أولاً: مكونات الدم

الدم عبارة عن سائل أحمر غير شفاف، يتألف من بلازما (مصورة) صفراء شاحبة ومن عناصر شكلية معلقة بها، هي الكريات الحمر والكريات البيض والصفائح الدموية.

يشكل الدم عند الإنسان البالغ ما نسبته 7% وسطيًا من كتلة الجسم، أي ما يقارب 5 لترات لدى شخص يزن 70 كغ. ويؤدي الدم عددًا من الوظائف المهمة (تنفسية، وناقلة، ودفاعية، ومغذية، وموقيّة.. إلخ)، تسهم بشكل مباشر في المحافظة على استقرار الوسط الداخلي الذي يعد شرطًا أساسيًا من شروط الحياة واستمرارها.

ثانيا : تكون خلايا الدم

تتكون خلايا الدم عند الإنسان البالغ في نقي العظم انطلاقًا من خلية غير متميزة تعرف بالخليّة الجذعية متعددة القدرات Pluripotent Stem cell والتي تنشّق منها جميع الخلايا الدموية الجائلة في الدوران، فيؤدي نمو هذه الخلايا وتوالدها إلى تشكيل سلسلتين من الخلايا الجذعية متعددة القدرات:

الخلايا الجذعية النقوية Myloid stem cells

والخلايا الجذعية اللمفاويةLymphoid Stem cells

ويؤدي نمو الخلايا الجذعية إلى إنتاج مستعمرات من أنماط خلوية معينة تعرف بالخلايا الجذعية الملتزمة.Committed stem cells

وهكذا يشتق من الخلايا الجذعية النقوية التجمع الخلوي (الوحدة) المولد للمحببات والحمر والوحيدات وأم الصفيحات Colony forming unit- granulocyte-erythrocyte-monocytemegakaryocyte (CFu-GEMM) والتي تعطي بدورها التجمع الخلوي المولد للكريات الحمر Colony Forming unit- (CFu-E) Erythrocytes ، و التجمع الخلوي المولد للمحببات والوحيدات (CFu-GM) ، والتجمع الخلوي المولد للحامضيات(CFu-Eo) ، والتجمع الخلوي المولد للأساسيات(CFu-Bs) ، إضافة للتجمع الخلوي المولد لأم الصفيحات (CFu-Meg).

أما الخلايا الجذعية اللمفاوية فيغادر قسم منها إلى التيموس حيث تتميز إلى خلايا لمفاوية تائية-T cell، فيما يتمايز القسم الآخر في نقي العظم إلى خلايا بائيةB-cell ، وتوزع اللمفاويات المتمايزة في الأعضاء المكونة للمف (العقد اللمفاوية والطحال والتوتة واللوزتين ومختلف التشكلات اللمفاوية في المعى والجهاز التنفسي ونقي العظم وأماكن أخرى) ويعبر قسم منها نحو الدم المحيطي.

ثالثا : العوامل المحرضة لنمو السلالات الدموية:

يتم التحكم بتولد السلالات وتمايزاتها الدموية وكذلك وظائف الكريات الناضجة بواسطة بروتينات تعرف بالعوامل المحرضة للسلالات .(Colony-stimulating factors (CSFs . وبعد كل من الإريثروبويتين Erythropoietin والعامل المحرض لنمو المحببات والوحيدات (GM-CSF)والعامل المحرض لنمو الوحيدات (M-CSF) والعامل المحرض لنمو المحببات (G-CSF) ، والأنتروكين-3 (IL3) من أكثر هذه العوامل أهمية.

توضع الدورة المسؤولة عن إنتاج الإريثروبويتين على الصبغي السابع، ويتم إنتاجه من قبل الخلايا حول النبيبية في الكلى وخلايا كوبر في الكبد. ويؤثر هذا العامل في السلالة المولدة للكريات الحمر(CFu-E) ، والسلالة المولدة لأم الصفيحات(CFu-Meg) ، بدون أن يكون له تأثير في الكريات الناضجة . أما مورثة الأنتروكين-3 فتتوضع على الذراع الطويلة من الصبغي الخامس، ويتم إنتاجه من قبل اللمفاويات T المفعلة ويؤثر في التجمعات الخلوية المولدة لعدة سلالات دموية إضافة لتأثيره في كل من الوحيدات والحامضيات الناضجة . وتوجد أيضا مورثة العامل المحرض للوحيدات على الذراع الطويلة للصبغي الخامس، فيما تحمل 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 تطور السلالة 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 ، ويصنع هذا العامل في الخلايا المصورة لليف والوحيدات والخلايا البطانية، إضافة إلى اللمفاويات T. وهو يحرض نمو السلالات نفسها التي يحرضها الأنترلوكين-3، ويؤثر في وظيفة الحامضيات والوحيدات إضافة للمحببات الناضجة ، وإلى جانب العوامل المحرضة تسهم الإنترلوكينات الأخرى (IL1-IL7) في حث تولد وتمايز أنماط خلوية معينة إما مباشرة أو من خلال تأثيرها في نمو الخلايا الناضجة وتطورها وخاصة للمفاويات التائية.

رابعا: تكون الكريات الحمر

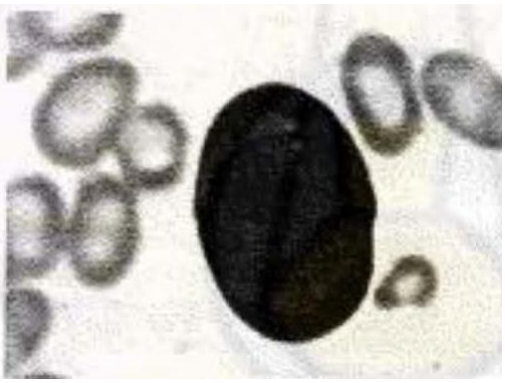
يتم تكون الكريات الحمر في نقي العظم انطلاقاً من السلالة المولدة للحمر (CFu-E) التي تتطور إلى كريات ناضجة على عدة مراحل (الشكل 1-2).

الشكل 1-2: مراحل تطور الكريات الحمر

فتتحول الخلية المولدة للحمر إلى سليفة الأرومة الحمراء ومن ثم إلى أرومة سوية وكرية ناضجة، يرافق توالد هذه الخلية في المراحل المبكرة يتبعها نضج تتطور فيه الخصائص الوظيفية والنيوبية للخلية، وتتضمن حديثات تطور الكريات الحمر ونضجها احتزالا لقد الخلية وانكماشها ثم اختفاء نواها واكتسابها صباغ أحمر كبير الأهمية، هو الهيموغلوبين (خضاب الدم).

1- سليفة الأرومة السوية(Rubriblast (Pronormoblast, Proerythroblast

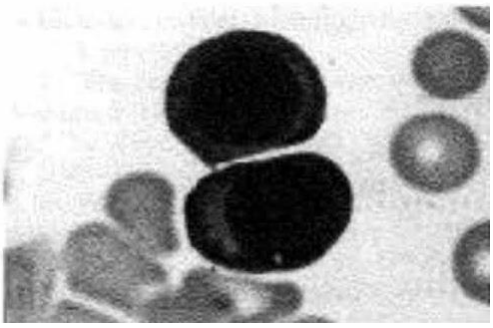
وتعد الخلية الأولى المتمايزة من السلالة المولدة للحمر ، بتراوح قطر الخلية بين 14،18 ميكرون، وتمتلك نواة دائرية كبيرة الحجم ذات كروماتين ناعم بلون أحمر أرجواني وتحتوي نوية واحدة أو نويتين، وتشكل الهيولى حلقة حول النواة بلون أزرق غامق وتبدي أحياناً بعض الفجوات (الشكل 2-2).



الشكل 2-2: سليفة الأرومة الحمراء السوية

2- الأرومة السوية الباكرة(Prorubricyte (Early Normoblast

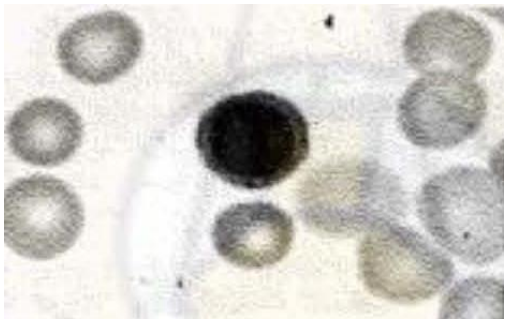
وتعرف أيضاً الأرومة الحمراء الأساسية Erythroblast basophile ، يبلغ قطر الخلية 10-15 ميكرون وتمتلك نواة دائرية ومركزية عديمة النويات عادة وذات كروماتين أكثر خشونة مما هو عليه في الخلية السابقة، أما الهيولى فتتلون بالأزرق الغامق وتكون أغزر من هيولي سليفتها السابقة (الشكل 3-2).



الشكل 3-2: الأرومة السوية الباكرة

3-الأرومة السوية المتوسطة(Rubricyte (Intermediate Normoblast

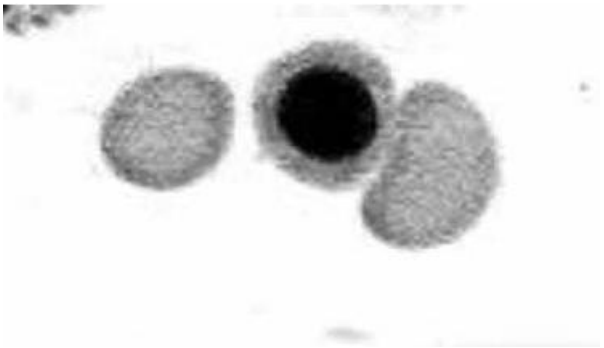
وتعرف أيضاً بالأرومة السوية متعددة الألوانPolychromatophile Erythrocyte ، يبلغ قطر الخلية 8-14 ميكرون، وهي تمتلك نواة بلون أزرق أرجواني غامق وأصغر حجماً من نواة الخلية السابقة مع كروماتين خشن ومتكتل، أما الهيولى فتكون بلون أزرق رمادي أو رمادي قرنفلي، وتكون كمينها أغزر من هيول الخلية السابقة (الشكل 4-2).



الشكل 4-2: الأرومة السوية المتوسطة

4-الأرومة السوية المتأخرة Metarubricyte (Late Normoblast, Erythrobast acidophile)

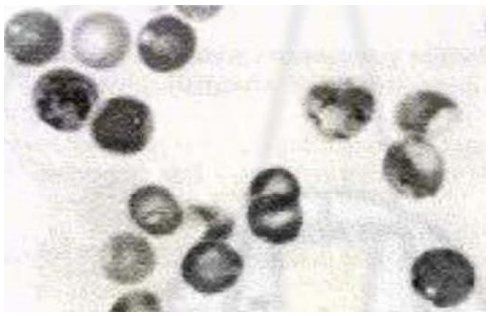
ويبلغ قطرها 7-10 ميكرون وهي ذات نواة صغيرة الحجم دائرية ومركزية وتتلون بالأزرق البنفسجي الغامق، أما الهيولى فتشبه هيولى الكرية الناضجة، وتكون بلون زهري أو وردي (الشكل 5-2).



الشكل 5-2: الأرومة السوية المتأخرة

5-الشبكيةReticulocyte

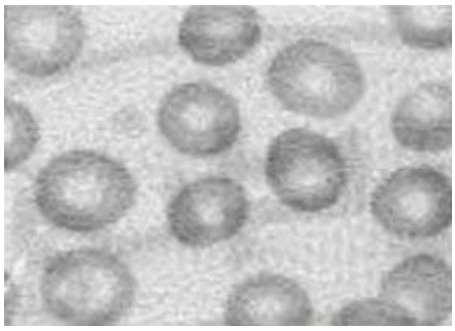
يعادل حجم الشبكية حجم الخلية السابقة، وهي لاتمتلك نواة، وتكون الهيولى بلون وردي و تحتوي شبكة رقيقة من الخيوط تمثل بقايا RNA التي تلون بزرقة الكريزل اللامعة أو زرقة الميثيلين الجديدة (الشكل 6-2).



الشكل 6-2: الشبكية

تبقى الشبكيات لمدة يومين في النقي، ومن ثم تمر إلى الشعريات الدموية بخاصية الانسلال، وفي الدم المحيطي تختفي البقايا التي تلون بزرقة الكريزل خلال يوم أو يومين، وتشكل هذه الكريات مانسبة 0.2-2% لدى الكهول، 2-6% لدى الرضع من يحمل 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 فيما يلاحظ 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.

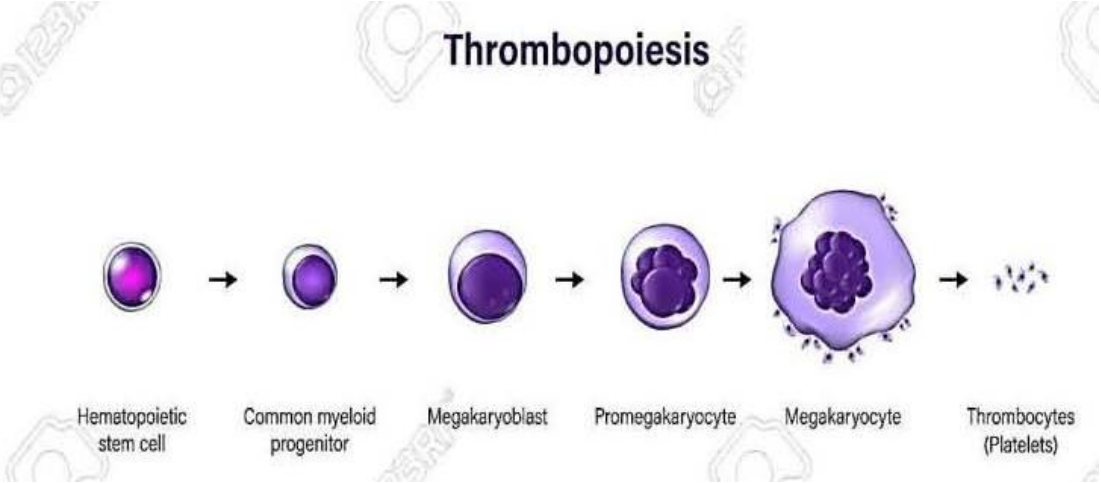
6-الكريات الحمراء الناضجة .Erythrocyte يبلغ قطر الكرية في الحالة السوية 7.2 ميكرون، وحجمها 83 ميكرومتر مكعب، وتبدو الكرية الحمراء دائرية الشكل مع شيء من عدم الانتظام، يتلون محيطها بالقرنفلي العاتم، ومركزها بالوردي الشاحب (الشكل 7-2).



الشكل 7-2: الكريات الحمر السوية

خامسا : تطور السلسلة الصفيحيةThrombopoiesis :

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


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

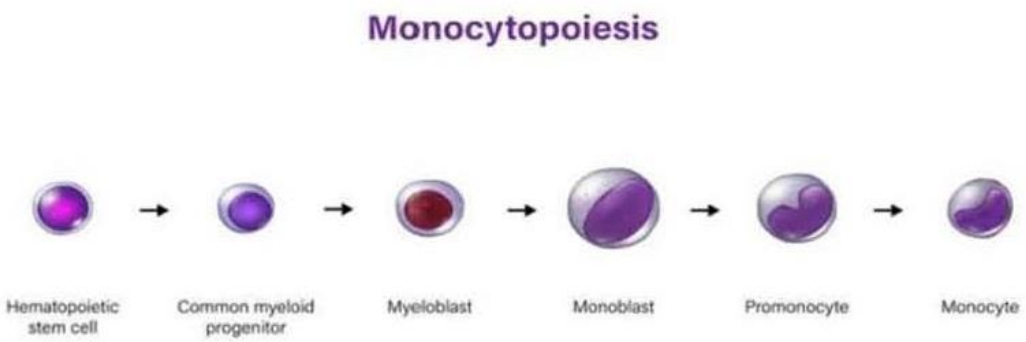
سادسا: تطور السلسلة المتحبجيةGranulopiesis

يمكن تلخيص تطور السلسلة المتحبجة بالمراحل التالية

- المرحلة الأولى الأرومة النخاعيةmyeloblast
- المرحلة الثانية ماقبل الخلية النخاعية) promyelocyte أو طليعة الخلية النخاعية(
- المرحلة الثالثة الخلية النخاعيةmyelocyte
- المرحلة الرابعة سابقة الخلية النخاعيةmeta myelocyte
- المرحلة الأخيرة الكريات البيض متعددة النوىleucocytes poly morphonuclear بدءا من المرحلة الثانية تبدأ النويات بالاختفاء وتبدأ الخلايا المختلفة بالتمايز إلى ثلاثة أنماط معتدلات neutrophils حمضات eosinophiles أسسات basophiles ، في المرحلة الثالثة يبدأ التلون الحامضي بالظهور ويزداد التحبب، في المرحلة الرابعة يبدأ حجم النواة باالتقلص وتكتسب الخلية القدرة على الحركة حيث تستطيع الوصول إلى الجيوب الدموية الموجودة بأطراف نقي العظام وتأخذ النواة بالتحول إلى الشكل العصوي ثم شكل الحدوة ثم تأخذ بالتفصص ومن ثم تهاجر إلى الدوران حيث تبقى ثمان ساعات (يزداد عندها عدد القمصوص) تهاجر بعد ذلك إلى مختلف الأنسجة وتعيش مدة 2-4 أيام ثم تموت أي إن عمرها قصير لأنها يجب أن تكون فنية ونشيطة كي تستطيع مهاجمة الاجسام الغريبة (مثل الجراثيم)

سابعا: تطور السلسلة الوحيدة:Monocytopoiesis

- تنشأ خلايا السلسلة الوحيدة من الأرومة النخاعية myeloblast يتشكل فيما بعد الأرومة الوحيدة monoblast والتي يتشكل منها الخلية ماقبل الوحيدة promonocyte(أو طليعة الخلية الوحيدة) ومن ثم تشكل الخلية الوحيدة monocyte التي تتواجد في الدوران، ومنها ما يتواجد في الأنسجة حيث يطلق عليها ضمن الأنسجة عدة تسميات حسب نوع العضو فمثلا في الكبد تدعى خلايا كوبفر، وتدعى ماكروفاج macrophageأي البالعة الكبيرة ضمن عدة أنسجة مثل الرئتين
- الوحيدات هي أكبر الخلايا في الدم المحيطي قادرة على الحركة تحوي نواة وحيدة كبيرة تشبه حبة الفاصولياء.


Monocytopoiesis
Hematopoietic stem cell
Common myeloid progenitor
Myeloblast
Monoblast
Promonocyte
Monocyte

ثامنا: تطور السلسلة اللمفاوية:Lymphocytosis

حسب الحجم يوجد نوعين للمفاويات هما اللمفاويات الصغيرة (تنتشق منها اللمفاويات البائية والتائية) والمفاويات الكبيرة

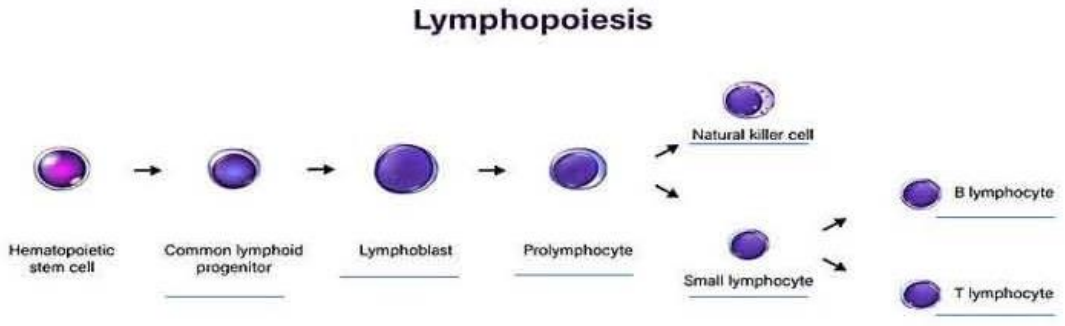
مناعيا : يوجد أربع أنواع للمفاويات هي

المفاويات التائية، المفاويات البائية، المفاويات الطبيعية القاتلةNK ، المفاويات التغصنية

- تنشأ المفاويات في المرحلة الجنينية:
- كريات بيض من منشأ سعتري (thymus gland) اللمفاويات الثانية تنشأ من الغدة السعترية
- كريات بيض تنشأ من النسيج اللمفاوي المحيط بالأمعاء) يدعى لويحات أو لطخات باير peyers patches)المفاويات البائية

تنشأ المفاويات بعد الولادة من نقي العظم:

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



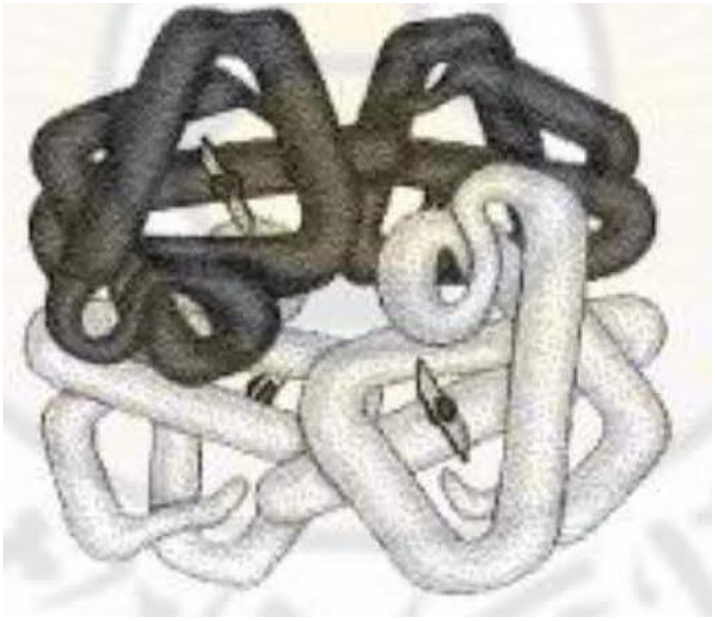
الكريات الحمراء

1- الشكل والبنية والاستقلاب:

- الكرية الحمراء الناضجة هي خلية (مجازا) لاتحوي نواة، لها شكل عدسة مقعرة الوجهين وبعد التلوين بملونات رومانوفسكي (غيمزا أو رايت) تبدو بشكل قرص ذي كثافة بالمحيط ولون باهت في الوسط نظرا لأنها أكثر ثخانة في الأطراف منها في المركز وطبعا هذا الشكل يعطي للكرية الحمراء ميزات عديدة لدى مرورها عبر الأوعية الشعرية، كما أن الهيموغلوبين يتركز في أطراف الكرية على عكس مركزها الذي يكون فقير به وبذلك تبدو الكرية ذات أطراف أكثر كثافة من المركز.
- عند النظر إلى مقطع الكرية الحمراء يلاحظ أن غشائها (غشاء نصف نفوذ) مزود بنقوب صغيرة جدا تسمح بتبادل المركبات الموجودة في المصورة الدموية مع مكونات الوسط داخل الخلوي
- أهم المكونات التي تتدخل في تركيب الغشاء هي الشحوم والبروتينات والسكريات:
- الشحوم: تولف 40% من التركيب الكيميائي للغشاء وأهم هذه الشحوم هي الشحوم الفسفورية، والكوليسترول بالإضافة إلى 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،
- الثانية بروتينات خارجية تتواجد خارج الورقتين وتشكل غلاف الهيكل البروتيني وتلعب دور في إعطاء الكرية شكلها ومن أهم ما يكونها بروتين السبيكرينspectren
- السكريات: وتشكل نسبة 10% من تركيب الغشاء وتتوضح على السطح الخارجي للغشاء (تشكل البروتينات السكرية مستضدات الزمر الدموية)

2- بنية الهيموغلوبين

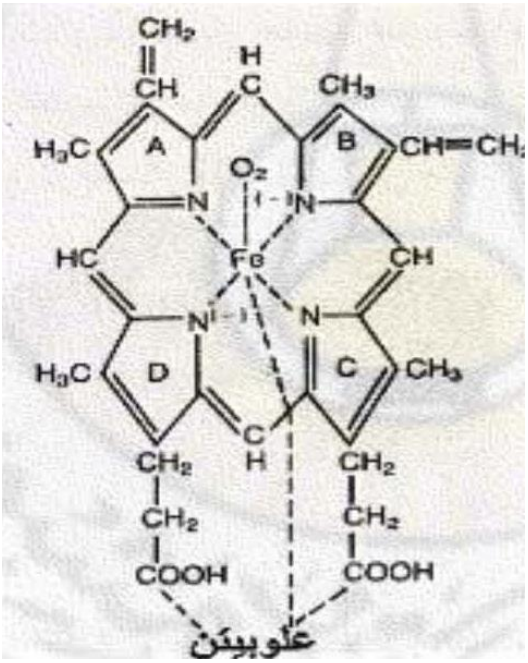
بعد الهيموغلوبين الذي يشكل ما نسبته 34% من كتلة الكرية الحمراء الناضجة أهم المكونات الموجودة ضمن هيكلها البروتيني، وهو عبارة عن بروتين كروي صباغي يبلغ وزنه الجزيئي 64500 دالتون، ويتألف من جزيء غلوبولين وأربع جزيئات من الهيم (الشكل 9-2)، ويتكون الغلوبولين من أربع سلاسل بروتينية: سلسلتا الفا a تتألف كل منهما من 141 حمض أميني وسلسلتا β تتألف كل منهما من 146 حمض أميني.



الشكل 9-2: تموذج لجزيء هيموغلوبين

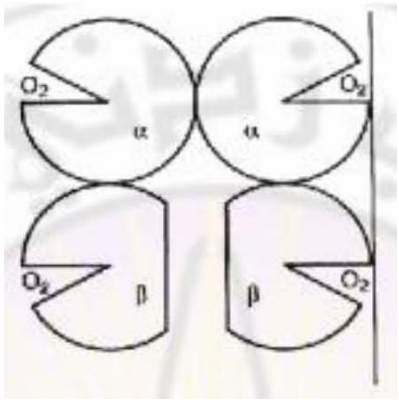
وتقع المورثات التي تشرف على اصطناع السلاسل a في الصبغي 16 فيما توجد المورثات المسؤولة عن اصطناع السلاسل β على الصبغي 11. ويكون تسلسل الحمض الأميني في السلاسل وفق نظام محدد، بحيث يمكن للطفرات التي تصيب هذه المورثات أن تنتج سلاسل غير نظامية من الناحيتين الكمية والنوعية ومن ثم خضابات شاذة .

ترتبط كل سلسلة من سلاسل الغلوبيين بجزيء واحد من صباغ الهيم، 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 تشكل رابطتان مع جذور الهستيدين في موقعين مختلفين من سلسلة الغلوبيين، إضافة لإمكانية تشكيل روابط إضافية بين جذور البروبيل والزمر الأمينية الحرة في سلسلة الغلوبيين (الشكل 10-2).



الشكل 10-2 – البنية الكيميائية للغلوبيين

ويرتبط جزيء الهيموغلوبين بأربعة جزيئات من الأكسجين نظرًا لارتباط الحديد في كل زمرة من زمر الهيم بجزيء واحد من الأوكسجين. ويكون هذا الارتباط ضعيفًا وعكوسًا ولا يؤدي إلى تغير القيمة الاتحادية للحديد، ويعرف الهيموغلوبين في هذه الحالة بالأوكسي هيموغلوبين Oxyhemoglobin. وتأخذ سلاسل الغلوبيين في جزيء الهيموغلوبين شكلًا كرويًا تتضمن فجوة محيطية يقع داخلها جزيء الهيم المسطح (الشكل 11-2).



الشكل 11-2 – مخطط ترسيمي لجزيء الهيموغلوبين

3- وظائف الخضاب:

- المهمة الأساسية للخضاب هي حمل الأوكسجين من الأسناخ الرئوية ونقله للأنسجة ونقل غاز ثاني أكسيد الكربون من الأنسجة إلى الأسناخ الرئوية حيث يخرج مع هواء الزفير (1غ من الخضاب ينقل 1.34 مل من الأكسجين). وتتعلق قدرة الهيموغلوبين بنقل الأكسجين بعدة عوامل هي:

1- ضغط الغازات النسبي بالأنسجة: الهيموغلوبين المحمل بالأكسجين (الأوكسي هيموغلوبين) عند وصوله إلى الأنسجة يتحول إلى مادة مرجعة وبوجود الـ CO_2 يتشكل مركب كربوكسي هيموغلوبين ويتم تسريع هذا التفاعل بوجود إنزيم كاربونيك أنديراز.

في الرئتين يكون ضغط CO_2 في محيط الكريات الحمراء أقل منه في داخلها فيخرج CO_2 ويدخل الأوكسجين أما في مستوى الأنسجة يكون ضغط الـ CO_2 أعلى في محيط الكرية فيدخل ليخرج الأكسجين.

2 -PH:- إن تثبيت الأوكسيجين على الهيموغلوبين يتبع قاعدة بور Bohr effect التي تقول إن الأوكسيجين يتحرر من الهيموغلوبين أكثر كلما كان الـ PH منخفضًا أكثر (أي تنخفض القدرة على تثبيت الأوكسيجين ضمن الهيموغلوبين) ففي حالات احمضاض الدم (داء السكري، مشاكل تنفسية ...) تكون قدرة الأوكسجين على التبادل أقل (أي يلاحظ صعوبة في التنفس).

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

- تشكيل الوقاء: إن معظم جزيئات CO2 (85%) الداخلة إلى الكريات الحمراء تنتقل مع الكرية الحمراء بشكل نظام وقاء البيكربونات bicarbonate buffer system حيث أن جزيئة CO_2 الداخلة إلى الكرية الحمراء تتحول بواسطة أنظيم كاربونيك أنهيدراز (المتواجد داخل الكرية الحمراء) بوجود الماء إلى حمض الكاربونيك H_2CO_3 الذي يتفكك إلى شاردة بيكربونات وشاردة H (الوقاء بيكربونات وحمض كربونيك) إن شاردة البيكربونات تخرج من الكرية الحمراء (على طول مسارها عبر الأوعية الدموية إلى الرئة) لتدخل محلها شاردة كلور، وعند وصول الكرية الحمراء إلى الرئة تعود شاردة البيكربونات للدخول إلى الكرية الحمراء بالتبادل مع شاردة كلور (الموجودة داخل الكرية الحمراء) حيث ترتبط شاردة البيكربونات مع شاردة H المتواجدة ضمن الكرية بمساعدة أنزيم الكاربونيك أنهيدراز لتشكل حمض الكربونيك الذي يتفكك إلى CO2 وماء ومن ثم يطرح CO2 مع الزفير. إن العملية السابقة تحافظ على PH الدم(أي أن CO2لا ينتقل بشكل جزيئة كاملة في الدم لأنه يخفض PH الوسط).

4- استقلاب الخضاب:

- يجري تكوين الخضاب في المتقدرات (الميتوكوندريا) والخطوة الرئيسة الواسمة لتكوينه هي تحويل الغليسين glycine وحمض السوكسينيك succinic acid إلى حمض دلتا أمينو ليفولينيك aminolevulinic acid ويعد فيتامين B6 تميمة أنزيمية لهذا التفاعل الذي يتثبط بالهيم ويتحرض بالأريثروبيوتين. وينجم من اجتماع سلسلتي دلتا ALA تكون حلقة البيرول (مولد البورفوبيلينوجين Porphobilinogen) وتتجمع هذه الحلقات في رباعيات فتتشكل البروتوبورفيرينات protoporphyrins ثم يتحد بورتوبورفيرين مع الحديد ليشكل الهيم وفي النهاية يندمج الهيم إلى سلسلة الغلوبين لتكوين الهيموغلوبين.
- يجري تخرب الهيموغلوبين الناتج من تحطم الكريات الحمراء في خلايا الجملة الشبكية البطانية حيث تحرر الغلوبين. وتفصل الحديد ثم يتم فتح حلقة الهيم لتشكل مركب يدعى البيليفيريدين الذي يرجع إلى بيليروبين .
- يرتبط البيلوروبين مع الألبومين في الدم مما يجعله غير منحل يتجه بعد ذلك إلى الكبد حيث ينفك ارتباطه مع الألبومين ليرتبط مع حمض الجلوكورونيك مما يجعله منحلا ثم يطرح إلى المرارة (العصارة الصفراء) حيث يتشكل مركب Urobilinogen يتحول إلى ستيركوبيلين يطرح مع البراز. يوجد جزء من مركب الأوروبيليروجين يعاد امتصاصه إلى الدم ليطرح مع البول بشكل مركب يدعى أوروبيلين
- واعتمادًا على نوع البيليروبين المتراكم يحدد سبب حدوث اليرقان :

1- البرقان الانسدادي أو الاحتباسي حيث تكون المشكلة في المرارة والأقنية الصفراوية فيزداد البيلوروبين المنحل (المقترن مع حمض الغلوكورنيك)

2- البرقان الانحلالي: يحدث نتيجة انحلال كريات الدم الحمراء (كما في فاقات الدم الانحلالية) حيث يزاد البيلوروبين المرتبط بالالبومين (يدعى أيضا البيلوروبين الغير مباشر) .

3- البرقان الناجم عن مشاكل في الكبد حيث يكون الخلل في خلايا الكبد.

5- أنماط الهيموغلوبين السوي :

يجري التمييز بين ثلاثة أنماط من الهيموغلوبين السوية التي تشترك جميعاً في احتوائها على سلسلتين α يتألف كل منها من 141 حمض أميني، فيما تختلف عن بعضها بمكونات السلسلتين βمن الحموض الأمينية.

أ- هيموغلوبين الكهل A1 يتألف هذا الهيموغلوبين من سلسلتي إلفا (141 حمض أميني) وسلسلي بيتا (146 حمض أميني)، ويشكل 98%.

ب- الهيموغلوبين :A2 يماثل هذا الهيموغلوبين الهيموغلوبين A إلا أنه يختلف عنه في كون السلاسل بيتا تحتوي عشرة أحماض أمينية مختلفة وتتسمى بالسلاسل δ (دلتا)، ويشكل الهيموغلوبين A2 نحو 2%.

ت- الهيموغلوبين :F وهو الهيموغلوبين التنفسي الرئيسي أثناء الحياة الجنينية، ويختلف عن الهيموغلوبين A في كون السلسلة بيتا تحتوي على 37 حمض أمينيًا مختلفًا عما هو عليه في الهيموغلوبينA ، وتعرف بالسلسلة γ (غاما)، ويشكل هذا الهيموغلوبين ما نسبته 80-90% من مجموع الهيموغلوبين عند الولادة، إلا أن هذه النسبة تنخفض إلى نحو 50% خلال ستة شهور وإلى 1% في سن البلوغ والكهولة.

وتجدر الإشارة إلى تشكل هيموغلوبينات جنينية أخرى في الحياة داخل الرحم مثل هيموغلوبين Gower-1, Gower-2)و كذلك هيموغلوبين Portland-1 وخاصة في الكيس المحي. أما الهيموغلوبين F فيكون في الكبد والطحال بشكل خاص ويستمر بعد ذلك تكوينه في نقى العظم إلى جانب الهيموغلوبين A2

6- تعداد الكريات الحمراء:

يدعى عدد الكريات الحمر في لتر واحد من الدم بالتركيز العددي للكريات الحمر، ويعبر عنه أيضًا بعدد الكريات الحمر في المليمتر المكعب الواحد من الدم. ويعد هذا التعداد الذي يتم حاليًا باستخدام تقانات متطورة (بدلًا 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 أنبوب شعري، من أهم الاختبارات التشخيصية لفقر الدم. وتتروح القيم السوية لدى الرجال بين 4.5-5 مليون كرية/ملم^3 وبين 4-5 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.

7- تنظيم إنتاج الكريات الحمراء:

إن عمر الكرية الحمراء هو 120 يوم كحد أقصى، أي أن الكريات الحمراء في حالة تجدد مستمر وبالتالي اصطناع دائم للكريات الحمراء مما يتقضي وجود آلية دقيقة لتنظيم هذا الإنتاج ومراقبته، تلخص العوامل التي تتدخل في تنظيم و اصطناع الكريات الحمراء فيما يلي:

- مقدار الأكسجين في الدم والأنسجة: عندما يشعر الجسم بوجود نقص في الأكسجين يرسل إشارة إلى نقي العظم لزيادة اصطناع الكريات الحمراء أي إن نقص الأكسجين يؤدي إلى زيادة الكريات الحمراء كما في الحالات التالية:
- النزف بنوعيه الداخلي والخارجي حيث تنقص كمية الدم وبالتالي كمية الأكسجين الواردة إلى الأنسجة.
- في الأماكن المرتفعة ينقص ضغط الأكسجين في الجو وينقص التبادل الغازي في الرئة وبالتالي كمية الأكسجين التي تحملها الكريات الحمراء من الرئة وبالتالي فإن سكان المناطق العالية تكون نسبة الهيموغلوبين أعلى من سكان المناطق المنخفضة (سطح البحر مثلا)
- حالات التسمم بغاز CO (أول أكسيد الكربون) يتشكل هيموغلوبين عاجز عن تبادل الأكسجين

- آفات قلبية وعائية تعيق الدوران وتنقص كمية الأكسجين الوارد إلى الأنسجة (حالات التدخين، ضعف العضلة القلبية)
- بالمقابل فإن زيادة الأكسجين تؤدي لنقص كمية الكريات الحمراء المصنعة في نقي العظام كما يحصل في حالات نقل الدم حيث يزداد مقدار الأكسجين.
- العامل المولد للكريات الحمراء :hematopoietine وهو الإريثروبيوتين الذي يصنع في الكلية ويعمل على مستوى نقي العظام فيقوم بتحويل الأرومات الدموية النسيجية لتشكيل سلسلة كريات الدم الحمراء.

8- تأثير الغدد الصم:

- الغدد التناسلية تؤدي لإنتاج نسبة معينة من الكريات الدموية وهذا ما يفسر تغير عدد الكريات الحمراء بين الجنسين
- الغدة الدرقية وهي المسؤولة عن إفراز الثيروكسين الذي بدوره يزيد من عمليات الاستقلاب بشكل عام (حيث تزداد حاجة الخلايا للأوكسجين) وبالتالي زيادة إنتاج الكريات الحمراء
- الغدة الكظرية تلعب مفرزاتها دورا هاما في إنتاج الكريات الحمراء، فمثلا يظهر على مرضى أديسون مظاهر فقر الدم ويؤدي حقن هؤلاء المرضى بالهرمون الكظري (ACTH)إلى نقص أعراض فقر الدم والعودة إلى الحالة الطبيعية
- ملاحظة مرض أديسون هو قصور في إفرازات قشر الكظر الناتج عن ضموره
- الغدة النخامية: مسؤولة عن تنظيم إفرازات معظم الغدد في الجسم بما فيها الغدة الدرقية والكظرية، وفي حال استئصال الغدة النخامية أو الدرقية يحصل نقص كبير في عدد الكريات الدموية المتشكلة

9- الطحال:

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

1- يقوم الطحال بتصنيع الكريات الدموية في الحالات المرضية وحالات العوز (بالإضافة إلى 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)

3- يمكن أن نعتبر الطحال مركز فحص دوري للكريات الحمراء حيث كما قلنا يمارس ضغطا فتتخرب الكريات الحمراء الهشة وتنجو الكريات الحمراء السليمة وبذلك يتخلص الطحال من الكريات الغير صالحة للعمل والتي لا تتمتع بمرونة كافية .

4- اختزان الدم يعتبر الطحال شبيه ببنك الدم حيث يحتزن 60 مل من الدم وفي حالات العوز أو النزف (الحالات الشديدة) يتقلص الطحال ويدفع الى الدوران كمية كبيرة من الخلايا

الدموية لمحاولة تعويض ما يفقده الجسم، وبالمقابل في حالات تضخم الطحال المرضية يمكن أن يحتجز كمية كبيرة من الخلايا الدموية مما يؤدي إلى ظهور أعراض فقر الدم.

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

10- بعض القيم والمشعرات الدموية:

يؤدي المخبر دورًا أساسيًا وهامًا 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 إجراءها 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 الـEDTA ، سترات الصوديوم، وأحيانا الهيبارين.

1- تعداد الكريات الحمر:

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 نوعًا ما. أما بالشكل الحديث فيتم بدقة متناهية بالاعتماد على أجهزة آلية. وكذلك الأمر بالنسبة لتعداد الكريات البيض والصفيحات الدموية.

2- قياس الهيماتوكريت:

وهو أسهل الفحوص الدموية وأكثرها دقة من الناحية العملية.

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

3- قياس الهيموغلوبين:

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

4- تعداد الشبكات:

يحتاج تعداد الشبكات إلى تلونها بصباغ خاص يدعى أزرق الكريزيل اللماع الذي يؤدي لتلوين بقايا الرنا .RNA يشكل تعداد الشبكات مشعرا دقيقا لوظيفة النقي الذي نعتمد عليه لتصنيف فقر الدم بين متجدد Regenerative و غير متجددAregenerative

تبلغ نسبة الشبكات عند الكحول 0.2-2% من الكريات الحمر، وهي عند الولدان 2-6%. أما تعدادها المطلق فيبلغ 25-75 ألف كرية/ملم^3

11- المشعرات الدموية

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

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

2- محتوى الكرية الحمراء الوسطي من الهيموغلوبين:(Mean Cell Hemoglobin (MCH يحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بال غ/دل على تعداد الكريات الحمر مقدراً بالمليون، ثم يضرب الناتج بعشرة، يبلغ الـ MCH الطبيعي من 28-32 بيكو غرام (pg) وترتبط قيمة MCHخطياً (غالباً) مع قيمة الـ.MCV

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

يحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بالغرام /دل على مقدار الهيماتوكريت مقدراً بالنسبة المئوية ثم يضرب الناتج بمئة، يبلغ المقدار الطبيعي 32-36 % أو غ/دل إذا كان الـ MCHC ضمن الحدود السوية نطلق على الكريات الحمر سوية الصباغ Normochromic أما إذا كان أقل من ذلك فإنها تسمى ناقصة الصباغHypochromic ، أكثر من ذلك تسمى زيادة الصباغ hyperchromic.

دراسة الكريات الحمر على اللطاخة الدموية:

- تعتبر دراسة اللطاخةالدموية Blood film من أهم الاختبارات التي نجربها لدراسة أمراض الدم، حيث نقوم بمد نقطة من الدم على شريحة زجاجية نظيفة ثم نلوّثها بأحد الملونات المعروفة كملون غيمزا أو ملون رايت.

➢تُفيّد اللطاخة الدموية في دراسة أشكال الكريات الحمر والبييض وكذلك الصفائح الدموية. وستنطرق هنا إلى ما يتعلق بالكريات الحمر فقط

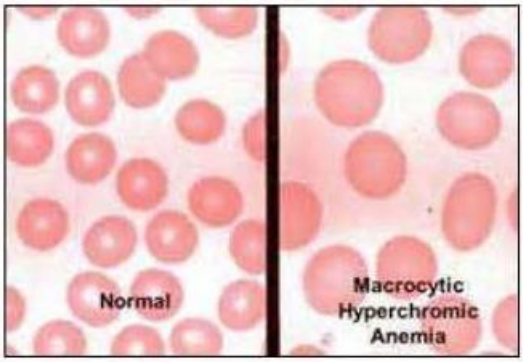
- الشكل السوي للكرية الحمراء: عبارة عن قرص مقعر الوجهين قطرها تقريبا 7-9 ميكرون ليس لها نواة، ثخاناتها 1 ميكرون وتزداد الثخانة من المركز إلى المحيط حيث تصبح ثخانة حوالى 2.5 ميكرون، والكريات الحمراء ولوعة للليوزين مما يكسبها اللون الأحمر، وتزداد شدة اللون من المركز نحو المحيط بسبب شكلها المقعر الوجهين حيث ينعدم اللون تقريبا في المركز فيكون ذو لون باهت ويشكل المركز 3/1 قطر الكرية الحمراء.

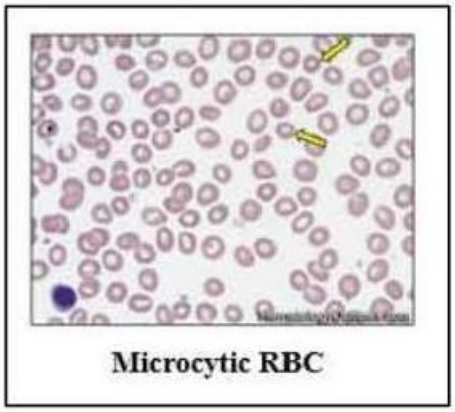
- الاشكال الغير السوية للكريات الحمراء: تتضمن أربعة حالات:

اختلاف في الحجم، اختلاف في الصباغ، اختلاف في الشكل، اختلاف في المكتنفات.

تفاوت حجم الكريات:Anisocytosis

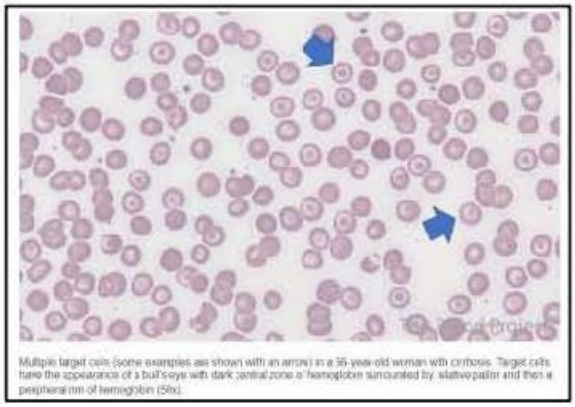
وهو يعني وجود فروق كبيرة في حجم الكريات الحمر، فبعضها يبدو صغير الحجم Microcyticوبعضها كبيرة Macrocytic وقد تكون هناك نسبة من الخلايا السوية الحجم Normocyticبدل تفاوت حجم الكريات على اضطراب دموي، ولكنه غير نوعي لمرض دموي.



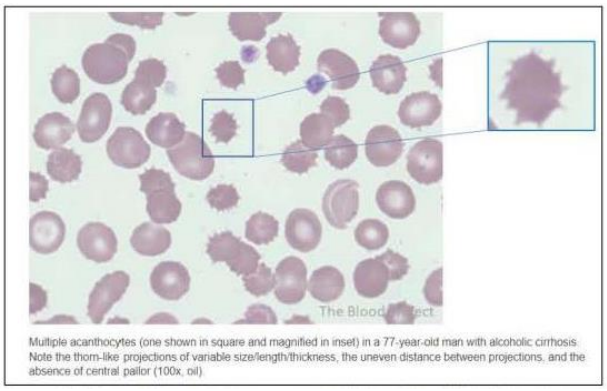


عدم انتظام الشكل:Poikilocytosis

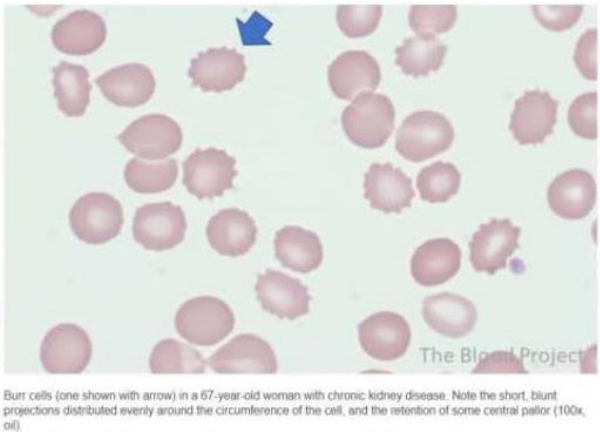
ونقصد بذلك وجود اختلاف كبير في شكل الكريات الحمر فبعضها يبدو مكسراً وبعضها الآخر يأخذ شكل الإجاص وبعضها يكون متطاولا، يلاحظ هذا الشذوذ في العديد من أمراض الدم، ولكنه لا يدل على مرض دموي بعينه. سنذكر بعض الأمثلة:



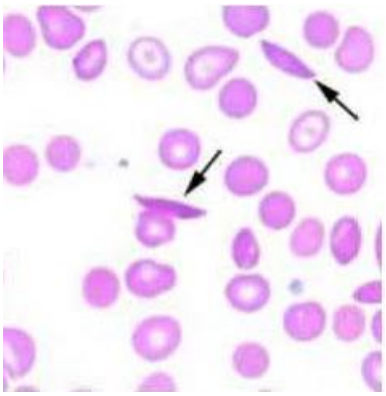
الكريات الهدفية :target cell هي كريات حمر رقيقة تتصف بوجود الهيموغلوبين في مركزها بحيث يحل محل الشحوب المركزي، توجد نسبة قليلة جدا من هذه الخلايا عند الشخص السوي، إن كثرتها تدل على بعض فاقات الدم كالثلاسيميا وفقر الدم المنجلي. نلاحظ هذه الخلايا بعد استئصال الطحال كما نلاحظ أيضا عند نقص الحديد وفي أمراض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



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



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



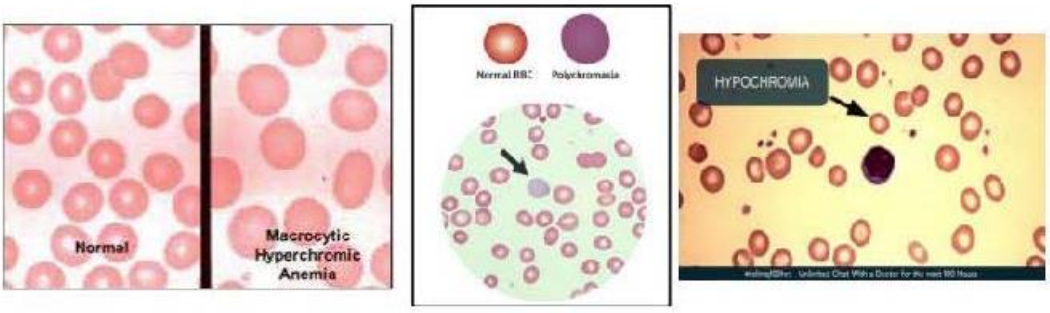
الكريات المنجلية sickle cell تشاهد في فقر الدم المنجلي

نقص الصباغHypochromia :

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

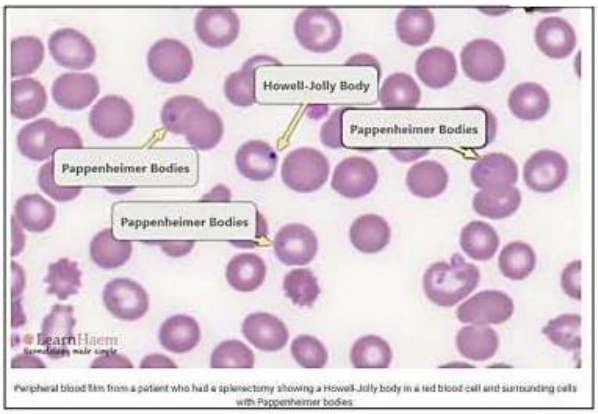
تعدد الاصطباغ : Polychromsia :

وهذا يعني وجود خلايا حمراء في مراحل مختلفة من النضج ، فالخلايا كاملة النضوج يكون قد تم تكون الهيموغلوبين فيها ، وبالتالي تأخذ اللون الوردي الفاتح على اللطاخة الملونة أما الخلايا التي توجد في مراحل مبكرة من النموفهيولاها فتأخذ 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 العظام وهذا ما نراه في النزوف الحادة وفرط انحلال الدم



أجسام هاول - جولي Howell –jolly

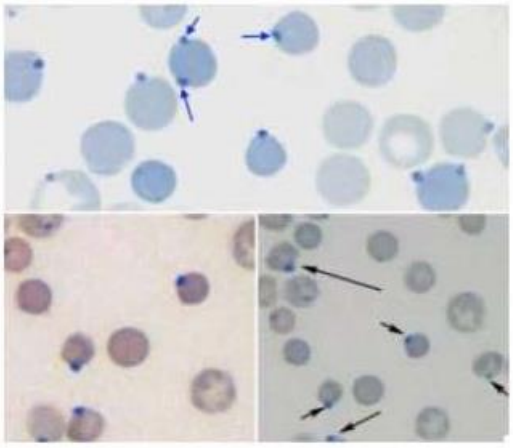
هي عبارة عن بقايا نووية قطرها 1 ميكرون، توضع في محيط الكرية الحمراء وتتلون باللون البنفسجي أو خمري قاتم، تلاحظ هذه الأجسام في فقر الدم الخبيث و التلاسيميا وبعد استئصال الطحال.



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

أجسام بابنهايمر

Pappenheimerفي 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 أقل من 1 كرية في كل ألف كرية حمراء ، وتزداد هذه النسبة وتبدو الحبيبات كبيرة الحجم في عدة أمراض مثل : بعد استئصال الطحال، وفي فقر الدم بالأورمات الحديدية، تسمم بالرصاص، كما يمكن أن تشاهد هذه الحبيبات بشكل واضح بعد التلوين بازرق البروسيانيد حيث تبدو بشكل كتلة زرقاء، والنواة بلون زهري



أجسام هينز : Heinz bodies

تحوي الكريات الحمراء على خميرة G6PD تعمل هذه الخميرة على المحافظة على خضاب الكرية الحمراء بحالة مرجعة وفعالة بحيث يمكنها القيام بعملها على اكمل وجه في المرض الوراثي) نقص انزيم (G6PD بحيث يصبح حماية الكرية الحمراء من تأثير المركبات المؤكسدة ضعيفاً وبالتالي في حال وجود هذه المركبات المؤكسدة يؤدي إلى تحول الهيموغلوبين إلى ميتهيموغلوبين يترسب على شكل أجسام تعرف بـ أجسام هينز وتكون الكرية شديدة الحساسية للمؤكسدات (مثل الادوية كالكينين وغيره) تحتاج صباغ حيوي مثل زرقه الميتلين الحديثة أو أزرق الكريزيل اللماع لأظهارها حيث تلاحظ بشكل حبيبات زرقاء مختلفة الحجم في طرف الكريات الحمراء بالقرب من الجدار الخلوي، وتشاهد بعد النوبة الانحلالية في عوز G6PD.

سرعة التنقل الكريوية: Erythrocyte Sedimentaton Rate (ESR)

هي سرعة ترسيب الكريات الحمر المأخوذة على مانع للتخثر(سيترات الصوديوم) ضمن أنبوب رأسي (مثل أنبوب ويسترغرين) طوله 20 سم ومدرج من الصفر حتى ال 200 درجة (ملم). تقرأ سرعة التنقل بعد ساعة، وبعد ساعتين من الزمن . (تعرف أيضا بقياس ارتفاع البلازما الذي يعلو الكريات الحمراء بعد ترك الأنبوب بوضعية عمودية لمدة ساعة وبعد ساعتين من الزمن ، الواحدة ملم / ساعة)

المقدار السوي لسرعة التنقل في الساعة الأولى 5-3 ملم /ساعة عند الرجل ومن 7-4 ملم/ساعة عند المرأة. وبشكل عام فإن سرعة التنقل تكون أقل من 10 ملم/ساعة في الساعة الأولى عند معظم الناس، ولا نفضل الحديث عن ارتفاع سرعة التثفلل إلا اعتبارا من الرقم 20 ملم/ساعة

تتناسب سرعة التنقل عكسا مع تعداد الكريات الحمر، لذلك فهي مرتفعة في فاقات الدم (عدا فقر الدم المنجلي) ولكن ارتفاعها يكون معتدلاً كما أن زيادة بعض البروتينات كالغلوبولين والفيبرينوجين ترفع من سرعة التثفل.

نلاحظ بعض التبدلات الفيزولوجية في سرعة التنقل فهي أكثر ارتفاعا عند المرأة من الرجل كما أنها ترتفع مع تقدم العمر بحيث يمكن اعتبار سرعة تنقل بين 20-30 ملم /ساعة طبيعية عند كهول فوق الستين من العمر بشرط ألا ترافق بأعراض 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 التنقل 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 الغلوبولينات وحيدة النسيلة (ورم نقوى متعدد ، ابيضاض لمفاوي مزمن)

- اعتلالات الغلوبولينات عديدة النسائل (تشمع التهاب الكبد والكلى، التهاب القولون النزفي القرحي...)
- الأورام الخبيثة عامة
- الأمراض الرئوية (الحمى الرئوية .....)

تخفض سرعة التنقل في الحالات التالية:

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

وأخيرا يجب أن نؤكد على ارتفاع سرعة التنقل ليس وصفيا لمرض محدد ولكنه ذو فائدة في متابعة وتحديد تطور العديد من الأمراض. هذا الاختبار على بساطته شديد الحساسية والتأثر بالعوامل الخارجية، سواء أكانت فيزيولوجياة (طمث مثلا) أم مرضية