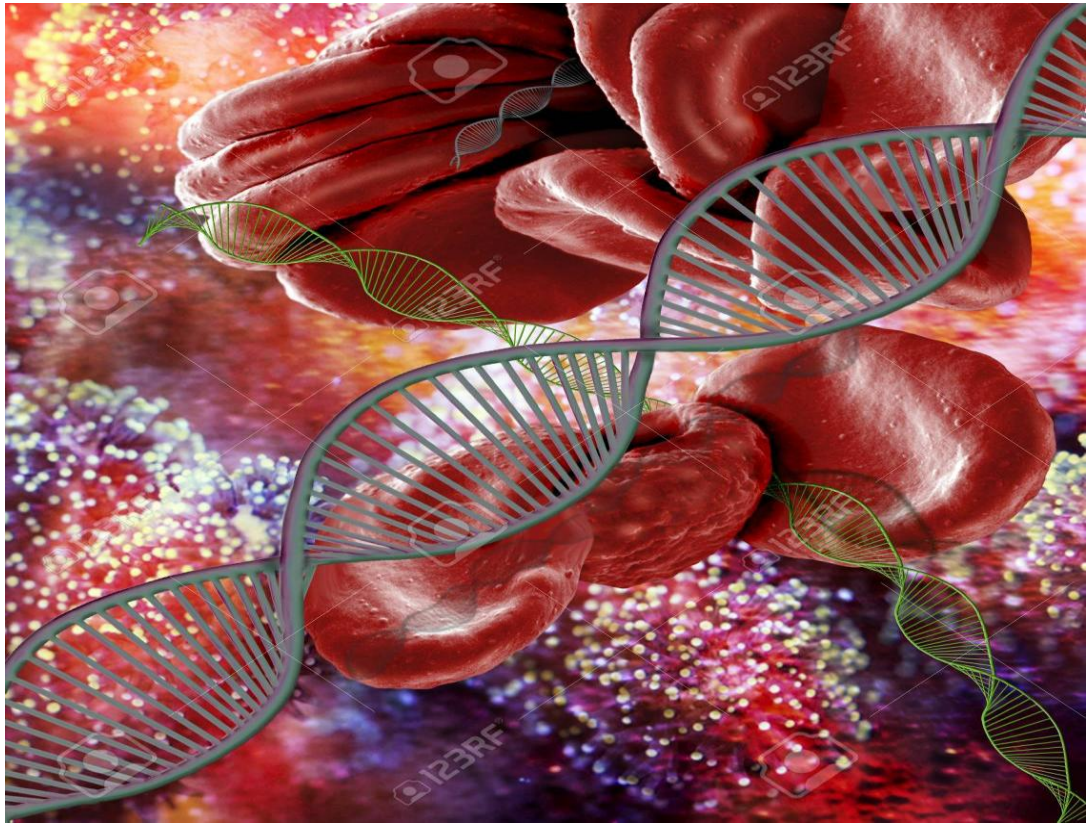
# الفصل الأول
# مقدمة في علم الدمويات وانتاج الخلايا الدموية
# Introduction of hematology &production of blood cells

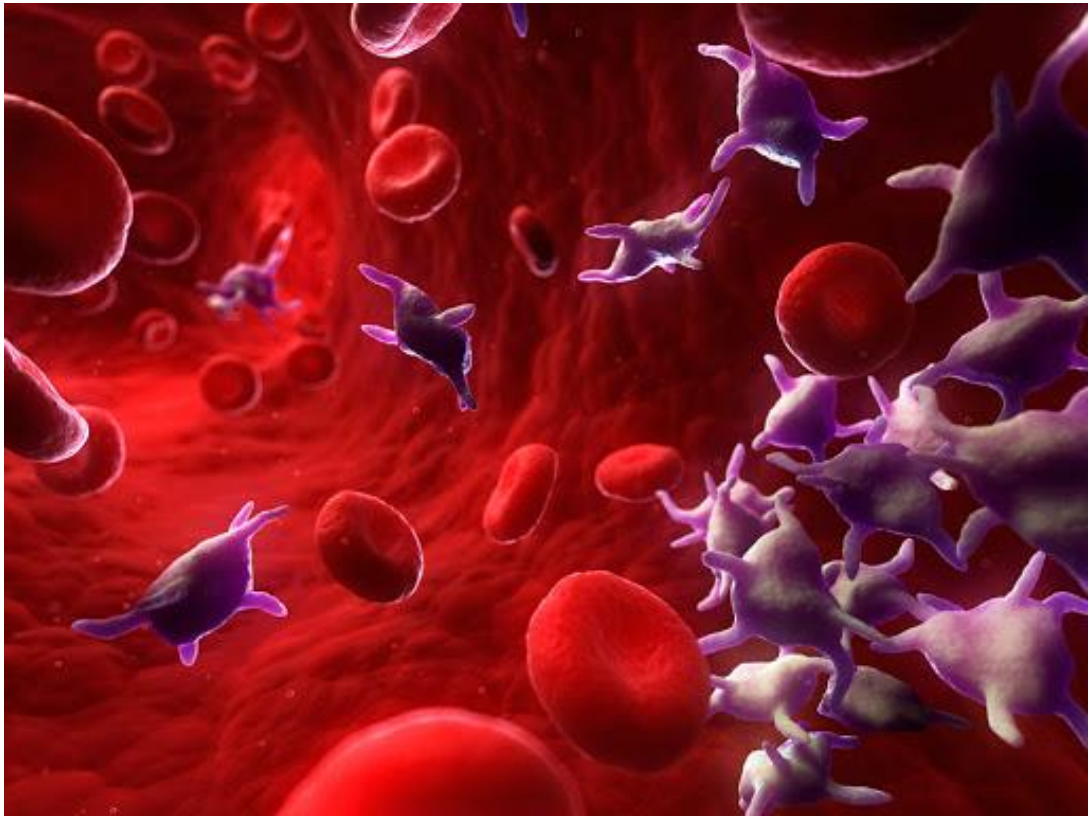


## ❖ مواضيع المحاضرة

- مكان تكون الدم Site of Hematopoiesis.
- الخلايا السلف والجذعية المكونة للدم Hematopoietic stem & progenitor cells.
- سدى نقي العظم Bone marrow stroma.
- عوامل النمو المكونة للدم Hematopoietic growth factor.
- تكيفية (لدونة) الخلية الجذعية Stem cell plasticity.
- استماتة الخلايا (الموت الخلوي المبرمج) Apoptosis.
- مستقبلات عوامل النمو Growth factor receptors
  وجزيئات الالتصاق Adhesion molecules.
- مقاربة مرضى أمراض الدم

# علم الدمويات Hematology:

- تعريف Definition:هو علم يدرس أحد أنسجة جسم الانسان وهو النسيج الدموي واضطراباته.



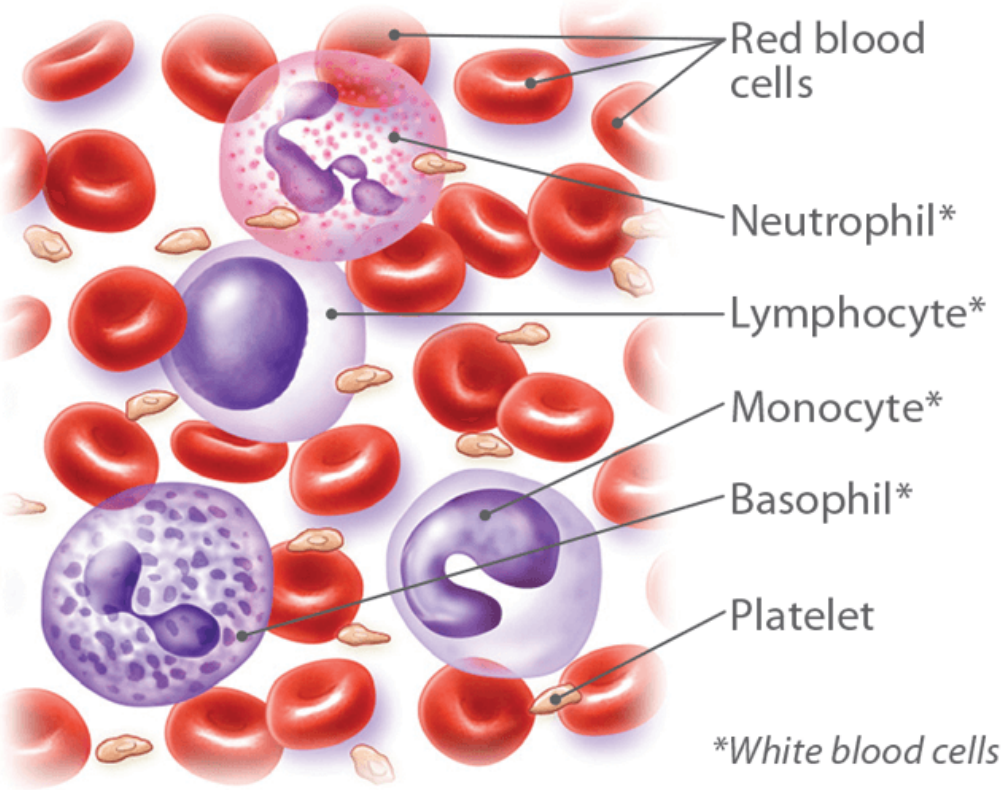
# الدم blood:

- تعريف Definition of blood: هو عبارة عن نسيج ضام متحرك(نسيج سائل)، ينتقل عبر الأوعية الدموية إلى كل أنحاء الجسم، مسبباً تظاهرات جهازية (عصبية، هضمية، دموية...)
- تركيب الدم components of blood:
  - ويتكون من:
    - مادة سائلة صفراء هي البلازما plasma:بنسبة 55%,تتكون من ماء بنسبة 92% ومن مواد عضوية.
    - خلايا نسيجية معلقة ضمن البلازما وهي الخلايا الدموية blood cells بنسبة 45%,تقسم الى:
      1. الكريات الحمر Erythrocytes,or red blood cells (RBCs) % 99
      2. الكريات البيض leukocytes,or white blood cells (WBCs) %1> وتقسم الى:
         - كريات بيضاء محببة وهي:
           - ✓ العدلات Neutrophils
           - ✓ الحمضات Eosinphils
           - ✓ الأسسية Basophils
         - كريات بيضاء غير محببة وهي:
           - ✓ الخلايا اللمفاوية lymphocytes والتي تتألف من (الخلايا التائية,الخلايا البائية, الخلايا القاتلة الطبيعية)
           - ✓ وحيدات الخلايا Monocytes

3-الصفيحات الدموية platelets:%1>

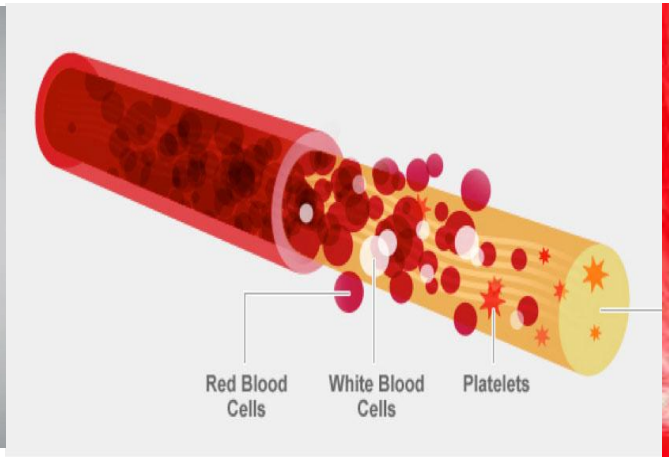
- ملاحظة:معظم الخلايا الدموية تبقى على قيد الحياة في المجرى الدموي لأيام قليلة فقط كما أن معظمها لا تنقسم و إنما تكون متجددة بواسطة خلايا موجودة في نقي العظام.

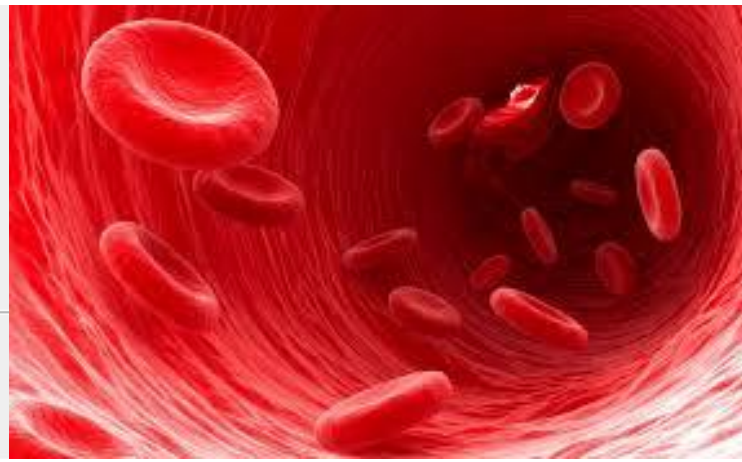
## Healthy Blood Cells



❖ **خصائصه الفيزيائية physical properties:**

- أكثف من الماء بقليل.
- يشكل 7 - 8 % من وزن الجسم.
- حرارته 38 درجة: وهي أكبر بدرجة تقريباً من حرارة الجسم الطبيعية ( 36.5-37.5 ) نظراً لوظيفته في المحافظة على درجة حرارة الجسم.
- ذو طعم معدني، باهاء الدم ( 7.35-7.45 )PH= 7.40 .
- يفترض ان يكون الدم معتدلاً بين الحموضة والقلوية فتكون النسبة المناسبة لحموضة الدم PH=7
- عندما تزيد حموضة الدم ولو بنسبة بسيطة جدا يحصل اضطراب في الجسم ويصبح وسطٍ مناسبا للبكتريا والفطريات والجراثيم التي تعشق العيش في الوسط الحامضي .



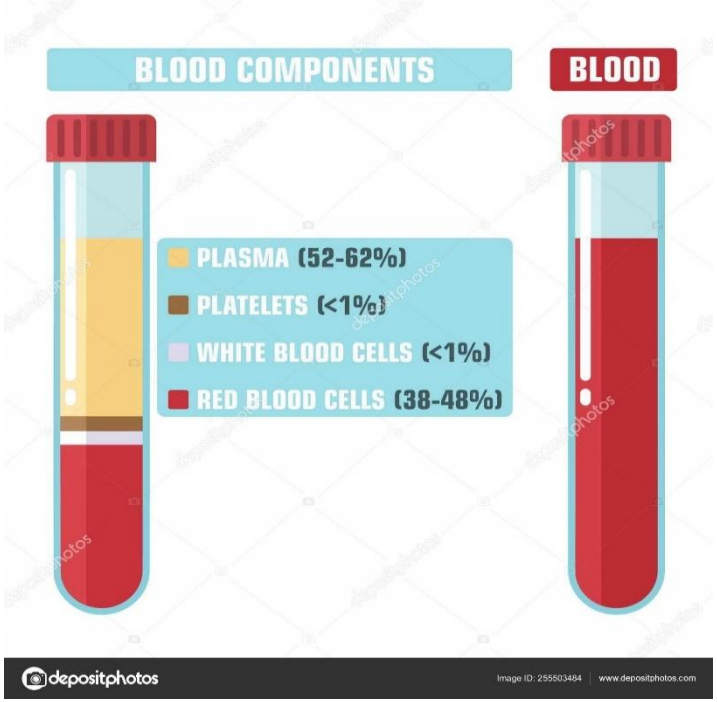
## ❑ مكونات الدم blood components:

1 . الخلايا Cells : هي الكريات الحمر والبيض والصفيحات.

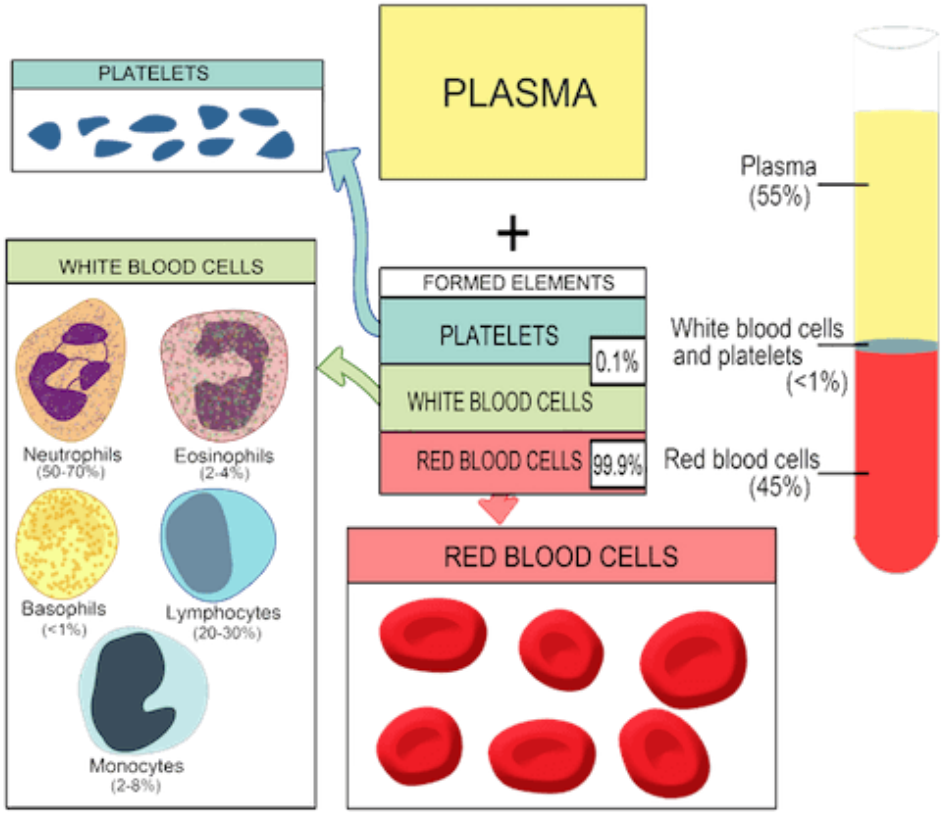
2 . المسندة خارج خلوية Extracellular matrix :

➢ تشكّلها المادة السائلة خارج الخلوية (أي البلازما)، حيث تسمح للجهاز الدموي وخاصة الخلوي أن يقوم بوظائفه والتحرك بشكل حر داخل الأوعية الدموية.

➢ بالإضافة إلى حملها الكثير من الغلوبولينات المناعية والهرمونات والمواد زهيدة الوزن الجزيئي المهمة في تنفيذ أوامر الأعضاء المختلفة من أجل تكاثر الخلايا وتمايزها.



# THE ELEMENTS OF BLOOD



❑ **لفهم مكونات الدم نقوم بالاختبار التالي:**

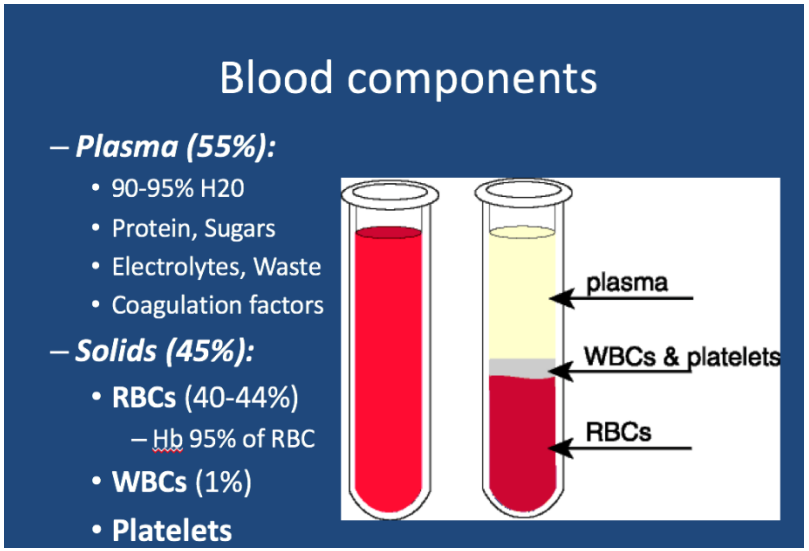
**نسحب كمية من الدم ونضعها في أنبوب اختبار ثم نثفل هذا الدم المسحوب، نلاحظ أنّ الدم ينفصل كما يلي:**

**1 . جزء سائل يطفو على السطح هو البلازما (أو المسندة خارج الخلوية)، ويشكل 45 - 55 .%**

**2 . جزء خلوي يترسب في الأسفل هو عبارة عن:**

**a ) الكريات الحمر، ويشكل 40 - 50 % بشكل عام، عند النساء 37 - 47 %، عند الرجال 42-50 % (وهو نفسه الهيماتوكريت).**

**b ) الكريات البيض والصفيحات بين الطبقتين السابقتين، وتدعى هذه الطبقة Buffy coat وتشكل أقل من1% .**



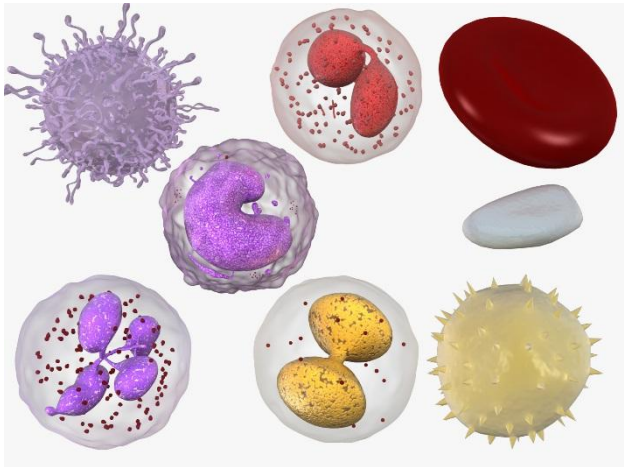
## أولاً: وظائف الجزء الخلوي cellular part

- وظائف الكريات الحمراء function of red blood cells :
  - النقل Transport :
    - ✓ الأوكسجين Oxygen .
    - ✓ ثنائي أوكسيد الكربون Carbon Dioxide .
    - ✓ البروتونات Protons .
    - ✓ بروتينات كبيرة محمولة بالمستقبلات السطحية للخلية.
  - الاستقلاب Metabolism:
    - ✓ الاستقلاب القلوي الحامضي Acid-Base Metabolism .
    - ✓ إصلاح أذيات الجذور الحرة Repair of Oxidative Stress .
    - ✓ إصلاح عمليات الإرجاع Repair of Reductive Stress .
    - ✓ استقلاب الهرمونات العصبية Catabolism of neurohormones .

## ❑ وظائف الكريات البيضاء function of white blood cells WBCs

• يبلغ تعدادها عند البالغين ( 4000-10500 كرية بالميكرولتر ونقبل تجاوزاً حتى ال 11000 )، في حين أنها قد تصل عند الأطفال إلى ( 12000-12500 كرية بالميكرولتر)، وعند حديثي الولادة تصل إلى ( 18000-20000 كرية بالميكرولتر).

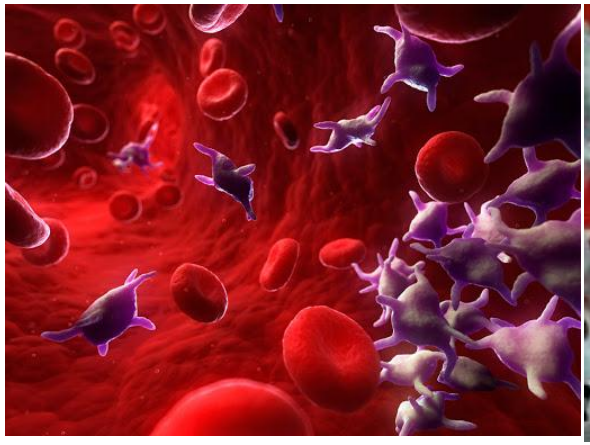
1. ترميم الجسم Body Repair :
   - شفاء الجروح Wound Healing .
   - تشكّل الندبات Scar Maturation
2. الاستقلاب Metabolism :
   - الالتهاب الحاد / المزمن. Acute/chronic inflammation.
   - التحكم بمخازن الحديد في الجسم Control of body Iron storesمن خلال البالعات.
3. الوظيفة الأهم هي المناعة المباشرة للدفاع عن الجسم ,The most important function is direct immunity to defend the body،
كما تستطيع من خلال بعض أنماطها الخلوية التداخل بالمناعة الخلطية والخلوية كما اللمفاويات.

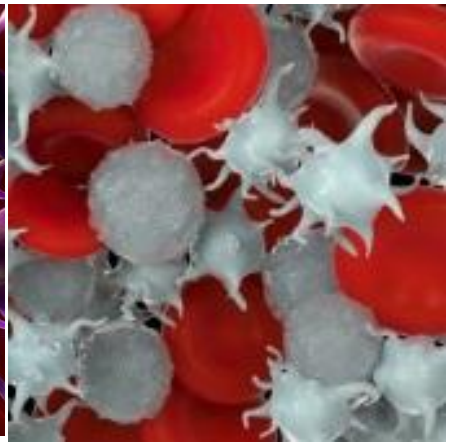


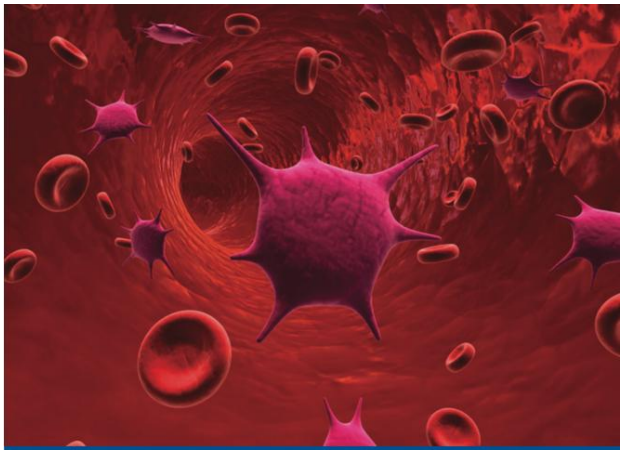
## ❑ وظائف الصفيحات function of Platelets

1. التخثر Coagulation
2. معاكسة التخثر Anticoagulation .
3. انحلال الخثرة Thrombolysis .
4. الالتهاب Inflammation .
5. شفاء الجروح Wound Healing .

عند زيادة الصفيحات سيؤدي ذلك إلى حدوث الخثار، أما عند نقصانها سيحدث النزف.







## ثانياً: البلازما Plasma

- ❖ لونها أصفر شاحب،
- ❑ مكونات البلاسما plasma component:
  - ماء: يشكل 91 .%
  - بروتينات: تشكل 7 % (للبلازما نصف وظيفة الدم بسبب وجود هذه البروتينات)، وتتألف من:

A. الألبومين Albumin : المسؤول عن الضغط التناضحي الغرواني.

B. الغلوبولينات Globulins :
   - غلوبولينات غاما المسؤولة عن المناعة الخلطية،
   - وغلوبولينات ألفا وبيتا التي تلعب دوراً في الضغط التناضحي وتستخدم أيضاً كحوامل بروتينية للعديد من المواد مثل:
     - ✓ السيرولوبلازمين (الذي ينقل النحاس)،
     - ✓ والترانسفرين (الذي ينقل الحديد)
     - ✓ والهابتوغلوبين(الذي ينقل الهيموغلوبين) وغيرها.

C. الفيبرينوجين Fibrinogen : والذي يلعب دوراً هاماً في التخثر.

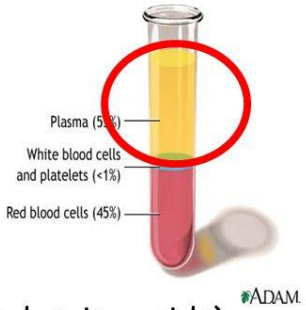
D. مواد أخرى: تشكل2% ، مثل الشوارد ( Mg-Ca-K-Na ...) ، البولة، حمض البول، الكرياتينين، والمغذيات (سكر - اللبيدات - الحموض الأمينية)، وغازات الدم المختلفة، بالإضافة إلى الهرمونات والأنزيمات وعوامل التخثر..

- ملاحظة: تذكر دوماً الفرق بين البلاسما والمصل Serum فالبلاسما تحتوي على البروتينات كالألبومين وعوامل التخثر (كالفيبرينوجين)، حيث يغيب الفيبرينوجين في المصل .

## Components of Plasma

Blood plasma Consists of:

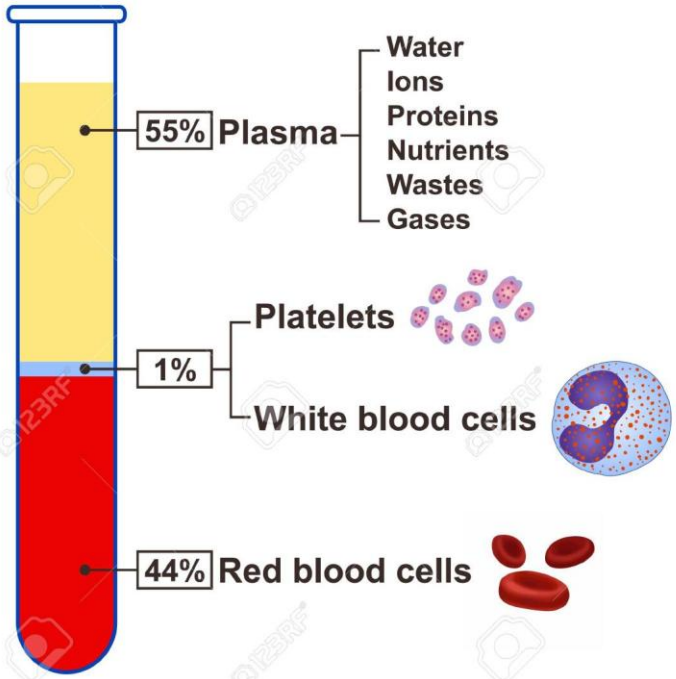
- Water 90%
- Plasma Proteins 6-8 %
- Electrolytes ($Na^+$ & $Cl^-$) 1%




Other components:

- Nutrients (e.g. Glucose and amino acids)
- Hormones (e.g. Cortisol, thyroxine)
- Wastes (e.g. Urea)
- Blood gases (e.g. $CO_2$, $O_2$)

## Components of Blood

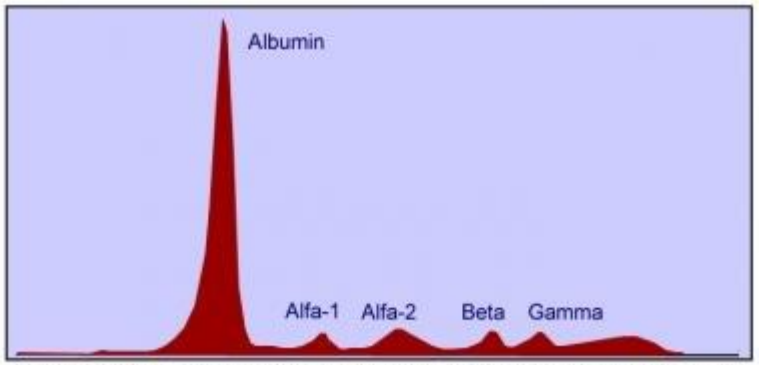


- **وظيفة البلازما function of plasma:**
  - التخثر و الالتهاب. Coagulation and inflammation.
  - **النقل Transport:**
    - المغذيات و الفضلات Nutrients and Wastes .
    - الإشارات .(Endocrine, Neuroendocrine, Immune)
    - الخلايا .Cell
  - **الاستقلاب Metabolism .**

**نستنتج مما سبق أن أهمية البلازما تأتي من المواد التي تحتويها فهي تلعب وظائف هامة متعددة ( كما في التخثر والمناعة ونقل المغذيات والعناصر الهامة للنسج ).**

- **تقييم البلاسما Evaluation of plasma:**

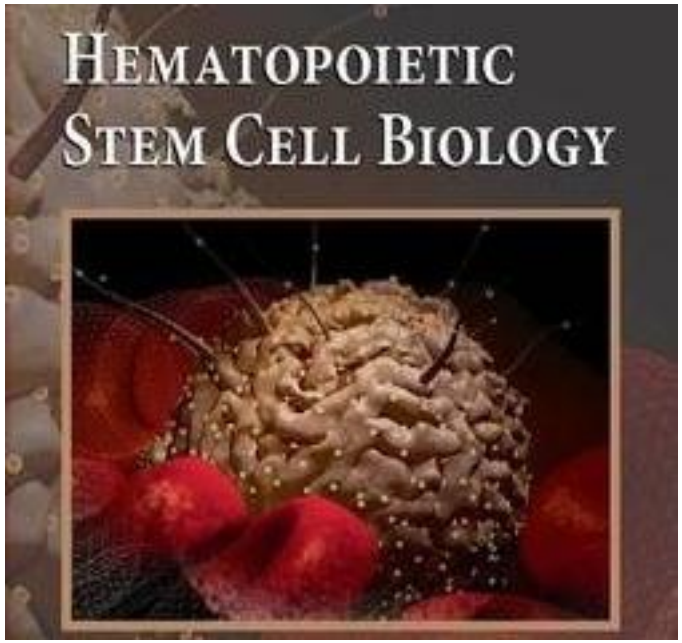
يتم تقييم بروتينات البلاسما كالألبومين والغلوبولينات المختلفة ( α1, α2, β1, β2, Gamma globulins) عن طريق رحلان البروتينات الكهربائي Protein Electrophoresis

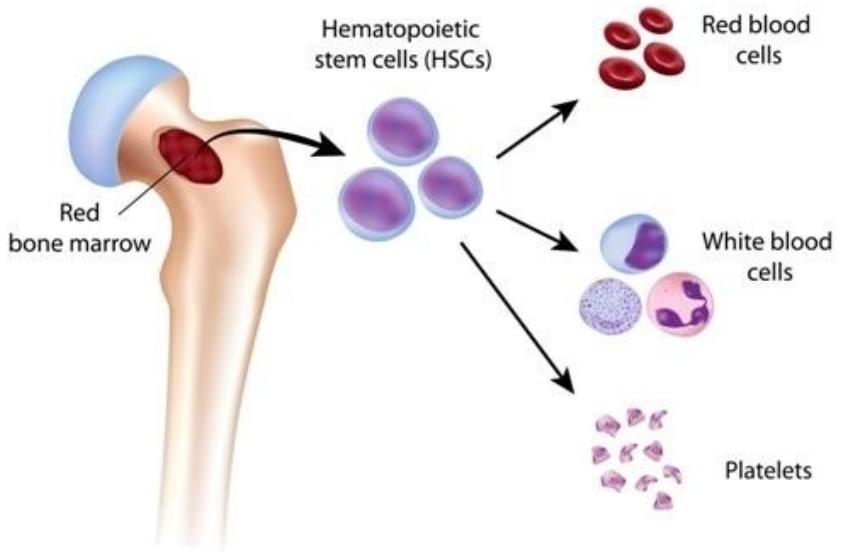


Normal serum protein electrophoresis diagram with legend of different zones

## مكان تكون الدم Hemopoiesis (Hematopoiesis)

- هو العملية التي تحدّد تطور مجموعة واسعة من المكونات الخلوية للدم.
- تنتج العناصر المكونة للدم المحيطي عن عملية تطورية معقدة ومنظمة، وذلك بدءاً من الخلية الجذعية متعددة القدرات (الإمكانيات) Stem Cell Pluripotentلتعطي جميع أنواع الخلايا الدموية الناضجة (كريات حمر – كريات بيض – صفيحات دموية).
- ويشارك في هذه العملية أيضاً عوامل نمو Growth Factor.



## الأجهزة المكونة للدم

أولاً : الجهاز الشبكي البطاني Reticuloendothelial System يسمى أيضاً(Mononuclear Phagocytic system (MPS.

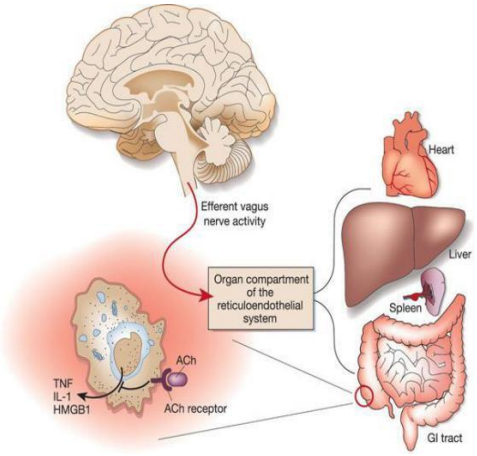
ثانياً: التيموس Thymus

ثالثاً: الطحال Spleen .

رابعاً: الكبد Liver .

خامساً: العقد اللمفاوية.

سادساً: نقي العظم Bone Marrow. يعد المكان التقليدي لتكوّن الدم.




## الجهاز الشبكي البطاني

- يتألف من عدة خلايا تتوزع في الأنسجة المختلفة، من هذه الخلايا:

1. الخلايا البطانية Endothelial Cells .
2. الخلايا الكبدية Hepatocytes .
3. الخلايا الناشئة من الوحيدات Derivatives Monocyte:

➢ وحيدات النوى Monocyte: الجائلة في الدوران – ضمن الأوعية الدموية.

➢ البالعات المتوضعة في: النقي – الطحال – الكبد (خلايا كوبفر) – العقد اللمفاوية – الكلية – النسيج العصبي في الدماغ (الخلايا الدبقية Microglial) – الرئتين (البالعات السنخية).

تتوضع هذه الخلايا المشكلة للجهاز الشبكي البطاني بشكل رئيسي في:

- نقي العظم Bone Marrow
- الطحال Spleen
- الكبد Liver
- الأوعية الدموية Blood Vessels

❑ **وظائف الجهاز الشبكي البطاني Function of Reticuloendothelial system**

1 . تشكيل خلايا مكونة للدم جديدة. Formation of new hematopoietic cells.

2 . تشكيل خلايا نسيج ضام جديدة. Formation of new connective tissue cells.

3 . له دور في المناعة أيضاً، فالبالعات تلعب دوراً هاماً في البلعمة الخلوية. It also has a role in immunity, as phagocytes play an important role in cellular phagocytosis.

4 . التخلص من الخلايا الهرمة الجائلة (وظيفة الطحال بشكل خاص). Elimination of circulating senescent cells

5 . التحكم باستقلاب الحديد Control of iron metabolism:

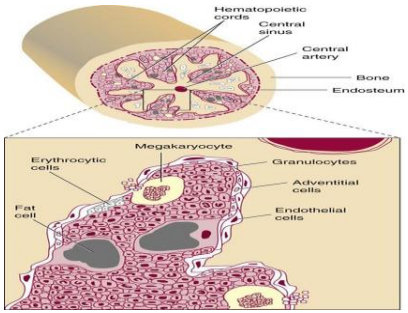
➢ تخزّن خلايا كوبفر في الكبد والبالعات في الطحال ونقي العظم الفائض من الحديد(الناتج عن استقلاب الهيم الناجم عن تقويض الكرية الحمراء الهرمة) على شكل فيريتين وبالتالي تحافظ على مخزون الحديد في الجسم.

**إذ أ: هناك مكانان لتكون الدم site of hematopoiesis :**

**(1 )التكون داخل النقوي Medullary Hematopoiesis**

**(2 ) التكون خارج النقوي Extramedullary Hematopoiesis: الذي يحدث في الكبد والطحال والعقد اللمفاوية وله شكلان:**

- **فيزيولوجي: كما يحدث ضمن الأنسجة الجنينية،**
- **ومرضي: عند عجز النقي عن تلبية الحاجة البيولوجية من العناصر الدموية، حيث تبقى هناك خلايا جذعية متعددة القدرات في طور الراحة في مواقع التكوين الدموي الجنيني خارج النقي يمكن أن تتفعّل وتستعيد عملها في الحالات المرضية التي تنقص فيها قدرة الحيز النقوي.**



## ❑ تكوّن الدم عند الجنين Hematopoiesis in fetus

❖ طور الكيس المحي yolk sac stage :

➢ يبدأ تكون الدم ضمن الكيس المحي الجنيني الذي تكون فيه الأرومات الحمر الباكرة في الجزر الدموية Blood Islands هي أولى الخلايا الحاوية على الخضاب وذلك ابتداءً من الأسبوع الأول من الحمل حتى الأسابيع الست الأولى (ما يقارب الشهرين).

❖ الطور الكبدي الطحالي:liver-spleen stage

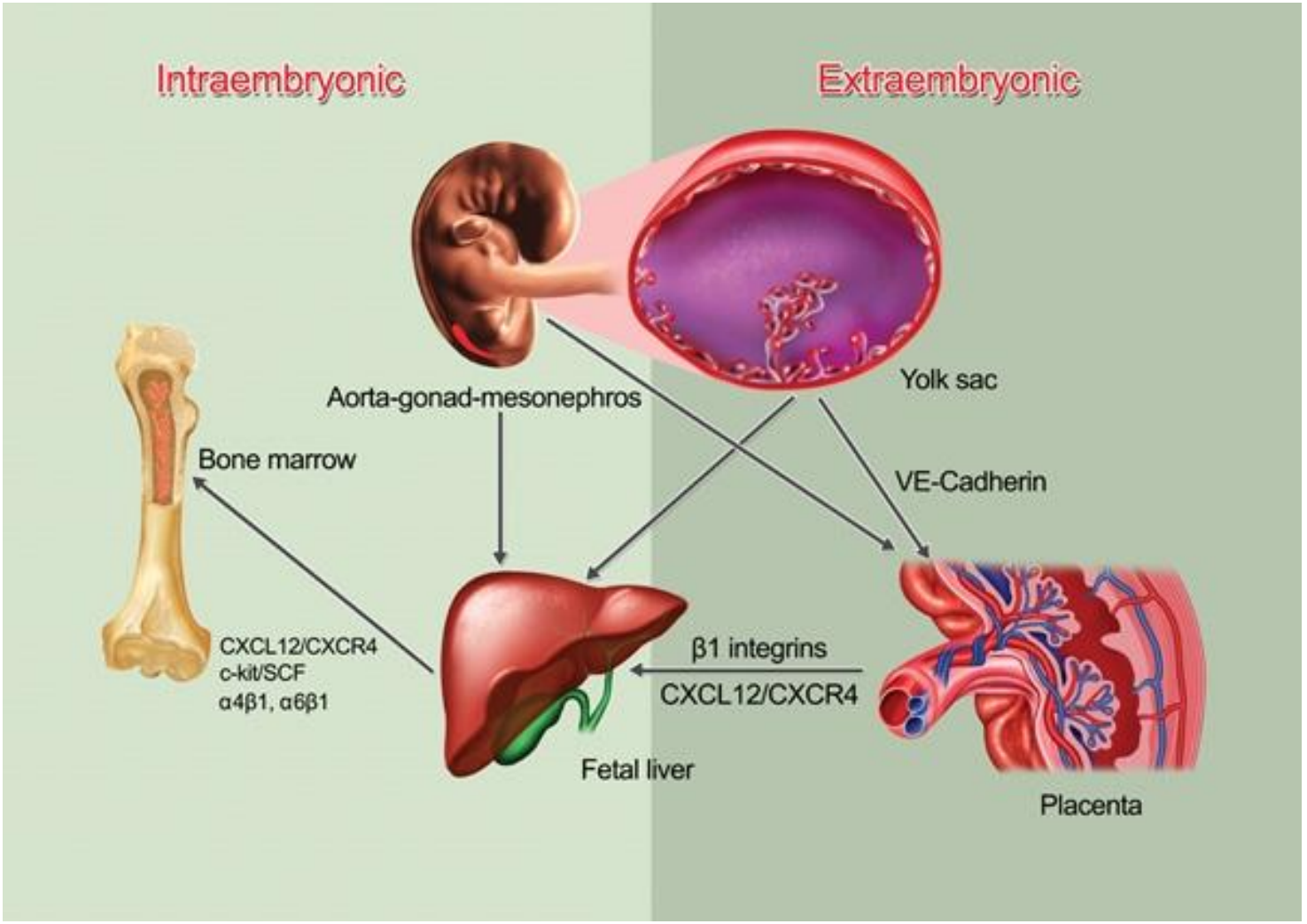
➢ تهاجر الخلايا الجذعية بعد الأسبوع السادس إلى الكبد بشكل أساسي والطحال في المرتبة الثانية، حيث يتم إنتاج الخلايا البدئية الدموية (نواءات، أرومات الكريات الحمر وطلائع البيض)وتستمر هذه المرحلة من الأسبوع السادس حتى الشهر السادس أو السابع.

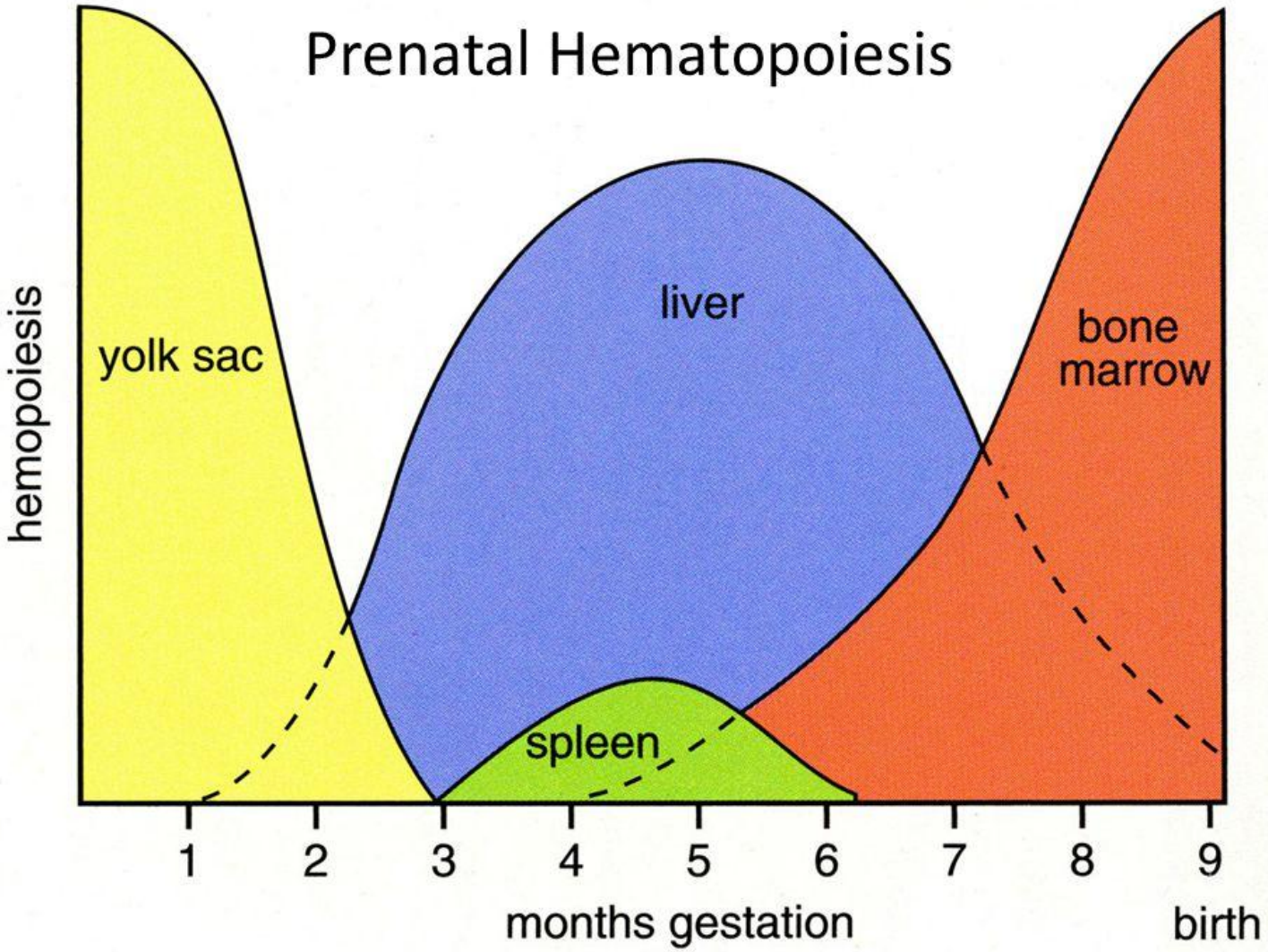
❖ الطور النقويBon.Marrow stage:

➢ بدءاً من الشهر الخامس يتحوّل 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 هذا النقي العظمي المتجدد، لكن يستبدل تدريجياً مع تقدم العمر ➢ وعند الكهول لايتواجد النقي الفعال سوى في العظام المسطحة (القص، الفقرات، الحوض، الأضلاع) وفي النهايات القريبة للفخذ والعضد.

- تحدث ضخامة الكبد والطحال في سياق بعض الأمراض الدموية :
  - إما بسبب ارتشاح الخلايا الدموية فيها
  - أو بسبب عودة هذه الأعضاء إلى وظيفتها القديمة بتشكيل عناصر الدم عند وجود فاقة دموية أو خلل في النقي


Intraembryonic
Extraembryonic
Aorta-gonad-mesonephros
Yolk sac
Bone marrow
VE-Cadherin
CXCL12/CXCR4
c-kit/SCF
α4β1, α6β1
β1 integrins
CXCL12/CXCR4
Fetal liver
Placenta


Prenatal Hematopoiesis
hemopoiesis
yolk sac
liver
bone marrow
spleen
1
2
3
4
5
6
7
8
9
months gestation
birth

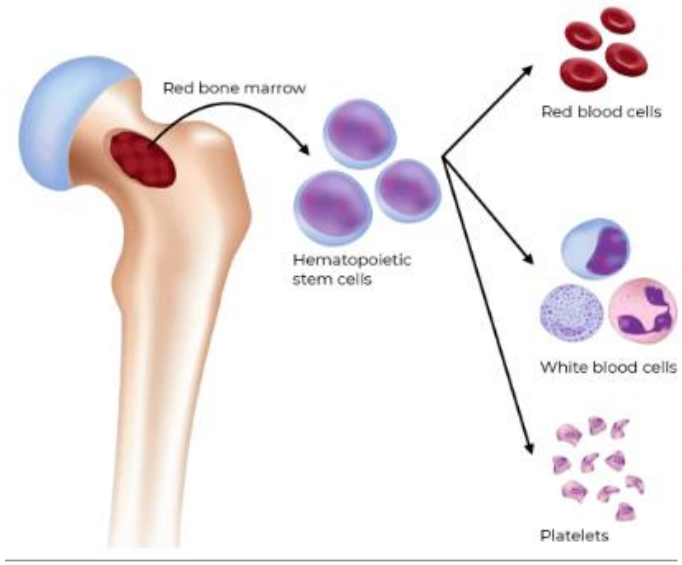
❖ **الجدول التالي يوضح أماكن تكون الدم في جميع المراحل العمرية:**

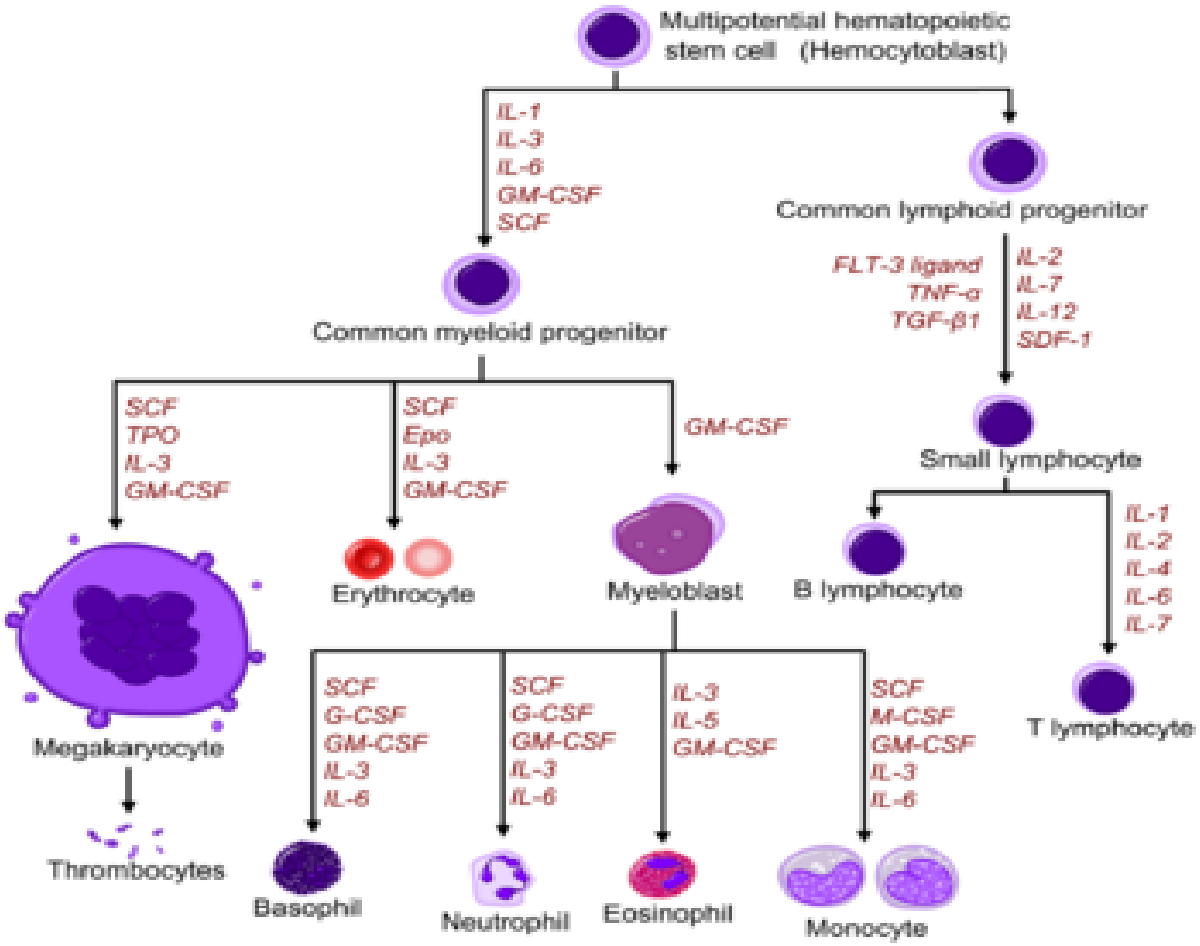
| | العمر | مكان التكوين site |
|---|---|---|
| جنين | أشهر0-2 | الكيس المحي Yolk sac |
| | 2-7 أشهر | الكبد والطحال Liver , Spleen |
| | أشهر5-9 | نقي العظام Bone Marrow |

| العمر age | مكان التكوين site |
|---|---|
| الرضيع Infant | نقي العظام لجميع العظام |
| البالغ Adult | نقي العظام وخاصة العظام (الأضلاع – القص –الفقرات-الحوض- العجز ) والنهاية القريبة للفخذ والعضد. |

- **The main axes in the process of blood formation المحاور الأساسية في عملية تكون الدم**

A . الخلية الجذعية المكونة للدم..Hematopoietic stem cell
B . عوامل النمو growth factors المشاركة التي تحدد التطور نحو خط خلوي معين.
C . الاستماتة الخلوية cellular apoptosis التي تحول دون تراكم الخلايا.

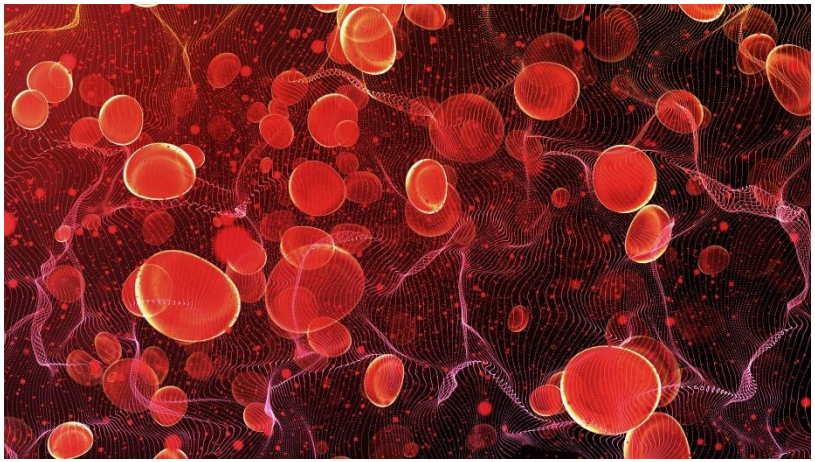


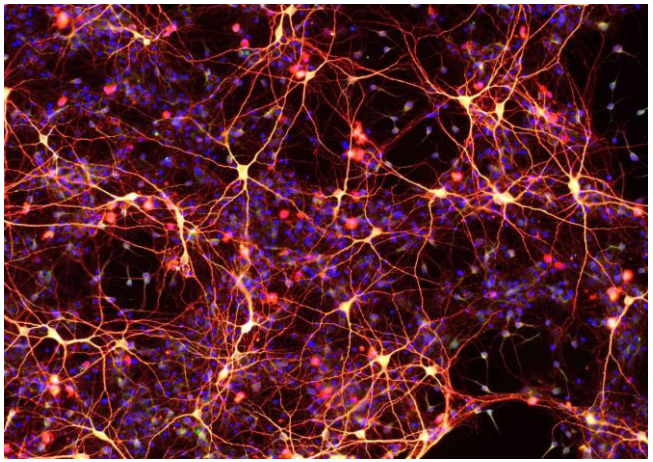

Multipotential hematopoietic stem cell (Hemocytoblast)
IL-1
IL-3
IL-6
GM-CSF
SCF
Common lymphoid progenitor
FLT-3 ligand
TNF-α
TGF-β1
IL-2
IL-7
IL-12
SDF-1
Common myeloid progenitor
SCF
TPO
IL-3
GM-CSF
SCF
Epo
IL-3
GM-CSF
GM-CSF
Small lymphocyte
IL-1
IL-2
IL-4
IL-6
IL-7
Erythrocyte
Myeloblast
B lymphocyte
T lymphocyte
Megakaryocyte
Thrombocytes
SCF
G-CSF
GM-CSF
IL-3
IL-6
SCF
G-CSF
GM-CSF
IL-3
IL-6
IL-3
IL-5
GM-CSF
SCF
M-CSF
GM-CSF
IL-3
IL-6
Basophil
Neutrophil
Eosinophil
Monocyte

## ❑ الخلية الجذعية المكونة للدم Hematopoietic Stem Cell (HSC)

- تشتق الخلايا الدموية الناضجة من مجموعة صغيرة من الخلايا المشتقة من خلية واحدة هي الخلية الجذعية المولدة للدم Hematopoietic stem cell وهي خلية جذعية متعددة القدرات Pluripotential stem cells يمكنها أن تعطي أنماطاً متعددة من الخلايا وفقاً للمنبه الذي ينبه الخلية.
- تؤلف 1 % من كل الخلايا في النقي، كما أنها تتواجد في الدم المحيطي بنسبة ضئيلة جداً (حوالي1 - 2 % من تعدادها في النقي).
- ولا تملك هذه الخلايا أية علامات شكلية مميزة وتحدد بشكل أفضل من خلال خصائصها الوظيفية الفريدة
- ولكنها من الناحية المناعية غالباً تكون إيجابية + CD34سلبية CD38 .

إذاً لها هوية خلوية تنميطية مستضدية مناعية واحدة وهامة: CD34+، CD38-



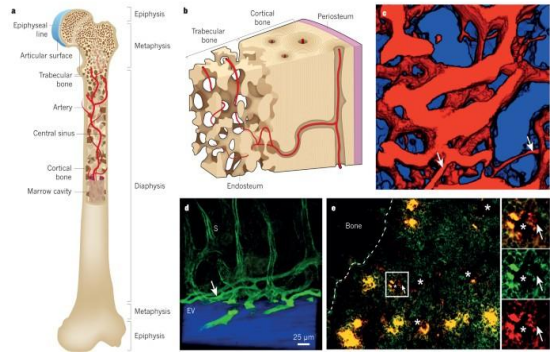


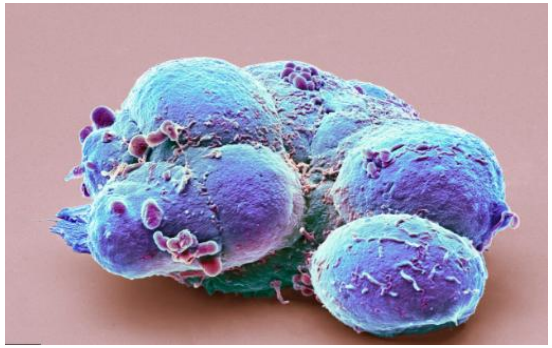
## أولاً : المفهوم العام للخلايا الجذعية: The general concept of stem cells

- الخلايا الجذعية stem cells : هي خلايا قادرة على الانقسام إلى حد كبير لتعطي خلايا مختلفة متخصصة، وإن أجهزة الجسم جميعها قد نشأت من خلية جذعية مضغية أو كلية الإمكانيات Embryonic Stem Cell = Totipotent Stem Cell .
- ومن ثم فإن هذه الخلية ( Totipotent) ستعطي خلايا جذعية متخصصة بكل جهاز من الأجهزة، وهي خلايا جذعية متعددة الإمكانيات Pluripotentأو متخصصة Committed أو بالغة وأحد الأمثلة على هذه الخلايا المتخصصة هي الجذعية المكونة للدم HCS.
- في نقي العظام يوجد نوعان من الخلايا الجذعية:
  - ✓ الخلية الجذعية المكونة للدم Hematopoietic stem cell HSCوهي موضوع حديثنا،
  - ✓ والخلية الجذعية المتوسطية Mesenchymal Stem Cellوهي المسؤولة عن تركيب اللحمة أو السدى وتحدث على حسابها الساركومات المتوسطية.

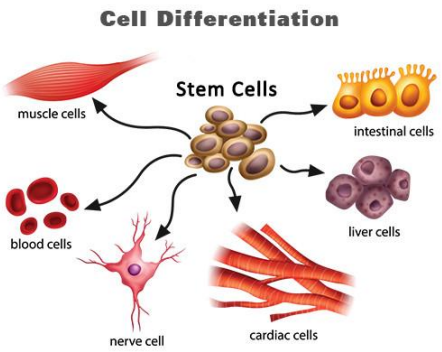
إذاً: الخلية الجذعية المكونة للدم هي خلية متعددة الإمكانيات أو متخصصة قادرة فقط على إعطاء خلايا دموية.

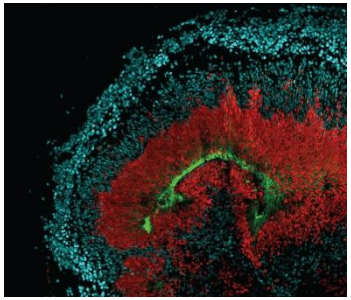
- (لدونة الخلية الجذعية Stem Cell Plasticity): هي قدرة الخلايا على التأقلم مع الوسط من خلال المفرزات التي تفرزها أو التي تُفرز من الخلايا المجاورة.





## ❑ الخلايا الجذعية (أرومية) Stem cells



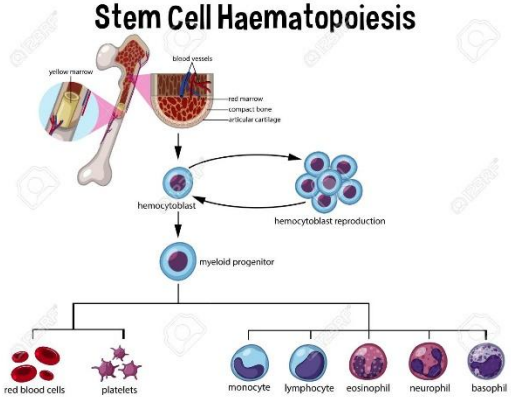
- 0.1 % من خلايا نقي العظام تكون غير متمايزة (متخصصة)
- تتمايز تحت تأثير هرموني لتشكل خلايا جذعية متمايزة مثلاً:
  - ✓ خلايا أرومية لتشكيل الخلايا الجلدية ،
  - ✓ خلايا أرومية لتشكيل الخلايا الكبدية،
  - ✓ خلايا أرومية لتشكيل الخلايا الدموية ...الخ.

ملاحظة: تدعى الخلية الأرومية المتمايزة التي تكون جميع الخلايا الدموية Hemocytoblast.

- بعد تأثير هرمون معين على Hemocytoblast يقوم بتوجيهها كي تنقسم وتنضج باتجاه أحد الطريقين:

## ❑ خلية جذعية نقوية myeloid stem cells تعطي:

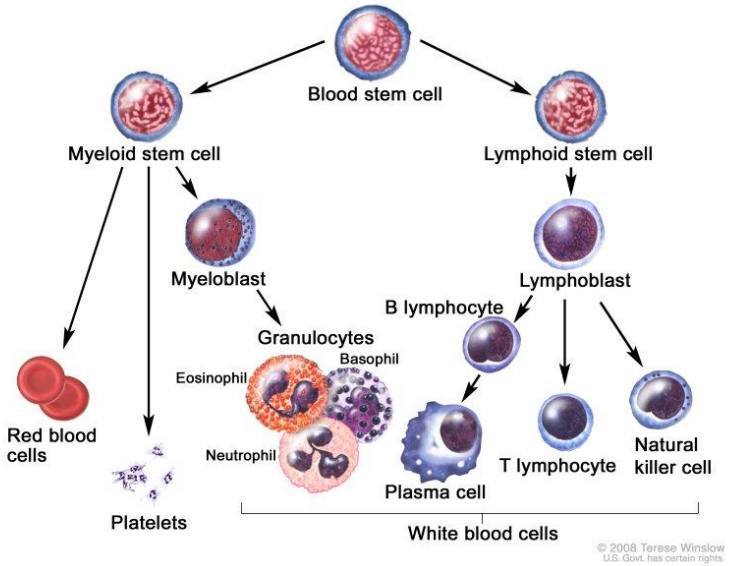
1. وحيدات الأرومة monoblast تتطور لتعطي في النهاية وحيدات الخلية <monocytes
2. Megakarioblast تتطور لتعطي في النهاية الصفيحات thrombocytes.
3. Proerythrocytoblast تتطور لتعطي في النهاية الكريات الحمر erythrocytes.
4. الأرومة النقوية myeloblast تتطور إلى الكريات البيض المحببة:
   - الحمضيات Eosinophils.
   - العدلات neutrophils.
   - الأسسة Basophils




## ❑ خلية جذعية لمفاوية Lymphoid stem cell تعطي:

أرومة لمفاوية lymphoblast تتطور إلى خلايا لمفاوية lymphocytes.

- **ملاحظة:**
- تعطي ال Myeloid stem cell ← أورمات blast
  - Erythroblast
  - megakaryoblast
  - monoblast
  - myeloblast
- أما ال lymphoid stem cell ← لمفاويات بأنواعها المختلفة التائية والبائية.



## ❑ ثانياً: خواص الخلية الجذعية متعددة القدرات pluripotent stem cell properties

وتتميز الخلايا الجذعية متعددة القدرات بخاصتين:

**A . تعتبر الخلايا الجذعية منتجة بشكل كبير للخلايا الدموية:**

وقادرة باستمرار على إعادة تزويد الدم بأعداد كبيرة من المحببات(عدلات-حمضات-أسسات) واللمفاويات والكريات الحمر طوال الحياة، حيث أنّ الحاجة للتزويد المستمر والمتموّج للخلايا الدموية يتطلب جهازاً مكوّناً للدم قادراً على إنتاج أعداد كبيرة من خلايا منتخبة في وقت قصير

وكمثال على ذلك :يحرض الغزو الجرثومي في الأخماج الشديدة على تحرير العدلات، بينما يحرّض كلٌّ من نقص الأكسجة أو الخسارة الدموية الحادة على إنتاج الكريات الحمر.

**B. تستطيع الخلايا الجذعية الحفاظ على ذاتها بعملية التجدد الذاتي renewal-Self:**

- فهي قادرة على الحفاظ على عددها في الوقت نفسه الذي تعطي فيه الخلايا الطليعية لسلاسل دموية متعددة ومختلفة (أي لسلاسل الكريات الحمر والبيض والصفيحات).
- إن خلية جذعية واحدة قادرة على إعطاء مليون خلية دموية ناضجة بعد 20 انقسام خلوي، وهي تنقسم مع بقاء حجمها نفسه، بشكل يشبه ما يحدث للبيضة الملقحة.
- وهي خلية قادرة على الاستجابة لحاثات النمو (سنفصل فيها بعد قليل)التي تنتجها أو التي تنتجها البيئة الحاضنة مع زيادة إنتاج سلسلة خلوية واحدة أو أكثر حين الضرورة.

## ❑ ثالثاً: النظام الهرمي في تكون الدم pyramids system of Hematopoiesis

❑ تقوم الخلية الجذعية متعددة الكمون ( Pluripotent Stem cell ) بالحفاظ على ذاتها بعملية التجدد الذاتي كما ذكرنا، وفي الوقت نفسه تبدأ بالانخراط في عملية تمايز متعددة السلاسل لتكوين الخلايا المتخصصة الناضجة.

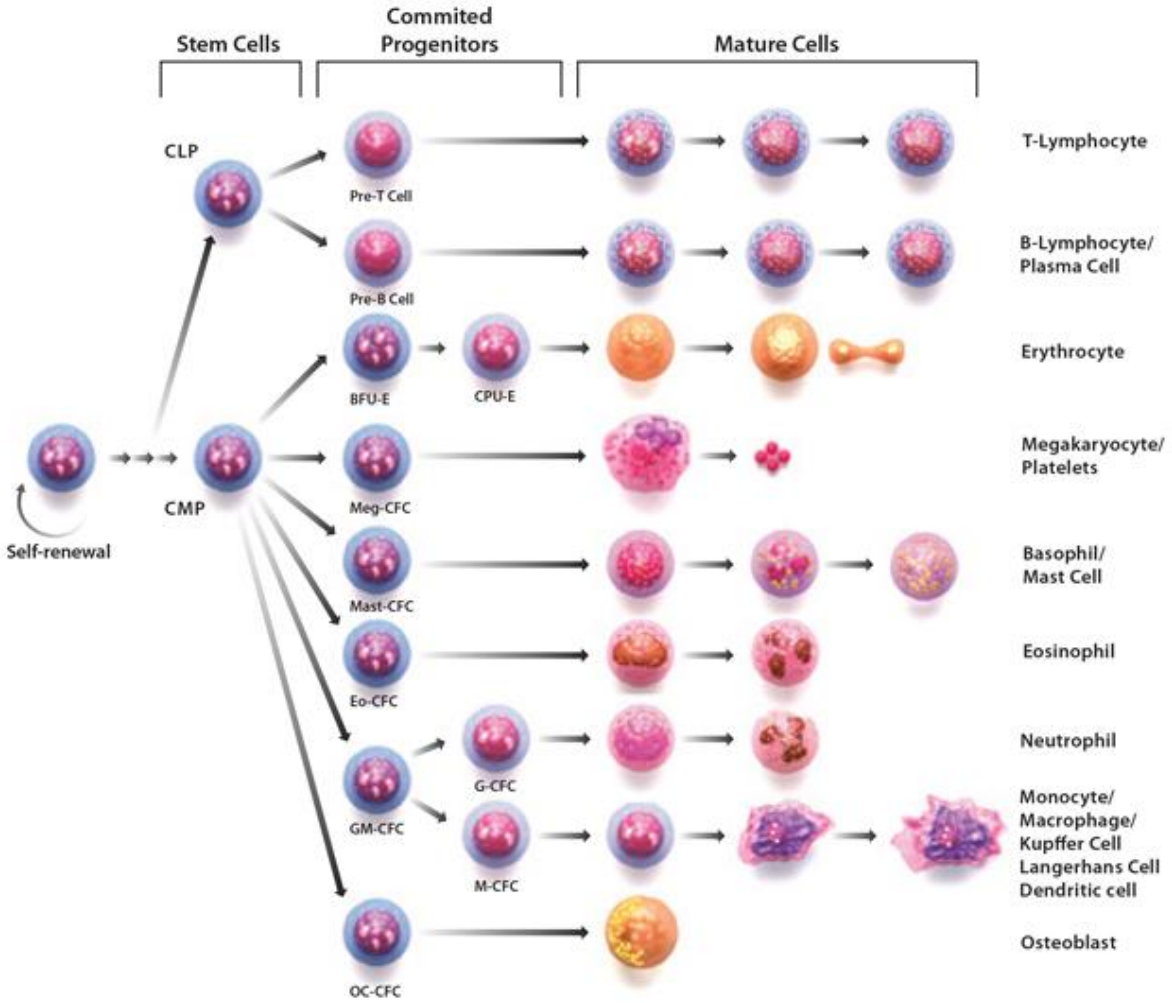
- يخضع كل ما سبق لنظام هرمي، فكما ذكرنا تنشأ كل الأجهزة من الخلية الجذعية كلية القدرات،
- ومن ثم تتمايز لتعطي خلية جذعية مكونة للدم Hematopoietic stem cell (HSC) متعددة القدرات، لتتخصص هذه الخلية أكثر فأكثر لتعطي سلائف أكثر تخصصا Committed Progenitors تتمايز بدورها نحو نوع خلوي معين.
- إن الخلايا البدئية تنضج وفق ما سبق تحت تأثير سيتوكينات نوعية، وتعاني من انقسامات خلوية لتصبح سليفة Progenitor موجهة نحو سلسلة واحدة وبذلك فهي تفقد قدرتها على التجدد الذاتي.

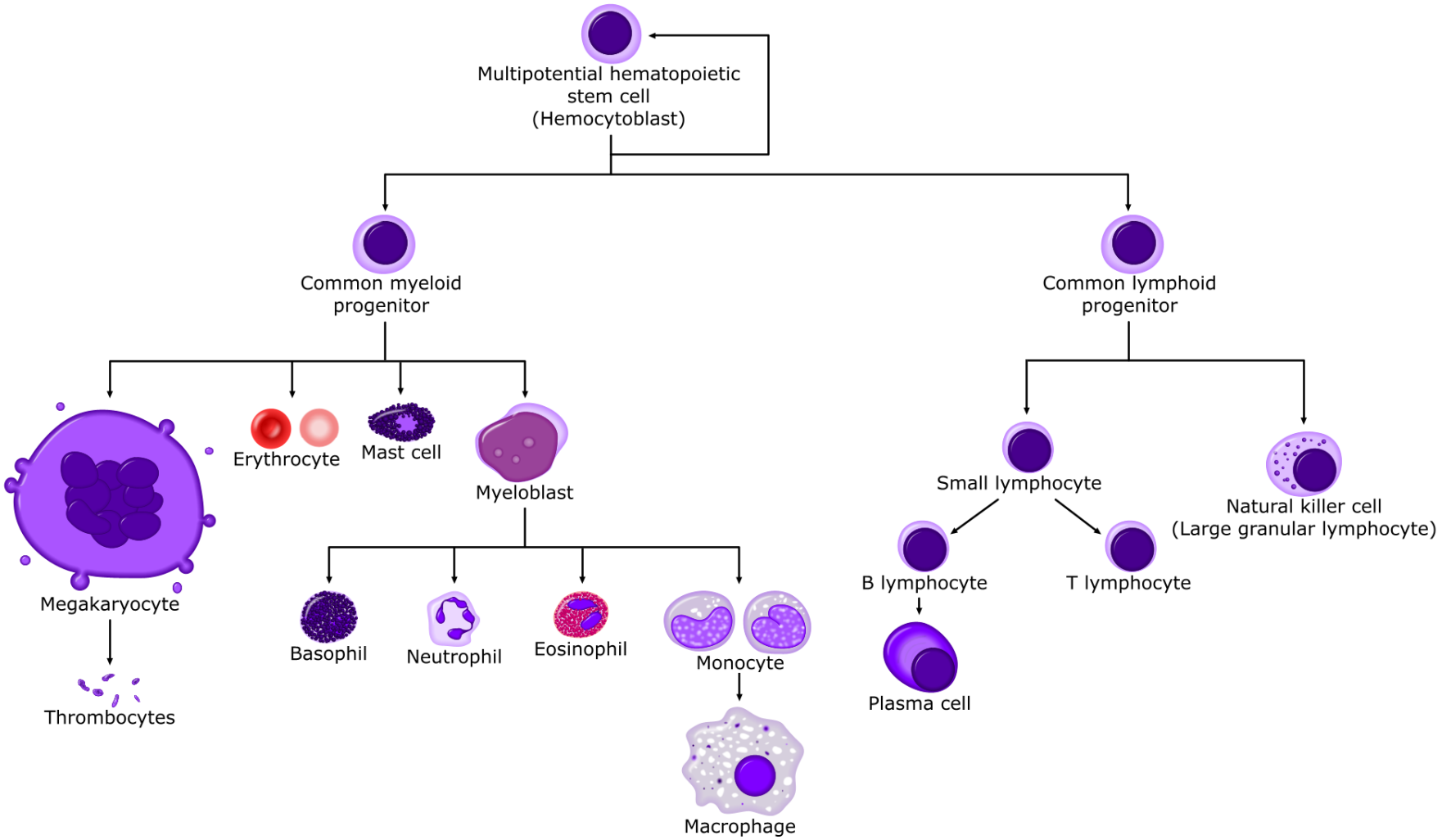
مثلاً تعطي ال HSC أرومة نقوية Myeloblast ) تدعى أيضاً بالسليفة النقوية المشتركة Common Myeloid Progenitor (CMP) تعطي في النهاية الكريات البيضاء المحببة والحمراء والصفيحات كما هو موضح بالمخطط، وذلك بعد أن تتمايز إلى:

- ✓ أرومة حمراء Erythroblast (تشكل كريات حمراء)
- ✓ أو أرومة نواءة Megakaryoblast (تعطي الصفيحات)
- ✓ أو سلائف المحببات Myeloblast

➢ النضج الشكلي والوظيفي للخلايا:

- من الناحية الشكلية تتحول هذه الخلايا من خلايا غير نوعية مشبهة بالأرومات إلى خلايا يمكن تمييزها عن طريق اللون والشكل والنوى والمحتوى الحبيبي.
- تكتسب هذه الخلايا وظيفياً مستقبلات سطحية مميزة وتستجيب للإشارات النوعية.


Stem Cells
Commited Progenitors
Mature Cells
CLP
Pre-T Cell
Pre-B Cell
BFU-E
CPU-E
CMP
Meg-CFC
Mast-CFC
Eo-CFC
G-CFC
GM-CFC
M-CFC
OC-CFC
Self-renewal
T-Lymphocyte
B-Lymphocyte/ Plasma Cell
Erythrocyte
Megakaryocyte/ Platelets
Basophil/ Mast Cell
Eosinophil
Neutrophil
Monocyte/ Macrophage/ Kupffer Cell Langerhans Cell Dendritic cell
Osteoblast


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

## رابعاً: مآل وهجرة الخلايا الدموية الناضجة

- حتى تتمكن الكريات الحمر والبيض (وبخاصة البيض )من القيام بعملها يجب أن تهاجر إلى المكان المحدد لتقوم بعملها، ويكون مصير الخلايا كالتالي:
  - الكريات الحمراء والمحببات: تعاني مزيداً من الانقسامات الخلوية في النقي حتى تنضج.
  - اللمفاويات: تهاجر نحو التيموس والعقد اللمفاوية لمزيد من التطور.
  - النواءات (المكونة للصفيحات): تتوقف عن الانقسام الخلوي وتستمر بالانقسام النووي.
- تتوضع الخلايا المتطورة الدموية خارج الجيوب الوريدية لنقي العظم، ثم تنتقل الخلايا الناضجة إلى هذه الجيوب marrow microcirculation، ومن ثم تتجه إلى دوران الأوعية الدقيقة في النقي ومنه إلى الدوران الدموي العام circulation general.
- فتتحرر هذه الخلايا من النقي على شكل كريات حمراء ناضجة وظيفيا ، خلايا بدينة، محببات، وحيدات، حمضات، صفيحات، وبالعات.
- تسير الكريات الحمر في مركز الجريان الدموي أما الصفيحات والكريات البيض على الهامش لتقتنص الفرصة من أجل الانسلال للذهاب إلى الموقع الهدف.
- العمر الوسطي للكريات البيض قصير من عدة ساعات ولا يتجاوز 24 - 48 ساعة، حيث نجد عمر العدلات 8 - 12 ساعة أما الوحيدات فهي أطول عمراً من 24 - 48 ساعة.
- عند الحاجة تنسل خارج الأوعية لتقوم بوظيفتها وعندها يطول عمرها إلى أن تنتهي وظيفتها، فنجد أن عمر الكرية البيضاء وحيدة النواة الوسطي من 24 - 48 ساعة، بينما في حال هاجرت إلى الأعضاء المختلفة يمكن أن يصل عمرها إلى سنوات.
- فالجسم يولد مليارات الخلايا الدموية يومياً ولا يستفيد وظيفياً إلا من عدة ملايين من هذه الخلايا، وفي حال عدم استخدام هذه الخلايا فإنها ستموت كي لا تتراكم وفق الاستماتة التي سنتحدث عنها بعد قليل.

## ❖ مراحل الوصول للخلية الدموية الناضجة:

1. صغر حجم الخلية :كل خلية تنقسم لخليتن وحجم كل خلية لوحدها أصغر من حجم الخلية الأصلية
2. اختفاء النويات داخل النواة : حيث تبقى فقط نوية في المنظور المناسب للخلية تتحول لشكل قوس .
3. تكثف الكروماتين : الحاوي على المخزون الوراثي للخلية كلما تطورت الخلية , وينتقل اللون من الأزرق الغامق إلى الأزرق القانئ
4. حجم النواة لوحده يمثل احيانا 80-90%من حجم الخلية الكامل و قد يصل إلى 50% في بعض المراحل وكلما تقدمنا في مراحل الوصول إلى الخلية الدموية الناضجة يقل حجم النواة بالنسبة إلى حجم الخلية الكامل .
5. في مرحلة الانقسام كل خلية تعطى 2-4-16 حتى نصل لمرحلة يتوقف فيها الانقسام الخيطي عندئذ تتحول الخلية لخلية ناضجة وتخرج من نقي العظام إلى الدوران العام .

❖ ملاحظات:

- لايوجد في الدم سوى خلايا دموية ناضجة بينما في نقي العظام تتواجد الخلايا في جميع المراحل ابتداء من الخلية الجذعية وصولا للخلية الناضجة التي تخرج بعد تمام النضج الى الدوران العام ولا يمكنها العودة الى نقي العظام(واذا حدث ذلك يكون هناك حالة مرضية ).
- الخلية الجذعية خلية غير ناضجة ومع ذلك تتواجد في الدم ونقي العظام وتستطيع الانتقال بينهما.
- الخلايا الدموية تبدء التصنع في الحياة الجنينية بداية في الكيس المحي ثم الكبد ثم الطحال واخيرا في نقي العظام.
- بعد ان يزداد عمر المولود يتوقف نقي العظام عن تكوين الخلايا الدموية عدا المسطحة او الطويلة لذلك اذا احتجنا لاختبار ما لبزل نقي العظام ناخذ من العظام المسطحة.

## ❖ أولاً: إنتاج الكريات البيض formaition of leukocytes

- الهرمون المصنع للكريات البيضاء هو cytokine.
- هناك نوعان من cytokines:
  - Interleukins (IL-1,IL2) من العوامل المكونة للدم.
  - CSFs (colony stimulating factors) عوامل تحفيز مستعمرة الكريات البيض وخاصة المحببة.
- المصادر المهمة للسيتوكينات هي Macrophages (البالعات الكبيرة) والخلايا التائية.
- سريرياً العديد من الهرمونات المكونة للدم تستخدم لتحفيز نخاع العظام.

❑ monoblast←2promonocyte←2monocytes

- تكمل monocytes النضج في نقي العظام وتخرج الى الدوران العام.
- وممكن ان تنتقل من الدوران الى الانسجة وعندها تسمى macrophage (البالعات الكبيرة).
- وممكن ان تعود للدم ولكن لايمكن للخلية الناضجة ان تعود الى نقي العظام.
- من الجدير بالذكر ان ال monocytes لها دور في المناعة اللانوعية والمناعة النوعية.

❑ تنقسم خلية lymphoblast←2prolymphocytes←2lymphocytes

❑ - حتى هذه المرحلة تكون lymphocyte غير ناضجة بل تتمايز الى:

- lymphocyte T ,
- lymphocyteB
- natural killer, .

- lymphocyte B تصطنع الاضداد antibody .

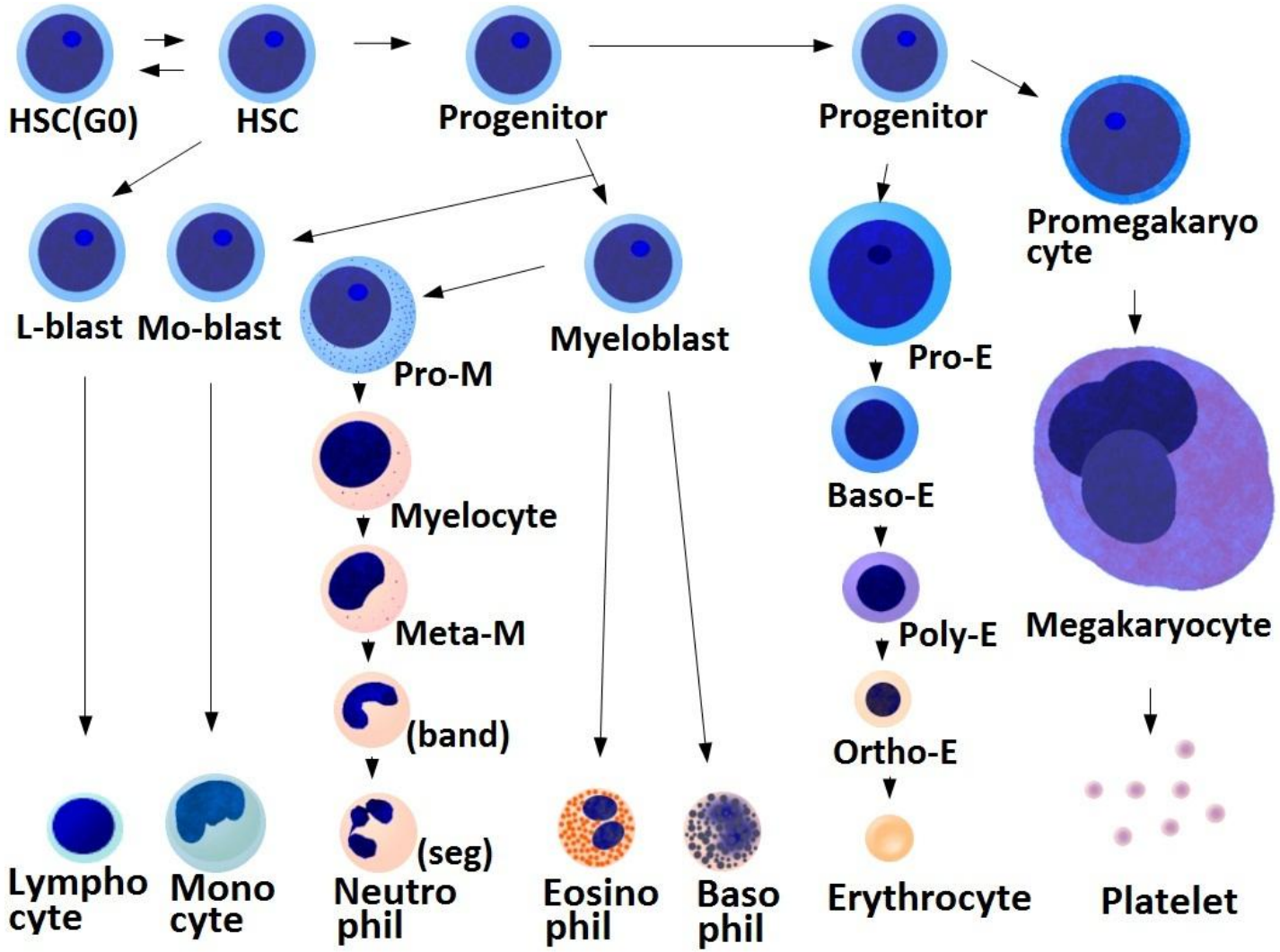
عندما يكون هناك مرض شديد او خمج مناعي شديد لاتستطيع الlymphocyte B من تكوين الكمية اللازمة من الاضداد فتقوم بالتحول الى plasma cell التي تتميز بنواة كبيرة كروية مضبوطة تجاه أحد جوانب الخلية ولديها سيتوبلازما كبيرة دورها :تسمح لها بتصنيع كميات أكبر من الاضداد.

- ✓ تكمل lymphocyte B وNatural killer النضج في نقي العظام وتخرج إلى الدوران العام.
- ✓ ممكن ان تبقى في الدوران العام او تنسل الى السائل اللمفاوي أو تذهب الى العقد اللمفاوية.
- ✓ أما الlymphocyte T تذهب الى الغدة التيموسية.

- تنقسم خلية myeloblast←2pro myelocytes←2myelocyte
  - في هذه المرحلة يحدث التمايز basophil,neutrophil,eosinophil أي سيصبح لدينا ثلاثة أنواع myelocyte
    - Eosinophil myelocyte
    - Neutrophil myelocyte
    - Basophil myelocyte
  - ومن ثم كل myelocyte تعطي 2meta myelocyte وكل واحدة تعطي granulocyte خلية محببة ناضجة تخرج الى الدوران العام ولايمكن ان تعود الى نقي العظام.
  - تدعى هذه الانواع microphage (البالعات الصغيرة).

➢ لماذا سميت بالبالعات؟

لأن دورها ابتلاع العوامل الممرضة والتخلص منها.

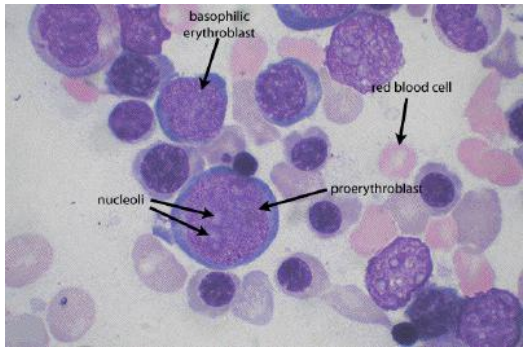

HSC(G0)
HSC
Progenitor
Progenitor
Promegakaryo cyte
L-blast
Mo-blast
Pro-M
Myeloblast
Pro-E
Baso-E
Myelocyte
Meta-M
Poly-E
Megakaryocyte
(band)
Ortho-E
(seg)
Lympho cyte
Mono cyte
Neutro phil
Eosino phil
Baso phil
Erythrocyte
Platelet

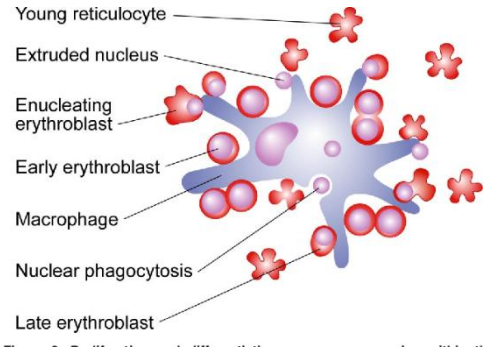
## ❖ ثانياً: إنتاج الكريات الحمراء formaition erythropoiesis

- الهرمون المصنع للكريات الحمراء هو erythropoietin (EPO).
- الخلية الام هي hemocytoblast وتحت تاثير (EPO) تنقسم وتعطي خليتين proerythroblast وكل منهما تعطي خليتين early erythroblast (أرومة حمراء بدائية).
- كل خلية early erythroblast تنقسم لتعطي خليتين late erythroblast
- كل خلية late erythroblast تنقسم لتعطي normoblast وهنا تتوقف الخلية عن الانقسام وتفقد نواتها ويصبح اسمها الشبكيات reticulocyte (الخلية الحمراء الفتية ) وهذه الخلية تبقى لفترة بسيطة في نقي العظام ثم تهاجر الى الدوران العام وبعد 48 ساعة تتحول لكرية حمراء ناضجة.
- هناك مراجع اخرى تسمي بعض مراحل اصطناع الكريات الحمراء باسماء اخرى مرحلة الhemocytoblast وال proerythroblast في جميع المراجع لها نفس التسمية اما ما يختلف فهو :

❑ مرحلة ال early erythroblast :

- ✓ تدعى basophilic erythroblasts
- ✓ تكون محبة للاساس والسيتوبلاسما غنية بال RNA
- ✓ وهنا تبدأ الكرية الحمراء باصطناع الهيموغلوبين فيبدأ اللون الاحمر بالظهور واختفاء اللون الازرق.



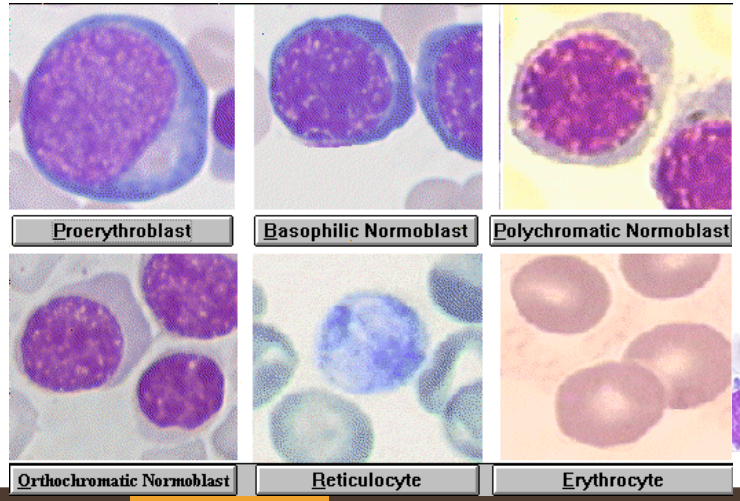



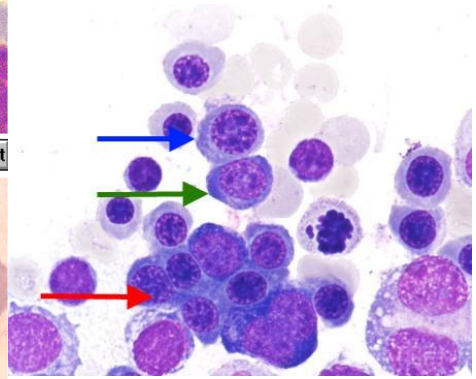
❖ مرحلة late erythroblast :

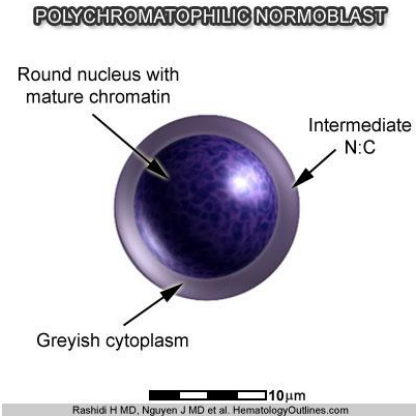
- تدعى polychromatophilic erythroblasts .
- السيتوبلاسما في هذه المرحلة متعددة الالوان .
- يصبح هناك توازن بين كمية الهيموغلوبين المصنعة ذات اللون الاحمر الزهري وبين ال RNA الموجودة في سيتوبلاسما الخلية والتي تعطيها اللون الازرق لذلك دعيت بالكرية الحمراء متعددة الالوان.

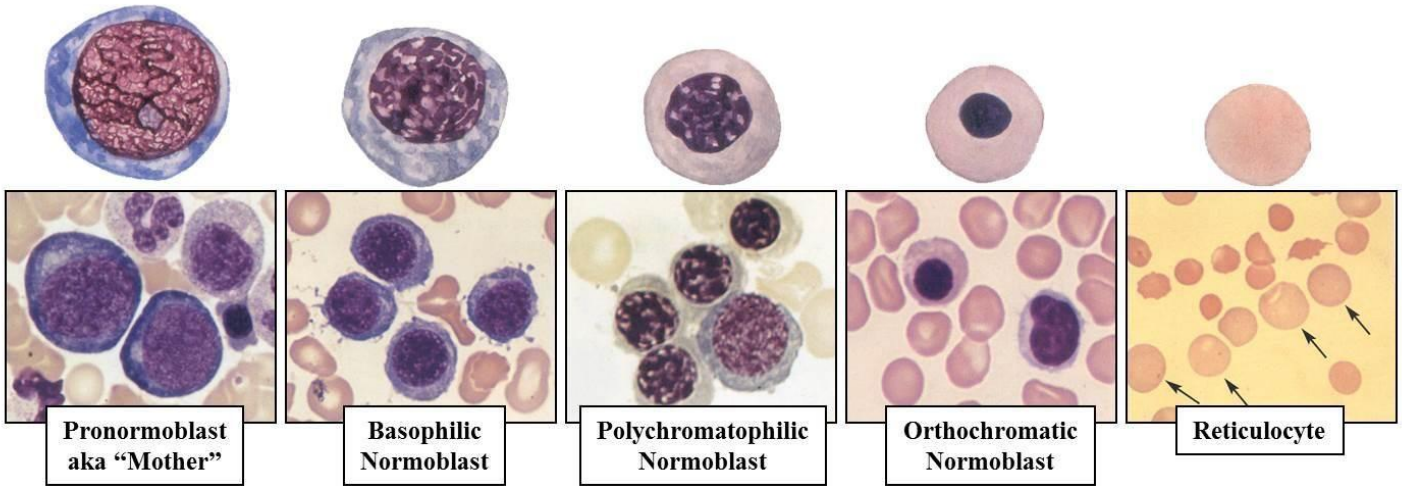
❖ مرحلة normoblast :

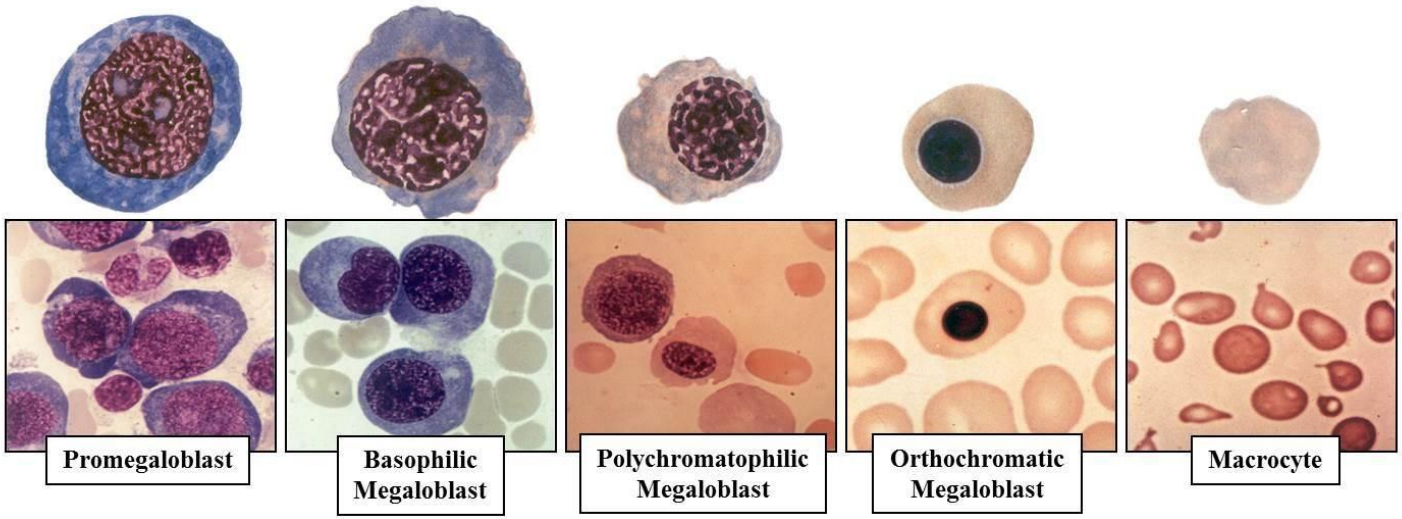
- تدعى eosinophilic erythroblast .
- السيتوبلاسما غنية بالحمض .
- يتحول لون الخلية من اللون المتعدد الألوان الى اللون الزهري أو البرتقالي (توجد بقايا RNA) .
- بعدئذ هذة الخلية تتحول الى Reticulocyte ولكن لاتزال الخلية هذه تحتوي على بقايا RNA
- بعد ذلك تفقد ال Reticulocyte بقايا ال RNA الموجودة فيها وبهذه الطريقة تكون قد نضجت وأصبحت كرية حمراء ناضجة (كيس غني بالهيموغلوبين) ويصبح لونها أحمر






Pronormoblast
aka "Mother"
Basophilic
Normoblast
Polychromatophilic
Normoblast
Orthochromatic
Normoblast
Reticulocyte

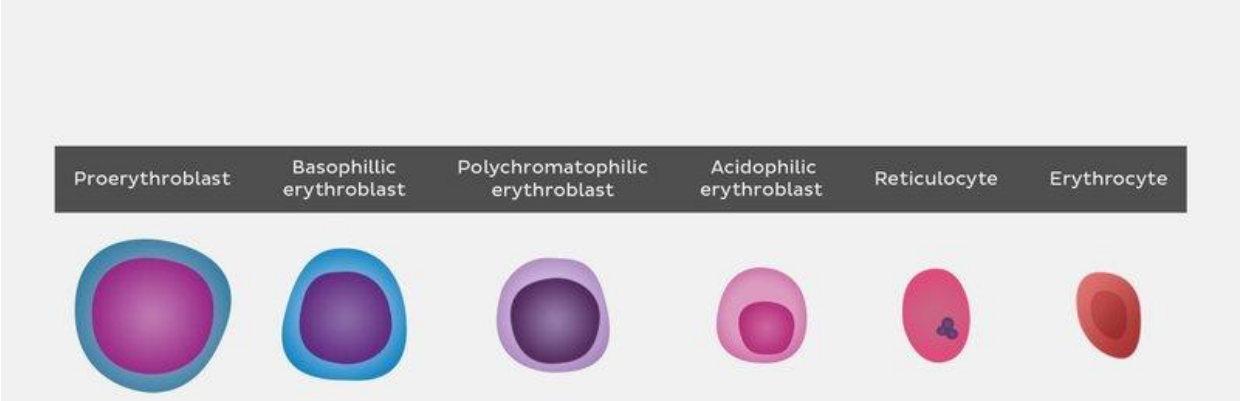

Promegaloblast
Basophilic
Megaloblast
Polychromatophilic
Megaloblast
Orthochromatic
Megaloblast
Macrocyte

- **ويمكننا القول أن طريق التطور هذا يتكون من ثلاث مراحل:**

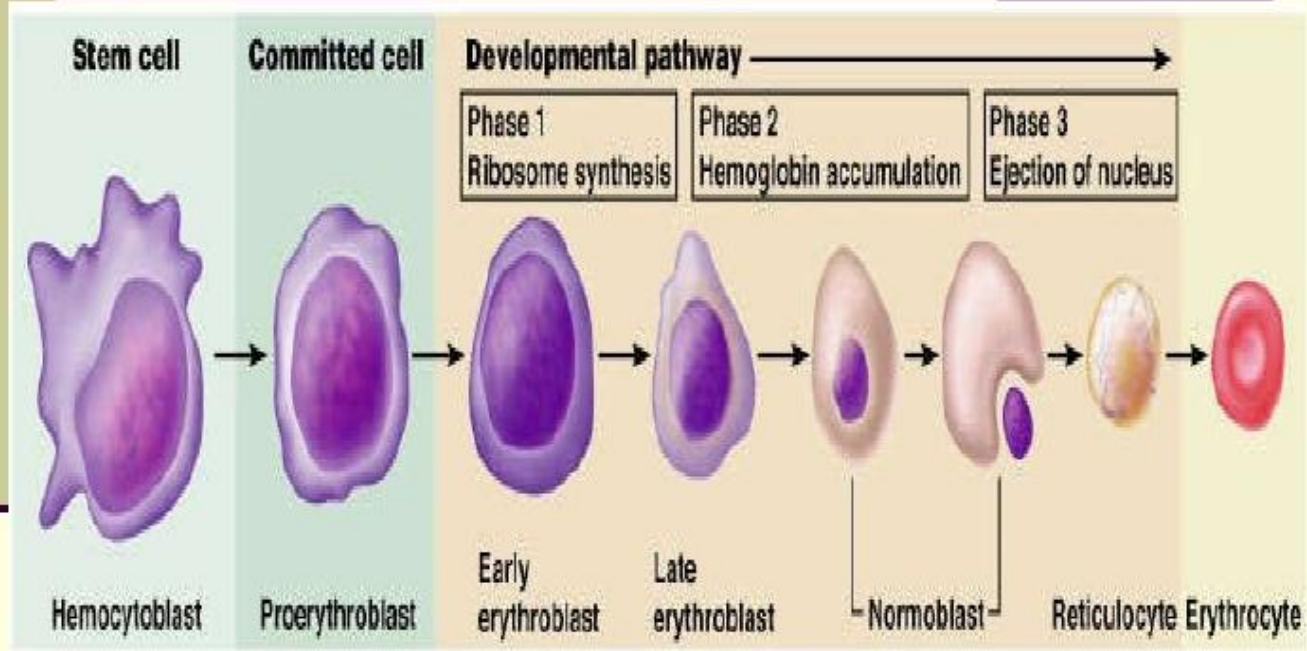
1. اصطناع الريبوزومات Ribosome synthesis في الأرومة البدئية .
2. تراكم الهيموغلوبين Hemoglobin accumylation في نهاية الأرومة البدئية .
3. طرد النواة ejection of nucleus المتشكلة لل normoblast (الأرومة الطبيعية) وتشكيل الشبكيات reticulocyte وهي عبارة عن كريات حمر قريبة من النضج وتكون عادة اكبر منها بالحجم.
4. تتحول الشبكيات الى خلية حمراء ناضجة erythrocyte في الدوران العام بعد خروجها من نقي العظام.

**ملاحظات هامة:**

1. في مرحلة proerythroblast لايوجد هيموغلوبين بل يبدأ اصطناع الهيموغلوبين في مرحلة early erythroblast ويتراكم الهيموغلوبين في مرحلة late erythroblasts and normoblasts .
2. ال reticulocyte هي كرية حمراء تحوي بقايا RNA فعند التلوين بملون غيمزا أو رايت تكون النتيجة نفسها للكرية الحمراء الناضجة اما اختبار (زرقة الكريزيل اللماعة) يلون بقايا ال RNA مما يمكننا من تمييزهذه الخلايا.



# Production of Erythrocytes:Erythropoiesis



## ❖ أهمية الخلايا الشبكية Reticulocyte

- يصنع نقي العظام 2 مليون كرية حمراء في كل ثانية
- عند نقص الكريات الحمر في الدم تفرز الكلية الهرمون المصنع للكريات الحمر EPO الذي يعطي اوامر بزيادة انتاج الكريات الحمر في نقي العظام فتزداد قدرته الانتاجية لتصبح 16 مليون كرية في الثانية.
- يمكننا من خلال تحديد النسبة المطلقة لل reticulocyte معرفة فيما اذا كان نقي العظام يستجيب للتاثير الهرموني (مصنع للكريات الحمر) او انه لايستجيب (غير مصنع) عند انسان مصاب بفقر الدم.
- في الحالة الطبيعية (تعداد كريات حمر طبيعي ) تكون القيمة المطلقة ل Reticulocyte ضمن المجال 2500-7500 / mm3 والنسبة المئوية 0.5- 1% .
  - ✓ أقل من 2500←نقي العظام غير مصنع .
  - ✓ أكثر من 7500←نقي العظام مصنع .
- يتم تحديد النسبة المطلقة لهذه الخلايا بمعرفة تعداد الكريات الحمر الكلي في الدم والنسبة المئوية للشبكيات .

مثال :

➢مريض ما تعداد الكريات الحمر عنده 5 مليون ونسبة الشبكيات 5%

نسبة الشبكيات المطلقة =نسبة الشبكيات ×عدد الكريات الحمر=5×5×1000000 =250000
100 100

➢ مريض عنده 2 مليون كرية حمراء ونسبة الشبكيات 5%

نسبة الشبكيات المطلقة =نسبة الشبكيات ×عدد الكريات الحمر=2×5×1000000 =100000
100 100

←انخفاض عددها في الدم يدل على مشاكل في نقي العظام bone marrow problem مثل:

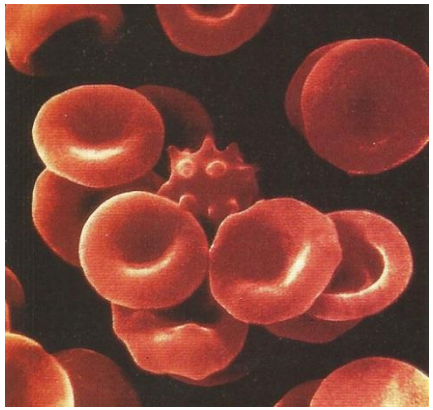
- سرطان الدم leukemia
- نقص تغذية nutritional deficiency
- عدم استجابة نقي العظام لتنبيه ال EPO

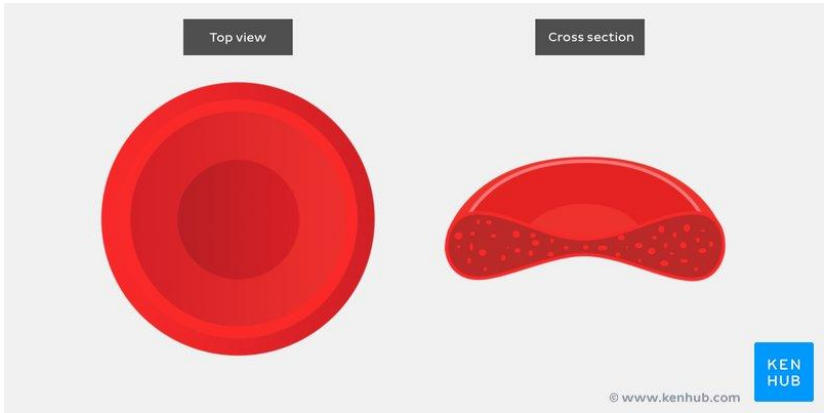
←ارتفاع عددها يدل على فقدان دم او علاج حديد ناجح successful iron therapy

## ❖الكريات الحمر Erythrocytes

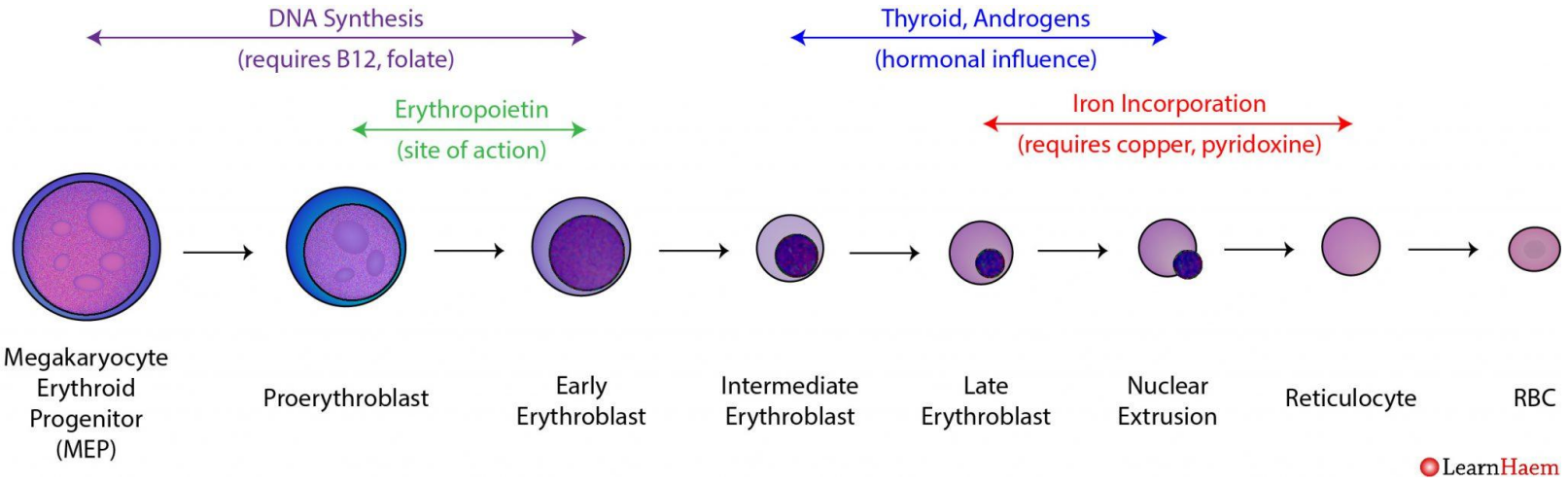
- عمر الكرية الحمراء 120 يوم فقط فهي تتخرب نتيجة انحنائها وتقوسها للانسلال الى الشعيرات الدموية وفقرها بالعضيات الخلوية التي من الممكن ان تحافظ على الخلية بشكل اطول يحول دون استمرار حياتها .
- تمتلك هذه الكريات تكامل بنيوي وظيفي (اي ان البنية تفسر الوظيفة).
- الوظيفة: تقوم بنقل الغازات بين الدوران العام والانسجة.
- الشكل: قرص مقعر الوجهين قطره 8 ميكرون وهذا الشكل له ميزات :
  - يزيد مساحة سطحها نسبة الى حجمها (مساحة تماس اكبر وبالتالي قدرة اكبر على نقل الاوكسجين).
  - شكل مرن من اجل الممرات الضيقة.
- من الممكن في بعض الأمراض الوراثية ان تاخذ اشكالاً متعددة غير الشكل القرصي الطبيعي لها كالشكل الهلالي في فقر الدم المنجلي.
- إذا تحولت الكرية من الشكل القرصي الى الشكل المرضي لاتستطيع حمل اوكسجين كافي.

- المحتوى المائي بالكريات الحمراء قليل فهي تحوي أكثر من 97% من تركيبها هيموغلوبين.
- لا يوجد انقسام خلية أو اصطناع ATP في الميتوكوندريا, حيث يتم اصطناع ال ATP هوائيا ولذلك فإن الكريات الحمراء لا تستهلك الأوكسجين الذي تقوم بنقله.
- تتضمن البروتين الحامل للاوكسجين وهو الهيموغلوبين الذي يعطي الدم لونه الأحمر , يشكل 3/1 من وزن الخلية.





- يحتاج نقي العظام لانتاج خلايا حمراء ابتداء من الخلايا الجذعية stem cells وصولا لكرية حمراء ناضجة 7ايام.
- إنتاج الكريات الحمراء يحتاج بروتينات, حديد,فيتامينات .
- قد لا ينتج الجسم كمية كافية من الكريات الحمراء بسبب نقص غذائي او بسبب مرضي.
- فترة المرحلة الاخيرة من اصطناع الكريات الحمراء يومين لتصبح ناضجة .
- تعداد الكريات الحمراء الطبيعي:
  - الاناث = 4.8 مليون
  - الذكور= 5.4 مليون
- يجب ان يبقى عدد الكريات الحمراء ثابت لذلك يجب ان يكون هناك توازن بين انتاج الكريات وبين تدميرها, فنقص عدد قليل من الخلايا الدموية الحمراء يؤدي الى نقص اكسجة Hypoxia
- في كل ثانية 2مليون كرية حمراء تتخرب يقابلها 2مليون كرية تصطنع , واي خلل في هذا التوازن يؤدي اما الى فقر دم او احمرار دم.

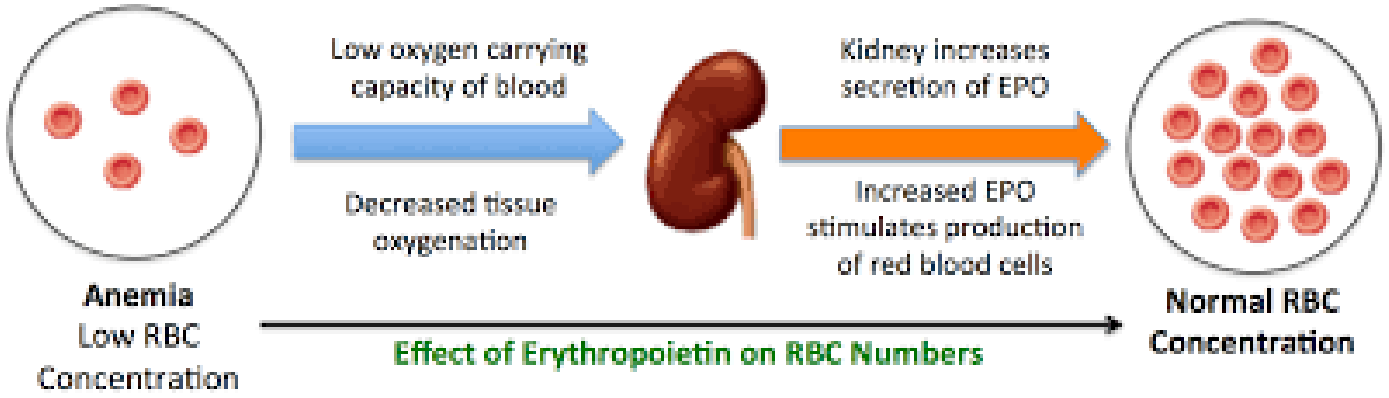


يحدث نقص الأكسجة Hypoxia بسبب:

- العيش في اماكن مرتفعة حيث يكون الاوكسجين اقل.
- فقر الدم: اي عندما تكون كريات الدم الحمر المنتجة اقل من الكريات المتخربة.
- مشاكل في الدورة الدموية circulatory problems.

- يحدث اضطراب للانسجة نتيجة نقص الاكسجة ولكن لا تقوم باي فعل ايجابي لمعالجة هذه الحالة الغير سوية باستثناء الكلية.
- استجابة الكلية لنقص الاكسجة:

- تزيد اطلاق هرمون EPO
- تسرع تطوير سلائف الارومات الحمراء proerythroblasts الى خلايا شبكية reticulocytes التي تتحول الى خلايا ناضجة.
- يزداد عدد الكريات الحمر الناضجة فتزداد الاكسجة وتصبح كافية.
- تستشعر الكلية عودة الأكسجة الى طبيعتها وتعود للانتاج الطبيعي ل Epo (يعود التوازن)



## ❖الكريات البيض WBCs White blood cells

- جميع الكريات البيض تحتوي على نواة ولا تحتوي على هيموغلوبين
- لدينا نوعين من الكريات البيض محببة وغير محببة
- مقابل كل WBC في الدوران المحيطي هناك RBC 700
- يحدث ارتفاع بعدد الكريات البيض leukocutosis في حال الاصابة بالأخماج وعند القيام بتمارين رياضية شاقة , وفي التخدير للجراحة , ويكون الارتفاع :
  - شديد كما في حالة leukemia
  - متوسط كما في حالة infection
  - خفيف كما في حالة inflammation
- ويحدث انخفاض بعدد الكريات البيض leukopenia في حال التعرض للأشعة أو الصدمة أو المعالجة الكيميائية
- توزع الخلايا الدموية البيض :
  - جميعها توجد في الدوران المحيطي
  - الخلايا المحببة والوحيدات يمكنها أن تنسل الى الأنسجة
  - بينما في الدوران اللمفاوي نجد فقط الخلايا اللمفاوية ووجود أي خلايا أخرى دليل على حالة مرضية
  - عمليا 50% من الكريات البيض تتواجد في الدوران العام و50% منها في الأنسجة

❖نسب الكريات البيض الطبيعية وأهميتها

- تغيرتعداد الكريات البيض في الدوران white blood cell count (WBC.count) الدموي يدل على حالات:

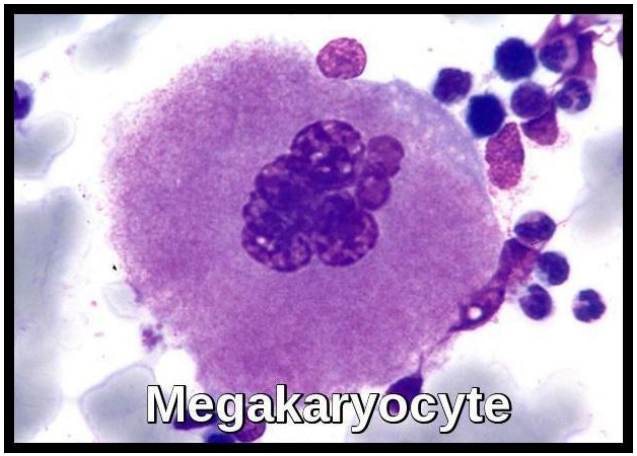
| | |
|---|---|
| خمج | تحسس |
| تسمم | طفيليات |
| ابيضاض دم | معالجة كيماوية |

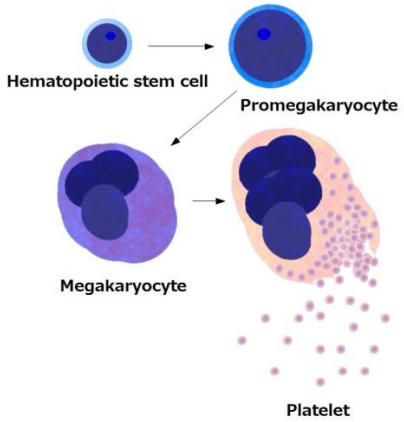
## تعداد الكريات البيض والصيغة Count of white blood cells :

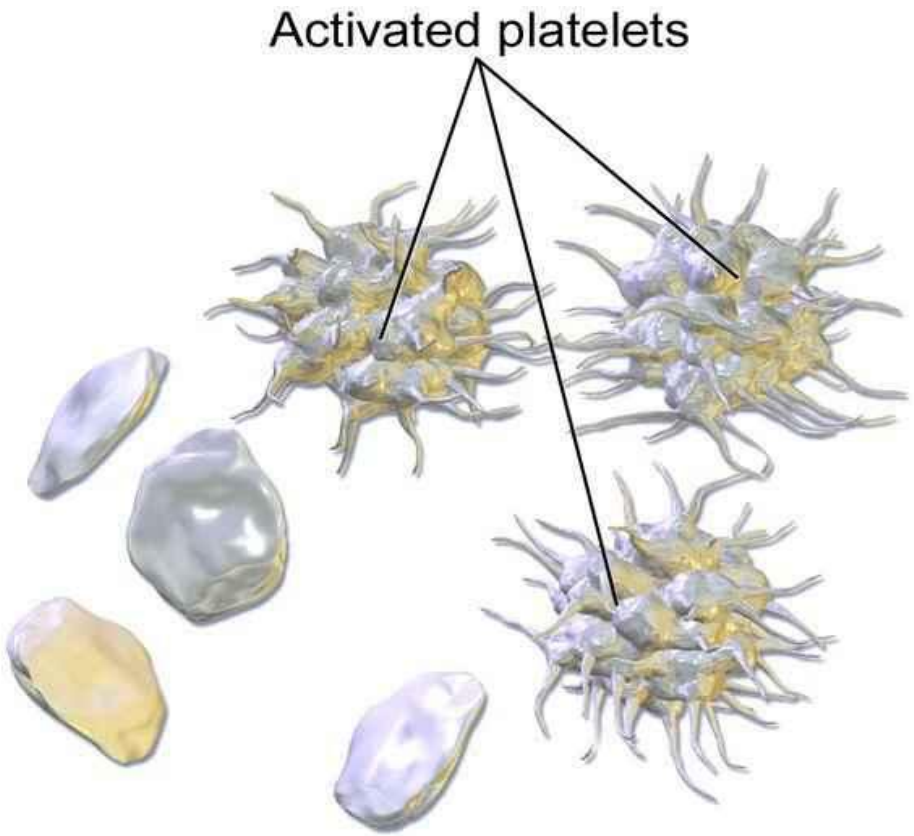
| الكريات البيض WBC | عددها الطبيعي من 6 -10 ألف كرية/ملم$^3$ |
|---|---|
| ▪ العدلات Neutrophils | 60-70 % |
| ▪ اللمفاويات Lymphocytes | 35 –40% وفي بعض المراجع تصل حتى% 20-25 |
| ▪ الوحيدات Monocytes | 3-8% |
| ▪ الحمضات Eosinophils | 2-4% |
| ▪ الأسسات Basophils | أقل من 1% |

## ثالثاً: انتاج الصفيحات الدموية (الخلايا المخثرة)Platelets (Thrombocytes)

- خلايا خالية من النواة ذات شكل يشبه القرص قطرها 2-4 ميلي مكرون
- تنشأ من تشدف (تقطع) نهايات الاستطالات الهيولية الممتدة من خلايا عملاقة متعددة النوى تدعى خلايا النواء الناضجة Megakaryocytes في نقي العظام.
- تنتج كل خلية نواء عدة آلاف من الصفيحات الدموية وبعدها تظهر علامات الموت المبرمج على بقايا خلية النواء وتزول عن طريق البلعمة.
- تساعد الصفيحات الدموية في تجلط الدم وترميم الشقوق أو التسرب من جدران الأوعية الدموية مما يمنع فقدان الدم.
- يتراوح عدد الصفيحات الدموية 400.000-200.000 صفيحة /ميكرو ليتر وتتميز بفترة حياة قصيرة تبلغ 10أيام.




Activated platelets

## ❑ سدى نقي العظم (اللحمة) Stroma of marrow bon

- يتكون نقي العظم من مجموعة من السلاسل الدموية المختلفة، وهي موجودة ضمن سدى Stromaيؤمن البيئة الحاضنة لها.
- يشكل السدى بيئة مناسبة لنمو الخلية الجذعية وتطورها
- تذكر دوماً أن النقي يحوي خلايا جذعية دموية وسدى وخلايا ناضجة، وهو نسيج ضام يحتوي على:

❖ الخلايا السدوية cells stromal :

a . الخلايا الشحميةadipocytes

b . الخلايا الشبكية Reticular cells

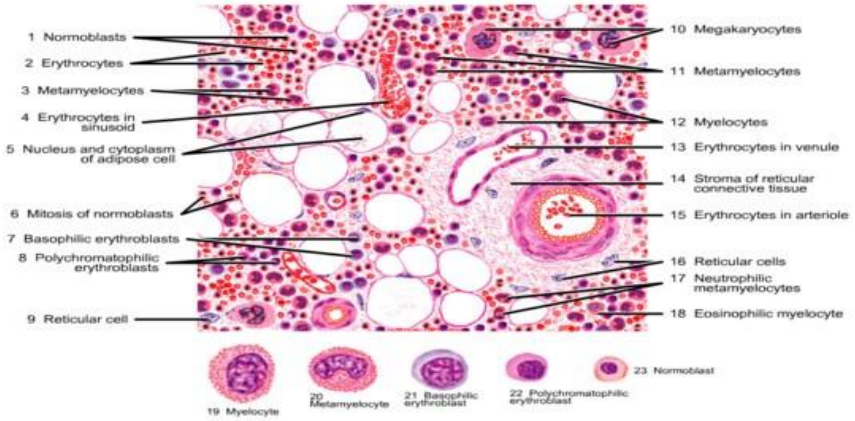
c. البلاعم Macrophages .

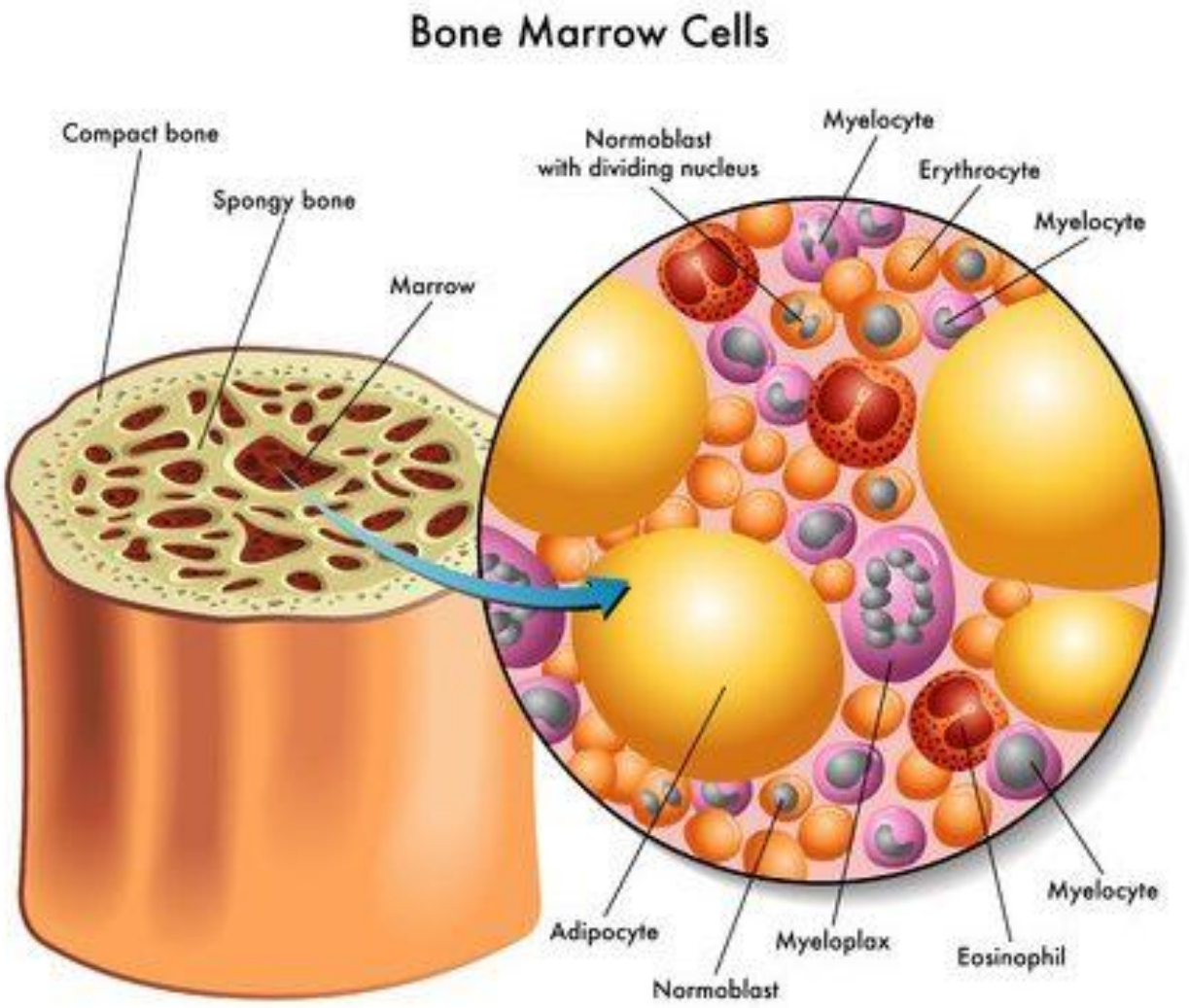
d.الأرومات الليفية Fibroblast .

e.الخلايا البطانية Endothelial cells .

❖ تفرز هذه الخلايا جزيئات خارج خلوية منها:

- الكولاجين Collagen.
- البروتين السكري Glycoprotein (فيبرونكتين – ترومبوسبوندين Thrombospondin )
- غلوكوزأمينوغليكان Glycosaminoglycans (الحمض الهيالورينك -ومشتقات الكوندرويتين Chondroitin derivatives .)




Bone Marrow Cells
Compact bone
Spongy bone
Marrow
Normoblast
with dividing nucleus
Myelocyte
Erythrocyte
Myelocyte
Myelocyte
Adipocyte
Myeloplax
Eosinophil
Normoblast

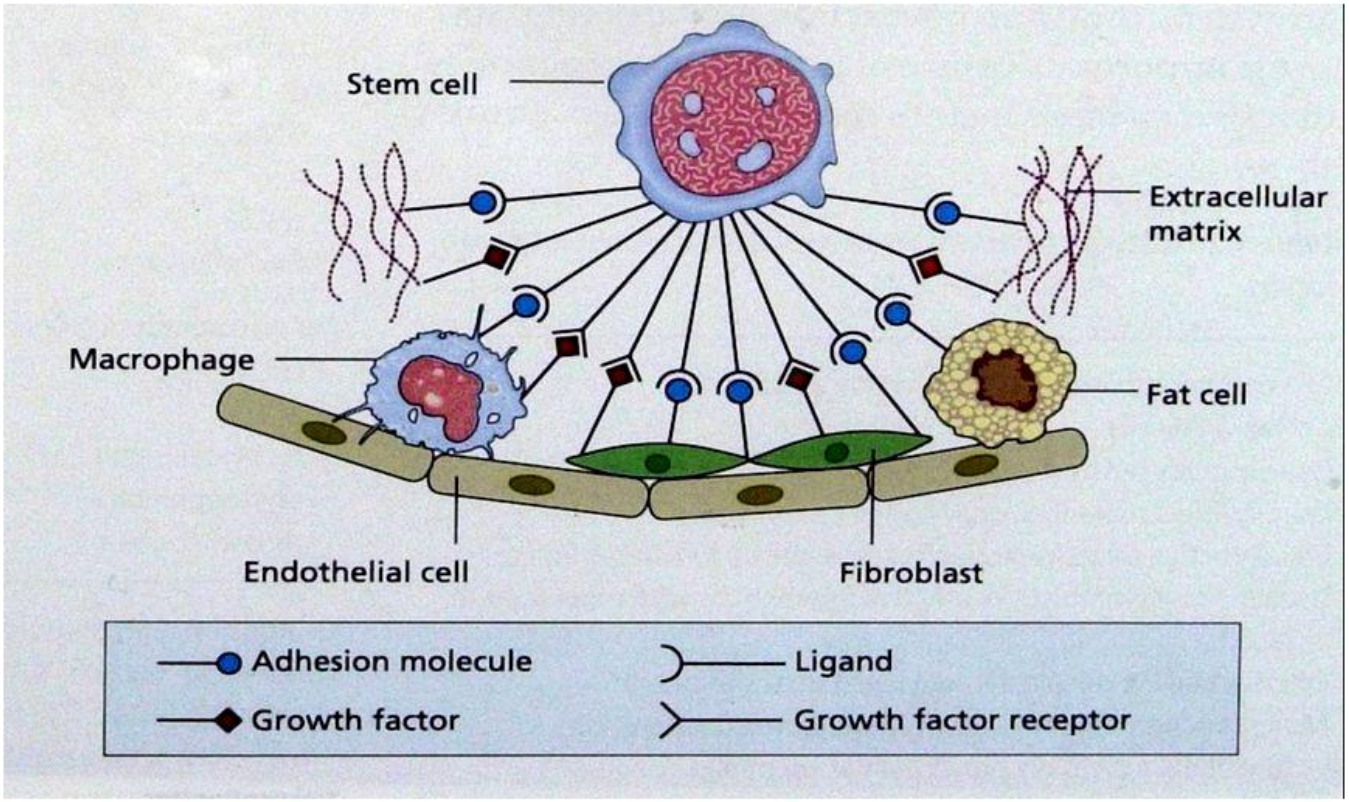
## عوامل النمو Growth factors الهامة في عملية تطور السلاسل الدموية.

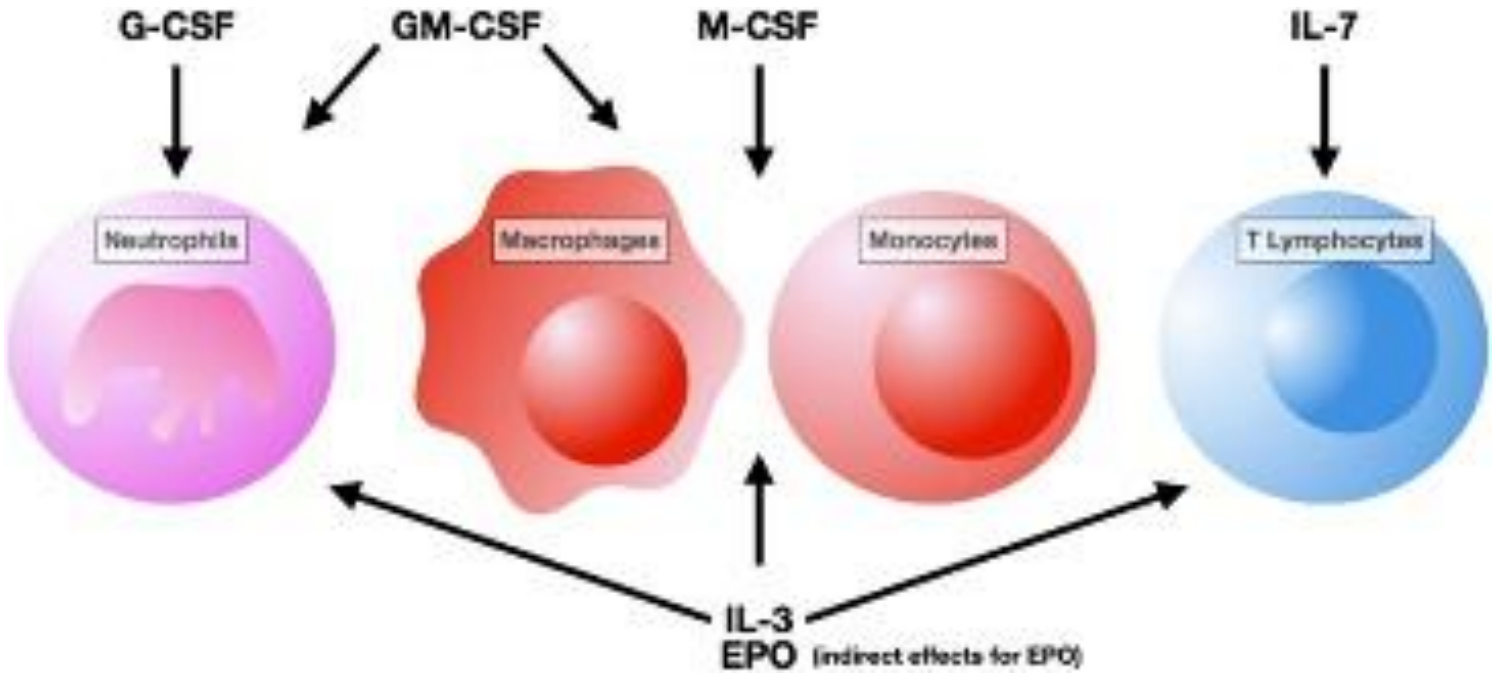
- **حاثات النمو المكونة للدم Hematopoietic Growth Factors (HGF)**
  - إنّ تولد كل نمط من أنماط الخلايا الدموية يخضع لتأثير نوع معين من عوامل النمو والإنترلوكينات التي تحدد مسار التمايز الخلوي.
  - أي أن تولّد أنماط الخلايا الدموية المختلفة من الخلايا الجذعية المولدة للدم Hematopoietic Stem Cells يخضع لعامل نمو نوعي (كل نمط خلوي له عامل نمو خاص به)، بالإضافة إلى وجود عامل نمو عام يؤثر في أكثر من سلسلة خلوية.
- **تعريف عوامل النمو المكونة للدم:**
  - هرمونات بروتينية سكرية، تنظم تكاثر وتمايز الخلايا الجذعية المكوّنة للدم، ووظيفة خلايا الدم الناضجة.
  - حيث تؤثر على مستقبلات نوعية للخلايا الهدف لتحثها على التمايز، لذلك في حال وجود خلل في هذه المستقبلات، لن تعمل عوامل النمو مما يؤدي إلى أمراض مختلفة.
- **مصادرها الرئيسة :**

1 . الخلايا اللمفاوية التائية T- lymphocytes وخاصة الخلايا التائية المساعدة CD4.
2 . الوحيدات والبالعات monocytes & macrophages .
3 . الخلايا السدوية Stromal cells .

- تفرز جميع حاثات النمو من الخلايا السابقة إلا:
  - الإريثروبيوتين Erythropoietin(حاث للكريات الحمر، يُفرز 90 % من الخلايا الكلوية)
  - والثرومبوبيوتين(يفرز من الخلايا البطانية في الكبد).

# Interaction of stromal cells, growth factors and haemopoietic cells




G-CSF
GM-CSF
M-CSF
IL-7
Neutrophils
Macrophages
Monocytes
T Lymphocytes
IL-3
EPO
(indirect effects for EPO)

## ❑ المميزات العامة لحاثات النمو النقوية واللمفية:

- بروتينات سكرية Glycoproteins زهيدة الوزن الجزيئي تعمل بتركيز منخفض جداً.
- تعمل بشكل تراتبي (هرمي) hierarchically، تنتجها أنماط خلوية عديدة.
- تؤثر غالباً في سلالة واحدة ولكن ذلك ليس بشكل مطلق فقد يؤثر في أكثر من سلالة خلوية واحدة.
- فعالة في الخلايا الجذعية والسلائف، وكذلك على الخلايا الوظيفية الانتهائية.
- تبدي تداخلات تآثرية وإضافية مع حاثات النمو الأخرى.

❑ ميزات أخرى:

- التكاثر Proliferation،
- التمايز Differentation،
- النضج Maturation،
- التفعيل الوظيفي Functional activation،
- الوقاية من الاستماتة Apoptosis.

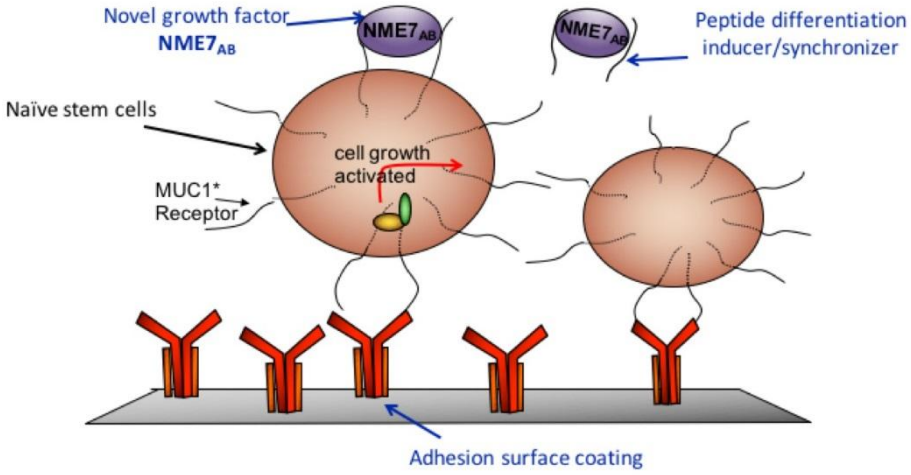
لا يكفي أن تصل الخلية إلى مرحلة ما قبل الخلايا الناضجة (أي ألا يكتمل النضج بشكل كامل), حيث سنرى أنه في بعض الأمراض (كما في خلل تنسج نقي العظم ) أنه يوجد خلايا ناضجة لكن مضطربة النضج

❑ **عملها Action:**

- تعمل في المكان نفسه التي تُفرز فيه بواسطة الاتصال خلية-خلية cell contact-Cell .
- تنتقل عبر البلازما لتصل إلى الخلايا الهدف(كالارثروبيوتين المفرز من الكلية).
- ترتبط بالمسندة خارج الخلوية التي تشكل أعشاشاً تلتصق بها الخلايا الجذعية والخلايا المكونة للدم متعددة الإمكانيات.
- توجد مستقبلات عل سطح الخلية الجذعية المولدة للدم متعددة القدرات Stem Cell Pluripotent(تسمى أيضاً HSC) ،وهي :

❖ مستقبلات لعوامل الالتصاق Ligand : تساعد على ربط الخلايا الجذعية مع بعضها ومع خلايا اللحمة ومادتها خارج الخلوية المسماة المسندة خارج الخلوية ECM .

❖ مستقبلات لعوامل النمو التي تفرزها الخلايا السدوية



## ❑ أهم عوامل النمو major factor of growth factor :

**1 ) الإرثروبيوتين Erythropoietin (EPO) :**

- يفرز 90%منه من الكلية، يتحفّز إفرازه بتأثير نقص الأكسجة (المحرض الرئيسي)، الآفات الرئوية، المرتفعات، التدخين، الآفات المزرقة.
- يحفِّز تكون الكريات الحمر من خلال تأثيره على نقي العظم (السلسلة الحمراء)، لذلك كلما نقص الخضاب زاد الإرثروبيوتين(في الحالة الطبيعية)

ملاحظة: يعتبر فقر الدم من أهم الأعراض في القصور الكلوي المزمن وذلك بسبب عوز هرمون الإرثروبيوتين.

**2) الترومبوبيوتين( Thrombopoietin (TPO :**

- يصنع في الكبد، يؤثر في النقي ليحفز ال Megakaryocytes لتكوين الصفيحات.
- نلاحظ بداية لدى مرضى التشمع أو القصور الكبدي نقصاً في عناصر الدم الثلاث بسبب فرط الطحالية، ومع الزمن يصبح نقص الصفيحات فردياً بسبب نقص TPO .

**3 ) العوامل المحرضة للمستعمرات( Colony Stimulating factor (CSF:**

لها عدة أنماط يؤثر كل منها على سلسلة معينة من مراحل تطور الخلايا الدموية، وهي:

- ✓ CSF-GM العامل المحرّض لمستعمرة السلسلة المحببة والوحيدة .
- ✓ CSF-N العامل المحرّض لمستعمرة الخلايا المعتدلة.
- ✓ CSF-M العامل المحرّض لمستعمرة الخلايا وحيدة النواة.
- ✓ CSF-G العامل المحرّض لمستعمرة الخلايا المحببة.

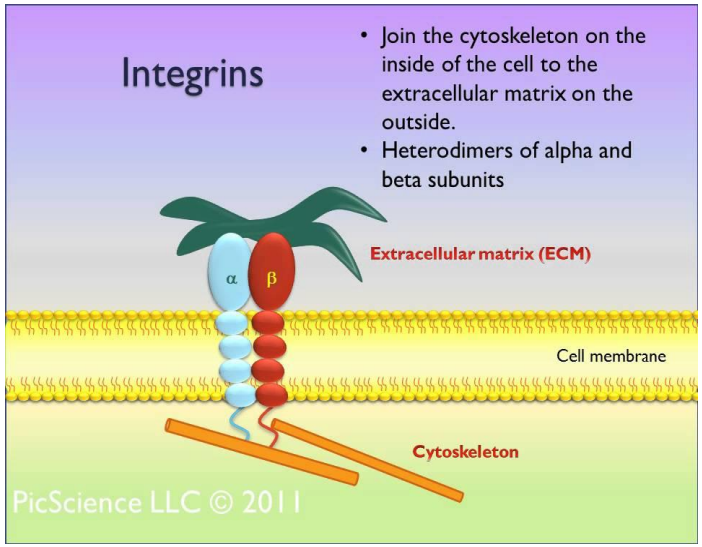
4. **الإنترلوكينات:**

- ✓ الإنترلوكين 1+2 : يؤثر على الخلايا اللمفاوية.
- ✓ الإنترلوكين 3 : عام لجميع السلاسل الدموية تقريباً.
- ✓ الإنترلوكين 4 : يحفز الخلايا اللمفاوية التائية والبائية.
- ✓ الإنترلوكين 5 : ويسمى أيضاً CSF-Eosinophil فهو يحفز تشكل الخلايا الأيوزينية.
- ✓ الإنترلوكين 6 وغيرها...

## حاثات النمو المكونة للدم ومواقع تأثيرها

| Site of action موقع الفعل | HGF حاثات النمو المكونة للدم |
|---|---|
| Stromal cell | IL-1, TNF |
| Pluripotential stem cell | Stem cell factor (SCF), Flt Ligand (Flt-L) |
| Multipotential progenitor cell | IL-3,GM-CSF,IL-6,G-CSF, thrombopoietic |
| Committed progenitor cell | G-CSF*,M-CSF,IL-5(eosinophil-CSF), Erythropoietin , thrombopoietin* |

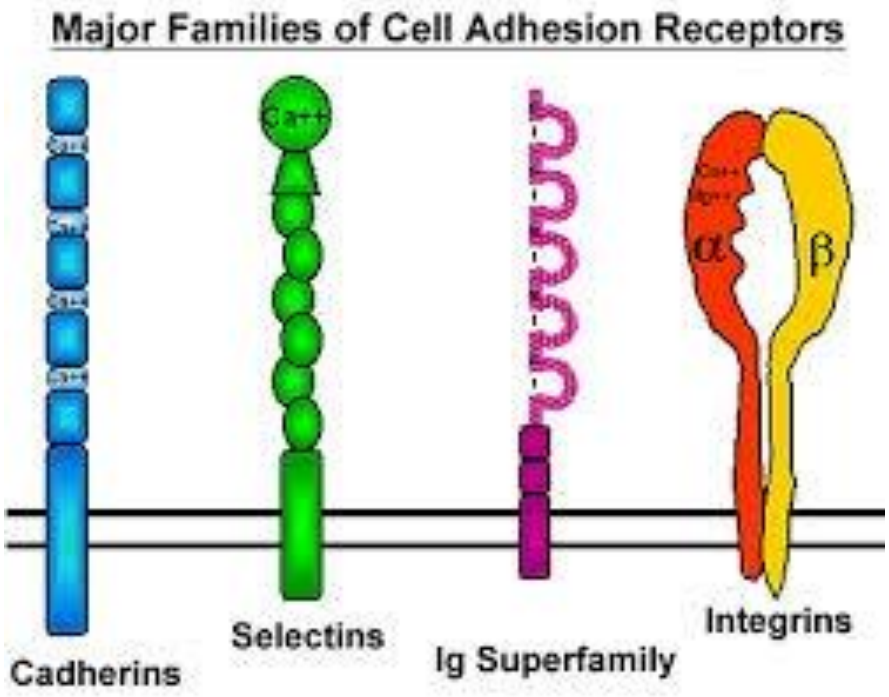
## ❖ جزيئات الالتصاق Adhesion Molecules

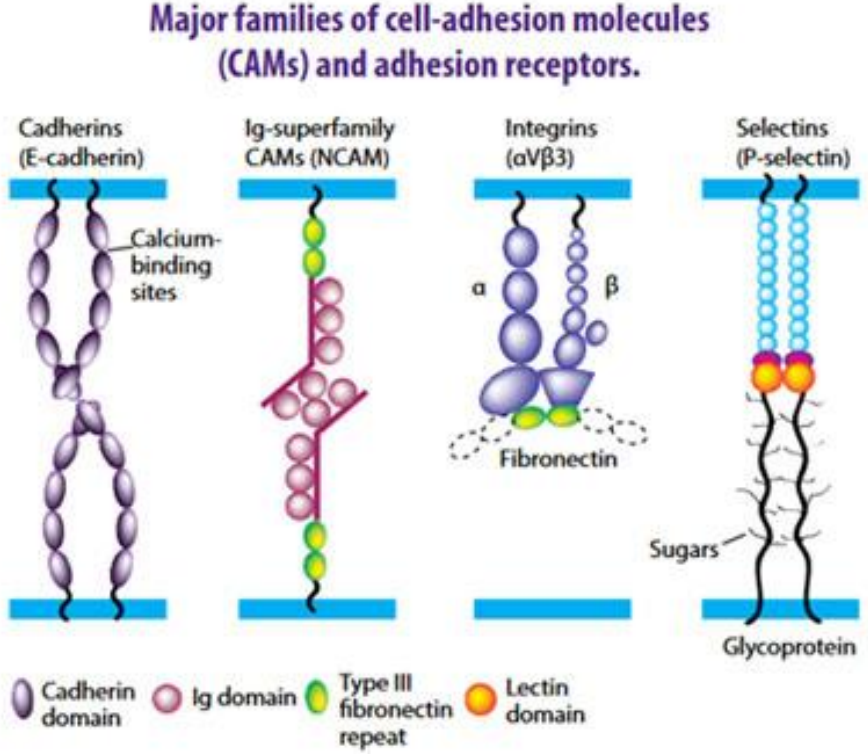



- مواد بروتينية سكرية Glycoprotein زهيدة الوزن الجزيئي تسهل العملية السابقة.
- تتواسط جزيئات الالتصاق ارتباط الطلائع النقوية للكريات البيض إلى:
  - المكونات المختلفة للمسندة خارج الخلوية.
  - البطانة endothelium .
  - السطوح الأخرى other surfaces .
  - الخلايا الأخرى.
- تتضمن ثلاث عائلات:

A . فوق عائلة الغلوبولين المناعي Immunoglobulin superfamily .
B. السيلكتينات selectins.
C . الانتغرينات integrin(والكاديرينات Cadherins)

- توجد على الكريات البيض مستقبلات تتفاعل مع جزيئات الالتصاق تشترك في الحدثية المناعية.
- قد نلاحظ أحياناً زيادة الكريات البيض فقط كما هو الحال بالإنتانات وذلك بسبب بعض الذيفانات التي تعمل عمل مشابه لعوامل النمو وتؤدي لزيادة نشاط سلسلة أو أكثر من السلاسل الدموية.
- إذاً: يُحرّض تكون الكريات البيض أيضاً بالذيفانات كما في الإنتانات الجرثومية.


Major Families of Cell Adhesion Receptors
Ca++
α
β
Cadherins
Selectins
Ig Superfamily
Integrins


Major families of cell-adhesion molecules (CAMs) and adhesion receptors.
Cadherins (E-cadherin)
Calcium-binding sites
Ig-superfamily CAMs (NCAM)
Integrins (αVβ3)
α
β
Fibronectin
Selectins (P-selectin)
Sugars
Glycoprotein
Cadherin domain
Ig domain
Type III fibronectin repeat
Lectin domain

## ❑ الاستماتة الخلوية Apoptosis والاستتباب الدموي Homeostasis

- لكل خلية دموية عمر معيّن وعندما ينقضي هذا العمر تدخل في الموت الخلوي المبرمج Apoptosis ، ويحدث ذلك بالتزامن مع تشكيل خلايا دموية جديدة بعملية تكوّن الدم.
- وبالتالي نحافظ على توازن سوي ما بين الخلايا المتشكلة والخلايا المتحطمة القديمة بعملية تدعى الاستتباب الدموي Homeostasis، وكما أن لدينا عوامل نمو فإن لدينا عوامل استماتة.

❑ الاستتباب Homeostasis :

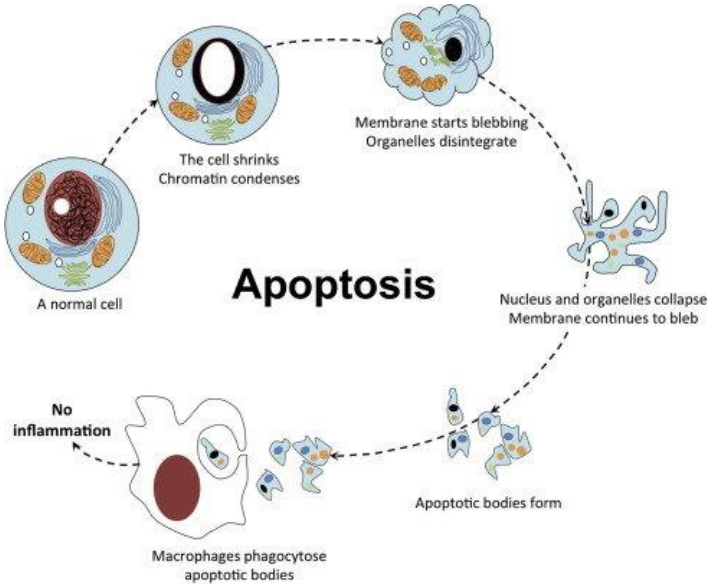
- يعني أن إنتاج الخلايا production cell = تقويض الخلايا destruction cell.
- وهي عملية منظمة للموت الخلوي وهامة للحفاظ على استتباب النسيج في تكون الدم وتطور اللمفاويات.

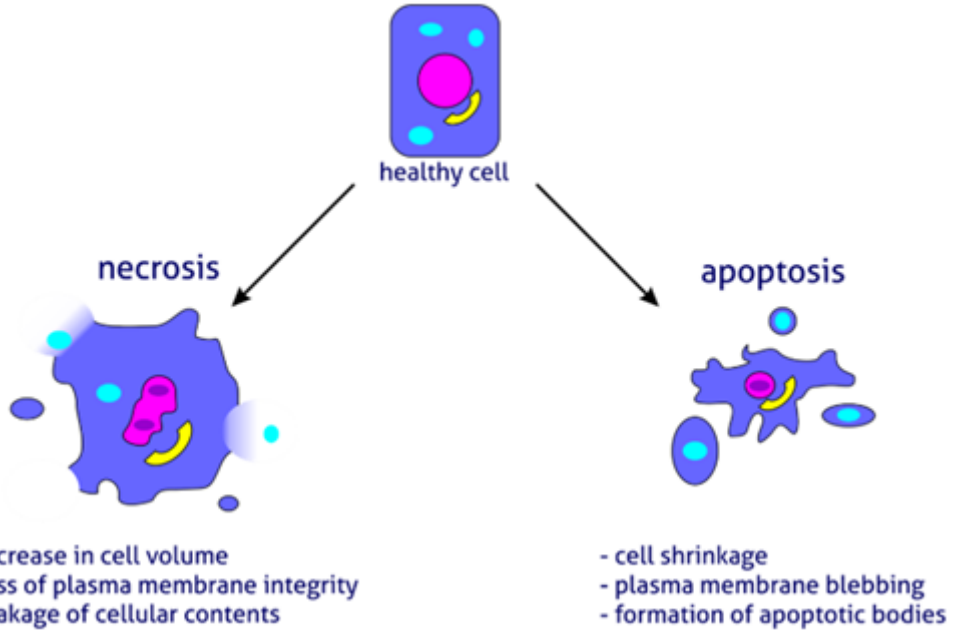
-الكريات البيض مثلاً إذا لم تقم بوظيفتها خلال 8 ساعات يلتهمها الطحال ويتم ذلك من خلال الموت الخلوي المبرمج، وهو موجود في كل خلايا الجسم.

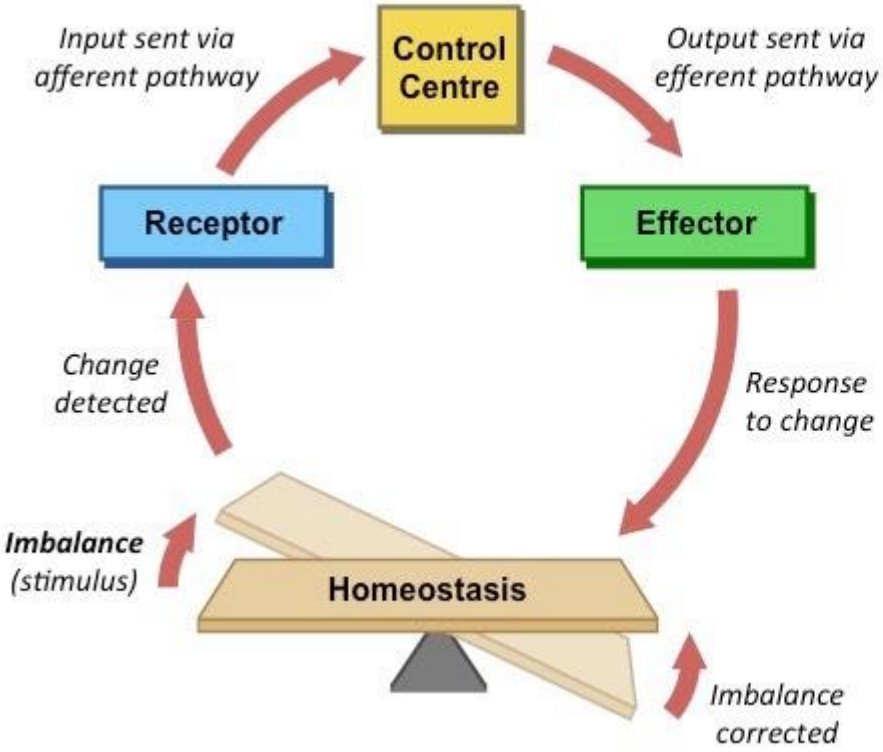
-يوجد لدى الإنسان السوي حوالي 4000-10500 كرية بيضاء،

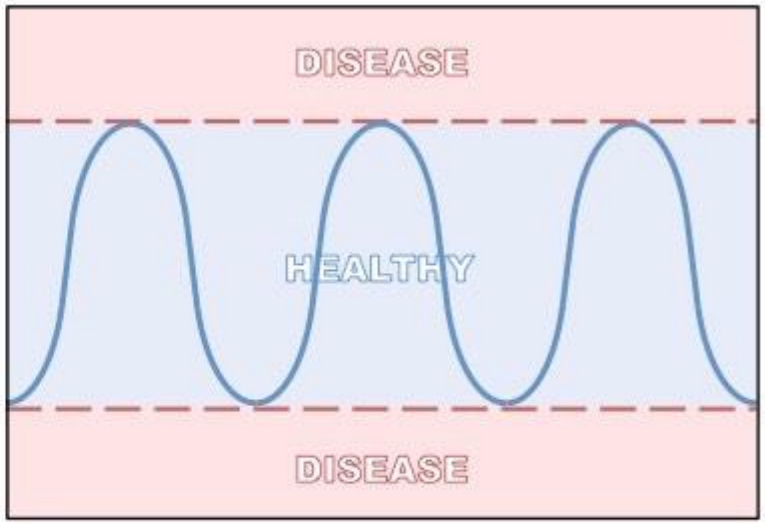
- تعتبر الاستماتة آلية هامة في المحافظة على هذا التعداد الطبيعي للكريات البيض، لكن في حال حدوث خلل في الاستماتة زيادةً أو نقصاناً فإن ذلك سينعكس على تعداد البيض أيضاً.

-نستنتج أن الاستماتة لها دور هام في حدوث الخباثات والأورام وذلك عند حدوث خلل في الاستتباب كما يحدث في الابيضاض اللمفي المزمن مثلاً، حيث يزداد عمر الخلايا اللمفية ويضطرب هذا الجهاز بسبب خلل بالمورثة p53، فالاستتباب كما ذكرنا هو أن يكون إنتاج الخلايا يساوي تقويض الخلايا.


Apoptosis
A normal cell
The cell shrinks
Chromatin condenses
Membrane starts blebbing
Organelles disintegrate
Nucleus and organelles collapse
Membrane continues to bleb
Apoptotic bodies form
Macrophages phagocytose
apoptotic bodies
No
inflammation


healthy cell
necrosis
apoptosis
- increase in cell volume
- loss of plasma membrane integrity
- leakage of cellular contents
- cell shrinkage
- plasma membrane blebbing
- formation of apoptotic bodies

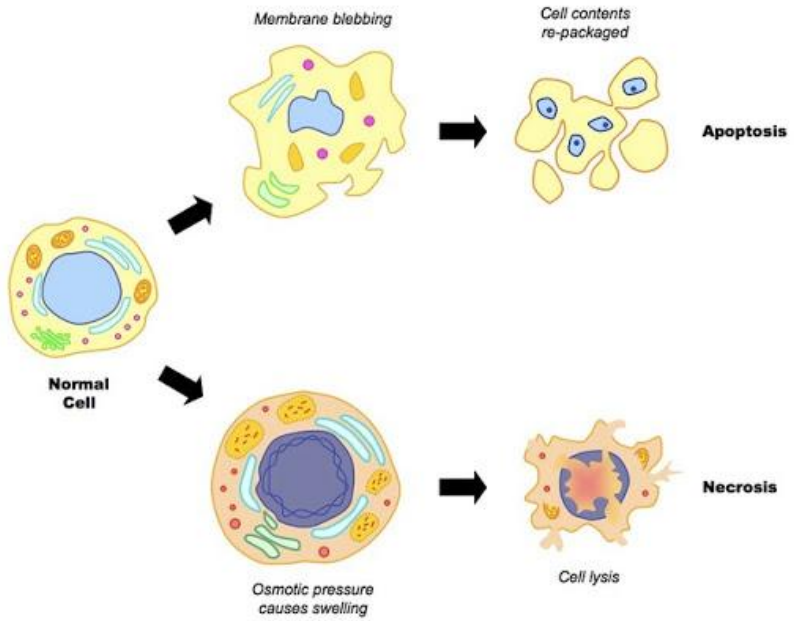


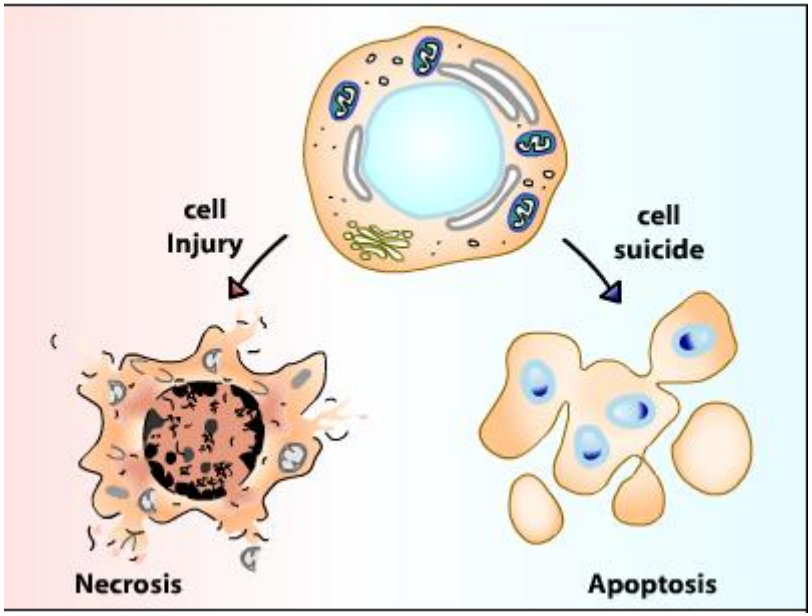




Homeostasis does **not** involve keeping conditions static
It involves keeping conditions within tightly regulated *physiological tolerance limits*

## ❑ مراحل الموت الخلوي المبرمج من الناحية الشكلية Morphologically

- انكماش الخلية Cell shrinkage
- تكثف الكروماتين النووي Condensation of nuclear chromatin
- تجزؤ النواة Fragmentation of the nucleus
- انشطار الدنا داخل الصبغيات Cleavage of intranucleosomal DNA



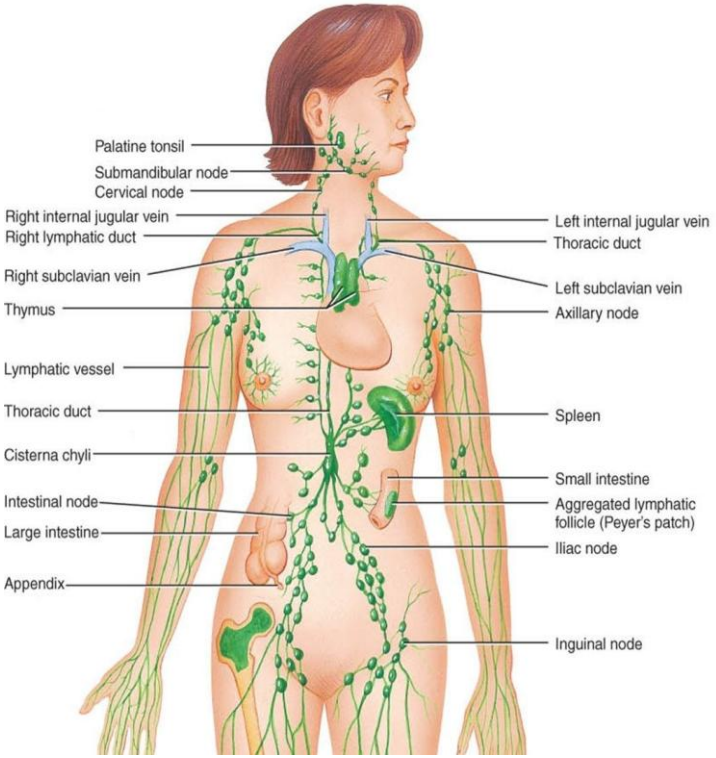
## ❖ مقاربة مرضى أمراض الدم:

**وتشمل:**

- يتم في البداية أخذ القصة السريرية المفصلة .
- ثم الانتقال إلى الفحص السريري من خلال فحص العقد اللمفاوية في الجسم وجس الكبد والطحال, وإجراء فحص سريري شامل ,
- ثم وضع التشاخيص التفريقية .
- أخيراً يمكن اللجوء إلى طلب الاستقصاءات المتممة .

## ❖ أولاً: الفحص السريري clinical Examination:

- إن الجهاز الدموي جهاز متحرك يصل إلى جميع الأعضاء, ومن الصعوبة بمكان التعامل معه كجميع الأجهزة الأخرى من حيث الفحص السريري, حيث أن معظمه غير مجسوس وغير مرئي التظاهرات,
- لذلك يتم التركيز على فحص الجهاز الشبكي البطاني:




### ➢ فحص العقد اللمفاوية Examination of lymphatic nodes

- تعد العقد اللمفاوية موقعاً مهماً حيث يمكن تقييم اعتلال العقد اللمفاوية (التوضع,الحجم,القوام,الحركة..)

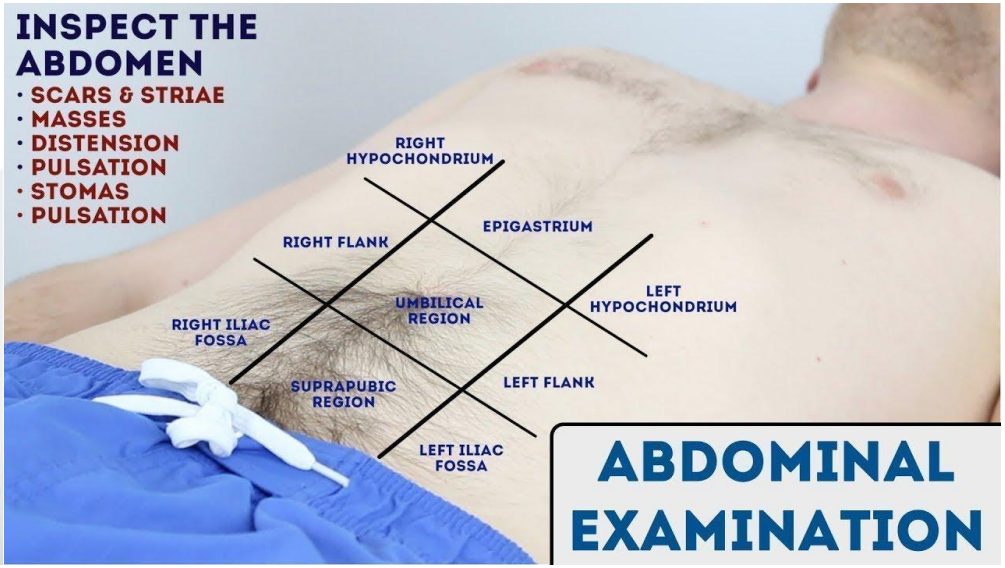
تنتشر العقد اللمفية في كل أنحاء الجسم بدءاً من:

- فوق الترقوتين, تحت الابطين,المنطقة المغبنية ,الساحة الفخذية المرافقة للأوعية الفخذية, الساحات العقدية الرقبية الجانبية الأمامية والخلفية , أمام الأذنين , فوق النكفة ,خلف زاويتي الفك السفلي وتحتهما , الساحة العقدية القذالية وخلفها.
- توجد ساحات أقل أهمية مثل الحفرتين المأبضيتين و فوق البكرة , حيث يدل اعتلال العقد اللمفاوية فيهما على اضطرابات خاصة فقط.

ملاحظة: توجد عقد لمفاوية على مسار الأوعية كالأبهر وفي المنصف , وتظهر ضخامتها بال CT والتصوير الشعاعي.

- **فحص البطن Abdomen Examination :**

**خاصة فحص الكبد والطحال (تحري ضخامتهما), وتحري وجود الكتل البطنية والحبن.**



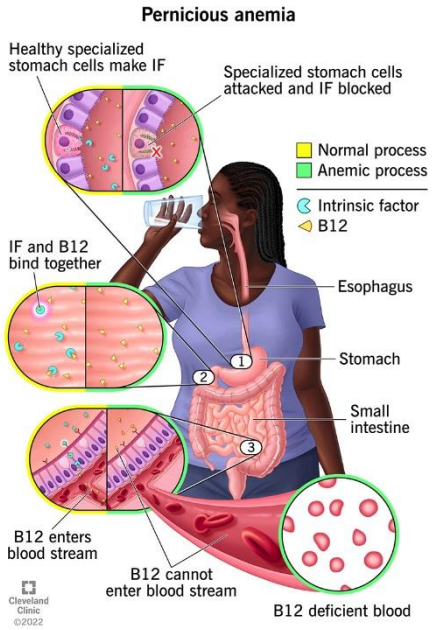
## فحص الطحال spleen Examination :

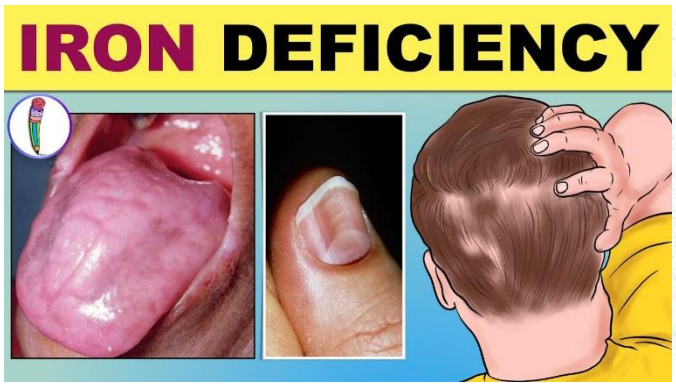
- الطحال عضو بطني, يسكن خلف القفص الصدري على مستوى الأوراب الثلاثة (التاسع,العاشر,الحادي عشر)
- يقع بين الخط الإبطي الأمامي والخط الإبطي المتوسط والحافة الضلعية السفلية (عندما يتضخم الطحال يتضخم ضمن هذه المسافة ونحو الأسفل و الأمام والأنسي).
- تذكر دوماً أن الطحال الطبيعي غير مجسوس وغير مقروع .
- يكون المريض مستلقياً على الظهر , تبدأ اليد الفاحصة الجس بدءاً من الحفرة الحرقفية اليمنى نحو الأعلى والوحشي باتجاه الربع العلوي الأيسر للبطن , يطلب من المريض أخذ شهيق عميق حتى يتمكن الفاحص من جس حافة الطحال عند انخفاضها مع الشهيق .

## ❖ ثانياً: بعض العلامات والأعراض السريرية الموجهة clinical symptoms X signs :

إن انتشار الدم في كل أنحاء الجسم عبر الأوعية الدموية وعلاقته مع كل الأجهزة و الأعضاء تقريباً يؤدي إلى تظاهرات خارج دموية غير نوعية يجب الانتباه إليها أثناء فحص المريض :

- الصداع في حال وجود فقر دم ,
- النبض : معدل النبض .
- اليدان : التروية الدموية , توسع الشعيرات , شحوب الثنيات الجلدية , الأصابع الملعقية .
- الفم: الشفتان (التهاب الصوارين , توسع الشعيرات, ضخامة اللثة), اللسان ( اللون , الشحوب , اللسان الأملس , اللسان الأحمر البقري ), مخاطية الشدقين ( النمشات) , اللوزتان الحنكيتان (الحجم).
- الملتحمة : الشحوب, الصلبة ( اليرقان ).
- فحص قعر العين : النزوف , وذمة الحليمة.
- الجلد : الفرفريات , الكدمات.
- المفاصل : تشوه المفاصل, التوذم , صعوبة الحركة .
- القدمان : التروية المحيطية , تموت الأصابع.



## ❖ الإجراءات التشخيصية Diagnostic procedures :

### أولاً : تعداد الدم الكامل Complete Blood count (CBC)

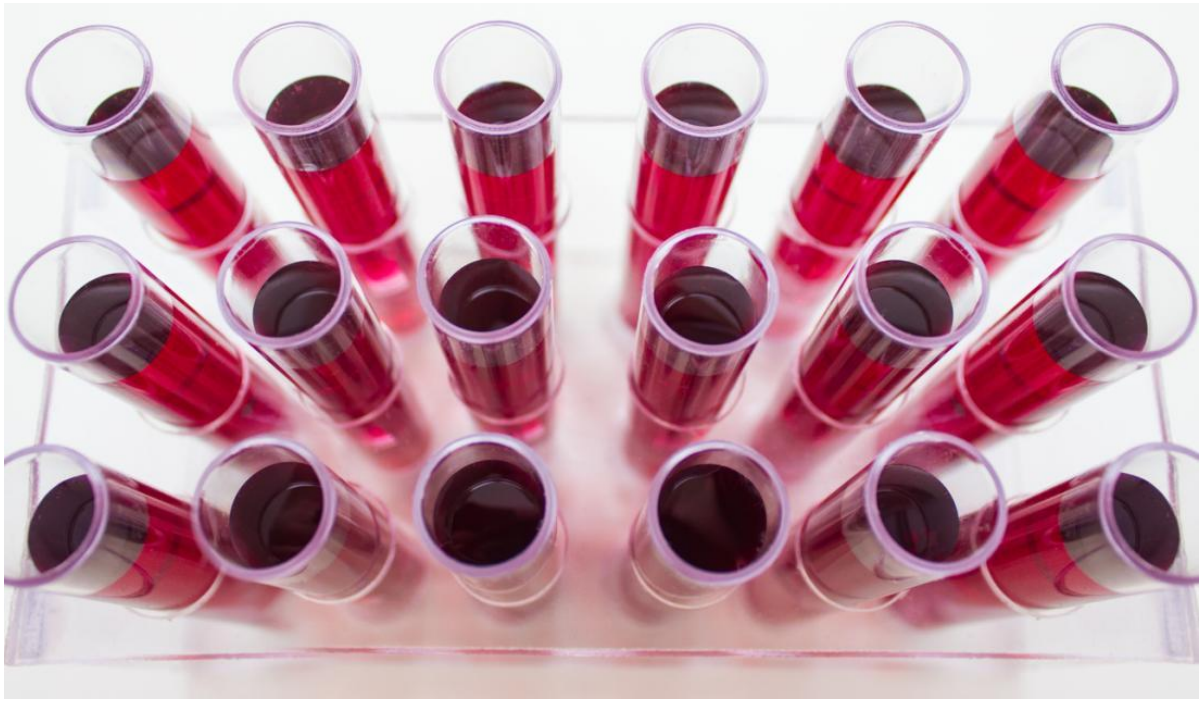
يتضمن تعداد الدم الكامل كلاً مما يلي :

*تعداد الكريات الحمر RBCs count.
*تعداد الصفيحات Platelets count
*المناسب ( المشعرات) الدموية Blood Index
*تعداد وصيغة البيض WBCs count
* الهيماتوكريت Hematocrit.
*الخضاب Hemoglobin.

| القياس (الوحدة) | الرجال | النساء |
|---|---|---|
| الهيموغلوبين (g/dl) | 15.7(14.0 to 17.5) | 13.8 (12.3 to 15.3) |
| الهيما توكريت (%) | 46 ( 42 to 50) | 40(36 to 45) |
| تعداد الكريات الحمر ( مليون كرية / الميكرولتر أي 10/pl) | 5.2 (4.5 to 5.9) | 4.6(4.1 to 5.1 ) |
| تعداد الكريات البيض (ألف/ ميكرولتر) | 11-4 | |
| تعداد الصفيحات (ألف/ ميكروليتر) | 450-150 | |
| نسبة الشبكيات (%) | 1.6 + 0.5 | 1.4 + 0.5 |
| MCV(ميكرومتر مكعب pm أو فيمتولتر fl) | 88(80 to 96) | |
| MCH(بيكوغرام / الخلية pg/RBCs) | 30(28 to 33) | |
| MCHC(g/dl of RBCs) | 34(33 to 36) | |
| RDW | 13(12 to 15) | |

## ❖ تكنيك أخذ عينات الدم

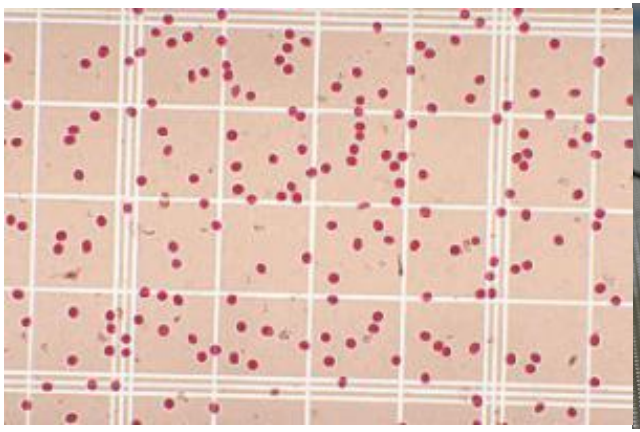
تؤخذ عينات الدم من أجل الفحوص الدموية على مادة مانعة للتخثر , وقد وجد أن أفضل هذه المواد هي الEDTA,سترات الصوديوم , وأحياناً الهيبارين .



## ❖ تعداد الكريات الحمر Red blood counts

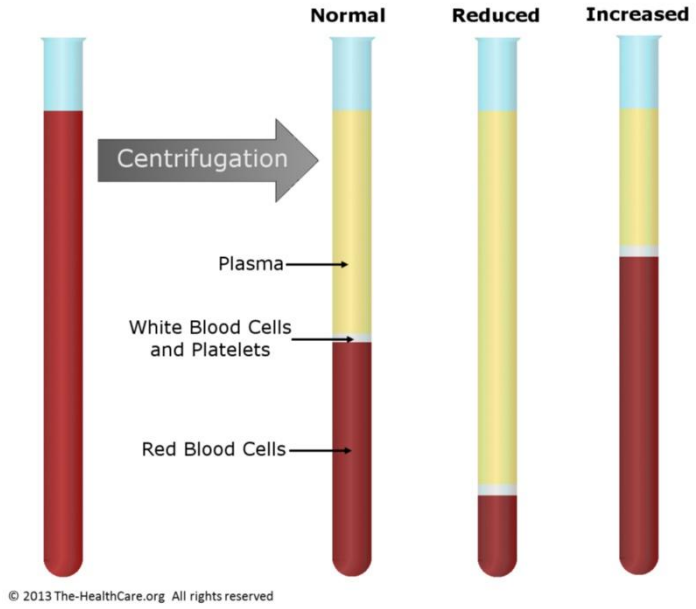
يتم تعداد الكريات الحمر بإحدى طريقتين :

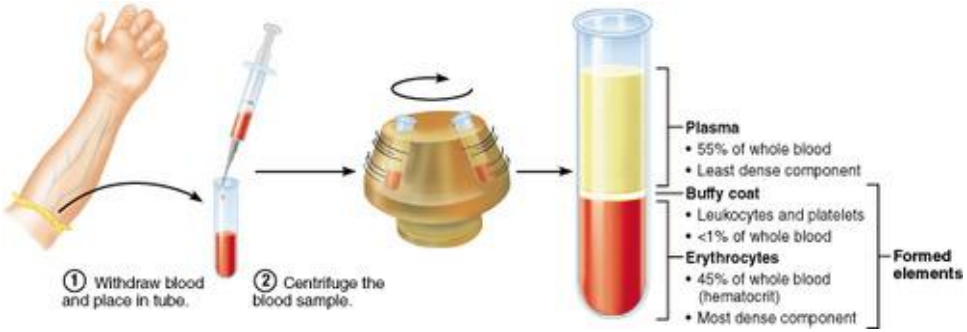
- بشكل يدوي : مع تمديد العينة ومن ثم صنع لطاخة رطبة توضع على المجهر وتدرس بالعين المجردة , نسبة الخطأ فيها عالية نوعاً ما .
- بشكل حديث : يتم التعداد بدقة متناهية بالاعتماد على أجهزة آلية وكذلك الأمر بالنسبة لتعداد الكريات البيض والصفيحات الدموية .

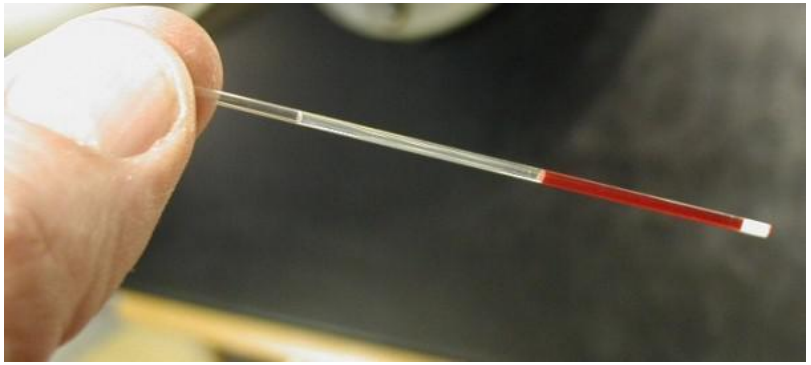


## ❖ قياس الهيماتوكريت Hematocrit test

- أسهل الفحوص الدموية , و أكثرها دقة من الناحية العملية , يعبر عنه بنسبة مئوية .
- يعرف أيضاً بحجم الخلايا الحمر المتكدسة أ و المضغوطة Packed cell volume نسبة إلى حجم الدم , أي ما تشغله الكريات الحمر من الدم .
- يقاس باستعمال أنبوبة شعرية مملوءة بالدم , تثفل بمثفلة خاصة لمدة 5 دقائق .



## ❖ الخضاب Hemaglobin

- يقدر بال غ/دل , وهو من أصدق معايير قدرة الكريات الحمر على نقل الأوكسجين .
- يقاس إما يدوياً أو آلياً , وفي كلتا الحالتين تؤخذ كمية محددة من الدم , وتوضع في محلول يفجر الخلايا ويحرر الهيموغلوبين, الذي يعرض لمواد كيميائية تحوي سيانيد ويرتبط معه معطياً سيانوميتهيموغلوبين , بحيث تقاس شدة اللون بمقاس الطيف الضوئي .
- لاحظ أن القيم السابقة ( تعداد الكريات الحمر , الهيما توكريت , الهيموغلوبين ) يتم قياسها مخبرياً بشكل مباشر ( وليس كال MCH/MCHC التي قد تقاس بعمليات حسابية بناء على قياسات مخبرية لقيم أخرى)

- الجدول التالى لتوضيح الفروق فى بعض القيم المخبرية بمختلف الأعمار .

| | الطفل | الوليد | المرأة | الرجل |
|---|---|---|---|---|
| الكريات الحمر | 4-3.2 | 6-5.5 | 4.5-4 | 5.9-4.5 |
| الهيماتوكريت % | 40-32 | 64-50 | 45-37 | 52-40 |
| الهيماغلوبين غ/دل | 13-10 | 19.5-14 | 16-12 | 18-14 |
| الكريات البيض | 11-5 | 25-12 | 10-4 | 10-4 |
| الصفيحات | 400-150 | 400-150 | 400-150 | 400-150 |

## ❖ تعداد الشبكيات Reticulocytes count

- يحتاج تعداد الشبكيات إلى تلوينها بملون خاص يدعى أزرق الكريزيل اللماع Brilliant Cresyl Blue، الذي يؤدي إلى تلوين بقايا الرنا RNA .
- يشكل تعداد الشبكيات مشعراً دقيقا لوظيفة النقي، حيث يُعتمد عليه لتصنيف فقر الدم بين المعاوَض وغير المعاوَض (أي هل يقوم النقي بمعاوضة جيدة لفقر الدم الحاصل أم هناك مشكلة بالمعاوضة)
- تزداد الشبكيات في الدم المحيطي في:
  - الانحلالات والنزوف (بسبب انخفاض الهيماتوكريت يعاوض النقي بإرسال الشبكيات إلى الدم المحيطي بشكل أبكر وبكميات أكثر)
  - وبعد المعالجة المعاوضة بالحديد أو B12أو الفوليك أسيد (حيث نقوم بقياسها في اليوم السابع إلى العاشر من الإعاضة) (والسبب هو أن تكوين الكريات الحمر كان مضطرباً بسبب فقدان المكونات الضرورية لتشكيلها فلم يستطع النقي المعاوضة، وعندما تم تعويض النقص في هذه المكونات قام النقي بصنع الشبكيات الطبيعية مجدداً وإرسالها إلى الدم المحيطي حتى تنضج إلى كريات حمر جديدة).
- تبلغ نسبة الشبكيات عند الكهول 0.5-1.6 % من الكريات الحمر. بينما تبلغ عند الولدان 2-6%. اما تعدادها المطلق فيبلغ ( 25-75 )* $10^9$/ل.

❖ **المشعرات الدموية blood indix:**

**وتشمل:**

1. **حجم الكرية الوسطي Mean Corpuscular Volume(MCV)**

- يحسب (آلياً)بتقسيم مقدار الهيماتوكريت مقدراً بالنسبة المئوية على عدد الكريات الحمر مقدراً بالمليون / مم 3 ، ثم يضرب الناتج بعشرة.
- يقاس بالفيمتولتر أو ميكرون مكعب.
- يقدر ال MCVالطبيعي ب (78 - 96 )فيمتولتر. (لسهولة الحفظ: 80 - 100 فيمتولتر)

❖ **يصنف فقر الدم اعتماداً على ال MCVإلى:**

1 . صغير الكريات.
2 . سوي الكريات.
3 . كبير الكريات.

2. **محتوى الكرية الوسطي من الهيموغلوبين.Mean Corpuscular Hemoglobin( MCH)**

- يحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بال غ/دل على تعداد الكريات الحمر مقدراً بالمليون / مم 3 ، ثم يضرب الناتج ب 10 . وتبلغ قيمته 28 - 32 بيكوغرام.

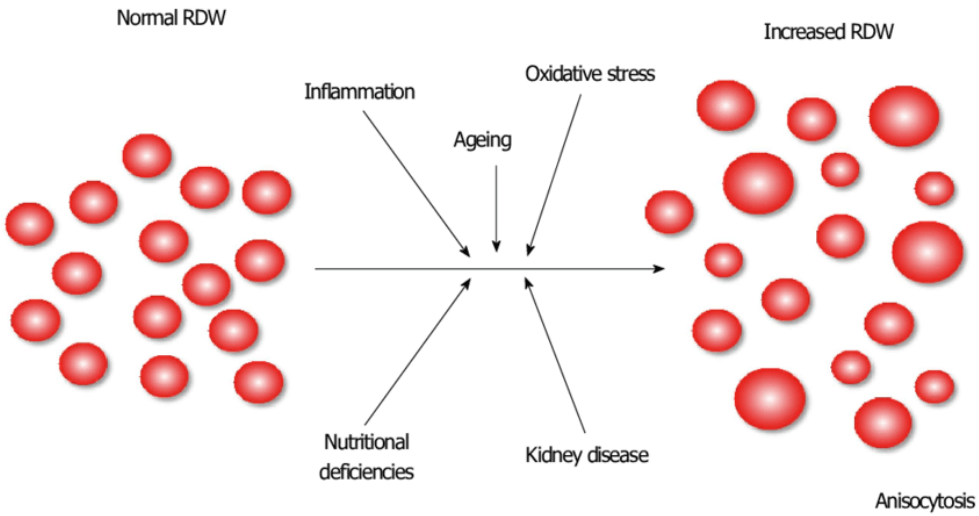
3. **تركيز الهيموغلوبين الوسطي في الكرية Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration(MCHC)**

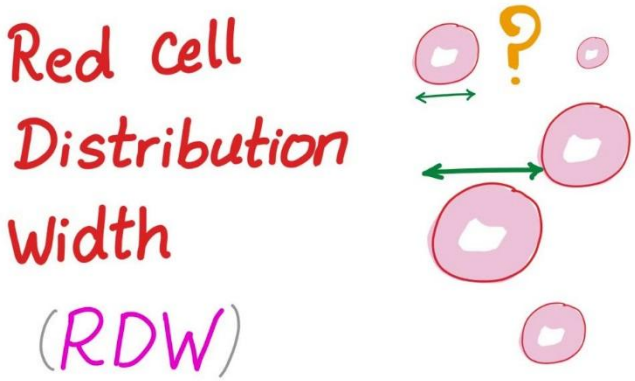
- يحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بال غ/دل على مقدار الهيماتوكريت مقدراً بالنسبة المئوية، ثم يضرب الناتج ب 100 . وتبلغ قيمته 32 - 36 غ/دل، تسمى الكريات الحمر:

A. سوية الصباغ Normochromic : إذا كان ال MCHCضمن الحدود الطبيعية.
B . ناقصة الصباغ Hypochromic : إذا كان أقل من الحد الطبيعي.

4. **معدل توزع الكريات الحمر Red blood cell distribution width (RDW)**

- وهو يقيس الاختلاف في حجوم الكريات الحمر، لذا فهو يزداد كلما زاد اختلاف الحجوم.
- يبلغ المقدار الطبيعي منه ( 11.5 - 14.5 )
- يرتفع في فقر الدم بعوز الحديد، ولا نجد هذا الارتفاع في فقر الدم بالتلاسيميا (الصغرى)، إذ تكون كل الخلايا صغيرة الحجم دون وجود اختلاف في الحجوم.



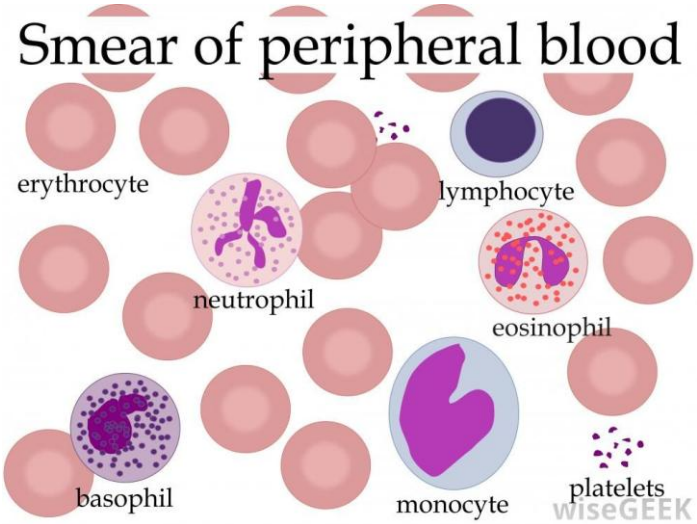
## ثانياً: لطاخة الدم المحيطي Peripheral Blood Smear

هو اختبار تشخيصي هام ندرس من خلاله أشكال الخلايا الدموية المختلفة وعددها (كريات حمر – كريات بيض – صفيحات دموية) وهل توجد خلايا شاذة أم لا وبالتالي تساعد الطبيب على دراسة أمراض الدم.

- طريقة الإجراء:
- نقوم بإماله نقطة من الدم على شريحة زجاجية نظيفة باستخدام شريحة أخرى بإمالة45 درجة نلونها بأحد الملونات المعروفة مثل MGGMay Grunwald Giemsa stainأو ملون رايت، وتتم الدراسة على مجهر ضوئي بالتكبير 40.

ملاحظة: في تكور الكريات يصغر حجم الخلية لأن مساحة غشاء الكرية الحمراء تقل.

- طريقة تفاعل رايت: وهو عبارة عن الأيوزين (ملون حامضي)وأزرق المتيلين (ملون أساسي) والآزور Azure(يلون الجسيمات الحالة).



## ❑ موجودات اللطاخة الطبيعية

**1 . الكريات الحمر Red blood cells:**

➢ الأكثر عدد اً من خلايا الدم المحيطي،

- عددها عند الرجال 5 مليون (+ / - 0.5 مليون)، تختلف الأرقام من مرجع لآخر لكن لا تقل عن 4.5 مليون كرية حمراء ولا تتجاوز 5.6 - 5.7 مليون كرية.
- أما عددها عند النساء فهو 4.5 مليون كرية (+ / - 0.5 مليون).

➢ تكون كروية مقعرة الوجهين، تتلون باللون الأحمر الأيوزيني، ويكون مركزها شاحبا ، وتشكل النسبة الأكبر 99.9 % من الموجودات الخلوية للطاخة

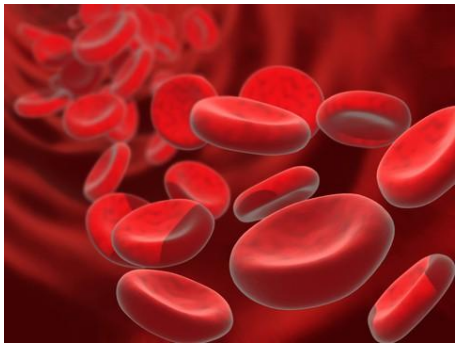
**2-. الصفيحات الدموية Platelets:**

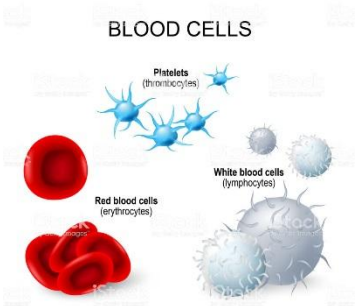
➢ عددها: 150 - 400 ألف.

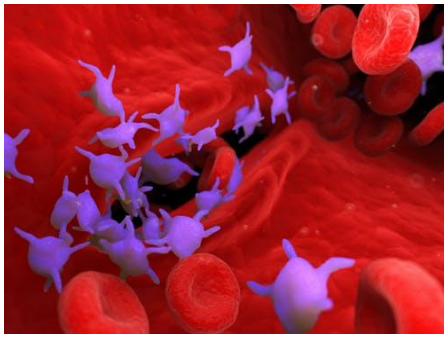
➢ تتلون بالملون الأساسي (أزرق) ويشكل حجمها تقريباً خمس حجم الكرية الحمراء.

➢ يُشاهد في الساحة المجهرية المكبرة تكبير قوي بشكل طبيعي 8 - 20 صفيحة دموية، حيث يُضرب عدد الصفيحات بالساحة ب 20 ألف فنحصل على رقم الصفيحات الكلي الموجودة في الدم الذي أخذت منه العينة بشكل تقريبي.

**مثال:** شاهدنا 8 صفيحات في الساحة نضرب 8 ب 20 ألف = 160,000 (عدد الصفيحات الكلي في الدم الذي أخذت منه العينة).





## 3-. الكريات البيض white blood cells :

- الأقل عدد اً من خلايا الدم المحيطي، يمكن مشاهدة خلية أو اثنتين فقط في الساحة المجهرية، وقد لا تشاهد في الساحة الواحدة أية خلية بيضاء، تكون غير متماثلة من حيث

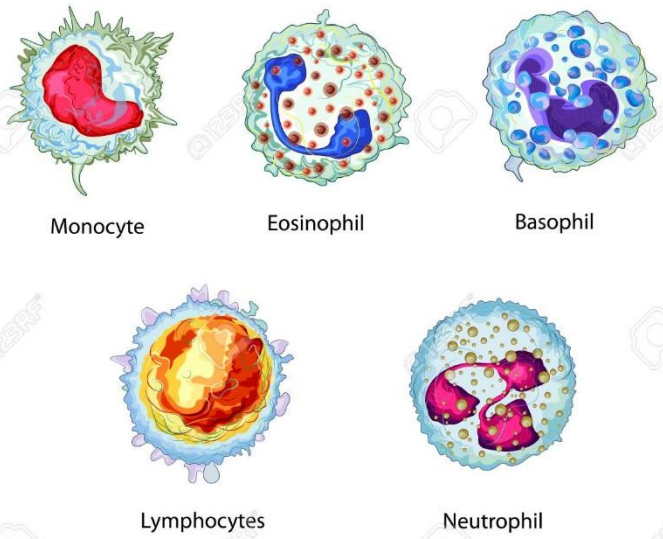
➢ العدلات Neutrophils : ونسبتها 60 - 70 %.
➢ اللمفاويات Lymphocytes : الأصغر حجماً، حجم نواتها قريب من حجم الكرية الحمراء، ونسبتها 20 - 25 %.
➢ الوحيدات Monocytes : الأكبر حجماً ونسبتها 3 - 8 %.
➢ الحمضات Eosinophils : نسبتها 2 - 4 %.
➢ الأسسات Basophils : مشاهدتها نادرة، نسبتها أقل من 1 %، تبدو كالبقعة المتسخة لأن الحبيبات لا تسمح لنا بمشاهدة الهيولى والنواة بشكل جيد.

- تتم المقارنة في اللطاخة بين الكرية الحمراء ونواة الخلية اللمفاوية، والطبيعي أن تكونا متساويتين حجما ، صغر حجم الكرية الحمراء عن نواة الخلية اللمفاوية يشير إلى صغر الكريات.

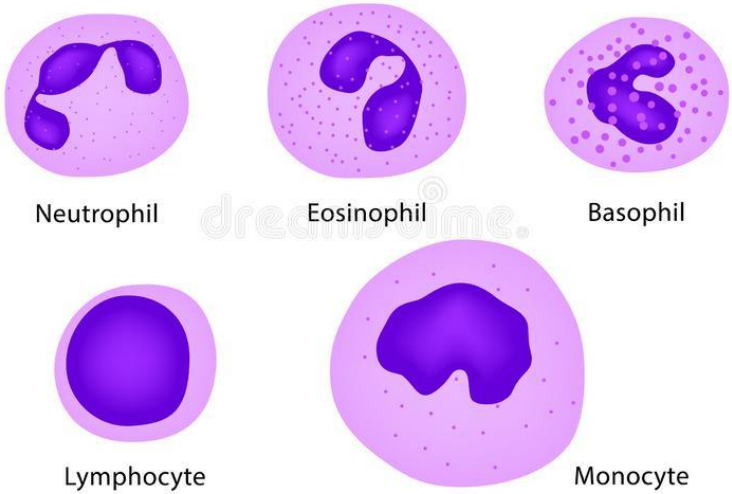
ملاحظات :

- في نفس اللطاخة يمكن مشاهدة عدلات مع لمفاويات أو حمضات أو أسسات فالمهم هو أن تكون الساحة متنوعة الخلايا البيضاء، أما إذا شوهدت كريات بيضاء من نوع واحد (أي جميعها لمفاويات أو جميعها عدلات) فهذا قد يدل على وجود مشكلة مرضية.
- سميت العدلات بهذا الاسم لأنّ هيولاها تحتوي على حبيبات غزيرة فلا تميل نحو أخذ اللون الأساسي فقط أو أخذ اللون الحامضي فقط بل تأخذ اللونين الأساسي والحامضي معاً فسميت معتدلة.

## White Blood Cells



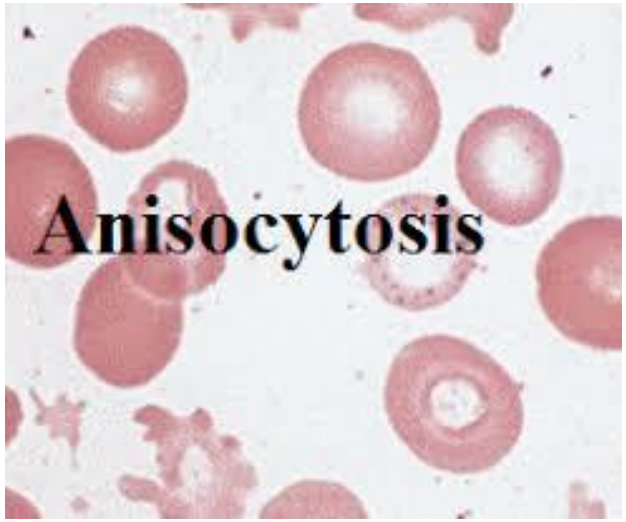

## White Blood Cells



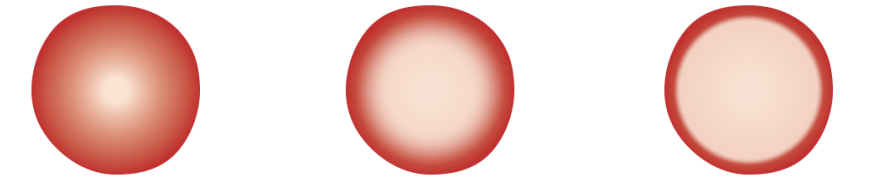
# دراسة الكريات الحمراء في اللطاخة الدموية
# Study of red blood cells in blood smear

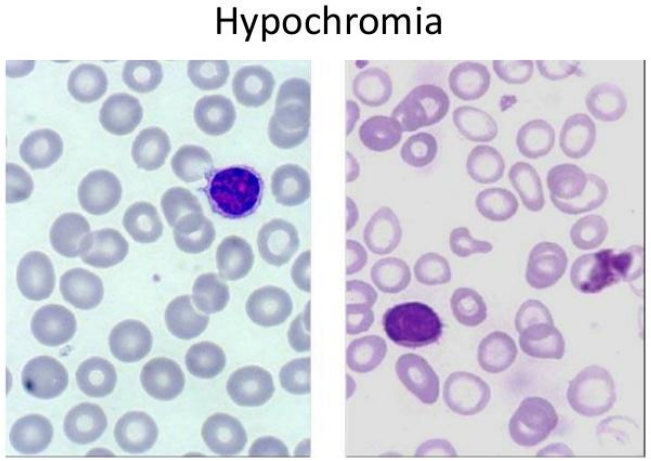
هناك بعض المصطلحات المهمة عند دراسة اللطاخة، تتعلق فقط بالكريات الحمر، وهي:

- تفاوت حجم الكريات الحمر Anisocytosis :
  - وهو يعني وجود فروق كبيرة في حجم الكريات الحمر، حيث نجد:
    - خلايا سوية الحجم Normocytic .
    - بعضها كبير Macrocytic .
    - وبعضها صغير الحجم Microcytic .
  - يدل تفاوت حجم الكريات على اضطراب دموي ولكن غير نوعي لمرض دموي محدد.
  - من المنطق أنه عند استلام نتيجة التحليل المخبري ( CBC) بوجود ارتفاع في ال RDW، فإن اللطاخة المحيطية ستعطي نتيجة مفادها وجود Anisocytosis .

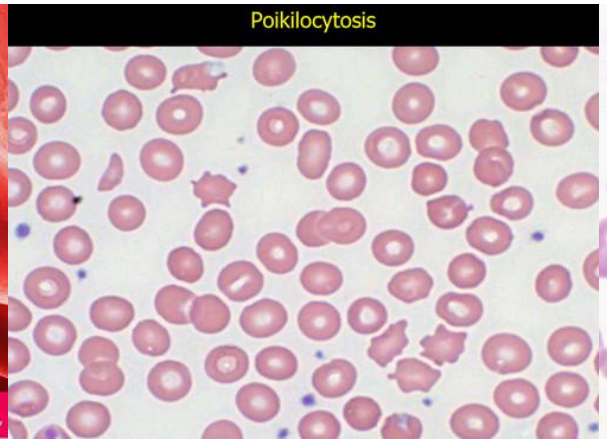


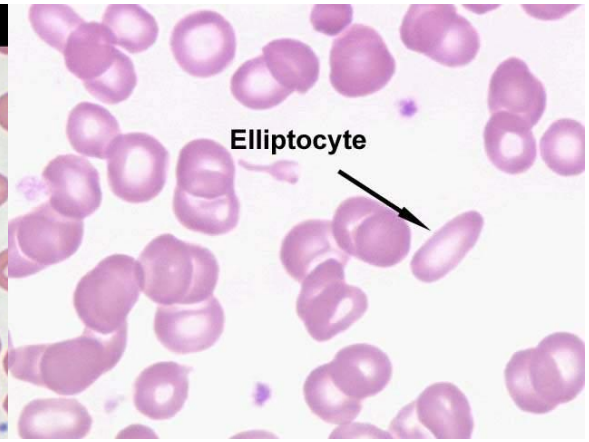
- **نقص الصباغ Hypochromia :**
  - يصطبغ محيط الكرية الحمراء بشدة، بسبب شكلها المقعر الوجهين، ويكون مركزها شاحباً ولا يتجاوز هذا الشحوب المركزي ثلث قطر الكرية، وهنا ندعوها سوية الصباغ Normochromic .
  - وعندما يزداد ويتسع الشحوب المركزي وينقص الهيموغلوبين، تدعى ناقصة الصباغ Hypochromic وتشاهد بفقر الدم بعوز الحديد، وتدخل في التشخيص التفريقي مع فقر الدم بالتلاسيميا.
  - في بعض الحالات تأخذ الكرية الحمراء شكل حلقة رقيقة محيطية بسبب نقص الصباغ الشديد (الخلية الخاتمية Ring cell .)



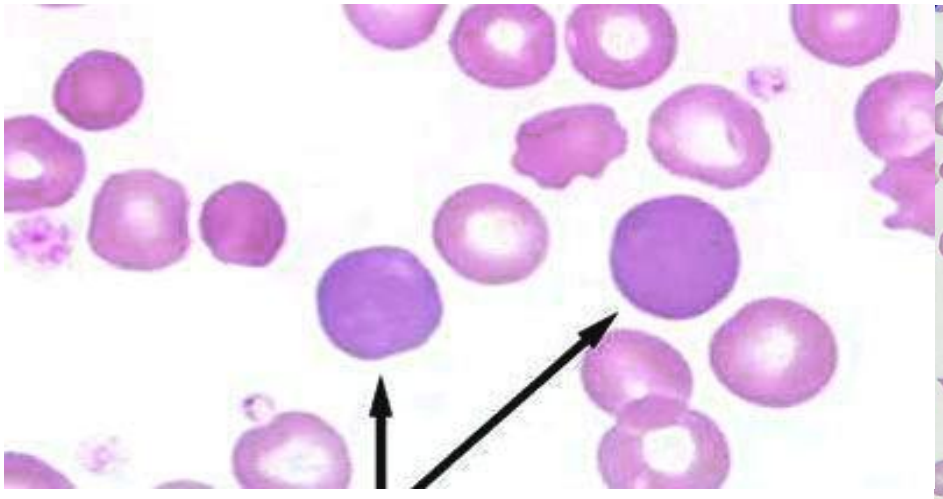



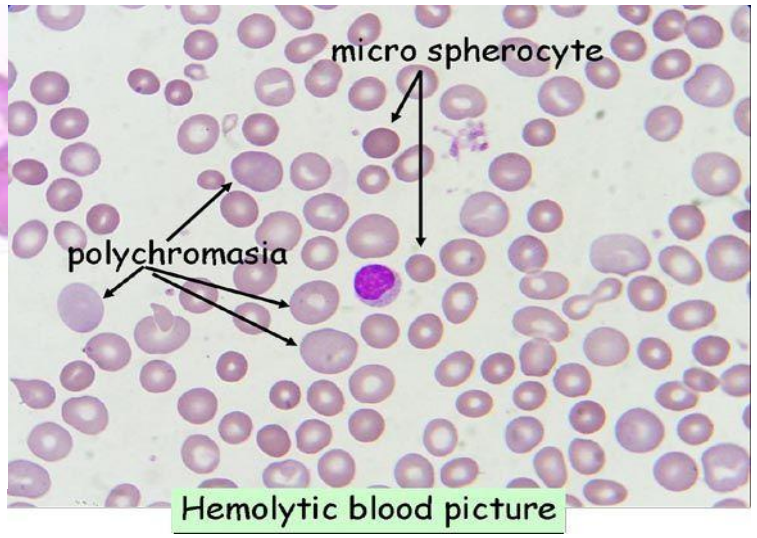
- عدم انتظام الشكل Poikilocytosis(المعجم الطبي الموحد: وُجُودُ الكُرَيّاتِ البَكيلة)
  - يقصد بذلك وجود اختلاف كبير في شكل الكريات الحمر، فبعضها يبدو مكسّراً، وبعضها الآخر يأخذ شكل الإجاص، وبعضها يكون متطاولاً
  - يلاحظ هذا الشذوذ في العديد من أمراض الدم، منها فقر الدم، وتليف النقي البدئي (نلاحظ الخلايا الإجاصية أو الدمعية)، ولكنه لا يدل على مرض دموي بعينه
  - هناك ما يسمى داء الكريات البيضوية (الإهليلجية) Elliptocytosis، إذ تأخذ الكريات شكل إهليلَجيّ بدل الشكل القرصي.



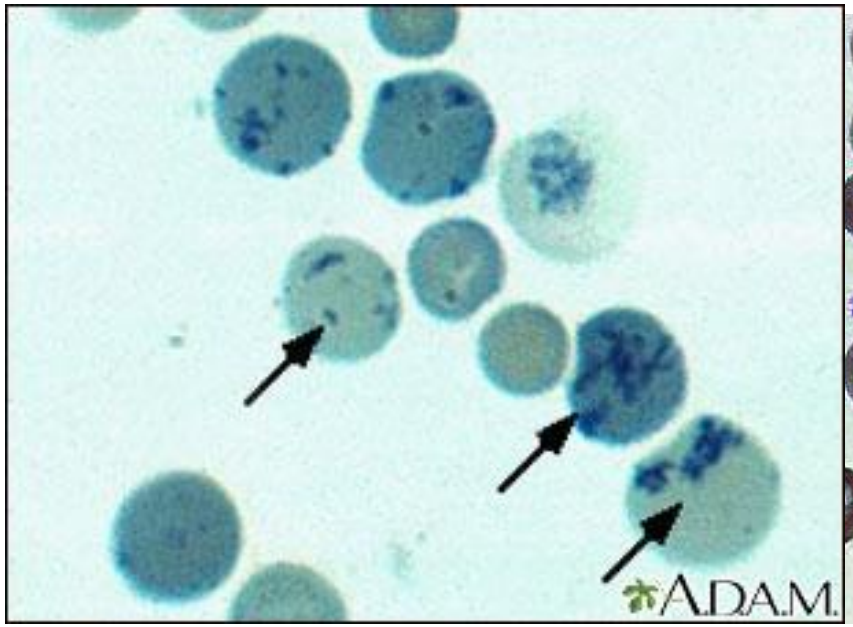



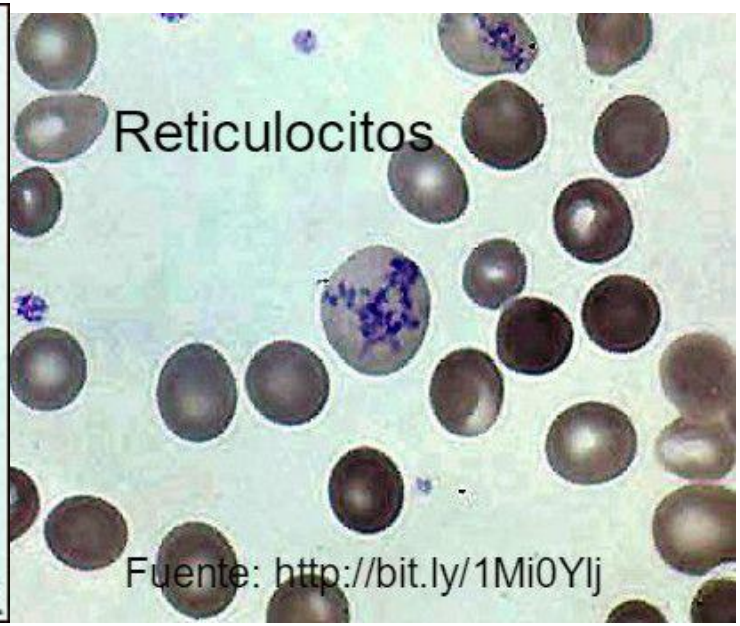
- تعداد الصباغ أو الحوّول اللوني Polychromasia :
  - وهذا يعني وجود خلايا حمراء في مراحل مختلفة من التطور:
    - الخلايا الكاملة النمو: تحوي الهيموغلوبين، لونها وردي فاتح.
    - الخلايا في مراحل مبكرة من النمو: تأخذ هيولاها اللون الأزرق.
    - ما بين المرحلتين هناك تفاوت باللون حسب مرحلة النضج والتطور.
  - توجد هذه الخلايا في الدم المحيطي بنسبة ( 0.2-2 %. )
  - زيادة هذه الخلايا تدل على فرط نشاط النقي، وهذا ما نراه في:
    - النزوف الحادة،
    - وفرط انحلال الدم
    - أو المعالجة المعيضة.



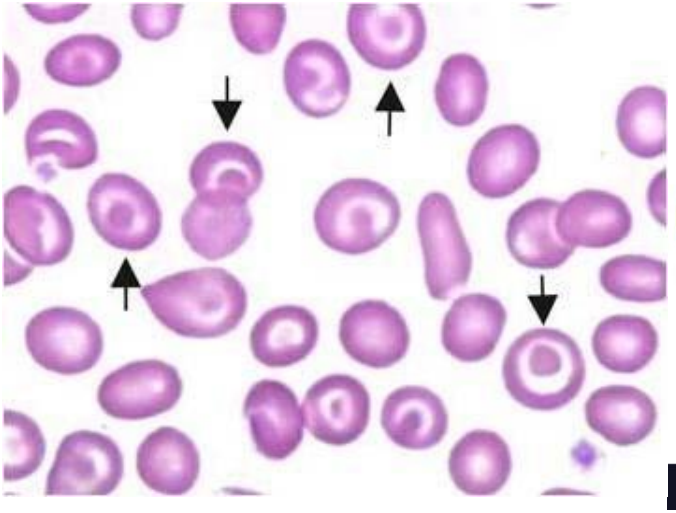


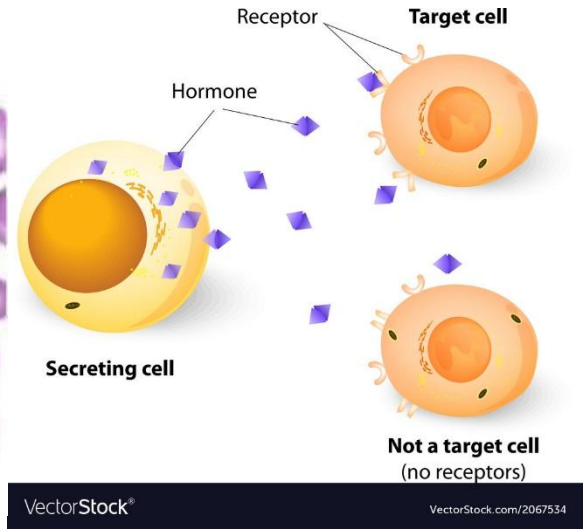
- **الخلايا الشبكية Reticulocytes :**
  - تحتاج 3 أيام حتى تنضج، وعمرها 3 أيام في النقي ويوم في الدم المحيطي.
  - تحتوي على بقايا نووية، وتكون أفتح لوناً من ال RBCs .
  - نسبتها 1% من الكريات الحمر، فوجود 5 ملايين كرية حمراء يعادل 50 ألف من الشبكيات وسطيّاً.
  - تزداد بعد المعالجة المعيضة (الإرثروبيوتين، حمض الفوليك، B12 )



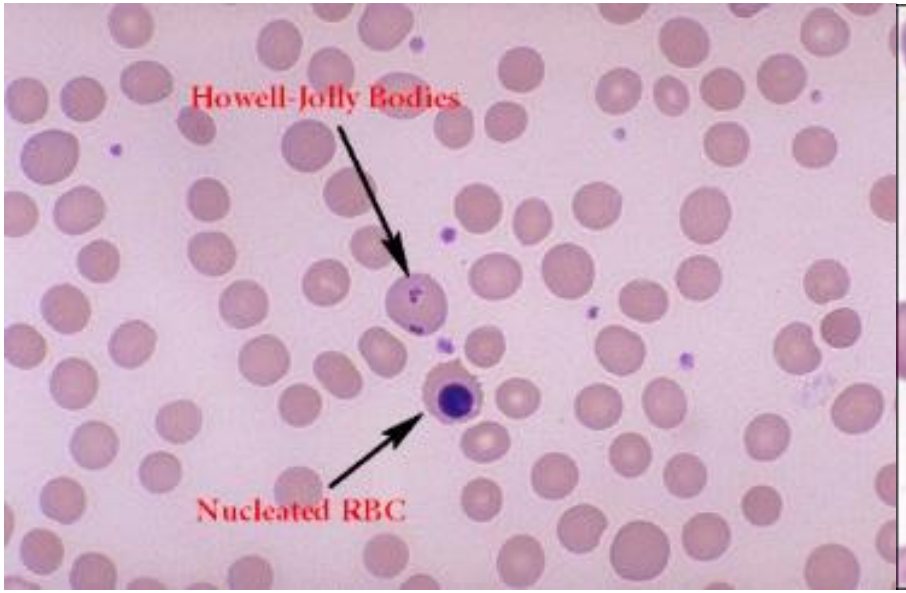



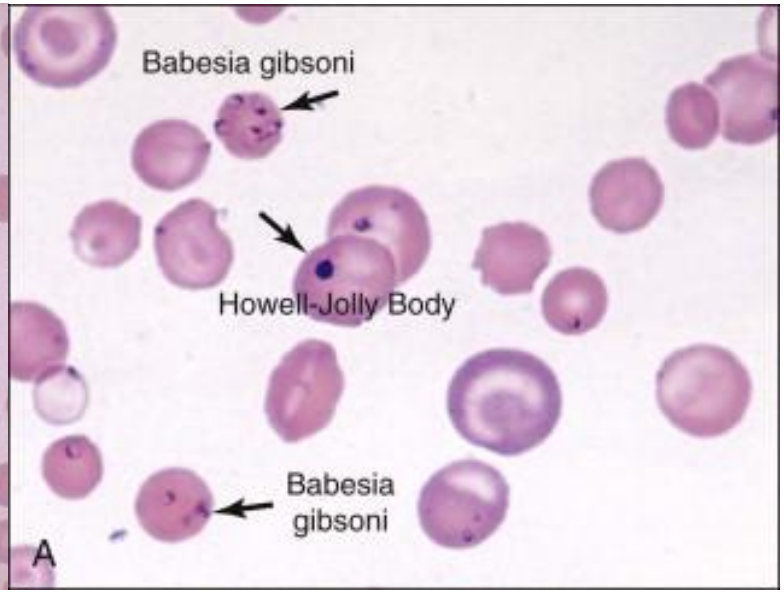
- **الخلايا الهدفية Target cells :**
  - هي خلايا حمراء تتصف بوجود الهيموغلوبين في مركزها، بحيث يحل محل الشحوب المركزي، ويصبح الشحوب محيطياً.
  - توجد بنسبة قليلة جداً عند الشخص السوي.
  - كثرتها تدل على بعض فاقات الدم Their abundance indicates some blood loss
    - ✓ كالتلاسيميا، thalassemia
    - ✓ وفقر الدم المنجلي، sickle cell anemia,
    - ✓ وبعد استئصال الطحال، removal of the spleen
    - ✓ أو بسبب سوء التحضير due to poor preparation



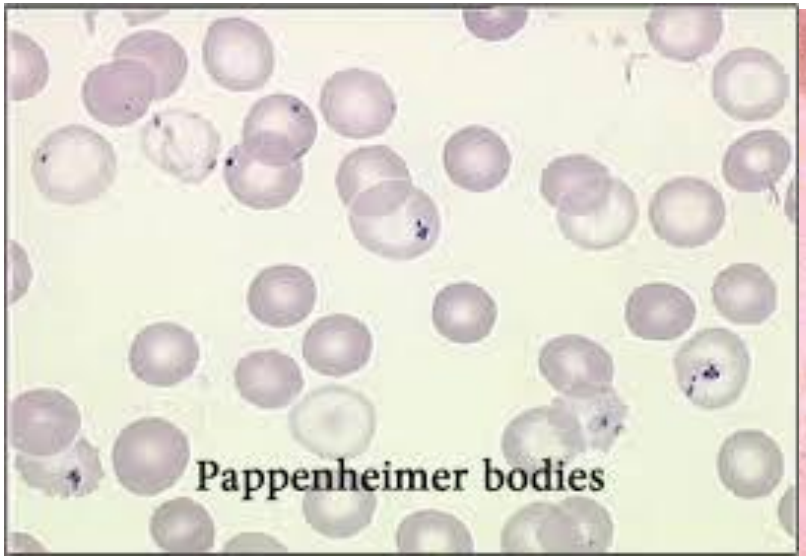


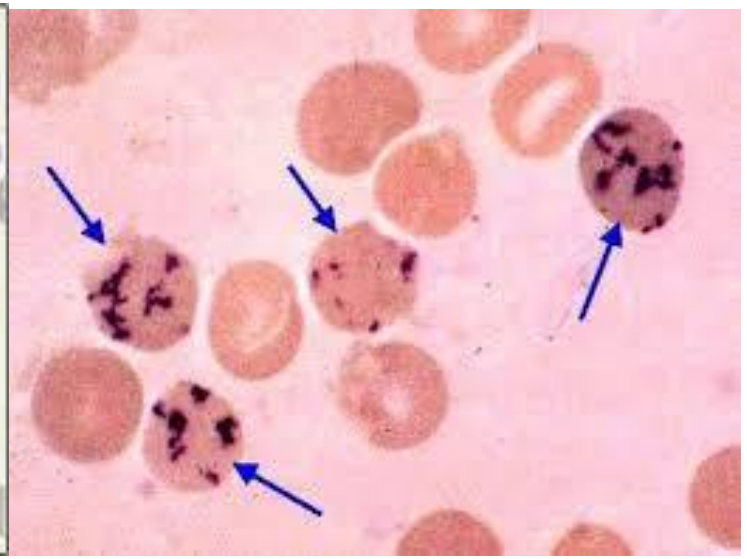
- **أجسام هاول جولي Howell-jolly Bodies :**
  - هي بقايا نووية قطرها 1 ميكرون، تتوضع في محيط الكرية الحمراء، وتتلون بالبنفسجي.
  - تلاحظ في: notes in:
    - ✓ فقر الدم الخبيث، pernicious anemia,
    - ✓ والتلاسيميا، thalassemia
    - ✓ وبعد استئصال الطحال..After splenectomy



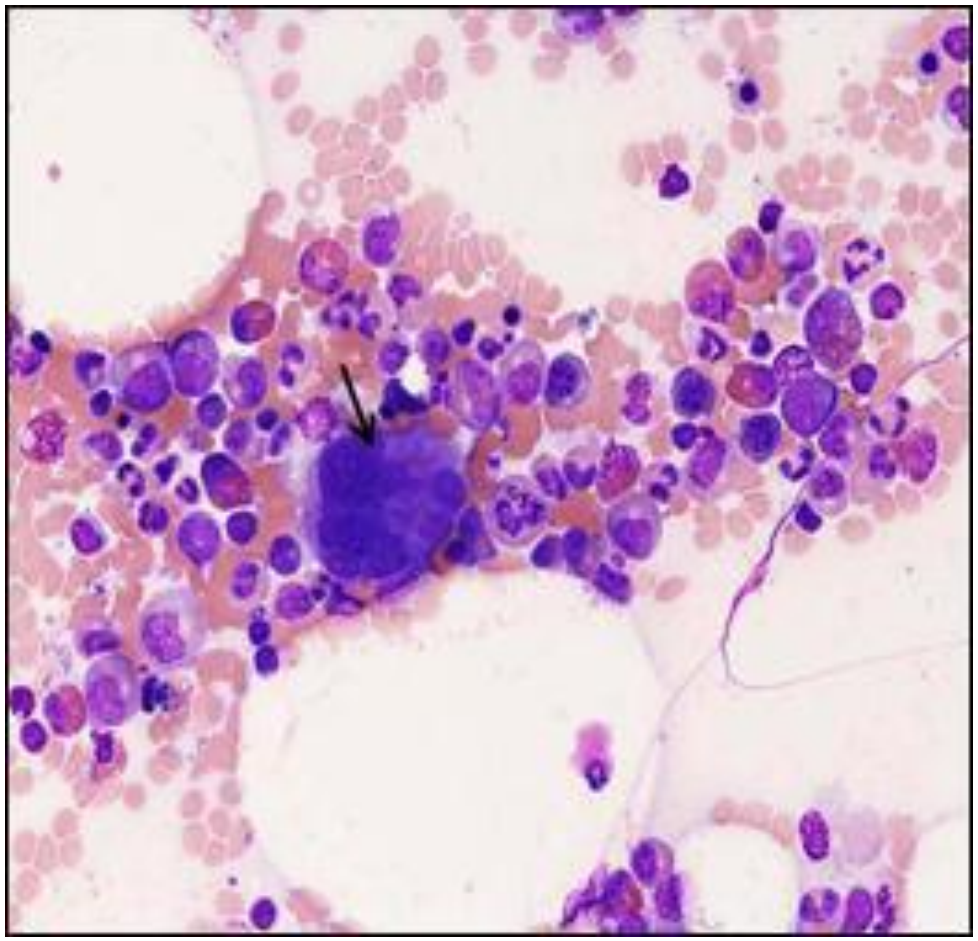
- **أجسام بابنهيمر Pappenheimer Bodies :**
  - **هي عبارة عن ذرة أو أكثر من الحديد تتوضع ضمن الكرية الحمراء، وتأخذ اللون البنفسجي القاتم، وتتلون بمحاليل الفيروسيانيد.**
  - **تشاهد بعد:**
    - ✓ استئصال الطحال Splenectomy،
    - ✓ وفي فقر الدم بالأرومات الحديدية Sideroblastic anemia



## ثالثاً: بزل نقي العظام Bone Marrow Aspiration

- يكون عدد خلايا سلالة البيض هو الأكثر أما خلايا سلالة الحمر فهو الأقل على عكس اللطاخة المحيطية.
- يحتاج بزل نقي العظم إلى تخدير موضعي،
- ويُبزل نقي العظم من القص أو الشوك الحرقفي الأمامي العلوي أو الشوك الحرقفي الخلفي العلوي كما هو موضح بالصورة ويتم تحضير لطاخة منه وتلوينها وفحصها تحت المجهر.
- يمكن مشاهدة الخلايا الدموية بمراحل نضجها المختلفة.
- يختلف شكل الخلايا الدموية في لطاخة نقي العظم عن شكلها المشاهد سابقاً في اللطاخة المحيطية، حيث يكون ثُلُثا الخلايا في نقي العظم خلايا فتية غير ناضجة، ويتبع شكلُ الخلية المرحلةَ التي تمرّ بها، أما الثلث الباقي فيتألف من خلايا ناضجة إذْ تمرّ الكرية الحمراء على سبيل المثال بعدة مراحل حتى تصل لمرحلة الكرية الحمراء الناضجة ذات الشكل المألوف لدينا(في اللطاخة المحيطية)، ويمكن مشاهدة جميع مراحل تطور الخلية في لطاخة نقي العظم، وينطبق هذا الأمر أيضاً على سلاسل الكريات البيض والصفيحات.
- إن اختلاف النسبة بين الخلايا الناضجة وغير الناضجة في عينة بزل نقي العظم قد يدل على مشكلة مرضية (الطبيعي: ثلث خلايا ناضجة، ثلثان خلايا غير ناضجة).



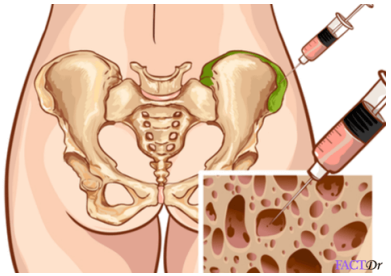
## رابعاً: خزعة نقي العظام Bone Marrow Biopsy

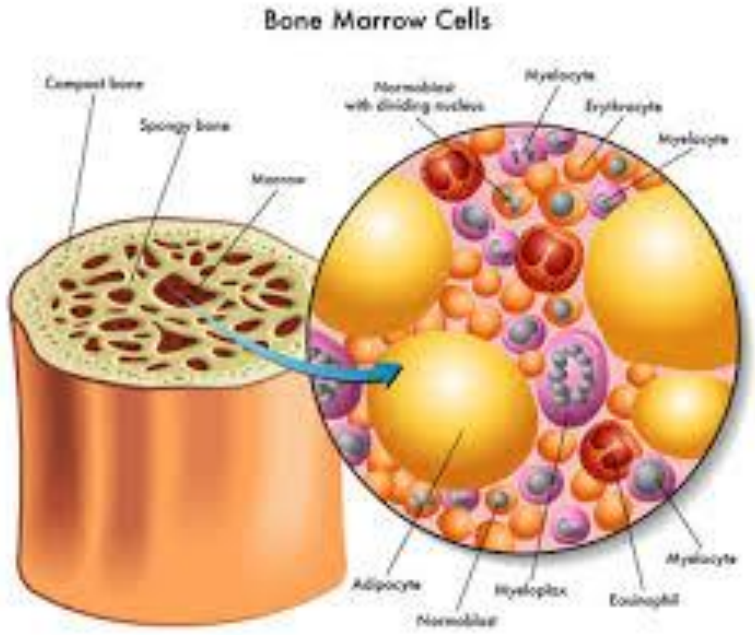
- **فوائد خزعة نقي العظم:**
  - دراسة التوزع الهندسي للعناصر الخلوية في النقي وضمن الصفائح العظمية، وهذا غير متاح في البزل.
  - تحري النسبة بين النقي الأحمر والنقي الأصفر ratio Red marrow /Fat
  - تحري وجود خلايا شاذة أو أنسجة مندخلة، كالتليف أو الداء النشواني.
  - تحري وجود شذوذ في بنية النقي.
- **الدراسة المجهرية لخزعة نقي العظام:**
  - **بالتكبير الضعيف نشاهد:**
    - مادة عظمية، خلايا شحمية، خلايا مصورة لليف، تليف، والخلايا الدموية المختلفة بين الحجب.
  - **بالتكبير القوي نشاهد:**
    - **السلاسل الثلاث المكونة للدم:**

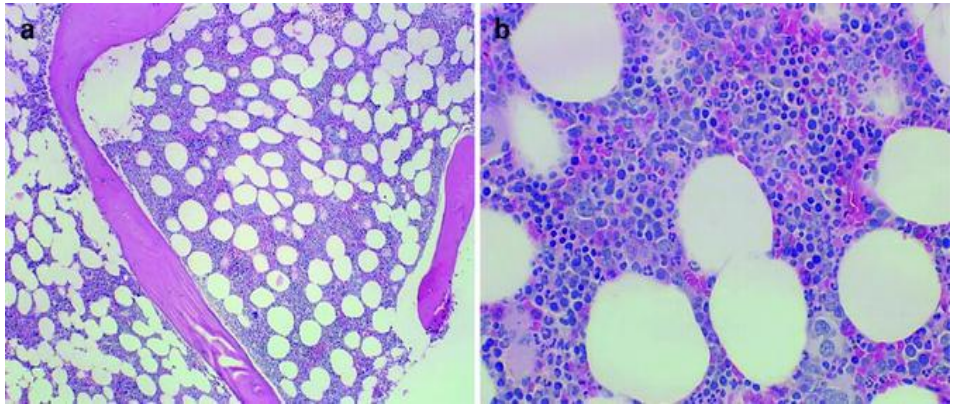
a ) السلسلة الحمراء (بلون مائل للزرقة): تتشكل بدءاً من الأرومات الحمر الباكرة - الأرومات الحمر المتوسطة (محبة الصباغ Chromatophilic) الأرومات الحمر المتأخرة Late Normoblast(الكرية الحمراء المنواة).

b ) السلسلة البيضاء: بدءاً من البلاست (الأرومات) إلى الخلايا الناضجة.

c) النواءات: قد نشاهد واحدة في الساحة وقد لا نشاهد أبداً.




Bone Marrow Cells
Compact bone
Spongy bone
Marrow
Normoblast with dividing nucleus
Myelocyte
Erythrocyte
Myelocyte
Myelocyte
Adipocyte
Myeloplax
Eosinophil
Normoblast


a
b

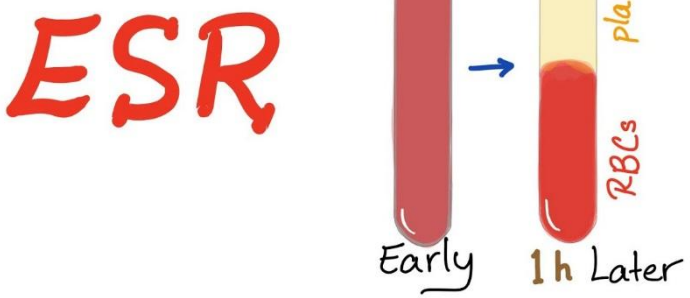
## خامساً: سرعة تثفل الكريات الحمر Essential sedimentation Rate (ESR)

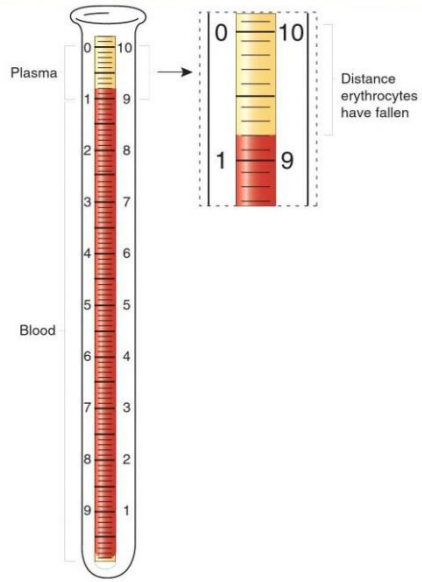
**طريقة الإجراء**

- تؤخذ العينة على مادة مانعة للتخثر (سترات الصوديوم).
- توضع ضمن أنبوب يصل حتى 20 سم، ومدرج من الصفر وحتى 200 درجة، ويُوضع الأنبوب بشكل قائم.
- تقرأ سرعة ترسب الكريات الحمر (مم / ساعة) بعد ساعة، وبعد ساعتين من وضع العينة في الأنبوب (أي يتم قراءة المسافة بال مم التي قطعتها الكريات الحمراء عندما تركت لتترسب خلال ساعة مثلاً).

**العوامل المؤثرة على سرعة التثفل:**

1 . كيفية سحب الدم.
2 . مانع التخثر المستخدم.
3 . درجة حرارة المخبر.
4 . وضع الأنبوب، ونظافته.



❑ **علاقة ال ESR مع تعداد الكريات الحمراء:**

- **يتناسب ال ESR عكسا مع تعداد الكريات الحمر.**
- **القيم السوية والمرضية لسرعة التثفل:**

• **إضافة: إن قيم ال ESR تختلف بشدة حسب العمر، لذلك لا توجد قيمة معينة نحفظها**

• **سرعة التثفل السوية في الساعة الأولى:**

**-تبلغ 5 ملم عند الرجال، 4 - 7 ملم عند المرأة (الرجل 5 - 15 والمرأة 10 - 20 .)**

• **وبشكل عام فإن :**

**سرعة التثفل ESR تكون أقل من 10 مم في الساعة الأولى عند معظم الناس، ونعتبرها مرتفعة اعتباراً من 20 مم/سا، (أنه يجب استقصاء سبب ارتفاع ال ESR إذا وصل إلى الرقم 30 بالتأكيد).**

• **يعتبر ارتفاع سرعة التثفل خفيفا (لحد 50 ) أو متوسطا ( 50-100 ) أو شديد اً (أكثر من 100 ).**

## ❑ التبدلات الفيزيولوجية لسرعة التثفل Physiological changes in the sedimentation rate

ترتفع فيزيولوجياً physiologically elevated (أي تزداد المسافة التي تقطعها الكريات في الساعة الأولى):

- مع التقدم بالعمر progress age : حيث تكون بين ( 20-30 ) طبيعية عند كهل فوق ال 60 ، بشرط ألا تترافق مع أعراض سريرية معينة.
- بالأشهر الأخيرة من الحمل In the last months of pregnancy 9 : لتصل إلى ( 40-50 ) في الساعة الأولى.
- ترتفع بشكل طفيف أثناء الطمث. It rises slightly during menstruation.
- في زيادة البروتينات كالألبومين، الغلوبولين، الفيبرينوجين. Increase in proteins such as albumin, globulin, and fibrinogen.

تنخفض فيزيولوجياً physiologically reduced (أي تنقص المسافة التي تقطعها الكريات في الساعة الأولى):

- عند الأطفال والولدان..In children and neonates

## ❑ التبدلات المرضية لسرعة التثفل :: Pathological changes in the sedimentation rate

ملاحظة خارجية: إن سرعة التثفل هي مقياس غير مباشر لبروتينات الطور الحاد في الالتهاب (خاصةً الفيبرينوجين)، ولكنها يمكن ان تتأثر أيضاً بكل من الغلوبيولينات المناعية الموجودة في الدم،والتغيرات في حجم وشكل وعدد الكريات الحمراء، وبعض العوامل التقنية (طريقة إجراء الفحص)

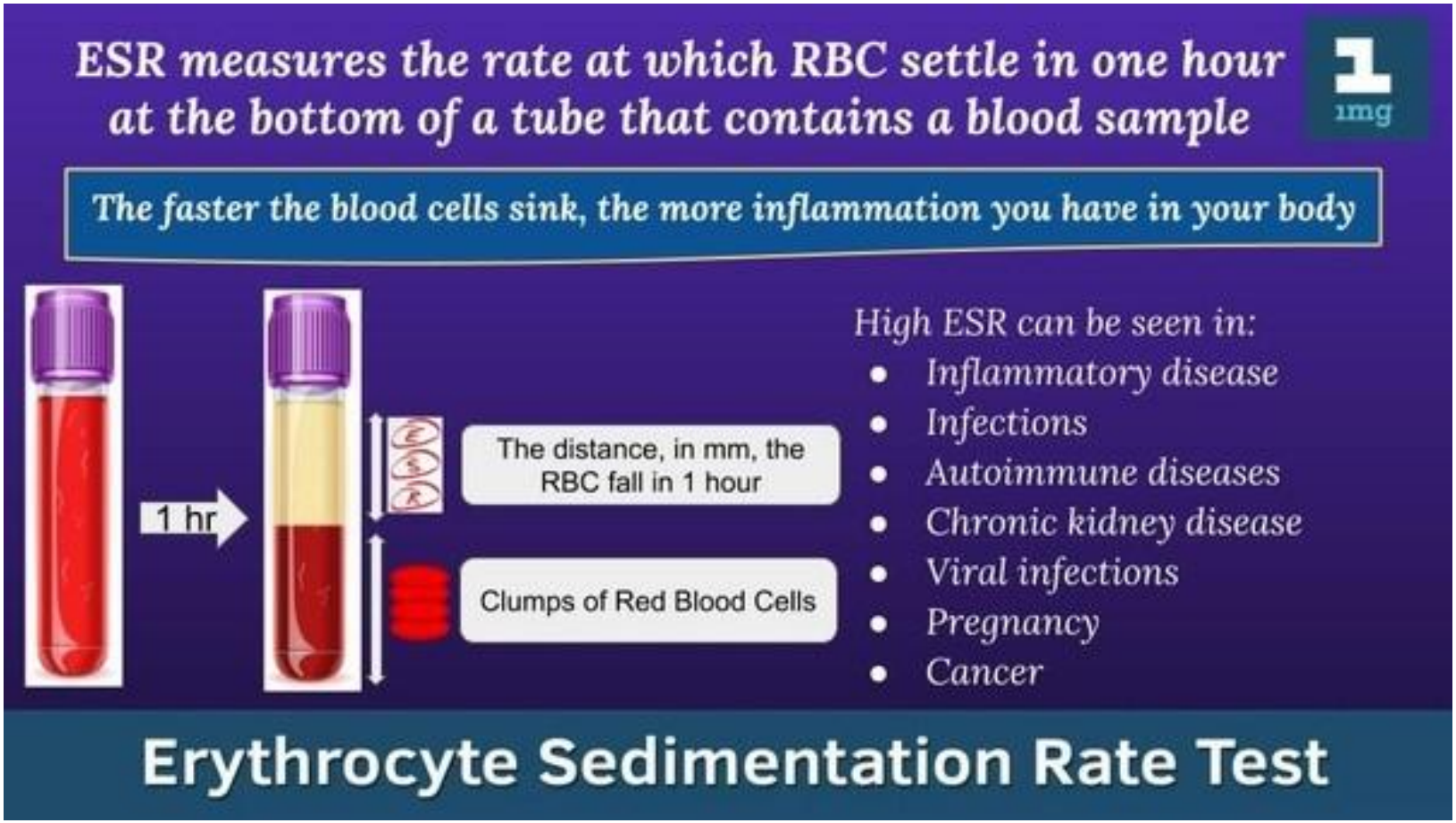
### ❑ الأمراض التي ترفع ESR : Diseases that raise the ESR

- كل فاقات الدم عدا المنجلي All anemias except sickle cell 0
- الأخماج الحادة والمزمنة (المتلازمات الخمجية). Acute and chronic infections (infectious syndromes).
- الأمراض المناعية وأمراض الغراء Immunological diseases and glue diseases (الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب حول الشريان العقدي، تصلب الجلد، التهاب العضلات العديد...).
- اعتلال الغلوبولينات وحيدة النسيلة Monoclonal globulinemia (ورم نقوي عديد، مرض فالدنشتروم، ابيضاض مزمن).
- اعتلال الغلوبيولينات عديدة النسائل Polyclonal globulin disorders (حمامى عقدة، تشمع كبد، التهاب كبب وكلية، نفروز، التهاب كولون نزفي قرحي...).
- الأورام الخبيثة عامة.
- الأمراض الرثوية (الحمى الرثوية، التهاب المفاصل الرثواني، التهاب المفاصل والفقار المقسط).
- الارتفاع المعزول بسرعة التثفل.

### ❑ الأمراض التي تخفض من ال ESR : Diseases that lower the ESR:

- كثرة الكريات الحمر البدئية والثانوية. Primary and secondary spherocytosis.
- شذوذات الكريات الحمراء: فقر الدم المنجلي، تكور الكريات الحمراء، الكريات الحمراء الشائكة، صغر الكريات الحمراء. RBC abnormalities: sickle cell anemia, spherocytosis, squamous erythrocytosis, microcytosis.

- يجب أن نؤكد أن ارتفاع سرعة التثفل ليس وصفياً لمرض محدد، ولكنه ذو فائدة في مراقبة وتحديد تطور الأمراض
- يعدّ هذا الاختبار على بساطته شديد التأثر بالعوامل الخارجية، سواء فيزيولوجية أم مرضية .


ESR measures the rate at which RBC settle in one hour at the bottom of a tube that contains a blood sample
1mg
The faster the blood cells sink, the more inflammation you have in your body
1 hr
The distance, in mm, the RBC fall in 1 hour
Clumps of Red Blood Cells
High ESR can be seen in:
Inflammatory disease
Infections
Autoimmune diseases
Chronic kidney disease
Viral infections
Pregnancy
Cancer
Erythrocyte Sedimentation Rate Test

## ❖زرع نقي العظام bone marrow transplant

•وجدنا سابقا ان نقي العظام هو المسؤول عن تكون الخلايا الدموية, فاي خلل بنقي العظام ينعكس بخلل نوعي او كمي على الخلايا الدموية فالدوران المحيطي ,لذلك هناك بعض الامراض يمكن معالجتها بزرع نقي العظام.

•نقوم بزرع نقي العظام عندما يكون المرض مركزي

•زرع نقي العظام يماثل زرع اي عضو او نسيج عند الانسان اي انه يجب اجراء اختبارات على المعطي والاخذ ,والتاكد من التوافق بالزمر الدموية , وزمر التوافق النسيجي

• هناك مراحل لعملية زرع العينة وهي :

1-مراحل تحضير المريض

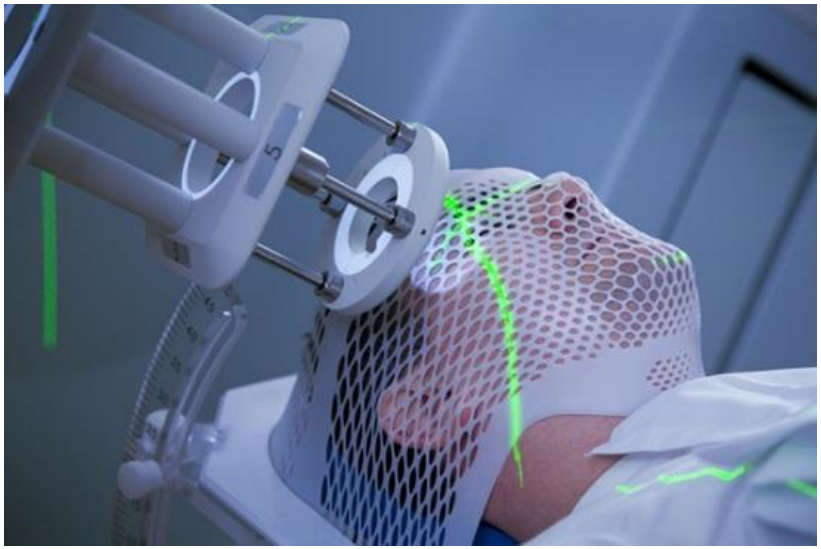
2-مراحل تحضير العينة او النسيج

## ❖مرحلة تحضير المريض:

- تعريض المريض او نقي عظام المريض للاشعة radiation او العلاج الكيميائي chemotherapy للتخلص من الاورمات (الخلايا المولدة للدم) غير السوية .
- ليست كل الخلايا الموجودة بنقي الانسان المريض هي خلايا مريضة , فعند التعرض للاشعة يتم التخلص من كافة الخلايا المولدة للدم حيث لا يمكنها التمييز بين الخلايا المرضية والسليمة.

## ❖مرحلة تحضير العينة:

- عادة عند اخذ العينة من قرنية , جلد,جزء من وعاء دموي , كبد,قلب..يؤخذ المتبرع الى غرفة العمليات ليتم الحصول على العينة ولكن هذا الكلام غير صحيح بالنسبة لزرع نقي العظام .



## ❖ طرق الحصول على نقي العظام

❖ **هناك طريقتين للحصول على نقي العظام:**

➢ **الطريقة الأولى وهي الأقدم:**

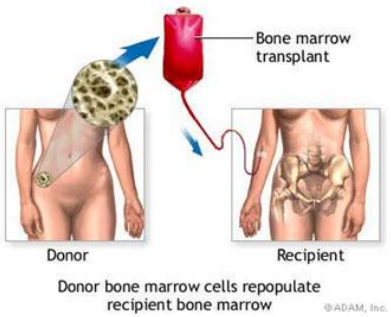
- تخدير عام للمتبرع في غرفة العمليات
- استخلاص عينات من نقي العظام من اماكن متعددة حتى نحصل على كمية كافية ويتم ذلك عن طريق خازع يشبه الابرة ذلك يتطلب خزع مالا يقل 20عظمة
- الانسان هنا في حالة تخدير عام بسبب الالم الذي يسببه الخزع
- وعندما ننتهي وتكون العينة كافية ينعش المريض
- وقبل الانعاش يعطى مسكنات مركزية للالم , لان هذه العملية مؤلمة للمتبرع اذ يتم خزع 20عظمة
- في هذه الطريقة نحصل على نقي عظام كافي .

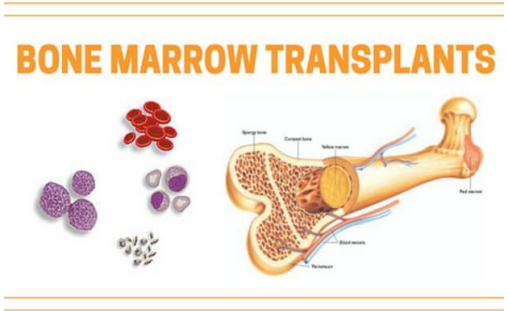
**ملاحظة:**

لقد قلنا انه بالاشعة نتخلص من كافة الخلايا المكونة للدم وهذا لا يعني التخلص من كامل الخلايا في نقي العظام لان نقي العظام يتكون من :

- خلايا تسمى الخلايا الدهنية وتشبه بالتربة
- ومن خلايا مولدة للدم تسمى الخلايا الحمراء

ونسبتهما 50%ل 50% وان الخلايا التي تتخرب بالاشعة هي الخلايا المولدة اما الخلايا الدهنية تبقى كما هي .



➢الطريقة الثانية وهي الاحدث والاسهل وغير مؤلمة:

- تتم بوصل المتبرع على جهاز الفصل الخلوي cytopheresis.
- مبدا عمل هذا الجهاز : يسحب الدم من احد الاوردة , ويقوم بانتقاء الخلايا الجذعية ثم يعيد الدم للمعطي عبر وريد اخر
- بما ان الخلايا المولدة للدم ( الخلايا الجذعية متعددة الكمون ) تستطيع التنقل بين الدم المحيطي والنقي على عكس بقية الخلايا(هي الوحيدةالتي تملك طاقة to ways)فذلك يسمح باستخدام هذه الطريقة حيث يبقى المتبرع على الجهاز لعدة ساعات حتى نصل الى تركيز كافي من الخلايا الجذعية .
- بعد الحصول على العينة وتحضيرها نقوم بزرع العينة.

## ❖مرحلة زرع العينة:

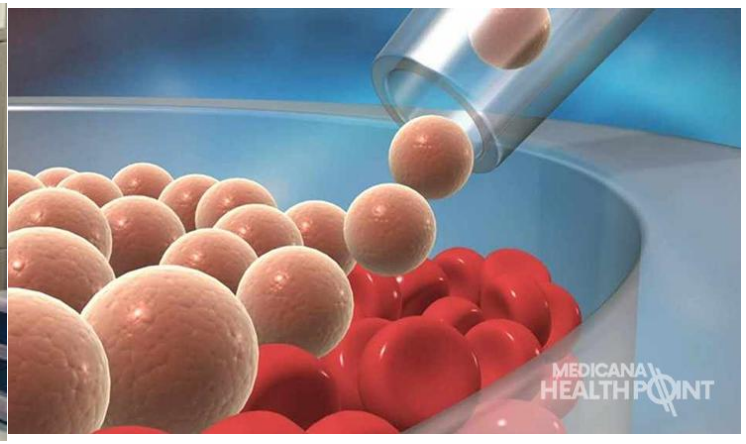
- تتمثل بعمل طبي بسيط جدا وهو اعطاء العينة المتبرع فيها للمريض كابرة بالوريد تحوي الخلايا الجذعية
- هذه الخلايا ترحل من الدوران العام الى النقي حيث لايوجد لها منافس لانه لم يتبقى بنقي المريض سوى الخلايا الدهنية بعد تعريضها للاشعة ,فتنزرع الخلايا الجذعية في نقي العظام وتبدا بتكوين الخلايا الدموية خلال فترة اسبوع –عشرة ايام .

اول الخلايا تظهر في الدم المحيطي هي الوحيدات <monocytes

**ملاحظة:**

- قبل ان نبدا بعملية الزرع نقوم باجراء عدة اختبارات للتاكد من التلائم بين المتبرع والمريض .
- عند زرع اي نسيج او عضو تكون النتيجة واضحة هي اما:
  - نجاح الزرع
  - او فشل الزرع(رفض المضيف للعضو) وهنا يمكننا المعالجة الدوائية عن طريق الخلايا الدموية اللمفية المناعية للتغلب على هذه المشكلة

وهناك حالة استثنائية خاصة لنقي العظام وهي رفض العضو للمضيف تتنتهي غالبا بالموت



❖ استطبابات زرع نقي العظام indication of bone marrow trans implant:

▪ نلجا الى زرع نقي العظام لعلاج الحالات التي يرافقها وجود خلايا جذعية واورمات غير سوية مثل :

- يمكن لبعض العلاجات الكيماوية او الشعاعية بجرعات عالية ان تخرب نقي العظام (سرطان سرطان الثدي والمبيض والخصية) cancer.testisular,ovarian,braeast
- فقر الدم المتعلق بعدم التنسج aplasticanimia -
- lymphoma لمفوما هودجكين
- اللوكيميا leukemia ,
- الامراض الوراثية Genetic Disease (التلاسيميا thalassemia, الخلايا المنجلية sickle cells.)
- الامراض المناعية : داء كرون- التصلب المتعدد – التهاب الكولون القرحي – الذئبة الحمامية - Immune diseases: Crohn's disease multiple sclerosis - ulcerative colitis - lupus erythematosus
- الداء النشواني Amyloidosis

جامعة قاسيون الخاصة للعلوم والتكنولوجيا

# THANK YOU FOR YOUR LISTENING