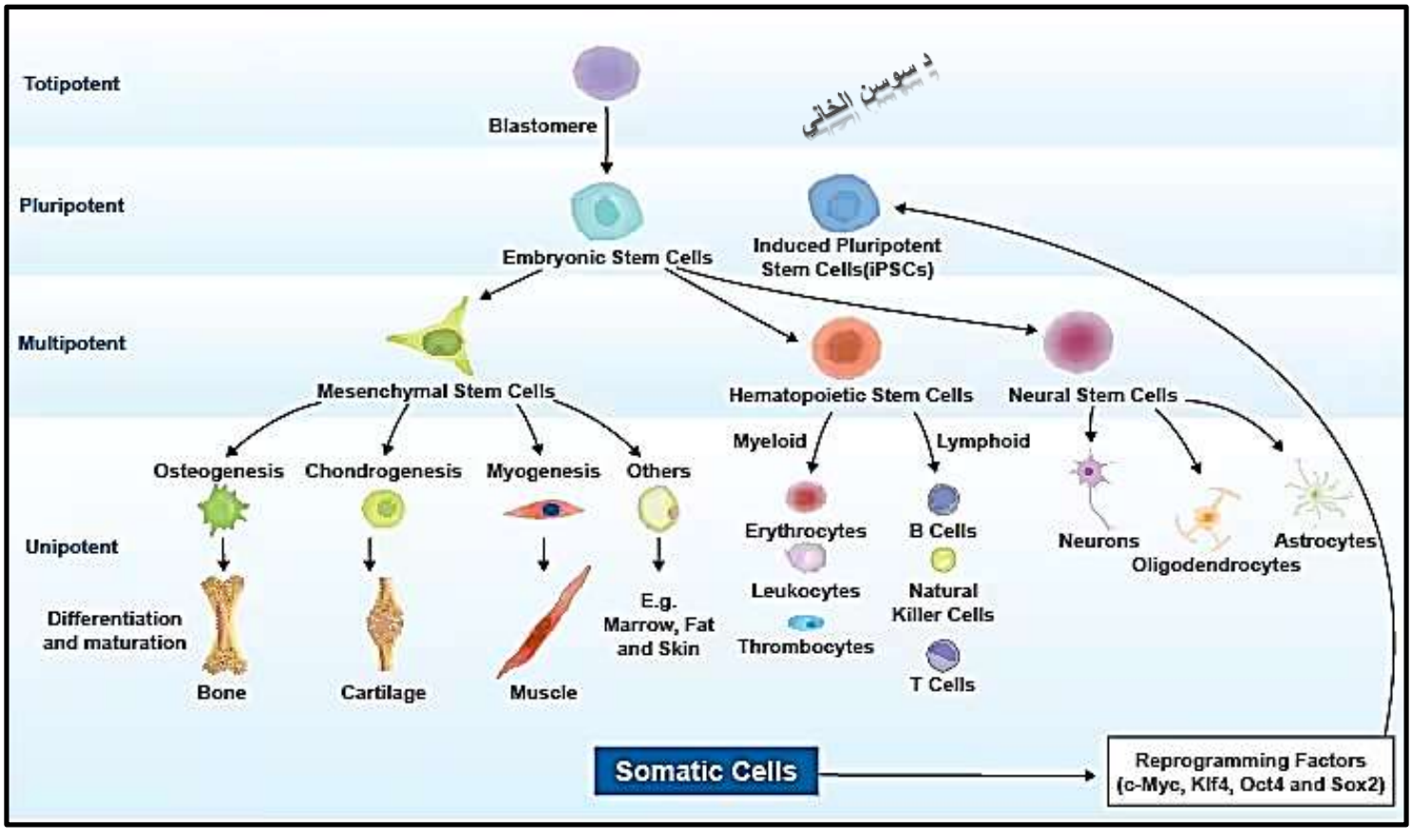
د سوسن الخاني

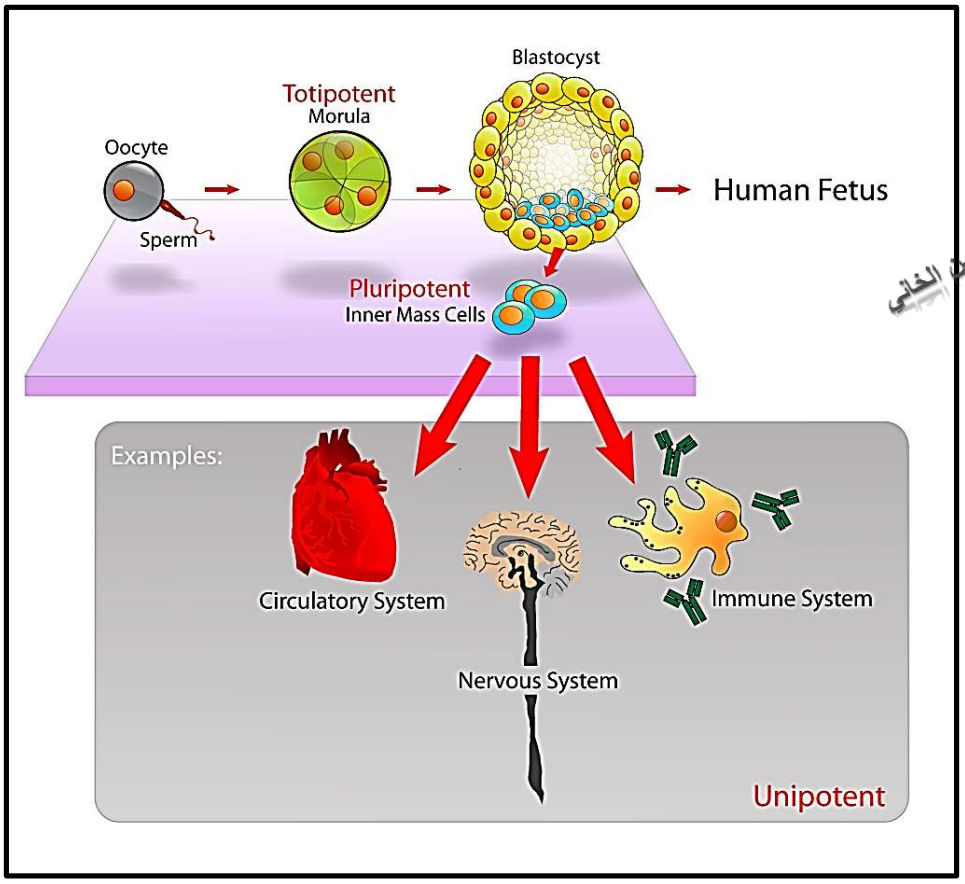
3- خلايا blastocyst: بعد 4 أيام من الالقاح ، تدعى الكيسة الارومية او الكيس المحي ، وتكون كل خلية قادرة على تشكيل كائن كامل

4- خلايا pluripotent : أي متعددة القدرة (متعددة الكمون) هنا أصبحت الخلايا اكثر تخصصا ، وهي قادرة على تشكيل أي نوع من الخلايا ، ومثال عليها الخلايا متعددة القدرة التي تشكل السلف النقوي والسلف اللمفاوي المسؤولان عن تشكيل خلايا الدم

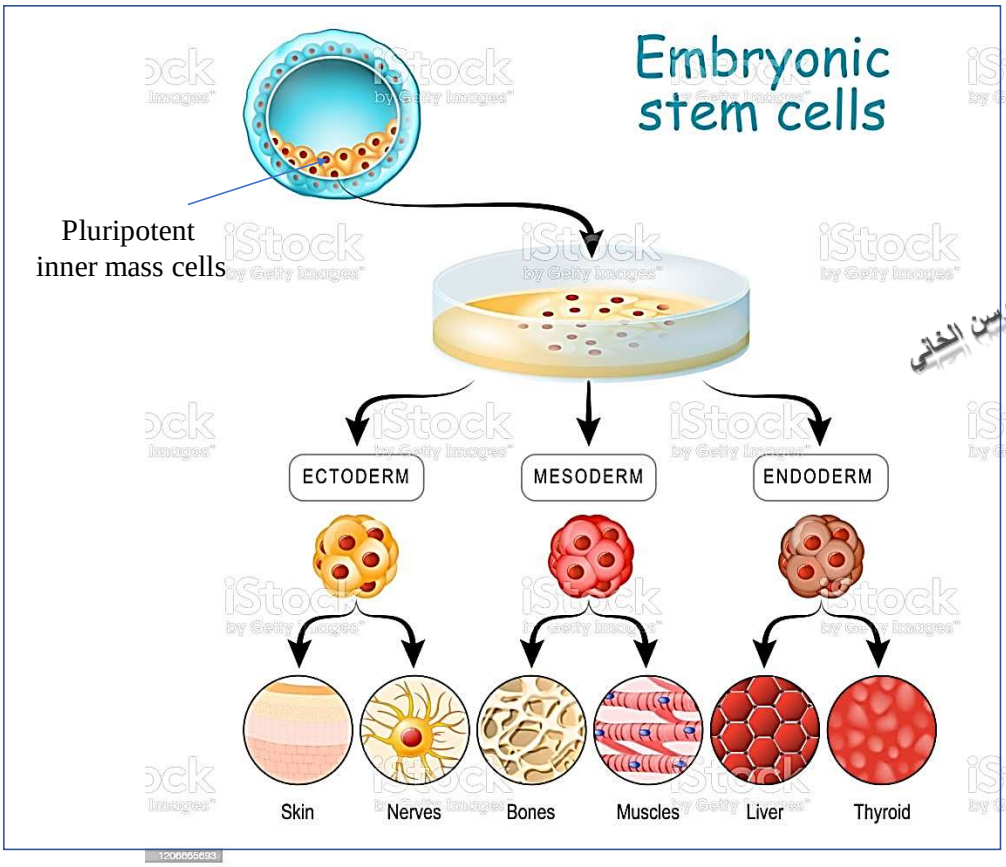
5- خلايا multipotent : قادرة على انتاج عضو معين (مثل الخلايا الجذعية المكونة للدم HSC)

6- خلايا unipotent : خلايا وحيدة القدرة ، تعطي نسيج خلوي محدد مثلا تشكيل نسيج عضلي معين





د سوسن الخاني



د سوسن الخاني

2- النسج المكونة للدم:

- يبدأ تكوين الدم ضمن الكيس المحي الجنيني الذي تكون فيه الأورمات الحمر الباكرة في الجزر الدموية هي اولى الخلايا الحاوية على الخضاب وذلك ابتداء من الأسبوع الأول من الحمل.
- تهاجر الخلايا الجذعية بعد أسابيع من الحمل إلى الكبد والطحال , حيث يبدأ **كبد** الجنين بإنتاج خلايا بدئية تشبه الخلايا اللمفاوية و نواءات وأورمات حمر. بينما يحتل **الطحال** المرتبة الثانية في تكوين الكريات الحمر, ويستمر في ذلك حتى الشهر الخامس.
- ومن ثم يتحول تكوين الدم باتجاه مقره النهائي في نقي العظم (وهو الموقع الأساسي لتكوين الدم طوال الحياة في الشخص الطبيعي).
- في الحياة الباكرة تحتوي جميع العظام الجنينية على نقي عظم متجدد, لكن **يستبدل تدريجيا مع التقدم بالعمر**.

و عند الكهول لا يتواجد النقي الفعال سوى في العظام المسطحة (القص, الفقرات, الحوض, الأضلاع) وفي النهايات القريبة للفخذ والعضد . ونتيجة لذلك فإن عينات النقي التي نحتاجها في كثير من الفحوص الدموية تؤخذ من الحرقفة أو من القص. ولكن تبقى هناك خلايا متعددة الكمون في طور الراحة في مواقع التكوين الدموي الجنيني خارج النقي يمكن أن تتفعل وتستعيد عملها في الحالات المرضية التي تنقص من قدرة الحيز النقوي, كما في الأمراض المترافقة مع تليف النقي (الأمراض النقوية التكاثرية) أوفقر الدم الانحلالي الوراثي الشديد (التلاسيميا الكبرى حيث حتى عظام الجمجمة قادرة على تشكيل الكريات لذلك يلاحظ عند مريض التلاسيميا تفلطح الوجه نتيجة تضخم عظام الجمجمة).

- كما أن الحبل السري غني بالخلايا الطليعية المكونة للدم التي قد تستخدم كمصدر للخلايا الجذعية عند الزرع.

٣ -نظرية الخلية الجذعية في التكون الدموي

- تشتق الخلايا الدموية الناضجة من مجموعة صغيرة من الخلايا الجذعية متعددة الكمون pluripotent stem cells , التي تؤلف أقل من 1% من كل الخلايا في النقي. كما أنها تتواجد في الدم المحيطي بنسبة ضئيلة جدا (حوالي 1-2٪ من تعدادها في النقي) ولا تملك هذه الخلايا أية علامات شكلية مميزة , وتحدد بشكل أفضل من خلال خصائصها الوظيفية الفريدة.
- وتتميز الخلايا الجذعية بخاصتين مميزتين هما:

- الخاصية الأولى إنها خلايا مُنتجة بشكل كبير, قادرة باستمرار على إعادة التزويد بأعداد كبيرة من المحببات و اللمفاويات والكريات الحمر طوال الحياة حيث إن الحاجة لتزويد مستمر للخلايا الدموية يتطلب جهازا مكونا للدم قادرا على إنتاج أعداد كبيرة من خلايا منتخبة في وقت قصير وكمثال على ذلك يحرض الغزو الجرثومي في الأخماج الشديدة على تحرير العدلات, بينما يحرض نقص الأكسجة أو الخسارة الدموية الحادة على إنتاج الكريات الحمر.

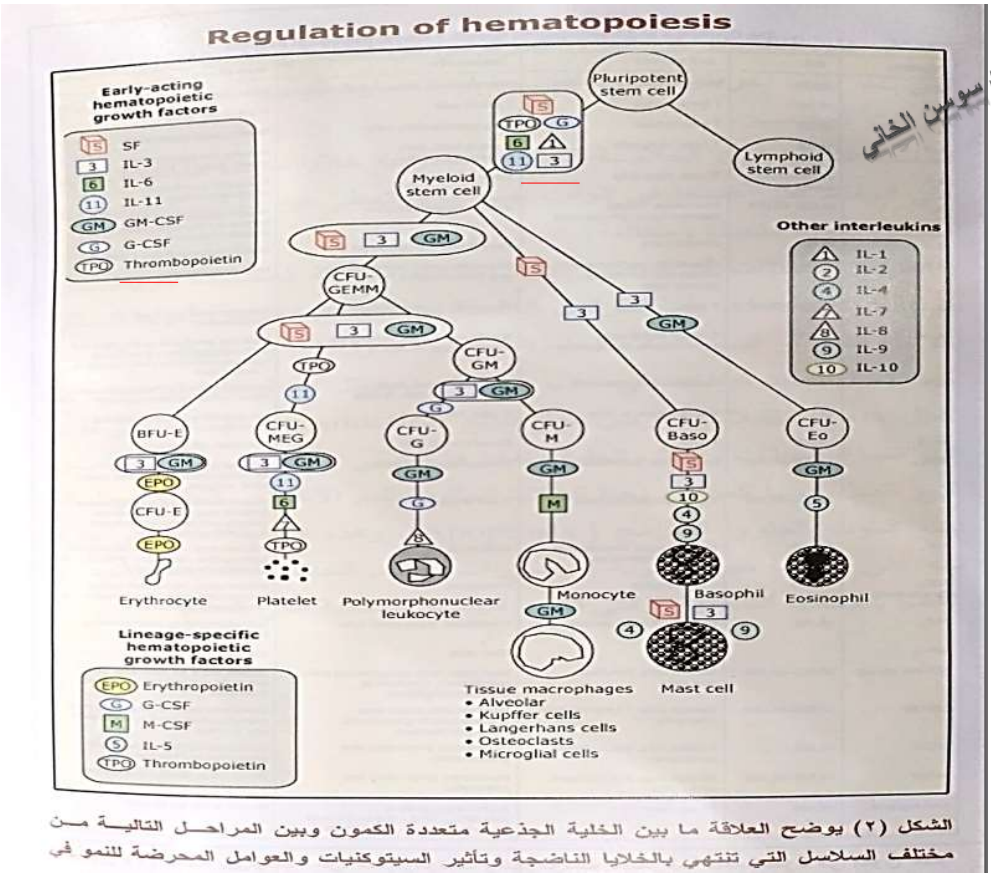
- الخاصة الثانية: تمثل الخلايا الجذعية مجموعة خلايا مجددة لذاتها قادرة على الحفاظ على عددها في الوقت نفسه الذي تعطي فيه الخلايا الطليعية لسلاسل دموية متعددة ومختلفة .

- تقترح المعطيات أن الخطوة الأولى باتجاه السلسلة المحددة أمر يتشكل صدفة stochastic أما المراحل اللاحقة من النضج فيفترض أنها تتأثر بعوامل النمو أو السيتوكينات الخلوية (جدول السيتوكينات وعوامل النمو) حيث تعمل السيتوكينات على خلايا مختلفة من خلال مستقبلاتها النوعية, وإن تفعيل هذه المستقبلات يحرض سبل تبييغ transduction الإشارة التي تقود إلى انتساخ الجينات وتكاثر الخلية وتمايزها النهائي .

The Cytokines and Haemopoietic Growth Factors: Biological Aspects

Cytokine	MW	Cell sources	Target cells	Main effects
IL-1$_{\alpha,\beta}$	17,500	Macrophages, somatic cells	Haemopoiesis, immune system	Inflammatory (see *Fig. 1.13*)
IL-2	15,500	T lymphocytes	T and B cells	T-cell growth factor
IL-3	28,000	T lymphocytes	Early haemopoietic cells	Haemopoietic growth factor
IL-4	19,000	T cells, mast cells	T and B cells, early haemopoietic cells	Immune and haemopoietic growth factor
IL-5	40,000–50,000 homodimer	T cells, mast cells	Eosinophils	Eosinophil growth and differentiation factor
IL-6	21,000–28,000	Fibroblasts, T cells, macrophages, somatic cells	B cells, megakaryocytes	Immunoglobulin production, hepatic acute phase protein platelet production
IL-7	25,000	Stromal cells	Early B and T lymphocytes	Growth factor for B and T cells
IL-8	6,000–8,000	Ubiquitous: macrophages, endothelial, fibroblasts, somatic cells	Chemoattractant for neutrophils and T lymphocytes	Neutrophil migration
IL-9	30,000–40,000	T cells	Mast cells, erythroid progenitors	Haemopoiesis and T-cell development
IL-10	18,000	T helper and B cells, keratinocytes, macrophages	B cells and T cells, monocytes, macrophages	Mast cell and B-cell proliferation and antibody production; suppresses cytokine production from monocytes, T-helper cells
IL-11	23,000	Fibroblasts, stromal cells	Megakaryocytes, early haemopoietic cells, B cells	Haemopoiesis and thrombopoiesis, B-cell immunoglobulin secretion
IL-12	70,000 heterodimer	Macrophages, B cells	T cells, NK cells	Induces IFNγ and cell-mediated immunity
IL-13	10,000	T cells	Monocytes, B cells	Promotes IgE production
IFN$_{\alpha,\beta}$	18,000–20,000	Leucocytes, fibroblasts	Macrophages, NK cells	Antiviral, antiproliferative and immunomodulating; induces class I MHC antigens
IFN$_{\gamma}$	20,000–25,000	T lymphocytes, NK cells	T and B cells	Immunomodulating antiproliferative (inhibits apoptosis) and antiviral. Induces cell membrane antigens (e.g. MHC class I or II)
TNF$_{\alpha}$	17,000	Macrophages, somatic cells, T and B lymphocytes	Ubiquitous	Inflammatory, immunoenhancing and tumouricidal, secondary production of cytokines by stromal cells
TNF$_{\beta}$ (lymphotoxin)	18,000	T lymphocytes	Ubiquitous	Inflammatory, immunoenhancing and tumouricidal, secondary production of cytokines by stromal cells
TGF$_{\beta}$	25,000	Platelets, T cells, somatic cells	Fibroblasts, many other cells	Anti-inflammatory, wound healing, bone remodelling
MIP-1$_{\alpha}$			Stem cells	Inhibitory factor
SCF (Kit ligand)	20,000–35,000	Stromal cells, fibroblasts, liver cells	Mast cells, early pluripotential cells, and myeloid, lymphoid or erythroid progenitors	Growth factor for stem cells, early lymphoid and myeloid progenitors, mast cells
GM-CSF	14,000–35,000	Stromal cells, T lymphocytes, mast cells	Haemopoietic progenitors and late cells in granulocytic, monocytic lineages	Stimulates early haemopoiesis, mast granulopoiesis, monocyte formation and function
G-CSF	18,000	Stromal cells, macrophages, monocytes	Granulocyte progenitors and granulocytes	Early haemopoiesis, granulocyte production and function
M-CSF	40,000–70,000	Stromal cells, macrophages, monocytes	Monocytes, progenitors and monocytes	Monocyte production and function
Erythropoietin	30 400	Kidney, liver	Erythroid progenitors (late BFU_E, CFU_E) and erythrocyte precursors to reticulocyte stage	Growth factor for red cells

الجدول (١) لمحة بيولوجية عن السيتوكونات والهرمونات المحرضة للمستعمرة في تكون الدم



الشكل (٢) يوضح العلاقة ما بين الخلية الجذعية متعددة الكمون وبين المراحل التالية من مختلف السلاسل التي تنتهي بالخلايا الناضجة وتأثير السيتوكنيات والعوامل المحرضة للنمو في

د سوسن الخاني

4 -سبل التمايز الدموي :

- يسير التكون الدموي **بشكل هرمي** منظم للغاية حيث تنضج العديد من الخلايا البدئية تحت تأثير سيتوكينات نوعية وتعاني العديد من الانقسامات الخلوية فتصبح خلايا سلفية موجهة باتجاه سلسلة واحدة، وتفقد أيضا قدراتها على التجدد الذلكتي (الذاتي) .
- من الناحية الشكلية: تتحول هذه الخلايا البدئية من خلايا غير نوعية مشبهة بالأرومات إلى خلايا يمكن تميزها عن طريق اللون والشكل والمحتوى النووي و الحبيبي، و تكتسب الخلايا المتمايزة وظيفيا مستقبلات سطحية مميزة وتستجيب للإشارات النوعية.

د سوسن الخاني

- وتعاني المحببات والخلايا الحمر الآخذة بالنضج من المزيد من الإنقسامات الخلوية في نقي العظم. في حين تهاجر اللمفاويات التائية إلى التيموس والعقد اللمفاوية من أجل المزيد من التطور. تتوقف النواءات عن الانقسام الخلوي بينما تتابع الانقسام النووي .وفي النهاية تتحرر هذه الخلايا من النقي على شكل كريات حمر ناضجة وظيفيا , وحيدات, حمضات, اسسات , بالعات وصفيحات.

تطور او تمايز سلاسل الخلايا الدموية :

أولا : تطور السلسلة الحمراء erythropoiesis:

١- تساهم عوامل وآليات متنوعة في تنظيم عملية إنتاج و تطور السلسلة الحمراء كالهرمونات الصماء واللاصماء و الأنترلوكينات التي لها مساهمات ضرورية بشكل واضح في هذه العملية (تكون الحمر) وفق معدل ثابت

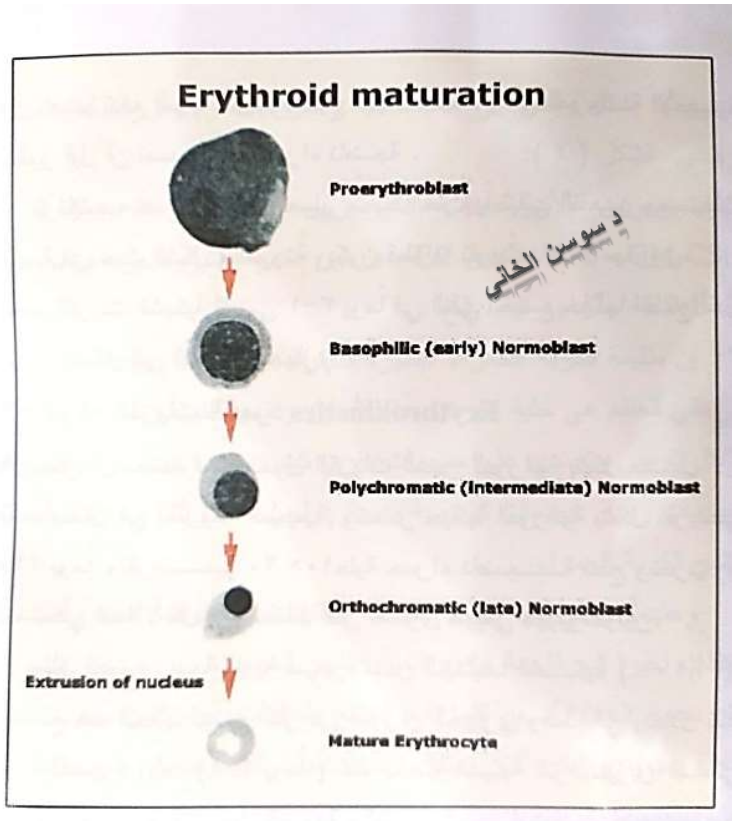
٢- إن طليعة الكرية الحمراء الباكرة Proerythroblast (او طليعة ارومة الكرية الحمراء) التي ترى في نقي العظم هي خلية كبيرة محبة للأساس وتقيس قطريا 15-20 ميكرون بشكل تقريبي وتحتوي على جسيمات مفردة كبيرة محددة جيدا هي : نواة مدورة , جسيمات ريبية, جسيمات كوندرية و جهاز غولجي. وعندما تنضج هذه الخلية الطليعية الباكرة تصبح نواتها أكثف وأصغر وتقذف أخيرا إلى اللحمة خارج الخلوية للنقي العظمي.

د سوسن الخاني

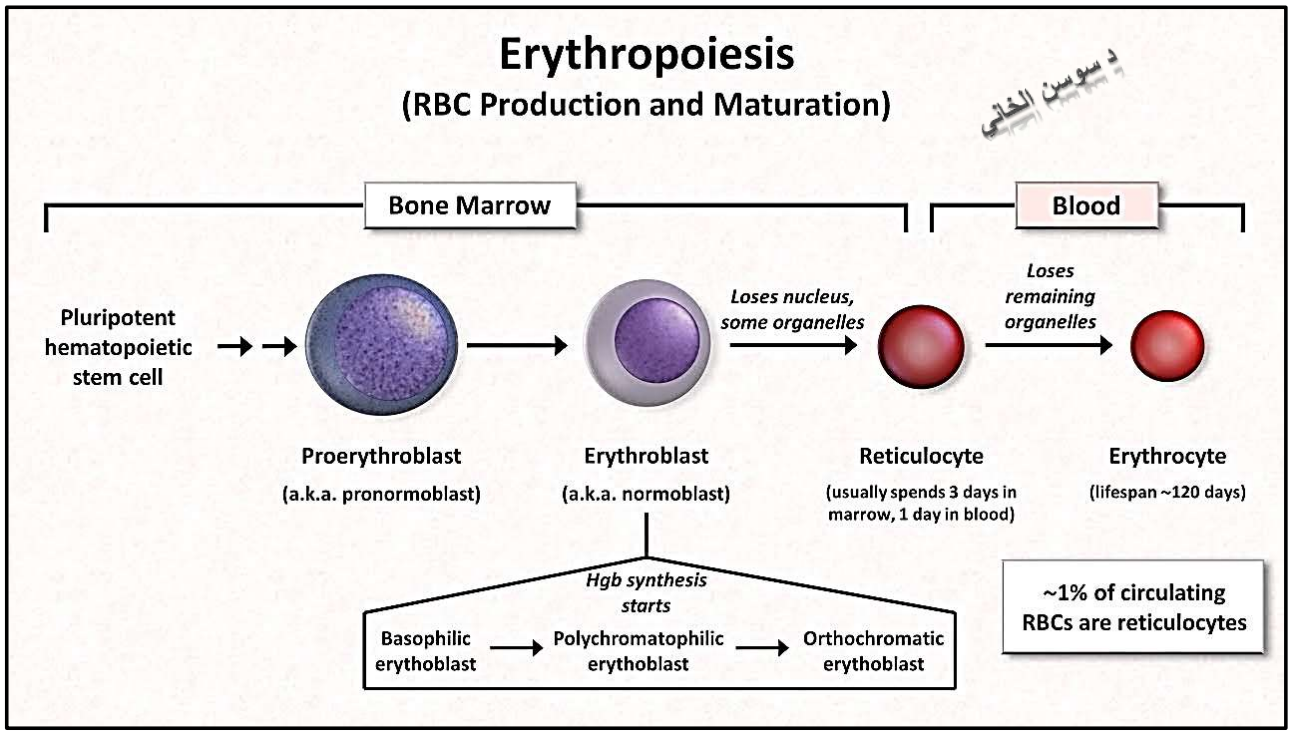
٣- تصبح الخلايا أصغر حجما كلما تقدم النضج بشكل متدرج وتكون السيتوبلاسما محبة للحمض بشكل أكثر ممثلة بازدياد كميات الهيموغلوبين المصطنعة من قبل الجسيمات الريبية . وخلال المراحل المتوسطة للنضج تتشكل ارومة الكرية الحمراء متعددة التلوين polychromatic normoblast التي تكون السيتوبلاسما فيها متعددة التلوين polychromatophilic تعبيرا عن امتزاج البروتينات السيتوبلاسمية المحبة للأساس والهيموغلوبين المحب للإيوزين .

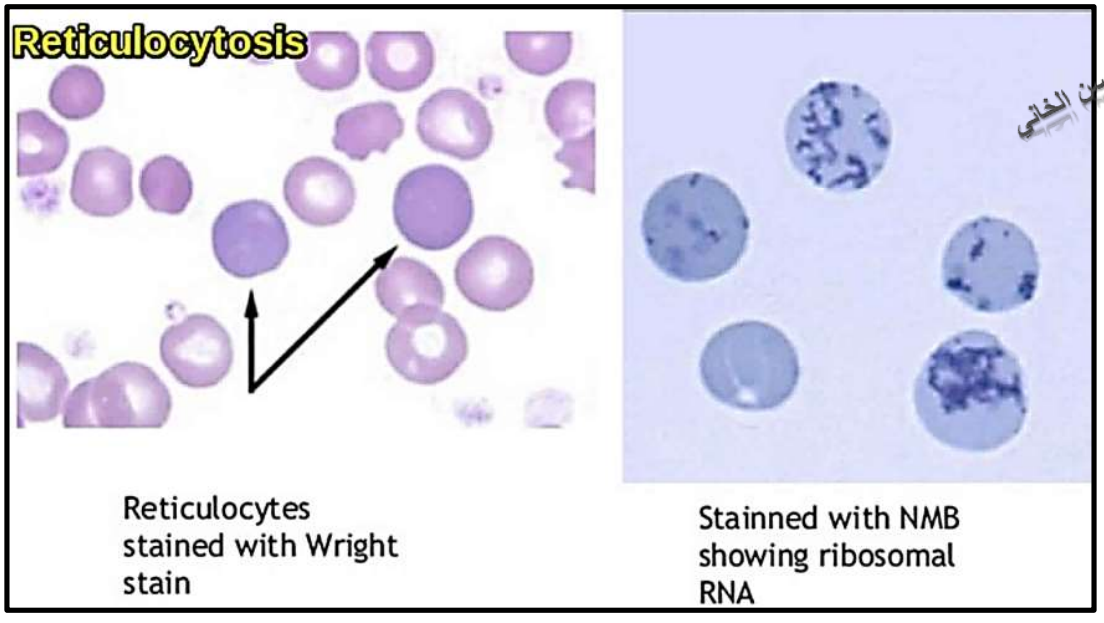
4- ومع نضج أكبر يستمر تركيب الهيموغلوبين وتصبح السيتوبلاسما محبة للإيوزين بشكل تام وفي المراحل الأخيرة للنضج تتشكل ارومة الكرية الحمراء سوية التلوين orthochromatic normoblast يكون الهيموغلوبين و افرا و بضع جسيمات كوندرية وريبية تكون موجودة في السيتوبلاسما وتظهر أيضا نواة صغيرة كثيفة محددة .

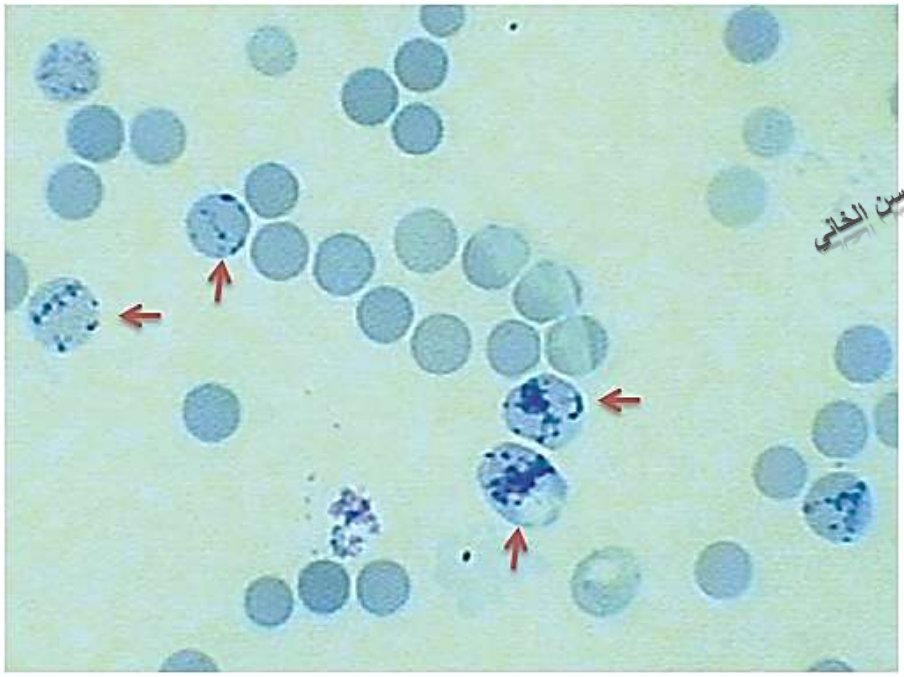
5 - عندما تدفع النواة خارجا تصبح خلية شبكية reticulocyte (تحوي بقايا من الحموض النووية RNA ولذلك تبدو تحت المجهر بالملونات بشكل شبكة داخل الخلية لذلك دعيت بالخلية الشبكية) , وهي المرحلة الأخيرة للتطور قبل أن تصبح **خلية حمراء ناضجة** . و تكتسب بعد ذلك بوقت قصير محيط خارجيا ثنائي التقعر وصفات خاصة من حيث الشكل والمرونة ويكون قطرها تقريبا 7-9 ميكرون. معظم الكريات الشبكية تقضي 1-3 يوما في النقي تخضع خلالها لنضج قبل أن تنطلق إلى الدوران الجهازي .



الشكل (٣) تطور تكون السلسلة الحمراء


Erythropoiesis
(RBC Production and Maturation)
د سوسن الخالي
Bone Marrow
Blood
Pluripotent hematopoietic stem cell
Loses nucleus, some organelles
Loses remaining organelles
Proerythroblast
(a.k.a. pronormoblast)
Erythroblast
(a.k.a. normoblast)
Reticulocyte
(usually spends 3 days in marrow, 1 day in blood)
Erythrocyte
(lifespan ~120 days)
Hgb synthesis starts
Basophilic erythoblast
Polychromatophilic erythoblast
Orthochromatic erythoblast
~1% of circulating RBCs are reticulocytes

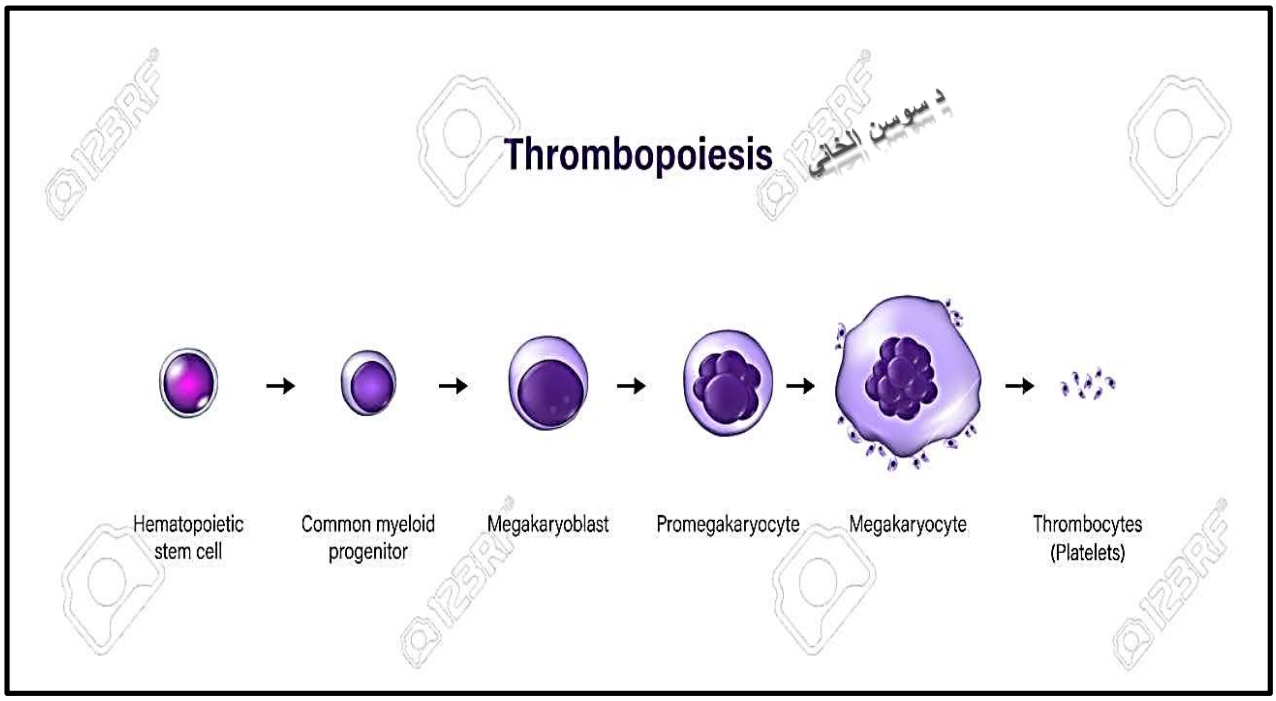

Reticulocytosis
د سوسن الخالي
Reticulocytes stained with Wright stain
Stainned with NMB showing ribosomal RNA

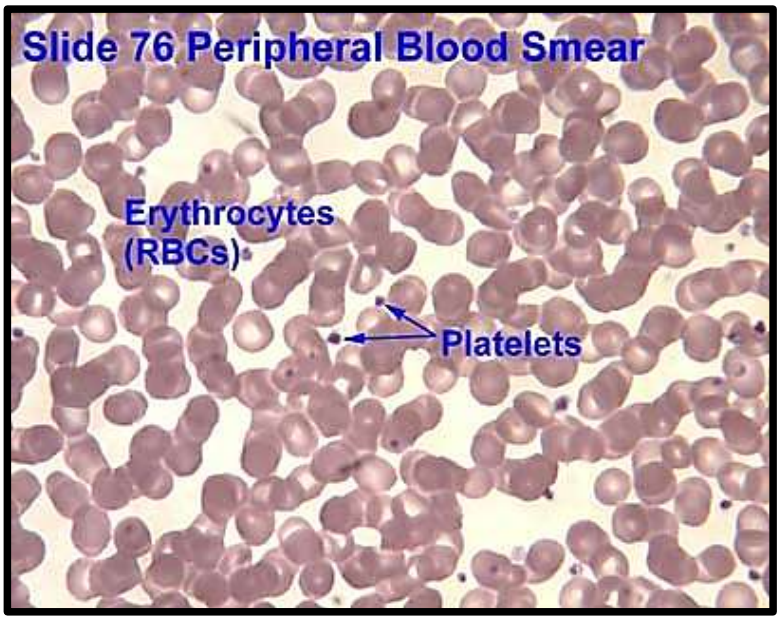


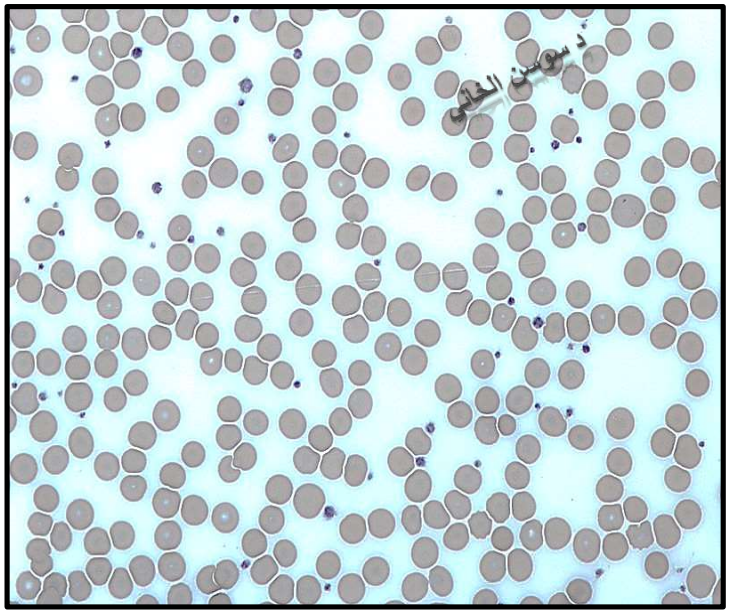
خلايا شبكية reticulocytes

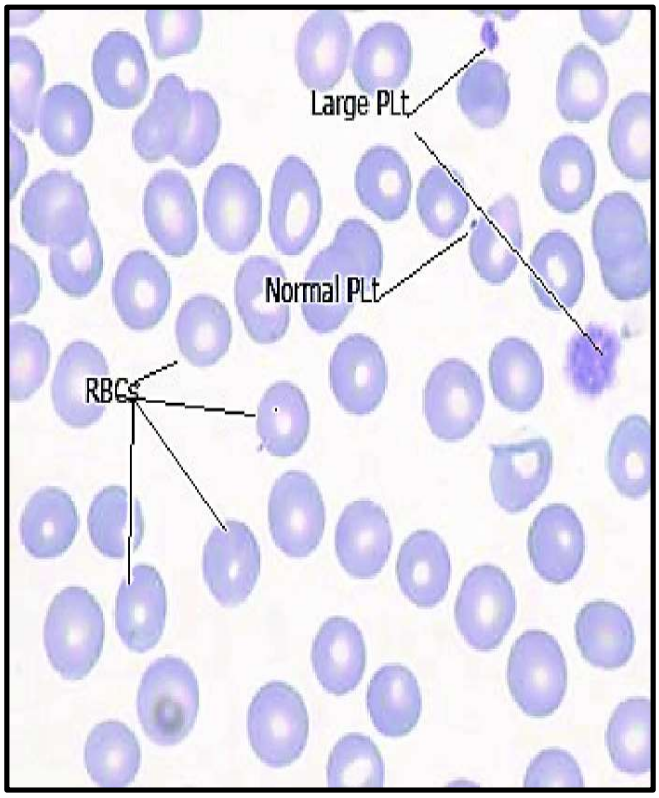
ثانيا تطور السلسلة الصفيحية thrombopoiesis :

- تبدأ هذه السلسلة بخلية هي الارومة الصفيحية الكبيرة megakaryoblast وهي توجد في نقي العظم أساسية التلون وحجمها كبير جدا 40-70ميكرون تنقسم لتعطي الخلية الصفيحية البدئية (او طليعة الخلية الصفيحية الكبيرة) Promegakaryocyte في هذه المرحلة يكون انقسام السيتوبلاسما قد اكتمل، أي أن السيتوبلاسما لن يطرأ عليها أي انقسام بعد الآن. أما النواة فتستمر بالانقسام. تتحول بعد ذلك الى الخلية الصفيحية الكبيرة megakaryocyte (او الخلية النواء لاحتوائها عدة نوى مرتصة) وبما أن النواة قد استمرت بالانقسام لهذه المرحلة فسنشاهد: Megakaryocyte مع 16 نواة. أما السيتوبلاسما فلن تنقسم وإنما ستستمر في النمو وتصبح ناضجة حتى يظهر لها استطالات. تكون هذه الخلية قادرة على الحركة حيث تتحرك بواسطة الارجل الكاذبة فتذهب الى الجيوب الدموية وتتوضع ارجلها الكاذبة بين هذه الجيوب حيث تنقطع وتنفصل اقسام من هيولاها داخل هذه الجيوب مشكلة الصفيحات الدموية platelets
د سوسن الخاني
- فالصفيحة الدموية اذا هي جزء من هيولى الارجل الكاذبة محاطة بغشاء خلوي لاتحوي نواة حجمها 2-4 ميكرون وعددها 150-450 الف /ملم3 من الدم المحيطي وفي بعض الحالات المرضية يمكن ان تتجمع الصفيحات لتأخذ اشكالا عملاقة او ان تتفتت الى صفيحات صغيرة غير فعالة وتعيش الصفيحات حوالي 10 أيام


Thrombopoiesis
د سوسن الخالي
Hematopoietic stem cell
Common myeloid progenitor
Megakaryoblast
Promegakaryocyte
Megakaryocyte
Thrombocytes (Platelets)


Slide 76 Peripheral Blood Smear
Erythrocytes (RBCs)
Platelets


د سوسن الخالي



الشكل (٣٦) يوضح زيادة الصفيحات

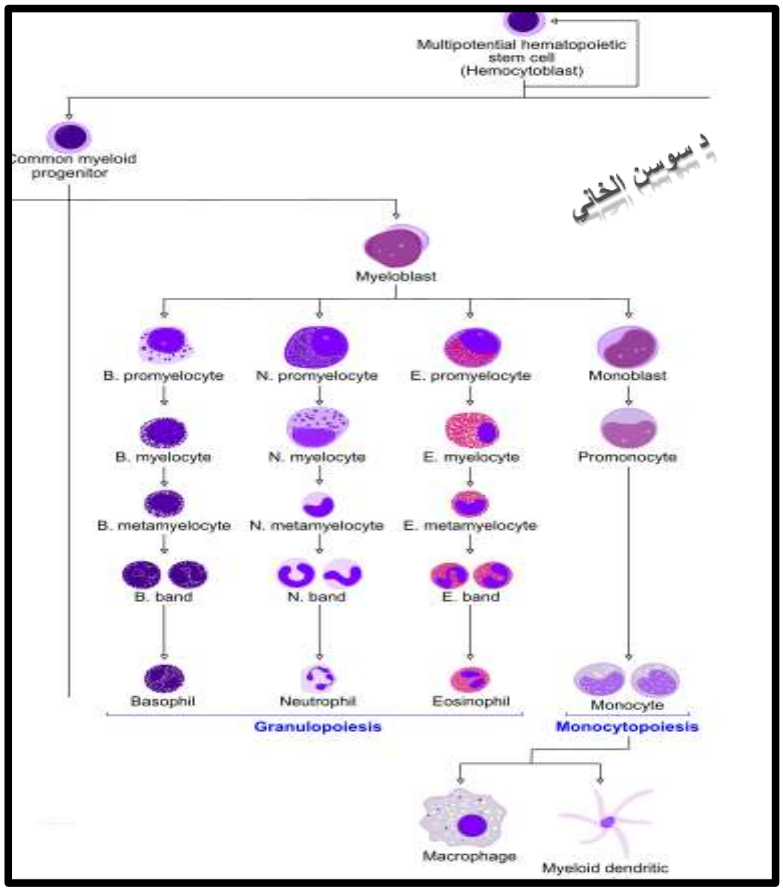
ثالثا تطور السلسلة المتحبحبة granulopiesis :

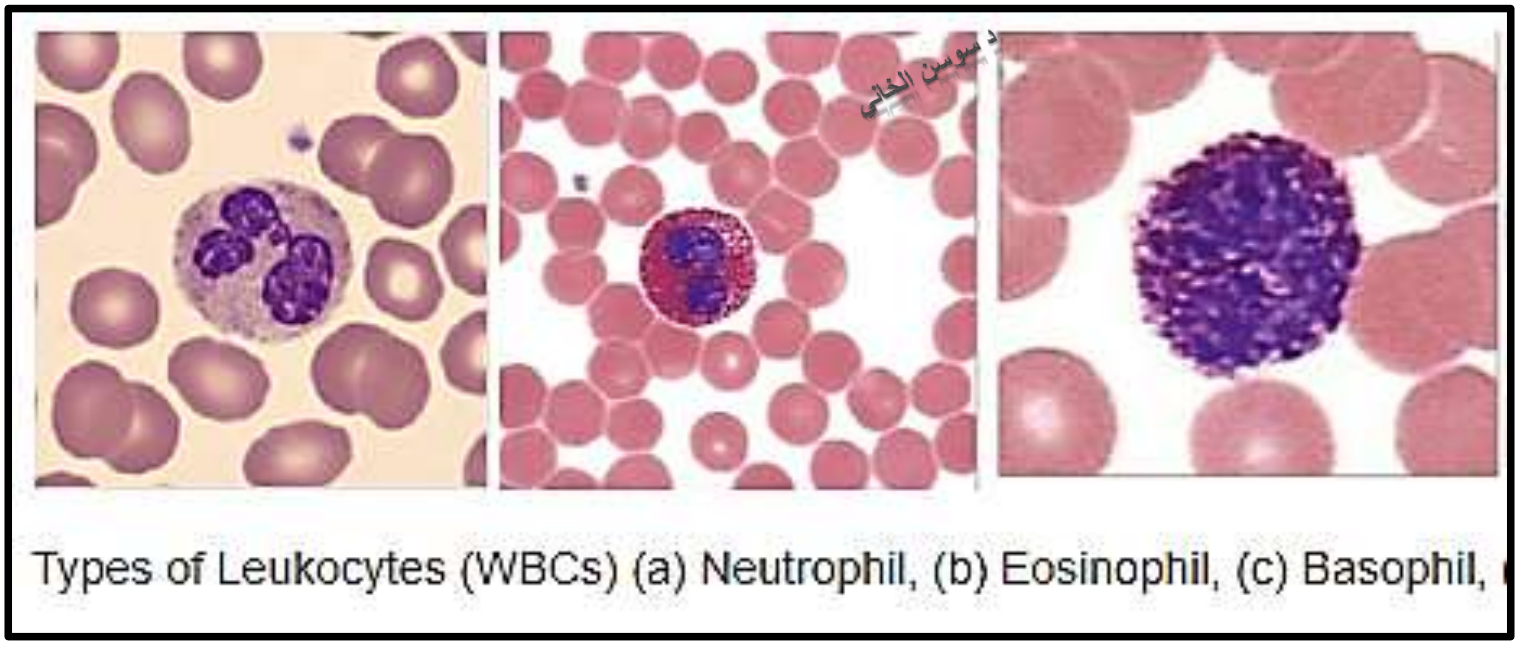
يمكن تلخيص تطور السلسلة المتحبحبة بالمراحل التالية

- المرحلة الأولى الارومة النخاعية myeloblast
- المرحلة الثانية ماقبل الخلية النخاعية promyelocyte (او طليعة الخلية النخاعية)
- المرحلة الثالثة الخلية النخاعية myelocyte
- المرحلة الرابعة سابقة الخلية النخاعية meta myelocyte
- المرحلة الاخيرة الكريات البيض متعددة النوى leucocytes poly morphonuclear

د سوسن الخاني

بدء من المرحلة الثانية تبدأ النويات بالاختفاء وتبدأ الخلايا المختلفة بالتمايز الى ثلاثة أنماط معتدلات neutrophils حمضات eosinophiles اسسات basophiles ، في المرحلة الثالثة يبدأ التلون الحامضي بالظهور ويزداد التحبب ، في المرحلة الرابعة يبدأ حجم النواة بالتقلص وتكتسب الخلية القدرة على الحركة حيث تستطيع الوصول الى الجيوب الدموية الموجودة بأطراف نقي العظام وتأخذ **النواة** بالتحول الى الشكل العصوي ثم شكل الحدوة ثم تأخذ بالتفصص ومن ثم تهاجر الى الدوران حيث تبقى ثمان ساعات (يزداد عندها عدد الفصوص) تهاجر بعد ذلك الى مختلف الانسجة وتعيش مدة 2-4 أيام ثم تموت أي ان عمرها قصير لانها يجب ان تكون فتية ونشيطة كي تستطيع مهاجمة الاجسام الغريبة (مثل الجراثيم)

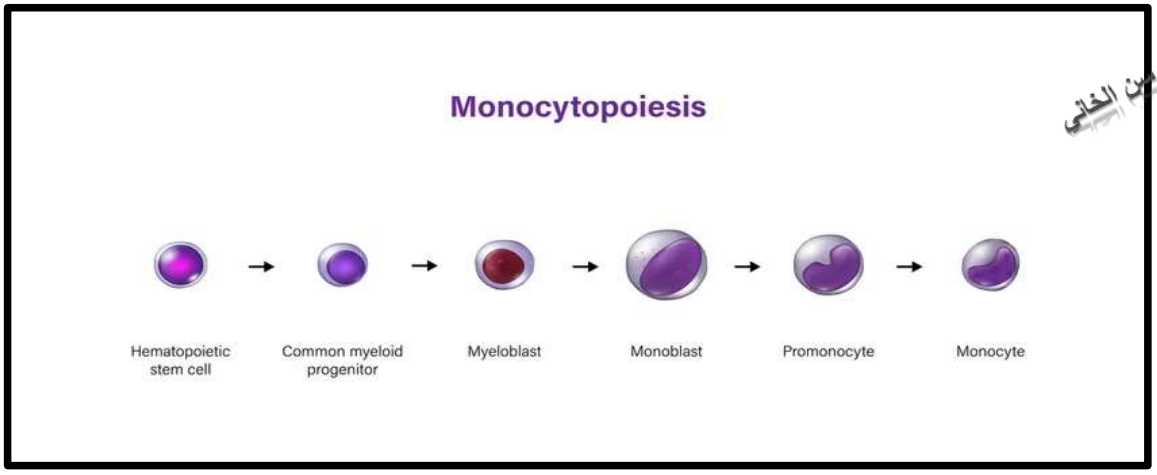


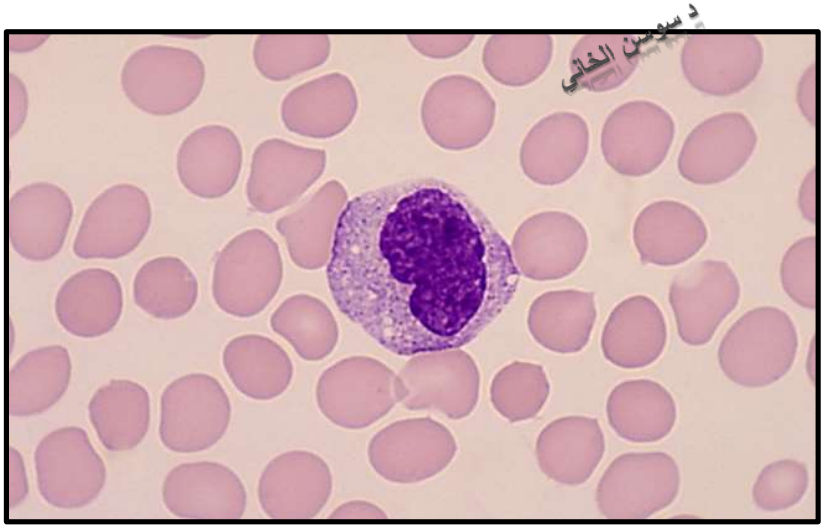


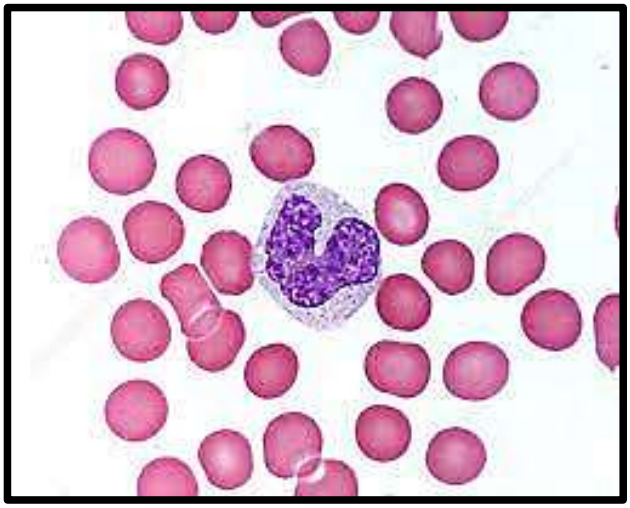
Types of Leukocytes (WBCs) (a) Neutrophil, (b) Eosinophil, (c) Basophil,

رابعا تطور السلسلة الوحيدة monocytopoiesis :

- تنشأ خلايا السلسلة الوحيدة من الارومة النخاعية myeloblast يتشكل فيما بعد الارومة الوحيدة monoblast والتي يتشكل منها الخلية ماقبل الوحيدة promonocyte (او طليعة الخلية الوحيدة) ومن ثم تتشكل الخلية الوحيدة monocyte التي تتواجد في الدوران ، ومنها ما يتواجد في الانسجة حيث يطلق عليها ضمن الانسجة عدة تسميات حسب نوع العضو فمثلا في الكبد تدعى خلايا كوبفر ، وتدعى ماكروفاج macrophage أي البالعة الكبيرة ضمن عدة انسجة مثل الرئتين
- الوحيدات هي اكبر الخلايا في الدم المحيطي قادرة على الحركة تحوي نواة وحيدة كبيرة تشبه حبة الفاصوليا







الخلية الوحيدة monocyte

خامسا تطور السلسلة اللمفاوية lymphocytosis:

حسب الحجم يوجد نوعين للمفاويات هما اللمفاويات الصغيرة (تشتق منها اللمفاويات البائية والتائية) واللمفاويات الكبيرة

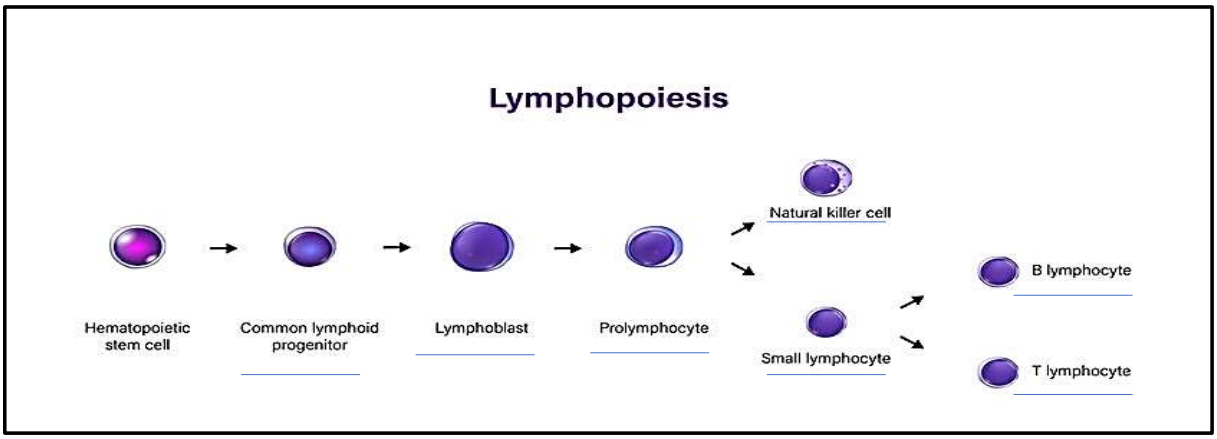
- مناعيا يوجد اربع أنواع للمفاويات هي اللمفاويات التائية، اللمفاويات البائية ، اللمفاويات الطبيعية القاتلة NK ، اللمفاويات التغصنية
- تنشأ اللمفاويات في المرحلة الجنينية :

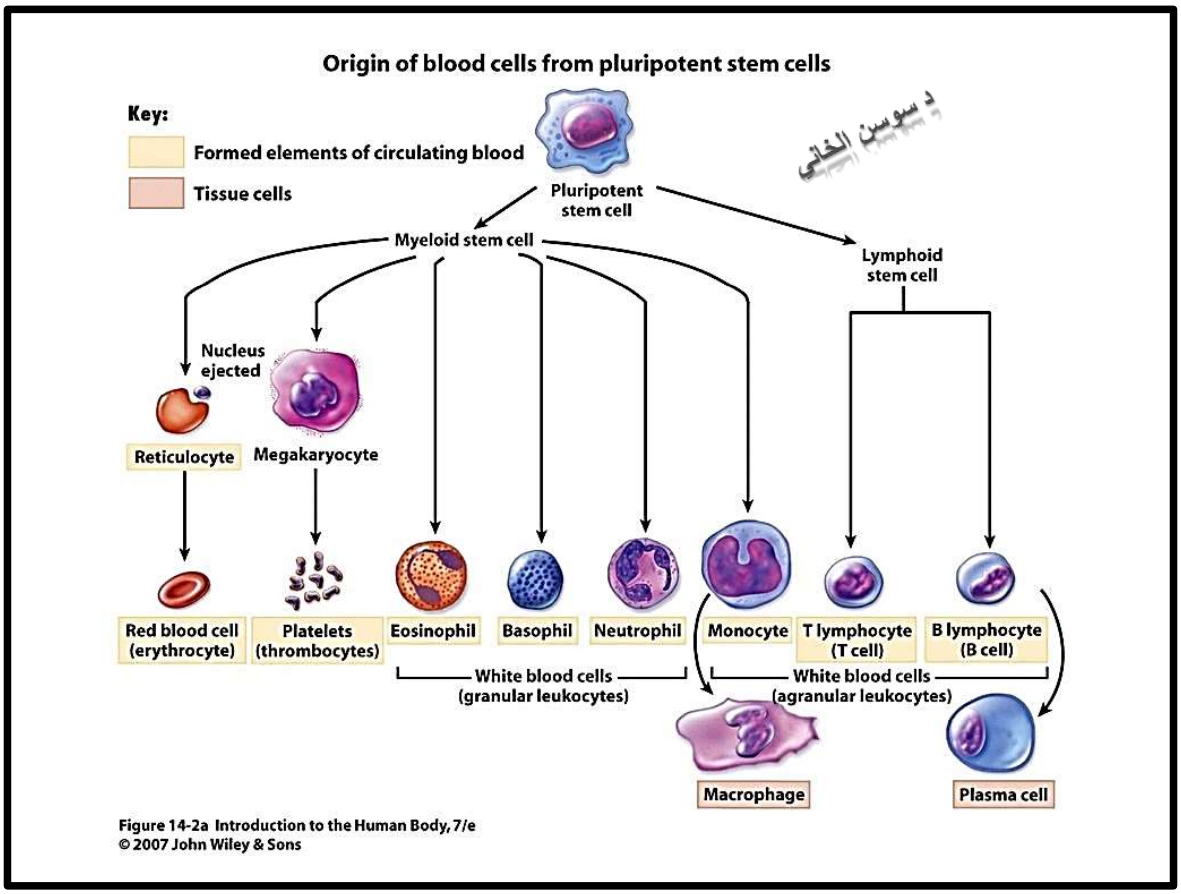
- كريات بيض من منشأ سعتري (thymus gland) اللمفاويات التائية تنشأ من الغدة السعترية
- كريات بيض تنشأ من النسيج اللمفاوي المحيط بالامعاء (يدعى لويحات او لطخات باير peyers patches) اللمفاويات البائية

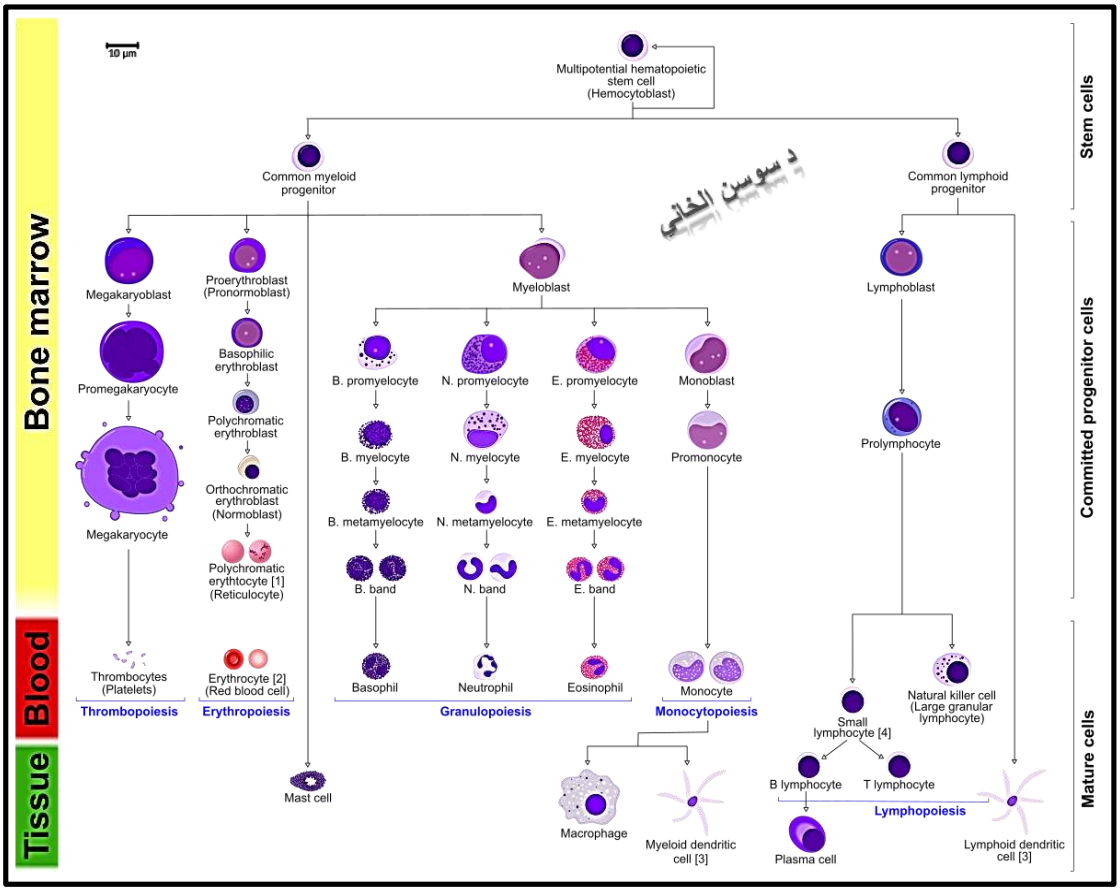
تنشأ اللمفاويات بعد الولادة من نقي العظم :

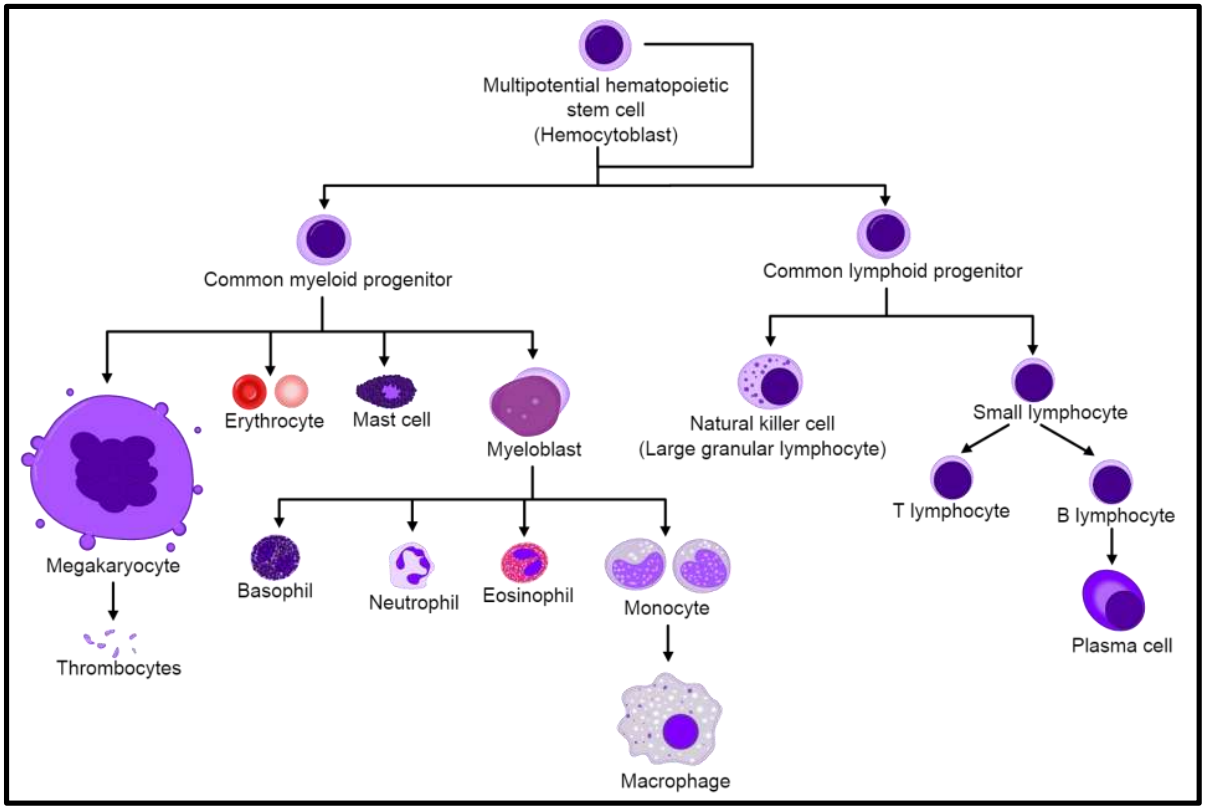
- من الخلية الجذعية اللمفاوية (السلف اللمفاوي) (اللمفاويات التائية ، اللمفاويات البائية ، NK)

د سوسن الخاني






Bone marrow
Blood
Tissue
10 µm
Multipotential hematopoietic stem cell (Hemocytoblast)
Common myeloid progenitor
Common lymphoid progenitor
Megakaryoblast
Promegakaryocyte
Megakaryocyte
Thrombocytes (Platelets)
Thrombopoiesis
Proerythroblast (Pronormoblast)
Basophilic erythroblast
Polychromatic erythroblast
Orthochromatic erythroblast (Normoblast)
Polychromatic erythtocyte [1] (Reticulocyte)
Erythrocyte [2] (Red blood cell)
Erythropoiesis
Mast cell
Myeloblast
B. promyelocyte
B. myelocyte
B. metamyelocyte
B. band
Basophil
N. promyelocyte
N. myelocyte
N. metamyelocyte
N. band
Neutrophil
E. promyelocyte
E. myelocyte
E. metamyelocyte
E. band
Eosinophil
Granulopoiesis
Monoblast
Promonocyte
Monocyte
Monocytopoiesis
Macrophage
Myeloid dendritic cell [3]
Lymphoblast
Prolymphocyte
Small lymphocyte [4]
B lymphocyte
T lymphocyte
Lymphopoiesis
Plasma cell
Natural killer cell (Large granular lymphocyte)
Lymphoid dendritic cell [3]
Stem cells
Committed progenitor cells
Mature cells


Multipotential hematopoietic stem cell (Hemocytoblast)
Common myeloid progenitor
Common lymphoid progenitor
Megakaryocyte
Thrombocytes
Erythrocyte
Mast cell
Myeloblast
Basophil
Neutrophil
Eosinophil
Monocyte
Macrophage
Natural killer cell (Large granular lymphocyte)
Small lymphocyte
T lymphocyte
B lymphocyte
Plasma cell

أولا: الكريات الحمر
Red blood cells
(RBC)

د سوسن الخاني

1- الشكل والبنية والاستقلاب :

- الكرية الحمراء الناضجة **هي** خلية (مجازا) لاتحوي نواة ، لها **شكل** عدسة مقعرة الوجهين وبعد التلوين بملونات رومانوفسكي (غيمزا او رايت) تبدو بشكل قرص ذي كثافة بالمحيط ولون باهت في الوسط نظرا لكونها اكثر ثخانة في الأطراف منها في المركز وطبعا هذا الشكل يعطي للكرية الحمراء ميزات عديدة لدى مرورها عبر الاوعية الشعرية ، كما ان الهيموغلوبين يتركز في اطراف الكرية على عكس مركزها الذي يكون فقير به وبذلك تبدو الكرية ذات اطراف اكثر كثافة من المركز

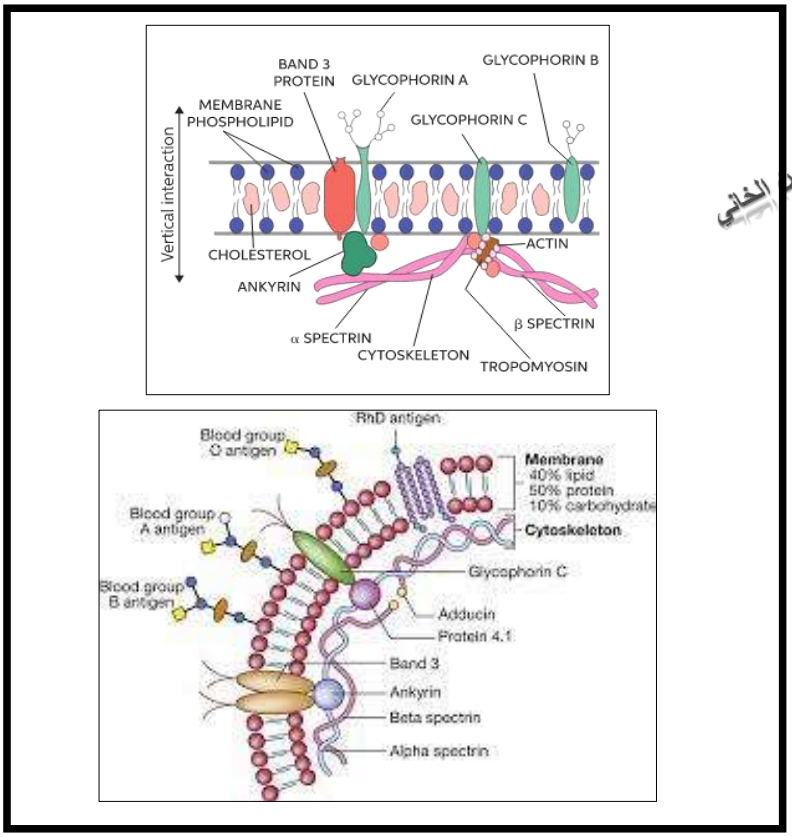
د سوسن الخاني

- عند النظر الى مقطع الكرية الحمراء يلاحظ ان **غشاءها** (غشاء نصف نفوذ) مزود بثقوب صغيرة جدا تسمح بتبادل المركبات الموجودة في المصورة الدموية مع مكونات الوسط داخل الخلوي ، اهم المكونات التي تتدخل في تركيب الغشاء هي الشحوم والبروتينات والسكريات :

- **الشحوم :** تؤلف **40%** من التركيب الكيميائي للغشاء واهم هذه الشحوم هي الشحوم الفسفورية و الكوليسترول بالإضافة الى كمية قليلة من الحموض الدسمة الحرة

- **البروتينات :** وتشكل نسبة **50%** من التركيب الكيميائي للغشاء وهي تصنف ضمن مجموعتين الأولى بروتينات داخلية تتواجد داخل الورقتين المؤلفة للغشاء ، ثانيا بروتينات خارجية تتواجد خارج الورقتين وتشكل غلاف الهيكل البروتيني وتلعب دور في إعطاء الكرية شكلها ومن اهم ما يكونها بروتين السبكترين spectren

- **السكريات :** وتشكل نسبة **10%** من تركيب الغشاء وتتوضع على السطح الخارجي للغشاء (تشكل البروتينات السكرية مستضدات الزمر الدموية)



التركيب الكيميائي لغشاء الكرية الحمراء الطبيعية

- توجد **داخل الكرية** سيتوبلازما حاوية على شبكة من البروتين تحوي **الانزيمات** والشوارد الهامة للقيام بوظائف الكرية الحمراء المختلفة
- ان **الصفة الأساسية** للكريات الحمراء هي مرونة شكلها elasticity التي تجعلها قادرة على النفوذ من الاوعية الشعرية وقادرة على تحمل التغيرات الشكلية التي يفرضها عليها الطحال اثناء عملية فحصها ، في بعض الحالات المرضية تفقد الكرية الحمراء مرونتها وتتصلب وتصبح اكثر عرضة للتخرب والانحلال بتأثير العوامل المختلفة
- **الاستقلاب داخل الكرية الحمراء :** ان الوظيفة الأساسية للكريات الحمراء هي نقل الاوكسجين عن طريق الهيموغلوبين ، ان ما يساعد الكرية الحمراء على أداء وظائفها هو احتواء هيولاها على القليل من البروتينات والانزيمات والشوارد والاملاح المعدنية اللازمة لبقاء الخلية حية حيث تستطيع توليد الطاقة ATP اللازمة لأداء وظائفها وذلك نتيجة تحلل السكر ، إن الكرية الحمراء غير حاوية على نواة وبالتالي غير قادرة على انتاج البروتينات وينحصر الاستقلاب فيها على العمليات التالية :

A- **تحرير الطاقة اللازمة من استقلاب الغلوكوز :** غلوكوز > غلوكوز 6 فوسفات > حلقة بنتوز فوسفات (ينتج عنها **NADPH**) > بيروفات > لاكتات + **ATP** يتدخل في هذا الاستقلاب نحو 20 انزيم ، ان نقص بعض او احد هذه الانزيمات يؤدي الى نقص الطاقة المتولدة ونقص في القدرة المرجعة المتحررة اهم الانزيمات التي تلعب دورا في هذا الاستقلاب : غلوكوز 6 فوسفات ديسهيدروجيناز G6PD (عوزه يسبب مرض الفوال) ، فوسفوتريوز إيزوميراز ، بيروفات كيناز وغيرها

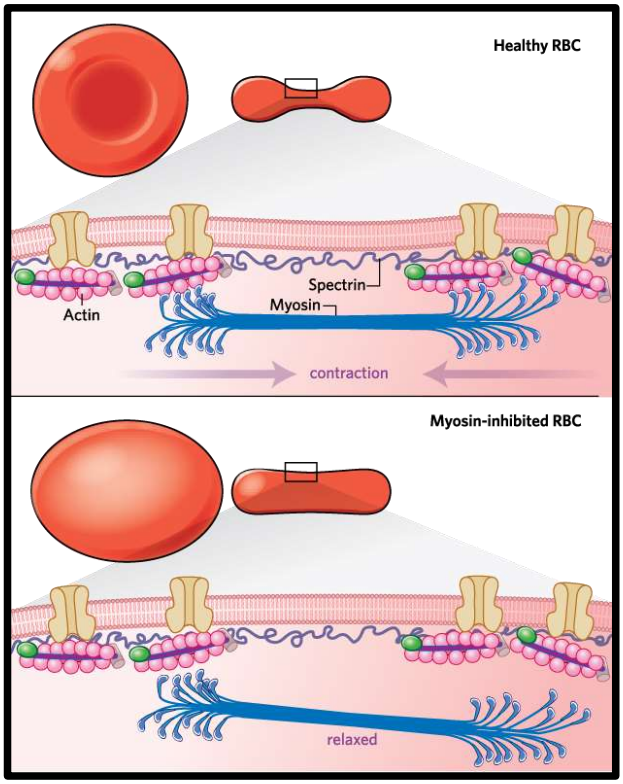
B- **استخدام القدرة المرجعة لمركب NADPH (نيكوتين اميد دي فوسفات المهدرج) الناتج من تحلل الغلوكوز :**

1- للتخلص من الماء الاوكسيجيني (يتشكل نتيجة عمليات الاكسدة) بوجود انزيم الكاتالاز (يحتاج NADPH) وبالتالي حماية غشاء الكرية الحمراء من التأكسد والتخرب

2- من اجل تحويل الميتهيموغلوبين (Fe+3) الى هيموغلوبين (Fe+2) (الهيموغلوبين الفعال)

3- من اجل تبادل الشوارد (بيكربونات ، كلور ، الصوديوم ، البوتاسيوم) للمحافظة على حياة الكرية الحمراء (وبالتالي غياب NADPH يؤدي الى قصر عمر الكرية الحمراء)

4- ارجاع مركب الغلوتاتيون ، الذي يتأكسد بدلا من سطح الكرية الحمراء وهذا يلعب دورا في حماية سطح الكرية من الاكسدة الذاتية (حيث غياب NADPH يسبب نقص في عملية ارجاع الغلوتاتيون (أي يبقى مركب الغلوتاتيون مؤكسد) وبالتالي غياب الحماية من المؤكسدات حيث يتأكسد سطح الكرية الحمراء لغياب مركب الغلوتاتيون المُرجع)



في بعض الحالات المرضية تفقد الكرية الحمراء مرونتها وتتصلب وتصبح اكثر عرضة للتخرب والانحلال

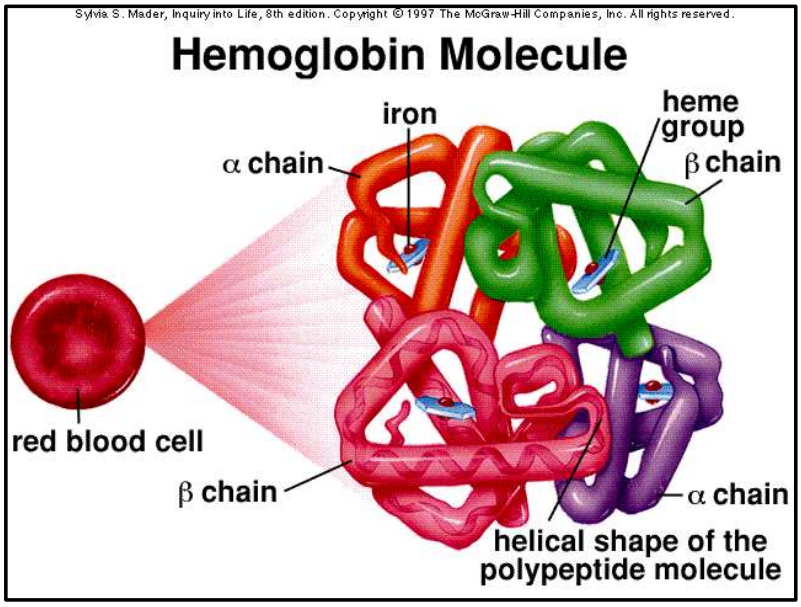
2- تركيب الخضاب (Hb) Haemogloblin Synthesis :

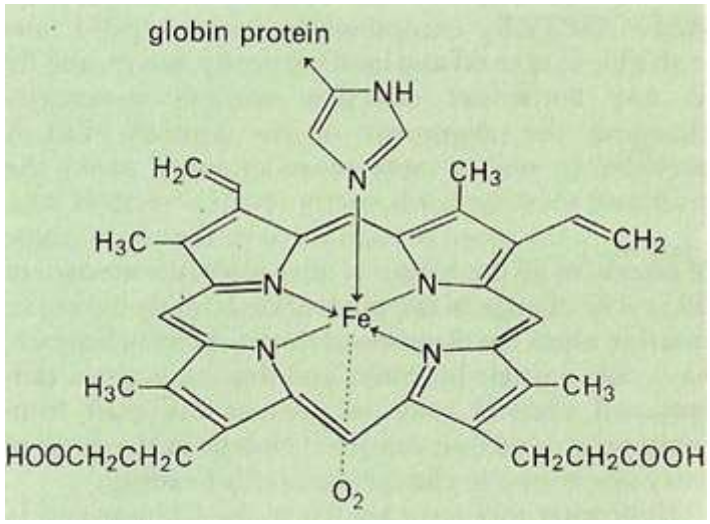
- ✓ إن الوظيفة الأساسية للخضاب في الكريات الحمر هي حمل الأوكسجين من الرئتين إلى النسج وحمل ثاني أوكسيد الكربون من النسج إلى الرئتين
- ✓ يتألف الخضاب بشكل عام من مادة بروتينية هي الغلوبين (يوجد اربع أنواع من سلاسلا الغلوبين هي الفا ، بيتا ، غاما ، دلتا) ومن الهيم (بورفيرين حديدي) المؤلف من اربع حلقات بيرول متحدة مع الحديد عبر ازوت حلقات البيرول ، يرتبط الهيم مع الغلوبين بواسطة الايميدازول التابع للحمض الاميني الهستيدين.وبشكل متقابل مع الاوكسجين .
- ✓ ويتألف جزيء الخضاب الطبيعي (وزنه الجزيئي 68000) لدى البالغ من سلسلتي الفا وسلسلتي بيتا ، وتتكون السلسلة الفا من 141 حمض اميني، في حين تتكون السلسلة بيتا من 146 حمض أميني. يؤلف الخضاب A (الخضاب A1) قرابة 97% من الخضاب لدى البالغ، وهناك نوعان آخران من الخضاب؛ الأول هو الخضاب A2 المؤلف من سلسلتين الفا وسلسلتين دلتا ، ويكون 1.5-3% من الخضاب لدى البالغ، والثاني هو الخضاب الجنيني F المؤلف من سلسلتين الفا وسلسلتين غاما، ويكون أقل من 1٪ من الخضاب لدى البالغ ، اما عند الاجنة فيشكل الخضاب F 50-80% من الخضاب أي انه الخضاب الرئيسي عند حديثي الولادة وكلما تقدم العمر انخفض نسبة الخضاب F ويصبح بحدوده الدنيا بعمر 6-7 سنوات

د سوسن الخاني

- ✓ ان ذرة الحديد ضرورية للارتباط مع CO2 او O2 اما سلاسل الغلوبين فتؤمن مايشبه غيمة الكترونية حول الحلقة البيرولية التي تحوي ذرة الحديد وذلك لتأمين الشكل الأمثل لتبادل الغازات أي ان الحديد هو الوسيط التنفسي ولكن الغيمة الالكترونية هي التي تجعله كفؤ للقيام بوظيفته ، وان الطفرات التي تؤدي لتغير الحموض الامينية المكونة للغلوبين ستؤدي الى تغير الوظيفة الفيزيائية وبالتالي تغير في قدرة الحديد على التبادل الغازي وهذا مايشاهد ببعض فاقات الدم مثال فقر الدم المنجلي (تشكل الخضاب S)
- ✓ قد يزداد الخضاب F في بعض الحالات المرضية حيث ان حدوث مشكلة كيفية او كمية في الخضاب A سيؤدي الى زيادة الخضاب F كما هو الحال في مرضى التالاسيميا (خلل كمي في الخضاب) ومرضى فقر الدم المنجلي (خلل كيفي في الخضاب) ولذلك يعد وجود الخضاب F بنسبة غير طبيعية مؤشرا الى وجود مشاكل وراثية (غالبا) في الخضاب

Sylvia S. Mader, Inquiry into Life, 8th edition. Copyright © 1997 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.





Heme structure

3- وظائف الخضاب: Haemoglobin function

- المهمة الأساسية للخضاب هي حمل الاوكسجين من الاسناخ الرئوية ونقله للانسجة ونقل غاز ثاني أوكسيد الكربون من الانسجة الى الاسناخ الرئوية حيث يخرج مع هواء الزفير (1غ من الخضاب ينقل 1.34 مل من الازكسجين) وتتعلق قدرة الهيموغلوبين بنقل الاوكسجين بعدة عوامل هي :

1- ضغط الغازات النسبي بالانسجة : الهيموغلوبين المحمل بالاوكسجين (الاوكسي هيموغلوبين) عند وصوله الى الانسجة يتحول الى مادة مرجعة وبوجود ال CO2 يتشكل مركب كربوكسي هيموغلوبين ويتم تسريع هذا التفاعل بوجود انزيم كاربونيك انهيدراز

في الرئتين يكون ضغط CO2 في محيط الكريات الحمراء اقل منه في داخلها فيخرج CO2 ويدخل الاوكسجين اما في مستوى الانسجة يكون ضغط ال CO2 اعلى في محيط الكرية فيدخل ليخرج الاوكسجين

2- PH : ان تثبيت الاوكسجين على الهيموغلوبين يتبع قاعدة بور Bohr effect التي تقول ان الاوكسجين يتحرر من الهيموغلوبين اكثر كلما كان ال PH منخفضا اكثر (أي تنخفض القدرة على تثبيت الاوكسجين ضمن الهيموغلوبين) ففي حالات احمضاض الدم (داء السكري ، مشاكل تنفسية ....) تكون قدرة الاوكسجين على التبادل اقل (أي يلاحظ صعوبة في التنفس)

د سوسن الخاني

3- الحرارة : والتي تكون ثابتة في الجسم فلا تشكل مشكلة

- تشكيل الوقاء : ان معظم جزيئات CO2 (85%) الداخلة الى الكرية الحمراء تنتقل مع الكرية الحمراء بشكل نظام وقاء البيكاربونات bicarbonate buffer system حيث ان جزيئة ال CO2 الداخلة الى الكرية الحمراء تتحول بواسطة انزيم كاربونيك انهيدراز (المتواجد داخل الكرية الحمراء) بوجود الماء الى حمض الكربونيك H2Co3 الذي يتفكك الى شاردة بيكاربونات وشاردة H (الوقاء بيكاربونات وحمض كربونيك) ،ان شاردة البيكاربونات تخرج من الكرية الحمراء (على طول مسارها عبر الاوعية الدموية الى الرئة) ليدخل محلها شاردة كلور ، وعند وصول الكرية الحمراء الى الرئة تعود شاردة البيكاربونات للدخول الى الكرية الحمراء بالتبادل مع شاردة كلور (الموجودة داخل الكرية الحمراء) حيث ترتبط شاردة البيكاربونات مع شاردة H المتواجدة ضمن الكرية بمساعدة انزيم كاربونيك انهيدراز ليتشكل حمض الكربونيك الذي يتفكك الى CO2 وماء ومن ثم يطرح ال CO2 مع الزفير ، ان العملية السابقة تحافظ عل PH الدم (أي ان CO2 لاينتقل بشكل جزيئة كاملة في الدم لانه يخفض PH الوسط)

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow \underset{\text{(carbonic acid)}}{H_2CO_3} \longleftrightarrow \underset{\text{(bicarbonate)}}{HCO_3} + H^+$$

4- استقلاب الخضاب :

✓ يجري **تكوين** الخضاب في المتقدرات (المايتوكندريا) ، والخطوة الرئيسة الواسمة لتكوينه هي تحويل الغليسين glycine وحمض السوكسنيك succinic acid إلى حمض دلتا أمينو لافيولينيك aminolaevulinic acid (ALA) ، ويعد الفيتامين B6 تميمة إنظيمية لهذا التفاعل الذي يتثبط بالهيم ويتحرض بالاريتروبيوتين، وينجم عن اجتماع سلسلتي دلتا ALA تكون حلقة البيرول (مولد البورفوبيلينوجين Porphobilinogen) وتتجمع هذه الحلقات في رباعيات فتتشكل البروتربورفيرينات protoporphyrins، ثم يتحد بروتوبورفيرين مع الحديد ليتشكل الهيم وفي النهاية ينضم الهيم إلى سلسلة الغلوبين لتكوين الهيموغلوبين.

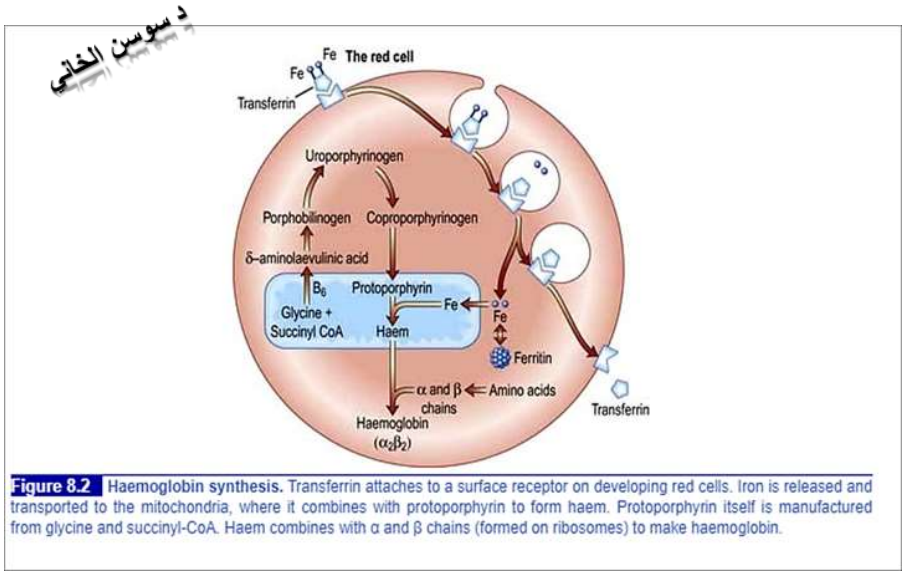
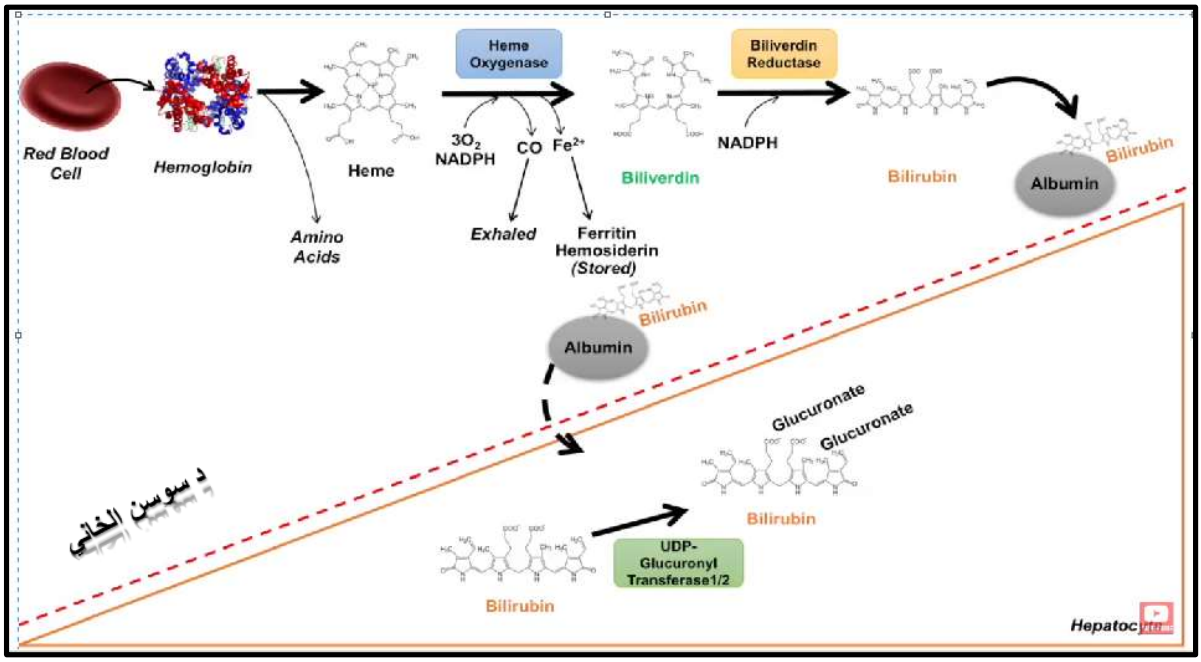
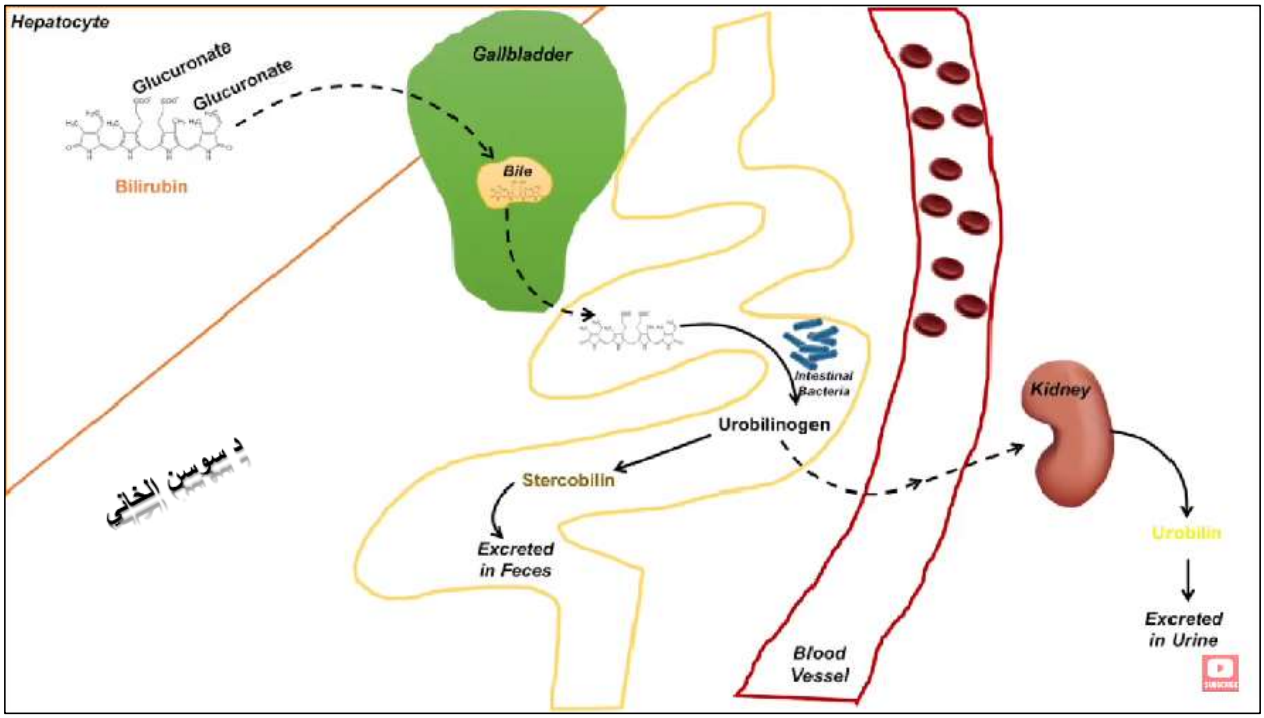


Figure 8.2 **Haemoglobin synthesis.** Transferrin attaches to a surface receptor on developing red cells. Iron is released and transported to the mitochondria, where it combines with protoporphyrin to form haem. Protoporphyrin itself is manufactured from glycine and succinyl-CoA. Haem combines with α and β chains (formed on ribosomes) to make haemoglobin.

✓ يجري **تخرب** الهيموغلوبين الناتج عن تحطم الكريات الحمراء في خلايا الجملة الشبكية البطانية حيث تحرر الغلوبين و تفصل الحديد ثم يتم فتح حلقة الهيم ليتشكل مركب يدعى البيليفيردين biliverdin الذي يُرجع الى بيلوروبين ، يرتبط البيلوروبين مع الالبومين في الدم مما يجعله غير منحل يتجه بعد ذلك الى الكبد حيث ينفك ارتباطه مع الالبومين ليرتبط مع حمض الغلوكورونيك مما يجعله منحلا ثم يطرح الى المرارة (العصارة الصفراء bile) حيث يتشكل مركب اوروبيلينوجين urobilinogen يتحول الى ستيركوبيلين stercobilin يطرح مع البراز ، يوجد جزء من مركب الاوروبيلينوجين يعاد امتصاصه الى الدم ليطرح مع البول بشكل مركب يدعى اوروبيلين urobilin





✓ واعتمادا على نوع البيلوربين المتراكم يحدد سبب حدوث **اليرقان** :

1- اليرقان الانسدادي او الاحتباسي حيث تكون المشكلة في المرارة والاقنية الصفراوية فيزداد البليروبين المنحل (المقترن مع حمض الغلوكوروني)

2- اليرقان الانحلالي : يحدث نتيجة انحلال الكريات الحمراء (كما في فاقات الدم الانحلالية) حيث يزداد البيلوربين المرتبط بالالبومين (يدعى أيضا بالبيلوروبين الغير مباشر).

د سوسن الخاني

3- اليرقان الناجم عن مشاكل في الكبد : حيث يكون الخلل في خلايا الكبد

5- تنظيم انتاج الكريات الحمراء :

ان عمر الكرية الحمراء هو 120 يوم كحد اقصى ، أي ان الكريات الحمراء في حالة تجدد مستمر وبالتالي اصطناع دائم للكريات الحمراء مما يقتضي وجود الية دقيقة لتنظيم هذا الإنتاج ومراقبته ، تتلخص العوامل التي تتدخل في تنظيم واصطناع الكريات الحمراء فيما يلي :

- **مقدار الاوكسجين في الدم والانسجة :** عندما يشعر الجسم بوجود نقص في الاوكسجين يرسل إشارة الى نقي العظام لزيادة اصطناع الكريات الحمراء أي ان نقص الاوكسجين يؤدي الى زيادة الكريات الحمراء كما في الحالات التالية :

د سوسن الخاني

- النزف بنوعيه الداخلي والخارجي حيث تنقص كمية الدم وبالتالي كمية الاوكسجين الواردة الى الانسجة
- في الأماكن المرتفعة ينقص ضغط الاوكسجين في الجو وينقص التبادل الغازي في الرئة وبالتالي كمية الاوكسجين التي تحملها الكريات الحمراء من الرئة وبالتالي فإن سكان المناطق العالية تكون نسبة الهيموغلوبين اعلى من سكان المناطق المنخفضة (سطح البحر مثلا)
- حالات التسمم بغاز CO (اول أكسيد الكربون) يتشكل هيموغلوبين عاجز عن تبادل الاوكسجين
- افات قلبية وعائية تعيق الدوران وتنقص كمية الاوكسجين الوارد الى الانسجة (حالات التدخين ، ضعف العضلة القلبية)

بالمقابل فإن زيادة الاوكسجين تؤدي لنقص كمية الكريات الحمراء المصنعة في نقي العظام كما يحصل في حالات نقل الدم حيث يزداد مقدار الاوكسجين

- **العامل المولد للكريات الحمراء hematopoietine** : وهو الاريثروبيوتين الذي يصنع في الكلية ويعمل على مستوى نقي العظام فيقوم بتحويل الاورومات الدموية النسيجية لتشكيل سلسلة كريات الدم الحمراء

- **تأثير الغدد الصم :**

- الغدد التناسلية تؤدي لانتاج نسبة معينة من الكريات الدموية وهذا مايفسر تغير عدد الكريات الحمراء بين الجنسين
- الغدة الدرقية وهي المسؤولة عن افراز التيروكسين الذي بدوره يزيد من عمليات الاستقلاب بشكل عام (حيث تزداد حاجة الخلايا للاوكسجين) وبالتالي زيادة انتاج الكريات الحمراء
- الغدة الكظرية تلغب مفرزاتها دورا هاما في انتاج الكريات الحمراء فمثلا يظهر على مرضى اديسون مظاهر فقر الدم ويؤدي حقن هؤلاء المرضى بالهرمون الكظري (ACTH) الى نقص اعراض فقر الدم والعودة الى الحالة الطبيعية

د سوسن الخاني

ملاحظة مرض اديسون هو قصور في افرازات قشر الكظر الناتج عن ضموره

- الغدة النخامية : المسؤولة عن تنظيم افرازات معظم الغدد في الجسم بما فيها الغدة الدرقية والكظرية ، وفي حال استئصال الغدة النخامية او الدرقية يحصل نقص كبير في عدد الكريات الدموية المتشكلة

❑ الطحال :

يعد الطحال غدة لمفاوية كبيرة ويشكل مستودع لكافة الخلايا الدموية وله أيضا دور في مراقبة تصنيع الكريات وذلك حسب الاليات التالية :

1- يقوم الطحال بتصنيع الكريات الدموية في الحالات المرضية وحالات العوز (بالإضافة الى دوره في التصنيع خلال المرحلة الجنينية)

2- يتدخل في عملية انضاج الكريات الحمراء واعطائها شكلها النهائي بممارسة الضغط عليها ، وفي حال استئصال الطحال تبدو الكريات الحمراء بشكل غير طبيعي مما يؤثر في وظيفتها وشكلها (تظهر خلايا هدفية وخلايا تحوي حبيبات حديدية)

د سوسن الخاني

3- يمكن ان نعتبر الطحال مركز فحص دوري للكريات الحمراء حيث كما قلنا يمارس ضغط فتتخرب الكريات الحمراء الهشة او الهرمة وتنجو الكريات السليمة وبذلك يتخلص من الكريات الغير صالحة للعمل والتي لا تتمتع بمرونة كافية (الخلايا الهرمة)

4- اختزان الدم يعتبر الطحال شبيه ببنك الدم حيث يختزن 60 مل من الدم وفي حالات العوز او النزف (الحالات الشديدة) يتقلص الطحال ويدفع الى الدوران كمية كبيرة من الخلايا الدموية لمحاولة تعويض ما بفقده الجسم ، وبالمقابل في حالات تضخم الطحال المرضية يمكن ان يحتجز كمية كبيرة من الخلايا الدموية مما يؤدي الى ظهور اعراض فقر الدم

5- تنظيم انطلاق الكريات الحمر من النقي حيث لوحظ ان استئصال الطحال يؤدي في البداية لزيادة الكريات الحمراء الخارجة من النقي وقد لوحظ ان الكريات الحمراء الخارجة غير ناضجة تماما ولهذا يعتقد ان الطحال يمارس دورا في تنظيم خروج الكريات الحمراء الناضجة فقط من النقي

6-المقادير السوية للكريات الحمر وتغيراتها الفيزيولوجية :

توجد تغيرات كبيرة في المقادير السوية للكريات الحمر عند الأشخاص الأصحاء. تتعلق هذه التغيرات بعاملين أساسين:

أولا: عمر المريض (الجدول 3)

ثانية - تموجات يومية خلال ساعات اليوم الواحد .هذه المقادير تختلف اختلافا بسيطا لا يُعبأ به خلال ساعات النهار ، فهي **أعلى قليلا في الصباح منها في المساء** فالهيموغلوبين إذا تمت معايرته عدة مرات في اليوم الواحد، عند شخص واحد ، نجد أن المقدار الصباحي قلما يزيد عن ١٪ عن مقداره المسائي

Measurement (units)	Men	Women
Hemoglobin (gm/dL)	13.6-17.5	12.0-16.0
Hematocrit (%)	40-54	37-47
Red cell count (106/µL)	4.5-6	4-5.5
Reticulocyte count (%)	0.2-2	
Mean cell volume (µm3) MCV	78-96	
Mean corpuscular hemoglobin (pg) MCH	28-32	
Mean corpuscular hemoglobin concentration (gm/dL) - MCHC	32-36	
RBC distribution width RDW	11.5-14.5	

د سوسن الخاني

الجدول (٣) يبين المقادير السوية للكريات الحمر والهيموغلوبين والهيماتوكريت والشبكيات عند الأسوياء.

7- بعض القيم والمشعرات الدموية:

يؤدي المخبر دورا أساسيا وهاما في تشخيص أمراض الدم المختلفة ومتابعة العلاج، وتقدير الإنذار. ومن هنا فإن علم أمراض الدم هو علم سريري ومخبري. سنلخص أهم الفحوص الدموية التي يمكن إجراؤها بشكل روتيني للوصول إلى تشخيص المرض، كما سنذكر القيم والمشعرات الدموية لدى الشخص السوي .تؤخذ عينات الدم من أجل الفحوص الدموية على مادة مانعة للتخثر، وقد وجد أن أفضل هذه المواد ال EDTA ، سترات الصوديوم، وأحيانا الهيبارين.

١ -تعداد الكريات الحمر :

د سوسن الخاني

يتم تعداد الكريات الحمر إما بشكل يدوي عن طريق تمديد العينة ووضع نقطة منها في عدادات خاصة توضع على المجهر وتدرس بالعين المجردة ونسبة الخطأ في هذه الطريقة عالية نوعا ما. أما بالشكل الحديث فيتم بدقة متناهية بالاعتماد على أجهزة آلية. وكذلك الأمر بالنسبة لتعداد الكريات البيض والصفيحات الدموية .

٢ -قياس الهيماتوكريت: وهو أسهل الفحوص الدموية وأكثرها دقة من الناحية العملية .

يعرف بأنه حجم الخلايا الحمر المضغوطة Packed cell Volume (PCV) إلى نسبة حجم الدم. ويقاس الهيماتوكريت باستعمال أنبوبة شعرية مملوءة بالدم، ثم نلحم أحد طرفيها ، وتثفل بمثفلة خاصة لمدة خمس دقائق.

د سوسن الخاني

٣- قياس الهيموغلوبين:

يقاس الهيموغلوبين إما يدويا أو آلية . وفي كلتا الحالتين تؤخذ كمية محددة من الدم وتوضع في محلول يفجر الخلايا ويحرر الهيموغلوبين الذي يتحول إلى ميتا هيموغلوبين يلون السائل بالأحمر (او بني) بحيث تقاس شدة اللون بمقياس الطيف الضوئي .Spectrophotometre

4- تعداد الشبكيات:

يحتاج تعداد الشبكيات إلى تلوينها بملون خاص يدعى أزرق الكريزيل اللماع الذي يؤدي لتلوين بقايا الرنا .RNA. **يشكل تعداد الشبكيات مشعرا دقيقا لوظيفة النقي** التي نعتمد عليه لتصنيف فقر الدم بين متجدد Regenerative و غير متجدد Aregenerative

تبلغ نسبة الشبكيات عند الكهول 0.2-2% من الكريات الحمر. وهي عند الولدان 2-6%. أما تعدادها المطلق فيبلغ 25-75 الف كرية /ملم3

5- المشعرات الدموية:

وتعرف أيضا بالمناسب الدموية Blood Indices ، ويمكن استخراجها من تعداد الكريات الحمر والهيموغلوبين والهيماتوكريت. وهي تفيد في تصنيف ووصف فاقات الدم المختلفة. أهم هذه المشعرات هي:

A-حجم الكرية الحمراء الوسطي Mean Cell Volume (MCV) : يحسب بتقسيم مقدار الهيماتوكريت (%) على عدد الكريات الحمر مقدرا بالمليون، ثم يضرب الناتج بعشرة. يبلغ ال MCV الطبيعي من 78-96 ميكرون مكعب أو فمتوليتر (fl) نطلق على الكرية الحمراء سوية الحجم Normocytic إذا كان ال MCV ضمن الحدود السوية، ونطلق عليها صغيرة الحجم Microcytic إذا كان أقل من الحدود السوية، و كبيرة الحجم Macrocytic إذا كان أكثر من الحدود السوية .

د سوسن الخاني

B- محتوى الكرية الوسطي من الهيموغلوبين Mean Cell Hemoglobin(MCH)

يحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدرا بال غ/دل على تعداد الكريات الحمر مقدرا بالمليون، ثم يضرب الناتج بعشرة. يبلغ ال MCH الطبيعي من 32-28 بيكوغرام (pg) و ترتبط قيمة MCH خطيا (غالبا) مع قيمة ال.MCV

C-تركيز هيموغلوبين الكرية الوسطي Mean Cell Hemoglobin Concentration(MCHC) :

يحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدرا بالغرام بال دل على مقدار الهيماتوكريت مقدرا بالنسبة المئوية ثم يضرب الناتج بمئة. يبلغ المقدار الطبيعي 36-32 % او غ/دل إذا كان الى MCHC ضمن الحدود السوية أطلق على الكريات الحمر سوية الصباغ .Normochromic أما إذا كان أقل من ذلك فإنها تسمى ناقصة الصباغ.Hypochromic ، اكثر من ذلك تسمى زائدة الصباغ hyperchromic

د سوسن الخاني	الطفل	الوليد	المرأة	الرجل
الكريات الحمر ١٠×١ ١٢	٤ – ٣.٢	٦ – ٥.٥	٤.٥–٤	٥.٩–٤.٥
الهيماتوكريت ٪	٤٠ – ٣٢	٦٤– ٥٠	٤٥–٣٧	٥٢–٤٠
الهيموغلوبين غ/دل	١٣ –١٠	١٩.٥–١٤	١٦–١٢	١٨–١٤
الكريات البيض ١٠×١ ٩	١١ – ٥	٢٥–١٢	١٠–٤	١٠–٤
الصفيحات ١٠×١ ٩	٤٠٠–١٥٠	٤٠٠–١٥٠	٤٠٠–١٥٠	٤٠٠–١٥٠

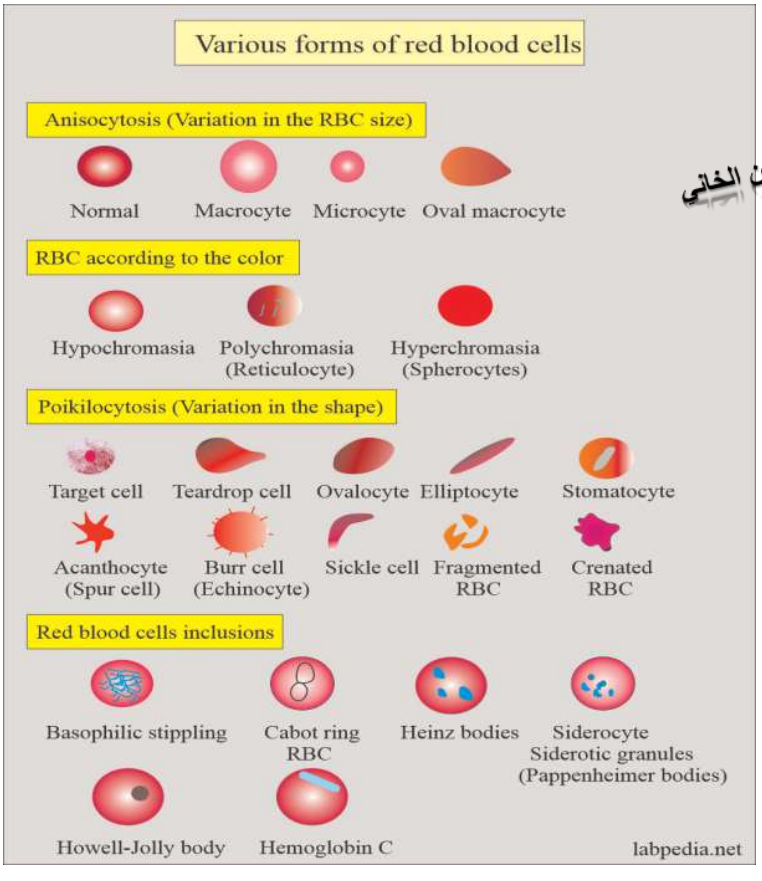
الجدول (٣) الحدود السوية لبعض القيم الدموية

6- دراسة الكريات الحمر على اللطاخة الدموية:

- تعتبر دراسة اللطاخة الدموية Blood film من أهم الأختبارات التي نجريها لدراسة أمراض الدم، حيث نقوم **بمد نقطة من الدم** على شريحة زجاجية نظيفة ثم نلونها بأحد الملونات المعروفة كملون غيمزا أو ملون رايت .
- **تفيد** اللطاخة الدموية في دراسة أشكال الكريات الحمر والبيض وكذلك الصفيحات الدموية . وسنتطرق هنا إلى ما يتعلق بالكريات الحمر فقط.
- **الشكل السوي** للكرية الحمراء : عبارة عن قرص مقعر الوجهين قطرها تقريبا 7-9 ميكرون ليس لها نواة ، ثخانتها 1 ميكرون وتزداد الثخانة من المركز الى المحيط حيث تصبح ثخانة حوافها 2.5 ميكرون ، والكريات الحمراء ولوعة للايوزين مما يكسبها اللون الأحمر ، وتزداد شدة اللون من المركز نحو المحيط بسبب شكلها المقعر الوجهين حيث ينعدم اللون تقريبا في المركز فيكون ذو لون باهت ويشكل المركز 1/3 قطر الكرية الحمراء

د سوسن الخاني

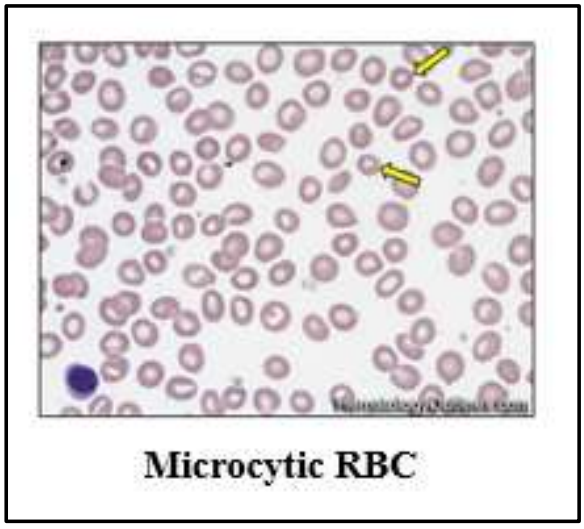
- الاشكال **الغير سوية** للكريات الحمراء:(تتضمن اربع حالات: اختلاف في الحجم، اختلاف في الصباغ، اختلاف في الشكل، اختلاف في المشتملات او المكتنفات) .

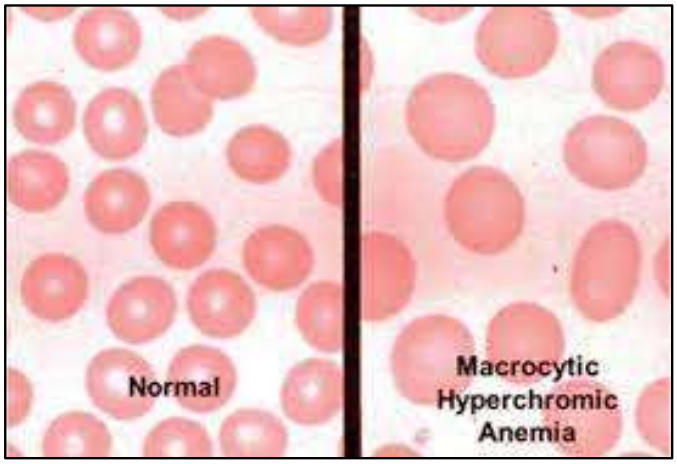


د سوسن الخاني

أ- تفاوت حجم الكريات Anisocytosis :

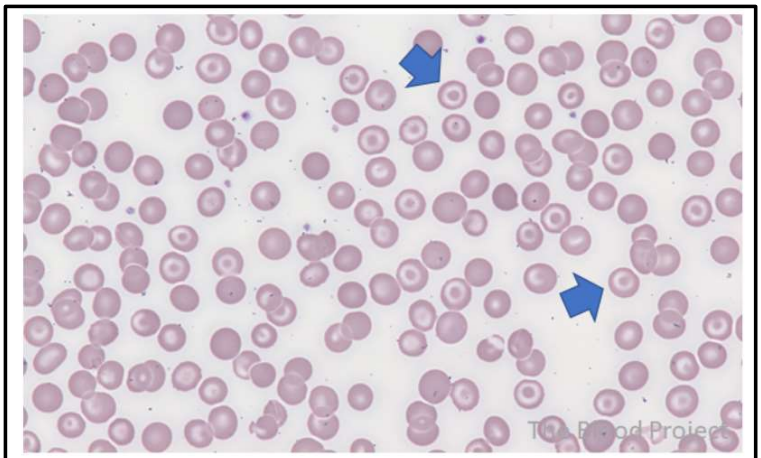
وهو يعني وجود فروق كبيرة في حجم الكريات الحمر ، فبعضها يبدو صغير الحجم Microcytic ، وبعضها كبيرة Macrocytic وقد تكون هناك نسبة من الخلايا السوية الحجم Normocytic يدل تفاوت حجم الكريات على اضطراب دموي، ولكنه غير نوعي لمرض دموي.





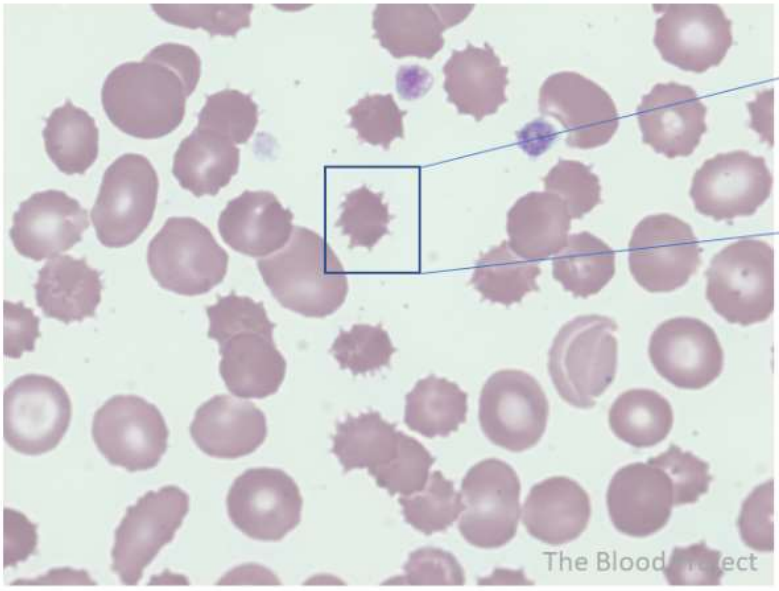
ب - عدم انتظام الشكل Poikilocytosis :

ونقصد بذلك وجود اختلاف كبير في شكل الكريات الحمر فبعضها يبدو مكسرا وبعضها الآخر يأخذ شكل الإجاص وبعضها يكون متطاولا، يلاحظ هذا الشذوذ في العديد من أمراض الدم ، ولكنه لايدل على مرض دموي بعينه. سنذكر بعض الأمثلة :



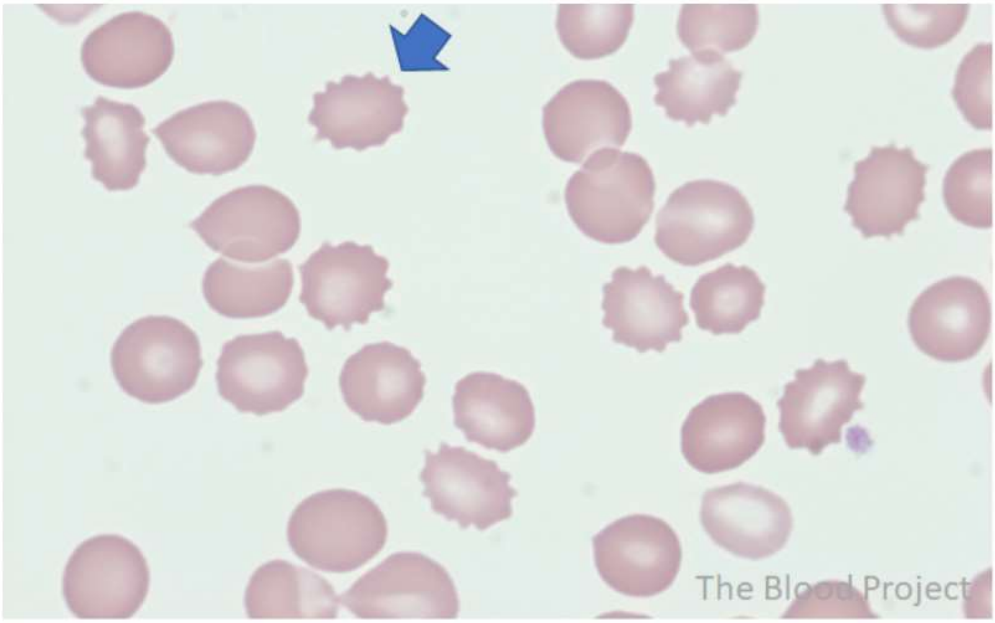
Multiple target cells (some examples are shown with an arrow) in a 56-year-old woman with cirrhosis. Target cells have the appearance of a bull's eye with dark central zone of hemoglobin surrounded by relative pallor and then a peripheral rim of hemoglobin (50x).

الكريات الهدفية target cell :هي كريات حمر رقيقة تتصف بوجود الهيموغلوبين في مركزها بحيث يحل محل الشحوب المركزي، توجد نسبة قليلة جدا من هذه الخلايا عند الشخص السوي، إذ إن كثرتها تدل على بعض فاقات الدم كالتلاسيمية وفقر الدم المنجلي. تشاهد هذه الخلايا بعد استئصال الطحال. كما تشاهد ايضا عند نقص الحديد وفي امراض الكبد



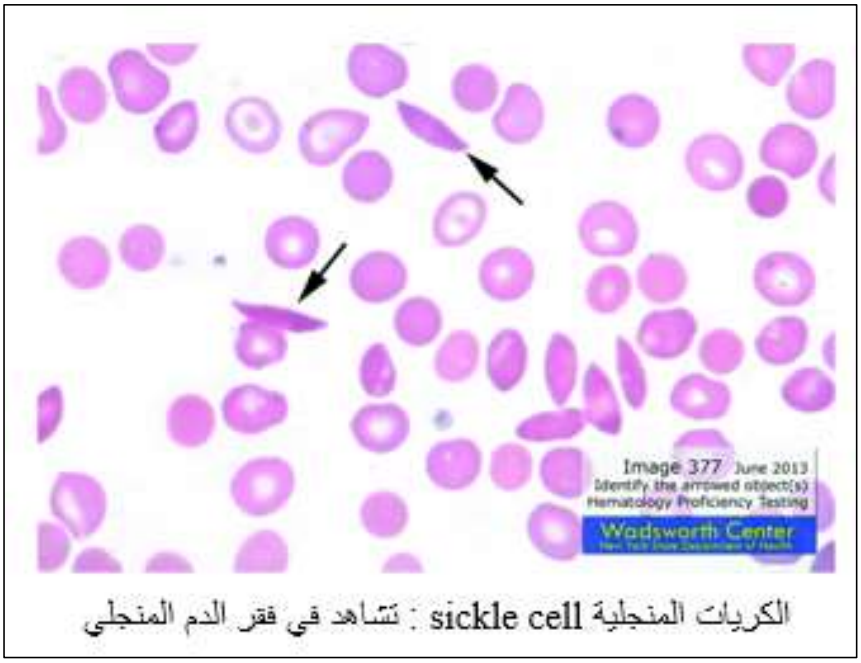
Multiple acanthocytes (one shown in square and magnified in inset) in a 77-year-old man with alcoholic cirrhosis. Note the thorn-like projections of variable size/length/thickness, the uneven distance between projections, and the absence of central pallor (100x, oil).

الكريات الشائكة (الكريات المهمازية) acanthocyte تشاهد في بعض الامراض الكبدية



Burr cells (one shown with arrow) in a 67-year-old woman with chronic kidney disease. Note the short, blunt projections distributed evenly around the circumference of the cell, and the retention of some central pallor (100x, oil).

الكريات المسننة crenated cell: تشاهد في بعض الامراض الكلية المزمنة ، كما تشاهد في حال عدم الفحص السريع لعينة الدم (خلال ساعة)



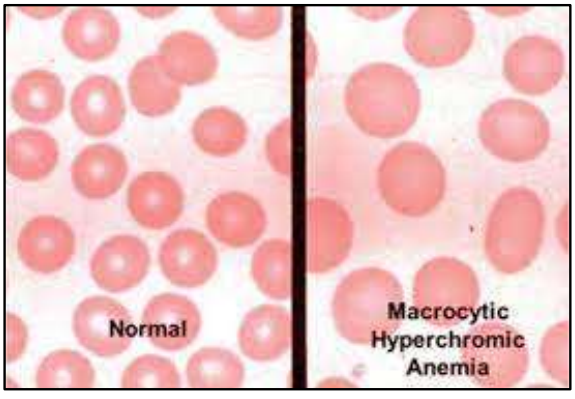
الكريات المنجلية sickle cell : تشاهد في فقر الدم المنجلي

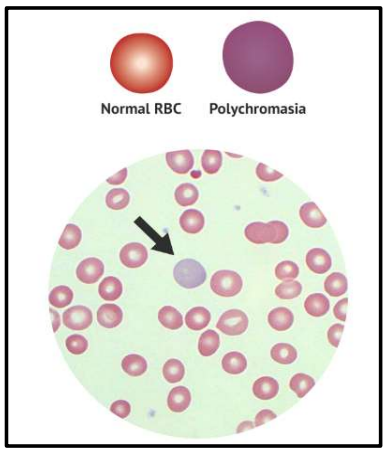
ج نقص الصباغ Hypochromia :

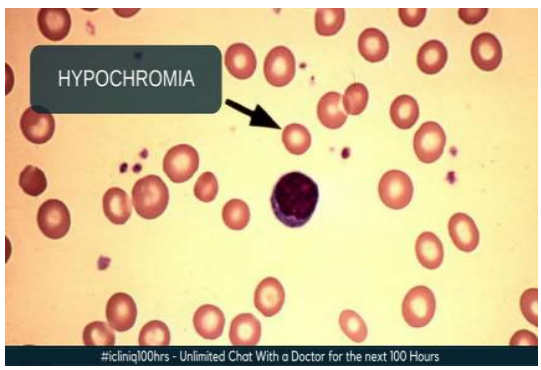
يصطبغ محيط الكرية الحمراء بشدة بسبب شكلها المقعر الوجهين، ويكون مركزها شاحبا ولا يتجاوز قطر هذا الشحوب المركزي ، ثلث قطر الكرية، وهنا ندعوها سوية الصباغ Normochromic أما إذا اتسع الشحوب ونقص الهيموغلوبين تصبح الكرية ناقصة الصباغ، وهذا مانراه في فقر الدم بعوز الحديد، وفي بعض الحالات الأخرى تأخذ الكرية الحمراء شكل حلقة رقيقة محيطية بسبب نقص الصباغ الشديد (الخلية الخاتمية Annulocyte = Ring Cell)

د سوسن الخاني

د- تعداد الاصطباغ أو الحؤول اللوني Polychromsia : وهذا يعني وجود خلايا حمراء في مراحل مختلفة من التطور ، فالخلايا الكاملة النمو يكون قد تم تكون الهيموغلوبين فيها ، وبالتالي تأخذ اللون الوردي الفاتح على اللطاخة الملونة أما الخلايا التي توجد في مراحل مبكرة من النمو فهيولاها تأخذ اللون الأزرق وما بين المرحلتين هناك تفاوت باللون حسب مرحلة النضج والتطور، توجد هذه الخلايا بالدم المحيطي بنسبة 0.2- 2%، وزيادتها تدل على فرط نشاط نقي العظم، وهذا مانراه في النزوف الحادة و فرط انحلال الدم.

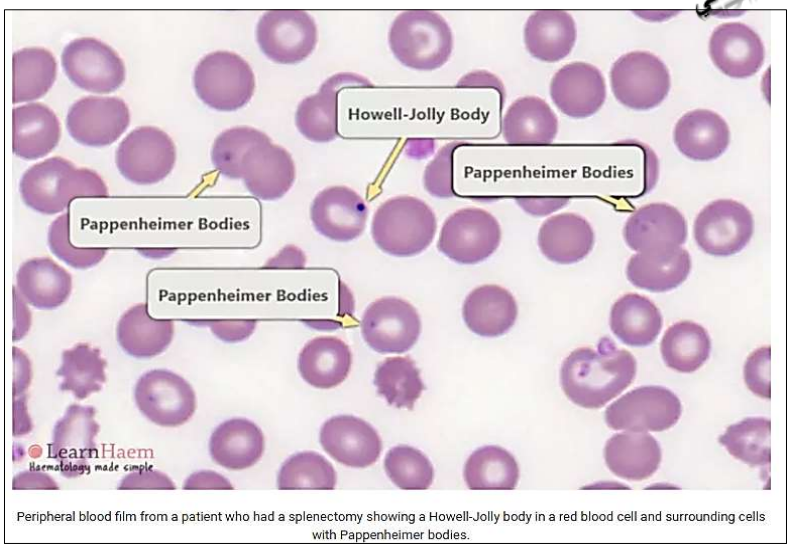






و- أجسام هاول - جولي Howell –jolly :

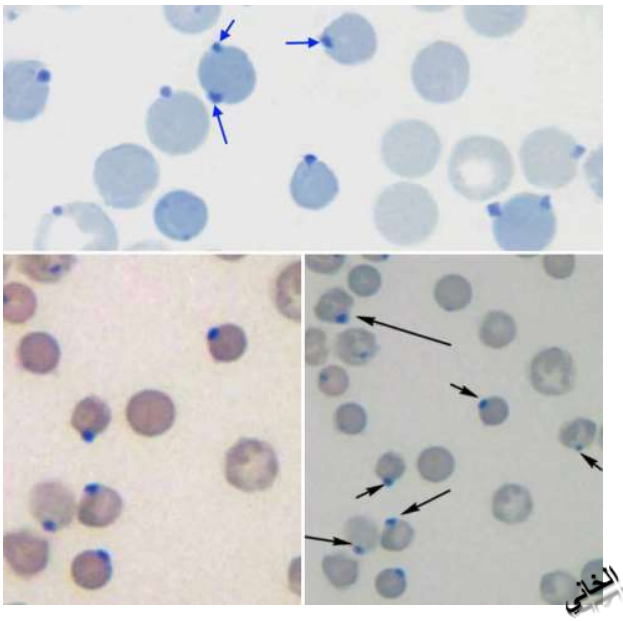
هي عبارة عن بقايا نووية قطرها 1 ميكرون، تتوضع في محيط الكرية الحمراء وتتلون باللون البنفسجي او خمري قاتم . تلاحظ هذه الأجسام في فقر الدم الخبيث و التلاسيميا وبعد استئصال الطحال .



Peripheral blood film from a patient who had a splenectomy showing a Howell-Jolly body in a red blood cell and surrounding cells with Pappenheimer bodies.

ف- أجسام بابنهايمر Papenheimer في الحالة السوية تحتوي بعض الكريات الحمراء على ذرات ناعمة من الحديد تكون هذه الذرات صعبة الرؤية بطرق التلوين الاعتيادية (غيمزا او رايت) وتعرف هذه الحبيبات بحبيبات بابنهايمر وتكون نسبتها الطبيعية اقل من 1 كرية في كل الف كرية حمراء ، تزداد هذه النسبة وتبدو الحبيبات كبيرة الحجم في عدة امراض مثل : بعد استئصال الطحال، وفي فقر الدم بالأورمات الحديدية ، تسمم بالرصاص. كما يمكن ان تشاهد هذه الحبيبات بشكل واضح بعد التلوين بأزرق البروسيانيد حيث تبدو بشكل كتلة زرقاء والنواة بلون زهري

ق-اجسام هينز Heinz bodies: تحوي الكريات الحمراء عل خميرة G6PD تعمل هذه الخميرة على المحافظة على خضاب الكرية الحمراء بحالة مرجعة وفعالة بحيث يمكنها من القيام بعملها على اكمل وجه في المرض الوراثي (نقص انزيم G6PD) يصبح حماية الكرية الحمراء من تأثير المركبات المؤكسدة ضعيفا وبالتالي في حال وجود هذه المركبات المؤكسدة يؤدي الى تحول الهيموغلوبين الى ميتهيموغلوبين يترسب على شكل اجسام تعرف ب أجسام هينز وتكون الكرية شديدة الحساسية للمؤكسدات (مثل الادوية كالكينين وغيرها)



تحتاج صباغ حيوي مثل زرقة المتيلين الحديثة او ازرق الكريزيل اللماع لاظهارها حيث تلاحظ بشكل حبيبات زرقاء مختلفة الحجم في طرف الكريات الحمراء بالقرب من الجدار الخلوي ، وتشاهد بعد النوبة الانحلالية في عوز G6PD .

٧- سرعة التثفل الكريوية Erythrocyte Sedimentaton Rate (ESR)

- هي سرعة ترسب الكريات الحمر المأخوذة على مانع للتخثر (سيترات الصوديوم غابا) ضمن أنبوب رأسي (مثال أنبوب ويسترغرين) طوله ٢٠ سم ومدرج من الصفر حتى ال ٢٠٠ درجة (ملم) . تقرأ سرعة التثفل بعد ساعة، وبعد ساعتين من الزمن . (تعرف أيضا بقياس ارتفاع البلازما الذي يعلو الكريات الحمراء بعد ترك الانبوب بوضعية عمودية لمدة ساعة وبعد ساعتين من الزمن ، الواحدة ملم/ ساعة)
- المقدار السوي لسرعة التثفل في الساعة الأولى من 3-5 ملم /ساعة عند الرجل ومن ٤-٧ ملم/ساعة عند المرأة. وبشكل عام فإن سرعة التثفل تكون أقل من ١٠ملم/ساعة في الساعة الأولى عند معظم الناس، ولا نفضل الحديث عن ارتفاع سرعة التثفل إلا اعتبارا من الرقم. ٢٠ ملم/ساعة

د سوسن الخاني

- تتناسب سرعة التثفل عكسا مع تعداد الكريات الحمر ، لذلك فهي مرتفعة في فاقات الدم (عدا فقر الدم المنجلي) ولكن ارتفاعها يكون معتدلا كما أن زيادة بعض البروتينات كالغلوبولين والفيبرينوجين ترفع من سرعة التثفل.
- نلاحظ بعض التبدلات الفيزيولوجية في سرعة التثفل فهي أكثر ارتفاعا عند المرأة من الرجل كما أنها ترتفع مع تقدم العمر بحيث يمكن اعتبار سرعة تثفل بين 20-30 ملم /ساعة طبيعية عند كهل فوق الستين من العمر بشرط ألا تترافق باعراض سريرية معينة، ترتفع سرعة التثفل في أشهر الحمل الأخيرة لتصل إلى 40-50 ملم/ساعة في الساعة الأولى كما أنها ترتفع أثناء الطمث بشكل طفيف.

ترتفع سرعة التثفل في العديد من الأمراض أهمها - :

- كل فاقات الدم عدا فاقات الدم المنجلية.
- الأخماج المزمنة والحادة (المتلازمات الخمجية)
- الأمراض المناعية وأمراض الغراء (ذئبة حمامية جهازية، التهاب حول الشريان، تصلب الجلد، التهاب العضلات العديد....)
- اعتلالات الغلوبلينات وحيدة النسيلة (ورم نقوي متعدد ، مرض فالدنشتروم، ابيضاض لمفاوي مزمن)
- اعتلالات الغلوبلينات عديدة النسائل (تشمع التهاب الكبب والكلية ، النفروز، التهاب القولون النزفي القرحي...)
- الأورام الخبيثة عامة
- الأمراض الرثوية (الحمى الرثوية، التهاب المفاصل الرثواني .....)

د سوسن الخاني

تنخفض سرعة التثفل في الحالات التالية:

- فيزيولوجية: عند الأطفال والولدان
- في كثرة الحمر البدئية والثانوية
- فقر الدم المنجلي

وأخيرا يجب أن نؤكد على ارتفاع سرعة التثفل ليس وصفيا لمرض محدد ولكنه ذو فائدة في مراقبة وتحديد تطور العديد من الأمراض. هذا الأختبار على بساطته شديد الحساسية والتأثر بالعوامل الخارجية ، سواء أكانت فيزيولوجية(طمث مثلا) ام مرضية