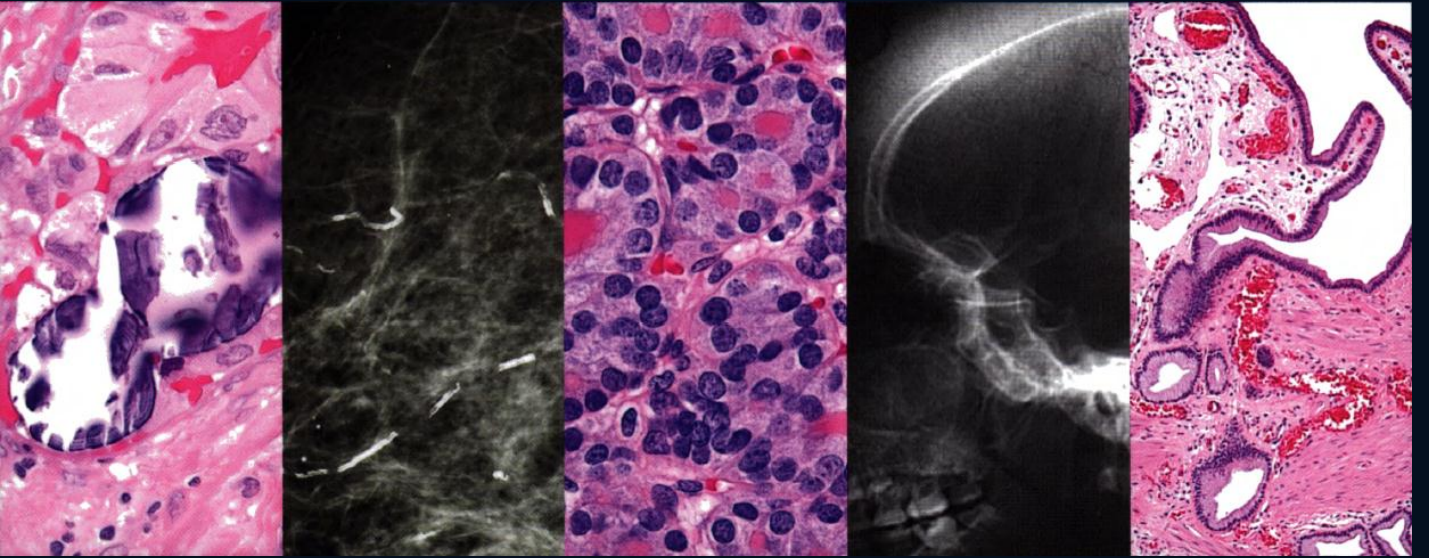


حسين عبد الستار

# FUNDAMENTALS OF PATHOLOGY

نسخة أولية تضم الفصول الأربعة الأولى، على أن يُستكمل لاحقاً



مقرّر طبي ومراجعة لـ 1 STEP

نسخة 2017

pathoma.com

قام بالترجمة فريق العصبونات التطوعي

كلية الطب البشري بجامعة دمشق | دفعة 2021



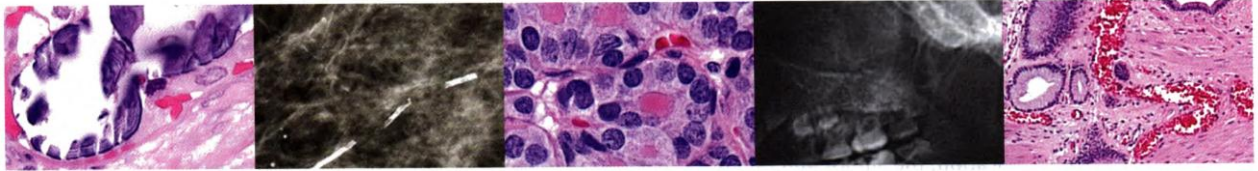
يُرجى عدم استخدام هذا العمل لأغراض ربحية

# أساسيات

# علم الأمراض

مقرّر طبي ومراجعة لـ STEP 1

نسخة 2017



## حسين عبد الستار، MD

بروفيسور مساعد في علم الأمراض

مدير مساعد في الفيزيولوجيا المرضية السريرية والمداوة

جامعة شيكاغو

كلية بريتكزكر للطب

شيكاغو، إلينوي

pathoma.com

Chicago

2017

## المحتويات

- الفصل 1. تلاؤمات النمو، الأذية الخلوية، والموت الخلوي ..... 1
- الفصل 2. الالتهاب، الاضطرابات الالتهابية، وشفاء الجروح ..... 11
- الفصل 3. أساسيات التنشؤ الورمي ..... 23
- الفصل 4. الاستتباب والاضطرابات المتعلقة به ..... 31



## استخدام هذا الكتاب

يهدف هذا العمل لأن يكون مراجعةً للطلاب خلال سنتين دراستهم ما قبل السريرية وخلال تحضيرهم للامتحانات، مثل USMLE™ (امتحان الترخيص الطبي في الولايات المتحدة). لتحقيق هذا الهدف، يتبع تنظيم الكتاب أغلب المراجع الرئيسية في هذا المجال ويوازي المناهج الدراسية المستخدمة في مقررات الفيزيولوجيا المرضية في الكليات الطبية في الولايات المتحدة. تم تأمين مساحة وفيرة للطلاب لتدوين ملاحظاتهم خلال دراسة المقرر وخلال مشاهدتهم الفيديوهات التي تغطي جميع فصول الكتاب ([www.pathoma.com](http://www.pathoma.com)).

نوصي بأن يستخدم الطلاب هذا الكتاب خلال دراستهم الطبية، ويدونوا ملاحظاتهم على الهامش عند دراسة مواضيع لها صلة بمواضيع الكتاب. سيكون لهذه الملاحظات أهمية بالغة في وقت الامتحان.

للتحضير للامتحان، نقترح بأن يقرأ الطالب الموضوع من الكتاب أولاً ثم يستمع للمحاضرة، ومن ثم يعيد قراءة الموضوع مرة أخرى لتطوير فهم متين له. يجب ألا تتنبط همة الطالب عند عدم قدرته على استذكار المعلومات المحتواة هنا. هذا الكتاب صغير الحجم على نحو مفضل إلا أنه يغطي كمية هائلة من المعلومات، فالتكرار هو المساعد الرئيس لكم للتقدم في دراستكم.

بذلنا جهداً كبيراً للتأكيد على المفاهيم والأساسيات على حساب المعلومات المتفرقة، أي الغابة وليس الأشجار. إن انتباه الطلاب لذلك سيؤمّن لهم فهماً عميقاً للمرض البشري. يجب أن نذكر أنفسنا بأن هدفنا النهائي هو التعلم، المشاركة وخدمة الآخرين. تم تطوير أساسيات علم الأمراض واضعين هذا الهدف في أذهاننا.

حسين عبد الستار MD

شيكاغو، إلينوي



# تلاؤمات النمو، الأذية الخلوية والموت الخلوي

## GROWTH ADAPTATIONS تلاؤمات النمو

### .I مبادئ أساسية

- A. يكون العضو في حالة توازن واستتباب مع الضغط الفيزيولوجي المُطبَّق عليه.  
B. أي زيادة، أو نقصان، أو تغيير في الضغط (الشدة) المطبق على العضو يُمكن أن يؤدي إلى تلاؤمات في النمو.

### .II فرط التنسُّج HYPERTROPHY والتضخُّم و HYPERPLASIA

- A. تُؤدي زيادة الضَّغط إلى زيادة في حجم العضو.  
1. يحدث ذلك عن طريق الزيادة في حجم الخلايا (تضخُّم) و/أو في عددها (فرط تنسُّج)  
B. يتضمن التضخُّم كلاً من تفعيل المورثات، تصنيع البروتينات، وإنتاج العُضَيَّات الخلوية.  
C. يتضمن فرط التنسُّج إنتاج خلايا جديدة من الخلايا الجذعية.  
D. عادةً ما يحدث كلُّ من التضخُّم وفرط التنسُّج معاً (مثال: الرَّحم خلال فترة الحمل).  
1. ومع ذلك، فإن الأنسجة الدائمة permanent tissues (مثال: العضلة القلبية، العضلات الهيكلية، والأعصاب) تخضع للتضخُّم فقط، فهي غير قادرة على إنتاج خلايا جديدة.  
2. كمثال على ذلك، تخضع الخلايا العضلية القلبية للتضخُّم وليس لفرط التنسُّج كاستجابة لارتفاع ضغط الدم الجهازِي (الشكل 1.1).  
E. من المُمكن لفرط التنسُّج المرضِي Pathologic hyperplasia (مثال: فرط تنسُّج بطانة الرَّحم) أن يتطور إلى خلل تنسُّج (ثَدَن) Dysplasia، وفي النهاية، إلى سرطان Cancer.  
1. هناك استثناء جدير بالذكر وهو فرط التنسُّج البروستاتي الحميد Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) والذي لا يزداد فيه خطر الإصابة بسرطان البروستات.

### .III الضَّمُور ATROPHY

- A. يُؤدي نُقصان الضَّغط (مثل: نقص التنبيه الهرموني، عدم الاستعمال، أو نقص التَغذية/التَّروية الدموية) إلى نقصان في حجم العضو (ضمور).  
1. يحدث الضَّمُور عبر نقصان حجم الخلايا وعددها.  
B. يحدث النقصان في عدد الخلايا عن طريق الاستموات Apoptosis.  
C. يحدث النقصان في حجم الخلايا عبر تدرُّك الهيكل الخلوي بواسطة البروتيازوم المعتمد على اليوبيكويتين Ubiquitin-proteasome، والالتهام الذاتي Autophagy للمكوِّنات الخلوية.  
1. في التدرُّك بواسطة البروتيازوم المعتمد على اليوبيكويتين، يتم وسم الألياف المتوسطة من الهيكل الخلوي باليوبيكويتين ومن ثم تدميرها من قبل البروتيازوم.  
2. يتضمن الالتهام الذاتي للمكونات الخلوية توليد فجوات البلعمة الذاتية Autophagic vacuoles. تندمج هذه الفجوات مع الجسيمات الحالة حيث تقوم أنزيماتها المُحلِّمة بتحطيم المكونات الخلوية.

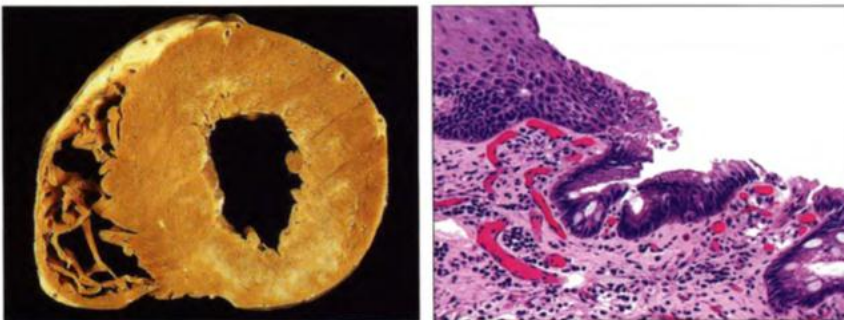
### .IV الحَوُول METAPLASIA

- A. يؤدي التغيُّر في الضغط المُطبَّق على العضو إلى تغيُّر في نوع الخلية (الحوُول).

1. أكثر هذه التغيرات شيوعاً يتضمن التغيير من أحد أنواع الظهارة السطحية (حرفشفية، أسطوانية، أو بولية) إلى نوع آخر.
  2. تمتلك الخلايا الحؤولية (الناتجة عن الحؤول) Metaplastic cells قدرة أفضل على تحمل هذا الضغط الجديد.
- B.** يعد مريء باريت Barrett esophagus مثالاً تقليدياً على ذلك.
1. يبطن المريء عادةً بظهارة حرفشفية غير متقرنة Nonkeratinizing squamous epithelium (ملائمة لتحمل الاحتكاك الناتج عن اللقمة الطعامية).
  2. يسبب الجزر الحمضي من المعدة (إلى المريء) حؤول هذه الخلايا إلى خلايا أسطوانية غير مهدبة ومنتجة للموسين Nonciliated, mucin-producing columnar cells (قادرة على تحمل وطأة الحمض بشكل أفضل، الشكل 1.2).
- C.** يحدث الحؤول عن طريق إعادة برمجة للخلايا الجذعية، والتي تنتج النوع الخلوي الجديد بعد ذلك.
1. من الناحية النظرية، فإن الحؤول عملية عكوسة، وذلك بعد إزالة عامل الضغط الذي أدى إلى حدوثها.
  2. على سبيل المثال، يُمكن لمعالجة الجزر المعدي المريئي أن تؤدي إلى تراجع مريء باريت.
- D.** تحت تأثير الضغط المستمر، يمكن للحؤول أن يتطور إلى خلل تنسج Dysplasia، وفي النهاية يؤدي ذلك إلى حدوث السرطان.
1. على سبيل المثال، يمكن لمريء باريت أن يتطور إلى سرطانة غدية Adenocarcinoma في المريء.
  2. هناك استثناء جدير بالذكر وهو الحؤول المفترزي (الحؤول العرقي) في الثدي Apocrine metaplasia of breast، الذي لا يحمل أية خطورة متزايدة لتطور السرطان.
- E.** من الممكن أيضاً لعوز فيتامين A أن يؤدي إلى الحؤول.
1. يعد فيتامين A ضرورياً لتمييز السطوح الظهارية المتخصصة كالملتحمة المغشية للعين.
  2. في عوز فيتامين A، تخضع ظهارة الملتحمة للحؤول، إذ تتحول من ظهارة حرفشفية رقيقة Thin squamous epithelium إلى ظهارة حرفشفية مطبقة متقرنة Stratified keratinizing squamous epithelium، يُدعى هذا الحؤول بتلين القرنية Keratomalacia (الشكل 1.3).
- F.** يمكن أيضاً للأنسجة المتوسطة (الضامة) Mesenchymal tissues أن تخضع للحؤول.
1. المثال التقليدي على ذلك هو التهاب العضل المُعظم Myositis ossificans وفيه يتحول النسيج الضام داخل العضلات إلى نسيج عظمي خلال فترة الشفاء بعد الرض (الشكل 1.4).

### 1. ا. خلل التنسج (التدّن) DYSPLASIA

- A. وهو نمو خلوي مضطرب (شاذ).
  - B. غالباً ما يشير إلى تكاثر خلايا قبل سرطانية Precancerous cells.
1. على سبيل المثال، إن التنسج الورمي داخل ظهارة عنق الرحم (خلل التنسج العنقي) Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) يمثل خلافاً في التنسج ويعد طليعةً لسرطان عنق الرحم.



الشكل 1.2 مريء باريت.

الشكل 1.1 تضخم البطين الأيسر.

(Courtesy of Aliya Husain, MD)



- C. غالباً ما ينشأ من فرط التنسُّج المرضي Pathologic hyperplasia المتواجد لمدة طويلة (مثال: فرط تنسُّج بطانة الرحم) أو من الحوُول Metaplasia (مثال: مريء باريت).
- D. من الناحية النظرية فإن خلل التنسُّج عملية عكوسة إذا خففنا من الضغط المحرِّض لها.
1. إذا استمر الضغط، فإن خلل التنسُّج يتطور إلى سرطان (غير عكوس).

### V. اللاتنسُّج APLASIA ونقص التنسُّج HYPOPLASIA

- A. اللاتنسُّج (عدم التنسُّج) هو فشل في إنتاج الخلايا خلال مرحلة التطوُّر الجنيني (مثال: عدم تخلق الكلية أحادي الجانب).
- B. نقص التنسُّج هو نقص في إنتاج الخلايا خلال مرحلة التطوُّر الجنيني، بحيث تنتج أعضاء صغيرة نسبياً (مثال: المبيض الشريطي في متلازمة تورنر).

### الأذية الخلوية CELLULAR INJURY

#### I. مبادئ أساسية

- A. تحدث الأذية الخلوية عندما يتجاوز الضَّغط قدرة الخلية على التلاؤم.
- B. يعتمد احتمال حدوث الأذية الخلوية على نوع الضغط، حدته، ونوع الخلية المتأثرة.
1. تكون العصبونات مُعرَّضة بشكل كبير لخطر الأذية نتيجة الإقفار Ischemia (نقص التروية الدموية)، بينما تكون العضلات الهيكلية أكثر مقاومة نسبياً.
2. يؤدي الإقفار المتطوُّر ببطء (مثال: التصلب العصيدي للشريان الكلوي) إلى حدوث الضَّمور Atrophy؛ بينما يسبب الإقفار الحاد (مثال: صمة الشريان الكلوي) أذية خلوية.
- C. تتضمن الأسباب الشائعة للأذية الخلوية: الالتهاب، العوز أو الإفراط الغذائي، نقص الأكسجة، الرُّض، الطفرات المورثية.

#### II. نقص الأكسجة HYPOXIA

- A. وهو انخفاض الأوكسجين الواصل إلى الأنسجة؛ سبب مهم للأذية الخلوية.
1. الأوكسجين هو المتقبَّل النهائي للإلكترونات في سلسلة نقل الإلكترون ETC خلال عملية الفسفرة التأكسدية.
2. وبالتالي، فإن انخفاض كمية الأوكسجين يؤدي عملية الفسفرة التأكسدية، مما ينتج عنه انخفاض في إنتاج الـ ATP.
3. نقص الـ ATP (مصدر الطاقة الرئيسي) يؤدي إلى حدوث الأذية الخلوية.
- B. تتضمن أسباب نقص الأكسجة: الإقفار Ischemia، نقص تأكسج الدم Hypoxemia، وانخفاض قدرة الدم على حمل الأوكسجين.
- C. الإقفار Ischemia هو انخفاض تدفق الدم ضمن الأعضاء، ويُشاهد في:
1. نقص التروية الشريانية (مثال: التصلب العصيدي)
2. نقص التصريف الوريدي (مثال: متلازمة Budd-Chiari)



الشكل 1.3 تليُّن القرنية Keratomalacia (courtesy of motherchildnutrition.org)

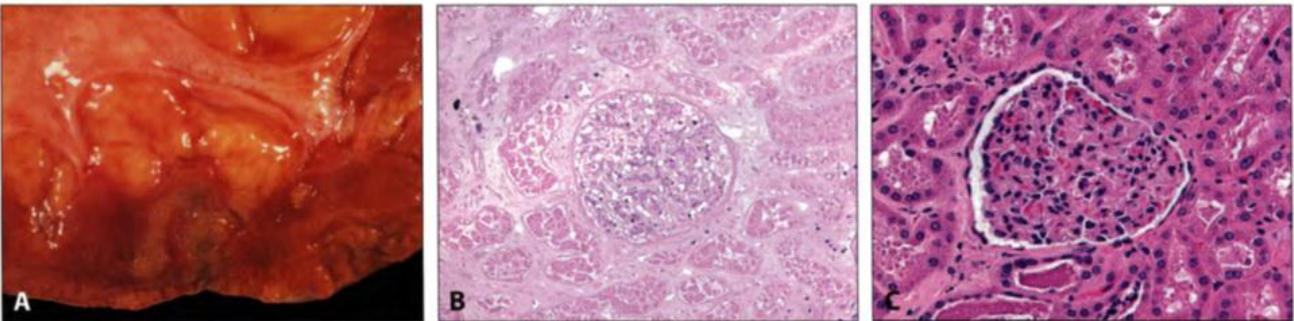


الشكل 1.4 التهاب العضل الضَّعْظ Myositis Ossificans.

(reprinted with permission from orthopaedia)



3. الصدمة – هبوط ضغط مُعمم ينتج عنه فقر في التروية الدموية للأنسجة
- D. نقص تأكسج الدم Hypoxemia هو انخفاض الضغط الجزئي للأوكسجين في الدم ( $P_{aO_2} < 60 \text{ mm}$ )  
( $Hg, SaO_2 < 90\%$ ). يُشاهد في:
1. المرتفعات العالية – انخفاض الضغط الجوي ينتج عنه انخفاض  $PAO_2$  (حيث  $PAO_2$  هو الضغط الجزئي للأوكسجين في الأسناخ).
  2. نقص التهوية Hypoventilation – ارتفاع  $P_{aCO_2}$  ينتج عنه انخفاض  $PAO_2$ .
  3. عيوب الانتشار –  $PAO_2$  غير قادر على دفع المزيد من الأوكسجين إلى الدم نتيجة سماكة حاجز الانتشار (مثال: تليف الرئة الخلالي)
  4. عدم تطابق نسبة التهوية/التروية ( $V/Q$ ) – عندما يجيد الدم عن مناطق الرئة الموهّاة (مشاكل تروية مثل التحويلة اليمنى-يسرى)، أو أن الهواء المحمل بالأوكسجين لا يستطيع الوصول إلى الدم (مشاكل تهوية مثل الانخماص (Atelectasis)).
- E. يظهر الانخفاض في قدرة الدم على حمل الأوكسجين مع ضياع الهيموغلوبين HB أو الخلل في وظيفته. تتضمن الأمثلة:
1. فقر الدم (انخفاض في كتلة كريات الدم الحمراء) – الضغط الجزئي للأوكسجين طبيعي؛ إشباع الأوكسجين طبيعي ( $P_{aO_2} \text{ normal}; SaO_2 \text{ normal}$ ).
  2. التسمم بأول أوكسيد الكربون CO.
    - i. يرتبط CO مع خضاب الدم (الهيموغلوبين) بشراهة أكبر من الأوكسجين –  $P_{aO_2}$  طبيعي؛  $SaO_2$  (الإشباع) منخفض.
    - ii. يتضمن التعرض لـ CO دخان الحرائق وعوادم السيارات وسخانات الغاز.
    - iii. يُعتبر المظهر الأحمر الكرزى للجلد Cherry-red appearance of skin أهم الموجودات الكلاسيكية المُشاهدة في حالة التسمم بـ CO.
    - iv. العلامة المبكرة للتعرض هي الصداع؛ التعرض الكبير يؤدي إلى السبات والموت.
  3. وجود الميتهموغلوبين في الدم Methemoglobinemia:
    - i. يُؤكسد الحديد في الهيم إلى  $Fe^{+3}$ ، والذي لا يمكنه الارتباط بالأوكسجين –  $P_{aO_2}$  طبيعي؛  $SaO_2$  منخفض.
    - ii. يُشاهد ذلك في حالات الإجهاد التأكسدي (أي وجود فائض من العوامل المؤكسدة) Oxidant stress (مثال: أدوية السلفا والنترات)، أو عند حديثي الولادة.
    - iii. الموجودات الكلاسيكية المُشاهدة في هذه الحالة: الزرقة Cyanosis. مع لون دم شوكولاتي Chocolate-colored blood.
    - iv. يكون العلاج بإعطاء زُرقة الميثيلين وريدياً، مما يساعد في إرجاع  $Fe^{+2}$  إلى  $Fe^{+3}$ .
- III. الأذية الخلوية العكوسة وغير العكوسة
- A. يُسبب نقص الأوكسجة أذيةً لعملية الفسفرة التأكسدية، مما ينجم عنه نقصان في الـ ATP.
- B. وبسبب قلة جزيئات الـ ATP، تتعطل العمليات الخلوية الأساسية بما فيها:



الشكل 1.5 نخر خثري في الكلية. A: مظهر عياني، B: مظهر مجهرى، C: نسيج كلية سليمة للمقارنة.

(A, Courtesy of Aliya Husain, MD)

1. مضخة الصوديوم والبوتاسيوم، فينتج عن ذلك تراكم للصوديوم والماء في الخلية.
2. مضخة الكالسيوم، فينتج عن ذلك تجمع لشوارد الكالسيوم في العصارة الخلوية.
3. تحلل السكر الهوائي؛ فيفسر تحلل السكر بالاتجاه اللاهوائي. يتراكم حمض اللاكتيك، فينتج عن ذلك انخفاض في درجة الحموضة PH، مما يؤدي إلى تمسخ البروتينات وترسب الـ DNA.
- C. الطور البدئي من الأذية عكوس Reversible. السمة الأساسية للأذية العكوسة هي التوؤم الخلوي.
  1. ينجم عن توؤم العصارة الخلوية حدوث ضياع في الرغيبات المجهرية Microvilli وظهور فقاعات على الغشاء الخلوي Membrane blebbing.
  2. ينجم عن توؤم الشبكة الإندوبلازمية الخشنة (RER) تفكك للريبوزومات وانخفاض في تصنيع البروتينات.
- D. أخيراً، يصبح الضرر غير عكوس Irreversible. السمة الأساسية للأذية غير العكوسة هي أذية الغشاء.
  1. ينجم عن أذية الغشاء البلازمي:
    - i. تسرب لأنزيمات العصارة الخلوية إلى المصل (مثال: التروبونين القلبي).
    - ii. دخول كميات إضافية من شوارد الكالسيوم إلى الخلية.
  2. ينجم عن أذية الغشاء المتقدري:
    - i. فقدان سلسلة نقل الإلكترون (المتواجدة على الغشاء المتقدري الداخلي).
    - ii. تسرب الـ Cytochrome c إلى العصارة الخلوية (يفعل الاستموات).
  3. ينجم عن أذية غشاء الجسيم الحال تسرب للأنزيمات المحلّمة إلى العصارة الخلوية، والتي بدورها تتفعل عن طريق الكالسيوم المرتفع داخل الخلية.
- E. النتيجة النهائية للأذية غير العكوسة هي موت الخلية.

## الموت الخلوي CELL DEATH

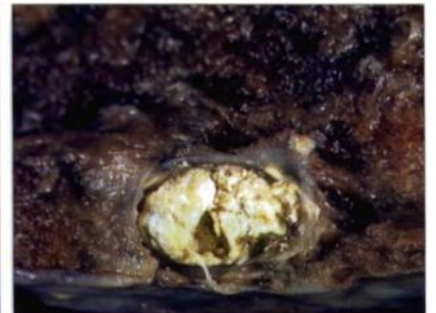
- I. مبادئ أساسية
  - A. إن العلامة الشكلية المميزة لموت الخلية هي فقدانها للنواة، يحدث ذلك عبر تكثف النواة (التغلظ Pyknosis)، تشدّف النواة (التمزق Karyorrhexis)، وانحلال النواة (الانحلال Karyolysis).
  - B. هناك آليتان لموت الخلية: النخر Necrosis والاستموات Apoptosis.
- II. النخر NECROSIS
  - A. هو موت مجموعات كبيرة من الخلايا، ويُتبع ذلك بالتهاب حاد Acute inflammation.
  - B. يحدث لأسباب مرضية دائماً، ولا يكون لأسباب فيزيولوجية أبداً.
  - C. يُقسم إلى عدة أنواع تبعاً لخصائصه العيانية.
- III. الأشكال العيانية للنخر
  - A. النخر الخثري Coagulative necrosis
    1. يبقى فيه النسيج المتنخر ثابتاً (الشكل A 1.5)، إذ يتم الحفاظ على شكل الخلية وبنية العضو وذلك بتخثر البروتينات، ولكن النواة تزول (الشكل B 1.5).



الشكل 1.6 احتشاء نرفي (أحمر) في الخصية  
(courtesy of humpath.com)



الشكل 1.7 نخر مواتي جاف



الشكل 1.8 نخر جبني في الرئة  
(courtesy of Yale Rosen, MD)

2. صفة مميزة للاحتشاء الإقفاري Ischemic infarction في أي عضو باستثناء الدماغ.
3. تكون منطقة النسيج المحتشي شاحبة، وغالباً ما تأخذ شكلاً وتدياً wedge-shaped (يُمكن تشبيهه بهرم تتجه قمته نحو بؤرة الانسداد الوعائي).
4. يظهر الاحتشاء الأحمر Red infarction إذا دخل الدم من جديد نسيجاً ذا بنية رخوة (كما في احتشاء الرئة أو الخصية، الشكل 1.6).

#### B. النخر المميّع Liquefactive necrosis

1. يصبح فيه النسيج المنتخراً مائعاً، إذ يؤدي الحل الأنزيمي للخلايا والبروتينات إلى التميّع.
2. يُشاهد هذا النخر في:
  - i. احتشاء الدماغ - يحدث التميّع في الدماغ بفعل الأنزيمات الحالة للبروتين المُفرزة من الخلايا الدبقية الصغيرة.
  - ii. الخراجات - يحدث التميّع في النسيج بفعل الأنزيمات الحالة للبروتين المُفرزة من العدلات.
  - iii. التهاب البنكرياس - يحدث التميّع في برانشيم البنكرياس بفعل الأنزيمات الحالة للبروتين المُفرزة من البنكرياس.

#### C. النخر المواتي Gangrenous necrosis

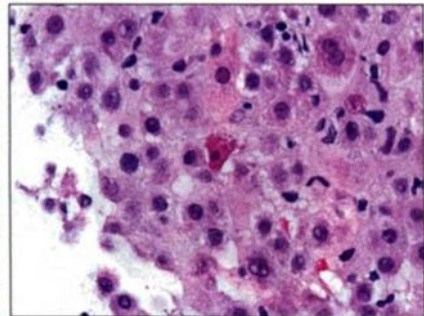
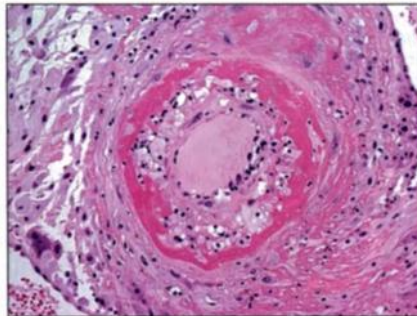
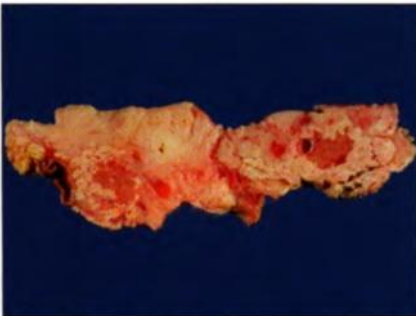
1. هو نخر خثري يكون فيه النسيج المنتخراً مشابهاً للنسيج المُحْنَط Mummified tissue (نخر مواتي جاف Dry gangrene، الشكل 1.7).
2. يُشاهد في حالات الإقفار (نقص التروية) في الطرف السفلي (القدم السُكْرِيّة) والسبيل الهضمي.
3. إذا أُصيبَت الأنسجة الميتة بخمج تالي Superimposed infection، يحدث عندها نخر مميّع (ويُدعى ذلك بالنخر المواتي الرطب Wet gangrene).

#### D. النخر الجبني Caseous necrosis

1. نسيج طري هشّ منتخراً له مظهر الجبن "Cottage cheese-like" (الشكل 1.8).
2. وهو مزيج من النخر الخثري والتميّع.
3. مميز لحالات الالتهاب الحبيبي Granulomatous inflammation بسبب السلّ والأخماج الفطرية.

#### E. النخر الشحمي Fat necrosis

1. هو نسيج شحمي مُنتخراً بمظهر أبيض طباشيري Chalky-white appearance، يحدث نتيجةً لترسب الكالسيوم (الشكل 1.9).
2. يُشاهد في الإصابات الرضية على النسيج الشحمي (كالثدي)، وفي إصابة الشحم المُحيط بالبنكرياس بسبب التهاب البنكرياس.
3. تتحد الحموض الدسمة التي تتحرر بسبب المرض (على الثدي) أو بسبب أنزيم الليباز (في التهاب البنكرياس) مع الكالسيوم عبر عملية تدعى التصبُن Saponification.
  - i. التصبُن هو مثال على التكلُس الحثلي Dystrophic calcification حيث يترسب الكالسيوم في النسيج الميتة. في التكلُس الحثلي يعمل النسيج المُنتخراً كبؤرة للتكلُس بالرغم من التراكيز الطبيعية للكالسيوم والفوسفات في الدم.



الشكل 1.11 الاستموات.

الشكل 1.10 نخر فبريني لوعاء دموي.

الشكل 1.9 نخر شحمي للشحم المحيط بالبنكرياس (courtesy of humpath.com)

- ii. على العكس من التكتُّس الحثلي، يحدث التكتُّس النقيلي Metastatic calcification عندما تقود مستويات عالية من كالسيوم أو فوسفات المصل إلى ترسب الكالسيوم في النسيج الطبيعية (مثال: فرط نشاط جارات الدرق يقود إلى الكلاس الكلوي Nephrocalcinosis).
- F. النخر الفبريني (شبه الفبريني) Fibrinoid necrosis
1. ضرر تنخري لجدار الوعاء الدموي.
  2. يتلون جدار الوعاء الدموي مجهرياً بلون زهري خفيف (الشكل 1.10)، وذلك بسبب تسرب البروتينات (بما فيها الفيبرين) إلى جدار الوعاء.
  3. مميّز لارتفاع الضّغط الخبيث والتهاب الأوعية.

## ii. الاستموات APOPTOSIS

- A. هو موت خلوي مُبرمج وراثياً، يحصل في خلية واحدة أو في مجموعة صغيرة من الخلايا، وهو معتمد على الطاقة (ATP). من الأمثلة عليه:
1. انسلاخ بطانة الرحم خلال الدورة الطمثية.
  2. إزالة الخلايا أثناء التكوّن الجنيني.
  3. قتل الخلايا المصابة بالفيروسات بواسطة الخلايا التائية السامة CD8<sup>+</sup>.
- B. شكلياً (مورفولوجياً)
1. تنكمش الخلية الميتة، مما يجعل السيتوبلازما تأخذ لوناً إيوينياً (زهري، الشكل 1.11).
  2. تتكثف النواة وتتشدّد بطريقة مُنظمة.
  3. تتساقط (تتشكل) أجسام الاستموات Apoptotic bodies من الخلية وتتم إزالتها بواسطة البلاعم الكبيرة؛ الاستموات لا يُنبع بالتهاب.
- C. يتواسط الاستموات بروتينات تُدعى بالكاسبيزات Caspases، والتي تقوم بتفعيل أنزيمات الـ Protease والـ Endonuclease.
1. تقوم أنزيمات الـ Protease بتحطيم الهيكل الخلوي.
  2. تقوم أنزيمات الـ Endonuclease بتحطيم الـ DNA.
- D. تتفعل الكاسبيزات بواسطة عدة سُبُل
1. السبيل المُتقدري الدّخلي
    - i. تُؤدي الأذية الخلوية، تضرر الـ DNA، أو نقص التحفيز الهرموني إلى تثبيط BCL<sub>2</sub>.
    - ii. نقص BCL<sub>2</sub> يسمح لـ Cytochrome c بالنسرب من المطرس الدّخلي للمتقدرات إلى السيتوبلازما، يقوم الـ Cytochrome c بتفعيل الكاسبيزات.
  2. سبيل (مستقبل-ربيطة) الخارجي
    - i. ترتبط ربيطة FAS بمستقبل الموت FAS (CD95) على الخلية الهدف، مما يفعل الكاسبيزات (مثال: الإنتقاء السلبي للخلايا التيموسية في التيموس).
    - ii. يرتبط عامل النخر الورمي TNF مع مستقبل الـ TNF على الخلية الهدف، مما يفعل الكاسبيزات.
  3. سبيل الخلايا التائية السامة CD8<sup>+</sup>
    - i. تقوم الـ Perforins المُفرزة من الخلايا CD8<sup>+</sup> بإحداث ثقوب في غشاء الخلية الهدف.
    - ii. تدخل الـ Granzymes المُفرزة من الخلايا CD8<sup>+</sup> إلى الخلية الهدف عبر مسامات Pores وتقوم بتفعيل الكاسبيزات.
    - iii. كمثال على ذلك: تقوم الخلايا CD8<sup>+</sup> بقتل الخلايا المُصابة بالأخماج الفيروسية.



## أذية الجذور الحرّة

### I. مبادئ أساسية

- A. الجذور الحرّة هي أصناف كيميائية تمتلك إلكترون حر (غير مرتبط) في مدارها الخارجي.
- B. يحدث الإنتاج (التوليد) الفيزيولوجي للجذور الحرّة خلال عملية الفسفرة التأكسدية.
1. يقوم Cytochrome c oxidase (المعقد IV) بنقل الإلكترونات إلى الأوكسجين.
  2. ينتج عن الإرجاع الجزئي للأوكسجين  $O_2$  فوق الأوكسيد ( $O_2^{\cdot}$ )، بيروكسيد الهيدروجين ( $H_2O_2$ )، وجذور الهيدروكسيل ( $\cdot OH$ ).
- C. يترافق الإنتاج المرضي للجذور الحرّة مع
1. الإشعاع المؤيّن - حلمة الماء إلى جذور الهيدروكسيل الحرّة ( $\cdot OH$ ).
  2. الالتهاب - يقوم أنزيم (NADPH Oxidase) بتوليد أيونات من  $O_2^{\cdot}$  (فوق أكاسيد) خلال عمليات القتل المعتمدة على الأوكسجين بواسطة العدلات.
  3. المعادن (مثل النحاس والحديد) - يقوم  $Fe^{2+}$  بتوليد جذور الهيدروكسيل الحرّة (تفاعل Fenton).
  4. الأدوية والمواد الكيميائية - يقوم نظام CYP450 في الكبد باستقلاب الأدوية (مثل acetaminophen) مولداً جذوراً حرّة.
- D. تُسبب الجذور الحرّة أذية خلوية عبر التدرّك التأكسدي للشحوم Peroxidation of lipids (عملية نزع الإلكترونات من الشحوم وارتباطها بالجذور الحرّة) وأكسدة الـ DNA والبروتينات؛ أذية الـ DNA لها علاقة بالشيخوخة Aging والتكوّن الورمي Oncogenesis.
- E. يتم التخلّص من الجذور الحرّة عبر عدّة آليات.
1. مضادات الأكسدة (مثل الغلوتاثيون Glutathione والفيتامينات A, C وE).
  2. الأنزيمات.
- i. Superoxide dismutase (في المتقدّرات) -  $Superoxide (O_2^{\cdot}) \rightarrow H_2O_2$
  - ii. Glutathione peroxidase (في المتقدّرات) -  $2GSH + free\ radical \rightarrow GS-SG\ and\ H_2O$
  - iii. Catalase (في الجسيمات البيروكسيدية peroxisomes) -  $H_2O_2 \rightarrow O_2\ and\ H_2O$
3. البروتينات الحاملة للمعادن (مثل الترانسفيرين Transferrin والسيرولوبلازمين ceruloplasmin).

### II. أمثلة عن أذية الجذور الحرّة

- A. رباعي كلوريد الكربون  $(CCl_4)$  Carbon tetrachloride
1. مذيّب عضوي يُستخدم في صناعة التّنظيف الجاف.
  2. يتم تحويله إلى الجذر الحر  $CCl_3$  بواسطة نظام CYP450 في الخلايا الكبدية.
  3. يسبب  $CCl_3$  أذية خلوية مع انتفاخ للشبكة الإندوبلازمية الخشنة RER؛ وينتج عن ذلك تفكك للريبوزومات وانخفاض في تصنيع البروتينات.
  4. يؤدي ذلك إلى تناقص في كمية صمائم البروتينات الشحمية Apolipoproteins (الضرورية لتصنيع البروتينات الشحمية)، مما يؤدي إلى حدوث تبدّل شحمي في الكبد (الشكل. 1.12).
- B. الأذية الناتجة عن إعادة ضخ الدم (Reperfusion injury)
1. تُسبب عودة ضخ الدم إلى الأنسجة المحتشية Ischemic tissues إنتاجاً للجذور الحرّة المشتقة من  $O_2$  مما يُسبب أذية إضافية للنسيج.
  2. تُسبب عودة ضخ الدم إلى النسيج العضلي القلبي المُحتشي استمراراً في ارتفاع الأنزيمات القلبية (مثل التروبونين Troponin).

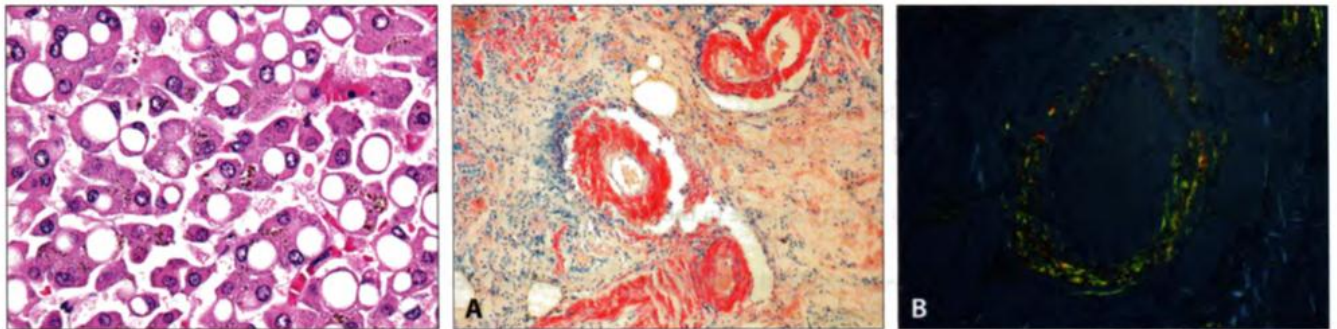
## الداء النشواني AMYLOIDOSIS

### I. مبادئ أساسية

- A. البروتين النشواني Amyloid هو بروتين سيئ الطي Misfolded protein، يترسب في المسافة خارج الخلية، ويسبب بذلك أذية للأنسجة.
- B. يمكن للعديد من البروتينات أن تترسب كالبروتين النشواني. تتضمن الميزات المشتركة لهذه البروتينات
1. تتوضع بشكل صفائح بيتا المطوية  $\beta$ -plated sheet configuration.
  2. تظهر بلون أحمر عند التلوين بـ Congo red، كما تُبدي انكساراً مزدوجاً بلون أخضر تفاحي Apple-green birefringence عند استخدام المجهر الضوئي المستقطب (الشكل 1.13).
- C. يمكن أن يكون الترسيب جهازياً أو موضعياً.

### II. الداء النشواني الجهازى SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

- A. يترسب البروتين النشواني في أعضاء متعددة؛ ويُقسم إلى داء نشواني أولي وداء نشواني ثانوي.
- B. الداء النشواني الأولي هو ترسب جهازي للبروتين النشواني من النمط AL (AL amyloid) والذي يُشتق من السلسلة الخفيفة للغلوبولين المناعي (Immunoglobulin light chain).
1. يرتبط الداء النشواني الأولي باعتلالات الخلية البلازمية Plasma cell (مثال: الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma).
- C. الداء النشواني الثانوي هو ترسب جهازي للبروتين النشواني من النمط AA (AA amyloid) والذي يُشتق من البروتين SAA (Serum Amyloid-Associated protein).
1. SAA هو مادة متفاعلة من بروتينات الطور الحاد، تزداد في حالات الالتهاب المزمن، الخباثات، وحمى البحر المتوسط العائلية (FMF (Familial Mediterranean Fever)).
  2. تحدث الـ FMF بسبب اختلال وظيفي في العدلات (مرض صبغي جسدي متنحّي) يحدث لدى الأشخاص ذوي الأصول العائدة إلى حوض البحر المتوسط.
    - i. يتظاهر بنوبات حمى والتهاب مصلي حاد (يقصد التهاب الزائدة الدودية Appendicitis، التهاب المفاصل Arthritis، أو احتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction).
    - ii. يترسب SAA المرتفع خلال الهجمات كبروتين نشواني من النمط AA (AA amyloid) في الأنسجة.
- D. يمكن لأي نسيج تقريباً أن يُصاب بالداء النشواني الجهازى، ولذلك، تكون الموجودات السريرية متنوّعة، تتضمن الموجودات التقليدية
1. المتلازمة الكلوية Nephrotic syndrome؛ حيث أن الكلية هي العضو الأكثر شيوعاً للإصابة.
  2. اعتلال العضلة القلبية المقيد (الاعتلال الحاصر) Restrictive cardiomyopathy، أو اضطرابات النظم Arrhythmia.
  3. ضخامة لسان Tongue enlargement، سوء امتصاص Malabsorption، وضخامة كبد وطحال Hepatosplenomegaly.



الشكل 1.12 تبديل شحمي في الكبد.

الشكل 1.13 النشواني، A، تلوين Congo red، B، انكسار مُزدوج بلون أخضر تفاحي.

(Courtesy of Ed Uthman, MD)



- E. يتطلب التشخيص أخذ خزعة نسيجية. يُعتبر المُستقيم Rectum والوسادة الشحمية في البطن Abdominal fat pad من الأماكن التي يمكن وبسهولة أخذ الخزعات منها.
- F. لا يمكن إزالة البروتين النشواني، لذلك، يجب استبدال الأعضاء المُصابة (زراعة أعضاء جديدة).

### III. الداء النشواني الموضِع LOCALIZED AMYLOIDOSIS

A. يتوضع الترسب النشواني عادةً في عضو واحد.

B. الداء النشواني الشيخوي القلبي Senile cardiac amyloidosis

1. يترسب الترانسثيرتين المصلي غير المتبدل (غير الطافر) Non-mutated serum transthyretin في القلب.
2. غالباً لأعرصي؛ يظهر لدى 25% من الأفراد فوق الـ 80 من العمر.

C. اعتلال العضلة القلبية النشواني العائلي Familial amyloid cardiomyopathy

1. يترسب الترانسثيرتين المصلي المتبدل (الطافر) Mutated serum transthyretin في القلب مؤدياً إلى اعتلال عضلة قلبية مُقيّد Restrictive cardiomyopathy.
2. يحمل 5% من الأمريكيين الأفارقة هذا الجين المتبدل (الطافر).

D. الداء السُكري غير المعتمد على الأنسولين (نمط II)

1. يترسب الأميلين Amylin (مشتق من الأنسولين) في جُرر لانغرهانس في البنكرياس.

E. داء الزهايمر Alzheimer disease

1. يترسب البروتين النشواني من النمط  $A\beta$  amyloid  $A\beta$  (المشتق من طليعة البروتين النشواني- $\beta$  amyloid precursor protein  $\beta$ ) في الدماغ مشكلاً لويحات من البروتين النشواني.
2. يتواجد جين  $\beta$ -APP على الصبغي 21. يتطور داء الزهايمر لدى معظم الأفراد المصابين بمتلازمة داون (تثلث الصبغي 21) في عمر الـ 40 (بداية مبكرة).

F. الداء النشواني المتعلق بالتحال الدموي (غسيل الكلى) Dialysis-associated amyloidosis

1. يترسب  $\beta$ 2-microglobulin في المفاصل.

G. سرطان الدرق اللبّي

1. يترسب الكالسيتونين (المنتج من الخلايا الورمية) داخل الورم (أي خلايا ورمية ذات خلفية نشوانية).

# الالتهاب واضطراباته

## وشفاء الجروح

### مقدمة

#### I. الالتهاب

- A. يسمح للخلايا الالتهابية، وبروتينات البلازما (مثال: جملة المتممة)، والسوائل بالخروج من الأوعية الدموية إلى الحيز الخلالي
- B. يقسم الالتهاب إلى الالتهاب الحاد والالتهاب المزمن

### الالتهاب الحاد ACUTE INFLAMMATION

#### I. مبادئ أساسية

- A. يميزه وجود الوذمات والعدلات في النسيج (صورة، 2.1A)
- B. يحدث استجابة لخمج ما (للغذاء على العامل الممرض)، أو يحدث بسبب تنخر النسيج (لتنظيف حُطام التنخر)
- C. استجابة فورية محدودة النوعية (مناعة طبيعية)

#### II. وسائط الالتهاب الحاد MEDIATORS OF ACUTE INFLAMMATION

##### A. Toll-like receptors (TLRs)

1. تتواجد على خلايا الجهاز المناعي الطبيعي (مثل: البالعات، والخلايا المتغصنة)
2. تفعّلها النماذج الجزيئية المتعلقة بالعامل الممرض (PAMPs)، تكون هذه النماذج موجودة عادةً عند الجراثيم
- i. CD14 (مستقبل مساعد لـ TLRs) الموجود على الخلايا البالعة يتعرف على عديدات السكاكر الشحمية (وهو من الـ PAMPs) الموجودة على الغشاء الخارجي للجراثيم سلبية الغرام
3. ينتج عن تفعيل الـ TLR زيادة التعبير عن الـ NF-κB، وهو عامل نسخ نووي يفعّل مورثات الاستجابة المناعية مؤدياً إلى إنتاج العديد من الوسائط المناعية.
4. TLRs موجودة أيضاً على خلايا المناعة التلاؤمية (مثال: الخلايا للمفاوية)، وبالتالي، تلعب دوراً مهماً كوسيط في الالتهاب المزمن.

##### B. مستقلبات حمض الأراشيدونيك (AA) Arachidonic acid

1. يتحرر حمض الأراشيدونيك من الغشاء الخلوي الشحمي الفسفوري بواسطة الفوسفوليباز  $A_2$ ، ليستخدم فيما بعد بواسطة أنزيم Cyclooxygenase وأنزيم 5-lipoxygenase.
- i. أنزيم Cyclooxygenase ينتج البروستغلاندينات (PG):
- a.  $PGI_2$  و  $PGD_2$  و  $PGE_2$  تتوسط توسع الأوعية الدموية وزيادة نفوذيتها.
- b.  $PGE_2$  يكون أيضاً وسيط في الألم والحمى.
- ii. أنزيم 5-lipoxygenase ينتج الليكوترينات (LT):
- a.  $LTB_4$  يجذب وينشط العدلات.
- b.  $LTC_4$  و  $LTD_4$  و  $LTE_4$  (مواد بطيئة التفاعل في التآق)، تتوسط تقبض الأوعية، وتشنّج القصبات، وتزيد من نفوذية الأوعية الدموية.

##### C. الخلايا البدينة

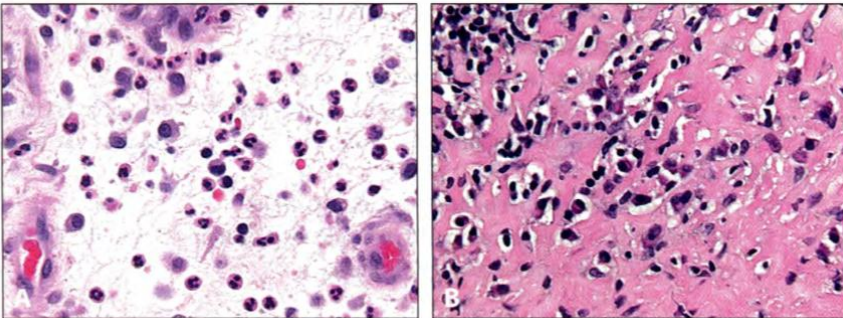
1. تنتشر بشكل واسع عبر النسيج الضام

2. تتفعل بواسطة (1) الرّض النسيجي، (2) بروتينات المتممة C3a و C5a، أو (3) الارتباط المتصالب للـ IgE السطحية بواسطة المستضد.
- i. الاستجابة الفورية تتضمن إطلاق حبيبات الهيستامين التي تتوسط توسع الشريانات وتزيد من نفوذية الأوعية الدموية.
- ii. الاستجابة المتأخرة تتضمن إنتاج مستقلبات حمض الأراشيدونيك بشكل خاص الليكوترينات.
- D. بروتينات المتممة
1. هي بروتينات مصلية قادرة على إحداث الالتهاب وتتمه.
2. تتجول على شكل سلائف التهابية غير مفعلة، ويتم تفعيلها بواسطة ما يلي:
- i. سبيل تقليدي — C1 يرتبط مع IgG أو IgM الذي يرتبط بالمستضد.
- ii. سبيل بديل — تُفعل منتجات الجراثيم العوامل المتممة.
- iii. سبيل المانوز الرابط لليكتين (MBL) — يرتبط MBL بالمانوز الموجود على الكائنات الدقيقة ويفعل العوامل المتممة.
3. جميع السبل تؤدي إلى إنتاج أنزيم C3 convertase (يتوسط C3 ← C3a و C3b) الذي بدوره ينتج أنزيم C5 convertase (يتوسط C5 ← C5a و C5b). يتحد C5b مع C6-C9 لتشكيل معقد مهاجمة الغشاء (MAC).
- i. يحرض كل من C3a و C3b (ذيفان تأقي) إزالة تحبب الخلايا البدينة، ونتيجة لذلك يقوم الهيستامين بتوسيع الأوعية الدموية ويزيد من نفوذيتها.
- ii. C5a — جاذب كيميائي للعدلات.
- iii. C3b — طاهي للبالعات.
- iv. MAC — يحلل الكائنات الدقيقة عن طريق تشكيل ثقب في جدارها الخلوي.
- E. عامل هاغمان (العامل XII)
1. بروتينات مُفعّلة للالتهاب غير نشطة تُصنّع في الكبد.
2. يتفعل عند تعرض الطبقة تحت البطانية أو أنسجة الكولاجين لأذية، كما يقوم بتنشيط ما يلي:
- i. أنظمة تخثر الدم والأنظمة الحالة للفيبرين.
- ii. بروتينات المتممة.
- iii. جملة الكينين — يشطر الكينين طليعة الكينين ذات الوزن الجزيئي المرتفع HMWK إلى البراديكينين، الذي يتوسط توسع الأوعية الدموية ويزيد من نفوذيتها (مشابه للهيستامين)، كما يتوسط حدوث الألم.

### III. العلامات الأساسية للالتهاب CARDINAL SIGNS OF INFLAMMATION

#### A. الاحمرار والحرارة

1. سببها توسع الأوعية الدموية الذي يسبب زيادة في تدفق الدم
2. تحدث نتيجة لاسترخاء عضلات الشريانات الملساء، الوسائط المفتاحية هي الهيستامين، والبروستاغلاندينات، والبراديكينين.



الشكل 2.1 التهاب A، التهاب حاد مترافق مع وجود العدلات. B، التهاب مزمن مترافق مع وجود خلايا لمفاوية وخلايا بلازمية.

## .B. التورم

1. سببها رشح السائل من الوُرِيدَات بعد الشعرية إلى الحيز الخلالي (نتج).
2. الوسائط المفتاحية هي (1) الهيستامين، الذي يقبض الخلايا البطانية و (2) النسخ المتأذية، التي تسبب تخرب الخلايا البطانية.

## .C. الألم

1. ينبه كل من البراديكينين وPGE<sub>2</sub> نهايات الأعصاب.

## .D. الحمى

- تسبب مؤلّدات الحمى (مثلاً عديد السكاريد الشحمي LPS في الجراثيم) إطلاق البالعات الكبيرة لـ IL-1 و TNF، والتي تزيد نشاط أنزيم cyclooxygenase في الخلايا المحيطة بالأوعية في الوطاء.

1. يرفع PGE<sub>2</sub> المتزايد نقطة ضبط set point الحرارة.

## .IV. وصول العدلات ووظيفتها NEUTROPHIL ARRIVAL AND FUNCTION

## .A. الخطوة 1- التهمش

1. يُبطئ التوسع الوعائي جريان الدم في الوريدات بعد الشعرية.
2. تنهمش الخلايا من مركز الجريان إلى المحيط.

## .B. الخطوة 2- التدرج

1. يزداد التعبير عن مستقبلات هي سيلكتينات "مطبات السرعة" على سطح الخلايا البطانية.
  - i. يتواسط الهيستامين تحرر P-selectin من أجسام Weibel-Palade.
  - ii. يتم تحريض التعبير عن E-selectin بوساطة TNF و IL-1.
2. ترتبط السيلكتينات مع sialyl Lewis X على سطح الكريات البيض.
3. ينتج عن هذا التأثير تدرج الكريات البيض على طول جدار الوعاء.

## .C. الخطوة 3- الالتصاق

1. يزداد التعبير عن مستقبلات هي جزيئات الالتصاق الخلوي (ICAM و VCAM) على سطح البطانة بوساطة TNF و IL-1.
2. يزداد التعبير عن مستقبلات هي الإنتغرينات على سطح الكريات البيض بوساطة C5a و LTB<sub>4</sub>.
3. ينتج عن التأثير بين جزيئات الـ CAM والإنتغرينات التصاق وثيق للكريات البيض على جدار الوعاء.
4. عوز التصاق الكريات البيض الأكثر شيوعاً يكون بسبب عيب صبغي جسدي منتج في الإنتغرينات (وحيدة CD18).

- i. تتضمن الملامح السريرية الانفصال المتأخر للحبل السري، زيادة العدلات الجائلة في الدوران (بسبب الالتصاق المعيب ضمن التجمع الهامشي للكريات البيض)، والأخماج الجرثومية المتكررة التي ينقصها تشكّل القيح.

## .D. الخطوة 4- الانسلاخ والجدب الكيميائي

1. تنسل الكريات البيض عبر بطانة الوريدات بعد الشعرية وتتحرك باتجاه الجاذبات الكيميائية (الجدب الكيميائي).
2. يتم جذب العدلات بوساطة المنتجات الجرثومية، IL-8، C5a، و LTB<sub>4</sub>.

## .E. الخطوة 5- البلعمة

1. استهلاك العوامل الممرضة أو النسيج المتنخر؛ يتم تعزيز البلعمة بوساطة الطاهيات (C3b و IgG).
2. تمتد الأرجل الكاذبة من الكريات البيض لتشكّل الجسيمات البلعية، التي يتم إدخالها وتندمج مع الجسيمات الحالة لتشكّل الجسيمات الحالة البلعية.

3. متلازمة Chediak-Higashi عبارة عن عيب في حركة (نقل) البروتين (جسدي منتج)، تتميز بفشل تشكّل الجسيم الحالّ البلعمي. تتضمن الملامح السريرية
- ارتفاع خطر الإصابة بالأخماج المقيحة
  - قلّة العدلات (بسبب موت العدلات داخل نقي العظام)
  - حبيبات ضخمة في الكريات البيض (بسبب اندماج الحبيبات الناشئة من جهاز غولجي)
  - عيب في الإرقاء الأولي (بسبب الحبيبات الكثيفة الشاذة في الصفائح)
  - مهق
  - اعتلال عصبي محيطي
- F. الخطوة 6- الفتك بالمواد المبلّعة

- يعدّ القتل المعتمد على الأوكسجين  $O_2$ -dependent killing الآلية الأكثر فعالية.
- يُدْمَر HOCl المتولّد بسبب الهبة التأكسدية في الجسيمات الحالة البلعمية الأحياء الدقيقة المبلّعة.
  - يتحوّل  $O_2$  إلى  $O_2^-$  بواسطة NADPH oxidase (الهبة التأكسدية).
  - يتحوّل  $O_2^-$  إلى  $H_2O_2$  بواسطة superoxide dismutase (SOD).
  - يتحوّل  $H_2O_2$  إلى HOCl (مبيّض) بواسطة myeloperoxidase (MPO).
- يتميّز الداء الحبيبي المزمن (CGD) بضعف آلية القتل المعتمد على الأوكسجين  $O_2$ -dependent killing.
  - بسبب عيب في NADPH oxidase (مرتبط بالصبغي الجنسي X أو جسدي منتج)
  - يؤدي إلى خمج متكرّر وتشكّل حبيبي في حال كان سبب الخمج المعترضات إيجابية الكاتالاز بشكل خاص العنقوديات المذهبة، الزائفة الشّرة، السراتية الذابلة، النوكارديّة وفطر الرشاشيات
  - يُستخدَم اختبار nitroblue tetrazolium للكشف عن الداء الحبيبي المزمن CGD. يتمّ حضان الكريات البيض بصبغة NBT، والتي تصبح زرقاء إذا كان NADPH oxidase قادراً على تحويل  $O_2$  إلى  $O_2^-$ ، ولكن تبقى عديمة اللون في حال كان NADPH oxidase معيباً.
- ينتج عن عوز MPO عيب في تحويل  $H_2O_2$  إلى HOCl.
  - ارتفاع خطر الإصابة بعداوى المبيّضات؛ ومع ذلك معظم المرضى لا عرضيون.
  - NBT طبيعي؛ الهبة التنفسية ( $O_2$  إلى  $O_2^-$ ) سليمة.
- آليات القتل غير المعتمدة على الأوكسجين  $O_2$ -independent killing أقلّ فعالية من آلية القتل المعتمد على الأوكسجين وتحديث بواسطة إنزيمات موجودة في حبيبات الكريات البيض الثانوية (على سبيل المثال الليزوزيم lysozyme في البالعات الكبيرة والبروتين القاعدي الكبير major basic protein في الحمضات).

#### G. الخطوة 7- الإخماد

1. تخضع العدلات للاستموات وتختفي في غضون 24 ساعة بعد زوال المنبه الالتهابي.

#### V. البالعات الكبيرة MACROPHAGES

- تُهيمن البالعات الكبيرة بعد العدلات وتبلغ ذروة ارتفاعها خلال 2-3 أيام بعد بداية الالتهاب.
  1. مُشتقة من وحيدات النوى في الدم
- B. تصل النسيج عبر سلسلة أحداث التهمّش، التدرج، الالتصاق والانسلال
- C. تبتلع المتعضيات بالبلعمة (المعرّزة بالطاهيات) وتدمر المواد المبلّعة مستخدمة الإنزيمات (على سبيل المثال الليزوزيم lysozyme) الموجودة في الحبيبات الثانوية (آليات القتل غير المعتمدة على الأوكسجين)

- D. تُنجز الخطوة التالية من العملية الالتهابية. تتضمن النتائج
1. الإخماد والشفاء—يتم إنتاج ساييتوكينات (قينات خلوية) مضادة للالتهاب (مثل IL-10 و TGF- $\beta$ ) من قبل البالعات الكبيرة.
  2. الالتهاب الحاد المستمر—الملاحظ من خلال تشكّل القيح المستمر؛ يجلب IL-8 المُفرز من قبل البالعات الكبيرة عدلاتٍ إضافية.
  3. الخراج—يُحيط التليّف بمنطقة الالتهاب الحاد؛ تتواسط البالعات الكبيرة عملية التليّف عبر عوامل النمو المولدة للألياف والساييتوكينات.
  4. الالتهاب المزمن—تُقدّم البالعات الكبيرة المستضد لتفعيل الخلايا التائية المُساعدة CD4+، التي تفرز ساييتوكينات تُحرّض الالتهاب المزمن.

## الالتهاب المزمن CHRONIC INFLAMMATION

### أ. مبادئ أساسية

- A. يتميز بوجود اللمفاويات والخلايا البلازمية في النسيج (الشكل. 2.1B).
- B. استجابة متأخرة، لكن أكثر نوعية (المناعة التلاؤمية) من الالتهاب الحاد.
- C. تتضمن المنبهات (1) خمج مستمر (السبب الأكثر شيوعاً)؛ (2) الخمج بالفيروسات، المتفطرات، الطفيليات والفطور؛ (3) مرض مناعي ذاتي؛ (4) مواد أجنبية؛ و (5) السرطانات.

### II. اللمفاويات التائية T LYMPHOCTYES

- A. تتشكّل في نقي العظم الخلايا التائية السليفة progenitor T cells
- B. ثم تتطوّر في التيموس حيث يخضع مستقبل الخلية التائية TCR لعملية إعادة ترتيب rearrangement وتصبح الخلايا السليفة خلايا تائية مساعدة CD4+ وخلايا قاتلة سميّة CD8+

  1. تستخدم الخلايا التائية معقد الـ TCR (TCR و CD3) للمراقبة المستضدية.
  2. يتعرّف معقد TCR (مستقبل الخلية التائية) على المستضد الذي يتم تقديمه على جزيئات الـ MHC.
    - i. الخلايا التائية CD4+ – MHC II
    - ii. الخلايا التائية CD8+ – MHC I
  3. يتطلب تفعيل الخلايا التائية (1) الارتباط بمعقد مستضد/ MHC و (2) إشارة ثانية إضافية.

- C. تفعيل الخلايا التائية المساعدة CD4+
  1. تتم بلعمة المستضد خارج الخلية (مثلاً بروتين أجنبي)، ومعالجته، وعرضه على الـ MHC II الذي يتم التعبير عنه على سطح الخلايا المقدمة للمستضد (APCs).
  2. يرتبط الـ B7 الموجود على سطح الخلية المقدمة للمستضد APC مع الـ CD28 الموجود على سطح الخلية التائية المساعدة CD4+ مؤمناً إشارة التفعيل الثانية.
  3. تفرز الخلايا التائية المساعدة CD4+ الساييتوكينات التي تساعد في الالتهاب وتقسّم إلى فرعين:
    - i. TH1 الذي يفرز INF- $\gamma$  (ينشط البالعات الكبيرة، يحثّ على الانقلاب الصفي للخلايا البائية من IgM إلى IgG، يعزّز التعبير عن النمط الظاهري لـ TH1 ويثبّط التعبير عن النمط الظاهري لـ TH2).
    - ii. TH2 يفرز IL-4 (يسهل الانقلاب الصفي للخلايا البائية إلى النمط IgE)، IL-5 (جاذب كيميائي للحمضات ومفعّل لها كما أنه يساعد في الانقلاب الصفي إلى النمط IgA)، IL-13 (عمله مشابه لعمل الـ IL-4).
- D. تفعيل الخلايا التائية القاتلة السميّة CD8+
  1. تتم معالجة المستضدات داخل الخلية (المشتقة من بروتينات السيتوبلازما) وتقديمها على MHC I المتواجد على سطح جميع الخلايا المنوأة والصفائح الدموية.



2. تؤمن الـIL-2 المُفرزة من الخلايا التائية CD4+ ذات النمط TH1 إشارة التفعيل الثانية.
3. تتفعل الخلايا التائية القاتلة السمية من أجل الفتك (القتل).
4. يتم الفتك عن طريق
  - i. إفراز perforin و granzyme: حيث يحدث perforin ثقب تسمح بدخول granzyme إلى الخلية الهدف مفعلاً الاستموات الخلوي.
  - ii. التعبير عن الـFasL، الذي يرتبط مع الـFas على الخلية الهدف، مفعلاً الاستموات الخلوي

### III. الخلايا للمفاوية البائية B LYMPHOCTYES

- A. يتم إنتاج الخلايا البائية غير الناضجة في نقي العظم وتخضع لإعادة ترتيب الغلوبولينات المناعية لتصبح خلايا بائية ساذجة تعبر على سطحها عن IgM و IgG .
- B. يحدث تفعيل الخلايا البائية عن طريق
  1. ينتج عن ارتباط المستضد بالـ IgM أو IgD الموجودين على السطح؛ نُضج الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية مفرزة للـ IgM- أو IgD-
  2. تقديم الخلية البائية المستضد إلى الخلايا التائية المساعدة CD4+ عن طريق الـMHC II
    - i. يرتبط مستقبل الـCD40 على الخلية البائية مع الـCD40L على الخلية التائية المساعدة، مؤمناً إشارة تفعيل ثانية.
    - ii. تفرز بعدها الخلية التائية IL-4 و IL-5 (يتواسطان الانقلاب الصفي للخلايا البائية، الطفرات (تحور)، والنضج إلى خلايا بلازمية)

### IV. الالتهاب الحبيبي (حبيبي) GRANULOMATOUS INFLAMMATION

- A. نمط فرعي من الالتهاب المزمن
- B. يتميز بوجود ورم حبيبي وهو تجمع لمنسجات (بلاعم) شبيهة بالظاهرة (بالعات لها هيولى غنية لونها زهري)، عادة محاطة بخلايا عرطلة وحافة من خلايا لمفاوية.
- C. يقسم إلى نمطين فرعيين، متجبن وغير متجبن
  1. تفتقر الحبيبومات غير المتجبنة للتخثر المركزي (الشكل 2.2A). مسبباته الشائعة تتضمن الارتكاس لمادة أجنبية، الساركويدات، التعرض للبيريلوم، داء كرون، داء خدش القطة.
  2. تُبدي الحبيبومات المتجبنة تخثر مركزي وهي من مميزات السل TB والعداوى الفطرية (الشكل 2.2B).
- D. خطوات تشكل الورم الحبيبي
  1. تعالج البالعات المستضدات وتقدمها عبر الـMHC II إلى الخلايا التائية المساعدة CD4+.
  2. هذا التفاعل يقود البالعات لإفراز الـIL-12، محرضاً الخلايا التائية المساعدة CD4+ على التمايز إلى النمط الفرعي TH1.
  3. الخلايا TH1 تفرز INF-γ الذي يحول البالعات إلى منسجات شبيهة بالظاهرة وخلايا عرطلة.

### عوز المناعة الأولي PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

#### I. متلازمة ديجورج DIGEORGE SYNDROME

- A. فشل في تطور الجيوب الغلصمية الثالث والرابع ويعزى هذا الفشل لخبث (حذف على مستوى الصبغيات) في 22q11
- B. يتظاهر بعوز في الخلايا التائية (لغياب التيموس)؛ نقص كالسيوم الدم (غياب غدد جارات الدرق)؛ وتشوهات في القلب، الأوعية الكبيرة، والوجه

#### II. عوز المناعة المشترك الوخيم SCID

- A. خلل في كلا المناعتين الخلوية والخلوية

- .B. المسببات المرضية تتضمن:
1. خلل في مستقبلات السايوتوكينات—التأشير المتوسط بالسايوتوكينات ضروري من أجل تكاثر ونضج الخلايا للمفاوية البائية والتائية.
  2. عوز في أنزيم Adenosine deaminase (ADA)—فأنزيم ADA ضروري لإزالة أمين الأدينوزين والديوكسي أدينوزين حتى يتم طرحها كفضلات؛ فتراكم الأدينوزين والديوكسي أدينوزين سام للخلايا للمفاوية.
  3. عوز الـ MHC II —حيث أن الـ MHC II ضروري من أجل تفعيل الخلايا التائية المساعدة CD4+ وإنتاج السايوتوكينات.
- .C. يتظاهر بالاستعداد للإصابة بالأخماج الفطرية، الفيروسية، الجرثومية وبالأوالي، بما فيها الأخماج الانتهازية واللقاحات الحية
- .D. المعالجة بالعزل العقيم ("طفل الفقاعة Bubble baby") وزرع الخلايا الجذعية.

### III. داء فقد غاماغلوبولين الدم المرتبط بالصبغي X AGAMMAGLOBULINEMIA X

- .A. فقد تام للغلوبولينات المناعية يعزى إلى اضطراب في نضج الخلايا البائية
1. كلاً من سلائف الخلايا البائية أو طلائعها لا يمكنها أن تنضج.
- .B. يعزى إلى طفرة في Bruton tyrosine kinase؛ المرتبط بالصبغي X
- .C. يظهر بعد 6 أشهر من الولادة بشكل أخماج ناكسة جرثومية، فيروسية أمعائية (مثل: شلل الأطفال وفيروس كوكسكي) وبالجيارديا لامبيليا؛ تكون الأضداد الأمومية التي تظهر خلال الأشهر الستة الأولى في الحياة مُحَصَّنة.
- .D. يجب تجنب اللقاحات الحية (مثل لقاح شلل الأطفال).

### IV. عوز المناعة المتنوع الشائع CVID

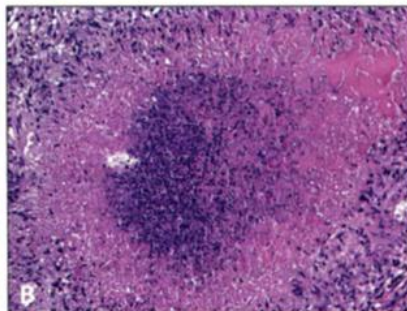
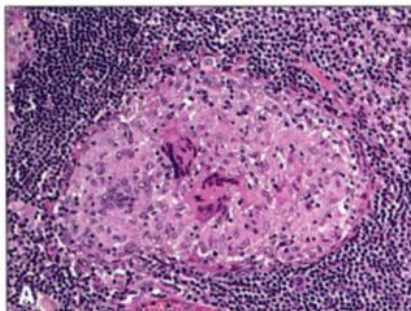
- .A. نقص في الغلوبولينات المناعية بسبب عيوب في الخلايا البائية والتائية المساعدة
- .B. ازدياد خطر الإصابة بأخماج الجراثيم، والفيروسات الأمعائية والجيارديا لامبيليا، تظهر عادةً في مراحل متأخرة من الطفولة
- .C. ازدياد خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية واللمفومات

### V. عوز IgA

- .A. انخفاض IgA المخاطي والمصلي؛ يعتبر أكثر أعواز الغلوبولينات المناعية شيوعاً.
- .B. يكون خطر الإصابة بعدوى مخاطية مرتفع، وخاصةً الفيروسية؛ ومع ذلك يكون معظم المرضى غير عرضيين.

### VI. متلازمة فرط IgM

- .A. تتميز بـ IgM مرتفع.
- .B. بسبب وجود CD40L طافر (على الخلايا التائية المساعدة) أو مستقبل CD40 طافر (على الخلايا البائية).
1. لا يمكن إيصال الإشارة الثانوية إلى الخلايا التائية المساعدة خلال تفعيل الخلايا البائية.
  2. بناءً على ذلك، لا يتم إنتاج السايوتوكينات الضرورية لعملية تغيير صنف الغلوبولين المناعي.



الشكل 2.2. ورم حبيبيومي A، غير متجنين B، متجنين

الشكل 2.3. وذمة وعائية

(Courtesy of James Heilman, MD, Wikipedia)

C. يؤدي انخفاض IgA، IgG، و IgE إلى الإصابة المتكررة بالعدوى القحيحة (بسبب ضعف عملية الطهي)، وخاصة في المواقع المخاطية.

### VII. متلازمة فيسكوت-ألدريك WISKOTT-ALDRICH SYNDROME

- A. تتميز بقلّة الصفائح، إكزيما، وعداوى متكررة (خلل في المناعة الخلطية والخلوية)؛ النزف هو سبب رئيسي للموت.
- B. تحدث بسبب طفرة في الجين المرمر لبروتين متلازمة فيسكوت-ألدريك WASP؛ المرتبط بالصبغي X.

### VIII. أعواز المتممة

- A. أعواز C5-C9 — يكون خطر الإصابة بعدوى النيسرية مرتفع (النيسرية البنية والنيسرية السحائية).
- B. عوز مثبط C1 — ينتج عنه وذمة وعائية عصبية وراثية، والتي تتميز بوذمة في الجلد (خاصةً حول الحجاج، الشكل 2.3) والسطوح المخاطية.

## AUTOIMMUNE DISORDERS اضطرابات المناعة الذاتية

### I. مبادئ أساسية

A. تتميز بالاذية المتواسطة مناعياً لأنسجة الذات.

1. يبلغ معدل انتشارها في الولايات المتحدة الأمريكية 1%-2%.

B. تتضمن فقدان التحمل المناعي الذاتي:

1. يتم إنتاج للمفاويات ذاتية التفاعل بشكل منتظم لكنها تطوّر تحمّل مركزي (في التيموس ونقي العظم) أو تحمّل محيطي.

2. يؤدي التحمّل المركزي في التيموس إلى استموات الخلايا التائية (الخلايا التوتية) أو إلى توليد خلايا تائية منظمّة.

أ. ينتج عن الطفرات في AIRE المتلازمة الصماوية المتعددة المتعلقة بالمناعة الذاتية.

3. يؤدي التحمّل المركزي في نقي العظم إلى تعديل المستقبلات أو استموات الخلايا البائية.

4. يؤدي التحمّل المحيطي إلى استعطال أو استموات الخلايا التائية والبائية.

أ. ينتج عن الطفرات في سبيل الاستموات Fas إلى الإصابة بالمتلازمة التكاثرية للمفية المتعلقة بالمناعة الذاتية (ALPS).

5. تقوم الخلايا التائية المنظمّة بكبح المناعة الذاتية عن طريق حصر تفعيل الخلايا التائية وإنتاج السيتوكينات المضادة للالتهاب (IL-10 و TGF-β).

أ. ترتبط الأشكال المتعددة من CD25 بالمناعة الذاتية (التصلّب المتعدد MS والسكّري DM من النمط الأول).

ii. تؤدي الطفرات في FOXP3 إلى متلازمة IPEX (سوء انتظام مناعي، اعتلال صماوي متعدد، اعتلال معوي، مرتبط بالصبغي X).

C. أكثر شيوعاً عند النساء؛ يؤثر كلاسيكياً على النساء في سن الإنجاب.

1. يمكن للإستروجين أن ينقص من استموات الخلايا البائية ذاتية التفاعل.

D. من المحتمل أن يكون السبب عبارة عن محرّض بيئي لدى الأفراد المهينين وراثياً.

1. تزداد نسبة الحدوث عند التوائم.

2. ترتبط مع أنماط معينة من مستضدات الكريات البيض البشرية (مثل، HLA-B27) وكذلك مع الأشكال المتعددة من جين PTPN22.

3. تؤدي المحرّضات البيئية إلى التفعيل المتفرّج أو إلى التمويه الجزئي.

E. تكون اضطرابات المناعة الذاتية مترقية سريراً وتترافق مع نكسات وهذات وغالباً ما تُظهر خصائص متداخلة فيما بينها؛ يمكن تفسير ذلك جزئياً بظاهرة انتشار الحواتم

## II. الذئبة الحُمَامِيَّة الجَهَازِيَّة SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

- A. مرض مناعي ذاتي جهازي مزمن
1. يكون اشتداد الأعراض وتراجعها أمراً شائعاً فيها.
- B. يظهر كلاسيكياً عند الإناث في منتصف العمر، خاصةً النساء الأمريكيات ذوات الأصول إفريقية والنساء ذوات الأصول الإسبانية
1. يمكن أن تظهر أيضاً عند الأطفال وكبار السن (الانحياز الجنسي أقل شدة)
- C. تقوم معقدات ضد-مستضد بإلحاق الأذى بالعديد من النسيج (تفاعل فرط الحساسية نمط III).
1. يُفَعِّلُ حُطَامِ الاستموات غير المزال بشكل جيد (مثلاً من الأذية بالأشعة فوق البنفسجية) اللمفاويات ذاتية التفاعل، والتي تُنتج بعد ذلك أضداداً لتستضيف المستضدات النووية.
  2. تتولد معقدات ضد-مستضد لاحقاً في المستويات الدنيا وتُؤخَذُ من قبل الخلايا التغصنية.
  3. تُفَعِّلُ مستضدات DNA مستقبلات TLRs مضخمةً بذلك الاستجابة المناعية (IFN- $\alpha$ ).
  4. تتولد معقدات ضد-مستضد لاحقاً في مستويات أعلى وتترسب في عدة أنسجة مسببةً أمراضاً.
  5. يرتبط عوز بروتينات المتمة الباكرا (C1q, C4, C2) بالذئبة الحُمَامِيَّة الجَهَازِيَّة SLE.
- D. يمكن أن يُصاب أي نسيج تقريباً. تتضمن الحالات المرضية الكلاسيكية:
1. حُمى، فقدان الوزن، تعب، تضخم العقد اللمفاوية، وظاهرة رينو
  2. طفح وجني بشكل الفراشة (الشكل 2.4A) أو طفح قرصي الشكل (الشكل 2.4B) وخاصةً بعد التعرض لضوء الشمس
  3. قرحات فموية أو بلعومية أنفية (غير مؤلمة عادةً)
  4. التهاب مفاصل (تتضمن أكثر من مفصلين عادةً)
  5. التهاب المصلية (التهاب الجنبه والتهاب التأمور)
  6. دهان ونوب تشنج
  7. أذية كلوية
- i. يعد التهاب كبيبات الكلى التكاثري المنتشر الشكل الأشيع والأشد من الإصابة.
  - ii. يمكن أن تحدث أيضاً أنماط أخرى من الإصابة (مثل، التهاب كبيبات الكلى الغشائي).
8. فقر دم، قلة الصفائح، أو قلة الكريات البيض (تفاعل فرط الحساسية نمط II).
  9. التهاب شغاف لييمان-ساكس
  10. أضداد النوى (ANA؛ حساسة، ولكن غير نوعية)
  11. أضداد DNA ثنائي الطاق أو أضداد سميث (عالية النوعية)
- E. ترتبط أضداد الفوسفوليبيد بالذئبة الحُمَامِيَّة الجَهَازِيَّة SLE (ثلث المرضى).
1. أضداد ذاتية موجهة ضد البروتينات المرتبطة بالفوسفوليبيد
  2. تتضمن أضداد الفوسفوليبيد الهامة كلاً من أضداد الكارديوليبين (إيجابية كاذبة لاختبار مختبر بحوث الأمراض المنقولة جنسياً VDRL واختبار الرأجئة البلازمية السريع RPR لتحري السفلس)، أضداد البروتين السكري 1 بيتا-2، وأضداد التخثر الذئبية (ارتفاع كاذب لزمن الثرومبوبلاستين الحث، PTT).



الشكل 2.4A طفح وجني "الفراشة"، الذئبة الحُمَامِيَّة الجَهَازِيَّة.

الشكل 2.4B طفح قرصي، الذئبة الحُمَامِيَّة الجَهَازِيَّة.

- F. تتميز متلازمة أضداد الفوسفوليبيد بحالة مُفرطة الخُثورية بفعل أضداد الفوسفوليبيد (خاصةً أضداد التخثر الذئبية).
1. ينتج عنها خُثار شرياني ووريدي بما فيه الخُثار الوريدي العميق، خُثار الوريد الكبدي، خُثار مَشيمي (فقدان حمل متكرر)، وخُثار مُحَيّ (سكتة دماغية)
  2. تتطلب تعاطي مضاد تخثر مدى الحياة
  3. ترتبط مع الذئبة الحمامية الجهازية SLE؛ إلا أن حدوثها كاضطراب أولي يكون أكثر شيوعاً
- G. تكون أضداد الهيستونات مميزة للذئبة المُحدثة بالأدوية
1. تُعد Procainamide, Hydralazine, و Isoniazid مسببات شائعة.
  2. تكون أضداد النوى ANA إيجابية حسب التعريف.
  3. تكون إصابات الكلية والجهاز العصبي المركزي نادرة.
  4. تؤدي إزالة الدواء عادةً إلى هدأة المرض.
- H. يتضمن خط العلاج الأول تجنب التعرض لضوء الشمس المباشر وإعطاء القشرانيات السكرية عند اشتداد المرض؛ تكون عوامل أخرى كابته للمناعة فعالة في حالة المرض الشديد أو الحرون.
- I. يكون معدل النجاة بعد 5 سنوات أكبر من 90%؛ ويُعد كلٌ من الفشل الكلوي، العدوى، وتصلب الشرايين الإكليلية المتسارع (يحدث متأخراً) أسباباً شائعةً للموت.

### III. متلازمة شوغرن Sjogren Syndrome

- A. تُخرب مناعي ذاتي للغدد الدمعية واللعابية
1. أذية متوسطة بالمفاويات (تفاعل فرط الحساسية نمط IV مع تليف
- B. تتظاهر ككلاسيكياً بعيون جافة (التهاب القرنية والملتحمة الجاف)، وفم جاف (جفاف الفم)، ونخور سنّية متكررة عند النساء كبيرات السن (60-50 سنة) – "لا أستطيع مضغ رقائق البسكويت، يوجد أوساخ في عيني"
1. قد تترقى إلى تفرح في ظهارة القرنية ومخاطية الفم
- C. قد تكون أولية (متلازمة جفافية) أو مرتبطة باضطراب مناعي ذاتي آخر، خصوصاً التهاب المفاصل الرثوي
1. عادةً ما يكون العامل الرثوي موجوداً حتى مع غياب التهاب المفاصل الرثوي.
- D. تتميز بأضداد النوى ANA وأضداد البروتين النووي الريبوزي (أضداد متلازمة شوغرن نمط A anti-) SSA/Ro) وأضداد متلازمة شوغرن نمط B (anti-SSB/La))
1. تكون الأضداد anti-SSA و anti-SSB مرتبطة بتظاهرات خارج غدّية (كالاعتلال العصبي).
  2. تكون النساء الحوامل واللاتي يحملن الأضداد anti-SSA معرضات لخطر ولادة أطفال مصابين بالذئبة الولادية وإحصار القلب الخلقي.
  3. تُشاهد الأضداد anti-SSA و anti-SSB أيضاً لدى مجموعة من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية SLE (فحص المبيضات الحوامل)
- E. إن ظهور التهاب الغدد اللعابية للمفاوي في خزعة من الشفاه (غدد لعابية صغيرة) هو معيار تشخيصي إضافي (الشكل 2.4C).
- F. يكون خطر الإصابة بلمفومة الخلايا البائية (المنطقة الهامشية) مرتفعاً، والتي تظهر على شكل ضخامة غدة نكفية وحيدة الجانب في وقت متأخر من سير المرض

### IV. التصلب الجهازي (تصلب الجلد) SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA)



- A. اضطراب مناعي ذاتي يتميز بتصلب الجلد والأعضاء الحشوية
1. يظهر كلاسيكياً عند النساء في منتصف العمر (30-50 سنة)
  2. يقود تنشيط الأرومات الليفية إلى ترسب الكولاجين.
- B. الأذية المناعية الذاتية للحمة المتوسطة Mesenchyme هي الحدث البادئ المحتمل.
1. يؤدي الخلل الوظيفي للبطانة إلى التهاب (زيادة جزيئات الالتصاق)، وتضييق الأوعية (زيادة Endothelin ونقصان NO)، وإفراز عوامل النمو (TGF- $\beta$ ) وعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF).
  2. يترقى التليف، الذي يكون حول الوعاء بدايةً، ويسبب أذية العضو.
- C. النمط المحدود – تكون إصابة البشرة محدودة (الوجه واليدين) بالإضافة إلى إصابة حشوية متأخرة.
1. الشكل النموذجي لهذا النمط هو متلازمة كرسست CREST: كُلاس/أضداد القُسيم المركزي، ظاهرة رينو، عسر حركية المريء، تصلب الأصابع (الشكل 2.4D)، وتوسع الأوعية الشعرية للبشرة.
- D. النمط المنتشر – تكون إصابة البشرة منتشرة بالإضافة إلى إصابة حشوية مبكرة.
1. يمكن لأي عضو أن يُصاب.
  2. تتضمن الأعضاء المصابة عادةً
    - i. الأوعية (ظاهرة رينو)
    - ii. السبيل الهضمي (جزر مريئي وعسر حركية المريء)
    - iii. الرئتين (تليف خلالي وفرط توتر وعائي رئوي)
    - iv. الكلى (النوبة الكلوية المرافقة لتصلب الجلد)
  3. مرتبط بشدة مع أضداد anti-Scl-70 DNA topoisomerase I.
- V. **مرض النسيج الضام المختلط MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE**
- A. أذية نسيجية ناتجة عن اضطراب مناعي ذاتي مع مظاهر مختلطة من الذئبة الحمامية الجهازية SLE، والتصلب الجهازى، والتهاب العضلات
- B. يتميز بوجود أضداد النوى ANA مع أضداد مصليّة للبروتين النووي الريبوزي U1

## التئام الجروح WOUND HEALING

### I. مبادئ أساسية

A. يتم بدء الالتئام عندما يبدأ الالتهاب.

B. يحدث عن طريق الجمع بين التجديد والإصلاح

### II. التجديد REGENERATION

A. استبدال النسيج المتأذي بالنسيج الأصلي؛ يعتمد على القدرة التجديدية للنسيج.

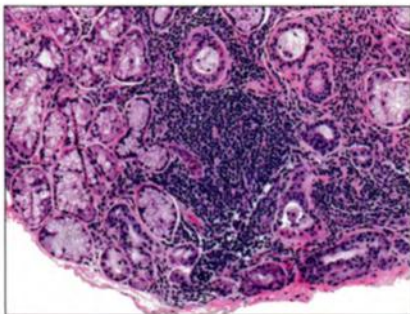
B. تُقسم النسيج تبعاً لقدرتها التجديدية إلى ثلاثة أنماط: غير مستقرة، مستقرة، ودائمة.

C. تملك النسيج غير المستقرة خلايا جذعية والتي تدخل الدورة الخلوية باستمرار لتُجدد النسيج

1. الأمعاء الدقيقة والغليظة (الخلايا الجذعية في أغوار المخاطية، الشكل 2.5)

2. الجلد (الخلايا الجذعية في الطبقة القاعدية، الشكل 2.6)

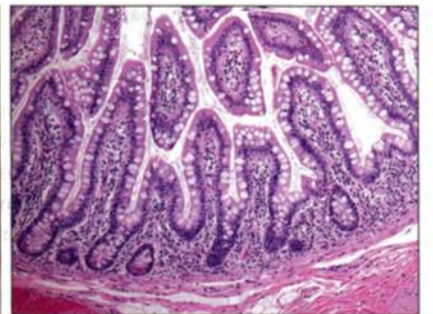
3. نقي العظم (خلايا جذعية مكونة للدم)



الشكل 2.4C التهاب الغدد اللعابية للمفاوي، متلازمة شوغرن.



الشكل 2.4D تصلب الأصابع، تصلب الجلد.



الشكل 2.5 الأغوار المعوية.



- D. تكون النسيج المستقرّة متضمّنةً خلايا هاجعة ( $G_0$ )، لكنها قادرة على الدخول مجدداً في الدورة الخلوية لتجدد النسيج عند الضرورة.
1. مثالها الكلاسيكي هو تجديد الكبد عن طريق فرط التنسُّج المُعَاوِض بعد حدوث استئصال جزئي. تنتج كل خلية كبدية خلايا إضافية ثم تعود مجدداً للهجوم.
- J. تفتقر النسيج الدائمة لقدرة تجديدية ملحوظة (مثال، عضلة القلب، العضلات الهيكلية، والعصبونات).

### III. الإصلاح REPAIR

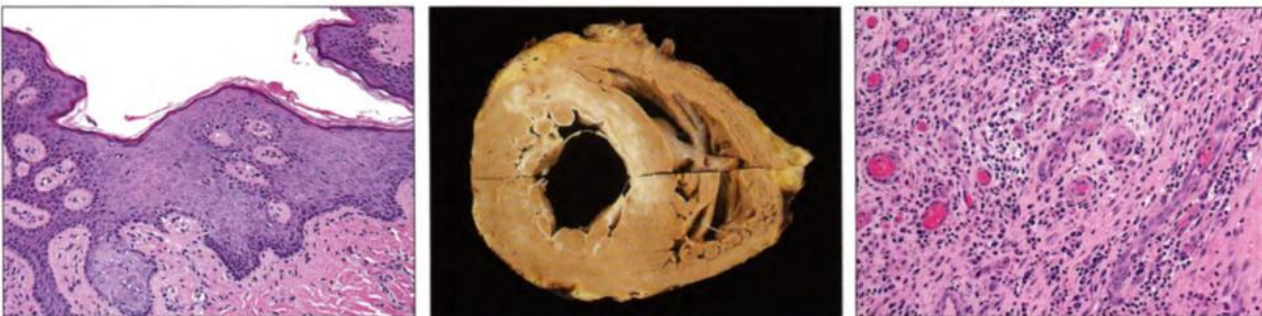
- A. استبدال النسيج المتأذي بنسبة ليفية
- B. يحدث عندما تُفقد الخلايا الجذعية المُجددة (مثال، جرح عميق في الجلد) أو عندما يفتقر النسيج للقدرّة التجديديّة (مثال، التعافي بعد احتشاء في العضلة القلبية، الشكل 2.7)
- C. المرحلة البدئية في الإصلاح هي تشكُّل النسيج الحبيبي (الشكل 2.8).
1. يتألف من أرومات ليفية (ترسب الكولاجين نمط 3)، شعيرات دموية (تؤمن التغذية)، أرومات ليفية عضلية (تقلص الجرح)
- D. النتيجة النهائية هي تشكُّل ندبة، والتي يتم فيها استبدال الكولاجين نمط 3 بالكولاجين نمط 1
1. يكون الكولاجين نمط 3 مرناً ويوجد في النسيج الحبيبي، النسيج الجنيني، الرحم، والجدرّات .Keloids
2. يملك الكولاجين نمط 1 قوة شد كبيرة ويوجد في الجلد، العظم، الأوتار، ومعظم الأعضاء.
3. يزيل الكولاجيناز Collagenase الكولاجين نمط 3 ويحتاج للزنك كعامل مساعد.

### IV. آليات تجديد وإصلاح النسيج

- A. يتواسطها التأثير نظير الصماويّ عن طريق عوامل النمو (مثال، تفرز البالعات الكبيرة عوامل نموّ تستهدف الأرومات الليفية)
- B. ينتج عن تفاعل عوامل النموّ مع المستقبلات (مثال، عامل نموّ البشرة مع مستقبل عامل النموّ التعبير الجيني والنموّ الخلوي).
- C. تتضمن الأمثلة عن الوسائط
1.  $TGF-\alpha$  – عامل نموّ للظاهرة والأرومات الليفية
2.  $TGF-\beta$  – عامل نموّ مهم للأرومات الليفية؛ يثبّط الالتهاب أيضاً
3. عامل النموّ المشتق من الصفائح الدموية – عامل نموّ للبطانة، العضلات الملساء، والأرومات الليفية
4. عامل نموّ الأرومات الليفية – مهم من أجل تولّد الأوعية؛ ويتواسط التطوّر الهيكلية أيضاً
5. عامل النموّ البطاني الوعائي (VEGF) – مهم من أجل تولّد الأوعية

### V. التئام الجروح الطبيعي والشاذ

- A. يحدث شفاء الجلد عبر مقصد أولي أو ثانوي.



الشكل 2.6 الطبقة القاعدية للجلد.

الشكل 2.7 تتدب عضلة القلب.  
(Courtesy of Aliya Husain, MD)

الشكل 2.8 النسيج الحبيبي.

1. المَقْصِدُ الأولي – يتم تقريب حواف الجرح من بعضها (مثال، خياطة شق جراحي)؛ يؤدي إلى تشكُّل ندبة أصغري
  2. المَقْصِدُ الثَّانوي – لا يتم تقريب الحواف. يملأ النسيج الحبيبي مكان الإصابة؛ ثم تقوم الأرومات الليفية العضلية بتقليص الجرح، مشكلةً ندبة.
- B.** يحدث التئام الجروح المتأخر في
1. العدوى (المسبب الأكثر شيوعاً: العنقودية الذهبية S aureus هي العامل الممرض الأكثر شيوعاً)
  2. عوز الفيتامين C، النحاس، أو الزنك
- i. يُعدُّ الفيتامين C عاملاً مساعداً مهماً في هدر كسلة Hydroxylation ثملات البرولين والليزين في طليعة الكولاجين؛ تكون الهدر كسلة ضرورية من أجل الربط التصالبي النهائي للكولاجين.
  - ii. يُعدُّ النحاس عاملاً مساعداً لأكسيداز الليزيل Lysyl Oxidase، والذي يربط تصالبياً بين الليزين والهيدروكسي ليزين ليشكّل كولاجين مستقرّ.
  - iii. يُعدُّ الزنك عاملاً مساعداً للكولاجيناز، والذي يستبدل الكولاجين نمط 3 في النسيج الحبيبي بالكولاجين نمط 1 الأقوى.
3. تتضمّن المسببات الأخرى الأجسام الأجنبية، الإقفار، السكري، وسوء التغذية.
- C.** التفرُّز Dehiscence هو تمزُّق الجرح؛ يشاهد غالباً بعد العمليات الجراحية البطنية
- D.** الندبة الضخامية هي إنتاج زائد للنسيج الندبي والذي يكون متوضّعاً مكان الجرح (الشكل 2.9).
- E.** الجُدرة هي إنتاج زائد للنسيج الندبي والذي يكون غير متناسب مع مكان الجرح (الشكل 2.10).
1. تتميز بوجود كمية زائدة من الكولاجين نمط 3
  2. تأهب وراثي (أكثر شيوعاً عند الأمريكيين ذوي الأصول الإفريقية)
  3. تصيب كلاسيكياً شحمة الأذن، الوجه، والطرفين العلويين



الشكل 2.9 الندبة الضخامية. (أعيدت طباعتها مع الترخيص، <https://emedicine.com/article/1128404-overview>)

الشكل 2.10 الجُدرة.

## NEOPLASIA تكوّن الورم

## I. مبادئ أساسية

- A. تكوّن الورم هو نمو جديد للنسيج، غير منظم، غير عكوس، يكوّن خلايا وحيدة النسيلة؛ وهذه الخصائص تميزه عن فرط التنسج والترميم.
- B. يُقصد بالخلايا وحيدة النسيلة أن الخلايا الورمية تشتقّ من خلية أم واحدة.
- C. قابلية التنسيل كانت تحدد تاريخياً عن طريق الأشكال النضائية لأنزيم نازعة هيدروجين غلوكوز-6-فوسفات (G6PD).
1. هناك العديد من الأشكال النضائية الموجودة (مثال: G6PD1، G6PD2 وG6PD3)؛ شكل نظائري واحد فقط يتم توريثه من كل والد.
2. عند الإناث، يتم تعطيل شكل نظائري واحد بشكل عشوائي في كل خلية وذلك عن طريق تعطيل الصبغي X (يرمز الانزيم G6PD على هذا الصبغي).
3. النسبة الطبيعية للأشكال النضائية المفعّلة في الخلايا لأي نسيج هي 1:1 (مثال: 50% من الخلايا تملك G6PD1 و50% تملك G6PD2).
4. النسبة 1:1 يتم الحفاظ عليها في فرط التصنع، والذي يعد نمو عديد النسائل (الخلايا يتم اشتقاقها من عدّة خلايا).
5. يتكوّن شكل نظائري واحد فقط في التكون الورمي، الذي يعد نمو وحيد النسيلة.
6. يمكن أيضاً تحديد قابلية التنسيل عن طريق الأشكال النظرية لمستقبلات الأندروجين، والتي ترمز أيضاً على الصبغي X.
- D. يتم تحديد قابلية التنسيل في اللمفاويات البائية عن طريق النمط الظاهري للسلسلة الخفيفة للغلوبولينات المناعية (Ig).
1. الغلوبولينات المناعية (Ig) مكوّنة من سلاسل خفيفة وسلاسل ثقيلة.
2. كل خلية بائية تُعبّر عن سلسلة خفيفة وهي إما أن تكون من النمط لمدا أو كابا.
3. النسبة الطبيعية لكابا على لمدا هو 3:1
4. هذه النسبة يتم المحافظة عليها في فرط التنسج والذي يعد نمو عديد النسائل.
5. ترتفع النسبة حتى <math>6:1</math>، أو تُقلّب لتصبح (مثال: نسبة كابا إلى لمدا = 1:3) في اللمفوما والتي تعد وحيدة النسيلة.
- E. الأورام تكون حميدة أو خبيثة.
1. الأورام الحميدة تبقى موضّعة ولا تسبب نقائل.
2. الأورام الخبيثة (السرطان) تغزو موضعياً ولها القدرة على تشكيل نقائل
- F. تسمية الأورام تعتمد على سلالة التمايز (نمط النسيج المولّد للورم) وعلى إذا ما كان الورم حميد أو خبيث. (الجدول 3.1).

## جدول 3.1: أمثلة على تسمية الورم.

سلسلة التمايز (نمط النسيج)	حميد	خبيث (سرطان)
الظهارة	ورم غدي Adenoma	سرطانة غدية Adenocarcinoma
	ورم حليمي Papilloma	سرطانة حليمية Papillary carcinoma
اللحمة المتوسطة	ورم شحمي Lipoma	ساركومة شحمية Liposarcoma
الخلية للمفاوية	(لا يوجد)	لمفوما / ابيضاض الدم Lymphoma/Leukemia
الخلية الميلانينية	الوحمة (الشامة) Nevus(mole)	ورم ميلانيني Melanoma

## .II الوبائيات EPIDEMIOLOGY

- A. يعتبر السرطان السبب الرئيسي الثاني للموت عند البالغين والأطفال.
1. الأسباب الرئيسية للموت عند البالغين هي (1) الأمراض القلبية الوعائية، (2) السرطان و (3) الداء التنفسي المزمن.
  2. الأسباب الرئيسية للموت عند الأطفال هي (1) الحوادث، (2) السرطان، و (3) العيوب الخلقية.
- B. أشيع أنواع السرطانات من حيث الوقوع عند البالغين هي (1) الثدي/البروستات، (2) الرئة، و (3) القولوني المستقيمي.
- C. أشيع أنواع السرطانات من حيث التسبب بالوفاة عند البالغين هي (1) الرئة (2) الثدي / البروستات (3) القولوني المستقيمي.

## .III دور التحري المبكر عن السرطان ROLE OF SCREENING

- A. السرطان يبدأ على شكل خلية طافرة وحيدة.
- B. تقريباً، يحدث 30 انقسام قبل ظهور أخطر الأعراض السريرية.
- C. كل انقسام (زمن تضاعف) يؤدي إلى زيادة الطفرات.
1. السرطانات التي لا ينتج عنها أعراض حتى وقت متأخر من المرض ستخضع لانقسامات إضافية وبالتالي طفرات إضافية.
  2. السرطانات التي يتم كشفها في وقت متأخر تميل لأن يكون لها إنذار ضعيف.
  3. التحري المبكر يسعى لكشف خلل التنسج (التغير ما قبل السرطاني) قبل أن يتحول لسرطانة carcinoma أو كشف السرطانة قبل ظهور الأعراض السريرية؛ إن فعالية هذا التحري تتطلب تناقص في تعداد الوفيات بمرض السرطان.
- D. من الطرق الشائعة للتحري:
1. مسحة عنق الرحم (لطلاخة بابا نيكولا) Pap smear: تكشف خلل تنسج عنق الرحم قبل أن يتحول إلى سرطانة.
  2. التصوير الشعاعي للثدي Mammography: يكشف سرطان الثدي الموضّع (مثال: السرطانة اللابدة القنوية) قبل أن يغزو أو يكشف السرطانة الغازية قبل أن تصبح مجسوسة سريريّاً.
  3. مستضد البروستات النوعي (PSA) والمس الشرجي (DRE): لكشف سرطانة البروستات قبل أن تنتشر.
  4. فحص الدم الخفي (تحري الدم الخفي في البراز) وتنظير الكولون: لكشف الورم الغدي الكولوني قبل أن يصبح سرطانة قولونية أو كشف السرطانة القولونية قبل أن تنتشر.

## الجدول 3.2: المُسرطنات الهامّة والسرطنات المرتبطة بها

تعليقات	السرطان المُرتبط به	العامل المُسرطن
<b>المواد الكيميائية</b>		
تُشتق من فطر <i>Aspergillus</i> الرشاشية، والذي يمكن أن يلوّث الأرز والحبوب المُخزّنة	سرطانة الخلية الكبدية	الأفلاتوكسينات Aflatoxins
تأثير جانبي للمعالجة الكيميائية	ابيضاض الدم/المفوما	العوامل المُؤكّلة Alkylating agents
	سرطانة الخلايا الحرشفية في البلعوم الفموي والجزء العلوي من المريء، وسرطانة الخلية الكبدية	الكحول
يوجد الزرنيخ في دخان السجائر	سرطانة الخلايا الحرشفية في الجلد، سرطان الرئة، والساركوما الوعائية في الكبد	الزرنيخ Arsenic
احتمال أن يؤدي التعرّض للأسبست لسرطانة الرئة أكبر من أن يؤدي إلى ورم الخلايا المتوسطة	سرطانة الرئة وورم الخلايا المتوسطة	الأسبست Asbestosis (الحرير الصخري)
العامل المُسرطن الأكثر شيوعاً عالمياً: الهيدروكربونات متعددة الحلقات بشكل خاص مُحدّثة للسرطان توجد في الأطعمة المُدخّنة، مسؤولة عن المعدل العالي من سرطانة المعدة في اليابان	سرطانة البلعوم الفموي، المريء، الرئة، الكلية، المثانة، والبنكرياس	دخان السجائر
	سرطانة المعدة	النتروزامينات Nitrosamines
يُشتق من دخان السجائر	سرطانة الظهارة البولية في المثانة	النافثيلامين Naphthylamine
التعرّض المهني؛ يُستعمل لصنع الكلوريد متعدد الفينيل Polyvinyl chloride (PVC) لاستخدامه في تصنيع الأنابيب	الساركوما الوعائية في الكبد	كلوريد الفينيل Vinyl chloride
التعرّض المهني	سرطانة الرئة	النيكل، الكروم، البيريليوم، أو السليكا
<b>الفيروسات الورمية</b>		
	سرطانة البلعوم الأنفي، لمفوما بوركيت، ولمفوما الجهاز العصبي المركزي في متلازمة العوز المناعي المكتسب AIDS	فيروس ابشتاين بار EBV
	ساركوما كابوزي	فيروس الحلاّ البشري HHV-8
	سرطانة الخلية الكبدية	فيروس التهاب الكبد B و C
	لمفوما/لوكيميا الخلايا التائية عند البالغين	فيروس ابيضاض الدم البشري HTLV-1
	سرطانة الخلايا الحرشفية في الفرج، المهبل، الشرج وعنق الرحم؛ سرطانة غدية في عنق الرحم	فيروسات الورم الحليمي البشري عالية الخطورة HPV (مثال: الأنماط الفرعية 16، 18، 31، 33)
<b>الإشعاع</b>		
تولّد جذور هيدروكسيل حرة	الايبيضاض النقوي الحادّ AML، الايبيضاض النقوي المزمن CML، والسرطانة الحليمية في الدرق	الأشعّة المؤيّنّة (حوادث المُفاعلات النووية والمعالجة الإشعاعية)
ينتج عنها تشكيل ثنائيات من البيريميديين في الدنا، والتي تزال بشكل طبيعي بواسطة نوكلياز الاقتطاع الداخلي restriction endonuclease	سرطانة الخلايا القاعدية، سرطانة الخلايا الحرشفية والورم الميلانيني Melanoma في الجلد	الأشعّة غير المؤيّنّة (أشعّة الشمس فوق البنفسجية B هي أكثر المصادر شيوعاً)

## التسرطن CARCINOGENESIS

### I. مبادئ أساسية

- A. يبدأ تكوّن السرطان عن طريق أذية في دنا (DNA) الخلية الجذعية، هذه الأذية تتغلب على آليات إصلاح الدنا، لكن هذه الأذية غير قاتلة للخلية.
1. المواد المسرطنة هي عوامل تؤذي الدنا، رافعة خطر الإصابة بالسرطان.
- من أهم المواد المسرطنة: مواد كيميائية، الفيروسات المكونة للورم، والأشعة (الجدول 3.2).
- B. أخيراً، طفرات الدنا تعطل الأنظمة التنظيمية الرئيسية التي تضبط نمو الجسم، سامحة للورم بالنمو والانتشار.
1. الأنظمة المعطلة تتضمن طلائع الجينات الورمية، الجينات الكابتة للورم، ومنظمات الموت الخلوي المبرمج

### II. الجينات الورمية ONCOGENES

- A. طلائع الجينات الورمية أساسية لنمو الخلية وتمييزها؛ الطفرات في طلائع الجينات الورمية تؤدي إلى تشكيل الجينات الورمية والتي تقود إلى نمو خلوي غير منظم.
- B. تتضمن فئات الجينات الورمية عوامل النمو، مستقبلات عامل النمو، منبغات الإشارة signal transducers، المنظمات النووية، ومنظمات الدارة الخلوية
1. عوامل النمو تحث على النمو الخلوي (مثال: PDGFB في الورم النجمي)
2. مستقبلات عامل النمو تتواسط نقل إشارات من عوامل النمو (مثال: ERBB2 [HER2/neu] في سرطان الثدي)
3. منبغات الإشارة التي تنقل إشارات تفعيل المستقبلات باتجاه النواة (مثال: ras)
- i. يكون بروتين Ras مرتبطاً بمستقبلات عوامل النمو بحالة غير فعّالة مرتبطة بالـGDP.
- ii. ارتباط (اللجّين) المستقبل يؤدي لاستبدال الـGTP بالـGDP، مفعلاً بروتين ras.
- iii. يرسل بروتين ras المفعّل إشارات نمو للنواة.
- iv. يثبّط بروتين ras ذاته بشرط الـGTP إلى GDP؛ هذا يزداد بوساطة البروتين المفعّل الـGTPase activating protein GTPase.
- v. يعطل بروتين ras الطافر عمل البروتين المفعّل للـGTPase. هذا يطيل المدة التي يبقى فيها البروتين ras بحالة مفعّلة، مما يؤدي إلى زيادة في إشارات النمو.
4. منظمات الدارة الخلوية Cell cycle regulators تتواسط التقدم عبر الدارة الخلوية (مثال: السيكلين cyclin والكيناز المعتمد على السيكلين cyclin-dependent kinase).
- i. تشكّل السيكلينات والكينازات المعتمدة على السيكلينات (CDKs) معقداً يفسفر البروتينات التي توجه الخلية عبر الدارة الخلوية.
- ii. على سبيل المثال، يفسفر معقد السيكلين CDK4 / D بروتين الورم الأرومي الشبكي retinoblastoma protein، مما يحفّز (يعزّز) التقدم عبر نقطة التحقّق G1/S G1/S checkpoint.

### III. الجينات الكابتة للورم TUMOR SUPPRESSOR GENES

- A. تنظّم نمو الخلية، وبالتالي، تخفّض ("تكتبت suppress") خطر تشكّل الأورام؛ p53 و Rb (الورم الأرومي الشبكي retinoblastoma) مثالان تقليديان على ذلك.
- B. يضبط p53 تقدّم الدارة الخلوية من الطور G1 إلى الطور S.
1. استجابةً لتضرّر الـDNA، يقوم P53 بإبطاء الدورة الخلوية، ويزيد التعبير upregulates عن أنزيمات إصلاح الـDNA.

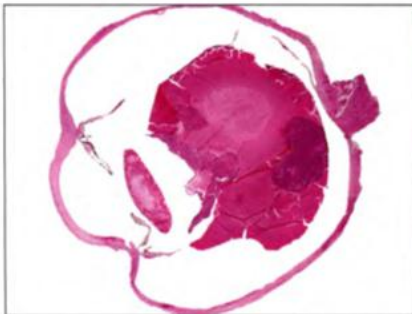


2. إذا كان إصلاح ال DNA غير ممكن، فإن P53 سيحرض الاستموات.
- i. P53 يزيد تعبير BAX والذي بدوره يعطل Bcl2.
- ii. السيٹوکروم c سيتسرب من المتقدرات مفعلاً الاستموات.

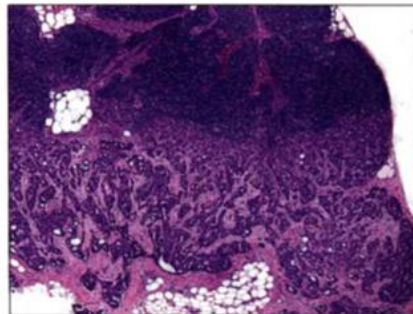
### الجدول 3.3: الجينات الورمية الهامة والسرطانات المرتبطة بها

الورم المرافق	الآلية	الوظيفة	
<b>عامل النمو</b>			
ورم نجمي Astrocytoma	زيادة التعبير، عروة تأثير ذاتي Autocrine loop	عامل النمو المشتق الصفائحي Platelets derived growth factor	PDGFB
<b>مستقبلات عامل النمو</b>			
مجموعة فرعية من سرطانات الثدي	التضخيم	مستقبل عامل النمو البشري Epidermal growth factor receptor	ERBB2 [HER2/neu]
التنشؤ الصماوي المتعدد النمط MEN 2A، التنشؤ الصماوي المتعدد النمط 2B، السرطانة اللبية الفردية MEN 2B في Sporadic medullary carcinoma في الدرق.	طفرة نقطية	مستقبل عامل النمو العصبي Neural growth factor receptor	RET
الورم السدوي في السبيل المعدي المعوي Gastrointestinal stromal tumor	طفرة نقطية	مستقبل عامل نمو الخلايا الجذعية Stem cell growth factor receptor	KIT
<b>منبغات (ناقلات) الإشارة</b>			
السرطانات الظهارية، الورم الميلانيني، واللمفوما	طفرة نقطية	البروتين الرابط للـGTP	عائلة جين RAS
الابيضاض النقوي المزمن CML وبعض أنواع الابيضاض اللمفي الحاد ALL	إزفاء t(9;22) في جين BCR	كيناز التيروسين	ABL
<b>المنظمات النووية</b>			
لمفوما بوركيت Burkitt lymphoma	t(8;14) يشمل جين IgH	عامل انتساخ	c-MYC
الورم الأرومي العصبي Neuroblastoma	تضخيم	عامل انتساخ	N-MYC
سرطانة الرئة (صغيرة الخلايا)	تضخيم	عامل انتساخ	L-MYC
<b>منظمات الدارة الخلوية</b>			
لمفوما خلايا المعطف Mantle cell lymphoma	إزفاء t(11;14) يشمل جين IgH	السيكلين Cyclin	CCND1 (cyclin D1)
ورم ميلانيني Melanoma	تضخيم	الكيناز المعتمد على السيكلين Cyclin-dependent kinase	CDK4

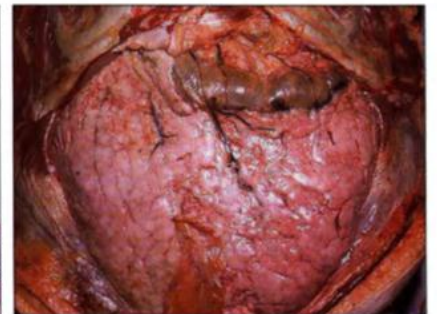
3. كلا نسختي جين الـ p53 يجب أن يتم إقصاؤها من أجل تشكل الورم (فرضية التسرطن بضربتين للعالم ندسون)
- i. الخسارة تتم بأكثر من 50% من حالات السرطان.
- ii. الطفرة بالخط الإنتاشي سينتج عنها متلازمة لي-فروميني Li-Fraumeni syndrome (الضربة الثانية تحدث في الصبغي الجسدي) تتصف بنزعتها لأن تتطور لعدة أنواع من السرطانات Carcinomas والسااركومات Sarcomas
- C. الـ Rb ينظم التقدم من الطور G1 إلى الطور S
1. يكبح الـ Rb عامل الانتساخ E2F والذي يعد ضرورياً للانتقال إلى الطور S
2. يتحرر E2F عندما تتم فسفرة الـ Rb عبر معقد الكيناز 4 المعتمد على السايكلين cyclinD/cyclin dependent kinase 4 (CDK4)
3. الطفرة بـ Rb سينتج عنها E2F بنيوي حر سامحاً بالتقدم بالدورة الخلوية ونمو غير منظم للخلايا.
4. كلا نسختي جين الـ RB يجب أن يتم إقصاؤها من أجل تشكيل الورم (فرضية التسرطن بضربتين للعالم ندسون)
- i. الطفرة فريدة (كلا الضريبتين تحدثان في الصبغي الجسدي) تتميز بورم أرومي شبكي أحادي الجانب (الشكل 3.1).
- ii. الطفرة بالخط الإنتاشي سينتج عنها ورم أرومي شبكي عائلي (الضربة الثانية تحدث في الصبغي الجسدي)، تتميز بورم أرومي شبكي ثنائي الجانب وساركوما عظمية
- IV. منظمات الاستموات REGULATORS OF APOPTOSIS
- A. تمنع الاستموات في الخلايا الطبيعية، لكن تحرضه في الخلايا الطافرة غير القادرة على إصلاح الدنا الخاص بها (مثال: Bcl2).
1. الـ Bcl2 بشكل طبيعي يحفظ استقرار غشاء المتقدرة مانعاً تحرر السيتركروم c.
2. تعطيل الـ Bcl2 يسمح بخروج السيتركروم c من المتقدرات وتفعيل الاستموات.
- B. يزداد تعبير الـ Bcl2 في اللمفوما الجريبية.
1. عملية إزفاء t(14;18) تنقل الـ Bcl2 (الصبغي 18) إلى موضع السلسلة الثقيلة Ig (الصبغي 14)، فينتج زيادة بـ Bcl2.
2. الغشاء المتقدري يصبح أكثر استقراراً، مانعاً الاستموات.
3. الخلايا البائية التي ستخضع للاستموات بشكل طبيعي خلال عملية فرط التطفر الجسدي somatic hypermutation في المركز الانتاشي للعقدة اللمفاوية سوف تتجمع، مؤديةً بذلك إلى لمفوما.
- V. خصائص أخرى مهمة حول تطور الورم
- A. التيلوميراز مهم من أجل عدم موت الخلية.
1. بشكل طبيعي فإن التيلومير يقصر مع سلسلة انقسامات الخلية مؤدياً بالنهاية إلى الشيخوخة الخلوية.



الشكل 3.1 ورم أرومي شبكي  
(Courtesy of Jerome taxy, MD)



الشكل 3.2 سرطانة شاملة للعقدة اللمفاوية.



الشكل 3.3 بذر seeding الثرب عبر السرطانة اللمفاوية  
(Courtesy of Jerome Taxy, MO)

2. بالسرطانات عادةً يتم زيادة التعبير عن التيلوميراز والذي يحافظ على التيلوميرات.
- B. التكون الوعائي (تشكيل أوعية جديدة) ضروري لبقاء الورم ونموه
1. عامل نمو الأرومات الليفية FGF وعامل النمو البطاني الوعائي VEGF (عوامل مولدة للأوعية) يتم إنتاجه بشكل شائع من قبل الخلايا الورمية
- C. الابتعاد عن رقابة المناعة هو أمر ضروري لبقاء الورم
1. الطفرات غالباً تؤدي إلى إنتاج بروتينات غير طبيعية والتي يتم التعبير عنها عبر جزيئات MHC 1
2. الخلايا التائية CD8 تكشف وتدمر مثل هذه الخلايا الطافرة.
3. الخلايا الورمية تستطيع تجنب رقابة المناعة عبر إنقاص التعبير عن جزيئات ال-MHC 1.
4. نقص المناعة (كلاهما: الأولي والثانوي) يزيد من حدوث السرطان.

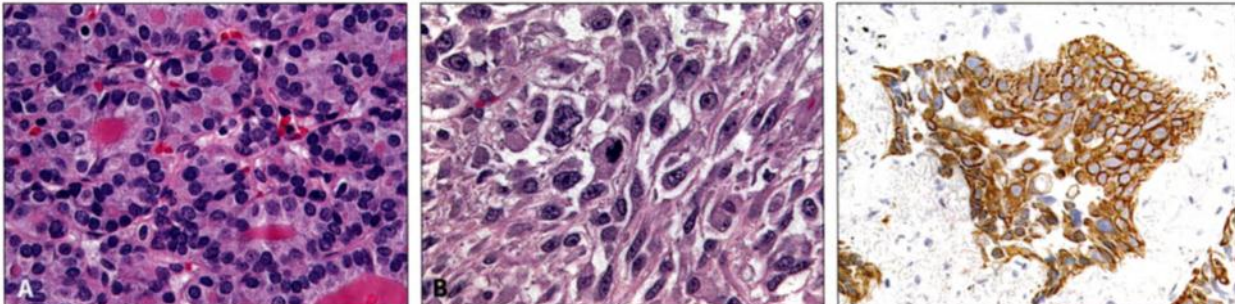
## تطور الورم TUMOR PROGRESSION

### I. الغزو الورمي والانتشار TUMOR INVASION AND SPREAD

- A. تراكم الطفرات يؤدي أخيراً إلى الغزو الورمي والانتشار.
1. الخلايا الورمية الظهارية تتصل ببعضها البعض طبيعياً عبر جزيئات الالتصاق الخلوي (مثال E-Cadherin).
2. نقص التعبير عن E-Cadherin يؤدي إلى انفصال الخلايا المرتبطة ببعضها.
3. الخلايا ترتبط باللامينين وتدمر الغشاء القاعدي (كولاجين نمط 4) عبر الكولاجيناز.
4. الخلايا ترتبط بالفايبرونكتين في المطرس خارج الخلوي وتنتشر موضعياً.
5. الدخول إلى المسافات اللمفاوية أو الوعائية يسمح بحدوث النقائل (انتشار بعيد).

### II. مسارات النقائل ROUTES OF METASTASIS

- A. الانتشار اللمفاوي هو صفة السرطانات Carcinomas
1. الانتشار البدئي يتم إلى عقد النخز اللمفاوي الموضعية (الشكل 3.2)
- B. الانتشار دموي المنشأ هو ميزة للسرطانات وبعض السرطانات carcinomas
1. سرطانة الخلية الكلوية (غالباً تغزو الوريد الكلوي)
2. سرطانة الخلية الكبدية (غالباً تغزو الوريد الكبدي)
3. السرطانة الجريبية للغدة الدرقية
4. السرطانة المشيمائية
- C. تبتدئ كهوف الجسم هو ميزة لسرطانة المبيض، والتي غالباً تشمل البيريتوان. (ظاهرة "تكتل الثرب omental caking" الشكل 3.3)



**الشكل 3.5** تلوين كيميائي نسيجي مناعي **الشكل 3.4** الخصائص النسيجية للتنشؤ. A، ورم غدي جريبي جيد التمايز في الدرق  
 لخلايا ظهارية موسومة بالكيراتين (باللون بني).  
 B، سرطانة كشمية ضعيفة التمايز في الدرق.

## الخصائص السريرية CLINICAL CHARACTERISTICS

### I. التظاهرات السريرية

- A. تميل الأورام الحميدة لأن تكون بطيئة النمو، ذات حدود واضحة، مميزة ومتحركة.
- B. تكون الأورام الخبيثة سريعة النمو عادةً، ذات حدود غير واضحة، مرتشحة ومثبتة بالنسج المحيطة والبنى الموضعية.
- C. تطلب الخزعة أو الاستئصال عموماً قبل أن يصنف الورم إلى حميد أو خبيث بشكل مؤكد.
1. يمكن لبعض الأورام الحميدة أن تنمو بنمط شبيه بالورم الخبيث، ويمكن لبعض الأورام الحميدة أن تنمو بنمط شبيه بالورم الحميد.

### II. التظاهرات النسيجية

- D. الأورام الحميدة تكون جيدة التمايز عادةً (الشكل A3.4). الخصائص تتضمن:
- النمو المنظم
  - نوى موحدة
  - نسبة النوى للسيتوبلازما منخفضة
  - الحد الأدنى من النشاط الانقسامي
  - عدم وجود غزو (للغشاء القاعدي أو النسيج الموضعي)
  - عدم وجود إمكانية للنقائل الورمية
- E. الأورام الخبيثة تكون سيئة التمايز عادةً (كشمية، الشكل B3.4). الخصائص تتضمن:
- نمو غير منظم (فقدان القطبية)
  - تعدد أشكال وفرط انصبغ النوى
  - نسبة النوى للسيتوبلازما مرتفعة
  - نشاط انقسامي عالي مع انقسام فتيلي لا نموذجي
  - الغزو (من خلال الغشاء القاعدي أو إلى داخل النسيج الموضعية)
- F. قابلية تشكل النقائل الورمية هي السمة المميزة للخباثة – الأورام الحميدة لا تشكل نقائل مطلقاً

### الجدول 3.4: الملونات الكيميائية النسيجية المناعية الشائعة وأنواع الخلايا الهدف

نوع النسيج	اللحمة الكيميائية النسيجية المناعية
	الخيوط المتوسطة
الظهارة	الكيراتين
اللحمة المتوسطة	الفيمنتين
العضلة	الديسمين
الدبق العصبي	GFAP
العصبونات	الخيوط العصبية
	أخرى
ظهارة البروستات	PSA
ظهارة الثدي	ER
الخلايا الجريبية الدرقيّة	الغلوبيولين الدرقي
الخلايا العصبية الصماوية (مثال: السرطانة صغيرة الخلايا في الرئة والأورام السرطانية (carcinoid tumors))	الكروموجرانين
ورم الخلايا الميلانينية، ورم شفاني Schwannoma، كثرة خلايا لانغرهانس الناسجة Langerhans cell histiocytosis	S-100

- G. تستخدم الكيمياء النسيجية المناعية لتمييز الأورام التي من الصعب تصنيفها نسيجياً (الشكل 3.5، الجدول 3.4)

### III. واصمات الأورام المصلية SERUM TUMOR MARKERS

- A. البروتينات المحررة من الورم إلى المصل (مثال، PSA).  
 B. مفيدة للتحري، مراقبة الاستجابة للعلاج، ومراقبة النكس.  
 C. تتطلب المستويات المرتفعة خزعة نسيجية لتشخيص السرطانة (مثال: خزعة البروستات مع PSA مرتفع).

### IV. تحديد درجة السرطان GRADING OF CANCER

- A. التقييم المجهرى للتمايز (هذا يعني، ما هو مقدار تشابه السرطان مع النسيج الذي ينمو فيه)؛ مع أخذ الملامح النووية والبنوية بالحسبان.  
 1. جيد التمايز (منخفض الدرجة) – يشابه النسيج الوالدي  
 2. سيء التمايز (عالي الدرجة) – لا يشابه النسيج الوالدي  
 B. مهم لتحديد الإنذار؛ السرطانات جيدة التمايز لها إنذار أفضل من السرطانات سيئة التمايز.

### V. تحديد مراحل السرطان STAGING OF CANCER

- A. تقدير حجم وانتشار السرطان  
 B. عامل هام للإنذار؛ أكثر أهمية من الدرجة  
 C. يُحدد بعد الاستئصال الجراحي النهائي للورم  
 D. يستخدم نظام TNM لتحديد المرحلة  
 1. T – tumor الورم (حجم و/أو عمق الغزو)  
 2. N – nodes الانتشار المجاورة للعقد اللمفاوية ؛ عامل الإنذار الثاني من حيث الأهمية  
 3. M – metastasis النقائل؛ عامل الإنذار الأكثر أهمية على الإطلاق



## مقدمة

## .I الإرقاء Hemostasis

- A. إن سلامة الأوعية الدموية ضرورية لإيصال الدم إلى الأنسجة.  
1. يتم إصلاح أذية جدار الوعاء الدموي عن طريق عملية الإرقاء، والتي تتضمن تشكيل خثرة thrombus (clot) في موقع الأذية الوعائية.
- B. يحدث الإرقاء على مرحلتين: إرقاء أولي وإرقاء ثانوي.  
1. الإرقاء الأولي: يتضمن تشكيل سدادة صفيحية هشة ضعيفة ويتم ذلك عبر التأثير بين الصفيحات وجدار الوعاء.  
2. الإرقاء الثانوي: يتضمن تثبيت السدادة الصفيحية ويتم ذلك عبر شلال التخثر.

## الإرقاء الأولي والاضطرابات النزفية المتعلقة به

## .I الإرقاء الأولي

- A. الخطوة الأولى: حدوث تقبُّص وعائي عابر في الوعاء المتأذي  
1. يتم هذا التقبُّص بتحريض منعكس عصبي وتحرير الإندوتيلين Endothelin من الخلايا البطانية.
- B. الخطوة الثانية: التصاق الصفيحات بسطح الوعاء المتمزق  
1. يرتبط عامل فون ويلبراند Von Willebrand factor (vWf) مع الكولاجين في النسيج تحت البطاني والذي أصبح مكشوفاً.  
2. ترتبط الصفيحات مع عامل فون ويلبراند Vwf عن طريق مستقبل (Glycoprotein 1b) GP1b (receptor).
3. يُشتق عامل فون ويلبراند Vwf من جسيمات ويبل بالاد Weibel-Palade bodies الموجودة في الخلايا البطانية وحببيبات ألفا في الصفيحات.
- C. الخطوة الثالثة: زوال تحبُّب الصفيحات الدموية  
i. التصاق الصفيحات بجدار الوعاء يسبب حدوث تغييرات شكلية في الصفيحات وزوال حبيباتها مع تحرير وسائط مختلفة.  
ii. يتم تحرير ADP من الحبيبات الكثيفة في الصفيحات ويقوم بتحريضها على التعبير عن مستقبل GPIIb/IIIa على سطحها.  
iii. يتم تصنيع الترومبوكسان  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) عن طريق أنزيم Cyclooxygenase (COX) ويتحرر؛ محرِّضاً تكدُّس الصفيحات.
- D. الخطوة الرابعة: تكدُّس الصفيحات  
1. تتكدُّس الصفيحات في موقع الأذية الوعائية عن طريق مستقبلات GPIIb/IIIa باستخدام الفيبرينوجين (من البلازما) كجزيء رابط، مما يؤدي إلى تشكيل السدادة الصفيحية platelet plug.  
2. وهذه السدادة تكون ضعيفة وهشة، لذلك يتم تثبيتها عبر شلال التخثر (عملية الإرقاء الثانوي).

## .II اضطرابات الإرقاء الأولي

- A. تُعزى عادةً إلى وجود شذوذات على مستوى الصفيحات، وتُقسم إلى اضطرابات كمية وكيفية.  
B. تتضمن التظاهرات السريرية حدوث نزوف في الجلد والمخاطيات:

1. أعراض النزوف من المخاطيات: تتضمن الرعاف epistaxis (وهو العرض الأشيع)، نفث الدم hemoptysis، نزوف هضمية، بيلة دموية، وغزارة طمث menorrhagia. كما تحدث نزوف داخل القحف عند النقص الشديد في الصفائح الدموية severe thrombocytopenia.
2. أعراض النزوف الجلدية تتضمن الحَبَرَات petechiae (1-2 مم، الشكل 4.1)، فرغريات purpura (أكبر من 3مم)، كدمات ecchymoses (أكبر من 1سم)، وسهولة التَّكْدُم؛ كما تُعد الحبريات علامة لقلّة الصفائح ولا تُشاهد عادةً في الاضطرابات الكيفية.
- C. تتضمن الدراسات المخبرية المفيدة:
  1. تعداد الصفائح: التعداد الطبيعي 150-400 ألف/ميكروتر؛ عندما يصبح التعداد أقل من 50 ألف/ميكروتر تظهر الأعراض.
  2. زمن النزف: الطبيعي 2-7 دقائق؛ ويتطاول بوجود الاضطرابات الكمية والكيفية للصفائح.
  3. اللطاخة الدموية: تُستخدم لتحري عدد وحجم الصفائح.
  4. خزعة نقي العظم: تُستخدم لتحري الخلايا النوّاءة، والتي تُنتج الصفائح.

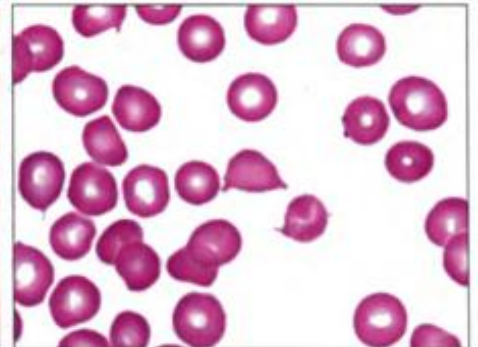
## II. فرغية قلة الصفائح المناعية (ITP)

- A. تتمثل بإنتاج مناعي ذاتي لأضداد من نمط IgG موجهة لهجومه مستضدات الصفائح الدموية (ومن هذه المستضدات مستقبلات GPIIb/IIIa مثلاً).
  1. وهي السبب الأكثر شيوعاً لقلّة الصفائح لدى الأطفال والبالغين.
  - B. تنتج الأضداد الذاتية من قِبَل الخلايا البلازمية في الطحال.
  - C. يتم استهلاك (بلعمة) الصفائح المرتبطة مع هذه الأضداد الذاتية من قِبَل البالعات الكبيرة في الطحال مما يؤدي إلى نقص تعداد الصفائح.
  - D. تُقسم فرغية قلة الصفائح المناعية ITP إلى شكلين: حاد ومزمن.
    1. الشكل الحاد يظهر عند الأطفال بعد عدّة أسابيع من التعرّض لخمج فيروسي أو التمنيع ضد فيروس معين، وهو محدود ذاتياً self-limited حيث يحدث الشفاء عادةً خلال أسابيع من ظهوره.
    2. الشكل المزمن يظهر لدى البالغين، عادةً النساء في سن الإنجاب. ويمكن أن يكون أولياً أو ثانوياً (كما في الذئبة الحمامية الجهازية SLE على سبيل المثال). كما يمكن أن يُسبب نقص صفائح قصير الأمد لدى الجنين لأن الأضداد IgG تستطيع عبور المشيمة.
  - E. الموجودات المخبرية تتضمن:
    1. نقص تعداد الصفائح، عادةً أقل من 50 ألف/ميكروتر.
    2. زمن البروترومبين PT وزمن الترومبوبلاستين الجزئي PTT طبيعي، لأن عوامل التخثر لا تتأثر بهذا المرض.
    3. ارتفاع تعداد الخلايا النوّاءة في خزعة نقي العظم.
  - F. العلاج الأولي يكون بالكورتيكوستيروئيدات. يستجيب الأطفال بشكل جيد، أما البالغين فيمكن أن تظهر لديهم استجابة مبكرة لكنهم معرضون للنكس
    - i. تستخدم المعالجة بالغلوبيولينات المناعية الوريدية Intravenous immunoglobulins (IVIg) لزيادة تعداد الصفائح في حالات النزف العرّضي، ولكن تأثيرها قصير الأمد.
    - ii. استئصال الطحال يحد من المصدر الأولي للأضداد وموقع تدمير الصفائح (ويتم اللجوء إليه في الحالات المستعصية).

## III. فقر الدم الانحلالي الناجم عن اعتلال الشعيرات

- A. يتمثل بتشكّل غير طبيعي (مرّضي) لخثرات مكروية في الأوعية الدقيقة.

1. تُستهلك الصفائح نتيجة تشكيل الخثرات المكروية.
  2. تتمزق الكريات الحمراء أثناء عبورها للخثرات المكروية، مما يؤدي إلى فقر دم انحلاي مع تشكيل فصيمات كروية schistocytes (أي قطع من الكريات الحمراء المتمزقة وتسمى أيضاً خلايا خُودية). (الشكل 4.2)
- B.** تُشاهد هذه الحالة عند الإصابة بالفرفرية قليلة الصفائح الخثرية Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) ومتلازمة انحلال الدم اليوريمية Hemolytic uremic syndrome (HUS).
- C.** تنتج الفرفرية قليلة الصفائح الخثرية TTP عن نقص في أنزيم ADAMTS13، ففي الحالات الطبيعية يقوم هذا الأنزيم بشطر عامل فون ويلبراند vWf عديد القسيمات multimers إلى أحاديات قسيم monomers أصغر فيساهم في التدرك النهائي لهذا العامل.
1. عديدات القسيم الكبيرة والغير مشطورة تؤدي إلى التصاق غير طبيعي (شاذ) للصفائح متسببة في إحداث خثرات مكروية
  2. نقص ADAMTS13 يعود عادةً لوجود أضرار ذاتية مكتسبة، تُشاهد بشكل أكثر شيوعاً عند الإناث البالغات
- D.** متلازمة انحلال الدم اليوريمية (HUS): تعود إلى أذية بطانة الأوعية الدموية بواسطة أدوية أو إنتان
1. تُشاهد بشكل كلاسيكي عند الأطفال المصابين بالزُحار الناتج عن الإشريكية القولونية (E coli O157:H7) حيث يُصابون بها عند أكل اللحم غير المطبوخ جيداً
  2. ذيفان الإشريكية القولونية Verotoxin يؤدي خلايا بطانة الأوعية مؤدياً إلى تشكّل خثرات صفيفية مكروية.
- E.** تتضمن الموجودات السريرية (في HUS و TTP):
1. نزف جلدي ومخاطي (نزف في الجلد والمخاطيات)
  2. فقر الدم الانحلاي الناتج عن اعتلال الشعيرات
  3. حمّى
  4. قصور كلوي (أكثر شيوعاً في HUS) - خثرات ضمن الأوعية في الكلية.
  5. شذوذات في الجهاز العصبي المركزي CNC (أكثر شيوعاً في TTP) - خثرات ضمن الأوعية في الجهاز العصبي المركزي
- F.** تتضمن الموجودات المخبرية:
1. نقص في الصفائح مع ارتفاع في زمن النزف
  2. PT\PTT طبيعي (شلال التخثر لم يتفعل)
  3. فقر دم مترافق مع فصيمات كروية schistocytes
  4. ارتفاع بعدد الخلايا النواءة في خزعة نقي العظام
- G.** المعالجة تتضمن فصادة البلازما Plasmapheresis ومعالجة بالستيروئيدات القشرية خصوصاً في TTP



الشكل 4.1 حبرات في الجلد

الشكل 4.2 الفصيمات الكروية (الخلايا الخودية)

## ii. اضطرابات الصفائح النوعية:

- A. متلازمة برنارد-سولير (Bernard-Soulier syndrome): سببها عيب وراثي في المستقبل GPIb يؤدي إلى حدوث خلل في التصاق الصفائح
1. تُظهر مسحة الدم نقص معتدل في عدد الصفائح، مع وجود صفائح متضخمة
- B. وهن الصفائح لغلانتسمان (Glanzmann thrombasthenia) يعود لوجود عيب وراثي في المستقبل GPIIb\GPIIIa، يؤدي إلى حدوث خلل في تجمع الصفائح.
- C. الأسبرين يُعطّل بشكل غير عكوس أنزيمات الأكسدة الحلقية cyclooxygenase، مما يؤدي إلى نقص في الـ TXA2 فينتج عنه خلل في تجمع الصفائح
- D. فرط اليوريا في الدم (تبولن الدم Uremia) يُعطّل وظيفة الصفائح، حيث يحدث الخلل في كل من التصاق وتجمع الصفائح

## الإرقاء الثانوي والأذيات المتعلقة به

### i. الإرقاء الثانوي:

- A. تتشبت سداة الصفائح الضعيفة بواسطة شلال التخثر
1. شلال التخثر يولد الثرومبين والذي بدوره يحول الفبرينوجين الموجود في سداة الصفائح إلى فيبرين.
2. ثم عبر الربط التصالبي لخيوط الفيبرين، تنتج خثرة فيبرين-صفائح ثابتة (مستقرة)
- B. يتم إنتاج العوامل الموجودة في شلال التخثر من قبل الكبد بشكل غير مُفعل ويتطلب تفعيلها
1. التعرض إلى مادة مُفَعلة
- i. الثرمبوبلاستين النسيجي (tissue thromboplastin) يفعّل العامل VII (السييل الخارجي)
- ii. الكولاجين تحت البطاني (في الطبقة تحت البطانية) يفعّل العامل XII (السييل الداخلي)
2. السطح الفوسفوليبيدي للصفائح
3. الكالسيوم (المستمد من الحبيبات الكثيفة في الصفائح)

### ii. اضطرابات الإرقاء الثانوي:

- A. تعود عادةً إلى وجود شذوذات في عوامل التخثر
- B. تتضمن التظاهرات السريرية نزف في الأنسجة العميقة ضمن العضلات والمفاصل (تدمي المفصل hemarthrosis) وعودة النزف بعد الإجراءات الجراحية (مثل: عمليات الختان، خلع ضرس العقل).
- C. الدراسات المخبرية تتضمن:
1. زمن البروثرومبين (PT) - يقيس السبيل الخارجي (العامل VII) والمشارك (العوامل II, V, X, والفبرينوجين) لشلال التخثر.
2. زمن الثرمبوبلاستين الجزئي (PTT) - يقيس السبيل الداخلي (العوامل VIII, IX, XI, XII) والمشارك (العوامل II, V, X, والفبرينوجين) لشلال التخثر

### iii. الناعور A (Hemophilia A)

- A. خلل وراثي في العامل VIII
1. متنتحي مرتبط بالصبغي-X (يصيب الذكور غالباً)
2. يمكن أن يظهر من طفرات جديدة بدون وجود تاريخ عائلي
- B. يتظاهر بنزف في الأنسجة العميقة، المفاصل، وبعد العمليات الجراحية
1. تعتمد شدة الأعراض السريرية على درجة الخلل الوراثي

C. تتضمن الموجودات المخبرية

1. PTT مرتفع، PT طبيعي

2. نقص في العامل VIII

3. تعداد صفيحات طبيعي وزمن نرف طبيعي

D. تتضمن المعالجة إعطاء العامل VIII المأشوب recombinant FVIII

#### .IV الناعور B (داء كريسميس Christmas Disease)

A. خلل وراثي في العامل IX

1. مشابه للناعور A باستثناء أن مستويات العامل IX هي التي تنخفض بدلاً من العامل VIII

#### .V مُثَبِّط عوامل التخثر Coagulation factor inhibitor

A. أضرار مكتسبة تهاجم عوامل التخثر مسببة أذية في وظائفها، أضرار العامل VIII هي الأكثر شيوعاً.

1. الموجودات السريرية والمخبرية مشابهة لتلك الموجودة في الناعور A.

2. لا يُصلح ال PTT عند خلط البلازما الطبيعية مع بلازما المريض (دراسة عن طريق المزج Mixing study) يعود ذلك إلى وجود المُثَبِّط، PTT يُصلح في الناعور A

#### .VI داء فون ويلبراند Von Willebrand disease

A. خلل وراثي في عامل فون ويلبراند

1. أكثر اضطرابات التخثر الموروثة شيوعاً

B. يتواجد العديد من تحت الأنماط (نميطات) لهذا الداء، والتي تسبب عيوب كمية ونوعية، النمط الأكثر شيوعاً هو النمط الجسدي المسيطر المترافق مع انخفاض في مستويات العامل فون ويلبراند vWF

C. يتظاهر بنزوف جلدية ومخاطية معتدلة، المستويات المنخفضة من vWF تُضعف التصاق الصفيحات

D. تتضمن الموجودات المخبرية

1. ارتفاع زمن النرف

2. ارتفاع PTT، PT طبيعي، انخفاض العمر النصفى للعامل VIII (العامل فون ويلبراند بالحالة الطبيعية يُثَبِّت العامل VIII)، ولكن لا يحدث عادةً نرف في الأنسجة العميقة والمفاصل وبعد العمليات الجراحية.

3. اختبار ريستوسيتين ristocetin غير طبيعي - يُحرّض الريستوسيتين ارتصاص الصفيحات عن طريق التسبب بارتباط vWF مع GPIIb في الصفيحات، نقص vWF - خلل في الارتصاص - اختبار غير طبيعي

E. تتم المعالجة باستخدام desmopressin (مُضاهي Analog للـ ADH) والذي يزيد تحرير vWF من جسيمات وييل بالاد Weibel-Palade bodies في الخلايا البطانية.

#### .VII عوز فيتامين K

A. يُعطل عمل العديد من عوامل التخثر

1. يُفعل الفيتامين K بواسطة مُرجعة الإيبوكسيد epoxide reductase في الكبد.

2. فيتامين K المُفعل يقوم بإضافة زمرة الكربوكسيل إلى ذرة الكربون غاما gamma carboxylation للعوامل (II, VII, IX, X) والبروتينات C و S<sub>0</sub> ; هذه العملية ضرورية لتستطيع هذه العوامل أن تقوم بوظيفتها.

B. يحدث هذا النقص عند



1. الأطفال المولودون حديثاً — نتيجة لقلّة استعمار البكتيريا لجهازهم الهضمي والتي تقوم بتصنيع الفيتامين K بشكل طبيعي؛ ولذلك تُعطى "عند الولادة" حقن الفيتامين ك بشكل وقائي لجميع المولودين حديثاً منعاً لإصابتهم بمرض نزفي.
2. المعالجة طويلة الأمد بالصادات الحيوية — تقتل البكتيريا المنتجة للفيتامين K والموجودة في السبيل الهضمي.
3. سوء الامتصاص — يؤدي إلى عوز في الفيتامينات المنحلة بالدم، منها الفيتامين K.

### VIII. أسباب أخرى للإرقاء الثانوي غير الطبيعي:

- A. الفشل الكبدي — يؤدي إلى نقص في إنتاج عوامل التخثر ونقص في تفعيل الفيتامين ك من قبل مُرجعة الإيبوكسيد epoxide reductase؛ يتم متابعة تأثير الفشل الكبدي على عملية التخثر بواسطة تحري زمن البروثروميين PT.
- B. نقل الدم بكميات كبيرة — يخفف تركيز عوامل التخثر، مما يؤدي إلى عوز نسبي فيها.

### اضطرابات أخرى متعلقة بالخثار

#### I. نقص الصفائح المحرّض بالهيبارين Heparin-induced thrombocytopenia:

- A. تخرب الصفائح يحدث بشكل ثانوي نتيجة المعالجة بالهيبارين.
- B. قد تقوم قطع من الصفائح المتخرّبة بتفعيل الصفائح المتبقية، مما يؤدي إلى حدوث الخثار.

#### II. التخثر المنتشر داخل الأوعية Disseminated intravascular coagulation:

##### A. تفعيل لشلال التخثر بشكل مرضي

1. تؤدي الخثرات المكروية المنتشرة بشكل واسع إلى حدوث نقص تروية واحتشاء.
2. استهلاك الصفائح وعوامل التخثر يؤدي لحدوث نزوف خصوصاً من مواقع السحب والحقن الوريدي IV sites والسطوح المخاطية (نزف من فتحات الجسم).
- B. يحدث "دائماً تقريباً" بشكل ثانوي لأمراض أخرى منها:
  1. مضاعفات الولادة — الثرومبوبلاستين النسيجي الموجود في السائل الأمينوسي يفعل حدوث التخثر.
  2. الانتانات (خصوصاً بالإشريكية الكولونية والنييسيرية السحائية) — الذيفانات الداخلية الموجودة في جدار البكتيريا والسابتوكينات (مثل عامل النخر الورمي TNF والانترولوكين 1 IL-1) يحرضان الخلايا البطانية على صنع العامل النسيجي.
  3. السرطانات الغدية — الموسين يفعل حدوث التخثر.
  4. ابيضاض سلائف النقويات الحاد Acute promyelocytic leukemia — الحبيبات الأولية تفعل حدوث التخثر.
  5. لدغة الأفعى الصّالة (المجلّلة) rattlesnake — السم يفعل حدوث التخثر.
- C. الموجودات المخبرية تتضمن
  1. انخفاض عدد الصفائح.
  2. تناول زمن البروثروميين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي.
  3. انخفاض مولد الفبرين fibrinogen.
  4. فقر دم انحلاي ناجم عن اعتلال الشعيرات Microangiopathic hemolytic anemia
  5. ارتفاع منتجات شطر الفبرين، خصوصاً المثنوي D-Dimer
- A. كشف ارتفاع المثنوي د هو أفضل اختبار مسحي من أجل التحري عن التخثر المنتشر داخل الأوعية.

- ii. ينتج المثنوي د من شطر الفبرين المرتبط، تصالبياً cross-linked fibrin ; المثنوي د لا ينتج عن شطر مولد الفبرين.
- D. تتضمن المعالجة تحديد السبب المستبطن ونقل منتجات الدم والرُسابة البرديّة cryoprecipitate (تتضمن عوامل التخثر) عند الضرورة.

### III. اضطرابات تحلل الفبرين Disorders of fibrinolysis:

- A. انحلال الفبرين الطبيعي يزيل الخثرة بعد شفاء الوعاء المتضرر.
1. مُفَعَّل مولد البلازمين النسيجي Tissue plasminogen activator (tPA) يحوّل مولد البلازمين إلى بلازمين.
  2. يقوم البلازمين بشطر الفبرين ومولد فبرين المصل serum fibrinogen، يُحطّم عوامل التخثر ويمنع تجمّع الصفائح.
  3. مضاد البلازمين الفا 2-antiplasmin  $\alpha$  يُثبّط البلازمين.
- B. اضطرابات تحلل الفبرين تعود إلى التفعيل الزائد للبلازمين مما يؤدي إلى حدوث شطر زائد لمولد فبرين المصل. تتضمن الأمثلة
1. الاستئصال الكامل للبروستات — يتحرّر اليوروكيناز urokinase والذي يفعل البلازمين.
  2. تشمّع الكبد — ينقص إنتاج مضاد البلازمين الفا 2-antiplasmin  $\alpha$ .
- C. يتظاهر بزيادة احتمالية حدوث النزف (يمثل التخثر المنتشر داخل الأوعية).
- D. الموجودات المخبرية تتضمن
1. تطاول زمن البروثرومبين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي — البلازمين يدمّر عوامل التخثر.
  2. ارتفاع زمن النزف مع تعداد صفائح طبيعي — البلازمين يمنع تجمّع الصفائح.
  3. ازدياد منتجات شطر مولد الفبرين من دون المثنوي دي — ينحل مولد فبرين المصل؛ على أية حال، لا يتشكل المثنوي دي بسبب غياب خثرة الفبرين.
- E. يتم العلاج باستخدام حمض الأمينوكابروييك aminocaproic acid والذي يمنع تفعيل مولد البلازمين.

### II. الخثار Thrombosis

- I. مفاهيم أساسية
- A. تشكّل مرضي لجلطة دموية داخل الأوعية (خثرة)
1. يمكن أن يحدث في شريان أو وريد.
  2. أشيع مكان لحدوثه هو الأوردة العميقة (Deep vein thrombosis (DVT) للقدم أسفل الركبة.
- B. يتظاهر ب (1) خطوط زاهان lines of Zahn (طبقات متعاقبة من تتالي الصفائح/الفبرين وكريات الدم الحمراء، الشكل 4.3) و (2) الارتباط إلى جدار الوعاء.
1. كلا السمتين السابقتين يميّزان الخثرة عن الجلطة التالية للموت.
- C. ثلاث عوامل خطر رئيسية تزيد من حدوث الخثار هي (1) الاضطراب في تدفق الدم و (2) أذية الخلايا البطانية و (3) وجود حالة من زيادة احتمالية حدوث التخثر Hypercoagulable state (ثالوث فيرخوف)

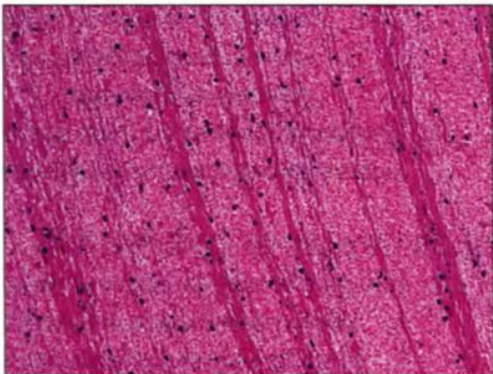
### II. الاضطراب في جريان الدم الطبيعي Disruption in normal blood flow

- A. الركودة والاضطراب في تدفق الدم يزيدان من خطر حدوث الخثار.
1. تدفق الدم الطبيعي مستمر وصفائحي؛ مما يبقي الصفائح وعوامل التخثر مبعثرة وغير فعّالة.
- B. الأمثلة تتضمن
1. تثبيت الكسور Immobilization — يزداد خطر حدوث الخثار الوريدي العميق.
  2. خلل في عمل جدار "عضلة" القلب (كما في اضطراب النظم أو احتشاء العضلة القلبية).

## 3. أمّ الدم Aneurysm

## .III أذية الخلايا البطانية Endothelial cell damage

- A. أذية الخلايا البطانية تُعطل دورها في الحماية، رافعةً من خطر حدوث الخُثار.
- B. الخلايا البطانية تمنع حدوث الخُثار بواسطة عدّة آليات:
1. تمنع التعرض للكولاجين الموجود تحت البطانة وللعوامل النسيجية المستبطنة
  2. إنتاج البروستاسيكلين (PGI<sub>2</sub>) وأكسيد النترريك NO — تساهم في التوسع الوعائي ومنع تجمّع الصفائح.
  3. تفرز مواد مشابهة للهيبارين تزيد من مضاد الثرومبين III (ATIII) antithrombin III، والذي يعطل الثرومبين وعوامل التخثر
  4. تفرز مفعّل مولد البلازمين النسيجي (tPA) tissue plasminogen activator — يحوّل مولد البلازمين إلى بلازمين، الذي (1) يشطر الليفين fibrin ومولد ليفين المصل serum fibrinogen، (2) يحطّم عوامل التخثر، و (3) يعيق تجمّع الصفائح
  5. يفرز ثرومبوموديولين thrombomodulin — يعيد توجيه الثرومبين ليفعلّ البروتين C، والذي بدوره يعطلّ العوامل V و VIII
- C. أسباب تضرر الخلايا البطانية تتضمن التصلّب العصيدي atherosclerosis، التهاب الأوعية vasculitis، ومستويات عالية من الحمض الأميني هوموسيستين homocysteine.
1. عوز الفيتامين B12 والفولات (B9) يسبب ارتفاع معتدل بمستويات الهوموسيستين، مما يزيد من خطر الخُثار.
    - i. يدور حمض الفوليك (رباعي هيدرو الفولات tetrahydrofolate، THF) بشكل مثيل-رباعي هيدرو الفولات في المصل methyl-THF.
    - ii. ينتقل المثيل إلى الكوبالامين (فيتامين B12)، سامحاً للـ THF بالمشاركة في تصنيع خلايا الدم.
    - iii. ينقل الكوبالامين المثيل إلى الهوموسيستين محولاً إياه إلى ميثيونين methionine.
    - iv. يقود نقصان الفيتامين B12 أو الفولات (B9) إلى نقصان تحوّل الهوموسيستين إلى ميثيونين مما يسبب تراكم الهوموسيستين.
  2. عوز أنزيم مخلّق السيستاثيونين بيتا (CBS) cystathionine beta synthase ينجم عنه ارتفاع بمستويات الهوموسيستين مترافقاً ببيلة هوموسيستين homocystinuria.
    - i. يحوّل الـ CBS الهوموسيستين إلى سيستاثيونين؛ عوز الأنزيم يقود إلى تراكم الهوموسيستين
    - ii. مُميّز بخُثار الأوعية، تخلف عقلي، انزياح العدسة dislocation، وأصابع طويلة ونحيلة.



الشكل 4.3 خطوط زاهان المتمثلة بتعاقب طبقات من الصفائح/الفبرين و كريات الدم الحمراء.

.IV

**حالة زيادة احتمالية حدوث التخثر HYPERCOAGULABLE STATE**

- A. تحدث نتيجة فرط البروتينات المحفزة للتخثر procoagulant proteins أو أن تكون البروتينات المضادة للتخثر معيبة; يمكن أن تكون موروثية أو مكتسبة
- B. العرض الكلاسيكي هو DVTs متكررة أو DVT في سن صغيرة.
1. يحدث عادةً في الأوردة العميقة في القدم; قد يحدث بمناطق أخرى تشمل الأوردة الكبدية والمخية.
- C. يُنقص عوز البروتين C أو S (سائد جسي autosomal dominant) التلقيح الراجع السلبي على شلال التخثر.
1. يُعطل البروتين C و S عادةً العوامل V و VIII.
2. زيادة الخطر لحدوث تنخر في الجلد ناتج عن استخدام الوارفارين warfarin
- i. ينتج عن المرحلة البدئية من المعالجة بالوارفارين عوز مؤقت بالبروتينات C و S (لكون عمرهم النصفى هو الأقصر) مقارنةً بالعوامل II, VII, IX, و X
- ii. بحالة وجود سابق لعوز في البروتينات C أو S, ستزداد شدة هذا العوز عند البدء بالمعالجة بالوارفارين مما يزيد من خطر الخثار، خاصةً في الجلد.
- D. يُعد العامل V لايدن Factor V Leiden شكل طافر من العامل V بافتقاره لموقع الشطر الضروري لتعطيل هذا العامل من قبل البروتينات C و S.
1. أشيع سبب وراثي لحدوث حالة زيادة احتمالية حدوث التخثر
- E. يُعد البروثرومبين 20210A 20210A طفرة نقطية موروثية في البروثرومبين، تؤدي إلى زيادة في التعبير الجيني عنه.
1. تسبب زيادة البروثرومبين زيادة الثرومبين، محرصةً تشكّل الخثرة.
- F. يُنقص عوز مضاد الثرومبين ATIII III من دور الجزيئات المشابهة للهيبارين "المُنتجة من البطانة" بالحماية، مزيداً خطورة تشكّل الخثرة.
1. عادةً تُفعل الجزيئات المشابهة للهيبارين مضاد الثرومبين III، الذي يُعطل الثرومبين وعوامل التخثر.
2. في عوز الـATIII، لا يرتفع زمن الثرومبوبلاستين الجزئي بجرعات الهيبارين المعيارية.
- i. يعمل الهيبارين الدوائي عن طريق ربط وتفعيل ATIII.
- ii. الجرعات عالية من الهيبارين تفعل الكمية المحدودة من ATIII ; ثم يُعطى الكومادين Coumadin للمحافظة على حالة مضادة للتخثر Anticoagulated state.
- G. ترتبط موانع الحمل الفموية بزيادة احتمالية حدوث التخثر
1. يحرص الاستروجين الإنتاج الزائد لعوامل التخثر، مما يؤدي إلى زيادة خطر حدوث الخثار.

**الانصمام EMBOLISM**

.I

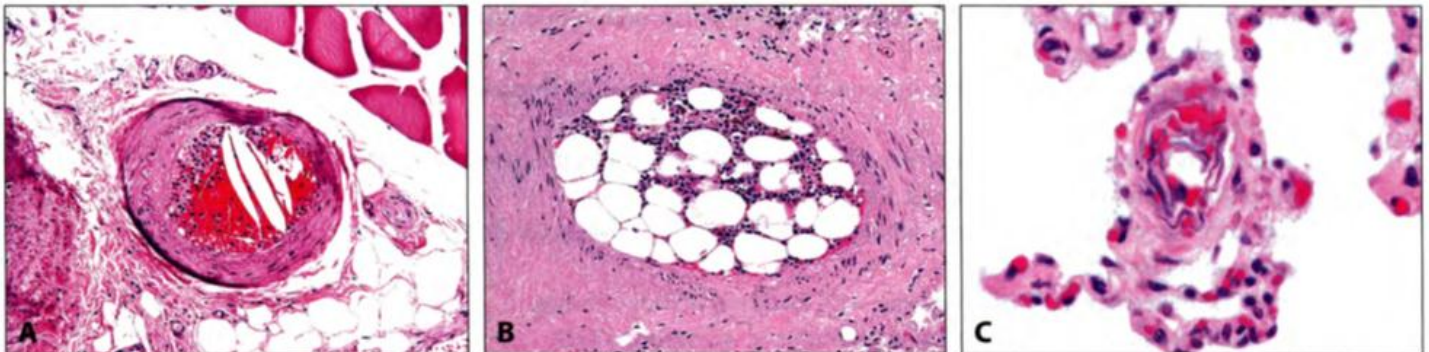
**مبادئ أساسية**

- A. عبارة عن كتلة داخل وعائية تتحرك وتسبب انسداد على مسار الأوعية; تعتمد الأعراض على الوعاء المتأثر.
- B. تحدث صمة خثرية thromboembolus بسبب خثرة أزيحت من مكانها; أشيع نمط من الصمة (<95%)
- C. تحدث الصمة التصليبية العصيدية Atherosclerotic embolus بسبب لويحة عصيدية أزيحت من مكانها.
1. تتميز بوجود شقوق الكوليسترول في الصمة (صورة. 4.4A).
- D. ترتبط الصمة الشحمية بكسور العظم، تحديداً العظام الطويلة، ورضوض الأنسجة الرخوة.

1. تتطور بينما الكسر لا يزال موجوداً أو بعد فترة قصيرة من الشفاء.
2. تتميز بوجود زلة تنفسية (شحم، غالباً مع عناصر نقي العظم، يُشاهد ضمن الأوعية الرئوية، صورة. 4.4B) وحبرات على الجلد المغطى للمصدر
- E. تشاهد الصمة الغازية بشكل كلاسيكي في مَرَضُ تَخْفِيفِ الضَّغَطِ (داءُ الغُوَّاصِ) decompression sickness.
1. يتجمّع النيتروجين خارج الدم نتيجة الصعود السريع من قبل الغطاس.
2. يُبدي آلام عضلية ومفصلية (يُحني ظهره bends) وأعراض تنفسية (يختنق chokes).
3. تتميز الحالة المزمنة (داء كايسون Caisson disease) بتنخر اقناري متعدد البؤر في العظم.
4. يمكن أيضاً أن تحدث الصمة الغازية خلال جراحة بتنظير البطن laparoscopic surgery (يتم ضخ الهواء إلى داخل البطن).
- F. تدخل صمة السائل الأمنيوسي إلى دوران الأمّ خلال المخاض أو الولادة
1. تبدي ضيق في النُفَس، أعراض عصبية، وتختثر منتشر داخل الأوعية (بسبب الطبيعة المُخَثِّرة للسائل الأمنيوسي)
2. تتميز بوجود خلايا حرشفية وبقايا (حُطام) كيراتين، من الجلد الجنيني، في الصمة (صورة. 4.4C)

## II. انصمام رئوي (PE) PULMONARY EMBOLISM

- A. عادةً بسبب صمة خثرية؛ المصدر الأشيع هو خثرة وريدية عميقة (DVT) deep venous thrombus في الأطراف السفلية، عادةً تشمل الأوردة الفخذية، الحرقفية، أو المأبضية.
- B. غالباً ما تكون صامته سريرياً بسبب (1) تملك الرئة تروية دموية ثنائية (عبر الشرايين الرئوية والقصبية) و (2) الصمة تكون عادةً صغيرة (تنحل بشكل ذاتي)
- C. يحدث احتشاء رئوي عندما ينسد شريان كبير أو متوسط الحجم عند مرضى لديهم مشاكل قلبية-رئوية سابقة؛ فقط 10٪ من الصمات الرئوية تسبب احتشاء.
1. يُبدي ضيقاً في النُفَس، نفث دموي، ألم صدري جنبي، انصباب جنب
2. صورة تهوية-تروية V/Q للرئة تُظهر عدم توافق؛ التروية ليست طبيعية.
3. تُظهر صورة الطبقي المحوري المأخوذة بشكل حلزوني نقصاً في الامتلاء الوعائي بالرئة.
4. يُفيد إجراء تصوير دوبلر فوق صوتي للأطراف السفلية بكشف ال DVT (خثرة وريدية عميقة)
5. يرتفع المثنوي D-Dimer.
6. يُظهر الفحص العياني احتشاء نزفي، وتدي الشكل.
- D. يحدث الموت المفاجئ بصمة سرجية كبيرة تسد كلا الشرياني الرئويين الأيمن والأيسر أو انسداد كبير في شريان رئوي كبير (صورة. 4.5)؛ يحدث الموت بسبب تفارق ميكانيكي كهربائي.



الشكل 4.4 صفات A، صفة تصلبية عصيدية مميزة بشقوق الكولسترول. B، صفة شحم مع عناصر نقي العظم. C، صفة سائل أمينيوسي مع خلايا حرشفية وبقايا كيراتين من الجلد الجنيني. (A, Courtesy of Professor A. Garfia. C, Courtesy of Shakuntala Teas, MD)



**III. الصمة الجهازية SYSTEMIC EMBOLISM**

- A. تحدث عادةً بسبب صمة خثرية
- B. غالباً ما تأتي من القلب الأيسر
- C. تنتقل عبر الدوران الجهازية لتسد الجريان إلى الأعضاء، أكثر شيوعاً في الأطراف السفلية



الشكل 4.5 صمة سرجية في شريان رئوي.  
(Courtesy of Yale Rosen, MD)

## فريق العصيونات التطوعي



